[DESCRIPCIÓN]

[Título de la invención] COMPUESTO CÍCLICO QUE TIENE ACCIÓN INHIBITORIA SELECTIVA SOBRE KRAS POR ENCIMA DE HRAS Y NRAS

[Campo de la técnica]

[0001]

La presente invención, en un aspecto, se refiere a compuestos cíclicos.

[Antecedentes de la técnica]

[0002]

RAS es una proteína que pertenece a la pequeña familia de las trifosfatasas de guanosina (GTPasas), de las que se conocen KRAS, NRAS y HRAS. RAS se encuentra en un estado activo o inactivo según si está ligada al trifosfato de guanosina (GTP) o al difosfato de guanosina (GDP). Se activa con la reacción de intercambio de GDP a GTP llevada a cabo por los GEF (factores de intercambio de nucleótidos de guanina) y se inactiva con la reacción de hidrólisis de GTP llevada a cabo por las GAP (proteínas que activan la GTPasa) (NPL 1). La RAS activada induce la proliferación, la supervivencia y la diferenciación celular mediante activación de diversas señales secuencia abajo en la vía de MAPK, la vía de PI3K/Akt, la vía RAL, entre otras; y la activación constitutiva de RAS desempeñan un papel importante en la evolución y la progresión del cáncer. En el caso del cáncer, se sabe que la vía RAS-RAF-MEK-ERK se activa mediante activación de una señal secuencia arriba de RAS, la activación constitutiva de RAS y/o la activación de las mutaciones de RAS (NPL 2). Se han encontrado estas mutaciones activadoras de RAS en muchos tipos de cáncer. G12, G13 y Q61 se conocen como puntos calientes de la mutación RAS y G12 se suele encontrar mutado en KRAS y Q61 NRAS. Estas mutaciones también se conocen por estar asociadas con el pronóstico de los pacientes (NPL 3).

[0003]

Mientras tanto, cuando se trata de acceder a una diana difícil, por ejemplo, la inhibición de una interacción proteína-proteína, las moléculas medianas (con un peso molecular de 500 a 2000 g/mol) pueden ser superiores a los compuestos de bajo peso molecular. Además, las moléculas medianas pueden ser superiores a los anticuerpos en cuanto a que pueden migrar a las células. De las moléculas medianas con actividad biológica, los fármacos peptídicos son especies moleculares de gran valor, y ya están disponibles en el mercado más de 40 fármacos peptídicos (NPL 4). Los ejemplos más representativos de esos fármacos peptídicos incluyen la ciclosporina A y la polimixina B, que son

péptidos que contienen algunos aminoácidos no naturales. Un aminoácido no natural se refiere a un aminoácido que no está codificado de forma natural en el mRNA. Es muy interesante que los aminoácidos no naturales se encuentren en la ciclosporina A y la polimixina B que se producen de forma natural.

[0004]

Desde el descubrimiento de la utilidad farmacéutica de los péptidos naturales, son objeto de atención los péptidos que tienen actividad farmacológica y bioabsorbibilidad y se han investigado en forma activa los que tienen un peso molecular de alrededor de 500 a 2000 g/mol (NPL 5).

[0005]

Existe un informe sobre las condiciones necesarias para que los péptidos de peso molecular medio tengan una mayor permeabilidad de la membrana y estabilidad metabólica, lo que puede contribuir a mejorar su biocinética (condiciones necesarias para satisfacer la semejanza a fármacos) (PTL 1).

[0006]

Además, en cuanto a las condiciones que pueden contribuir a mejorar la biocinética de los péptidos de peso molecular medio, se han mostrado las condiciones necesarias para que los péptidos cíclicos satisfagan la semejanza a fármacos (PTL 2).

[0007]

Se han encontrado péptidos que se unen a RAS, y se ha estudiado el sitio de unión entre un péptido cíclico y RAS mediante un análisis radiográfico estructural (NPL 6, NPL 7 y NPL 8). También se han encontrado péptidos cíclicos que evidentemente inhiben la unión entre RAS y la proteína SOS (*Son of Sevenless*) (PTL 3). Además, en un ensayo de competencia de la unión con RAS se sugiere que algunos péptidos cíclicos inhiben la unión entre un compuesto particular y RAS (PTL 4).

[Lista de citas]

[Bibliografía de patentes]

[0008]

[PTL 1] WO 2013/100132

[PTL 2] WO 2018/225864

[PTL 3] WO 2012/122059

[PTL 4] WO 2017/181061

[Bibliografía que no es de patentes]

[0009]

[NPL 1] Nat. Rev. Drug Discov. 2014 Nov;13(11):828-851.

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

[Síntesis de la invención]

[Problema de la técnica]

[0010]

La presente invención se refiere a compuestos cíclicos eficaces para el cáncer con mutaciones en RAS, y aminoácidos no naturales y compuestos peptídicos útiles para la producción de estos.

PTL 1 y PTL 2 describen péptidos farmacosímiles, pero no describen un péptido que tenga un efecto antitumoral en cánceres, incluido el cáncer con mutaciones RAS.

PTL 3 describe la inhibición de la unión entre RAS y SOS, y PTL 4 describe un péptido que compite con un compuesto que se une a RAS. Sin embargo, ninguno de estos documentos muestra acción farmacológica, en particular acción sobre las células tumorales. Estos documentos tampoco describen péptidos farmacosímiles.

[0011]

La NPL 1 muestra en detalle la relación entre RAS y el cáncer. En este documento se describen las moléculas que se unen a RAS. Aunque se ha demostrado su eficacia en estudios preclínicos, ningún compuesto demostró ser eficaz como fármaco en particular contra en el cáncer con mutaciones en RAS. Además, no se da a conocer ningún péptido cíclico farmacosímil.

La NPL 2 da a conocer descripciones detalladas sobre RAS y la vía RAF-MEK-ERK, que se ubica secuencia abajo con respecto a RAS. Aunque este documento señala la posibilidad de tratar el cáncer originado por mutaciones en RAS con inhibidores de RAF, MEK y ERK, no muestra ningún compuesto que inhiba a RAS de manera directa.

La NPL 3 describe un compuesto que se une al sitio de unión GTP/GDP de RAS e inhibe la función de RAS, y el mecanismo de este. Este documento describe en detalle la interacción con el sitio de unión GTP/GDP, pero no muestra acción farmacológica, especialmente la acción sobre las células tumorales.

La NPL 4 describe péptidos que se usan como fármacos, pero no describe un péptido farmacosímil ni un péptido útil para tratar el cáncer con mutaciones en RAS.

La NPL 5 describe la forma molecular y la farmacocinética de los péptidos cíclicos, pero no describe un compuesto útil para tratar el cáncer con mutaciones en RAS.

Las NPL 6 a 8 describen péptidos que se unen a RAS, pero su acción sobre las células tumorales es limitada y, además, no se describe un péptido farmacosímil.

[0012]

Además, en el conocimiento de los actuales inventores, no existe reporte sobre un compuesto que tenga una suficiente acción inhibidora selectiva en KRAS por sobre HRAS y NRAS.

[Solución al problema]

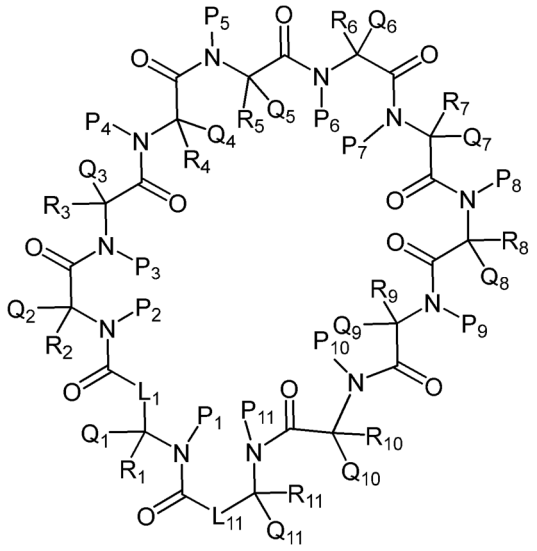
[0013]

Como resultado de una investigación profunda en la búsqueda de compuestos cíclicos que tengan acción inhibidora selectiva en KRAS por sobre HRAS y NRAS, los actuales inventores hallaron compuestos cíclicos que interactúan con KRAS de manera selectiva, en comparación con HRAS y NRAS. Además, los inventores hallaron que los compuestos cíclicos tienen la acción farmacológica de inhibir el crecimiento de células tumorales con mutación en RAS.

[0014]

En una forma de realización no exhaustiva específica, la presente invención abarca lo siguiente:

[1] Un compuesto cíclico representado por la fórmula (1):



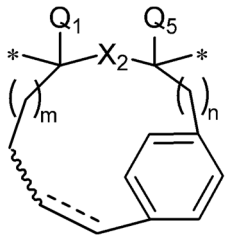
(1)

donde

L_1 es un enlace simple;

R_1 es un alquilo C_1 a C_7, o bien R_1 se une a R_5 para formar un grupo divalente, donde una estructura parcial: *-CR_1Q_1-L_1-CO-NP_2-CR_2Q_2-CO-NP_3-CR_3Q_3-CO-NP_4-CR_4Q_4-CO-

NP_5-CR_5Q_5-* en el compuesto cíclico representado por la fórmula (1) está representado por la siguiente fórmula:



donde:

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

---- es un enlace simple o un enlace doble,

〰 puede adoptar la configuración *E* o *Z*, si

---- es un enlace doble,

n es 0, 1 o 2,

m es 0, 1, 2, 3 o 4,

* representa un punto de unión a un átomo adyacente;

P_1 es un alquilo C_1 a C_6;

Q_1 es un átomo de hidrógeno;

R_2 es un alquilo C_1 a C_6;

P_2 es un átomo de hidrógeno;

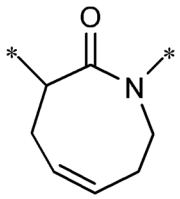
Q_2 es un átomo de hidrógeno;

R_3 es un átomo de hidrógeno o bien R_3 se une a un átomo de carbono al cual P_3 y R_3 están unidos y a un átomo de nitrógeno al cual P_3 está unido, para formar un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros;

P_3 es un alquilo C_1 a C_6 o un cicloalquilo C_3 a C_8, salvo en caso de que R_3 y P_3 formen un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros;

Q_3 es un átomo de hidrógeno;

R_4 se une a P_5 para formar un grupo divalente, donde una estructura parcial *-CR_4Q_4-CO-NP_5-* en el compuesto cíclico representado por la fórmula (1) está representado por la siguiente fórmula:



;

P_4 es un alquilo C_1 a C_6;

Q_4 es un átomo de hidrógeno,

R_5 es un bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan del grupo que consiste en un alquilo C_1 a C_6, un haloalquilo C_1 a C_6 y un cicloalquilo C_3 a C_8, salvo en caso de que R_1 y R_5 formen un grupo divalente;

Q_5 es un átomo de hidrógeno,

R_6 es un átomo de hidrógeno,

P_6 es un alquilo C_1 a C_6;

Q_6 es un átomo de hidrógeno,

R_7 es un fenetilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un haloalquilo C_1 a C_6 y un alcoxi C_1 a C_6;

P_7 es un átomo de hidrógeno,

Q_7 es un átomo de hidrógeno,

R_8 se une a un átomo de carbono al cual P_8 y R_8 están unidos y a un átomo de nitrógeno al cual P_8 está unido para formar un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, donde el heterociclo saturado de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con un alcoxi C_1 a C_6;

Q_8 es un átomo de hidrógeno,

R_9 se une a Q_9 y a un átomo de carbono al cual R_9 y Q_9 están unidos para formar un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros, donde el anillo alicíclico de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C_1 a C_6;

P_9 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1 a C_6,

R_{10} es un alquilo C_1 a C_6 o un cicloalquilo C_3 a C_8;

P_{10} es un alquilo C_1 a C_6;

Q_{10} es un átomo de hidrógeno, y

L_{11} es $-CH_2-$,

R_{11} es un dialquilaminocarbonilo C_1 C_6 o un aminocarbonilo cíclico de 4 a 8 miembros;

P_{11} es un alquilo C_1 a C_6, y

Q_{11} es un átomo de hidrógeno,

o una sal de este, o un solvato de este, donde

el compuesto cíclico representado por la fórmula (1) se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente:

PP1574: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-N-etil-27-isobutil-N,4,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclopentano]-23-carboxamida,

PP1650: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-27-isobutil-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-decametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazabiciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida,

PP1827: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-N-etil-N,3,18,21,25,31,34-heptametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

PP1830: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-11-etoxi-N-etil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-nonametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

PP2093: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-N,N,3′,3′,4,19,22,26,35-nonametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida,

PP2260: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-N-etil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-nonametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

PP2316: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,4,16,19,22,26,35-octametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-27-propil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida,

PP2320: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,2,14,18,21,24,36-octametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecaoxo-13-propil-38-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-17-carboxamida,

PP2328: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,4,16,19,22,26,35-octametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida,

PP2574: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP2576: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP2583: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,34-heptametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP2687: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-2-[(4-etilfenil)metil]-27-isobutil-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-decametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-

3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida,

PP2691: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-2-[(4-ciclopropilfenil)metil]-12-etoxi-27-isobutil-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-decametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida,

PP2957: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,34-pentametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP3033: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,18,21,25,31,34-hexametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(piperidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona,

PP3034: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(54),44,46(53)-teraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona,

PP3036: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(piperidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP3037: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil] -3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP3047: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,31,34-hexametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-

undecazapentaciclo[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona,

PP3093: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(piperidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.9.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tripentaconta-37,43(52),44,46(51)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-undecona,

PP3094: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil] -3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-11-propoxi-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.9.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tripentaconta-37,43(52),44,46(51)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-undecona,

PP3095: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3096: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-ene-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3097: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-23-(pirrolidin-1-carbonil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3098: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-2-(p-tolilmetil)-23-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-

undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3099: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-17-(piperidin-1-carbonil)-13-propil-38-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatriciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3100: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-17-(piperidin-1-carbonil)-13-propil-38-(p-tolilmetil)espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3101: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-13-propil-17-(pirrolidin-1-carbonil)-38-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3102: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-13-propil-38-(p-tolilmetil)-17-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3103: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3104: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-

undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3105: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-23-(pirrolidin-1-carbonil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3106: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-2-(p-tolilmetil)-23-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3110: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3111: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3112: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-23-(pirrolidin-1-carbonil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3113: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-2-(p-tolilmetil)-23-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-

undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3114: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-32-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-etoxi-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-17-(piperidin-1-carbonil)-13-propil-38-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatriciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3115: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-32-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-etoxi-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-17-(piperidin-1-carbonil)-13-propil-38-(p-tolilmetil)espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3116: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-32-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-etoxi-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-13-propil-17-(pirrolidin-1-carbonil)-38-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3117: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-32-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-etoxi-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-13-propil-38-(p-tolilmetil)-17-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3118: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3119: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-(p-

tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3120: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-23-(pirrolidin-1-carbonil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3121: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-2-(p-tolilmetil)-23-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-N-etil-N,3,18,21,25,31,34-heptametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

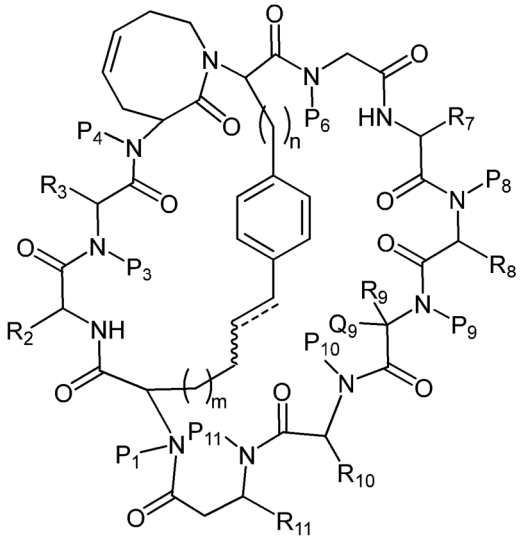
(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-N-etil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-nonametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-

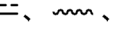
undecazapentaciclo[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona, (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,34-heptametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona, (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,34-pentametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona, y (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,31,34-hexametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona.

[2] El compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con [1], donde la fórmula (1) está expresada por la fórmula (2):



(2)

donde



,

n, m, P_1, R_2, R_3, P_3, P_4, P_6, R_7, R_8, P_8, R_9, P_9, Q_9, R_{10}, P_{10}, R_{11} y P_{11} son los mismos que se definieron en [1],

el compuesto cíclico representado por la fórmula (2) se selecciona del grupo que consiste en:

PP1827: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-N-etil-N,3,18,21,25,31,34-heptametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

PP1830: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-11-etoxi-N-etil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-nonametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

PP2260: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-N-etil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-nonametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

PP2574: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP2576: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP2583: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,34-heptametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-

undecazapentaciclo[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP2957: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,34-pentametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP3033: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,18,21,25,31,34-hexametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(piperidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona,

PP3034: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tetrapentaconta-37,43(54),44,46(53)-teraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona,

PP3036: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(piperidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP3037: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil] -3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP3047: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,31,34-hexametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona,

PP3093: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(piperidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-

undecazapentaciclo[24.15.9.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tripentaconta-37,43(52),44,46(51)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-undecona,

PP3094: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil] -3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-11-propoxi-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.9.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tripentaconta-37,43(52),44,46(51)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-undecona,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-N-etil-N,3,18,21,25,31,34-heptametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-N-etil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-nonametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

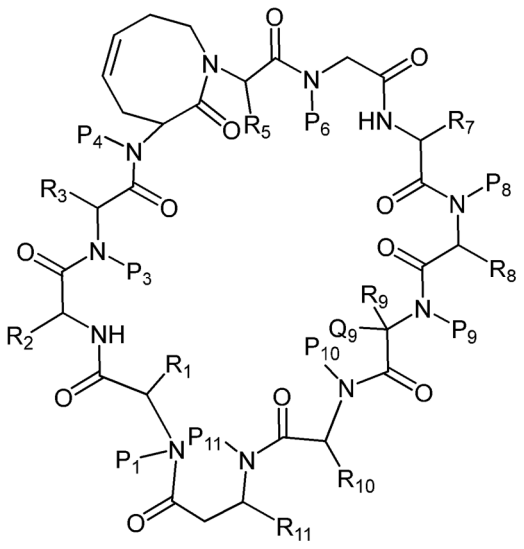
(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,34-heptametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,34-pentametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona, y

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,31,34-hexametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona.

[3] El compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con [1], donde la fórmula (1) está expresada por la fórmula (3):



(3)

donde,

R_1 es un alquilo C_1 a C_7;

R_5 es un bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan del grupo que consiste en un alquilo C_1 a C_6, un haloalquilo C_1 a C_6 y un cicloalquilo C_3 a C_8;

----、 ～～～、

n, m, P_1, R_2, R_3, P_3, P_4, P_6, R_7, R_8, P_8, R_9, P_9, Q_9, R_{10}, P_{10}, R_{11} y P_{11} son los mismos que se definieron en [1], donde

el compuesto cíclico representado por la fórmula (3) se selecciona del grupo que consiste en:

PP1574: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-N-etil-27-isobutil-N,4,19,22,26,32,35-heptametil-30-

[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclopentano]-23-carboxamida,

PP1650: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-27-isobutil-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-decametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazabiciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida,

PP1827: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-N-etil-N,3,18,21,25,31,34-heptametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

PP1830: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-11-etoxi-N-etil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-nonametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

PP2093: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-N,N,3′,3′,4,19,22,26,35-nonametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida,

PP2260: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-N-etil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-nonametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

PP2316: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,4,16,19,22,26,35-octametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-27-propil-2-[[4-

(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida,

PP2320: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,2,14,18,21,24,36-octametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecaoxo-13-propil-38-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-17-carboxamida,

PP2328: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,4,16,19,22,26,35-octametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida,

PP2574: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP2576: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP2583: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,34-heptametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP2687: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-2-[(4-etilfenil)metil]-27-isobutil-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-decametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida,

PP2691: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-2-[(4-ciclopropilfenil)metil]-12-etoxi-27-isobutil-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-decametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida,

PP2957: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,34-pentametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP3033: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,18,21,25,31,34-hexametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(piperidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona,

PP3034: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(54),44,46(53)-teraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona,

PP3036: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(piperidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP3037: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil] -3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP3047: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,31,34-hexametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona,

PP3093: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(piperidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.9.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tripentaconta-37,43(52),44,46(51)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-undecona,

PP3094: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil] -3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-11-propoxi-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.9.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tripentaconta-37,43(52),44,46(51)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-undecona,

PP3095: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3096: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-ene-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3097: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-23-(pirrolidin-1-carbonil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3098: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-2-(p-tolilmetil)-23-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3099: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-17-(piperidin-1-carbonil)-13-propil-38-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatriciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3100: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-17-(piperidin-1-carbonil)-13-propil-38-(p-tolilmetil)espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3101: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-13-propil-17-(pirrolidin-1-carbonil)-38-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3102: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-13-propil-38-(p-tolilmetil)-17-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3103: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3104: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3105: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-23-(pirrolidin-1-carbonil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3106: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-2-(p-tolilmetil)-23-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3110: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3111: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3112: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-23-(pirrolidin-1-carbonil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3113: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-2-(p-tolilmetil)-23-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3114: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-32-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-etoxi-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-17-(piperidin-1-carbonil)-13-propil-38-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatriciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3115: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-32-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-etoxi-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-17-(piperidin-1-carbonil)-13-propil-38-(p-tolilmetil)espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3116: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-32-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-etoxi-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-13-propil-17-(pirrolidin-1-carbonil)-38-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3117: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-32-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-etoxi-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-13-propil-38-(p-tolilmetil)-17-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3118: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3119: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-

undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3120: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-23-(pirrolidin-1-carbonil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona, y

PP3121: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-2-(p-tolilmetil)-23-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona.

[4-1] Un compuesto cíclico que es PP1574: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-N-etil-27-isobutil-N,4,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclopentano]-23-carboxamida, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-2] Un compuesto cíclico que es PP1650: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-27-isobutil-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-decametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-3] Un compuesto cíclico que es PP1827: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-N-etil-N,3,18,21,25,31,34-heptametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-4] Un compuesto cíclico que es PP1830: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-11-etoxi-N-etil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-nonametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-5] Un compuesto cíclico que es PP2093: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-N,N,3′,3′,4,19,22,26,35-nonametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-6] Un compuesto cíclico que es PP2260: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-N-etil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-nonametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-7] Un compuesto cíclico que es PP2316: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,4,16,19,22,26,35-octametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-27-propil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-8] Un compuesto cíclico que es PP2320: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,2,14,18,21,24,36-octametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecaoxo-13-propil-38-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-17-carboxamida, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-9] Un compuesto cíclico que es PP2328: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,4,16,19,22,26,35-octametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-10] Un compuesto cíclico que es PP2574: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-11] Un compuesto cíclico que es PP2576: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-12] Un compuesto cíclico que es PP2583: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,34-heptametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-13] Un compuesto cíclico que es PP2687: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-2-[(4-etilfenil)metil]-27-isobutil-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-decametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-14] Un compuesto cíclico que es PP2691: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-2-[(4-ciclopropilfenil)metil]-12-etoxi-27-isobutil-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-decametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-15] Un compuesto cíclico que es PP2957: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,34-pentametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-16] Un compuesto cíclico que es PP3033: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,18,21,25,31,34-hexametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(piperidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-17] Un compuesto cíclico que es PP3034: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-18] Un compuesto cíclico que es PP3036: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(piperidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-19] Un compuesto cíclico que es PP3037: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-20] Un compuesto cíclico que es PP3047: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,31,34-hexametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-21] Un compuesto cíclico que es PP3093: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(piperidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tripentaconta-37,43(52),44,46(51)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-22] Un compuesto cíclico que es PP3094: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-11-propoxi-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tripentaconta-37,43(52),44,46(51)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-23] Un compuesto cíclico que es PP3095: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-24] Un compuesto cíclico que es PP3096: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-25] Un compuesto cíclico que es PP3097: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-23-(pirrolidin-1-carbonil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-26] Un compuesto cíclico que es PP3098: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-2-(p-tolilmetil)-23-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-27] Un compuesto cíclico que es PP3099: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-17-(piperidin-1-carbonil)-13-propil-38-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-28] Un compuesto cíclico que es PP3100: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-17-(piperidin-1-carbonil)-13-propil-38-(p-tolilmetil)espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-29] Un compuesto cíclico que es PP3101: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-13-

propil-17-(pirrolidin-1-carbonil)-38-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-30] Un compuesto cíclico que es PP3102: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-13-propil-38-(p-tolilmetil)-17-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-31] Un compuesto cíclico que es PP3103: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-32] Un compuesto cíclico que es PP3104: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-33] Un compuesto cíclico que es PP3105: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-23-(pirrolidin-1-carbonil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-34] Un compuesto cíclico que es PP3106: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-2-(p-tolilmetil)-23-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-

undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-35] Un compuesto cíclico que es PP3110: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-36] Un compuesto cíclico que es PP3111: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-37] Un compuesto cíclico que es PP3112: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-23-(pirrolidin-1-carbonil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-38] Un compuesto cíclico que es PP3113: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-2-(p-tolilmetil)-23-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-39] Un compuesto cíclico que es PP3114: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-32-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-etoxi-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-17-(piperidin-1-carbonil)-13-propil-38-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-

undecazatetraciclo[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-40] Un compuesto cíclico que es PP3115: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-32-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-etoxi-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-17-(piperidin-1-carbonil)-13-propil-38-(p-tolilmetil)espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-41] Un compuesto cíclico que es PP3116: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-32-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-etoxi-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-13-propil-17-(pirrolidin-1-carbonil)-38-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-42] Un compuesto cíclico que es PP3117: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-32-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-etoxi-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-13-propil-38-(p-tolilmetil)-17-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-43] Un compuesto cíclico que es PP3118: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-44] Un compuesto cíclico que es PP3119: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-45] Un compuesto cíclico que es PP3120: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-23-(pirrolidin-1-carbonil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-46] Un compuesto cíclico que es PP3121: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-2-(p-tolilmetil)-23-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-47] Un compuesto cíclico que es (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-N-etil-N,3,18,21,25,31,34-heptametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-48] Un compuesto cíclico que es (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-N-etil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-nonametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-49] Un compuesto cíclico que es (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-50] Un compuesto cíclico que es (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-

carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-51] Un compuesto cíclico que es (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,34-heptametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-52] Un compuesto cíclico que es (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,34-pentametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona, una sal de esta o un solvato de esta.

[4-53] Un compuesto cíclico que es (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,31,34-hexametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1”-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona.

[5] El compuesto cíclico o una sal de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53].

[6] El compuesto cíclico o un solvato de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53].

[7] Un solvato del compuesto cíclico o una sal de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53].

[8] El compuesto cíclico de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53].

[9] El compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53], que se une a KRAS.

[10] El compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53], que inhibe a KRAS.

[11] El compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53], que tiene una alta selectividad para KRAS.

[12] El compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53], que tiene una selectividad de KRAS (selectividad de KRAS a NRAS y/o selectividad de KRAS a HRAS) mayor que PP1820: (((3S,9S,12S,17S,20S,23S,27S,30S,36S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]30-ciclopentil-23-isobutil-9-(isopentiloximetil)-N,N,7,17,18,24,28,31-octametil-20-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,16,19,22,25,29,32,35-undecaoxo-10-propil-espiro[1,4,7,10,15,18,21,24,28,31,34-undecazatriciclo[34.3.0.012,15]nonatriacontano-33,1'-ciclobutano]-27-carboxamida).

[13] El compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53], que se une selectivamente a KRAS.

[14] El compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53], que inhibe selectivamente a KRAS.

[15] El compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53], que tiene una actividad de unión a KRAS que es 3 veces o más superior a la actividad de unión a NRAS y a la actividad de unión a HRAS.

[16] El compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con [15], que tiene una actividad de unión a KRAS que es 5 veces, 7 veces, 10 veces, 15 veces o 20 veces o más superior a la actividad de unión a NRAS y a la actividad de unión a HRAS.

[17] El compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53], que tiene una actividad inhibidora de KRAS que es 3 veces o más superior a la actividad inhibidora de NRAS y a la actividad inhibidora de HRAS.

[18] El compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con [17], que tiene una actividad inhibidora de KRAS que es 5 veces, 7 veces, 10 veces, 15 veces o 20 veces o más superior a la actividad inhibidora de NRAS y a la actividad inhibidora de HRAS.

[19] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53].

[20] Una composición farmacéutica para inhibir selectivamente a KRAS en un sujeto, la composición que comprende el compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53].

[21] La composición farmacéutica de acuerdo con [20], donde la actividad inhibidora de KRAS del compuesto es 3 veces o más superior a la actividad inhibidora de NRAS y a la actividad inhibidora de HRAS del compuesto.

[22] La composición farmacéutica de acuerdo con [21], donde la actividad inhibidora de KRAS del compuesto es 5 veces, 7 veces, 10 veces, 15 veces o 20 veces o más superior a la actividad inhibidora de NRAS y a la actividad inhibidora de HRAS del compuesto.

[23] Una composición farmacéutica para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto, la composición que comprende una cantidad eficaz del compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53].

[24] La composición farmacéutica de acuerdo con [23], donde el cáncer es cáncer de pulmón.

[25] La composición farmacéutica de uno cualquiera de [20] a [24], donde el sujeto es un ser humano.

[26] El compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53], para usar en el tratamiento o la prevención del cáncer en un sujeto.

[27] El compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con [26], donde el cáncer es cáncer de pulmón.

[28] El compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53], para usar en la inhibición selectiva del KRAS en un sujeto.

[29] El compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con uno cualquiera de [26] a [28], donde el sujeto es un ser humano.

[30] Uso del compuesto cíclico o una sal de este o de un solvato de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53] en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto.

[31] El uso de acuerdo con [30], donde el cáncer es cáncer de pulmón.

[32] Uso del compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53] en la fabricación de un medicamento para inhibir selectivamente el KRAS en un sujeto.

[33] El uso de acuerdo con uno cualquiera de [30] a [32], donde el sujeto es un ser humano.

[34] Un método para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto, método que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53] a un sujeto que lo necesite.

[35] El método de acuerdo con [34], donde el cáncer es cáncer de pulmón.

[36] Un método para inhibir selectivamente el KRAS en un sujeto, método que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto cíclico o una sal de este o un solvato de este de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-53] a un sujeto que lo necesite.

[37] El método de acuerdo con uno cualquiera de [34] a [36], donde el sujeto es un ser humano.

[Efectos de la invención]

[0015]

La presente invención puede proporcionar nuevos compuestos cíclicos que tienen acción inhibidora selectiva de KRAS.

[Descripción de las realizaciones]

[0016]

(Abreviaturas)

Las abreviaturas que se usan en la presente son las siguientes.

AA: acetato de amonio

Boc: *ter*-butoxicarbonilo

CSA: ácido (+)-10-alcanforsulfónico

CPME: ciclopentil metil éter

DAST: trifluoruro de (dietilamino)azufre

DBU: 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno

DCM: diclorometano

DCE: 1,2-dicloroetano

DEAD: azodicarboxilato de dietilo

DEPBT: 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo

DIC: N,N′-diisopropilcarbodiimida

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

DHP: 3,4-dihidro-2H-pirano

DMA: N,N-dimetilacetamida

DMAP: N,N-dimetil-4-aminopiridina

DMF: N,N-dimetilformamida

dtbbpy: 4,4′-di-*ter*-butil-2,2′-bipiridina

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético

FA: ácido fórmico

Fmoc: 9-fluorenilmetiloxicarbonilo

NMP: N-metil-2-pirrolidona

TBME: t-butil metil éter

TES: trietilsilano

TFA: ácido trifluoroacético

TFE: 2,2,2-trifluoroetanol

THF: tetrahidrofurano

THP: tetrahidropiranilo

TMSCl: clorotrimetilsilano

HFIP: 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol

HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

HOOBt: 3,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazina

IPAC: acetato de isopropilo

oxima: ciano(hidroxiimino)acetato de etilo

PPTS: p-toluensulfonato de piridinio

Pis: 2-fenilisopropilo

WSCI·HCl, WSCDI: hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

TIPS: triisopropilsilano

TfOH: ácido trifluorometanosulfónico

HATU: hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N′,N′-tetrametiluronio

DMSO: sulfóxido de dimetilo

Fmoc-Cl: Carbonocloridato de (9H-fluoren-9-il)metilo

Fmoc-OSu: carbonato de 9-fluorenilmetil-N-succinimidilo

Ns: o-nitrobencenosulfonilo

Trt: trifenilmetilo

9-BBN: 9-borabiciclo[3.3.1]nonano

HMDS: 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano

LDA: diisopropilamida de litio

TMSOTf: trifluorometanosulfonato de trimetilsililo

PPA: ácido polifosfórico

[0017]

En la presente, el término “aproximadamente”, cuando se usa en combinación con un valor numérico, significa un rango numérico de +10 % a -+10 % respecto de tal valor numérico.

[0018]

En la presente, “-” indica un rango incluye valores en los extremos opuestos del rango. Por ejemplo, “A-B” significa un rango de A o más y B o menos.

[0019]

La unidad de peso molecular en la presente es “g/mol” (en adelante, se puede omitir la unidad de peso molecular).

[0020]

El uso de los artículos “un”, “una”, “el”, “los”, “la” y “las”, tanto en la descripción como en las reivindicaciones, deben interpretarse como que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente.

[0021]

(Definiciones de grupos funcionales y similares)

Los ejemplos de “átomos de halógeno” en la presente incluyen F, Cl, Br e I.

[0022]

En la presente, “alquilo” significa un grupo monovalente derivado de la eliminación de cualquier átomo de hidrógeno de un hidrocarburo alifático, y tiene un subconjunto de estructuras de grupo hidrocarbonado o hidrocarbilo que no contienen ni un heteroátomo (un átomo que no sea de carbono ni de hidrógeno) ni un enlace insaturado carbono-carbono, pero que sí contienen átomos de hidrógeno y carbono en su cadena principal. El alquilo incluye alquilos lineales y ramificados. Específicamente, el alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (C_1-C_{20}, en adelante “C_p-C_q” significa que el número de átomos de carbono es de p a q), y es preferentemente alquil C_1-C_{10}, y con mayor preferencia, alquil C_1-C_6. Los ejemplos específicos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, isobutilo (2-metilpropilo), n-pentilo, s-pentilo (1-metilbutilo), t-pentilo (1,1-dimetilpropilo), neopentilo (2,2-dimetilpropilo), isopentilo (3-metilbutilo), 3-pentilo (1-etilpropilo), 1,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo, n-hexilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1,2,2-tetrametilpropilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo.

[0023]

En la presente, “alquenilo” significa un grupo monovalente que tiene por lo menos un enlace doble (dos átomos de carbono SP^2 adyacentes). De acuerdo con la configuración del enlace doble y el sustituyente (si lo hubiere), la forma geométrica del enlace doble puede ser entgegen (E) o zusammen (Z), así como una configuración cis o trans. El alquenilo incluye alquenilos lineales y ramificados. El alquenilo es preferentemente

alquenil C_2-C_{10}, y con mayor preferencia, alquenil C_2-C_7 o alquenil C_2-C_6, y los ejemplos específicos incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo (incluidas las formas *cis* y *trans*), 3-butenilo, pentenilo, 3-metil-2-butenilo, hexenilo y 6-heptenilo.

[0024]

En la presente, "alquinilo" significa un grupo monovalente que tiene por lo menos un enlace triple (dos átomos de carbono SP adyacentes). El alquinilo incluye alquinilos lineales y ramificados. El alquinilo es preferentemente alquinilo C_2-C_{10}, y con mayor preferencia, alquinilo C_2-C_6, y los ejemplos específicos incluyen etinilo, 1-propinilo, propargilo, 3-butinilo, pentinilo, hexinilo, 3-fenil-2-propinilo, 3-(2′-fluorofenil)-2-propinilo, 2-hidroxi-2-propinilo, 3-(3-fluorofenil)-2-propinilo y 3-metil-(5-fenil)-4-pentinilo.

[0025]

En la presente, "cicloalquilo" significa un grupo de hidrocarburos alifáticos monovalentes cíclicos saturados o parcialmente saturados, e incluye un anillo monocíclico, un anillo bicíclico y un anillo espiro. El cicloalquilo es preferentemente cicloalquil C_3-C_8, y los ejemplos específicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo y espiro[3.3]heptilo.

[0026]

En la presente, "arilo" significa un anillo hidrocarbonado aromático monovalente y es preferentemente aril C_6-C_{10}. Los ejemplos específicos de arilo incluyen fenilo y naftilo (por ejemplo, 1-naftilo y 2-naftilo). En la presente, arilo incluye un arilo bicíclico en el que el anillo hidrocarbonado aromático está condensado con otro anillo saturado o insaturado y, por ejemplo, incluye un arilo que tiene una estructura de anillo condensado en el que el anillo hidrocarbonado aromático es un anillo de benceno y el anillo saturado es un anillo hidrocarbonado saturado de 5, 6 o 7 miembros o un anillo heterocíclico saturado. Los ejemplos específicos incluyen indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y 2,3-dihidrobenzofurano.

[0027]

En la presente, "heterociclilo" significa un grupo monovalente cíclico no aromático que contiene de 1 a 5 heteroátomos además de átomos de carbono. El heterociclilo puede tener un enlace doble y/o triple en el anillo, un átomo de carbono en el anillo puede oxidarse para formar carbonilo, y el heterociclilo puede ser un anillo monocíclico o un anillo condensado. El número de átomos que constituyen el anillo es preferentemente de 3 a 10 (heterociclilo de 3 a 10 miembros) o de 4 a 10 (heterociclilo de 4 a 10 miembros), y con mayor preferencia, de 3 a 7 (heterociclilo de 3 a 7 miembros) o de 4 a

7 (heterociclilo de 4 a 7 miembros). Los ejemplos específicos de heterociclilo incluyen azetidinilo, oxiranilo, oxetanilo, azetidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridilo, tetrahidropirimidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, 1,2-tiazinano, tiadiazolidinilo, azetidinilo, oxazolidona, benzodioxanilo, benzoxazolilo, dioxolanilo, dioxanilo, tetrahidropirrol[1,2-c]imidazol, tietanilo, 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptanilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, sultam y 2-oxaspiro[3.3]heptilo.

[0028]

En la presente, “heterociclilo protegido” significa un grupo en el que uno o más grupos funcionales, tal como un grupo amino, contenidos en el “heterociclilo” antedicho, están protegidos con un grupo protector, y es preferentemente heterociclilo protegido de 4 a 7 miembros. Los ejemplos específicos del grupo protector incluyen Boc, Fmoc, Cbz, Troc y Alloc, y los ejemplos específicos del heterociclilo protegido incluyen azetidina protegida con Boc.

[0029]

En la presente, “heterocicloalquilideno” significa un grupo divalente obtenido mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un átomo de carbono del “heterociclilo” antedicho, en el que una valencia libre forma parte de un enlace doble. El heterocicloalquilideno es preferentemente heterocicloalquilideno de 4 a 7 miembros, y los ejemplos específicos incluyen tetrahidropiran-4-ilideno y azetidin-3-ilideno.

[0030]

En la presente, “heterocicloalquilideno protegido” significa un grupo en el que uno o más grupos funcionales, tal como un grupo amino, contenidos en el “heterocicloalquilideno” antedicho, están protegidos con un grupo protector y es preferentemente heterocicloalquilideno protegido de 4 a 7 miembros. Los ejemplos específicos del grupo protector incluyen Boc, Fmoc, Cbz, Troc y Alloc, y los ejemplos específicos del heterocicloalquilideno protegido incluyen azetidin-3-ilideno protegido con Boc.

[0031]

En la presente, “heteroarilo” significa un grupo monovalente cíclico aromático que contiene de 1 a 5 heteroátomos, además de átomos de carbono. El anillo puede ser un anillo monocíclico, puede ser un anillo condensado formado con otro anillo o puede estar parcialmente saturado. El número de átomos que constituyen el anillo es preferentemente de 5 a 10 (heteroarilo de 5 a 10 miembros), y con mayor preferencia,

de 5 a 7 (heteroarilo de 5 a 7 miembros). Los ejemplos específicos de heteroarilo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, indolizinilo e imidazopiridilo.

[0032]

En la presente, "alcoxi" significa un grupo oxi al cual se une el "alquilo" antedicho, y es preferentemente alcoxi C_1-C_6. Los ejemplos específicos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, pentiloxi y 3-metilbutoxi.

[0033]

En la presente, "alquiltio" significa un grupo tiol al cual se une el "alquilo" antedicho, y es preferentemente alquiltio C_1-C_6. Los ejemplos específicos de alquiltio incluyen metiltio, etiltio, 1-propiltio, 2-propiltio, n-butiltio, i-butiltio, s-butiltio y t-butiltio.

[0034]

En la presente, "alqueniloxi" significa un grupo oxi al cual se une el "alquenilo" antedicho, y es preferentemente alqueniloxi C_2-C_6. Los ejemplos específicos de alqueniloxi incluyen viniloxi, aliloxi, 1-propeniloxi, 2-propeniloxi, 1-buteniloxi, 2-buteniloxi (incluidas las formas cis y trans), 3-buteniloxi, penteniloxi y hexeniloxi.

[0035]

En la presente, "cicloalcoxi" significa un grupo oxi al cual se une el "cicloalquilo" antedicho, y es preferentemente cicloalcoxi C_3-C_8. Los ejemplos específicos de cicloalcoxi incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi y ciclopentiloxi.

[0036]

En la presente, "ariloxi" significa un grupo oxi al cual se une el "arilo" antedicho, y es preferentemente ariloxi C_6-C_{10}. Los ejemplos específicos de ariloxi incluyen fenoxi, 1-naftiloxi y 2-naftiloxi.

[0037]

En la presente, "amino" significa -NH_2 en un sentido estricto y -NRR′ en un sentido amplio, donde R y R′ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, o R y R′, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo. El amino es preferentemente NH_2, monoalquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_6, amino cíclico de 4 a 8 miembros o similar.

[0038]

En la presente, “monoalquilamino” significa un grupo que corresponde al “amino” antedicho donde R es hidrógeno y R′ es el “alquilo” antedicho, y es preferentemente monoalquilamino C_1-C_6. Los ejemplos específicos de monoalquilamino incluyen metilamino, etilamino, n-propilamino, i-propilamino, n-butilamino, s-butilamino, y t-butilamino.

[0039]

En la presente, “dialquilamino” significa un grupo que corresponde al “amino” antedicho donde R y R′ son independientemente el “alquilo” antedicho, y es preferentemente dialquilamino C_1-C_6. Los ejemplos específicos de dialquilamino incluyen dimetilamino y dietilamino.

[0040]

En la presente, “amino cíclico” significa un grupo que corresponde al “amino” antedicho, donde R y R′, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo, y es preferentemente amino cíclico de 4 a 8 miembros. Los ejemplos específicos de amino cíclico incluyen 1-azetidilo, 1-pirrolidilo, 1-piperidilo, 1-piperazilo, 4-morfolinilo, 3-oxazolidilo, 1,1-dioxidetiomorfolinil-4-ilo y 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo.

[0041]

En la presente, “amino protegido” significa un grupo amino protegido con cualquier grupo protector. Los ejemplos específicos de amino protegido incluyen amino protegido con grupos protectores tales como Boc, Fmoc, Cbz, Troc o Alloc.

[0042]

En la presente, “alquilcarbonilo” significa un grupo carbonilo al cual se une el “alquilo” antedicho, y es preferentemente alquilcarbonil C_1-C_6. Los ejemplos específicos de alquilcarbonilo incluyen acetilo, propionilo y butirilo. El número de átomos de carbono establecido en la definición anterior indica el número de átomos de carbono en la porción alquilo. Por ejemplo, “C_1-C_6” en “alquilcarbonil C_1-C_6” indica que la porción alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

[0043]

En la presente, “aminocarbonilo” significa un grupo carbonilo al cual está unido el “amino” antedicho, y es preferentemente -$CONH_2$, monoalquilaminocarbonil C_1-C_6, dialquilaminocarbonil C_1-C_6 y aminocarbonilo cíclico de 4 a 8 miembros. Los ejemplos específicos de aminocarbonilo incluyen -$CONH_2$, dimetilaminocarbonilo, 1-azetidinilcarbonilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo, 4-

morfolinilcarbonilo, 3-oxazolidinilcarbonilo, 1,1-dioxidetiomorfolinil-4-ilcarbonilo y 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilcarbonilo.

[0044]

En la presente, “alqueniloxicarbonilo” significa un grupo carbonilo al cual se une el “alqueniloxi” antedicho, y es preferentemente alqueniloxicarbonil C_2-C_6. Los ejemplos específicos de alqueniloxicarbonilo incluyen viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 1-propeniloxicarbonilo, 2-propeniloxicarbonilo, 1-buteniloxicarbonilo, 2-buteniloxicarbonilo (incluidas las formas cis y trans), 3-buteniloxicarbonilo, penteniloxicarbonilo y hexeniloxicarbonilo.

[0045]

En la presente, “alquilsulfonilo” significa un grupo sulfonilo al cual se une el “alquilo” antedicho, y es preferentemente alquilsulfonil C_1-C_6. Los ejemplos específicos de alquilsulfonilo incluyen metilsulfonilo.

[0046]

En la presente, “hidroxialquilo” significa un grupo en el que uno o más hidrógenos del “alquilo” antedicho se reemplazan con grupos hidroxilo, y es preferentemente hidroxialquil C_1-C_6. Los ejemplos específicos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo y 5-hidroxipentilo.

[0047]

En la presente, “haloalquilo” significa un grupo en el que uno o más hidrógenos del “alquilo” antedicho se reemplazan con grupos halógeno, y es preferentemente haloalquil C_1-C_6, y con mayor preferencia, fluoroalquil C_1-C_6. Los ejemplos específicos de haloalquilo incluyen difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3-difluoropropilo, 4,4-difluorobutilo, 5,5-difluoropentilo y 1,1-difluoroetilo.

[0048]

En la presente, “cianoalquilo” significa un grupo en el que uno o más hidrógenos del “alquilo” antedicho se reemplazan con grupos ciano, y es preferentemente cianoalquil C_1-C_6. Los ejemplos específicos de cianoalquilo incluyen cianometilo y 2-cianoetilo.

[0049]

En la presente, “aminoalquilo” significa un grupo en el que uno o más hidrógenos del “alquilo” antedicho se reemplazan con el “amino” antedicho, y es preferentemente aminoalquil C_1-C_6. Los ejemplos específicos de aminoalquilo incluyen 1-piridilmetilo, 2-(1-piperidil)etilo, 3-(1-piperidil)propilo, 4-aminobutilo y 2-aminoetilo.

[0050]

En la presente, “carboxialquilo” significa un grupo en el que uno o más hidrógenos del “alquilo” antedicho se reemplazan con un carboxi, y es preferentemente carboxialquil C_1-C_6 o carboxialquil C_2-C_6. Los ejemplos específicos de carboxialquilo incluyen carboximetilo. El número de átomos de carbono establecido en la definición anterior indica el número de átomos de carbono en la porción alquilo. Por ejemplo, “C_1-C_6” en “carboxialquil C_1-C_6” indica que la porción alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

[0051]

En la presente, “alqueniloxicarbonilalquilo” significa un grupo en el cual uno o más hidrógenos del “alquilo” antedicho se reemplazan con el “alqueniloxicarbonilo” antedicho, y es preferentemente alqueniloxicarbonil C_2-C_6-alquil C_1-C_6, y con mayor preferencia, alqueniloxicarbonil C_2-C_6-alquil C_1-C_2. Los ejemplos específicos de alqueniloxicarboniloalquilo incluyen aliloxicarbonilmetilo y 2-(aliloxicarbonil)etilo.

[0052]

En la presente, “alcoxialquilo” significa un grupo en el cual uno o más hidrógenos del “alquilo” antedicho se reemplazan con el “alcoxi” antedicho, y es preferentemente alcoxi C_1-C_6-alquil C_1-C_6, y con mayor preferencia, alcoxi C_1-C_6-alquil C_1-C_2. Los ejemplos específicos de alcoxialquilo incluyen metoximetilo, etoximetilo, 1-propoximetilo, 2-propoximetilo, n-butoximetilo, i-butoximetilo, s-butoximetilo, t-butoximetilo, pentiloximetilo, 3-metilbutoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 1-etoxietilo y 1-n-propiloxietilo.

[0053]

En la presente, “alquiltioalquilo” significa un grupo en el cual uno o más hidrógenos del “alquilo” antedicho se reemplazan con el “alquiltio” antedicho, y es preferentemente alquiltio C_1-C_6- alquil C_1-C_6, y con mayor preferencia, alquiltio C_1-C_6-alquil C_1-C_2. Los ejemplos específicos de alquiltioalquilo incluyen metiltiometilo, etiltiometilo, 1-propiltiometilo, 2-propiltiometilo, n-butiltiometilo, i-butiltiometilo, s-butiltiometilo y t-butiltiometilo.

[0054]

En la presente, “alqueniloxialquilo” significa que un grupo en el que uno o más hidrógenos del “alquilo” antedicho se reemplazan con el “alqueniloxi” antedicho, y es preferentemente alqueniloxi C_2-C_6-alquil C_1-C_6, y con mayor preferencia, alqueniloxi C_1-C_6-alquil C_1-C_2. Los ejemplos específicos de alqueniloxialquilo incluyen viniloximetilo y aliloximetilo.

[0055]

En la presente, “cicloalquilalquilo” significa un grupo en el cual uno o más hidrógenos del “alquilo” antedicho se reemplazan con el “cicloalquilo” antedicho, y es preferentemente cicloalquil C_3-C_8-alquil C_1-C_6 y con mayor preferencia, cicloalquil C_3-C_6-alquil C_1-C_2. Los ejemplos específicos de cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

[0056]

En la presente, “cicloalcoxilalquilo” significa un grupo en el cual uno o más hidrógenos del “alquilo” antedicho se reemplazan con el “cicloalcoxi” antedicho, y es preferentemente cicloalcoxi C_3-C_8-alquil C_1-C_6, y con mayor preferencia, cicloalcoxil C_3-C_6-alquil C_1-C_2. Los ejemplos específicos de cicloalcoxialquilo incluyen ciclopropoximetilo y ciclobutoximetilo.

[0057]

En la presente, “heterociclilalquilo” significa un grupo en el cual uno o más hidrógenos del “alquilo” antedicho se reemplazan con el “heterociclilo” antedicho, y es preferentemente heterociclilo de 4 a 7 miembros-alquil C_1-C_6, y con mayor preferencia, heterociclilo de 4 a 7 miembros-alquil C_1-C_2. Los ejemplos específicos de heterociclilalquilo incluyen 2-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)etilo y 2-(azetidin-3-il)etilo.

[0058]

En la presente, “alquilsulfonilalquilo” significa un grupo en el cual uno o más hidrógenos del “alquilo” antedicho se reemplazan con el “alquilsulfonilo” antedicho, y es preferentemente alquilsulfonil C_1-C_6 alquil C_1-C_6, y con mayor preferencia, alquilsulfonil C_1-C_6-alquil C_1-C_2. Los ejemplos específicos de alquilsulfonilalquilo incluyen metilsulfonilmetilo y 2-(metilsulfonil)etilo.

[0059]

En la presente, “aminocarbonilalquilo” significa un grupo en el cual uno o más hidrógenos del “alquilo” antedicho se reemplazan con el “aminocarbonilo” antedicho, y es preferentemente aminocarbonilo-alquil C_1-C_6, y con mayor preferencia, aminocarbonilo-alquil C_1-C_4. Los ejemplos específicos de aminocarboniloalquilo incluyen metilaminocarbonilmetilo, dimetilaminocarbonilmetilo, t-butilaminocarbonilmetilo, 1-azetidinilcarbonilmetilo, 1-pirrolidinilcarbonilmetilo, 1-piperidinilcarbonilmetilo, 4-morfolinilcarbonilmetilo, 2-(metilaminocarbonil)etilo, 2-(dimetilaminocarbonil)etilo, 2-(1-azetidinilcarbonil)etilo, 2-(1-pirrolidinilcarbonil)etilo, 2-(4-morfolinilcarbonil)etilo, 3-(dimetilaminocarbonil)propilo y 4-(dimetilaminocarbonil)butilo.

[0060]

En la presente, “ariloxialquilo” significa un grupo en el cual uno o más hidrógenos del “alquilo” antedicho se reemplazan con el “ariloxi” antedicho, y es preferentemente ariloxi C_6-C_{10}-alquil C_1-C_6, y con mayor preferencia, ariloxi C_6-C_{10}-alquil C_1-C_2. Los ejemplos específicos de ariloxialquilo incluyen fenoximetilo y 2-fenoxietilo.

[0061]

En la presente, “aralquilo (arilalquilo)” significa un grupo en el cual uno o más átomos de hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplazan con el “arilo” antedicho, y es preferentemente aralquil C_7-C_{14}, y con mayor preferencia, aralquil C_7-C_{10}. Los ejemplos específicos de aralquilo incluyen bencilo, fenetilo y 3-fenilpropilo.

[0062]

En la presente, “aralcoxi” significa un grupo oxi al cual se une el “aralquilo” antedicho, y es preferentemente aralcoxi C_7-C_{14}, y con mayor preferencia, aralcoxi C_7-C_{10}. Los ejemplos específicos de aralcoxi incluyen benciloxi, fenetiloxi y 3-fenilpropoxi.

[0063]

En la presente, “aralcoxialquilo” significa un grupo en el cual uno o más hidrógenos del “alquilo” antedicho se reemplazan con el “aralcoxi” antedicho, y es preferentemente aralcoxi C_7-C_{14}-alquil C_1-C_6, y con mayor preferencia, aralcoxi C_7-C_{14}-alquil C_1-C_2. Los ejemplos específicos de aralcoxialquilo incluyen benciloximetilo y 1-(benciloxi)etilo.

[0064]

En la presente, “heteroarilalquilo” significa un grupo en el cual uno o más átomos de hidrógeno del “alquilo” antedicho se reemplazan con el “heteroarilo” antedicho, y es preferentemente heteroarilo de 5 a 10 miembros-alquil C_1-C_6, y con mayor preferencia, heteroarilo de 5 a 10 miembros-alquil C_1-C_2. Los ejemplos específicos de heteroarilalquilo incluyen 3-tienilmetilo, 4-tiazolilmetilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 2-(2-piridil)etilo, 2-(3-piridil)etilo, 2-(4-piridil)etilo, 2-(6-quinolil)etilo, 2-(7-quinolil)etilo, 2-(6-indolil)etilo, 2-(5-indolil)etilo y 2-(5-benzofuranil)etilo.

[0065]

En la presente, “heteroarilalcoxi” significa un grupo oxi al cual se une el “heteroarilalquilo” antedicho, y es preferentemente heteroarilo de 5 a 10 miembros-alcoxi C_1-C_6, y con mayor preferencia, heteroarilo de 5 a 10 miembros-alcoxi C_1-C_2. Los ejemplos específicos de heteroarilalcoxi incluyen 3-tienilmetoxi y 3-piridilmetoxi.

[0066]

En la presente, “heteroarilalcoxialquilo” significa un grupo en el cual uno o más hidrógenos del “alquilo” antedicho se reemplazan con el “heteroarilalcoxi” antedicho, y es preferentemente es un heteroarilo de 5 a 10 miembros-alcoxi C_1-C_6-alquil C_1-C_6, y

con mayor preferencia, heteroarilo de 5 a 10 miembros-alcoxi C_1-C_2-alquil C_1-C_2. Los ejemplos específicos de heteroarilalcoxialquilo incluyen 3-piridilmetoximetilo.

[0067]

En la presente, "heterocicloalquilidenalquilo" significa un grupo en el cual uno o más hidrógenos del "alquilo" antedicho se reemplazan con el "heterocicloalquilideno" antedicho, y es preferentemente heterocicloalquilideno de 4 a 7 miembros-alquil C_1-C_6, y con mayor preferencia, heterocicloalquilideno de 4 a 7 miembros-alquil C_1-C_2. Los ejemplos específicos de heterocicloalquilidenalquilo incluyen tetrahidro-4H-piran-4-ilidenmetilo y azetidin-3-ilidenmetilo.

[0068]

En la presente, "alcoxialquenilo" significa un grupo en el que uno o más hidrógenos del "alquenilo" antedicho se reemplazan con el "alcoxi" antedicho, y es preferentemente alcoxi C_1-C_6-alquenil C_2-C_6. Los ejemplos específicos de alcoxialquenilo incluyen (E)-4-metoxibut-2-eno-1-ilo.

[0069]

En la presente, "aminocarboniloalquenilo" significa un grupo en el que uno o más hidrógenos del "alquenilo" antedicho se reemplazan con el "aminocarbonilo" antedicho, y es preferentemente aminocarbonilo-alquenil C_2-C_6. Un ejemplo específico del aminocarbonilalquenilo incluyen (E)-3-(dimetilaminocarbonilcarbonilo)-prop-2-en-1-ilo.

[0070]

En la presente, "haloalcoxi" significa un grupo en el que uno o más hidrógenos del "alcoxi" antedicho se reemplazan con grupos halógeno, y es preferentemente haloalcoxi C_1-C_6. Los ejemplos específicos de haloalcoxi incluyen difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

[0071]

En la presente, "alquileno" significa un grupo divalente derivado de la eliminación adicional de cualquier átomo de hidrógeno del "alquilo" antedicho, y es preferentemente alquilen C_4-C_8. Los ejemplos específicos del alquileno incluyen $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(Ch_2)_7-$y $-(CH_2)_8-$.

[0072]

En la presente, "cicloalquileno" significa un grupo divalente derivado de la eliminación adicional de cualquier átomo de hidrógeno del "cicloalquilo" antedicho, y es preferentemente cicloalquilen C_3-C_8. Los ejemplos específicos de cicloalquileno incluyen

ciclopropano-1,2-diilo, ciclobutano-1,2-diilo, ciclopentano-1,2-diilo y ciclohexano-1,2-diilo.

[0073]

En la presente, “heterocicleno” significa un grupo divalente derivado de la eliminación de cualquier átomo de hidrógeno del “heterociclilo” antedicho, y es preferentemente heterocicleno de 3 a 7 miembros. Los ejemplos específicos de heterocicleno incluyen oxilan-2,3-diilo, oxetan-2,3-diilo, tetrahidrofuran-2,5-diilo y tetrahidropiran-2,6-diilo.

[0074]

En la presente, “alquenileno” significa un grupo divalente derivado de la eliminación de cualquier átomo de hidrógeno del “alquenilo” antedicho. De acuerdo con la configuración del enlace doble y el sustituyente (si lo hubiere), la forma geométrica del enlace doble puede ser entgegen (E) o zusammen (Z), así como una configuración cis o trans. El alquenileno puede ser lineal o ramificado, y es preferentemente alquenilen C_2-C_{10}, y con mayor preferencia, alquenilen C_2-C_6.

[0075]

En la presente, “alquinileno” significa un grupo divalente derivado de la eliminación de cualquier átomo de hidrógeno del “alquinilo” antedicho. El alquinileno puede ser lineal o ramificado, y es preferentemente es alquinilen C_2-C_{10}, y con mayor preferencia, alquinilen C_2-C_6.

[0076]

En la presente, “arileno” significa un grupo divalente derivado de la eliminación de cualquier átomo de hidrógeno del “arilo” antedicho. El arileno puede ser un anillo monocíclico o un anillo condensado. El número de átomos que constituyen el anillo no está particularmente limitado, y es preferentemente de 6 a 10 (arilen C_{6-10}). Los ejemplos específicos de arileno incluyen 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, 1,2-naftileno, 1,3-naftileno y 1,4-naftileno.

[0077]

En la presente, “espirocicloalquilo” significa un grupo formado por un átomo de carbono compartido, lo que constituye un anillo de cicloalcano con un átomo de carbono presente en un grupo que se va a unir. El espirocicloalquilo es preferentemente espirocicloalquil C_3-C_8, y los ejemplos específicos incluyen espirociclopropilo, espirociclobutilo, espirociclopentilo, espirociclohexilo, espirociclohexilo, espirociclooctilo.

[0078]

En la presente, “espiroheterociclilo” significa un grupo obtenido al reemplazar uno o más de los átomos de carbono en el “espirocicloalquilo” anterior por heteroátomos. Heteroespirocicloalquilo es preferentemente espiroheterociclilo de 4 a 10 miembros.

[0079]

En la presente, “anillo alicíclico” significa un anillo hidrocarbonado no aromático. El anillo alicíclico puede tener un enlace insaturado en el anillo, y puede ser un anillo policíclico que tenga dos o más anillos. Un átomo de carbono que constituye el anillo puede oxidarse para formar carbonilo. El anillo alicíclico es preferentemente un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros, y los ejemplos específicos incluyen un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano, un anillo de ciclopentano, un anillo de ciclohexano, un anillo de cicloheptano, un anillo de ciclooctano y un anillo de biciclo[2.2.1]heptano.

[0080]

En la presente, “anillo heterocíclico saturado” significa un anillo heterocíclico no aromático que contiene de 1 a 5 heteroátomos, además de átomos de carbono, y que no contiene un enlace doble y/o tripleen el anillo. El anillo heterocíclico saturado puede ser un anillo monocíclico o puede formar un anillo condensado con otro anillo, por ejemplo, un anillo aromático, tal como un anillo de benceno. El anillo heterocíclico saturado es preferentemente un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, y los ejemplos específicos incluyen un anillo de azetidina, un anillo de oxetano, un anillo de tetrahidrofurano, un anillo de tetrahidropirano, un anillo de morfolina, un anillo de tiomorfolina, un anillo de pirrolidina, un anillo de 4-oxopirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de 4-oxopiperidina, un anillo de piperazina, un anillo de pirazolidina, un anillo de imidazolidina, un anillo de oxazolidina, un anillo de isoxazolidina, un anillo de tiazolidina, un anillo de isotiazolidina, un anillo de tiadiazolidina, un anillo de oxazolidona, un anillo de dioxolano, un anillo de dioxano, un anillo de tietano, un anillo de octahidroindol, un anillo de indolina y un anillo de azepano.

[0081]

En la presente, “cadena de péptidos” significa una cadena de péptidos en la que 1, 2, 3, 4 o más aminoácidos naturales y/o aminoácidos no naturales están conectados mediante un enlace amida y/o un enlace éster. La cadena de péptidos es preferentemente una cadena de péptidos que comprende 1 a 4 residuos de aminoácidos, y con mayor preferencia, una cadena de péptidos que consiste en 1 a 4 residuos de aminoácidos.

[0082]

En la presente, “opcionalmente sustituido” significa que un grupo puede estar sustituido con cualquier sustituyente.

[0083]

En la presente, “opcionalmente protegido” significa que un grupo puede estar protegido con cualquier grupo protector.

[0084]

En la presente, “uno o más” significa uno o dos o más. Cuando “uno o más” se usa en un contexto relacionado con el sustituyente de un grupo, la frase significa un número que abarca desde uno hasta el número máximo de sustituciones permitidas en ese grupo. Los ejemplos específicos de “uno o más” incluyen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y/o un número mayor.

[0085]

La línea ondulada en las fórmulas estructurales en la presente puede significar que se permite cualquier estereoquímica. Por ejemplo, cuando el centro asimétrico está provisto de una línea ondulada, la estereoquímica del centro asimétrico puede estar en la configuración S o en la configuración R. Cuando un enlace doble está provisto de una línea ondulada, la estereoquímica del enlace doble puede estar en la configuración E o en la configuración Z.

[0086]

Como se usa en la presente, un símbolo representado por “PP$n^1n^2n^3n^4$, donde n^1, n^2, n^3 y n^4, cada uno independientemente, representa un número entero de 0 a 9”, por ejemplo, PP1574 y PP1640, representa el número de un compuesto.

[0087]

El compuesto de la presente invención puede ser una sal de este, y preferentemente una sal química o farmacéuticamente aceptable de este. Además, el compuesto de la presente invención o una sal de este puede ser un solvato de este, y preferentemente un solvato química o farmacéuticamente aceptable de este. Los ejemplos de sales del compuesto de la presente invención incluyen hidrocloruro; hidrobromuro; hidroyoduro; fosfato; fosfonato; sulfato; sulfonatos tales como metansulfonato y p-toluenosulfonato; carboxilatos tales como acetato, citrato, malato, tartrato, succinato y salicilato; sales metálicas alcalinas tales como una sal de sodio y una sal de potasio; sales metálicas alcalinotérreas tales como una sal de magnesio y una sal de calcio, y sales de amonio tales como una sal de amonio, una sal de alquilamonio, una sal de dialquilamonio, una sal de trialquilamonio y una sal de tetraquilamonio. Estas sales se producen, por ejemplo, al poner al compuesto en contacto con un ácido o una base que se pueda usar

para la elaboración de productos farmacéuticos. En la presente invención, un solvato de un compuesto se refiere a un grupo molecular formado por el compuesto junto con un solvente y se denomina hidrato cuando el solvente es agua. El solvato del compuesto de la presente invención es preferentemente un hidrato, y ejemplos específicos de dichos hidratos incluyen mono- a decahidratos, preferentemente, mono- a pentahidratos, y con mayor preferencia, mono- a trihidratos. El solvato del compuesto de la presente invención incluye no solo un solvato formado por un solo solvente, tales como agua, alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, o 2-propanol), o dimetilformamida, sino también un solvato formado por una pluralidad de solventes.

[0088]

El término “aminoácido”, tal como se usa en la presente, incluye aminoácidos naturales y no naturales. El término “aminoácido natural”, tal como se usa en la presente, se refiere a Gly, Ala, Ser, Thr, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, His, Glu, Asp, Gln, Asn, Cys, Met, Lys, Arg o Pro. Los ejemplos de aminoácido no natural incluyen, entre otros, β-aminoácidos, □-aminoácidos, D-aminoácidos, aminoácidos N-sustituidos, α, α-aminoácidos disustituidos, aminoácidos que tienen cadenas laterales que son diferentes de las de los aminoácidos naturales y ácidos hidroxicarboxílicos. Los aminoácidos dla presente pueden tener cualquier estructura. No existe ninguna limitación particular para la selección de la cadena lateral de aminoácidos, pero, además de un átomo de hidrógeno, puede seleccionarse libremente de, por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo aralquilo y un grupo cicloalquilo. Uno o dos grupos metileno no adyacentes en dicho grupo se sustituyen opcionalmente con un átomo de oxígeno, un grupo carbonilo (-CO-) o un grupo sulfonilo (-SO_2-). Cada grupo puede tener un sustituyente y no hay limitaciones con respecto al sustituyente. Por ejemplo, uno o más sustituyentes se pueden seleccionar libre e independientemente de cualquier sustituyente, incluido un átomo de halógeno, un átomo de O, un átomo de S, un átomo de N, un átomo de B, un átomo de Si o un átomo de P. Los ejemplos incluyen un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo aralquilo y un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituidos. En una forma de realización no limitante, los aminoácidos en la presente pueden ser compuestos que tienen un grupo carboxi y un grupo amino en la misma molécula (incluso en este caso, iminoácidos tales como prolina e hidroxiprolina también están incluidos en los aminoácidos).

[0089]

El grupo amino de la cadena principal de un aminoácido puede ser no sustituido (un grupo NH_2) o sustituido (es decir, un grupo -NHR, donde R representa alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o cicloalquilo que puede tener un sustituyente; uno o dos grupos metileno no adyacentes en tal grupo pueden estar sustituidos con un átomo de oxígeno, un grupo carbonilo (-CO-) o un grupo sulfonilo (-SO_2-); y la cadena de carbono unida al átomo de N y al átomo de carbono en la posición α puede formar un anillo, como en la prolina). El sustituyente R se selecciona como el sustituyente en la cadena lateral de aminoácidos antedicha. Cuando el grupo amino de la cadena principal está sustituido, el R está incluido en la "cadena lateral de aminoácidos", tal como se usa en la presente. En la presente, tales aminoácidos en los que el grupo amino de la cadena principal está sustituido se llaman "aminoácidos N-sustituidos". Los ejemplos preferentes de "aminoácidos N-sustituidos", tal como se usan en la presente, incluyen, entre otros, N-alquilaminoácidos, N-C_1-C_6 alquilaminoácidos, N-C_1-C_4 alquilaminoácidos y N-metilaminoácidos.

[0090]

Los "aminoácidos", tal como se usan en la presente, que constituyen un compuesto péptídico, incluyen todos los isótopos correspondientes a cada aminoácido. El isótopo del "aminoácido" se refiere a uno que tiene al menos un átomo sustituido por un átomo del mismo número atómico (número de protones) y diferente número de masa (número total de protones y neutrones). Los ejemplos de isótopos contenidos en el "aminoácido" que constituyen los compuestos péptídicos de la presente invención incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de fósforo, un átomo de azufre, un átomo de flúor y un átomo de cloro, que incluyen respectivamente ^{2}H y ^{3}H; ^{13}C y ^{14}C; ^{15}N; ^{17}O y ^{18}O; ^{31}P y ^{32}P; ^{35}S; ^{18}F y ^{36}Cl.

[0091]

Los sustituyentes que contienen un átomo de halógeno, tal como se usa en la presente, incluyen un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo aralquilo sustituido con halógeno. Los ejemplos más específicos incluyen fluoroalquilo, difluoroalquilo y trifluoroalquilo.

[0092]

Los sustituyentes que contienen un átomo de O incluyen grupos tales como hidroxilo (-OH), oxi (-OR), carbonilo (-C(=O)-R), carboxilo (-CO_2H), oxicarbonilo (-C(=O)-OR), carboniloxi (-O-C(=O)-R), tiocarbonilo (-C(=O)-SR), carboniltio (-S-C(=O)-R), aminocarbonilo (-C(=O)-NHR), carbonilamino (-NH-C(=O)-R), oxicarbonilamino (-NH-

C(=O)-OR), sulfonilamino (-NH-SO_2-R), aminosulfonilo (-SO_2-NHR), sulfamoílamino (-NH-SO_2-NHR), tiocarboxi (-C(=O)-SH) y carboxicarbonilo (-C(=O)-CO_2H).

[0093]

Los ejemplos de oxi (-OR) incluyen alcoxi, cicloalcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, ariloxi, heteroariloxi y aralquiloxi. Alcoxi es preferentemente alcoxi C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_2 y, en particular, preferentemente metoxi o etoxi.

[0094]

Los ejemplos de carbonilo (-C(=O)-R) incluyen formilo (-C(=O)-H), alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo y aralquilcarbonilo.

[0095]

Los ejemplos de oxicarbonilo (-C(=O)-OR) incluyen alquiloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquilniloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo y aralquiloxicarbonilo.

[0096]

Los ejemplos de carboniloxi (-O-C(=O)-R) incluyen alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi y aralquilcarboniloxi.

[0097]

Los ejemplos de tiocarbonilo (-C(=O)-SR) incluyen alquiltiocarbonilo, cicloalquiltiocarbonilo, alqueniltiocarbonilo, alquiniltiocarbonilo, ariltiocarbonilo, heteroariltiocarbonilo y aralquiltiocarbonilo.

[0098]

Los ejemplos de carboniltio (-S-C(=O)-R) incluyen alquilcarboniltio, cicloalquilcarboniltio, alquenilcarboniltio, alquinilcarboniltio, arilcarboniltio, heteroarilcarboniltio y aralquilcarboniltio.

[0099]

Los ejemplos de aminocarbonilo (-C(=O)-NHR) incluyen alquilaminocarbonilo (tal como alquilaminocarbonil C_1-C_6 o C_1-C_4 y, en particular, etilaminocarbonilo y metilaminocarbonilo), cicloalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquinilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo y aralquilaminocarbonilo. Asimismo, los ejemplos incluyen además compuestos obtenidos al reemplazar el átomo de H unido al átomo de N en -C(=O)-NHR con alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o aralquilo.

[0100]

Los ejemplos de carbonilamino (-NH-C(=O)-R) incluyen alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino y aralquilcarbonilamino. Asimismo, los ejemplos incluyen además compuestos obtenidos al reemplazar el átomo de H unido al átomo de N en -NH-C(=O)-R con alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o aralquilo.

[0101]

Los ejemplos de oxicarbonilamino (-NH-C(=O)-OR) incluyen alcoxicarbonilamino, cicloalcoxicarbonilamino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, heteroariloxicarbonilamino y aralquiloxicarbonilamino. Asimismo, los ejemplos incluyen además compuestos obtenidos al reemplazar el átomo de H unido al átomo de N en -NH-C(=O)-OR con alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o aralquilo.

[0102]

Los ejemplos de sulfonilamino (-NH-SO_2-R) incluyen alquilsulfonilamino, cicloalquilosulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino y aralquilsulfonilamino. Asimismo, los ejemplos incluyen además compuestos obtenidos al reemplazar el átomo de H unido al átomo de N en -NH-SO_2-R con alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o aralquilo.

[0103]

Los ejemplos de aminosulfonilo (-SO_2-NHR) incluyen alquilaminosulfonilo, cicloalquilaminosulfonilo, alquenilaminosulfonilo, alquinilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heteroarilaminosulfonilo y aralquilaminosulfonilo. Asimismo, los ejemplos incluyen además compuestos obtenidos al reemplazar el átomo de H unido al átomo de N en -SO_2-NHR con alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o aralquilo.

[0104]

Los ejemplos de sulfamoílamino (-NH-SO_2-NHR) incluyen alquilsulfamoílamino, cicloalquilosulfamoílamino, alquenilsulfamoílamino, alquinilsulfamoílamino, arilsulfamoílamino, heteroarilsulfamoílamino y aralquilsulfamoílamino. Además, dos átomos de H unidos a los átomos de N en -NH-SO_2-NHR pueden ser reemplazados con sustituyentes que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y aralquilo, y estos dos sustituyentes pueden formar un anillo.

[0105]

Los sustituyentes que contienen un átomo de S incluyen grupos tales como tiol (-SH), tio (-S-R), sulfinilo (-S(=O)-R), sulfonilo (-SO_2-R) y sulfo (-SO_3H).

[0106]

Los ejemplos de tio (-S-R) se seleccionan de alquiltio, cicloalquiltio, alqueniltio, alquiniltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio y similares.

[0107]

Los ejemplos de sulfonilo (-SO_2-R) incluyen alquilsulfonilo, cicloalquilosulfonilo, alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo y aralquilsulfonilo.

[0108]

Los sustituyentes que contienen un átomo de N incluyen grupos tales como azida (-N_3, también llamado “grupo azido”), ciano (-CN), amino primario (-NH_2), amino secundario (-NH-R; también denominado amino monosustituido), amino terciario (-NR(R′); también denominado amino disustituido), amidino (-C(=NH)-NH_2), amidino sustituido (-C(=NR)-NR′R″), guanidino (-NH-C(=NH)-NH_2) guanidino sustituido (-NR-C(=NR″)-NR′R″), aminocarbonilamino (-NR-CO-NR′R″), piridilo, piperidino, morfolino y azetidinilo.

[0109]

Los ejemplos de amino secundario (-NH-R; amino monosustituido) incluyen alquilamino, cicloalquilamino, alquenilamino, alquinilamino, arilamino, heteroarilamino y aralquilamino.

[0110]

Los ejemplos de amino terciario (-NR(R′); amino disustituido) incluyen grupos amino que tienen dos sustituyentes cualesquiera, cada uno seleccionado independientemente de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y aralquilo, tales como alquil(aralquil)amino, y estos dos sustituyentes pueden formar un anillo. Los ejemplos específicos incluyen dialquilamino, en particular, dialquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_1-C_4, dimetilamino y dietilamino. En la presente, el “grupo dialquilamino C_p-C_q” se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo C_p-C_q, y los grupos alquilo C_p-C_q pueden ser iguales o diferentes.

[0111]

Los ejemplos de amidino sustituido (-C(=NR)-NR′R″) incluyen grupos en los que los tres sustituyentes R, R′ y R″ en los átomos N se seleccionan, cada uno independientemente, entre alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y aralquilo, tales como alquil(aralquilo)(aril)amidino.

[0112]

Los ejemplos de guanidino sustituido (-NR-C(=NR″)-NR′R″) incluyen grupos en los que R, R′, R″ y R″ se seleccionan, cada uno independientemente, entre alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y aralquilo, y grupos en los que estos sustituyentes forman un anillo.

[0113]

Los ejemplos de aminocarbonilamino (-NR-CO-NR′R") incluyen grupos en los que R, R′ y R" se seleccionan, cada uno independientemente, de un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y aralquilo, o grupos en los que estos sustituyentes forman un anillo.

[0114]

En la presente, un “residuo peptídico” o un “residuo de aminoácido” que constituye el compuesto péptídico puede denominarse simplemente “péptido” o “aminoácido”, respectivamente.

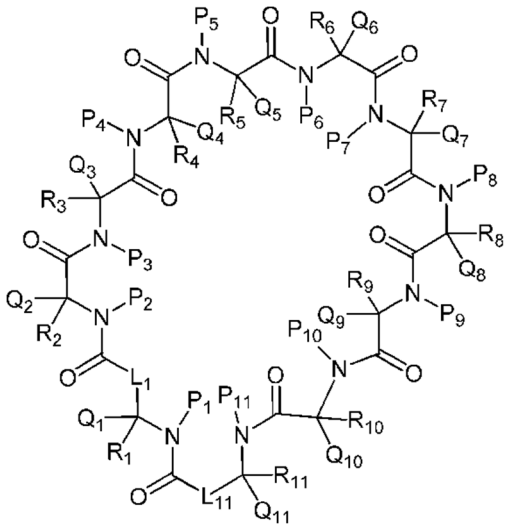
[0115]

En la presente invención, el significado del término “y/o” incluye cualquier combinación obtenida al combinar adecuadamente “y” y “o”. Específicamente, por ejemplo, “A, B y/o C” incluye las siguientes 7 variaciones:

(I) A, (II) B, (III) C, (IV) A y B, (V) A y C, (VI) B y C, (VII) A, B y C.

[0116]

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto cíclico representado por la fórmula (1) a continuación o una sal o un solvato de este.



(1)

En el compuesto cíclico de fórmula (1), el anillo está compuesto por 11 residuos de aminoácidos. En la presente, el residuo de aminoácido que tiene P_1, Q_1, R_1 y L_1 en la fórmula puede denominarse núcleo 1; el residuo de aminoácidos tiene P_2, Q_2 y R_2 como núcleo 2; el residuo de aminoácidos tiene P_3, Q_3 y R_3 como núcleo 3; el residuo de

aminoácidos tiene P_4, Q_4 y R_4 como núcleo 4; el residuo de aminoácidos tiene P_5, Q_5 y R_5 como núcleo 5; el residuo de aminoácidos tiene P_6, Q_6 y R_6 como núcleo 6; el residuo de aminoácidos tiene P_7, Q_7 y R_7 como núcleo 7; el residuo de aminoácidos tiene P_8, Q_8 y R_8 como núcleo 8; el residuo de aminoácidos tiene P_9, Q_9 y R_9 como núcleo 9; el residuo de aminoácidos tiene P_{10}, Q_{10} y R_{10} como núcleo 10 y el residuo de aminoácidos tiene P_{11}, Q_{11}, R_{11} y L_{11} como núcleo 11.

[0117]

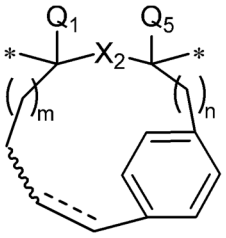
En una forma de realización, en la fórmula (1), L_1 es un enlace simple.

[0118]

En una forma de realización, en la fórmula (1), R_1 es un alquilo C_1 a C_7, y preferentemente, 2-metilpropilo o n-propilo.

[0119]

En una forma de realización, R_1 se une a R_5 para formar un grupo divalente, donde una estructura parcial: *-CR_1Q_1-L_1-CO-NP_2-CR_2Q_2-CO-NP_3-CR_3Q_3-CO-NP_4-CR_4Q_4-CO-NP_5-CR_5Q_5-* en el compuesto cíclico representado por la fórmula (1) está representado por la siguiente fórmula:



,

donde:

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

---- es un enlace simple o un enlace doble,

n es 0, 1 o 2,

m es 0, 1, 2, 3 o 4,

* representa un punto de unión a un átomo adyacente;

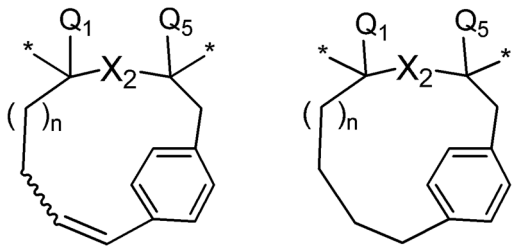
donde

〰 puede adoptar la configuración *E* o *Z*, si

---- es un enlace doble.

[0120]

La fórmula es preferentemente una fórmula:



.

[0121]

En una forma de realización, P_1 es un alquilo C_1 a C_6, y preferentemente, metilo.

[0122]

En una forma de realización, Q_1 es un átomo de hidrógeno.

[0123]

El residuo de aminoácidos del núcleo 1 es, por ejemplo, MeLeu o MeNva, salvo en caso de que una cadena lateral (R_1) del núcleo 1 y una cadena lateral (R_5) del núcleo 5 se unen para formar un grupo divalente.

Si una cadena lateral (R_1) del núcleo 1 y una cadena lateral (R_5) del núcleo 5 se unen para formar un grupo divalente, el grupo en la posición correspondiente a R_1 de MeAhpe (2), MeAocte (2) o MeAhxe (2) y el grupo correspondiente a la cadena lateral (R_5) del núcleo 5 pueden unirse mediante el uso de un método descrito, por ejemplo, en el "proceso común" que se describe más adelante.

[0124]

En una forma de realización, en la fórmula (1), R_2 es un alquilo C_1 a C_6, y preferentemente 1-metilpropilo.

[0125]

En una forma de realización, P_2 es un átomo de hidrógeno.

[0126]

En una forma de realización, Q_2 es un átomo de hidrógeno.

[0127]

El residuo de aminoácidos del núcleo 2 es, por ejemplo, Ile.

[0128]

En una forma de realización, en la fórmula (1), R_3 es un átomo de hidrógeno.

[0129]

En una forma de realización, R_3 se une a un átomo de carbono al cual P_3 y R_3 están unidos y a un átomo de nitrógeno al cual P_3 está unido para formar un heterociclo

saturado de 4 a 7 miembros. El heterociclo saturado de 4 a 7 miembros es, por ejemplo, un anillo de pirrolidina.

[0130]

En una forma de realización, R_3 es un alquilo C_1 a C_6 o un cicloalquilo C_3 a C_8, y preferentemente un metilo o un ciclopropilo.

[0131]

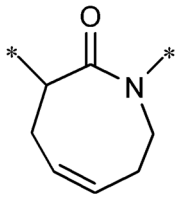
En una forma de realización, Q_3 es un átomo de hidrógeno.

[0132]

El residuo de aminoácidos del núcleo 3 es, por ejemplo, MeGly, Pro o cPrGly.

[0133]

En una forma de realización, R_4 se une a P_5 para formar un grupo divalente, donde una estructura parcial: *-CR_4Q_4-CO-NP_5-* del compuesto cíclico representado por la fórmula (1) está expresado por la siguiente fórmula:



.

[0134]

En una forma de realización, P_4 es un alquilo C_1 a C_6, y preferentemente metilo.

[0135]

En una forma de realización, Q_4 es un átomo de hidrógeno.

[0136]

Si una cadena lateral (R_4) del núcleo 4 y un N-sustituyente (R_5) del núcleo 5 se unen para formar un grupo divalente, preferentemente, el grupo en la posición correspondiente a R_4 de MeAlgly y el grupo en la posición correspondiente al N-sustituyente (P_5) del núcleo 5 pueden unirse mediante el uso de un método descrito, por ejemplo, en el “proceso común” que se describe más adelante.

[0137]

En una forma de realización, en la fórmula (1), R_5 es un bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan del grupo que consiste en un alquilo C_1 a C_6, un haloalquilo C_1 a C_6 y un cicloalquilo C_3 a C_8, y preferentemente, 4-ciclopropilbencilo, 4-(trifluorometil)bencilo, 4-metilbencilo o 4-etilbencilo.

[0138]

En una forma de realización, en la fórmula (1), R_5 se une a R_1 para formar un grupo divalente. Los detalles de este grupo son los mismos que se definen anteriormente.

[0139]

En una forma de realización, P_5 se une a R_4 para formar un grupo divalente. Los detalles de este grupo son los mismos que se definen anteriormente.

[0140]

En una forma de realización, Q_5 es un átomo de hidrógeno.

[0141]

Si una cadena lateral (R_5) del núcleo 5 y una cadena lateral (R_1) del núcleo 1 se unen para formar un grupo divalente, y un N-sustituyente (P_5) del núcleo 5 y la cadena lateral (R_4) del núcleo 4 se unen para formar un grupo divalente, más específicamente, R_5 de ButenylPhe (4-CH=CH2) y un grupo en la posición correspondiente a P_5, y una cadena lateral (R_1) del núcleo 1 en la posición correspondiente a una cadena lateral (R_4) del núcleo 4, pueden unirse respectivamente mediante el uso de un método descrito, por ejemplo, en el "proceso común" que se describe más adelante.

En el caso de que una cadena lateral (R_5) del núcleo 5 y una cadena lateral (R_1) del núcleo 1 no formen un grupo divalente, y que un N-sustituyente (P_5) del núcleo 5 y una cadena lateral (R_4) del núcleo 4 formen un grupo divalente, más específicamente, un grupo en la posición correspondiente a P_5 de ButenylPhe (4-Et), ButenylPhe (4-cPr) o AllylPhe (4-CF3) y un grupo en la posición correspondiente a la cadena lateral (R_4) del núcleo 4 pueden unirse mediante el uso de un método descrito, por ejemplo, en el "proceso común" que se describe más adelante.

[0142]

En una forma de realización, en la fórmula (1), R_6 es un átomo de hidrógeno.

[0143]

En una forma de realización, P_6 es un alquilo C_1 a C_6, y preferentemente metilo.

[0144]

En una forma de realización, Q_6 es un átomo de hidrógeno.

[0145]

El residuo de aminoácidos del núcleo 6 es, por ejemplo, MeGly.

[0146]

En una forma de realización, en la fórmula (1), un fenetilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, un haloalquilo C_1 a C_6 y un alcoxi C_1 a C_6 es, preferentemente, 3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenetilo, 3,4-diclorofenetilo o 3-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilo.

[0147]

En una forma de realización, P_7 es un átomo de hidrógeno.

[0148]

En una forma de realización, Q_7 es un átomo de hidrógeno.

[0149]

El residuo de aminoácidos del núcleo 7 es, por ejemplo, Hph(4-CF3-35-F2), Hph(34-Cl2) o Hph(4-CF3-3-OMe).

[0150]

En una forma de realización, en la fórmula (1), R_8 se une a un átomo de carbono al cual P_8 y R_8 están unidos y a un átomo de nitrógeno al cual P_8 está unido, para formar un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros. El heterociclo saturado de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con un alcoxi C_1 a C_6, y preferentemente etoxi o n-propoxi. El heterociclo saturado de 4 a 7 miembros es, por ejemplo, un anillo de pirrolidina.

[0151]

En una forma de realización, Q_8 es un átomo de hidrógeno.

[0152]

El residuo de aminoácidos del núcleo 8 es, por ejemplo, Hyp (Et) o Hyp (nPr).

[0153]

En una forma de realización, en la fórmula (1), R_9 se une a Q_9 y a un átomo de carbono al cual R_9 y Q_9 están unidos para formar un anillo alicíclico de 3 a 8 miembros. El anillo alicíclico saturado de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_1 a C_6, por ejemplo, dos grupos metilo. El anillo alicíclico de 3 a 8 miembros es, por ejemplo, un anillo de ciclobutano o un anillo de ciclopentano.

[0154]

En una forma de realización, P_9 es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1 a C_6, y preferentemente un átomo de hidrógeno o un metilo.

[0155]

El residuo de aminoácidos del núcleo 9 es, por ejemplo, cLeu, cVal, cVal (3-Me2) o MecVal.

[0156]

En una forma de realización, en la fórmula (1), R_{10} es un alquilo C_1 a C_6 o un cicloalquilo C_3 a C_8, y preferentemente, pentan-3-ilo o ciclopentilo.

[0157]

En una forma de realización, P_{10} es un alquilo C_1 a C_6, y preferentemente metilo.

[0158]

En una forma de realización, Q_{10} es un átomo de hidrógeno.

[0159]

El residuo de aminoácidos del núcleo 10 es, por ejemplo, MeGly (cPent) o MeNva (3-Et).

[0160]

En una forma de realización, en la fórmula (1), L_{11} es $-CH_2$.

[0161]

En una forma de realización, en la fórmula (1), R_{11} es un dialquilaminocarbonil C_1 C_6 o un aminocarbonilo cíclico de 4 a 8 miembros, y preferentemente, un dimetilaminocarbonilo, un N-etil-N-metilaminocarbonilo, un pirrolidinilcarbonilo o un piperidinilcarbonilo.

[0162]

En una forma de realización, P_{11} es un alquilo C_1 a C_6, y preferentemente, un metilo.

[0163]

En una forma de realización, Q_{11} es un átomo de hidrógeno.

[0164]

En una forma de realización, el compuesto de la presente invención puede ser uno o más compuestos que se seleccionan de los siguientes:

PP1574: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-N-etil-27-isobutil-N,4,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclopentano]-23-carboxamida,

PP1650: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-27-isobutil-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-decametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazabiciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida,

PP1827: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-N-etil-N,3,18,21,25,31,34-heptametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

PP1830: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-11-etoxi-N-etil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-nonametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

PP2093: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-N,N,3′,3′,4,19,22,26,35-nonametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida,

PP2260: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-N-etil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-nonametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

PP2316: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,4,16,19,22,26,35-octametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-27-propil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida,

PP2320: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,2,14,18,21,24,36-octametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecaoxo-13-propil-38-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-17-carboxamida,

PP2328: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,4,16,19,22,26,35-octametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida,

PP2574: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-

metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP2576: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP2583: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-ciclopentil-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,34-heptametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP2687: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-2-[(4-etilfenil)metil]-27-isobutil-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-decametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida,

PP2691: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-2-[(4-ciclopropilfenil)metil]-12-etoxi-27-isobutil-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-decametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecaoxo-espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-23-carboxamida,

PP2957: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,34-pentametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP3033: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,18,21,25,31,34-hexametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(piperidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona,

PP3034: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(54),44,46(53)-teraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona,

PP3036: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(piperidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP3037: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil] -3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

PP3047: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,31,34-hexametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona,

PP3093: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(piperidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tripentaconta-37,43(52),44,46(51)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-undecona,

PP3094: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-ciclopentil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil] -3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-11-propoxi-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tripentaconta-37,43(52),44,46(51)-tetraeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-undecona,

PP3095: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-

undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3096: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-ene-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3097: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-23-(pirrolidin-1-carbonil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3098: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-2-(p-tolilmetil)-23-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3099: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-17-(piperidin-1-carbonil)-13-propil-38-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatriciclo[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3100: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-17-(piperidin-1-carbonil)-13-propil-38-(p-tolilmetil)espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3101: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-13-propil-17-(pirrolidin-1-carbonil)-38-[[4-

(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3102: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-28-etoxi-32-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-13-propil-38-(p-tolilmetil)-17-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3103: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3104: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3105: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-23-(pirrolidin-1-carbonil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3106: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-12-etoxi-8-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-2-(p-tolilmetil)-23-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3110: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-

undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3111: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3112: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-23-(pirrolidin-1-carbonil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3113: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-32-ciclopropil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,35-hexametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-2-(p-tolilmetil)-23-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.$0^{10,14}$]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3114: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-32-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-etoxi-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-17-(piperidin-1-carbonil)-13-propil-38-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatriciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3115: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-32-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-etoxi-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-17-(piperidin-1-carbonil)-13-propil-38-(p-tolilmetil)espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3116: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-32-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-etoxi-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-13-propil-17-(pirrolidin-1-carbonil)-38-[[4-

(trifluorometil)fenil]metil]espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3117: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-ciclopentil-32-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-28-etoxi-2,14,18,21,24,36-hexametil-10-[(1S)-1-metilpropil]-13-propil-38-(p-tolilmetil)-17-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-undecazatetraciclo[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]pentatetracont-42-eno-23,1′-ciclobutano]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-undecona,

PP3118: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3119: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-23-(piperidin-1-carbonil)-27-propil-2-(p-tolilmetil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3120: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-23-(pirrolidin-1-carbonil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

PP3121: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-ciclopentil-8-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-12-etoxi-4,16,19,22,26,32,35-heptametil-30-[(1S)-1-metilpropil]-27-propil-2-(p-tolilmetil)-23-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-undecazatriciclo[34.5.1.0^{10,14}]dotetracont-38-eno-17,1′-ciclobutano]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-undecona,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-N-etil-N,3,18,21,25,31,34-heptametil-29-[(1S)-1-

metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-N-etil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-nonametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,34-heptametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona,

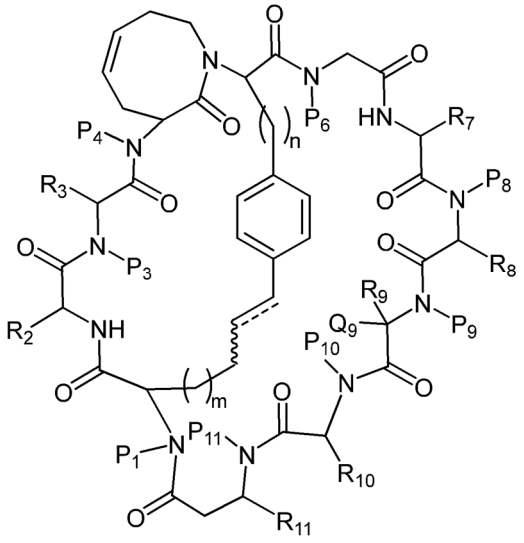
(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,34-pentametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona, y

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,31,34-hexametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona

, una sal de estas o un solvato de estas. Estos compuestos están incluidos en la fórmula representada por la fórmula (1).

[0165]

En una forma de realización, el compuesto de la presente invención es preferentemente un compuesto representado por la fórmula (2):



(2)

donde

----、 ～～～、 ,

n, m, P_1, R_2, R_3, P_3, P_4, P_6, R_7, R_8, P_8, R_9, P_9, Q_9, R_{10}, P_{10}, R_{11} y P_{11} son los mismos que se definieron en la fórmula (1).

Por ejemplo, los compuestos PP1827, PP1830, PP2260, PP2574, PP2576, PP2583, PP2957, PP3033, PP3034, PP3036, PP3037, PP3047, PP3093 y PP3094 y los compuestos siguientes pueden incluirse en la fórmula (2).

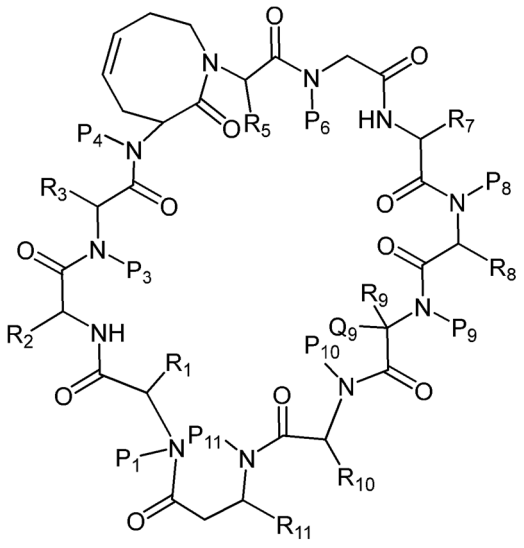
(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-N-etil-N,3,18,21,25,31,34-heptametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-11-etoxi-N-etil-7-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etil]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-nonametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecaoxo-espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-22-carboxamida,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona, (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-octametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona, (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-ciclopentil-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-3,3′,3′,18,21,25,34-heptametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona, (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-31-ciclopropil-7-[2-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,34-pentametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]tetrapentaconta-37,43(53),44,46(52),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-undecona, y (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-11-etoxi-19-(1-etilpropil)-3,18,21,25,31,34-hexametil-29-[(1S)-1-metilpropil]-22-(pirrolidin-1-carbonil)espiro[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-undecazapentaciclo[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]pentapentaconta-37,43(54),44,46(53),47-pentaeno-16,1′-ciclobutano]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-undecona.

[0166]

En una forma de realización, el compuesto de la presente invención es preferentemente un compuesto representado por la fórmula (3):



(3)

.

En la fórmula (3), R_1 es un alquilo C_1 a C_7;

R_5 es un bencilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan del grupo que consiste en un alquilo C_1 a C_6, un haloalquilo C_1 a C_6 y un cicloalquilo C_3 a C_8;

----、 ～～～、 ,

n, m, P_1, R_2, R_3, P_3, P_4, P_6, R_7, R_8, P_8, R_9, P_9, Q_9, R_{10}, P_{10}, R_{11} y P_{11} son los mismos que se definieron en la fórmula (1).

Por ejemplo, los compuestos PP1574, PP1650, PP2093, PP2316, PP2320, PP2328, PP2687, PP2691, PP3095, PP3096, PP3097, PP3098, PP3099, PP3100, PP3101, PP3102, PP3103, PP3104, PP3105, PP3106, PP3110, PP3111, PP3112, PP3113, PP3114, PP3115, PP3116, PP3117, PP3118, PP3119, PP3120 y PP3121 pueden incluirse en la fórmula (3).

[0167]

En una forma de realización, el compuesto cíclico de la presente invención tiene una alta selectividad para KRAS. En una forma de realización, el compuesto cíclico de la presente invención inhibe selectivamente a KRAS. Sin pretender limitarse a una teoría particular, el grupo divalente que forman juntos R_4 y P_5 interactúa con His95 de KRAS, y por lo tanto, se puede lograr una alta selectividad para KRAS. Aunque se sabe que hay tres isotipos de la proteína RAS, es decir, HRAS, KRAS y NRAS, His95 solo existe en KRAS. Por consiguiente, un compuesto que interactúa específicamente con His95 de KRAS puede inhibir a KRAS con alta selectividad sobre NRAS y/o HRAS.

[0168]

En la presente invención, el origen de NRAS, HRAS y KRAS no está particularmente limitado y puede abarcar los derivados de uno o más de una serie de animales tales como humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, ganado vacuno, caballo, cerdo, cabra, *Macaca mulatta*, *Macaca fascicularis*, chimpancé y pollo, pero se prefieren HRAS, KRAS y NRAS derivados de seres humanos. La secuencia de aminoácidos de NRAS derivada de seres humanos se muestra en la SEQ ID NO: 1, la secuencia de aminoácidos de HRAS se muestra en la SEQ ID NO: 2, y la secuencia de aminoácidos de KRAS se muestra en la SEQ ID NO: 3.

[0169]

En una forma de realización, el compuesto cíclico de la presente invención tiene una actividad inhibidora de KRAS que es 3 veces o más superior a la actividad inhibidora de NRAS y/o a la actividad inhibidora de HRAS. En una forma de realización, el compuesto cíclico de la presente invención tiene una actividad de unión a KRAS que es 3 veces o más superior a la actividad de unión a NRAS y/o a la actividad de unión a HRAS.

[0170]

En una forma de realización, el compuesto cíclico de la presente invención tiene una actividad inhibidora de KRAS que es 5 veces, 7 veces, 10 veces, 15 veces o 20 veces o más superior a la actividad inhibidora de NRAS y/o a la actividad inhibidora de HRAS. En una forma de realización, el compuesto cíclico de la presente invención tiene una actividad de unión a KRAS que es 5 veces, 7 veces, 10 veces, 15 veces o 20 veces o más superior a la actividad de unión a NRAS y/o a la actividad de unión a HRAS.

[0171]

En la presente invención, la actividad inhibidora de KRAS con respecto a la actividad inhibidora de NRAS y/o la actividad inhibidora de HRAS puede determinarse a partir de la relación entre la actividad inhibidora de KRAS del compuesto cíclico de la presente invención y la actividad inhibidora de NRAS y/o la actividad inhibidora de HRAS del compuesto cíclico de la presente invención. Por ejemplo, cuando esta relación se define como [valor IC_{50} del compuesto cíclico de la presente invención con respecto a NRAS y/o HRAS] dividido por [valor IC_{50} del compuesto cíclico de la presente invención con respecto a KRAS], un valor mayor de esta relación significa que la actividad inhibidora de KRAS es mayor que la actividad inhibidora de NRAS y/o la actividad inhibidora de HRAS o, en otras palabras, la actividad inhibidora selectiva de KRAS del compuesto cíclico de la presente invención es alta. Por otro lado, un valor menor de esta relación significa que la actividad inhibidora de KRAS es menor que la actividad inhibidora de

NRAS y/o la actividad inhibidora de HRAS o, en otras palabras, la actividad inhibidora selectiva de KRAS del compuesto cíclico de la presente invención es baja.

[0172]

En la presente invención, la actividad de unión a KRAS con respecto a la actividad de unión a NRAS y/o la actividad de unión a HRAS puede determinarse a partir de la relación entre la actividad de unión a KRAS del compuesto cíclico de la presente invención y la actividad de unión a NRAS y/o la actividad de unión a HRAS del compuesto cíclico de la presente invención. Por ejemplo, cuando esta relación se define como [valor de KD con respecto a NRAS y HRAS] dividido por [KD con respecto a KRAS], un valor mayor significa que la actividad de unión a KRAS es mayor que la actividad de unión a NRAS y/o la actividad de unión a HRAS o, en otras palabras, la selectividad de unión a KRAS sobre NRAS y/o HRAS es alta. Por otro lado, un valor menor significa que la actividad de unión a KRAS es menor que la actividad de unión a NRAS y/o la actividad de unión a HRAS, o en otras palabras, la selectividad de unión para KRAS sobre NRAS y/o HRAS es baja.

[0173]

En la presente invención, la “interacción” significa interacción no covalente de acuerdo con lo ejemplificado mediante interacción electrostática (incluidos el enlace iónico, el enlace de hidrógeno y la interacción dipolar), interacción de van der Waals (incluida interacción hidrófoba) y similares. Por ejemplo, esto significa interacción CH-π, interacción NH-π, interacción S-π, interacción catión-π, o interacción halógeno-π. La interacción en la presente invención puede o no estar mediada por otra molécula, tal como una molécula de agua, pero preferentemente no está mediada por otra molécula, tal como una molécula de agua.

[0174]

En la presente invención, la interacción o no de la histidina del residuo del 95.º aminoácido (denominado His95 o H95) en la proteína natural KRAS humana con el compuesto cíclico puede determinarse mediante la distancia interatómica de sus átomos que no son de hidrógeno (en el caso de enlace a través de otra molécula, tal como una molécula de agua, la distancia interatómica entre sus átomos que no son de hidrógeno que no tienen en cuenta tal otra molécula). Cuando la distancia interatómica es 5,1 angstroms (Å) o menos, se puede determinar que sus átomos que no son de hidrógeno interactúan entre sí. En algunas realizaciones, la distancia interatómica entre dos átomos interactuantes que no son de hidrógeno puede ser, por ejemplo, 5,1 Å o menos, 4,8 Å o menos, 4,5 Å o menos, 4,3 Å o menos, 4,2 Å o menos, 4,1 Å o menos,

4,0 Å o menos, 3,9 Å o menos, o 3,7 Å o menos. Además, la distancia interatómica puede ser 2,0 Å o más, 2,1 Å o más, o 2,5 Å o más.

[0175]

En la presente invención, la distancia interatómica puede medirse, por ejemplo, mediante un análisis de la estructura tridimensional de un complejo de la proteína natural KRAS humana y el compuesto cíclico de la presente invención. Específicamente, se prepara un cristal del complejo de la proteína natural KRAS humana y el compuesto cíclico de la presente invención. El cristal se somete a difractometría de rayos X para obtener datos de intensidad de difracción de rayos X de grupos espaciales, células unitarias y similares. Los datos de intensidad de difracción de rayos X obtenidos se aplican a un programa para la determinación de la estructura inicial o la estructura refinada bien conocido por las personas del oficio de nivel medio, tal como Coot (Emsley, P. *et al.*, 2010), Phenix (Adams, P.D. *et al.*, 2010), Phaser (J. Appl. Cryst. 40: 658-674 (2007)), Refmac5 (Acta Cryst. D67: 355-467 (2011)), y ARP/wARP (Cohen, S.X. *et al*., 2008) y, por lo tanto, es posible determinar la estructura tridimensional del complejo de la proteína natural KRAS humana y el compuesto cíclico de la presente invención.

[0176]

Una vez que se determina la estructura tridimensional del complejo de la proteína natural KRAS humana y el compuesto cíclico de la presente invención, la distancia interatómica puede medirse mediante un método bien conocido por las personas del oficio de nivel medio. Por ejemplo, la distancia interatómica puede medirse permitiendo que un programa de *software* para uso en el modelado molecular o simulación molecular, tal como Discovery Studio 2020 Client, MOE (Molecular Operating Environment), o Maestro, lea la información estructural del complejo del compuesto cíclico de la presente invención y la proteína natural KRAS humana, y usando una función incorporada en el programa de *software* (tal como la función de monitoreo de distancia en el caso de Discovery Studio 2020 Client). Los detalles de las condiciones y los criterios utilizados por el *software* para determinar la presencia o ausencia de interacciones se puede ver en un manual, memoria o similares anexados al *software* (p. ej., en el caso de Discovery Studio 2020 Client, los detalles de las condiciones y los criterios para determinar la presencia o ausencia de interacciones se puede ver al abrir la página web de la memoria desde el botón Ayuda, seleccionar Herramientas de interacciones del receptor-ligando [“Receptor-Ligand Interactions tools”], luego seleccionar Interacciones de la teoría-receptor-ligando [“Theory-Receptor-Ligand Interactions”], y después seleccionar Interacciones de no enlace [“Non-bond Interactions”]).

[0177]

El cristal del complejo de la proteína natural KRAS humana y el compuesto cíclico de la presente invención también puede obtenerse mediante un método bien conocido por las personas del oficio de nivel medio. Por ejemplo, una solución que contiene el compuesto cíclico de la presente invención se mezcla con una solución que contiene la proteína natural KRAS humana para obtener el complejo de la proteína natural KRAS humana y el compuesto cíclico de la presente invención. Al someter el complejo resultante a un método de cristalización bien conocido por las personas del oficio de nivel medio, tal como un método de difusión por vapor, un método por lotes (un método por lote a granel o un método por microlote), un método de diálisis o un método de contradifusión, puede prepararse el cristal del complejo de la proteína natural KRAS humana y el compuesto cíclico de la presente invención. Los métodos de difusión por vapor conocidos son un método de difusión de vapor por gota sentada, método de gota colgante y método de gota en sándwich.

[0178]

La proteína natural KRAS humana también puede obtenerse mediante un método conocido por las personas del oficio de nivel medio. Por ejemplo, la proteína natural KRAS humana puede prepararse mediante un método de expresión del polipéptido recombinante en el que se usan células, pero el método no se limita a este. En una forma de realización, un ácido nucleico que codifica la proteína natural KRAS humana de la presente invención se inserta en un vector de expresión adecuado, el vector se introduce en una célula adecuada, se cultiva la célula transformada y la proteína expresada se aísla y purifica. Dicha proteína también puede expresarse como una proteína de fusión con otra proteína para facilitar la purificación. Por ejemplo, es posible usar un método para preparar una proteína de infusión con una proteína de unión a maltosa usando *Escherichia coli* como un hospedador (serie de vector pMAL vendido por New England BioLabs, EE. UU.), un método para preparar una proteína de fusión con glutatión-S-transferasa (GST) (serie de vector pGEX vendido por Amersham Pharmacia Biotech), un método para preparar una proteína a la cual se añade una etiqueta de histidina (serie pET de Novagen), y un método para preparar una proteína a la cual se añade una etiqueta HAT. La célula huésped no está particularmente limitada siempre y cuando sea una célula adecuada para expresar una proteína recombinante y, además de *E. coli* mencionado anteriormente, por ejemplo, levadura, varias células de animales y plantas, células de insectos y similares se pueden usar. Varios métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio pueden usarse para introducir un

vector en una célula huésped. Por ejemplo, para la introducción en *Escherichia coli*, pueden usarse los métodos de introducción que implican iones de calcio (Mandel, M., Higa, A. (1970) Journal de Molecular Biology, 53, 158-162, y Hanahan, D. (1983) Journal de Molecular Biology, 166, 557-580). La proteína expresada en la célula huésped puede purificarse y recuperarse de la célula huésped o su cultivo celular o sobrenadante del cultivo mediante un método conocido por las personas del oficio de nivel medio. Cuando se expresa una proteína como una proteína de fusión con la proteína de unión a maltosa anterior, etiqueta HAT, o similar, se puede realizar fácilmente una purificación por afinidad y por cromatografía de filtración en gel (cromatografía de exclusión por tamaño, SEC). En la purificación mediante cromatografía por afinidad y la purificación por SEC, puede usarse un aparato AKTAxpress™ (GE Healthcare), un sistema de cromatografía NGC™ (Bio-Rad), un sistema de cromatografía BioLogic DuoFlow™ (Bio-Rad) o similares.

[0179]

La energía interatómica también puede medirse a través de un método bien conocido por las personas del oficio de nivel medio. Por ejemplo, la energía interatómica puede calcularse fácilmente permitiendo que un programa de simulación molecular bien conocido por las personas del oficio de nivel medio, tal como Discovery Studio 2020 Client, MOE (Molecular Operating Environment), o Maestro, lea la estructura tridimensional de una sustancia que se medirá y, de acuerdo con las instrucciones del programa, seleccionando un campo de fuerza (tal como Amber o CHARM) que se usará en el cálculo y los átomos para los que se usa el cálculo de energía. Por ejemplo, en el caso de Discovery Studio 2020 Client, la energía interatómica puede calcularse usando la función Calcular la energía de interacción.

[0180]

En una forma de realización no limitante, en un complejo del compuesto cíclico de la presente invención y la proteína natural KRAS humana, el compuesto cíclico de la presente invención interactúa con His95 en la proteína natural KRAS humana.

[0181]

Sin pretender limitarse a una teoría específica, se considera que la formación de un complejo mediante el compuesto cíclico de la presente invención y la proteína natural KRAS humana de esta manera está asociada con la contribución a la alta actividad de unión del compuesto cíclico de la presente invención a la proteína natural KRAS humana y, además, con la selectividad de unión sobre HRAS y NRAS.

[0182]

La presente invención también se refiere a un aminoácido no natural para usar en la producción del compuesto cíclico de la presente invención. En una forma de realización, el aminoácido no natural de la presente invención es un aminoácido no natural N-protegido para uso en la producción del compuesto peptídico mediante un método de síntesis en fase sólida y, en otra forma de realización, el aminoácido no natural de la presente invención es un aminoácido no natural que tiene un grupo amino libre que se obtiene por eliminación del grupo protector del aminoácido no natural N-protegido. Los ejemplos de grupos protectores del aminoácido no natural N-protegido incluyen un grupo Fmoc, un grupo Boc, un grupo Cbz, un grupo Alloc, un grupo nosilo, un grupo dinitronosilo, un grupo t-Bu, un grupo tritilo y un grupo cumilo. De estos, se prefieren un grupo Fmoc, un grupo Boc, un grupo Cbz y un grupo Alloc, y con mayor preferencia, un grupo Fmoc.

[0183]

En una forma de realización, los ejemplos del aminoácido no natural N-protegido que tiene un grupo Fmoc como un grupo protector en la presente invención incluyen los siguientes aminoácidos enumerados en la tabla 4, las sales de estos o los solvatos de estos.

aa004: ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]octanoico,

aa013: ácido (2R)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-metilsulfanil-propanoico,

aa019: ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4,4-difluoro-butanoico,

aa023: ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(3-tienil)propanoico,

aa028: ácido (2S)-3-(3,4-diclorofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico,

aa043: ácido (2S)-5,5-dicloro-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]pentanoico,

aa056: ácido (2R)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-2-metil-propanoico,

aa098: ácido (2S,3S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-3-metil-azetidina-2-carboxílico,

aa099: ácido (2S,3R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-3-metil-azetidina-2-carboxílico,

aa100: ácido (2S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-3,3-dimetil-azetidina-2-carboxílico,

aa111: ácido (2R)-3-aliloxi-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico,

aa136: ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(propil)amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico,

aa174: ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(propil)amino]-3-(p-tolil)propanoico,

aa210: ácido (2S)-2-ciclopentil-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético,

aa220: ácido (2S)-4-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico,
aa229: ácido (2S)-4-(benzotiofen-5-il)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico,
aa233: ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]butanoico,
aa235: ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]butanoico,
aa239: ácido (2S,4S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-metil-pirrolidin-2-carboxílico,
aa244: ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-5,5-difluoro-pentanoico,
aa246: ácido (2S,4R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-propoxi-pirrolidin-2-carboxílico,
aa250: ácido (2R)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-propoxi-propanoico,
aa264: ácido (2S,3R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-3-tetrahidropiran-2-iloxi-pirrolidin-2-carboxílico,
aa265: ácido (2S,3S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-3-tetrahidropiran-2-iloxi-pirrolidin-2-carboxílico,
aa268: ácido (1S,2S,5R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
aa279: ácido (2S,4R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-tetrahidropiran-2-iloxi-pirrolidin-2-carboxílico,
aa281: ácido (2S,4R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico,
aa331: ácido (2S)-3-etil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]pentanoico,
aa389: ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(propil)amino]-4-metil-pentanoico,
aa391: ácido (2S,3R)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-propoxi-butanoico,
aa397: ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(propil)amino]-3-isopentiloxi-propanoico,
aa398: ácido (2S)-3-(ciclobutoxi)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(propil)amino]propanoico,
aa399: ácido (2S)-4-(7-cloro-1-metil-indol-5-il)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico,
aa400: ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(2-fluoro-3-metil-benzotiofen-5-il)butanoico,
aa401: ácido (2S)-4-(7-clorobenzotiofen-5-il)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico,
aa402: ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(1-metil indol-6-il)butanoico,

aa403: ácido (2S)-4-(1,3-dimetil indol-6-il)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico,
aa404: ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(1,2,3-trimetil indol-6-il)butanoico,
aa405: ácido (2S)-4-(2,3-dimetil benzotiofen-5-il)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico,
aa406: ácido (2S)-4-(3-cloro-4-etil-fenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico,
aa407: ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-[4-(metoximetil)-3,5-dimetil-fenil]butanoico,
aa408: ácido (2S)-4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico,
aa409: ácido (2S)-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico,
aa410: ácido (2S)-4-[4-(difluorometil)-3,5-difluoro-fenil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico,
aa411: ácido (2S)-4-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico,
aa414: ácido (2S,4R)-4-(ciclopentoxi)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico,
aa415: ácido (2S,4R)-4-(ciclobutoxi)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico,
aa423: ácido (3S)-3-ciclobutil-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico,
aa424: ácido (3R)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]pentanoico,
aa425: ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-metil-pentanoico,
aa426: ácido (3S)-3-ciclohexil-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico, y
aa443: ácido (2S)-2-[but-3-enil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-3-(p-tolil)propanoico.

[0184]

(Método general de producción)

A continuación, se describirán los métodos de producción general para el compuesto cíclico de la presente invención, y el compuesto oligopeptídico y el aminoácido no natural para usar en la producción de estos compuestos. En la presente, al compuesto cíclico se lo puede denominar “compuesto peptídico cíclico”. En la presente, la “porción

cíclica” de un compuesto peptídico significa una porción cíclica formada por conexión de dos o más residuos de aminoácido.

[0185]

Métodos de síntesis química para los compuestos péptidos

Los ejemplos de métodos de síntesis química para los compuestos péptídicos o los compuestos cíclicos en la presente incluyen un método de síntesis en fase líquida, un método de síntesis en fase sólida usando síntesis Fmoc, síntesis Boc o similares, o una combinación de estos. En la síntesis Fmoc, una unidad básica es un aminoácido en el que un grupo amino de la cadena principal está protegido con un grupo Fmoc, y un grupo funcional de cadena lateral está protegido según sea necesario con un grupo protector que no se vea escindido por piperidina o tales bases, tal como un grupo t-Bu, un grupo THP o un grupo Trt, y un ácido carboxílico de la cadena principal no está protegido. La unidad básica no se ve limitada en particular en tanto sea una combinación que tenga un grupo amino protegido con Fmoc y un grupo carboxilo. Por ejemplo, un dipéptido o tripéptido puede ser una unidad básica, y una estructura cíclica puede estar formada entre sustituyentes en átomos de nitrógeno y/o cadenas laterales contenidas en el dipéptido o tripéptido. La unidad básica dispuesta en la posición N-terminal puede ser una unidad distinta a la del aminoácido Fmoc. Por ejemplo, puede ser un aminoácido Boc o un grupo Tfa o un grupo Ns, o un ácido carboxílico análogo que no tenga un grupo amino. El grupo carboxilo de la cadena principal, o un grupo carboxilo de la cadena lateral de un aminoácido que tiene un grupo carboxilo en una cadena lateral y en el que el grupo carboxilo de la cadena principal está protegido con un grupo protector adecuado, es soportado en una fase sólida mediante una reacción química con el grupo funcional de un transportador en fase sólida. Posteriormente, el grupo Fmoc se desprotege con una base tal como piperidina o DBU, y el grupo amino recientemente formado y el aminoácido con unidad básica protegida y que tiene un grupo carboxilo que se agrega posteriormente se someten a una reacción de condensación para producir un enlace peptídico. En la reacción de condensación, diversas combinaciones tales como una combinación de DIC y HOBt, una combinación de DIC y HOAt y una combinación de HATU y DIPEA son posibles como agentes de activación para el grupo carboxilo. La secuencia de péptidos deseada puede producirse por repetición de la desprotección del grupo Fmoc y la reacción de formación de enlaces peptídicos posterior. Una vez lograda la secuencia deseada, se lleva a cabo la escisión de la fase sólida y la desprotección del grupo protector del grupo funcional de la cadena lateral, introducido opcionalmente. Además, pueden llevarse a cabo la conversión conformacional y la ciclación del péptido

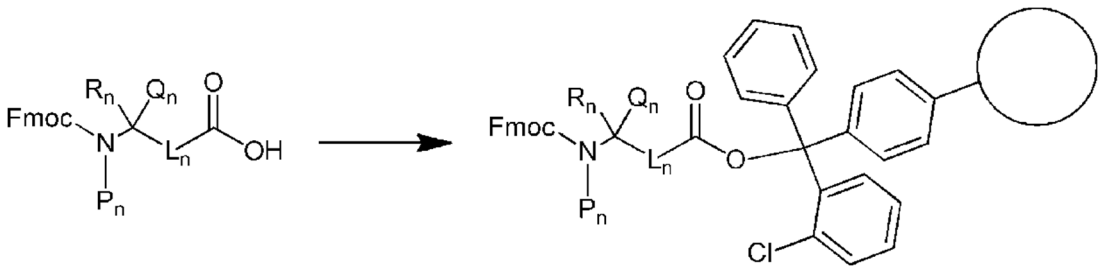
antes de escindirlo de la fase sólida. La escisión de la fase sólida y la desprotección pueden llevarse a cabo en las mismas condiciones, por ejemplo, TFA/H_2O 90:10, o bien puede llevarse a cabo la desprotección en condiciones diferentes según sea necesario. La escisión de la fase sólida puede lograrse usando un ácido débil tal como ácido trifluoroacético (TFA) al 1 % en ciertos casos, y un grupo protector que puede desprotegerse con un catalizador que contiene Pd o similares pueden utilizarse para usar la ortogonalidad de ambas reacciones químicas. Durante o al final de estas etapas, también puede llevarse a cabo una etapa tal como la ciclación. Por ejemplo, un ácido carboxílico de cadena lateral y un grupo amino N-terminal de cadena principal pueden condensarse, y un grupo amino de cadena lateral y un ácido carboxílico C-terminal de cadena principal pueden condensarse. Además, una olefina puede introducirse en dos o más sitios de las cadenas laterales y/o los sustituyentes de átomos de nitrógeno, y ciclarse mediante la reacción de metátesis. Además, un enlace doble producido mediante ciclación puede reducirse a un enlace simple. Además, un enlace doble producido mediante ciclación puede convertirse en un anillo de ciclopropano en condiciones que involucran diyodometano-dietilzinc o similares. Estas etapas de ciclación, reducción, conversión a un anillo de ciclopropano y similares pueden llevarse a cabo durante el transcurso de la síntesis de una unidad básica tal como un dipéptido o tripéptido. Mientras tanto, se requiere ortogonalidad en la reacción entre el ácido carboxílico del lado C-terminal y el ácido carboxílico de la cadena lateral para su ciclación, se requiere ortogonalidad entre el grupo amino de la cadena principal o el grupo hidroxilo del lado N-terminal y el grupo amino de la cadena lateral que se ciclarán, o entre las olefinas de cadenas laterales y/o sustituyentes de átomos de nitrógeno y las olefinas que se ciclarán. Conforme se describe arriba, el grupo protector se selecciona en consideración de su ortogonalidad. Además, al colocar un grupo cloroacetilo en el N-terminal, la ciclación también puede realizarse entre los grupos tiol de las cadenas laterales de los residuos de cisteína. El producto de reacción así obtenido puede purificarse mediante columna de fase inversa, una columna con tamiz molecular o similares. Los detalles de estos procedimientos se describen en, por ejemplo, Solid-Phase Synthesis Handbook, publicado por Merck el 1 de mayo de 2002. Pueden usarse resinas disponibles en el comercio para la síntesis en fase sólida. Sus ejemplos incluyen las resinas CTC, Wang y SASRIN.

[0186]

A continuación se describirá un método general de síntesis de una resina con soporte de aminoácido para uso en la síntesis de péptidos mediante un sintetizador de péptidos.

[0187]

Un aminoácido Fmoc puede ser soportado en una resina por el método descrito en WO2013/100132 o WO2018/225864. Específicamente, por ejemplo, una resina de cloruro de 2-clorotritilo y un solvente (por ejemplo, diclorometano deshidratado) se introducen en un reactor con filtro para que la resina se hinche. A continuación, el solvente y la resina se separan y luego se agrega una mezcla de la resina, un aminoácido Fmoc C-terminal libre disuelto en un solvente (por ejemplo, diclorometano deshidratado), un solvente (por ejemplo, metanol deshidratado) y una base (por ejemplo, diisopropiletilamina) en el reactor y se mezcla para soportar el aminoácido Fmoc en la resina. Una vez que la resina y la solución reactiva se separan, la resina se lava con una mezcla de uno o más solventes y una base (por ejemplo, una mezcla de diclorometano deshidratado, metanol deshidratado y diisopropiletilamina). Después de lavar la resina con un solvente (por ejemplo, diclorometano) varias veces según sea necesario, la resina y la solución reactiva se separan. Una resina con soporte de aminoácido Fmoc puede obtenerse secando la resina resultante toda una noche a presión reducida.



(donde n representa un número entero que va de 1 a 11; P_1 a P_{11}, Q_1 a Q_{11} y R_1 a R_{11} significan P_1 a P_{11}, Q_1 a Q_{11} y R_1 a R_{11} como se define en la presente, respectivamente; L_1 y L_{11} significan L_1 y L_{11} según se describe en la presente, respectivamente; L_2 a L_{10} son enlaces simples y ○ [círculo] significa una porción de resina).

La estructura anterior muestra que, en el aminoácido Fmoc, el grupo 2-clorotritilo de la resina está unido al ácido carboxílico del aminoácido Fmoc por medio de un enlace éster.

[0188]

En la producción del compuesto descrito en la presente, cuando el grupo definido se somete a una conversión química no deseada en las condiciones del método llevado a cabo, el compuesto puede producirse por medio de, por ejemplo, la protección y desprotección de un grupo funcional. Pueden llevarse a cabo procedimientos de selección e introducción y eliminación de un grupo protector de acuerdo con, por ejemplo, los métodos descritos en “Protective Groups in Organic Synthesis” de Greene

(5.ª edición, John Wiley & Sons, 2014), los que pueden ser apropiados para su uso de acuerdo con las condiciones de la reacción. Además, el orden de las etapas de reacción tales como la introducción de un sustituyente puede modificarse según sea necesario. Por ejemplo, el grupo protector para un grupo amino es un grupo Fmoc, Boc, Cbz o Alloc. Estos grupos carbamato pueden introducirse por reacción entre un grupo amino y un agente de carbamatización en presencia de un catalizador básico. Los ejemplos de agentes de carbamatización incluyen Boc_2O, BocOPh, FmocOSu, FmocCl, CbzCl y AllocCl. Los ejemplos del catalizador básico incluyen carbonato de litio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de cesio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, N-metilmorfolina, trietilamina, diisopropiletilamina y N,N-dimetilaminopiridina. Un grupo carbamato que funciona como grupo protector de un grupo amino puede eliminarse en condiciones básicas, condiciones ácidas, condiciones de hidrogenólisis o similares.

[0189]

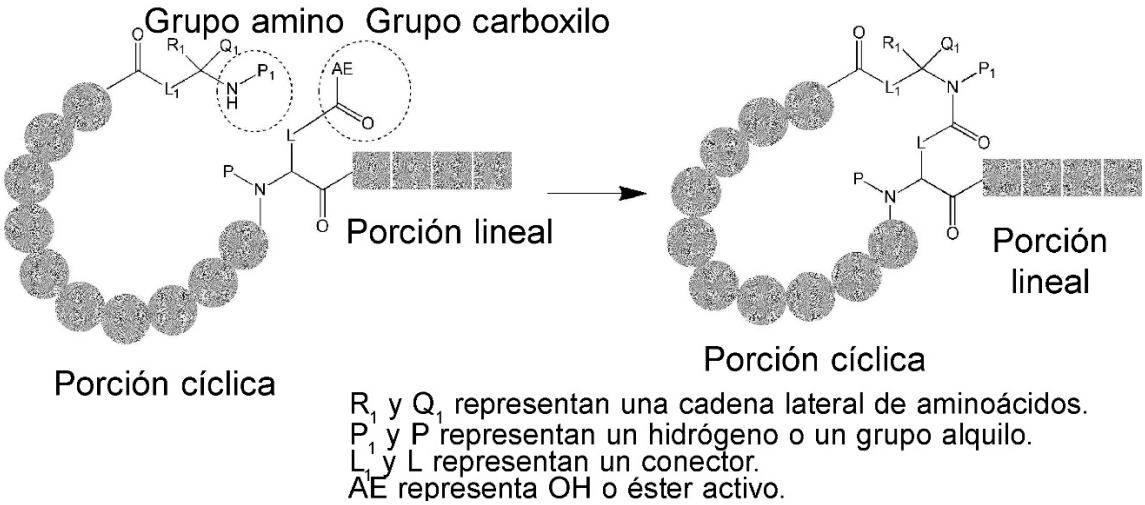
(Métodos de síntesis para compuestos cíclicos mediante ciclación de péptido compuestos)

Un método para transformar un compuesto peptídico lineal en un compuesto peptídico cíclico puede llevarse a cabo mediante una reacción de formación de enlaces dentro de la molécula de acuerdo con, por ejemplo, el método descrito en Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations, 3.ª edición de R.C. Larock, o en Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7.ª edición de M.B. March. Después de la reacción de formación de enlaces, además, se puede efectuar una reacción de transformación de grupos funcionales. Los ejemplos de una reacción de formación de enlaces incluyen un enlace C(O)-N formado a partir de un ácido carboxílico y una amina, un enlace C-O-C, un enlace C(O)-O y un enlace C(S)-O usando un átomo de oxígeno; un enlace C(O)-S, un enlace C(S)-S, un enlace C-S-S-C, un enlace C-S-C, un enlace C-S(O)-C y un enlace C-S(O_2)-C usando un átomo de azufre, y un enlace C-N-C, un enlace C=N-C, un enlace N-C(O)-N, un enlace N-C(S)N y un enlace C(S)-N usando un átomo de nitrógeno. Asimismo, los ejemplos incluyen reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por un metal de transición, tales como la reacción de Suzuki, la reacción de Heck, la reacción de Sonogashira y la reacción de metátesis. Los ejemplos de la reacción de transformación de grupos funcionales efectuada adicionalmente después de la reacción de formación de enlaces incluyen una reacción de oxidación y una reacción de reducción. Un ejemplo específico

es una reacción para oxidar un átomo de azufre para transformarlo en un grupo sulfóxido o un grupo sulfona. Otro ejemplo es una reacción de reducción para reducir un enlace triple a un enlace doble en enlaces carbono-carbono o un enlace doble a un enlace simple. Si bien un enlace peptídico forma una estructura anular cerrada cuando dos aminoácidos se unen con la cadena principal del aminoácido, puede formarse un enlace covalente entre dos aminoácidos por unión de las cadenas laterales de dos aminoácidos, la unión entre una cadena lateral y una cadena principal o similares. Un círculo negro o un cuadrado negro a continuación indican un residuo de aminoácidos, y círculos negros o cuadrados negros conectados representan una cadena peptídica conectada por un enlace amida. La cantidad de residuos de aminoácido que constituyen una cadena de péptido no está particularmente limitada, y la cantidad de residuos de aminoácido no está limitada al número de círculos negros o cuadrados negros ejemplificados a continuación.

[0190]

(Método general de preparación 1 para compuestos cíclicos)

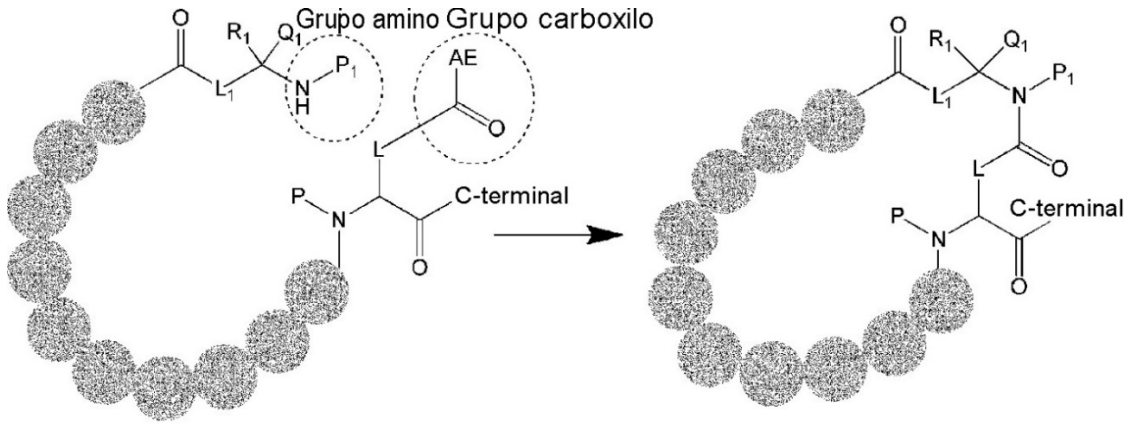


R_1 y Q_1 representan una cadena lateral de aminoácidos.
P_1 y P representan un hidrógeno o un grupo alquilo.
L_1 y L representan un conector.
AE representa OH o éster activo.

Las porciones cíclicas de los compuestos cíclicos con porciones lineales pueden ciclarse mediante activación del grupo amino N-terminal y el grupo carboxilo de la cadena lateral C-terminal (por ejemplo, L = $-CH_2-$ en el caso del ácido aspártico o su derivado, y L = $-CH_2CH_2-$ en el caso del ácido glutámico o su derivado) con un reactivo activante o por conversión de estas en ésteres activos y luego condensación en la molécula para formar un enlace C(O)-N.

[0191]

(Método general de preparación 2 para compuestos cíclicos)



R_1 y Q_1 representan una cadena lateral de aminoácidos.
P_1 y P representan un hidrógeno o un grupo alquilo.
L_1 y L representan un conector.
AE representa OH o éster activo.
C-terminal representa OH, un grupo alcoxi o un grupo amino opcionalmente sustituido

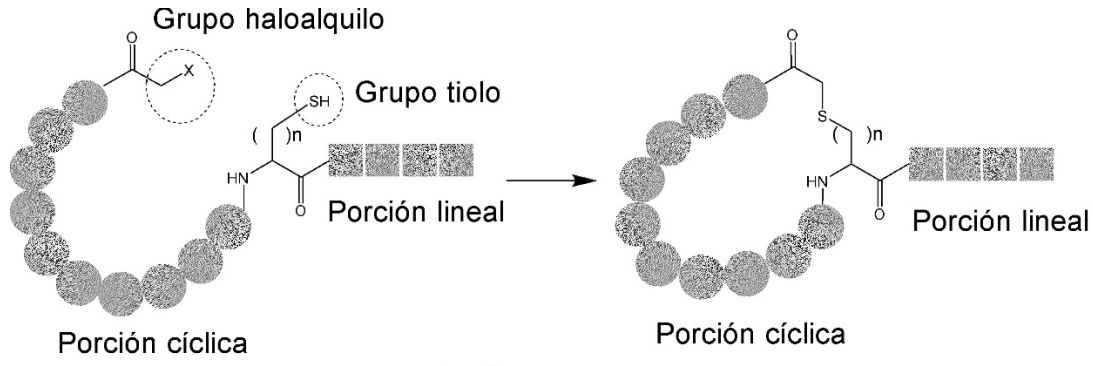
[0192]

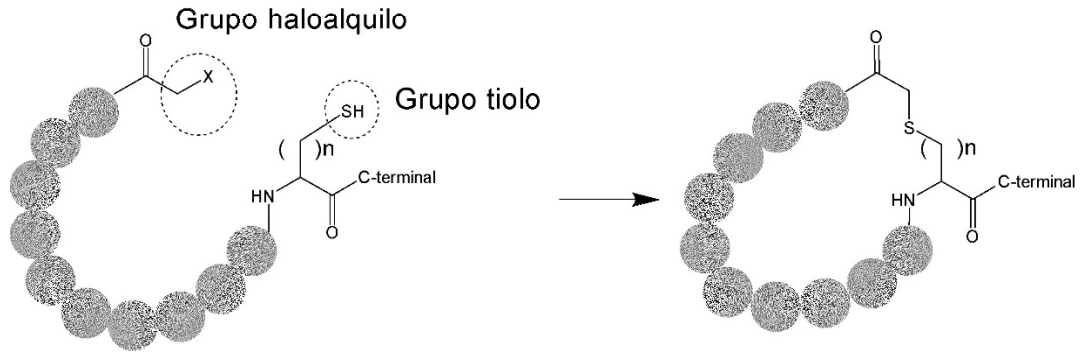
Los compuestos cíclicos descritos en “Método general de preparación 1 para compuestos cíclicos” en donde la porción lineal es C-terminal pueden ciclarse mediante activación del grupo amino N-terminal y el grupo carboxilo de la cadena lateral C-terminal (por ejemplo, L = $-CH_2-$ en el caso del ácido aspártico o su derivado, y L = $-CH_2CH_2-$ en el caso del ácido glutámico o su derivado) con un reactivo activante o mediante conversión de estas en ésteres activos y luego condensación en la molécula para formar un enlace C(O)-N.

[0193]

(Método general de preparación 3 para compuestos cíclicos)

(Método de ciclación con grupos haloalquilo y SH)



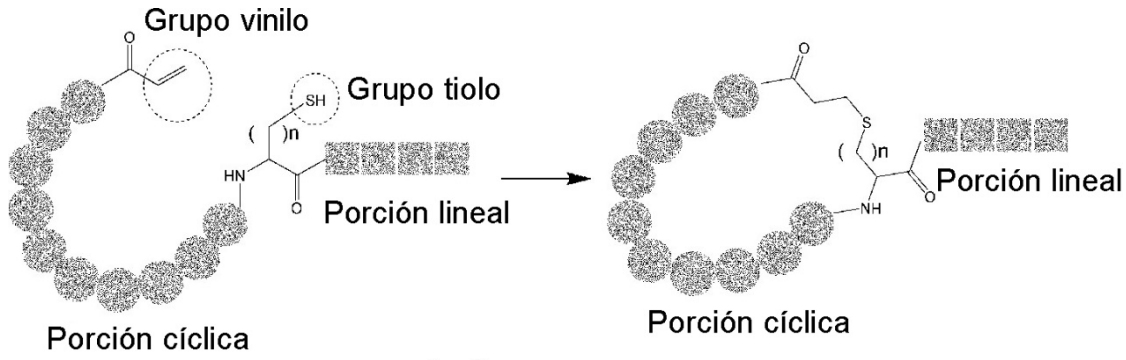


n = 1 o 2
C-terminal representa OH, un grupo alcoxi o un grupo amino opcionalmente sustituido

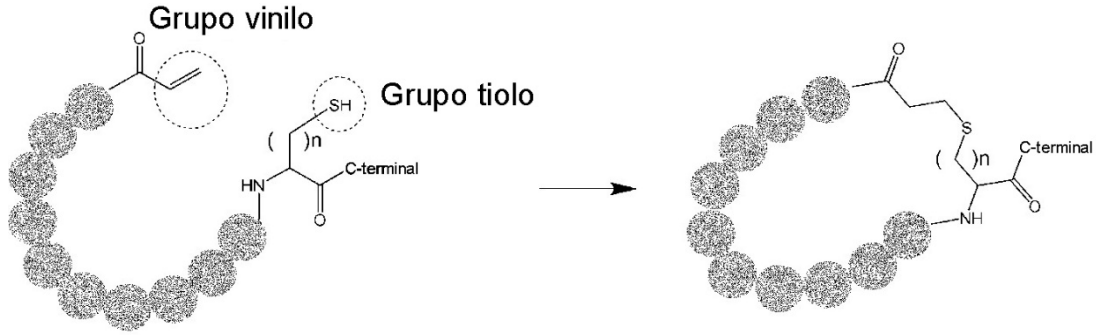
Las porciones cíclicas de los compuestos cíclicos con porciones lineales pueden ciclarse al hacer reaccionar el grupo haloalquilo de un residuo de aminoácidos con el grupo tiol de un residuo de aminoácidos en la molécula para formar un enlace C-S-C. Los compuestos cíclicos descriptos en “Método general de preparación 1 para compuestos cíclicos”, en donde la porción lineal es terminal C, también pueden ciclarse de manera similar al hacer reaccionar al grupo haloalquilo de un residuo de aminoácidos con el grupo tiol de un residuo de aminoácidos en la molécula para formar un enlace C-S-C. Asimismo, también se puede formar un enlace C-S(O)-C o C-S(O_2)-C mediante la oxidación y conversión de un átomo de azufre en un sulfóxido o sulfona.

[0194]

(Método de ciclación con grupos vinilo y SH)



n = 1 o 2

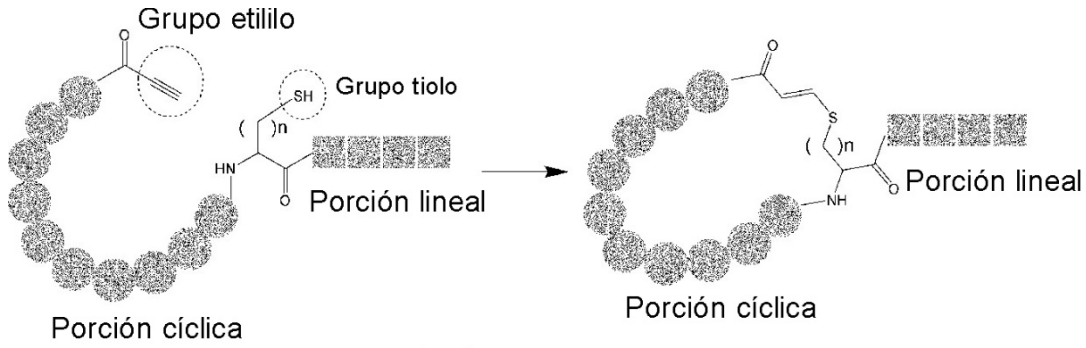


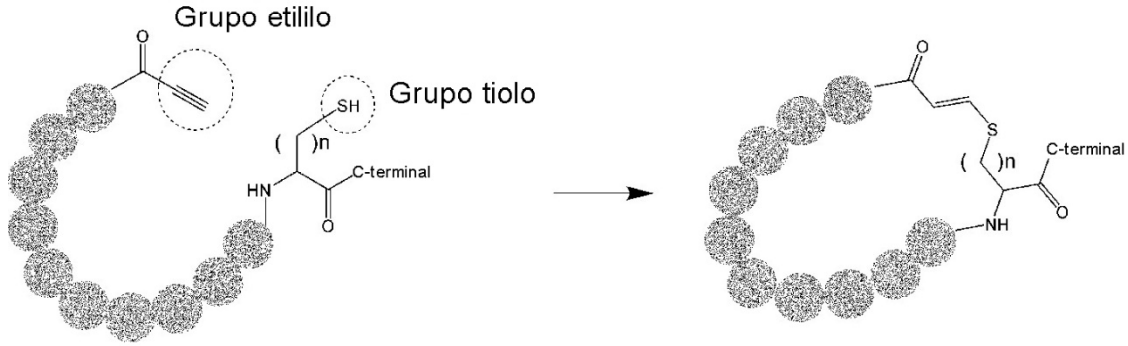
n = 1 o 2
C-terminal representa OH, un grupo alcoxi o un grupo amino opcionalmente sustituido

Las porciones cíclicas de los compuestos cíclicos con porciones lineales pueden ciclarse al hacer reaccionar el grupo vinilo de un residuo de aminoácidos con el grupo tiol de un residuo de aminoácidos en la molécula para formar un enlace C-S-C. Los compuestos cíclicos descriptos en “Método general de preparación 1 para compuestos cíclicos”, en donde la porción lineal es terminal C. también pueden ciclarse de manera similar al hacer reaccionar al grupo vinilo de un residuo de aminoácidos con el grupo tiol de un residuo de aminoácidos en la molécula para formar un enlace C-S-C. Asimismo, también se puede formar un enlace C-S(O)-C o C-S(O_2)-C mediante la oxidación y conversión de un átomo de azufre en un sulfóxido o sulfona.

[0195]

(Método de ciclación con grupos etinilo y SH)

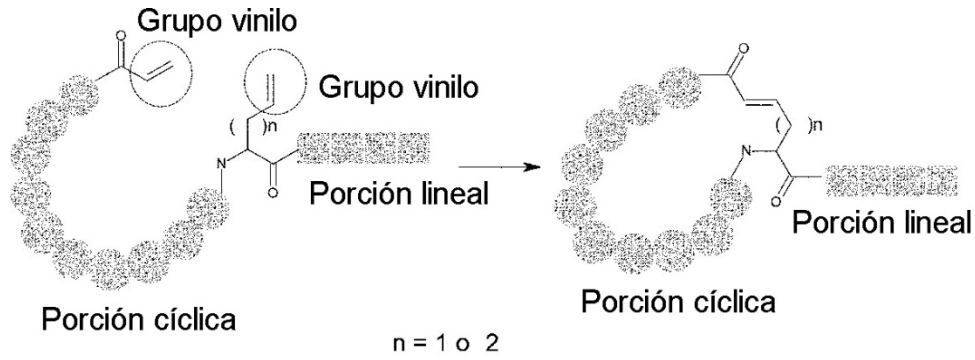


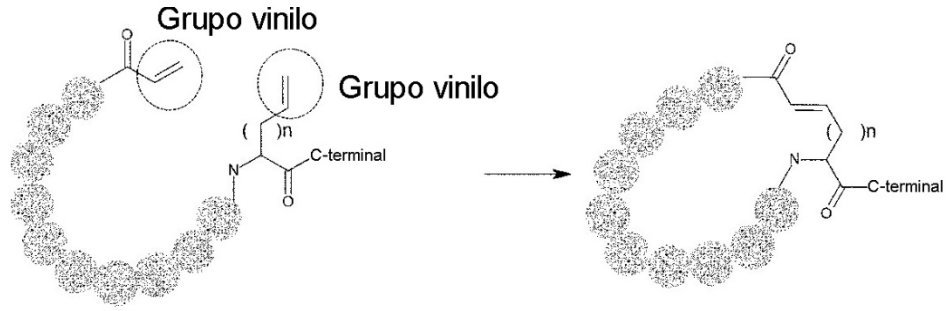


Las porciones cíclicas de los compuestos cíclicos con porciones lineales pueden ciclarse al hacer reaccionar el grupo etinilo de un residuo de aminoácidos con el grupo tiol de un residuo de aminoácidos en la molécula para formar un enlace C-S-C. Los compuestos cíclicos descriptos en “Método general de preparación 1 para compuestos cíclicos”, en donde la porción lineal es terminal C, también pueden ciclarse de manera similar al hacer reaccionar al grupo etinilo de un residuo de aminoácidos con el grupo tiol de un residuo de aminoácidos en la molécula para formar un enlace C-S-C. Asimismo, también se puede formar un enlace C-S(O)-C o C-S(O_2)-C mediante la oxidación y conversión de un átomo de azufre en un sulfóxido o sulfona. El sitio de enlace doble también puede reducirse y convertirse en un enlace simple.

[0196]

(Método de ciclación con grupos vinilo y vinilo)



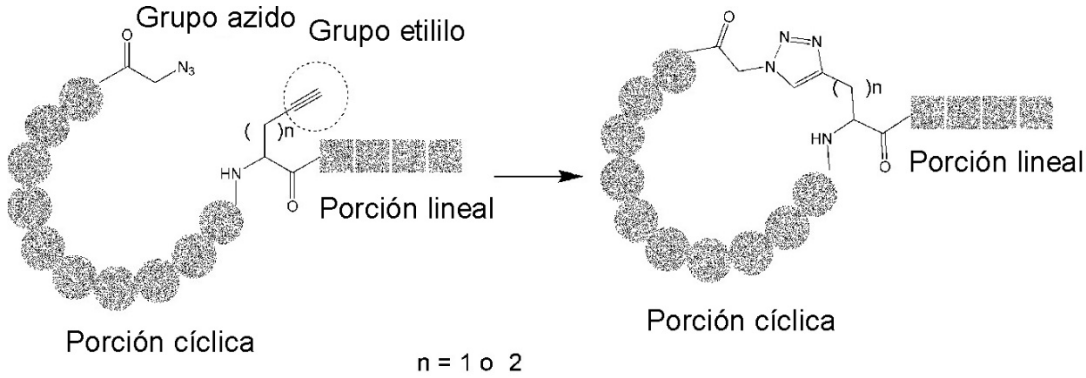


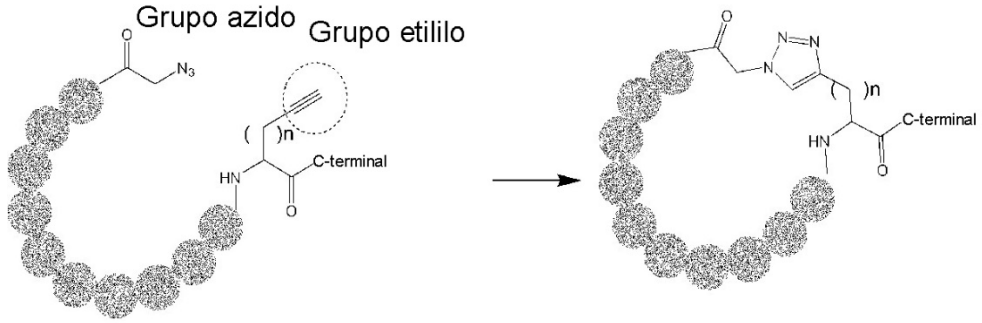
n = 1 o 2
C-terminal representa OH, un grupo alcoxi o un grupo amino opcionalmente sustituido

Las porciones cíclicas de los compuestos cíclicos con porciones lineales pueden ciclarse al hacer reaccionar diferentes grupos vinilo de residuos de aminoácidos entre sí en la molécula para formar un enlace C-C. Los compuestos cíclicos descriptos en “Método general de preparación 1 para compuestos cíclicos”, en donde la porción lineal es terminal C, también pueden ciclarse de manera similar al hacer reaccionar diferentes grupos vinilos de residuos de aminoácidos entre sí en con el grupo tiol de un residuo de aminoácidos en la molécula para formar un enlace C-C.

[0197]

(Método de ciclación por formación de un anillo triazólico con grupos azido y etinilo)





n = 1 o 2
C-terminal representa OH, un grupo alcoxi o un grupo amino opcionalmente sustituido

Las porciones cíclicas de los compuestos cíclicos con porciones lineales pueden ciclarse al hacer reaccionar el grupo azida de un residuo de aminoácidos con el grupo etinilo de un residuo de aminoácidos en la molécula para formar un anillo triazólico. Los compuestos cíclicos descriptos en “Método general de preparación 1 para compuestos cíclicos”, en donde la porción lineal es terminal C, también pueden ciclarse de manera similar al hacer reaccionar al grupo acido de un residuo de aminoácidos con el grupo etinilo de un residuo de aminoácidos en la molécula para formar un anillo triazólico.

[0198]

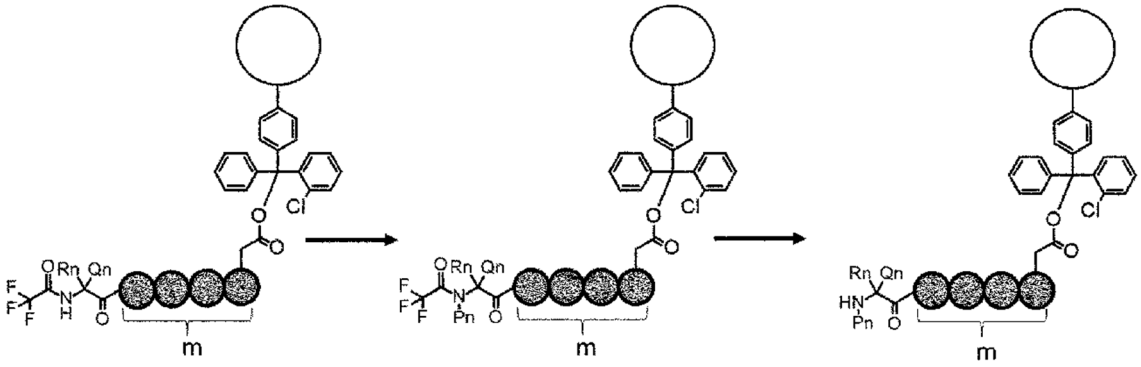
A continuación se muestran los métodos generales de preparación para péptidos por modificación del péptido. En los siguientes esquemas, P_n representa un sustituyente para un átomo de nitrógeno, R_n y Q_n representan, cada uno, una cadena lateral de un aminoácido, un círculo negro representa un residuo de aminoácidos, círculos negros entrelazados representan una cadena peptídica unida por enlaces amida, y m representa el número de residuos de aminoácidos y puede ser cualquier número entero igual o superior a 1.

[0199]

(Método de preparación de péptidos que contienen N-alquilaminoácidos)

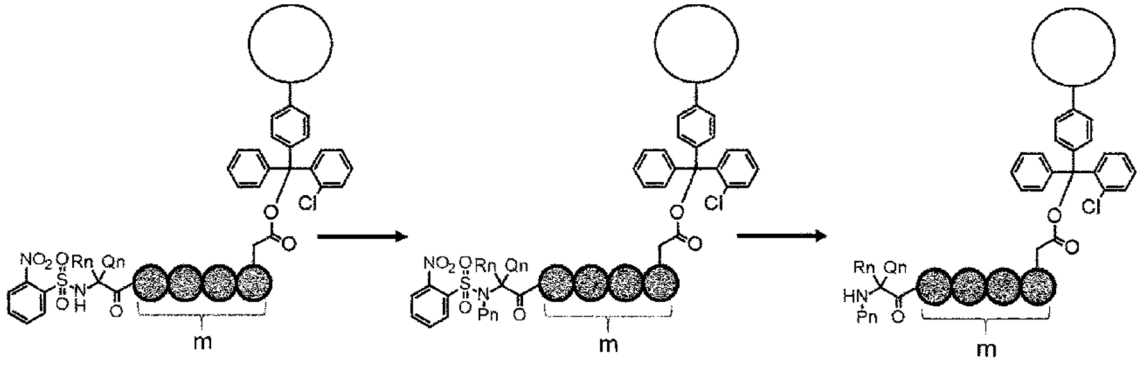
Pueden sintetizarse péptidos que contienen N-alquilaminoácidos de acuerdo con el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes ejemplos usando como

materia prima un N-alquilaminoácido con Fmoc protegido o, de manera alternativa, pueden prepararse mediante alquilación del nitrógeno N-terminal en una resina, como se ilustra a continuación. Específicamente, pueden prepararse péptidos diana que tienen un N-alquilaminoácido N-terminal al hacer reaccionar el nitrógeno de la amida N-terminal Tfa (trifluoroacetamida) de un péptido cargado en una resina con un haluro de alquilo en condiciones básicas y luego tratando el péptido con un agente reductor por referencia a Organic Letters, 2008, 10, 4815-4818, o similares. Además, los compuestos cíclicos pueden prepararse mediante elongación, escisión de la resina, ciclación, desprotección y purificación del péptido de acuerdo con el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes ejemplos.



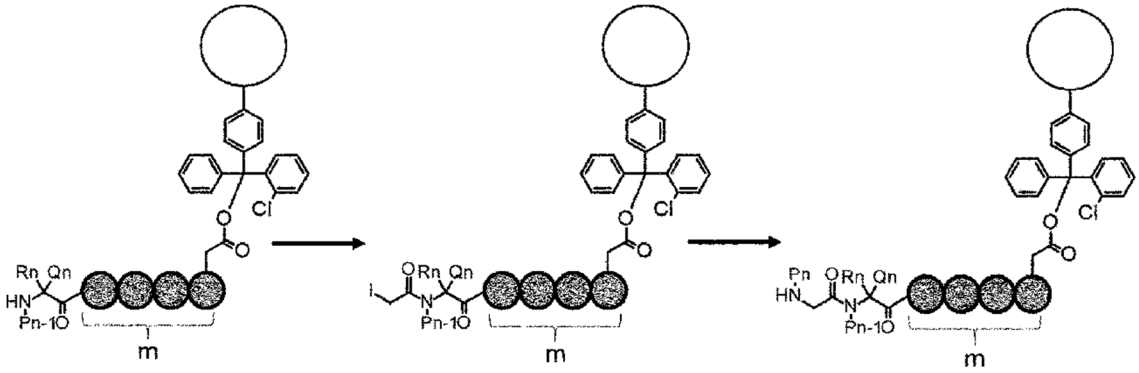
[0200]

El método descrito en Nature Protocols, 2012, 7, 432-444, que se muestra a continuación, también puede usarse como otro método de introducción de P_n en el nitrógeno N-terminal. Específicamente, pueden obtenerse péptidos diana que tienen P_n en la N-terminal mediante conversión de la amina N-terminal de un péptido cargado en una resina a una forma sustituida Ns, introducción de P_n mediante la reacción de Mitsunobu y luego desprotección del grupo Ns. Además, los compuestos cíclicos pueden prepararse mediante elongación, escisión de la resina, ciclación, desprotección y purificación del péptido de acuerdo con el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes ejemplos.



[0201]

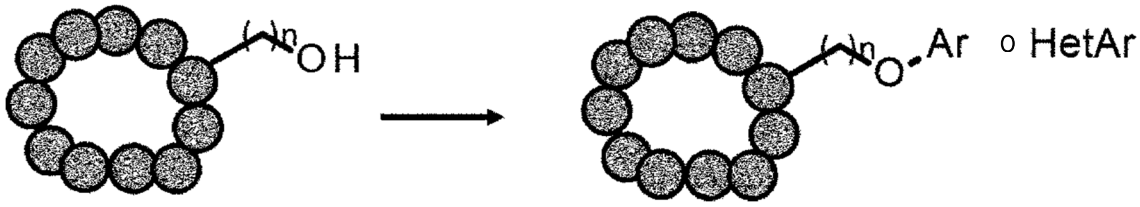
Pueden sintetizarse péptidos que contienen glicina con P_n introducido en el átomo de nitrógeno de acuerdo con el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes ejemplos usando como materia prima glicina con P_n introducido en el átomo de nitrógeno protegido con Fmoc o, de manera alternativa, pueden prepararse mediante una reacción de sustitución entre el carbono halogenado N-terminal y una amina, como se ilustra a continuación. Específicamente, pueden obtenerse péptidos diana con glicina N-terminal y con P_n introducido en el átomo de nitrógeno al hacer reaccionar la amina N-terminal con ácido yodoacético y luego con cualquier amina primaria por referencia a Organic Letters, 2010, 12, 4928-4931, o similares. Además, los compuestos cíclicos pueden prepararse mediante elongación, escisión de la resina, ciclación, desprotección y purificación del péptido de acuerdo con el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes ejemplos.



[0202]

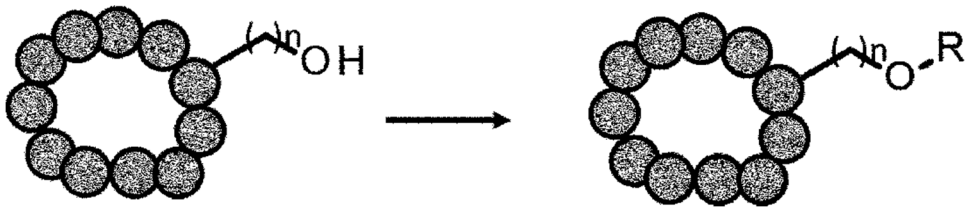
(Método de preparación de péptidos que contienen un grupo ariloxi o heteroariloxi en la cadena lateral)

Pueden prepararse péptidos que contienen un grupo ariloxi o heteroariloxi en una cadena lateral de acuerdo con el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes ejemplos usando como materia prima un aminoácido Fmoc tienen el grupo ariloxi o heteroariloxi diana en la cadena lateral o, de manera alternativa, pueden prepararse usando un péptido que tenga un alcohol en la cadena lateral como precursor por referencia a Organic Letters, 2014, 16, 4944-4947, Tetrahedron Letters, 2003, 44, 3863-3865, o similares, como se ilustra a continuación. Específicamente, pueden prepararse péptidos que tienen un grupo ariloxi o heteroariloxi en la cadena lateral al hacer reaccionar un alcohol en la cadena lateral con un complejo triarilborano-piridina en presencia de acetato de cobre (II).



[0203]

Pueden prepararse péptidos que tienen un grupo éter, excluidos los grupos ariloxi o heteroariloxi, en una cadena lateral de acuerdo con el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes ejemplos usando como materia prima un aminoácido Fmoc que tenga el grupo éter diana en la cadena lateral o, de manera alternativa, pueden prepararse usando un péptido que tenga un alcohol en la cadena lateral como precursor por referencia al método de síntesis general de péptidos descrito en Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, 4815-4830 o en Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57, 159-170, como se ilustra a continuación. Específicamente, pueden prepararse péptidos que tienen en grupo éter diana en la cadena lateral al hacer reaccionar un péptido que tenga un alcohol con un haluro de alquilo en presencia de óxido de plata (I), o al hacer reaccionar un péptido que tenga un alcohol con un haluro de alquilo usando una solución acuosa de hidróxido de sodio como base en presencia de un catalizador de transferencia de fases tal como una sal de tetraalquilamonio.

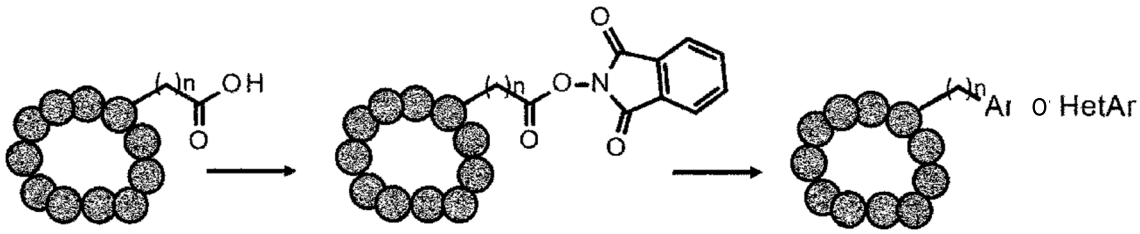


[0204]

(Método de preparación de péptidos que contienen un grupo arilo o heteroarilo en la cadena lateral)

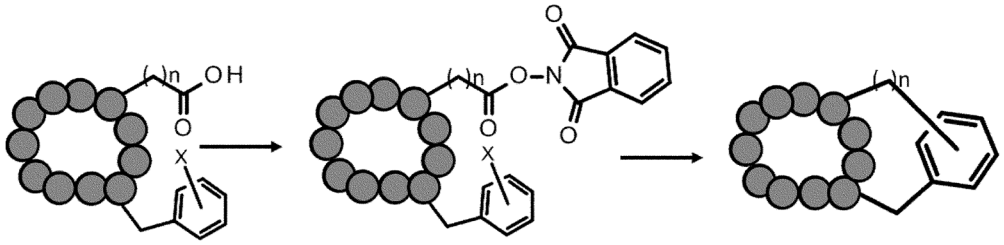
Pueden prepararse péptidos que contienen un grupo arilo o heteroarilo en una cadena lateral de acuerdo con el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes ejemplos usando como materia prima un aminoácido Fmoc que tenga el grupo arilo o heteroarilo diana en la cadena lateral o, de manera alternativa, pueden prepararse usando un péptido que tenga un ácido carboxílico en la cadena lateral como precursor por referencia al método descrito en J. Am. Chem. Soc., 2016, 138, 5016-5019 o similar, como se ilustra a continuación. Específicamente, pueden prepararse péptidos que tienen un grupo arilo o heteroarilo diana en la cadena lateral mediante activación de un péptido que tenga un ácido carboxílico en la cadena lateral con N-

hidroxiftalimida y haciéndolo reaccionar con cualquier haluro de arilo o haluro de heteroarilo.



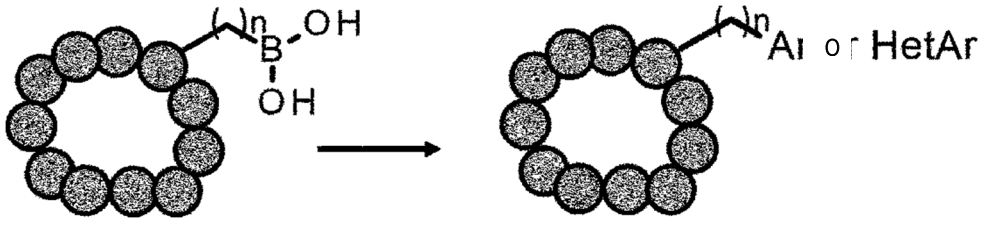
[0205]

Un péptido que tiene ácido carboxílico en un sustituyente de un átomo de nitrógeno y/o en una cadena lateral y que tiene haluro de arilo o haluro de heteroarilo en un sustituyente de otro átomo de nitrógeno y/o en otra cadena lateral dentro de la molécula puede usarse para producir un compuesto peptídico en el que se reticula la cadena principal del péptido. Específicamente, un compuesto reticulado puede producirse al activar un péptido que tiene ácido carboxílico con N-hidroxiftalimida y reticularlo mediante la reacción con haluro de arilo o haluro de heteroarilo dentro de la molécula.



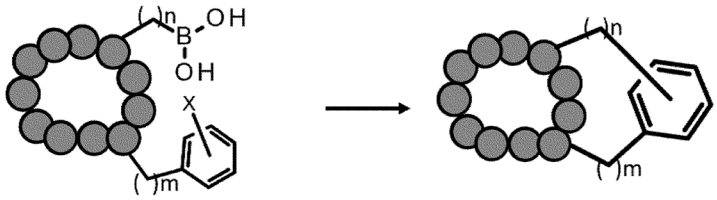
[0206]

De manera alternativa, los péptidos que tengan un grupo arilo o heteroarilo en una cadena lateral también pueden sintetizarse mediante acoplamiento de Suzuki usando un péptido que tenga un ácido borónico en la cadena lateral como precursor, como se ilustra a continuación. Específicamente, pueden prepararse péptidos diana que tienen un anillo aromático en la cadena lateral mediante la síntesis de un péptido precursor usando como materia prima un aminoácido Fmoc que tenga un ácido borónico en la cadena lateral y haciéndolo reaccionar con cualquier haluro de arilo en presencia de un catalizador de paladio.



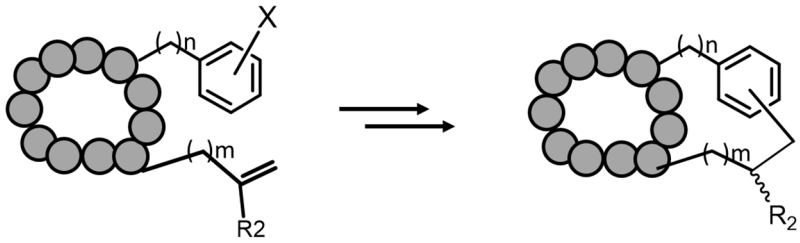
[0207]

Un péptido que tiene ácido borónico en un sustituyente de un átomo de nitrógeno y/o en una cadena lateral y que tiene haluro de arilo en un sustituyente de otro átomo de nitrógeno y/o en otra cadena lateral dentro de la molécula puede usarse para producir un compuesto peptídico en el que se reticula la cadena principal del péptido. Específicamente, un compuesto reticulado puede producirse al permitir un péptido que tiene ácido borónico reaccione y, por lo tanto, reticular con haluro de arilo dentro de la molécula en presencia de un catalizador de paladio.



[0208]

Un péptido que tiene olefina en el sustituyente de un átomo de nitrógeno y/o en una cadena lateral y que tiene haluro de arilo en el sustituyente de otro átomo de nitrógeno y/o en otra cadena lateral dentro de la molécula puede usarse para producir un compuesto peptídico que se reticula mediante alquileno que contiene arileno. Específicamente, el compuesto reticulado puede producirse mediante conversión a un compuesto de boro mediante una reacción de hidroboración en olefina, y luego haciendo que reaccione el compuesto de boro y, por lo tanto, con el haluro de arilo intramolecular en presencia de un catalizador de paladio.

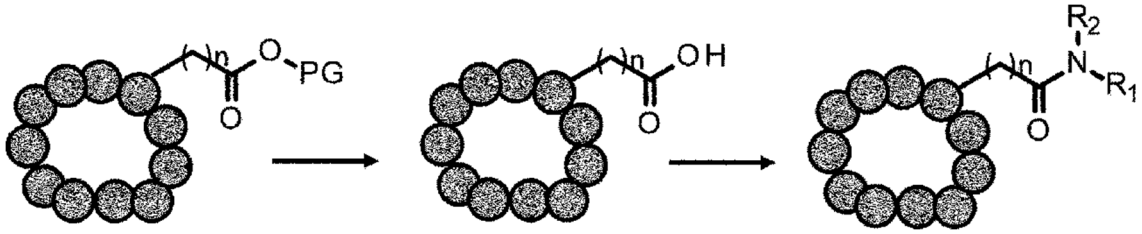


[0209]

(Método de preparación de péptidos que contienen un grupo amida en la cadena lateral)

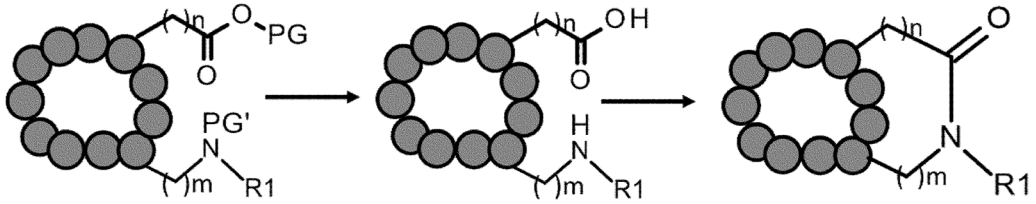
Pueden sintetizarse péptidos que contienen un grupo amida en la cadena lateral usando como materia prima un aminoácido Fmoc que tenga el grupo amida diana en la cadena lateral o, de manera alternativa, pueden sintetizarse mediante amidación de un péptido que tenga un ácido carboxílico en la cadena lateral como precursor, como se ilustra a continuación. Específicamente, pueden obtenerse péptidos diana que tienen un grupo amida en la cadena lateral mediante desprotección de un péptido que tenga un ácido carboxílico protegido en la cadena lateral para sintetizar un péptido precursor que tenga

un ácido carboxílico en la cadena lateral, y condensarlo con cualquier amina usando un agente de condensación tal como HATU.



[0210]

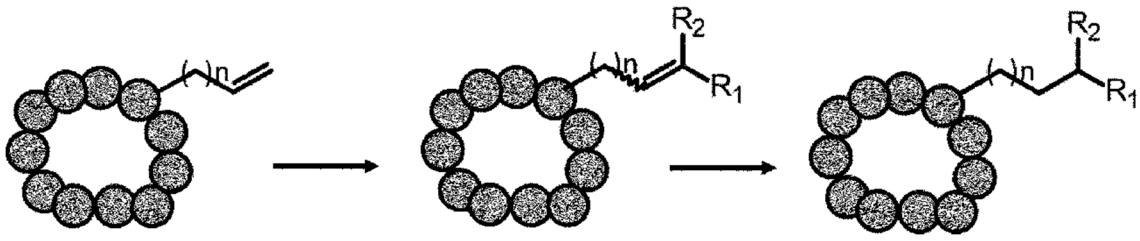
Un péptido que tiene ácido carboxílico en un sustituyente de un átomo de nitrógeno y/o en una cadena lateral y que tiene un grupo amino en un sustituyente de otro átomo de nitrógeno y/o en otra cadena lateral dentro de la molécula puede usarse para producir un compuesto peptídico en el que se reticula la cadena principal del péptido. Específicamente, un compuesto reticulado puede producirse al sintetizar a precursor péptido que tiene ácido carboxílico y un grupo amino mediante desprotección, y al condensarlos usando un agente condensador tal como HATU para reticular mediante reacción de amidación intramolecular.



[0211]

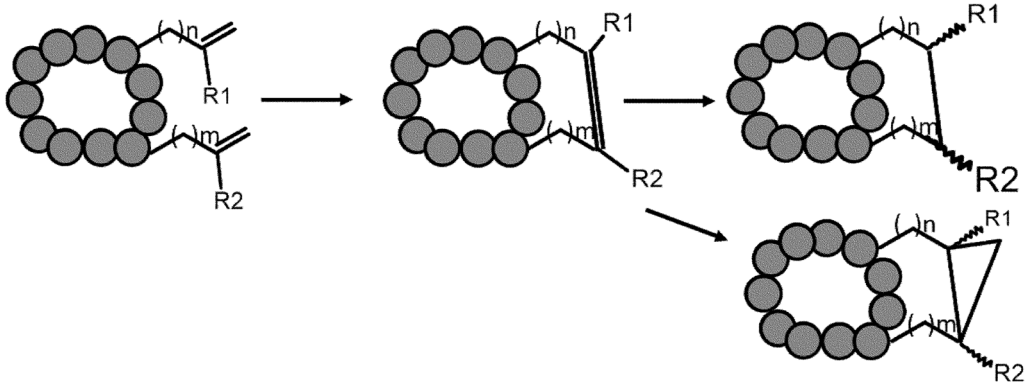
(Síntesis de péptidos que contienen una estructura que es altamente sustituida y puede contener un enlace doble en la cadena lateral)

Los péptidos que tienen una estructura que es altamente sustituida y pueden contener un enlace doble en la cadena lateral usando como materia prima un aminoácido Fmoc que tenga el enlace doble diana en la cadena lateral o, de manera alternativa, pueden prepararse mediante funcionalización de una olefina terminal. Específicamente, puede sintetizarse un péptido que tenga una olefina terminal en la cadena lateral de acuerdo con el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes ejemplos, y la cadena lateral puede convertirse posteriormente en una cadena lateral que tenga una olefina altamente sustituida mediante acoplamiento con un sustrato que tenga cualquier tipo de olefina terminal mediante una reacción de metátesis de olefinas. Además, la cadena lateral puede convertirse en una cadena lateral correspondiente por reducción de la olefina mediante reacción de hidrogenación.



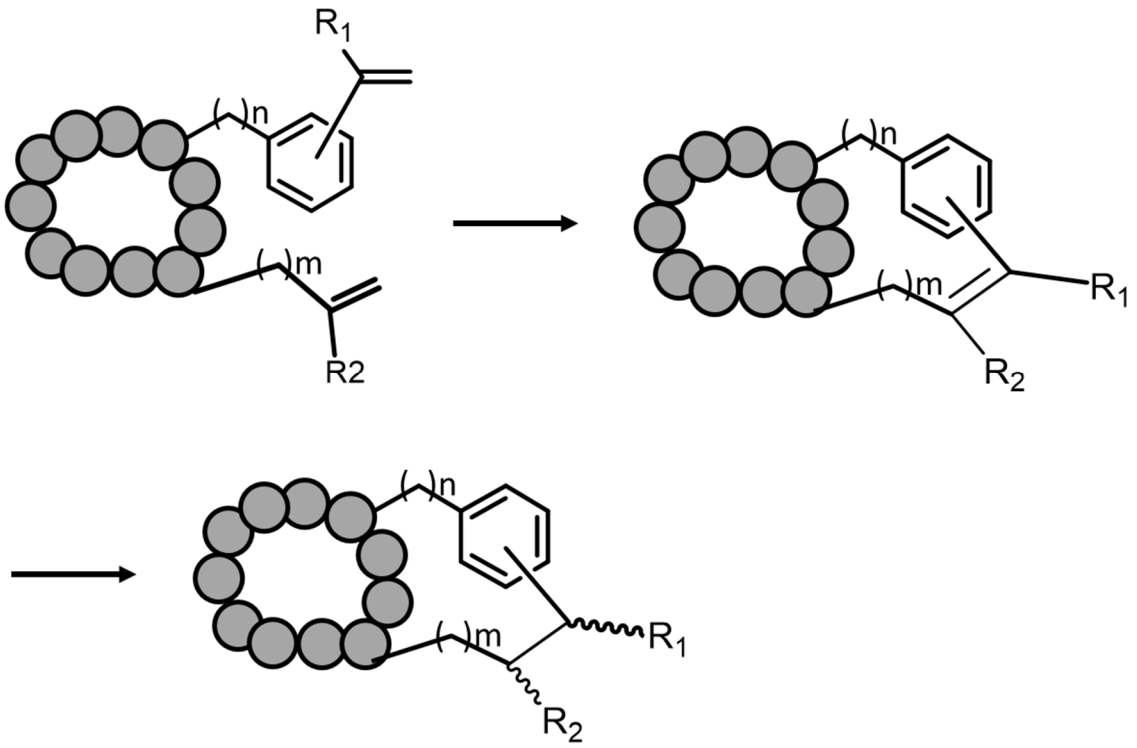
[0212]

También pueden prepararse péptidos con una cadena principal peptídica reticulada usando un péptido que tenga varios enlaces dobles en sustituyentes de átomos de nitrógeno y/o en cadenas laterales. Específicamente, los compuestos reticulados pueden prepararse mediante síntesis de un péptido que tiene una olefina en dos sitios de los sustituyentes de átomos de nitrógeno y/o las cadenas laterales de acuerdo con el método general de síntesis de péptido descrito en los presentes ejemplos, y reticular, además, las dos olefinas mediante reacción de metátesis de olefina al referirse a Nature Protocols, 2011, 6, 761-771. Además, pueden prepararse compuestos reticulados con alquilenos saturados por reducción de las olefinas mediante reacción de hidrogenación.



[0213]

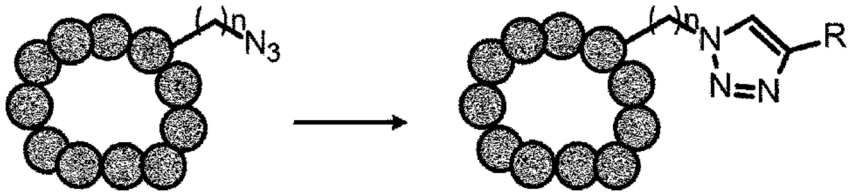
Un péptido que contiene arilo que tiene un sustituyente que contiene olefina en el sustituyente de un átomo de nitrógeno y/o en una cadena lateral pueden usarse para producir, como el compuesto reticulado, a compuesto peptídico que se reticula mediante arileno y un grupo divalente que contiene un enlace doble. Específicamente, el compuesto reticulado puede producirse al sintetizar un péptido que tiene un arilo que contiene una olefina en el sustituyente de un átomo de nitrógeno y/o en una cadena lateral y que tiene una olefina en el sustituyente de otro átomo de nitrógeno y/o en otra cadena lateral dentro de la molécula de acuerdo con el método general de síntesis de péptido descrito en los ejemplos, y reticular las dos olefinas mediante una reacción de metátesis olefínica. Además, puede producirse un compuesto reticulado mediante alquileno que contiene arileno por reducción de olefina mediante una reacción de hidrogenación.



[0214]

(Síntesis de péptidos que contienen un triazol en la cadena lateral)

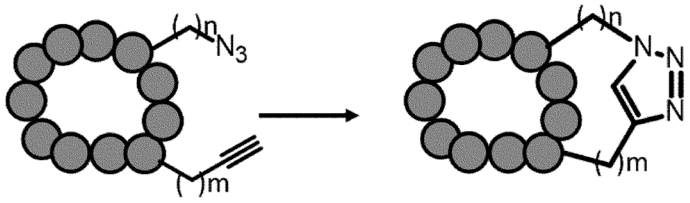
Pueden prepararse péptidos que tienen un triazol en la cadena lateral mediante reacción click con un grupo azido. Específicamente, pueden prepararse péptidos que tienen un grupo azido en la cadena lateral mediante síntesis de un péptido que tenga un grupo azido en la cadena lateral de acuerdo con el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes ejemplos, y acoplamiento del péptido con cualquier acetileno en presencia de yoduro de cobre (I) por referencia a Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19, 4130-4133, o similares.



[0215]

Un péptido que tiene un grupo de azida en un sustituyente de un átomo de nitrógeno y/o en una cadena lateral y que tiene acetileno en un sustituyente de otro átomo de nitrógeno y/o en otra cadena lateral dentro de la molécula puede usarse para producir un compuesto peptídico en el que se reticula la cadena principal de péptido. Específicamente, un compuesto reticulado puede producirse al permitir que un péptido

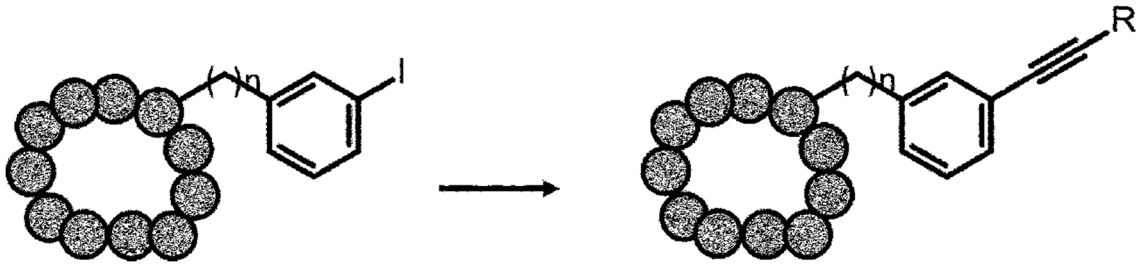
que tiene un grupo de azida que reaccione y, por lo tanto, se reticule con acetileno dentro de la molécula en presencia de un catalizador de paladio.



[0216]

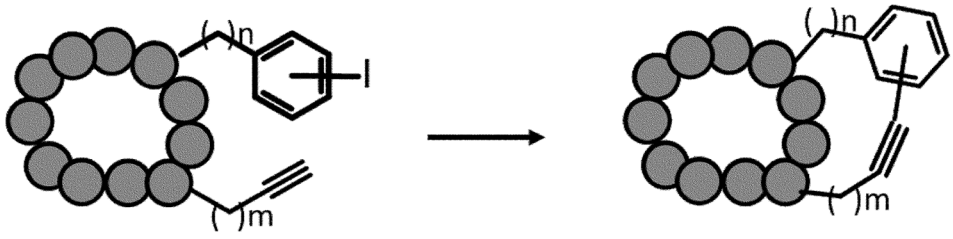
(Síntesis de péptidos que contienen un grupo arilo sustituido con un grupo alquinilo en la cadena lateral)

Pueden sintetizarse péptidos que contienen un grupo arilo sustituido con un grupo alquinilo en la cadena lateral mediante la reacción de acoplamiento de Sonogashira con un grupo haluro de arilo. Específicamente, puede prepararse la conversión a péptidos que tienen un grupo arilo sustituido con un grupo alquinilo en la cadena lateral mediante síntesis de un péptido que tenga un grupo yoduro de arilo en la cadena lateral de acuerdo con el método de síntesis general de péptidos descrito en los presentes ejemplos, y acoplamiento del péptido con cualquier acetileno en presencia de yoduro de cobre (I).



[0217]

Un péptido que tiene un haluro de arilo en un sustituyente de un átomo de nitrógeno y/o en una cadena lateral y que tiene acetileno en un sustituyente de otro átomo de nitrógeno y/o en otra cadena lateral dentro de la molécula puede usarse para producir un compuesto peptídico en el que se reticula la cadena principal del péptido. Específicamente, un compuesto reticulado puede producirse al permitir un péptido que tiene yoduro de arilo se acople y, por lo tanto, se reticule con acetileno dentro de la molécula en presencia de yoduro de cobre(I).



[0218]

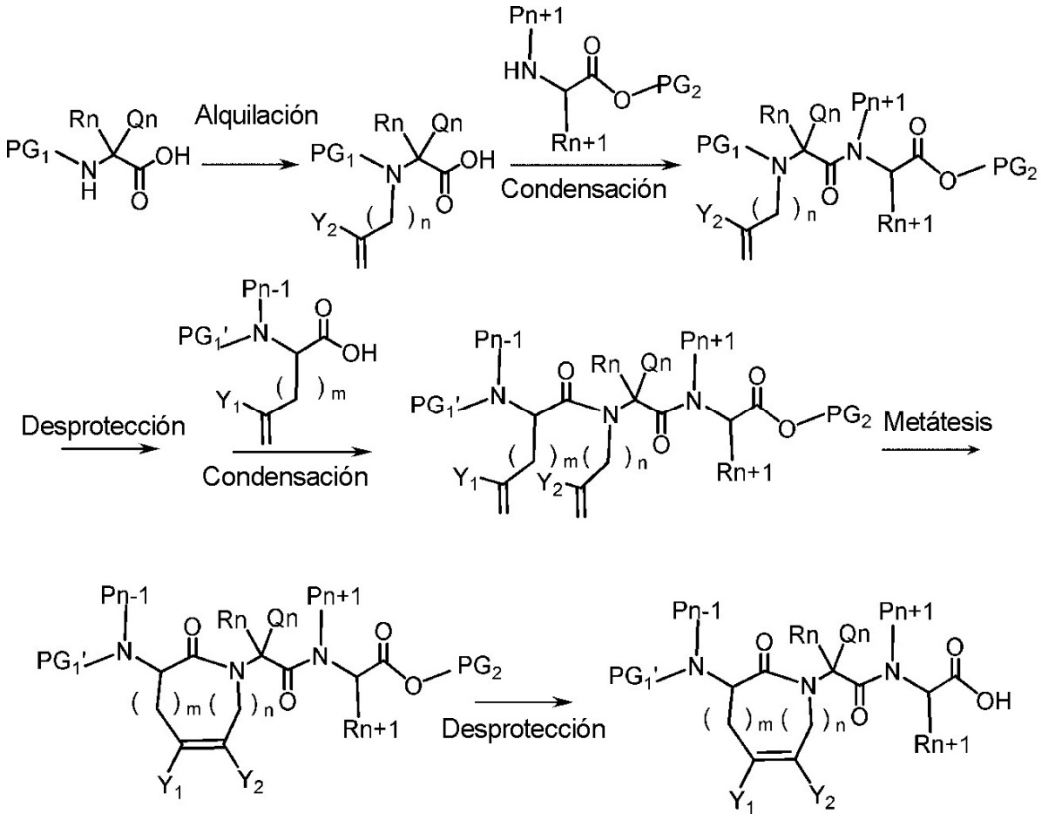
(Método general para producir compuestos de oligopéptido)

A continuación, se proporciona un método general para producir un oligopéptido que tiene una estructura cíclica formada entre un sustituyente de un átomo de nitrógeno y una cadena lateral. En el siguiente esquema, PG_1 y PG_1' representan los grupos protectores de un átomo de nitrógeno; PG_2 y PG_2' representan los grupos protectores de un átomo de oxígeno; R_{n-1}, R_n, R_{n+1} y Q_n representan cadenas laterales de un aminoácido; P_{n-1}, P_n, y P_{n+1} representan sustituyentes de un átomo de nitrógeno, y Y_1 y Y_2 representan, cada uno, hidrógeno, halógeno o alquilo. En el método para producir un aminoácido proporcionado a continuación, los grupos que no son el grupo funcional previsto pueden someterse a una reacción química. En dicho caso, introducir un grupo protector a los grupos funcionales no previstos permite que proceda solamente la reacción deseada. Las reacciones para acoplar y separar dicho grupo protector pueden realizarse, por ejemplo, mediante métodos descritos en Greene′s, “Protective Groups in Organic Synthesis” (5.ª edición, John Wiley & Sons 2014). Con respecto a la reacción de conversión de los grupos funcionales de un compuesto, se puede consultar Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations (5.ª edición) by Larock or March′s Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (8.ª edición) by Smith.

[0219]

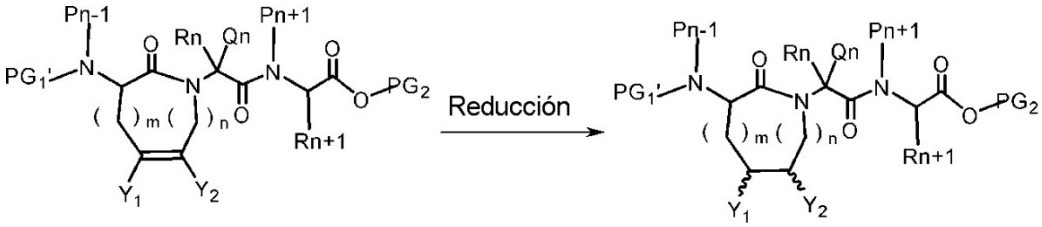
Un compuesto oligopeptídico con una estructura cíclica formado entre un sustituyente de un átomo de nitrógeno de un aminoácido y una cadena lateral de otro aminoácido puede sintetizarse usando el siguiente método. Un aminoácido protegido puede hacerse reaccionar con un agente alquilante que tiene una olefina en presencia de una base para introducir un grupo alquilo que tiene una olefina. Luego, el C-terminal puede elongarse con un aminoácido mediante la condensación con un aminoácido protegido de forma C-terminal. La reacción de condensación puede llevarse a cabo usando varias combinaciones de agentes de activación de carboxilo, tal como la combinación de DIC y HOBt, la combinación de DIC y HOAt, y la combinación de HATU y DIPEA. Posteriormente, el átomo de nitrógeno protegido puede desprotegerse y luego elongarse con un aminoácido protegido que tiene una olefina en la cadena lateral. Luego, las olefinas dentro de la molécula pueden ciclarse mediante reacción de metátesis. Luego, el grupo protector C-terminal puede desprotegerse para producir un compuesto oligopeptídico que tiene un C-terminal libre y una estructura cíclica que

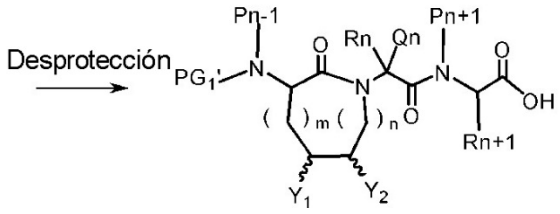
contiene un enlace doble formado entre un sustituyente de un átomo de nitrógeno y una cadena lateral.



[0220]

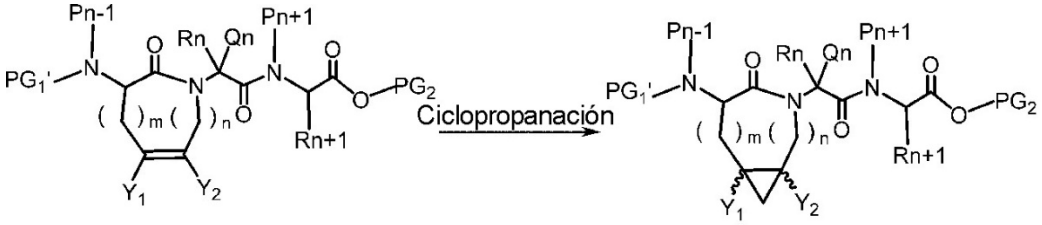
Además, un compuesto oligopeptídico que tiene una estructura cíclica que contiene un enlace doble puede usarse para producir un compuesto oligopeptídico que tenga una estructura cíclica en la que el enlace doble se convierte en un enlace simple. Específicamente, un compuesto protegido de forma C-terminal que tiene una estructura cíclica que contiene un enlace doble se reduce mediante reacción de hidrogenación y luego el grupo protector de C-terminal está desprotegido, por lo tanto, puede producirse un compuesto oligopeptídico que tiene un C-terminal libre y una estructura cíclica formada con un alquileno entre un sustituyente de un átomo de nitrógeno y una cadena lateral.

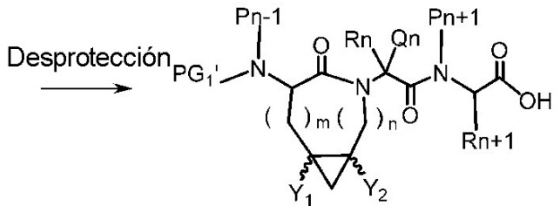




[0221]

Además, un compuesto oligopeptídico que tiene una estructura cíclica que contiene enlaces dobles puede usarse para producir un compuesto oligopeptídico que tiene una estructura reticulada en el que el enlace doble se convierte en un anillo de ciclopropano. Específicamente, un compuesto protegido de forma C-terminal que tiene una estructura cíclica que contiene un enlace doble puede someterse a condiciones tal como diyodometano-dietilzinc para convertir el enlace doble en un anillo de ciclopropano. Luego, el grupo protector de C-terminal está desprotegido, por lo tanto, se puede producir un compuesto oligopeptídico que tiene una estructura reticulada en la que el enlace doble se convierte en un anillo de ciclopropano.

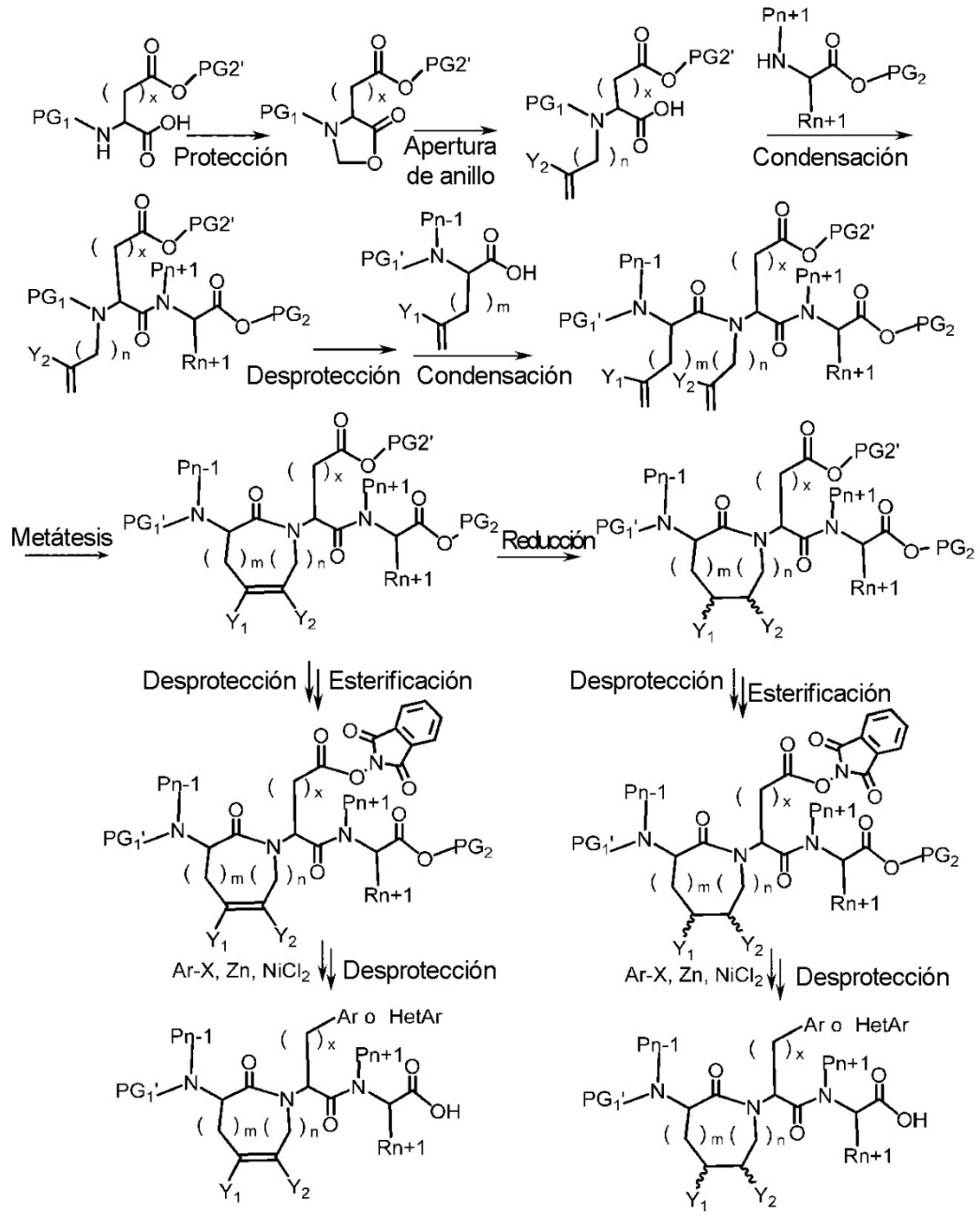




[0222]

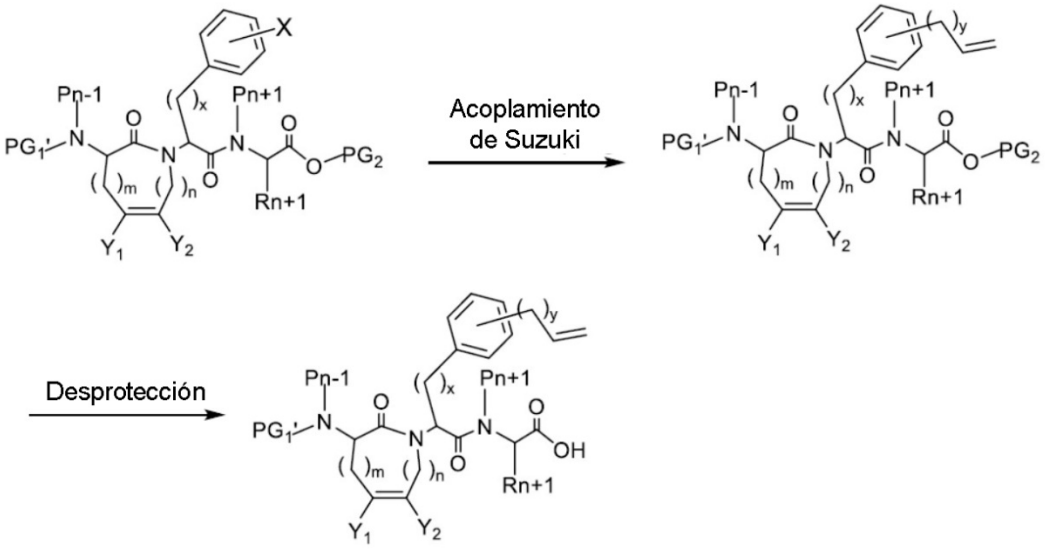
Un compuesto oligopeptídico que tiene una estructura cíclica formada entre un sustituyente de un átomo de nitrógeno de un aminoácido y una cadena lateral de otro aminoácido también puede sintetizarse mediante el siguiente método. Al permitir que un aldehído actúe en un aminoácido protegido de acuerdo con el método de Freidinger *et al.* (J. Org. Chem., 1983, 48(1), 77-81), puede obtenerse un compuesto de oxazolidinona

al que se introduce el grupo protector cíclico. Luego, al llevar a cabo una reacción de apertura del anillo usando un compuesto de silicio que tiene una olefina de acuerdo con el método de Nguyen *et al.* (Synthesis, 2009, 12, 1991), un grupo alquilo que tiene una olefina puede introducirse al átomo de nitrógeno. El C-terminal luego puede elongarse con un aminoácido mediante condensación con un aminoácido protegido de forma C-terminal. Posteriormente, el átomo de nitrógeno protegido puede desprotegerse y luego elongarse con un aminoácido protegido que tiene una olefina en la cadena lateral. Luego, las olefinas dentro de la molécula pueden ciclarse mediante reacción de metátesis. Luego, el grupo protector de C-terminal está desprotegido, por lo cual se puede producir un compuesto oligopeptídico que tiene un C-terminal libre y una estructura cíclica que contiene un enlace doble entre un sustituyente de un átomo de nitrógeno y una cadena lateral.



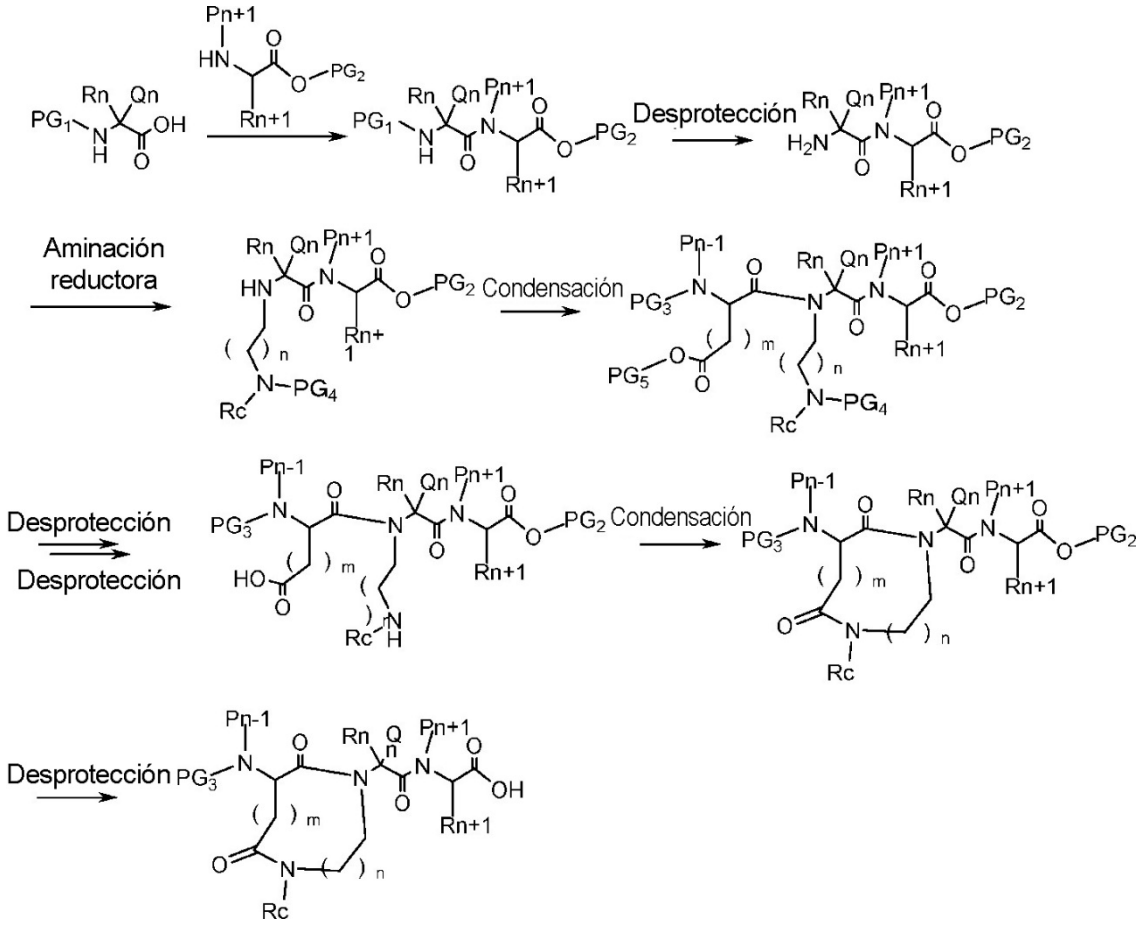
[0223]

Un oligopéptido que contiene un grupo arilo sustituido con un grupo alquenilo (y = 0 a 2) en una cadena lateral puede producirse mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki entre un grupo de haluro de arilo y un compuesto de boro que tiene un grupo alquenilo. Específicamente, un péptido que tiene un grupo yoduro de arilo en una cadena lateral puede sintetizarse de acuerdo con el método general de síntesis de oligopéptidos descrito en los ejemplos, y luego acoplarse con un compuesto de boro que tiene un grupo alquenilo en presencia de un catalizador de paladio para la conversión en un compuesto oligopeptídico que tiene un grupo arilo sustituido con un grupo alquenilo (y = 0 a 2) en una cadena lateral.



[0224]

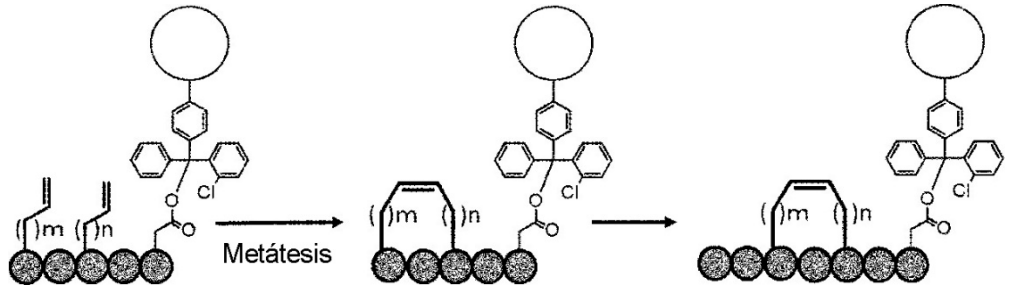
Un compuesto oligopeptídico en el que un sustituyente para el átomo de nitrógeno de un aminoácido y la cadena lateral de otro aminoácido forman una estructura cíclica mediante un enlace amida puede sintetizarse usando el siguiente método. Específicamente, un péptido protegido de forma C-terminal se sintetiza de acuerdo con el método general de síntesis descrito en los ejemplos, luego se desprotege en el N-terminal y se somete a una reacción de aminación reductora con un compuesto de aldehído que contiene un grupo amino que tiene un grupo protector para introducir un grupo amino que tiene un grupo protector en el N-sustituyente. Esto luego se condensa con un aminoácido protegido que contiene un grupo carboxi que tiene un grupo protector en una cadena lateral. Después de que los grupos protectores para el grupo carboxi y el grupo amino se eliminan, la molécula se condensa intramolecularmente y se desprotege en el C-terminal, por lo tanto, se logra la conversión a un compuesto oligopeptídico en el que un sustituyente para el átomo de nitrógeno de un aminoácido y la cadena lateral de otro aminoácido forman una estructura cíclica mediante un enlace amida.



[0225]

(Método para ciclar un compuesto peptídico en resina)

Los compuestos cíclicos y los compuestos oligopeptídicos que tienen una estructura cíclica pueden ciclarse, además de la ciclación de acuerdo con el método descrito en los presentes ejemplos, mediante la reacción de metátesis en resina como se muestra en el siguiente método. Específicamente, como un péptido soportado en resina, un péptido que tiene una olefina en dos sitios de los sustituyentes de átomos de nitrógeno y/o las cadenas laterales se sintetiza de acuerdo con el método frecuente de síntesis de péptido descrito en los presentes ejemplos; luego, las dos olefinas pueden ciclarse mediante la reacción de metátesis para producir un compuesto que tiene una estructura cíclica. Además, la elongación del péptido, escisión de resina, ciclación, desprotección y purificación pueden realizarse de acuerdo con el método frecuente de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para producir un compuesto cíclico y un compuesto oligopeptídico que tienen una estructura cíclica.



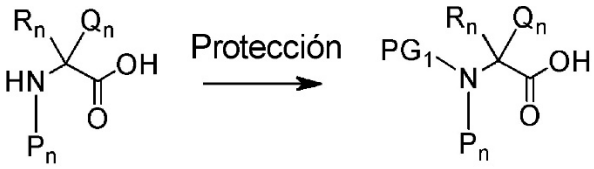
[0226]

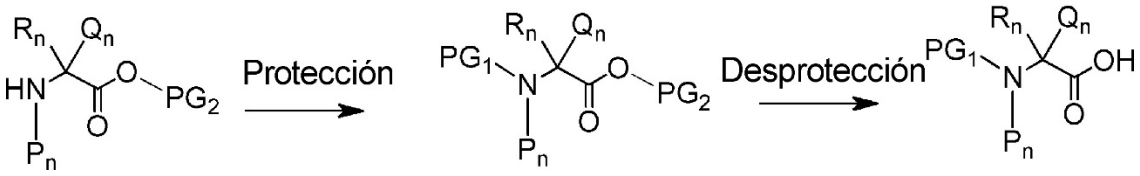
(Métodos generales de preparación para aminoácidos no naturales)

A continuación se muestran los métodos generales de preparación de aminoácidos no naturales C-terminal libre cuando los átomos de nitrógeno de los aminoácidos están protegidos. En los siguientes esquemas, PG_1 y PG_1' representan, cada uno, un grupo protector para un átomo de nitrógeno; PG_2 y PG_2' representan, cada uno, un grupo protector para un átomo de oxígeno; PG_3 y PG_4 representan, cada uno, un grupo protector para una cadena lateral de aminoácido; R_n y Q_n representan, cada uno, una cadena lateral de aminoácido; P_n representa un sustituyente para un átomo de nitrógeno; P′ representa un alquil C_1-C_5 y R, R′, R″ y R‴ representan, cada uno, un sustituyente para un hidrógeno o un grupo amino. En los métodos de preparación de aminoácidos que se muestran a continuación, un grupo funcional que sea distinto del grupo funcional diana puede provocar una reacción química. En tal caso, solo se puede permitir que proceda la reacción deseada mediante la introducción de un grupo protector en un grupo funcional no diana. Los ejemplos de tales reacciones de introducción y eliminación de un grupo protector incluyen los métodos que se describen en “Protective Groups in Organic Synthesis” de Greene (5.ª edición, John Wiley & Sons 2014). En el caso de las reacciones de conversión de grupos funcionales del compuesto, se puede consultar “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” (5.ª ed.) de Larrock o “March′s Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” (8ª ed.) de Smith.

[0227]

Los aminoácidos no naturales con un grupo protector (PG_1) introducido en el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse usando el siguiente método. Los aminoácidos no naturales C-terminal libre diana pueden prepararse mediante introducción de un grupo protector en un aminoácido N-terminal libre disponible en el comercio y desprotegiéndolo según sea necesario, de acuerdo con los métodos convencionales.

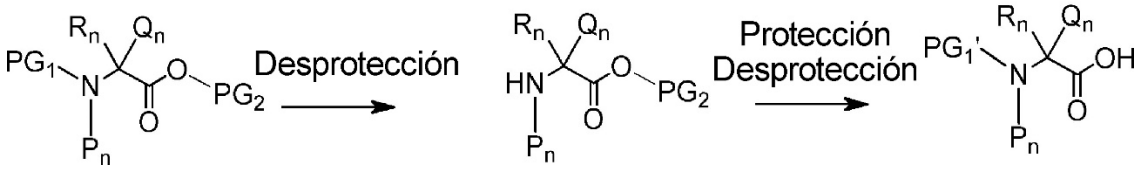




[0228]

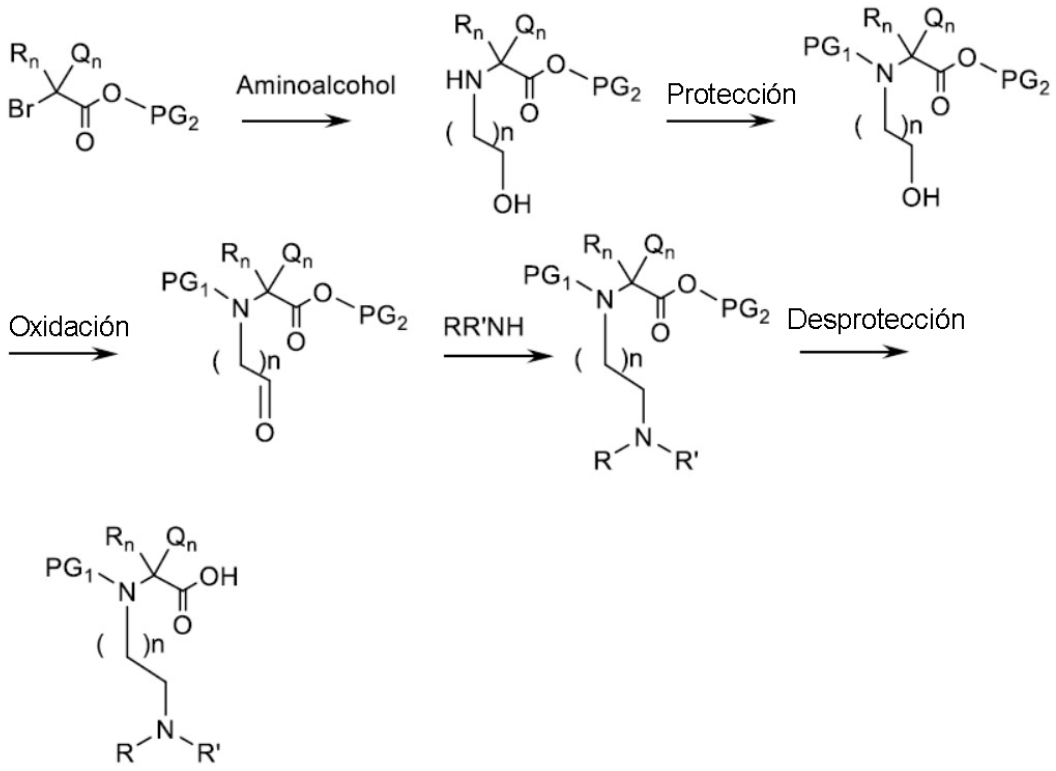
Los aminoácidos no naturales con un grupo protector (PG_1) introducido en el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse usando el siguiente método. Los aminoácidos no naturales C-terminal libre diana pueden prepararse mediante desprotección de un aminoácido al que se le haya introducido un grupo protector (PG_1) en el N-terminal disponible en el comercio, y luego introducción de un grupo protector, de acuerdo con los métodos convencionales.





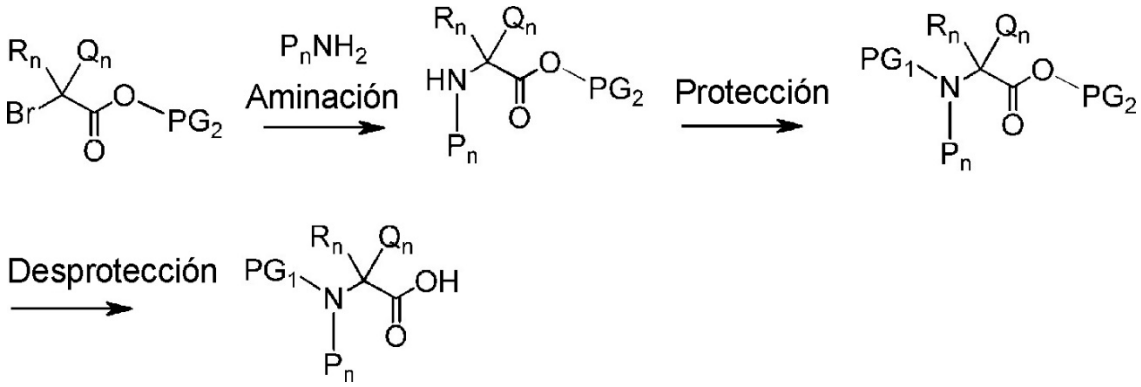
[0229]

Los aminoácidos no naturales con un grupo aminoalquilo introducido en el sustituyente (P_n) del átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse usando el siguiente método. Se hace reaccionar un derivado de un éster del ácido bromoacético disponible en el comercio con un aminoalcohol de acuerdo con el método de King *et al*. (Tetrahedron Letters, 2002, 43(11), 1987-1990) y luego se introduce un grupo protector (PG_1) en el átomo de nitrógeno. A continuación, el grupo hidroxilo se oxida de acuerdo con el método de Dess *et al*. (J. Org. Chem., 1983, 48[22], 4155-4156) y el grupo aldehído se somete a aminación reductiva de acuerdo con el método de Borch *et al*. (J. Org. Chem. 1972, 37(10), 1673-1674) para introducir un grupo amino. A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante desprotección del grupo protector para el átomo de oxígeno.



[0230]

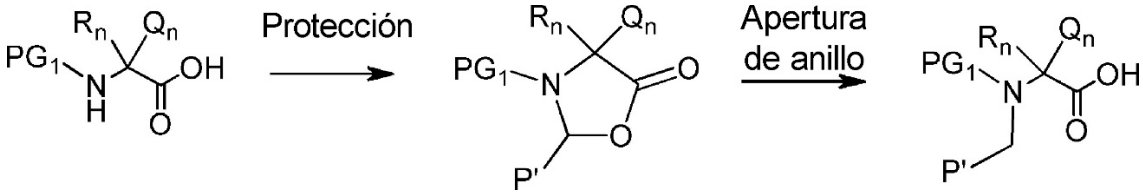
Los aminoácidos N-sustituidos también pueden prepararse mediante el siguiente esquema de introducción de un sustituyente (p_n) en el átomo de nitrógeno del aminoácido. Se hace reaccionar un derivado de un éster del ácido bromoacético disponible en el comercio con una amina (P_nNH_2) en presencia de una base, y luego se introduce un grupo protector (PG_1) en el átomo de nitrógeno. A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante desprotección del grupo protector para el átomo de oxígeno.



[0231]

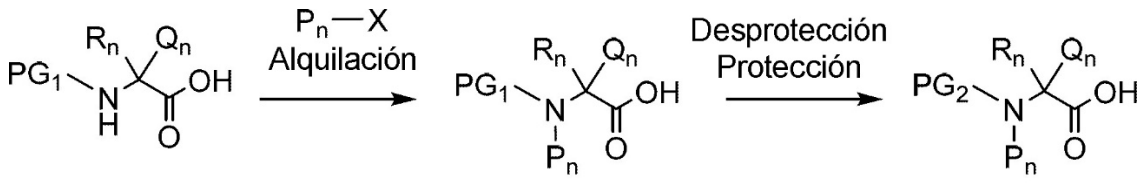
Los aminoácidos no naturales con un grupo -CH_2-P′ introducido en el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. Un compuesto de oxazolidinona con un grupo protector cíclico introducido puede obtenerse por acción

de un aldehído sobre un aminoácido C-terminal libre disponible en el comercio de acuerdo con el método de Freidinger *et al*. (J. Org. Chem., 1983, 48(1), 77-81). A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante reacción de apertura del anillo.



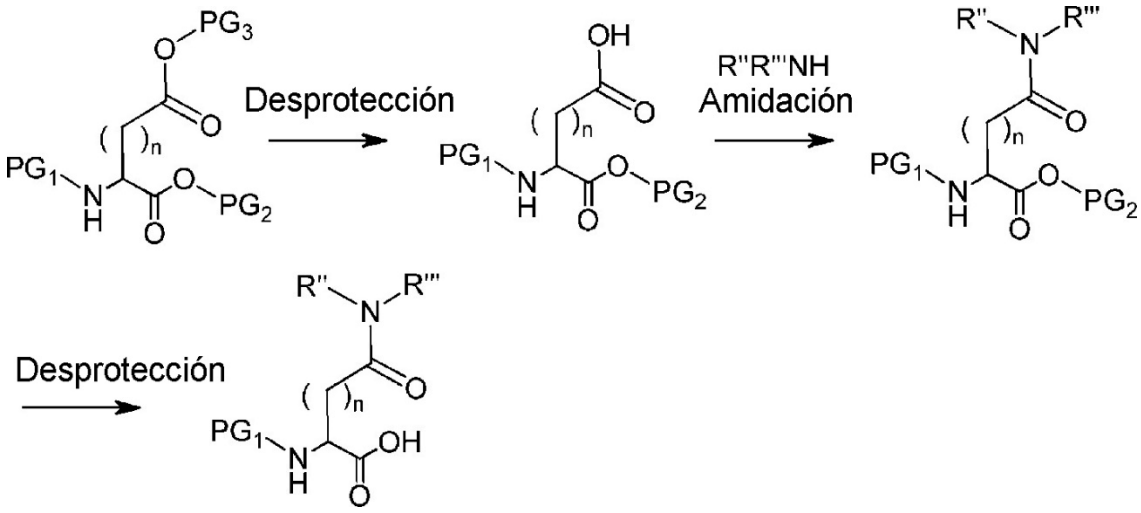
[0232]

Los aminoácidos no naturales con un grupo P_n introducido en el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden producirse de acuerdo con el siguiente esquema. El grupo P_n puede introducirse sobre un aminoácido C-terminal libre disponible en el comercio que un agente alquilante (P_n-X) actúe sobre aquel en presencia de una base. Luego, un aminoácido no natural C-terminal libre puede producirse al llevar a cabo la reacción de desprotección y la reacción de introducción al grupo de protección mediante métodos convencionales.



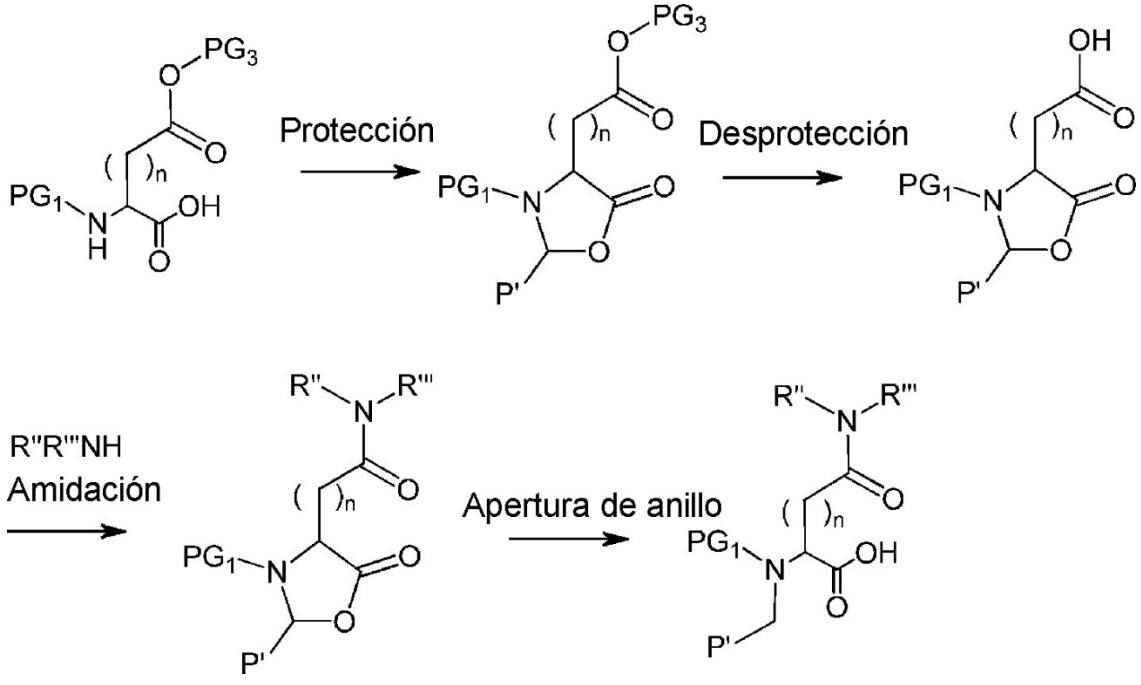
[0233]

Los aminoácidos no naturales con un grupo amida introducido en la cadena lateral del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. Un grupo amida puede introducirse sobre la cadena lateral mediante desprotección de un aminoácido protegido disponible en el comercio (n = 1 o 2) y luego permitiendo la acción de una amina (R″R‴NH) sobre el ácido carboxílico resultante. A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre puede prepararse mediante desprotección del grupo protector C-terminal.



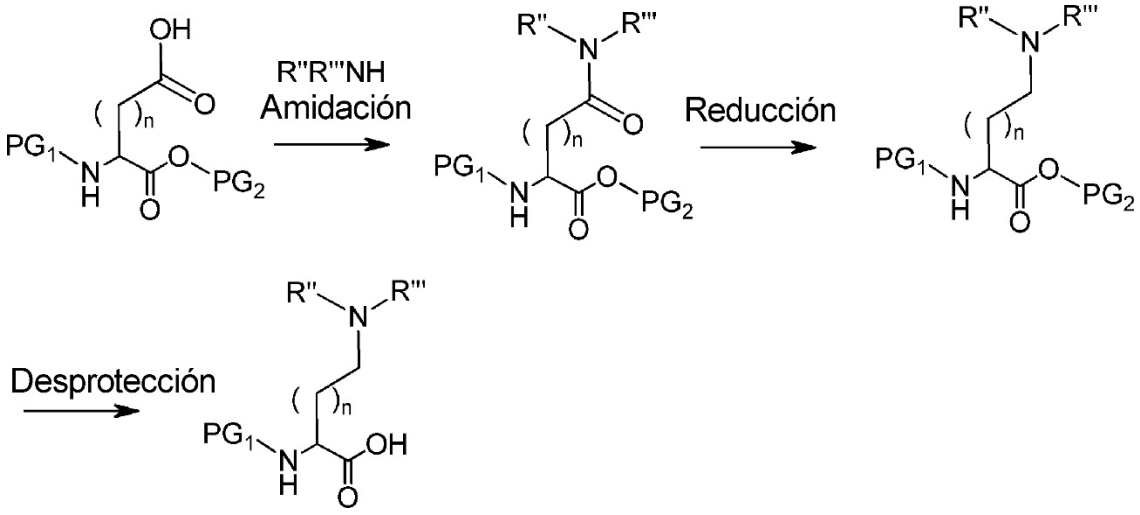
[0234]

Los aminoácidos no naturales con un grupo amida introducido en la cadena lateral del aminoácido y un grupo -CH_2-P′ introducido en el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. Un compuesto de oxazolidinona con un grupo protector cíclico introducido puede obtenerse por acción de un aldehído sobre un aminoácido protegido disponible en el comercio (n = 1 o 2) de acuerdo con el método de Freidinger *et al*. (J. Org. Chem., 1983, 48(1), 77-81). A continuación, puede obtenerse una amida mediante desprotección del grupo protector de la cadena lateral y luego permitiendo la acción de una amina (R″R‴NH) sobre este. A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante reacción de apertura del anillo.



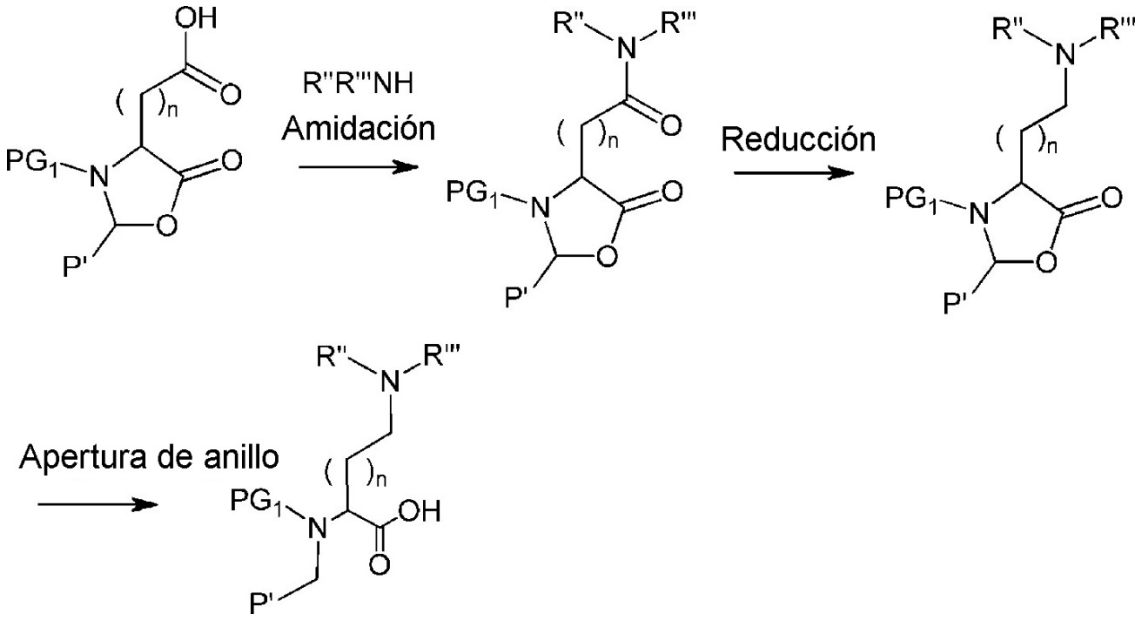
[0235]

Los aminoácidos no naturales con un grupo amino introducido en la cadena lateral del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. Un grupo amida puede introducirse sobre la cadena lateral permitiendo la acción de una amina (R″R‴NH) sobre el grupo carboxilo de un aminoácido protegido disponible en el comercio (n = 1 o 2) A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre puede prepararse mediante una reacción de reducción de acuerdo con el método de Reeves *et al*. (Advanced Synthesis & Catalysis, 2013, 355[1], 47-52) y luego mediante desprotección del grupo protector en posición C-terminal.



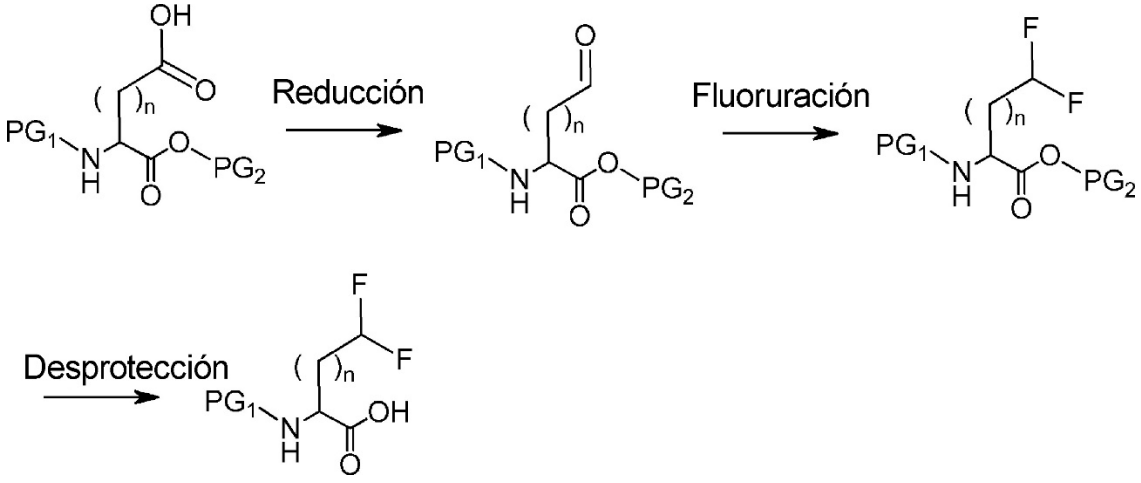
[0236]

Los aminoácidos no naturales con un grupo amino introducido en la cadena lateral del aminoácido y un grupo -CH_2-P′ introducido en el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. Un grupo amida puede introducirse sobre la cadena lateral permitiendo la acción de una amina (R″R‴NH) sobre el grupo carboxilo de un aminoácido protegido con un grupo protector cíclico (n = 1 o 2). A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante reacción de reducción de acuerdo con el método de Reeves *et al*. (Advanced Synthesis & Catalysis, 2013, 355[1], 47-52) y luego efectuando una reacción de apertura del anillo.



[0237]

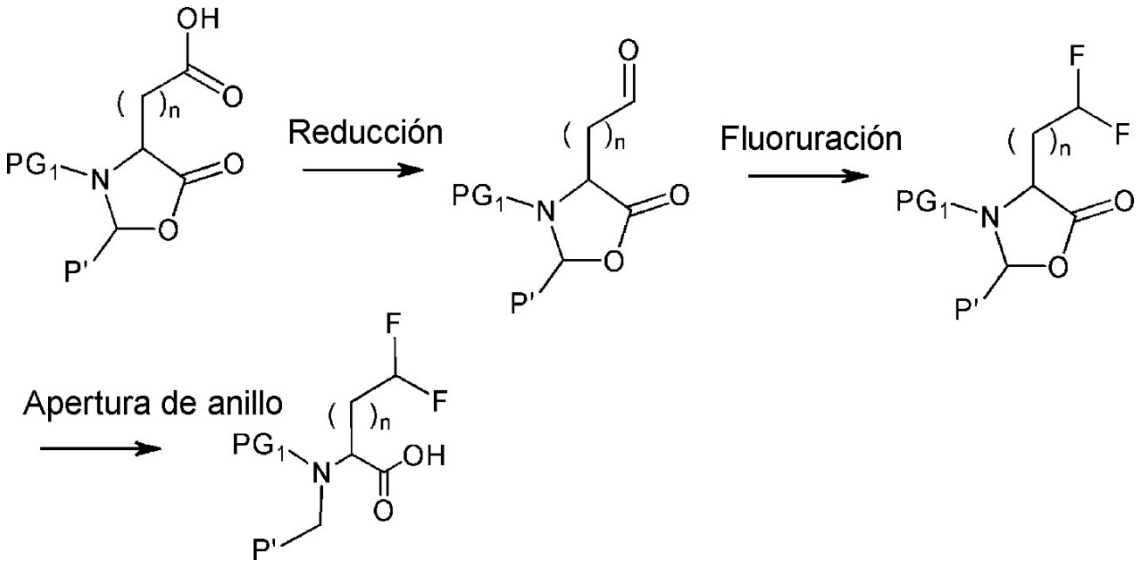
Los aminoácidos no naturales con un grupo fluoroalquilo introducido en la cadena lateral del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. El grupo carboxilo de un aminoácido protegido disponible en el comercio (n = 1 o 2) puede reducirse y convertirse en un grupo aldehído de acuerdo con un método convencional, y el grupo aldehído puede convertirse en un grupo difluorometilo mediante introducción de un átomo de flúor de acuerdo con un método convencional. A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre puede prepararse mediante desprotección del grupo protector C-terminal.



[0238]

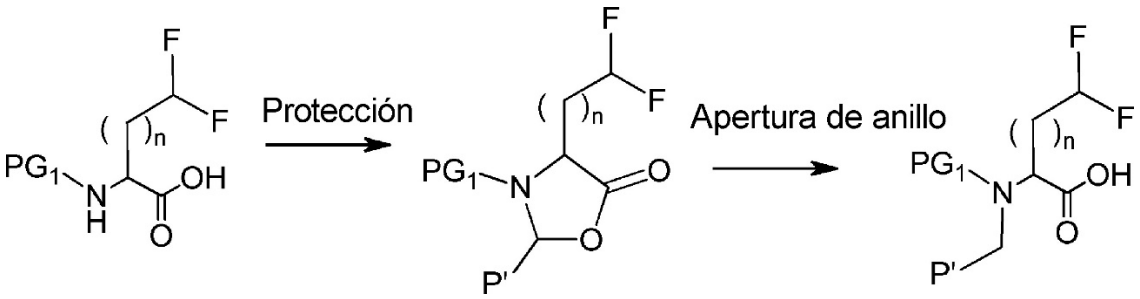
Los aminoácidos no naturales con un grupo alquilo halogenado introducido en la cadena lateral del aminoácido y un grupo -CH_2-P′ introducido en el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. El grupo carboxilo

de un aminoácido protegido con un grupo protector cíclico (n = 1 o 2) puede reducirse y convertirse en un grupo aldehído de acuerdo con un método convencional, y el grupo aldehído puede convertirse en un grupo dihalogenado mediante introducción de un átomo de halógeno de acuerdo con un método convencional. A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre puede prepararse mediante apertura del anillo del grupo protector C-terminal cíclico.



[0239]

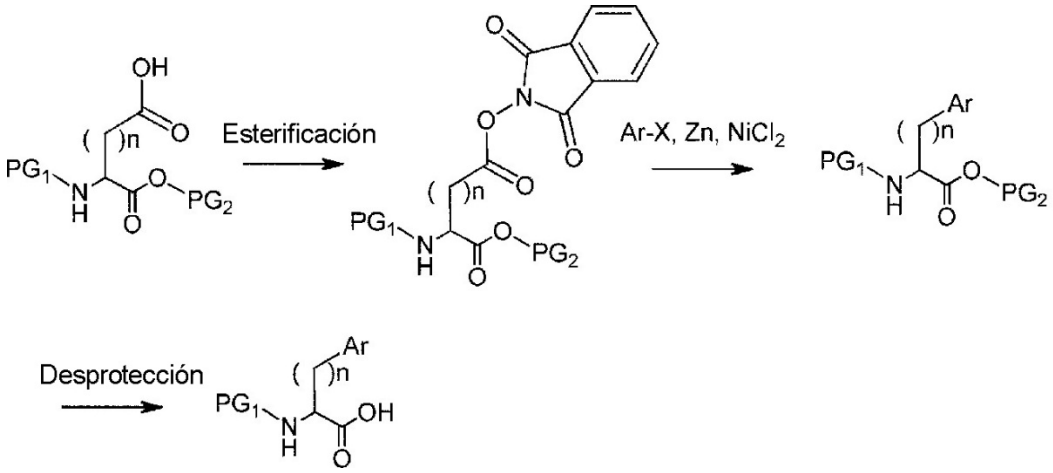
Los aminoácidos no naturales C-terminal libres con un grupo alquilo halogenado introducido en la cadena lateral del aminoácido y un grupo -CH_2-P′ introducido en el átomo de nitrógeno del aminoácido también pueden prepararse de acuerdo con el método que se muestra a continuación.



[0240]

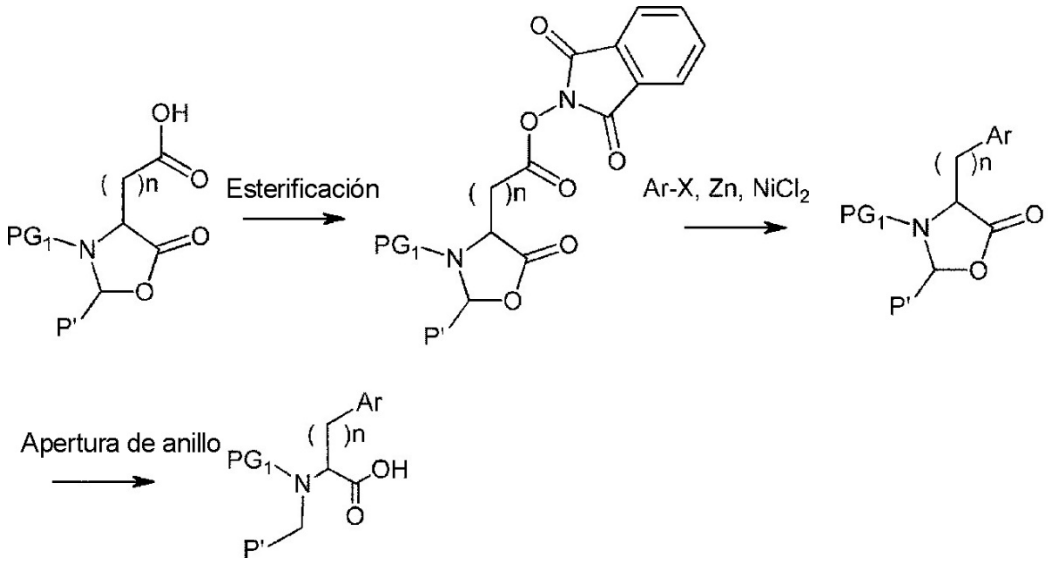
Los aminoácidos no naturales con un grupo arilo o un grupo heteroarilo (a tales grupos se los denomina “Ar” en el esquema) introducido en la cadena lateral del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. Puede introducirse un grupo N-hidroxiftalimida (NHPI) sobre la cadena lateral permitiendo la acción de la NHPI sobre el grupo carboxilo de un aminoácido protegido (n = 1 o 2). Un aminoácido no natural con un grupo arilo o heteroarilo introducido y con un grupo aralquilo o heteroaralquiilo en la

cadena lateral puede prepararse permitiendo la reacción de un haluro de arilo o un haluro de heteroarilo de acuerdo con el método de Huihui *et al*. (J. Am. Chem. Soc., 2016, 138[15], 5016-5019). A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre puede prepararse mediante desprotección del grupo protector C-terminal.



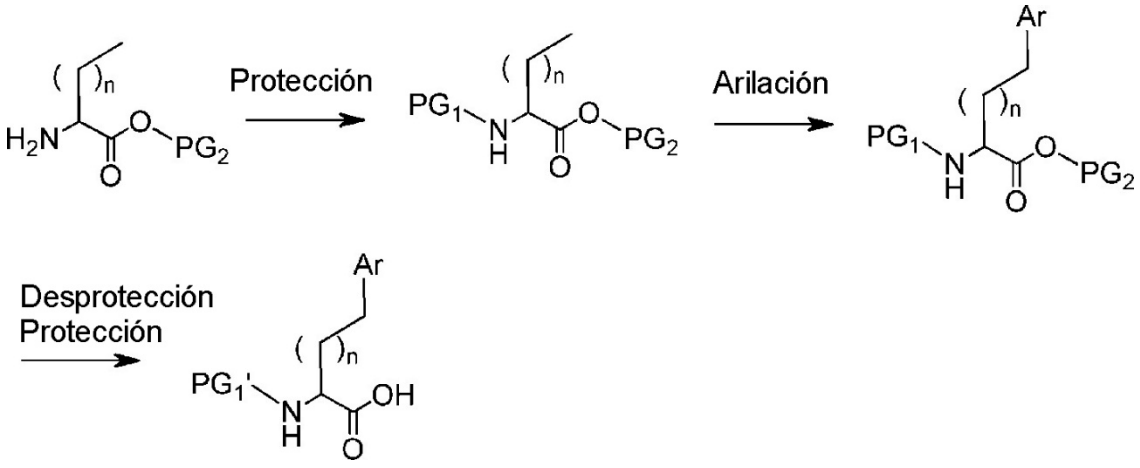
[0241]

Los aminoácidos no naturales con un grupo arilo o un grupo heteroarilo (a tales grupos se los denomina “Ar” en el esquema) introducido en la cadena lateral del aminoácido y con un grupo -CH_2-P′ introducido en el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. Un grupo N-hidroxiftalimida (NHPI) puede introducirse sobre la cadena lateral permitiendo la acción del NHPI sobre el grupo carboxilo de un aminoácido protegido con un grupo protector cíclico (n = 1 o 2). Un aminoácido no natural con un grupo arilo o heteroarilo introducido y con un grupo aralquilo o heteroaralquiilo en la cadena lateral y que está protegido con un grupo protector cíclico puede prepararse permitiendo la reacción de un haluro de arilo o un haluro de heteroarilo de acuerdo con el método de Huihui *et al*. (J. Am. Chem. Soc., 2016, 138[15], 5016-5019). A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante reacción de apertura del anillo.

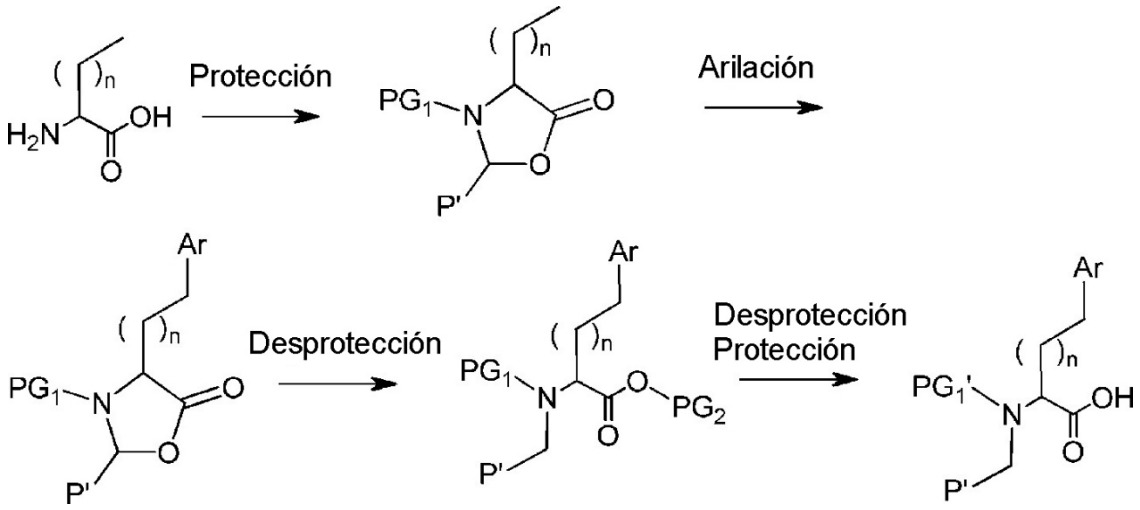


[0242]

Los aminoácidos no naturales un grupo arilo o un grupo heteroarilo (a tales grupos se los denomina “Ar” en el esquema) introducido en la cadena lateral del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. Un aminoácido no natural con un grupo arilo o heteroarilo introducido y con un grupo aralquilo o heteroaralquiilo en la cadena lateral puede prepararse mediante la introducción de un grupo protector sobre un grupo amino protegido disponible en el comercio (n = 0 o 1) y luego permitiendo la reacción de un haluro de arilo o un haluro de heteroarilo de acuerdo con el método de He *et al*. (Org. Lett. 2014, 16[24], 6488-6491). A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante una reacción de desprotección y una reacción de introducción de un grupo protector.

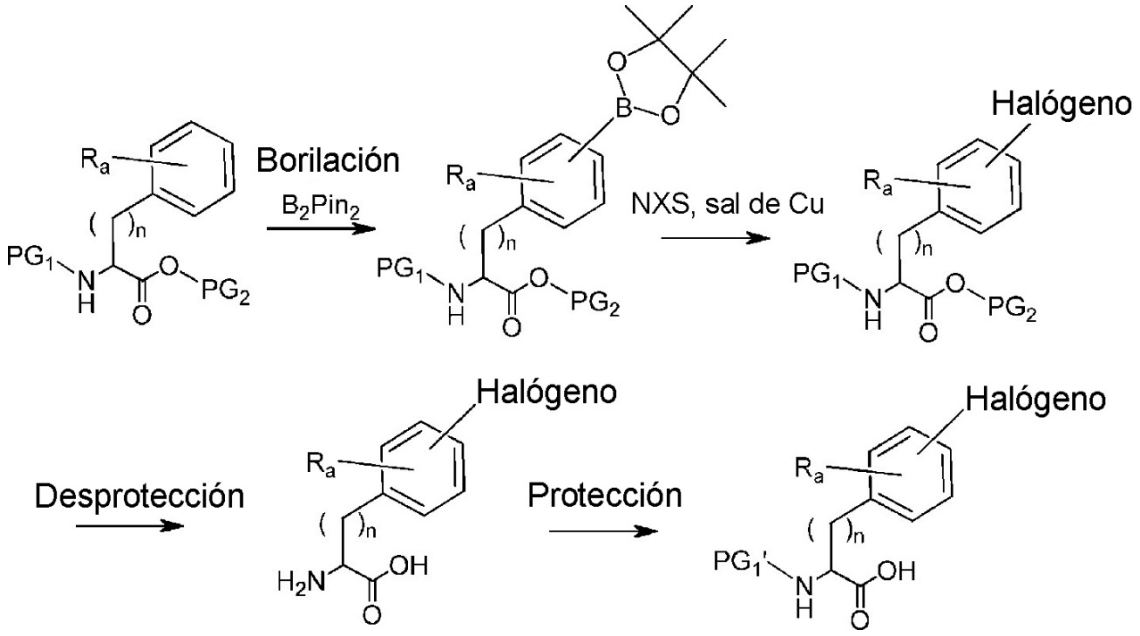


[0243]



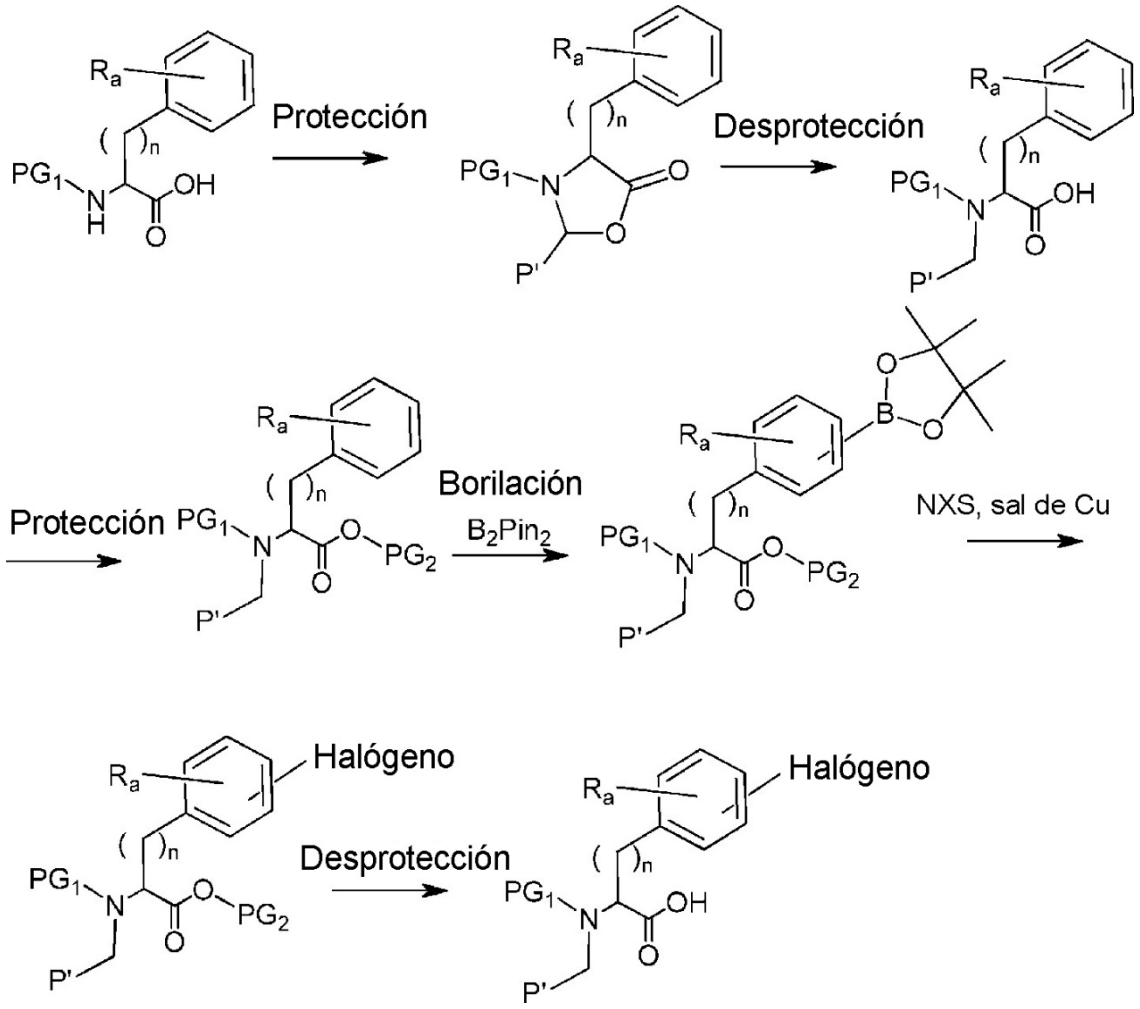
[0244]

Los aminoácidos no naturales con un átomo de halógeno introducido en el grupo aralquilo de la cadena lateral del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. Puede introducirse un éster del ácido borónico en el grupo aralquilo que puede tener un sustituyente (R_a) en la cadena lateral de aminoácidos de acuerdo con el método de Ishiyama *et al.* (J. Am. Chem. Soc. 2002, 124[3], 390-391). Puede introducirse un átomo de halógeno en el grupo borilo introducido usando N-halosuccinimida de acuerdo con el método de Lindner *et al*. (Chem. Eur. J., 2016, 22, 13218-13235). El aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante la introducción apropiada de un grupo protector en el aminoácido no natural obtenido y la posterior eliminación del grupo protector, según sea necesario.



[0245]

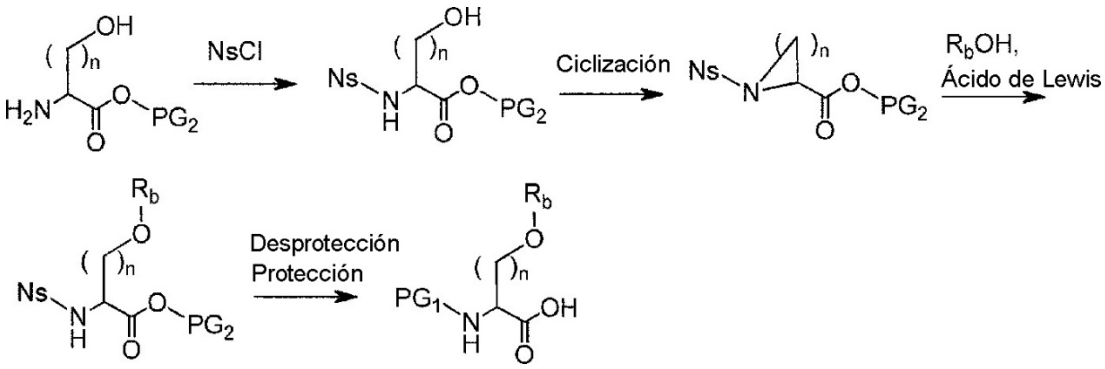
Los aminoácidos no naturales con un átomo de halógeno introducido en el grupo aralquilo de la cadena lateral del aminoácido y un grupo -CH_2-P′ introducido en el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. Puede introducirse un éster del ácido borónico en el grupo arilo del aminoácido que tiene un grupo aralquilo que puede tener un sustituyente (R_a) en la cadena lateral del aminoácido de acuerdo con el método de Ishiyama *et al*. (J. Am. Chem. Soc. 2002, 124[3], 390-391). Puede introducirse un átomo de halógeno en el grupo borilo introducido usando N-halosuccinimida de acuerdo con el método de Lindner *et al*. (Chem. Eur. J., 2016, 22, 13218-13235). El aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante la introducción apropiada de un grupo protector en el aminoácido no natural obtenido y la posterior eliminación del grupo protector, según sea necesario.



[0246]

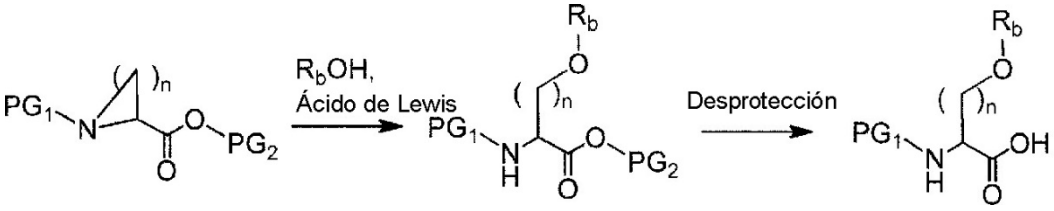
Los aminoácidos no naturales con un grupo alcoxi o aralcoxi opcionalmente sustituido (R_bO) en la cadena lateral del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el

siguiente esquema. Puede obtenerse un compuesto ciclado de acuerdo con el método de Mitsunobu *et al*. (Synthesis, 1981, 1, 1-28) tras la introducción de un grupo nosilo (Ns) en un derivado de serina disponible en el comercio (n = 1 o 2) de acuerdo con un método convencional. Puede obtenerse un éter de serina mediante apertura del anillo del compuesto ciclado con un alcohol adecuado (R_bOH) en presencia de un ácido de Lewis tal como $BF_3 \cdot OEt_2$. El aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante la introducción apropiada de un grupo protector en el aminoácido no natural obtenido y la posterior eliminación del grupo protector, según sea necesario.



[0247]

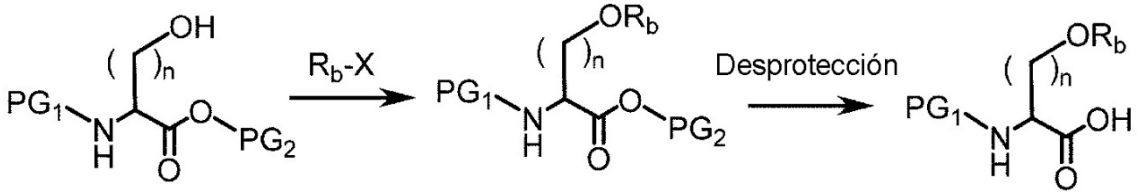
Los aminoácidos no naturales con un grupo alcoxi o aralcoxi opcionalmente sustituido (R_bO) en la cadena lateral del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. Puede obtenerse un éter de serina mediante apertura del anillo de un compuesto cíclico disponible en el comercio (n = 1 o 2) con un alcohol adecuado (R_bOH) en presencia de un ácido de Lewis tal como $BF_3 \cdot OEt_2$, de acuerdo con un método convencional. El aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante la introducción apropiada de un grupo protector en el aminoácido no natural obtenido y la posterior eliminación del grupo protector, según sea necesario.



[0248]

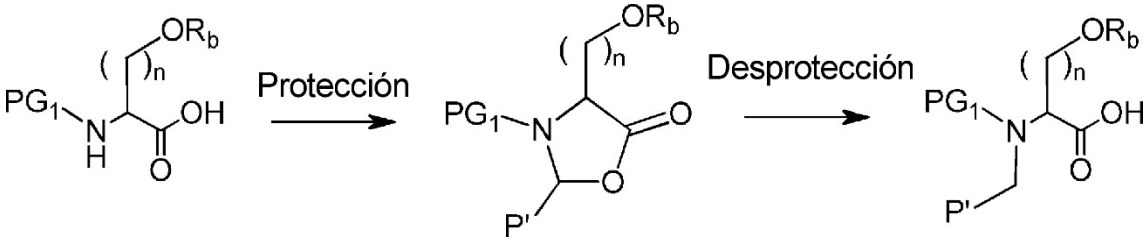
Los aminoácidos no naturales con un grupo alcoxi o aralcoxi opcionalmente sustituido (R_bO) en la cadena lateral del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. Puede obtenerse un compuesto de éter de serina por acción de un agente alquilante (R_b-X) sobre un derivado de serina disponible en el comercio (n = 1 o 2) en presencia de una base adecuada, de acuerdo con el método de Williamson *et al*. (Liebigs Ann. Chem. 1851, 77, 37-49). Cuando R_b tiene un grupo funcional convertible

adicional, R_b puede convertirse en un grupo funcional diana mediante conversión del grupo funcional adicional. Los ejemplos de tal conversión del grupo funcional adicional incluyen la reacción de reducción de enlaces. A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante desprotección del aminoácido no natural obtenido.



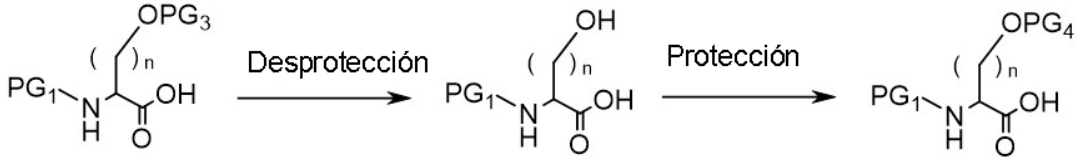
[0249]

Los aminoácidos no naturales con un grupo alcoxi o aralcoxi opcionalmente sustituido (R_bO) en la cadena lateral del aminoácido y con un grupo -CH_2-P' introducido en el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. Un compuesto de oxazolidinona con un grupo protector cíclico introducido puede obtenerse por acción de un aldehído sobre un derivado de serina disponible en el comercio o un derivado de serina preparado mediante el método descrito anteriormente (n = 1 o 2) de acuerdo con el método de Freidinger *et al*. (J. Org. Chem., 1983, 48(1), 77-81). A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante reacción de apertura del anillo.



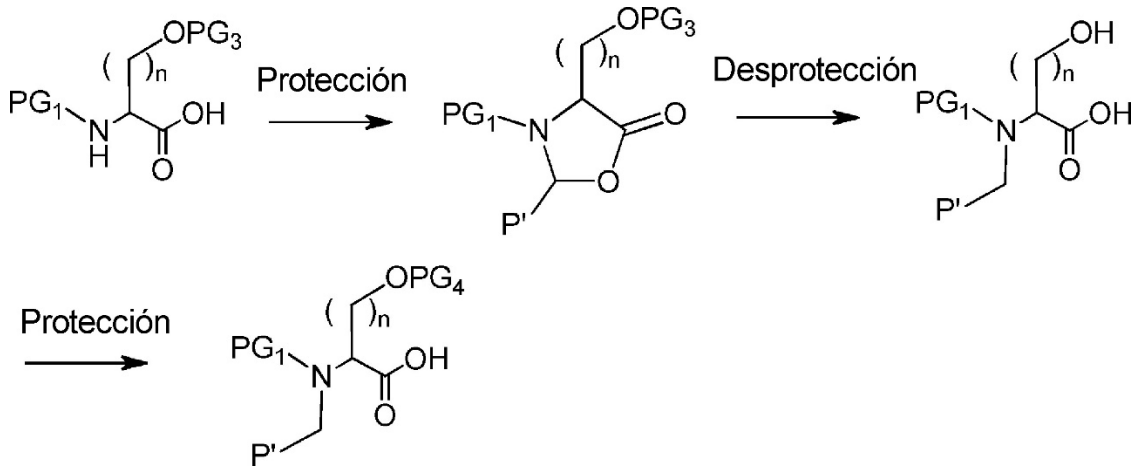
[0250]

Los aminoácidos no naturales con un grupo hidroxilo protegido en la cadena lateral del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. El aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante la introducción apropiada de un grupo protector en el derivado de serina disponible en el comercio o de un derivado de serina preparado mediante el método descrito anteriormente (n = 1 o 2) y la posterior eliminación de tal derivado de serina.



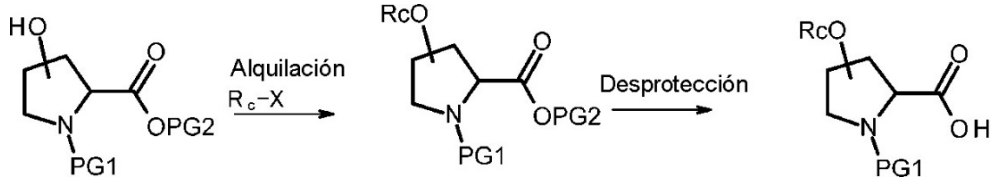
[0251]

Los aminoácidos no naturales con un grupo hidroxilo protegido en la cadena lateral del aminoácido y un grupo -CH_2-P′ introducido en el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. Un compuesto de oxazolidinona con un grupo protector cíclico introducido puede obtenerse por acción de un aldehído sobre un derivado de serina disponible en el comercio o un derivado de serina preparado mediante el método descrito anteriormente (n = 1 o 2) de acuerdo con el método de Freidinger *et al*. (J. Org. Chem., 1983, 48(1), 77-81). A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante una reacción de apertura del anillo y una reacción de introducción de un grupo protector.



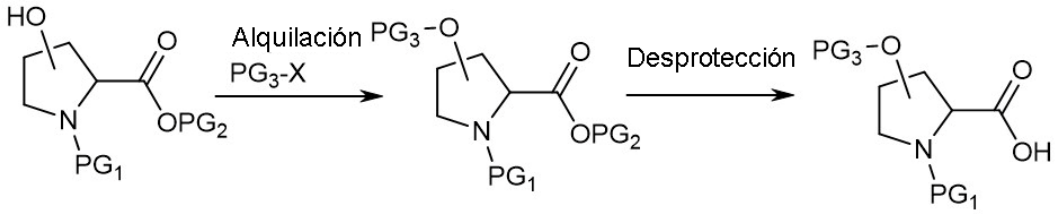
[0252]

Los aminoácidos no naturales cíclicos con un sustituyente (R_c) introducido en el grupo hidroxilo del aminoácido cíclico pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. El grupo hidroxilo de un aminoácido cíclico disponible en el comercio puede convertirse en el grupo -OR_c diana mediante la introducción apropiada de un grupo funcional. Como reacción por la conversión del grupo funcional, puede producirse un enlace éter por permitir que el agente alquilante (R_c-X) reaccione en presencia de una base adecuada, de acuerdo con el método de Williamson *et al*. (Liebigs Ann. Chem. 1851, 77, 37-49). Cuando R_c tiene un grupo funcional convertible adicional, R_c puede convertirse en un grupo funcional diana mediante conversión del grupo funcional adicional. A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante reacción de desprotección.



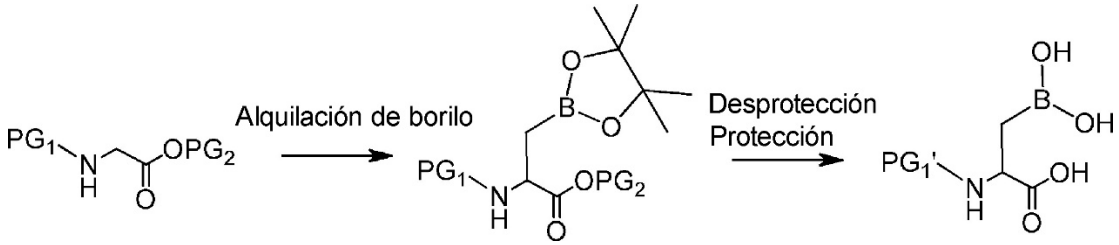
[0253]

Los aminoácidos no naturales cíclicos con un grupo protector (PG_3) introducido en el grupo hidroxilo del aminoácido cíclico pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. El aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante la introducción apropiada de un grupo protector a partir de un aminoácido cíclico disponible en el comercio y la posterior eliminación del grupo protector.



[0254]

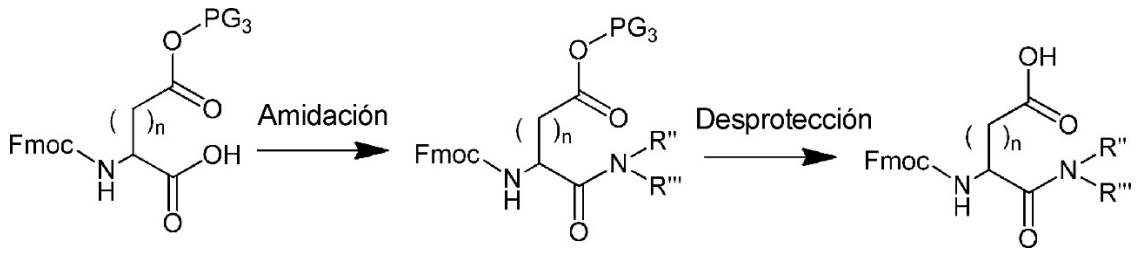
Los aminoácidos no naturales con un ácido borónico introducido en la cadena lateral del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. Un aminoácido no natural con un éster de ácido borónico introducido puede obtenerse por acción de un aldehído sobre un derivado de glicina disponible en el comercio de acuerdo con el método de Lee *et al*. (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, 19[17], 4887-5274). A continuación, el aminoácido no natural C-terminal libre diana puede prepararse mediante la introducción o eliminación apropiada de un grupo protector.



[0255]

(Síntesis 1 de aminoácidos no naturales Fmoc con un grupo carboxilo en la cadena lateral)

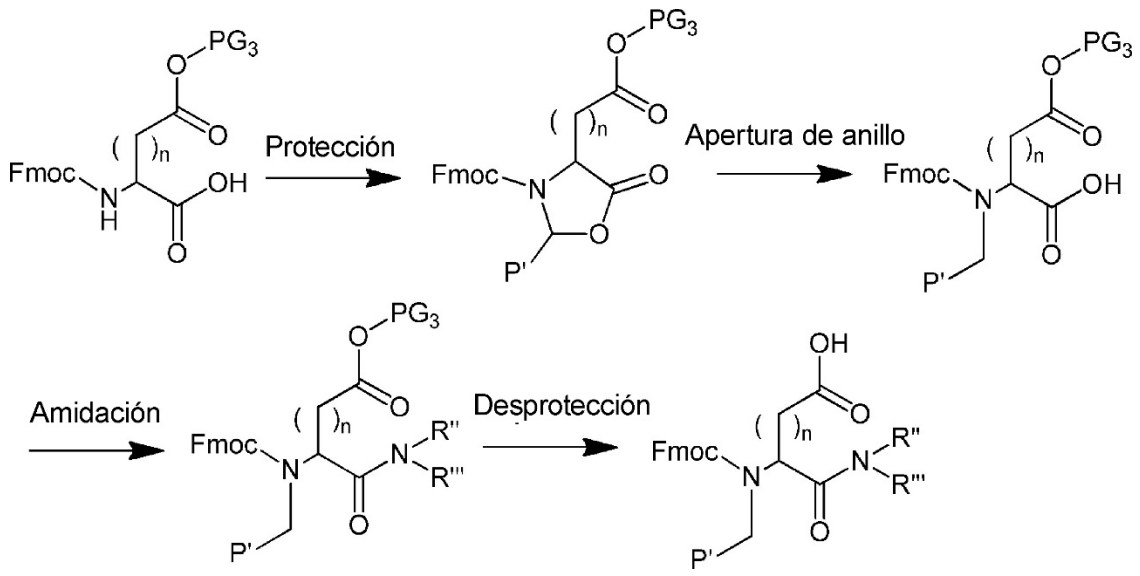
Los aminoácidos no naturales Fmoc con un grupo carboxilo en la cadena lateral pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. El grupo carboxilo de la cadena principal de un material de inicio que está disponible de un proveedor comercial y que tiene un grupo carboxilo en la cadena lateral protegido con un PG_3 (n = 1 o 2) puede convertirse en un grupo amida mediante condensación con una amina (R″R‴NH) en presencia de un agente de condensación tal como DIC. A continuación, el aminoácido no natural Fmoc diana con un grupo carboxilo en la cadena lateral pueden prepararse mediante desprotección del PG_3.



[0256]

(Síntesis 2 de aminoácidos no naturales Fmoc con un grupo carboxilo en la cadena lateral)

Los aminoácidos no naturales Fmoc con un grupo carboxilo en la cadena lateral y un grupo -CH_2-P′ introducido en el átomo de nitrógeno del aminoácido pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema. El grupo carboxilo de la cadena principal de un material de inicio que está disponible de un proveedor comercial y que tiene un grupo carboxilo en la cadena lateral protegido con un PG_3 (n = 1 o 2) puede convertirse en un grupo amida mediante condensación con una amina (R″R‴NH) en presencia de un agente de condensación tal como DIC. A continuación, el aminoácido no natural Fmoc diana con un grupo carboxilo en la cadena lateral pueden prepararse mediante desprotección del PG_3.

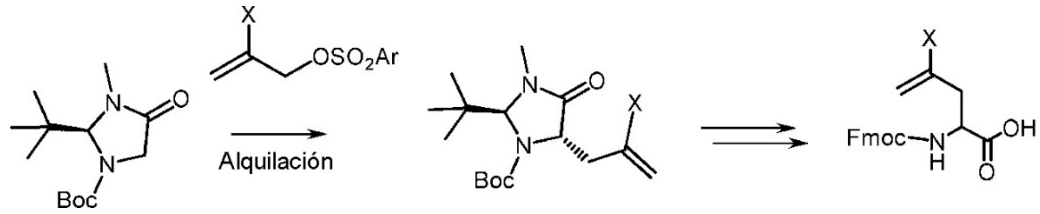


[0257]

(Síntesis de aminoácidos no naturales Fmoc con haluro de vinilo en la cadena lateral)

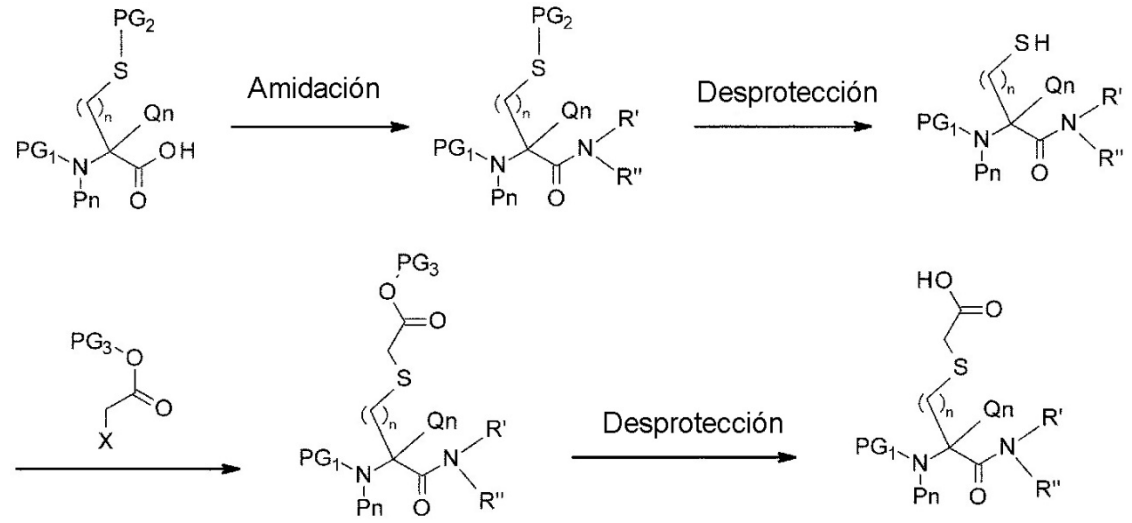
Los aminoácidos Fmoc no naturales que tienen haluro de vinilo en la cadena lateral pueden sintetizarse mediante el siguiente esquema de acuerdo con el método de Shendage *et al.* (Eur. J. Org. Chem., 2005, 719-727). Se hace reaccionar Boc-2-t-butil-3-metilimidazolidin-4-ona disponible de un proveedor comercial con un agente alquilante que tiene haluro de vinilo en la cadena lateral en presencia de una base, y el aminoácido

Fmoc no natural previsto que tiene haluro de vinilo en la cadena lateral puede producirse mediante el método descrito en la bibliografía.



[0258]

Los aminoácidos no naturales que contienen un grupo tioéter en la cadena lateral (n = 1 o 2) pueden producirse de acuerdo con el siguiente esquema. Un aminoácido con un grupo tiol protegido en la cadena lateral se sometió a amidación con ácido carboxílico, y luego de la desprotección del grupo tiol, se hizo reaccionar ácido acético halogenado con un ácido carboxílico protegido para formar un enlace tioéter. A continuación, el aminoácido no natural Fmoc con un grupo tioéter en la cadena lateral puede producirse mediante desprotección del ácido carboxílico de la cadena lateral.



[0259]

Pueden producirse péptidos que contienen un grupo tioéter en su cadena principal usando como materia prima el mencionado aminoácido con un grupo tioéter en la cadena lateral, pero de manera alternativa, también se pueden producir mediante el método de Roberts *et al.*, en el que una bromoacetamida N-terminal se hace reaccionar con una cadena lateral cisteínica (Tetrahedron Letters, 1998, 39, 8357-8360), o mediante el método de Robey *et al.*, en el que una cloroacetamida N-terminal se hace reaccionar con una cadena lateral cisteínica (Journal of Peptide Research, 2000, 56, 115-120).

[0260]

Los compuestos de la presente invención y las sales de estos y solvatos de estos incluyen todos los estereoisómeros (tales como enantiómeros y diastereómeros [incluidos los isómeros geométricos cis- y trans-]) de los compuestos diana obtenidos a través de las etapas de reacción anteriormente descritos, y los racematos y otras mezclas de tales isómeros. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más puntos de asimetría, y la presente invención incluye las mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y los enantiómeros de tales compuestos.

[0261]

Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención se obtienen como formas libres, se los puede convertir en sales que pueden estar formadas por tales compuestos, o hidratos o solvatos de estos, de acuerdo con los métodos convencionales.

[0262]

Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención se obtienen como sales, hidratos o solvatos de tales compuestos, se los puede convertir en las formas libres de tales compuestos, de acuerdo con los métodos convencionales.

[0263]

<Composiciones farmacéuticas>

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto cíclico de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse mediante la introducción de un transportador farmacéuticamente aceptable, además de un compuesto de la presente invención, una sal de este, o un solvato de este mediante métodos convencionales. Excipientes de uso habitual, aglutinantes, lubricantes, colorantes, correctores y, según sea necesario, estabilizantes, emulgentes, promotores de absorción, tensioactivos, reguladores del pH, conservantes, antioxidantes y similares pueden usarse para la formulación, los que se mezclan con ingredientes generalmente usados como materias primas en formulaciones farmacéuticas, y formulados mediante métodos convencionales.

Por ejemplo, las formulaciones orales se preparan mediante el agregado del compuesto de la presente invención o de una sal de este, y un excipiente y, según sea necesario, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante, un corrector del aroma y el sabor y similares, y luego se los formula como polvo, gránulos finos, gránulos, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas y similares, mediante un método convencional.

[0264]

Los ejemplos de estos ingredientes incluyen aceites animales y vegetales tales como aceite de soja, sebo de vaca y glicéridos sintéticos; hidrocarburos tales como parafina líquida, escualano y parafina sólida; aceites a base de ésteres tales como miristato de octildodecilo y miristato de isopropilo; alcoholes superiores tales como alcohol cetoestearílico y alcohol behenílico; resina de silicona; aceite de silicona; tensioactivos tales como éster de ácido graso de polioxietileno, éster de ácido graso de sorbitano; éster de ácido graso de glicerol; éster de ácido graso de sorbitano y polioxietileno; aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado y copolímero en bloque de polioxietileno y polioxipropileno; polímeros hidrosolubles tales como hidroxietilcelulosa, ácido poliacrílico, polímeros carboxivinílicos, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y metilcelulosa; alcoholes inferiores tales como etanol e isopropanol; glicitoles tales como glicerol, propilenglicol, dipropilenglicol y sorbitol; azúcares tales como glucosa y sacarosa; polvos inorgánicos tales como anhídrido silícico y silicato de aluminio y magnesio, y agua purificada.

[0265]

Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, almidón de maíz, azúcar impalpable de baja humedad, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina y dióxido de silicio.

[0266]

Los ejemplos de aglutinantes incluyen alcohol polivinílico, éter polivinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, polímero en bloque polipropilenglicol-polioxietileno y meglumina.

[0267]

Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón, goma agar, polvo de gelatina, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrina, pectina y carboximetilcelulosa cálcica.

[0268]

Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y aceite vegetal hidrogenado.

[0269]

En el caso de los colorantes, se usan los que estén homologados como aditivos para productos farmacéuticos. En el caso de los correctores, se usa cacao en polvo, menta negra, alcanfor, polvo perfumado, aceite de menta, borneol (alcanfor de Borneo), corteza de canela en polvo y similares.

[0270]

Obviamente, estos comprimidos y gránulos pueden llevar recubrimiento de azúcar u otro tipo de recubrimiento apropiado según sea necesario. Cuando se preparan formulaciones líquidas tales como jarabes e inyectables, se formulan con el agregado de reguladores del pH, solubilizantes, reguladores de la tonicidad y similares y, según sea necesario, solubilizantes, estabilizantes y similares a los compuestos de acuerdo con la presente invención o las sales farmacológicamente aceptables de estos, usando métodos convencionales.

[0271]

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden usarse parenteralmente en la forma de soluciones o suspensiones estériles inyectables con agua u otros líquidos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, podrían formularse combinándolos apropiadamente con transportadores o medios farmacológicamente aceptables, específicamente agua estéril, solución salina, aceites vegetales, emulgentes, agentes de suspensión, tensioactivos, estabilizantes, saborizantes, excipientes, vehículos, conservantes o aglutinantes, y luego mezclarse en las formas farmacéuticas unitarias requeridas en una formulación generalmente aprobada. Específicamente, los transportadores pueden incluir ácido silícico anhidro ligero, lactosa, celulosa microcristalina, manitol, almidón, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, dietilaminoacetato de polivinilacetal, polivinilpirrolidona, gelatina, triglicérido de ácido graso de cadena mediana, aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado 60, azúcar impalpable de baja humedad, carboximetilcelulosa, almidón de maíz y sales inorgánicas. La cantidad de principio activo en tal formulación está diseñada para proporcionar una dosis adecuada dentro de un rango indicado.

Las composiciones estériles para inyección pueden formularse de manera convencional usando un vehículo tal como agua destilada para inyección.

[0272]

Las soluciones acuosas para inyección incluyen, por ejemplo, soluciones isotónicas que contienen solución salina, glucosa y otros adyuvantes, tales como D-sorbitol, D-manosa, D-manitol y cloruro de sodio, y pueden usarse en combinación con solubilizantes apropiados, por ejemplo, alcoholes, específicamente etanol, polialcoholes, por ejemplo, propilenglicol o polietilenglicol, y tensioactivos no iónicos, por ejemplo, polisorbato 80 (marca comercial registrada) o HCO-50.

[0273]

Los líquidos oleosos incluyen aceite de sésamo y aceite de soja y pueden usarse en combinación con benzoato de bencilo y alcohol bencílico como solubilizantes. También pueden estar mezclados con amortiguadores tales como solución amortiguadora de fosfato y solución amortiguadora de acetato de sodio, analgésicos tales como hidrocloruro de procaína, estabilizantes tales como alcohol bencílico y fenol, y antioxidantes. Las inyecciones preparadas generalmente están envasadas en ampollas adecuadas.

[0274]

El método de administración es, preferentemente, administración oral, pero no se limita a este. Los ejemplos específicos de administración parenteral incluyen formas farmacéuticas para inyección, administración nasal, administración pulmonar y administración transdérmica. Los ejemplos de formas farmacéuticas para inyección incluyen administración sistémica o local mediante inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, inyección subcutánea, etc.

[0275]

El método de administración también puede seleccionarse de acuerdo con la edad del paciente y sus síntomas. La dosificación de la composición farmacéutica que contiene el compuesto peptídico preparado mediante el método de la presente invención puede seleccionarse, por ejemplo, en el rango de 0,0001 mg a 1000 mg por kg de peso corporal por dosis. Como alternativa, la dosificación puede seleccionarse, por ejemplo, en el rango a 0,001 mg a 100.000 mg/cuerpo por paciente; sin embargo, no se limita necesariamente a esos valores. La dosificación y el método de administración varían de acuerdo con el peso corporal, la edad, los síntomas y similares del paciente, pero pueden ser seleccionados apropiadamente por las personas del oficio de nivel medio.

[0276]

En una forma de realización, un compuesto cíclico de la presente invención o una sal de este o un solvato de este, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto cíclico de la presente invención o una sal de este o un solvato de este pueden unirse o unirse selectivamente a KRAS en un sujeto y puede usarse para la inhibición selectiva de KRAS.

[0277]

En una forma de realización, un compuesto cíclico de la presente invención o una sal de este o un solvato de este pueden unirse o unirse selectivamente a KRAS en un sujeto y puede usarse para producir un fármaco medicinal para la inhibición selectiva de KRAS.

[0278]

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un método para unir o unir selectivamente un compuesto cíclico de la presente invención o una sal de este o un solvato de este a KRAS en un sujeto, o un método para inhibir selectivamente a KRAS en un sujeto, incluida una etapa de administración de una cantidad eficaz de un compuesto cíclico de la presente invención o una sal de este o un solvato de este a un sujeto que lo necesita.

[0279]

Un compuesto cíclico de la presente invención o una sal de este o un solvato de este, como se mencionó anteriormente, tiene alta selectividad para KRAS en un sujeto. Por ejemplo, un compuesto cíclico de la presente invención tiene selectividad para KRAS (selectividad de KRAS hacia NRAS y/o selectividad de KRAS hacia HRAS) mayor que PP1820: (((3S,9S,12S,17S,20S,23S,27S,30S,36S)-3-[2-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]etil]30-ciclopentil-23-isobutil-9-(isopentiloximetil)-N,N,7,17,18,24,28,31-octametil-20-[(1S)-1-metilpropil]-2,5,8,11,16,19,22,25,29,32,35-undecaoxo-10-propil-espiro [1,4,7,10,15,18,21,24,28,31,34-undecazatriciclo[34.3.0.012,15]nonatriacontano-33,1'-ciclobutano]-27-carboxamida).

[0280]

En una forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención tiene una actividad inhibidora de KRAS que es 3 veces o más superior a la actividad inhibidora de NRAS y a la actividad inhibidora de HRAS.

[0281]

En una forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención tiene una actividad inhibidora de KRAS que es 5 veces, 7 veces, 10 veces, 15 veces, o 20 veces o más superior a la actividad inhibidora de NRAS y a la actividad inhibidora de HRAS.

[0282]

En una forma de realización, el compuesto cíclico de la presente invención o una sal de este o un solvato de este, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto cíclico de la presente invención, o una sal de este o un solvato de este pueden usarse para tratar y/o prevenir el cáncer en un sujeto.

[0283]

En una forma de realización, el compuesto cíclico de la presente invención o una sal de este o un solvato de este pueden usarse en la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir el cáncer en un sujeto.

[0284]

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un método para tratar y/o prevenir el cáncer en un sujeto, que comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz del compuesto cíclico de la presente invención, o una sal de este o un solvato de este a un sujeto que lo necesita.

[0285]

Los ejemplos específicos del cáncer incluyen cáncer de pulmón.

[0286]

El término “sujeto” en la presente incluye a los mamíferos, y los mamíferos son, preferentemente, seres humanos.

[0287]

Todos los documentos de la técnica anterior citados en la presente memoria se incorporan en la presente como referencia.

[Ejemplo]

[0288]

El alcance de la presente invención ahora se describirá adicionalmente mediante los ejemplos y ejemplos de referencia a continuación, pero la presente invención no está limitada a estos. Cuando no se describen los métodos de producción, los materiales y los reactivos de inicio se obtuvieron de proveedores comerciales o se sintetizaron usando métodos conocidos. Las condiciones analíticas de LC/MS se proporcionan en la tabla 1.

[0289]

[Tabla 1]

Condiciones analíticas	**Equipo**	**Columna (I.D. × longitud) (mm)**	**Fase móvil**	**Gradiente (A/B)**	**Flujo (ml/min)**	Temperatura de la columna (°C)	**Longitud de onda**
SQDFA05	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2,1 × 50)	A) 0,1 % FA, H_2O B) 0,1 % FA, MeCN	95/5=> 0/100 (1,0 **min)** => 0/100 (0,4 **min)**	1,0	35	210-400 nm PDA total
SQDFA50	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2,1 × 50)	A) 0,1 % FA, H_2O B) 0,1 % FA, MeCN	50/50=> 0/100 (0,7 min) => 0/100 (0,7 min)	1,0	35	210-400 nm PDA total
SQDFA50_2	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2,1 × 50)	A) 0,1 % FA, H_2O B) 0,1 % FA, MeCN	50/50=> 0/100 (1 min) => 0/100 (0,4 **min)**	1,0	35	210-400 nm PDA total
SQDFA40	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2,1 × 50)	A) 0,1 % FA; H_2O B) 0,1 % FA,	60/40=> 0/100 (1 min) => 0/100 (0,4 **min)**	1,0	35	210-400 nm PDA total

			MeCN				
SQDFA05long	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2,1 × 50)	A) 0,1 % FA, H2O B) 0,1 % FA, MeCN	95/5=> 0/100 (4,5 **min)** => 0/100 (0,5 **min)**	1,0	35	210-400 nm PDA total
SQDFA50long	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2,1 × 50)	A) 0,1 % FA, H_2O B) 0,1 % FA, MeCN	50/50=> 0/100 (4,5 min) => 0/100 (0,5 **min)**	1,0	35	210-400 nm PDA total
SQDAA05	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2,1 × 50)	A) 10 mM $AcONH_4$, H_2O B) MeOH	95/5=> 0/100 (1,0 **min)** => 0/100 (0,4 **min)**	1,0	35	210-400 nm PDA total
SQDAA50	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2,1 × 50)	A) 10 mM $AcONH_4$, H_2O B) MeOH	50/50-: 0/100 (0,7 **min)** => 0/100 (0,7 **min)**	1,0	35	210-400 nm PDA total
SQDAA50_2	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2,1 × 50)	A) 10 mM $AcONH_4$, H_2O B) MeOH	50/50=> 0/100 (0,7 **min)** => 0/100 (0,7 **min)**	0,9	35	210-400 nm PDA total

			eOH				

SMD método_02	Shimazu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS (3,0 × 50)	A) 0,05 % TFA, H_2O B) 0,05 % TFA, MeCN	60/40=> 5/95 (3 min)=> 5/95 (0,7 min)	1,2	40	190-400 PDA total
SMD método_03	Nexera/ 2020	Ascentis Express C18 (2,1 × 50)	A) 0,1 % FA, H_2O B) 0,1 % FA, MeCN	95/5=> 0/100 (4,5 min) => 0/100 (0,5 min)	1,0	35	210-400 nm PDA total
SMD método_04	Nexera/ 2020	Ascentis Express C18 (2,1 × 50)	A) 0,1 % FA, H_2O B) 0,1 % FA, MeCN	95/5=> 0/100 (1,5 min) => 0/100 (0,5 min)	1,0	35	210-400 nm PDA total
SMD método_05	Nexera/ 2020	Ascentis Express RP-Amide (2,1 × 50)	A) 0,1 % FA, H_2O B) 0,1 % FA, MeCN	95/5=> 0/100 (1,5 min) => 0/100 (0,5 min)	1,0	35	210-400 nm PDA total
SMD método_06	Nexera/ 2020	Ascentis Express C18 (2,1 × 50)	A) 0,1 % FA, H_2O B) 0,1 % FA, MeCN	50/50=> 0/100 (1 min) => 0/100 (1 min)	1,0	35	210-400 nm PDA total
SMD método_07	Nexera/ 2020	Ascentis Express RP-Amide (2,1 × 50)	A) 0,1 % FA, H_2O B) 0,1 % FA, MeCN	50/50=> 0/100 (1 min) => 0/100 (1 min)	1,0	35	210-400 nm PDA total

SMD método_08	Nexera/ 2020	Accucore C18 (2,1 × 50)	A) 10 mM NH4HCO3 en H2O B) MeCN	95/5= >5/95 (1,5 min) =>5/95 (0,5 min)	1,0	35	210-400 nm PDA total
SMD método_10	Nexera/ 2020	Kinetex EVO C18 (2,1 × 50)	A) 10 mM NH4HCO3 en H2O B) MeCN	95/5= >5/95 (1,5 min) =>5/95 (0,5 min)	1,0	35	210-400 nm PDA total
SMD método_11	Shimazu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS-C18 (3,0 × 50)	A) 0,05 % TFA, H_2O B) 0,05 % TFA, MeCN	95/5=> 5/95 (2 min) => 5/95 (0,7 min)	1,2	40	190-400 nm PDA total
SMD método_12	Shimazu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS (3,0 × 50)	A) 0,05 % TFA, H_2O B) 0,05 % TFA, MeCN	95/5=> 0/100 (1,2 min) => 0/100 (1 min)	1,0	40	190-800 nm PDA total
SMD método_13	**Shimazu LCMS-2020**	Shim-Pack XR-ODS (3,0 × 50)	A) **0,05 % TFA, H_2O** B) **0,05 % TFA, MeCN**	**95/5=> 0/100 (2,2 min) => 0/100 (1** min)	1,0	40	190-800 nm PDA total

SMD método_14	**Shimazu LCMS-2020**	Shim-Pack XR-ODS (3,0 × 50)	**A) 0,05 % TFA, H_2O B) 0,05 % TFA, MeCN**	**95/5=> 0/100 (1,1 min) => 0/100 (0,6 min)**	1,2	40	190-400 nm PDA total
SMD método_15	**Shimazu LCMS-2020**	Shim-Pack XR-ODS-C18 (3,0 × 50)	**A) 0,05 % TFA, H_2O B) 0,05 % TFA, MeCN**	**70/30=> 5/95 (3,8 min) => 5/95 (0,8 min)**	1,2	40	190-400 nm PDA total
SMD método_16	**Shimazu LCMS-2020**	Shim-Pack XR-ODS-C18 (3,0 × 50)	**A) 0,05 % TFA, H_2O B) 0,05 % TFA, MeCN**	**95/5=> 5/95 (3,0 min) => 5/95 (0,7 min)**	1,2	40	190-400 nm PDA total
SMD método_17	**Shimadzu LCMS-2020 LC-20ADXR**	Kinetex XB-C18(3,0 × 50)	**A) 0,1 % FA, H2O B) 0,1 % FA, MeCN**	**90/10=> 0/100 (1,2 min)=> 0/100 (0,5 min) =>90/10 (0,1 min)**	1,5	40	190-400 nm PDA total
SMD método_18	**Shimadzu LCMS-2020**	Shim-Pack XR-ODS (3,0 × 50)	**A) 0,05 % TFA.H2**	**95/5=> 0/100 (2,2 min)**	1,0	40	190-400 nm PDA total

	LC-20AD		**O B) 0 ,05 % TFA, MeCN**	**=> 0/100 (1,0 min) ->95/5 (0,1 min)**			
SMD método_19	**Shimadzu LCMS-2020**	ACQUIT/BEH C18 (2,1 × 50)	**A) 0 ,15 % FA, H_2O B) 0 ,15 % FA, MeCN**	**90/10=> 30/70 (3,6 min)=> 30/70 (1,0 min)**	0,7	45	190-600 nm PDA total
SMD método_20	**Shimazu LCMS-2020**	HaloCIS (3,0 × 30)	**A) 0 ,05 % TFA, H_2O B) 0 ,05 % TFA, MeCN**	**95/5=> 5/95 (1,2 min) => 5/95 (0,6 #ffl) => 95/5 (0,02 min)**	1,5	40	190-400 nm PDA total
SMD método_21	**Shimadzu LCMS-2020 LC-20AD**	Ascentis Express C18 (4,6 × 100)	**A) 0 ,1 % FA, H2O B) 0 ,1 % FA, MeCN**	**95/5=> 70/30 (15,0 min) => 70/30 (3,0 min) =>5/95 (2,0 min)**	1,0	40	190-400 nm PDA total
SSC-AA-02/03	**Nexera UC/2020**	Ascentis Express C18 (2,1 × 50)	**A) 10 mM** AcONH$_4$, H_2O **B) MeOH**	**70/30=> 0/100 (8,75 min)=> 0/100 (1,25 min)**	0,5	50	210-400 nm PDA total

SSC-FA-02/03	**Nexera UC/2020**	Ascentis Express C18 (2,1 × 50)	**A) 0,1 % FA, H2O B) 0,1 % FA, MeCN**	**70/30=> 10/90 (7,5 min) => 0/100 (0,01 min) => 0/100 (2,49 min)**	0,5	50	210-400 nm PDA total

SMD método_22	Shimazu LCMS-2020	**Halo C18 (3,0 × 30)**	A) 0,05 % TFA, H_2O B) 0,05 % TFA, MeCN	95/5=> 5/95 (0,7 min) => 5/95 (0,4 min)	1,5	40	190-400 nm PDA total
SMD método_23	Shimazu LCMS-2020	**HaloC18 (3.0x30)**	A) 0,05 % TFA, H_2O B) 0,05 % TFA, MeCN	60/40=> 0/100 (2,0 min)=> 0/100 (0,7 min)	1,2	40	190-400 nm PDA total
SMD método_24	Shimazu LCMS-2020	**HaloC18 (3.0x30)**	A) 0,05 % TFA, H_2O B) 0,05 % TFA, MeCN	95/5=> 0/100 (1,1 min) => 0/100 (0,6 min)	1,5	40	190-400 nm PDA total
SMD método_25	Shimazu LCMS-	**HaloC18 (3.0x30)**	A) 0,05 %	95/5=> 0/100	1,2	40	190-400 nm PDA total

	2020		TFA, H_2O B) 0,05 % TFA, MeCN	(1,1 min) => 0/100 (0,6 min)			
SMD método_26	Shimazu LCMS-2020	**Halo C18 (3,0 × 30)**	A) 0,1 % FA, H_2O B) 0,1 % FA, MeCN	95/5=> 5/95 (1,1 min) => 5/95 (0 6 min)	1,5	40	190-400 nm PDA total
SMD método_27	Shimazu LCMS-2020	**Halo C18 (3,0 × 30)**	A) 0,05 % TFA, H_2O B) 0,05 % TFA, MeCN	50/50=> 0/100 (2,0 min)=> 0/100 (0,7 min)	1,2	40	190-400 nm PDA total
SMD método_28	Shimazu LCMS-2020	**Halo C18 (3,0 × 30)**	A) 0,1 % FA, H_2O B) 0,1 % FA, MeCN	95/5=> 5/95 (0,7 min) => 5/95 (0 4 min)	1,2	40	190-400 nm PDA total
SMD método_29	Shimazu LCMS-2020	**Halo C18 (3,0 × 30)**	A) 0,05 % TFA, H_2O B) 0,05 % TFA, MeCN	95/5=> 5/95 (1,1 min) => 5/95 (0 6 min)	1,3	40	190-400 nm PDA total

SMD método_30	Shimazu LCMS-2020	**Halo C18 (3,0 × 30)**	A) 0,05 % TFA, H_2O B) 0,05 % TFA, MeCN	95/5=> 0/100 (0,7 min) => 0/100 (0,4 min)	1,5	40	190-400 nm PDA total
SMD método_31	Shimazu LCMS-2020	**Halo C18 (3,0 × 30)**	A) 0,05 % TFA, H_2O B) 0,05 % TFA, MeCN	95/5=> 5/95 (0,7 min) => 5/95 (0,4 min)	1,2	40	190-400 nm PDA total

SMD método_32	Shimazu LCMS-2020	**Halo C18 (3,0 × 30)**	A) 0,05 % TFA, H_2O B) 0,05 % TFA, MeCN	70/30=> 30/70 (1,7 min)=> 0/100 (0,6 min)=> 0/100 (0,5 min)	1,2	40	190-400 nm PDA total
SMD método_33	Shimazu LCMS-2020	**Halo C18 (3,0 × 30)**	A) 0,05 % TFA, H_2O B) 0,05 % TFA, MeCN	95/5=> 0/100 (0,7 min) => 0/100 (0,4 min)	1,3	40	190-400 nm PDA total
SMD método_34	Shimazu LCMS-	**Halo C18 (3,0 × 30)**	A) 0,05 %	60/40=> 0/100	1,3	40	190-400 nm

	2020		TFA, H_2O B) 0,05 % TFA, MeCN	(2,0 min)=> 0/100 (0,7 min)			PDA total
SMD método_35	Shimazu LCMS-2020	**Halo C18 (3,0 × 30)**	A) 0,1 % FA, H_2O B) 0,1 % FA, MeCN	95/5=> 0/100 (0,7 min) => 0/100 (0,4 min)	1,0	40	190-400 nm PDA total
SMD método_36	Shimazu LCMS-2020	**Halo C18 (3,0 × 30)**	A) 0,1 % FA, H_2O B) 0,1 % FA, MeCN	95/5=> 5/95 (0,7 min) => 5/95 (0,4 min)	1,0	40	190-400 nm PDA total
SMD método_37	Shimazu LCMS-2020	**Halo C18 (3,0 × 30)**	A) 0,1 % FA, H_2O B) 0,1 % FA, MeCN	60/40=> 5/95 (2,3 min) => 5/95 (0,5 min)	1,2	40	190-400 nm PDA total
SMD método_38	Shimazu LCMS-2020	**Halo C18 (3,0 × 30)**	A) 0,1 % FA, H_2O B) 0,1 % FA, MeCN	95/5=> 5/95 (1,1 min) => 5/95 (0,6 min)	1,2	40	190-400 nm PDA total
SMD método_39	Shimazu LCMS-2020	**Halo C18 (3,0 × 30)**	A) 0,1 % FA, H_2O B) 0,1 % FA, MeCN	95/5=> 5/95 (0,7 min) => 5/95 (0,4 min)	1,5	40	190-400 nm PDA total

SMD método_40	Shimazu LCMS-2020	**Halo C18 (3,0 × 30)**	A) 0,1 % FA, H_2O B) 0,1 % FA, MeCN	95/5=> 0/100 (0,7 min) => 0/100 (0,4 min)	1,2	40	190-400 nm PDA total
SMD método_41	Shimazu LCMS-2020	**Halo C18 (3,0 × 30)**	A) 0,05 % TFA, H_2O B) 0,05 % TFA MeCN	95/5=> 5/95 (1,1 min) => 5/95 (0,6 min)	1,5	40	190-400 nm PDA total

[0290]

Ejemplo 1 Síntesis de la fase sólida del compuesto peptídico

La elongación del péptido se llevó a cabo mediante la siguiente vía básica (también llamado el método básico de síntesis de péptidos) de acuerdo con el método de síntesis de péptidos mediante el método Fmoc descrito en WO2013/100132 o WO2018/225864. Es decir, incluyó cinco etapas de:

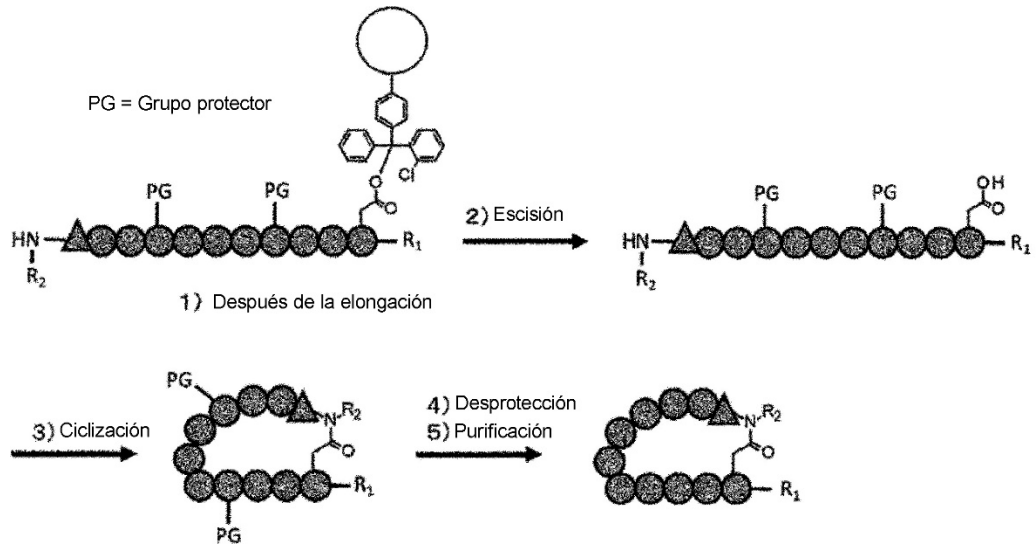
1) una reacción de elongación del péptido mediante el método Fmoc del N-terminal de un aminoácido en el que entre el ácido carboxílico de cadena lateral Asp o el ácido carboxílico de cadena principal del péptido se respaldó en resina de 2-clorotritilo,

2) un proceso de escisión de un péptido a partir de resina de 2-clorotritilo,

3) ciclación de amida mediante condensación entre el ácido carboxílico de cadena lateral del Asp o el ácido carboxílico de cadena principal del péptido producto de la eliminación de resina de 2-clorotritilo mediante el proceso de escisión y el grupo amino en el N-terminal de la cadena del péptido (una unidad triangular),

4) desprotección opcional del grupo protector de un grupo funcional de cadena lateral contenido en la cadena del péptido, y

5) purificación de un compuesto mediante la HPLC preparativa. En los presentes ejemplos, los compuestos de péptido se sintetizaron mediante esta vía básica a menos que se especifique lo contrario.



[0291]

1-1. Aminoácido Fmoc usado en la síntesis de péptidos mediante un sintetizador de péptidos

En la síntesis de péptidos descrita en la presente, los aminoácidos Fmoc enumerados en la tabla 2 a la tabla 4 se usaron en la síntesis mediante un sintetizador de péptidos.

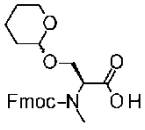
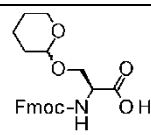
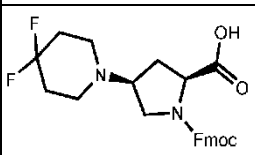
Los aminoácidos Fmoc enumerados en la tabla 2 se sintetizaron de acuerdo con el método descrito en WO2018/225851 o WO2018/225864.

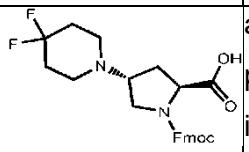
Los aminoácidos Fmoc enumerados en la tabla 3 se adquirieron de proveedores comerciales.

Los aminoácidos Fmoc enumerados en la tabla 4 se sintetizaron de acuerdo con el esquema que se muestra a continuación.

[0292]

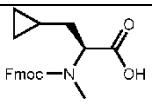
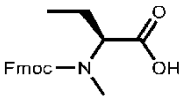
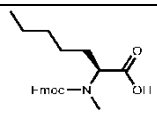
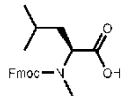
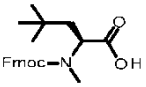
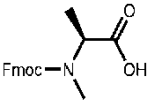
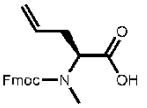
[Tabla 2]

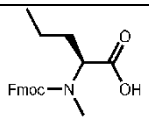
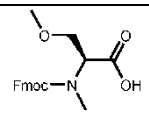
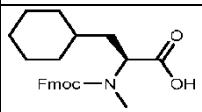
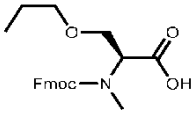
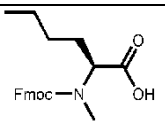
Compuesto N.º	Abreviatura	Fórmula estructural	Nombre
aa044	Fmoc-MeSer(THP)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-tetrahidropiran-2-iloxi-propanoico
aa073	Fmoc-Ser(THP)-OH		ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-tetrahidropiran-2-iloxi-propanoico
aa270	Fmoc-cisPro(4-pip-4-F2)-OH		ácido (2S,4S)-4-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-

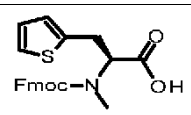
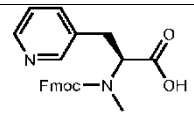
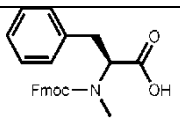
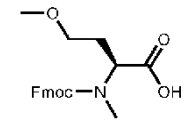
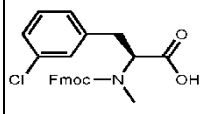
			carboxílico
aa271	Fmoc-Pro(4-pip-4-F2)-OH		ácido (2S,4R)-4-(4,4-difluoro-1-piperidil)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico

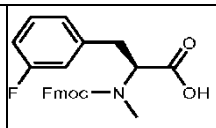
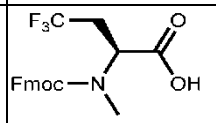
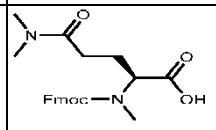
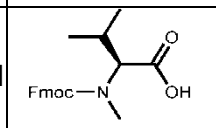
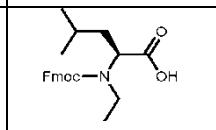
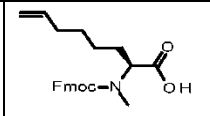
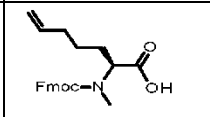
[0293]

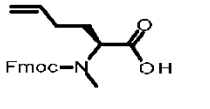
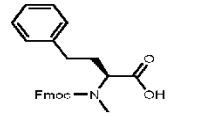
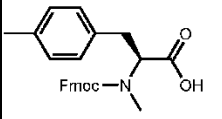
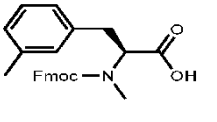
[Tabla 3]

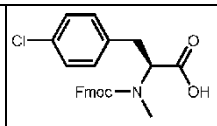
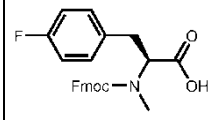
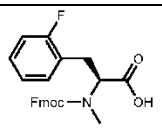
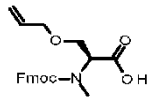
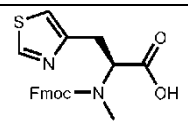
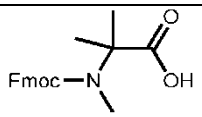
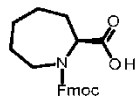
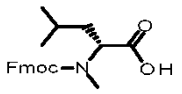
Compuesto N.º	Abreviatura	Fórmula estructural	Nombre	N.° CAS
aa001	Fmoc-MeAla(cPr)-OH		ácido (2S)-3-ciclopropil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico	2304413-31-6
aa002	Fmoc-MeAbu-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]butanoico	1310575-53-1
aa003	Fmoc-MeHnl-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]heptanoico	
aa007	Fmoc-MeLeu-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-metil-pentanoico	103478-62-2
aa008	Fmoc-MeAla(tBu)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4,4-dimetil-pentanoico	1357308-53-2
aa009	Fmoc-MeAla-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico	84000-07-7
aa011	Fmoc-MeAlgly-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]pent-4-enoico	2606012-88-6

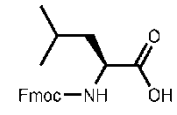
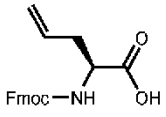
aa012	Fmoc-MeNva-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]pentanoico	252049-05-1
aa014	Fmoc-MeSer(Me)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-metoxi-propanoico	1569103-64-5
aa015	Fmoc-MeCha-OH		ácido (2S)-3-ciclohexil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico	148983-03-3
aa016	Fmoc-MeSer(nPr)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-propoxi-propanoico	2255321-10-7
aa017	Fmoc-MeNle-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]hexanoico	112883-42-8

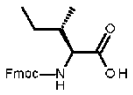
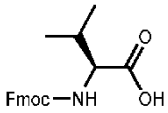
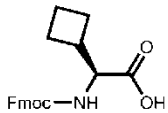
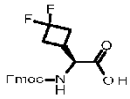
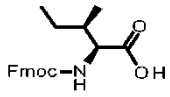
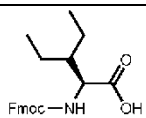
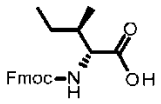
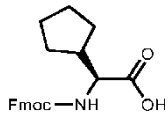
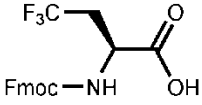
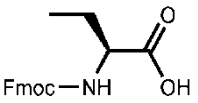
aa024	Fmoc-MeAla(2-Thie)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(2-tienil)propanoico	1332600-71-1
aa025	Fmoc-MeAla(3-Pyr)-OH		ácido(2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(3-piridil)propanoico	1979173-93-7
aa026	Fmoc-MePhe-OH		ácido(2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-fenil-propanoico	77128-73-5
aa027	Fmoc-MeHse(Me)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-metoxi-butanoico	1979169-11-3
aa032	Fmoc-MePhe(3-Cl)-OH		ácido (2S)-3-(3-clorofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico	1446478-28-9

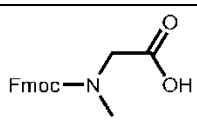
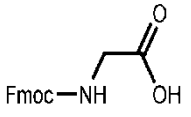
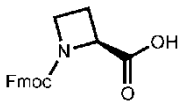
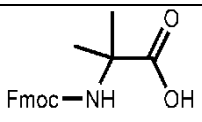
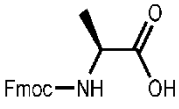
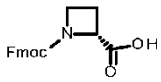
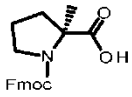
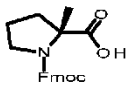
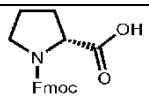
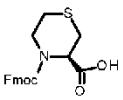
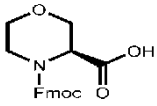
aa033	Fmoc-MePhe(3-F)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(3-fluorofenil)propanoico	1820567-10-9
aa034	Fmoc-MeAbu(4-F3)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4,4,4-trifluoro-butanoico	
aa035	Fmoc-MeGln(Me2)-OH		ácido (2S)-5-(dimetilamino)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-5-oxo-pentanoico	2255321-26-5
aa037	Fmoc-MeVal-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-metil-butanoico	84000-11-3
aa038	Fmoc-EtLeu-OH		ácido (2S)-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-4-metil-pentanoico	
aa039	Fmoc-MeAocte(2)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]oct-7-enoico	1808268-11-2
aa040	Fmoc-MeAhpe(2)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]hept-6-enoico	856412-24-3

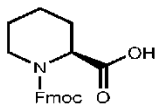
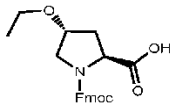
aa041	Fmoc-MeAhxe(2)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]hex-5-enoico	856412-21-0
aa042	Fmoc-MeHph-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-fenil-butanoico	1065076-30-3
aa045	Fmoc-MePhe(4-Me)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(p-tolil)propanoico	227616-20-8
aa046	Fmoc-MePhe(3-Me)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(m-tolil)propanoico	

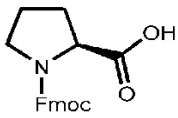
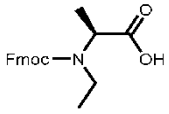
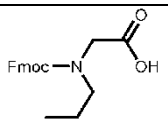
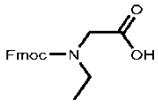
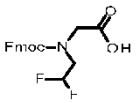
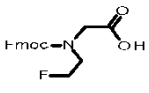
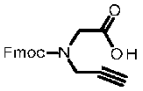
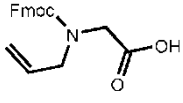
aa048	Fmoc-MePhe(4-Cl)-OH		ácido (2S)-3-(4-clorofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico	1217716-50-1
aa051	Fmoc-MePhe(4-F)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(4-fluorofenil)propanoico	1979176-87-8
aa052	Fmoc-MePhe(2-F)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(2-fluorofenil)propanoico	2109724-64-1
aa053	Fmoc-MeSer(Al)-OH		ácido (2S)-3-aliloxi-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico	
aa054	Fmoc-MeAla(4-Thz)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-tiazol-4-il-propanoico	1446478-22-3
aa055	Fmoc-MeAib-OH		ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-2-metil-propanoico	400779-65-9
aa057	Fmoc-Azp(2)-OH		ácido (2S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)azepan-2-carboxílico	2322925-11-9
aa058	Fmoc-D-MeLeu-OH		ácido (2R)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-metil-pentanoico	103478-63-3

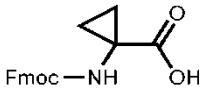
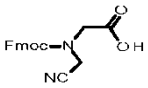
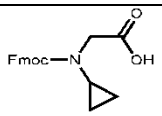
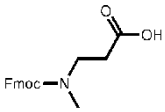
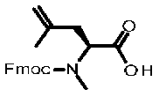
aa059	Fmoc-Leu-OH		ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-metil-pentanoico	35661-60-0
aa061	Fmoc-Algly-OH		ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)pent-4-enoico	146549-21-5

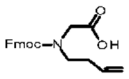
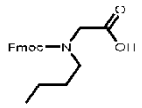
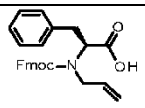
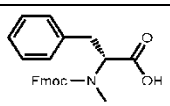
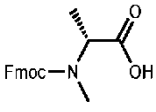
aa062	Fmoc-Ile-OH		ácido (2S,3S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-metil-pentanoico	71989-23-6
aa063	Fmoc-Val-OH		ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-metil-butanoico	68858-20-8
aa064	Fmoc-Gly(cBu)-OH		ácido (2S)-2-ciclobutil-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)acético	1391630-31-1
aa065	Fmoc-Gly(cBu-3-F2)-OH		ácido (2S)-2-(3,3-difluorociclobutil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)acético	2349734-08-1
aa066	Fmoc-alle-OH		ácido (2S,3R)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-metil-pentanoico	251316-98-0
aa067	Fmoc-Nva(3-Et)-OH		ácido (2S)-3-etil-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)pentanoico	1310680-47-7
aa068	Fmoc-D-Ile-OH		ácido (2R,3R)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-metil-pentanoico	143688-83-9
aa069	Fmoc-Gly(cPent)-OH		ácido (2S)-2-ciclopentil-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)acético	220497-61-0
aa070	Fmoc-Abu(4-F3)-OH		ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4,4,4-trifluoro-butanoico	181128-48-3
aa071	Fmoc-Abu-OH		ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico	135112-27-5

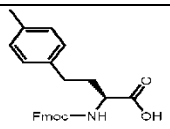
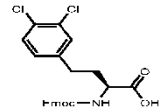
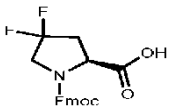
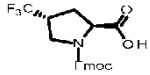
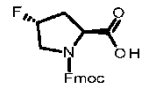
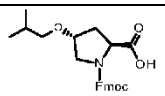
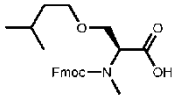
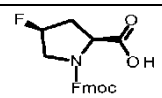
aa074	Fmoc-MeGly-OH		ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acético	77128-70-2
aa075	Fmoc-Gly-OH		ácido 2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)acético	29022-11-5
aa076	Fmoc-Aze(2)-OH		ácido (2S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)azetidin-2-carboxílico	136552-06-2
aa077	Fmoc-Aib-OH		ácido 2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-2-metil-propanoico	94744-50-0
aa078	Fmoc-Ala-OH		ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico	35661-39-3
aa079	Fmoc-D-Aze(2)-OH		ácido (2R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)azetidin-2-carboxílico	374791-02-3
aa080	Fmoc-(Me)Pro-OH		ácido (2S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico	167275-47-0
aa081	Fmoc-D-(Me)Pro-OH		ácido (2R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico	1286768-33-9
aa082	Fmoc-D-Pro-OH		ácido (2R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico	101555-62-8
aa083	Fmoc-Tmo(2)-OH		ácido (3R)-4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)tiomorfolin-3-carboxílico	959572-96-4
aa084	Fmoc-Mor(3)-OH		ácido (3S)-4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)morfolin-3-carboxílico	281655-37-6

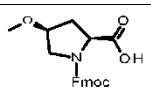
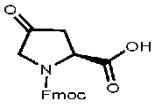
aa085	Fmoc-Pic(2)-OH		ácido (2S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico	86069-86-5
aa086	Fmoc-Hyp(Et)-OH		ácido (2S,4R)-4-etoxi-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico	1446478-31-4

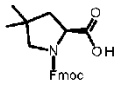
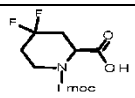
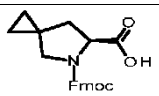
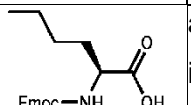
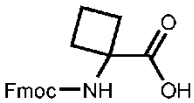
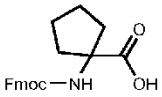
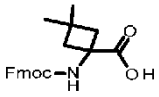
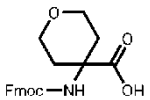
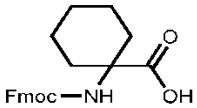
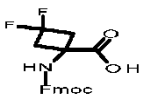
aa087	Fmoc-Pro-OH		ácido (2S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico	71989-31-6
aa088	Fmoc-EtAla-OH		ácido (2S)-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]propanoico	84000-09-9
aa090	Fmoc-nPrGly-OH		ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(propil)amino]acético	1310680-42-2
aa091	Fmoc-EtGly-OH		ácido 2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético	162545-29-1
aa092	Fmoc-DfeGly-OH		ácido 2-[2,2-difluoroetil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético	2172536-70-6
aa093	Fmoc-MfeGly-OH		ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(2-fluoroetil)amino]acético	
aa094	Fmoc-PraGly-OH		ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(prop-2-inil)amino]acético	1033622-38-6
aa095	Fmoc-AllylGly-OH		ácido 2-[alil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético	222725-35-1

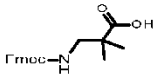
aa101	Fmoc-1-ACPrC-OH		ácido 1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxílico	126705-22-4
aa102	Fmoc-NCMeGly-OH		ácido 2-[cianometil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético	2172570-83-9
aa103	Fmoc-cPrGly-OH		ácido 2-[ciclopropil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético	1342767-08-1
aa104	Fmoc-bMeAla-OH		ácido 3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico	172965-84-3
aa106	Fmoc-MeMethagly-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-metil-pent-4-enoico	145615-72-1

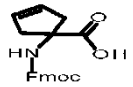
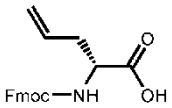
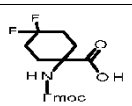
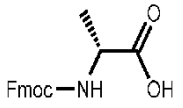
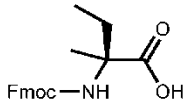
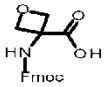
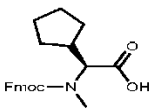
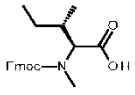
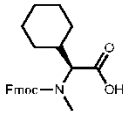
aa113	Fmoc-ButenylGly-OH		ácido 2-[but-3-enil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético	227006-55-5
aa123	Fmoc-nBuGly-OH		ácido 2-[butil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético	234442-58-1
aa155	Fmoc-AllylPhe-OH		ácido (2S)-2-[alil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-3-fenil-propanoico	1054548-99-0
aa208	Fmoc-D-MePhe-OH		ácido (2R)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-fenil-propanoico	138775-05-0
aa212	Fmoc-D-MeAla-OH		ácido (2R)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico	138774-92-2

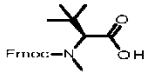
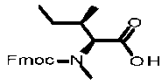
aa221	Fmoc-Hph(4-Me)-OH		ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(p-tolil)butanoico	1260587-57-2
aa231	Fmoc-Hph(34-Cl2)-OH		ácido (2S)-4-(3,4-diclorofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico	1260616-12-3
aa238	Fmoc-Pro(4-F2)-OH		ácido (2S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4,4-difluoro-pirrolidin-2-carboxílico	203866-21-1
aa240	Fmoc-Pro(4R-CF3)-OH		ácido (2S,4R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-carboxílico	2549171-72-2
aa241	Fmoc-Pro(4R-F)-OH		ácido (2S,4R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico	203866-20-0
aa245	Fmoc-Hyp(iBu)-OH		ácido (2S,4R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-isobutoxi-pirrolidin-2-carboxílico	865353-14-6
aa249	Fmoc-MeSer(iPen)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-isopentiloxi-propanoico	2255321-12-9
aa262	Fmoc-Pro(4S-F)-OH		ácido (2S,4S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico	203866-19-7

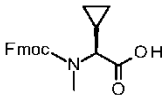
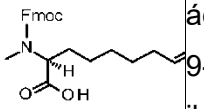
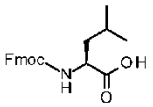
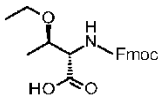
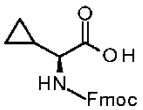
aa263	Fmoc-cisHyp(Me)-OH		ácido (2S,4S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico	1190617-97-0
aa274	Fmoc-Pro(4-keto)-OH		ácido (2S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-oxo-pirrolidin-2-carboxílico	223581-83-7

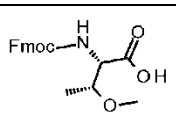
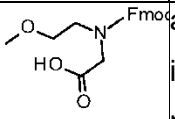
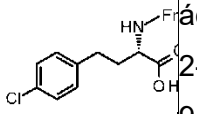
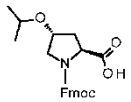
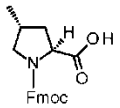
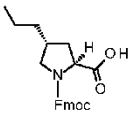
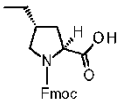
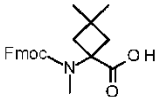
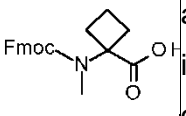
aa275	Fmoc-Pro(4-Me2)-OH		ácido (2S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4,4-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico	1380336-01-5
aa277	Fmoc-Pic(2)(4-F2)-OH		ácido (2S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4,4-difluoro-piperidin-2-carboxílico	1221793-52-7
aa278	Fmoc-Pro(4-cPr)-OH		ácido (6S)-5-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-5-azaspiro[2.4]heptan-6-carboxílico	2170726-27-7
aa280	Fmoc-Nle-OH		ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)hexanoico	77284-32-3
aa301	Fmoc-cVal-OH		ácido 1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ciclobutanocarboxílico	885951-77-9
aa302	Fmoc-cLeu-OH		ácido 1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico	117322-30-2
aa303	Fmoc-cVal(3-Me2)-OH		ácido 1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3,3-dimetil-ciclobutanocarboxílico	1936161-54-4
aa305	Fmoc-Athpc-OH		ácido 4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)tetrahidropiran-4-carboxílico	285996-72-7
aa306	Fmoc-cHex-OH		ácido 1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico	162648-54-6
aa307	Fmoc-cVal(3-F2)-OH		ácido 1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3,3-difluoro-ciclobutanocarboxílico	1936532-04-5

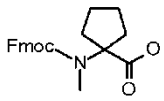
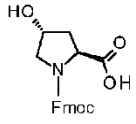
aa308	Fmoc-bAla(2-Me2)-OH		ácido 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-2,2-dimetil-propanoico	1076197-00-6

aa310	Fmoc-cLeu(34-d)-OH		1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)ciclopent-3-eno-1-carboxílico	2219369-66-9
aa311	Fmoc-D-Algly-OH		ácido (2R)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)pent-4-enoico	170642-28-1
aa312	Fmoc-cHex(4-F2)-OH		ácido 1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4,4-difluoro-ciclohexanocarboxílico	1986905-26-3
aa314	Fmoc-D-Ala-OH		ácido (2R)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico	79990-15-1
aa316	Fmoc-(Me)Abu-OH		ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-2-metil-butanoico	857478-30-9
aa318	Fmoc-AoxeC-OH		ácido 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)oxetan-3-carboxílico	1380327-56-9
aa330	Fmoc-MeGly(cPent)-OH		ácido (2S)-2-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acético	187475-29-2
aa336	Fmoc-Melle-OH		ácido (2S,3S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-metil-pentanoico	138775-22-1
aa337	Fmoc-MeChg-OH		ácido (2S)-2-ciclohexil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acético	925240-97-7

aa338	Fmoc-MeTle-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3,3-dimetil-butanoico	1172579-62-2
aa340	Fmoc-Mealle-OH		ácido (2S,3R)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-metil-pentanoico	1821797-58-3

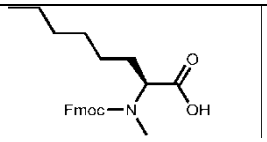
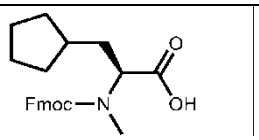
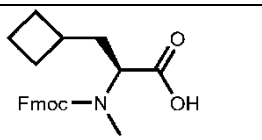
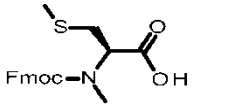
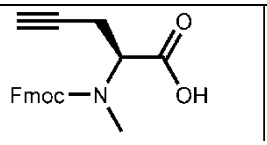
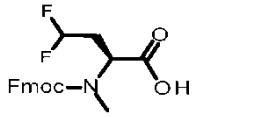
aa387	Fmoc-MeGly(cPr)-OH		ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-2-ciclopropil-acético	2642726-08-5
aa388	Fmoc-MeAnone(2)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]non-8-enoico	1808268-51-0
aa390	Fmoc-Leu-OH		ácido (2S)-2-([(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino)-4-metil-pentanoico	35661-60-0
aa392	Fmoc-Thr(Et)-OH		ácido (2S,3R)-3-etoxi-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil amino)butanoico	2108708-74-1
aa393	Fmoc-Gly(cPr)-OH		ácido (2S)-2-ciclopropil-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil amino)acético	1212257-18-5
aa394	Fmoc-Gly(4-THP)-OH		ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil amino)-2-tetrahidropiran-4-il-acético	368866-31-3

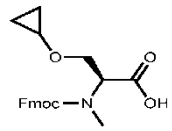
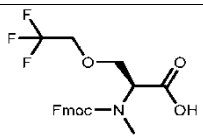
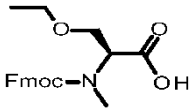
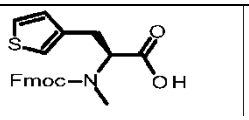
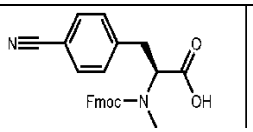
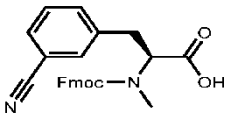
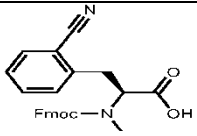
aa395	Fmoc-Thr(Me)-OH		ácido (2S,3R)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil amino)-3-metoxi-butanoico	928063-81-4
aa396	Fmoc-(MeOEt)Gly-OH		ácido 2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(2-metoxietil)amino]acético	1341969-00-3
aa412	Fmoc-Hph(4-Cl)-OH		ácido (2S)-4-(4-clorofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil amino)butanoico	1260608-62-5
aa416	Fmoc-Hyp(iPr)-OH		ácido (2S,4R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-isopropoxi-pirrolidin-2-carboxílico	
aa417	Fmoc-Pro(4R-Me)-OH		ácido (2S,4R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-metil-pirrolidin-2-carboxílico	333777-34-7
aa418	F moc-P ro (4 R-n P r)-0 H		ácido (2S,4R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-propil-pirrolidin-2-carboxílico	
aa419	Fmoc-Pro(4R-Et)-OH		ácido (2S,4R)-4-etil-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico	
aa420	Fmoc-MecVal(3-Me2)-OH		ácido 1-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3,3-dimetil-ciclobutano-carboxílico	2025106-27-6
aa421	Fmoc-MecVal-OH		ácido 1-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]ciclo butano-carboxílico	1700368-07-5

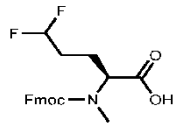
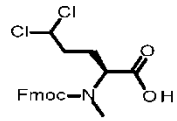
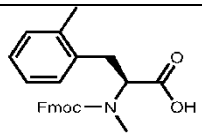
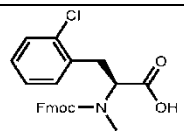
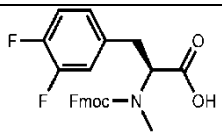
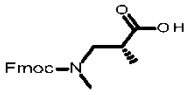
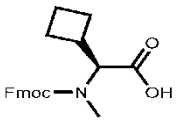
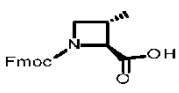
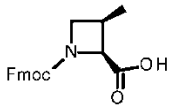
aa422	Fmoc-MecLeu-OH		ácido 1-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]ciclo pentano-carboxílico	1694050-88-8
aa427	Fmoc-Hyp-OH		ácido (2S,4R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico	88050-17-3

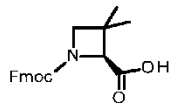
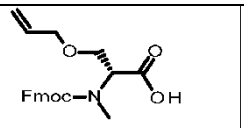
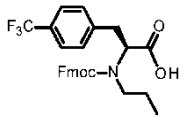
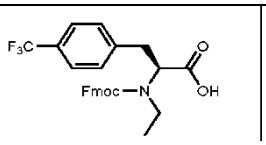
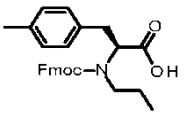
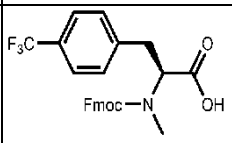
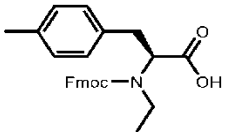
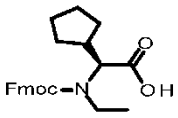
[0294]

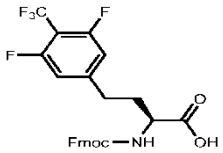
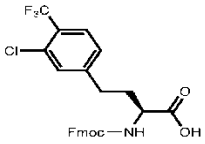
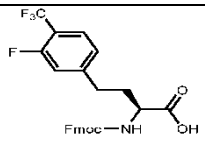
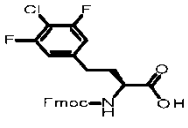
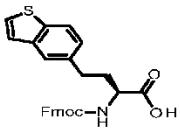
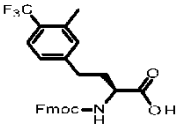
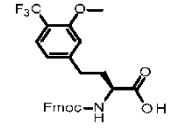
[Tabla 4]

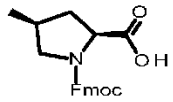
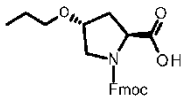
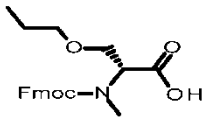
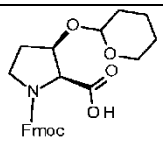
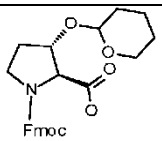
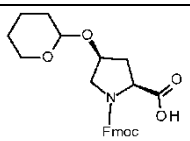
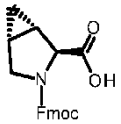
Compuesto N.º	Abreviatura	Fórmula estructural	Nombre
aa004	Fmoc-MeAOC(2)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]octanoico
aa006	Fmoc-MeAla(cPent)-OH		ácido (2S)-3-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico
aa010	Fmoc-MeAla(cBu)-OH		ácido (2S)-3-ciclobutil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico
aa013	Fmoc-MeCis(Me)-OH		ácido (2R)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-metilsulfanil-propanoico
aa018	Fmoc-MePRA-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]pent-4-inoico
aa019	Fmoc-MeAbu(4-F2)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4,4-difluoro-butanoico

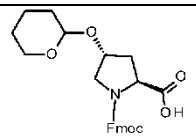
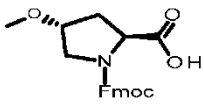
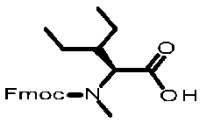
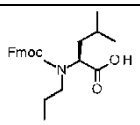
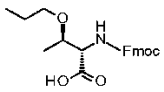
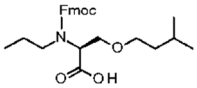
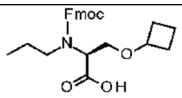
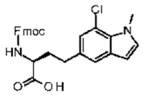
aa020	Fmoc-MeSer(cPr)-OH		ácido (2S)-3-(ciclopropoxi)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico
aa021	Fmoc-MeSer(Tfe)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanoico
aa022	Fmoc-MeSer(Et)-OH		ácido (2S)-3-etoxi-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico
aa023	Fmoc-MeAla(3-Thie)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(3-tienil)propanoico
aa028	Fmoc-MePhe(34-Cl2)-OH		ácido (2S)-3-(3,4-diclorofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico
aa029	Fmoc-MePhe(4-CN)-OH		ácido (2S)-3-(4-cianofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico
aa030	Fmoc-MePhe(3-CN)-OH		ácido (2S)-3-(3-cianofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico
aa031	Fmoc-MePhe(2-CN)-OH		ácido (2S)-3-(2-cianofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico

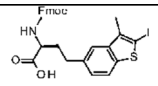
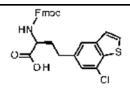
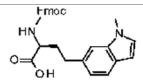
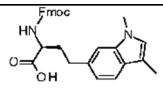
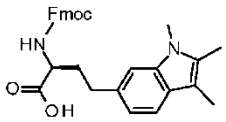
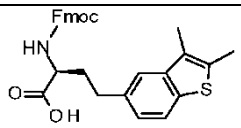
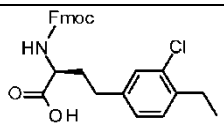
aa244	Fmoc-MeNva(5-F2)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-5,5-difluoro-pentanoico
aa043	Fmoc-MeNva(5-Cl2)-OH		ácido (2S)-5,5-dicloro-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]pentanoico
aa047	Fmoc-MePhe(2-Me)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-(o-tolil)propanoico
aa049	Fmoc-MePhe(2-Cl)-OH		ácido (2S)-3-(2-clorofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico
aa050	Fmoc-MePhe(34-F2)-OH		ácido (2S)-3-(3,4-difluorofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico
aa056	Fmoc-R-MeAMPA-OH		ácido (2R)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-2-metil-propanoico
aa060	Fmoc-MeGly(cBu)-OH		ácido (2S)-2-ciclobutil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acético
aa098	Fmoc-Aze(2)(3S-Me)-OH		ácido (2S,3S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-3-metil-azetidin-2-carboxílico
aa099	Fmoc-Aze(2)(3R-Me)-OH		ácido (2S,3R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-3-metil-azetidin-2-carboxílico

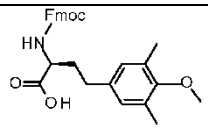
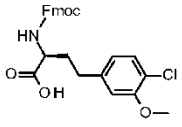
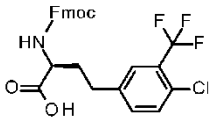
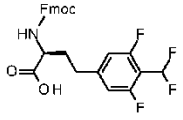
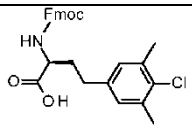
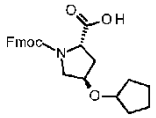
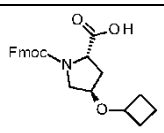
aa100	Fmoc-Aze(2)(3-Me2)-OH		ácido (2S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-3,3-dimetil-azetidin-2-carboxílico
aa111	Fmoc-D-MeSer(Al)-OH		ácido (2R)-3-aliloxi-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico
aa136	Fmoc-nPrPhe(4-CF3)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(propil)amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico
aa164	Fmoc-EtPhe(4-CF3)-OH		ácido (2S)-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico
aa174	Fmoc-nPrPhe(4-Me)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(propil)amino]-3-(p-tolil)propanoico
aa199	Fmoc-MePhe(4-CF3)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico
aa201	Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH		ácido (2S)-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-3-(p-tolil)propanoico
aa210	Fmoc-EtGly(cPent)-OH		ácido (2S)-2-ciclopentil-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]acético

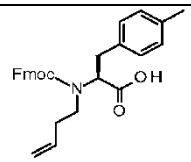
aa217	Fmoc-Hph(4-CF3-35-F2)-OH		ácido (2S)-4-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico
aa218	Fmoc-Hph(4-CF3-3-Cl)-OH		ácido (2S)-4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico
aa219	Fmoc-Hph(4-CF3-3-F)-OH		ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]butanoico
aa220	Fmoc-Hph(4-Cl-35-F2)-OH		ácido (2S)-4-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico
aa229	Fmoc-Abu(5-Bzt)-OH		ácido (2S)-4-(benzotiofeno-5-il)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico
aa233	Fmoc-Hph(4-CF3-3-Me)-OH		ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]butanoico
aa235	Fmoc-Hph(4-CF3-3-OMe)-OH		ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-[3-metoxi-4-

			(trifluorometil)fenil]butanoico
aa239	Fmoc-Pro(4S-Me)-OH		ácido (2S,4S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-metil-pirrolidin-2-carboxílico
aa246	Fmoc-Hyp(nPr)-OH		ácido (2S,4R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-propoxi-pirrolidin-2-carboxílico
aa250	Fmoc-D-MeSer(nPr)-OH		ácido (2R)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-propoxi-propanoico
aa264	Fmoc-cisHyp(3)(THP)-OH		ácido (2S,3R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-3-tetrahidropiran-2-iloxi-pirrolidin-2-carboxílico
aa265	Fmoc-Hyp(3)(THP)-OH		ácido (2S,3S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-3-tetrahidropiran-2-iloxi-pirrolidin-2-carboxílico
aa267	Fmoc-cisHyp(THP)-OH		ácido (2S,4S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-tetrahidropiran-2-iloxi-pirrolidin-2-carboxílico
aa268	Fmoc-Pro(3S4-C1)-OH		ácido (1S,2S,5R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-carboxílico

aa279	Fmoc-Hyp(THP)-OH		ácido (2S,4R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-tetrahidropiran-2-iloxi-pirrolidin-2-carboxílico
aa281	Fmoc-Hyp(Me)-OH		ácido (2S,4R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico
aa331	Fmoc-MeNva(3-Et)-OH		ácido (2S)-3-etil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]pentanoico
aa389	Fmoc-nPrLeu-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(propil)amino]-4-metil-pentanoico
aa391	Fmoc-Thr(nPr)-OH		ácido (2S,3R)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-propoxi-butanoico
aa397	Fmoc-nPrSer(iPen)-OH		ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(propil)amino]-3-isopentiloxi-propanoico
aa398	Fmoc-nPrSer(cBu)-OH		ácido (2S)-3-(ciclobutoxi)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(propil)amino] propanoico
aa399	Fmoc-Abu(1-Me-7-Cl-5-Indo)-OH		ácido (2S)-4-(7-cloro-1-metil-indol-5-il)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico

aa400	Fmoc-Abu(5-Bzt-2-F-3-Me)-OH		ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(2-fluoro-3-metil-benzotiofeno-5-il)butanoico
aa401	Fmoc-Abu(5-Bzt-7-Cl)-OH		ácido (2S)-4-(7-clorobenzotiofen-5-il)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico
aa402	Fmoc-Abu(1-Me-6-Indo)-OH		ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(1-metil indol-6-il)butanoico
aa403	Fmoc-Abu(13-Me2-6-Indo)-OH		ácido (2S)-4-(1,3-dimetil indol-6-il)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico
aa404	Frnoc-Abu(123-Me3-6-Indo)-OH		ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(1,2,3-trimetil indol-6-il)butanoico
aa405	Fmoc-Abu(5-Bzt-23-Me2)-OH		ácido (2S)-4-(2,3-dimetil benzotiofen-5-il)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico
aa406	Fmoc-Hph(3-Cl-4-Et)-OH		ácido (2S)-4-(3-cloro-4-etil-fenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico

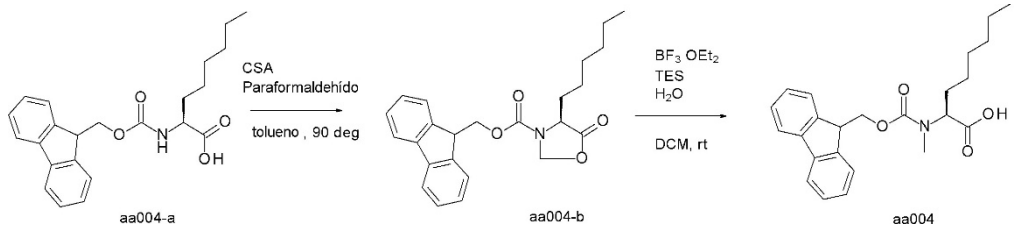
aa407	Fmoc-Hph(4-OMe-35-Me2)-OH		ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-[4-(metoximetil)-3,5-dimetil-fenilbutanoico
aa408	Fmoc-Hph(4-Cl-3-OMe)-OH		ácido (2S)-4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico
aa409	Fmoc-Hph(4-Cl-3-CF3)-OH		ácido (2S)-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico
aa410	Fmoc-Hph(4-CHF2-35-F2)-OH		ácido (2S)-4-[4-(difluorometil)-3,5-difluoro-fenil]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico
aa411	Fmoc-Hph(4-Cl-35-Me2)-OH		ácido (2S)-4-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico
aa414	Fmoc-Hyp(cPent)-OH		ácido (2S,4R)-4-(ciclopentoxi)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico
aa415	Fmoc-Hyp(cBu)-OH		ácido (2S,4R)-4-(ciclobutoxi)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico

aa443	Fmoc-ButenilPhe(4-Me)-OH		ácido (2S)-2-[but-3-enil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-3-(p-tolil)propanoico

[0295]

Síntesis de los aminoácidos Fmoc

Síntesis del compuesto aa004



[0296]

Se disolvió el compuesto aa004-a (3,00 g, 7,86 mmol) en tolueno (79 ml), se añadieron paraformaldehído (708 mg, 23,6 mmol) y CSA (91 mg, 0,393 mmol), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 5 horas. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadieron paraformaldehído (236 mg, 7,86 mmol) y CSA (46 mg, 0,197 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente a 90 °C durante 30 minutos. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró mediante Celite, y el residuo se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml) y se lavó con salmuera al 50 % (50 ml). Esto se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto aa004-b como un producto en bruto.

LCMS (ESI) m/z = 394 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,08 min (condición analítica SQDFA05)

[0297]

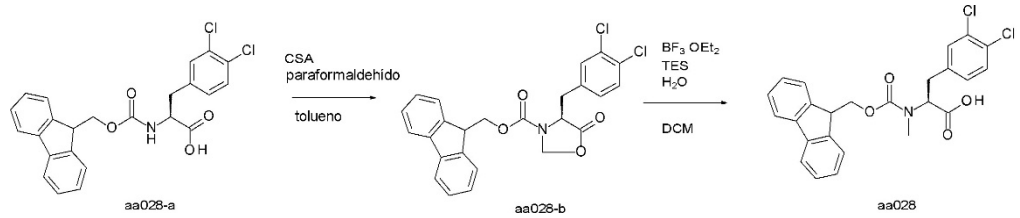
El producto en bruto (7,86 mmol) del compuesto aa004-b se disolvió en DCM (39 ml), luego se añadieron un complejo de trifluoruro de boro-dietiléter ($BF_3 \cdot OEt_2$) (2,96 ml, 23,6 mmol), TES (1,95 ml, 23,6 mmol) y agua (0,142 ml, 7,86 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se lavó con una solución de cloruro de amonio saturada (40 ml), se lavó con salmuera al 50 % (40 ml), luego se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (40 ml) y se lavó dos veces con n-hexano (40 ml). El solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto aa004 (3,04 g, 98 %).

LCMS (ESI) m/z = 396 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,00 min (condición analítica SQDFA05)

[0298]

Síntesis del compuesto aa028



[0299]

Usando aa028-a como material de inicio, aa028-b (9,61 g, 94 %) se obtuvo como un producto en bruto de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa004-b.

[0300]

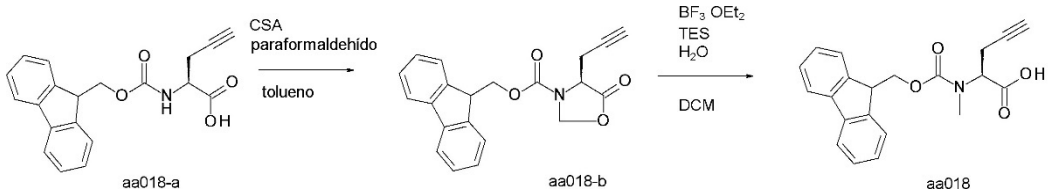
Usando aa028-b como material de inicio, aa028 (8,10 g, 84 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa004.

LCMS (ESI) m/z = 470 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,99 min (condición analítica SQDFA05)

[0301]

Síntesis del compuesto aa018



[0302]

Usando el compuesto aa018-a (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]pent-4-inoico, Fmoc-PRA-OH) (3 g, 8,95 mmol) como material de inicio, el compuesto aa018-b (2,71 g, 87 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa004-b.

LCMS (ESI) m/z = 348 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,87 min (condición analítica SQDFA05)

[0303]

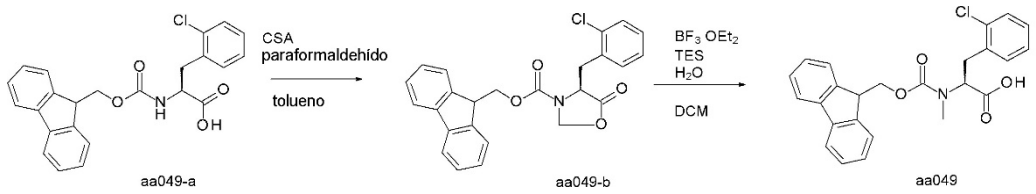
Usando el compuesto resultante aa018-b (989 mg, 2,85 mmol), el compuesto aa018 (986 mg, 99 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa004.

LCMS (ESI) m/z = 350 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,79 min (condición analítica SQDFA05)

[0304]

Síntesis del compuesto aa049



[0305]

Usando el compuesto aa049-a (ácido (2S)-3-(2-clorofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]propanoico, Fmoc-Phe(2-Cl)-OH) (5 g, 11,85 mmol) como material de inicio, el compuesto aa049-b (4,2 g, 82 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa004-b.

LCMS (ESI) m/z = 434 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,01 min (condición analítica SQDFA05)

[0306]

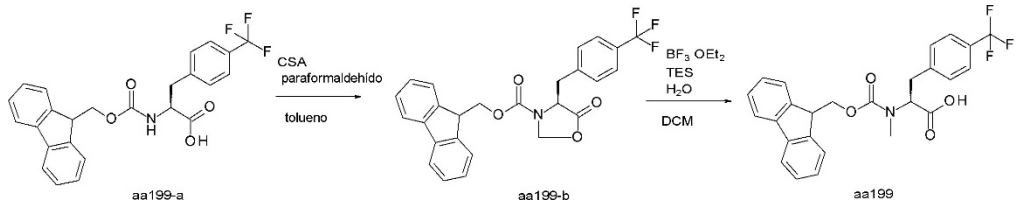
Usando el compuesto resultante aa049-b (4,2 g), el compuesto aa049 (3,32 g, 79 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa004.

LCMS (ESI) m/z = 436 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,94 min (condición analítica SQDFA05)

[0307]

<u>Síntesis del compuesto aa199</u>



[0308]

Usando el compuesto aa199-a (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico, Fmoc-Phe(4-CF3)-OH) (200 g, 439 mmol) como material de inicio, el compuesto aa199-b (206,8 g) se obtuvo como un producto en bruto de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa004-b.

LCMS (ESI) m/z = 469 (M + H)+

Tiempo de retención: 3,30 min (condición analítica SMD método_03)

[0309]

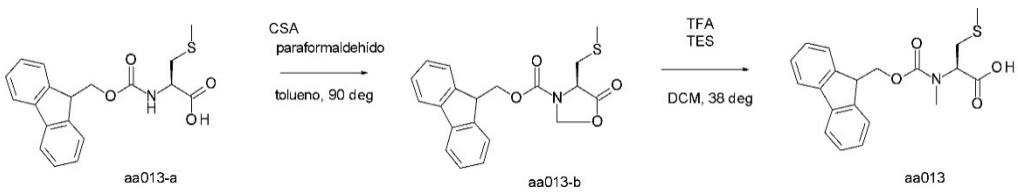
Usando el compuesto resultante aa199-b (205 g), el compuesto aa199 (195 g, 2 etapas, 95 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa004.

LCMS (ESI) m/z = 470 (M + H)+

Tiempo de retención: 2,96 min (condición analítica SMD método_03)

[0310]

Síntesis del compuesto aa013



[0311]

Usando aa013-a como material de inicio, aa013-b (5,29 g, 102 %) se obtuvo como un producto en bruto de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa004-b.

LCMS (ESI) m/z = 370 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,89 min (condición analítica SQDFA05)

[0312]

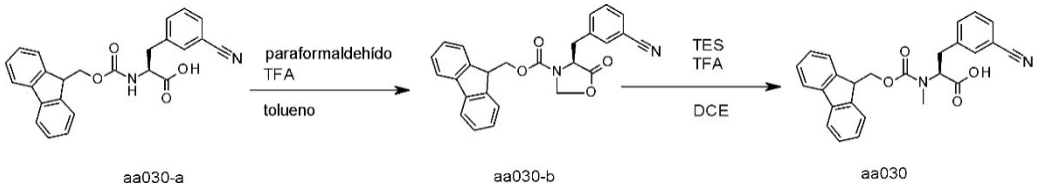
El compuesto aa013-b (5,29 g, 14,3 mmol) se disolvió en DCM (125 ml), se añadieron TES (22,9 ml, 143 mmol) y TFA (36,4 ml, 473 mmol), y la mezcla se agitó a 38 °C durante 8 horas. El solvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en TBME (100 ml) y se lavó con una solución acuosa de bifosfato de potasio 1 M (50 ml). La capa acuosa se extrajo 3 veces con TBME, las capas orgánicas se combinaron y el solvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió acetonitrilo/n-hexano = 1/2 (100 ml), y la mezcla se extrajo con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio al 5 % (100 ml). La capa acuosa se acidificó con 6 M de ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con TBME (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió acetonitrilo (100 ml), la mezcla se lavó con n-hexano (50 ml), y el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto aa013 (4,06 g, 76 %).

LCMS (ESI) m/z = 372 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,83 min (condición analítica SQDFA05)

[0313]

Síntesis del compuesto aa030



[0314]

En atmósfera de nitrógeno, paraformaldehído (172 mg, 5,74 mmol) y TFA (1,326 ml, 17,22 mmol) se añadieron a una solución de tolueno (5,7 ml) de ácido (S)-2-((((9H-

fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(3-cianofenil)propanoico (aa030-a, Fmoc-Phe(3-CN)-OH) (789 mg, 1,913 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con DCM, luego se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. La solución resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto aa030-b (859 mg) como un producto en bruto. El compuesto se usó en la reacción posterior sin purificación adicional.

[0315]

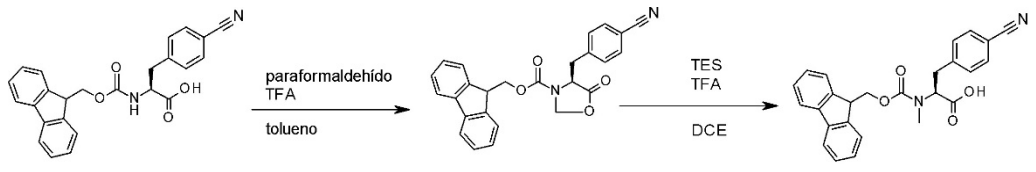
En atmósfera de nitrógeno, TES (2,75 ml, 17,22 mmol) y TFA (3,98 ml, 51,7 mmol) se añadieron a una solución de DCE (10 ml) del compuesto aa030-b (853 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el solvente se separó por destilación a presión reducida, se añadió *ter*-butil metil éter/n-hexano (1/1) al producto en bruto resultante, y la mezcla se extrajo 5 veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. El pH de la capa acuosa resultante se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo 3 veces. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y luego el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto aa030 (811 mg, 2 etapas, 99 %). El compuesto resultante aa060 se usó en síntesis de péptidos sin purificación adicional.

LCMS (ESI) m/z = 427 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,83 min (condición analítica SQDFA05)

[0316]

Síntesis del compuesto aa029



aa029-a aa029-b aa029

[0317]

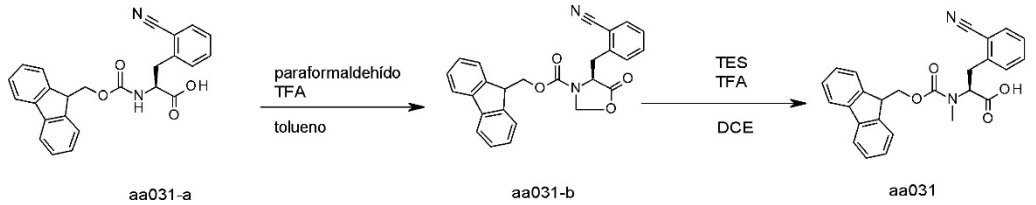
Usando el compuesto aa029-a (ácido (2S)-3-(4-cianofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Phe(4-CN)-OH) (1 g, 2,425 mmol) como material de inicio, el compuesto aa029 (1,14 g, 2 etapas, 108 %) se obtuvo como un producto en bruto de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa030. El compuesto resultante aa029 se usó en síntesis de péptidos sin purificación adicional.

LCMS (ESI) m/z = 427 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,82 min (condición analítica SQDFA05)

[0318]

Síntesis del compuesto aa031



[0319]

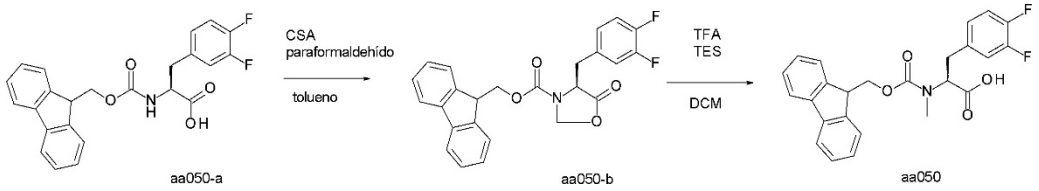
Usando el compuesto aa031-a (ácido (2S)-3-(2-cianofenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Phe(2-CN)-OH) (1 g, 2,425 mmol) como material de inicio, el compuesto aa031-b se obtuvo como un producto en bruto de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa030-b. Usando el compuesto resultante aa031-b, el producto en bruto obtenido de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa030 se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1 % de solución acuosa de ácido fórmico/0,1 % de solución de acetonitrilo de ácido fórmico) para obtener el compuesto aa031 (529 mg, 2 etapas, 51 %).

LCMS (ESI) m/z = 427 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,85 min (condición analítica SQDFA05)

[0320]

Síntesis del compuesto aa050



[0321]

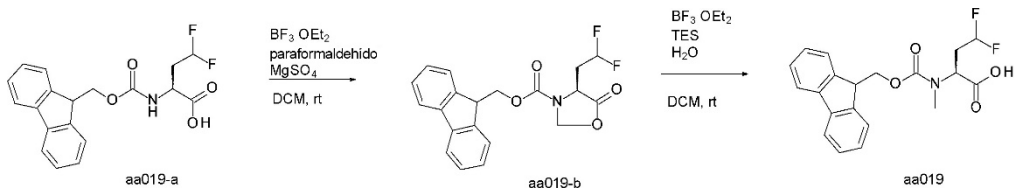
Usando el compuesto aa050-a (ácido (2S)-3-(3,4-difluorofenil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico, Fmoc-Phe(34-F2)-OH) (105 mg, 0,247 mmol) como material de inicio, el compuesto aa050-b se obtuvo como un producto en bruto de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa004-b. Además, usando aa050-b, el compuesto aa050 (74,4 mg, 2 etapas, 69 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa030.

LCMS (ESI) m/z = 438 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,88 min (condición analítica SQDFA05)

[0322]

Síntesis del compuesto aa019



[0323]

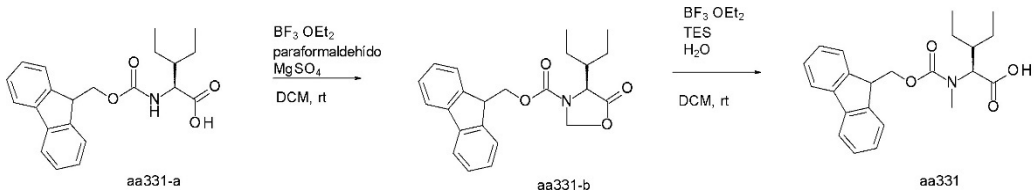
El compuesto aa019-a (5,00 g, 13,8 mmol) se suspendió en DCM (46 ml), y se añadieron paraformaldehído (2,08 g, 69 mmol) y sulfato de magnesio (4,16 g, 34,6 mmol). Se añadió un complejo de trifluoruro de boro-dietiléter ($BF_3 \cdot OEt_2$) (2,10 ml, 16,6 mmol) por goteo a este, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos se filtraron, y se añadieron TES (5,51 ml, 34,6 mmol) y agua (0,249 ml, 13,8 mmol). Se añadió $BF_3 \cdot OEt_2$ (2,63 ml, 20,8 mmol) por goteo a este a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió TES (1,10 ml, 6,92 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, se añadió $BF_3 \cdot OEt_2$ (0,877 ml, 6,92 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La solución de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (25 ml) y se lavó con salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se separó por destilación a presión reducida. Los sólidos resultantes se pulverizaron y se lavó 3 veces con n-hexano (50 ml) para obtener el compuesto aa019 (4,93 g, 95 %).

LCMS (ESI) m/z = 376 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,80 min (condición analítica SQDFA05)

[0324]

Síntesis del compuesto aa331



[0325]

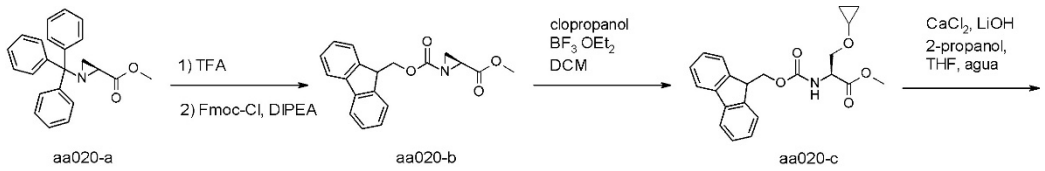
Usando aa331-a como material de inicio, aa331 (9,09 g, 86 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa019.

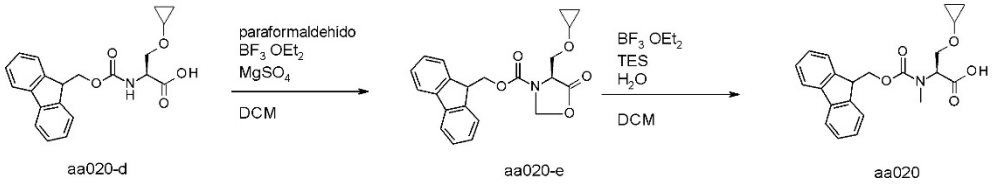
LCMS (ESI) m/z = 382 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,94 min (condición analítica SQDFA05)

[0326]

Síntesis del compuesto aa020





[0327]

Se añadió N-tritilaziridina-2-carboxilato de (S)-metilo (aa020-a, CAS N.º 75154-68-6) (50 g, 146 mmol) a una solución mezclada de cloroformo (145 ml) y se añadió metanol (145 ml), luego TFA (33 ml, 3 eq) por goteo a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 7 horas. Se añadió DIPEA (127 ml, 5 eq) a esta solución de reacción a 0 °C; además, se añadió una solución de Fmoc-Cl (36 g, 139 mmol) en 1,4-dioxano (145 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 90 minutos en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, y luego se lavó secuencialmente con agua, una solución acuosa de cloruro de amonio, una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada. Después de que la capa orgánica resultante se secó con sulfato de sodio anhidro, el residuo obtenido al destilar el solvente a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo, 0/100 a 10/90) para obtener el compuesto aa020-b (2-O-metil (2S)-aziridina-1,2-dicarboxilato de 1-O-(9H-fluoren-9-ilmetilo)) (40 g, 85 %).

LCMS (ESI) m/z = 324 (M + H)+

Tiempo de retención: 2,631 min (condición analítica SMD método_10)

[0328]

En atmósfera de nitrógeno, el compuesto aa020-b, ((2S)-aziridina-1,2-dicarboxilato de 1-O-(9H-fluoren-9-ilmetil)-2-O-metilo) (5 g, 15,46 mmol) se disolvió en DCM (30,9 ml), se añadió ciclopropanol (1,665 ml, 26,3 mmol), y luego se añadió un complejo de trifluoruro de boro-dietiléter ($BF_3 \cdot OEt_2$) (0,291 ml, 2,319 mmol) mientras la mezcla se enfrió en hielo. Después de hacer reaccionar la mezcla durante 2 horas mientras se enfriaba con hielo, se añadieron agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la solución de reacción para desactivarla, la capa acuosa se eliminó mediante un separador de fases y luego la capa orgánica se concentró a

presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto aa020-c (4,6 g, 78 %).

LCMS (ESI) m/z = 382 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,89 min (condición analítica SQDFA05)

[0329]

Se disolvió cloruro de calcio (20,08 g, 181 mmol) en agua (50,2 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (2,024 g, 48,2 mmol) a este, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos para preparar solución acuosa A. Se disolvió el compuesto aa020-c (4,6 g, 12,06 mmol) en isopropanol (201 ml) y THF (50,2 ml), se añadió solución acuosa A preparada con antelación, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Luego, se añadió ácido clorhídrico 1 N (72 ml) a la solución de reacción y el isopropanol y el THF se eliminaron por concentración a presión reducida. La capa acuosa resultante se diluyó con agua (50,2 ml), y se extrajo 3 veces con acetato de etilo (cantidad total 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con acetato de etilo/n-hexano (1/2, 20 v/w) para obtener aa020-d, (ácido (2S)-3-ciclopropiloxi-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Ser(cPr)-OH) (3,5 g, 79 %).

LCMS (ESI) m/z = 368 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,78 min (condición analítica SQDFA05)

[0330]

Se añadieron paraformaldehído (1,815 g, 60,5 mmol), sulfato de magnesio (2,36 g, 19,63 mmol) y un complejo de trifluoruro de boro-dietiléter ($BF_3 \cdot OEt_2$) (1,184 ml, 9,42 mmol) en atmósfera de nitrógeno a una solución de DCM (87 ml) del compuesto aa020-d, (ácido (2S)-3-ciclopropiloxi-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propanoico, Fmoc-Ser(cPr)-OH) (2,89 g, 7,85 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la solución de reacción para separar la capa orgánica y la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto aa020-e como un producto en bruto (3,1 g, cuant.).

LCMS (ESI) m/z = 380 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,93 min (condición analítica SQDFA05)

[0331]

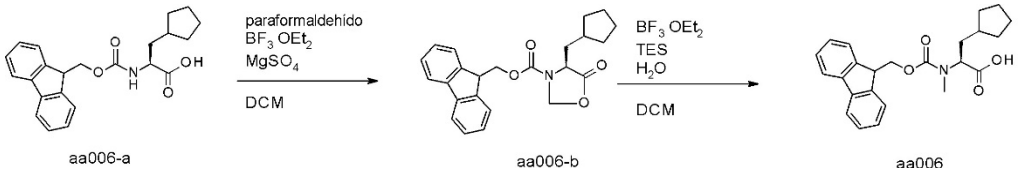
Se añadieron trietilsilano (3,13 ml, 19,64 mmol), agua (0,141 ml, 7,85 mmol) y un complejo de trifluoruro de boro-dietiléter ($BF_3 \cdot OEt_2$) (2,49 ml, 19,6 mmol) a la solución de DCM (26,2 ml) del compuesto resultante aa020-e (2,98 g, 7,85 mmol) en condiciones heladas en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción para separar la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, luego se lavó con salmuera saturada, y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto resultante se disolvió en acetonitrilo, se lavó con n-hexano y la capa de acetonitrilo se concentró a presión reducida para obtener el compuesto aa020 (2,71 g, 90 %).

LCMS (ESI) m/z = 382 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,83 min (condición analítica SQDFA05)

[0332]

Síntesis del compuesto aa006



[0333]

Usando el compuesto aa006-a (ácido (2S)-3-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]propanoico, Fmoc-Ala(cPent)-OH) (10 g, 26,4 mmol) como material de inicio, el compuesto aa006-b (10,5 g) se obtuvo como un producto en bruto de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa020-e.

LCMS (ESI) m/z = 392 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,05 min (condición analítica SQDFA05)

[0334]

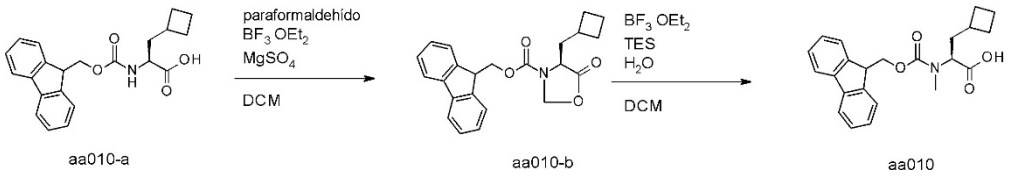
El compuesto resultante aa006-b (10,5 g) se hizo reaccionar de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa020, y luego el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1 % de solución acuosa de ácido fórmico/0,1 % de solución de acetonitrilo de ácido fórmico) para obtener el compuesto aa006 (10,11 g, 2 etapas, 96 %).

LCMS (ESI) m/z = 394 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,98 min (condición analítica SQDFA05)

[0335]

Síntesis del compuesto aa010



[0336]

Usando el compuesto aa010-a (ácido (2S)-3-ciclobutil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]propanoico, Fmoc-Ala(cBu)-OH) (3,36 g, 9,19 mmol) como material de inicio, el compuesto aa010-b (3,63 g) se obtuvo como un producto en bruto de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa020-e.

LCMS (ESI) m/z = 378 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,01 min (condición analítica SQDFA05)

[0337]

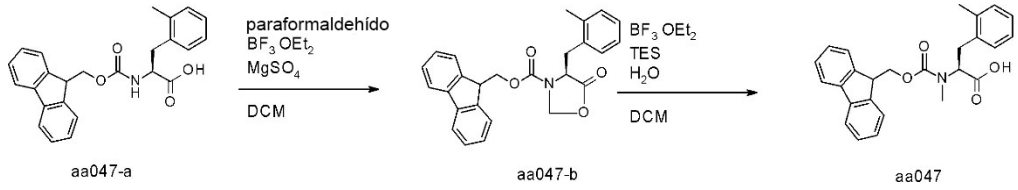
El compuesto resultante aa010-b (3,63 g) se hizo reaccionar de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa020, luego el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1 % de ácido fórmico-agua/0,1 % de ácido fórmico-acetonitrilo) para obtener el compuesto aa010 (3,18 g, 2 etapas, 91 %).

LCMS (ESI) m/z = 380 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,94 min (condición analítica SQDFA05)

[0338]

<u>Síntesis del compuesto aa047</u>



[0339]

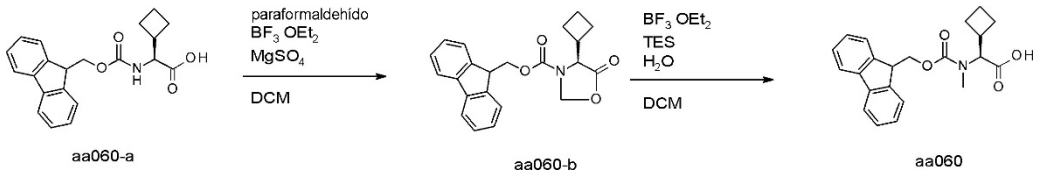
Usando el compuesto aa047-a (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]-3-(2-metilfenil)propanoico, Fmoc-Phe(2-Me)-OH) (2 g, 4,98 mmol) como material de inicio, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la solución de reacción obtenida de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa020-e, se cargó una columna de gel de sílice (2 v/w) con la mezcla y esto se eluyó con DCM para obtener el compuesto aa047-b como un producto en bruto (1,45 g). Usando el compuesto resultante aa047-b, el compuesto aa047 (1,21 g, 2 etapas, 58 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa020.

LCMS (ESI) m/z = 416 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,94 min (condición analítica SQDFA05)

[0340]

Síntesis del compuesto aa060



[0341]

Usando el compuesto aa060-a (ácido (2S)-2-ciclobutil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino]acético, Fmoc-Gly(cBu)-OH) (2,5 g, 7,11 mmol) como material de inicio, el compuesto aa075-b se obtuvo como un producto en bruto de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa020-e.

LCMS (ESI) m/z = 364 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,97 min (condición analítica SQDFA05)

[0342]

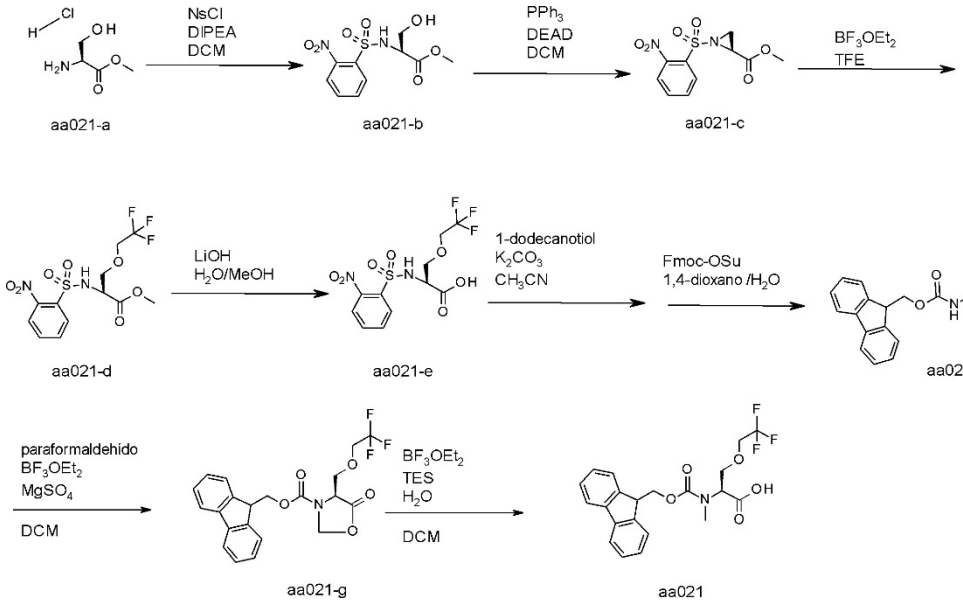
La cantidad total del compuesto aa060-b obtenida según se mencionó anteriormente se hizo reaccionar de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa020, luego el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1 % de solución acuosa de ácido fórmico/0,1 % de solución de acetonitrilo de ácido fórmico) para obtener el compuesto aa060 (2,32 g, 2 etapas, 89 %).

LCMS (ESI) m/z = 366 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,88 min (condición analítica SQDFA05)

[0343]

Síntesis del compuesto aa021



[0344]

Se disolvieron cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (NsCl) (32,37 g, 146 mmol) e hidrocloruro de metiléster de L-serina (aa021-a, 25 g, 161 mmol, CAS N.º 5680-80-8) en DCM (874 ml) y DIPEA (51 ml, 292 mmol) a 5 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se lavó dos veces con agua (440 ml), se lavó una vez con salmuera saturada/agua (1/1, 440 ml), y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se filtró, luego el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto aa021-b como un producto en bruto (39,4 g, 89 %).

LCMS (ESI) m/z = 302,9 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,729 min (condición analítica SMD método_06)

[0345]

Se disolvió el compuesto aa021-b (23 g, 75,6 mmol) en DCM (598 ml), y se añadió trifenilfosfina (31,7 g, 121 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se enfrió hasta -14 °C, se añadió DEAD (55,0 ml, 121 mmol) durante 10 minutos, luego la mezcla se agitó a -5 °C durante 50 minutos. Se añadió n-hexano (300 ml) y el precipitado se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/DCM = 50:50 a 0:100) para obtener el compuesto aa021-c (13,3 g, 62 %).

LCMS (ESI) m/z = 287 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,872 min (condición analítica SMD método_06)

[0346]

Se disolvió el compuesto aa021-c (10,7 g, 37,3 mmol) en TFE (75 ml), se añadió un complejo de trifluoruro de boro-dietiléter ($BF_3 \cdot OEt_2$) (0,469 ml, 3,73 mmol), y luego la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 minutos. El TFE se separó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el compuesto aa021-d (12,3 g, 85 %).

LCMS (ESI) m/z = 387 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,72 min (condición analítica SQDFA05)

[0347]

Se disolvió el compuesto aa021-d (12 g, 31,1 mmol) en metanol (47 ml), y se añadió una solución acuosa (31 ml) de monohidrato de hidróxido de litio (5,21 g, 124 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, luego se añadió ácido fórmico (11,7 ml, 311 mmol) y la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y luego se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al

0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el compuesto aa021-e (7,90 g, 68 %).

LCMS (ESI) m/z = 373 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,63 min (condición analítica SQDFA05)

[0348]

Se disolvió el compuesto aa021-e (7,72 g, 20,7 mmol) en acetonitrilo (104 ml), se añadieron carbonato de potasio (7,17 g, 51,8 mmol) y dodecanetiol (7,44 ml, 31,1 mmol), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 74 horas. Esto se diluyó con agua (100 ml), y se lavó dos veces con TBME (200 ml). Se añadió una solución de 1,4-dioxano (150 ml) de Fmoc-OSu (3,5 g) a la solución acuosa resultante, y la mezcla se agitó durante 25 minutos. Además, se añadió una solución de Fmoc-OSu (700 mg) en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Además, se añadió una solución de Fmoc-OSu (350 mg) en 1,4-dioxano (5 ml), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Además, se añadió una solución de Fmoc-OSu (350 mg) en 1,4-dioxano (5 ml), la mezcla se agitó durante 5 minutos, luego se añadió ácido fórmico (3,9 ml), y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el compuesto aa021-f, (ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanoico, Fmoc-Ser(Tfe)-OH) (5,67 g, 67 %).

LCMS (ESI) m/z = 410 (M + H)+

Tiempo de retención: 2,35 min (condición analítica SQDFA05 de largo)

[0349]

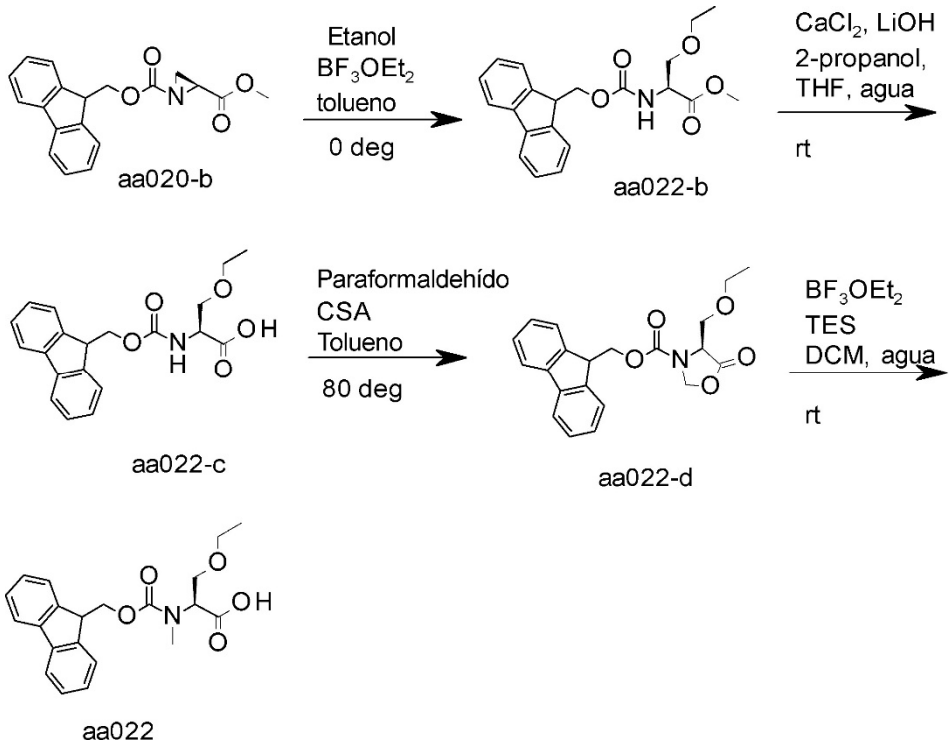
Usando el compuesto aa021-f (2,00 g, 4,89 mmol) como material de inicio, el compuesto aa021-g se obtuvo como un producto en bruto de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa020-e. Además, el compuesto aa021 (1,80 g, 2 etapas, 87 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa020.

LCMS (ESI) m/z = 424 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,84 min (condición analítica SQDFA05)

[0350]

<u>Síntesis del compuesto aa022</u>



aa020-b aa022-b

aa022-c aa022-d

aa022

[0351]

En atmósfera de nitrógeno, el compuesto aa020-b (1 g, 3,09 mmol) se disolvió en tolueno (6,2 ml), se añadió etanol (0,542 ml, 9,28 mmol) y luego se añadió $BF_3 \cdot OEt_2$ (0,059 ml, 0,464 mmol) por goteo durante 5 minutos mientras se enfriaba con hielo. Esto se agitó durante 2,5 horas mientras se regresaba a temperatura ambiente. La reacción se desactivó añadiendo una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y la capa acuosa se eliminó mediante un separador de fases. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo/hexano (3/1, 24 ml) al residuo resultante y el solvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió hexano/TBME (85/15, 24 ml) a los sólidos resultantes, y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y luego el solvente se filtró para obtener el compuesto aa022-b (787 mg, 69 %).

LCMS (ESI) m/z = 370 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,86 min (condición analítica SQDFA05)

[0352]

Se disolvió cloruro de calcio (2,25 g, 20,3 mmol) en H_2O (5,7 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (227 mg, 5,41 mmol) a este, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos para preparar solución acuosa A.

[0353]

Se disolvió el compuesto aa022-b en isopropanol (22,6 ml) y THF (57 ml), se añadió solución acuosa A preparada con antelación, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Luego, se añadió ácido clorhídrico 1 N (8,1 ml) a la solución de reacción y el isopropanol y el THF se eliminaron por concentración a presión reducida. La capa acuosa resultante se diluyó con H_2O y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con H_2O y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo/n-hexano (1/5, 20 v/w) para obtener el compuesto aa022-c (3,5 g, 79 %).

LCMS (ESI) m/z = 356 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,78 min (condición analítica SQDFA05)

[0354]

Usando aa022-c como material de inicio, aa022-d (871 mg, 84 %) se obtuvo como un producto en bruto de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa004-b.

LCMS (ESI) m/z = 368 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,84 min (condición analítica SQDFA05)

[0355]

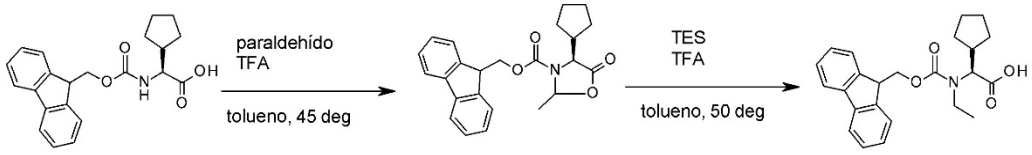
Usando aa022-d como material de inicio, aa022 (254 mg, 90 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa004.

LCMS (ESI) m/z = 370 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,80 min (condición analítica SQDFA05)

[0356]

Síntesis del compuesto aa210



aa210-a aa210-b aa210

[0357]

Se disolvió el compuesto aa210-a (5,00 g, 13,7 mmol) en tolueno (17 ml), se añadieron TFA (9,49 ml, 123 mmol) y paraldehído (5,42 ml, 41,0 mmol), y la mezcla se agitó a 45 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se añadieron tolueno (17 ml), TFA (19,0 ml, 246 mmol) y TES (19,6 ml, 123 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. El solvente se separó por destilación a presión reducida, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre

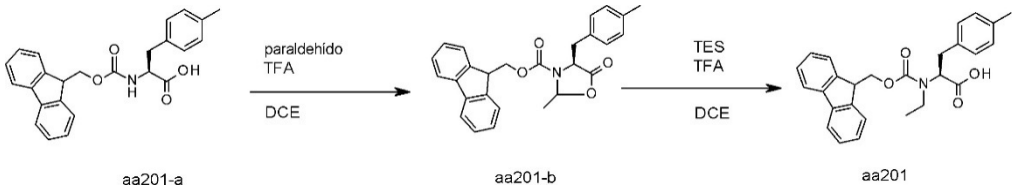
sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se separó por destilación a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) produjo el compuesto aa210 (2,17 g, 40 %).

LCMS (ESI) m/z = 394 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,94 min (condición analítica SQDFA05)

[0358]

Síntesis del compuesto aa201



[0359]

En atmósfera de nitrógeno, el compuesto aa201-a (ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(4-metilfenil)propanoico, Fmoc-Phe(4-Me)-OH) (5,62 g, 14,0 mmol, CAS N.º 199006-54-7) se suspendió en DCE (17,5 ml), luego se añadieron paraldehído (5,61 ml, 42,0 mmol) y TFA (9,65 ml, 126 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas. La solución de reacción resultante que contiene el compuesto aa201-b se usó directamente en la siguiente etapa.

LCMS (ESI) m/z = 428 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,03 min (condición analítica SQDFA05)

[0360]

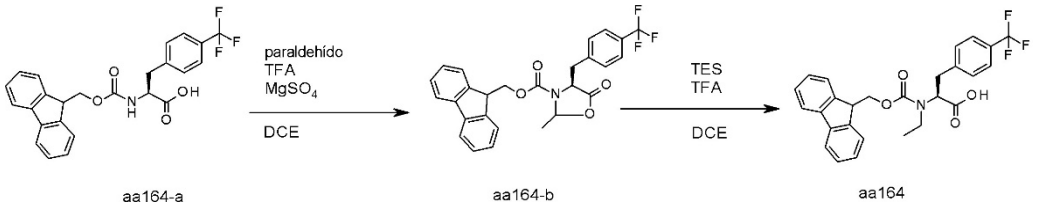
Se añadieron DCE (17,5 ml), TFA (19,3 ml, 252 mmol) y TES (20,1 ml, 126 mmol) a la solución de reacción resultante del compuesto aa201-b, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 17 horas. Después de que la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (40 ml). Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (40 ml) y salmuera saturada (40 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (30 ml) y se lavó dos veces con hexano (15 ml), y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el compuesto aa201, (ácido (2S)-2-[etil(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)amino]-3-(4-metilfenil)propanoico, Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH) (4,4 g, 2 etapas, 73 %).

LCMS (ESI) m/z = 430 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,95 min (condición analítica SQDFA05)

[0361]

Síntesis del compuesto aa164



[0362]

En atmósfera de nitrógeno, el compuesto aa164-a (ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico, Fmoc-Phe(4-CF3)-OH) (4,04 g, 8,87 mmol, CAS N.º 247113-86-6) se suspendió en DCE (11,1 ml), luego se añadieron sulfato de magnesio anhidro (4,27 g, 35,4 mmol), paraldehído (3,55 ml, 26,6 mmol) y TFA (6,11 ml, 80 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. Además, se añadió sulfato de magnesio anhidro (2,14 g, 17,7 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La solución de reacción resultante que contiene el compuesto aa164-b se usó directamente en la reacción posterior.

LCMS (ESI) m/z = 482 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,04 min (condición analítica SQDFA05)

[0363]

Se añadieron DCE (11,1 ml), TFA (12,2 ml, 159 mmol) y trietilsilano (12,7 ml, 80 mmol) a la solución de reacción resultante que contiene el compuesto aa164-b, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 10 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, el sulfato de magnesio se filtró y la mezcla se concentró a presión reducida. Dado que la reacción deseada no se completó, el residuo resultante se disolvió en DCE (22,2 ml), luego se agregaron TFA (18,3 ml, 239 mmol) y trietilsilano (12,7 ml, 80 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 8 horas. Después de que la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (40 ml). Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (40 ml) y salmuera saturada (40 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (30 ml) y se lavó dos veces con hexano (15 ml), y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (agua con

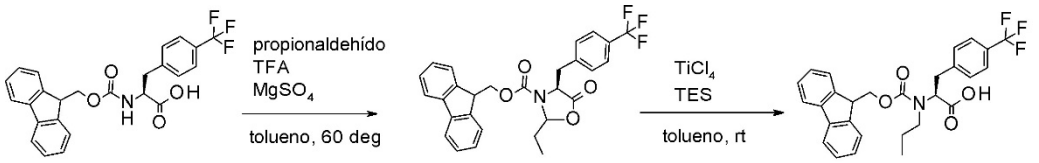
ácido fórmico al 0,1 %/acetonitrilo) para obtener el compuesto aa164 (1,90 g, 2 etapas, 44 %).

LCMS (ESI) m/z = 484 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,97 min (condición analítica SQDFA05)

[0364]

Síntesis del compuesto aa136



aa136-a aa136-b aa136

[0365]

El compuesto aa136-a (10,1 g, 22,1 mmol) se disolvió en tolueno (28 ml), luego se añadieron propionaldehído (14,3 ml, 199 mmol), TFA (15,3 ml, 199 mmol) y sulfato de magnesio (7,99 g, 66,4 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. Los sólidos se filtraron con una almohadilla de gel de sílice y el filtrado se lavó dos veces con agua (100 ml). Se añadió acetonitrilo (20 ml) a este y la mezcla se lavó con una solución acuosa de bifosfato de potasio 1 M (30 ml), se lavó 3 veces con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio al 3,5 % (40 ml) y con salmuera saturada (100 ml). La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto aa136-b como un producto en bruto. El producto en bruto del compuesto aa136-b se disolvió en tolueno (28 ml) y se añadió TES (7,07 ml, 44,3 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se añadió $TiCl_4$ (4,88 ml, 44,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió agua (50 ml) por goteo y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y con una solución acuosa de bifosfato de potasio 1 M (50 ml). Se añadió n-hexano (90 ml) y la mezcla se extrajo 3 veces con una mezcla de solventes de acetonitrilo (15 ml) y una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio al 1 % (30 ml). Además, la mezcla se extrajo dos veces con una mezcla de solventes de acetonitrilo (20 ml) y una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio al 1 % (30 ml). Se añadió n-hexano (90 ml) a la capa orgánica, y la mezcla se extrajo dos veces con una mezcla de solventes de acetonitrilo (20 ml) y una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio al 1 % (30 ml). Las capas acuosas se combinaron, se añadió n-hexano (80 ml), se añadió ácido fosfórico para ajustar el pH a 3, y luego la mezcla se extrajo 3 veces con TBME (150 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de

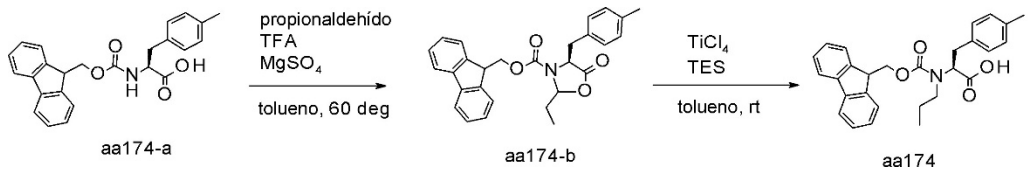
magnesio anhidro y se filtró, y el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto aa136 (5,03 g, 46 %).

LCMS (ESI) m/z = 498 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,02 min (condición analítica SQDFA05)

[0366]

Síntesis del compuesto aa174



aa174-a aa174-b aa174

[0367]

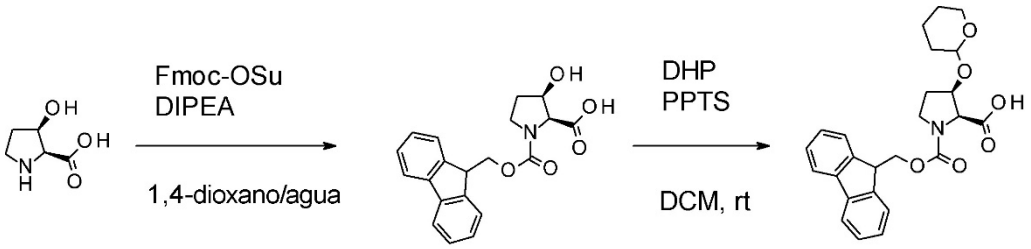
Usando aa174-a como material de inicio, aa174 (18,6 g, 84 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa136.

LCMS (ESI) m/z = 460 (M+NH4)+

Tiempo de retención: 1,41 min (condición analítica SMD método_04)

[0368]

Síntesis del compuesto aa264



aa264-a aa264-b aa264

[0369]

El compuesto aa264-a (H-cisHyp(3)-OH, 950 mg, 7,24 mmol) se disolvió en agua (22 ml), y se añadió DIPEA (3,47 ml, 19,9 mmol). A este se añadió una solución de 1,4-dioxano (14,5 ml) de Fmoc-OSu (2,44 g, 7,24 mmol). Los sólidos resultantes se trituraron con una espátula, y se irradiaron con ondas ultrasónicas para una pulverización adicional. Se añadió 1,4-dioxano (15 ml) y los sólidos se disolvieron, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se lavó dos veces con n-hexano/CPME (3/1, 10 ml), y se añadió bisulfato de potasio (3,70 g, 27,2 mmol). La mezcla se extrajo 3 veces con acetato de isopropilo (30 ml), se lavó la capa orgánica con salmuera al 50 % (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto aa264-b (2,39 g, 93 %).

LCMS (ESI) m/z = 355 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,64 min (condición analítica SQDFA05)

[0370]

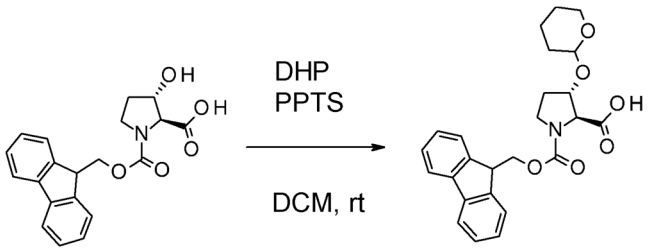
Se suspendieron el compuesto 264-b (2,39 g, 6,76 mmol) y PPTS (0,170 g, 0,676 mmol) en DCM (23 ml), luego se añadió DHP (1,39 ml, 15,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadieron PPTS (0,085 g, 0,338 mmol) y DHP (0,741 ml, 8,11 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Esto se lavó con agua, y se lavó con salmuera saturada. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se separó por destilación a presión reducida. Esto se disolvió en THF (25 ml), se añadió una solución amortiguadora de fosfato (pH = 8,2, 25 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 11 horas. Se añadió acetato de etilo (25 ml) para eliminar la capa acuosa, la cual se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se separó por destilación a presión reducida. Esto se disolvió en DCM (30 ml), y se añadió n-hexano (30 ml). Solo el DCM se separó por destilación a presión reducida; además, el n-hexano se separó por destilación a presión reducida. Se añadió n-hexano a los sólidos resultantes, y esto se irradió con ondas ultrasónicas, y el n-hexano se eliminó mediante decantación y esto se secó a presión reducida para obtener el compuesto aa264 como una sal sódica. Esto se disolvió en acetato de isopropilo (50 ml), se añadió una solución acuosa de ácido fosfórico 0,05 M (pH = 2, 90 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se eliminó la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el compuesto aa264 (2,33 g, 79 %).

LCMS (ESI) m/z = 456 $(M+NH_3)+$

Tiempo de retención: 0,81 min (condición analítica SQDFA05)

[0371]

<u>Síntesis del compuesto aa265</u>



aa265-a aa265

[0372]

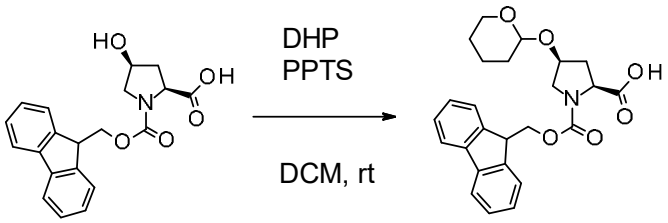
Usando aa265-a como material de inicio, aa265 (1,38 g, 78 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa264.

LCMS (ESI) m/z = 439 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,85 min (condición analítica SQDFA05)

[0373]

Síntesis del compuesto aa267



aa267-a aa267

[0374]

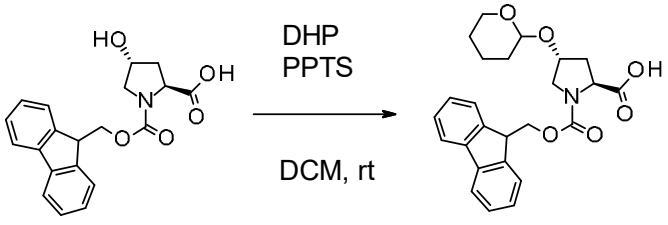
Usando aa267-a como material de inicio, aa267 (9,04 g, cant.) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa264.

LCMS (ESI) m/z = 460 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,81 min (condición analítica SQDFA05)

[0375]

Síntesis del compuesto aa279



aa279-a aa279

[0376]

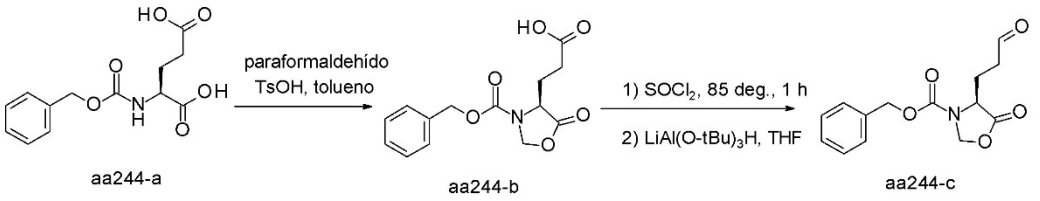
Usando aa279-a como material de inicio, aa279 (5,15 g, 83 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa264.

LCMS (ESI) m/z = 460 (M+Na)+

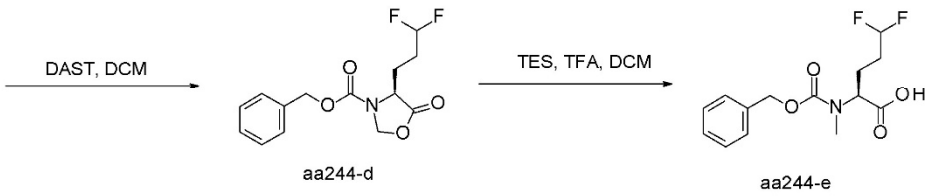
Tiempo de retención: 0,85 min (condición analítica SQDFA05)

[0377]

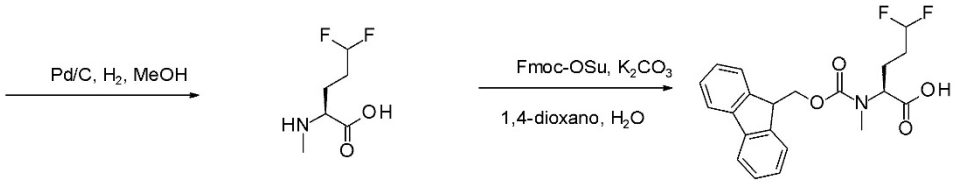
Síntesis del compuesto aa244



aa244-a aa244-b aa244-c



aa244-d aa244-e



aa244-f aa244

[0378]

Una solución mixta de tolueno (500 ml) del compuesto aa244-a (ácido (2S)-2-(fenilmetoxicarbonilamino)pentanodioico) (50 g, 177,8 mmol), paraformaldehído (11,87 g) y ácido p-toluensulfónico (1,84 g, 10,69 mmol) se agitó a 120 °C durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto aa244-b como un producto en bruto (52 g, 96 %). Este producto en bruto se usó en la reacción posterior sin purificación.

[0379]

Después de agitar una solución de cloruro de tionilo (50 ml) del compuesto aa244-b (4 g, 13,64 mmol) a 85 °C durante 1 hora, el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (20 ml), y se enfrió hasta -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Una solución de hidruro tri-*ter*-butoxialuminio y litio (2,76 g, 10,87 mmol)

en THF (20 ml) se añadió a este durante 2,5 horas. Después de que la mezcla se agitó a -78 °C durante 3 horas, se añadió agua a la solución de reacción, y el precipitado se eliminó mediante filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto aa244-c (2 g).

^{1}H-NMR (400-MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,32 (m, 5H), 5,49 (br.s, 1H), 5,27-5,11 (m, 3H), 4,38-4,33 (m, 1H), 2,58-2,19 (m, 4H)

[0380]

En atmósfera de nitrógeno, trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (780 mg, 4,84 mmol) se añadió a una solución de DCM (20 ml) del compuesto aa244-c (450 mg, 1,62 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de añadir agua a la solución de reacción, la solución de reacción se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto aa244-d (0,35 g, 72 %). El compuesto se mezcló con otro lote sintetizado de manera similar, y se sometió a la siguiente reacción.

^{1}H-NMR (400-MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,35 (m, 5H), 5,97-5,58 (m, 2H), 5,25-5,16 (m, 3H), 4,50-4,35 (m, 1H), 2,14-1,68 (m, 4H)

^{19}F-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ-116,562

[0381]

El compuesto aa244-d (1 g, 3,34 mmol) y TES (12,63 g, 109 mmol) se disolvieron en TFA/DCM (10/10 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 4 días y luego el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se diluyó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio, se lavó con éter y se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 2 N. Se llevó a cabo la extracción con DCM, se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto aa244-e (0,6 g) como un producto en bruto. Este producto en bruto se usó en la reacción posterior sin purificación.

[0382]

Una solución mezclada de metanol (10 ml) del compuesto aa244-e (0,6 g) y paladio sobre carbono (10 %, 60 mg) se agitó durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno de

aproximadamente 3 atm. Se eliminó el paladio sobre carbono mediante filtración y el solvente se separó por destilación del filtrado a presión reducida para obtener el compuesto aa244-f (0,23 g) como un producto en bruto. Este producto en bruto se mezcló con otro lote sintetizado de manera similar sin purificación y se sometió a la siguiente reacción.

[0383]

Se añadió Fmoc-OSu (0,9 g, 1,5 eq) a una solución mezclada de una solución de 1,4-dioxano/agua (5/5 ml) mezclada del compuesto aa244-f (0,3 g, 1,79 mmol) y carbonato de potasio (745 mg, 5,4 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con agua, se lavó con dietiléter y se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 2 N. La solución de reacción se extrajo 3 veces con acetato de etilo, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,05 % de acetonitrilo que contiene TFA/0,05 % de agua destilada que contiene TFA) para obtener el compuesto aa244 (0,2 g, 29 %). También se usó otro lote sintetizado de manera similar en la síntesis de péptidos en los presentes ejemplos.

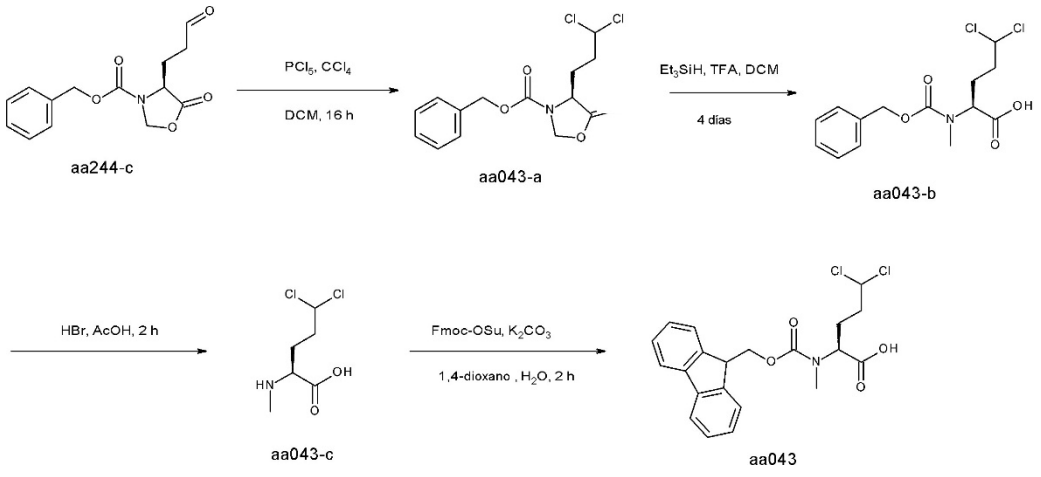
Tiempo de retención: 3,153 min (condición analítica SMD método_19)

^{1}H-NMR (300-MHz, DMSO-d_6) δ 12,94 (br.s, 1H), 7,92-7,88 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,44-7,31 (m, 4H), 6,35-5,75 (m, 1H), 4,49-4,26 (m,4H), 2,72 (s, 3H), 1,78-1,65 (m, 4H)

^{19}F-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ-115,730

[0384]

<u>Síntesis del compuesto aa043</u>



aa244-c aa043-a aa043-b aa043-c aa043

[0385]

En atmósfera de nitrógeno, aa244-c (18 g, 64,98 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml), y un tetracloruro de carbono (550 ml) solución de pentacloruro de fósforo (27 g, 130 mmol) se añadió lentamente por goteo a 0 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y luego se añadió diclorometano para su dilución. La solución resultante se lavó con agua; la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, luego las fases orgánicas se combinaron y se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio. La solución resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego el solvente se separó por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (hexano/acetato de etilo) para obtener aa043-a (7,2 g, 33 %).

[0386]

Se disolvió aa043-a (7,2 g, 21,75 mmol) en diclorometano (150 ml), luego se añadieron trietilsilano (83,2 g, 718 mmol) y ácido trifluoroacético (24,8 g, 218 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio y la fase acuosa se lavó con dietiléter. Posteriormente, la solución resultante se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 2 N. La solución mezclada se extrajo dos veces con diclorometano, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego el solvente se separó por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante aa043-b (5,5 g) se usó directamente en la siguiente etapa.

[0387]

Una solución obtenida al diluir una solución de bromuro de hidrógeno al 33 % en ácido acético (10 ml) con ácido acético (10 ml) se añadió al producto en bruto aa043-b (1,1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución resultante se lavó con dietiléter, y el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto (1,0 g) de aa043-c. El producto en bruto aa043-b se usó directamente en la reacción posterior.

LCMS (ESI) m/z = 200 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,88 min (condición analítica SMD método_12)

[0388]

El producto en bruto aa043-c (1,00 g) y carbonato de potasio (1,48 g, 10,7 mmol) se disolvieron en agua (10 ml) y se añadió una solución de Fmoc-OSu (1,8 g, 5,36 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). Después de que se agitó a temperatura ambiente durante

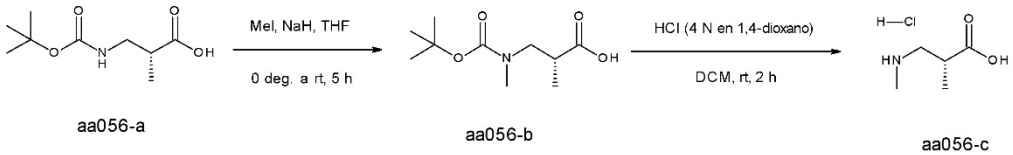
2 horas, la solución de reacción se diluyó con agua. La solución resultante se lavó con dietiléter (30 ml), y se añadió ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH a 3. Posteriormente, la solución mezclada se extrajo 3 veces con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (agua-acetonitrilo) para obtener aa043 (0,5 g, 27 %, 3 etapas).

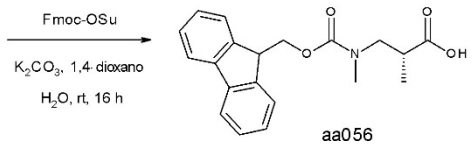
LCMS (ESI) m/z = 422 (M + H)+

Tiempo de retención: 2,3 min (condición analítica SMD método_13)

[0389]

Síntesis del compuesto aa056





[0390]

En atmósfera de nitrógeno, aa056-a (90 g, 443 mmol) y yoduro de metilo (314 g, 2,21 mol) se disolvieron en tetrahidrofurano (3,15 L). La solución mezclada se enfrió hasta 0 °C, e hidruro de sodio (60 %, 77,56 g, 2,21 mol) se añadió mientras se agitaba la solución mezclada. La solución de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas, y luego se añadió a agua helada. La solución resultante se lavó 3 veces con *ter*-butil metil éter/n-hexano (1/3). Luego, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la fase acuosa para ajustar el pH a 2-3, y la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener aa056-b (94 g) como un producto en bruto. El producto en bruto resultante se usó directamente en la reacción posterior.

LCMS (ESI) m/z = 240 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,1 min (condición analítica SMD método_14)

[0391]

El producto en bruto (94 g) de aa056-b se disolvió en diclorometano (600 ml). Esta solución se enfrió hasta 0 °C, y se añadió HCl 4 N/1,4-dioxano (660 ml). La solución de

reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto (90 g) de aa056-c.

LCMS (ESI) m/z = 118 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,25 min (condición analítica SMD método_14)

[0392]

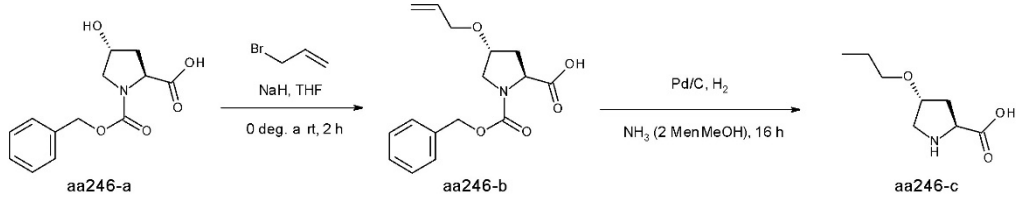
El producto en bruto (90 g) de aa056-c se disolvió en agua (560 ml) y se añadió carbonato de potasio para ajustar el pH a 7. Posteriormente, se añadieron carbonato de potasio (149 g, 1,08 mol), Fmoc-OSu (131 g, 389 mmol) y 1,4-dioxano (560 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. A continuación, la solución de reacción se lavó con *ter*-butil metil éter/n-hexano (1/3), luego se añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar a un pH entre 2 y 3, y los sólidos se recolectaron mediante filtración. Los sólidos resultantes se lavaron con agua y se secaron a presión reducida a 50 °C durante 16 horas para obtener aa056 (130 g, 86 % [3 etapas]).

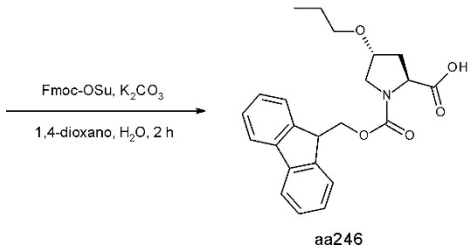
LCMS (ESI) m/z = 362 (M+Na)+

Tiempo de retención: 2,0 min (condición analítica SMD método_15)

[0393]

<u>Síntesis del compuesto aa246</u>





[0394]

En atmósfera de nitrógeno, aa246-a (30 g, 113 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (300 ml), y se añadió hidruro de sodio (en aceite, 60 %, 5,97 g, 249 mmol) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se enfrió hasta 0 °C, y se añadió 3-bromo-1-propeno (15,73 g, 130 mmol) por goteo. Luego, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió agua helada para desactivar la reacción. El pH de la mezcla resultante se ajustó a 2 con ácido clorhídrico concentrado, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La

fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto (27,3 g) de aa246-b.

LCMS (ESI) m/z = 306 (M + H)+

Tiempo de retención: 2,0 min (condición analítica SMD método_16)

[0395]

El producto en bruto (26 g) de aa246-b se disolvió en metanol (260 ml) y se añadieron una solución 2 M de amonio-metanol (63,9 ml) y paladio sobre carbono al 10 % (3,3 g). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno y luego se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto (14,2 g) de aa246-c.

LCMS (ESI) m/z = 174 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,84 min (condición analítica SMD método_16)

[0396]

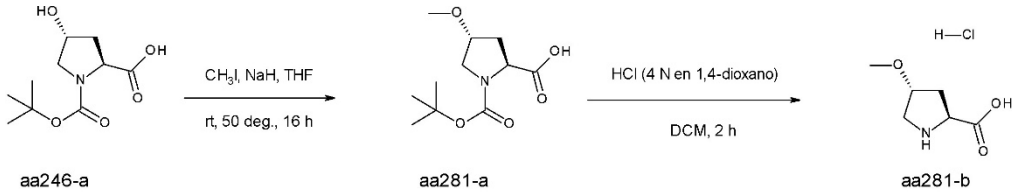
El producto en bruto (10 g) de aa246-c se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (100 ml) y se añadió carbonato de potasio (23,9 g, 172 mmol). Se añadió Fmoc-OSu (17,4 g, 51,7 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se filtró. El filtrado resultante se lavó 5 veces con *ter*-butil metil éter (1/3) y la fase acuosa se ajustó el pH a 2 con ácido clorhídrico concentrado. La solución resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Posteriormente, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener aa246 (15,3 g, 58 %, 3 etapas).

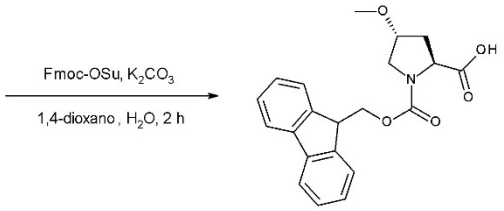
LCMS (ESI) m/z = 396 (M + H)+

Tiempo de retención: 2,0 min (condición analítica SMD método_11)

[0397]

<u>Síntesis del compuesto aa281</u>





aa281

[0398]

En atmósfera de nitrógeno, aa246-a (10 g, 43,2 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (150 ml) y se enfrió hasta -10 °C, y luego se añadió hidruro de sodio (60 %, 3,8 g, 95,1 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió yoduro de metilo (7,4 g, 51,9 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La solución de reacción se calentó hasta 50 °C, y se agitó a 50 °C durante 16 horas. Luego, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la solución de reacción. La fase acuosa se lavó con dietiléter (150 ml) y se añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar el pH a 3. La mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5 %, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto (11,1 g) de aa281-a.

LCMS (ESI) m/z = 268 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,75 min (condición analítica SQDFA05)

[0399]

El producto en bruto (11,1 g) de aa281-a se disolvió en diclorometano (110 ml) y se añadió HCl 4 N/1,4-dioxano (56,6 ml, 227 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en dietiléter (110 ml), y los sólidos se recolectaron mediante filtración para obtener aa281-b (7,4 g, 94 %, 2 etapas).

LCMS (ESI) m/z = 146 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,14 min (condición analítica SQDFA05)

[0400]

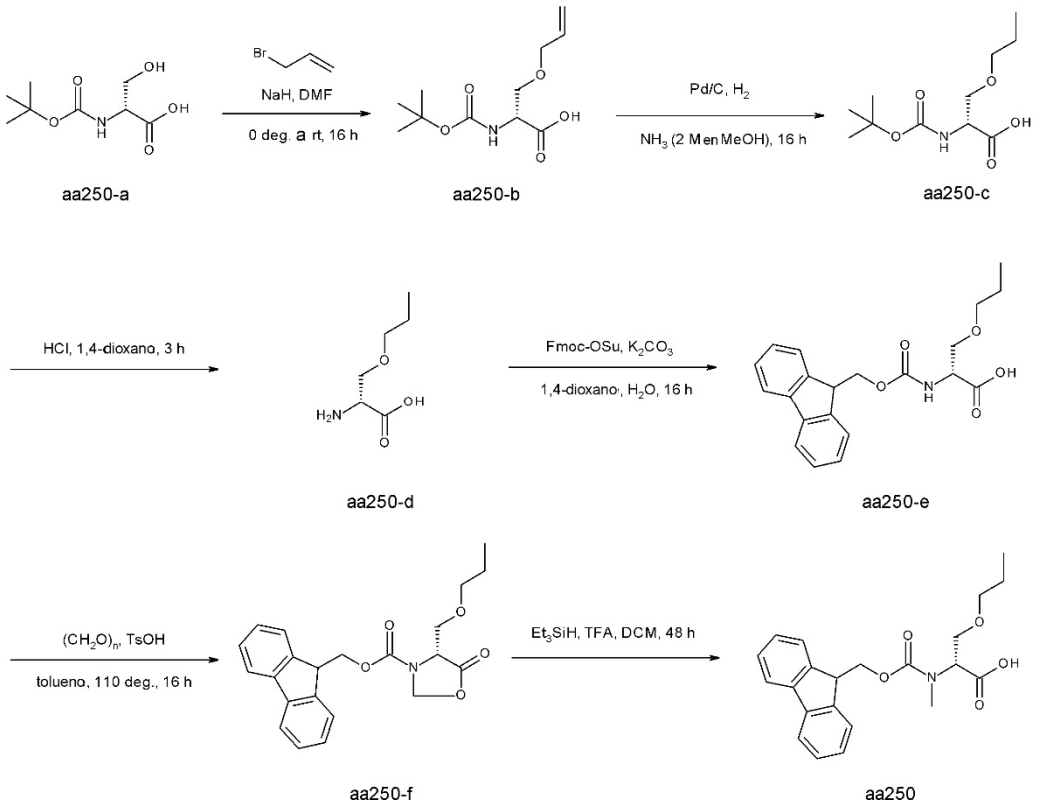
Se disolvió aa281-b (7,4 g, 40,7 mmol) en agua (70 ml), y carbonato de potasio se añadió para ajustar el pH a 7. Luego, se añadieron 1,4-dioxano (70 ml), carbonato de potasio (11,3 g, 81,5 mmol) y Fmoc-OSu (12,4 g, 36,7 mmol) a este a temperatura ambiente. Después de agitar la solución de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, la fase acuosa se lavó 3 veces con *ter*-butil metil éter/n-hexano (1/3, 70 ml). Posteriormente, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la fase acuosa para ajustar el pH a 3, y la mezcla se extrajo con *ter*-butil metil éter (140 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (70 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica resultante se concentró a presión reducida para obtener aa281 (15 g, 98 %).

LCMS (ESI) m/z = 368 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,79 min (condición analítica SMD método_11)

[0401]

Síntesis del compuesto aa250



aa250-a aa250-b aa250-c aa250-d aa250-e aa250-f aa250

[0402]

En atmósfera de nitrógeno, se añadió aa250-a (233 g, 1,14 mol) se disolvió en DMF (1500 ml), y se añadió NaH (en aceite, 60 %, 100 g, 4,17 mol) mientras se enfrió con hielo la mezcla. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se enfrió hasta 0 °C, y se añadió una solución DMF (500 ml) de 3-bromo-1-propeno (130 g, 1,07 mol) por goteo. Posteriormente, la solución de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 16 horas y se añadió agua helada para desactivar la reacción. La solución resultante se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. La solución mezclada se extrajo dos veces con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-n-hexano) para obtener aa250-b (200 g, 72 %).

LCMS (ESI) m/z = 246 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,2 min (condición analítica SMD método_14)

[0403]

Se disolvió aa250-b (300 g, 1,22 mol) en metanol (2 L) y se disolvió en una solución de amoníaco 2 M en metanol (918 ml) y metanol (2000 ml), y se añadió paladio sobre carbono al 10 % (60 g). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno a 10 atm. La solución de reacción se filtró y luego se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto (290 g) de aa250-c.

LCMS (ESI) m/z = 248 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,2 min (condición analítica SMD método_14)

[0404]

El producto en bruto (100 g) de aa250-c se disolvió en 1,4-dioxano (1500 ml) y se añadió ácido clorhídrico 12 N (200 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y luego el solvente orgánico volátil se separó por destilación a presión reducida para obtener una solución acuosa de aa250-d. La solución acuosa resultante se ajustó a pH 7 con carbonato de potasio, y luego se añadieron 1,4-dioxano (500 ml), Fmoc-OSu (115 g, 0,34 mmol) y carbonato de potasio (104,5 g, 0,76 mol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se filtró. El filtrado se lavó 5 veces con *ter*-butil metil éter/hexano (1/3), y luego se añadió ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH a 1. La solución resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener aa250-e (90 g, 58 %, 3 etapas).

LCMS (ESI) m/z = 370 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,3 min (condición analítica SMD método_14)

[0405]

Se disolvió aa250-e (110 g, 298 mmol) en tolueno (1000 ml), y se añadieron ácido p-toluensulfónico (3 g, 17,4 mmol) y paraformaldehído (27 g, 893 mmol). La solución de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió, se lavó 4 veces con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio y se secó sobre

sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica resultante se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto (90 g) de aa250-f.

LCMS (ESI) m/z = 382 (M + H)+

Tiempo de retención: 2,9 min (condición analítica SMD método_16)

[0406]

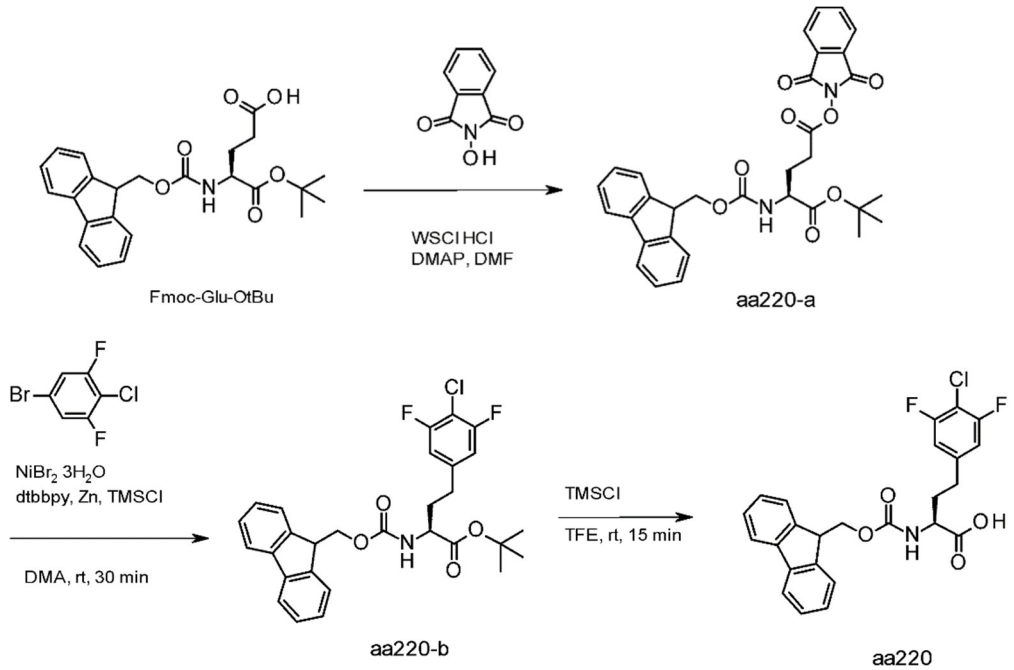
El producto en bruto (60 g) de aa250-f se disolvió en diclorometano (700 ml), luego se añadieron trietilsilano (59 g, 507 mmol) y ácido trifluoroacético (700 ml, 1,41 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Luego, la solución de reacción se concentró, y el concentrado resultante se disolvió en agua (50 ml). La solución acuosa resultante se neutralizó con una solución de carbonato de potasio saturada acuosa para ajustar el pH a 8. Posteriormente, se lavó la mezcla 4 veces con n-hexano, se ajustó el pH de la solución resultante a 2 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo dos veces con *ter*-butil metil éter. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener aa250 (50 g, 66 %, 2 etapas).

LCMS (ESI) m/z = 384 (M + H)+

Tiempo de retención: 2,0 min (condición analítica SMD método_11)

[0407]

<u>Síntesis del compuesto aa220</u>



[0408]

Se añadieron Fmoc-Glu-OtBu (ácido (4S)-4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-5-[(2-metilpropan-2-il)oxi]-5-oxopentanoico, CAS N.º 84793-07-7) (175 g, 411 mmol), N-

hidroxiftalimida (67,1 g, 411 mmol), WSCI·HCl (78,85 g, 411 mmol) y DMAP (2,51 g, 20,6 mmol) a DMF (2 L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción, y la mezcla de reacción se extrajo con TBME. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio/agua (1/1) y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo, 0/100 a 30/70) para obtener el compuesto aa220-a (5-O-(1,3-dioxoisoindol-2-il) (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)pentanodioato de 1-O-*ter*-butilo) (105 g, 45 %).

LCMS (ESI) m/z = 593,5 (M+Na)+

Tiempo de retención: 2,374 min (condición analítica SMD método_09)

^{1}H-NMR (300-MHz, DMSO-d_6) δ 8,00-7,91 (m, 4H), 7,85 (dd, J =23,0, 7,6Hz, 3H), 7,75 (d, J =7,4Hz, 2H), 7,75-7,32 (m, 4H), 4,60-4,31 (m, 2H), 4,30-4,02 (m, 2H), 3,01-2,74 (m, 2H), 2,26-1,86 (m, 2H), 1,41 (s, 9H)

[0409]

En atmósfera de nitrógeno, se añadió N,N-dimetilacetamida (35,1 ml) a bromuro de níquel(II) trihidrato (0,76 g, 2,8 mmol) y 4,4′-di-*ter*-butil-2,2′-bipiridina (0,75 g, 2,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos (sol A). Luego, se añadieron solución A y clorotrimetilsilano (0,9 ml, 7,0 mmol) a una solución de N,N-dimetilacetamida (35,1 ml) de aa220-a (8,0 g, 14,0 mmol), 5-bromo-2-cloro-1,3-difluorobenceno (4,5 ml, 35,1 mmol), y zinc (4,6 g, 70,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió metil éter de *ter*-butilo (250 ml), y la mezcla se pasó por un filtro obtenido al recubrir Celite con sulfato de sodio, y luego se añadió una solución al 5 % en peso de etilenodiaminatetraacetato de disodio acuosa (250 ml) para la extracción. Se lavó la capa orgánica dos veces con una solución acuosa al 5 % en peso de carbonato de sodio (150 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se separó por destilación a presión reducida. El concentrado resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener aa220-b (4,75 g, 64 %).

Tiempo de retención: 1,18 min (condición analítica SQDFA05)

[0410]

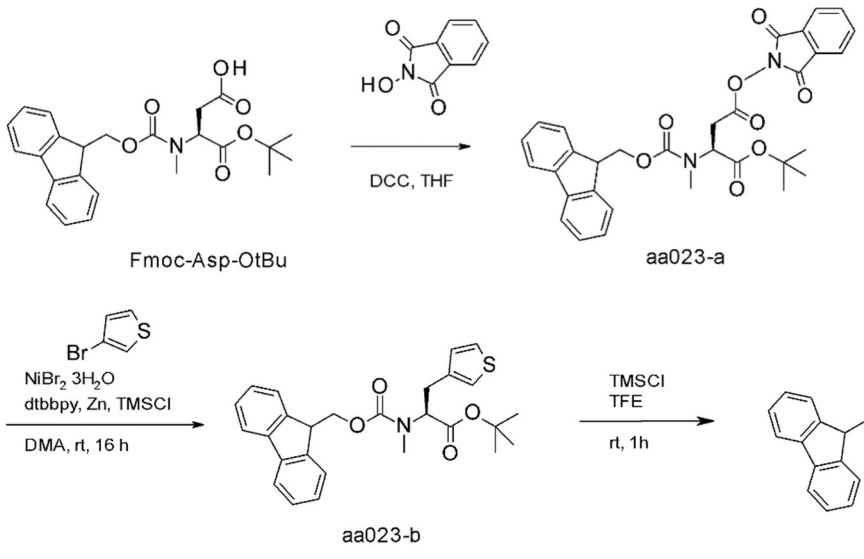
aa220-b (4,75 g, 9,0 mmol) se disolvió en 2,2,2-trifluoroetanol (90,0 ml), se añadió clorotrimetilsilano (3,4 ml, 27,0 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 15 minutos, y luego el solvente se separó por destilación a presión reducida. Una solución mezclada 20:1 (100 ml) de n-hexano y *ter*-butil metil éter se añadió al concentrado resultante, luego la mezcla se filtró a presión reducida y el residuo resultante se lavó dos veces con una solución mezclada 40:1 (100 ml) de n-hexano y *ter*-butil metil éter y se secó a presión reducida para obtener aa220 (3,92 g, 92 %).

LCMS (ESI) m/z = 470 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,99 min (condición analítica SQDFA05)

[0411]

Síntesis del compuesto aa023



[0412]

Se añadieron Fmoc-MeAsp-OtBu ácido((3S)-4-*ter*-butoxi-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-butanoico, CAS N.º 2271413-88-6) (300 g, 729 mmol) y N-hidroxiftalimida (130,8 g, 801,8 mmol) a THF (3 L) y, además, se añadió DCC (181,8 g, 1,1 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se separó de la solución de reacción por destilación a presión reducida, se añadió tolueno al residuo y los sólidos se eliminaron mediante filtración. El solvente se separó del filtrado por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto aa023-a (272 g, 67 %).

LCMS (ESI) m/z = 578,7 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,728 min (condición analítica SMD método_08)

[0413]

Usando el aa023-a resultante, aa023-b (12,0 g, 51 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa220-b usando 3-bromotiofeno en lugar de 5-bromo-2-cloro-1,3-difluorobenceno.

LCMS (ESI) m/z = 486 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,23 min (condición analítica SMD método_20)

[0414]

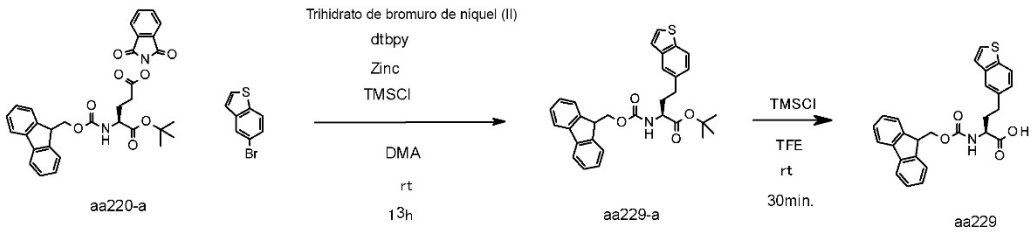
Usando el aa023-b resultante, aa023 (8,8 g, 84 %) se obtuvo en las mismas condiciones de reacción que en la síntesis del compuesto aa220.

LCMS (ESI) m/z = 408 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,86 min (condición analítica SQDFA05)

[0415]

Síntesis del compuesto aa229



[0416]

Usando aa220-a como material de inicio, aa229-a (3,83 g, 43 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa220-b usando 5-bromobenzotiofeno en lugar de 5-bromo-2-cloro-1,3-difluorobenceno.

LCMS (ESI) m/z = 515 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,17 min (condición analítica SQDFA05)

[0417]

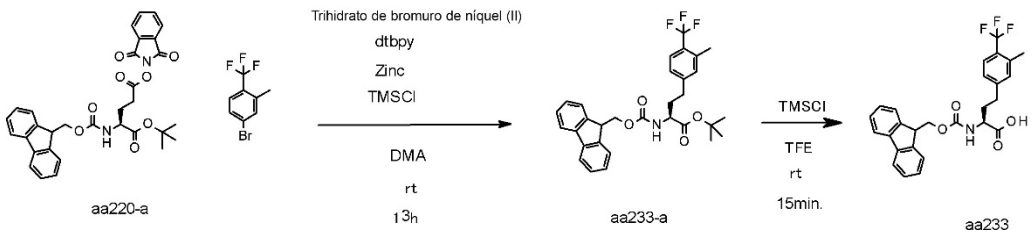
Usando el aa229-a resultante, aa229 (3,05 g, 89 %) se obtuvo en las mismas condiciones de reacción que la síntesis del compuesto aa220.

LCMS (ESI) m/z = 458 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,96 min (condición analítica SQDFA05)

[0418]

Síntesis del compuesto aa233



[0419]

Usando aa220-a como material de inicio, aa233-a (1,08 g, 67 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa220-b usando 4-bromo-2-metil-1-(trifluorometil)benceno en lugar de 5-bromo-2-cloro-1,3-difluorobenceno.

LCMS (ESI) m/z = 541 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,20 min (condición analítica SQDFA05)

[0420]

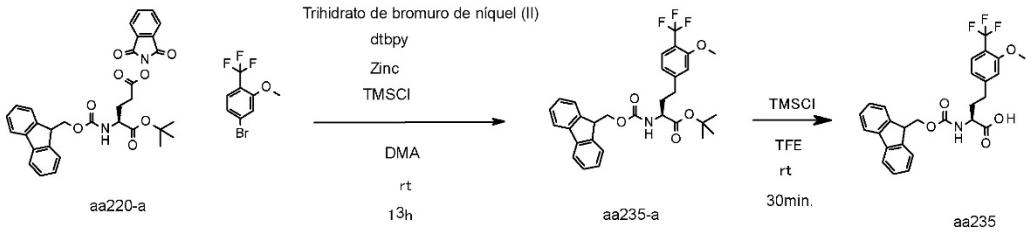
Usando el aa233-a resultante, aa233 (0,65 g, 67 %) se obtuvo en las mismas condiciones de reacción que la síntesis del compuesto aa220.

LCMS (ESI) m/z = 484 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,01 min (condición analítica SQDFA05)

[0421]

Síntesis del compuesto aa235



[0422]

Usando aa220-a como material de inicio, aa235-a (4,73 g, 69 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa220-b usando 4-bromo-2-metoxi-1-(trifluorometil)benceno en lugar de 5-bromo-2-cloro-1,3-difluorobenceno.

Tiempo de retención: 1,15 min (condición analítica SQDFA05)

[0423]

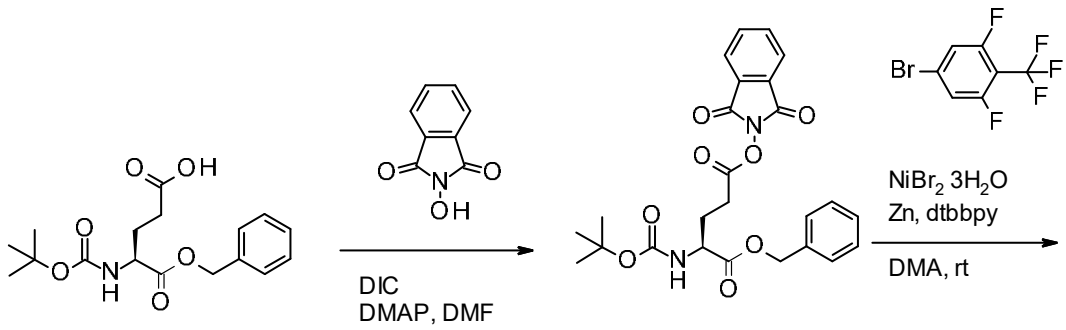
Usando el aa235-a resultante, aa235 (3,91 g, 92 %) se obtuvo en las mismas condiciones de reacción que la síntesis del compuesto aa220.

LCMS (ESI) m/z = 500 (M + H)+

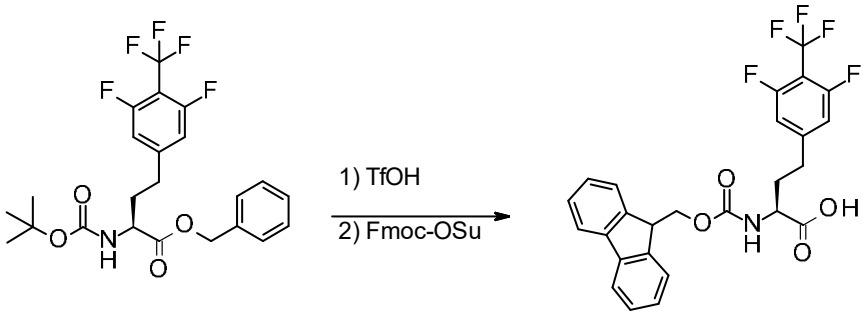
Tiempo de retención: 0,96 min (condición analítica SQDFA05)

[0424]

Síntesis del compuesto aa217



Boc-Glu-OBn aa217-a



aa217-b aa217

[0425]

Se añadió DIC (138 ml, 1,54 eq) por goteo a 0 °C en atmósfera de nitrógeno a una solución de THF (2 L) de ácido (4S)-4-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]-5-oxo-5-fenilmetoxipentanoico (Boc-Glu-OBn, CAS número 30924-93-7) (200 g, 592,82 mmol), N-hidroxiftalimida (106 g, 649,78 mmol, 1,10 eq), y DMAP (3,6 g, 29,47 mmol, 0,05 eq). La solución de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas; la materia sólida se eliminó mediante filtración y el solvente se separó del filtrado por destilación a presión reducida. El residuo se diluyó con tolueno, los sólidos resultantes se eliminaron mediante filtración y el solvente se separó del filtrado por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante recristalización (acetona/heptano) para obtener el compuesto aa217-a (1-O-bencil 5-O(1,3-dioxoisoindol-2-il) (2S)2[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]pentanodioato) (230 g, 80 %).

LCMS (ESI) m/z = 505,2 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,992 min (condición analítica SMD método_16)

[0426]

Se añadieron bromuro de níquel trihidrato ($NiBr_2 \cdot 3H_2O$) (13,5 g, 49,7 mmol, 0,3 eq) y 4,4'-di-*ter*-butil-2,2'-bipiridilo (dtbbpi, CAS N.º 72914-19-3) (13,3 g, 49,7 mmol, 0,3 eq) a DMA (400 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno para preparar una solución de Ni.

[0427]

Una solución mezclada de DMA (400 ml) del compuesto aa217-a, (5-O-(1,3-dioxoisoindol-2-il) (2S)-2-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonilamino]pentandioato de 1-O-bencilo) (80 g, 166 mmol), polvo de zinc (54,2 g, 829 mmol, 5 eq), y 4-bromo-1,3-difluoro-2-(trifluorometil)benceno (CAS N.º 156243-64-0, 86,6 g, 332 mmol, 2 eq) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno, se añadió la solución de Ni preparada con antelación, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una solución 2Na de EDTA acuosa (800 ml, 10 %) se añadió a la solución de reacción, y los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto aa217-b (57,2 g, 69 %).

LCMS (ESI) m/z = 496 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,544 min (condición analítica SMD método_15)

[0428]

Una mezcla de tolueno (690 ml) del compuesto aa217-b (57,2 g, 121 mmol) se enfrió hasta 0 °C, y se añadió ácido trifluorometanosulfónico (TfOH) (54,4 g, 362 mmol, 3 eq) por goteo. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se añadió agua (58 ml). La solución mezclada se extrajo con agua, y la capa acuosa combinada se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener 60 g de un residuo. Se añadió acetonitrilo/agua (400/400 ml) al residuo, y el pH se ajustó a 7 con una solución de hidróxido de sodio acuosa (48 %). Se añadió Fmoc-OSu (36,6 g, 108,6 mmol, 0,9 eq) a esta solución, y el pH se ajustó a 8,0 con una solución de hidróxido de sodio acuosa (48 %), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se filtró mientras se lavaba con acetonitrilo/agua (1/1) para eliminar los componentes sólidos. El filtrado se diluyó con acetonitrilo y se acidificó con ácido clorhídrico 6 N; los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración para obtener el compuesto aa217 (52 g, 83 %).

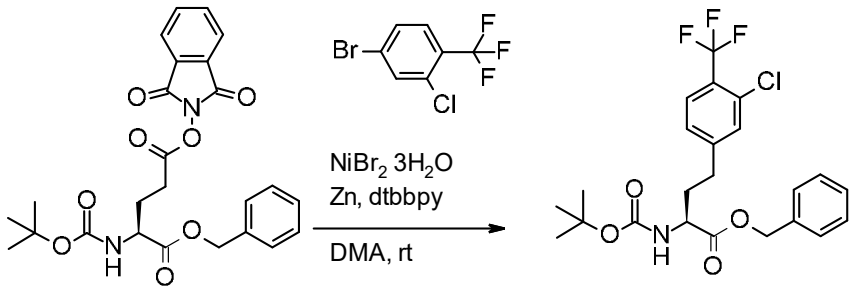
LCMS (ESI) m/z = 528 (M+Na)+

Tiempo de retención: 3,538 min (condición analítica SMD método_14)

^{1}H-NMR (300-MHz, DMSO-d_6) δ 12,69 (s, 1H), 7,90 (d, J =7,5 Hz, 2H), 7,78-7,54 (m, 3H), 7,48-7,20 (m, 6H), 4,33 (d, J =6,3 Hz, 2H), 4,24 (t, J =6,9 Hz, 1H), 3,97-3,84 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 1H)

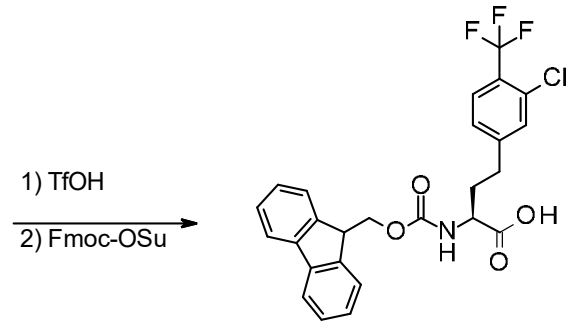
[0429]

Síntesis del compuesto aa218



aa217-a

aa218-b



aa218

[0430]

Se añadieron bromuro de níquel trihidrato ($NiBr_2 \cdot 3H_2O$) (4 g, 0,07 eq) y 4,4'-di-*ter*-butil-2,2'-bipiridilo (dtbbpi, CAS N.º 72914-19-3) (3,9 g, 14,55 mmol, 0,07 eq) a DMA (500 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno para preparar una solución de Ni.

[0431]

La solución de Ni preparada con antelación se añadió a una solución mezclada de DMA (500 ml) del compuesto aa217-a (100 g, 207,3 mmol), polvo de zinc (70 g, 5 eq), y 4-bromo-2-cloro-1-(trifluorometil)benceno (CAS N.º 467435-07-0, 160 g, 617 mmol, 3 eq), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. Se añadió una solución 2Na de EDTA acuosa (10 %) a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto aa218-b (75 g, 77 %).

LCMS (ESI) m/z = 494 (M+Na)+

Tiempo de retención: 2,863 min (condición analítica SMD método_17)

[0432]

Una solución de tolueno (900 ml) del compuesto aa218-b (75 g, 158,93 mmol) se enfrió hasta 0 °C, y se añadió ácido trifluorometanosulfónico (TfOH) (42 ml, 3,00 eq) por goteo. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se añadió agua (75 ml). La solución mezclada se extrajo con agua, y la capa acuosa combinada se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió acetonitrilo/agua (900/900 ml) al residuo, y el pH se ajustó a 7 con una solución de hidróxido de sodio acuosa (48 %). Se añadió Fmoc-OSu (51,2 g, 151,93 mmol, 0,95 eq) a esta solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas al mismo tiempo que se mantiene un pH de 7,8 a 8,0. La solución de reacción se filtró y el filtrado se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico 6 N. Los sólidos precipitados se recopilaron y secaron a 50 °C para obtener el compuesto aa218 (70 g, 87 %).

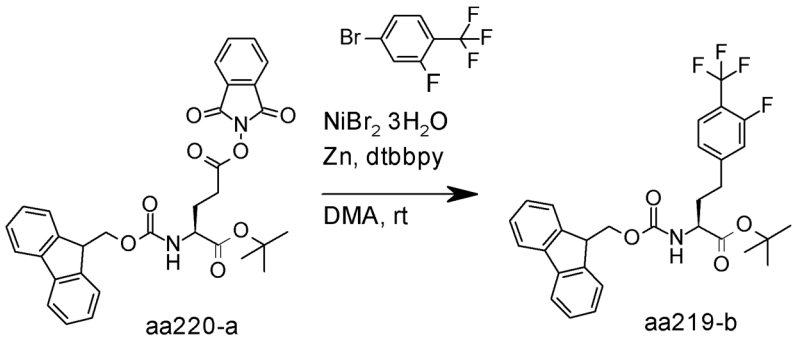
LCMS (ESI) m/z = 526 (M+Na)+

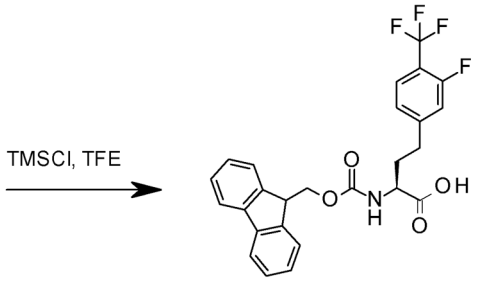
Tiempo de retención: 2,180 min (condición analítica SMD método_21)

^{1}H-NMR (300-MHz, DMSO-d_6) δ 12,70 (s, 1H), 7,91 (d, J =7,5 Hz, 2H), 7,79-7,59 (m, 5H), 7,45-7,28 (m, 5H), 4,40-4,19 (m, 3H), 3,96-3,88 (m,1H), 2,82-2,60 (m, 2H), 2,11-1,77 (m, 2H)

[0433]

<u>Síntesis del compuesto aa219</u>





aa219

[0434]

Se añadieron bromuro de níquel trihidrato ($NiBr_2 \cdot 3H_2O$) (71,5 g, 263 mmol, 0,3 eq) y 4,4'-di-*ter*-butil-2,2'-bipiridilo (dtbbpi, CAS Número 72914-19-3) (70,56 g, 263 mmol, 0,3 eq) a DMA (2 L), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno para preparar una solución de Ni.

[0435]

Una solución mezclada de DMA (2 L) del compuesto aa220-a ((2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)pentanodioato de 1-O-*ter*-butil 5-O-(1,3-dioxoisoindol-2-ilo)) (500 g, 876 mmol), polvo de zinc (287 g, 4,38 mol, 5 eq) y 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno (CAS N.º 142808-15-9, 425,87 g, 1,753 mol, 2 eq) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La solución de Ni preparada con antelación se añadió a esta solución mezclada, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una solución 2Na de EDTA acuosa (4 L, 10 %) se añadió a la solución de reacción, y los sólidos se eliminaron mediante filtración mientras se lavaban con acetato de etilo. El filtrado se lavó con salmuera saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto aa219-b (230 g, 43 %).

LCMS (ESI) m/z = 566 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,317 min (condición analítica SMD método_18)

[0436]

Una solución de trifluoroetanol (TFE) (2,3 L) mezclada del compuesto resultante aa219-b (230 g, 423 mmol) y clorotrimetilsilano (TMSCl) (137,9 g, 1,269 mol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración. La operación para disolver los sólidos resultantes en TBME y destilar el solvente a presión reducida se repitió varias veces para obtener el compuesto aa219 previsto (190 g, 90 %).

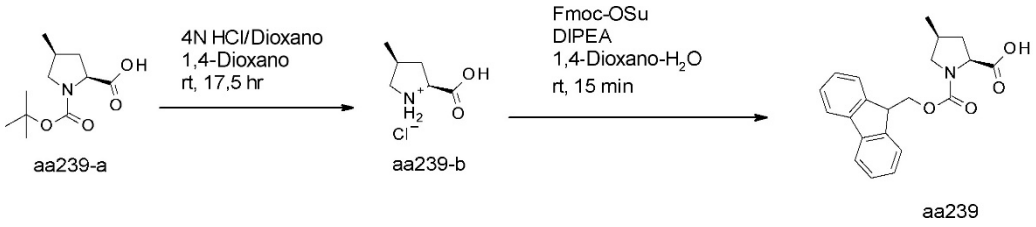
LCMS (ESI) m/z = 510 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,585 min (condición analítica SMD método_13)

^{1}H-NMR (300-MHz, DMSO-d_6) δ 12,69 (s, 1H), 7,90 (d, J =7,5 Hz, 2H), 7,81-7,66 (m, 4H), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,44-4,14 (m, 3H), 3,97-3,84 (m, 1H), 2,80-2,63 (m, 2H), 2,12-1,81 (m, 2H)

[0437]

<u>Síntesis del compuesto aa239</u>



[0438]

Se disolvió aa239-a (2 g, 8,72 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) a temperatura ambiente y se añadió HCl 4 N/dioxano (4,36 ml, 17,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17,5 horas, el solvente se separó por destilación a presión reducida, y el producto en bruto resultante se disolvió en agua y se secó por congelamiento para obtener aa239-a (1,49 g, cuant.).

[0439]

Se añadieron agua (22,5 ml) y DIPEA (5,89 ml, 33,7 mmol) a aa239-a (1,49 g, 9 mmol) a temperatura ambiente para disolverlo, se añadió 1,4-dioxano (15 ml), luego se añadió N-(9-fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida (3,03 g, 9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió hexano-CPME (3:1) (10 ml) a la mezcla de reacción y la fase acuosa separada se lavó dos veces con hexano-CPME (3:1) (10 ml). Se añadieron bisulfato de potasio (4,59 g, 33,7 mmol) y acetato de etilo a la fase acuosa, y la fase orgánica separada (aproximadamente 60 ml) se lavó dos veces con salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego el solvente se separó por destilación a presión reducida, y el producto en bruto resultante se purificó

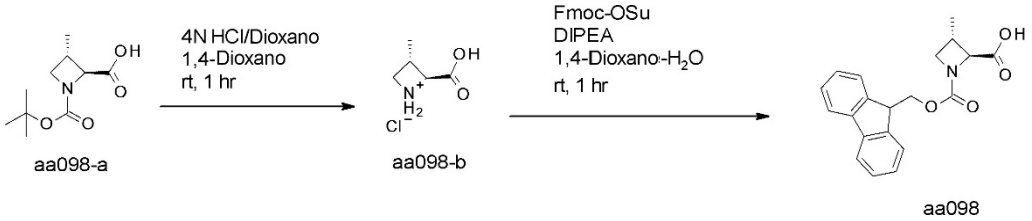
mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener aa239 (2,89 g, 91 %).

LCMS (ESI) m/z = 352 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,81 min (condición analítica SQDFA05)

[0440]

Síntesis del compuesto aa098



[0441]

Usando aa098-a como material de inicio, aa098-b (2,30 g, cuant.) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa239-b.

LCMS (ESI) m/z = 116 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,16 min (condición analítica SQDFA05) (se describe el tiempo de retención del pico de MS)

[0442]

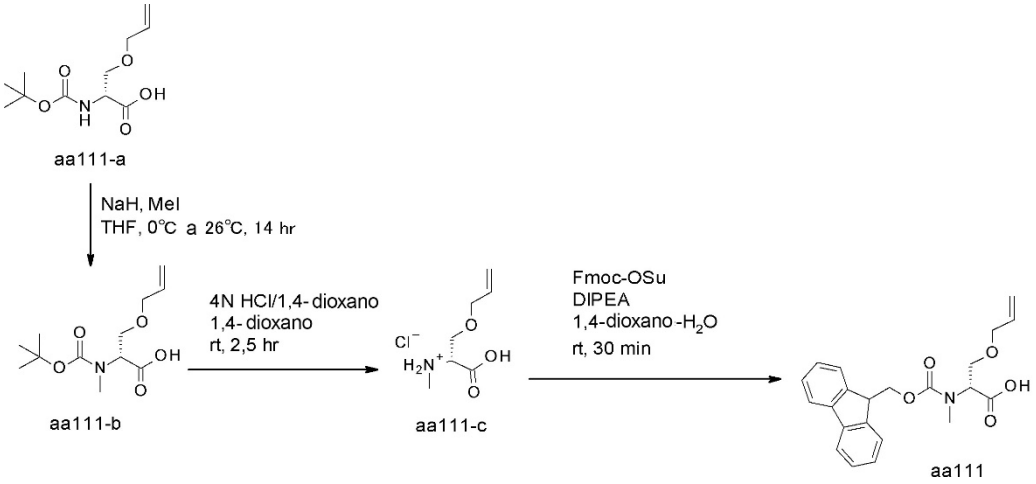
Usando el aa098-b resultante, aa098 (2,73 g, 87 %) se obtuvo en las mismas condiciones de reacción que en la síntesis del compuesto aa239.

LCMS (ESI) m/z = 338 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,73 min (condición analítica SQDFA05)

[0443]

Síntesis del compuesto aa111



[0444]

En atmósfera de nitrógeno, THF deshidratado (40 ml) se añadió a hidruro de sodio (1,47 g, 36,7 mmol: calculado como que tiene 60 % en peso) se enfrió en un baño de hielo. Una solución de aa111-a (3 g, 12,23 mmol) y yoduro de metilo (4,59 ml, 73,4 mmol) en THF deshidratado (10 ml) se añadió a la suspensión resultante. La mezcla de reacción se agitó durante 14 horas desde una temperatura enfriada con hielo hasta 26 °C, y luego se añadió agua (2 ml) mientras que la mezcla se enfrió en hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y luego el solvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadieron hexano-CPME (20:1) (20 ml) y agua (20 ml) al residuo concentrado para la extracción, y la fase acuosa (aproximadamente 30 ml) se lavó dos veces con hexano-CPME (20:1) (20 ml). Se añadieron bisulfato de potasio (4,1 g, 30,1 mmol) y acetato de etilo a la fase acuosa, la fase orgánica separada (aproximadamente 50 ml) se lavó dos veces con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener aa111-b (2,66 g, 84 %).

LCMS (ESI) m/z = 282 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,62 min (condición analítica SQDFA05)

[0445]

Usando aa111-b como material de inicio, se obtuvo aa111-c (1,55 g, 77 %) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa239-b.

LCMS (ESI) m/z = 160 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,17 min (condición analítica SQDFA05) (se describe el tiempo de retención del pico de MS)

[0446]

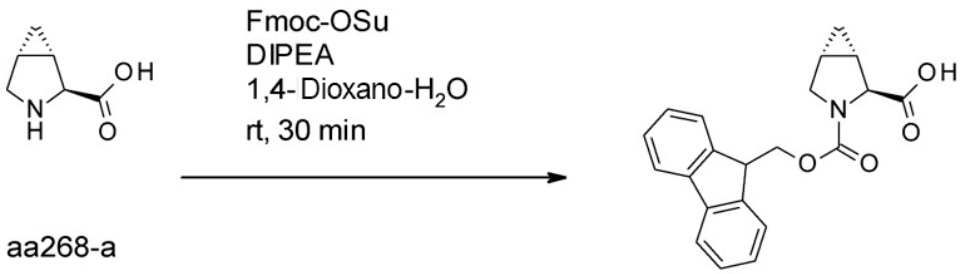
Usando el aa111-c resultante, se obtuvo aa111 (0,837 g, 28 %) en las mismas condiciones de reacción que la síntesis del compuesto aa239.

LCMS (ESI) m/z = 383 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,82 min (condición analítica SQDFA05)

[0447]

Síntesis del compuesto aa268



aa268-a

aa268

[0448]

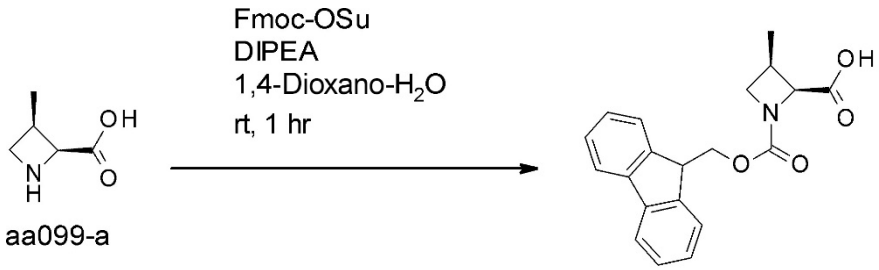
Se añadieron agua (10 ml) y DIPEA (4,81 ml, 27,5 mmol) a aa268-a (1 g, 7,87 mmol) a temperatura ambiente para disolverla, se añadió 1,4-dioxano (15 ml), luego se añadió N-(9-fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida (2,65 g, 7,87 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua (15 ml) y hexano (10 ml) a la mezcla de reacción, y la fase acuosa separada se lavó dos veces con hexano-CPME (3:1) (15 ml). Se añadieron bisulfato de potasio (3,75 g, 27,5 mmol) y acetato de etilo a la fase acuosa, la fase orgánica separada (aproximadamente 60 ml) se lavó dos veces con salmuera (15 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener aa268 (2,85 g, cant.).

LCMS (ESI) m/z = 350 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,78 min (condición analítica SQDFA05)

[0449]

<u>Síntesis del compuesto aa099</u>



aa099-a

aa099

[0450]

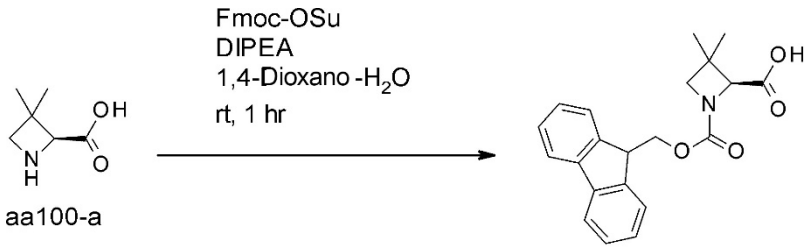
Usando aa099-a, se obtuvo aa099 (9,91 g, 75 %) en las mismas condiciones de reacción que la síntesis del compuesto aa268.

LCMS (ESI) m/z = 338 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,72 min (condición analítica SQDFA05)

[0451]

<u>Síntesis del compuesto aa100</u>



aa100-a

aa100

[0452]

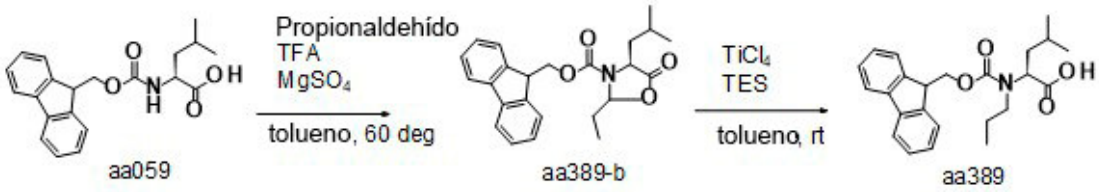
Usando aa100-a, se obtuvo aa100 (2,15 g, 80 %) en las mismas condiciones de reacción que la síntesis del compuesto aa268.

LCMS (ESI) m/z = 352 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,76 min (condición analítica SQDFA05)

[0453]

Síntesis del compuesto aa389



aa059 aa389-b aa389

[0454]

Usando aa059 (Fmoc-Leu-OH) como material de inicio, se obtuvo un producto en bruto de aa389-b de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa136-b.

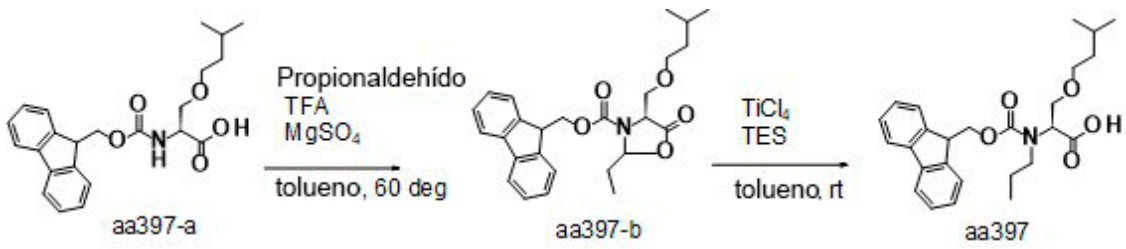
Usando el aa389-b resultante, se obtuvo aa389 (7,7 g, 69 % en 2 etapas) de la misma manera que el compuesto aa136.

LCMS (ESI) m/z = 396 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,99 min (condición analítica SQDFA05)

[0455]

Síntesis del compuesto aa397



aa397-a aa397-b aa397

[0456]

Usando aa397-a (N-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-O-isopentil-L-serina, Fmoc-Ser(iPen)-OH, CAS N.º 2255321-11-8) como material de inicio, se obtuvo aa397-b de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa136-b.

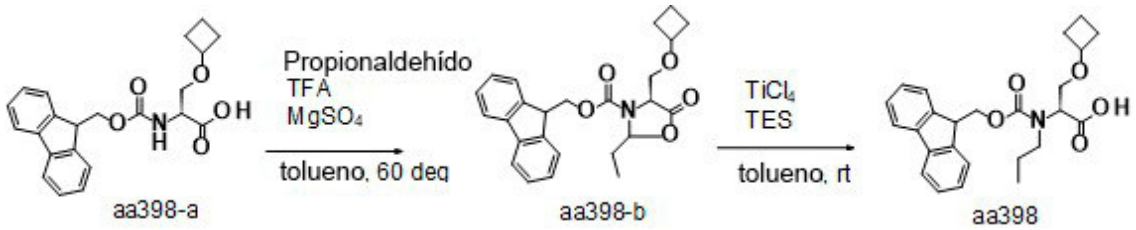
Usando el aa397-b resultante, se obtuvo aa397 (8,1 g, 73 % en 2 etapas) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa136.

LCMS (ESI) m/z = 440 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,04 min (condición analítica SQDFA05)

[0457]

Síntesis del compuesto aa398



[0458]

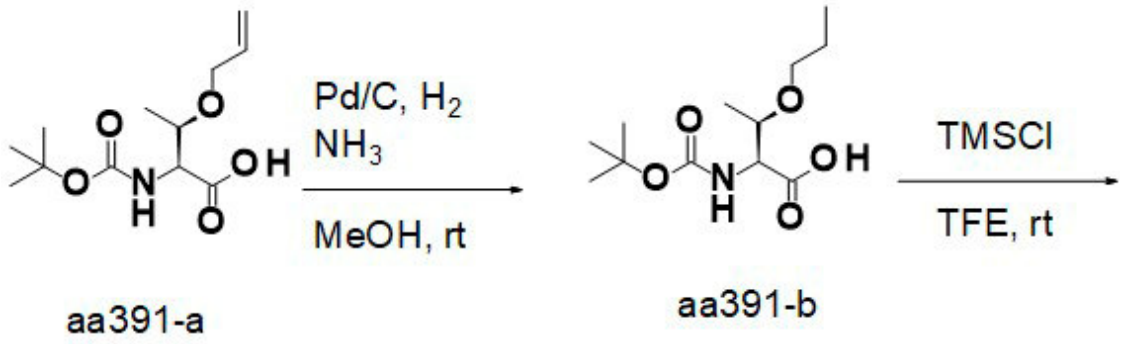
Usando aa398-a (N-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-O-ciclobutil-L-serina, Fmoc-Ser(cBu)-OH, CAS N.º 2642331-49-3) como material de inicio, se obtuvo aa398-b de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa136-b. Usando el aa398-b resultante, se obtuvo aa398 (5,3 g, 48 % en 2 etapas) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa136.

LCMS (ESI) m/z = 424 (M + H)+

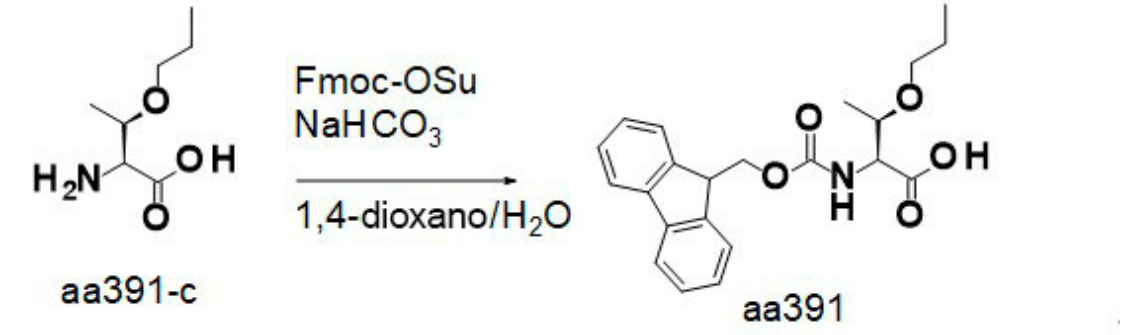
Tiempo de retención: 0,95 min (condición analítica SQDFA05)

[0459]

Síntesis del compuesto aa391



aa391-a aa391-b



aa391-c aa391

[0460]

Se disolvió aa391-a (O-alil-N-(*ter*-butoxicarbonil)-L-treonina, CAS N.º 300831-37-2) (5,00 g, 19,3 mmol) en metanol (60 ml) y paladio sobre carbono (5 %, 492 mg) y una solución de amoníaco 7 N en metanol (4,13 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas en atmósfera de hidrógeno. El paladio sobre carbono se eliminó por filtración, y el solvente se eliminó del filtrado por destilación a presión reducida para obtener aa391-b como un producto bruto. El producto en bruto se utilizó en la reacción posterior sin purificación.

aa391-b se disolvió en TFE (89 ml), se añadió TMSCl (6,16 ml, 48,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se separó de la mezcla por destilación a presión reducida para obtener aa391-c como producto bruto. El producto en bruto se utilizó en la reacción posterior sin purificación.

aa391-c se disolvió en agua (54 ml) y se añadieron carbonato de sodio (6,48 g, 77 mmol) y 1,4-dioxano (54 ml). Se añadió Fmoc-OSu (6,18 g, 18,3 mmol) a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La solución de reacción se lavó con TBME (100 ml) y se añadió HCl 2 N (108 ml) a la capa acuosa, a lo que le siguió la extracción con DCM (40 ml) 3 veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo con ácido

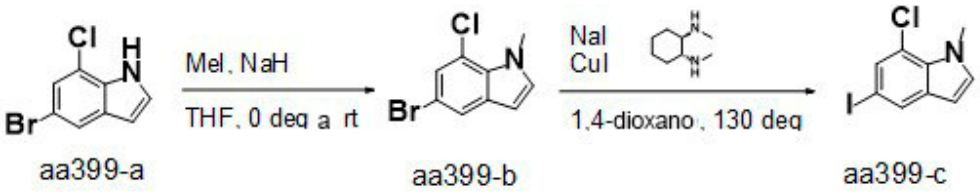
fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %). El producto bruto resultante se disolvió en TBME (100 ml), se extrajo con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 3,5 % (100 ml) y se extrajo adicionalmente con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 3,5 % (50 ml). Después de añadir ácido fosfórico 2 M a la capa acuosa para ajustar el pH a 2, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 391 (4,07 g, 55 % en 3 etapas).

LCMS (ESI) m/z = 384 (M + H)+

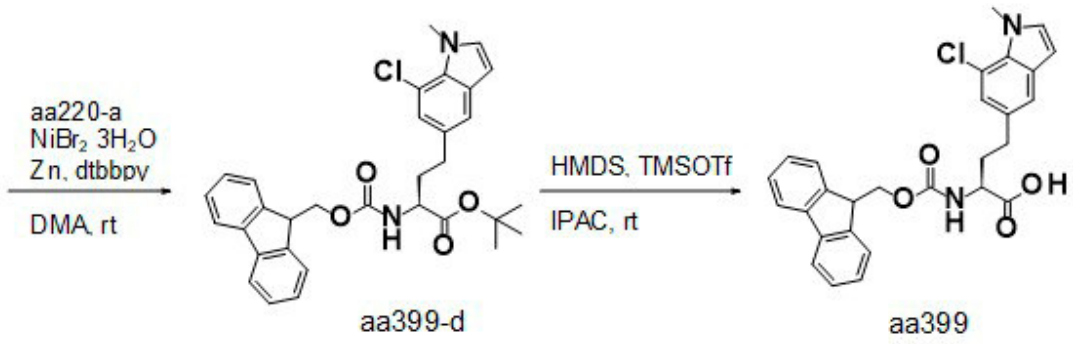
Tiempo de retención: 0,84 min (condición analítica SQDFA05)

[0461]

Síntesis del compuesto aa399



aa399-a aa399-b aa399-c



aa399-d aa399

[0462]

Se añadió 399-a (5-bromo-7-cloro-1H-indol, CAS N.º 180623-89-6, 15,0 g, 65,1 mmol) a una solución en THF (150 ml) de NaH (2,86 g, 71,6 mmol, 60 %) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añadió yodometano (10,2 g, 71,6 mmol) por goteo bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se le añadió agua, a lo que le siguió la extracción con acetato de etilo 3 veces. El solvente se separó por destilación de la capa orgánica a presión reducida para obtener aa399-c como producto bruto (17,2 g).

[0463]

Una solución en 1,4-dioxano (70 ml) del producto bruto de aa399-b (6,10 g, 24,9 mmol), yoduro de sodio (18,7 g, 125 mmol), yoduro de cobre (I) (0,48 g, 2,50 mmol) y trans-

N^1,N^2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,71 g, 4,99 mmol) se agitó a 130 °C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener aa399-c como un producto bruto (6,1 g).

[0464]

Usando aa220-a (17,7 g, 31,0 mmol), se obtuvo aa399-d (10,5 g, 31 %) de la misma manera que el compuesto aa219-b, excepto por el uso de aa399-c en lugar de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno.

LCMS (ESI) m/z = 567 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,95 min (condición analítica SMD método_22)

[0465]

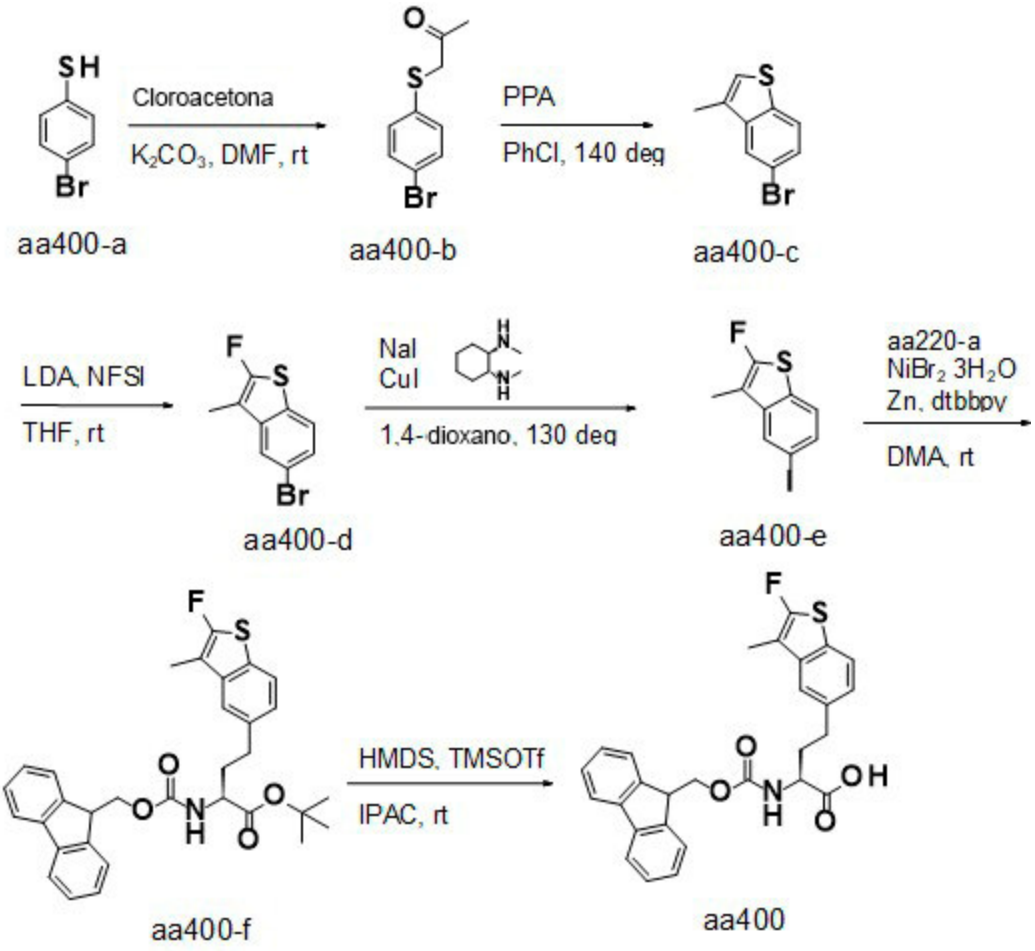
Se añadió TMSOTf (8,56 g, 38,5 mmol) a una solución IPAC (110 ml) de aa399-d (10,5 g, 19,3 mmol) y HMDS (6,22 g, 38,5 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de añadir una solución acuosa al 5 % de bifosfato de sodio, la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido fosfórico al 2 % y se lavó con salmuera al 15 %. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El resultante se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo-agua) y luego se lavó con hexano/TBME (5/1) para obtener aa399 (7 g, 74 %).

LCMS (ESI) m/z = 489 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,36 min (condición analítica SMD método_23)

[0466]

<u>Síntesis del compuesto aa400</u>



[0467]

Una solución de DMF (500 ml) de aa400-a (4-bromobencenotiol, CAS N.º 106-53-6, 50 g, 264 mmol), carbonato de potasio (73,1 g, 529 mmol) y cloroacetona (26,9 g, 291 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua, los sólidos se filtraron, y el solvente se eliminó del filtrado por destilación a presión reducida para obtener aa400-b como un producto bruto (61,0 g).

[0468]

Una solución de clorobenceno (700 ml) del producto bruto de aa400-b (84 g, 342 mmol) y PPA (250 g, 2,17 mmol) se agitó a 140 °C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de que esta solución se enfriara hasta temperatura ambiente, la capa superior se añadió a acetato de etilo para diluirla, se lavó con agua, y luego el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener aa400-c (42,5 g, 54 %).

Tiempo de retención: 1,13 min (condición analítica SMD método_24)

[0469]

Una solución en THF (300 ml) de aa400-c (40 g, 176 mmol) se enfrió hasta -78 °C y se añadió LDA (solución en THF 2 M, 96 ml, 194 mmol) por goteo en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y se añadió N-fluorobencenosulfonimida (NFSI, 100 g, 317 mmol) por goteo a -78 °C. Después de agitar esta mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio, a lo que le siguió la extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener aa400-d (20 g, 43 %).

Tiempo de retención: 1,31 min (condición analítica SMD método_26)

[0470]

Se obtuvo aa400-e como un producto en bruto (25,0 g) de la misma manera que el compuesto 399-c, excepto por el uso de aa400-d (19 g, 77,5 mmol) en lugar de aa399-b.

[0471]

Usando aa220-a (19,0 g, 33,3 mmol), se obtuvo aa400-f (13,8 g, 73 %) de la misma manera que el compuesto aa219-b, excepto por el uso de aa400-e en lugar de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno.

LCMS (ESI) m/z = 568 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,31 min (condición analítica SMD método_26)

[0472]

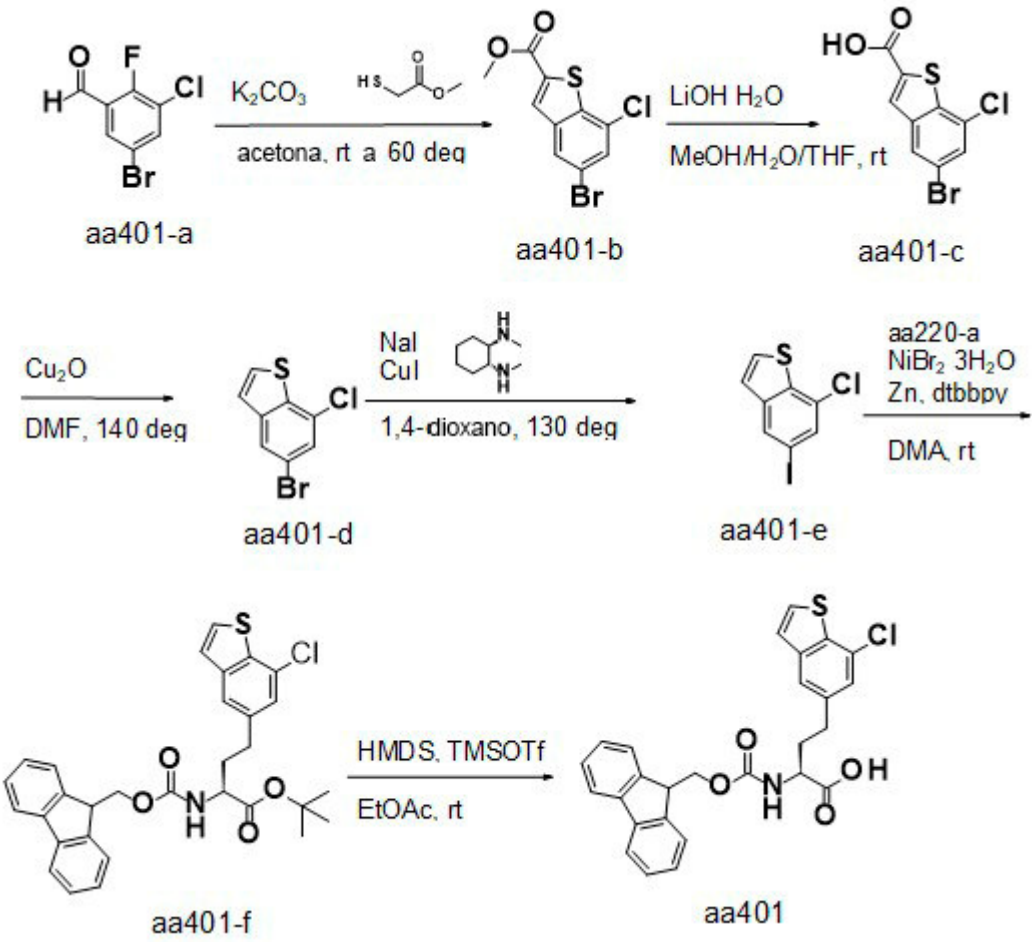
Se obtuvo aa400 (8 g, 81 %) de la misma manera que el compuesto 399, excepto por el uso de aa400-f (3,0 g, 5,50 mmol) en lugar de aa399-d y se usó acetato de etilo como solvente en lugar de IPAC.

LCMS (ESI) m/z = 490 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,31 min (condición analítica SMD método_27)

[0473]

<u>Síntesis del compuesto aa401</u>



[0474]

Se agregaron tioglicolato de metilo (10,2 g, 96,0 mmol) y carbonato de potasio (22,1 g, 160 mmol) a una solución de aa401-a (5-bromo-3-cloro-2-fluorobenzaldehído, CAS N.º 1280786-80-2, 19 g, 80 mmol) en acetona (300 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente, los sólidos se filtraron y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener aa401-b (16,4 g, 67 %). Tiempo de retención: 0,89 min (condición analítica SMD método_22)

[0475]

Se añadió hidróxido de litio monohidrato (6,43 g, 268 mmol) a una solución en THF (102 ml)/metanol (34 ml)/agua (34 ml) de aa401-b (16,4 g, 53,7 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar esta mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió

en agua y se añadió ácido clorhídrico 2 M para ajustar el pH a 3, a lo que le siguió la extracción con acetato de etilo 3 veces. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener aa401-c como un producto bruto (15,9 g).

[0476]

Se añadió óxido de cobre (I) (31,2 g, 218 mmol) a una solución del producto bruto de 401-c (15,9 g, 54,5 mmol) en DMF (160 ml), y la mezcla se agitó a 140 °C durante 16 horas. Después de filtrar los sólidos, el filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener aa401-d (11,7 g, 87 %).

Tiempo de retención: 0,99 min (condición analítica SMD método_28)

[0477]

Se obtuvo aa401-e como un producto en bruto (12,5 g) de la misma manera que el compuesto 399-c, excepto por el uso de aa401-d (11,7 g, 47,3 mmol) en lugar de aa399-b.

[0478]

Usando aa220-a (12,1 g, 21,2 mmol), se obtuvo aa401-f (8,6 g, 74 %) de la misma manera que el compuesto aa219-b, excepto por el uso de aa401-e en lugar de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno.

LCMS (ESI) m/z = 570 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,96 min (condición analítica SMD método_22)

[0479]

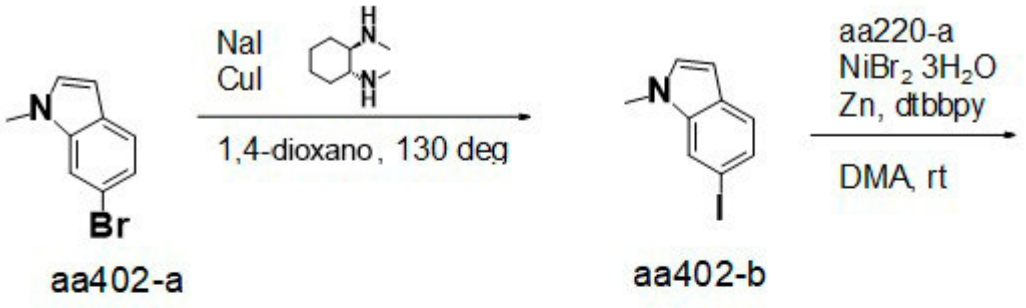
Se obtuvo aa401 (4,4 g, 57 %) de la misma manera que el compuesto 399, excepto por el uso de aa401-f (8,6 g) en lugar de aa399-d, y se usó acetato de etilo como solvente en lugar de IPAC.

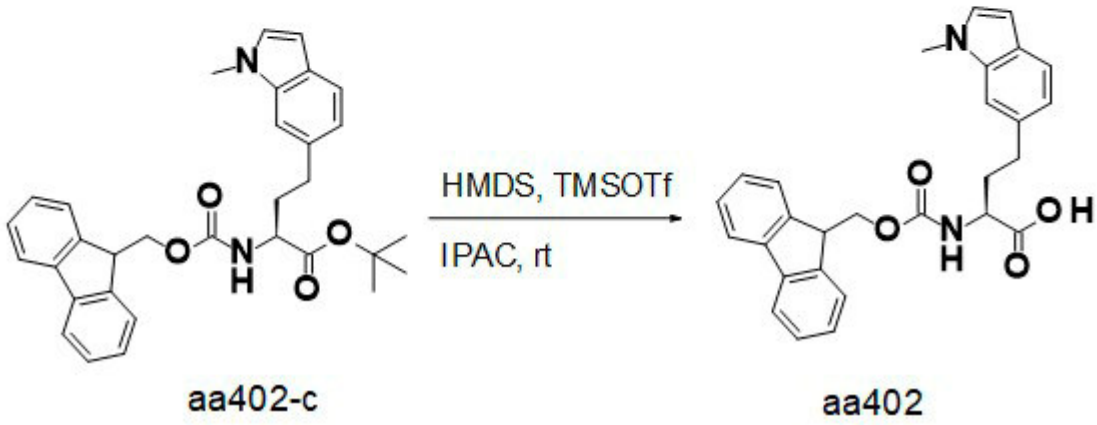
LCMS (ESI) m/z = 492 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,33 min (condición analítica SMD método_29)

[0480]

<u>Síntesis del compuesto aa402</u>





[0481]

Se obtuvo aa402-b como un producto en bruto (23 g) de la misma manera que el compuesto 399-c, excepto por el uso de aa402-a (6-bromo-1-metil-1H-indol, CAS N.º 125872-95-9, 20 g, 95,2 mmol) en lugar de aa399-b.

[0482]

Usando aa220-a (9,00 g, 15,8 mmol), se obtuvo aa402-c (3,6 g, 44 %) de la misma manera que el compuesto aa219-b, excepto por el uso de aa402-b en lugar de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno.

LCMS (ESI) m/z = 511 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,92 min (condición analítica SMD método_30)

[0483]

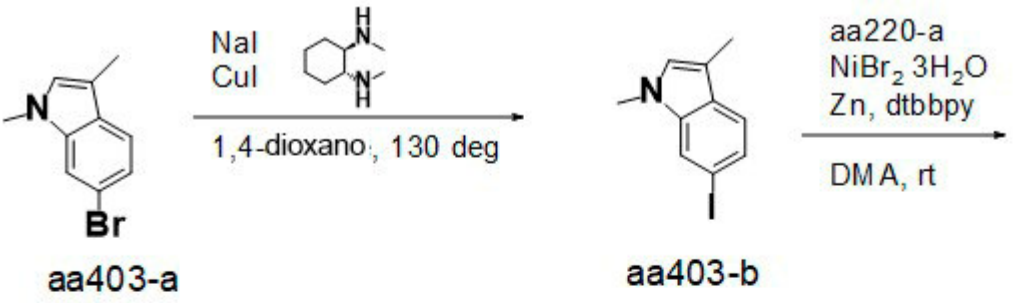
Se obtuvo aa402 (5 g, 70 %) de la misma manera que el compuesto 399, excepto por el uso de aa402-c (8,00 g, 15,7 mmol) en lugar de aa399-d.

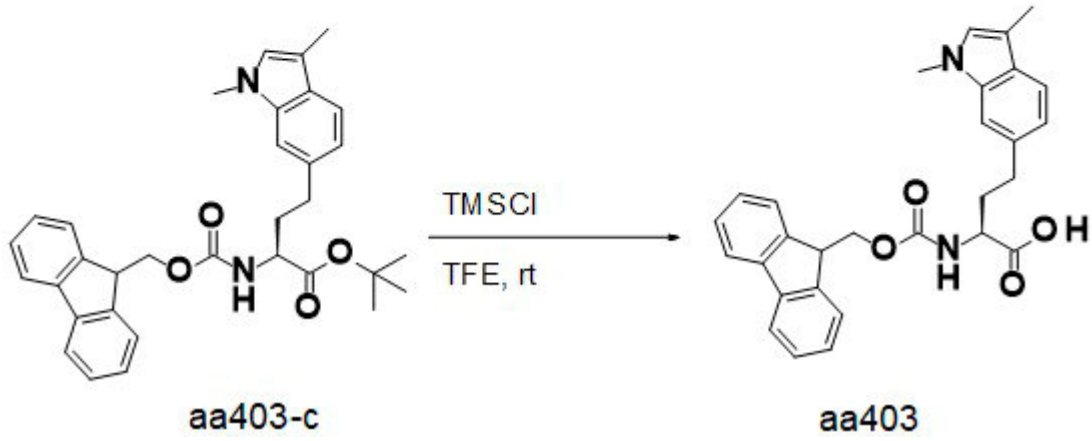
LCMS (ESI) m/z = 455 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,04 min (condición analítica SMD método_24)

[0484]

<u>Síntesis del compuesto aa403</u>





[0485]

Se obtuvo aa403-b como un producto en bruto (18,1 g) de la misma manera que el compuesto 399-c, excepto por el uso aa403-a (6-bromo-1,3-dimetil-1H-indol, CAS N.º 1616099-24-1, 15,3 g, 68,3 mmol) en lugar de aa399-b.

[0486]

Usando aa220-a (19,1 g, 33,4 mmol), se obtuvo aa403-c (9,5 g, 54 %) de la misma manera que el compuesto aa219-b, excepto por el uso de aa403-b en lugar de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno.

LCMS (ESI) m/z = 525 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,97 min (condición analítica SMD método_31)

[0487]

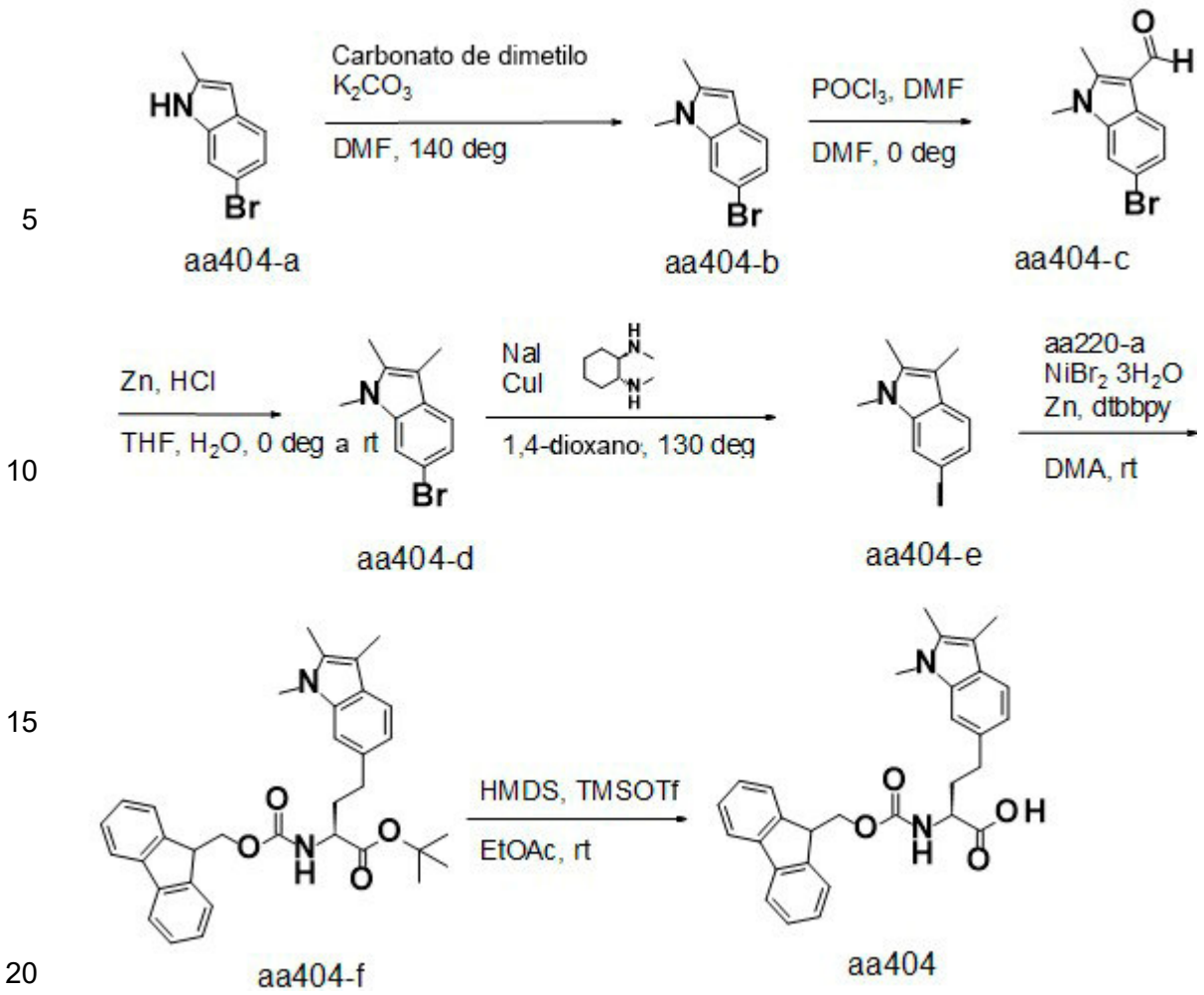
Se obtuvo un producto en bruto de aa403 de la misma manera que el compuesto 219, excepto por el uso de aa403-c (9,5 g, 18,1 mmol) en lugar de aa219-b. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo-agua) para obtener aa403 (4,5 g, 53 %).

LCMS (ESI) m/z = 469 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,82 min (condición analítica SMD método_32)

[0488]

<u>Síntesis del compuesto aa404</u>



[0489]

Una solución en DMF (100 ml) de aa404-a (6-bromo-2-metil-1H-indol, CAS N.º 6127-19-1, 19 g, 90,4 mmol), carbonato de potasio (18,9 g, 137 mmol) y carbonato de dimetilo (24,4 g, 271 mmol) se agitó a 140 °C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución se diluyó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró y el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener aa404-b (25 g, cuant.).

LCMS (ESI) m/z = 224 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,98 min (condición analítica SMD método_33)

[0490]

Se añadió oxicloruro de fósforo (16,6 ml, 179 mmol) por goteo a DMF (200 ml) bajo enfriamiento con hielo en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 10 minutos

enfriando con hielo y se añadió una solución de aa404-b (20 g, 89,2 mmol) en DMF (50 ml) durante 10 minutos en condiciones de enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y se trató con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se extrajo dos veces con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener aa404-c como un producto en bruto (19 g).

[0491]

Se añadió ácido clorhídrico (12 M, 21,5 ml, 377 mmol) por goteo a una solución del producto bruto de aa404-c (19 g, 75,4 mmol) y polvo de zinc (14,8 g, 226 mmol) en THF (500 ml) bajo enfriamiento con hielo en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se diluyó con agua. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener aa404-d como producto bruto (13 g).

[0492]

Se obtuvo aa404-e como un producto en bruto (16 g) de la misma manera que el compuesto 399-c, excepto por el uso de aa404-d (13 g, 54,6 mmol) en lugar de aa399-b.

[0493]

Usando aa220-a (16,5 g, 28,9 mmol), se obtuvo el compuesto aa404-f (7,9 g, 45 %) de la misma manera que el compuesto aa219-b, excepto por el uso de aa404-e en lugar de 4-bromo-2- fluoro-1-(trifluorometil)benceno.

LCMS (ESI) m/z = 539 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,08 min (condición analítica SMD método_33)

[0494]

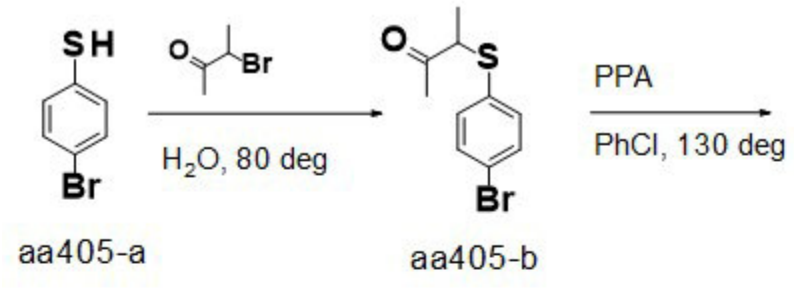
Se obtuvo aa404 (4,5 g, 62 %) de la misma manera que el compuesto 399, excepto por el uso de aa404-f (7,9 g, 14,7 mmol) en lugar de aa399-d y se usó acetato de etilo como solvente en lugar de IPAC.

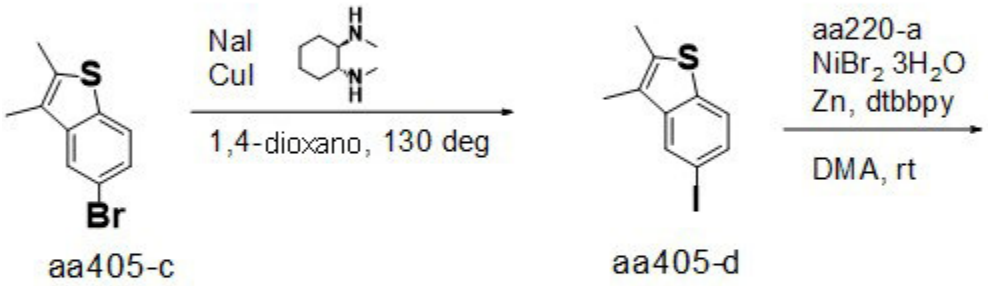
LCMS (ESI) m/z = 483 (M + H)+

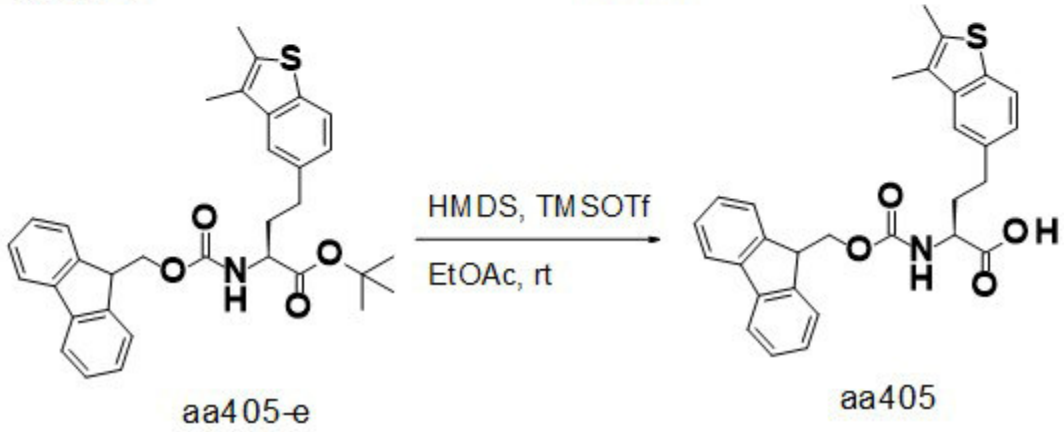
Tiempo de retención: 1,35 min (condición analítica SMD método_34)

[0495]

<u>Síntesis del compuesto aa405</u>







[0496]

Se añadió 3-bromo-2-butanona (28,8 g, 190 mmol) a una solución acuosa (300 ml) de aa405-a (4-bromobencenotiol, CAS N.º 106-53-6, 30 g, 159 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener aa405-b (40 g, 85 %).

LCMS (ESI) m/z = 259 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,71 min (condición analítica SMD método_35)

[0497]

Se obtuvo aa405-c (13,7 g, 70 %) de la misma manera que el compuesto aa400-c, excepto por el uso de aa405-b (20 g, 77,1 mmol) en lugar de aa400-b.

Tiempo de retención: 0,88 min (condición analítica SMD método_36)

[0498]

Se obtuvo aa405-d como un producto en bruto (15,4 g) de la misma manera que el compuesto 399-c, excepto por el uso de aa405-c (13,7 g, 56,8 mmol) en lugar de aa399-b.

[0499]

Usando aa220-a (15,3 g, 26,7 mmol), se obtuvo aa405-e (9,06 g, 61 %) de la misma manera que el compuesto aa219-b, excepto por el uso de aa405-d en lugar de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno.

LCMS (ESI) m/z = 564 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,99 min (condición analítica SMD método_36)

[0500]

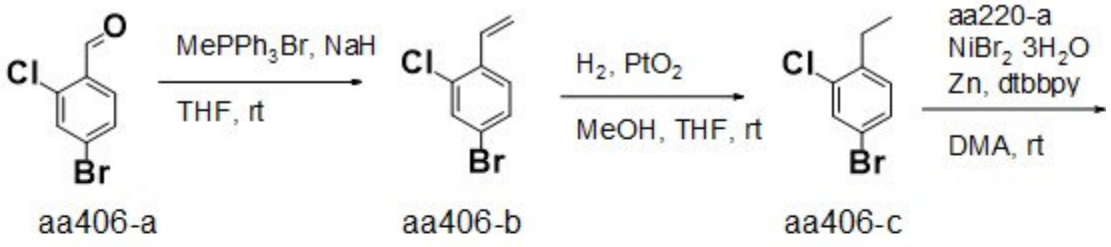
Se obtuvo aa405 (5,03 g, 61 %) de la misma manera que el compuesto 399, excepto por el uso de aa405-e (9,06 g, 16,7 mmol) en lugar de aa399-d y se usó acetato de etilo como solvente en lugar de IPAC.

LCMS (ESI) m/z = 486 (M + H)+

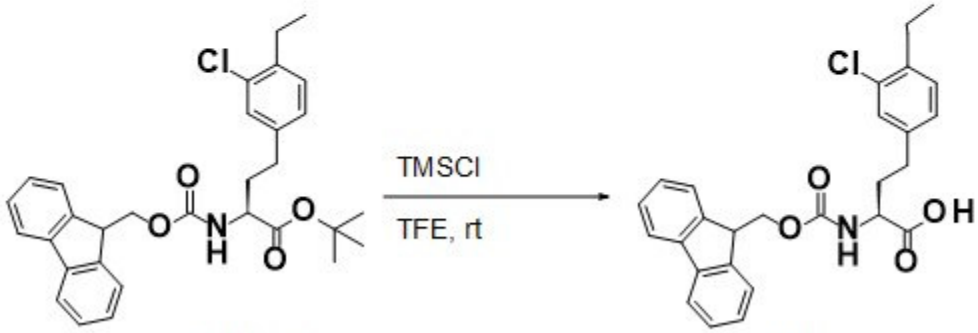
Tiempo de retención: 1,47 min (condición analítica SMD método_37)

[0501]

<u>Síntesis del compuesto aa406</u>



aa406-a aa406-b aa406-c



aa406-d aa406

[0502]

Se añadió NaH (5,03 g, 210 mmol) en pequeñas porciones divididas a una solución de bromuro de (bromometil)trifenilfosfonio (49,9 g, 140 mmol) en THF (100 ml), a 55 °C en

atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 55 °C durante 30 minutos, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió una solución de aa406-a (2-cloro-4-bromobenzaldehído, CAS N.º 158435-41-7, 15,3 g, 70 mmol) en THF (50 ml), por goteo. Después de agitar esta mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se añadió agua. La mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener aa406-b como producto bruto (43 g).

[0503]

Una solución de aa406-b (2,5 g, 11,5 mmol) y óxido de platino (IV) (0,25 g, 1,10 mmol) en metanol (10 ml)/THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se filtraron y el solvente se eliminó del filtrado por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener aa406-c (1,2 g, 42 %).

Tiempo de retención: 1,41 min (condición analítica SMD método_38)

[0504]

Usando aa220-a (17 g, 30,0 mmol), se obtuvo el compuesto aa406-d (4,8 g, 31 %) de la misma manera que el compuesto aa219-b, excepto por el uso de aa406-c en lugar de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno.

LCMS (ESI) m/z = 542 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,53 min (condición analítica SMD método_38)

[0505]

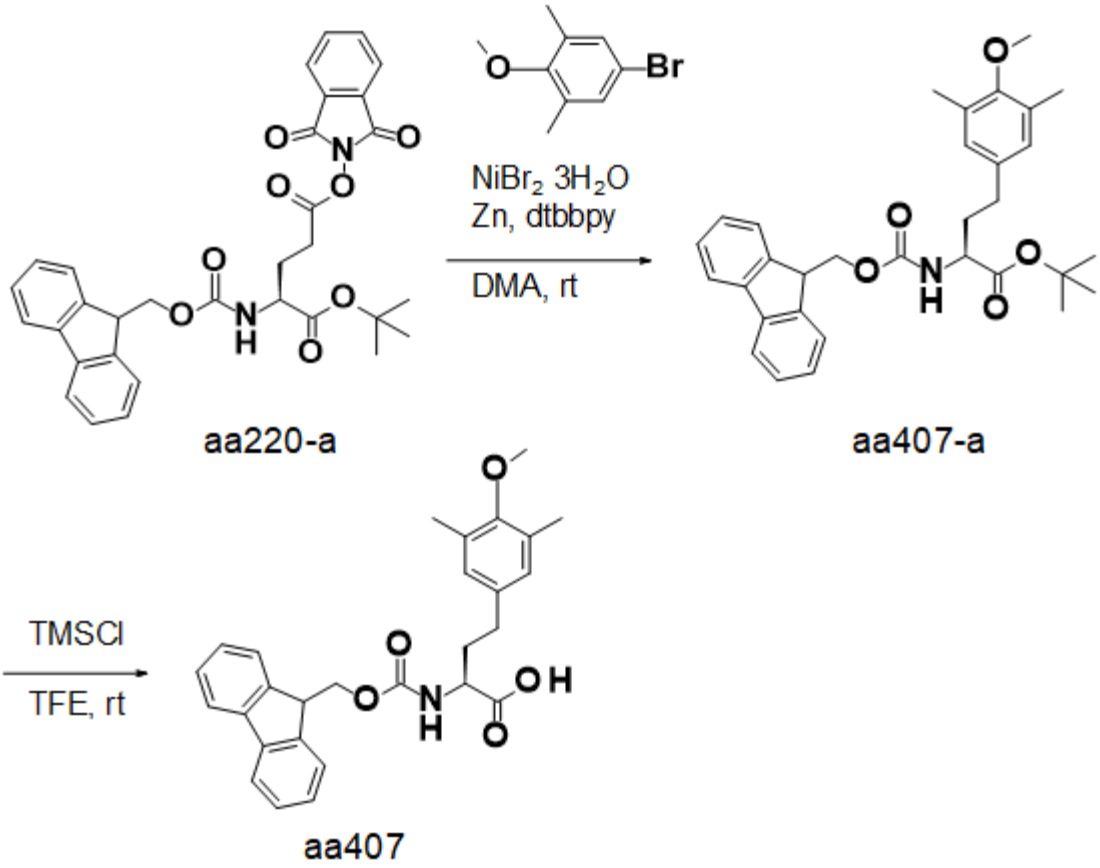
Se obtuvo aa406 (4,3 g, 95 %) de la misma manera que el compuesto 219, excepto por el uso de aa406-d (5 g, 9,61 mmol) en lugar de aa219-b.

LCMS (ESI) m/z = 486 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,32 min (condición analítica SMD método_38)

[0506]

<u>Síntesis del compuesto aa407</u>



[0507]

Usando aa220-a (21 g, 36,8 mmol), se obtuvo aa407-a (9,84 g, 52 %) de la misma manera que el compuesto aa219-b, excepto por el uso de 4-bromo-2,6-dimetilanisol (CAS N.º 14804- 38-7) en lugar de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno.

LCMS (ESI) m/z = 538 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,44 min (condición analítica SMD método_38)

[0508]

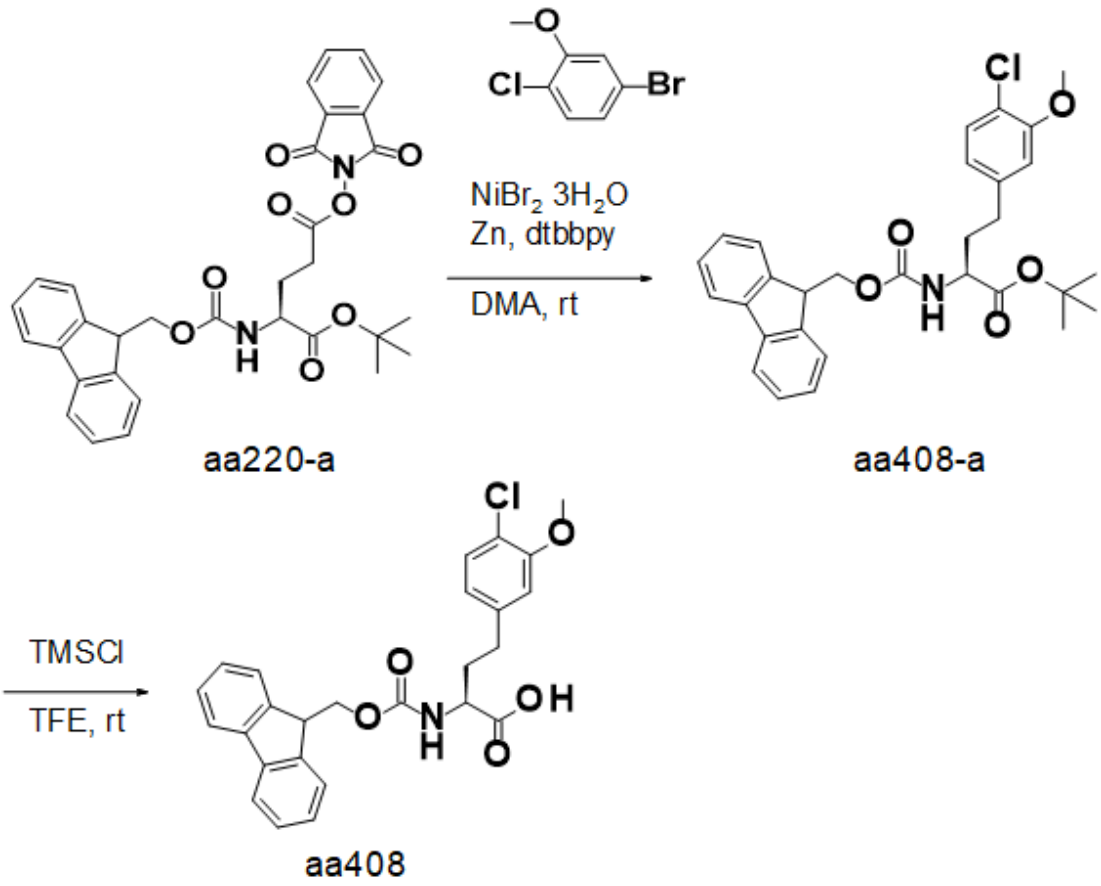
Se obtuvo aa407 (4,3 g, 95 %) de la misma manera que el compuesto 219, excepto por el uso de aa407-a (9,84 g, 19,1 mmol) en lugar de aa219-b.

LCMS (ESI) m/z = 460 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,23 min (condición analítica SMD método_38)

[0509]

<u>Síntesis del compuesto aa408</u>



[0510]

Usando aa220-a (15 g, 26,3 mmol), se obtuvo aa408-a (6,4 g, 46 %) de la misma manera que el compuesto aa219-b, excepto por el uso de 5-bromo-2-cloroanisol (CAS N.º 16817-43- 9) en lugar de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno.

LCMS (ESI) m/z = 544 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,89 min (condición analítica SMD método_39)

[0511]

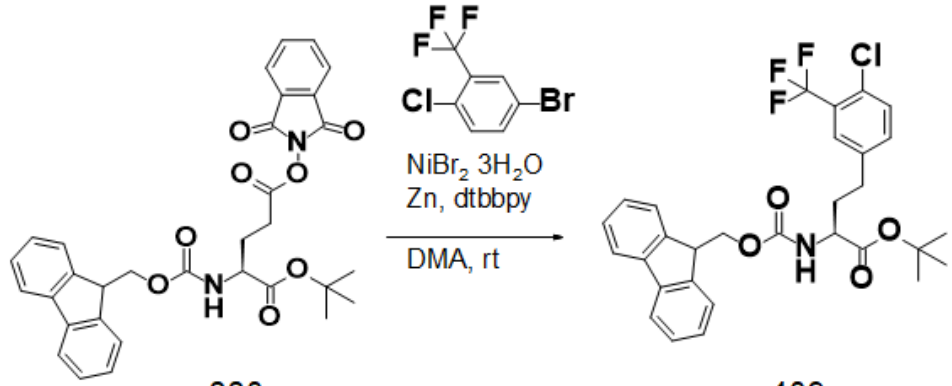
Se obtuvo aa408 (3,5 g, 62 %) de la misma manera que el compuesto 219, excepto por el uso de aa408-a (6,4 g, 12,3 mmol) en lugar de aa219-b.

LCMS (ESI) m/z = 488 (M+Na)+

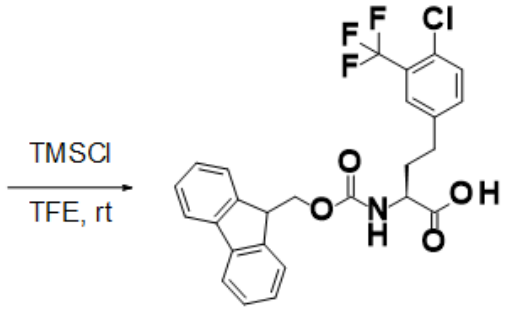
Tiempo de retención: 1,00 min (condición analítica SMD método_26)

[0512]

<u>Síntesis del compuesto aa409</u>



aa220-a aa409-a



aa409

[0513]

Usando aa220-a (5 g, 8,76 mmol), se obtuvo aa409-a (3,8 g, 77 %) de la misma manera que el compuesto aa219-b, excepto por el uso de 5-bromo-2-clorobenzotrifluoruro (CAS N.º 445-01- 2) en lugar de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno.

LCMS (ESI) m/z = 582 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,93 min (condición analítica SMD método_40)

[0514]

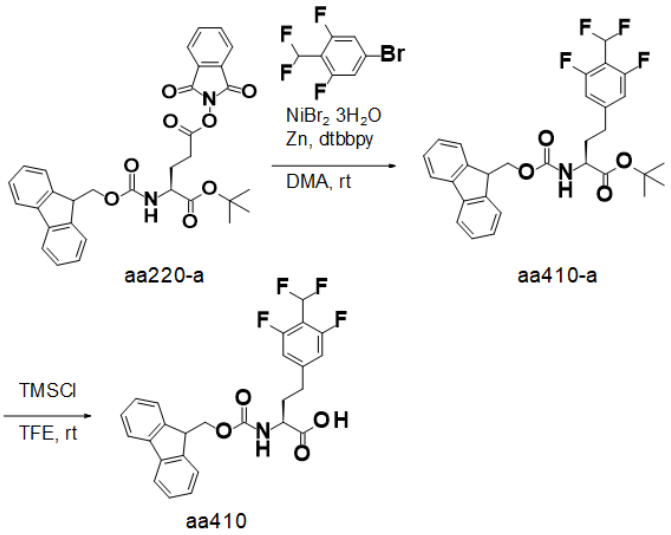
Se obtuvo aa409 (3 g, 88 %) de la misma manera que el compuesto 219, excepto por el uso de aa409-a (3,8 g, 6,79 mmol) en lugar de aa219-b.

LCMS (ESI) m/z = 526 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,08 min (condición analítica SMD método_26)

[0515]

<u>Síntesis del compuesto aa410</u>



[0516]

Usando aa220-a (5 g, 8,76 mmol), se obtuvo aa410-a (3,5 g, 73 %) de la misma manera que el compuesto aa219-b, excepto por el uso de 5-bromo-2-(difluorometil)-1,3-difluorobenceno (CAS N.º 1221272-77-0) en lugar de 4-bromo-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno.

LCMS (ESI) m/z = 566 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,21 min (condición analítica SMD método_24)

[0517]

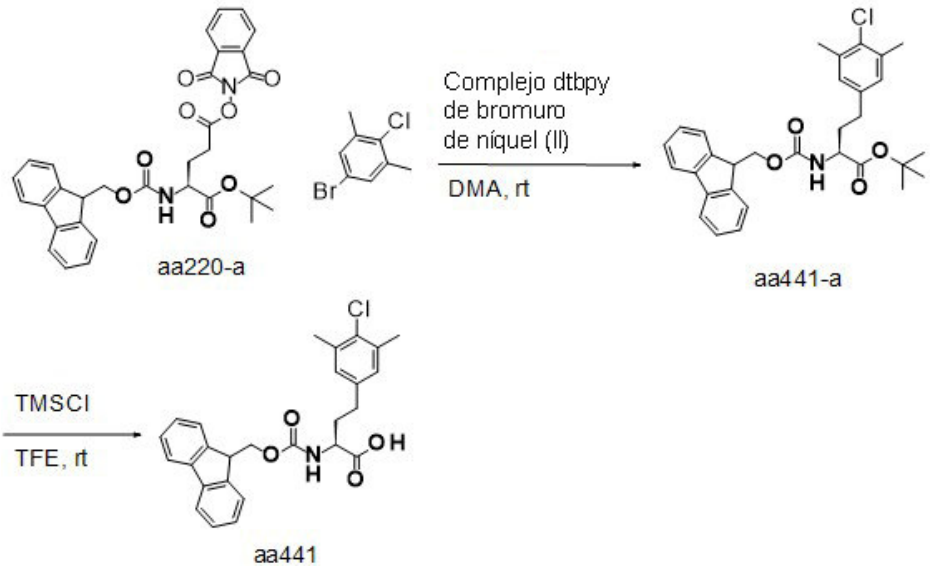
Se obtuvo aa410 (1,9 g, 60 %) de la misma manera que el compuesto 219, excepto por el uso de aa410-a (3,5 g, 6,44 mmol) en lugar de aa219-b.

LCMS (ESI) m/z = 488 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,99 min (condición analítica SMD método_41)

[0518]

<u>Síntesis del compuesto aa411</u>



[0519]

Una solución de un complejo de bromuro de níquel (II) 4,4′-di-*ter*-butil-2,2′-bipiridina (85 mg, 0,175 mmol) y clorotrimetilsilano (0,111 ml, 0,876 mmol) N,N-dimetilacetamida (2,92 ml) se añadió a una solución de aa220-a (1,00 g, 1,75 mmol), 5-bromo-2-cloro-1,3-dimetilbenceno (577 mg, 2,63 mmol) y zinc (573 mg, 8,76 mmol) en N,N-dimetilacetamida (5,84 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadió metil éter de *ter*-butilo (10 ml), la mezcla se pasó a través de un filtro de Celite cubierto con sulfato de sodio y luego se añadió una solución acuosa al 5 % en peso de etilendiaminotetraacetato disódico (40 ml) para la extracción. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % en peso (20 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener aa441-a como un producto bruto.

[0520]

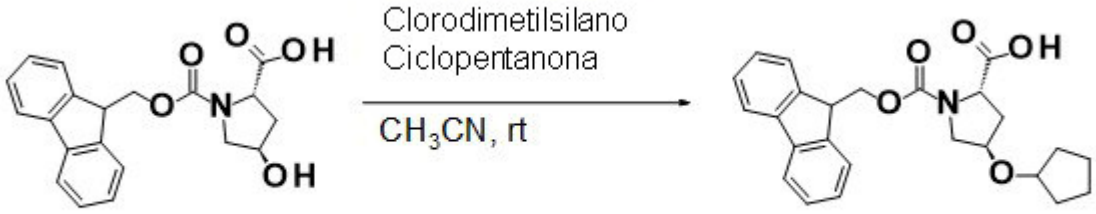
El producto en bruto de aa441-a se disolvió en TFE (8,76 ml), se añadió TMSCl (0,667 ml, 5,26 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se eliminó de la mezcla por destilación a presión reducida, el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 %/solución de acetonitrilo de ácido fórmico al 0,1 %) para obtener aa441 (364 mg, 45 % en 2 etapas).

LCMS (ESI) m/z = 462 (M-H)-

Tiempo de retención: 1,01 min (condición analítica SQDFA05)

[0521]

Síntesis del compuesto aa414



aa414-a aa414

[0522]

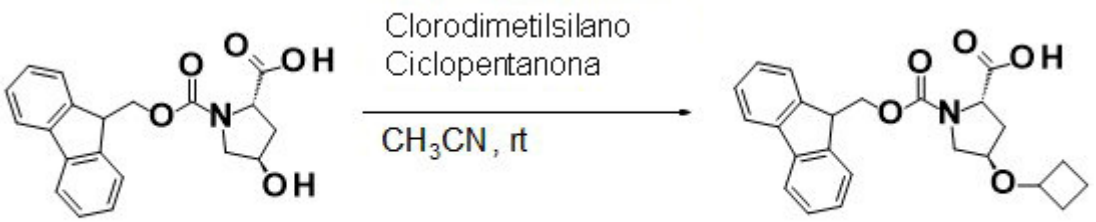
Se añadió clorodimetilsilano (18,5 ml, 170 mmol) a una solución de aa414-a (ácido (2S,4R)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico, Fmoc-Hyp-OH, N.º CAS 88050-17-3) (10,0 g, 28,3 mmol) y ciclopentanona (15,0 ml, 170 mmol) en acetonitrilo (51,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 28 horas. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (85 ml) lentamente, por goteo, bajo enfriamiento con hielo, para que no excediera los 30 °C. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (14 ml) para ajustar el pH a 11. Se añadió ácido fosfórico para ajustar el pH de 7 a 8 y la mezcla se lavó con TBME/hexano (1/3, 150 ml). Se añadió ácido fosfórico a la fase acuosa para ajustar el pH a 3, a lo que le siguió la extracción con TBME (150 ml) y una extracción adicional con TBME (100 ml). Después de lavar la capa orgánica resultante con salmuera y secar sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener aa414 (11,7 g, 98 %).

LCMS (ESI) m/z = 422 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,91 min (condición analítica SQDFA05)

[0523]

Síntesis del compuesto aa415



aa414-a aa415

[0524]

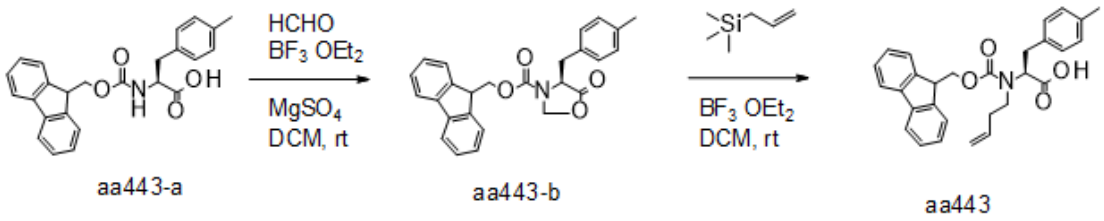
Se obtuvo aa415 (10,8 g, 94 %) de la misma manera que el compuesto 414, excepto por el uso de ciclobutanona en lugar de ciclopentanona.

LCMS (ESI) m/z = 408 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,86 min (condición analítica SQDFA05)

[0525]

Síntesis del compuesto aa443



aa443-a aa443-b aa443

Usando el compuesto aa443-a (N-([(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil)-4-(metil)-L-fenilalanina) como material de inicio, se obtuvo un producto bruto de aa443-b (2,39 g, 93 %) de la misma manera que en la síntesis del compuesto tp006-b.

LCMS (ESI) m/z = 414,5 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,01 min (condición analítica SQDFA05)

[0526]

Usando el producto bruto resultante del compuesto aa443-b, se obtuvo el compuesto aa443 (2,23 g, 85 %) de la misma manera que en la síntesis del compuesto tp006-c.

LCMS (ESI) m/z = 454 (M-H)+

Tiempo de retención: 0,99 min (condición analítica SQDFA05)

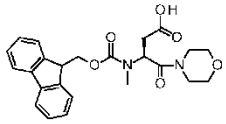
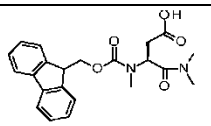
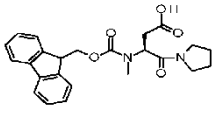
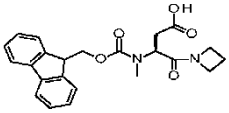
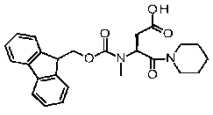
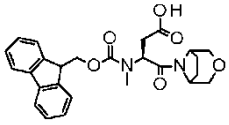
[0527]

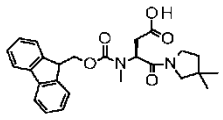
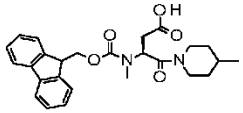
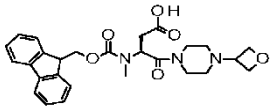
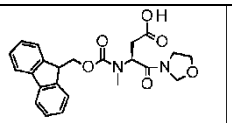
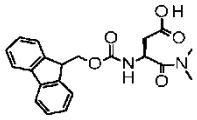
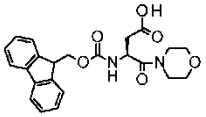
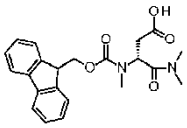
1-2. Síntesis de resina de soporte de aminoácidos utilizada en la síntesis de péptidos en fase sólida por sintetizador de péptidos

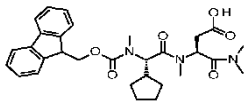
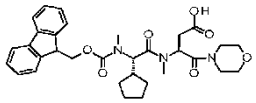
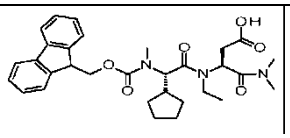
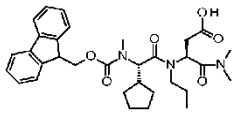
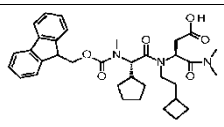
Los aminoácidos enumerados en la tabla 5 se sintetizaron mediante el método que se muestra a continuación, se soportaron en una resina y se usaron en la síntesis de péptidos mediante un sintetizador de péptidos. Las resinas sobre las que se soportaron el compuesto aa427 al compuesto aa438 se sintetizaron mediante el siguiente método usando resinas sobre las que se soportaron los aminoácidos mostrados en la tabla 5 como materias primas, y se usaron en la síntesis de péptidos con un sintetizador de péptidos. Los aminoácidos enumerados en la tabla 6 se adquirieron de proveedores comerciales, se soportaron en una resina y se usaron en la síntesis de péptidos mediante un sintetizador de péptidos. La reacción para hacer que el aminoácido Fmoc sea soportado en una resina se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito en WO2013/100132 o WO2018/225864. Se compró resina de cloruro de 2-clorotritilo (malla de 100 a 200, 1 % DVB) de Watanabe Chemical Industries, Ltd. y Chem-Impex.

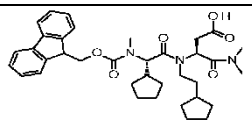
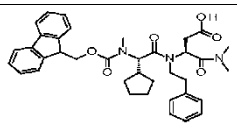
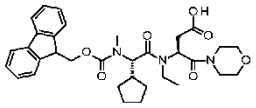
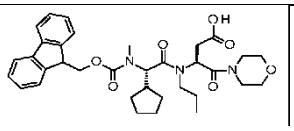
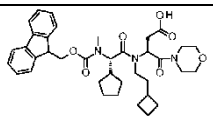
[0528]

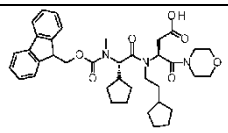
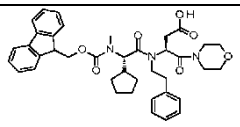
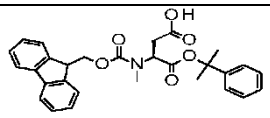
[Tabla 5]

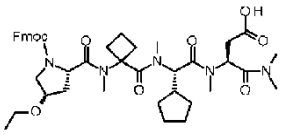
Compuesto N.º	Abreviatura	Fórmula estructural	Nombre
aa358	Fmoc-MeAsp-mor		ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-morfolin-4-il-4-oxobutanoico
aa359	Fmoc-MeAsp-NMe2		ácido (3S)-4-(dimetilamino)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico
aa360	Fmoc-MeAsp-pyrro		ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-pirrolidin-1-ilbutanoico
aa361	Fmoc-MeAsp-aze		ácido (3S)-4-(azetidin-1-il)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico
aa362	Fmoc-MeAsp-pip		ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutanoico
aa363	Fmoc-MeAsp-mor(26-bicyc)		ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-oxobutanoico

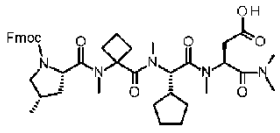
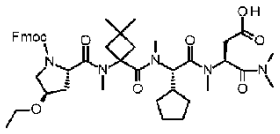
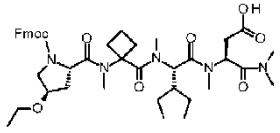
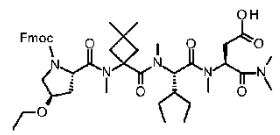
aa364	Fmoc-MeAsp-pyrro(3-Me2)		ácido (3S)-4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxobutanoico
aa365	Fmoc-MeAsp-pip(4-Me)		ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(4-metilpiperidin-1-il)-4-oxobutanoico
aa366	Fmoc-MeAsp-piz(oxe)		ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-4-oxobutanoico
aa367	Fmoc-MeAsp-oxz		ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(1,3-oxazolidin-3-il)-4-oxobutanoico
aa368	Fmoc-Asp-NMe2		ácido (3S)-4-(dimetilamino)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxobutanoico
aa369	Fmoc-Asp-mor		ácido (3S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-morfolin-4-il-4-oxobutanoico
aa373	Fmoc-D-MeAsp-NMe2		ácido (R)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-4-(dimetilamino)-4-

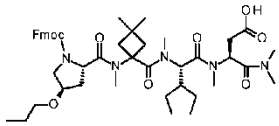
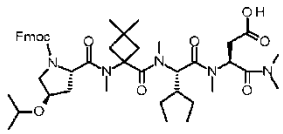
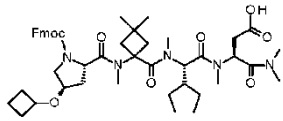
			oxobutanoico
aa374	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp- NMe2		ácido (S)-3-((S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-2-ciclopentil-N-metilacetamido)-4-(dimetilamino)-4-oxobutanoico
aa375	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp- mor		ácido (S)-3-((S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-2-ciclopentil-N-metilacetamido)-4-morfolino-4-oxobutanoico
aa376	Fmoc-MeGly(cPent)-EtAsp-NMe2		ácido (3S)-3-[[(2S)-2-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acetil]-etil-amino]-4-(dimetilamino)-4-oxobutanoico
aa377	Fmoc-MeGly(cPent)-nPrAsp-NMe2		ácido (3S)-3-[[(2S)-2-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acetil]-propil-amino]-4-(dimetilamino)-4-oxobutanoico
aa378	Fmoc-MeGly(cPent)-cBuEtAsp-NMe2		ácido (3S)-3-[2-ciclobutiletil-[(2S)-2-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)ami

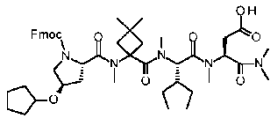
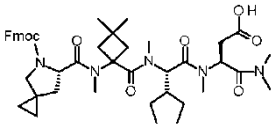
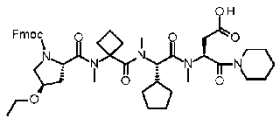
			no]acetil]amino]-4-(dimetilamino)-4-oxobutanoico
aa379	Fmoc-MeGly(cPent)-cPentEtAsp-NMe2		ácido (3S)-3-[2-ciclopentiletil-[(2S)-2-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acetil]amino]-4-(dimetilamino)-4-oxobutanoico
aa380	Fmoc-MeGly(cPent)-PhenethylAsp-NMe2		ácido (3S)-3-[[(2S)-2-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acetil]-(2-feniletil)amino]-4-(dimetilamino)-4-oxobutanoico
aa381	Fmoc-MeGly(cPent)-EtAsp- mor		ácido (3S)-3-[[(2S)-2-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acetil]-etil-amino]-4-morfolino-4-oxobutanoico
aa382	Fmoc-MeGly(cPent)-nPrAsp- mor		ácido (3S)-3-[[(2S)-2-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acetil]-propil-amino]-4-morfolino-4-oxobutanoico
aa383	Fmoc-MeGly(cPent)-cBuEtAsp-mor		ácido (3S)-3-[2-ciclobutiletil-[(2S)-2-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-

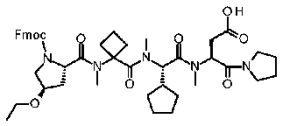
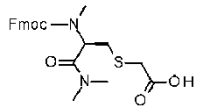
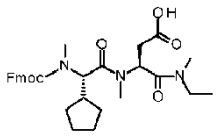
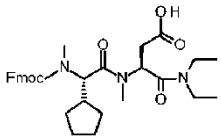
			ilmetoxicarbonil(metil)amino]acetil]amino]-4-morfolino-4-oxobutanoico
aa384	Fmoc-MeGly(cPent)-cPentEtAsp-mor		ácido (3S)-3-[2-ciclopentiletil-[(2S)-2-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acetil]amino]-4-morfolino-4-oxobutanoico
aa385	Fmoc-MeGly(cPent)-PhenethylAsp-mor		ácido (3S)-3-[[(2S)-2-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acetil]-(2-feniletil)amino]-4-morfolino-4-oxobutanoico
aa386	Fmoc-MeAsp(OPis)		ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-(1-metil-1-fenil-etoxi)-4-oxobutanoico

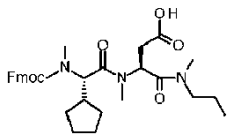
aa427	Fmoc-Hyp(Et)-MecVal-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2		ácido (3S)-3-[[(2S)-2-ciclopentil-2-[[1-[[(2S,4R)-4-etoxi-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-carbonil]-metil-amino]ciclobutancarbonil]-metil-amino]acetil]-metil-amino]-4-(dimetilamino)-4-oxobutanoico

aa428	Fmoc-Pro(4S-Me)-MecVal-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2		ácido (3S)-3-[[(2S)-2-ciclopentil-2-[[1-[[(2S,4S)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-metil-pirrolidin-2-carbonil]-metil-amino]ciclobutancarbonil]-metil-amino]acetil]-metil-amino]-4-(dimetilamino)-4-oxobutanoico
aa429	Fmoc-Hyp(Et)-MecVal(3-Me2)-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2		ácido (3S)-3-[[(2S)-2-ciclopentil-2-[[1-[[(2S,4R)-4-etoxi-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-carbonil]-metil-amino]-3,3-dimetil-ciclobutancarbonil]-metil-amino]acetil]-metil-amino]-4-(dimetilamino)-4-oxobutanoico
aa430	Fmoc-Hyp(Et)-MecVal-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		ácido (3S)-4-(dimetilamino)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S,4R)-4-etoxi-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-carbonil]-metil-amino]ciclobutancarbonil]-metil-amino]-3-etil-pentanoil]-metil-amino]-4-oxobutanoico
aa431	Fmoc-Hyp(Et)-MecVal(3-Me2)-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		ácido (3S)-4-(dimetilamino)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S,4R)-4-etoxi-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-

				2-carbonil]-metil-amino]-3,3-dimetil-ciclobutancarbonil]-metil-amino]-3-etil-pentanoil]-metil-amino]-4-oxobutanoico
	aa432	Fmoc-Hyp(nPr)-MecVal(3-Me2)-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		ácido (3S)-4-(dimetilamino)-3-[[(2S)-3-etil-2-[[1-[[(2S,4R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-propoxi-pirrolidin-2-carbonil]-metil-amino]-3,3-dimetil-ciclobutancarbonil]-metil-amino]pentanoil]-metil-amino]-4-oxobutanoico
	aa433	Fmoc-Hyp(iPr)-MecVal(3-Me2)-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		ácido (3S)-4-(dimetilamino)-3-[[(2S)-3-etil-2-[[1-[[(2S,4R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-4-isopropoxi-pirrolidin-2-carbonil]-metil-amino]-3,3-dimetil-ciclobutancarbonil]-metil-amino]pentanoil]-metil-amino]-4-oxobutanoico
	aa434	Fmoc-Hyp(cBu)-MecVal(3-Me2)-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		ácido (3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S,4R)-4-(ciclobutoxi)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-carbonil]-metil-amino]-3,3-dimetil-

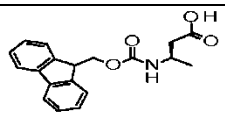
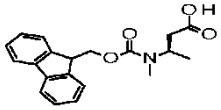
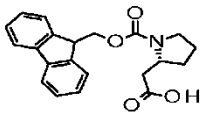
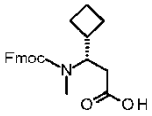
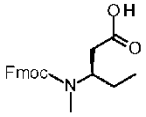
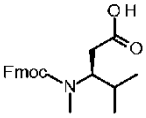
			ciclobutancarbonil]-metil-amino]-3-etil-pentanoil]-metil-amino]-4-(dimetilamino)-4-oxobutanoico
aa435	Fmoc-Hyp(cPent)-MecVal(3-Me2)-MeNva(3-Et)-MeAsp- NMe2		ácido (3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S,4R)-4-(ciclopentoxi)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-carbonil]-metil-amino]-3,3-dimetil-ciclobutancarbonil]-metil-amino]-3-etil-pentanoil]-metil-amino]-4-(dimetilamino)-4-oxobutanoico
aa436	Fmoc-Pro(4-cPr)-MecVal(3-Me2)-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		ácido (3S)-4-(dimetilamino)-3-[[(2S)-3-etil-2-[[1-[[(6S)-5-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-5-azaspiro[2.4]heptan-6-carbonil]-metil-amino]-3,3-dimetil-ciclobutancarbonil]-metil-amino]pentanoil]-metil-amino]-4-oxobutanoico
aa437	Fmoc-Hyp(Et)-MecVal-MeGly(cPent)-MeAsp-pip		ácido (3S)-3-[[(2S)-2-ciclopentil-2-[[1-[[(2S,4R)-4-etoxi-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-carbonil]-metil-

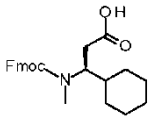
				amino]ciclobutancarbonil]-metil-amino]acetil]-metil-amino]-4-oxo-4-(1-piperidil)butanoico
	aa438	Fmoc-Hyp(Et)-MecVal-MeGly(cPent)-MeAsp-pyrro		ácido (3S)-3-[[(2S)-2-ciclopentil-2-[[1-[[(2S,4R)-4-etoxi-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-carbonil]-metil-amino]ciclobutancarbonil]-metil-amino]acetil]-metil-amino]-4-oxo-4-pirrolidin-1-il-butanoico
	aa439	Fmoc-MeCys(AcOH)-NMe2		ácido 2-[(2R)-3-(dimetilamino)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-3-oxo-propil]sulfanil-acético
	aa440	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp- MeNEt		ácido (3S)-3-[[(2S)-2-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acetil]-metil-amino]-4-[etil(metil)amino]-4-oxobutanoico
	aa441	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-NEt2		ácido (3S)-3-[[(2S)-2-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acetil]-metil-amino]-4-(dietilamino)-4-oxobutanoico

aa442	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp- MeNnPr		ácido (3S)-3-[[(2S)-2-ciclopentil-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]acetil]-metil-amino]-4-[metil(propil)amino]-4-oxobutanoico

[0529]

[Tabla 6]

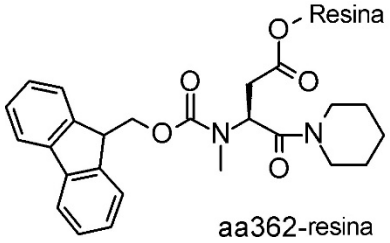
Compuesto N.º	Abreviatura	Fórmula estructural	Nombre
aa370	Fmoc-D-3-Abu-OH		ácido (3R)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)butanoico
aa371	Fmoc-D-3-MeAbu-OH		ácido (3R)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]butanoico
aa372	Fmoc-D-Pro-(C#CH2)-OH		ácido 2-[(2R)-1-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)pirrolidin-2-il]acético
aa423	Fmoc-MebAla(3S-cBu)-OH		ácido (3S)-3-ciclobutil-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico
aa424	Fmoc-MebAla(3R-Et)-OH		ácido (3R)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]pentanoico
aa425	Fmoc-D-MeVal-(C#CH2)-OH		ácido (3S)-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-metil-pentanoico

aa426	Fmoc-MebAla(3S-cHex)-OH		ácido (3S)-3-ciclohexil-3-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanoico

[0530]

Síntesis de resina

Síntesis del compuesto aa362-resina



aa362-resina

[0531]

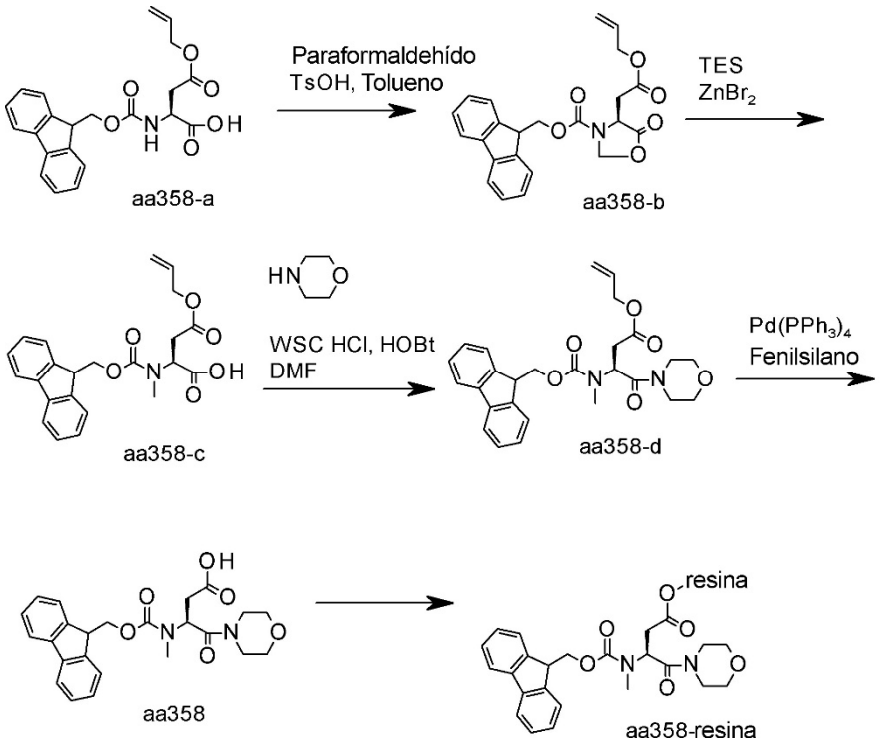
El compuesto aa362-resina se sintetizó mediante el método descrito en el documento WO2018/225864.

[0532]

En la presente, cuando se unen una resina y un compuesto, la porción de resina se puede indicar como "○" (círculo) o "resina". El grupo 2-clorotritilo puede omitirse. Además, para aclarar el punto de reacción del resto de resina, la estructura química de la porción de reacción se puede indicar en relación con "○" (círculo) o "resina". En la estructura anterior del compuesto aa362-resina, el grupo 2-clorotritilo de la resina está unido al ácido carboxílico de cadena lateral de MeAsp a través de un enlace éster.

[0533]

Síntesis del compuesto aa358-resina



[0534]

Fmoc-Asp(OAl)-OH (compuesto aa358-a, ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico, CAS N.º 146982-24- 3) (200 g, 506 mmol), ácido p-toluensulfónico (5,7 g, 0,05 eq) y paraformaldehído (45,6 g, 3 eq) se mezclaron con tolueno (2000 ml), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas. El solvente se eliminó por destilación de la solución de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo, y la mezcla se lavó dos veces con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo, 0/100 a 30/70) para obtener el compuesto aa358-b (9H-fluoren-9-ilmetil (4S)-5-oxo-4-(2-oxo-2-prop-2-enoxietil)-1,3-oxazolidina-3-carboxilato) (175 g, 85 %). El compuesto se mezcló con otro lote sintetizado de manera similar y se usó en la siguiente reacción.

LCMS (ESI) m/z = 408 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,407 min (condición analítica SMD método_20)

[0535]

Una solución mixta de DCM (1 L) del compuesto aa358-b (100 g, 245 mmol), bromuro de zinc ($ZnBr_2$) (110 g, 496 mmol) y TES (56 g, 481,6 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas en atmósfera de nitrógeno. Se mezclaron cuatro lotes de la misma escala de la solución de reacción, y el solvente se eliminó por destilación a

presión reducida. El residuo se disolvió en TBME y se extrajo 10 veces con solución amortiguadora de fosfato 0,5 M (pH = aproximadamente 7,5). Las capas acuosas se combinaron, se ajustaron a pH 2 con ácido clorhídrico 5 N y se extrajeron dos veces con acetato de isopropilo (IPAC). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se separó por destilación a presión reducida. Para eliminar el IPAC, se repitió 6 veces el procedimiento de agregar TBME al residuo resultante y eliminar por destilación el solvente a presión reducida, y así se obtuvo el compuesto aa358-c (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico) (270 g, 54 %).

LCMS (ESI) m/z = 410 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,956 min (condición analítica SMD método_05)

[0536]

Se disolvió WSCI·HCl (0,506 g, 2,64 mmol) en DMF (4,4 ml), luego se agregaron HOBt (0,356 g, 2,64 mmol), compuesto aa358-b (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico y Fmoc-MeAsp(OAl)-OH) (0,9 g, 2,2 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió morfolina (0,23 ml, 2,64 mmol) por goteo a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo (9 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N, agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio/agua (1/1) y salmuera saturada/agua (1/1) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto aa358-d como un producto bruto (522 mg, 50 %).

LCMS (ESI) m/z = 479 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,87 min (condición analítica SQDFA05)

[0537]

Se añadió tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (10,8 mg, 0,0093 mmol) a una solución del compuesto aa358-d (446 mg, 0,932 mmol) en DCM (1,86 ml); además, se añadió fenilsilano (0,081 ml, 0,653 mmol) por goteo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con TBME y se añadió una solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio. Se eliminó la capa orgánica, se añadió ácido fosfórico (548 mg) a la capa acuosa, y la mezcla se extrajo con TBME. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto aa358 (321 mg, 79 %).

LCMS (ESI) m/z = 439 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,69 min (condición analítica SQDFA05)

[0538]

La reacción para hacer que el aminoácido Fmoc sea soportado en una resina se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito en WO2013/100132 o WO2018/225864.

Se colocó resina de cloruro de 2-clorotritilo (1,60 mmol/g, malla 100 a 200, DVB al 1 %, 1 g, 1,6 mmol) y diclorometano deshidratado (13,3 ml) en un recipiente de reacción equipado con filtro y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de eliminar el diclorometano aplicando presión de nitrógeno, se obtuvo una solución mixta agregando metanol deshidratado (0,259 ml, 6,4 mmol) y DIPEA (0,671 ml, 3,84 mmol) a una solución de diclorometano deshidratado (13,3 ml) del compuesto aa358 (317 mg, 0,723 mmol) al recipiente de reacción y el recipiente de reacción se agitó durante 30 minutos. Después de eliminar la solución de reacción aplicando presión de nitrógeno, se agregó al recipiente de reacción una solución mixta que se obtuvo al agregar metanol deshidratado (1,99 ml) y DIPEA (0,671 ml) a diclorometano deshidratado (13,3 ml) y el recipiente de reacción se agitó durante 1 hora y 30 minutos. Después de eliminar la solución de reacción aplicando presión de nitrógeno, se añadió diclorometano al recipiente de reacción, el recipiente de reacción se agitó durante 5 minutos, y luego se eliminó la solución de reacción aplicando presión de nitrógeno. Esta operación de lavado de resina con diclorometano se repitió 2 veces más y la resina resultante se secó a presión reducida durante la noche para obtener el compuesto aa358-resina (1,22 g, 0,37 mmol/g).

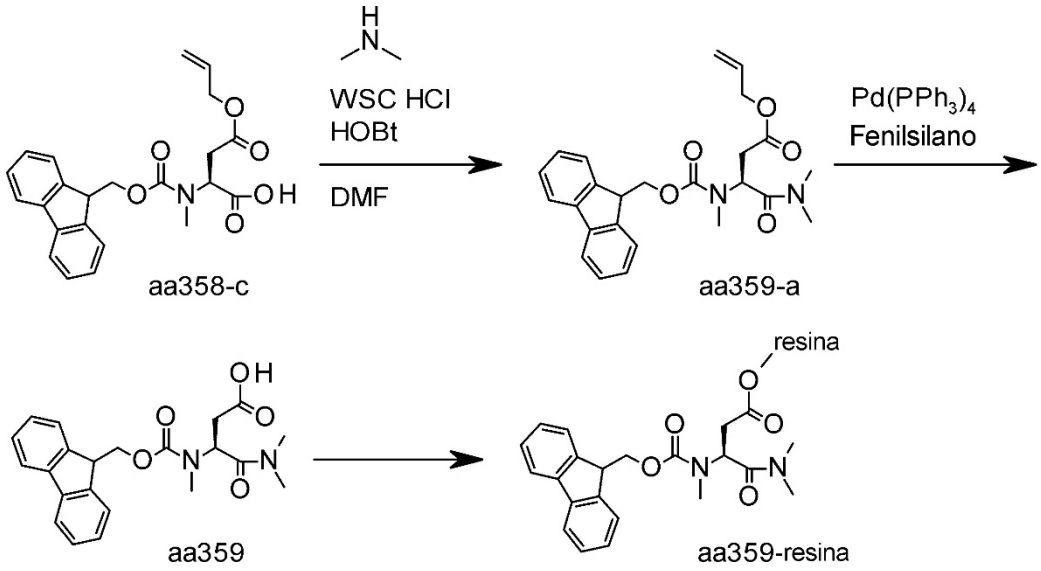
[0539]

La cantidad de aminoácido soportado en la resina se calculó de la siguiente manera. El Compuesto aa358-resina resultante (10,4 mg) se colocó en el recipiente de reacción, se añadió DMF (2 ml), y el recipiente de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se añadió DBU (40 µl) y el recipiente de reacción se agitó a 30 °C durante 30 minutos. Luego se agregó DMF (8 ml) a la mezcla de reacción y se diluyó 1 ml de la solución con DMF (11,5 ml). Se midió la absorbancia (294 nm) de la solución diluida resultante (medida con Shimadzu UV-1600PC [longitud de celda 1,0 cm]) y, por lo tanto, la cantidad soportada calculada del compuesto aa358-resina fue de 0,370 mmol/g.

También se utilizó en la síntesis de péptidos otro lote sintetizado de forma similar que tenía una cantidad soportada diferente.

[0540]

<u>Síntesis del compuesto aa359-resina</u>



[0541]

Usando el compuesto aa358-c (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico) (1,5 g, 3,66 mmol) como material de inicio, el compuesto aa359-a (1,47 g, 92 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358-d usando una solución THF (2 mol/l) de dimetilamina en lugar de morfolina.

LCMS (ESI) m/z = 437 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,88 min (condición analítica SQDFA05)

[0542]

Usando el compuesto aa359-a resultante (1,4 g, 3,21 mmol), se obtuvo el compuesto aa359 (1,30 g, cuant.) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358.

LCMS (ESI) m/z = 397 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,70 min (condición analítica SQDFA05)

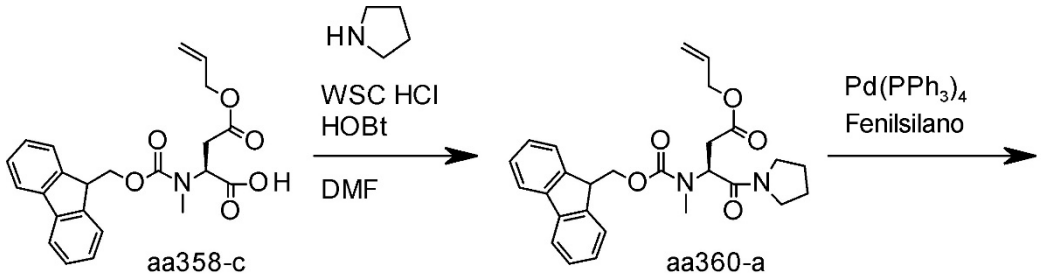
[0543]

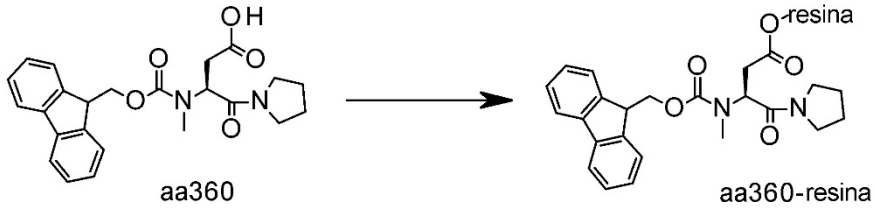
Usando el compuesto aa359 resultante (1,21 g, 3,05 mmol), se obtuvo el compuesto aa359-resina (4,45 g, cantidad soportada 0,318 mmol/g) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358-resina.

En el presente ejemplo, también se utilizó en la síntesis de péptidos otro lote sintetizado de forma similar que tenía una cantidad soportada diferente.

[0544]

<u>Síntesis del compuesto aa360-resina</u>





[0545]

Usando el compuesto aa358-c (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico) (30 g, 73,3 mmol) como material de inicio, el compuesto aa360-a (30,7 g, 91 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358-d usando pirrolidina en lugar de morfolina.

LCMS (ESI) m/z = 463 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,88 min (condición analítica SQDFA05)

[0546]

Usando el compuesto aa360-a resultante (30,7 g, 66,4 mmol), se obtuvo el compuesto aa360 (26,2 g, 93 %) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358.

LCMS (ESI) m/z = 423 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,71 min (condición analítica SQDFA05)

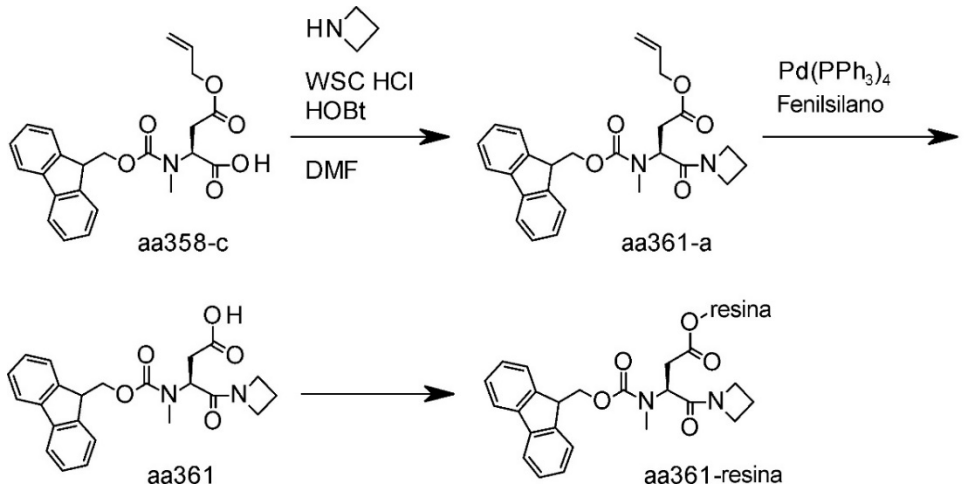
[0547]

Usando el compuesto aa360 resultante (24,6 g, 58,2 mmol), se obtuvo el compuesto aa360-resina de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358-resina (84,1 g, cantidad soportada 0,5216 mmol/g).

En el presente ejemplo, también se utilizó en la síntesis de péptidos otro lote sintetizado de forma similar que tenía una cantidad soportada diferente.

[0548]

<u>Síntesis del compuesto aa361-resina</u>



[0549]

Usando el compuesto aa358-c (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico) (1,5 g, 3,66 mmol) como material de inicio, el compuesto aa361-a (1,41 g, 86 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358-a usando azetidina en lugar de morfolina.

LCMS (ESI) m/z = 449 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,86 min (condición analítica SQDFA05)

[0550]

Usando el compuesto aa361-a resultante (1,4 g, 3,12 mmol), se obtuvo el compuesto aa361 (1,14 g, 89 %) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358.

LCMS (ESI) m/z = 409 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,69 min (condición analítica SQDFA05)

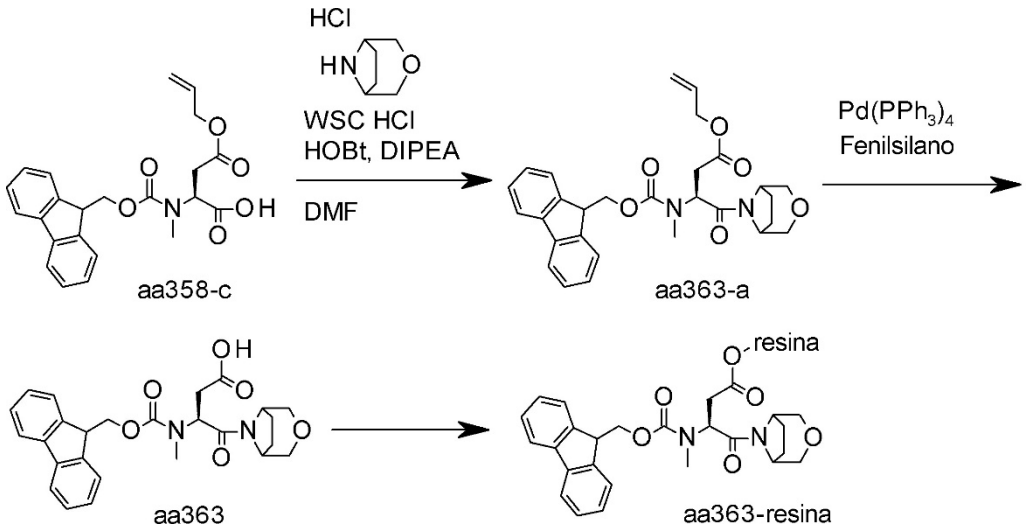
[0551]

Usando el compuesto aa361 resultante (1,05 g, 2,57 mmol), se obtuvo el compuesto aa361-resina (3,64 g, cantidad soportada 0,2984 mmol/g) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358-resina.

En el presente ejemplo, también se utilizó en la síntesis de péptidos otro lote sintetizado de forma similar que tenía una cantidad soportada diferente.

[0552]

<u>Síntesis del compuesto aa363-resina</u>



[0553]

Usando el compuesto aa358-c (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil (metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico) (5 g, 12,21 mmol) como material de inicio, el compuesto aa363-a (5,8 g, 94 %) se obtuvo de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358-d usando hidrocloruro de (1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octano y 1 eq. de DIPEA de acuerdo con amina, en lugar de morfolina.

LCMS (ESI) m/z = 505 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,87 min (condición analítica SQDFA05)

[0554]

Usando el compuesto aa363-a resultante (5,8 g, 11,49 mmol), se obtuvo el compuesto aa363 (5,1 g, 96 %) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358.

LCMS (ESI) m/z = 465 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,69 min (condición analítica SQDFA05)

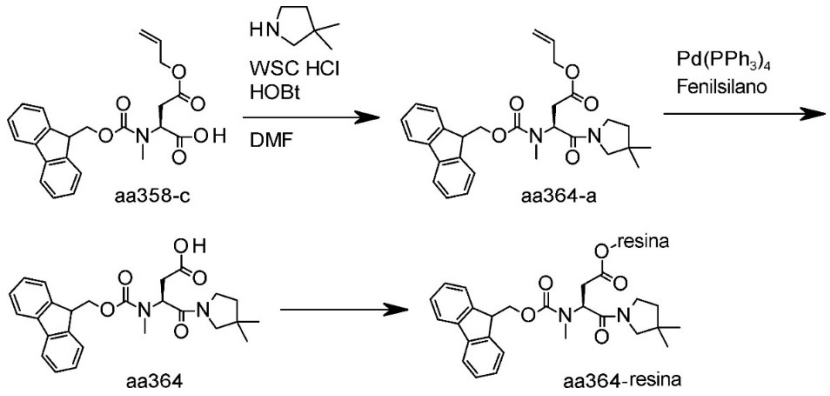
[0555]

Usando el compuesto aa363 resultante (5,1 g, 10,98 mmol), se obtuvo el compuesto aa363-resina (18,3 g, cantidad soportada 0,419 mmol/g) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358-resina.

En el presente ejemplo, también se utilizó en la síntesis de péptidos otro lote sintetizado de forma similar que tenía una cantidad soportada diferente.

[0556]

<u>Síntesis del compuesto aa364-resina</u>



[0557]

Usando el compuesto aa358-c (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico) (0,5 g, 1,221 mmol) como material de inicio, se obtuvo el compuesto aa364-a (359,6 mg, 60 %) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358-d usando 3,3-dimetilpirrolidina en lugar de morfolina.

LCMS (ESI) m/z = 491 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,98 min (condición analítica SQDFA05)

[0558]

Usando el compuesto aa364-a resultante (338 mg, 0,689 mmol), se obtuvo el compuesto aa364 (226,2 mg, 73 %) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358.

LCMS (ESI) m/z = 451 (M + H)+

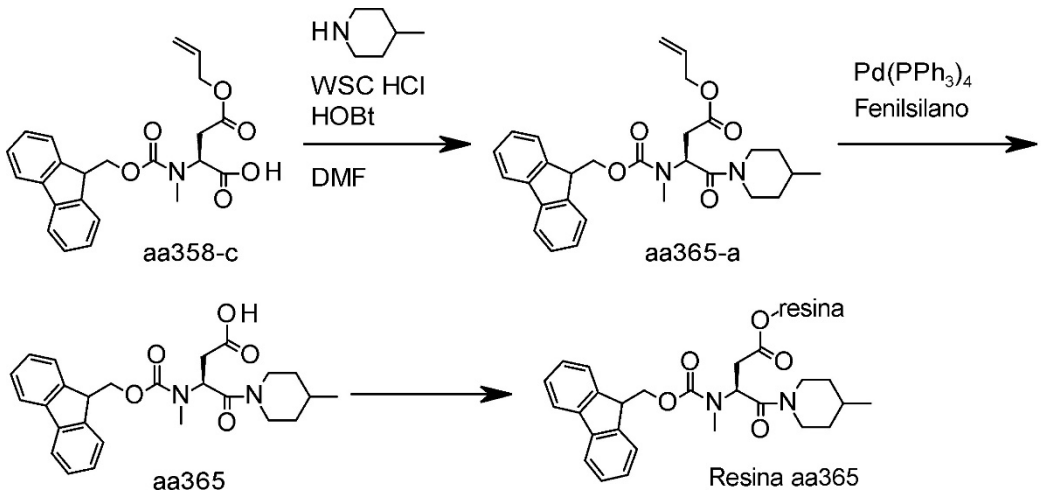
Tiempo de retención: 0,84 min (condición analítica SQDFA05)

[0559]

Usando el compuesto aa364 resultante (226 mg, 0,502 mmol), se obtuvo el compuesto aa364-resina (731 mg, cantidad soportada 0,455 mmol/g) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358-resina.

[0560]

<u>Síntesis del compuesto aa365-resina</u>



[0561]

Usando el compuesto aa358-c (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico) (0,9 g, 2,198 mmol) como material de inicio, se obtuvo un material en bruto del compuesto aa365-a de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358-d usando 4-metilpiperidina en lugar de morfolina. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (agua con acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %) y luego se disolvió en acetato de etilo al 20 %-hexano, luego se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto aa365-a (0,587 g, 54 %).

LCMS (ESI) m/z = 491 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,02 min (condición analítica SQDFA05)

[0562]

Usando el compuesto aa365-a resultante (535 mg, 1,09 mmol), se obtuvo el compuesto aa365 (376,6 mg, 77 %) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358.

LCMS (ESI) m/z = 451 (M + H)+

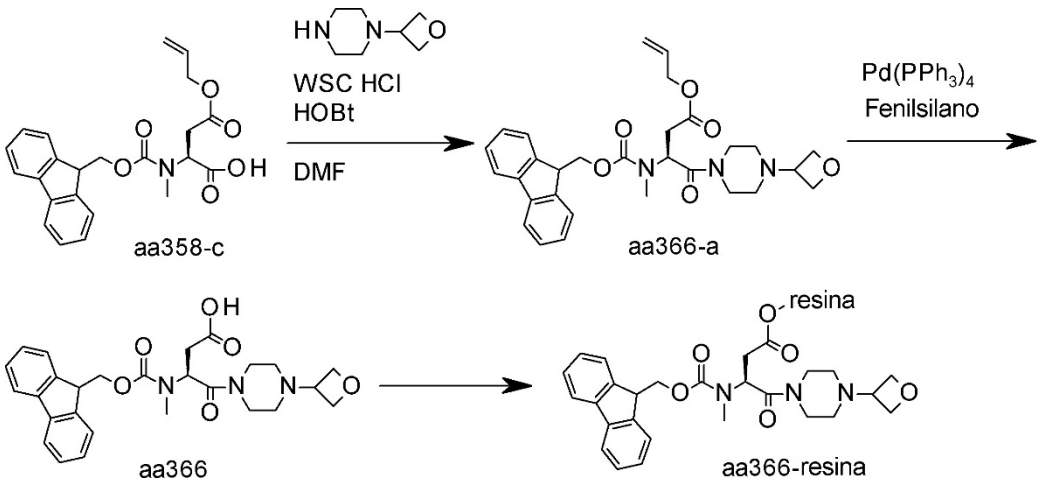
Tiempo de retención: 0,85 min (condición analítica SQDFA05)

[0563]

Usando el compuesto aa365 resultante (364 mg, 0,808 mmol), se obtuvo el compuesto aa365-resina (1,2 g, cantidad soportada 0,403 mmol/g) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358-resina.

[0564]

<u>Síntesis del compuesto aa366-resina</u>



[0565]

Usando el compuesto aa358-c (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico) (0,4 g, 0,977 mmol) como material de inicio, se obtuvo el compuesto aa366-a (466 mg, 89 %) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358-d usando 1-(oxetan-3-il)piperazina en lugar de morfolina.

LCMS (ESI) m/z = 534 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,64 min (condición analítica SQDFA05)

[0566]

Un producto bruto obtenido de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358 usando el compuesto aa366-a resultante (466 mg, 0,873 mmol) se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el compuesto aa366 (385 mg, 89 %).

LCMS (ESI) m/z = 494 (M + H)+

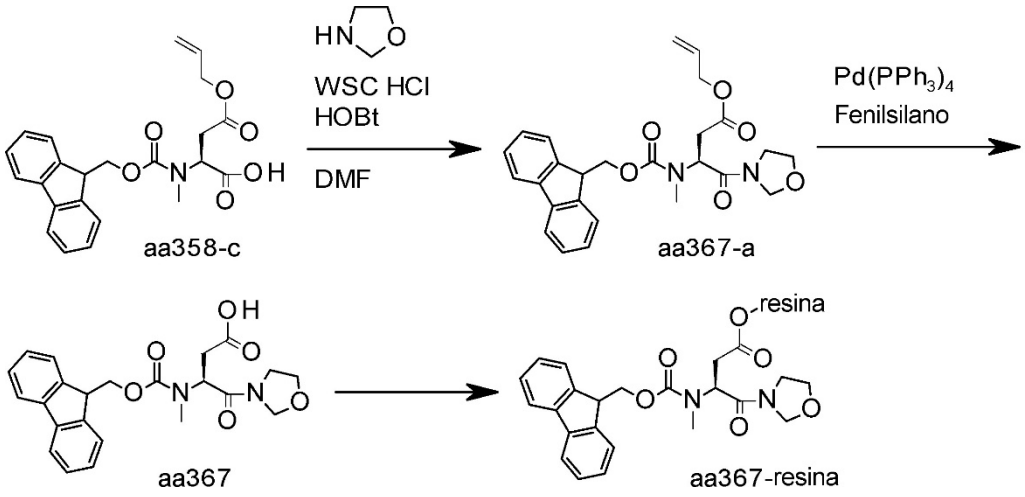
Tiempo de retención: 0,50 min (condición analítica SQDFA05)

[0567]

Usando el compuesto aa366 resultante (385 mg, 0,78 mmol), se obtuvo el compuesto aa366-resina (1,49 g, cantidad soportada 0,266 mmol/g) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358-resina.

[0568]

Síntesis del compuesto aa367-resina



[0569]

Usando el compuesto aa358-c (ácido (2S)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]-4-oxo-4-prop-2-enoxibutanoico) (725 mg, 1,77 mmol) como material de inicio, se obtuvo el compuesto aa367-a (164 mg, 20 %) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358-d.

LCMS (ESI) m/z = 465 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,86 min (condición analítica SQDFA05)

[0570]

Usando el compuesto aa367-a resultante (146,4 mg, 0,315 mmol), se obtuvo el compuesto aa367 (111 mg, 83 %) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358. También se añadió otro lote sintetizado de manera similar y se llevó a cabo la siguiente reacción.

LCMS (ESI) m/z = 425 (M + H)+

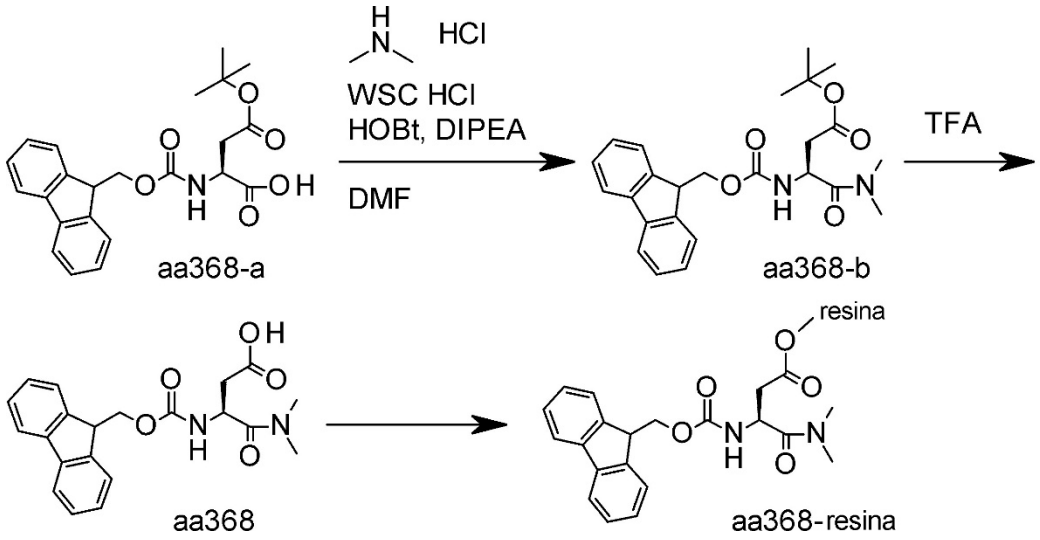
Tiempo de retención: 0,69 min (condición analítica SQDFA05)

[0571]

Usando el compuesto aa367 resultante (0,25 g, 0,589 mmol), se obtuvo el compuesto aa367-resina (1,06 g, cantidad soportada 0,283 mmol/g) de la misma manera que en la síntesis del compuesto aa358-resina.

[0572]

<u>Síntesis del compuesto aa368-resina</u>



[0573]

En atmósfera de nitrógeno, se añadieron sucesivamente a 0 °C hidrocloruro de dimetilamina (0,991 g, 12,15 mmol), WSCI·HCl (2,8 g, 14,58 mmol) y DIPEA (2,117 ml, 12,15 mmol) a una solución de DMF (24,3 ml) de Fmoc-Asp(OtBu)-OH (compuesto aa368-a), N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-L-aspartato de 4-*ter*-butilo, CAS N.º 71989-14-5) (5 g, 12,15 mmol) y monohidrato de HOBt (2,047 g, 13,37 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 50 minutos. Se añadieron acetato de etilo/hexano (1/1, 100 ml) y salmuera saturada/agua (1/1, 50 ml) a la solución de reacción y la fase orgánica se separó. La capa orgánica resultante se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto aa368-b (5,02 g, 94 %).

LCMS (ESI) m/z = 439 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,03 min (Condición analítica SQDAA05)

[0574]

La operación de añadir tolueno (150 ml) al compuesto aa368-b (5 g, 11,4 mmol) y eliminar el solvente por destilación a presión reducida se realizó tres veces. El residuo se disolvió en DCM (5,06 ml), se añadió TFA (10,13 ml, 137 mmol) por goteo, a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a 0° C, se añadió dietil éter (10,1 ml) y se añadió 8 N de solución acuosa de hidróxido de sodio (17,1 ml) por goteo. Además, se añadió una solución acuosa saturada de fosfato diácido de sodio (7,6 ml) y agua (5 ml). Esta solución se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica resultante se lavó con una solución acuosa saturada de fosfato diácido de sodio/agua (1/1), se secó sobre sulfato

de sodio anhidro, y luego el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto aa368. (2,63 g, 60 %).

El compuesto se usó en la reacción posterior sin purificación adicional.

LCMS (ESI) m/z = 383 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,80 min (Condición analítica SQDAA05)

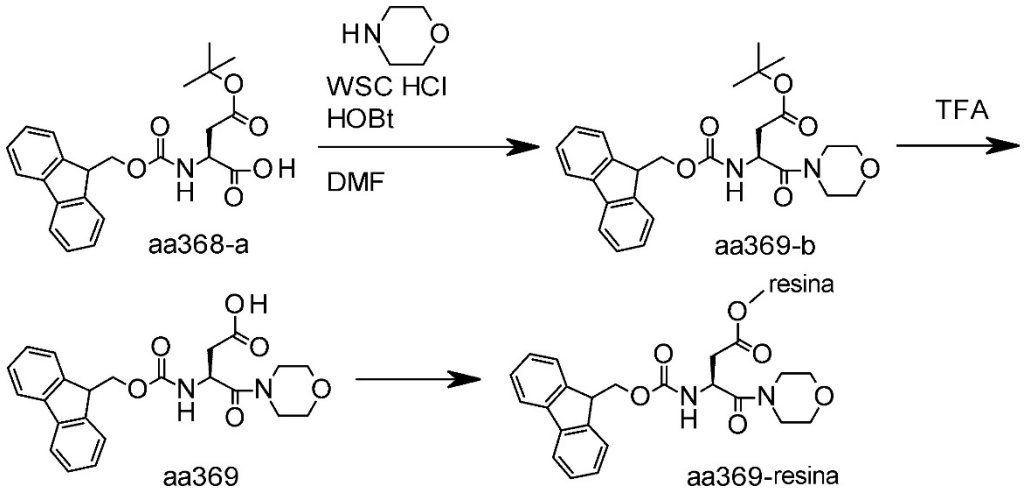
[0575]

Usando el compuesto aa368 resultante (2,367 g, 6,19 mmol), se obtuvo el compuesto aa368-resina (9,07 g, cantidad soportada 0,399 mmol/g) de la misma manera que la síntesis del compuesto aa358-resina.

En el presente ejemplo, también se utilizó en la síntesis de péptidos otro lote sintetizado de forma similar que tenía una cantidad soportada diferente.

[0576]

Síntesis del compuesto aa369-resina



[0577]

Usando el compuesto aa368-a (1 g, 2,43 mmol) como material de inicio, se obtuvo el compuesto aa369-b (713 mg, 61 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto aa368-b usando morfolina en lugar de hidrocloruro de dimetilamina y DIPEA.

LCMS (ESI) m/z = 481 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,88 min (Condición analítica SQDFA05)

[0578]

Usando el compuesto aa369-b resultante (400 mg, 0,832 mmol), se obtuvo el compuesto aa369 (353,4 mg, 100 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto aa368, con la condición de que se usara trietilamina en lugar de una solución acuosa de hidróxido de sodio 8 N para el tratamiento.

LCMS (ESI) m/z = 425 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,66 min (Condición analítica SQDFA05)

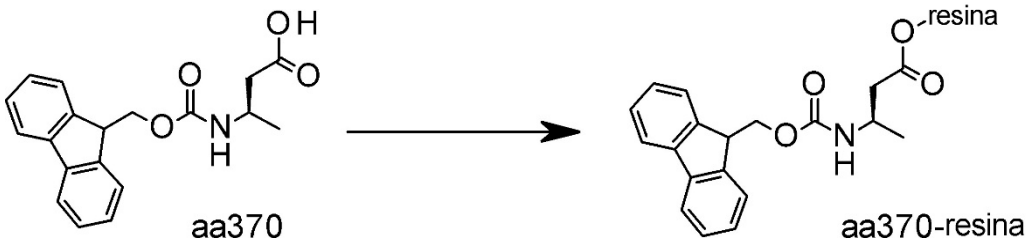
[0579]

Usando el compuesto aa369 resultante (326 mg, 0,768 mmol), se obtuvo el compuesto aa369-resina (1,21 g, cantidad soportada 0,415 mmol/g) de la misma manera que la síntesis del compuesto aa358-resina.

En el presente ejemplo, también se utilizó en la síntesis de péptidos otro lote sintetizado de forma similar que tenía una cantidad soportada diferente.

[0580]

Síntesis del compuesto aa370-resina



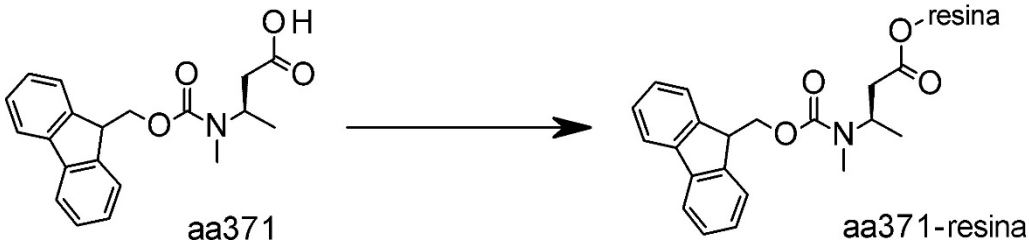
[0581]

Usando el compuesto aa370 (7,1 g, 21,82 mmol) y resina de cloruro de 2-clorotritilo (1,6 mmol/g, malla 100 a 200, DVB al 1 %, 27,25 g, 43,6 mmol) adquirida de un proveedor comercial, el compuesto aa370-resina (33,44 g, cantidad soportada 0,598 mmol/g) se obtuvo de la misma manera que la síntesis del compuesto aa358-resina.

En el presente ejemplo, también se utilizó en la síntesis de péptidos otro lote sintetizado de forma similar que tenía una cantidad soportada diferente.

[0582]

Síntesis del compuesto aa371-resina



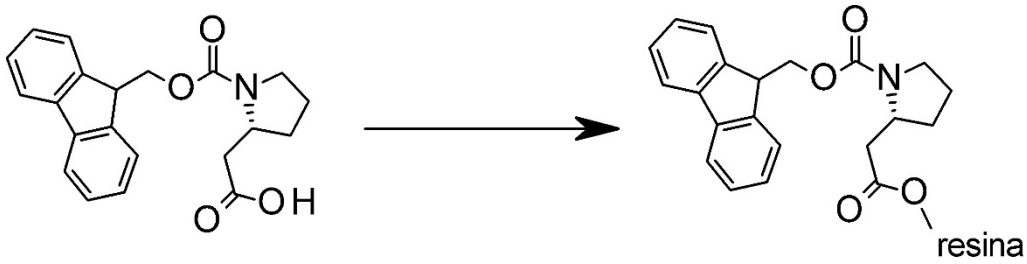
[0583]

Usando el compuesto aa371 (11,5 g, 33,9 mmol) y resina de cloruro de 2-clorotritilo (1,69 mmol/g, malla 100 a 200, DVB al 1 %, 50 g, 84,5 mmol) adquirida de un proveedor comercial, el compuesto aa371-resina (58,95 g, cantidad soportada 0,536 mmol/g) se obtuvo de la misma manera que la síntesis del compuesto aa358-resina.

En el presente ejemplo, también se utilizó en la síntesis de péptidos otro lote sintetizado de forma similar que tenía una cantidad soportada diferente.

[0584]

Síntesis del compuesto aa372-resina



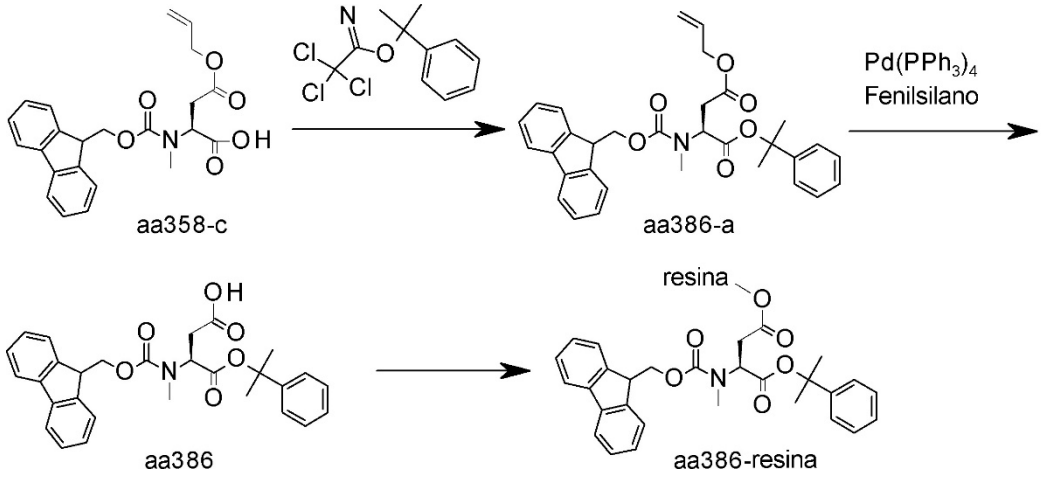
aa372 aa372-resina

[0585]

Usando el compuesto aa372 (1 g, 2,85 mmol) y resina de cloruro de 2-clorotritilo (1,6 mmol/g, malla 100 a 200, DVB al 1 %, 7 g, 21,39 mmol) adquirida de un proveedor comercial, el compuesto aa372-resina (7,19 g, cantidad soportada 0,377 mmol/g) se obtuvo de la misma manera que la síntesis del compuesto aa358-resina.

[0586]

Síntesis del compuesto aa386



[0587]

Se añadió una solución en DCM de 2,2,2-tricloroacetoimidato de 2-fenilpropan-2-ilo (2,74 g, 9,77 mmol) a una solución en DCM (15 ml) del compuesto aa358-c (2 g, 4,88 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se separó de la solución de reacción por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto aa386-a (2,10 g, 81 %).

LCMS (ESI) m/z = 550,3 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,76 min (Condición analítica SQDAA50)

[0588]

En atmósfera de nitrógeno, se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,046 g, 0,04 mmol) y fenilsilano (0,343 ml, 2,79 mmol) a una solución en DCM (15 ml) del compuesto aa386-a (2,1 g, 3,98 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con TBME y una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 5 %, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa para obtener el compuesto aa386 (1,67 g, 86 %).

LCMS (ESI) m/z = 510 (M+Na)+

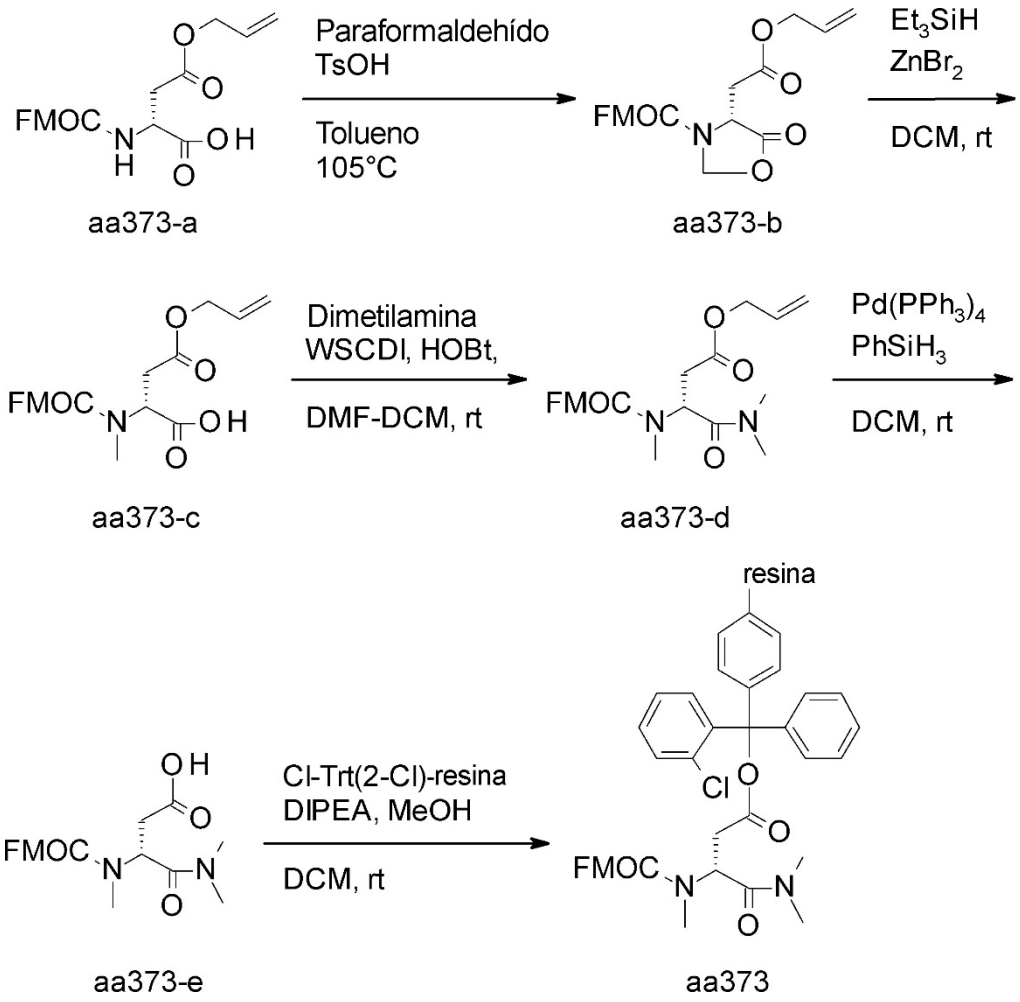
Tiempo de retención: 0,94 min (Condición analítica SQDFA05)

[0589]

Usando el compuesto aa386 resultante (1,17 g, 2,4 mmol), se obtuvo el compuesto aa386-resina (3,6 g, 0,377 mmol/g) de la misma manera que la síntesis del compuesto aa358-resina.

[0590]

Síntesis del compuesto aa373-resina



[0591]

En atmósfera de nitrógeno, una suspensión en tolueno (500 ml) de aa373-a (20 g, 50,58 mmol), paraformaldehído (4,56 g, 151,74 mmol) y ácido p-toluensulfónico (0,09 g, 0,5 mmol) se agitó a 105 °C durante 16 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en *ter*-butil metil éter, se lavó con una solución acuosa de carbonato de sodio y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener aa373-b (20 g, 90 %).

LCMS (ESI) m/z = 408 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,05 min (Condición analítica SMD método_02)

[0592]

En atmósfera de nitrógeno, se añadió bromuro de zinc (11,06 g, 49,09 mmol) a una solución en DCM (200 ml) de aa373-b (20 g, 49,09 mmol) y trietilsilano (11,42 g, 98,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas

y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en una solución acuosa de carbonato de potasio y se lavó dos veces con hexano. La fase acuosa se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico y luego se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener aa373-c (15 g, 93 %).

LCMS (ESI) m/z = 410 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,98 min (Condición analítica SMD método_02)

[0593]

Se añadió HOBt (5,7 g, 42,18 mmol) a una solución en DMF (110 ml)-DCM (32 ml) de aa373-c (15,7 g, 38,35 mmol) y luego se añadió WSCDI (8,82 g, 46,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se enfrió en un baño de hielo. Se añadió dimetilamina (1,90 g, 42,18 mmol) por goteo durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó mientras se enfriaba con hielo hasta que se completó la reacción y luego se añadió acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua, una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener aa373-d (13 g, 78 %).

LCMS (ESI) m/z = 437 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,86 min (Condición analítica SMD método_02)

[0594]

En atmósfera de nitrógeno, se añadió fenilsilano (0,343 ml, 2,72 mmol) por goteo a una solución de aa373-d (1,70 g, 3,88 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,045 g, 0,039 mmol) en DCM (7,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se diluyó con *ter*-butil metil éter (17 ml). Se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (17 ml) a la mezcla resultante para inactivar la reacción. La fase orgánica separada se extrajo con agua (8,5 ml) y se añadió DCM (17 ml) a la fase acuosa combinada. Se añadió ácido fosfórico (1,36 ml, 23,31 mmol) por goteo a la mezcla resultante. Después de separar la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con DCM (17 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (17 ml). Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener aa373 (1,31 g, 85 %).

LCMS (ESI) m/z = 397 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,71 min (Condición analítica SQDFA05)

[0595]

Se colocaron resina de cloruro de 2-clorotritilo (1,25 mmol/g, 5,3 g, 6,62 mmol) y DCM (37 ml) en un recipiente de reacción equipado con filtro (60 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después de eliminar el DCM aplicando presión de nitrógeno, se añadió la reacción una solución en DCM (37 ml) del compuesto aa373 (1,31 g, 3,31 mmol), DIPEA (2,77 ml, 15,9 mmol) y metanol (1,07 ml, 26,5 mmol) a un recipiente de reacción y el recipiente de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Después de eliminar la solución de reacción aplicando presión de nitrógeno, se añadió una solución de DIPEA (2,77 ml, 15,9 mmol) y metanol (7,5 ml, 185 mmol) en DCM (37 ml) al recipiente de reacción, y el recipiente de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después de eliminar la solución de reacción aplicando presión de nitrógeno, se añadió DCM (37 ml), se mezcló y luego se descargó aplicando presión de nitrógeno. Esta operación de lavado de resina usando DCM se repitió 5 veces en total y la resina resultante se secó a presión reducida durante la noche para obtener aa373-resina (6,07 g).

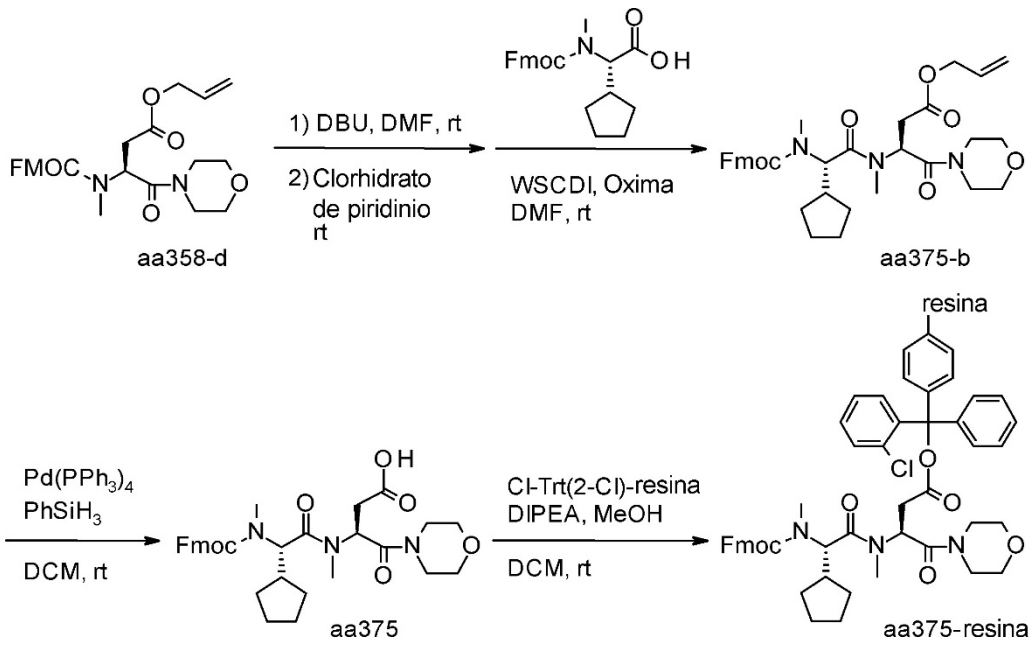
[0596]

La cantidad de aminoácido soportado en la resina se calculó de la siguiente forma.

El compuesto aa373-resina resultante (10 mg) se colocó en un recipiente de reacción, se añadió DMF (4 ml) y el recipiente de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se añadió DBU (40 µl) y el recipiente de reacción se agitó a 30 °C durante 15 minutos. Luego, se agregó DMF a la mezcla de reacción hasta 10 ml y 80 µl de esta solución se diluyeron con DMF para tener un volumen líquido de 1 ml. La solución diluida resultante se analizó por LC/MS (volumen de inyección: 5 µl), y la cantidad de aa373 admitida se calculó en 0,404 mmol/g a partir del valor del área UV del dibenzofulveno (294 nm: 4211,62; 304 nm: 3791,08). Usando una curva de calibración creada basado en los valores del área UV de dibenzofulveno a longitudes de onda de 294 nm y 304 nm en cada día de medición usando, como sustancia estándar, una solución mixta de Fmoc-Gly-OH (comprada a un proveedor comercial) que tiene una concentración conocida y DBU, el valor medio de las cantidades soportadas calculadas para cada longitud de onda se consideró como la cantidad de resina soportada.

[0597]

Síntesis del compuesto aa375-resina



[0598]

En atmósfera de nitrógeno, se añadió DBU (3,15 ml, 20,90 mmol) por goteo a una solución de aa358-d (10 g, 20,90 mmol) en DMF deshidratada (50 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió hidrocloruro de piridina (2,66 g, 22,99 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución de éster activo preparada por separado (como se describe a continuación) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y luego se añadió DIPEA (4,01 ml, 22,99 mmol) por goteo. Después de agitar la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 4 horas y 15 minutos, se añadieron acetato de etilo (100 ml), hexano (20 ml) y ácido clorhídrico 1 N (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo-hexano (5:1) (cantidad total de fase orgánica de alrededor de 300 ml); la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N (100 ml), agua (100 ml), una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml × 2) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice de fase normal (hexano/acetato de etilo). Este se disolvió en TBME (100 ml) y se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio (1 % p/v, 50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada/agua (1/1, 50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio, el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener aa375-b (9,98 g, 81 %).

[0599]

La solución de éster activo se preparó como de la siguiente forma.

En atmósfera de nitrógeno, se añadió DMF deshidratado (55 ml) a una mezcla de ácido (αS)-α-[[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]metilamino]ciclopentanacético (7,53 g, 19,85 mmol), WSCI· HCl (5,21 g, 27,2 mmol) y Oxyma (3,56 g, 25,08 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 40 minutos, y la mezcla de reacción resultante se usó como una solución de éster activo.

LCMS (ESI) m/z = 618 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,96 min (Condición analítica SQDFA05)

[0600]

En atmósfera de nitrógeno, se añadió DCM deshidratado (15 ml) a una mezcla de aa375-b (9,90 g, 16,03 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,185 g, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió fenilsilano (1,38 ml, 11,22 mmol) por goteo a la solución resultante. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos, se añadió TBME (100 ml) y luego se añadió lentamente, por goteo, una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (obtenida al diluir una solución acuosa saturada al doble) (100 ml) para inactivar la reacción. La mezcla resultante se extrajo dos veces con agua (cantidad total de fase acuosa de alrededor de 150 ml), luego se añadieron a la fase acuosa DCM (100 ml) y ácido fosfórico (5,6 ml). La mezcla resultante se extrajo dos veces con DCM (cantidad total de fase orgánica de alrededor de 200 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera (80 ml × 2) y se secó sobre sulfato de sodio, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida y el aa375 resultante (9,57 g, cuant.) se usó en la reacción posterior.

LCMS (ESI) m/z = 578 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,79 min (Condición analítica SQDFA05)

[0601]

Se colocaron resina de cloruro de 2-clorotritilo (1,36 mmol/g, 20,5 g, 15,07 mmol) y DCM (140 ml) en un recipiente de reacción equipado con filtro y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eliminar el DCM aplicando presión de nitrógeno, se añadió al recipiente de reacción una solución en DCM (140 ml) del compuesto aa375 (9,50 g, 16,45 mmol), metanol (5,32 ml, 132 mmol) y DIPEA (13,8 ml, 79 mmol) a un recipiente de reacción y el recipiente de reacción se agitó a 25 °C a 60 rpm durante 60 minutos. Después de retirar la solución de reacción aplicando presión de nitrógeno, se añadió al recipiente de reacción una solución de DCM (140 ml) de metanol (20 ml, 493 mmol) y DIPEA (13,8 ml, 79 mmol) y el recipiente de reacción se agitó a 25 °C a 60 rpm durante 60 minutos. Después de eliminar la solución de reacción aplicando presión de nitrógeno, se añadió DCM (140 ml), se mezcló y luego se descargó

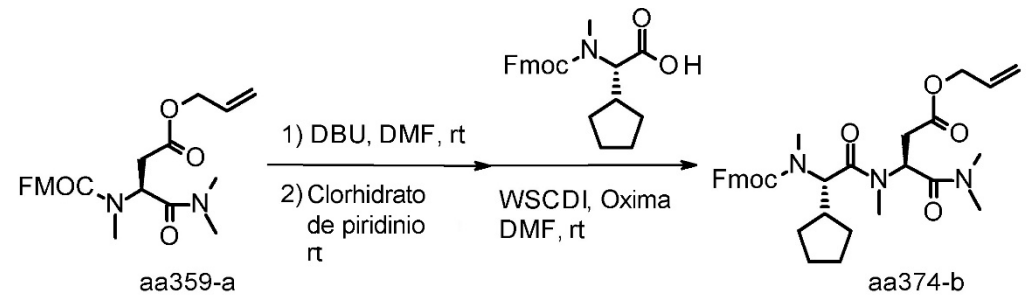
aplicando presión de nitrógeno. Esta operación de lavado de resina con DCM se repitió 5 veces en total y la resina resultante se secó a presión reducida durante 1 día para obtener aa375-resina (26,89 g).

[0602]

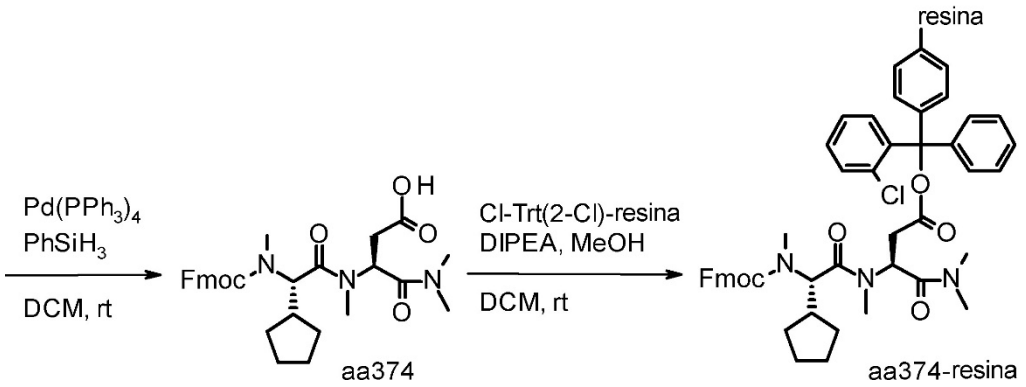
La cantidad de aminoácido soportado en la resina se calculó de la siguiente forma. El compuesto aa375-resina resultante (10 mg) se colocó en un recipiente de reacción, se añadió DMF (2 ml) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se añadió DBU (40 µl) y el recipiente de reacción se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Luego se agregó DMF (8 ml) a la mezcla de reacción y se diluyó 1 ml de esta solución con DMF (11,5 ml). Se midió la absorbancia (294 nm) de la solución diluida resultante (medida con Shimadzu UV-1600PC [longitud de celda 1,0 cm]) y, por tanto, se calculó que la cantidad de compuesto aa375 soportado era 0,415 mmol/g.

[0603]

Síntesis del compuesto aa374-resina



aa359-a aa374-b



aa374 aa374-resina

[0604]

Usando aa359-a como material de inicio, se obtuvo aa074-b (5,0 g, 43 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto aa0375-b.

LCMS (ESI) m/z = 576,5 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,02 min (Condición analítica SQDFA05)

[0605]

Usando el aa374-b resultante, aa074 (0,786 g, 92 %) se obtuvo en las mismas condiciones de reacción que la síntesis del compuesto aa375.

LCMS (ESI) m/z = 536 (M + H)+

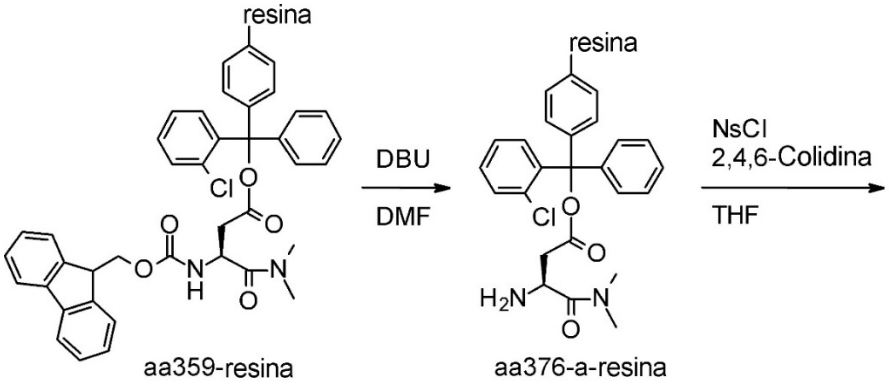
Tiempo de retención: 0,85 min (Condición analítica SQDFA05)

[0606]

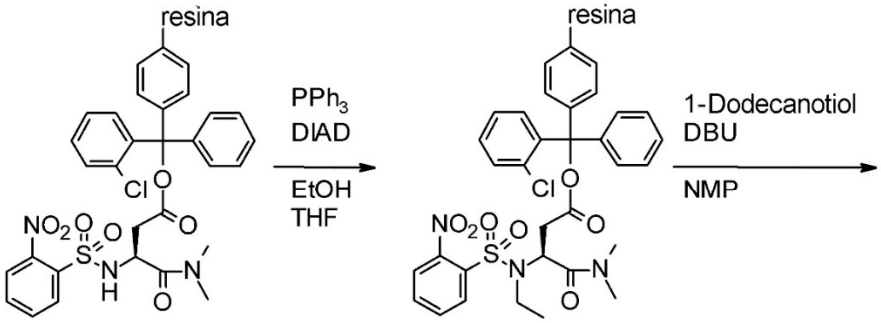
Usando el aa374 resultante, se obtuvo resina aa374 (2,72 g) en las mismas condiciones de reacción que la síntesis del compuesto aa375-resina. La cantidad soportada calculada de la misma manera que aa375-resina fue de 0,345 mmol/g.

[0607]

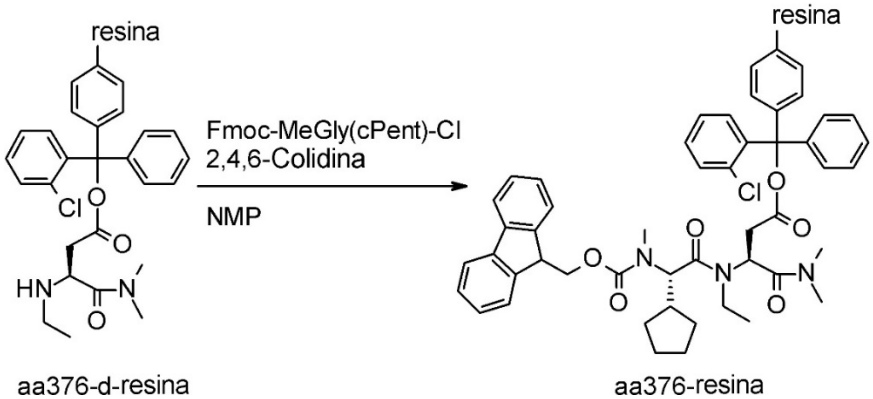
Síntesis del compuesto aa376-resina



aa359-resina aa376-a-resina



aa376-b-resina aa376-c-resina



aa376-d-resina aa376-resina

[0608]

El compuesto aa359-resina (10 g, 0,362 mmol/g, 3,62 mmol) y DCM (100 ml) se añadió a un recipiente de reacción equipado con filtro para hinchar la resina. Después de eliminar el DCM, la resina se lavó 4 veces con DMF (100 ml). Se añadió una solución en DMF de DBU (2 % v/v, 60 ml), la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente y luego se eliminó la solución de reacción. La resina se lavó 4 veces con NMP (100 ml) y se lavó con una solución en DCM (100 ml) de hidrocloruro de trietilamina (1,57 g, 11,4 mmol). La resina se lavó 4 veces con DCM (100 ml) y 4 veces con THF (100 ml) para obtener el compuesto aa376-a soportado en resina.

[0609]

Se le añadió una solución de cloruro de nosilo (3,66 g, 16,5 mmol) y 2,4,6-colidina (6,60 ml, 49,6 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego, la solución de reacción se eliminó y la resina se lavó 4 veces con THF (100 ml) y 4 veces con DCM (100 ml) para obtener el compuesto aa376-b soportado en resina. El aminoácido se escindió de la resina mediante TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad del compuesto aa376-b soportado en resina, y la estructura se verificó mediante LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 347 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,45 min (Condición analítica SQDFA05)

[0610]

A continuación, se pesaron 6 g de este compuesto 376-b-resina y se añadió DCM (60 ml) para hincharlo. Después de eliminar el DCM, la resina se lavó 3 veces con THF (42 ml). Se añadió una solución de DIAD (2,11 ml, 10,9 mmol) en THF (20 ml) a una solución de trifenilfosfina (2,85 g, 10,9 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se le añadió etanol (1,27 ml, 21,7 mmol) y la mezcla se dejó reposar durante 5 minutos. Esto se añadió a la resina, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se eliminó la solución de reacción. La resina se lavó 4 veces con THF (42 ml) y 4 veces con DCM (42 ml) para obtener el compuesto aa376-c soportado en resina. El aminoácido se escindió de la resina mediante TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad del compuesto aa376-c soportado en resina, y la estructura se verificó mediante LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 375 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,56 min (Condición analítica SQDFA05)

[0611]

Se añadió DCM (60 ml) para hinchar este compuesto aa376-c-resina. Después de eliminar el DCM, la resina se lavó 3 veces con NMP (42 ml). Se añadieron una solución

de DBU (1,64 ml, 10,9 mmol) en NMP y una solución de 1-dodecanotiol (4,93 ml, 21,7 mmol) en NMP (20 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. Luego, se eliminó la solución de reacción y se lavó la resina 4 veces con NMP (42 ml) y 4 veces con DCM (42 ml). Esta se lavó 8 veces con DMF (42 ml) y 4 veces con DCM (42 ml) para obtener el compuesto aa376-d soportado en resina. El aminoácido se escindió de la resina mediante TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad del compuesto aa376-d soportado en resina, y la estructura se verificó mediante LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 189 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,14 min (Condición analítica SQDFA05)

[0612]

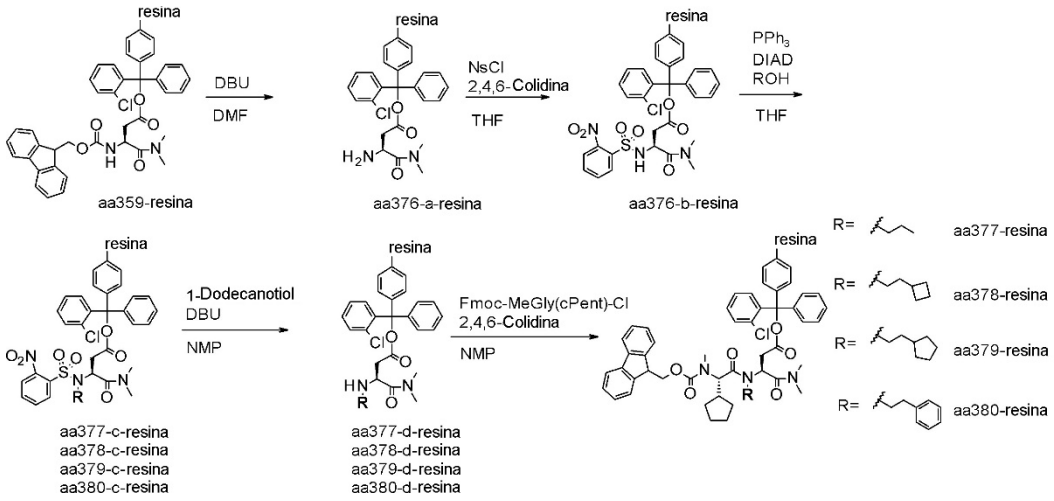
A continuación, se pesaron 5 g de este compuesto 376-d-resina y se añadió DCM (50 ml) para hincharlo. Después de eliminar el DCM, la resina se lavó 4 veces con NMP (50 ml). El compuesto aa330 (Fmoc-MeGly(cPent)-OH, 2,75 g, 7,24 mmol) se disolvió en DCM (72 ml), se le añadieron cloruro de tionilo (1,32 ml, 18,1 mmol) y DMF (0,056 ml, 0,724 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de eliminar el solvente por destilación a presión reducida, se añadieron NMP (70 ml) y 2,4,6-colidina (2,4 ml, 18,1 mmol). Esto se añadió a la resina y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1,5 horas. Luego, se eliminó la solución de reacción y se lavó la resina 4 veces con NMP (50 ml) y 4 veces con DCM (50 ml) para obtener el compuesto aa376 soportado en resina. El aminoácido se escindió de la resina mediante TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad del compuesto aa376 soportado en resina, y la estructura se verificó mediante LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 551 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,86 min (Condición analítica SQDFA05)

[0613]

<u>Síntesis de los compuestos aa377-resina, aa378-resina, aa379-resina y aa380-resina</u>



[0614]

En lugar de etanol, los alcoholes que se muestran en la tabla 7 a continuación se hicieron reaccionar con aa376-b-resina de la misma manera que con aa376-c-resina, y así se obtuvieron aa377-c a aa380-c soportados en resina. Utilizándolos, se obtuvieron aa377-d a aa380-d soportados en resina de la misma manera que aa376-d-resina. Utilizándolos, se sintetizaron aa377 a aa380 soportados en resina de la misma manera que aa376-resina. El aminoácido se escindió de la resina mediante TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad de los compuestos aa377 a aa380 soportados en resina, y la estructura se verificó mediante LC/MS.

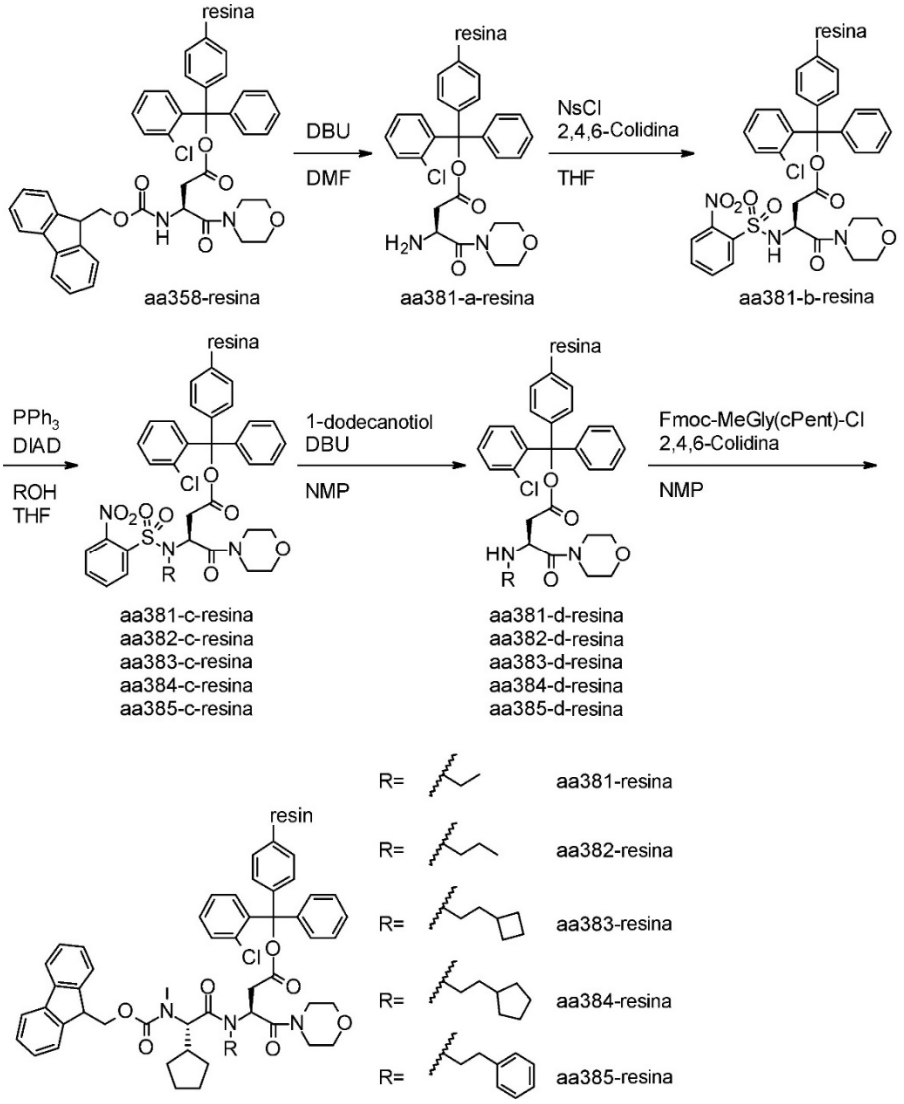
[0615]

[Tabla 7]

Producto previsto	Alcohol	LCMS (ESI) m/z (M+H)+	Tiempo de retención (condición analítica SQDFA05)
Compuesto aa377-resina	1-propanol	565	0,92 min
Compuesto aa378-resina	2-ciclobutiletanol	605	1,03 min
Compuesto aa379-resina	2-ciclopentiletanol	619	1,07 min
Compuesto aa380-resina	2-feniletanol	627	1,01 min

[0616]

Síntesis de los Compuestos aa381-resina, aa382-resina, aa383-resina, aa384-resina y aa385-resina



[0617]

Usando aa358-resina en lugar de aa359-resina, se obtuvo aa381-a soportado en resina de la misma manera que aa376-a-resina. Usando este compuesto, se obtuvo aa381-b soportado en resina de la misma manera que aa376-b-resina. Usando este compuesto, se obtuvieron aa381-c a aa385-c soportados en resina de la misma manera que aa376-c-resina o usando los alcoholes mostrados en la tabla 8 a continuación para reaccionar con el compuesto en lugar de etanol. Usando estos compuestos, se obtuvieron aa381-d a aa385-d soportados en resina de la misma manera que aa376-d-resina. Usando estos compuestos, se sintetizaron aa381 a aa385 soportados en resina de la misma manera que aa376-resina. El aminoácido se escindió de la resina mediante TFE/DCM

(1/1) usando una pequeña cantidad de los compuestos aa381 a aa385 soportados en resina, y la estructura se verificó mediante LC/MS.

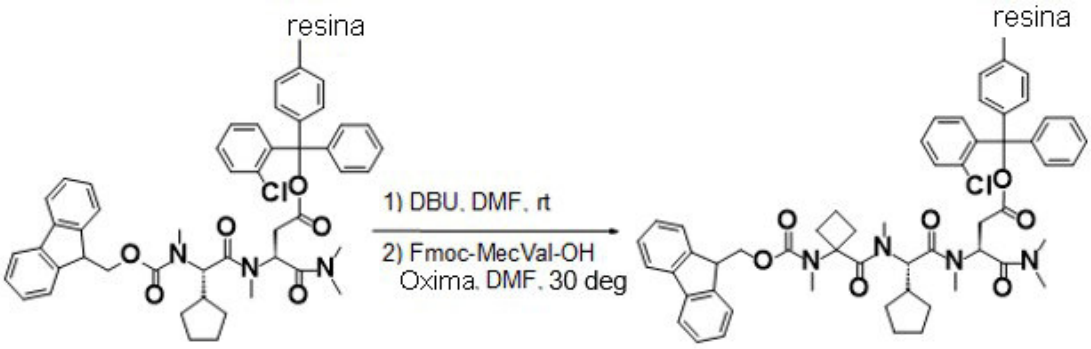
[0618]

[Tabla 8]

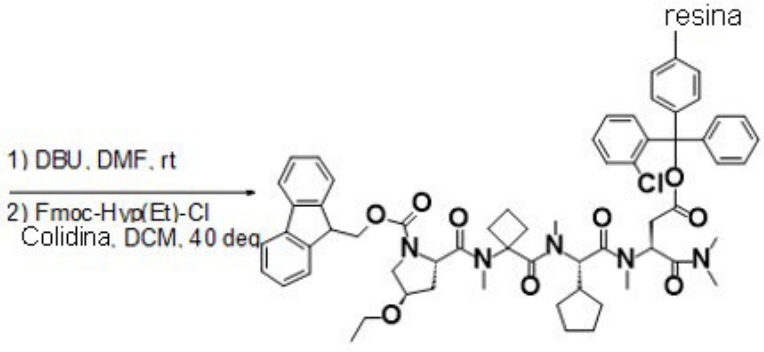
Producto previsto	Alcohol	LCMS(ESI) m/z (M+H)+	Tiempo de retención (condición analítica SQDFA05)
Compuesto aa381-resina	etanol	593	0,85
Compuesto aa382-resina	1-propanol	607	0,91
Compuesto aa383-resina	2-ciclobutiletanol	647	1,02
Compuesto aa384-resina	2-ciclopentiletanol	661	1,06
Compuesto aa385-resina	2-feniletanol	669	1,00

[0619]

Síntesis del compuesto aa427-resina



aa374-resina aa427-a-resina



aa427-resina

[0620]

Se colocó aa374-resina (0,420 mmol/g, 10 g) en un recipiente de reacción equipado con filtro, se añadió diclorometano (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos para hinchar la resina. Después de eliminar el diclorometano con un filtro, la resina se lavó 4 veces con DMF (100 ml). Posteriormente, una solución DBU/DMF al 2 % (solución de-Fmoc: 60 ml) a la resina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos para llevar a cabo una reacción de eliminación de Fmoc. Después de eliminar la solución de Fmoc, la resina se lavó 6 veces con DMF (100 ml). Se llevó a cabo una reacción de elongación Fmoc-MecVal-OH (compuesto aa421) en la resina resultante. La reacción de elongación se llevó a cabo añadiendo una solución obtenida al mezclar DIC (2,63 ml, 16,8 mmol) con una solución de Fmoc-MecVal-OH (compuesto aa421, 2,95 g, 8,40 mmol) y oxima (597 mg, 4,20 mmol) en DMF (40 ml) a la resina y agitando la mezcla a 30 °C durante 86 horas. Después de eliminar la fase líquida de la reacción de elongación con un filtro, la resina se lavó 6 veces con DMF (100 ml) y 6 veces con diclorometano (100 ml) y se secó para obtener aa427-a-resina.

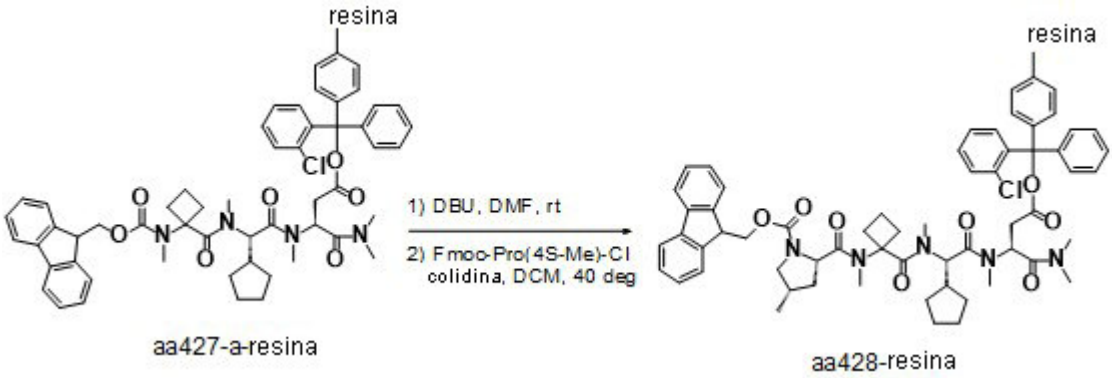
[0621]

Se añadió diclorometano (100 ml) a aa427-a-resina resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos para hinchar la resina. Después de eliminar el diclorometano con un filtro, la resina se lavó 4 veces con DMF (100 ml). Posteriormente, una solución DBU/DMF al 2 % (solución de-Fmoc: 60 ml) a la resina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos para llevar a cabo una reacción de eliminación de Fmoc. Después de eliminar la solución de Fmoc, la resina se lavó 6 veces con DMF (100 ml) y 6 veces con diclorometano (100 ml). Se llevó a cabo una reacción de elongación Fmoc-Hyp(Et)-OH (compuesto aa086) en la resina resultante. La reacción de elongación se llevó a cabo, en primer lugar, añadiendo cloruro de tionilo (3,07 ml, 42,0 mmol) y DMF (0,131 ml, 1,68 mmol) a una solución de Fmoc-Hyp(Et)-OH (compuesto aa086, 6,41 g, 16,8 mmol) en DCM (84 ml) y agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. El solvente y el cloruro de tionilo se eliminaron por destilación a presión reducida para obtener un cloruro de acilo de Fmoc-Hyp(Et)-OH. Este cloruro de acilo se disolvió en DCM (100 ml) y se mezcló con colidina (5,59 ml, 42,0 mmol); la solución resultante se añadió a la resina y la mezcla se agitó a 40 °C durante 13 horas. Después de eliminar la fase líquida de la reacción de elongación con un filtro, la resina se lavó 6 veces con DMF (100 ml) y 6 veces con diclorometano (100 ml) y se secó para obtener aa427-resina. El aminoácido

se escindió de la resina mediante TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad de compuesto aa427 soportado en resina, y la estructura se verificó mediante LC/MS.
LCMS (ESI) m/z = 789 (M + H)+
Tiempo de retención: 0,84 min (Condición analítica SQDFA05)

[0622]

Síntesis del compuesto aa428-resina



aa427-a-resina

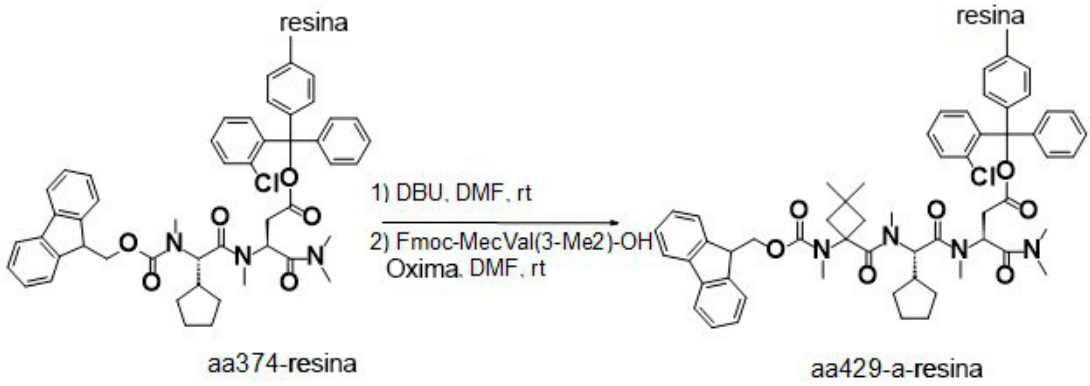
aa428-resina

[0623]

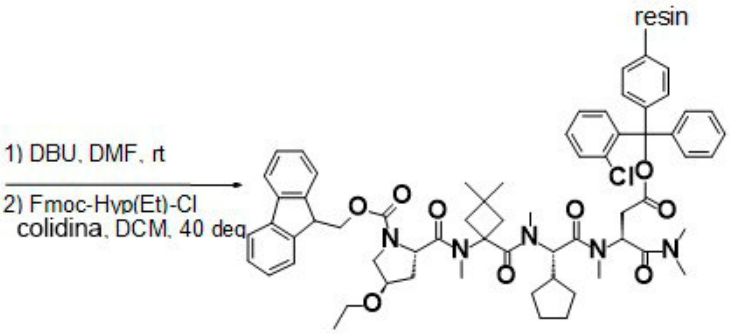
Usando aa427-a-resina, se obtuvo aa428-resina de la misma manera que el compuesto aa427-resina, excepto por el uso de Fmoc-Pro(4S-Me)-OH (compuesto aa239) en lugar de Fmoc-Hyp(Et)-OH. El aminoácido se escindió de la resina mediante TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad de compuesto aa428 soportado en resina, y la estructura se verificó mediante LC/MS.
LCMS (ESI) m/z = 759 (M + H)+
Tiempo de retención: 0,85 min (Condición analítica SQDFA05)

[0624]

Síntesis del compuesto aa429-resina



aa374-resina aa429-a-resina



aa429-resina

[0625]

Usando aa374-resina, se obtuvo aa429-a-resina de la misma manera que el compuesto aa427-a, excepto por el uso de Fmoc-MecVal(3-Me2)-OH (compuesto aa420) en lugar de Fmoc-MecVal-OH.

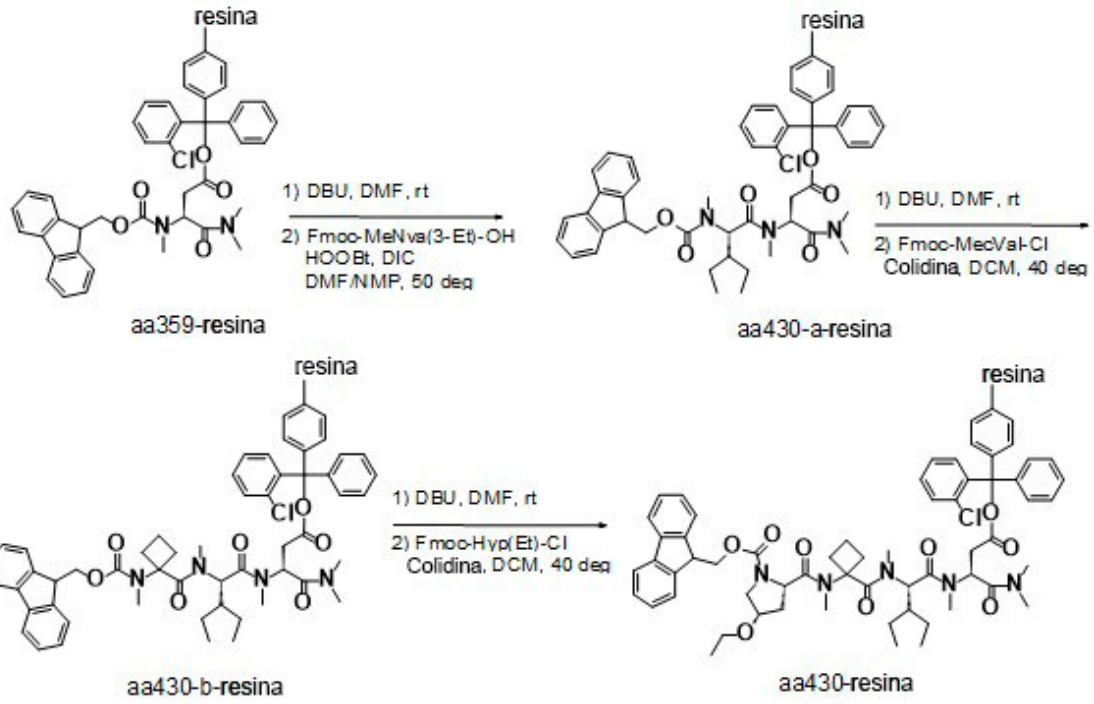
Usando aa429-a-resina resultante, se obtuvo aa429-resina de la misma manera que el compuesto aa427-resina. El aminoácido se escindió de la resina mediante TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad de compuesto aa429 soportado en resina, y la estructura se verificó mediante LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 817 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,94 min (Condición analítica SQDFA05)

[0626]

<u>Síntesis del compuesto aa430-resina</u>



[0627]

Se colocó aa359-resina (0,320 mmol/g, 5 g) en un recipiente de reacción equipado con filtro, se añadió diclorometano (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos para hinchar la resina. Después de eliminar el diclorometano con un filtro, la resina se lavó 4 veces con DMF (50 ml). Posteriormente, una solución DBU/DMF al 2 % (solución de-Fmoc: 30 ml) se agregó a la resina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos para llevar a cabo una reacción de eliminación de Fmoc. Después de eliminar la solución de Fmoc, la resina se lavó 6 veces con DMF (50 ml). Se llevó a cabo una reacción de elongación Fmoc-MeNva(3-Et)-OH (compuesto aa331) en la resina resultante. La reacción de elongación se llevó a cabo añadiendo a la resina una solución obtenida mezclando una solución de Fmoc-MeNva(3-Et)-OH (compuesto aa331, 2,44 g, 6,40 mmol) y HOOBt (653 mg, 4,00 mmol) en NMP (15 ml) con una solución de DIC (1,50 ml, 9,60 mmol) en DMF (15 ml), agitando la mezcla a 50 °C por 14 horas, eliminando la fase líquida de la reacción de elongación con un filtro, agregando nuevamente a la resina una solución obtenida mezclando una solución de Fmoc-MeNva(3-Et)-OH (compuesto aa331, 2,44 g, 6,40 mmol) y HOOBt (653 mg, 4,00 mmol) en NMP (15 ml) con una solución de DIC (1,50 ml, 9,60 mmol) en DMF (15 ml) y agitando la mezcla a 50 °C durante 14 horas. Después de eliminar la fase líquida de la reacción de elongación con un filtro, la resina se lavó 4 veces con DMF (100 ml) y 4 veces con diclorometano (100 ml) y se secó para obtener aa430-a-resina.

[0628]

Usando aa430-a-resina resultante, se obtuvo aa430-b-resina de la misma manera que el compuesto aa427-resina, excepto por el uso de Fmoc-MecVal-OH en lugar de Fmoc-Hyp(Et)-OH.

[0629]

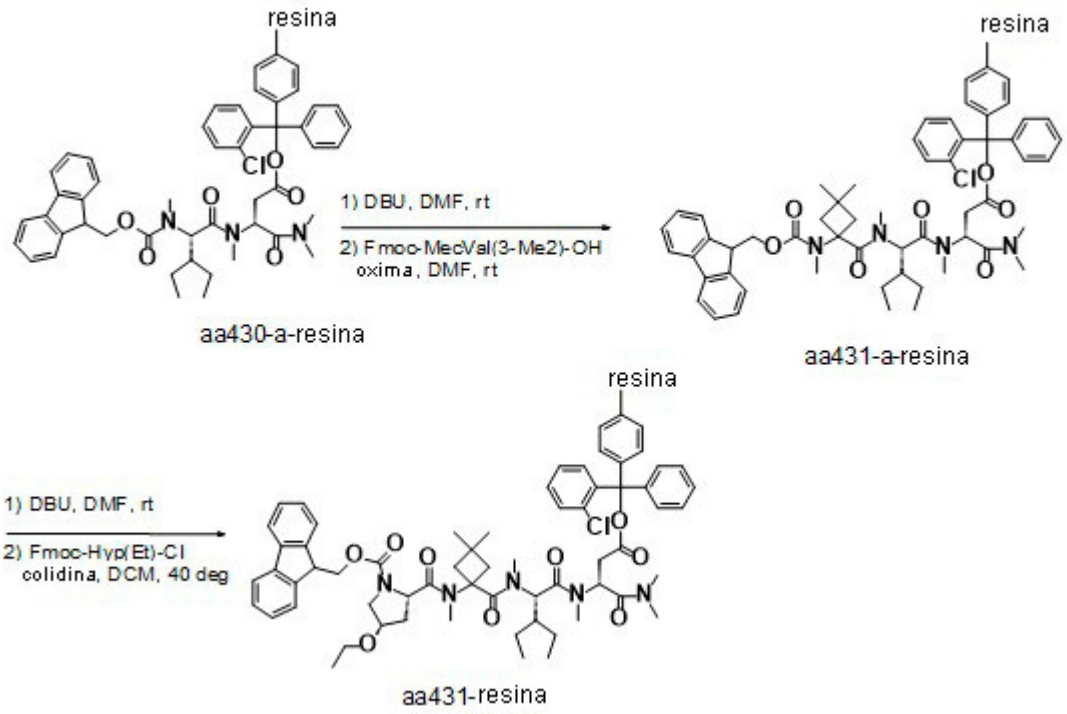
Usando aa430-b-resina resultante, se obtuvo aa430-resina de la misma manera que el compuesto aa427-resina. El aminoácido se escindió de la resina mediante TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad de compuesto aa430 soportado en resina, y la estructura se verificó mediante LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 791 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,88 min (Condición analítica SQDFA05)

[0630]

<u>Síntesis del compuesto aa431-resina</u>



[0631]

Usando aa430-a-resina, se obtuvo aa431-a-resina de la misma manera que el compuesto aa427-a, excepto por el uso de Fmoc-MecVal(3-Me2)-OH (compuesto aa420) en lugar de Fmoc-MecVal-OH.

[0632]

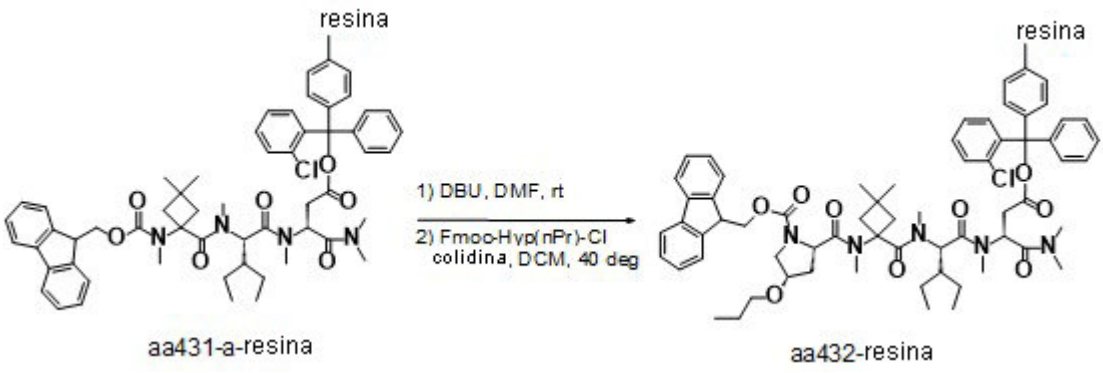
Usando aa431-a-resina resultante, se obtuvo aa431-resina de la misma manera que el compuesto aa427-resina. El aminoácido se escindió de la resina mediante TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad de compuesto aa431 soportado en resina, y la estructura se verificó mediante LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 819 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,98 min (Condición analítica SQDFA05)

[0633]

Síntesis del compuesto aa432-resina



aa431-a-resina aa432-resina

[0634]

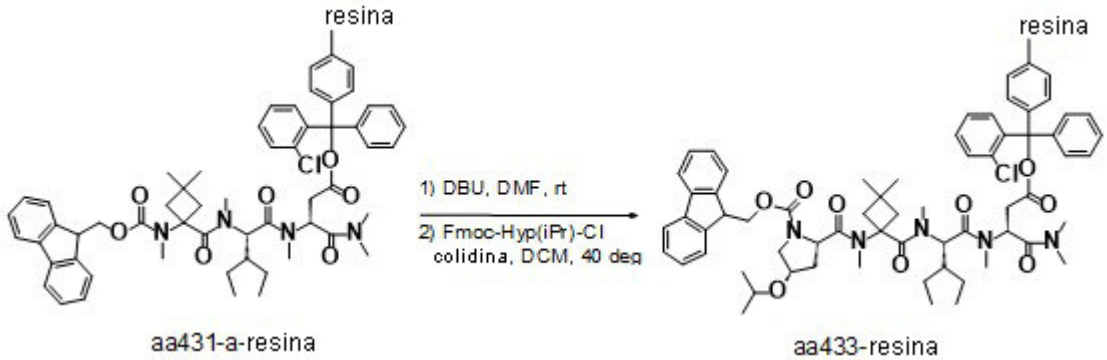
Usando aa431-a-resina, se obtuvo aa432-resina de la misma manera que el compuesto aa427-resina, excepto por el uso de Fmoc-Hyp(nPr)-OH (compuesto aa246) en lugar de Fmoc-Hyp(Et)-OH. El aminoácido se escindió de la resina mediante TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad de compuesto aa432 soportado en resina, y la estructura se verificó mediante LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 833 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,03 min (Condición analítica SQDFA05)

[0635]

Síntesis del compuesto aa433-resina



aa431-a-resina aa433-resina

[0636]

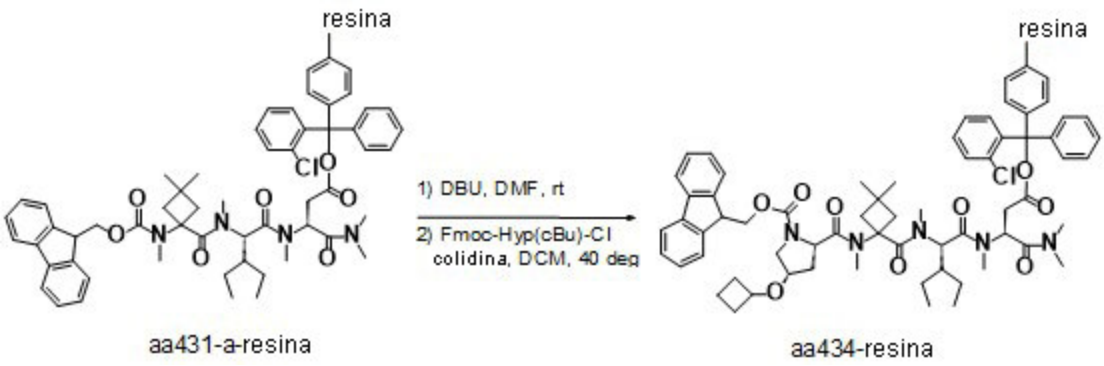
Usando aa431-a-resina, se obtuvo resina aa433 de la misma manera que el compuesto aa427-resina, excepto por el uso de Fmoc-Hyp(iPr)-OH (compuesto aa416) en lugar de Fmoc-Hyp(Et)-OH. El aminoácido se escindió de la resina mediante TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad de compuesto aa433 soportado en resina, y la estructura se verificó mediante LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 833 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,01 min (Condición analítica SQDFA05)

[0637]

Síntesis del compuesto aa434-resina



aa431-a-resina aa434-resina

[0638]

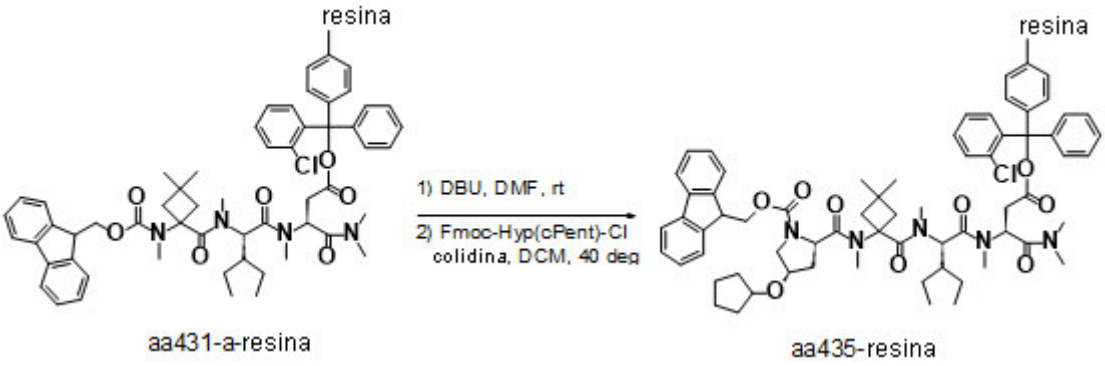
Usando aa431-a-resina, se obtuvo aa434-resina de la misma manera que el compuesto aa427-resina, excepto por el uso de Fmoc-Hyp(cBu)-OH (compuesto aa415) en lugar de Fmoc-Hyp(Et)-OH. El aminoácido se escindió de la resina mediante TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad de compuesto aa434 soportado en resina, y la estructura se verificó mediante LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 845 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,04 min (Condición analítica SQDFA05)

[0639]

Síntesis del compuesto aa435-resina



aa431-a-resina aa435-resina

[0640]

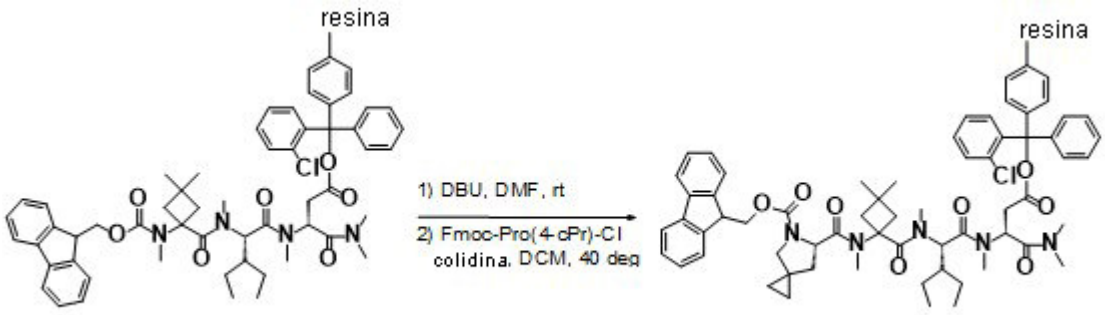
Usando aa431-a-resina, se obtuvo aa435-resina de la misma manera que el compuesto aa427-resina, excepto por el uso de Fmoc-Hyp(cPent)-OH (compuesto aa414) en lugar de Fmoc-Hyp(Et)-OH. El aminoácido se escindió de la resina mediante TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad de compuesto aa435 soportado en resina, y la estructura se verificó mediante LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 859 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,08 min (Condición analítica SQDFA05)

[0641]

Síntesis del compuesto aa436-resina



aa431-a-resina aa436-resina

[0642]

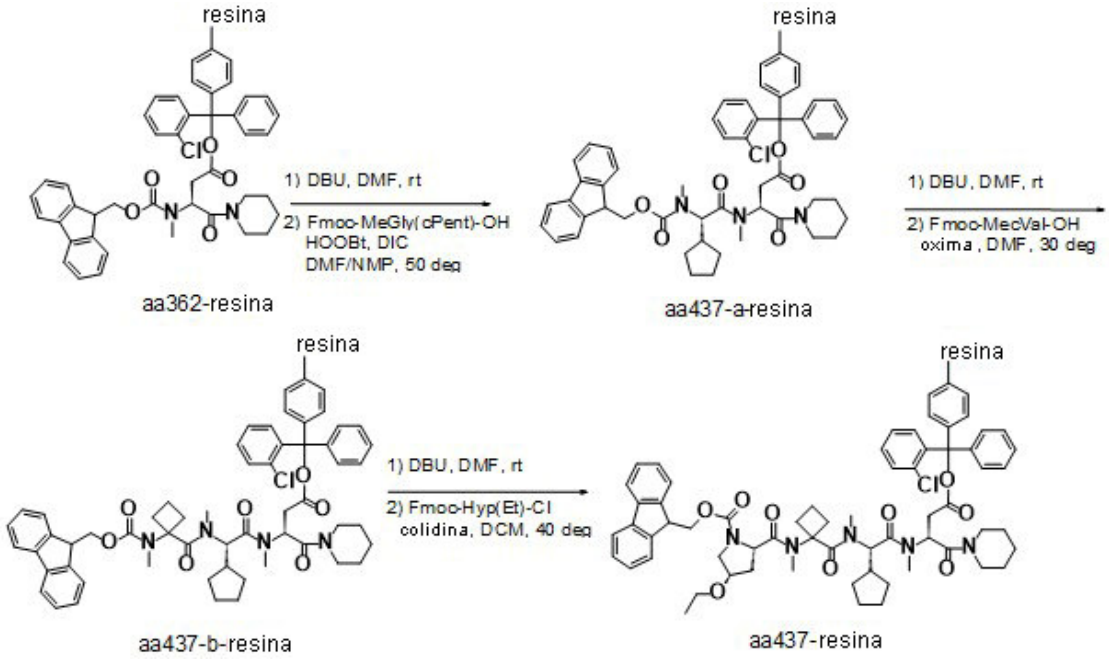
Usando aa431-a-resina, se obtuvo resina aa436 de la misma manera que el compuesto aa427-resina, excepto por el uso de Fmoc-Pro(4-cPr)-OH (compuesto aa278) en lugar de Fmoc-Hyp(Et)-OH. El aminoácido se escindió de la resina mediante TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad de compuesto aa436 soportado en resina, y la estructura se verificó mediante LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 801 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,99 min (Condición analítica SQDFA05)

[0643]

Síntesis del compuesto aa437-resina



aa362-resina aa437-a-resina

aa437-b-resina aa437-resina

[0644]

Usando aa362-resina como material de inicio, se obtuvo aa437-a-resina de la misma manera que el compuesto aa430-a-resina, excepto por el uso de Fmoc-MeGly(cPent)-OH (compuesto aa330) en lugar de Fmoc-MeNva(3-Et)-OH.

[0645]

Usando aa437-a-resina resultante, se obtuvo aa437-resina de la misma manera que el compuesto aa427-a-resina.

[0646]

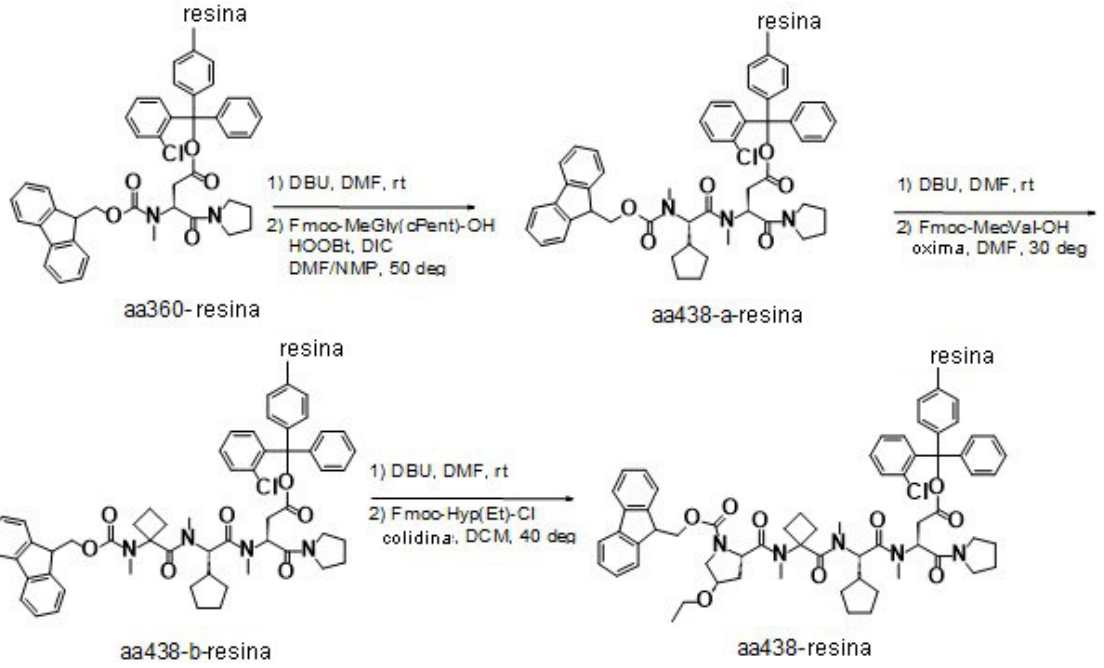
Usando aa437-b-resina resultante, se obtuvo aa437-resina de la misma manera que el compuesto aa427-resina. El aminoácido se escindió de la resina mediante TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad de compuesto aa437 soportado en resina, y la estructura se verificó mediante LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 829 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,93 min (Condición analítica SQDFA05)

[0647]

Síntesis del compuesto aa438-resina



[0648]

Usando aa360-resina como material de inicio, se obtuvo aa438-a-resina de la misma manera que el compuesto aa430-a-resina, excepto por el uso de Fmoc-MeGly(cPent)-OH (compuesto aa330) en lugar de Fmoc-MeNva(3-Et)-OH.

[0649]

Usando aa438-a-resina resultante, se obtuvo aa438-resina de la misma manera que el compuesto aa427-a-resina.

[0650]

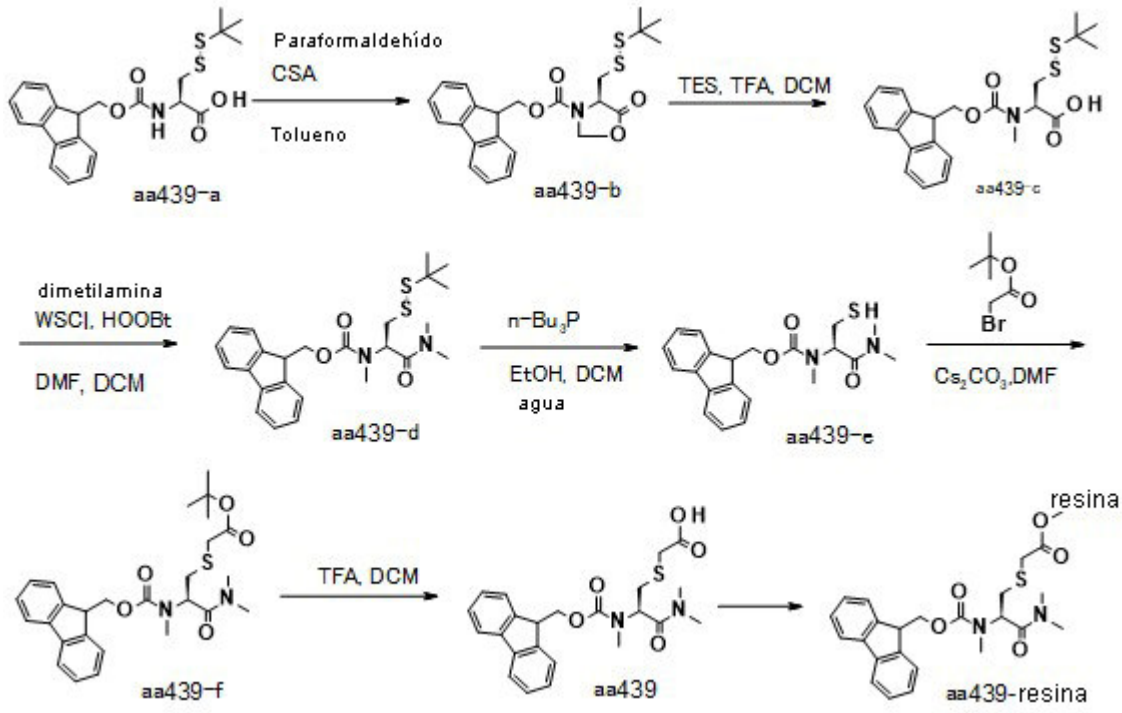
Usando aa438-b-resina resultante, se obtuvo aa438-resina de la misma manera que el compuesto aa427-resina. El aminoácido se escindió de la resina mediante TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad de compuesto aa438 soportado en resina, y la estructura se verificó mediante LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 815 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,87 min (Condición analítica SQDFA05)

[0651]

Síntesis del compuesto aa439-resina



[0652]

Una mezcla de ácido (2R)-3-(*ter*-butildisulfanil)-2-[9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil(metil)amino]propanonico (20,0 g, 46,3 mmol), ácido (+)-canforsulfónico (752,6 mg, 3,2 mmol, 0,07 eq) y paraformaldehído (13,9 g, 463,4 mmol, 10,0 eq) en tolueno (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3 veces con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y luego se lavó con salmuera. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto aa439-b (23 g) como un producto bruto.

LCMS (ESI) m/z = 466,1 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,560 min (Condición analítica SMD método_20)

[0653]

Se añadió ácido trifluoroacético (120 ml) a una solución mixta del compuesto aa439-b (23 g) obtenido anteriormente y trietilsilano (60,2 g, 518 mmol) en diclorometano (120 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 40 horas. El solvente se eliminó por destilación de la solución de reacción a presión reducida; el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua) para obtener el compuesto aa439-c (13 g, 63 % en 2 etapas).

LCMS (ESI) m/z = 446,1 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,852 min (Condición analítica SMD método_30)

[0654]

Se añadió compuesto aa439-c (13,0 g, 29,2 mmol), WSCI·HCl (6,49 g, 33,84 mmol, 1,2 eq) y 3,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazina (HOOBt) (5,23 g, 32,09 mmol, 1,1 eq) a una solución mixta de DMF (26 ml) y DCM (90 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La solución de reacción resultante se enfrió hasta 0 °C, se añadió dimetilamina (2 mol/l de solución de THF, 15,60 ml, 31,2 mmol, 1,07 eq) por goteo y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con ácido clorhídrico (1 mol/l, 130 ml), una vez con agua (130 ml), dos veces con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (130 ml) y una vez con salmuera (130 ml). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase normal (éter de petróleo/acetato de etilo) para obtener el compuesto aa439-d (12,1 g, 88 %).

LCMS (ESI) m/z = 495,2 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,546 min (Condición analítica SMD método_20)

[0655]

Se añadió tri-n-butilfosfina (6,0 g, 29,7 mmol, 1,2 eq) por goteo a una solución mixta del compuesto aa439-d (11,7 g, 24,7 mmol), etanol (100 ml), DCM (150 ml) y agua (25 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se extrajo con diclorometano (DCM); la capa orgánica resultante se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo

resultante se purificó mediante cromatografía de fase normal (éter de petróleo/acetato de etilo) y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua) para obtener el compuesto aa439-e (3,03 g, 32 %).
LCMS (ESI) m/z = 407,2 (M+Na)+
Tiempo de retención: 1,326 min (Condición analítica SMD método_20)

[0656]

Una solución mixta del compuesto aa439-e (2,80 g, 7,29 mmol) y bromoacetato de *ter*-butilo (2,10 g, 10,77 mmol, 1,5 eq) en DMF (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, se agregó carbonato de cesio (2,80 g, 8,59 mmol, 1,2 eq) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto aa439-f (3,1 g) como un producto bruto. El producto en bruto resultante se utilizó en la reacción posterior sin purificación adicional.
LCMS (ESI) m/z = 499,3 (M + H)+
Tiempo de retención: 1,467 min (Condición analítica SMD método_20)

[0657]

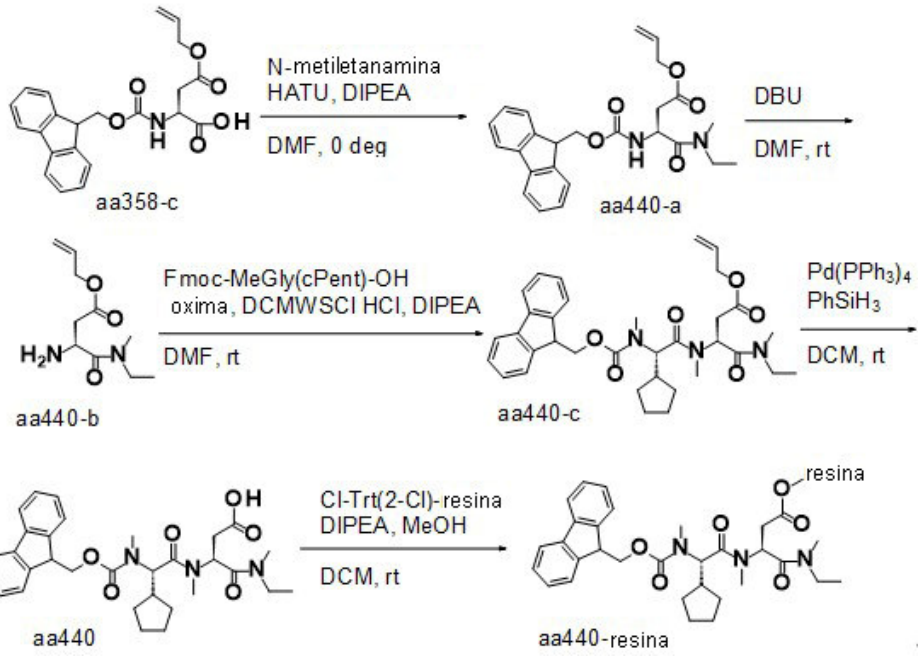
El compuesto aa439-f (3,1 g) obtenido anteriormente se disolvió en una solución mixta de ácido trifluoroacético (TFA) (30 ml) y diclorometano (DCM) (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. El solvente se eliminó de la solución de reacción por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua) y la mezcla resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de alta resolución de fase inversa (acetonitrilo/agua, que contenía TFA); el eluato resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica resultante se lavó sucesivamente con agua y ácido clorhídrico (1 mol/l), y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto aa439 (1,79 g, 55 % en 2 etapas).
LCMS (ESI) m/z = 443,2 (M + H)+
Tiempo de retención: 1,383 min (Condición analítica SMD método_31)

[0658]

Usando el compuesto aa439 (0,46 g, 1,04 mmol), se obtuvo el compuesto aa439-resina (1,54 g, cantidad soportada 0,336 mmol/g) de la misma manera que síntesis del compuesto aa358-resina.

[0659]

<u>Síntesis del compuesto aa440-resina</u>



[0660]

Después de agregar DIPEA (26,3 ml, 148 mmol) a una solución en DMF (211 ml) de aa358-c (30,3 g, 74,0 mmol) a 0 °C, se agregaron HATU (30,9 g, 81,0 mmol) y N-metiletanoamina (6,97 ml, 81,0 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, la mezcla se diluyó con tolueno (300 ml) y se añadió ácido clorhídrico 1 N (600 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (300 ml), con una solución acuosa al 50 % de hidrogenocarbonato de sodio (300 ml) y con la mitad de salmuera (300 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto aa440-a como un producto bruto (36,6 g). El producto bruto se disolvió en tolueno (211 ml) y se añadió DBU (11,0 ml, 74 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió ácido clorhídrico 1 N (333 ml) para separar la fase acuosa. Después de lavar la fase acuosa con tolueno (333 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50 % (7,5 ml) para ajustar el pH entre 8 y 9. La mezcla se extrajo 5 veces con acetato de etilo (200 ml) y la capa orgánica se lavó con la mitad de salmuera (333 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener aa440-b como un producto bruto (12,6 g).

[0661]

Se añadió Oxyma (9,41 g, 66,2 mmol) a una solución en DMF (158 ml) de Fmoc-MeGly(cPent)-OH (compuesto aa330, 21 g, 55,2 mmol) a 0 °C. Se le añadió WSCI·HCl (14,8 g, 77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se

le añadió una solución de aa440-b (12,6 g, 55,2 mmol) y DIPEA (10,8 ml, 60,7 mmol) en DMF (31 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron tolueno (250 ml) y ácido clorhídrico 0,5 N (250 ml), y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 50 % de hidrogenocarbonato de sodio (250 ml) y se lavó con la mitad de salmuera (250 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener aa440-c (25,6 g, 59 % en 3 etapas).

LCMS (ESI) m/z = 612 (M+Na)+

Tiempo de retención: 3,27 min (Condición analítica SMD método_03)

[0662]

Se añadió fenilsilano (3,69 ml, 30,0 mmol) a una solución en DCM (86 ml) de aa440-c (25,3 g, 42,9 mmol). Se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (496 mg, 0,429 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con TBME (250 ml) y se extrajo con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 50 % (250 ml). La capa orgánica se extrajo adicionalmente con una solución acuosa de carbonato de hidrógeno y sodio al 50 % (125 ml) y se añadió ácido fosfórico (17,9 ml, 323 mmol) a la capa acuosa combinada para ajustar el pH entre 2 y 3. La mezcla se extrajo con DCM (250 ml), la capa orgánica se lavó con la mitad de salmuera (250 ml) y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener aa440 como un producto en bruto (23,6 g).

LCMS (ESI) m/z = 572 (M+Na)+

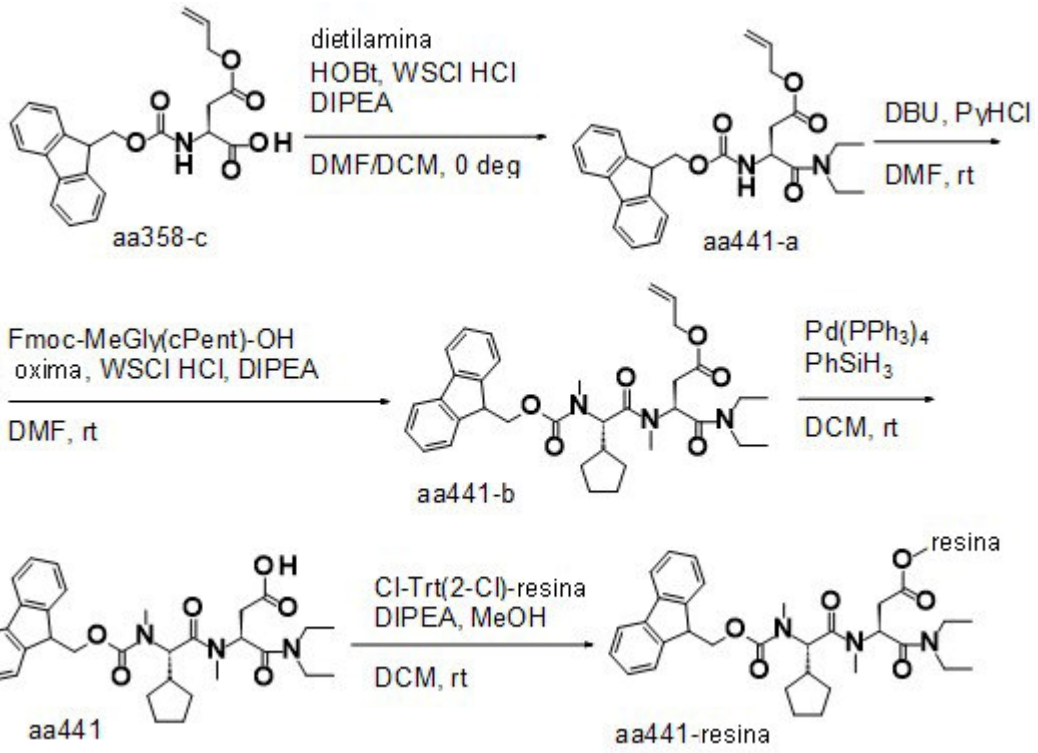
Tiempo de retención: 2,64 min (Condición analítica SMD método_03)

[0663]

Usando aa440 resultante (23,5 g, 42,8 mmol), se obtuvo aa440-resina (79,2 g) en las mismas condiciones de reacción que la síntesis del compuesto aa373-resina. La cantidad soportada calculada de la misma manera que aa373-resina fue de 0,333 mmol/g.

[0664]

<u>Síntesis del compuesto aa441-resina</u>



[0665]

Se añadió HOBt (7,30 g, 54,0 mmol) a una solución de WSCI·HCl (11,3 g, 58,9 mmol) en DMF (89 ml), a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se le añadió una solución de DMF/DCM (1/1, 74 ml) de aa358-c (20,1 g, 49,1 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después de agregarle dietilamina (5,60 ml, 54,0 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con ácido clorhídrico 1 N (160 ml) y se lavó con agua (200 ml). La mezcla se lavó adicionalmente dos veces con una solución acuosa de carbonato de hidrógeno y sodio al 50 % (200 ml) y se lavó con la mitad de salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener aa441-a como un producto bruto (23,3 g).

[0666]

Se añadió DBU (6,61 ml, 44,2 mmol) por goteo a una solución de aa441-a (20,5 g, 44,2 mmol) en DMF (147 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se le añadió hidrocloruro de piridina (5,62 g, 48,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadió una solución que se obtiene añadiendo WSCI·HCl (11,9 g, 61,9 mmol) a una solución en DMF (147 ml) de Fmoc-MeGly(cPent)-OH (compuesto aa330, 15,9 g, 42,0 mmol) y oxima (7,54 g, 53,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 30 minutos. Además, se añadió DIPEA (8,47 ml, 48,6 ml), y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N (200 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (200 ml), se lavó dos veces con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 50 % (200 ml) y se lavó con la mitad de salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener aa441-b (13,7 g, 52 %).

LCMS (ESI) m/z = 626 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,50 min (Condición analítica SMD método_04)

[0667]

Se obtuvo aa441 como un producto en bruto (10,5 g) de la misma manera que el compuesto aa440, excepto por el uso de aa441-b (13,7 g, 22,7 mmol) en lugar de aa440-c.

LCMS (ESI) m/z = 586 (M+Na)+

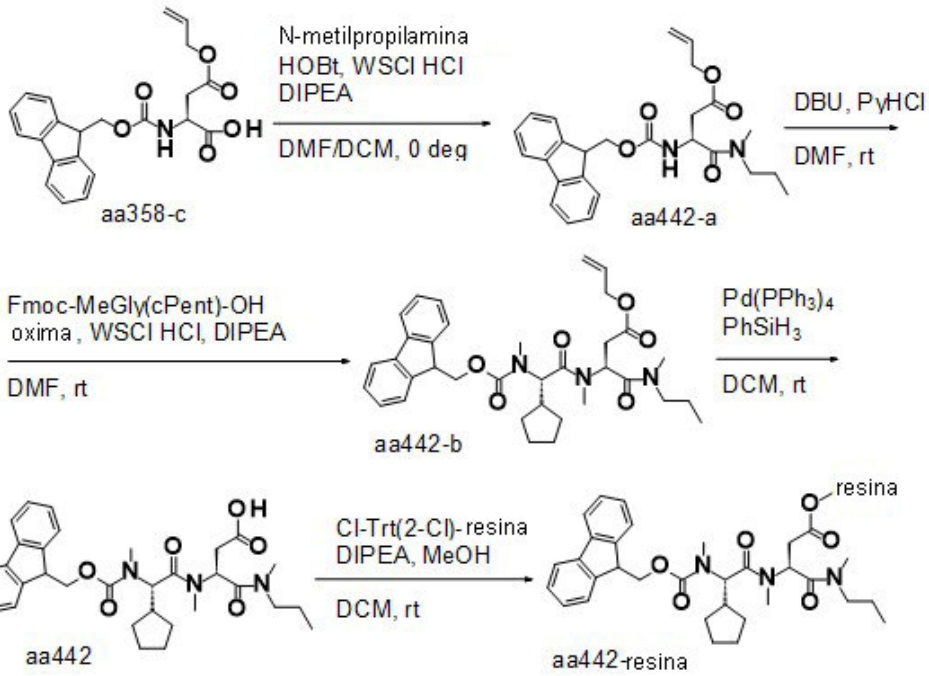
Tiempo de retención: 1,17 min (Condición analítica SMD método_05)

[0668]

Usando el compuesto aa441 resultante (10,5 g, 18,6 mmol), se obtuvo aa441-resina (36,3 g) en las mismas condiciones de reacción que la síntesis del compuesto aa373-resina. La cantidad soportada calculada de la misma manera que aa373-resina fue de 0,362 mmol/g.

[0669]

Síntesis del compuesto aa442-resina



[0670]

Se obtuvo aa442-a como un producto en bruto (23,6 g) de la misma manera que el compuesto aa441-a, excepto por el uso de N-metilpropilamina en lugar de dietilamina.

[0671]

Se obtuvo aa442-b (15,9 g, 53 %) de la misma manera que el compuesto aa441-b, excepto por el uso de aa442-a (22,9 g, 49,4 mmol) en lugar de aa441-a.

LCMS (ESI) m/z = 626 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,51 min (Condición analítica SMD método_04)

[0672]

Se obtuvo aa442 (13,7 g, 92 %) de la misma manera que el compuesto aa441, excepto por el uso de 442-b (15,9 g, 26,4 mmol) en lugar de aa441-b.

LCMS (ESI) m/z = 564 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,28 min (Condición analítica SMD método_04)

[0673]

Usando aa442 resultante (13,6 g, 24,2 mmol), se obtuvo aa442-resina (47,1 g) en las mismas condiciones de reacción que en la síntesis del compuesto aa373-resina. La cantidad soportada calculada de la misma manera que aa373-resina fue de 0,348 mmol/g.

[0674]

<u>1-3. Síntesis de péptidos en fase sólida mediante el sintetizador de péptidos</u>

Los compuestos peptídicos cíclicos (tabla 38) se sintetizaron mediante el método descrito en WO2013/100132 o WO2018/225864. Los péptidos se sintetizaron mediante

el método Fmoc, que se describe con más detalle a continuación, usando un sintetizador de péptidos (Multipep RS y RSi; fabricado por Intavis). El procedimiento operativo detallado se realizó de acuerdo con el manual adjunto al sintetizador. La relación entre el nombre formal, la estructura y la abreviatura de cada residuo de aminoácido y los oligopéptidos que constituyen los péptidos cíclicos que se proporcionan en la tabla 38 puede entenderse a partir de las Tablas 2 a 6 anteriores y la tabla 9, tabla 10, tabla 9-1, tabla 17-1 y la tabla 29-1 a continuación.

[0675]

Un método de síntesis de péptidos (un método básico de síntesis de péptidos) mediante el método Fmoc se describe en detalle en 1-3-1 a 1-3-5 a continuación.

[0676]

1-3-1. Reacción de elongación de péptidos mediante el método Fmoc desde el N-terminal del aminoácido

Se sintetizó un compuesto peptídico mediante un método de síntesis en fase sólida que implicaba un aminoácido protegido con Fmoc usando un sintetizador de péptidos (Multipep RS o Multipep RSi) fabricado por Intavis. El procedimiento operativo detallado se realizó de acuerdo con el manual adjunto al sintetizador.

[0677]

El aminoácido protegido con Fmoc (0,3 mol/l a 0,6 mol/l) que constituye el péptido pretendido, y HOAt, oxyma o HOOBt (0,375 mol/l) como activador del grupo carboxilo, se disolvieron en NMP o NMP/DMF (1/1) para preparar la Solución 1. Cuando el aminoácido protegido con Fmoc era poco soluble en los solventes anteriores, se añadió DMSO para tener una concentración de 20 % a 30 % (v/v) para preparar la Solución 1. Cuando, por ejemplo, se usó Fmoc-Ser(THP)-OH o Fmoc-MeSer(THP)-OH como un aminoácido protegido con Fmoc que tiene un grupo protector de THP en una cadena lateral, la Solución 1 se preparó usando oxyma como un activador del grupo carboxilo y Molecular Sieves 4A1/8 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) o Molecular Sieves 4A1/16 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y luego se usó en la síntesis de péptidos. Cuando el aminoácido Fmoc α,α-disustituido usado fue, por ejemplo, Fmoc-cVal-OH (compuesto aa301), Fmoc-cLeu-OH (compuesto aa302), Fmoc-cHex-OH (compuesto aa306), Fmoc- cVal(3-Me2)-OH (compuesto aa303), Fmoc-cVal(3-F2)-OH) (compuesto aa307), Fmoc-AoxeC-OH (compuesto aa318), Fmoc-Aib-OH (compuesto aa315) o Fmoc-(Me)Abu-OH (compuesto aa316), se usó oxyma como activador del grupo carboxilo para preparar la Solución 1. Cuando el derivado de serina utilizado fue, por ejemplo, Fmoc-MeSer(nPr)-OH (compuesto aa016), Fmoc-MeSer(cPr)-OH (compuesto

aa020), Fmoc-MeSer(Tfe)-OH (compuesto aa021), Fmoc -MeSer(Et)-OH (compuesto aa022), Fmoc-MeSer(iPen)-OH (compuesto aa249), Fmoc-D-MeSer(nPr)-OH (compuesto aa250) o Fmoc-MeSer(Me)-OH (compuesto aa252), se usó HOAt o HOOBt como activador del grupo carboxilo para preparar la Solución 1. Cuando la azetidina o un derivado de esta utilizada fue, por ejemplo, Fmoc-Aze(2)-OH (compuesto 076), Fmoc-D-Aze(2)-OH (compuesto aa079), Fmoc-Aze(2)(3S- Me)-OH (compuesto aa098), Fmoc-Aze(2)(3R-Me)-OH (compuesto aa099), o Fmoc-Aze(2)(3-Me2)-OH (compuesto aa100), se usó HOOBt como un activador de grupo carboxilo para preparar la Solución 1. Se mezclaron N,N′-diisopropilcarbodiimida (DIC) (10 % v/v) y N,N-dimetilformamida (DMF) para preparar la Solución 2.

[0678]

Se añadió resina de 2-clorotritilo (100 mg), que se une a la porción ácido carboxílico de cadena lateral de ácido aspártico protegido con Fmoc N-terminal o a la porción ácido carboxílico de la cadena principal de un aminoácido protegido con Fmoc N-terminal, a un recipiente de reacción en fase sólida y el recipiente de reacción se colocó en un sintetizador de péptidos. Se añadió diclorometano (DCM) (0,8 ml) a esta resina (100 mg) y la mezcla se dejó reposar durante 1 hora para hinchar la resina. A continuación, la solución se descargó de la frita. La Solución 1 y la Solución 2 se colocaron en el sintetizador de péptidos y se inició la síntesis automática mediante el sintetizador de péptidos.

[0679]

Se añadió una solución en DMF (2 % v/v, 0,7 ml) de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU) a un recipiente de reacción en fase sólida que contenía la resina para desproteger el grupo Fmoc N-terminal a temperatura ambiente. La reacción se llevó a cabo durante 4,5 minutos en la desprotección del primer residuo y durante 10 minutos en la desprotección del segundo y posteriores residuos, y luego se descargó la solución de la frita. Se le añadió DMF (0,7 ml) y, después de dejarlo reposar durante 5 minutos, se descargó la solución de la frita. Repitiendo esta etapa de lavado de resina 3 veces más, se obtuvo un aminoácido unido a la resina, o la resina en la que se eliminó el grupo Fmoc en el N-terminal del péptido para producir un grupo amino. La etapa de lavado puede llevarse a cabo de tal manera que la resina se lave una vez con DMF (0,7 ml), luego se lave una vez con una solución de DIPEA·HOAt (2 eq a base de resina) en tolueno (0,7 ml) y se lave otras 3 veces más con DMF (0,7 ml).

[0680]

Posteriormente, la Solución 1 (0,3 ml) y la Solución 2 (0,36 ml) se mezclaron en el vial de mezcla del sintetizador y luego se agregaron a la resina que se había sometido al tratamiento de desprotección anterior, y el recipiente de reacción en fase sólida se calentó hasta 40 °C. En el caso de una secuencia poco elongable, la temperatura se aumentó a 60 °C según fuera necesario. La reacción de condensación del grupo amino de la resina y el aminoácido protegido con Fmoc se llevó a cabo durante 2,5 horas. En el caso de una secuencia poco elongable, la reacción se llevó a cabo durante 20 horas según fuera necesario. En el caso del aminoácido Fmoc α,α-disustituido, la temperatura se aumentó a 60 °C y la reacción se llevó a cabo durante 16 horas, según fuera necesario. En el caso del aminoácido de azetidina protegido con Fmoc o un derivado de este, la temperatura se aumentó a 50 °C y la reacción se llevó a cabo durante 10 horas, según fuera necesario, luego se agregó la Solución 2 (0,36 ml) nuevamente, y la reacción se llevó a cabo adicionalmente a 50 °C durante 10 horas. Después de la reacción, la solución se descargó de la frita. Cuando la eficacia de elongación era mala, esta reacción de condensación del aminoácido protegido con Fmoc se repetía una o dos veces más. Por ejemplo, esto corresponde a la reacción de condensación de un aminoácido N-alquilado protegido con Fmoc en el compuesto aa358-resina (Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-mor) y el compuesto aa359-resina (Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-NMe2). En el caso de los aminoácidos de MecVal y MecLeu protegidos con Fmoc, la mezcla se calentó hasta 60 °C y se hizo reaccionar durante 6 horas si fuese necesario, luego se añadió de nuevo la Solución 2 (0,36 ml) y la reacción se llevó a cabo a 60 °C durante 6 horas. Esta operación se repitió, por lo que la reacción se llevó a cabo durante 24 horas en total. En la elongación de la prolina protegida por Fmoc o sus derivados de MecVal y MecLeu, la operación de calentar la mezcla hasta 60 °C para que reaccionara durante 6 horas, luego agregar nuevamente la Solución 2 (0,36 ml), hacer reaccionar la mezcla a 60 °C durante 6 horas, y descargar la solución de la frita se llevó a cabo 3 veces. Luego, la resina se lavó 3 veces con DMF (0,7 ml). Se consideró que esta reacción de desprotección del grupo Fmoc y la subsiguiente reacción de condensación del aminoácido Fmoc constituían un ciclo, y un péptido se alargó sobre la superficie de la resina repitiendo este ciclo. Una vez completada la elongación del péptido, se añadió a la resina una solución en DMF (2 % v/v, 0,7 ml) de DBU y se llevó a cabo una reacción durante 15 minutos para realizar una reacción de desprotección del grupo Fmoc, y luego se descargó la solución de la frita. La resina resultante se lavó 4 veces con DMF (0,7 ml) y luego 4 veces más con DCM (0,7 ml).

[0681]

1-3-2. Escisión del péptido alargado de la resina.

A la resina obtenida mediante el método descrito en WO2013/100132 o WO2018/225864 o mediante el método anterior se le añadió 2,2,2-trifluoroetanol (TFE)/DCM (1/1, v/v, 2 ml) que contenía 0,75 % (v/v) DIPEA, y la resina se hizo reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente para llevar a cabo la reacción de escindir una cadena peptídica de la resina. Después de la reacción, la solución en el tubo se recuperó de la frita. A la resina restante se le añadió 2,2,2-trifluoroetanol (TFE)/DCM (1/1, v/v, 1 ml) y se realizó dos veces la operación de recuperación de la solución de la frita. La totalidad de las soluciones escindidas resultantes se combinó y mezcló con DMF (4 ml) o 1,2-dicloroetano (4 ml), y luego el solvente se eliminó por destilación a presión reducida usando un evaporador centrífugo de alto rendimiento (HT-12) fabricado por Genevac.

[0682]

1-3-3. Método de ciclación de péptidos escindidos

El residuo obtenido mediante el método anterior se disolvió en una solución mixta de DMF (4 ml) y DCM (4 ml), una solución de hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (COMU) en DMF (0,5 M, 1,5 eq) o una solución de hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (HATU) y DIPEA (1,8 eq) en DMF (0,5 M, 1,5 eq), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para llevar a cabo una reacción de ciclación mediante condensación del grupo amino N-terminal y el grupo carboxilo C-terminal. El número equivalente se calculó basado en el producto de multiplicar la proporción de soporte de aminoácidos (mmol/g) de la resina utilizada como materia prima por la cantidad de resina utilizada (generalmente 100 mg). La producción del péptido cíclico buscado se verificó mediante medición LC/MS (SQ Detector 2 fabricado por Waters), luego el solvente se eliminó por destilación de la solución de reacción a presión reducida mediante un evaporador centrífugo de alto rendimiento (HT-12) fabricado por Ginebrac.

[0683]

1-3-4. Desprotección del grupo protector del grupo funcional de la cadena lateral contenido en el péptido cíclico

En las secuencias sintetizadas usando aminoácidos protegidos con Fmoc que tienen un grupo hidroxilo protegido con THP en una cadena lateral, tal como Fmoc-Ser(THP)-OH (compuesto aa073), Fmoc-MeSer(THP)-OH (compuesto aa044), Fmoc-Hyp(THP)-OH (compuesto aa279), Fmoc-Hyp(3)(THP)-OH (compuesto aa265), Fmoc-cisHyp(THP)-OH (compuesto 267) y Fmoc-cisHyp(3)(THP)-OH (compuesto aa264), y en las

secuencias sintetizadas usando Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-OPis (compuesto aa386-resina), se agregó 4 ml de una solución de alcohol 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropílico (HFIP) (que contenía 2 % (v/v) de triisopropilsilano [TIPS] y 1 % (v/v) de 1,2-dicloroetano) de hidrogenosulfato de tetrametilamonio (0,05 M) al residuo obtenido anteriormente para disolver el residuo, luego la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 horas para desproteger el grupo protector THP o el grupo protector Pis. Después de confirmar la finalización de la reacción con LC/MS (SQ Detector 2 fabricado por Waters), se añadió diisopropiletilamina (DIPEA) (70 µl) a la solución de reacción y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida con un evaporador centrífugo de alto rendimiento (HT-12) fabricado por Genevac. En esta reacción de desprotección, se puede usar otro fluoroalcohol tal como 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) en lugar de HFIP.

[0684]

1-3-5. Método de purificación de péptidos cíclicos.

Se añadieron DMSO o DMF y acetonitrilo al residuo obtenido mediante el método anterior, la materia insoluble se eliminó por filtración con filtro, y luego la solución se purificó por HPLC preparativa. El aparato de purificación utilizado fue Waters Auto Purification System, la columna utilizada fue YMC-Actus Triart C18 (diámetro interior 20 mm, longitud 100 mm) o YMC-Actus Triart Phenyl (diámetro interior 20 mm, longitud 100 mm), y como fase móvil se usó una solución acuosa de metanol-acetato de amonio (50 mmol/l) o acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 %. Se seleccionaron las fracciones que contenían un compuesto como componente principal, se añadió la misma cantidad de DMSO que la cantidad de la solución de cada fracción y el solvente se separó por destilación a presión reducida con un evaporador centrífugo de alto rendimiento (HT-12) fabricado por Ginebrac. El residuo resultante se disolvió en DMSO, las fracciones se integraron según fue necesario y nuevamente el solvente se eliminó por destilación a presión reducida con un evaporador centrífugo de alto rendimiento (HT-12) fabricado por Genevac para obtener el péptido cíclico deseado.

[0685]

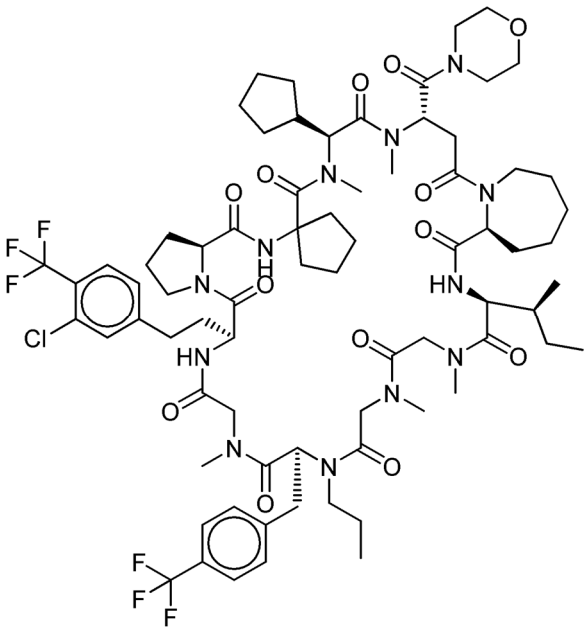
Síntesis del compuesto PP0247

El compuesto aa375-resina (0,448 mmol/g, 100 mg) se utilizó como materia prima y Fmoc-cLeu-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Hph(4-CF3-3-Cl)-OH, Fmoc- MeGly-OH, Fmoc-nPrPhe(4-CF3)-OH, Fmoc-Ile-OH y Fmoc-Azp(2)-OH se usaron como aminoácidos protegidos con Fmoc. Se realizó la reacción de elongación del péptido descrita anteriormente mediante el método Fmoc, escisión de un péptido elongado de la resina,

ciclación de un péptido escindido (usando (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio hexafluorofosfato [COMU] como un reactivo de ciclación) y la purificación de un péptido cíclico para obtener el compuesto deseado PP0247 (12,7 mg, 19 %).

[0686]

Compuesto PP0247



LCMS (ESI) m/z = 1517,6 (M + H)+

Tiempo de retención: 7,775 min (condición analítica SSC-AA-02/03)

[0687]

Usando las resinas, sobre las cuales se soportó el aminoácido que se muestra en la tabla 5 y la tabla 6, como materias primas, se produjeron los siguientes compuestos de acuerdo con el método Fmoc descrito arriba de la misma manera que con el método de producción del compuesto PP0247. Se agregó una reacción de desprotección según fuera necesario.

Compuestos PP0001, PP0002, PP0003, PP0004, PP0006, PP0007, PP0011, PP0013, PP0014, PP0015, PP0016, PP0018, PP0019, PP0020, PP0021, PP0022, PP0023, PP0024, PP0025, PP0027, PP0028, PP0029, PP0030, PP0031, PP0032, PP0037, PP0039, PP0041, PP0042, PP0043, PP0044, PP0045, PP0047, PP0048, PP0049, PP0050, PP0051, PP0067, PP0068, PP0070, PP0071, PP0076, PP0077, PP0078, PP0138, PP0141, PP0144, PP0145, PP0146, PP0148, PP0149, PP0150, PP0151, PP0152, PP0153, PP0154, PP0155, PP0156, PP0158, PP0162, PP0165, PP0166, PP0168, PP0169, PP0170, PP0171, PP0172, PP0173, PP0174, PP0175, PP0176, PP0177, PP0178, PP0179, PP0180, PP0181, PP0182, PP0183, PP0184, PP0185,

PP0186, PP0187, PP0188, PP0189, PP0190, PP0191, PP0192, PP0193, PP0194, PP0195, PP0196, PP0197, PP0198, PP0199, PP0200, PP0201, PP0202, PP0203, PP0204, PP0205, PP0206, PP0207, PP0208, PP0209, PP0212, PP0217, PP0220, PP0221, PP0222, PP0223, PP0224, PP0225, PP0226, PP0227, PP0228, PP0229, PP0230, PP0231, PP0232, PP0233, PP0234, PP0235, PP0236, PP0237, PP0238, PP0239, PP0240, PP0241, PP0247, PP0248, PP0249, PP0250, PP0251, PP0252, PP0253, PP0254, PP0256, PP0257, PP0258, PP0259, PP0260, PP0261, PP0262, PP0263, PP0264, PP0265, PP0266, PP0267, PP0268, PP0269, PP0270, PP0271, PP0272, PP0273, PP0274, PP0275, PP0276, PP0277, PP0278, PP0279, PP0281, PP0282, PP0283, PP0284, PP0285, PP0286, PP0287, PP0288, PP0289, PP0290, PP0291, PP0292, PP0293, PP0294, PP0295, PP0296, PP0297, PP0298, PP0299, PP0300, PP0301, PP0302, PP0303, PP0304, PP0305, PP0306, PP0307, PP0308, PP0309, PP0310, PP0311, PP0312, PP0313, PP0314, PP0315, PP0320, PP0321, PP0322, PP0323, PP0324, PP0325, PP0326, PP0327, PP0328, PP0329, PP0330, PP0331, PP0332, PP0333, PP0334, PP0335, PP0336, PP0337, PP0338, PP0339, PP0340, PP0341, PP0342, PP0343, PP0344, PP0345, PP0346, PP0347, PP0348, PP0349, PP0350, PP0351, PP0352, PP0353, PP0354, PP0355, PP0356, PP0357, PP0358, PP0359, PP0360, PP0361, PP0362, PP0363, PP0364, PP0365, PP0366, PP0367, PP0368, PP0369, PP0370, PP0371, PP0372, PP0373, PP0374, PP0375, PP0376, PP0377, PP0378, PP0379, PP0380, PP0381, PP0382, PP0383, PP0384, PP0385, PP0386, PP0387, PP0388, PP0389, PP0390, PP0392, PP0393, PP0394, PP0395, PP0396, PP0397, PP0398, PP0399, PP0400, PP0401, PP0402, PP0403, PP0404, PP0405, PP0406, PP0407, PP0408, PP0409, PP0410, PP0411, PP0412, PP0413, PP0414, PP0415, PP0416, PP0417, PP0418, PP0419, PP0420, PP0421, PP0422, PP0423, PP0424, PP0425, PP0426, PP0427, PP0428, PP0429, PP0430, PP0431, PP0432, PP0433, PP0434, PP0435, PP0436, PP0437, PP0438, PP0439, PP0440, PP0441, PP0442, PP0443, PP0444, PP0445, PP0446, PP0447, PP0448, PP0449, PP0450, PP0451, PP0452, PP0453, PP0454, PP0455, PP0456, PP0457, PP0745, PP0746, PP0747, PP0748, PP0749, PP0750, PP0751, PP0752, PP0753, PP0766, PP0767, PP0768, PP0769, PP0770, PP0783, PP0784, PP0785, PP0786, PP0787, PP0788, PP0789, PP0802, PP0803, PP0804, PP1815, PP1816, PP1817, PP1818, PP1819, PP1820, PP1914, PP1916, PP1918, PP1920, PP1922, PP1926, PP1928, PP1930, PP1946, PP1947, PP1948, PP1949, PP1950, PP1952, PP1953, PP1954, PP1955, PP1956, PP1957, PP1958, PP1959, PP1960, PP1961, PP1963, PP1964, PP1965, PP1967, PP1968, PP1969, PP1970 y PP1971.

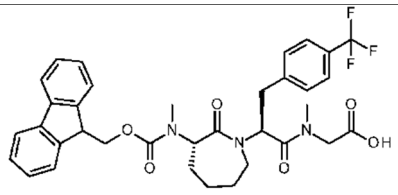
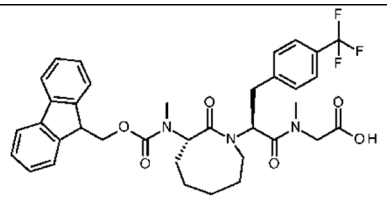
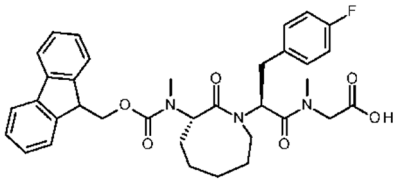
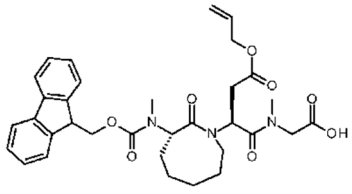
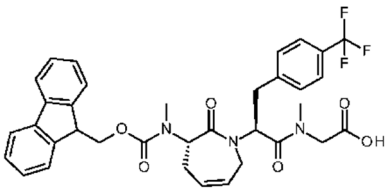
[0688]

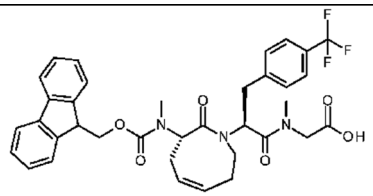
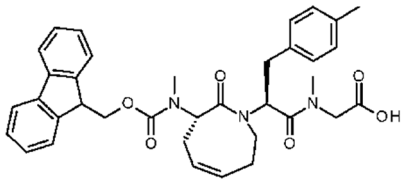
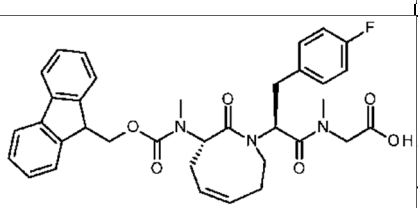
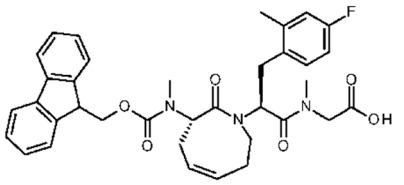
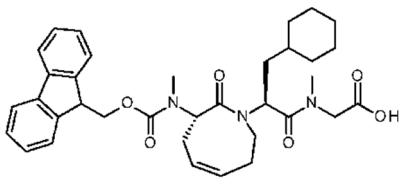
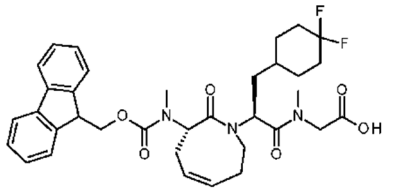
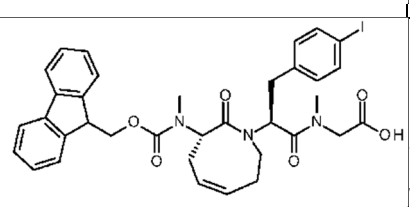
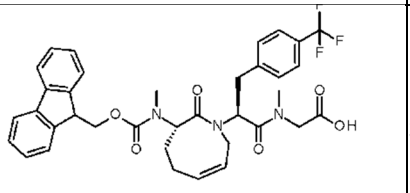
1-4. Síntesis de péptidos cíclicos mediante tripéptidos protegidos con Fmoc como reactivos

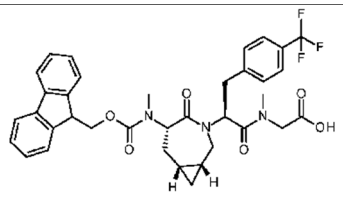
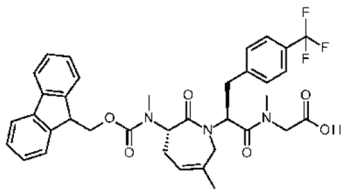
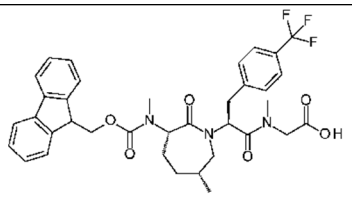
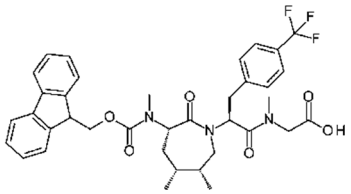
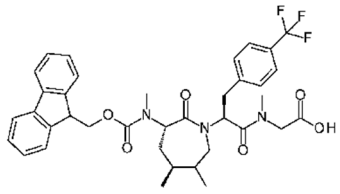
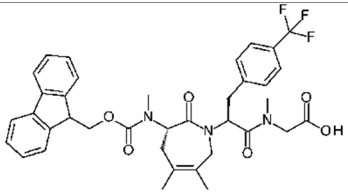
Síntesis de tripéptidos protegidos con Fmoc

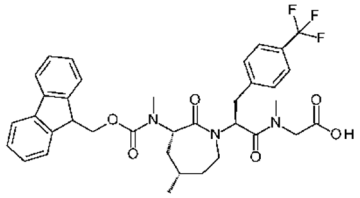
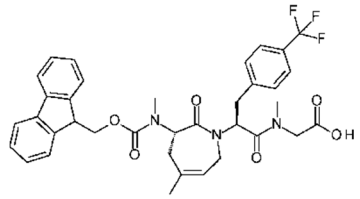
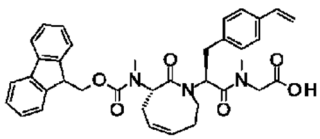
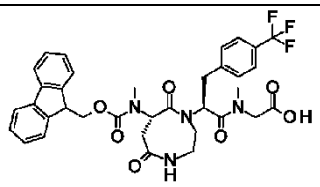
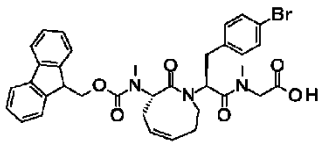
Los tripéptidos que se muestran en la tabla 9 se sintetizaron mediante el siguiente método y se usaron en la síntesis de péptidos por un sintetizador de péptidos.

[Tabla 9]

Compuesto N.º	Fórmula estructural	Nombre
tp001		N-((S)-2-((S)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-2-oxoazepan-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)-N-metilglicina
tp002		N-((S)-2-((S)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-2-oxoazocan-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)-N-metilglicina
tp003		N-((S)-2-((S)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-2-oxoazocan-1-il)-3-(4-fluorofenil)propanoil)-N-metilglicina
tp004		N-((S)-2-((S)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-2-oxoazocan-1-il)-4-(aliloxi)-4-oxobutanoil)-N-metilglicina
tp005		N-((S)-2-((S)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)-N-metilglicina

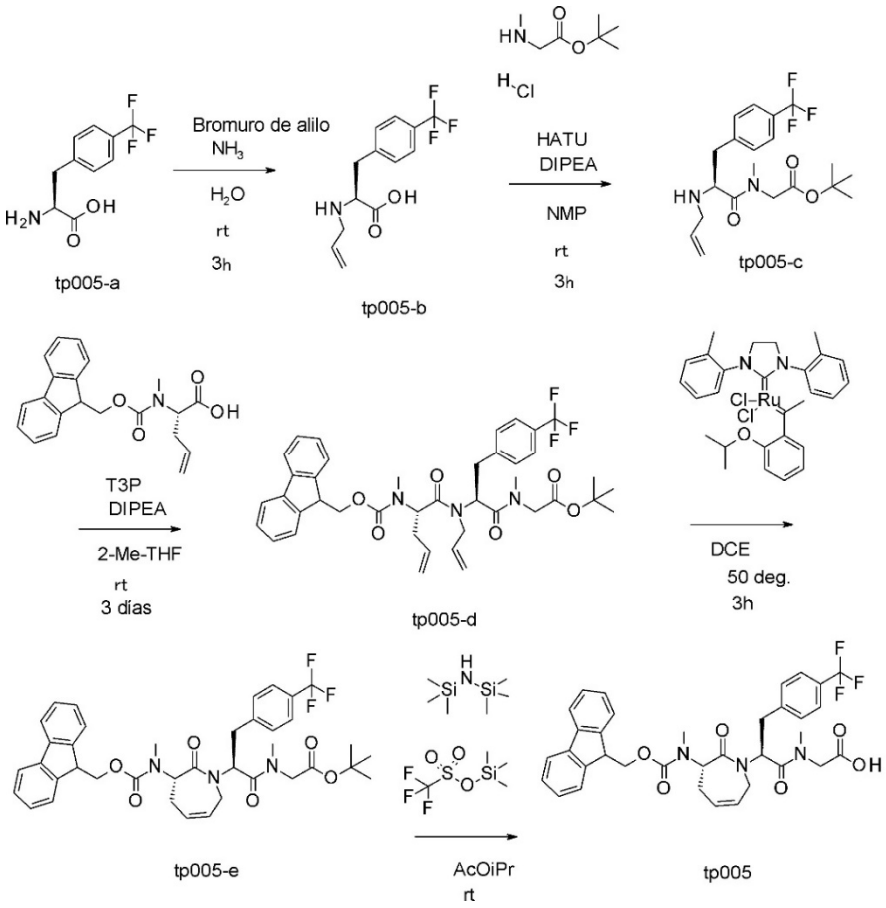
tp006		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-2-oxo-3,4,7,8-tetrahidroazocin-1(2H)-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)-N-metilglicina
tp007		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-2-oxo-3,4,7,8-tetrahidroazocin-1(2H)-il)-3-(p-tolil)propanoil)-N-metilglicina
tp008		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-2-oxo-3,4,7,8-tetrahidroazocin-1(2H)-il)-3-(4-fluorofenil)propanoil)-N-metilglicina
tp009		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-2-oxo-3,4,7,8-tetrahidroazocin-1(2H)-il)-3-(4-fluoro-2-metilfenil)propanoil)-N-metilglicina
tp010		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-2-oxo-3,4,7,8-tetrahidroazocin-1(2H)-il)-3-ciclohexilpropanoil)-N-metilglicina
tp011		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-2-oxo-3,4,7,8-tetrahidroazocin-1(2H)-il)-3-(4,4-difluorociclohexil)propanoil)-N-metilglicina
tp012		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-2-oxo-3,4,7,8-tetrahidroazocin-1(2H)-il)-3-(4-yodofenil)propanoil)-N-metilglicina
tp013		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-2-oxo-3,4,5,8-tetrahidroazocin-1(2H)-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)-N-

		metilglicina
tp014		N-((S)-2-((1R,5S,7R)-5-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-4-oxo-3-azabiciclo[5.1.0]octan-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)-N-metilglicina
tp015		N-((S)-2-((S)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-6-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)-N-metilglicina
tp016		N-((S)-2-((3S,6R)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-6-metil-2-oxoazepan-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)-N-metilglicina
tp017		N-((S)-2-((3S,5R,6R)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-5,6-dimetil-2-oxoazepan-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)-N-metilglicina
tp018		N-((2S)-2-((3S,5S)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-5,6-dimetil-2-oxoazepan-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)-N-metilglicina
tp019		N-((S)-2-((S)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-5,6-dimetil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)-N-

		metilglicina
tp020		N-((S)-2-((3S,5S)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-5-metil-2-oxoazepan-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)-N-metilglicina
tp021		N-((S)-2-((S)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-5-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1 H-azepin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)-N-metilglicina
tp022		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-2-oxo-3,4,7,8-tetrahidroazocin-1(2H)-il)-3-(4-vinilfenil)propanoil)-N-metilglicina
tp023		N-((S)-2-((S)-7-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-5,8-dioxo-1,4-diazocan-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)-N-metilglicina
tp024		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)-2-oxo-3,4,7,8-tetrahidroazocin-1(2H)-il)-3-(4-bromofenil)propanoil)-N-metilglicina

[0689]

Síntesis del compuesto tp005



[0690]

En atmósfera de nitrógeno, se agregaron agua (257,0 ml) y solución acuosa de amonio al 28 % (94,0 g; 1544,0 mmol) a tp005-a (30,0 g; 129,0 mmol); se agregó bromuro de alilo (65,3 ml; 772, 0 mmol) por goteo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó etanol (290,0 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró, y el residuo resultante se lavó con agua (300 ml) y se secó a presión reducida para obtener tp005-b (30,4 g; 86 %).

LCMS (ESI) m/z = 274 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,64 min (Condición analítica SMD método_04)

[0691]

En atmósfera de nitrógeno, se agregó N-metil-2-pirrolidinona (209,0 ml) a un recipiente de reacción que contenía tp005-b (20,0 g; 73,2 mmol) e hidrocloruro de metilglicinato de *ter*-butilo (26,6 g; 146,0 mmol); se agregó N,N-diisopropiletilamina (51,1 ml; 293,0 mmol) por goteo y se agregó 3-oxidehexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (55,7 g; 146,0 mmol) en varias veces. Después de que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante

3 horas, se agregaron acetato de etilo (400 ml), agua (200 ml) y una solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % en peso (200 ml) para la extracción. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % en peso (400 ml), se lavó dos veces con sulfato de hidrógeno de potasio (400 ml), se lavó con salmuera al 15 % en peso (400 ml) y se pasó a través de un filtro proporcionado con sulfato de sodio anhidro, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida para obtener tp005-c como un producto en bruto (44,5 g).

LCMS (ESI) m/z = 401 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,77 min (Condición analítica SMD método_04)

[0692]

Se agregó 2-metiltetrahidrofurano (293,0 ml) a un recipiente de reacción que contenía tp005-c (29,3 g; 73,2 mmol) y ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)pent-4-enoico (33,4 g; 95,0 mmol), se agregó N,N-diisopropiletilamina (63,7 ml; 366,0 mmol), y se agregaron una solución de acetato de etilo anhídrido propilfosfónico al 50 % (93,0 g; 146,0 mmol) y una solución de tolueno anhídrido propilfosfónico al 50 % (23,3 g; 36,6 mmol) por goteo. Después de que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 3 horas, se agregaron acetato de etilo (300 ml) y una solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % en peso (200 ml) para la extracción. La capa orgánica se lavó dos veces con sulfato de hidrógeno de potasio al 5 % en peso (600 ml), se lavó dos veces con una solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % en peso (600 ml), se lavó con salmuera al 15 % en peso (600 ml), y se pasó a través de un filtro proporcionado con sulfato de sodio anhidro, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener tp005-d (39,1 g; 73 %). Asimismo, se agregó acetato de etilo (37,0 ml) a tp005-d (23,1 g; 31,5 mmol), la mezcla se calentó hasta 50 °C para disolverla, luego se regresó a temperatura ambiente y se agregó n-hexano (220,0 ml) gradualmente. El precipitado resultante se filtró, se lavó con una solución mixta 95:5 de n-hexano y acetato de etilo, y se secó a presión reducida para obtener tp005-d (19,8 g; 85 %).

LCMS (ESI) m/z = 734 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,68 min (Condición analítica SMD método_04)

[0693]

En atmósfera de nitrógeno, se agregó 1,2-dicloroetano (467,0 ml) a un recipiente de reacción que contenía tp005-d (10,3 g; 14,0 mmol) y dicloro[1,3-bis(2-metilfenil)-2-imidazolidiniliden](2-isopropoxifenilmetilen)rutenio(II) (0,4 g; 0,7 mmol), y la mezcla se

agitó a 50 °C durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el tp005-e (8,6 g; 87 %).

LCMS (ESI) m/z = 706 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,70 min (Condición analítica SQDFA50)

[0694]

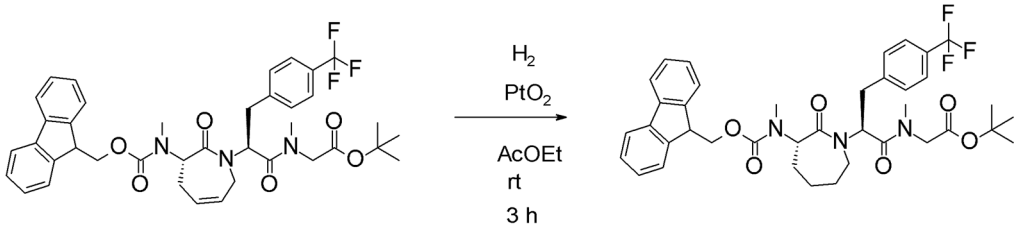
En atmósfera de nitrógeno, se disolvió tp005-e (2,0 g; 2,8 mmol) en acetato de isopropilo (11,3 ml), luego se agregaron bis(trimetisilil)amina (1,5 ml, 7,1 mmol) y ácido trimetilsililtrifluorometanosulfónico (1,0 ml; 5,7 mmol) por goteo a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó una solución acuosa de fosfato de hidrógeno disódico 1,0 M (15,0 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15,0 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener tp005 (1,2 g; 64 %).

LCMS (ESI) m/z = 650 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,48 min (Condición analítica SQDFA50)

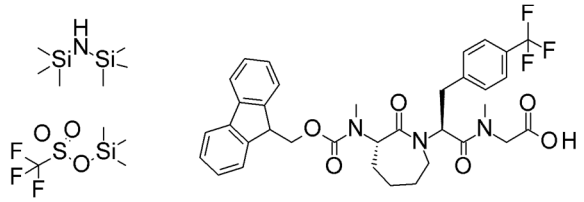
[0695]

<u>Síntesis del compuesto tp001</u>



tp005-e

tp001-a



tp001

[0696]

Se disolvió tp005-e (13,1 g; 18,6 mmol) en acetato de etilo (124,0 ml), se agregó óxido de platino(IV) (844,0 mg; 3,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en atmósfera de hidrógeno. Después de que se destilara el solvente a presión

reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener tp001-a (11,4 g; 87 %).

LCMS (ESI) m/z = 708 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,73 min (Condición analítica SQDFA50)

[0697]

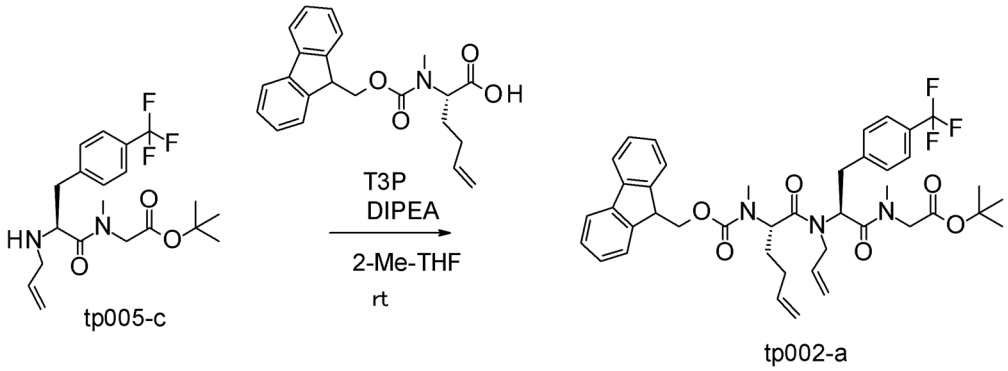
Usando tp001-a como material de inicio, se obtuvo tp001 (9,6 g; 91 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp005.

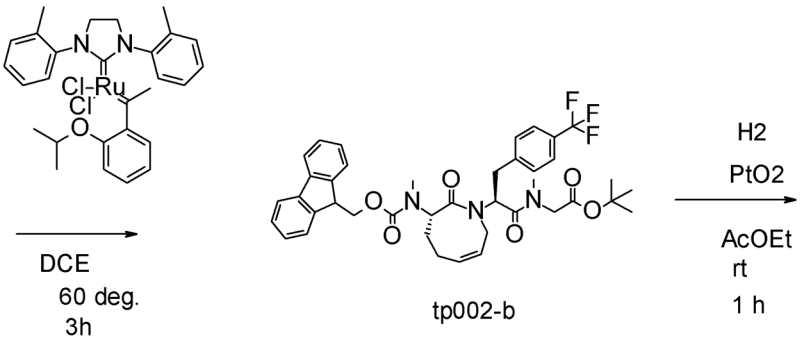
LCMS (ESI) m/z = 652 (M + H)+

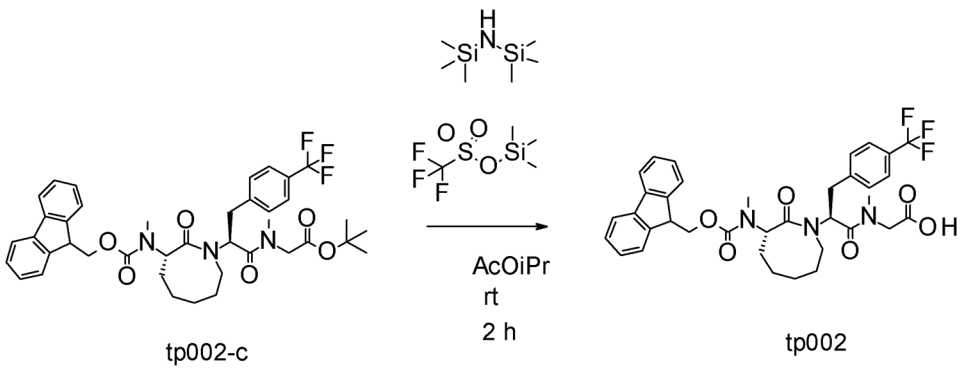
Tiempo de retención: 0,46 min (Condición analítica SQDFA50)

[0698]

Síntesis del compuesto tp002







[0699]

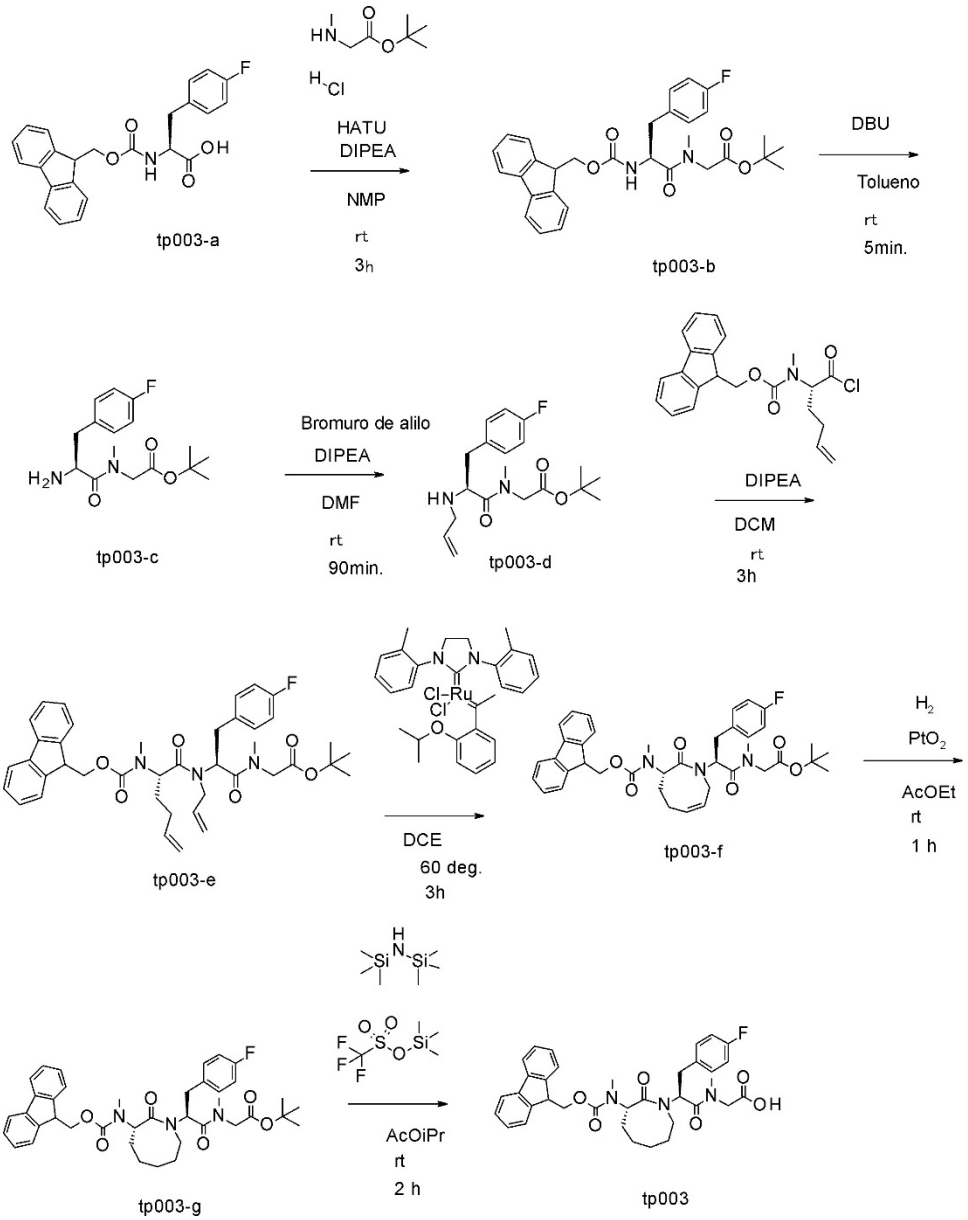
Usando tp005-c como material de inicio, se obtuvo tp002-a (26,3 g; 65 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp005-d.
LCMS (ESI) m/z = 748 (M + H)+
Tiempo de retención: 1,70 min (Condición analítica SMD método_04)

[0700]
Usando tp002-a como material de inicio, se obtuvo tp002-b (2,9 g; 60 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp005-e.
LCMS (ESI) m/z = 720 (M + H)+
Tiempo de retención: 1,02 min (Condición analítica SMD método_06)

[0701]
Usando tp002-b como material de inicio, se obtuvo tp002-c (9,1 g; 99 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp001-a.
LCMS (ESI) m/z = 722 (M + H)+
Tiempo de retención: 1,01 min (Condición analítica SMD método_06)

[0702]
Usando tp002-c como material de inicio, se obtuvo tp002 (15,6 g; 90 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp005.
LCMS (ESI) m/z = 666 (M + H)+
Tiempo de retención: 1,30 min (Condición analítica SMD método_04)

[0703]
Síntesis del compuesto tp003



[0704]

Usando tp003-a como material de inicio, se obtuvo tp003-b (24,6 g; 93 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp005-c.

LCMS (ESI) m/z = 533 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,42 min (Condición analítica SMD método_04)

[0705]

Se agregaron tp003-b (24,6 g; 46,2 mmol) y tolueno (161,0 ml) a un recipiente de reacción, se agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno (7,0 ml; 46,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó acetato de etilo (75 ml), y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de fosfato diácido de potasio de 1,0 mmol/l (150 ml). Se agregó n-hexano (225 ml) a la capa orgánica, y la mezcla se

lavó con una solución mixta de ácido clorhídrico 2 N (35 ml) y agua (300 ml). La capa acuosa resultante se ajustó a un pH de 8,01 con una solución acuosa de fosfato de potasio de 3,3 mmol/l. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener tp003-c (9,7 g; 68 %).

LCMS (ESI) m/z = 311 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,66 min (Condición analítica SMD método_04)

[0706]

Se agregaron tp003-c (9,7 g; 31,2 mmol), N,N-dimetilformamida (208,0 ml) y N,N-diisopropiletilamina (5,7 ml; 32,8 mmol) al recipiente de reacción, se agregó bromuro de alilo (6,8 ml; 78,0 mmol) por goteo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se agregó acetato de etilo (200 ml), y la mezcla se lavó con agua (200 ml) y con una solución acuosa de fosfato diácido de potasio de 1,0 mmol/l (200 ml). Se agregó n-hexano (400 ml) a la capa orgánica, y la mezcla se lavó con una solución mixta de ácido clorhídrico 2 N (15,6 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa resultante se ajustó a un pH de 8,15 con una solución acuosa de fosfato de potasio de 3,3 mmol/l. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener tp003-d (7,6 g; 69 %).

LCMS (ESI) m/z = 351 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,68 min (Condición analítica SMD método_04)

[0707]

Se agregaron ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)hex-5-enoico (26,1 g; 71,3 mmol), diclorometano (184, 0 ml) y N,N-dimetilformamida (0,6 ml; 7,1 mmol) a un recipiente de reacción, se agregó cloruro de tionilo (13,0 ml; 178,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (81,0 ml), y esto se agregó mediante una cánula a un recipiente de reacción que contenía tp003-d (22,7 g; 64,8 mmol), N,N-diisopropiletilamina (39,5 ml; 227,0 mmol) y diclorometano (243,0 ml). Después de que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 3 horas, el solvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener tp003-e (38,3 g; 85 %).

LCMS (ESI) m/z = 698 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,65 min (Condición analítica SMD método_04)

[0708]

Usando tp003-e como material de inicio, se obtuvo tp003-f (17,4 g; 58 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp005-e.

LCMS (ESI) m/z = 670 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,93 min (Condición analítica SMD método_06)

[0709]

Usando tp003-f como material de inicio, se obtuvo tp003-g (17,9 g; 100 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp001-a.

LCMS (ESI) m/z = 672 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,91 min (Condición analítica SMD método_06)

[0710]

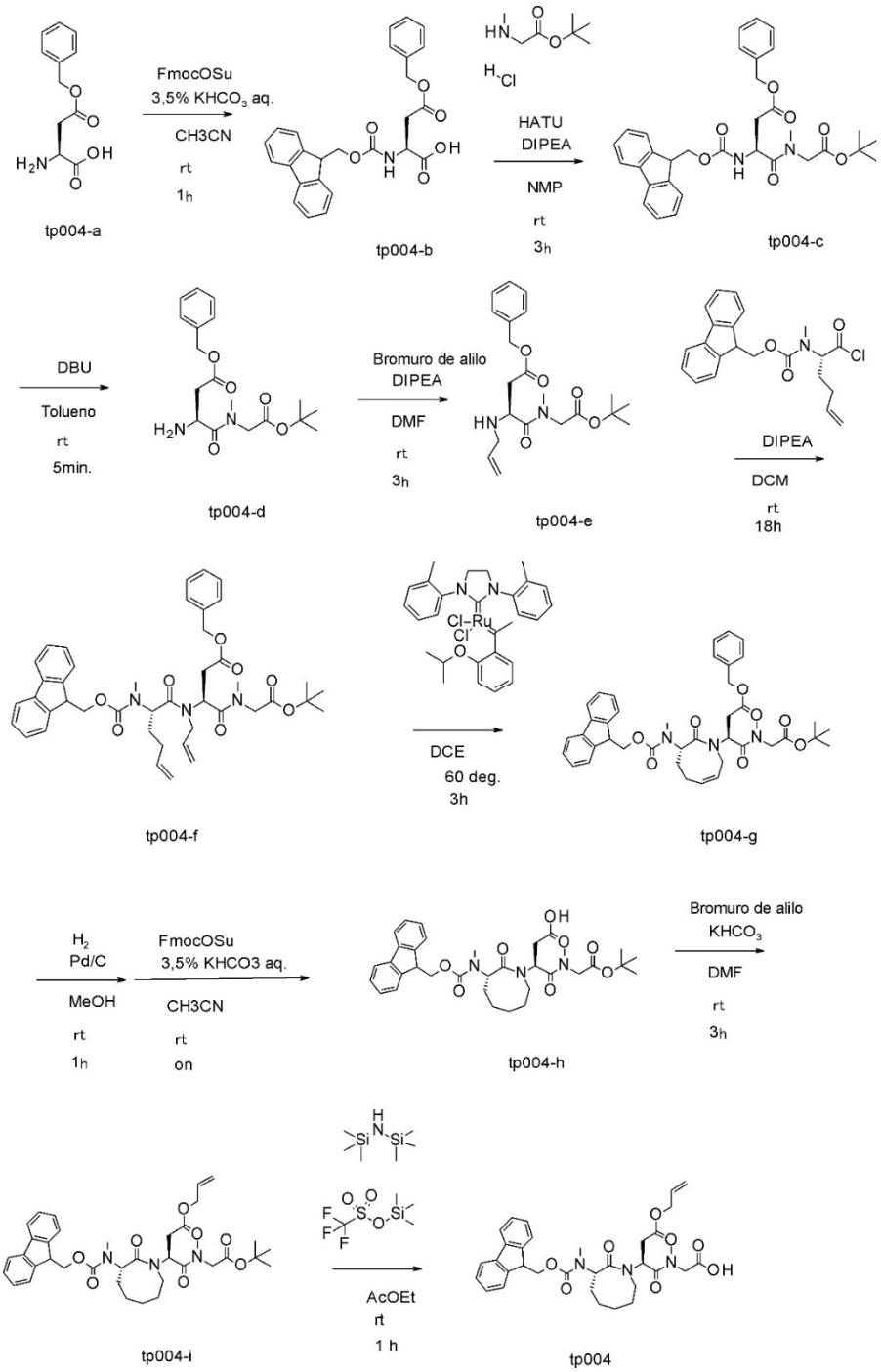
Usando tp003-g como material de inicio, se obtuvo tp003 (16,7 g; 82 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp005.

LCMS (ESI) m/z = 616 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,21 min (Condición analítica SMD método_04)

[0711]

Síntesis del compuesto tp004



[0712]

Se agregó una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio al 3,5 % en peso (194 ml) y acetonitrilo (194 ml) a tp004-a (13,0 g; 58,2 mmol), luego se agregó (2,5-dioxopirrolidin-1-il) (9H-fluoren-9-il)metil carbonato (19,6 g; 58,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio al 3,5 % en peso (195 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se lavó con una

solución mixta 1:2 (390 ml) de *ter*-butil metil éter y n-hexano, y después se ajustó el pH a 3 con ácido fosfórico. La mezcla se extrajo con *ter*-butil metil éter (195 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (130 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró; luego, el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener tp004-b (25,9 g; 100 %).

LCMS (ESI) m/z = 446 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,22 min (Condición analítica SMD método_04)

[0713]

Usando tp004-b como material de inicio, se obtuvo tp004-c (32,1 g, 96 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp005-c.

LCMS (ESI) m/z = 573 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,43 min (Condición analítica SMD método_04)

[0714]

Usando tp004-c como material de inicio, se obtuvo tp004-d (17,7 g; 90 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp003-c.

LCMS (ESI) m/z = 351 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,95 min (Condición analítica SMD método_08)

[0715]

Usando tp004-d como material de inicio, se obtuvo tp004-e (13,6 g; 69 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp003-d.

LCMS (ESI) m/z = 391 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,15 min (Condición analítica SMD método_08)

[0716]

Usando tp004-e como material de inicio, se obtuvo tp004-f (1,4 g; 76 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp003-e.

LCMS (ESI) m/z = 760 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,65 min (Condición analítica SMD método_04)

[0717]

Usando tp004-f como material de inicio, se obtuvo tp004-g (6,4 g; 59 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp005-e.

LCMS (ESI) m/z = 732 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,56 min (Condición analítica SMD método_04)

[0718]

Se disolvió tp004-g (6,4 g; 9,0 mmol) en metanol (299 ml), se agregó paladio sobre carbono al 10 % (636,0 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante

1 hora. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación a presión reducida. Se agregaron acetonitrilo (128 ml) y una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio al 3,5 % en peso (128 ml), luego se agregó (2,5-dioxopirrolidin-1-il) (9H-fluoren-9-il)metil carbonato (5,4 g; 16,0 mmol); luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Además, se agregó 2,5-dioxopirrolidin-1-ilcarboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (5,4 g; 16,0 mmol); luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio al 3,5 % en peso (128 ml) y agua (128 ml), y la mezcla se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio mixta 1:2 de acetato de etilo y n-hexano (384 ml) y se ajustó el pH a 3 con ácido fosfórico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (128 ml), y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (64 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, luego el solvente se separó por destilación a presión reducida para obtener tp004-h (12,3 g; 100 %).

LCMS (ESI) m/z = 622 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,28 min (Condición analítica SMD método_04)

[0719]

Se disolvió tp004-h (11,4 g; 18,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (183,0 ml); después de agregar hidrogenocarbonato de potasio (4,6 g; 45,8 mmol) y bromuro de alilo (10,6 ml; 122,0 mmol), la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregaron acetato de etilo (200 ml) y n-hexano (200 ml), la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio al 3,5 % en peso (200 ml) y, luego, agua (200 ml), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para obtener tp004-i (11,4 g; 92 %).

LCMS (ESI) m/z = 684 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,49 min (Condición analítica SMD método_04)

[0720]

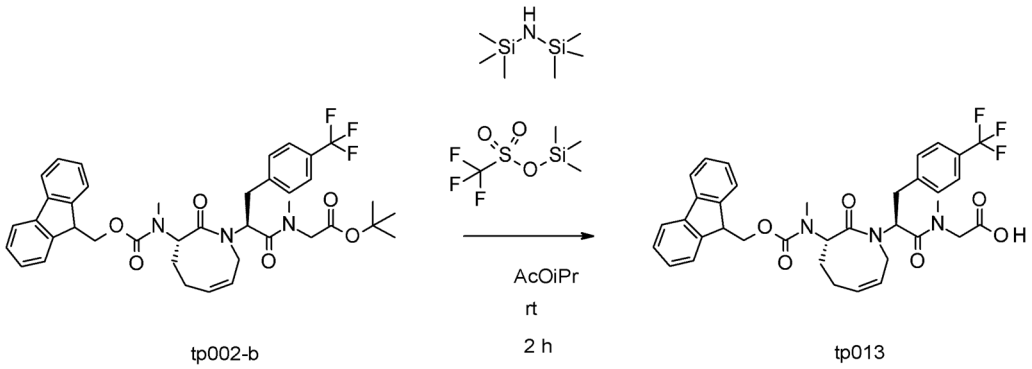
Usando tp004-i como material de inicio, se obtuvo tp004 (5,3 g; 94 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp005.

LCMS (ESI) m/z = 628 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,16 min (Condición analítica SMD método_04)

[0721]

<u>Síntesis del compuesto tp013</u>



[0722]

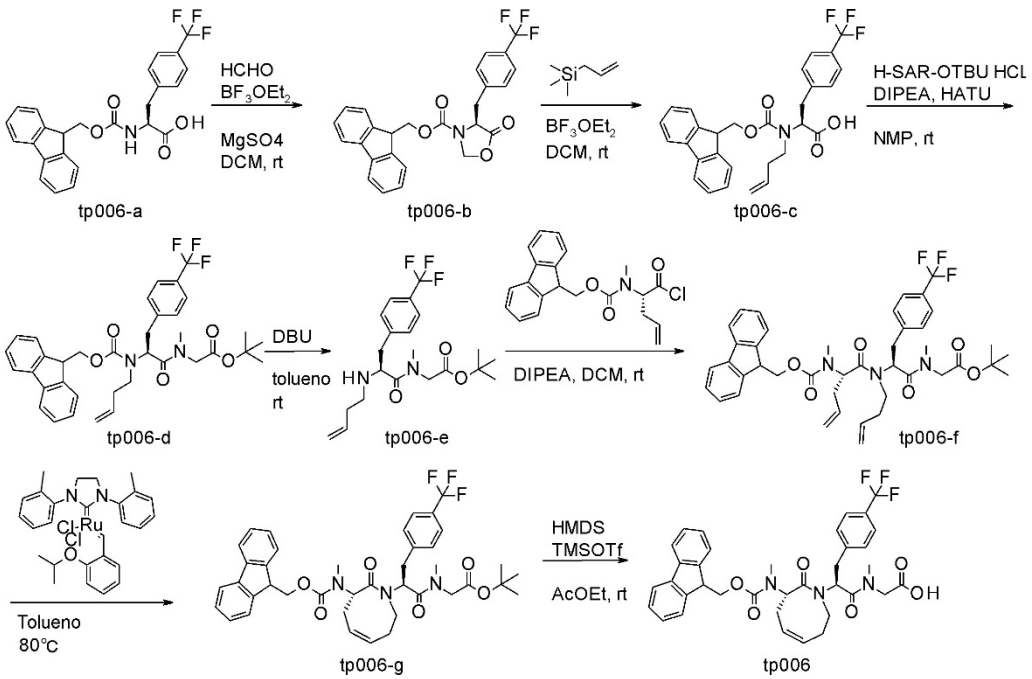
Usando tp002-b como material de inicio, se obtuvo tp013 (760,7 mg; 94 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp005.

LCMS (ESI) m/z = 664 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,32 min (Condición analítica SMD método_04)

[0723]

Síntesis del compuesto tp006



[0724]

Se agregaron sulfato de magnesio (6,61 g; 54,9 mmol) y paraformaldehído (1,98 g; 65,9 mmol) a temperatura ambiente a una solución del compuesto tp006-a (N-([(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil)-4-(trifluorometil)-L-fenilalanina) (10,0 g; 22,0 mmol) en diclorometano (200 ml), luego se agregó un complejo de trifluoruro de boro/dietiléter (2,78 ml; 22,0 mmol) por goteo. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución de reacción se filtró a través de gel de sílice (24 g),

luego se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto tp006-b (10,5 g; cuant.).

LCMS (ESI) m/z = 468 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,45 min (Condición analítica SMD método_04)

[0725]

El producto en bruto tp006-b resultante (10,3 g; 22,0 mmol) se disolvió en diclorometano (200 ml), se agregó aliltrimetilsilano (12,2 ml; 77,0 mmol) en atmósfera de nitrógeno y se agregó un complejo de trifluoruro de boro/dietiléter (7,0 ml; 54,9 mmol) por goteo. Después de agitar la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se agregaron aliltrimetilsilano (12,2 ml; 77,0 mmol) y un complejo de trifluoruro de boro/dietiléter (7,0 ml; 54,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días. Se agregó agua (40 ml) a la solución de reacción, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en tolueno (24 ml). La capa orgánica se lavó con agua (48 ml), se agregó hexano (100 ml) y la mezcla se extrajo con una solución mixta (2:1, 300 ml) de una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio al 3,5 % en peso y acetonitrilo. Se agregó ácido fosfórico a la capa acuosa resultante hasta alcanzar pH 3, luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. La solución resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto tp006-c (10,3 g; 92 %).

LCMS (ESI) m/z = 510 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,00 min (Condición analítica SMD método_08)

[0726]

Después de agregar HATU (60,4 g; 159 mmol) a una solución del compuesto tp006-c (67,5 g; 132 mmol) e hidrocloruro de *ter*-butilato de sarcosina (25,3 g; 139 mmol) en NMP (379 ml), se agregó DIPEA (69, 2 ml; 397 mmol) por goteo. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se agregó tolueno (1,0 l; 15 v/p) y la capa orgánica se lavó con agua (473 ml, 7 v/p), una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio al 3,5 % (473 ml, 7 v/p) y una solución acuosa de fosfato diácido de potasio 1 M (473 ml, 7 v/p). La capa orgánica se secó al pasarse a través de una almohadilla con sulfato de magnesio anhidro y se lavó con tolueno (67,5 ml; 1 v/p), y el filtrado resultante y la solución de lavado se combinaron para obtener el compuesto tp006-d, que se usó directamente en la reacción posterior como una solución.

LCMS (ESI) m/z = 637 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,66 min (Condición analítica SMD método_10)

[0727]

Se agregó DBU (1,97 ml; 13,2 mmol) a una solución de tolueno del compuesto tp-006-d (132 mmol) arriba mencionado a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, luego se lavó con una solución acuosa de fosfato diácido de potasio 1 M (420 ml, 5 v/p). La capa orgánica resultante se diluyó con n-hexano (840 ml, 10 v/p), luego, se extrajo dos veces con una solución mixta de ácido clorhídrico 2 N (99 ml, 198 mmol), agua (840 ml, 10 v/p) y acetonitrilo (588 ml, 7 v/p). Se agregó una solución acuosa de fosfato de potasio 3,3 M a la capa acuosa resultante para ajustar el pH a 9,5, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (840 ml, 10 v/p). La capa orgánica se concentró a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (840 ml, 10 v/p), se lavó con salmuera (420 ml, 5 v/p), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró. La solución resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto tp006-e (49,0 g; 90 %).

LCMS (ESI) m/z = 415 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,31 min (Condición analítica SMD método_10)

[0728]

Se agregó DIPEA (72,3 ml; 414 mmol) a una solución de diclorometano (276 ml) del compuesto tp006-e (49,0 g; 118 mmol). La mezcla resultante se agregó por goteo a una solución de diclorometano preparada por separado (276 ml) de (9H-fluoren-9-il)metil (S)-(1-cloro-1-oxopent-4-en-2-il)(metil)carbamato (descrito a continuación) durante 30 minutos. Después de que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante 17 horas, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de fosfato diácido de sodio al 5 % (500 ml, 10 v/p), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se filtró y la solución se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase normal (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto tp006-f (45,0 g; 51 %).

[0729]

Se preparó (9H-fluoren-9-il)metil (S)-(1-cloro-1-oxopent-4-en-2-il)(metil)carbamato de la siguiente manera. Después de que se agregara cloruro de tionilo (21,6 ml; 296 mmol) a una solución de diclorometano (296 ml) de ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)pent-4-enoico (41,6 g; 118 mmol), se agregó DMF (0,92 ml; 11,8 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se concentró a presión reducida. Se agregó tolueno (20 ml, 5 v/p) al residuo resultante, y la mezcla se concentró a presión reducida. El producto en

bruto resultante se disolvió en diclorometano (276 ml) y se usó en la reacción descrita anteriormente.

LCMS (ESI) m/z = 748 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,71 min (Condición analítica SMD método_10)

[0730]

Se desgasificó 5 veces una solución del compuesto tp006-f (16,7 g; 22,3 mmol), benzoquinona (0,24 g; 2,23 mmol) y un catalizador de Stewart-Grubbs (0,51 g; 0,89 mmol) en dicloroetano (891 ml) y se agitó a 80 °C durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto tp006-g (33,9 g; 39 %).

LCMS (ESI) m/z = 720 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,00 min (Condición analítica SMD método_07)

[0731]

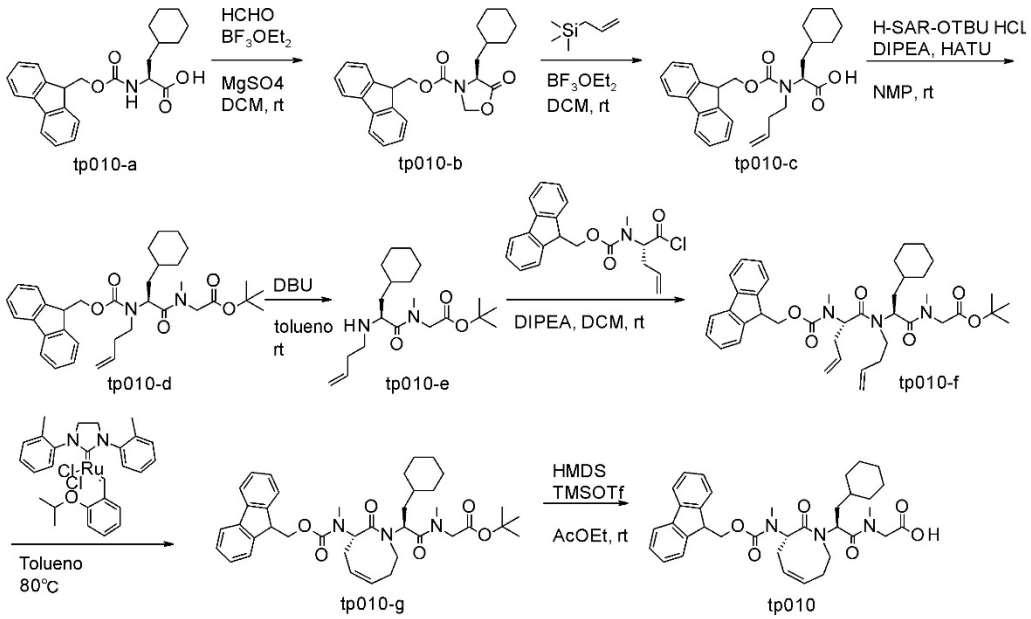
Después de que se agregara hexametildisilazano (24,7 ml; 118 mmol) a una solución de tp006-g (33,9 g; 47,1 mmol) en acetato de etilo (236 ml) en atmósfera de nitrógeno, se agregó trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (17,0 ml; 94 mmol) por goteo mientras se enfriaba la mezcla en un baño de agua (25 °C). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se agregó una solución acuosa de fosfato de hidrógeno disódico al 5 % (340 ml, 10 v/p) mientras se dejaba enfriar la mezcla en un baño de hielo hasta inactivar la reacción. Se agregaron agua (170 ml, 5 v/p) y ácido fosfórico a la mezcla resultante para ajustar el pH a 3. La capa orgánica separada se lavó con salmuera saturada (340 ml, 10 v/p), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y la solución se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %); las fracciones recolectadas se purificaron mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo/agua destilada) para obtener el compuesto tp006 (22,4 g; 72 %).

LCMS (ESI) m/z = 664 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,63 min (Condición analítica SMD método_06)

[0732]

<u>Síntesis del compuesto tp010</u>



[0733]

Usando el compuesto tp010-a (ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-ciclohexilpropanoico) (14,0 g; 35,6 mmol) como material de inicio, se obtuvo un producto en bruto tp010-b (14,4 g; cuant.) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp006-b.

LCMS (ESI) m/z = 406 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,78 min (Condición analítica SQDAA50_2)

[0734]

Usando el producto en bruto resultante tp010-b (14,4 g; 35,6 mmol), se obtuvo el compuesto tp010-c (12,6 g; 79 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp006-c.

LCMS (ESI) m/z = 448 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,71 min (Condición analítica SQDAA50_2)

[0735]

Usando el compuesto tp010-c (12,6 g; 28,3 mmol), se obtuvo una solución del compuesto tp010-d de la misma manera que la síntesis del compuesto tp006-d. La solución resultante del compuesto tp010-d se usó directamente en la reacción posterior.

LCMS (ESI) m/z = 575 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,88 min (Condición analítica SQDAA50_2)

[0736]

Usando una solución de tolueno del compuesto tp010-d anterior (28,3 mmol), se obtuvo el compuesto tp010-e (9,0 g; 91 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp006-e.

LCMS (ESI) m/z = 353 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,66 min (Condición analítica SQDAA50_2)

[0737]

Usando el compuesto tp010-e (4,5 g; 12,8 mmol), se obtuvo el compuesto tp010-f (8,6 g; 98 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp006-f.

LCMS (ESI) m/z = 708 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,91 min (Condición analítica SQDAA50_2)

[0738]

Después de hacer burbujear nitrógeno en una solución del compuesto tp010-f (8,0 g; 11,7 mmol) y un catalizador de Stewart-Grubbs (0,17 g; 0,29 mmol) en dicloroetano (469 ml), la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal (n-hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto tp010-g (5,7 g; 73 %).

LCMS (ESI) m/z = 680 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,84 min (Condición analítica SQDAA50_2)

[0739]

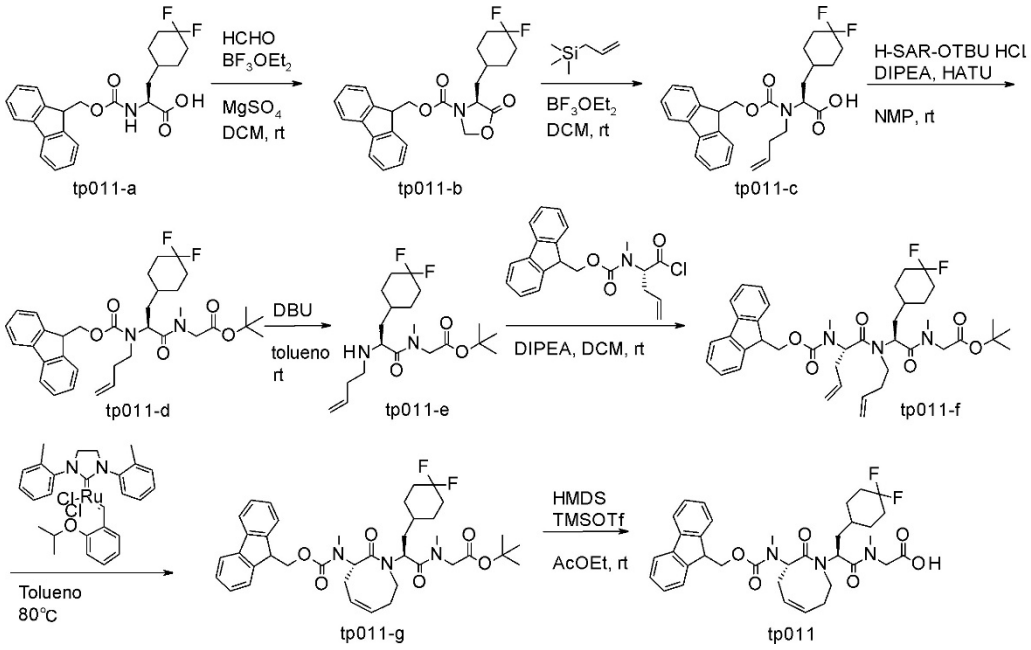
Usando el compuesto tp010-g (5,7 g; 8,6 mmol), se obtuvo el compuesto tp010 (3,8 g; 74 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp006.

LCMS (ESI) m/z = 624 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,69 min (Condición analítica SQDFA40)

[0740]

<u>Síntesis del compuesto tp011</u>



[0741]

Usando el compuesto tp011-a (ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(4,4-difluorociclohexil)propanoico) (14,0 g; 32, 6 mmol) como material de inicio, se obtuvo el producto en bruto tp011-b (14,4 g; cuant.) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp006-b.

LCMS (ESI) m/z = 464 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,69 min (Condición analítica SQDAA50_2)

[0742]

Usando el producto en bruto resultante tp011-b (14,4 g; 32,6 mmol), se obtuvo el compuesto tp011-c (11,6 g; 73 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp006-c.

LCMS (ESI) m/z = 484 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,65 min (Condición analítica SQDAA50_2)

[0743]

Usando el compuesto tp011-c (11,6 g; 23,9 mmol), se obtuvo una solución del compuesto tp011-d de la misma manera que la síntesis del compuesto tp006-d. La solución resultante del compuesto tp011-d se usó directamente en la reacción posterior.

LCMS (ESI) m/z = 611 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,82 min (Condición analítica SQDAA50_2)

[0744]

Usando una solución de tolueno del compuesto tp011-d anterior (23,9 mmol), se obtuvo el compuesto tp011-e (8,6 g; 92 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp-006-e.

LCMS (ESI) m/z = 389 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,58 min (Condición analítica SQDAA50_2)

[0745]

Usando el compuesto tp011-e (4,3 g; 11,0 mmol), se obtuvo el compuesto tp011-f (6,9 g; 87 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp006-f.

LCMS (ESI) m/z = 744 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,86 min (Condición analítica SQDAA50_2)

[0746]

Usando el compuesto tp011-f (6,9 g; 9,6 mmol), se obtuvo el compuesto tp011-g (4,8 g; 72 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp010-g.

LCMS (ESI) m/z = 716 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,79 min (Condición analítica SQDAA50_2)

[0747]

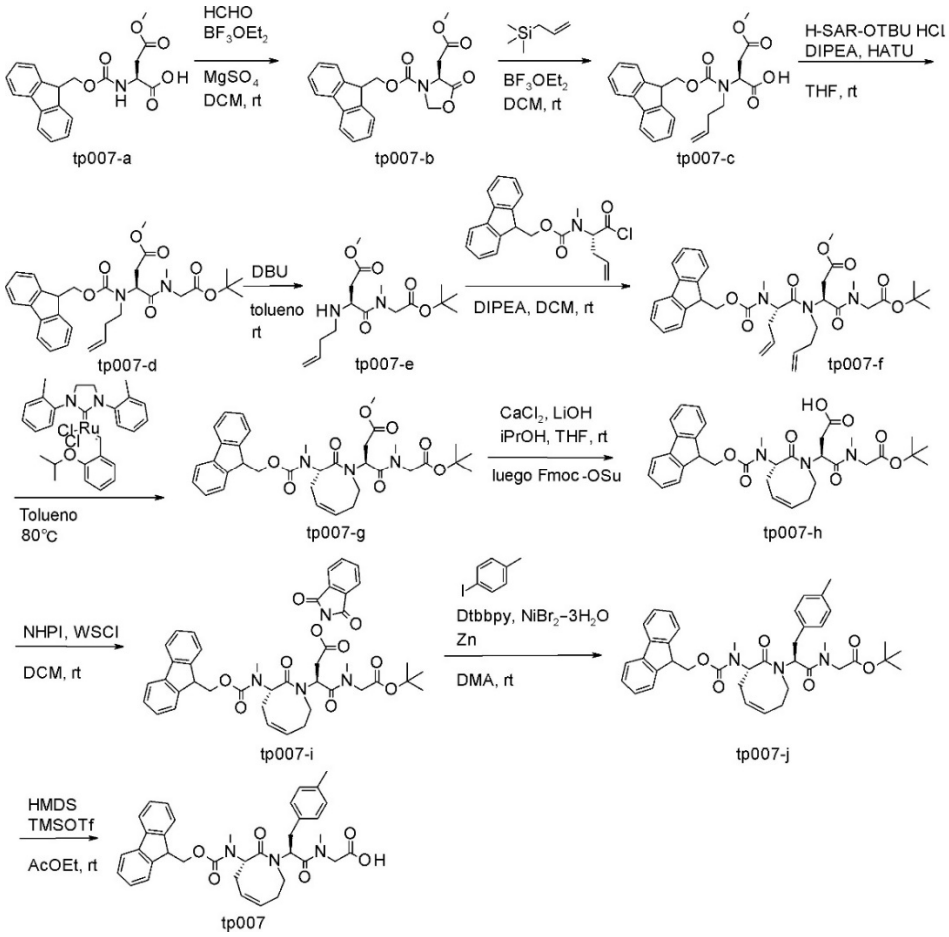
Usando el compuesto tp011-g (4,8 g; 7,0 mmol), se obtuvo el compuesto tp011 (2,8 g; 64 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp006.

LCMS (ESI) m/z = 660 (M+Na)+

Tiempo de retención: 0,63 min (Condición analítica SQDFA40)

[0748]

Síntesis del compuesto tp007



[0749]

Se hizo reaccionar el compuesto tp007-a (ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutanoico) (30,0 g; 81,0 mmol) como material de inicio de la misma manera que la síntesis del compuesto tp006-b; el filtrado obtenido al filtrar con Celite la solución de reacción se consideró como el compuesto tp007-b y se utilizó directamente en la reacción posterior.

LCMS (ESI) m/z = 382 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,22 min (Condición analítica SMD método_04)

[0750]

Usando una solución de diclorometano del compuesto tp007-b anterior (81,0 mmol) se obtuvo el compuesto tp007-c (35,9 g; cuant.) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp006-c.

LCMS (ESI) m/z = 424 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,85 min (Condición analítica SMD método_10)

[0751]

El compuesto tp007-c (34,3 g; 81,0 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (231 ml), se hizo reaccionar de la misma manera que la síntesis de tp006-d y luego se purificó

mediante cromatografía en columna de fase normal (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto tp007-d (44,4 g; 100 %).

LCMS (ESI) m/z = 551 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,45 min (Condición analítica SMD método_04)

[0752]

Usando el compuesto tp007-d (44,4 g; 81,0 mmol), se obtuvo el compuesto tp007-e (23,3 g; 88 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp006-e.

LCMS (ESI) m/z = 329 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,58 min (Condición analítica SMD método_04)

[0753]

Usando el compuesto tp007-e (23,3 g; 71,0 mmol), se obtuvo el compuesto tp007-f (43,5 g; 93 %) de la misma manera que la síntesis de tp006-f.

LCMS (ESI) m/z = 662 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,54 min (Condición analítica SMD método_04)

[0754]

Después de desgasificar 4 veces una solución de un catalizador de Stewart-Grubbs (0,47 g; 0,82 mmol) en dicloroetano (996 ml), se agregó una solución del compuesto tp007-f (21,8 g; 32,9 mmol) en dicloroetano (100 ml) por goteo durante 1 hora mientras se agitaba a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el compuesto tp007-g (20,8 g; 50 %).

LCMS (ESI) m/z = 634 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,39 min (Condición analítica SMD método_04)

[0755]

Después de que se disolviera cloruro de calcio (61,1 g; 551 mmol) en agua (153 ml), se agregó hidróxido de litio monohidrato (6,16 g; 147 mmol) a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se agitara durante 5 minutos, se agregaron isopropanol (612 ml) y una solución de tetrahidrofurano (153 ml) del compuesto tp007-g (23,3 g; 36,7 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó Fmoc-OSu (12,4 g; 36,7 mmol), la mezcla se agitó durante 2 horas, luego se agregó agua (460 ml, 20 v/p), se agregó ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH a 2,5, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (460 ml, 20 v/p). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (230 ml, 10 v/p) y se concentró a presión reducida. Se agregaron acetato de etilo

(115 ml, 5 v/p), acetonitrilo (115 ml, 5 v/p) y hexano (230 ml, 10 v/p) y se disolvió el residuo resultante, y la mezcla se extrajo con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio al 3,5 % (230 ml, 10 v/p). Se agregó ácido fosfórico a la capa acuosa resultante hasta ajustar el pH a 3, luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (115 ml, 5 v/p). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (70 ml, 3 v/p) y se concentró a presión reducida; el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el compuesto tp007-h (12,6 g; 56%).
LCMS (ESI) m/z = 620 (M + H)+
Tiempo de retención: 0,94 min (Condición analítica SMD método_10)

[0756]

Se agregó hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5,87 g; 30,6 mmol) a una suspensión del compuesto tp007-h (12,6 g; 20,4 mmol) y N-hidroxiftalimida (3,66 g; 22,4 mmol) en diclorometano (93 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua; luego, la capa orgánica se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto tp007-i (15,1 g; 97 %).
LCMS (ESI) m/z = 765 (M + H)+
Tiempo de retención: 1,35 min (Condición analítica SMD método_05)

[0757]

Se disolvió bromuro de níquel (II) trihidrato (2,47 g, 6,46 mmol) y 4,4′-di-*ter*-butil-2,2′-bipiridina (1,73 g, 6,46 mmol) en DMA (20 ml) para preparar una solución de níquel. Se agregó la solución de níquel preparada con anticipación y clorotrimetilsilano (0,41 ml, 3,23 mmol) a una suspensión de compuesto tp007–i (4,94 g, 6,46 mmol), polvo de zinc (6,33 g, 97,0 mmol) y 1–yodo–4–metilbenceno (14,1 g, 64,6 mmol) en DMA (110 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el compuesto tp007–j (2,7 g, 63 %)
LCMS (ESI) m/z = 666 (M + H)+
Tiempo de retención: 1,57 min (Condición analítica SMD método_04)

[0758]

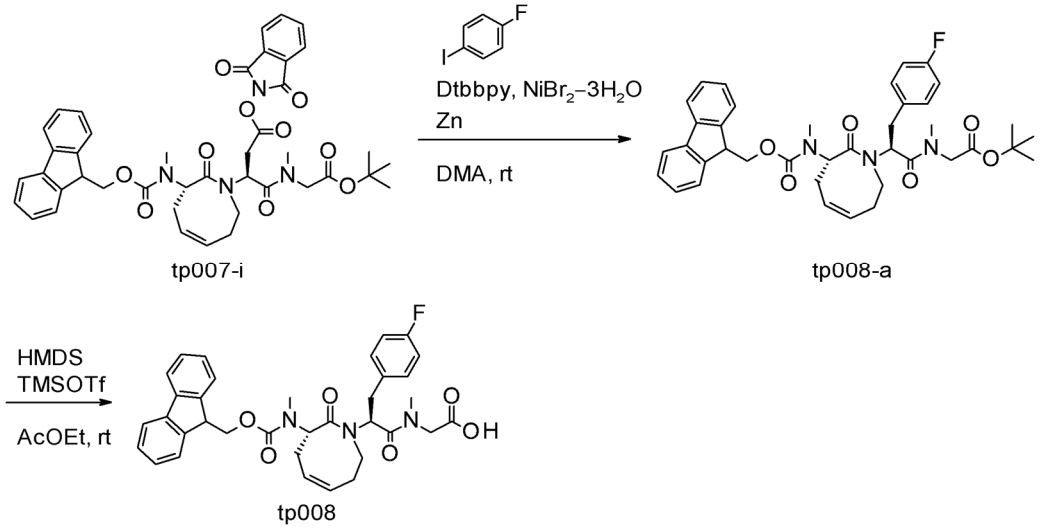
Usando el compuesto tp007–j (2,6 g, 3,90 mmol), se obtuvo el compuesto tp007 (1,78 g, 45 %) de la misma manera que la síntesis de tp006.

LCMS (ESI) m/z = 610 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,26 min (Condición analítica SMD método_04)

[0759]

Síntesis del compuesto tp008



[0760]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió bromuro de níquel (II) trihidrato (1,33 g, 4,89 mmol) y 4,4′-di-*ter*-butil-2,2′-bipiridina (1,31 g, 4,89 mmol) en DMA (48,9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para preparar una solución de níquel. Se agregó la solución de níquel preparada con anticipación y clorotrimetilsilano (0,31 ml, 2,45 mmol) a una suspensión de compuesto tp007–i (3,74 g, 4,89 mmol), polvo de zinc (4,80 g, 73,3 mmol) y 1–yodo–4–metilbenceno (10,2 ml, 88,0 mmol) en DMA (48,9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción obtenida se filtró a través de Celite y el filtrado se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio (37 ml, 10 v/p). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego, se filtró y la solución se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase normal (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto tp008–a (2,97 g, 72 %).

LCMS (ESI) m/z = 670 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,39 min (Condición analítica SMD método_05)

[0761]

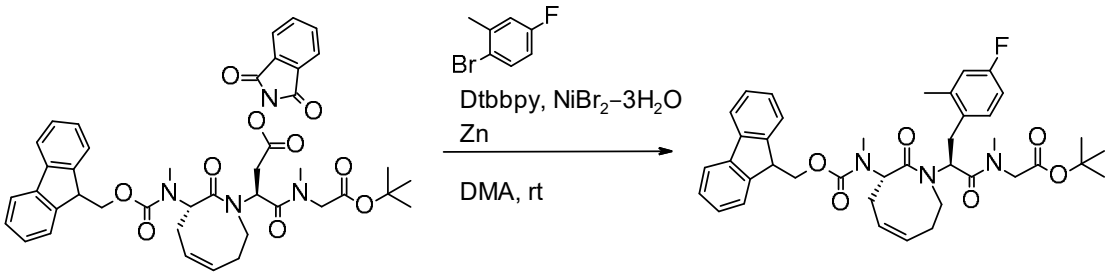
Usando el compuesto tp008–a (2,97 g, 4,43 mmol), se obtuvo el compuesto tp008 (2,36 g, 87 %) de la misma manera que la síntesis de tp006.

LCMS (ESI) m/z = 614 (M + H)+

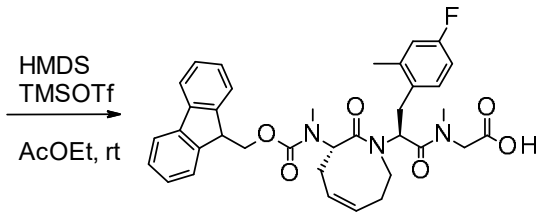
Tiempo de retención: 1,22 min (Condición analítica SMD método_04)

[0762]

Síntesis del compuesto tp009



tp007-i tp009-a



tp009

[0763]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió bromuro de níquel (II) trihidrato (1,76 g, 6,41 mmol) y 4,4′-di-*ter*-butil-2,2′-bipiridina (1,72 g, 6,41 mmol) en DMA (64,1 ml) para preparar una solución de níquel. Se agregó la solución de níquel preparada con anticipación y clorotrimetilsilano (0,41 ml, 3,20 mmol) a una suspensión de compuesto tp007–i (4,90 g, 6,41 mmol), polvo de zinc (6,28 g, 96,0 mmol) y 1–bromo–4–fluoro–2–metilbenceno (16,2 ml, 128 mmol) en DMA (64,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción obtenida se filtró a través de Celite y se agregó un 15 % de solución de cloruro de amonio acuoso (150 ml, 30 v/p) para filtrar y, así, separar la capa orgánica. Luego de lavar la capa orgánica con una solución acuosa al 8 % de EDTA disódico (150 ml, 30 v/p) y salmuera al 10 % (150 ml, 30 v/p), la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y la solución se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase normal (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto tp009–a (2,43 g, 55 %).

LCMS (ESI) m/z = 684 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,42 min (Condición analítica SMD método_05)

[0764]

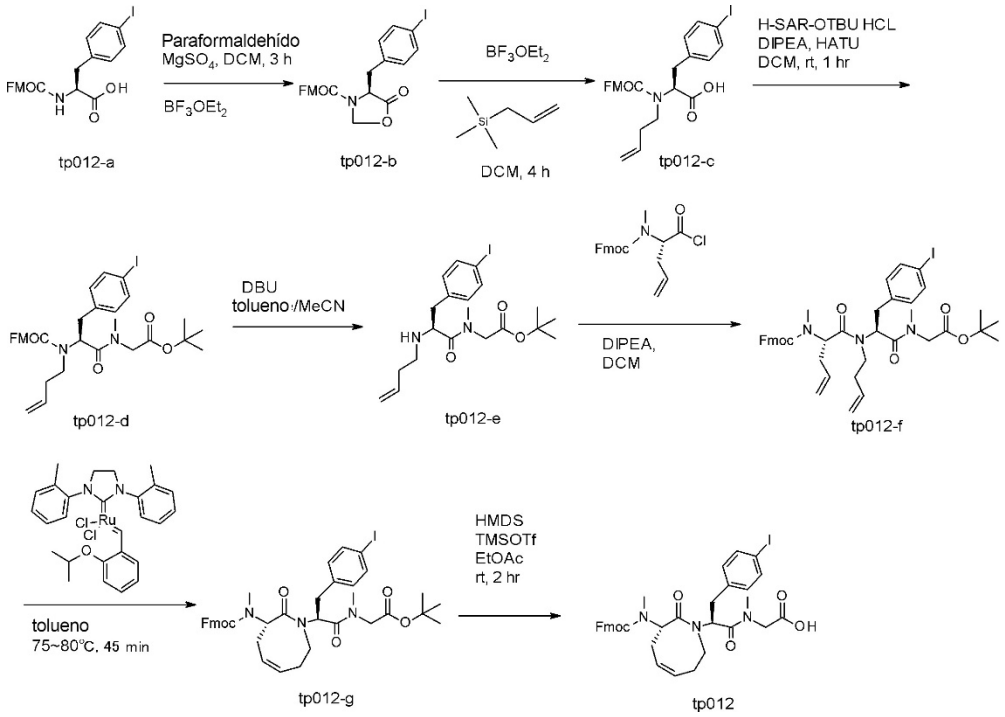
Usando el compuesto tp009–a (2,42 g, 3,54 mmol), se obtuvo el compuesto tp009 (1,76 g, 79 %) de la misma manera que la síntesis de tp006.

LCMS (ESI) m/z = 628 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,26 min (Condición analítica SMD método_04)

[0765]

Síntesis del compuesto tp012



[0766]

Se disolvió tp012–a (4,88 g, 9,51 mmol) en cloruro de metileno (95 ml), luego se agregó sulfato de magnesio anhidro (2,86 g, 23,8 mmol), paraformaldehído (856 mg, 28,5 mmol) y complejo de trifluoruro de boro/dietiléter (1,2 ml, 9,51 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se filtró mediante gel de sílice que se lavó con cloruro de metileno (100 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto (4,50 g) de tp012–b.

LCMS (ESI) m/z = 548 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,10 min (Condición analítica SQDAA05)

[0767]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió el tp012–b (9,51 mmol) anterior en cloruro de metileno (95 ml), luego se agregó aliltrimetilsilano (10,6 ml, 66,6 mmol) y complejo de trifluoruro de boro/dietiléter (6,0 ml, 47,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 88 horas. La solución de reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó agua (20 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite que se lavó con cloruro de metileno (100 ml). El filtrado obtenido se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en tolueno (50 ml) y se lavó con agua (24 ml) y una solución acuosa de bifosfato de potasio 1 M (24 ml). Se agregó hexano (100 ml) a la fase orgánica y la

mezcla se extrajo 5 veces con una solución acuosa al 3,5 % de hidrogenocarbonato de potasio/acetonitrilo (2/1, 42 ml). La fase acuosa se lavó 2 veces con hexano (40 ml) y se agregó ácido clorhídrico 2 N para ajustar el pH a 2; luego, la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (24 ml) y se concentró a presión reducida para obtener tp012–c (4,09 g, 76 %).

LCMS (ESI) m/z = 568 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,03 min (Condición analítica SQDFA05)

[0768]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió tp012–c (3,09 g, 5,45 mmol) e hidrocloruro *ter*–butilato de sarcosina (989 mg, 5,45 mmol) en cloruro de metileno (16 ml), luego se agregó DIPEA (2,85 ml, 16,34 mmol) y HATU (2,49 g, 6,53 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, la solución de reacción se lavó de manera sucesiva con agua (30 ml), una solución acuosa al 3,5 % de hidrogenocarbonato de potasio (30 ml) y una solución acuosa de bifosfato de potasio 1 M (30 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución obtenida se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto de tp012–d. El tp012–d obtenido se utilizó directamente en la etapa siguiente.

LCMS (ESI) m/z = 695 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,82 min (Condición analítica SQDFA50)

[0769]

Se disolvió el producto bruto (5,45 mmol) de tp012–d en tolueno (32,7 ml) y acetonitrilo (3,63 ml), se agregó DBU (0,81 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó una solución de dihidrogenofosfato de potasio acuoso 1 M (30 ml), n–hexano (60 ml), agua (40 ml), acetonitrilo (20 ml) y ácido clorhídrico 2 N (4,2 ml) a la solución de reacción y se batieron, luego, la mezcla fue separada en 3 capas. También se agregó agua (40 ml), acetonitrilo (20 ml) y tolueno (20 ml), pero la separación de 3 capas no desapareció y, por eso, se descartó la fase de la capa orgánica superior y se agregó una solución de fosfato potásico 3 M acuoso (4 ml) a las 2 capas restantes para ajustar el pH a 8. La solución mixta obtenida se extrajo 2 veces con acetato de etilo (30 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el tp012–b (2,74 g, 85 %, 2 etapas).

LCMS (ESI) m/z = 473,6 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,57 min (Condición analítica SQDFA05)

[0770]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió ácido (S)–2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)pent-4-enoico (2,80 g, 7,96 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente, se agregó DMF (0,062 ml, 0,796 mmol) y luego cloruro de tionilo (1,45 ml, 19,9 mmol) por goteo. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 20 minutos y se concentró a presión reducida. Se agregó tolueno (7 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se concentró a presión reducida. La operación se realizó un total de 2 veces y el producto bruto obtenido se disolvió en DCM (16 ml) y se utilizó en la reacción posterior.

[0771]

En atmósfera de nitrógeno, se agregó una solución de tp012–e (3,42 g, 7,24 mmol) y DIPEA (4,41 ml, 25,3 mmol) en DCM (20 ml) a la solución preparada de (S)-(1-cloro-1-oxopent-4-en-2-il)(metil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo en DCM (16 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas; luego, se lavó con una solución de dihidrogenofosfato de potasio acuoso 1 M (35 ml). Posteriormente, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 3,5 % de hidrogenocarbonato de potasio (35 ml) y se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (n–hexano/acetato de etilo) para obtener el tp012–f (4,45 g, 76 %).

LCMS (ESI) m/z = 806,5 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,88 min (Condición analítica SQDAA50)

[0772]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió tp012–f (2,79 g, 3,46 mmol) en 1,2–dicloroetano (115 ml) en un matraz de 3 bocas y se agregó un catalizador de Grubbs de primera generación (60 mg, 0,0715 mmol). Mientras la solución de reacción se calentaba hasta 80 °C y se agitaba, se agregó una solución de un catalizador de Grubbs (60 mg, 0,0715 mmol) de primera generación en 1,2–dicloroetano (15 ml) por goteo durante 2 horas con una bomba de jeringa. Posteriormente, la solución de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora, se enfrío hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. Para completar la reacción, el producto bruto resultante se volvió a disolver en 1,2–dicloroetano (115 ml) en atmósfera de nitrógeno, se agregó un catalizador de Grubbs de primera generación (240 mg, 0,286 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 90 minutos. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (n–hexano/acetato de etilo) para obtener el tp012–g (1,57 g, 58 %).

LCMS (ESI) m/z = 778,5 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,74 min (Condición analítica SQDFA50)

[0773]

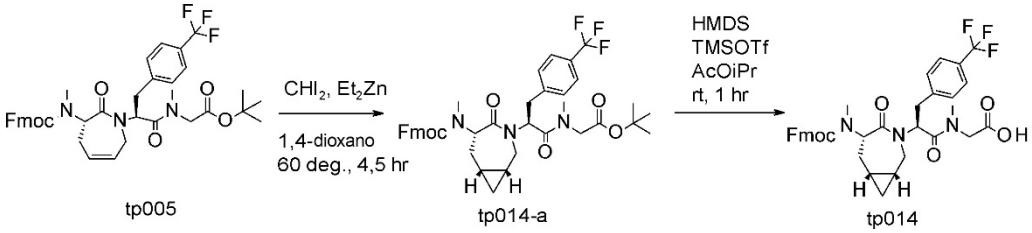
En atmósfera de nitrógeno, se disolvió tp012–g (1,57 g, 2,02 mmol) en acetato de etilo (24 ml), se agregó hexametildisilazano (1,481 ml, 7,07 mmol) y, luego, se agregó trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1,02 ml, 5,65 mmol) por goteo. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 150 minutos; luego, la solución de reacción se diluyó en acetato de etilo (20 ml) y se agregó una solución de fosfato de hidrógeno disódico acuoso 1 M (40 ml) para inactivar la reacción. La fase orgánica se separó y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna rápida de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener tp012 (1,02 g, 70 %).

LCMS (ESI) m/z = 722 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,47 min (Condición analítica SQDFA50)

[0774]

<u>Síntesis del compuesto tp014</u>



tp005 tp014-a tp014

[0775]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió tp005 (0,75 g, 1,06 mmol) en 1,4–dioxano (5,3 ml), se agregó una solución 1 M de dietilzinc en tolueno (5,31 ml, 5,31 mmol), luego se agregó diyodometano (0,856 ml, 10,63 mmol) por goteo. La solución de reacción se calentó hasta 60 °C, se agitó a 60 °C durante 4 horas y media y se enfrío hasta temperatura ambiente; luego, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para inactivar la reacción. La fase orgánica fue separada, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases obtenidas se combinaron y concentraron a presión reducida.

[0776]

Se repitió la misma operación utilizado tp005 (0,75 g, 1,06 mmol) y los productos brutos obtenidos se combinaron y purificaron mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para

obtener el tp014–a (0,21 g, 14 %). En ese momento, también se recuperó la materia prima tp005 (0,58 g, 39 %) y una mezcla de tp005 y tp014–a (3/2, 0,18 g, 12 %).

LCMS (ESI) m/z = 720,5 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,74 min (Condición analítica SQDFA50)

[0777]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió tp014–a (264 mg, 0,367 mmol) en acetato de etilo (2,0 ml), se agregó hexametildisilazano (0,269 ml, 1,28 mmol) y, luego, se agregó trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,186 ml, 1,03 mmol) por goteo. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 1 hora; luego, la solución de reacción se diluyó en acetato de etilo (5 ml) y se agregó una solución de fosfato de hidrógeno disódico acuoso 1 M (5 ml) para inactivar la reacción. La fase orgánica se separó y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %).

[0778]

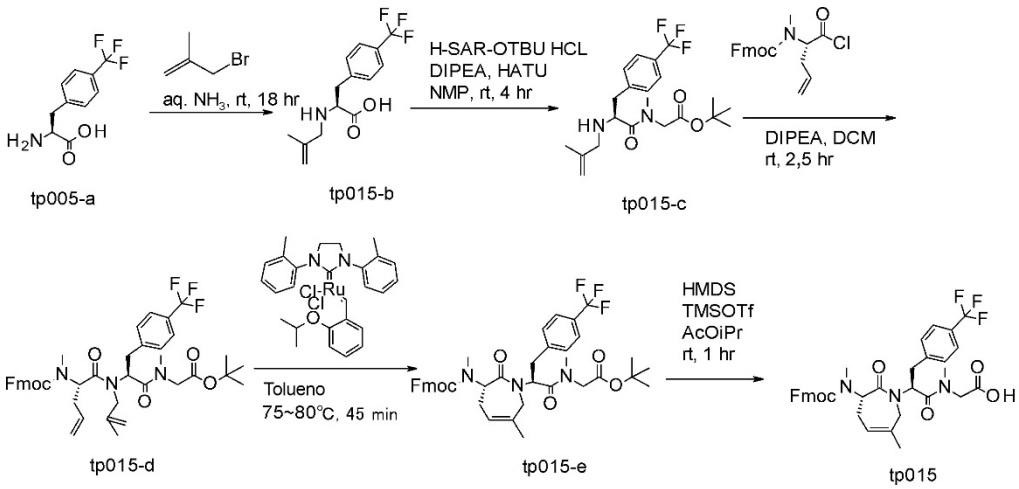
Se repitió la misma operación usando tp014–a (142 mg, 0,197 mmol), hexametildisilazano (0,145 ml, 0,690 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,100 ml, 0,552 mmol) y, después de una cromatografía de fase inversa, los productos obtenidos se combinaron para obtener tp014 (274 mg, 73 %).

LCMS (ESI) m/z = 664,5 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,97 min (Condición analítica SQDFA50 de largo)

[0779]

<u>Síntesis del compuesto tp015</u>



[0780]

Se agregó amonio acuoso (7,8 ml, 13,2 mmol) a la suspensión de agua (17,15 ml) de tp005–a (2 g, 8,58 mmol) a temperatura ambiente para disolver tp005–a y, luego, se agregó 3–bromo–2–metilpropeno (5,19 ml, 51,5 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se agregó etanol (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los sólidos blancos obtenidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío para obtener tp015–b (2,61 g, cuant.).

LCMS (ESI) m/z = 289 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,47 min (Condición analítica SQDFA05)

[0781]

En atmósfera de nitrógeno, se agregó NMP (10 ml) deshidratado a la mezcla de tp015–b (1 g, 3,48 mmol) hidrocloruro de *ter*–butilato de sarcosina (1,26 g, 6,96 mmol). Se agregó DIPEA (2,43 ml, 13,92 mmol) por goteo a la suspensión obtenida y la mezcla se agitó durante, alrededor de, 3 minutos y, luego, se agregó HATU (2,65 g, 6,96 mmol). Luego de que se agitara la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, se agregó acetato de etilo (20 ml), agua (10 ml) y una solución acuosa al 5 % de carbonato de sodio (10 ml). La fase orgánica separada se lavó con 5 % de solución de carbonato de sodio acuosa (20 ml), un 5 % de solución de hidrogenosulfato de potasio acuoso (20 ml × 2) y salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El producto bruto obtenido a destilar el solvente a presión reducida se disolvió en TBME (5 ml), luego, se agregó hexano (5 ml) para precipitar el producto y se eliminó el sobrenadante. La operación de añadir hexano (5 ml) y eliminar el sobrenadante se llevó a cabo 2 veces más y se realizó un secado al vacío para obtener tp015–c (1,30 g, 90 %).

LCMS (ESI) m/z = 415 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,55 min (Condición analítica SQDFA05)

[0782]

En atmósfera de nitrógeno, se agregó DIPEA (3,79 ml, 21,71 mmol) a la solución de tp015–c (3,0 g, 7,24 mmol) en DCM (20 ml) deshidratado. La mezcla resultante se agitó mientras se enfriaba en un baño de agua (25 °C) y se agregó de forma separada una solución DCM (5 ml) de (9H-fluoren-9-il)metil (S)-(1-cloro-1-oxopent-4-en-2-il)(metil)carbamato por goteo durante 5 minutos. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas; luego, el solvente se separó por destilación a presión reducida. Se agregó acetato de etilo (30 ml) y agua (12 ml) al residuo obtenido. La fase orgánica separada se lavó con salmuera (12 ml × 2) y se secó sobre sulfato de sodio; luego, el solvente se separó por destilación a presión reducida.

El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase normal (hexano/acetato de etilo) para obtener el tp015–d (4,56 g, 84 %).

[0783]

Se preparó (9H-fluoren-9-il)metil (S)-(1-cloro-1-oxopent-4-en-2-il)(metil)carbamato de la siguiente manera.

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió ácido (S)–2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(metil)amino)pent-4-enoico (2,8 g, 7,97 mmol) en DCM (15 ml) a temperatura ambiente, se agregó DMF (0,031 ml, 0,398 mmol) y, luego, cloruro de tionilo (1,45 ml, 19,92 mmol) por goteo. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 20 minutos y se concentró a presión reducida. Se agregó tolueno (5 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se concentró a presión reducida. La operación se realizó un total de 3 veces y el producto bruto obtenido se disolvió en DCM y se utilizó en la reacción descrita anteriormente.

LCMS (ESI) m/z = 749 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,84 min (Condición analítica SQDFA05)

[0784]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió tp015–d (1,1 g, 1,47 mmol) y un catalizador de Stewart–Grubbs (0,042 g, 0,074 mmol) en tolueno deshidratado desgasificado (45 ml), y la mezcla se mezcló a una temperatura de 75 °C a 80 °C durante 45 minutos. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente se separó por destilación a presión reducida y el producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase normal (hexano/acetato de etilo) para obtener tp015–e (1,22 g, 94 %).

LCMS (ESI) m/z = 721 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,75 min (Condición analítica SQDFA05)

[0785]

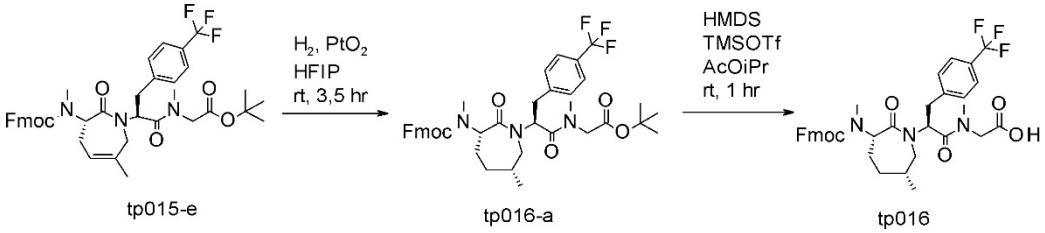
En atmósfera de nitrógeno, se disolvió tp015–e (1,0 g, 1,39 mmol) en acetato de isopropilo (5 ml), se agregó hexametildisilazano (0,728 ml, 3,47 mmol) y, luego, se agregó trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,5 ml, 2,78 mmol) por goteo. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 1 hora y luego se agregó bifosfato de potasio 1 M (5 ml) para inactivar la reacción. La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml × 2) y se secó sobre sulfato de sodio; luego, el solvente se separó por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna rápida de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener tp015 (1,0 g, 90 %).

LCMS (ESI) m/z = 665 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,91 min (Condición analítica SQDFA05)

[0786]

Síntesis del compuesto tp016



tp015-e tp016-a tp016

[0787]

En atmósfera de nitrógeno, se agregó 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (100 ml) a la mezcla de tp015–e (4 g, 5,56 mmol) y oxido de platino (0,379 g, 1,67 mmol). Se despresurizó la mezcla obtenida mientras se agitaba y se sustituyó con hidrógeno. La operación de sustitución de hidrógeno se realizó un total de 3 veces y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo, luego se separó el solvente por destilación a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase normal (hexano/acetato de etilo) para obtener el tp016–a (3,05 g, 76 %).

LCMS (ESI) m/z = 723 (M + H)+

Tiempo de retención: 2,30 min (Condición analítica SQDFA50 de largo)

[0788]

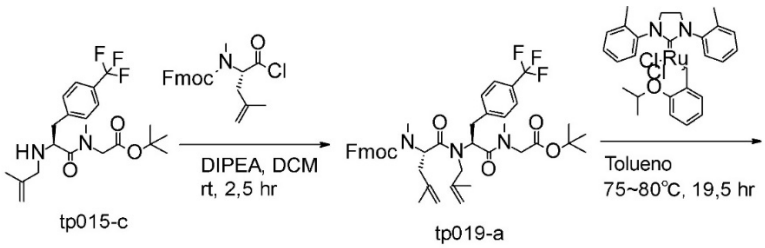
Usando tp016–a, se obtuvo tp016 (2,61 g, 94 %) bajo las mismas condiciones de reacción que en la síntesis del compuesto tp015.

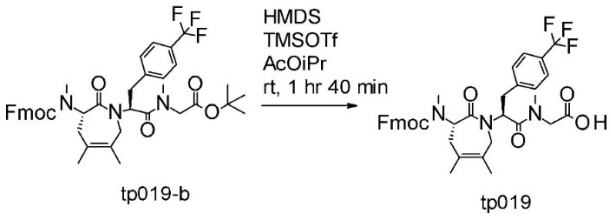
LCMS (ESI) m/z = 666 (M + H)+

Tiempo de retención: 2,92 min (Condición analítica SQDFA05 de largo)

[0789]

Síntesis del compuesto tp019





[0790]

Usando tp015-c como material de inicio, se obtuvo tp0019-a (1,28 g; 70 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto tp015-d.

LCMS (ESI) m/z = 763 (M + H)+

Tiempo de retención: 3,13 min (Condición analítica SQDFA50 de largo)

[0791]

Usando tp019–a, se obtuvo tp019–b(0,667 g, 62 %) bajo las mismas condiciones de reacción que en la síntesis del compuesto tp015–e.

LCMS (ESI) m/z = 735 (M + H)+

Tiempo de retención: 3,66 min (Condición analítica SQDFA05 de largo)

[0792]

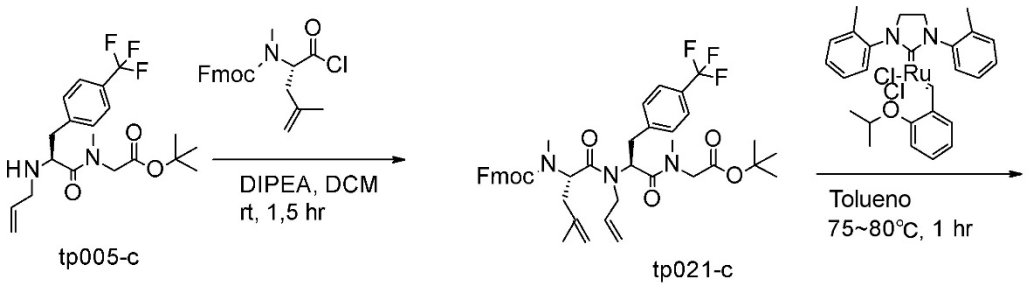
Usando tp019–b, se obtuvo tp019 (0,54 g, 88 %) bajo las mismas condiciones de reacción que en la síntesis del compuesto tp015.

LCMS (ESI) m/z = 679 (M + H)+

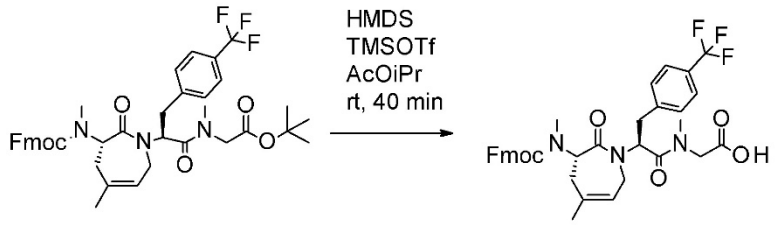
Tiempo de retención: 2,82 min (Condición analítica SQDFA05 de largo)

[0793]

<u>Síntesis del compuesto tp021</u>



tp005-c tp021-c



tp021-d tp021

[0794]

Usando tp005–c, se obtuvo tp021–c (3,87 g, 72 %) bajo las mismas condiciones de reacción que en la síntesis del compuesto tp015–d.

LCMS (ESI) m/z = 749 (M + H)+

Tiempo de retención: 2,88 min (Condición analítica SQDFA50 de largo)

[0795]

Usando tp021–c, se obtuvo tp021–d (3,35 g, 90 %) bajo las mismas condiciones de reacción que en la síntesis del compuesto tp015–e.

LCMS (ESI) m/z = 720 (M + H)+

Tiempo de retención: 2,19 min (Condición analítica SQDFA50 de largo)

[0796]

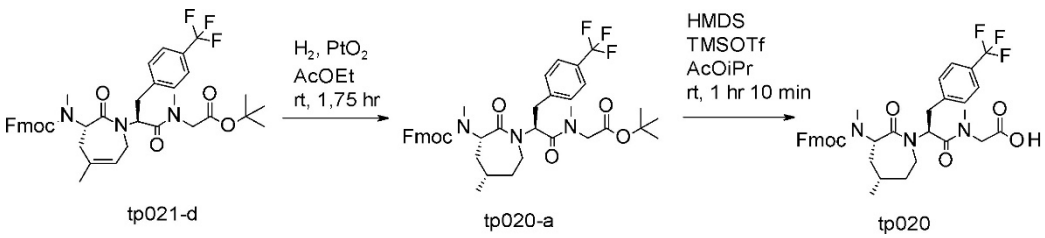
Usando tp021–d, se obtuvo tp021 bajo las mismas condiciones de reacción que en la síntesis del compuesto tp015(1,13 g, 82 %).

LCMS (ESI) m/z = 664 (M + H)+

Tiempo de retención: 2,80 min (Condición analítica SQDFA05 de largo)

[0797]

<u>Síntesis del compuesto tp020</u>



tp021-d tp020-a tp020

[0798]

Usando el tp021–d como material de inicio, se obtuvo tp0020–a (1,69 g, cuant.) de la misma manera que la síntesis de compuesto tp016–a.

LCMS (ESI) m/z = 723 (M + H)+

Tiempo de retención: 2,35 min (Condición analítica SQDFA50 de largo)

[0799]

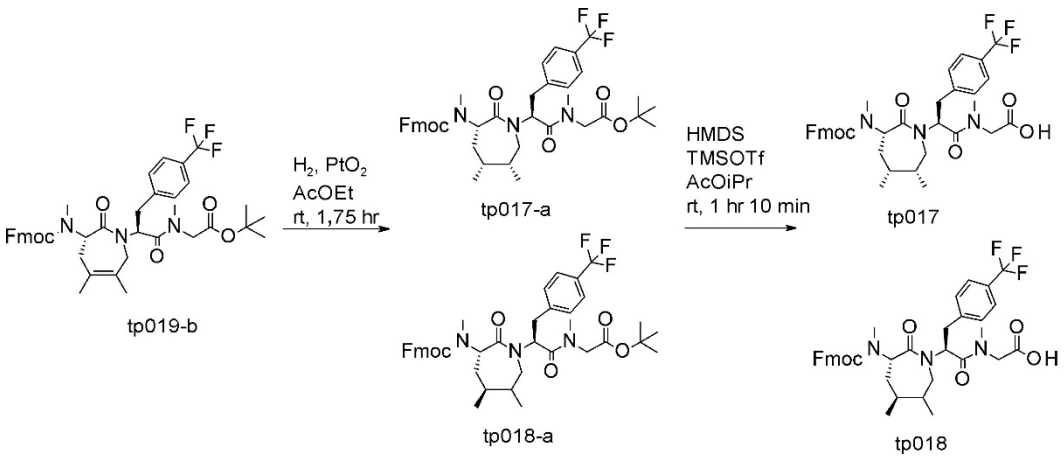
Usando tp020–a, se obtuvo tp020 (1,25 g, 77 %) en las mismas condiciones de reacción que en la síntesis del compuesto tp016.

LCMS (ESI) m/z = 666 (M + H)+

Tiempo de retención: 2,91 min (Condición analítica SQDFA05 de largo)

[0800]

Síntesis de los compuestos tp017 y tp018



[0801]

Usando el tp019–b como material de inicio, se obtuvo una mezcla de tp0017–a y tp018–a (2,3:1) (1,56 g, 58 %) de la misma manera que la síntesis de compuesto tp016–a.

LCMS (ESI) m/z = 737 (M + H)+

Tiempo de retención: 2,51 minutos, 2,59 minutos (condición analítica de largo SQDFA50)

[0802]

Usando la mezcla obtenida de tp0017–a y tp018–a (2,3:1), se obtuvo una mezcla de tp017 y tp018 (1,31 g, 91 %) bajo las mismas condiciones de reacción que en la síntesis del compuesto tp016.

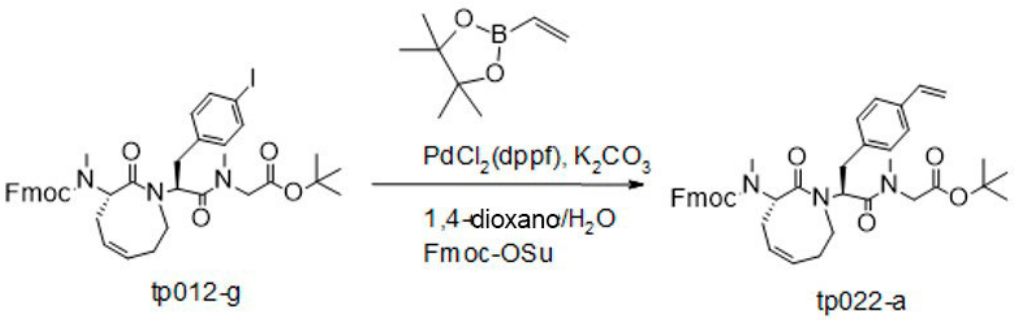
LCMS (ESI) m/z = 680 (M + H)+

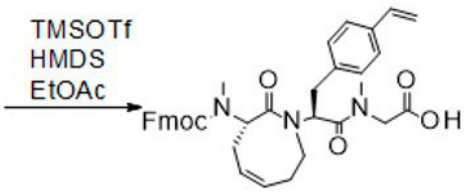
Tiempo de retención: 3,04 min (Condición analítica SQDFA05 de largo)

tp017 y tp018 no fueron separados.

[0803]

Síntesis del compuesto tp022





tp022

[0804]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió tp012–g (20,1 g, 25,8 mmol) en 1,4–dioxano (86 ml) y agua (43 ml): luego, se agregó carbonato de potasio (10,7 g, 78,0 mmol) [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno] y cloruro de paladio (1,06 g, 1,29 mmol) y éster de ácido vinilborónico y pinacol (5,97 g, 38,8 mmol). La solución de reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó reposar toda una noche; luego, se agregó Fmoc–OSu (4,36 g, 12,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó acetato de etilo (200 ml) y media salmuera (200 ml) a la solución de reacción y se sometió a una filtración por Celite para aislar la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con media salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, y la solución obtenida se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (n–hexano- acetato de etilo) para obtener el tp022–a (17,43 g).

LCMS (ESI) m/z = 678 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,97 min (Condición analítica SMDFA50)

[0805]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió el antes mencionado tp022–a (17,43 g) en acetato de etilo (129 ml), luego, se agregó hexametildisilazano (13,5 ml, 64,3 mmol) y se agregó trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (9,29 ml, 51,4 mmol) por goteo durante 3 minutos. Luego de que la mezcla de reacción obtenida se agitara durante 1 hora, se agregó una solución acuosa al 5 % de fosfato de hidrógeno disódico (170 ml) a la solución de reacción, con enfriamiento con hielo, para inactivarla. Luego de que se

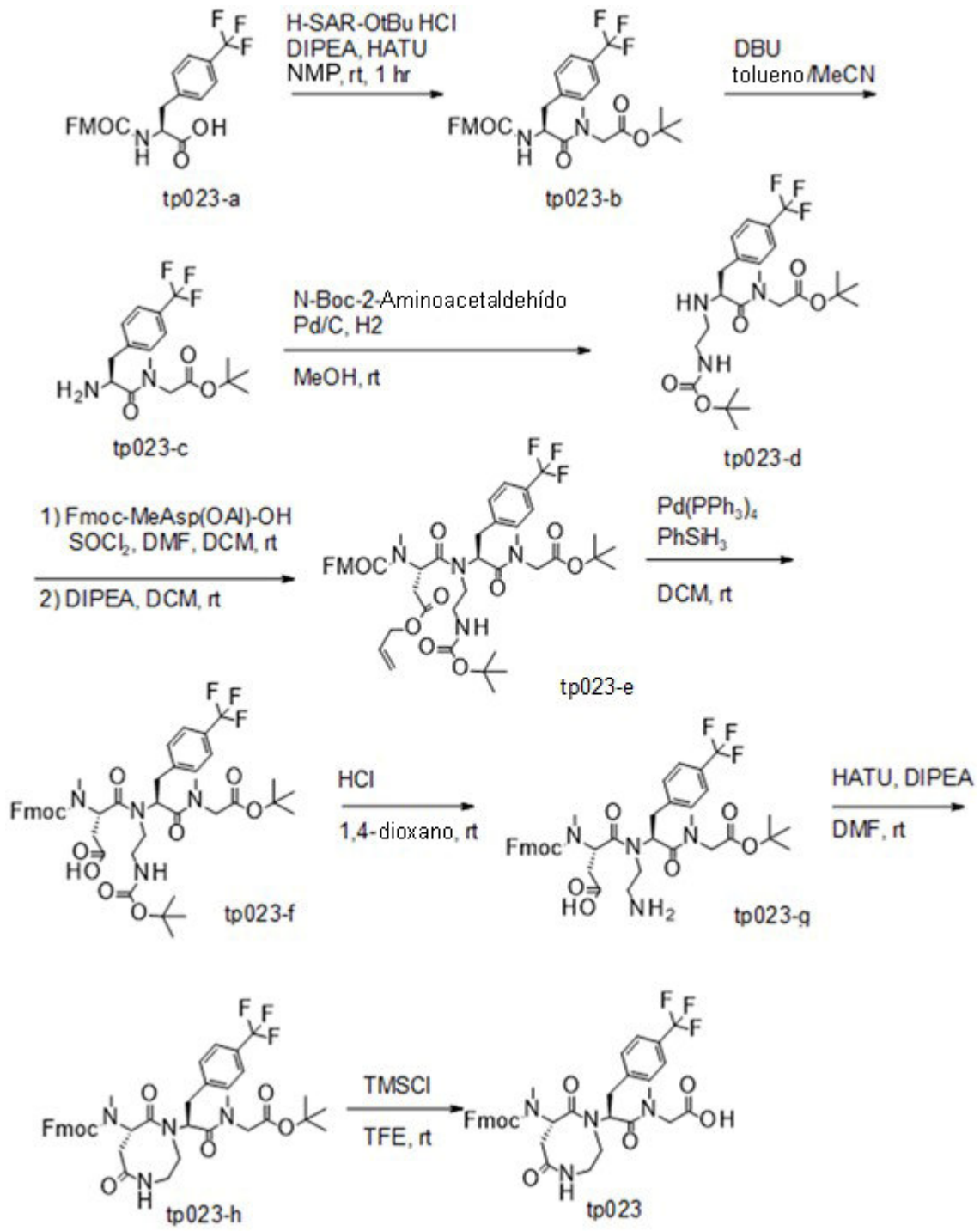
calentara la solución de reacción hasta temperatura ambiente, se agregó agua (85 ml) y ácido fosfórico para ajustar el pH a 3. La fase orgánica se separó y el solvente se separó por destilación a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el tp022 (7,60 g, 48 %, 2 etapas).

LCMS (ESI) m/z = 622 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,60 min (Condición analítica SMDFA50)

[0806]

Síntesis del compuesto tp023



[0807]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió tp023–a (10,1 g, 22,2 mmol) e hidrocloruro de *ter*–butilato de sarcosina (4,11 g, 22,6 mmol) en NMP (55 ml), luego, se agregó DIPEA (11.6 ml, 66,5 mmol) y HATU (10,1 g, 26,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Posteriormente, la solución de reacción se diluyó con tolueno (200 ml) y después se lavó con agua (100 ml), una solución acuosa al 3,5 % de hidrogenocarbonato de potasio (100 ml) y una solución acuosa de bifosfato de potasio

1 M (100 ml), y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución obtenida se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto de tp023–b. El tp023–b obtenido se utilizó directamente en la etapa siguiente.

LCMS (ESI) m/z = 583 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,03 min (Condición analítica SQDFA05)

[0808]

El producto bruto antes mencionado de tp023–b (22,2 mmol) se disolvió en tolueno (130 ml), se agregó DBU (3,34 ml, 22,2 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se agregó una solución de dihidrogenofosfato de sodio acuoso 1 M a la solución de reacción (100 ml) y el precipitado obtenido se recogió por filtración. El precipitado obtenido se lavó con tolueno/n–hexano y agua y se secó a presión reducida para obtener el producto deseado. En ese momento, la fase orgánica se recuperó del filtrado y la solución de lavado y se extrajo con ácido clorhídrico/acetonitrilo 0,2 N (113 ml/50 ml) y agua/acetonitrilo (80 ml/40 ml). La fase acuosa se recuperó, el pH se ajustó a 11 con una solución acuosa de ácido fosfórico 3 N y esto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Estos sólidos, recogidos por filtración, y el extracto se combinaron para obtener tp023–c (7,56 g, 95 %, 2 etapas).

LCMS (ESI) m/z = 361 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,50 min (Condición analítica SQDFA05)

[0809]

En atmósfera de nitrógeno, N–BOC–2–aminoacetaldehído (3,34 g, 21,0 mmol) se disolvió en metanol (210 ml) y se enfrió con hielo hasta 0 °C. Se agregó paladio sobre carbono al 10 % (1,67 g, 50 %); luego, también se agregó una solución de metanol (6 ml) de tp023–c (7,56 g, 21,0 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 2,5 horas en atmósfera de hidrógeno (1 atm) y, luego, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. La solución de reacción se sometió a una filtración por Celite y el Celite se lavó con acetato de etilo, seguido de una concentración a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en de fase normal (10 mM de amonio acetato de etilo) para obtener el tp023–d (7,03 g, 67%).

LCMS (ESI) m/z = 505 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,64 min (Condición analítica SQDFA05)

[0810]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió Fmoc–MeAsp–OH (compuesto 358–c, 4,27 g, 10,4 mmol) en DCM (26 ml) a temperatura ambiente, se agregó DMF (0,081 ml, 1,04 mmol) y, luego, cloruro de tionilo (2,08 ml, 28,7 mmol) por goteo. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 30 minutos y se concentró a presión reducida. Se agregó tolueno (30 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se concentró a presión reducida. La operación se realizó un total de 2 veces y el producto bruto obtenido de Fmoc–MeAsp(OAl)–Cl se disolvió en DCM (10 ml) y se utilizó en la reacción posterior.

[0811]

En atmósfera de nitrógeno, se agregó una solución de tp023–d (3,07 g, 6,10 mmol) y DIPEA (6,05 ml, 34,7 mmol) en DCM (30 ml) a la solución preparada de Fmoc–MeAsp(OAl)–Cl en DCM (10 ml). Tras agitar la solución de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, se agregó una solución acuosa al 3,5 % de hidrogenocarbonato de potasio (30 ml). La fase orgánica se recuperó y se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el tp023–e (4,72 g, 87 %).

LCMS (ESI) m/z = 896 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,16 min (Condición analítica SQDFA50)

[0812]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió tp023–e (4,72 g, 5,27 mmol) en cloruro de metilo (53 ml), se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (183 mg, 0,158 mmol) y, luego, se agregó lentamente fenilsilano (0,454 ml, 3,69 mmol) por goteo. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, y luego se añadió TBME (94 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 50 % de hidrogenocarbonato de sodio/acetonitrilo (47 ml/9,4 ml) y se concentró presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el tp023–f (3,99 g, 88 %).

LCMS (ESI) m/z = 856 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,04 min (Condición analítica SQDFA05)

[0813]

Se disolvió tp023–f (1,96 g, 2,29 mmol) en 1,4–dioxano (40 ml), se agregó una solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4–dioxano (20 ml); y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La solución de reacción obtenida se concentró a presión

reducida para obtener un producto bruto de tp023–g. El producto bruto obtenido se utilizó directamente en la etapa siguiente.

[0814]

Se disolvió HATU (2,66 g, 7,00 mmol) en DMF (75 ml) y se agregó una solución de DMF (100 ml) del producto bruto antes mencionado de tp023–g y DIPEA (1,46 ml, 8,40 mmol) por goteo durante 100 minutos. Después, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) a la solución de reacción y la solución mixta obtenida se extrajo 2 veces con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con agua (100 ml) y 1 vez con salmuera (100 ml). La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el tp023–h (0,56 g, 33 %, 2 etapas).

LCMS (ESI) m/z = 738 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,04 min (Condición analítica SQDFA50)

[0815]

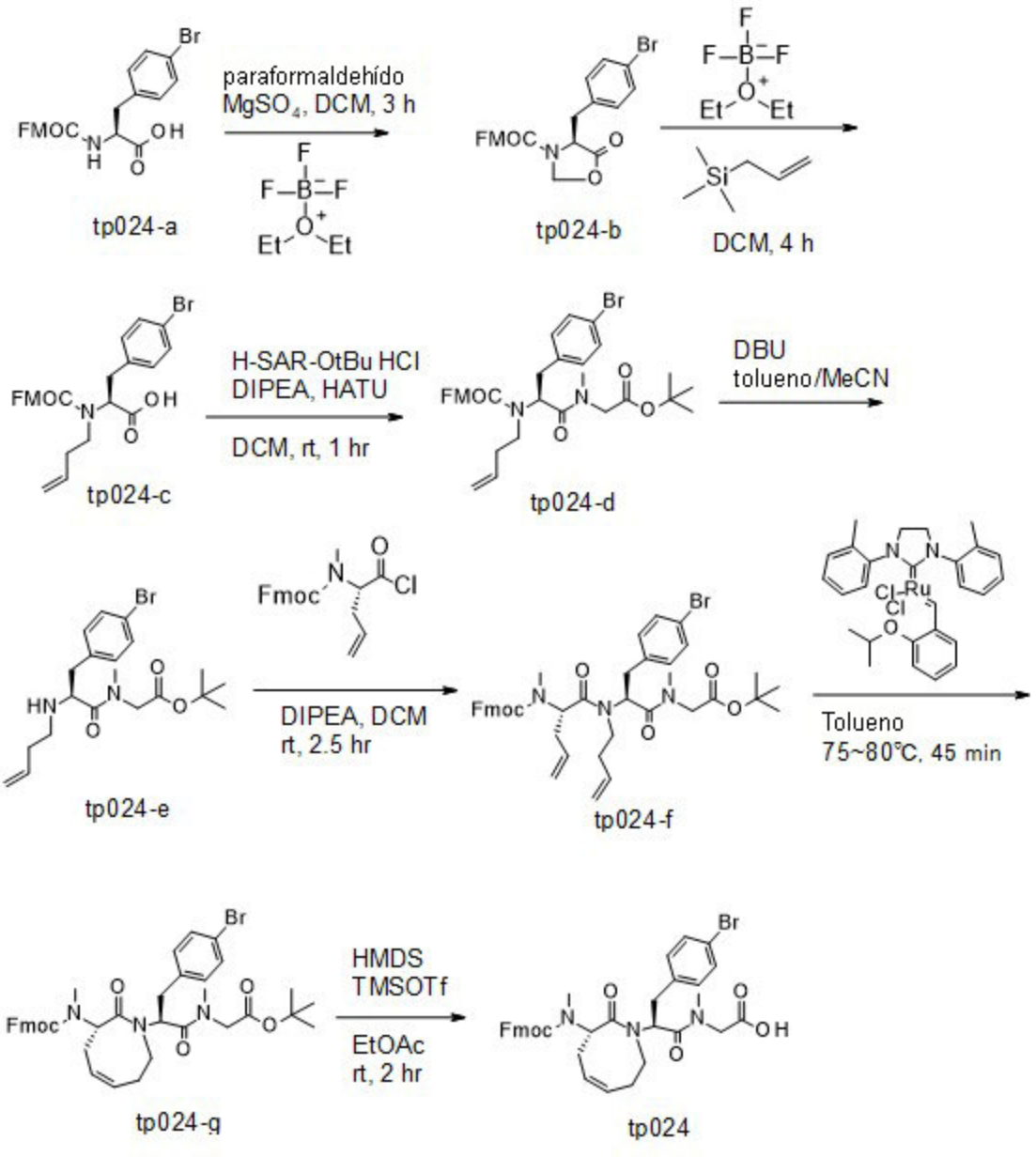
Se disolvió tp023-d (0,56 g, 0,760 mmol) en 2,2,2–trifluoroetanol (10 ml), se agregó clorotrimetilsilano (0,288 ml, 2,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó clorotrimetilsilano (0,15 ml, 1,19 mmol) a la solución de reacción; luego, se agitó la mezcla durante 2,5 horas, se agregó clorotrimetilsilano (0,05 ml, 0,396 mmol) y la mezcla se volvió a agitar durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el tp023 (0,28 g, 54 %).

LCMS (ESI) m/z = 682 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,80 min (Condición analítica SQDFA50)

[0816]

<u>Síntesis del compuesto tp024</u>



[0817]

Se disolvió tp024–a (15,0 g, 32,2 mmol) en cloruro de metileno (214 ml), luego, se agregó sulfato de magnesio anhidro (9,68 g, 80,0 mmol), paraformaldehído (2,90 g, 96,0 mmol) y complejo de trifluoruro de boro/dietiléter (4,08 ml, 32,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se filtró mediante gel de sílice que se lavó con cloruro de metileno (200 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido de tp024–b se utilizó directamente en la reacción posterior.

Tiempo de retención: 1,472 min (Condición analítica SMD método_04)

[0818]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió el producto tp024–b (32,2 mmol) antes mencionado en cloruro de metileno (322 ml); luego, se agregó aliltrimetilsilano (35,8 ml, 225 mmol) y complejo de trifluoruro de boro/dietiléter (20,2 ml, 161 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 89 horas. La solución de reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó agua (25 ml). La solución de mezcla se filtró a través de Celite que se lavó con cloruro de metileno (100 ml). El filtrado obtenido se lavó con una solución acuosa de bifosfato de potasio 1 N (200 ml) y media salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener tp024–c (16,4 g, 98 %, 2 etapas).

LCMS (ESI) m/z = 520 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,563 min (Condición analítica SMD método_04)

[0819]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió tp024–c (16,4 g, 31,5 mmol) e hidrocloruro de *ter*–butilato de sarcosina (5,72 g, 31,5 mmol) en cloruro de metileno (100 ml), luego, se agregó DIPEA (16,5 ml, 95,0 mmol) y HATU (14,4 g, 37,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, la solución de reacción se lavó de manera sucesiva con agua (100 ml), una solución acuosa al 3,5 % de hidrogenocarbonato de potasio (100 ml) y una solución acuosa de bifosfato de potasio 1 M (100 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución obtenida se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto de tp024–d. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo–n–hexano) para obtener tp024–d (13,1 g, 64 %).

LCMS (ESI) m/z = 647 (M+Na)+

Tiempo de retención: 1,680 min (Condición analítica SMD método_04)

[0820]

Se disolvió tp024-d (13,1 g, 20,2 mmol) en tolueno (135 ml), se agregó DBU (3,02 ml, 20,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción se lavó con una solución de dihidrogenofosfato de potasio acuoso 1 M (80 ml), luego, se agregó n–hexano (140 ml), agua (140 ml), acetonitrilo (70 ml) y ácido clorhídrico 2 N (12 ml) a la fase orgánica y se batió la mezcla. La fase acuosa se recuperó y la fase orgánica se extrajo en agua/acetonitrilo/ácido clorhídrico 2 N (30 ml/15 ml/3 ml). Las fases acuosas obtenidas se combinaron y se agregó ácido fosfórico 3 N (12 ml) para ajustar el pH a 8. La solución mezclada obtenida se extrajo 2 veces con acetato de etilo (100 ml, 50 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera

(50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el tp024–e (8,20 g, 95 %).

LCMS (ESI) m/z = 425 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,849 min (Condición analítica SMD método_04)

[0821]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió ácido (S)–2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilol)(metil)amino)pent-4-enoico (7,45 g, 21,2 mmol) en DCM (85 ml) a temperatura ambiente, se agregó DMF (0,164 ml, 2,12 mmol) y, luego, cloruro de tionilo (3,85 ml, 53,0 mmol) por goteo. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 20 minutos y se concentró a presión reducida. Se agregó tolueno (20 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se concentró a presión reducida. Esta operación se llevó a cabo dos veces en total y el producto bruto resultante se disolvió en DCM (23 ml) y se usó en la reacción posterior.

[0822]

En atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución en DCM (72 ml) de tp024-e (8,20 g, 19,3 mmol) y DIPEA (11,8 ml, 67,5 mmol) a la solución preparada en DCM (23 ml) de (S)-(9H -fluoren-9-il)metil (1-cloro-1-oxopent-4-en-2-il)(metil)carbamato. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y, luego, se lavó con una solución de dihidrogenofosfato de potasio acuoso 1 M (82 ml). Posteriormente, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato ácido de potasio al 3,5 % (82 ml) y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para dar un producto bruto de tp024-f (14,0 g, 96 %).

LCMS (ESI) m/z = 758 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,737 min (Condición analítica SMD método_04)

[0823]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvieron tp024-f (1,00 g, 1,32 mmol) y 1,4-benzoquinona en 1,2-dicloroetano (40 ml) en un matraz de tres bocas y la solución de reacción se calentó hasta 80 °C. Se añadió por goteo una solución de catalizador de Grubbs de primera generación (55 mg, 0,066 mmol) en 1,2-diclorometano (4 ml) durante 1 hora a la solución de reacción agitada a 80 °C. Posteriormente, la solución de reacción se agitó a 80 °C durante una hora más, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo) para dar tp024-g (0,65 g, 68 %).

LCMS (ESI) m/z = 730 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,002 min (Condición analítica SMD método_06)

[0824]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió tp024–g (1,80 g, 2,46 mmol) en acetato de etilo (20 ml), se agregó hexametildisilazano (1,29 ml, 6,16 mmol) y, luego, se agregó trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,89 ml, 4,93 mmol) por goteo. Después de agitar la mezcla de reacción resultante durante 150 minutos, la solución de reacción se diluyó con n-hexano (50 ml) y se extrajo una vez con una solución acuosa al 3,5 % de hidrogenocarbonato de potasio/acetonitrilo (2/1, 40 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 3 con ácido fosfórico y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna rápida de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener tp024 (0,92 g, 55 %).

LCMS (ESI) m/z = 674 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,625 min (Condición analítica SMD método_06)

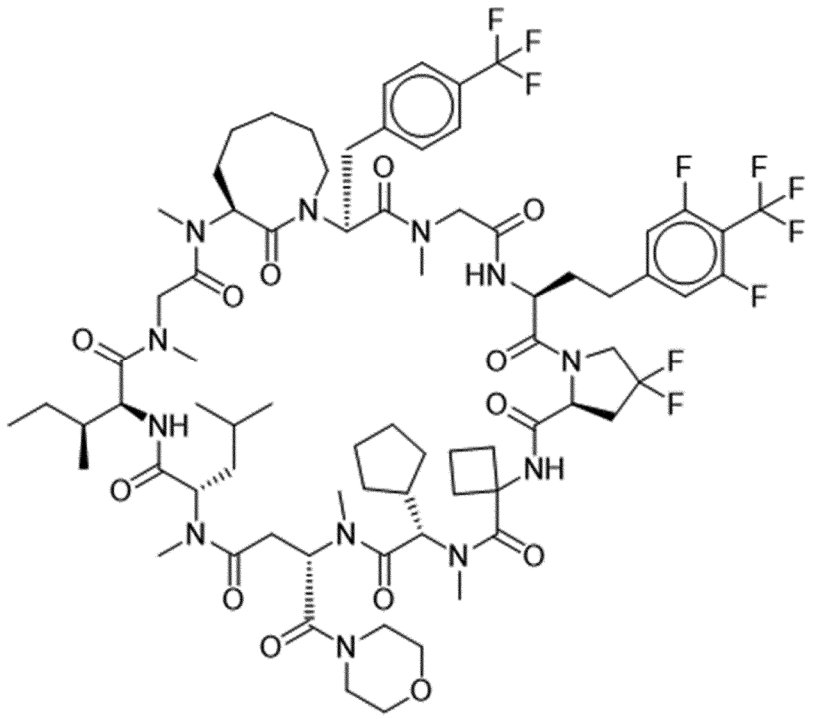
[0825]

Síntesis del compuesto PP0464

Usando el compuesto aa375-resina (0,426 mmol/g, 100 mg) como materia prima, Fmoc-cVal-OH, Fmoc-Pro(4-F2)-OH, Fmoc-Hph(4-CF3-35-F2)-OH, se utilizaron el compuesto tp002, Fmoc-MeGly-OH, Fmoc-Ile-OH y Fmoc-MeLeu-OH. Reacción de elongación de péptidos mediante el método Fmoc básico descrito en los presentes ejemplos, escisión de un péptido elongado de la resina, ciclación de un péptido escindido (usando hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (COMU) como reactivo de ciclación), y se realizó la purificación de un péptido cíclico para dar el compuesto PP0464 deseado (17,2 mg, 26 %).

[0826]

Compuesto PP0464



LCMS (ESI) m/z = 1568,2 (M-H)-

Tiempo de retención: 7,979 min (condición analítica SSC-AA-02/03)

[0827]

Usando las resinas, sobre las cuales se soportó el aminoácido que se muestra en la tabla 5 y la tabla 6, como materias primas, se produjeron los siguientes compuestos de acuerdo con el método Fmoc descrito arriba de la misma manera que con el método de producción del compuesto PP0464. Se agregó una reacción de desprotección según fuera necesario.

Compuestos PP0464, PP0465, PP0466, PP0467, PP0468, PP0469, PP0470, PP0471, PP0472, PP0473, PP0474, PP0475, PP0476, PP0477, PP0478, PP0479, PP0480, PP0481, PP0483, PP0484, PP0485, PP0487, PP0488, PP0490, PP0491, PP0492, PP0493, PP0494, PP0495, PP0496, PP0497, PP0498, PP0499, PP0500, PP0501, PP0502, PP0503, PP0504, PP0505, PP0506, PP0507, PP0508, PP0509, PP0510, PP0511, PP0512, PP0513, PP0514, PP0515, PP0516, PP0520, PP0521, PP0522, PP0523, PP0538, PP0539, PP0540, PP0541, PP0542, PP0543, PP0544, PP0545, PP0546, PP0547, PP0548, PP0549, PP0550, PP0551, PP0552, PP0553, PP0554, PP0555, PP0556, PP0557, PP0558, PP0559, PP0560, PP0561, PP0562, PP0563, PP0564, PP0565, PP0566, PP0567, PP0568, PP0569, PP0570, PP0571, PP0572, PP0573, PP0574, PP0575, PP0576, PP0577, PP0578, PP0579, PP0580, PP0581, PP0582, PP0583, PP0584, PP0585, PP0586, PP0587, PP0588, PP0589, PP0590, PP0591, PP0594, PP0595, PP0596, PP0597, PP0598, PP0630, PP0631, PP0632,

PP0633, PP0634, PP0635, PP0636, PP0637, PP0638, PP0639, PP0640, PP0641, PP0642, PP0643, PP0644, PP0645, PP0646, PP0647, PP0648, PP0649, PP0650, PP0651, PP0652, PP0653, PP0654, PP0655, PP0656, PP0657, PP0658, PP0659, PP0660, PP0661, PP0662, PP0663, PP0664, PP0665, PP0666, PP0667, PP0668, PP0669, PP0670, PP0671, PP0672, PP0673, PP0674, PP0675, PP0678, PP0679, PP0680, PP0681, PP0682, PP0683, PP0684, PP0685, PP0686, PP0687, PP0688, PP0689, PP0690, PP0693, PP0694, PP0695, PP0696, PP0697, PP0698, PP0699, PP0700, PP0701, PP0702, PP0703, PP0704, PP0705, PP0706, PP0708, PP0709, PP0710, PP0711, PP0712, PP0713, PP0714, PP0715, PP0716, PP0717, PP0718, PP0719, PP0720, PP0721, PP0722, PP0723, PP0724, PP0725, PP0726, PP0727, PP0728, PP0729, PP0730, PP0731, PP0732, PP0733, PP0806, PP0807, PP0808, PP0809, PP0810, PP0811, PP0812, PP0813, PP0814, PP0815, PP0816, PP0817, PP0818, PP0819, PP0820, PP0821, PP0822, PP0823, PP0824, PP0825, PP0826, PP0827, PP0828, PP0829, PP0830, PP0831, PP0832, PP0833, PP0834, PP0835, PP0836, PP0837, PP0838, PP0839, PP0840, PP0841, PP0842, PP0843, PP0844, PP0845, PP0846, PP0847, PP0848, PP0849, PP0850, PP0851, PP0852, PP0853, PP0854, PP0855, PP0856, PP0857, PP0858, PP0859, PP0860, PP0861, PP0862, PP0863, PP0864, PP0865, PP0866, PP0867, PP0868, PP0869, PP0870, PP0871, PP0872, PP0873, PP0926, PP0927, PP0928, PP0929, PP0930, PP0931, PP0932, PP0933, PP0934, PP0935, PP0936, PP0937, PP0938, PP0939, PP0940, PP0941, PP0942, PP0943, PP0944, PP0945, PP0946, PP0947, PP0948, PP0949, PP0950, PP0951, PP0952, PP0953, PP0954, PP0955, PP0956, PP0958, PP0959, PP0960, PP0961, PP0962, PP0963, PP0964, PP0965, PP0966, PP0967, PP0968, PP0969, PP0970, PP0971, PP0972, PP0973, PP0975, PP0976, PP0977, PP0978, PP0979, PP0980, PP0981, PP0982, PP0983, PP0984, PP1017, PP1018, PP1019, PP1020, PP1021, PP1022, PP1024, PP1025, PP1026, PP1027, PP1028, PP1029, PP1030, PP1031, PP1032, PP1033, PP1034, PP1035, PP1036, PP1037, PP1038, PP1039, PP1040, PP1041, PP1042, PP1043, PP1044, PP1045, PP1046, PP1047, PP1048, PP1049, PP1050, PP1051, PP1052, PP1053, PP1054, PP1056, PP1057, PP1058, PP1059, PP1060, PP1063, PP1064, PP1065, PP1086, PP1087, PP1088, PP1089, PP1090, PP1091, PP1092, PP1093, PP1094, PP1095, PP1096, PP1097, PP1098, PP1099, PP1100, PP1101, PP1102, PP1103, PP1104, PP1105, PP1106, PP1107, PP1108, PP1109, PP1110, PP1111, PP1112, PP1113, PP1114, PP1115, PP1116, PP1117, PP1118, PP1119, PP1120, PP1121, PP1122, PP1123, PP1124, PP1125, PP1126, PP1127, PP1128, PP1129, PP1130, PP1131, PP1132, PP1133, PP1134,

PP1135, PP1136, PP1137, PP1138, PP1139, PP1140, PP1141, PP1142, PP1143, PP1144, PP1145, PP1146, PP1147, PP1148, PP1149, PP1150, PP1155, PP1156, PP1157, PP1158, PP1159, PP1160, PP1161, PP1162, PP1163, PP1164, PP1165, PP1166, PP1167, PP1168, PP1169, PP1170, PP1171, PP1172, PP1173, PP1174, PP1175, PP1176, PP1177, PP1178, PP1179, PP1180, PP1181, PP1182, PP1183, PP1184, PP1185, PP1186, PP1187, PP1188, PP1189, PP1190, PP1191, PP1192, PP1193, PP1194, PP1195, PP1196, PP1197, PP1198, PP1199, PP1200, PP1201, PP1202, PP1203, PP1204, PP1205, PP1206, PP1207, PP1208, PP1209, PP1210, PP1211, PP1212, PP1213, PP1214, PP1215, PP1216, PP1217, PP1218, PP1219, PP1220, PP1221, PP1222, PP1223, PP1224, PP1225, PP1226, PP1227, PP1228, PP1229, PP1230, PP1231, PP1232, PP1233, PP1234, PP1235, PP1242, PP1243, PP1244, PP1245, PP1246, PP1247, PP1248, PP1249, PP1250, PP1251, PP1252, PP1253, PP1254, PP1255, PP1256, PP1257, PP1258, PP1259, PP1260, PP1261, PP1262, PP1263, PP1264, PP1265, PP1266, PP1267, PP1268, PP1269, PP1270, PP1271, PP1272, PP1273, PP1274, PP1275, PP1276, PP1277, PP1278, PP1279, PP1280, PP1281, PP1282, PP1283, PP1284, PP1285, PP1286, PP1287, PP1288, PP1289, PP1290, PP1291, PP1292, PP1293, PP1294, PP1295, PP1296, PP1297, PP1298, PP1299, PP1336, PP1337, PP1338, PP1339, PP1340, PP1341, PP1342, PP1343, PP1344, PP1345, PP1346, PP1347, PP1348, PP1349, PP1350, PP1351, PP1352, PP1353, PP1354, PP1355, PP1356, PP1357, PP1358, PP1359, PP1360, PP1361, PP1362, PP1363, PP1364, PP1365, PP1366, PP1367, PP1368, PP1369, PP1370, PP1371, PP1372, PP1373, PP1374, PP1375, PP1376, PP1377, PP1378, PP1379, PP1380, PP1381, PP1382, PP1383, PP1384, PP1385, PP1386, PP1390, PP1391, PP1392, PP1393, PP1394, PP1395, PP1396, PP1397, PP1398, PP1399, PP1400, PP1401, PP1402, PP1403, PP1404, PP1405, PP1406, PP1407, PP1408, PP1409, PP1410, PP1411, PP1412, PP1413, PP1414, PP1415, PP1416, PP1417, PP1418, PP1419, PP1420, PP1421, PP1422, PP1423, PP1424, PP1425, PP1426, PP1427, PP1428, PP1429, PP1430, PP1431, PP1432, PP1433, PP1434, PP1435, PP1436, PP1437, PP1438, PP1439, PP1440, PP1441, PP1442, PP1443, PP1444, PP1445, PP1446, PP1447, PP1448, PP1449, PP1450, PP1451, PP1452, PP1453, PP1454, PP1455, PP1456, PP1457, PP1458, PP1459, PP1460, PP1461, PP1462, PP1463, PP1464, PP1465, PP1466, PP1467, PP1468, PP1469, PP1470, PP1471, PP1472, PP1473, PP1474, PP1475, PP1476, PP1477, PP1478, PP1479, PP1480, PP1481, PP1482, PP1483, PP1484, PP1485, PP1486, PP1487, PP1488, PP1489, PP1490, PP1491, PP1492, PP1493, PP1494, PP1495, PP1496, PP1497, PP1498,

PP1499, PP1500, PP1501, PP1502, PP1503, PP1504, PP1505, PP1506, PP1507, PP1508, PP1509, PP1510, PP1511, PP1512, PP1513, PP1514, PP1515, PP1516, PP1517, PP1518, PP1519, PP1520, PP1521, PP1522, PP1523, PP1524, PP1525, PP1526, PP1527, PP1528, PP1529, PP1530, PP1531, PP1532, PP1558, PP1559, PP1560, PP1561, PP1562, PP1563, PP1564, PP1565, PP1566, PP1568, PP1569, PP1570, PP1571, PP1572, PP1573, PP1574, PP1575, PP1576, PP1577, PP1578, PP1579, PP1580, PP1582, PP1583, PP1584, PP1586, PP1587, PP1588, PP1589, PP1590, PP1591, PP1592, PP1593, PP1594, PP1595, PP1596, PP1598, PP1599, PP1600, PP1601, PP1603, PP1605, PP1606, PP1607, PP1608, PP1609, PP1610, PP1611, PP1612, PP1613, PP1614, PP1615, PP1616, PP1617, PP1620, PP1622, PP1623, PP1624, PP1625, PP1626, PP1627, PP1628, PP1629, PP1630, PP1631, PP1632, PP1633, PP1634, PP1635, PP1636, PP1637, PP1639, PP1640, PP1641, PP1643, PP1644, PP1645, PP1646, PP1648, PP1649, PP1650, PP1651, PP1653, PP1654, PP1655, PP1656, PP1657, PP1658, PP1660, PP1661, PP1662, PP1663, PP1665, PP1666, PP1667, PP1668, PP1670, PP1671, PP1672, PP1673, PP1674, PP1675, PP1676, PP1677, PP1678, PP1679, PP1682, PP1683, PP1684, PP1687, PP1688, PP1689, PP1691, PP1692, PP1693, PP1694, PP1696, PP1697, PP1698, PP1699, PP1700, PP1701, PP1702, PP1703, PP1704, PP1705, PP1706, PP1707, PP1709, PP1710, PP1711, PP1713, PP1714, PP1715, PP1716, PP1717, PP1718, PP1721, PP1722, PP1727, PP1728, PP1729, PP1731, PP1732, PP1733, PP1734, PP1735, PP1736, PP1737, PP1738, PP1739, PP1740, PP1741, PP1742, PP1743, PP1744, PP1746, PP1747, PP1748, PP1749, PP1750, PP1751, PP1752, PP1753, PP1754, PP1757, PP1758, PP1759, PP1760, PP1761, PP1762, PP1763, PP1764, PP1765, PP1767, PP1768, PP1769, PP1771, PP1772, PP1773, PP1776, PP1777, PP1779, PP1780, PP1781, PP1782, PP1783, PP1784, PP1785, PP1786, PP1787, PP1788, PP1789, PP1790, PP1791, PP1792, PP1793, PP1794, PP1795, PP1796, PP1797, PP1798, PP1799, PP1800, PP1801, PP1802, PP1803, PP1804, PP1805, PP1806, PP1807, PP1808, PP1809, PP1810, PP1811, PP1812, PP1813, PP1814, PP1821, PP1822, PP1823, PP1825, PP1826, PP1836, PP1837, PP1838, PP1839, PP1840, PP1841, PP1842, PP1844, PP1846, PP1848, PP1849, PP1850, PP1851, PP1852, PP1853, PP1854, PP1855, PP1856, PP1857, PP1859, PP1860, PP1861, PP1862, PP1863, PP1864, PP1865, PP1866, PP1867, PP1868, PP1869, PP1870, PP1871, PP1872, PP1873, PP1874, PP1875, PP1876, PP1877, PP1878, PP1879, PP1880, PP1881, PP1882, PP1883, PP1884, PP1885, PP1886, PP1887, PP1888, PP1889, PP1890, PP1891, PP1892, PP1893, PP1894, PP1895, PP1896, PP1897,

PP1898, PP1899, PP1900, PP1901, PP1902, PP1903, PP1904, PP1905, PP1906, PP1907, PP1908, PP1909, PP1910, PP1911, PP1913, PP1915, PP1917, PP1919, PP1921, PP1923, PP1925, PP1927, PP1929, PP1931, PP1932, PP1934, PP1935, PP1936, PP1937, PP1938, PP1941, PP1942, PP1943, PP1944, PP1945, PP1972, PP1973, PP1974, PP1975, PP1976, PP1977, PP1979, PP1980, PP1981, PP1983, PP1984, PP1985, PP1987, PP1988, PP1989, PP1990, PP1991, PP1992, PP1993, PP1994, PP1995, PP1996, PP1997, PP1998, PP1999, PP2000, PP2001, PP2002, PP2003, PP2004, PP2005, PP2006, PP2007, PP2008, PP2009, PP2010, PP2011, PP2012, PP2013, PP2014, PP2015, PP2016, PP2017, PP2018, PP2019, PP2020, PP2021, PP2022, PP2023, PP2024, PP2025, PP2026, PP2027, PP2028, PP2029, PP2030, PP2031, PP2032, PP2033, PP2034, PP2036, PP2037, PP2038, PP2040, PP2041, PP2042, PP2043, PP2044, PP2045, PP2046, PP2047, PP2048, PP2049, PP2050, PP2051, PP2052, PP2053, PP2054, PP2055, PP2056, PP2057, PP2058, PP2059, PP2060, PP2061, PP2062, PP2063, PP2064, PP2065, PP2066, PP2067, PP2068, PP2069, PP2070, PP2071, PP2072, PP2073, PP2074, PP2075, PP2076, PP2077, PP2078, PP2079, PP2080, PP2081, PP2082, PP2083, PP2087, PP2091, PP2093, PP2094, PP2095, PP2096, PP2097, PP2098, PP2099, PP2101, PP2102, PP2103, PP2105, PP2106, PP2107, PP2108, PP2109, PP2119, PP2120, PP2121, PP2122, PP2123, PP2124, PP2125, PP2126, PP2127, PP2128, PP2130, PP2131, PP2132, PP2133, PP2135, PP2137, PP2138, PP2139, PP2140, PP2141, PP2142, PP2143, PP2144, PP2145, PP2146, PP2147, PP2148, PP2149, PP2150, PP2151, PP2152, PP2153, PP2154, PP2155, PP2156, PP2157, PP2158, PP2159, PP2160, PP2161, PP2163, PP2164, PP2165, PP2166, PP2167, PP2168, PP2169, PP2170, PP2171, PP2172, PP2173, PP2174, PP2175, PP2176, PP2178, PP2179, PP2180, PP2181, PP2182, PP2183, PP2184, PP2185, PP2186, PP2187, PP2188, PP2189, PP2190, PP2191, PP2192, PP2193, PP2195, PP2196, PP2197, PP2198, PP2199, PP2200, PP2202, PP2203, PP2207, PP2208, PP2209, PP2210, PP2212, PP2214, PP2216, PP2218, PP2219, PP2220, PP2221, PP2222, PP2223, PP2224, PP2225, PP2226, PP2227, PP2229, PP2230, PP2231, PP2232, PP2233, PP2234, PP2235, PP2237, PP2238, PP2242, PP2257, PP2268, PP2269, PP2270, PP2271, PP2272, PP2273, PP2275, PP2385, PP2386, PP2387, PP2388, PP2389, PP2390, PP2391, PP2392, PP2393, PP2394, PP2395, PP2396, PP2397, PP2398, PP2399, PP2400, PP2401, PP2402, PP2403, PP2404, PP2405, PP2406, PP2407, PP2408, PP2409, PP2410, PP2411, PP2412, PP2413, PP2414, PP2415, PP2416, PP2417, PP2418, PP2419, PP2422, PP2423, PP2424, PP2425, PP2426, PP2427, PP2428, PP2429,

PP2430, PP2431, PP2432, PP2433, PP2436, PP2437, PP2438, PP2439, PP2440, PP2441, PP2442, PP2443, PP2444, PP2445, PP2446, PP2447, PP2448, PP2449, PP2450, PP2451, PP2452, PP2453, PP2454, PP2455, PP2456, PP2457, PP2458, PP2460, PP2461, PP2462, PP2463, PP2464, PP2465, PP2466, PP2467, PP2468, PP2469, PP2470, PP2471, PP2472, PP2475, PP2477, PP2479, PP2480, PP2481, PP2482, PP2483, PP2484, PP2485, PP2488, PP2489, PP2490, PP2492, PP2494, PP2495, PP2496, PP2497, PP2498, PP2499, PP2500, PP2501, PP2502, PP2504, PP2505, PP2506, PP2507, PP2508, PP2509, PP2510, PP2511, PP2512, PP2513, PP2514, PP2515, PP2516, PP2517, PP2518, PP2519, PP2520, PP2521, PP2522, PP2523, PP2524, PP2525, PP2526, PP2527, PP2528, PP2529, PP2530, PP2531, PP2532, PP2533, PP2534, PP2535, PP2536, PP2537, PP2539, PP2540, PP2541, PP2542, PP2543, PP2545, PP2546, PP2547, PP2548, PP2549, PP2550, PP2551, PP2552, PP2553, PP2554, PP2555, PP2556, PP2557, PP2558, PP2559, PP2560, PP2561, PP2562, PP2563, PP2564, PP2565, PP2566, PP2567, PP2568, PP2569, PP2570, PP2571, PP2572, PP2606, PP2608, PP2610, PP2612, PP2614, PP2615, PP2616, PP2618, PP2619, PP2622, PP2624, PP2626, PP2627, PP2628, PP2630, PP2631, PP2633, PP2634, PP2635, PP2637, PP2638, PP2639, PP2640, PP2641, PP2642, PP2643, PP2644, PP2645, PP2646, PP2648, PP2649, PP2650, PP2651, PP2652, PP2654, PP2655, PP2656, PP2657, PP2659, PP2660, PP2661, PP2662, PP2663, PP2664, PP2665, PP2666, PP2667, PP2668, PP2669, PP2670, PP2671, PP2706, PP2708, PP2710, PP2712, PP2714, PP2716, PP2718, PP2720, PP2722, PP2724, PP2726, PP2728, PP2730, PP2732, PP2734, PP2736, PP2738, PP2740, PP2742, PP2744, PP2746, PP2748, PP2749, PP2750, PP2751, PP2752, PP2753, PP2754, PP2755, PP2756, PP2757, PP2760, PP2761, PP2762, PP2763, PP2764, PP2765, PP2766, PP2767, PP2768, PP2769, PP2770, PP2771, PP2772, PP2773, PP2776, PP2777, PP2778, PP2779, PP2780, PP2781, PP2782, PP2783, PP2784, PP2785, PP2786, PP2787, PP2788, PP2789, PP2790, PP2791, PP2796, PP2797, PP2798, PP2799, PP2800, PP2801, PP2802, PP2803, PP2804, PP2805, PP2806, PP2807, PP2808, PP2809, PP2811, PP2813, PP2815, PP2817, PP2819, PP2821, PP2822, PP2823, PP2824, PP2825, PP2826, PP2827, PP2828, PP2829, PP2830, PP2831, PP2832, PP2833, PP2834, PP2835, PP2836, PP2837, PP2838, PP2839, PP2840, PP2841, PP2842, PP2843, PP2844, PP2845, PP2846, PP2847, PP2848, PP2888, PP2889, PP2890, PP2891, PP2892, PP2893, PP2894, PP2895, PP2896, PP2897, PP2898, PP2899, PP2900, PP2901, PP2902, PP2904, PP2905, PP2906, PP2907, PP2908, PP2909, PP2910, PP2911, PP2912, PP2913, PP2914, PP2915,

PP2916, PP2917, PP2918, PP2920, PP2921, PP2922, PP2923, PP2928, PP2929, PP2931, PP2932, PP2934, PP2935, PP2936, PP2937, PP2938, PP2941, PP2946, PP2947, PP2948, PP2949, PP2950, PP2951, PP2960, PP2961, PP2962, PP2963, PP2964, PP2965, PP2966, PP2967, PP2968, PP2969, PP2970, PP2971, PP2972, PP2973, PP2974, PP2975, PP2976, PP2977, PP2978, PP2979, PP2980, PP2981, PP2982, PP2983, PP2984, PP2985, PP2986, PP2987, PP2988, PP2989, PP2990, PP2991, PP2992, PP2993, PP2994, PP2995, PP2996, PP2997, PP2998, PP2999, PP3000, PP3001, PP3002, PP3003, PP3004, PP3005, PP3006, PP3007, PP3008, PP3009, PP3010, PP3011, PP3012, PP3013, PP3014, PP3015, PP3017, PP3018, PP3019, PP3021, PP3022, PP3026, PP3030 y PP3031.

[0828]

Los siguientes compuestos se produjeron de acuerdo con el método Fmoc descrito anteriormente de la misma manera que el método de producción del compuesto PP0464 usando resina aa427 a resina aa438 como materias primas:

Compuestos PP2312, PP2313, PP2314, PP2315, PP2316, PP2317, PP2318, PP2319, PP2320, PP2322, PP2323, PP2325, PP2326, PP2327, PP2328, PP2329, PP2330, PP2331, PP2332, PP2333, PP2334, PP2335, PP2336, PP2337, PP2338, PP2339, PP2340, PP2341, PP2342, PP2344, PP2345, PP2347, PP2348, PP2349, PP2350, PP2351, PP2352, PP2353, PP2354, PP2355, PP2356, PP2357, PP2358, PP2359, PP2360, PP2361, PP2362, PP2363, PP2364, PP2365, PP2366, PP2367, PP2368, PP2369, PP2370, PP2371, PP2372, PP2373, PP2374, PP2375, PP2376, PP2377, PP2378, PP2379, PP2380, PP2381, PP2382, PP2383, PP2810, PP2812, PP2814, PP2816, PP2818, PP2820, PP3095, PP3096, PP3097, PP3098, PP3099, PP3100, PP3101, PP3102, PP3103, PP3104, PP3105, PP3106, PP3110, PP3111, PP3112, PP3113, PP3114, PP3115, PP3116, PP3117, PP3118, PP3119, PP3120, y PP3121.

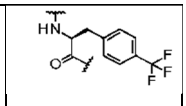
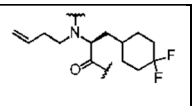
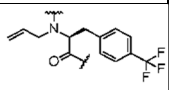
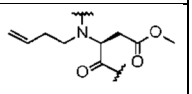
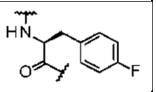
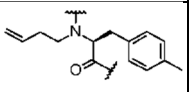
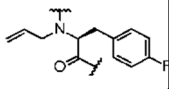
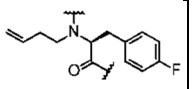
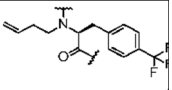
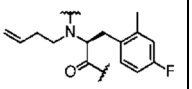
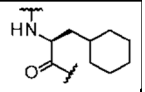
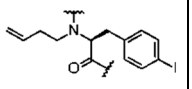
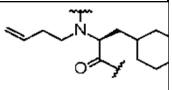
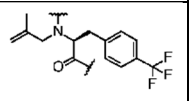
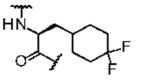
[0829]

En un compuesto cíclico y un compuesto oligopeptídico sintetizado con un tripéptido, a continuación, se proporcionan las abreviaturas y estructuras de los aminoácidos contenidos como estructuras parciales.

[0830]

[Tabla 9-1]

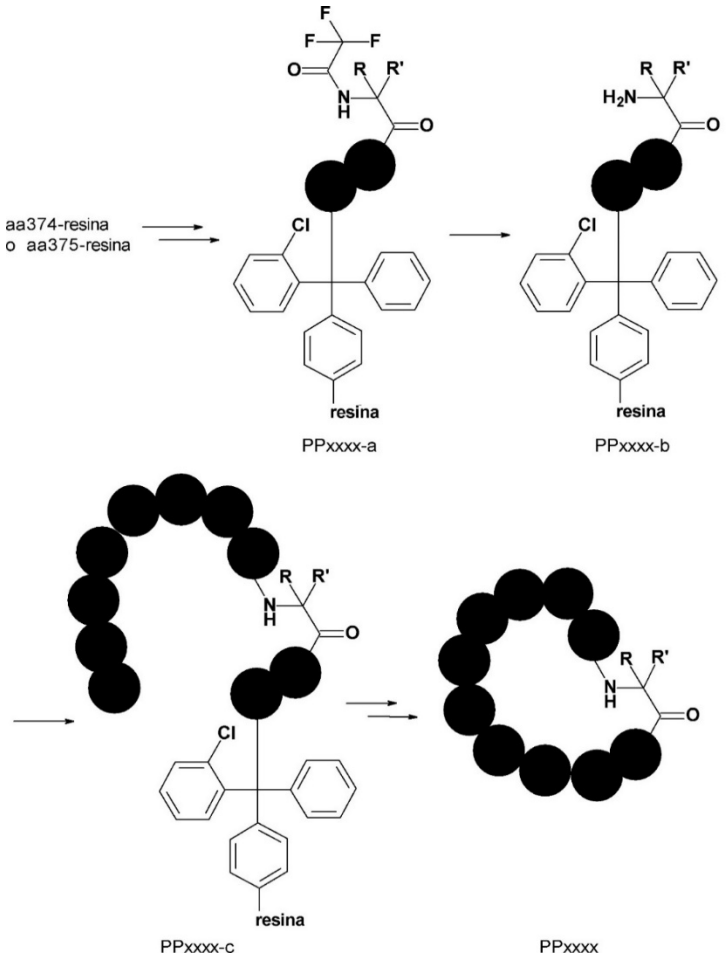
Compuesto N.º	Abreviatura	Aminoácido Fórmula estructural		Compuesto N.º	Abreviatura	Aminoácido Fórmula estructural

bb001	Phe(4-CF3)		bb009	ButenylCha(4-F2)	
bb002	AllylPhe(4-CF3)		bb010	ButenylAsp(OMe)	
bb003	Phe(4-F)		bb011	ButenylPhe(4-Me)	
bb004	AllylPhe(4-F)		bb012	ButenylPhe(4-F)	
bb005	ButenylPhe(4-CF3)		bb013	ButenylPhe(4-F-2- Me)	
bb006	Cha		bb014	ButenylPhe(4-I)	
bb007	ButenylCha		bb015	MethaPhe(4-CF3)	
bb008	Cha(4-F2)				

[0831]

1-5. Síntesis de péptidos cíclicos usando aminoácidos protegidos con Tfa como reactivo

Según el esquema de reacción general proporcionado a continuación, se sintetizaron PP0734 a PP0744, PP0754 a PP0765, PP0771 a PP0776, PP0778 a PP0782, PP0790 a PP0801, PP0805 y PP0874 a PP0881 (● indica una unidad de aminoácido).



[0832]

La elongación del péptido se realizó de acuerdo con la vía básica hasta el N-terminal antes de que se elongara un aminoácido protegido con Tfa. A continuación, el aminoácido protegido con Tfa se alargó a través de 3 etapas de 1) desprotección con Fmoc de la cadena peptídica N-terminal, 2) reacción de condensación usando el aminoácido protegido con Tfa y 3) desprotección con Tfa. La posterior elongación del péptido, la escisión de la resina y la síntesis de un péptido ciclado se realizaron de acuerdo con la vía básica.

[0833]

Síntesis del compuesto PP0754

1) Desprotección Fmoc de la cadena peptídica N-terminal

El compuesto aa375-resina (0,276 mmol/g, 1 g) se colocó en un recipiente de reacción equipado con filtro, se añadió diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos para hinchar la resina. Después de eliminar el diclorometano con el filtro, la resina se lavó dos veces con DMF (7 ml). Posteriormente, una solución DBU/DMF al 2 % (solución de-Fmoc: 7 ml) se agregó a la resina y la mezcla

se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos para llevar a cabo una reacción de eliminación de Fmoc. Después de eliminar la solución de Fmoc, la resina se lavó 4 veces con DMF (7 ml).

[0834]

2) Reacción de condensación usando aminoácido protegido con Tfa

Se realizó una reacción de elongación de Tfa-(Me)Abu-OH (compuesto aa317) en la resina resultante. La reacción de elongación se realizó añadiendo una solución mixta de Tfa-(Me)Abu-OH 0,6 M (compuesto aa317)/DMF (3 ml) y una solución de DIC/DMF al 10 % (3,6 ml) a la resina y agitando la mezcla a 60 °C durante 24 horas. Después de eliminar la fase líquida de la reacción de elongación con un filtro, la resina se lavó 4 veces con DMF (7 ml) y 4 veces con diclorometano (7 ml) y se secó para dar el compuesto PP0754-a (Tfa-(Me)Abu -MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)-resina)-mor).

[0835]

3) Desprotección Tfa

Se colocó NaBH4 (0,5 g, 13,2 mmol) en un matraz, se bombeó y luego se disolvió en trigrim (6,6 ml) en atmósfera de nitrógeno para dar la Solución A. La resina PP0754-a resultante (100 mg) se hinchó con diclorometano (1 ml) y luego se lavó dos veces con tetrahidrofurano (0,7 ml). Se añadieron tetrahidrofurano (0,5 ml), metanol (0,25 ml) y Solución A (0,25 ml), y la mezcla se dejó reposar en un sistema abierto a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de retirar la solución de reacción, se añadieron tetrahidrofurano (0,5 ml), metanol (0,25 ml) y Solución A (0,25 ml), y la mezcla se dejó reposar en un sistema abierto a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de eliminar la solución de reacción, se repitió 4 veces la operación de agregar metanol (0,7 ml) y lavar la mezcla durante 1 minuto, y la mezcla se lavó otras 4 veces con diclorometano (0,7 ml). El aminoácido se escindió de la resina con TFE/DCM (1/1 (v/v)) que contenía DIPEA (0,045 mmol/l) usando una pequeña cantidad de compuesto PP0754-b soportado en resina, y la estructura se verificó mediante LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 455 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,39 min (Condición analítica SQDFA05)

[0836]

La posterior elongación de la cadena peptídica, la escisión de la resina y la síntesis de un péptido ciclado se realizaron de acuerdo con el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0837]

Usando resina aa374 y resina aa375 como materias primas, PP0734-a a PP0744-a, PP0754-a a PP0765-a, PP0771-a a PP0776-a, PP0778-a a PP0782-a, PP0790-a a PP0801- a, PP0805-a y PP0874-a a PP0881-a se obtuvieron de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0754-a usando los aminoácidos protegidos con Tfa enumerados en la tabla 10 en lugar de Tfa-(Me)Abu-OH. Luego, PP0734-b a PP0744-b, PP0754-b a PP0765-b, PP0771-b a PP0776-b, PP0778-b a PP0782-b, PP0790-b a PP0801-b, PP0805-b y PP0874-b a PP0881-b se obtuvieron de la misma manera que la síntesis de PP0754-b. La posterior elongación de la cadena peptídica, escisión de la resina y síntesis de un péptido ciclado se realizaron de acuerdo con el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para dar los Compuestos PP0734 a PP0744, PP0754 a PP0765, PP0771 a PP077, PP0778 a PP0782, PP0790 a PP0801, PP0805 y PP0874 a PP0881. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

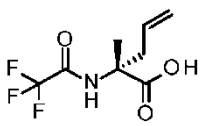
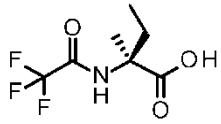
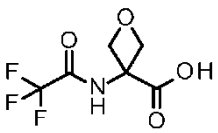
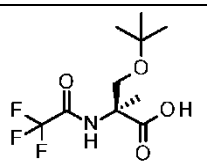
[0838]

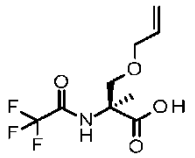
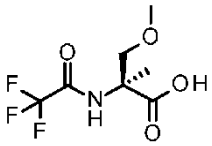
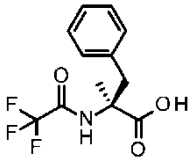
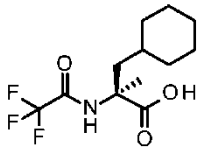
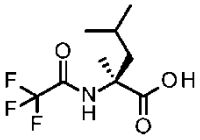
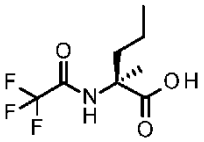
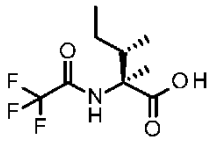
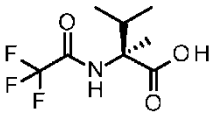
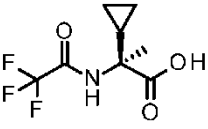
Síntesis de aminoácidos protegidos por Tfa

Los aminoácidos enumerados en la tabla 10 se sintetizaron mediante el siguiente método y se usaron en una reacción de elongación de péptidos.

[0839]

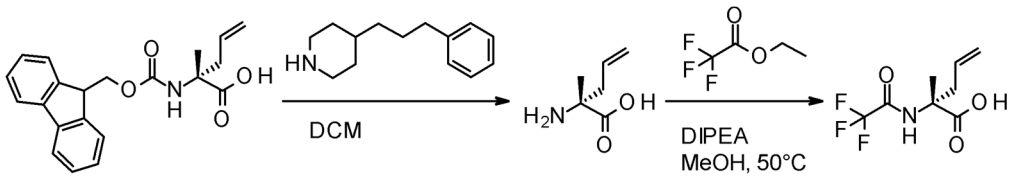
[Tabla 10]

Compuesto N.º	Abreviatura	Fórmula estructural	Nombre
aa309	Tfa-D-(Me)Algly-OH		ácido (R)-2-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pent-4-enoico
aa317	Tfa-(Me)Abu-OH		ácido (S)-2-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoico
aa319	Tfa-AoxeC-OH		ácido 3-(2,2,2-trifluoroacetamido)oxetano-3-carboxílico
aa320	Tfa-(Me)Ser(tBu)-OH		ácido (S)-3-(*ter*-butoxi)-2-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoico

aa321	Tfa-(Me)Ser(Al)-OH		ácido (S)-3-(aliloxi)-2-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoico
aa322	Tfa-(Me)Ser(Me)-OH		ácido (S)-3-metoxi-2-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoico
aa323	Tfa-(Me)Phe-OH		ácido (S)-2-metil-3-fenil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoico
aa324	Tfa-(Me)Cha-OH		ácido (S)-3-ciclohexil-2-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoico
aa325	Tfa-(Me)Leu-OH		ácido (S)-2,4-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pentanoico
aa326	Tfa-(Me)Nva-OH		ácido (S)-2-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pentanoico
aa327	Tfa-(Me)Ile-OH		ácido (2S,3S)-2,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pentanoico
aa328	Tfa-(Me)Val-OH		ácido (S)-2,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoico
aa329	Tfa-(Me)Gly(cPr)-OH		ácido (S)-2-ciclopropil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanoico

[0840]

<u>Síntesis del compuesto aa309</u>



aa309-a aa309-b aa309

[0841]

Se añadió 4-(3-fenilpropil)piperidina (9,0 ml, 42,7 mmol) a una solución del compuesto aa309-a ((R)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-metilpent-4-enoico, Fmoc-D-(Me)Algly-OH) (5,0 g, 14,2 mmol) en diclorometano (47,4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron agua (10 ml) y ácido clorhídrico 2 N (5 ml) a la solución de reacción para extraer el producto, y la fase acuosa se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1 % de ácido fórmico-agua/0,1 % de ácido fórmico-acetonitrilo) para dar el compuesto aa309-b (ácido (R)-2-amino-2-metilpent-4-enoico, H-D-(Me)Algly-OH) (1,9 g, cuant.), que se usó en la reacción posterior.

LCMS (ESI) m/z = 130 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,15 min (Condición analítica SQDFA05) (se proporciona el tiempo de retención del pico de MS)

[0842]

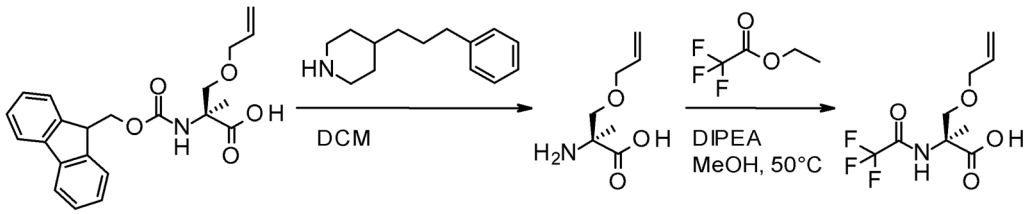
Después de agregar N,N-diisopropiletilamina (7,7 ml, 44,1 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (5,3 ml, 44,1 mmol) a una solución en metanol (24,5 ml) del compuesto aa309-b (ácido (R)-2 -amino-2-metilpent-4-enoico, H-D-(Me)Algly-OH) (1,9 g, 14,7 mmol), la mezcla se agitó a 50 °C durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida; el residuo resultante se disolvió en TBME (60 ml) y luego se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N (60 ml) y una vez con salmuera saturada (60 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1 % de ácido fórmico-agua/0,1 % de ácido fórmico-acetonitrilo) para dar el compuesto aa309 (2,5 g, 75 %).

LCMS (ESI) m/z = 224 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,52 min (Condición analítica SQDFA05)

[0843]

<u>Síntesis del compuesto aa321</u>



aa321-a aa321-b aa321

[0844]

Usando el compuesto aa321-a (ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-(aliloxi)-2-metilpropanoico, Fmoc-(Me)Ser(Al))-OH) (2,0 g, 5,2 mmol) como material de inicio, el compuesto aa321-b (ácido (S)-3-(aliloxi)-2-amino-2-metilpropanoico, H-(Me)Ser(Al) -OH) (0,87 g, cuant.) se obtuvo de la misma manera que la síntesis del compuesto aa309-b, y se usó en la reacción posterior.

LCMS (ESI) m/z = 160 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,16 min (Condición analítica SQDFA05) (se proporciona el tiempo de retención del pico de MS)

[0845]

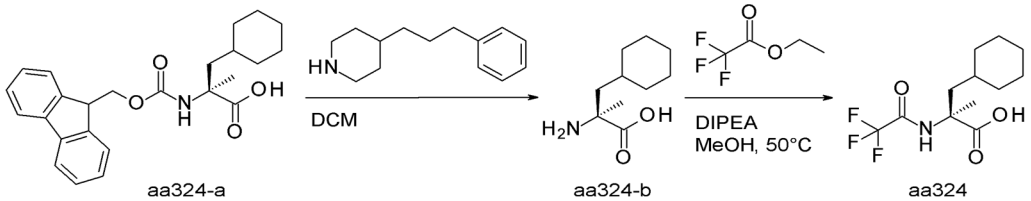
Usando el compuesto aa321-b (ácido (S)-3-(aliloxi)-2-amino-2-metilpropanoico, H-(Me)Ser(Al)-OH) (0,84 g, 5,3 mmol), el compuesto aa321 (1,0 g, 75 %) se obtuvo de la misma manera que la síntesis del compuesto aa309.

LCMS (ESI) m/z = 256 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,55 min (Condición analítica SQDFA05)

[0846]

<u>Síntesis del compuesto aa324</u>



aa324-a aa324-b aa324

[0847]

Se añadió 4-(3-fenilpropil)piperidina (4,7 ml, 22,1 mmol) a una solución del compuesto aa324-a (ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-ciclohexil-2-metilpropanoico, Fmoc-(Me)Cha-OH) (3,0 g, 7,4 mmol) en diclorometano (18,4 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron agua (5 ml) y ácido clorhídrico 2 N (5 ml) a la solución de reacción para extraer el producto, y la fase acuosa se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1 % de ácido fórmico-agua/0,1 % de ácido fórmico-acetonitrilo) para dar

el compuesto aa324-b (ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-2-metilpropanoico, H-(Me)Cha-OH) (1,1 g, 81 %), que se usó en la reacción posterior.

LCMS (ESI) m/z = 186 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,32 min (Condición analítica SQDFA05)

[0848]

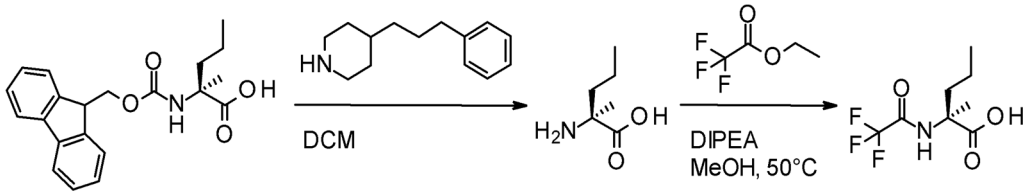
Después de agregar N,N-diisopropiletilamina (3,1 ml, 18,0 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (2,1 ml, 18,0 mmol) a una solución en metanol (20,0 ml) del compuesto aa324-b (ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-2-metilpropanoico, H-(Me)Cha-OH) (1,1 g, 6,0 mmol), la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Luego, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (3,1 ml, 18,0 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (2,1 ml, 18,0 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 20 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida; el residuo resultante se disolvió en TBME (30 ml) y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N (30 ml) y una vez con salmuera saturada (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1 % de ácido fórmico en agua/0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) para dar el compuesto aa324 (1,2 g, 72 %).

LCMS (ESI) m/z = 280 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,75 min (Condición analítica SQDFA05)

[0849]

Síntesis del compuesto aa326



aa326-a aa326-b aa326

[0850]

Usando el compuesto aa326-a (ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-metilpentanoico, Fmoc-(Me)Nva-OH) (3,0 g, 8,5 mmol) como material de inicio, se obtuvo el compuesto aa326-b (ácido (S)-2-amino-2-metilpentanoico, H-(Me)Nva-OH) (1,1 g, 96 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto aa309-b, y se lo usó en la reacción posterior.

LCMS (ESI) m/z = 132 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,13 min (Condición analítica SQDFA05)

[0851]

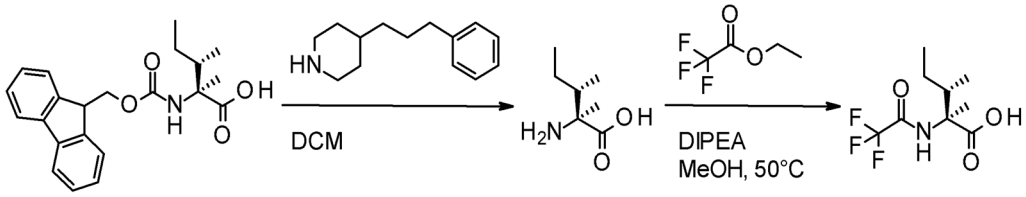
Usando el compuesto aa326-b (ácido (S)-2-amino-2-metilpentanoico, H-(Me)Nva-OH) (1,1 g, 8,2 mmol), se obtuvo el compuesto aa326 (1,2 g, 64 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto aa309.

LCMS (ESI) m/z = 226 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,55 min (Condición analítica SQDFA05)

[0852]

Síntesis del compuesto aa327



aa327-a aa327-b aa327

[0853]

Usando el compuesto aa327-a (ácido (2S,3S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2,3-dimetilpentanoico, Fmoc-(Me)Ile-OH) (3,0 g, 8,2 mmol) como material de inicio, el compuesto aa327-b (ácido (2S,3S)-2-amino-2,3-dimetilpentanoico, H-(Me)Ile-OH) (1,1 g, 96 %) se obtuvo de la misma manera que la síntesis del compuesto aa309-b, y se usó en la reacción posterior.

LCMS (ESI) m/z = 146 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,15 min (Condición analítica SQDFA05)

[0854]

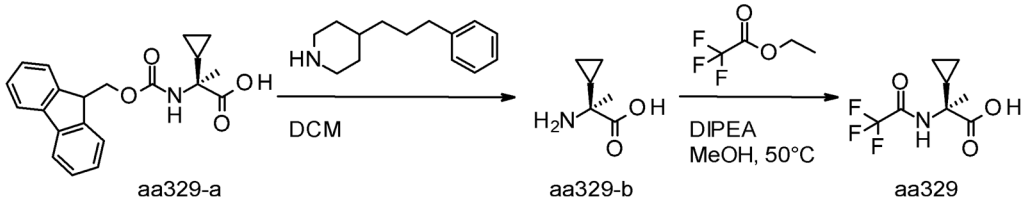
Usando el compuesto aa327-b (ácido (2S,3S)-2-amino-2,3-dimetilpentanoico, H-(Me)Ile-OH) (1,1 g, 7,9 mmol), el compuesto aa327 (1,4 g, 72 %) se obtuvo de la misma manera que la síntesis del compuesto aa309.

LCMS (ESI) m/z = 240 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,61 min (Condición analítica SQDFA05)

[0855]

Síntesis del compuesto aa329



aa329-a aa329-b aa329

[0856]

Compuesto aa329-a ácido ((S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-ciclopropilpropanoico, Fmoc-(Me)Gly(cPr)-OH) (3,0 g, 8,5 mmol) como material de inicio, se obtuvo el compuesto aa329-b (ácido (S)-2-amino-2-ciclopropilpropanoico, H-

(Me)Gly(cPr)-OH) (1,1 g, 100 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto aa309-b, y se usa en la siguiente reacción.

LCMS (ESI) m/z = 130 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,13 min (Condición analítica SQDFA05)

[0857]

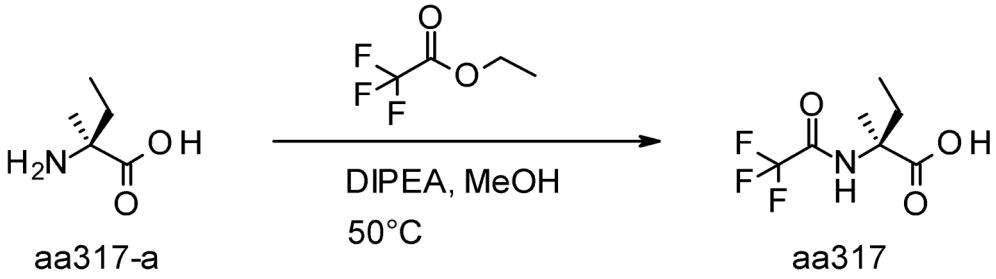
Usando el compuesto aa329-b ácido ((S)-2-amino-2-ciclopropilpropanoico, H-(Me)Gly(cPr)-OH) (1,1 g, 8,5 mmol), se obtuvo el compuesto aa329 (1,5 g, 76 %). de la misma manera que la síntesis del compuesto aa309.

LCMS (ESI) m/z = 226 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,46 min (Condición analítica SQDFA05)

[0858]

Síntesis del compuesto aa317



aa317-a aa317

[0859]

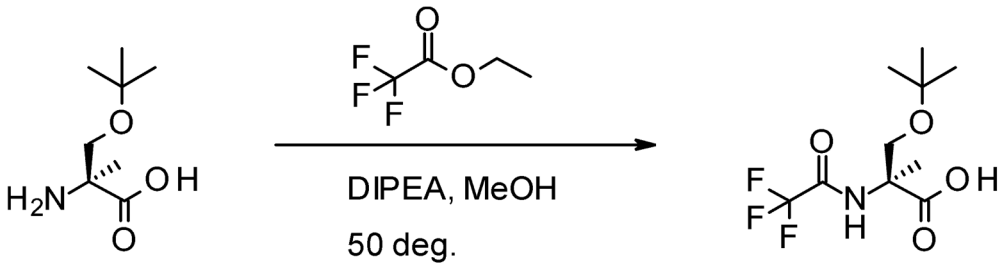
Después de agregar N,N-diisopropiletilamina (82,7 g, 640 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (54,6 g, 384 mmol) a una solución en metanol (150 ml) del compuesto aa317-a ácido ((S)-2-amino-2-metilbutanoico, isovalina, H-(Me)Abu-OH) (15,0 g, 128 mmol), la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en TBME y luego se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto resultante se recristalizó en TBME/hexano (1:7) para dar el compuesto aa317 (12 g, 44 %).

LCMS (ESI) m/z = 214 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,32 min (Condición analítica SQDFA05)

[0860]

Síntesis del compuesto aa320



aa320-a aa320

[0861]

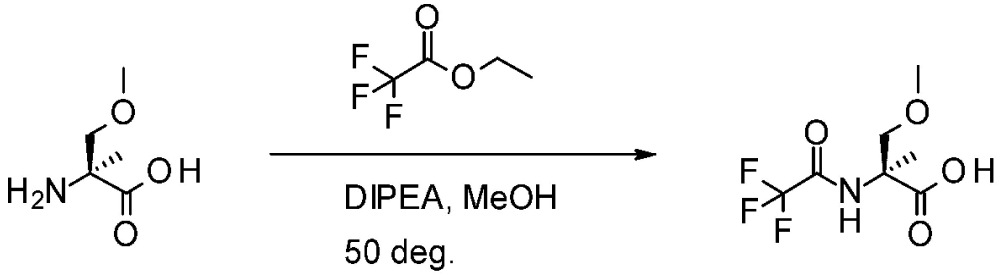
Después de agregar N,N-diisopropiletilamina (5,4 ml, 30,8 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (3,7 ml, 30,8 mmol) a una solución en metanol (17,1 ml) del compuesto aa320-a ácido ((S)-2-amino-3-(*ter*-butoxi)-2-metilpropanoico, H-(Me)Ser(tBu)-OH) (1,8 g, 10,3 mmol), la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas. Luego, se añadieron N,N-diisopropiletilamina (2,7 ml, 15,4 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (1,8 ml, 15,4 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en TBME (40 ml) y se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N (40 ml) y una vez con salmuera saturada (40 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1 % de ácido fórmico-agua/0,1 % de ácido fórmico-acetonitrilo) para dar el compuesto aa320 (2,3 g, 82 %).

LCMS (ESI) m/z = 270 (M - H)-

Tiempo de retención: 0,65 min (Condición analítica SQDFA05)

[0862]

<u>Síntesis del compuesto aa322</u>



aa322-a aa322

[0863]

Se añadieron diisopropiletilamina (5,9 ml, 33,8 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (4,0 ml, 33,8 mmol) a una solución en metanol (18,8 ml) del compuesto aa322-a ácido ((S)-2-amino-3-metoxi-2-metilpropanoico, H-(Me)Ser(Me)-OH) (1,5 g, 11,3 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 21 horas. La solución de reacción se enfrió hasta

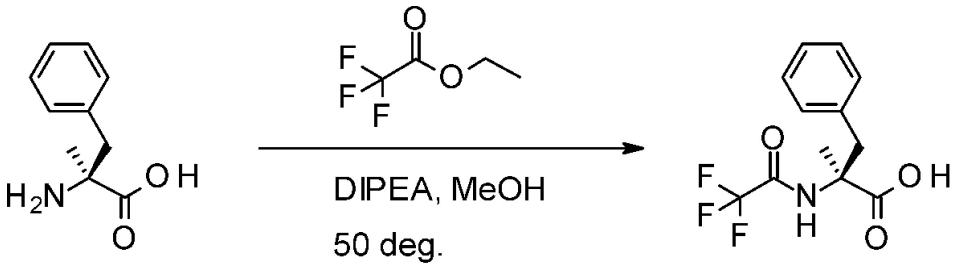
temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en TBME (45 ml) y luego se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N (45 ml) y una vez con salmuera saturada (45 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0,1 % de ácido fórmico-agua/0,1 % de ácido fórmico-acetonitrilo) para dar el compuesto aa322 (2,1 g, 80 %).

LCMS (ESI) m/z = 230 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,41 min (Condición analítica SQDFA05)

[0864]

Síntesis del compuesto aa323



aa323-a aa323

[0865]

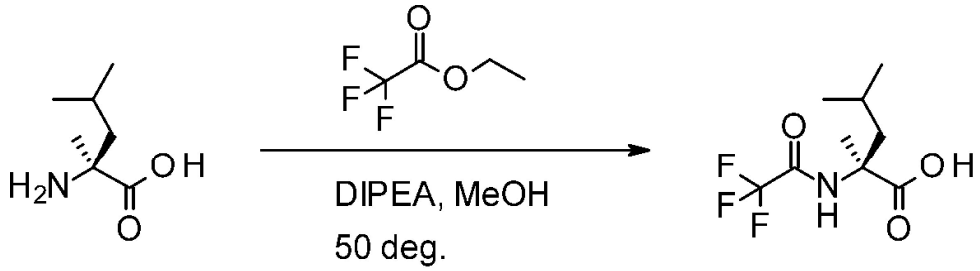
Usando el compuesto aa323-a ácido ((2S)-2-amino-2-metil-3-fenilpropanoico, H-(Me)Phe-OH) (10,0 g, 55,8 mmol) como material de inicio, el compuesto aa323 (8 g, 52 %) se obtuvo de la misma manera que la síntesis del compuesto aa317.

LCMS (ESI) m/z = 276 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,68 min (Condición analítica SQDFA05)

[0866]

Síntesis del compuesto aa325



aa325-a aa325

[0867]

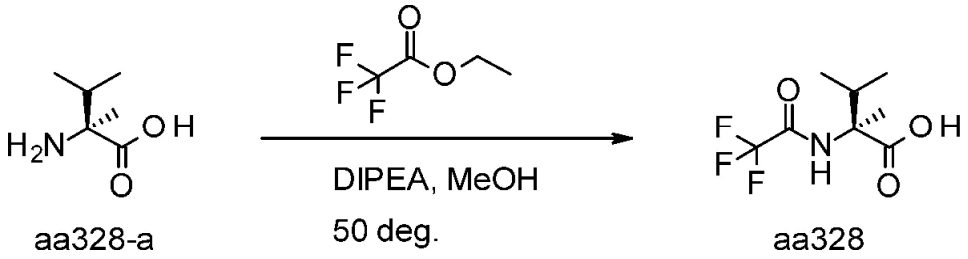
Usando el compuesto aa325-a (2-metileucina, ácido (S)-2-amino-2,4-dimetilpentanoico, H-(Me)Leu-OH) (15,0 g, 103 mmol) como material de inicio, el compuesto aa325 (10 g, 40 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto aa317.

LCMS (ESI) m/z = 242 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,66 min (Condición analítica SQDFA05)

[0868]

Síntesis del compuesto aa328



aa328-a aa328

[0869]

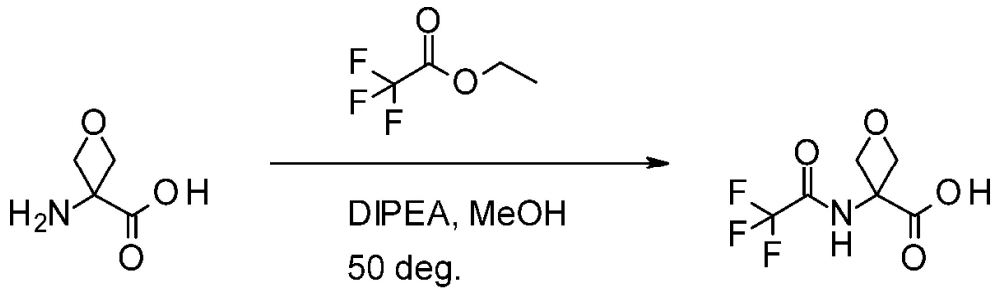
Usando el compuesto aa328-a ácido ((S)-2-amino-2,3-dimetilbutanoico, H-(Me)Val-OH) (2,0 g, 15,3 mmol) como material de inicio, se obtuvo el compuesto aa328 (1,2 g, 34 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto aa320.

LCMS (ESI) m/z = 226 (M-H)-

Tiempo de retención: 0,54 min (Condición analítica SQDFA05)

[0870]

Síntesis del compuesto aa319



aa319-a aa319

[0871]

Usando el compuesto aa319-a (ácido 3-aminooxetano-3-carboxílico, H-AoxeC-OH) (10,0 g, 85,4 mmol) como material de inicio, se obtuvo el compuesto aa319 (9,8 g, 54 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto aa317.

LCMS (ESI) m/z = 214 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,50 min (Condición analítica SQDFA05)

[0872]

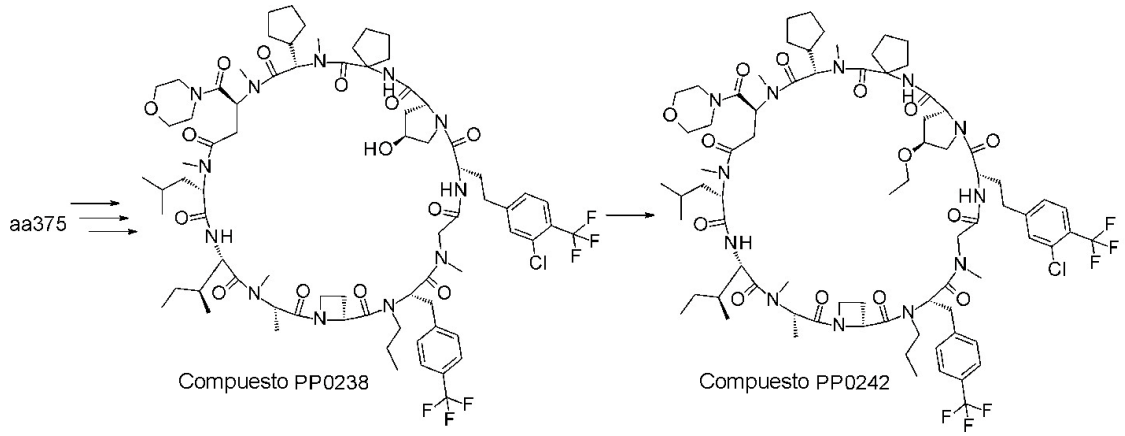
1-6. Síntesis del péptido cíclico mediante modificación peptídica

1-6-1. Modificación peptídica mediante alquilación de OH

[0873]

Síntesis del compuesto PP0242

El compuesto PP0242 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



[0874]

Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para dar el compuesto PP0238 (120,3 mg, 0,077 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 1562 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,99 min (Condición analítica SQDFA05)

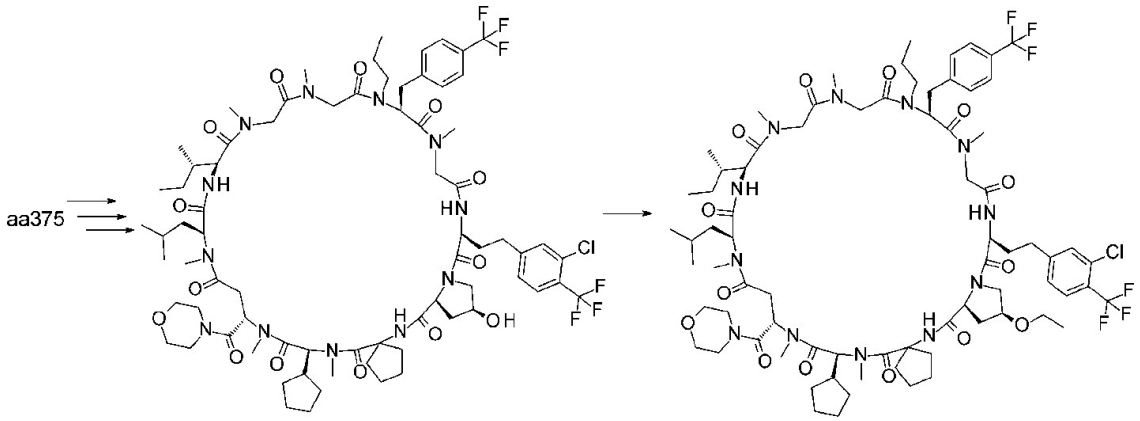
[0875]

Se añadieron yodoetano (2,6 µl, 32,0 µmol), bromuro de tetrabutilamonio (3,1 mg, 9,6 µmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (12,8 µl, 64,0 µmol) a una solución de diclorometano (80 µl) del compuesto PP0238 (5,0 mg, 3,20 µmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 días en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1 %/0,1 % de agua destilada que contenía ácido fórmico) para obtener el compuesto PP0242 (2,3 mg, 45 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0876]

Síntesis del compuesto PP0243

El compuesto PP0243 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



Compuesto PP0240 Compuesto PP0243

[0877]

Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para dar el compuesto PP0240 (119,2 mg, 0,078 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 1536 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,97 min (Condición analítica SQDFA05)

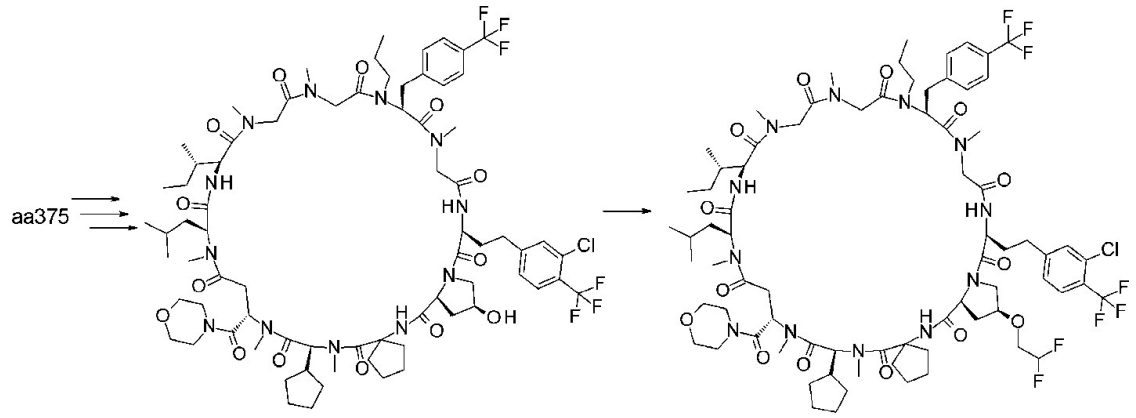
[0878]

Se añadieron yodoetano (2,6 µl, 32,0 µmol), bromuro de tetrabutilamonio (3,1 mg, 9,6 µmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (12,8 µl, 64,0 µmol) a una solución de diclorometano (80 µl) del compuesto PP0240 (4,9 mg, 3,20 µmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 días en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1 %/0,1 % de agua destilada que contenía ácido fórmico) para obtener el compuesto PP0243 (2,6 mg, 52 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0879]

Síntesis del compuesto PP0245

El compuesto PP0245 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



Compuesto PP0240 Compuesto PP0245

[0880]

Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para dar el compuesto PP0240 (119,2 mg, 0,078 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 1536 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,97 min (Condición analítica SQDFA05)

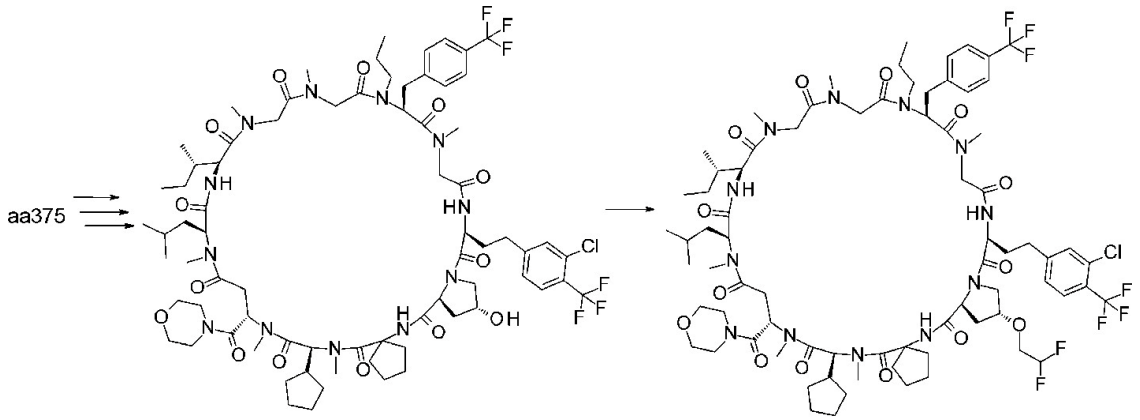
[0881]

Se añadieron 2,2-difluoroetil trifluorometanosulfonato (4,2 µl, 32,0 µmol), bromuro de tetrabutilamonio (3,1 mg, 9,6 µmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (12,8 µl, 64,0 µmol) a una solución de diclorometano (80 µl) del compuesto PP0240 (4,9 mg, 3,20 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1 %/0,1 % de agua destilada que contenía ácido fórmico) para obtener el compuesto PP0245 (4,2 mg, 82 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0882]

Síntesis del compuesto PP0246

El compuesto PP0246 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



[0883]

Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para dar el compuesto PP0241 (109,6 mg, 0,071 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 1536 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,95 min (Condición analítica SQDFA05)

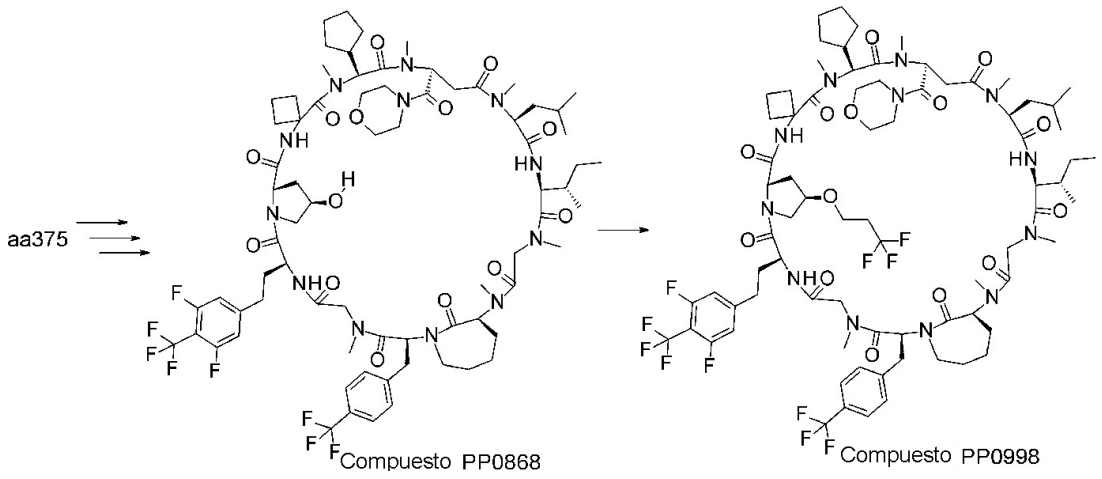
[0884]

Se añadieron 2,2-difluoroetil trifluorometanosulfonato (4,2 µl, 32,0 µmol), bromuro de tetrabutilamonio (3,1 mg, 9,6 µmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (12,8 µl, 64,0 µmol) a una solución de diclorometano (80 µl) del compuesto PP0241 (4,9 mg, 3,20 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1 %/0,1 % de agua destilada que contenía ácido fórmico) para obtener el compuesto PP0246 (4,4 mg, 86 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0885]

<u>Síntesis del compuesto PP0998</u>

El compuesto PP0998 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



[0886]

Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para dar el compuesto PP0868 (76,8 mg, 0,0500 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 1536 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,93 min (Condición analítica SQDFA50 de largo)

[0887]

Se añadieron 3,3,3-trifluoropropil trifluorometanosulfonato (5,0 µl, 33,0 µmol), bromuro de tetrabutilamonio (3,2 mg, 9,77 µmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (13,0 µl, 65,0 µmol) a una solución de diclorometano (65,1 µl) del compuesto PP0868 (5,0 mg, 3,26 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 días en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron diclorometano (300 µl) y agua (300 µl) a la mezcla de reacción resultante, la capa orgánica separada se concentró a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (metanol/solución acuosa de acetato de amonio 50 mM) para obtener el compuesto PP0998 (0,31 mg, 6 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

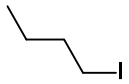
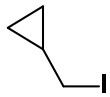
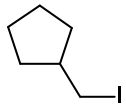
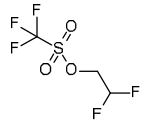
[0888]

<u>Síntesis de los compuestos PP0999 al PP1003 y PP1013 al PP1015</u>

Usando el compuesto PP0868 como materia prima y los agentes alquilantes mostrados en la tabla 11, se obtuvieron los siguientes compuestos: PP0999 al PP1003 y PP1013 al PP1015 de la misma manera que la síntesis de PP0998. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0889]

[Tabla 11]

Péptido	Agente alquilante	Materia prima (mg)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)
PP0999		5,0	0,94	18
PP1000		5,0	1,56	30
PP1001		5,0	0,16	3
PP1002		5,0	4,07	78
PP1003	Me—I	5,0	3,32	66
PP1013	-	-	1,27	24
PP1014	-	-	0,74	14
PP1015	-	-	0,20	4

* PP1013 se obtuvo como subproducto de la síntesis del PP0999.

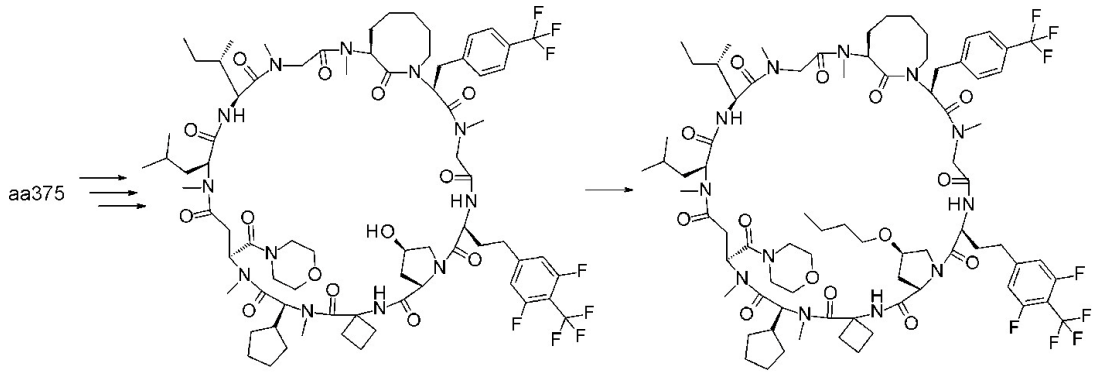
* PP1014 se obtuvo como subproducto de la síntesis del PP1000.

* PP1015 se obtuvo como subproducto de la síntesis del PP1001.

[0890]

Síntesis del compuesto PP1004

El compuesto PP1004 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



Compuesto PP0871 Compuesto PP1004

[0891]

Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para dar el compuesto PP0871 (57,5 mg, 0,0371 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 1550 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,52 min (Condición analítica SQDFA50 de largo)

[0892]

Se añadieron 1-yodobutano (3,7 µl, 32,0 µmol), bromuro de tetrabutilamonio (3,1 mg, 9,68 µmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (12,9 µl, 65,0 µmol) a una solución de diclorometano (64,5 µl) del compuesto PP0871 (5,0 mg, 3,23 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 días en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron diclorometano (300 µl) y agua (300 µl) a la mezcla de reacción resultante, la capa orgánica separada se concentró a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (metanol/solución acuosa de acetato de amonio 50 mM) para obtener el compuesto PP1004 (0,76 mg, 15 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0893]

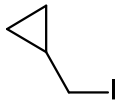
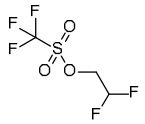
<u>Síntesis de los compuestos PP1005 al PP1006 y PP1016</u>

Usando el compuesto PP0871 como materia prima y los agentes alquilantes mostrados en la tabla 12, se obtuvieron los siguientes compuestos PP1005 al PP1006 y PP1016 de la misma manera que la síntesis de PP1004. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0894]

[Tabla 12]

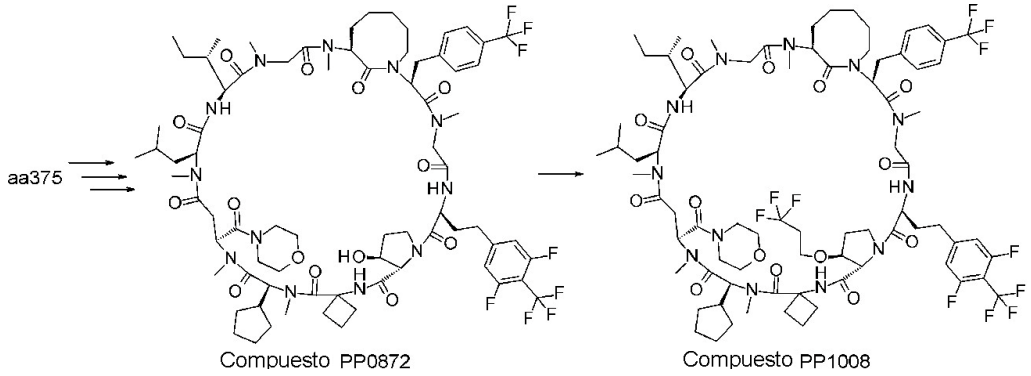
Péptido	Agente alquilante	Materia prima (mg)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)

PP1005		5,0	0,31	6
PP1006		5,0	3,34	64
PP1016		5,0	1,14	22

[0895]

Síntesis del compuesto PP1008

El compuesto PP1008 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



[0896]

Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para dar el compuesto PP0872 (71,7 mg, 0,0463 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 1550 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,64 min (Condición analítica SQDFA50 de largo)

[0897]

Se añadieron 3,3,3-trifluoropropil trifluorometanosulfonato (5,0 µl, 32,0 µmol), bromuro de tetrabutilamonio (3,1 mg, 9,68 µmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (12,9 µl, 65,0 µmol) a una solución de diclorometano (64,5 µl) del compuesto PP0872 (5,0 mg, 3,23 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron diclorometano (300 µl) y agua (300 µl) a la mezcla de reacción resultante, la capa orgánica separada se concentró a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (metanol/solución acuosa de acetato de amonio 50 mM) para obtener el compuesto PP1008 (1,76 mg, 33 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

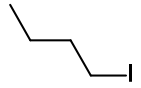
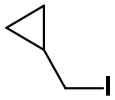
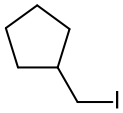
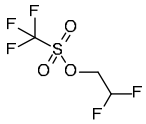
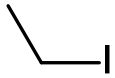
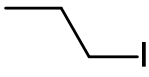
[0898]

Síntesis de los compuestos PP1009 al PP1012 y PP1067 al PP1069

Usando el compuesto PP0872 como materia prima y los agentes alquilantes mostrados en la tabla 13, se obtuvieron los siguientes compuestos: PP1009 al PP1012 y PP1067 al PP1069 de la misma manera que la síntesis de PP1008. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0899]

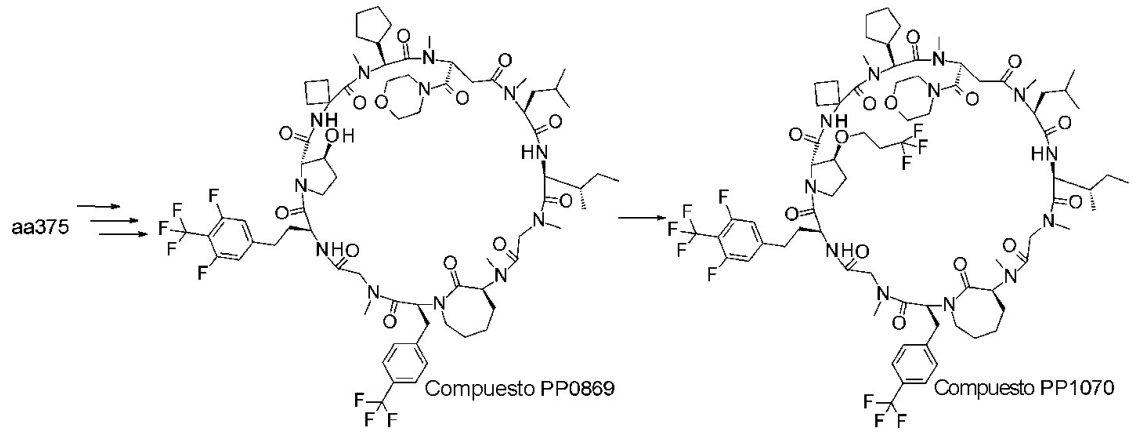
[Tabla 13]

Péptido	Agente alquilante	Materia prima (mg)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)
PP1009		5,0	1,52	29
PP1010		5,0	1,64	32
PP1011		5,0	0,42	8
PP1012		5,0	1,79	34
PP1067		5,0	3,90	77
PP1068		5,0	1,66	33
PP1069		5,0	2,12	41

[0900]

Síntesis del compuesto PP1070

El compuesto PP1070 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



[0901]

Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para dar el compuesto PP0869 (78,0 mg, 0,0508 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 1536 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,01 min (Condición analítica SQDFA50 de largo)

[0902]

Se añadieron 3,3,3-trifluoropropil trifluorometanosulfonato (5,0 µl, 33,0 µmol), bromuro de tetrabutilamonio (3,2 mg, 9,77 µmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (13,0 µl, 65,0 µmol) a una solución de diclorometano (65,1 µl) del compuesto PP0869 (5,0 mg, 3,26 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron diclorometano (300 µl) y agua (300 µl) a la mezcla de reacción resultante, la capa orgánica separada se concentró a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (metanol/solución acuosa de acetato de amonio 50 mM) para obtener el compuesto PP1070 (0,63 mg, 12 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

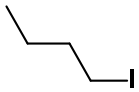
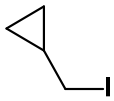
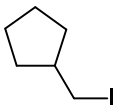
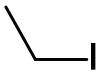
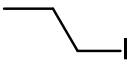
[0903]

<u>Síntesis de los compuestos PP1071 al PP1073 y PP1075 al PP1077</u>

Usando el compuesto PP0869 como materia prima y los agentes alquilantes indicados en la tabla 14, se obtuvieron los siguientes compuestos PP1071 a PP1077 de la misma manera que la síntesis de PP1070. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0904]

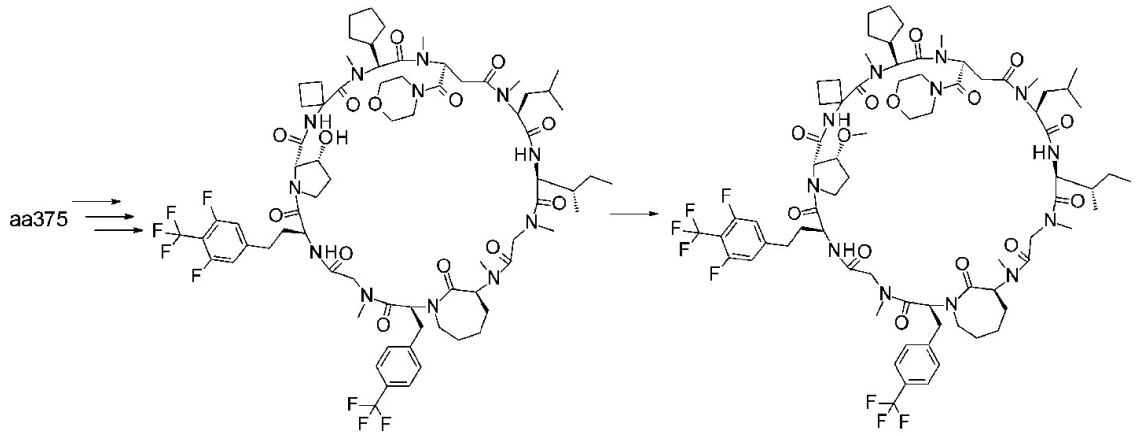
[Tabla 14]

Péptido	Agente alquilante	Materia prima (mg)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)
PP1071		5,0	2,45	47
PP1072		5,0	2,37	46
PP1073		5,0	0,47	9
PP1075	Me—I	5,0	1,70	34
PP1076		5,0	3,33	65
PP1077		5,0	2,28	44

[0905]

Síntesis del compuesto PP1078

El compuesto PP1078 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



Compuesto PP0870 Compuesto PP1078

[0906]

Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para dar el compuesto PP0870 (53,6 mg, 0,0349 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 1536 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,94 min (Condición analítica SQDFA50 de largo)

[0907]

Se añadieron yodometano (2,0 µl, 33,0 µmol), bromuro de tetrabutilamonio (3,2 mg, 9,77 µmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (13,0 µl, 65,0 µmol) a una solución de diclorometano (65,1 µl) del compuesto PP0870 (5,0 mg, 3,26 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron diclorometano (300 µl) y agua (300 µl) a la mezcla de reacción resultante, la capa orgánica separada se concentró a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (metanol/solución acuosa de acetato de amonio 50 mM) para obtener el compuesto PP1078 (0,37 mg, 7 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

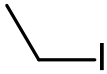
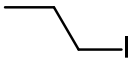
[0908]

Síntesis de los compuestos PP1079, PP1080 y PP1084

Usando el compuesto PP0870 como materia prima y los agentes alquilantes indicados en la tabla 15, se obtuvieron los siguientes compuestos: PP1079, PP1080 y PP1084 de la misma manera que la síntesis del PP1078. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0909]

[Tabla 15]

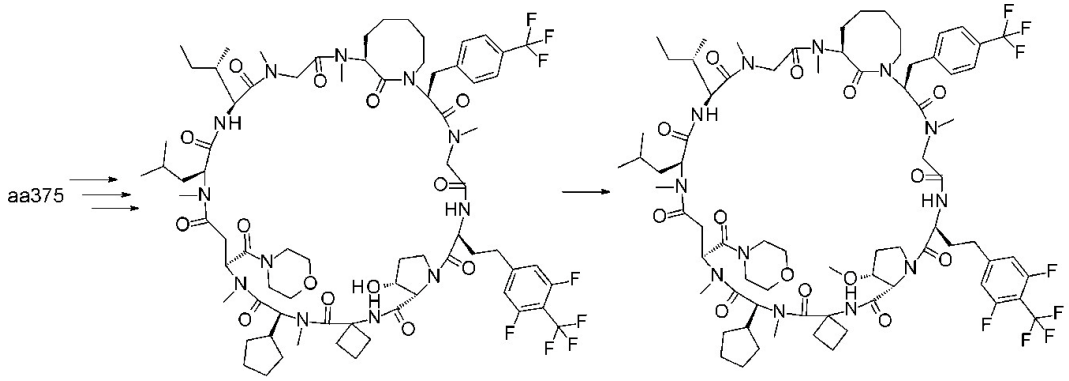
Péptido	Agente alquilante	Materia prima (mg)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)
PP1079		5,0	2,35	46
PP1080		5,0	2,17	42
PP1084	-	5,0	0,92	17

* PP1084 se obtuvo como subproducto de la síntesis del PP1078.

[0910]

Síntesis del compuesto PP1085

El compuesto PP1085 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



[0911]

Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para dar el compuesto PP0873 (37,3 mg, 0,0241 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 1550 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,50 min (Condición analítica SQDFA50 de largo)

[0912]

Se añadieron yodometano (2,0 µl, 32,0 µmol), bromuro de tetrabutilamonio (3,1 mg, 9,68 µmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (12,9 µl, 65,0 µmol) a una solución de diclorometano (64,5 µl) del compuesto PP0873 (5,0 mg, 3,23 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron diclorometano (300 µl) y agua (300 µl) a la mezcla de reacción resultante, la capa orgánica separada se concentró a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (metanol/solución acuosa de acetato de amonio 50 mM) para obtener el compuesto PP1085 (1,0 mg, 19 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

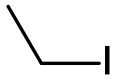
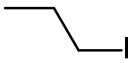
[0913]

Síntesis de los compuestos PP1082 y PP1083

Usando el compuesto PP0873 como materia prima y los agentes alquilantes mostrados en la tabla 17, se obtuvieron los siguientes compuestos: PP1082 y PP1083 de la misma manera que la síntesis de PP1081. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0914]

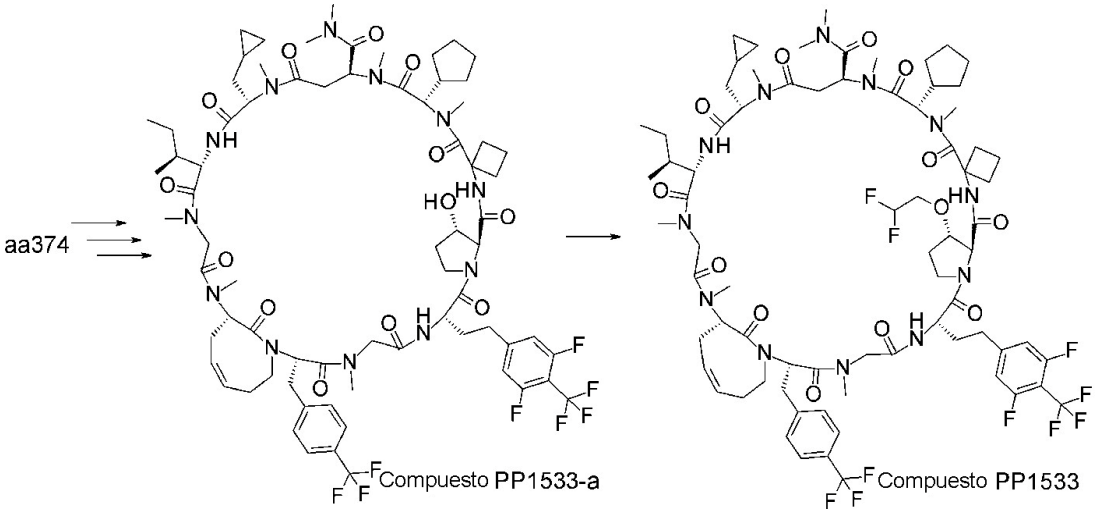
[Tabla 17]

Péptido	Agente alquilante	Materia prima (mg)	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)
PP1082		5,0	1,25	25
PP1083		5,0	0,93	18

[0915]

Síntesis del compuesto PP1533

El compuesto PP1533 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP1533-a (20,0 mg, 0,013 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 1504 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,91 min (Condición analítica SQDFA05)

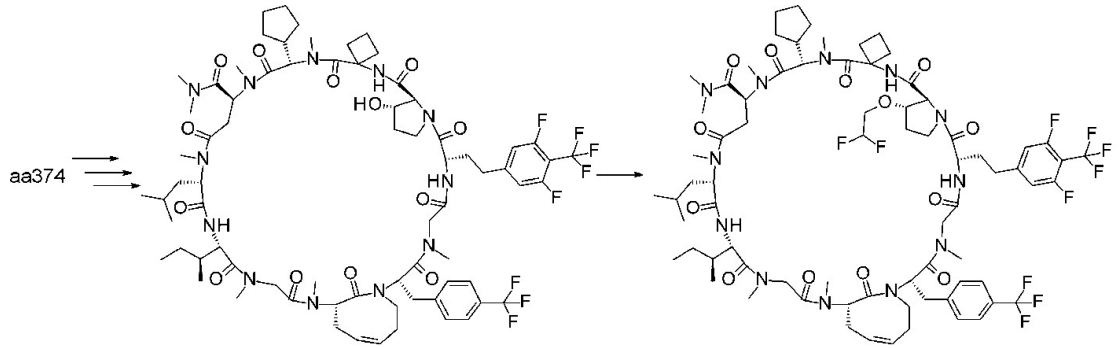
[0916]

Se añadieron ácido 2,2-difluoroetil trifluorometanosulfónico (18,2 µl, 0,14 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (13,3 mg, 0,041 mol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (55,1 µl, 0,28 mmol) a una solución de diclorometano (275 µl) del compuesto PP1533-a (20,7 mg, 0,014 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron diclorometano (300 µl) y agua (300 µl) a la mezcla de reacción resultante, la capa orgánica separada se concentró a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (metanol/solución acuosa de acetato de amonio 50 mM) para obtener el

compuesto PP1533 (11,5 mg, 54 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

Síntesis del compuesto PP1534

El compuesto PP1534 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



[0918]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se obtuvo PP1534-a (22,6 mg, 0,015 mmol) de la misma manera que la síntesis del PP1533-a.

LCMS (ESI) m/z = 1506 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,93 min (Condición analítica SQDFA05)

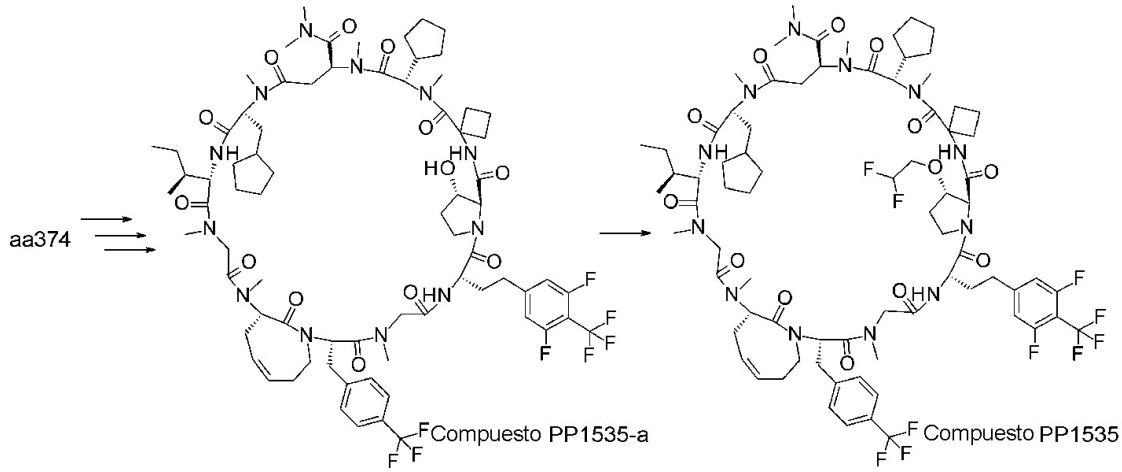
[0919]

Usando el compuesto PP1534-a (23,4 mg, 0,016 mmol) como materia prima, se obtuvo PP1534 (11,5 mg, 53 %) de la misma manera que la síntesis de PP1533. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0920]

Síntesis del compuesto PP1535

El compuesto PP1535 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



[0921]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se obtuvo PP1535-a (19,5 mg, 0,013 mmol) de la misma manera que la síntesis del PP1533-a.

LCMS (ESI) m/z = 1532 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,96 min (Condición analítica SQDFA05)

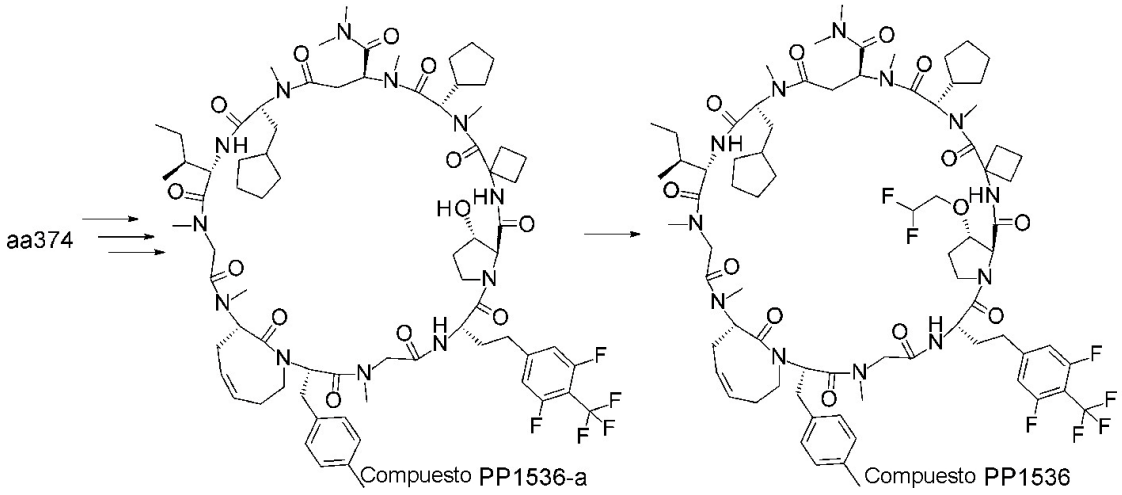
[0922]

Usando el compuesto PP1535-a (20,3 mg, 0,013 mmol) como materia prima, se obtuvo PP1535 (9,4 mg, 42 %) de la misma manera que la síntesis de PP1533. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0923]

Síntesis del compuesto PP1536

El compuesto PP1536 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



[0924]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se obtuvo PP1536-a (18,0 mg, 0,012 mmol) de la misma manera que la síntesis del PP1533-a.

LCMS (ESI) m/z = 1478 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,94 min (Condición analítica SQDFA05)

[0925]

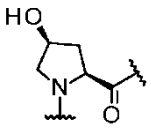
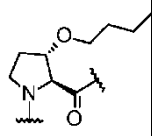
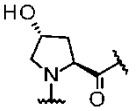
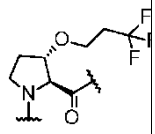
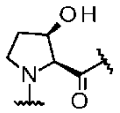
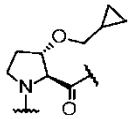
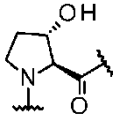
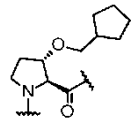
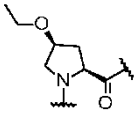
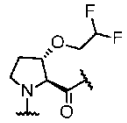
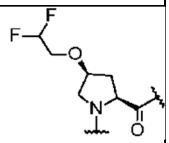
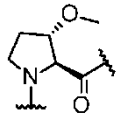
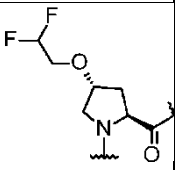
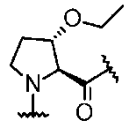
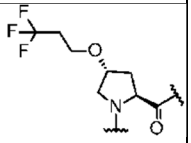
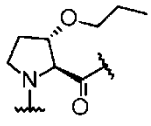
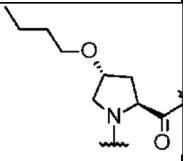
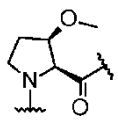
Usando el compuesto PP1536-a (18,4 mg, 0,012 mmol) como materia prima, se obtuvo PP1536 (8,2 mg, 39 %) de la misma manera que la síntesis de PP1533. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

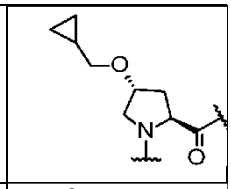
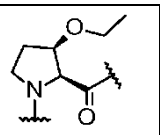
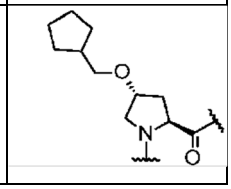
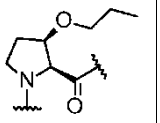
[0926]

En un compuesto cíclico y un compuesto oligopéptido sintetizado por modificación de péptidos mediante la alquilación de OH, se proporcionan a continuación las abreviaturas y estructuras de los aminoácidos contenidos como estructuras parciales.

[0927]

[Tabla 17-1]

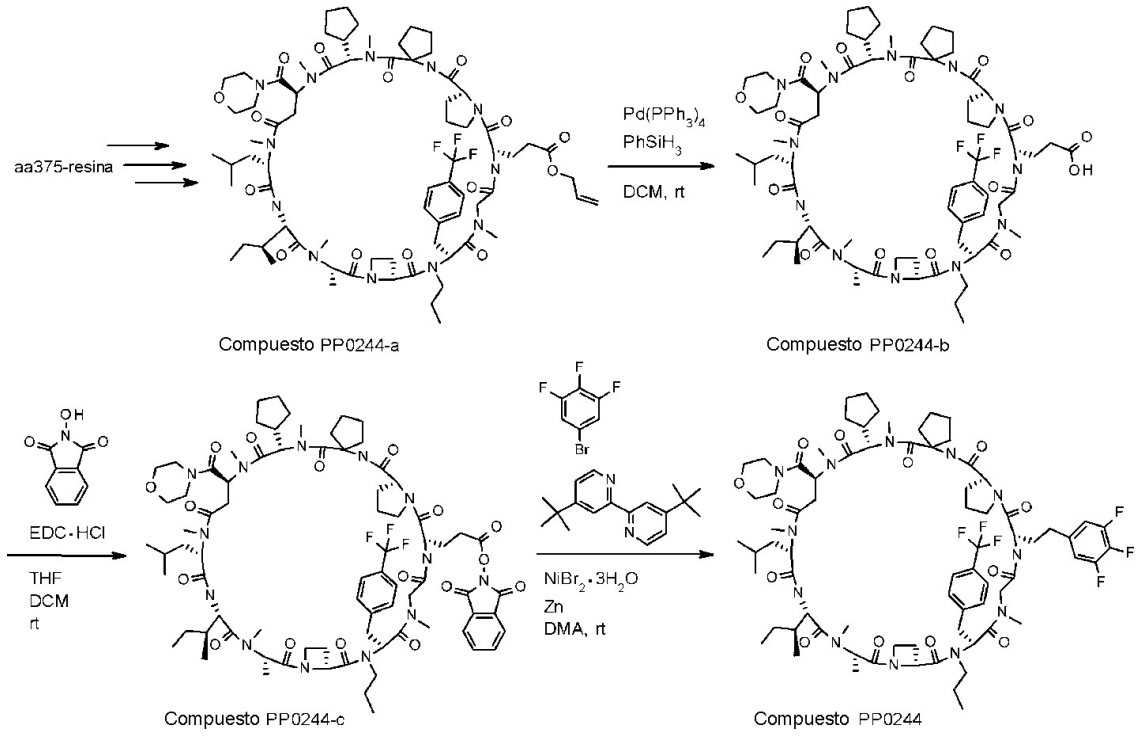
Número de compuesto.	Abreviatura	Fórmula estructural de aminoácido	Número de compuesto	Abreviatura	Fórmula estructural de aminoácido
bb016	cisHyp		bb027	Hyp(3)(nBu)	
bb017	Hyp		bb028	Hyp(3)(Tfp)	
bb018	cisHyp(3)		bb029	Hyp(3)(Me-cPr)	
bb019	Hyp(3)		bb030	Hyp(3)(Me-cPent)	
bb020	cisHyp(Et)		bb031	Hyp(3)(Et(2-F2))	
bb021	cisHyp(Et(2-F2))		bb032	Hyp(3)(Me)	
bb022	Hyp(Et(2-F2))		bb033	Hyp(3)(Et)	
bb023	Hyp(Tfp)		bb034	Hyp(3)(nPr)	
bb024	Hyp(nBu)		bb035	cisHyp(3)(Me)	

bb025	Hyp(Me-cPr)		bb036	cisHyp(3)(Et)	
bb026	Hyp(Me-cPent)		bb037	cisHyp(3)(nPr)	

[0928]

1-6-2. Modificación peptídica mediante reacción de acoplamiento reductor

Síntesis del compuesto PP0244



[0929]

Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0244-a (456,0 mg, 0,314 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 1452 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,90 min (Condición analítica SQDFA05)

[0930]

El compuesto PP0244-a (456,0 mg, 0,314 mmol) y el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (10,0 mg, 8,65 µmol) se disolvieron en diclorometano (3,0 ml) y se añadió por goteo fenilsilano (0,040 ml, 0,325 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se purificó por cromatografía

en columna rápida de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el compuesto PP0244-b (80,5 mg, 18 %).
LCMS (ESI) m/z = 1412 (M + H)+
Tiempo de retención: 0,78 min (Condición analítica SQDFA05)

[0931]

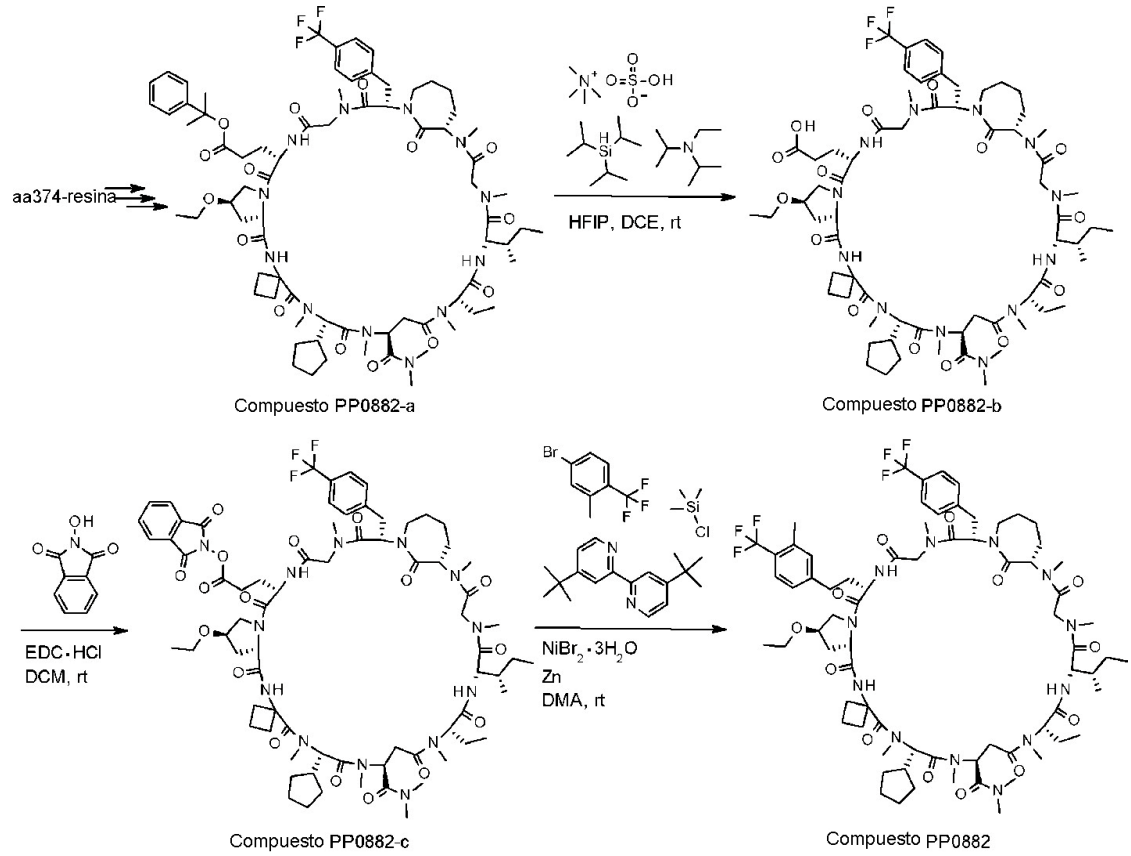
El compuesto PP0244-b (5,0 mg, 3,54 μmol) se colocó en un recipiente de reacción, luego una solución de tetrahidrofurano (20 μl) de N-hidroxiftalimida (0,867 mg, 5,31 μmol) y una solución de diclorometano (20 μl) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,55 mg, 3,54 μmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se destiló a presión reducida para dar el compuesto PP0244-c como producto bruto (5,51 mg, 100 %).
LCMS (ESI) m/z = 1557 (M + H)+
Tiempo de retención: 0,91 min (Condición analítica SQDFA05)

[0932]

En atmósfera de nitrógeno, se disolvieron bromuro de níquel(II) trihidrato (0,97 mg, 3,54 μmol) y 4,4′-di-*ter*-butil-2,2′-bipiridina (0,95 mg, 3,54 μmol) en N,N.-dimetilacetamida (91 μl) y esta solución se añadió a una solución de N,N-dimetilacetamida (80 μl) del compuesto PP0244-c (5,51 mg, 3,54 μmol), zinc (3,47 mg, 53,1 μmol) y 5-bromo-1,2,3-trifluorobenceno (4,2 μl, 35,4 μmol). Tras agitarse a temperatura ambiente durante 19 horas, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna rápida de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el compuesto PP0244 (3,3 mg, 62 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0933]

Síntesis del compuesto PP0882



[0934]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0882-a (160,3 mg, 0,1086 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 1476 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,93 min (Condición analítica SQDFA05)

[0935]

Se mezclaron 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (11,66 ml), triisopropilsilano (0,24 ml), 1,2-dicloroetano (0,1 ml) y sulfato de hidrógeno de tetrametilamonio (10,29 mg) y la solución de estos (1,0 ml) se añadió a un recipiente de reacción que contenía el compuesto PP0882-a (5,0 mg, 3,39 µmol). Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió N,N-diisopropiletilamina (17,5 µl). Esto se combinó con un lote sintetizado por separado y se purificó por cromatografía en columna rápida de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el compuesto PP0882-b (123 mg).

LCMS (ESI) m/z = 1358 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,74 min (Condición analítica SQDFA05)

[0936]

El compuesto PP0882-b (10,0 mg, 7,37 µmol), la N-hidroxiftalimida (1,20 mg, 7,37 µmol), el clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,12 mg, 0,011 mmol) y el diclorometano (73,7 µl) se colocaron en un recipiente de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La solución de reacción se diluyó con diclorometano (140 µl), y se lavó dos veces con agua (200 µl). La capa orgánica se concentró y se secó a presión reducida para dar el compuesto PP0882-c como producto bruto (11,1 mg, 100 %).

LCMS (ESI) m/z = 1503 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,87 min (Condición analítica SQDFA05)

[0937]

El bromuro de níquel(II) trihidrato (4,02 mg, 14,74 µmol) y la 4,4′-di-*ter*-butil-2,2′-bipiridina (3,96 mg, 14,74 µmol) se disolvieron en N,N-dimetilacetamida (37 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió esta solución a una solución de N,N-dimetilacetamida (55 µl) del compuesto PP0882-c (11,1 mg, 7,37 µmol), zinc (7,23 mg, 111,0 µmol) y 4-bromo-2-metil-1-(trifluorometil)benceno (11,1 µl, 73,7 µmol) clorotrimetilsilano (0,94 µl, 7,37 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dimetilsulfóxido (0,8 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (metanol/solución acuosa de acetato de amonio 50 mM) para obtener el compuesto PP0882 (4,8 mg, 44 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

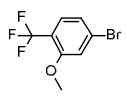
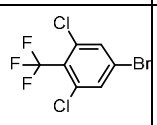
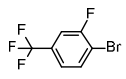
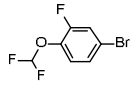
[0938]

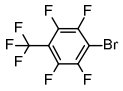
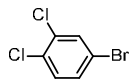
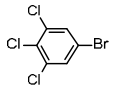
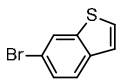
Síntesis de los compuestos PP0884 al PP0888 y PP0985 al PP0988

Usando el compuesto PP0882-c (12,17 mg, 8,1 µmol) como materia prima, se obtuvieron del PP0884 al PP0888 y del PP0985 al PP0988 de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0882, usando los bromuros (10 eq) que se muestran en la tabla 18. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0939]

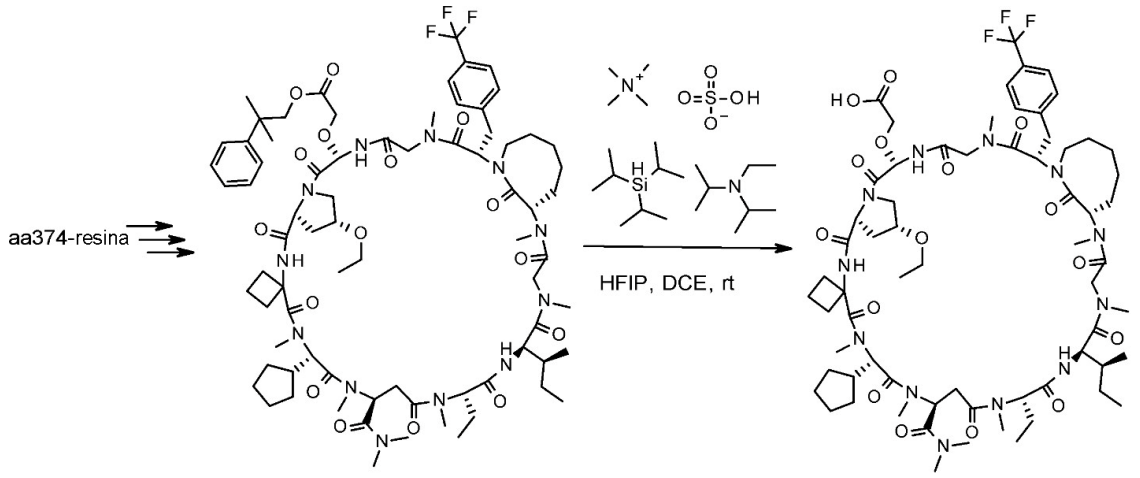
[Tabla 18]

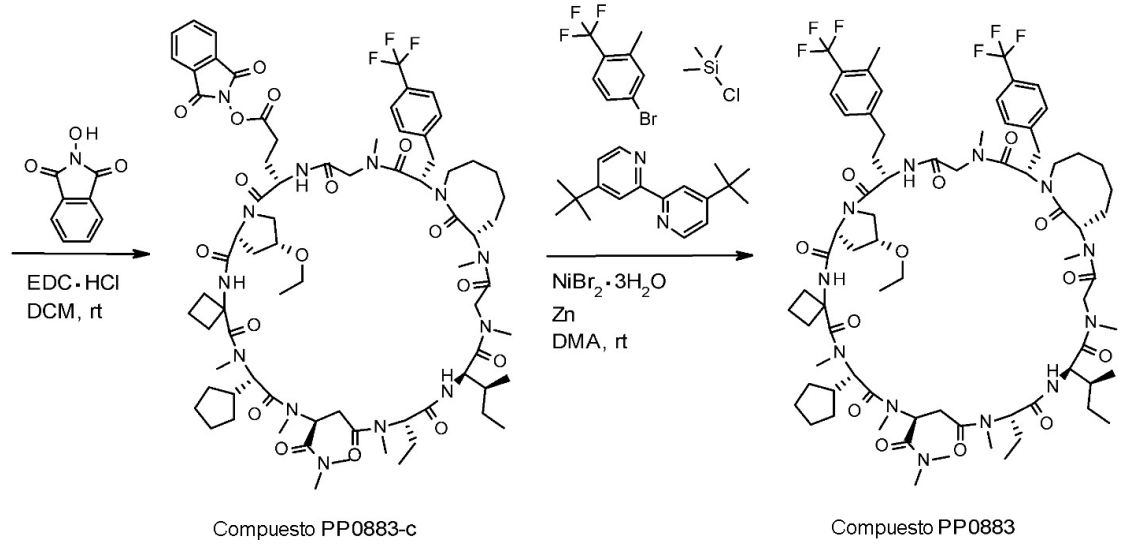
Producto previsto	Bromuro	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Producto previsto	Bromuro	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)
PP0884		6,19	51	PP0985		4,18	34
PP0885		3,94	33	PP0986		3,78	32

PP0886		0,45	4	PP0987		0,44	4
PP0887		2,72	23	PP0988		4,01	33
PP0888		3,96	34				

[0940]

Síntesis del compuesto PP0833





[0941]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0883-a (162,4 mg, 0,108 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 1490 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,03 min (Condición analítica SQDFA05)

[0942]

Se mezclaron 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (11,66 ml), triisopropilsilano (0,24 ml), 1,2-dicloroetano (0,1 ml) y sulfato de hidrógeno de tetrametilamonio (10,29 mg) y la solución de estos (1,0 ml) se añadió a un recipiente de reacción que contenía el compuesto PP0883-a (5,0 mg, 3,36 µmol). Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió N,N-diisopropiletilamina (17,5 µl). Esto se combinó con un lote sintetizado por separado y se purificó por cromatografía en columna rápida de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener el compuesto PP0883-b (91 mg).

LCMS (ESI) m/z = 1372 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,82 min (Condición analítica SQDFA05)

[0943]

El compuesto PP0883-b (10,0 mg, 7,29 µmol), N-hidroxiftalimida (1,189 mg, 7,29 µmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,10 mg, 10,94 µmol) y diclorometano (72,9 µl) se colocaron en un recipiente de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La solución de reacción se diluyó con diclorometano (140 µl), y se lavó dos veces con agua (200 µl). La capa orgánica se concentró y se secó a presión reducida para dar el compuesto PP0883-c como producto bruto (11,1 mg, 100 %).

LCMS (ESI) m/z = 1517 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,95 min (Condición analítica SQDFA05)

[0944]

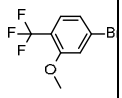
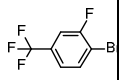
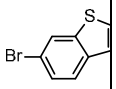
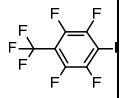
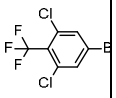
Bromuro de níquel(II) trihidrato (3,97 mg, 14,58 µmol) y 4,4′-di-*ter*-butil-2,2′-bipiridina (3,91 mg, 14,58 µmol) se disolvieron en N,N-dimetilacetamida (37 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió esta solución a una solución de N,N-dimetilacetamida (55 µl) del compuesto PP0883-c (11,1 mg, 7,29 µmol), zinc (7,15 mg, 109,0 µmol) y 4-bromo-2-metil-1-(trifluorometil)benceno (11,0 µl, 72,9 µmol), clorotrimetilsilano (0,93 µl, 7,29 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con dimetilsulfóxido (0,8 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (metanol/solución acuosa de acetato de amonio 50 mM) para obtener el compuesto PP0883 (3,7 mg, 34 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0945]

Síntesis de los compuestos PP0889 al PP0893 y PP0989

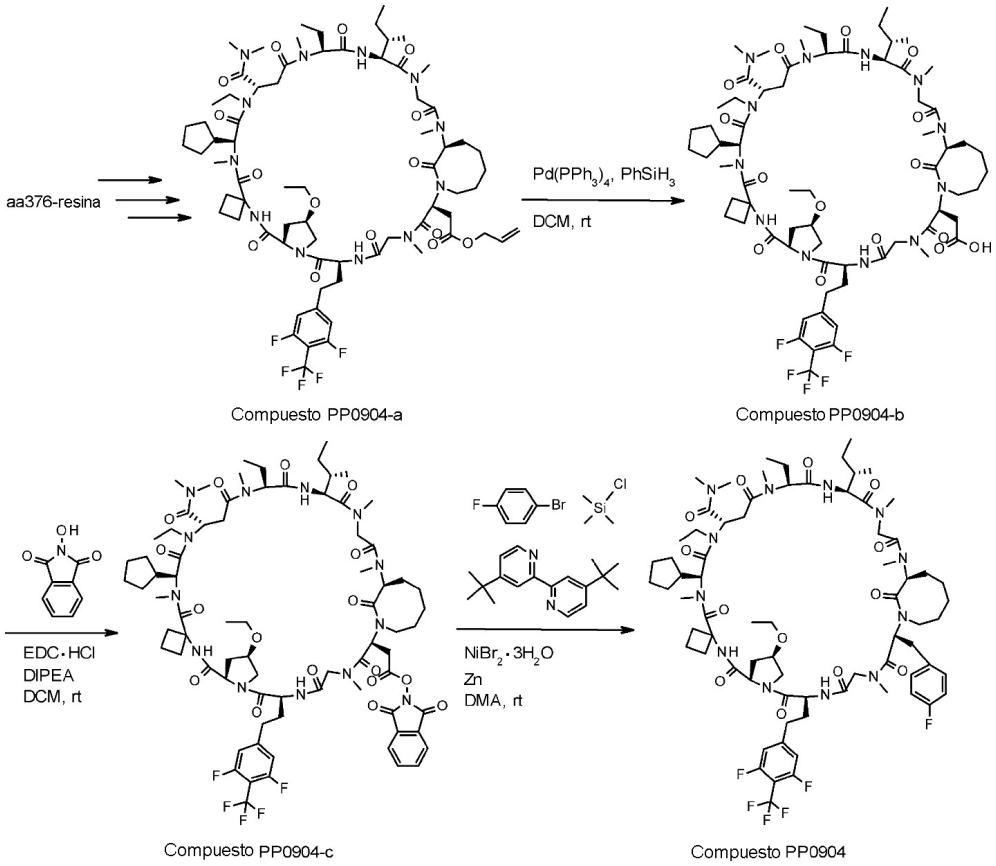
Usando el compuesto PP0883-c (12,59 mg, 8,3 µmol) como materia prima, se obtuvieron los PP0889 al PP0893 y PP0989 de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0883 usando los bromuros (10 eq) que se muestran en la tabla 19. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[Tabla 19]

Producto previsto	Bromuro	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Producto previsto	Bromuro	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)
PP0889		1,85	15	PP0892		0,27	2
PP0890		2,03	16	PP0893		0,74	6
PP0891		0,26	2	PP0989		2,2	17

[0946]

Síntesis del compuesto PP0904



[0947]

Usando el compuesto aa376-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0904-a.

LCMS (ESI) m/z = 1462 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,78 min (Condición analítica SQDAA50)

[0948]

El compuesto PP0904-a resultante se disolvió en diclorometano (1,0 ml), se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (31,0 mg, 26,6 μmol) y fenilsilano (58,0 mg, 0,533 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de destilar el solvente a presión reducida, el producto bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa (metanol/solución acuosa de acetato de amonio 50 mM) para obtener el compuesto PP0904-b (22,0 mg, 0,015 mmol, 11 %).

LCMS (ESI) m/z = 1422 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,66 min (Condición analítica SQDAA50)

[0949]

Se añadió diclorometano (155 μl) a un recipiente de reacción que contenía el compuesto PP0904-b (22,0 mg, 0,015 mmol) y N-hidroxiftalimida (2,5 mg, 0,015 mmol). Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió N,N-diisopropiletilamina (4,1 μl, 0,023 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (4,5 mg, 0,023 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de diluir con diclorometano, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y luego se lavó con agua. Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, el solvente se destiló a presión reducida para obtener el compuesto PP0904-c (20,8 mg, 86 %).

LCMS (ESI) m/z = 1567 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,88 min (Condición analítica SQDFA40)

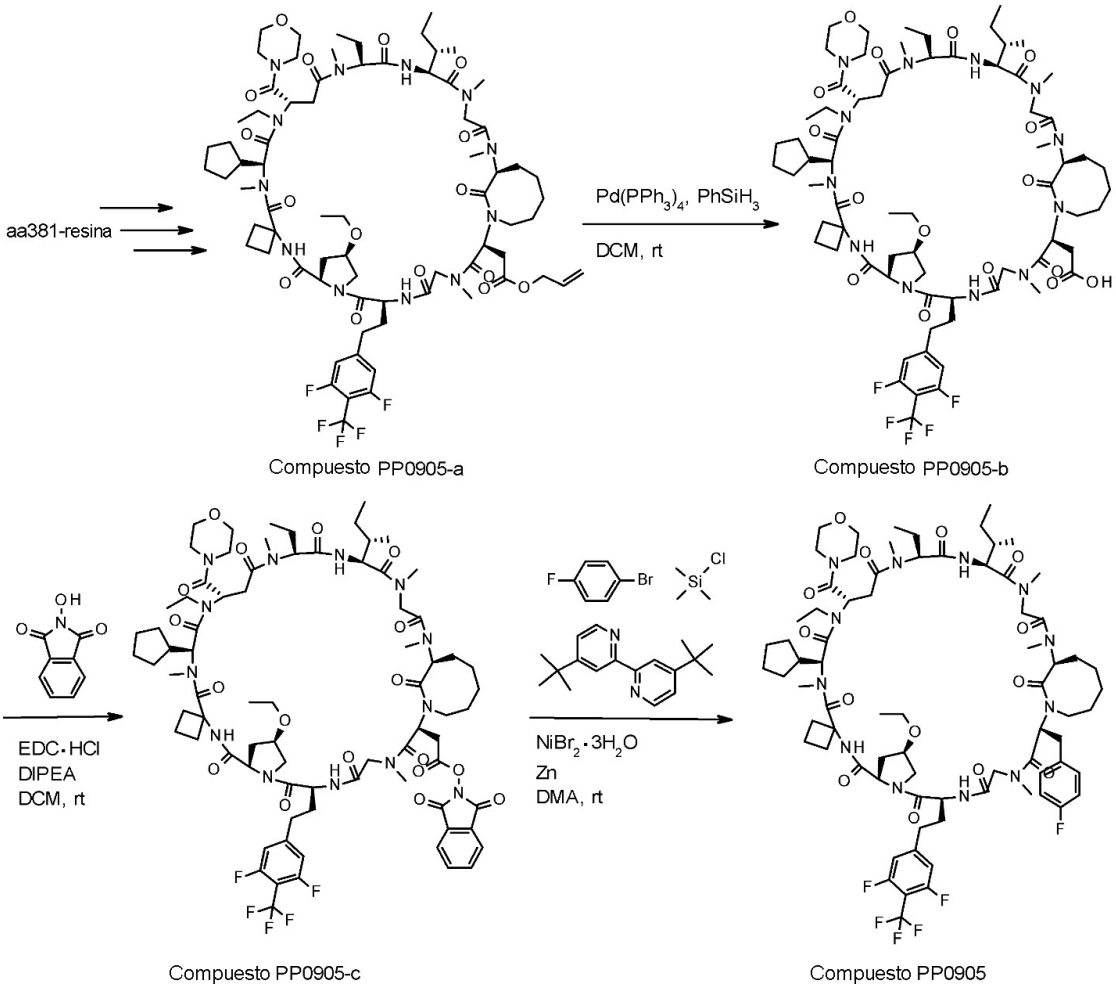
[0950]

El trihidrato de bromuro de níquel(II) (1,74 mg, 6,39 μmol) y la 4,4′-di-*ter*-butil-2,2′-bipiridina (1,71 mg, 6,39 μmol) se disolvieron en N,N-dimetilacetamida (75 μl) y esta solución se añadió a una solución de N,N-dimetilacetamida (80 μl) del compuesto PP0904-c (10,0 mg, 6,38 μmol), zinc (6,3 mg, 0,096 mmol) y 4-bromofluorobenceno (7,0 μl, 0,064 mmol). Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas, se añadió clorotrimetilsilano (0,82 μl, 6,39 μmol), y la mezcla se agitó durante 3 horas. La

mezcla de reacción se diluyó con dimetilsulfóxido, se filtró y luego se purificó por HPLC de fase inversa (metanol/solución acuosa de acetato de amonio de 50 mM) para obtener el compuesto PP0904 (0,43 mg, 0,292 μmol). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0951]

Síntesis del compuesto PP0905



[0952]

Usando el compuesto aa381-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0905-a. Usando este como material de inicio, se obtuvo el PP0905-b (27,0 mg, 0,018 mmol, 8 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904-b.

LCMS (ESI) m/z = 1464 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,66 min (Condición analítica SQDAA50)

[0953]

Usando PP0905-b como material de inicio, se obtuvo PP0905-c (26,0 mg, 88 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904-c.

LCMS (ESI) m/z = 1609 (M + H)+

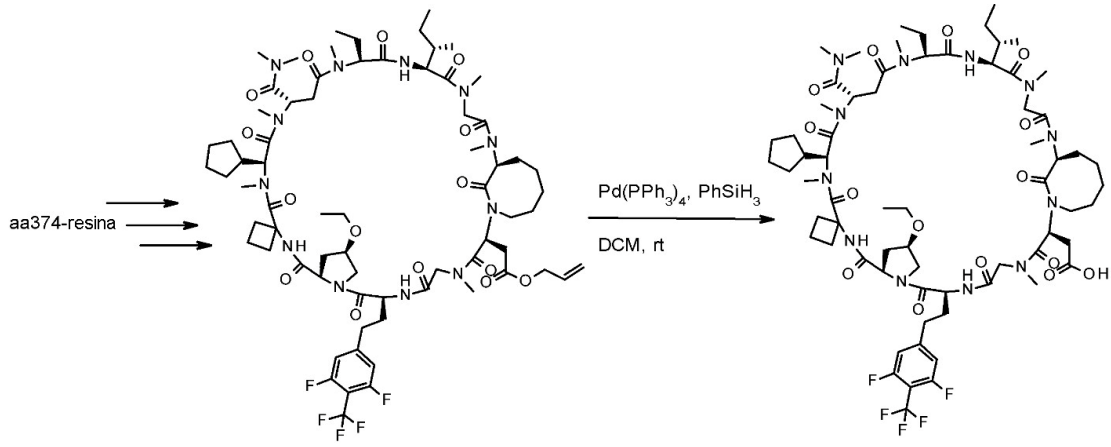
Tiempo de retención: 0,88 min (Condición analítica SQDFA40)

[0954]

Usando PP0905-c como material de inicio, se obtuvo PP0905 (1,57 mg, 1,037 μmol) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0955]

Síntesis del compuesto PP0906



[0956]

Usando el compuesto aa374-resina como material de inicio, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0906-a. Usando este como material de inicio, se obtuvo el PP0906-b (138,0 mg, 18 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904-b.

LCMS (ESI) m/z = 1408 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,62 min (Condición analítica SQDAA50)

[0957]

Usando PP0906-b como material de inicio, se obtuvo PP0906-c (130,3 mg, 100 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904-c.

LCMS (ESI) m/z = 1553 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,76 min (Condición analítica SQDAA50)

[0958]

Usando PP0906-c como material de inicio, se obtuvo PP0906 (0,66 mg, 0,447 μmol) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904 usando 1-bromo-2,4-difluorobenceno en lugar de 4-bromofluorobenceno. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0959]

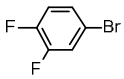
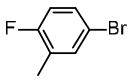
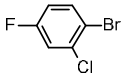
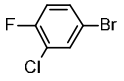
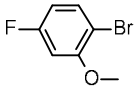
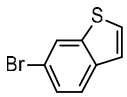
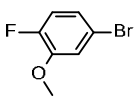
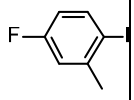
Síntesis de los compuestos del PP0907 al PP0915

Usando el compuesto PP0906-c (10 mg, 6,38 μmol) como materia prima, se obtuvieron los PP0907 al PP0915 de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0906 usando los bromuros (10 eq) que se muestran en la tabla 20.

Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

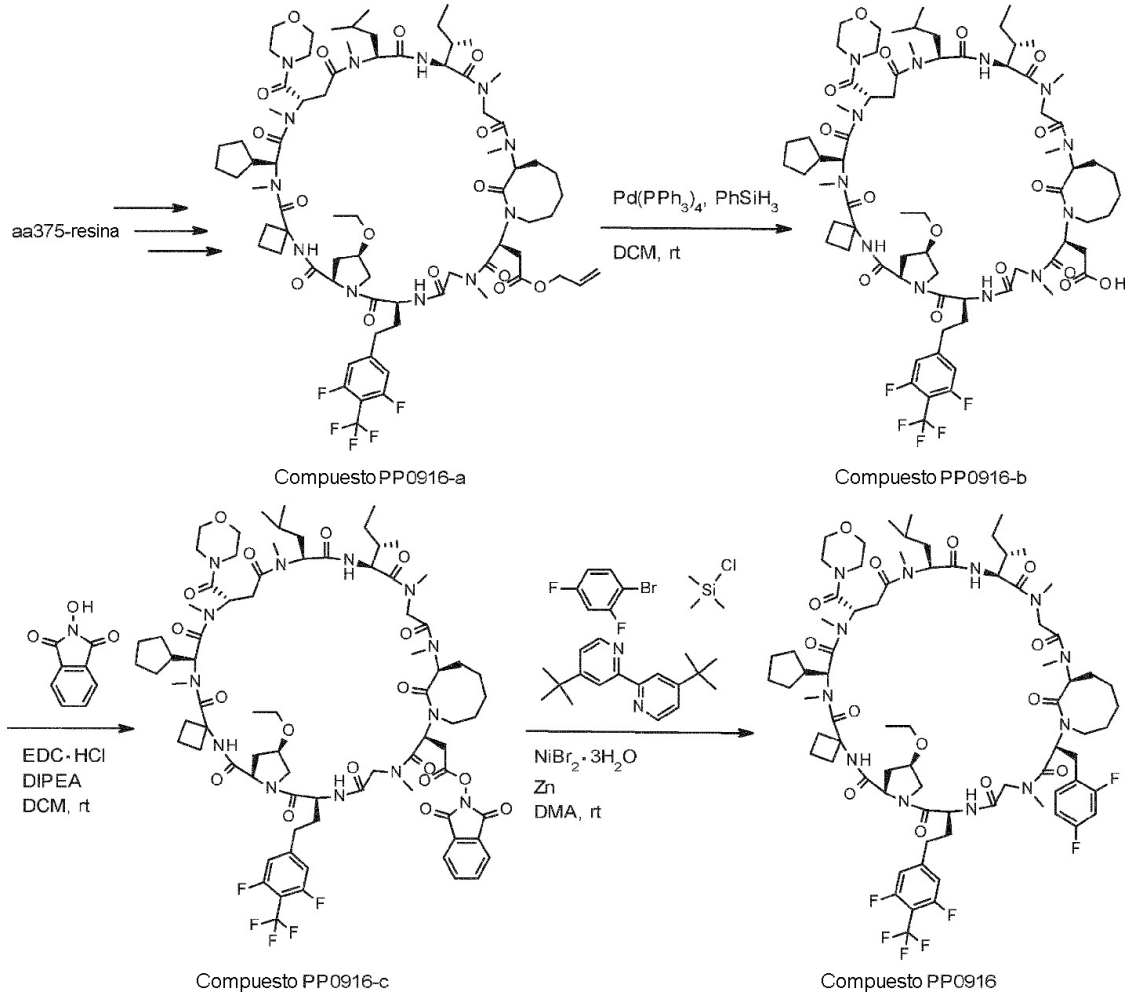
[0960]

[Tabla 20]

Producto previsto	Bromuro	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Producto previsto	Bromuro	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)
PP0907		0,7	7	PP0912		2,03	22
PP0908		0,61	6	PP0913		0,78	9
PP0909		1,23	13	PP0914		1,82	19
PP0910		1,72	18	PP0915		1,72	18
PP0911		0,72	8				

[0961]

Síntesis del compuesto PP0916



[0962]

Usando el compuesto aa375-resina como material de inicio, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0916-a. Usando este como material de inicio, se obtuvo el PP0916-b (109,0 mg, 14 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904-b.

LCMS (ESI) m/z = 1478 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,60 min (Condición analítica SQDAA50)

[0963]

Usando PP0916-b como material de inicio, se obtuvo PP0916-c (95,3 mg, 92 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904-c.

LCMS (ESI) m/z = 1623 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,78 min (Condición analítica SQDAA50)

[0964]

Usando PP0916-c como material de inicio, se obtuvo PP0916 (0,77 mg, 0,498 μmol) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904 usando 1-bromo-2,4-difluorobenceno en lugar de 4-bromofluorobenceno. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

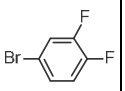
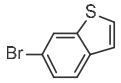
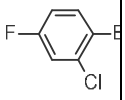
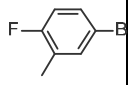
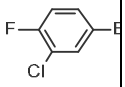
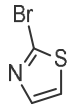
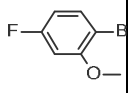
[0965]

Síntesis de los compuestos del PP0917 al PP0924

Usando el compuesto PP0916-c (10 mg, 6,17 μmol) como materia prima, se obtuvieron los PP0917 al PP0924 de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0916 usando los bromuros (10 eq) que se muestran en la tabla 21. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

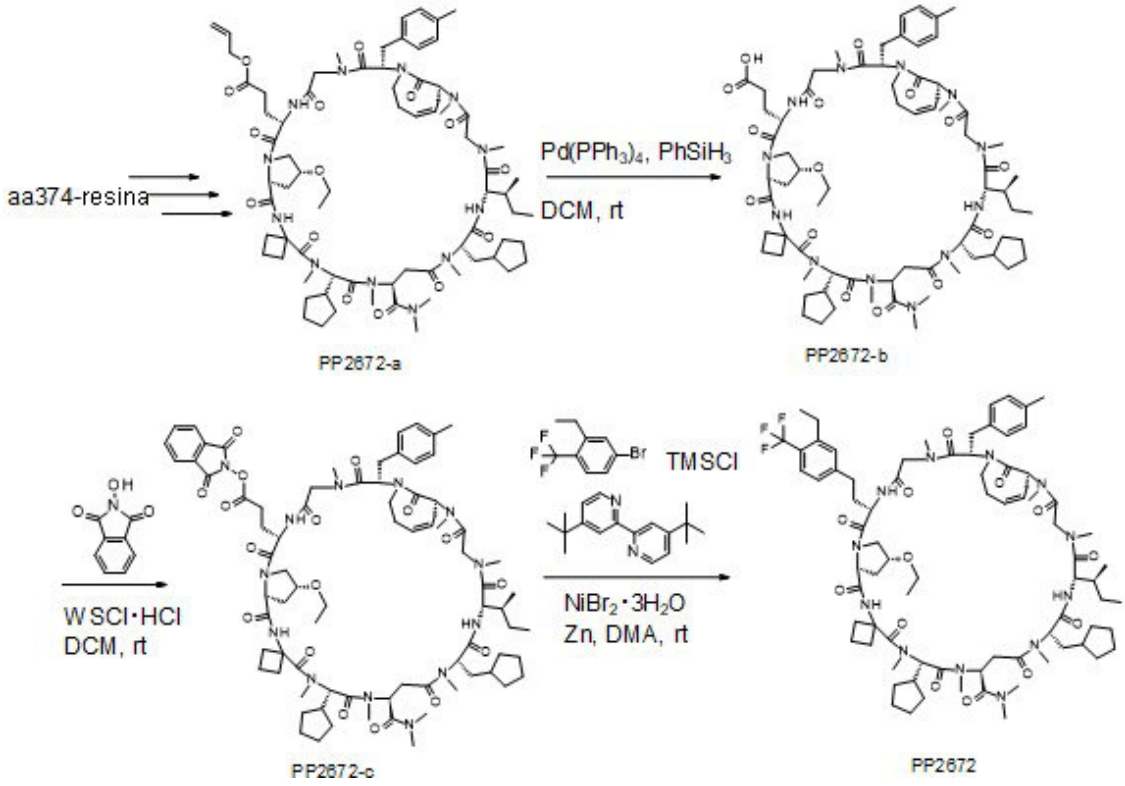
[0966]

[Tabla 21]

Producto previsto	Bromuro	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Producto previsto	Bromuro	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)
PP0917		0,38	4	PP0921		0,81	8
PP0918		0,29	3	PP0922		1,02	10
PP0919		1,02	10	PP0923		0,49	5
PP0920		1,23	12	PP0924		0,98	10

[0967]

Síntesis del compuesto PP2672



[0968]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP2672-a. Usando este como material de inicio, se obtuvo el PP2672-b (289 mg, 16 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904-b.

LCMS (ESI) m/z = 1370 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,79 min (Condición analítica SQDFA05)

[0969]

Usando PP2672-b como material de inicio, se obtuvo PP2672-c (329 mg, cant.) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904-c.

LCMS (ESI) m/z = 1515 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,92 min (Condición analítica SQDFA05)

[0970]

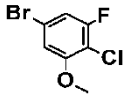
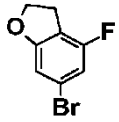
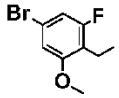
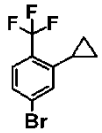
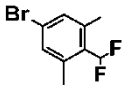
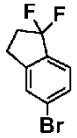
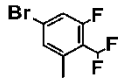
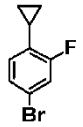
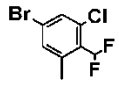
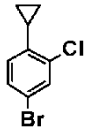
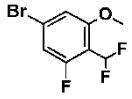
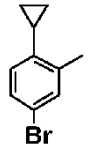
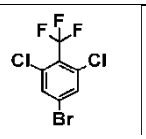
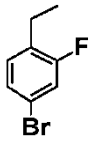
Usando PP2672-c como material de inicio, se obtuvo PP2672 (6,2 mg, 41 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904, excepto que se utilizó 4-bromo-2-etil-1-(trifluorometil)benceno en lugar de 4-bromofluorobenceno. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0971]

Síntesis de los compuestos del PP2673 al PP2686

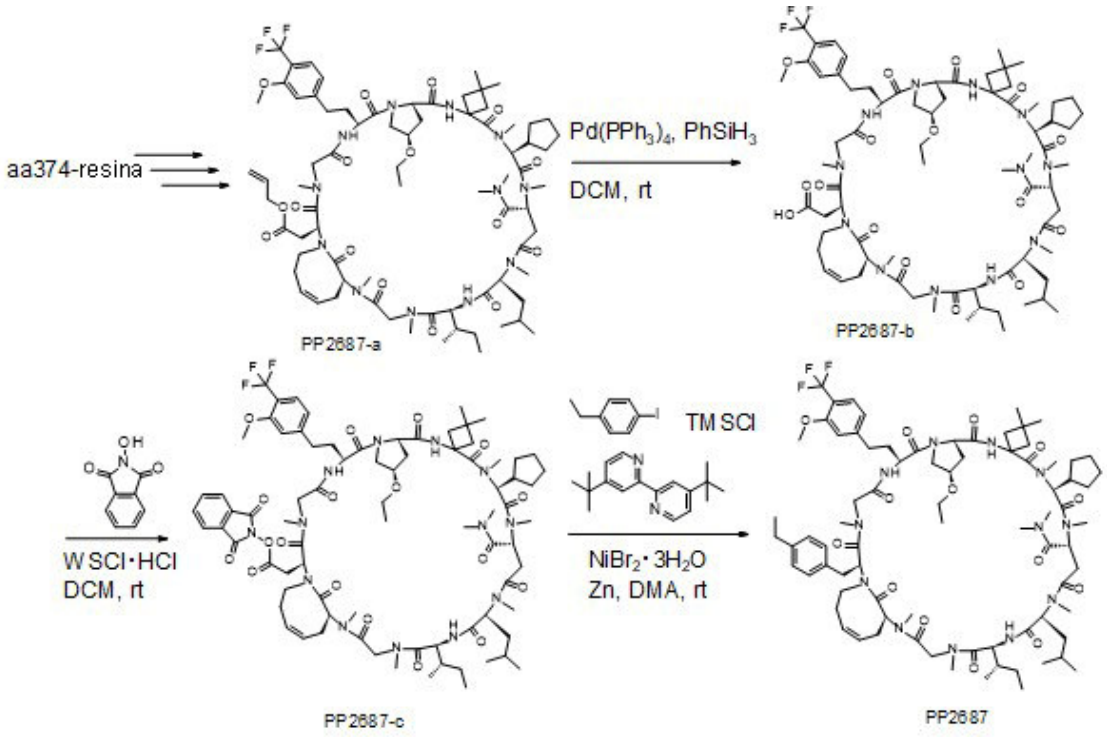
Usando el compuesto PP2672-c como materia prima, se obtuvieron los PP2673 al PP2686 de la misma manera que la síntesis del compuesto PP2672 usando los bromuros (10 eq) que se muestran en la tabla 21-1. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[Tabla 21-1]

Producto previsto	Bromuro	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Producto previsto	Bromuro	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)
PP2673		3,3	19	PP2680		1,1	9,2
PP2674		5,4	31	PP2681		2,5	31
PP2675		6,4	36	PP2682		1,3	17
PP2676		7,6	43	PP2683		2,4	21
PP2677		7,2	40	PP2684		2,3	20
PP2678		7,3	41	PP2685		1,2	11
PP2679		2,8	28	PP2686		1,2	10

[0972]

Síntesis del compuesto PP2687



[0973]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP2687-a. Usando este como material de inicio, se obtuvo el PP2687-b (97 mg, 16 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904-b.

LCMS (ESI) m/z = 1456 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,91 min (Condición analítica SQDFA05)

[0974]

Usando PP2687-b como material de inicio, se obtuvo PP2687-c (99 mg, 76 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904-c.

LCMS (ESI) m/z = 1601 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,00 min (Condición analítica SQDFA05)

[0975]

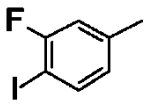
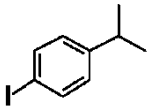
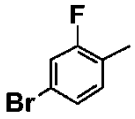
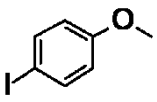
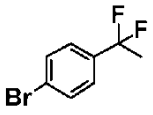
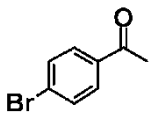
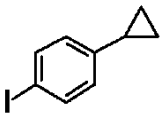
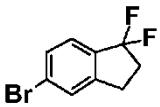
Usando PP2687-c como material de inicio, se obtuvo PP2687 (2,3 mg, 3,3 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904, excepto que se utilizó 1-etil-4-yodobenceno en lugar de 4-bromofluorobenceno. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0976]

<u>Síntesis de los compuestos del PP2688 al PP2695</u>

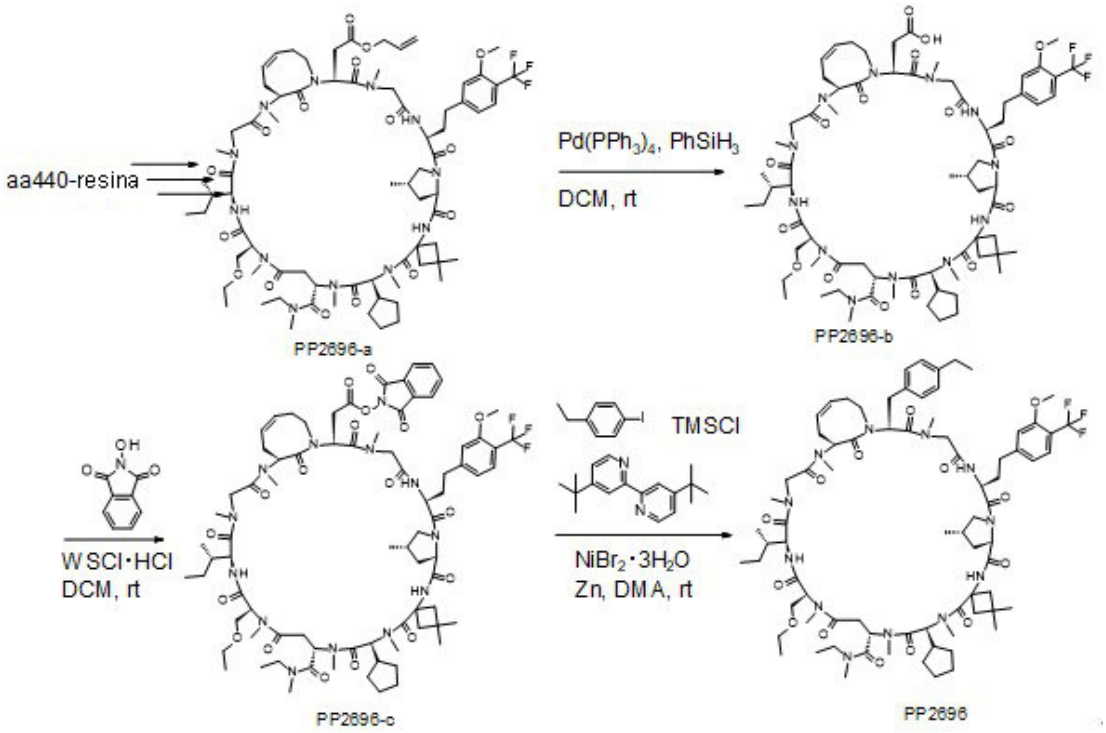
Usando el compuesto PP2687-c como materia prima, se obtuvieron los PP2688 a PP2695 de la misma manera que la síntesis del compuesto PP2687 usando los haluros (10 eq) que se muestran en la tabla 21-2. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[Tabla 21-2]

Producto previsto	Bromuro	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Producto previsto	Bromuro	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)
PP2688		2,7	3,8	PP2692		2,2	3,1
PP2689		2,7	3,8	PP2693		2,4	3,4
PP2690		2,8	3,9	PP2694		2,4	3,4
PP2691		2,6	3,7	PP2695		0,2	0,3

[0977]

Síntesis del compuesto PP2696



[0978]

Usando el compuesto aa440-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP2696-a. Usando este como material de inicio, se obtuvo el PP2696-b (117 mg, 27 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904-b.

LCMS (ESI) m/z = 1442 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,92 min (Condición analítica SQDFA05)

[0979]

Usando PP2696-b como material de inicio, se obtuvo PP2696-c (115 mg, 89 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904-c.

LCMS (ESI) m/z = 1586 (M-H)-

Tiempo de retención: 1,02 min (Condición analítica SQDFA05)

[0980]

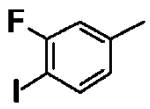
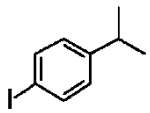
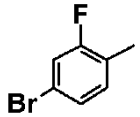
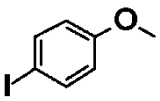
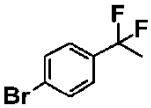
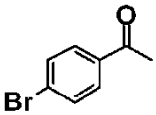
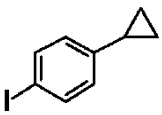
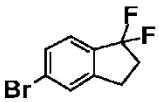
Usando PP2696-c como material de inicio, se obtuvo PP2696 (3,7 mg, 7,4 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904, excepto que se utilizó 1-etil-4-yodobenceno en lugar de 4-bromofluorobenceno. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0981]

<u>Síntesis de los compuestos del PP2697 al PP2704</u>

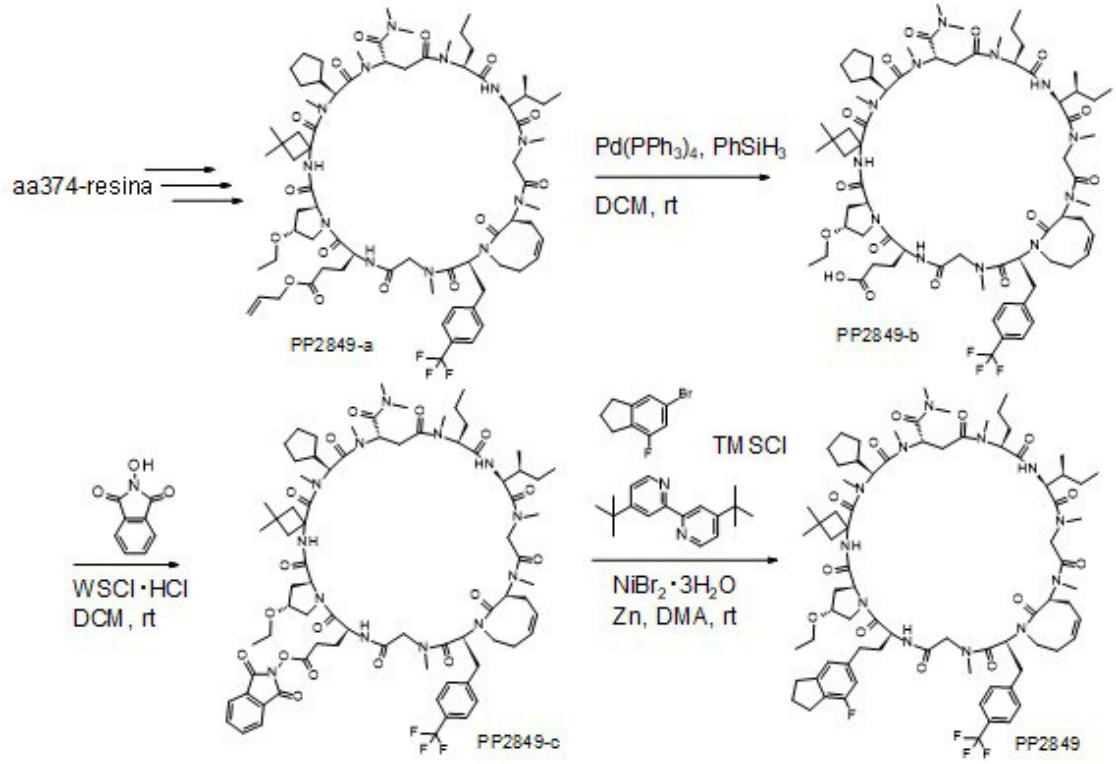
Usando el compuesto PP2696-c como materia prima, se obtuvieron los PP2697 a PP2704 de la misma manera que la síntesis del compuesto PP2696 usando los haluros (10 eq) que se muestran en la tabla 21-3. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[Tabla 21-3]

Producto previsto	Bromuro	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Producto previsto	Bromuro	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)
PP2697		3,8	7,6	PP2701		3,5	7,0
PP2698		4,1	8,2	PP2702		3,9	7,8
PP2699		4,1	8,0	PP2703		3,7	7,3
PP2700		3,8	7,5	PP2704		0,2	0,4

[0982]

Síntesis del compuesto PP2849



[0983]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP2849-a. Usando este como material de inicio, se obtuvo el PP2849-b (345 mg, 22 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904-b.

LCMS (ESI) m/z = 1412 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,80 min (Condición analítica SQDFA05)

[0984]

Usando PP2849-b como material de inicio, se obtuvo PP2849-c (395 mg, cant.%) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904-c.

LCMS (ESI) m/z = 1557 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,52 min (Condición analítica SQDFA50)

[0985]

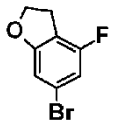
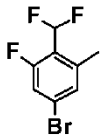
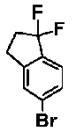
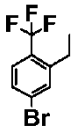
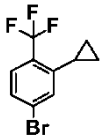
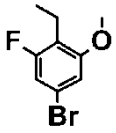
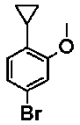
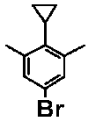
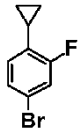
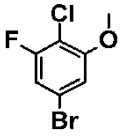
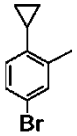
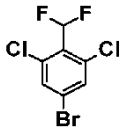
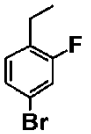
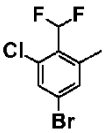
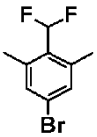
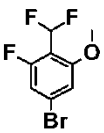
Usando PP2849-c como material de inicio, se obtuvo PP2849 (4,5 mg, 39 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904, excepto que se utilizó 6-bromo-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indeno en lugar de 4-bromofluorobenceno. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

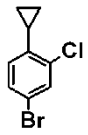
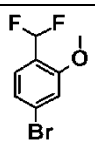
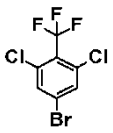
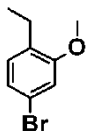
[0986]

Síntesis de los compuestos del PP2850 al PP2869

Usando el compuesto PP2849-c como materia prima, se obtuvieron los PP2850 al PP2869 de la misma manera que la síntesis del compuesto PP2849 usando los bromuros (10 eq) que se muestran en la tabla 21-4. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

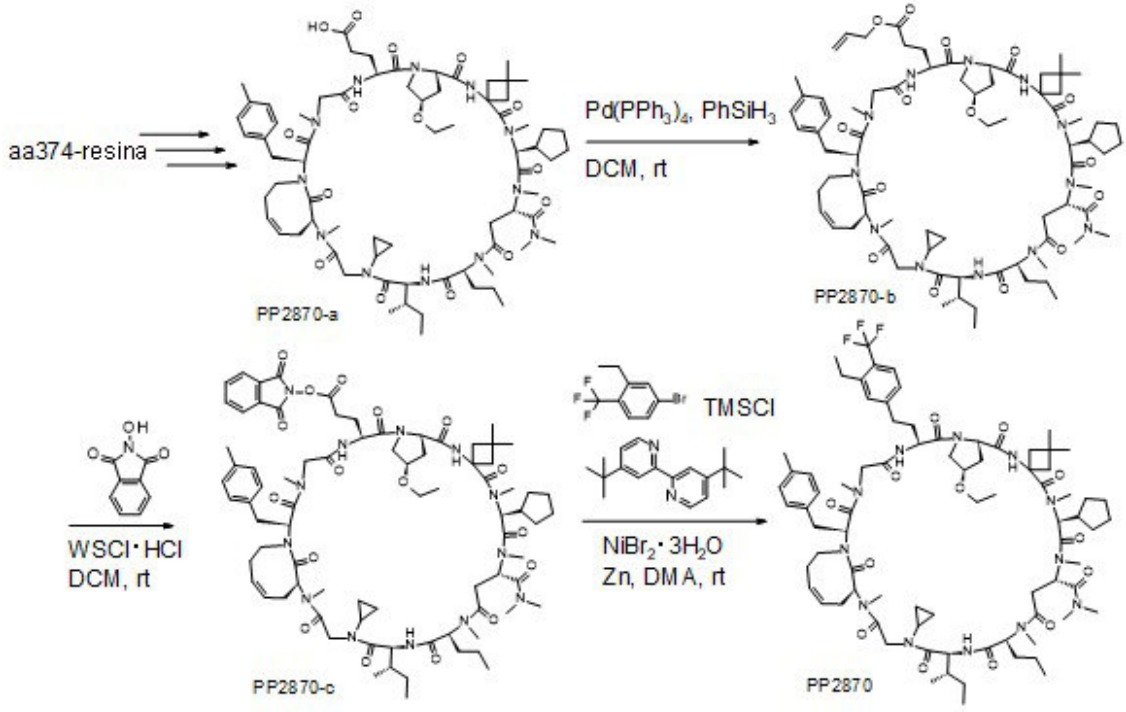
[Tabla 21-4]

Producto previsto	Bromuro	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Producto previsto	Bromuro	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)
PP2850		3,5	30	PP2860		7,5	64
PP2851		5,1	44	PP2861		6,9	58
PP2852		5,1	43	PP2862		5,8	50
PP2853		5,6	48	PP2863		3,4	29
PP2854		7,0	61	PP2864		1,3	11
PP2855		3,4	29	PP2865		7,8	65
PP2856		5,0	44	PP2866		7,6	64
PP2857		5,1	44	PP2867		7,2	60

PP2858		4,6	40	PP2868		0,4	3,2
PP2859		4,3	35	PP2869		4,1	35

[0987]

Síntesis del compuesto PP2870



[0988]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP2870-a. Usando este como material de inicio, se obtuvo el PP2870-b (289 mg, 16 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904-b.

LCMS (ESI) m/z = 1370 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,79 min (Condición analítica SQDFA05)

[0989]

Usando PP2870-b como material de inicio, se obtuvo PP2870-c (329 mg, cant.%) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904-c.

LCMS (ESI) m/z = 1515 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,92 min (Condición analítica SQDFA05)

[0990]

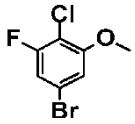
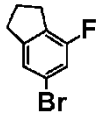
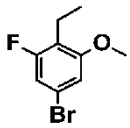
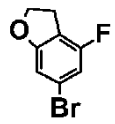
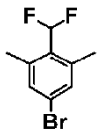
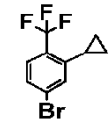
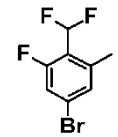
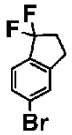
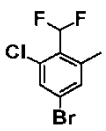
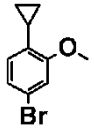
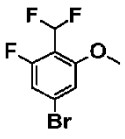
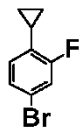
Usando PP2870-c como material de inicio, se obtuvo PP2870 (6,2 mg, 41 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0904, excepto que se utilizó 4-bromo-2-etil-1-(trifluorometil)benceno en lugar de 4-bromofluorobenceno. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

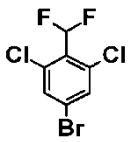
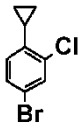
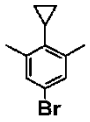
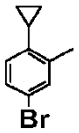
[0991]

Síntesis de los compuestos del PP2871 al PP2886

Usando el compuesto PP2870-c como materia prima, se obtuvieron los PP2871 al PP2886 de la misma manera que la síntesis del compuesto PP2870 usando los bromuros (10 eq) que se muestran en la tabla 21-5. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[Tabla 21-5]

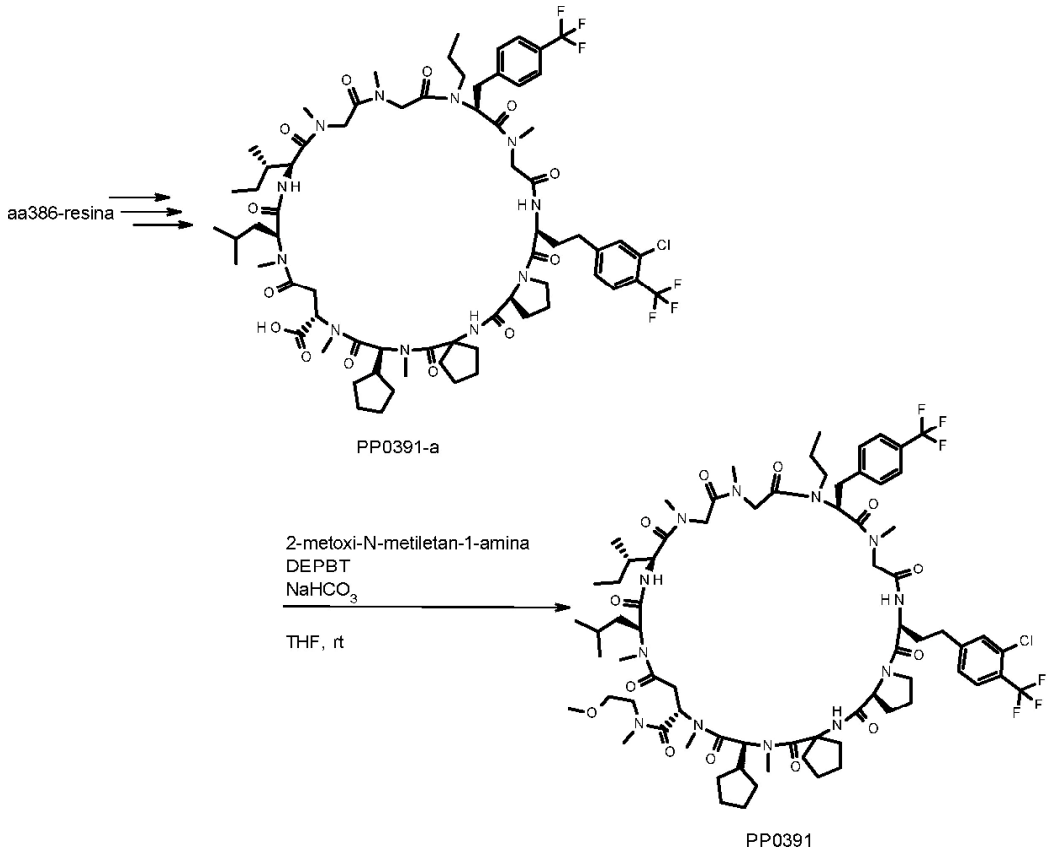
Producto previsto	Bromuro	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)	Producto previsto	Bromuro	Rendimiento (mg)	Rendimiento (%)
PP2871		7,5	51	PP2879		6,7	46
PP2872		6,8	47	PP2880		6,3	44
PP2873		7,4	51	PP2881		6,9	46
PP2874		7,4	50	PP2882		7,8	53
PP2875		8,6	58	PP2883		8,5	59
PP2876		7,7	52	PP2884		9,3	64

PP2877		6,3	42	PP2885		8,5	58
PP2878		6,4	44	PP2886		7,6	52

[0992]

1-6-3. Modificación del péptido por amidación del ácido carboxílico

Síntesis del compuesto PP0391



[0993]

Usando el compuesto aa386-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0391-a (5,6 mg, 0,00386 mmol).

LCMS (ESI) m/z = 1451 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,66 min (Condición analítica SQDFA50)

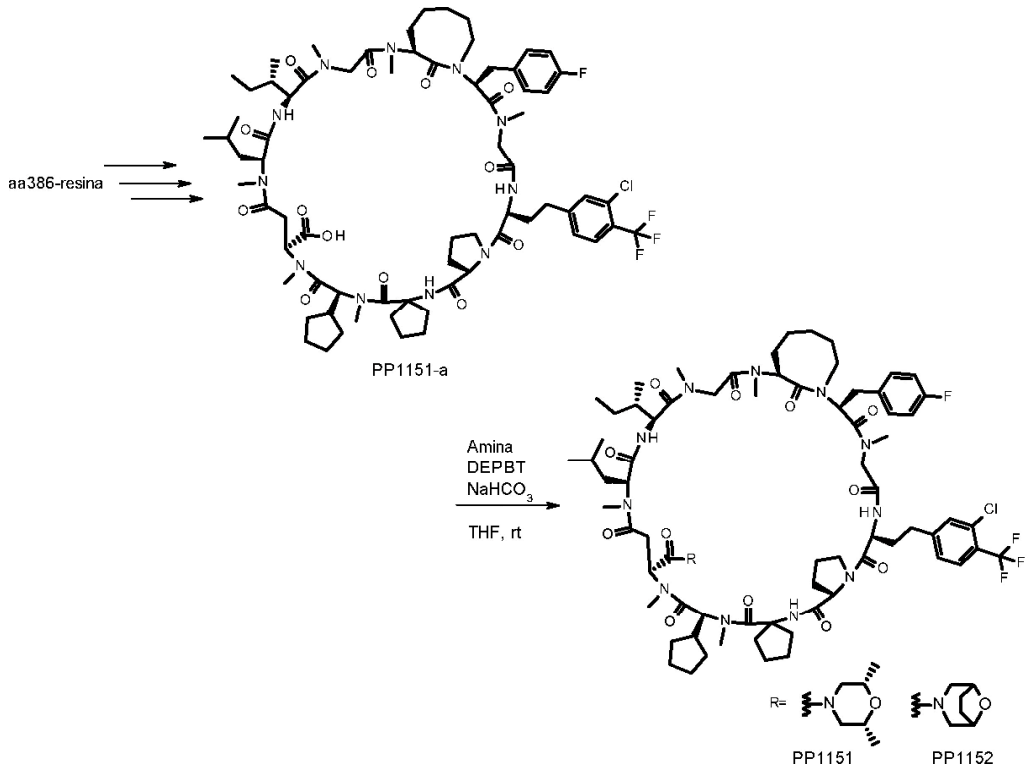
[0994]

A una solución de THF (0,039 ml) del compuesto PP0391-a (5,6 mg, 0,00386 mmol), bicarbonato de sodio (1,62 mg, 0,019 mmol) y DEPBT (5,77 mg, 0,019 mmol), se añadió

2-metoxi-N-metiletano-1-amina (0,002 ml, 0,019 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se destiló el solvente a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna rápida de fase inversa (acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada con ácido fórmico al 0,1 %) para obtener PP0391 (5,08 mg, 86 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[0995]

Síntesis de los compuestos PP1151 y PP1152

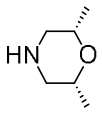
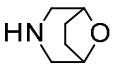


[0996]

Usando el compuesto aa386-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP1151-a. Usando el compuesto PP1151-a resultante (5,0 mg) se obtuvieron los compuestos previstos de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0391 usando las aminas mostradas en la tabla 22 en lugar de la 2-metoxi-N-metiletan-1-amina. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

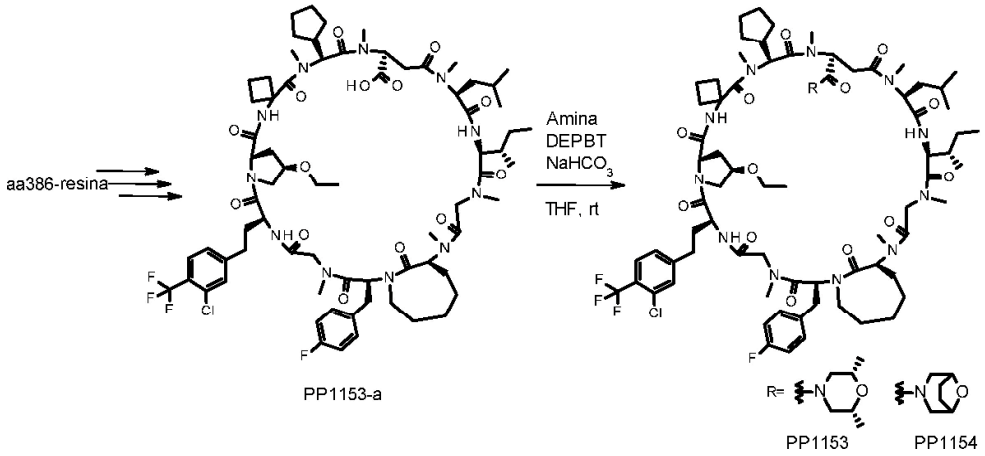
[0997]

[Tabla 22]

Producto previsto	Amina	Rendimiento	Rendimiento
PP1151		3,2 mg	60 %
PP1152		2,8 mg	53 %

[0998]

Síntesis de los compuestos PP1153 y PP1154

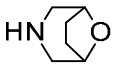


[0999]

Usando el compuesto aa386-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP1153-a. Usando el compuesto PP1153-a resultante (5,1 mg) se obtuvieron los compuestos previstos de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0391 usando las aminas mostradas en la tabla 23 en lugar de la 2-metoxi-N-metiletan-1-amina. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

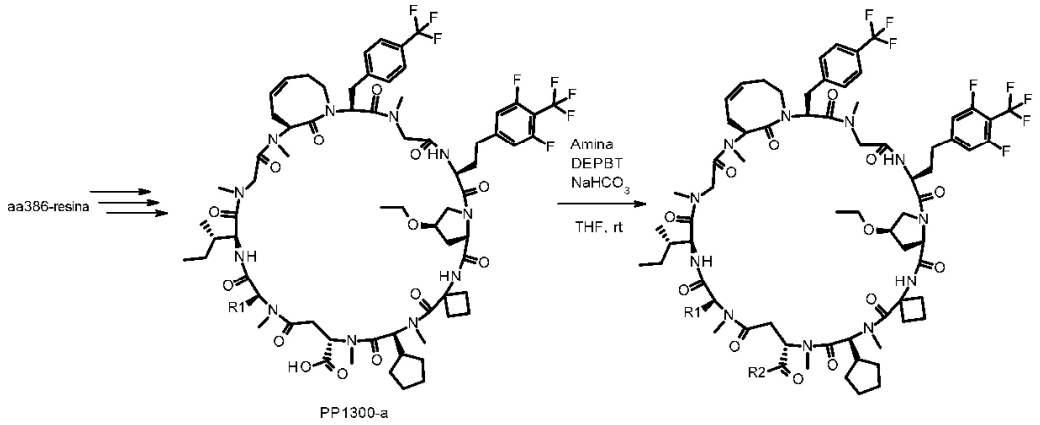
[1000]

[Tabla 23]

Producto previsto	Amina	Rendimiento	Rendimiento
PP1153		2,4 mg	44 %
PP1154		2,5 mg	46 %

[1001]

Síntesis de los compuestos PP1300, PP1301, PP1302, PP1303, PP1304, PP1305, PP1306, PP1307, PP1308, PP1309, PP1310, PP1311, PP1312, PP1313, PP1314, PP1315, PP1316, PP1317, PP1318, PP1319, PP1320, PP1331, PP1387, PP1388 y PP1389

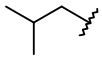
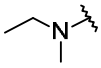
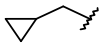
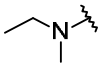
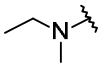
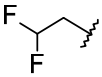
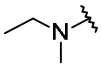
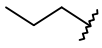
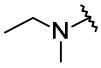
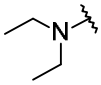
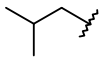
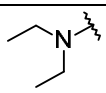
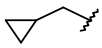
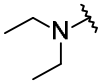
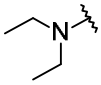
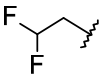
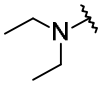
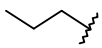
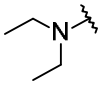
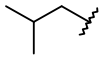
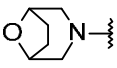
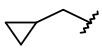
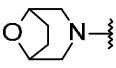
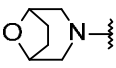
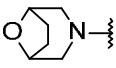


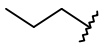
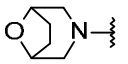
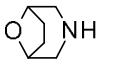
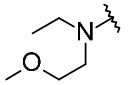
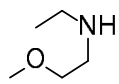
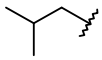
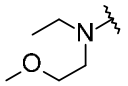
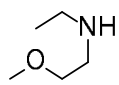
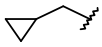
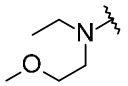
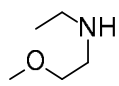
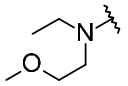
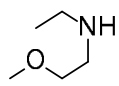
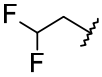
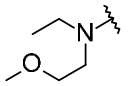
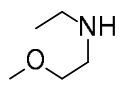
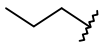
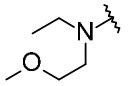
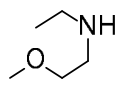
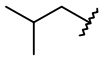
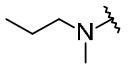
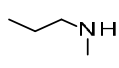
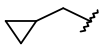
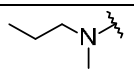
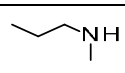
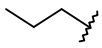
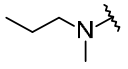
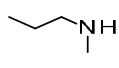
[1002]

Usando el compuesto aa386-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP1300-a. Usando el compuesto PP1300-a resultante (0,00574 mmol cada uno), se obtuvieron los compuestos previstos de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0391 usando las aminas que se muestran en la tabla 24 en lugar de 2-metoxi-N-metiletan-1-amina. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1003]

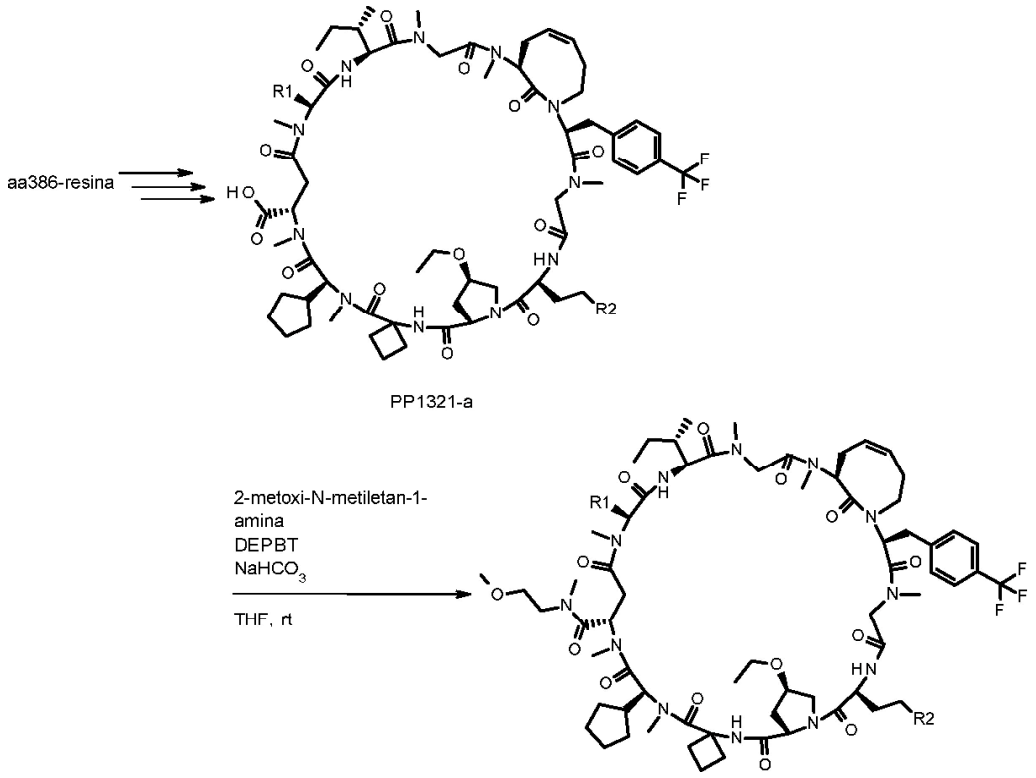
[Tabla 24]

Producto previsto	R1	R2	Amina	Rendimiento	Rendimiento
PP1300				3,3 mg	37 %
PP1301				3,1 mg	35 %
PP1302				3,5 mg	41 %
PP1303				2,0 mg	23 %
PP1304				3,1 mg	35 %
PP1305				2,8 mg	31 %
PP1306				2,8 mg	32 %
PP1307				2,0 mg	22 %
PP1308				3,4 mg	39 %
PP1309				2,4 mg	27%
PP1310				2,8 mg	32 %
PP1311				2,6 mg	28 %
PP1312				2,9 mg	32 %
PP1313				4,3 mg	48 %
PP1314				4,3 mg	48 %

PP1315				3,3 mg	36%
PP1316				3,5 mg	39 %
PP1317				3,0 mg	33 %
PP1318				3,1 mg	34 %
PP1319				3,8 mg	43 %
PP1320				2,0 mg	22 %
PP1331				3,4 mg	38 %
PP1387				2,8 mg	31 %
PP1388				2,0 mg	22 %
PP1389				2,7 mg	30 %

[1004]

Síntesis de los compuestos PP1321, PP1322, PP1323, PP1324, PP1325, PP1326, PP1327, PP1328 y PP1329

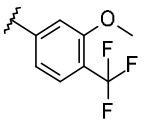
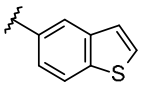
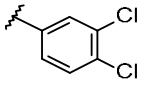


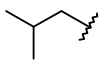
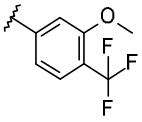
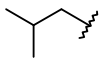
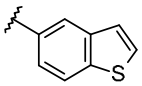
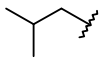
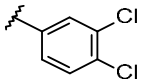
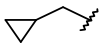
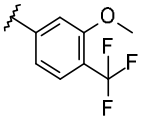
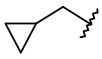
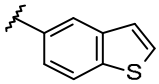
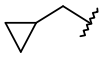
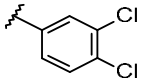
[1005]

Usando el compuesto aa386-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP1321-a. Usando el compuesto PP1321-a resultante (0,00574 mmol cada uno), se obtuvieron los compuestos previstos de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0391. Los productos previstos y los rendimientos se proporcionan en la tabla 25. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1006]

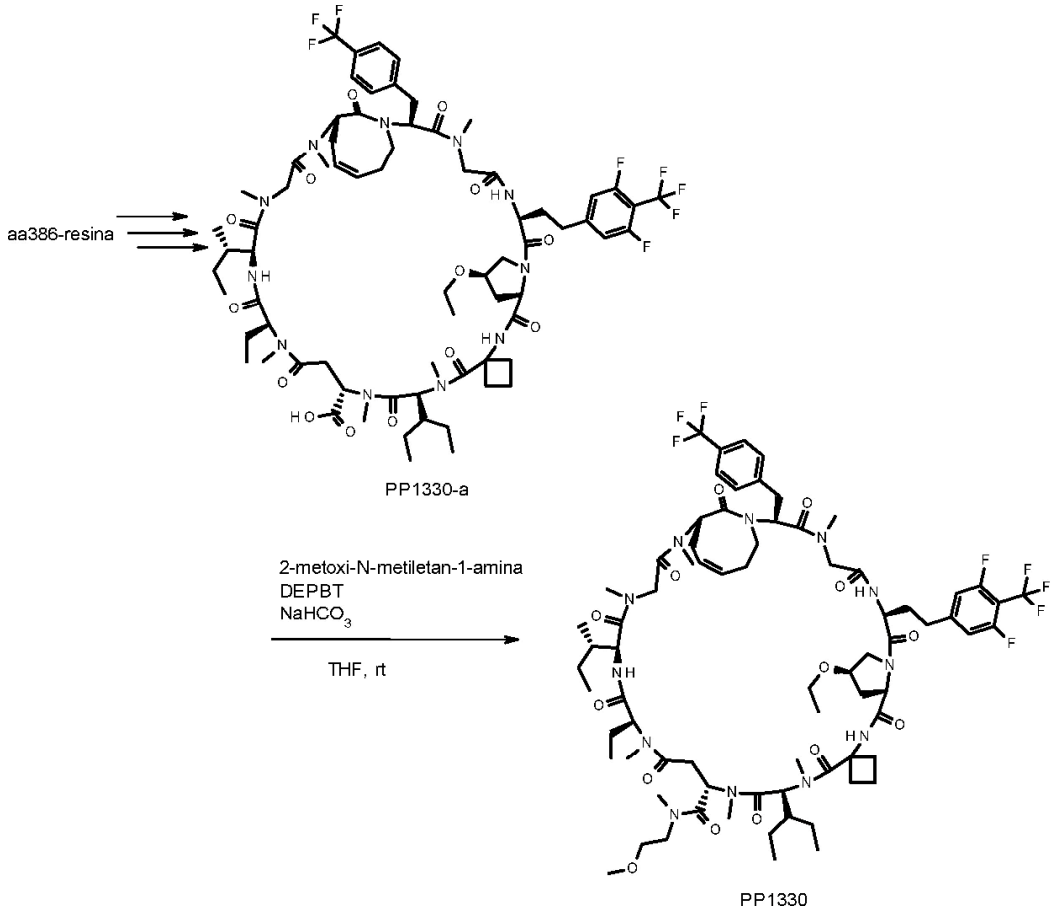
[Tabla 25]

Producto previsto	R1	R2	Rendimiento	Rendimiento
PP1321			4,2 mg	47%
PP1322			3,6 mg	42 %
PP1323			3,2 mg	37%

PP1324			3,0 mg	33 %
PP1325			2,6 mg	29 %
PP1326			3,8 mg	43 %
PP1327			3,3 mg	37%
PP1328			2,8 mg	32 %
PP1329			2,4 mg	27%

[1007]

Síntesis del compuesto PP1330

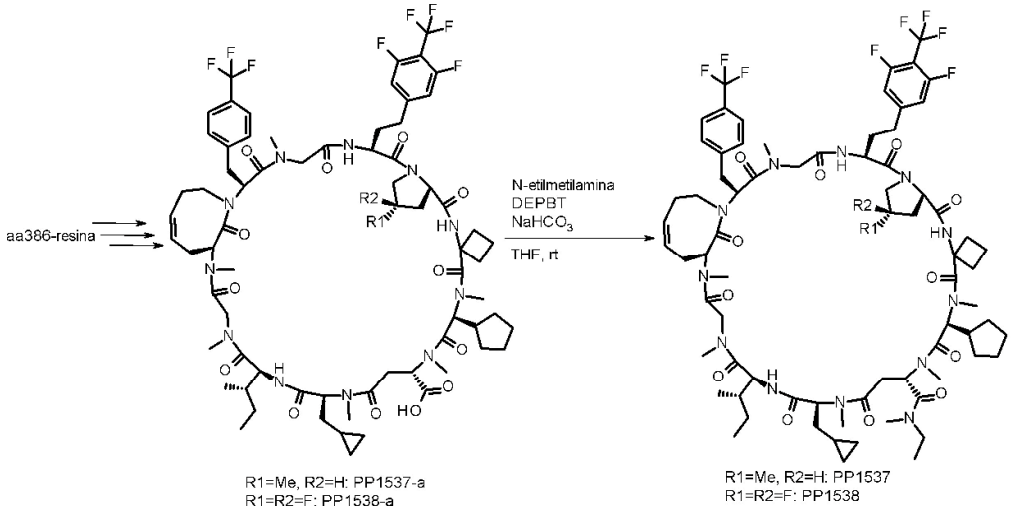


[1008]

Usando el compuesto aa386-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para dar el compuesto PP1330-a. Usando el compuesto PP1330-a resultante (0,00574 mmol), se obtuvo el compuesto previsto (1,3 mg, 14 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0391. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1009]

Síntesis de los compuestos PP1537 y PP1538

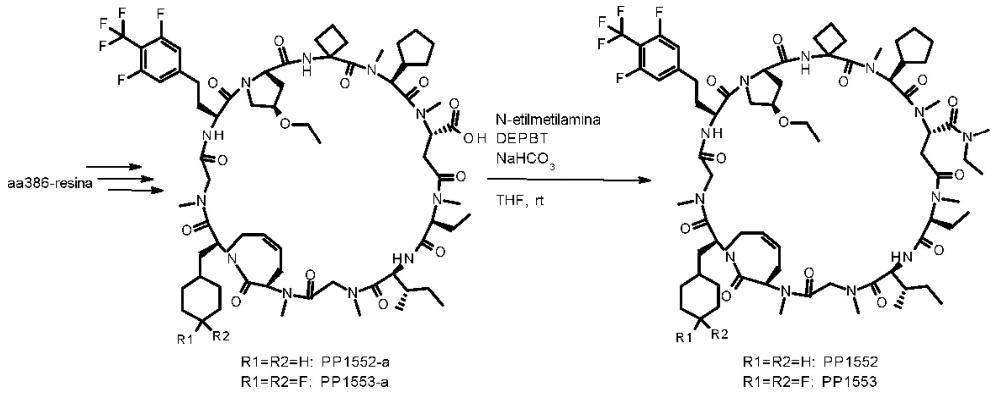


[1010]

Usando el compuesto aa386-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para dar los compuestos PP1537-a y PP1538-a. Usando los compuestos PP1537-a y PP1538-a resultantes (8,8 mg cada uno), se obtuvieron los compuestos PP1537 (3,2 mg, 35 %) y PP1538 (3,9 mg, 42 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0391 usando N-etilmetilamina en lugar de 2-metoxi-N-metiletano-1-amina. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1011]

Síntesis de los compuestos PP1552 y PP1553

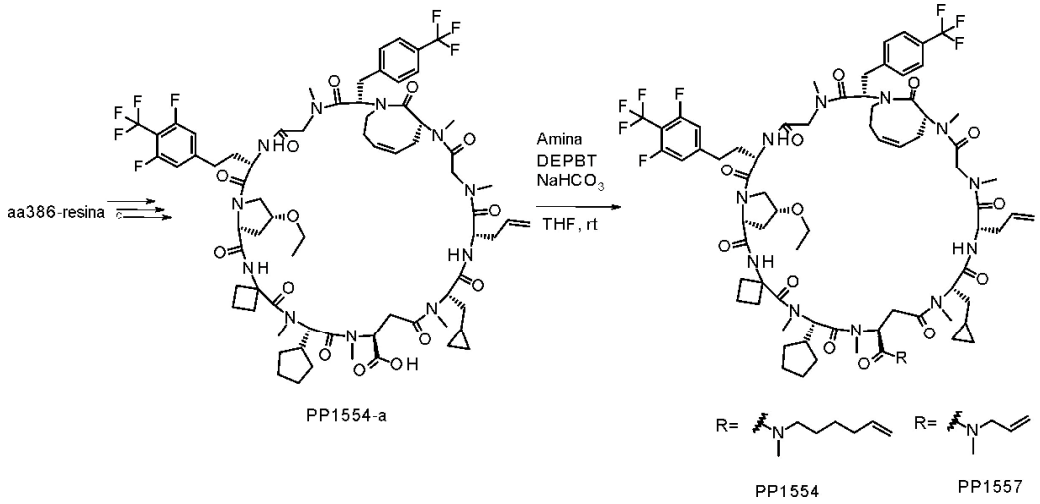


[1012]

Usando el compuesto aa386-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para dar los compuestos PP1552-a y PP1553-a. Usando los compuestos PP1552-a (3,8 mg) y PP1553-a (4,5 mg) resultantes, se obtuvieron los compuestos PP1552 (1,7 mg, 44 %) y PP1553 (1,9 mg, 41 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0391 usando N-etilmetilamina en lugar de 2-metoxi-N-metiletano-1-amina. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1013]

<u>Síntesis de los compuestos PP1554 y PP1557</u>



[1014]

Usando el compuesto aa386-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP1554-a. Usando el compuesto PP1554-a resultante (12,6 mg cada uno), se obtuvieron los compuestos PP1554 (5,9 mg, 44 %) y PP1557 (6,7 mg, 51 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0391

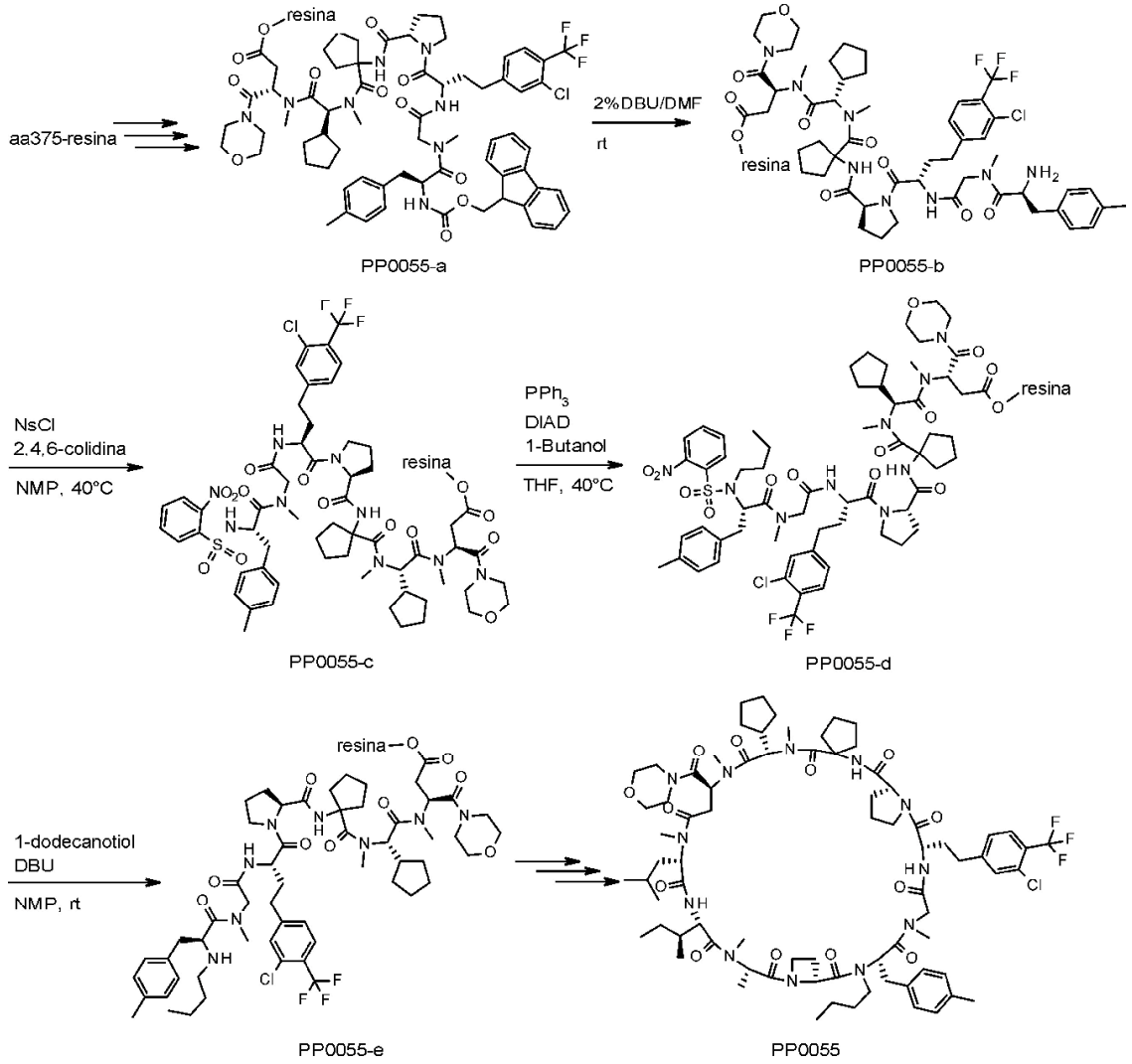
usando N-metilhex-5-ene-1-amina o N-metilprop-2-ene-1-amina en lugar de 2-metoxi-N-metiletano-1-amina. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1015]

1-6-4. Síntesis de péptidos por medio de N-alquilación por reacción de Mitsunobu en resina

Síntesis del compuesto PP0055

El PP0055 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



[1016]

Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0055-a soportado por la resina. La separación de la resina se realizó con TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad del compuesto PP0055-a soportado por la resina y la estructura se verificó por LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 1282 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,02 min (Condición analítica SQDFA05)

[1017]

Se añadió el compuesto PP0055-a-resina (100 mg, 0,384 mmol/g, 0,0384 mmol) y DCM (1 ml) a un recipiente de reacción equipado con filtro para hinchar la resina. Después de eliminar el DCM, la resina se lavó 4 veces con DMF (1 ml). Se añadió una solución de DMF (2 % v/v, 0,600 ml) de DBU, se agitó la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente y se eliminó la solución de reacción. La resina se lavó 6 veces con NMP (1 ml) para obtener el compuesto PP0055-b soportado por la resina. La separación de la resina se realizó con TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad del compuesto PP0055-b soportado en la resina y la estructura se verificó por LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 1060 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,62 min (Condición analítica SQDFA05)

[1018]

Se añadió una solución de NMP (1 ml) de cloruro de nosilo (34 mg, 0,154 mmol) y 2,4,6-colidina (0,051 ml, 0,384 mmol), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. A continuación, se eliminó la solución de reacción, y la resina se lavó 4 veces con NMP (1 ml) y se lavó 4 veces con DCM (1 ml) para obtener el compuesto PP0055-c soportado por la resina. La escisión de la resina se realizó con TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad del compuesto PP0055-c soportado por la resina y la estructura se verificó por LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 1245 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,89 min (Condición analítica SQDFA05)

[1019]

Se añadió DCM (1 ml) para hincharlo. Después de eliminar el DCM, la resina se lavó dos veces con DCM (1 ml) y luego 4 veces con THF (1 ml). Se añadió una solución de THF (1 ml) obtenida mediante la disolución de trifenilfosfina (50 mg, 0,192 mmol), DIAD (0,038 ml, 0,192 mmol) y 1-butanol (0,035 ml, 0,384 mmol), la mezcla se agitó a 40 °C durante 30 minutos y luego se eliminó la solución de reacción. La resina se lavó 4 veces con THF (1 ml) y se lavó 4 veces con DCM (1 ml) para obtener el compuesto PP0055-d soportado por la resina. La escisión de la resina se realizó con TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad del compuesto PP0055-d soportado por la resina y la estructura se verificó por LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 1301 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,01 min (Condición analítica SQDFA05)

[1020]

Se añadió DCM (1 ml) para hincharlo. Después de eliminar el DCM, la resina se lavó 4 veces con NMP (1 ml). Se añadió una solución de NMP (0,200 ml) de DBU (0,020 ml, 0,134 mmol) y una solución de NMP (0,250 ml) de 1-dodecanotiol (0,063 ml, 0,262 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se eliminó la solución de reacción y la resina se lavó 4 veces con NMP (1 ml). Se añadió una solución de NMP (0,200 ml) de DBU (0,020 ml, 0,134 mmol) y una solución de NMP (0,250 ml) de 1-dodecanotiol (0,063 ml, 0,262 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. A continuación, se eliminó la solución de reacción y la resina se lavó 4 veces con NMP (1 ml). Se añadió una solución de NMP (0,200 ml) de DBU (0,020 ml, 0,134 mmol) y una solución de NMP (0,250 ml) de 1-dodecanotiol (0,063 ml, 0,262 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se eliminó la solución de reacción, y la resina se lavó 4 veces con NMP (1 ml) y se lavó 4 veces con DCM (1 ml) para obtener el compuesto PP0055-e soportado por la resina. La escisión de la resina se realizó con TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad del compuesto PP0055-e soportado por la resina y la estructura se verificó por LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 1116 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,66 min (Condición analítica SQDFA05)

[1021]

Las etapas subsiguientes de elongación del péptido, escisión de la resina, ciclación y purificación se realizaron según la vía básica para obtener el compuesto PP0055. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1022]

Síntesis del compuesto PP0052, compuesto PP0056, compuesto PP0057, compuesto PP0059, compuesto PP0062, compuesto PP0063, compuesto PP0064, compuesto PP0065, compuesto PP0083, compuesto PP0084, compuesto PP0085, compuesto PP0086, compuesto PP0087, compuesto PP0088, compuesto PP0089, compuesto PP0090, compuesto PP0091, compuesto PP0092, compuesto PP0093, compuesto PP0094, compuesto PP0095, compuesto PP0096, compuesto PP0097, compuesto PP0098, compuesto PP0099, compuesto PP0100, compuesto PP0101, compuesto PP0102, compuesto PP0103, compuesto PP0104, compuesto PP0105, compuesto PP0134, compuesto PP0135, compuesto PP0139 y compuesto PP0140

Usando el compuesto PP0055-c soportado en resina, la reacción se llevó a cabo de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-d usando los alcoholes indicados en la tabla 26 en lugar del 1-butanol. Además, el grupo Ns se desprotegió de la misma

manera que la síntesis del compuesto PP0055-e y las etapas subsiguientes de elongación del péptido, escisión de la resina, ciclación y purificación se llevaron a cabo según la vía básica para obtener los compuestos previstos. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1023]

[Tabla 26]

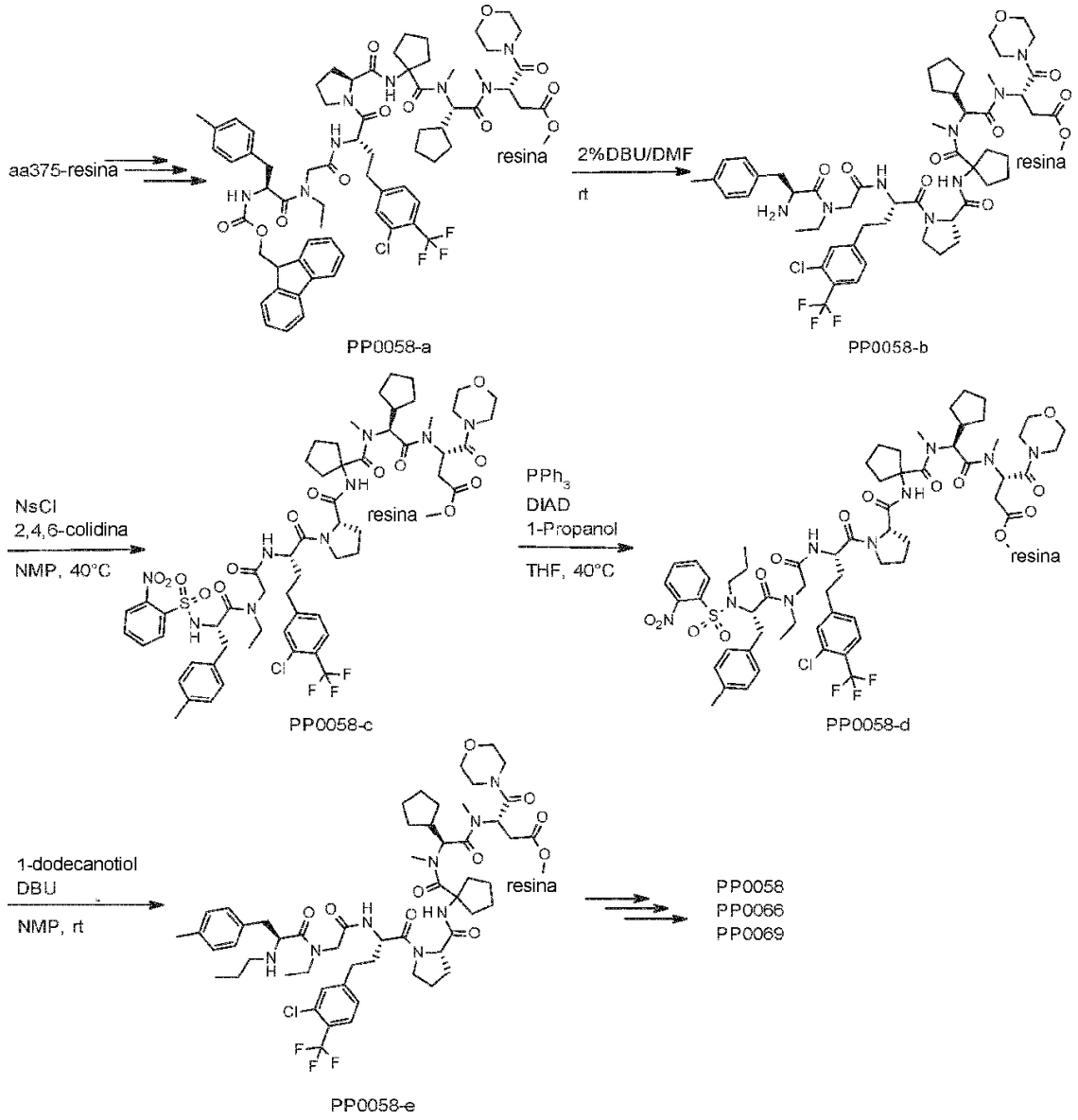
Producto previsto	Alcohol
Compuesto PP0052	1-propanol
Compuesto PP0056	Isobutanol
Compuesto PP0057	Ciclopropilmetanol
Compuesto PP0059	1-propanol
Compuesto PP0062	1-butanol
Compuesto PP0063	Isobutanol
Compuesto PP0064	Ciclopropilmetanol
Compuesto PP0065	1-propanol
Compuesto PP0083	Ciclobutilmetanol
Compuesto PP0084	Ciclopentiletanol
Compuesto PP0085	Ciclohexilmetanol
Compuesto PP0086	3-metilbutan-1-ol
Compuesto PP0087	4-metilpentan-1-ol
Compuesto PP0088	2-propen-1-ol
Compuesto PP0089	3-buten-1-ol
Compuesto PP0090	2-propin-1-ol
Compuesto PP0091	3,3,3-trifluoro-1-propanol
Compuesto PP0092	2-metoxietanol
Compuesto PP0093	3-metoxi-1-propanol
Compuesto PP0094	2-Propanol
Compuesto PP0095	Ciclobutilmetanol
Compuesto PP0096	Ciclopentilmetanol
Compuesto PP0097	Ciclohexilmetanol
Compuesto PP0098	3-metilbutan-1-ol
Compuesto PP0099	4-metilpentan-1-ol
Compuesto PP0100	2-propen-1-ol
Compuesto PP0101	3-buten-1-ol

Compuesto PP0102	2-propin-1-ol
Compuesto PP0103	3,3,3-trifluoro-1-propanol
Compuesto PP0104	2-metoxietanol
Compuesto PP0105	3-metoxi-1-propanol
Compuesto PP0134	1-propanol
Compuesto PP0135	1-propanol
Compuesto PP0139	2-propen-1-ol
Compuesto PP0140	3-buten-1-ol

[1024]

Síntesis de los compuestos PP0058, PP0066 y PP0069

El compuesto PP0058, el compuesto PP0066 y el compuesto PP0069 se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema.



[1025]

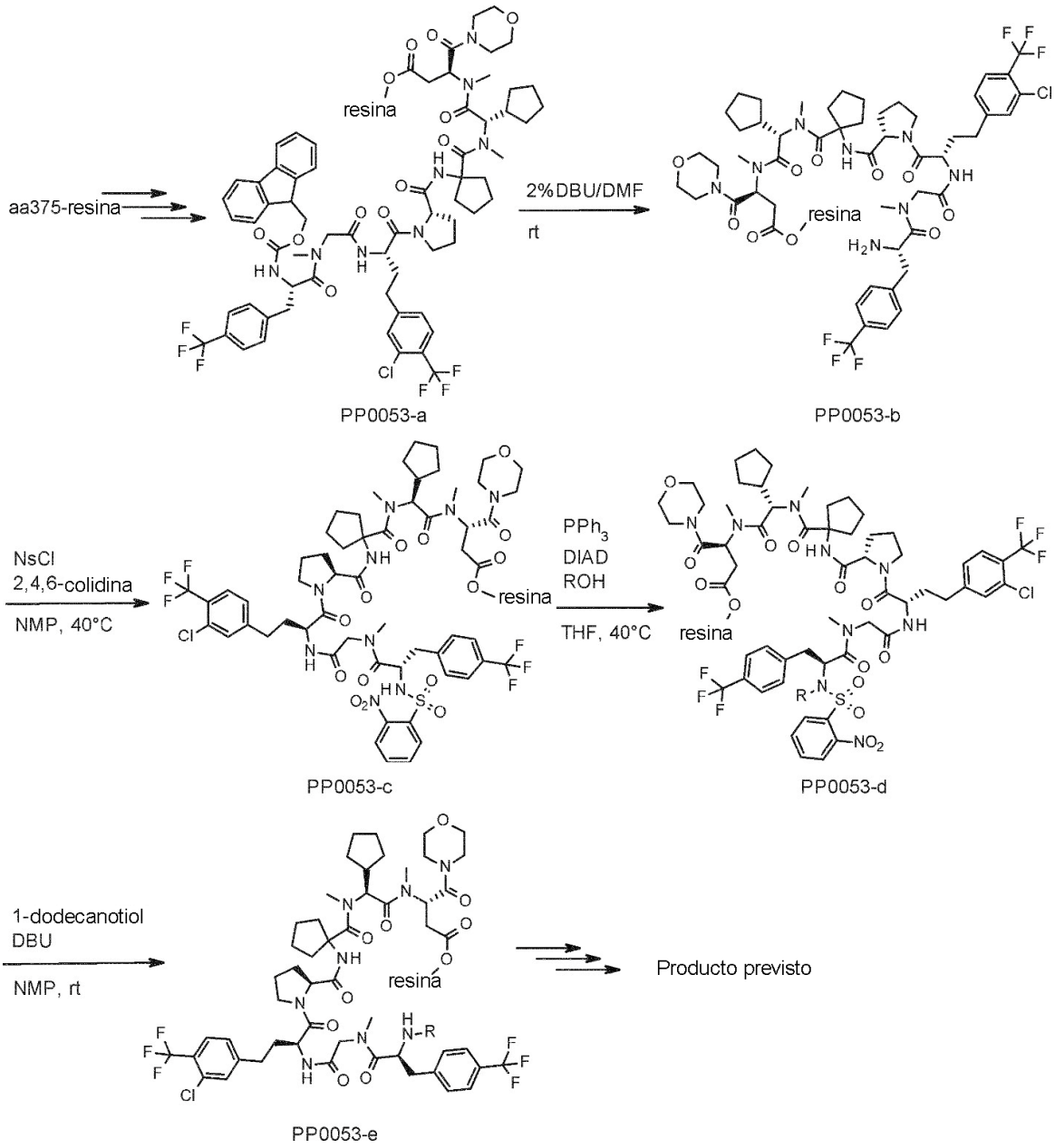
Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0058-a soportado en resina. Después de obtener el compuesto PP0058-b soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-b, se obtuvo el compuesto PP0058-c soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-c. Después de obtener el compuesto PP0058-d soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-d usando 1-propanol en lugar de 1-butanol, se obtuvo el compuesto PP0058-e soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-e. Las etapas subsiguientes de elongación del péptido, escisión de la resina, ciclación y purificación se realizaron según la vía básica para obtener los compuestos previstos. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1026]

Síntesis del compuesto PP0053, compuesto PP0060, compuesto PP0106, compuesto PP0107, compuesto PP0108, compuesto PP0109, compuesto PP0110, compuesto PP0112, compuesto PP0113, compuesto PP0114, compuesto PP0115, compuesto PP0116, compuesto PP0117, compuesto PP0118, compuesto PP0119, compuesto PP0120, compuesto PP0121, compuesto PP0122, compuesto PP0123, compuesto PP0124, compuesto PP0126, compuesto PP0127, compuesto PP0128, compuesto PP0129, compuesto PP0130, compuesto PP0131, compuesto PP0132 y compuesto PP0133

El compuesto PP0053, compuesto PP0060, compuesto PP0106, compuesto PP0107, compuesto PP0108, compuesto PP0109, compuesto PP0110, compuesto PP0112, compuesto PP0113, compuesto PP0114, compuesto PP0115, compuesto PP0116, compuesto PP0117, compuesto PP0118, compuesto PP0119, compuesto PP0120, compuesto PP0121, compuesto PP0122, compuesto PP0123, compuesto PP0124, compuesto PP0126, compuesto PP0127, compuesto PP0128, compuesto PP0129, compuesto PP0130, compuesto PP0131, compuesto PP0132 y compuesto PP0133 se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema.

[1027]



[1028]

Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se realizó la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0053-a soportado en resina. Después de obtener el compuesto PP0053-b soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-b, se obtuvo el compuesto PP0053-c soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-c. Después de obtener el compuesto PP0053-d soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-d usando los alcoholes mostrados en la tabla 27 en lugar del 1-butanol, se obtuvo el compuesto PP0053-e soportado en resina de la misma manera

que la síntesis del compuesto PP0055-e. Las etapas subsiguientes de elongación del péptido, escisión de la resina, ciclación y purificación se realizaron según la vía básica para obtener los compuestos previstos. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1029]

[Tabla 27]

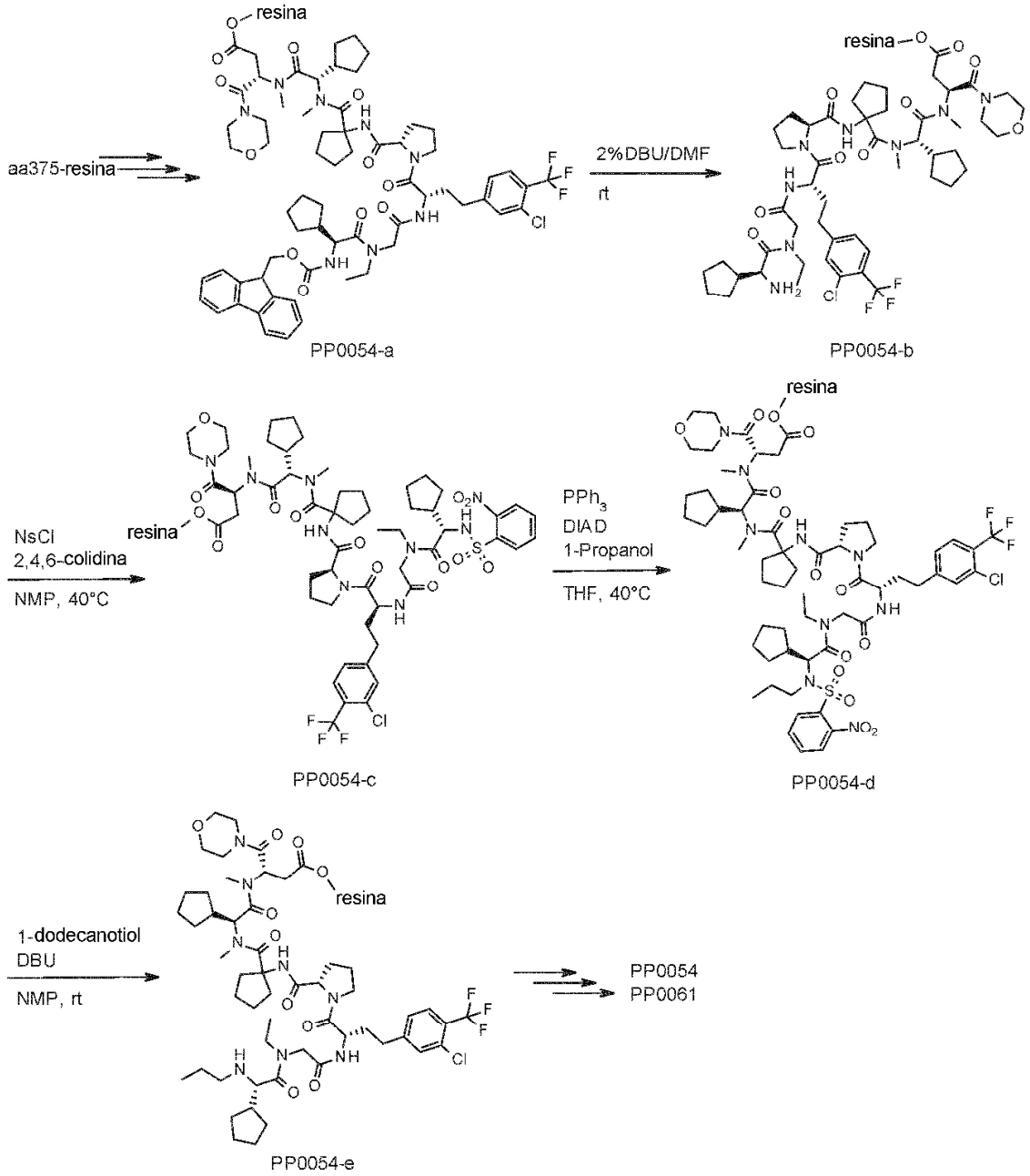
Producto previsto	Alcohol
Compuesto PP0053	1-propanol
Compuesto PP0060	1-propanol
Compuesto PP0106	1-butanol
Compuesto PP0107	Isobutanol
Compuesto PP0108	Ciclopropilmetanol
Compuesto PP0109	Ciclobutilmetanol
Compuesto PP0110	Ciclopentilmetanol
Compuesto PP0112	3-metilbutan-1-ol
Compuesto PP0113	4-metilpentan-1-ol
Compuesto PP0114	2-propen-1-ol
Compuesto PP0115	3-buten-1-ol
Compuesto PP0116	2-propin-1-ol
Compuesto PP0117	3,3,3-trifluoro-1-propanol
Compuesto PP0118	2-metoxietanol
Compuesto PP0119	3-metoxi-1-propanol
Compuesto PP0120	1-butanol
Compuesto PP0121	Isobutanol
Compuesto PP0122	Ciclopropilmetanol
Compuesto PP0123	Ciclobutilmetanol
Compuesto PP0124	Ciclopentilmetanol
Compuesto PP0126	3-metilbutan-1-ol
Compuesto PP0127	4-metilpentan-1-ol
Compuesto PP0128	2-propen-1-ol
Compuesto PP0129	3-buten-1-ol
Compuesto PP0130	2-propin-1-ol
Compuesto PP0131	3,3,3-trifluoro-1-propanol
Compuesto PP0132	2-metoxietanol

Compuesto PP0133	3-metoxi-1-propanol

[1030]

Síntesis de los compuestos PP0054 y PP0061

El compuesto PP0054 y el compuesto PP0061 se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema.



[1031]

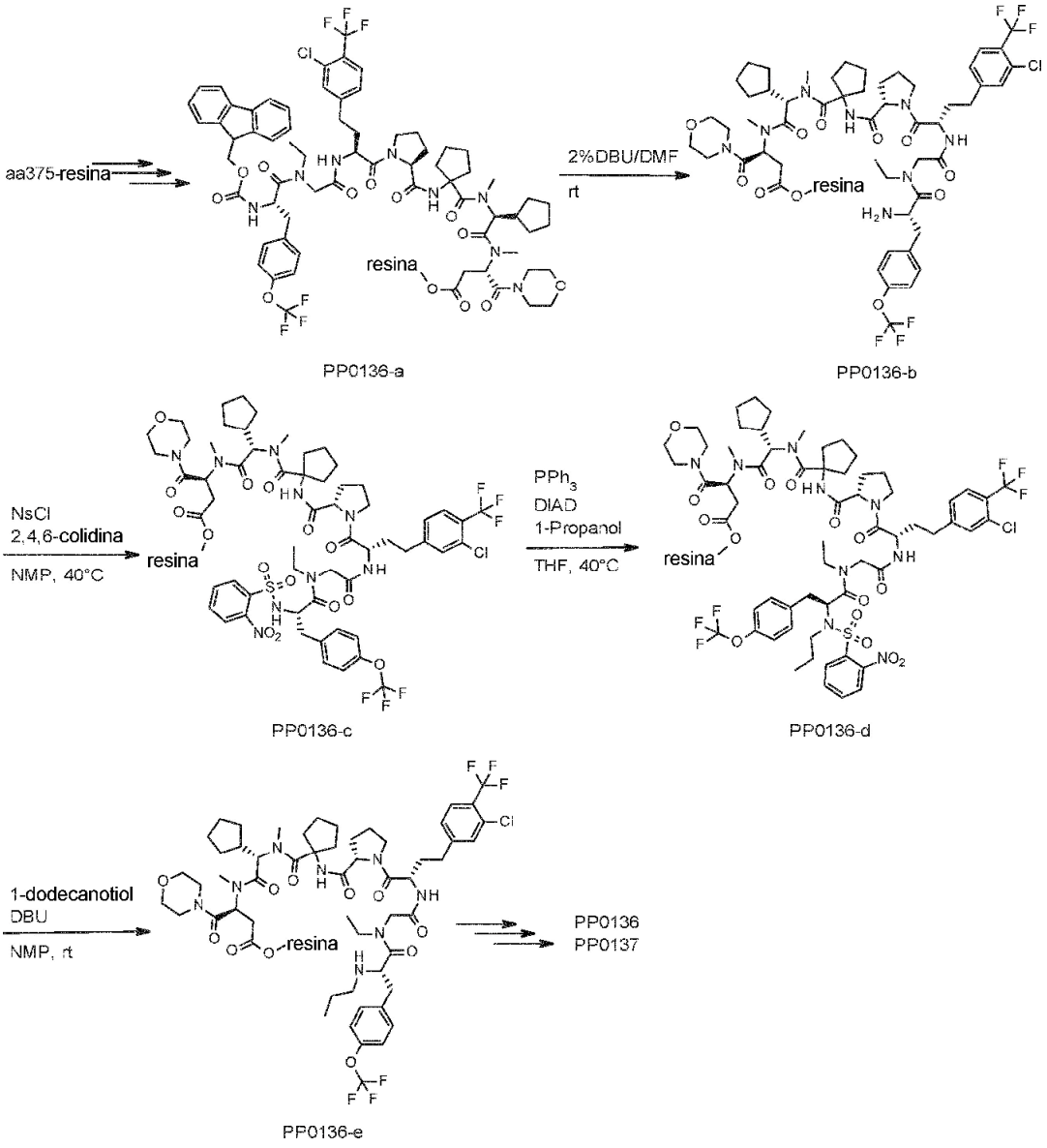
Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0054-a soportado en resina. Después de obtener el compuesto PP0054-b soportado en resina de la misma manera que la síntesis

del compuesto PP0055-b, se obtuvo el compuesto PP0054-c soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-c. Después de obtener el compuesto PP0054-d soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-d usando 1-propanol en lugar de 1-butanol, se obtuvo el compuesto PP0054-e soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-e. Las etapas subsiguientes de elongación del péptido, escisión de la resina, ciclación y purificación se realizaron de acuerdo con la vía básica para obtener los compuestos previstos. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1032]

Síntesis de los compuestos PP0136 y PP0137

El compuesto PP0136 y el compuesto PP0137 se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema.



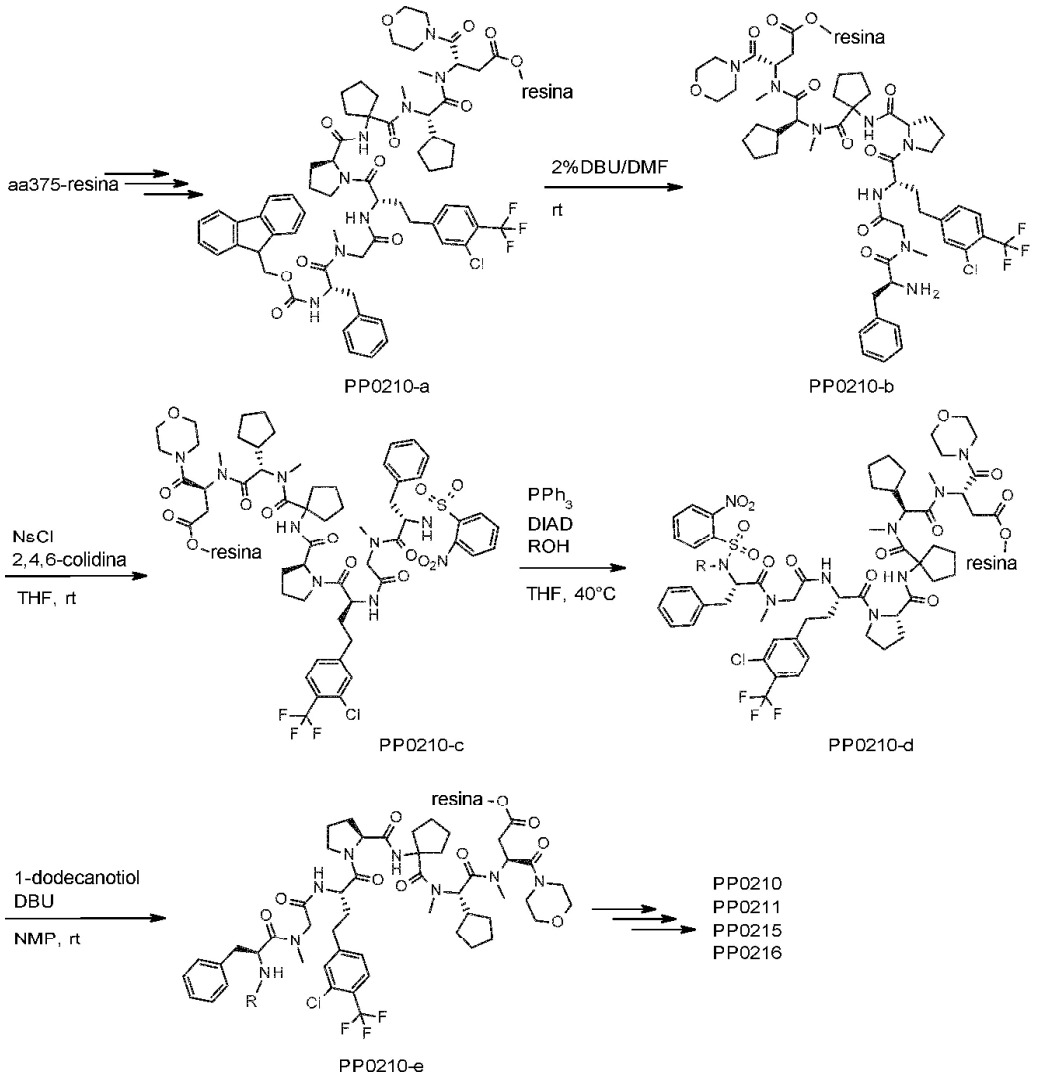
[1033]

Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0136-a soportado en resina. Después de obtener el compuesto PP0136-b soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-b, se obtuvo el compuesto PP0136-c soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-c. Después de obtener el compuesto PP0136-d soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-d usando 1-propanol en lugar de 1-butanol, se obtuvo el compuesto PP0136-e soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-e. Las etapas subsiguientes de elongación del péptido, escisión de la resina, ciclación y purificación se realizaron de acuerdo con la vía básica para obtener los compuestos previstos. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1034]

Síntesis de los compuestos PP0210, PP0211, PP0215 y PP0216

El compuesto PP0210, el compuesto PP0211, el compuesto PP0215 y el compuesto PP0216 se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema.



[1035]

Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0210-a soportado en resina. Después de obtener el compuesto PP0210-b soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-b, se obtuvo el compuesto PP0210-c soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-c usando THF en lugar de NMP como solvente de reacción. Después de obtener el compuesto PP0210-d soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-d usando los alcoholes que se muestran en la tabla 28 en lugar de 1-butanol, se obtuvo el compuesto PP0210-e soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-e. Las etapas subsiguientes de elongación del péptido, escisión de la resina, ciclación y purificación se realizaron de acuerdo con la vía básica para obtener los compuestos previstos. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1036]

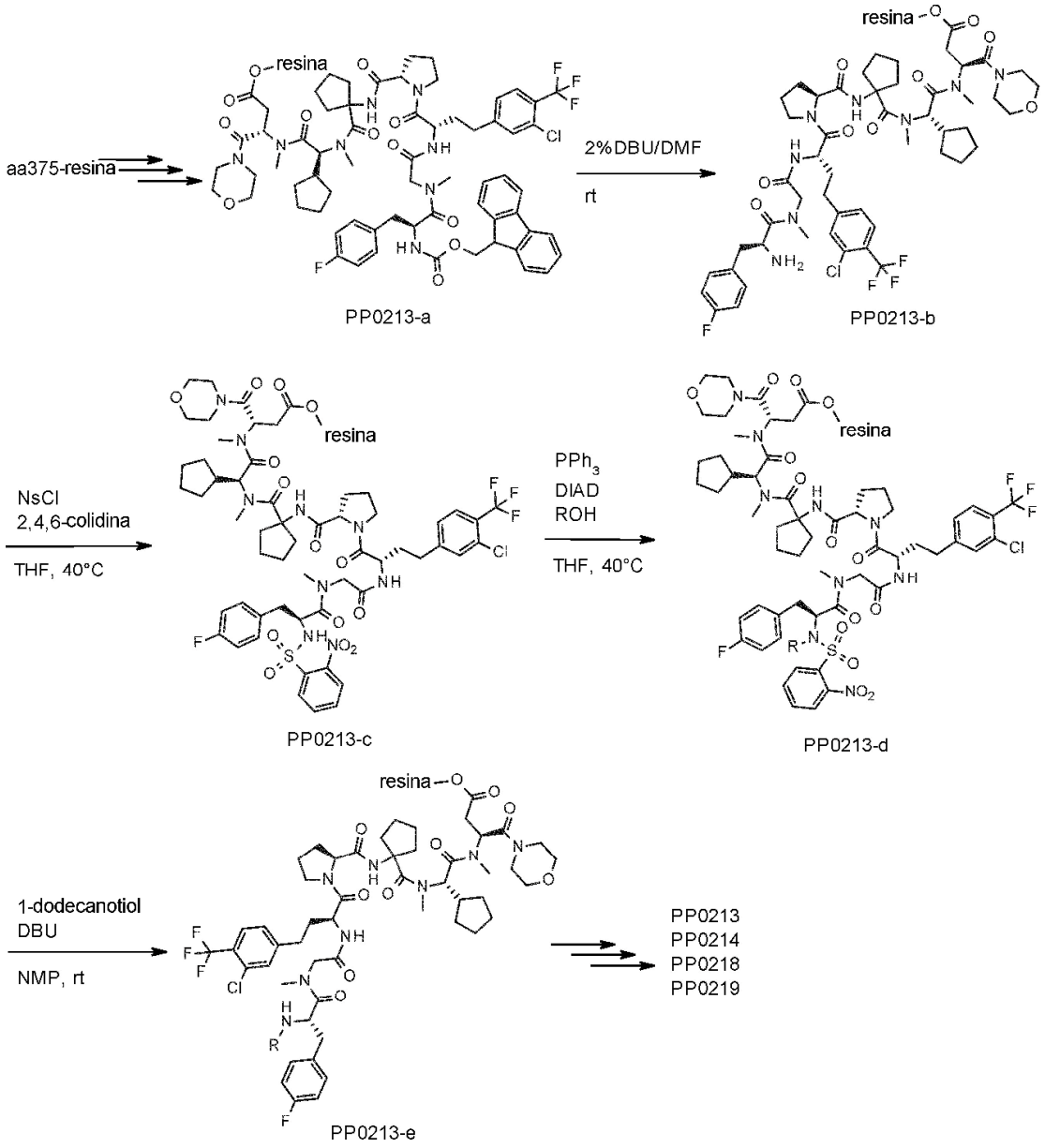
[Tabla 28]

Producto previsto	Alcohol
Compuesto PP0210	Etanol
Compuesto PP0211	1-propanol
Compuesto PP0215	Etanol
Compuesto PP0216	1-propanol

[1037]

Síntesis de los compuestos PP0213, PP0214, PP0218 y PP0219

El compuesto PP0213, el compuesto PP0214, el compuesto PP0218 y el compuesto PP0219 se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema.



[1038]

Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0213-a soportado en resina. Después de obtener el compuesto PP0213-b soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-b, se obtuvo el compuesto PP0213-c soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-c usando THF en lugar de NMP como solvente de reacción. Después de obtener el compuesto PP0213-d soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-d usando los alcoholes que se muestran en la tabla 29 en lugar de 1-butanol, se obtuvo el compuesto PP0213-e soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-e. Las etapas subsiguientes de elongación del péptido, escisión de la resina, ciclación y purificación se realizaron de acuerdo con la vía básica para obtener los compuestos previstos. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1039]

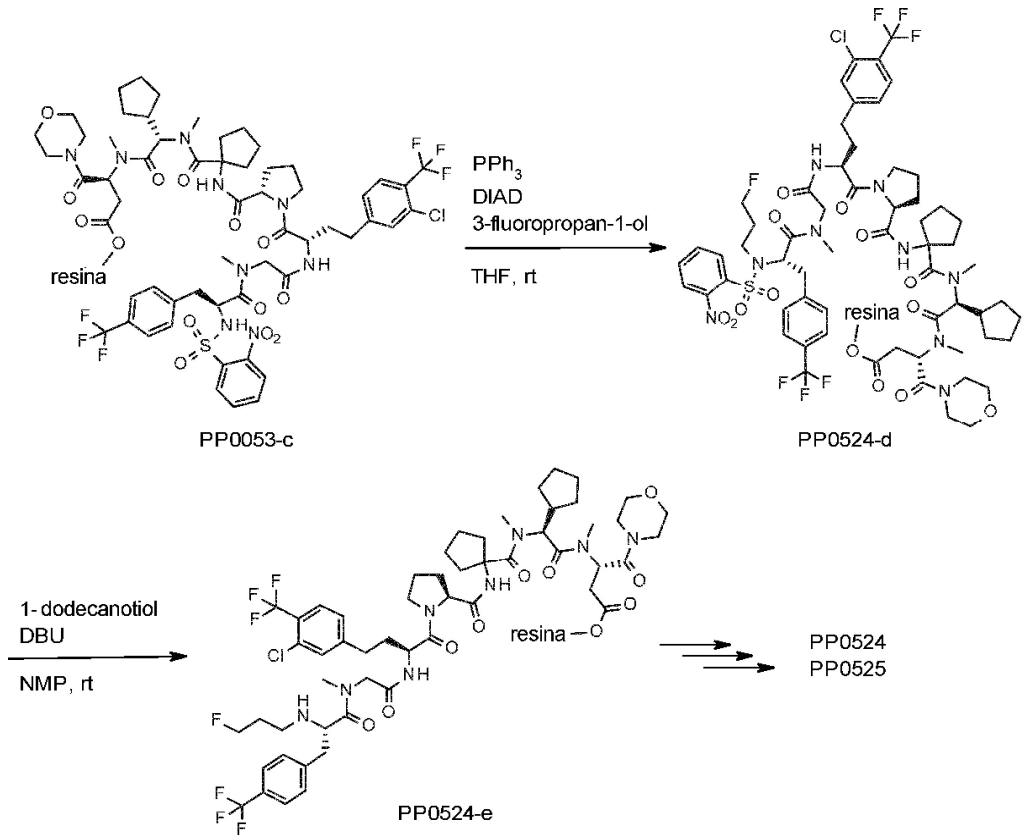
[Tabla 29]

Producto previsto	Alcohol
Compuesto PP0213	Etanol
Compuesto PP0214	1-propanol
Compuesto PP0218	Etanol
Compuesto PP0219	1-propanol

[1040]

<u>Síntesis de los compuestos PP0524 y PP0525</u>

El compuesto PP0524 y el compuesto PP0525 se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema.



[1041]

Se añadió DCM (1,5 ml) para hinchar el PP0053-c soportado por la resina (210 mg). Después de eliminar el DCM, la resina se lavó 4 veces con THF. Se disolvió trifenilfosfina (173 mg, 0,661 mmol) en THF (0,600 ml), se añadió una solución mixta de DIAD (0,128 ml, 0,661 mmol) y THF (0,572 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió 3-fluoropropan-1-ol (0,099 ml, 1,32 mmol) y se dejó reposar la mezcla durante 5 minutos. Esta solución se añadió a la resina, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se eliminó la solución de reacción. La resina se lavó 4 veces con THF (1,5 ml) y se lavó 4 veces con DCM (1,5 ml) para obtener el compuesto PP0524-d soportado por la resina. La escisión de la resina se realizó con TFE/DCM (1/1) usando una pequeña cantidad del compuesto PP0524-d soportado por la resina y la estructura se verificó por LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 1359 (M + H)++

Tiempo de retención: 0,98 min (Condición analítica SQDFA05)

[1042]

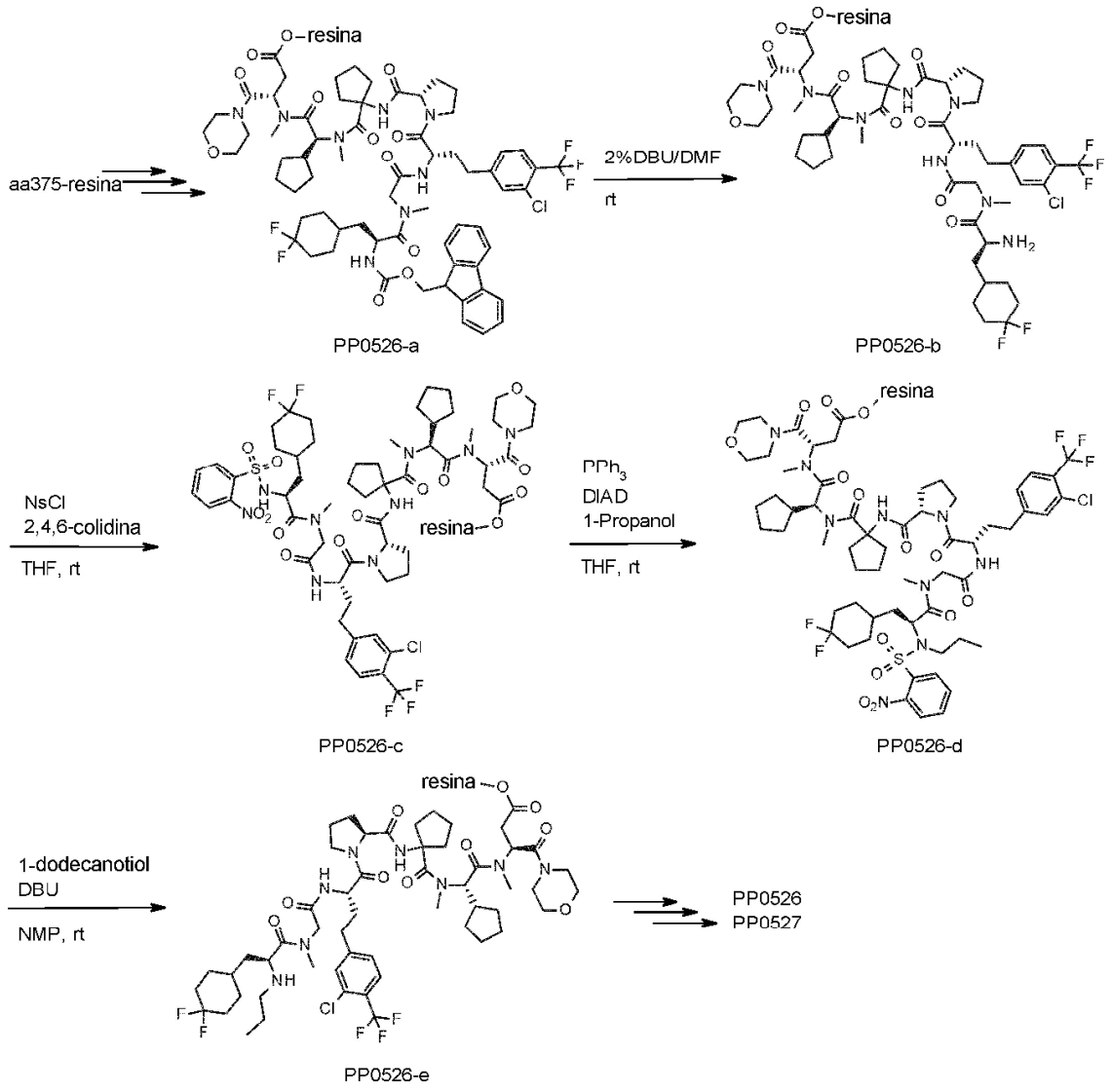
Usando esto, el compuesto PP0524-e soportado en resina se obtuvo de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-e. Las etapas posteriores de la elongación peptídica, la escisión de la resina, la ciclación y purificación se llevaron a

cabo de acuerdo con la vía básica para obtener los compuestos previstos. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1043]

Síntesis de los compuestos PP0526 y PP0527

El compuesto PP0526 y el compuesto PP0527 se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema.



[1044]

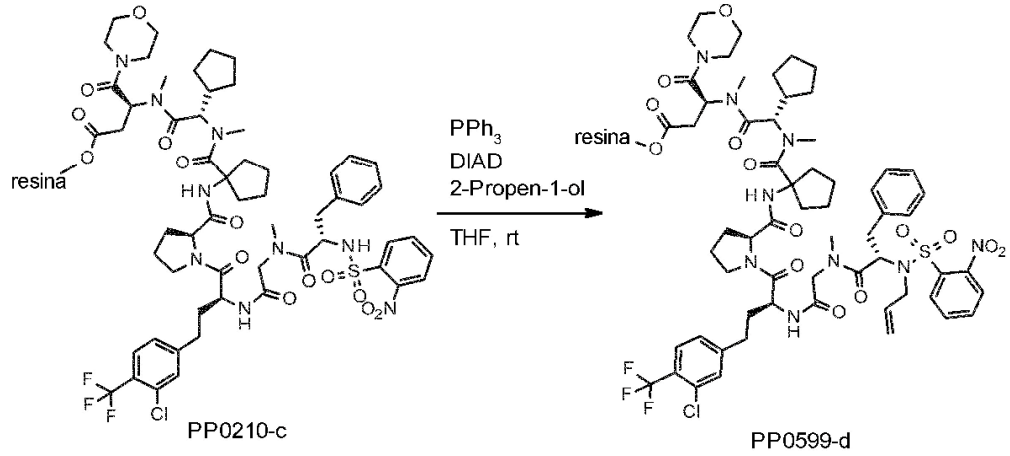
Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0526-a soportado en resina. Después de obtener el compuesto PP0526-b soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-b, se obtuvo el compuesto PP0526-c soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-c usando THF en lugar de NMP

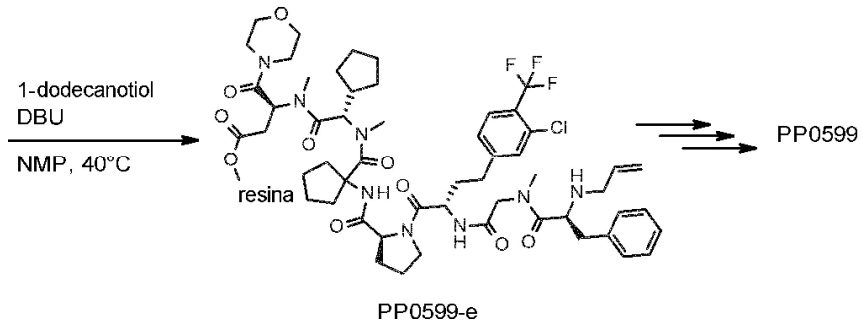
como solvente de reacción. Después de que se obtuvo el compuesto PP0526-d de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0524-d, lo cual permitió la reacción de 1-propanol en lugar de 3-fluoropropan-1-ol, se obtuvo el compuesto PP0526 soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-e. Las etapas posteriores de la elongación peptídica, la escisión de la resina, la ciclación y purificación se llevan a cabo de acuerdo con la vía básica para obtener los compuestos previstos. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1045]

Síntesis del compuesto PP0599

El compuesto PP0599 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.





PP0599-e

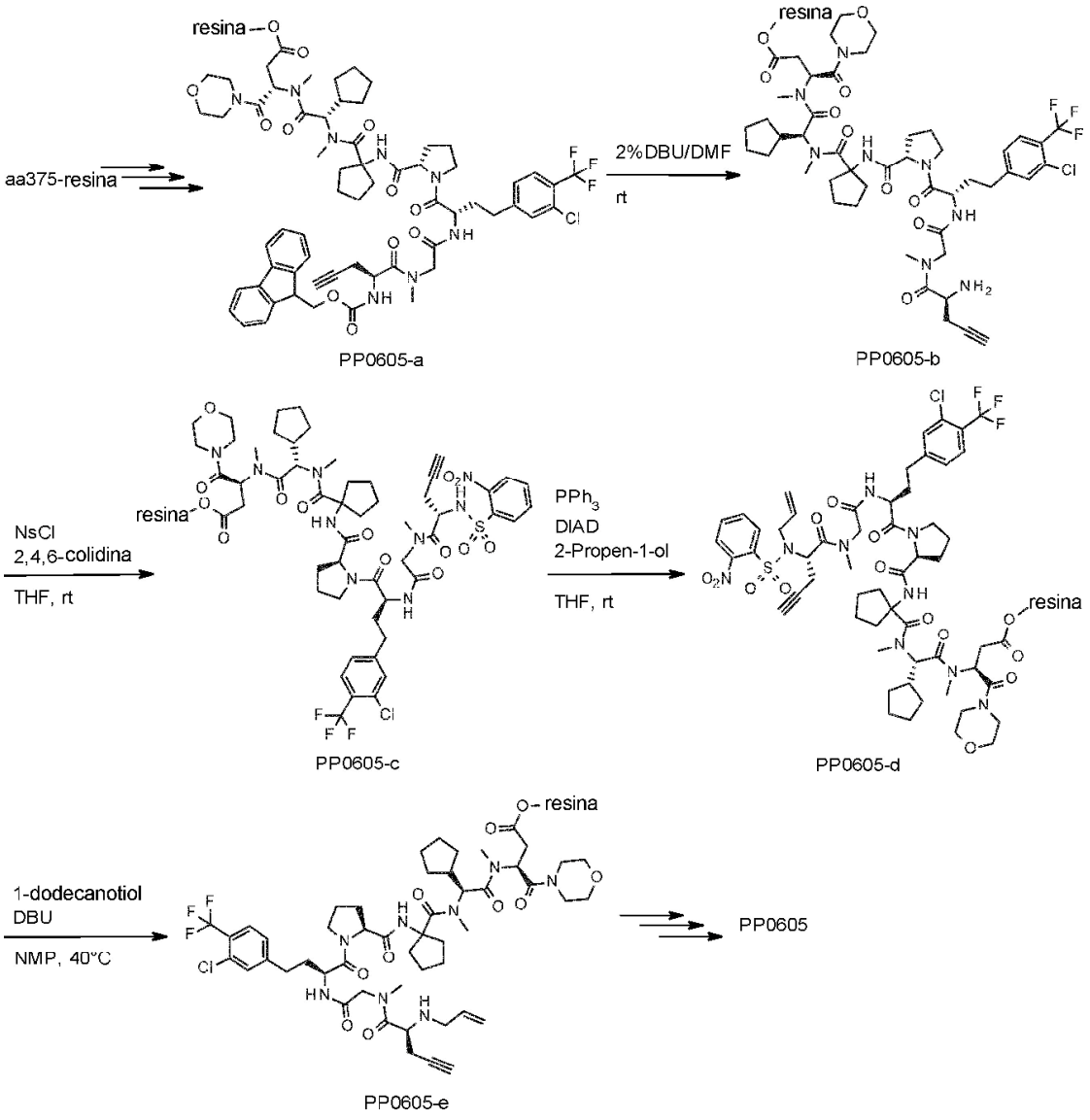
[1046]

Usando PP0210-c con soporte de la resina, se obtuvo el compuesto PP0599 soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0524-d Usando 2-propen-1-ol en lugar de 3-fluoropropan-1-ol, y a continuación, el compuesto PP0599-e soportado en resina se obtuvo de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-e. Las etapas posteriores de la elongación peptídica, la escisión de la resina, la ciclación y purificación se llevan a cabo de acuerdo con la vía básica para obtener los compuestos previstos. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1047]

Síntesis del compuesto PP0605

El compuesto PP0605 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



[1048]

Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0605-a soportado en resina. Después de obtener el compuesto PP0605-b soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-b, se obtuvo el compuesto PP0605-c soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-c usando THF en lugar de NMP como solvente de reacción. Después de que se obtuvo el compuesto PP0605-d de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0524-d con 2-propen-1-ol en lugar de 3-fluoropropan-1-ol, se obtuvo el compuesto PP0605-e soportado en resina de la misma

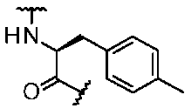
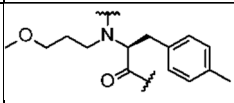
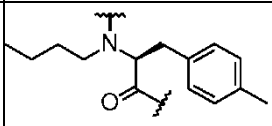
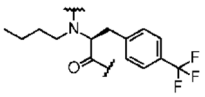
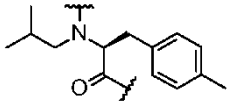
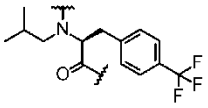
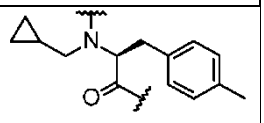
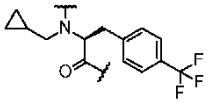
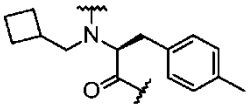
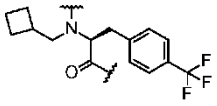
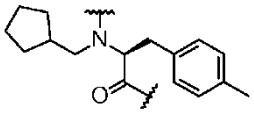
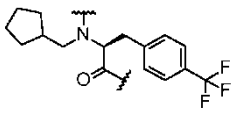
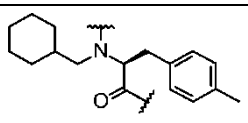
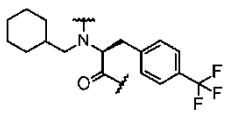
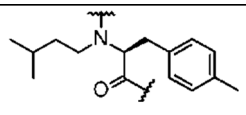
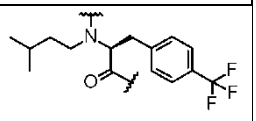
manera que la síntesis del compuesto PP0055-e. Las etapas posteriores de la elongación peptídica, la escisión de la resina, la ciclación y purificación se llevaron a cabo de acuerdo con la vía básica para obtener los compuestos previstos. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

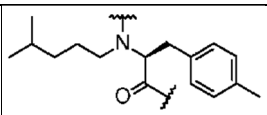
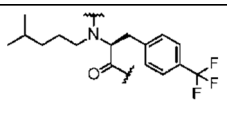
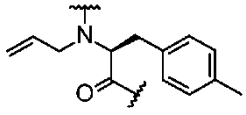
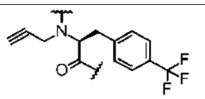
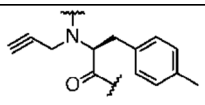
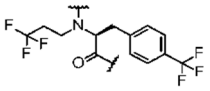
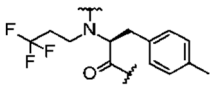
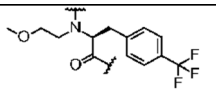
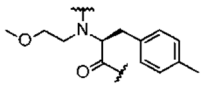
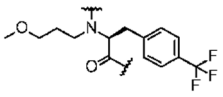
[1049]

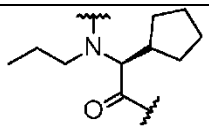
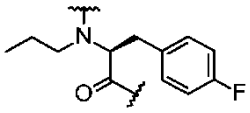
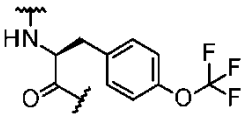
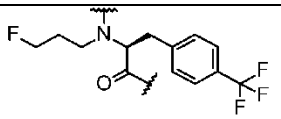
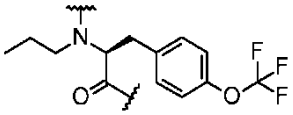
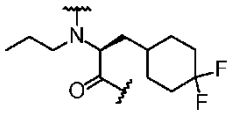
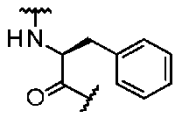
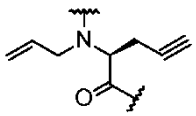
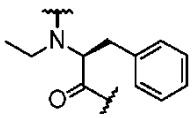
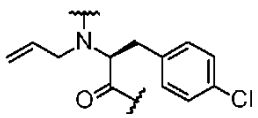
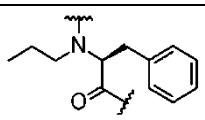
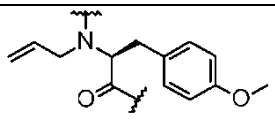
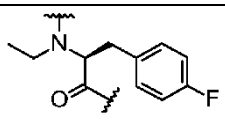
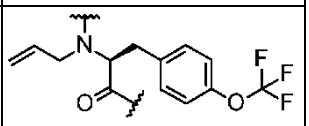
A continuación, se dan a conocer las abreviaciones y estructuras de los aminoácidos contenidos como estructuras parciales en un compuesto cíclico y un compuesto oligopeptídico sintetizado por medio de N-alquilación mediante una reacción de Mitsunobu en una resina.

[1050]

[Tabla 29-1]

Número de compuesto	Abreviatura	Fórmula estructural de aminoácido	Número de compuesto	Abreviatura	Fórmula estructural de aminoácido
bb038	Phe(4-Me)		bb051	MeOnPrPhe(4-Me)	
bb039	nBuPhe(4-Me)		bb052	nBuPhe(4-CF3)	
bb040	¡BuPhe(4-Me)		bb053	¡BuPhe(4-CF3)	
bb041	cPrMePhe(4-Me)		bb054	cPrMePhe(4-CF3)	
bb042	cBuMePhe(4-Me)		bb055	cBuMePhe(4-CF3)	
bb043	cPentMePhe(4-Me)		bb056	cPentMePhe(4-CF3)	
bb044	cHexMePhe(4-Me)		bb057	cHexMePhe(4-CF3)	
bb045	¡PenPhe(4-Me)		bb058	¡PenPhe(4-CF3)	

bb046	neoHexPhe(4-Me)		bb059	neoHexPhe(4-CF3)	
bb047	AllylPhe(4-Me)		bb060	PraPhe(4-CF3)	
bb048	PraPhe(4-Me)		bb061	TfpPhe(4-CF3)	
bb049	TfpPhe(4-Me)		bb062	MeOEtPhe(4-CF3)	
bb050	MeOEtPhe(4-Me)		bb063	MeOnPrPhe(4-CF3)	

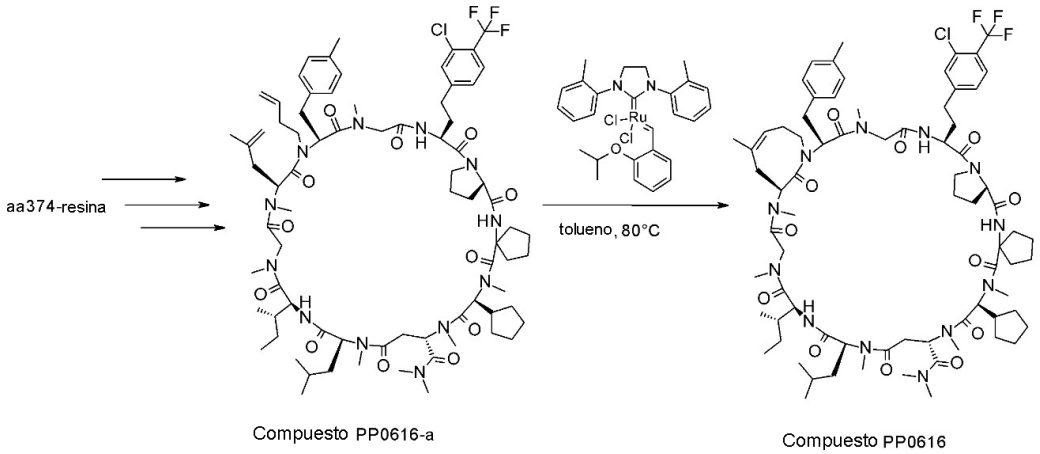
bb064	nPrGly(cPent)		bb071	nPrPhe(4-F)	
bb065	Phe(4-OCF3)		bb072	MfpPhe(4-CF3)	
bb066	nPrPhe(4-OCF3)		bb073	nPrCha(4-F2)	
bb067	Phe		bb074	AllylPRA	
bb068	EtPhe		bb075	AllylPhe(4-Cl)	
bb069	nPrPhe		bb076	AllylPhe(4-0Me)	
bb070	EtPhe(4-F)		bb077	Allyl Phe(4-OCF3)	

[1051]

1-6-5. Modificación peptídica mediante reacción de metátesis de olefina

Síntesis del compuesto PP0616

El compuesto PP0616 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



[1052]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0616-a (6,5 mg, 4,36 μmol).

LCMS (ESI) m/z = 1491 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,82 min (Condición analítica SQDFA50)

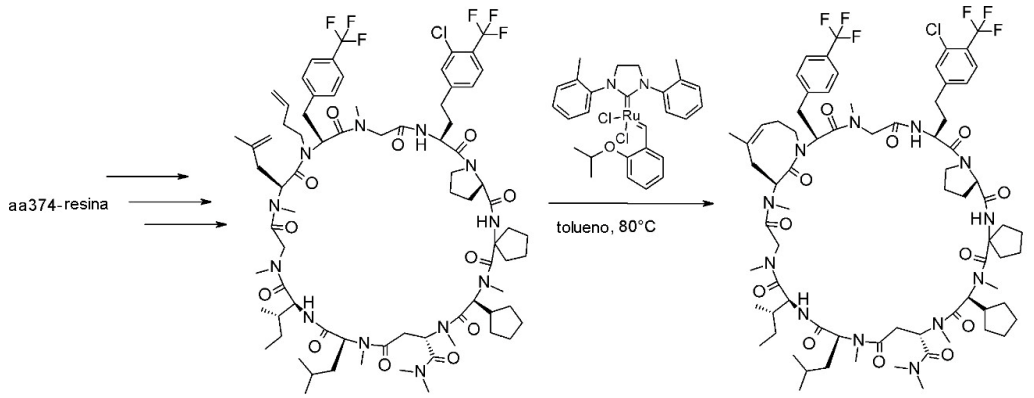
[1053]

El compuesto PP0616-a (6,5 m, 4,36 μmol) y un catalizador Stewart-Grubbs (2,5 mg, 4,36 μmol) se disolvieron en tolueno (1 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 24,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el solvente se destiló a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (metanol/50 mM de solución de acetato de amonio acuosa) para obtener PP0616 (3,3 mg, 52 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1054]

Síntesis del compuesto PP0617

El compuesto PP0617 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



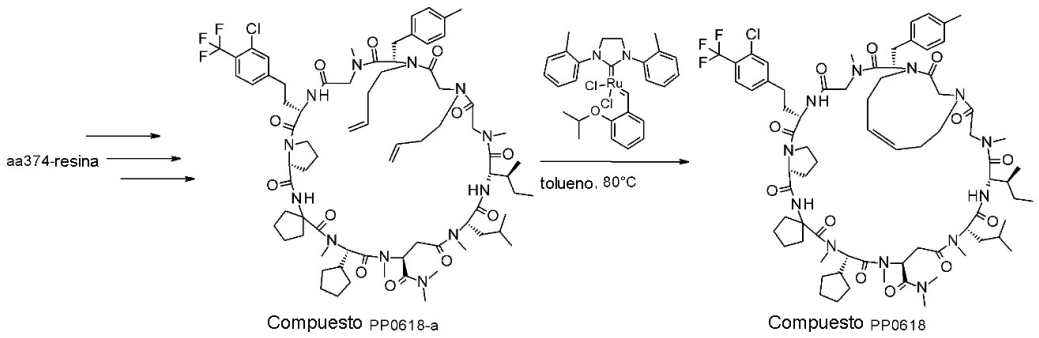
[1055]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0617-a (8,4 mg, 5,44 μmol). Usando PP0617-a resultante, se obtuvo PP0617 (1,7 mg, 22 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0616. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1056]

Síntesis del compuesto PP0618

El compuesto PP0618 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



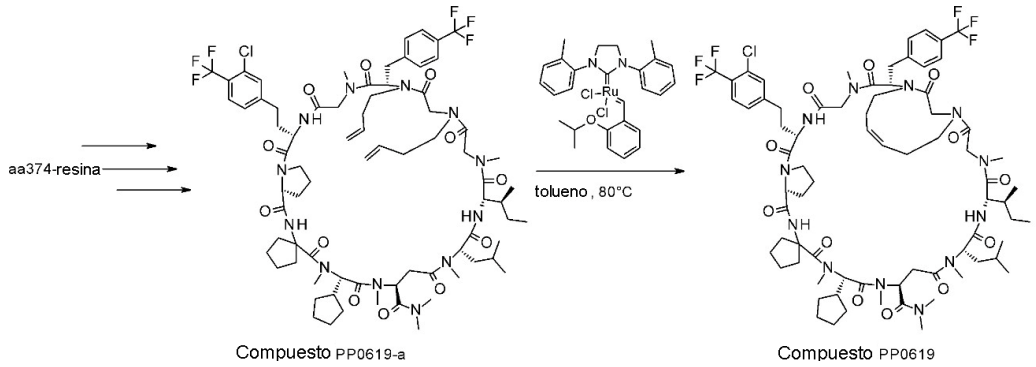
[1057]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0618-a (23,9 mg, 16,6 μmol). Usando PP0618-a resultante, se obtuvo PP0618 (2,4 mg, 11 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0616. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1058]

Síntesis del compuesto PP0619

El compuesto PP0619 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



Compuesto PP0619-a Compuesto PP0619

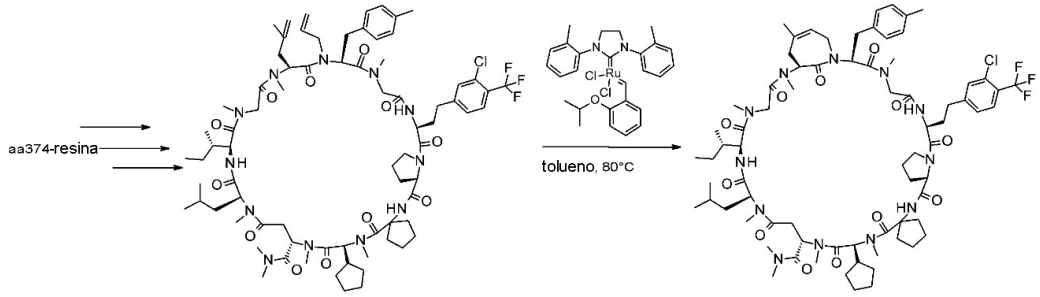
[1059]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0619-a (17,6 mg, 11,4 μmol). Usando PP0619-a resultante, se obtuvo PP0619 (0,57 mg, 3 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0616. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1060]

Síntesis del compuesto PP0620

El compuesto PP0620 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



Compuesto PP0620-a Compuesto PP0620

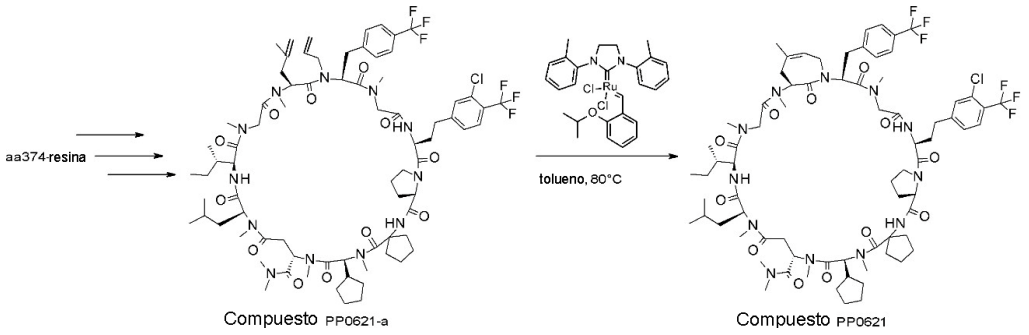
[1061]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0620-a (13,7 mg, 9,3 μmol). Usando PP0620-a resultante, se obtuvo PP0620 (6,7 mg, 53 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0616. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1062]

Síntesis del compuesto PP0621

El compuesto PP0621 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



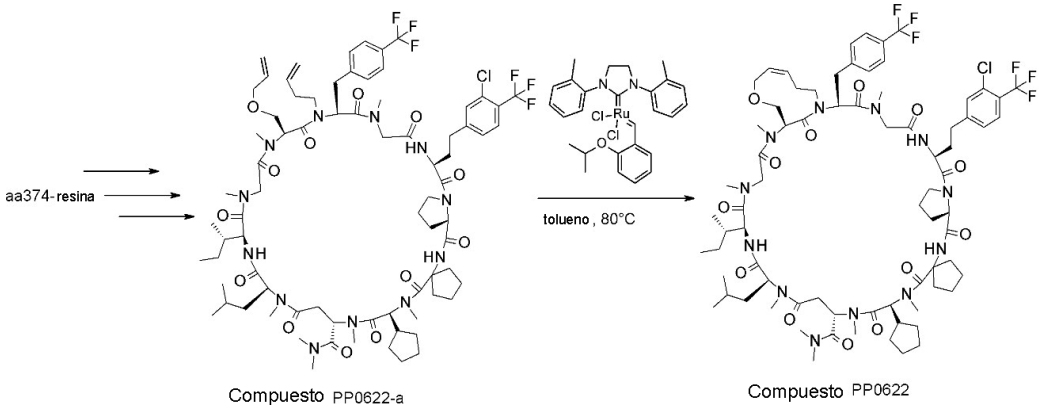
[1063]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0621-a (8,3 mg, 5,4 μmol). Usando PP0621-a resultante, se obtuvo PP0621 (3,9 mg, 44 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0616. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1064]

Síntesis del compuesto PP0622

El compuesto PP0622 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



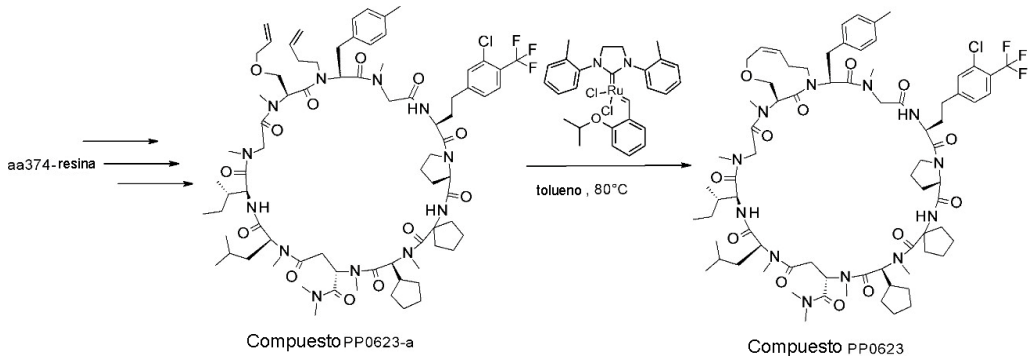
[1065]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0622-a (7,6 mg, 4,9 μmol). Usando PP0622-a resultante, se obtuvo PP0622 (0,25 mg, 4 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0616. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1066]

Síntesis del compuesto PP0623

El compuesto PP0623 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



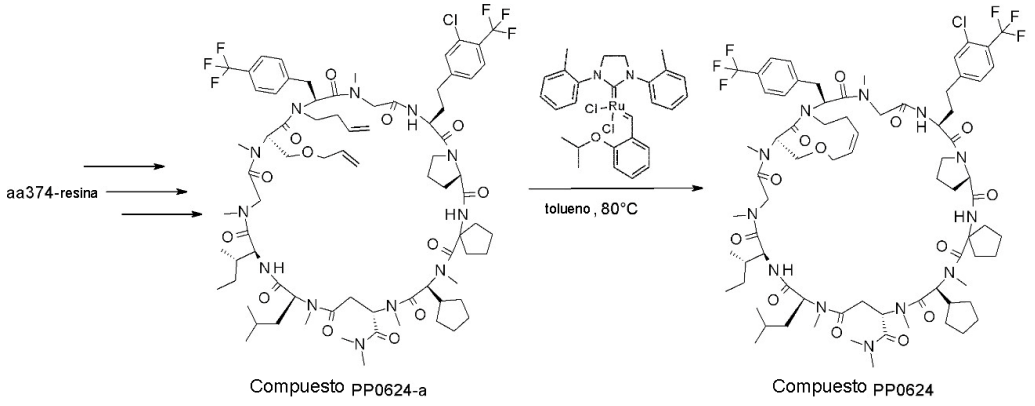
[1067]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0623-a (10,7 mg, 7,1 μmol). Usando PP0623-a resultante, se obtuvo PP0623 (0,4 mg, 4 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0616. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1068]

Síntesis del compuesto PP0624

El compuesto PP0624 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



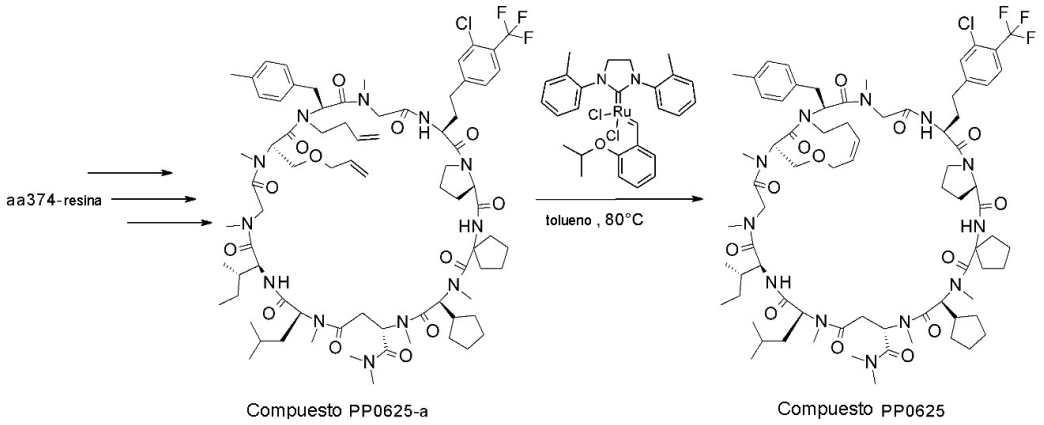
[1069]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0624-a (9,7 mg, 6,2 μmol). Usando PP0624-a resultante, se obtuvo PP0624 (0,3 mg, 3 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0616. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1070]

Síntesis del compuesto PP0625

El compuesto PP0625 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



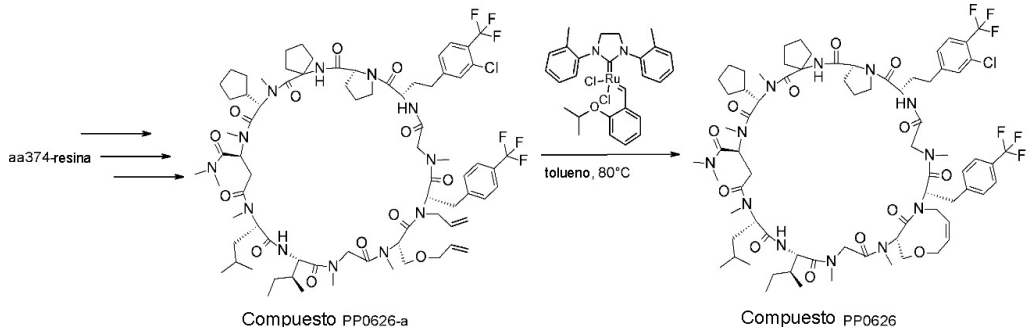
[1071]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0625-a (12,3 mg, 8,2 μmol). Usando PP0625-a resultante, se obtuvo PP0625 (0,3 mg, 3 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0616. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1072]

Síntesis del compuesto PP0626

El compuesto PP0626 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



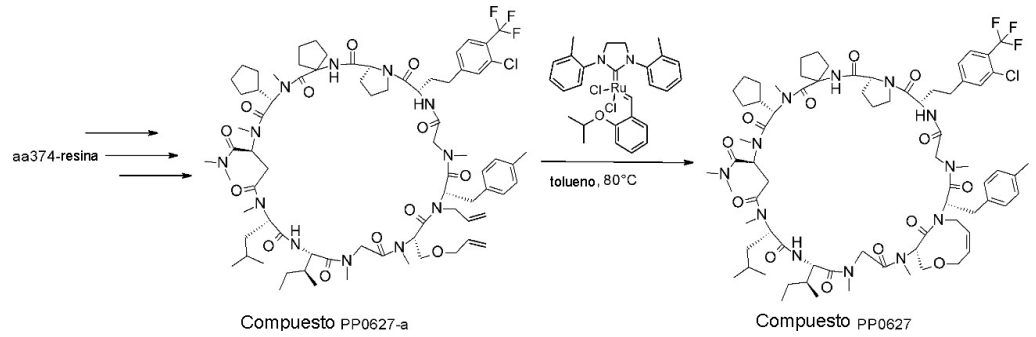
[1073]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0626-a (4,7 mg, 3,0 μmol). Usando PP0626-a resultante, se obtuvo PP0626 (1,6 mg, 40 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0616. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1074]

Síntesis del compuesto PP0627

El compuesto PP0627 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



Compuesto PP0627-a Compuesto PP0627

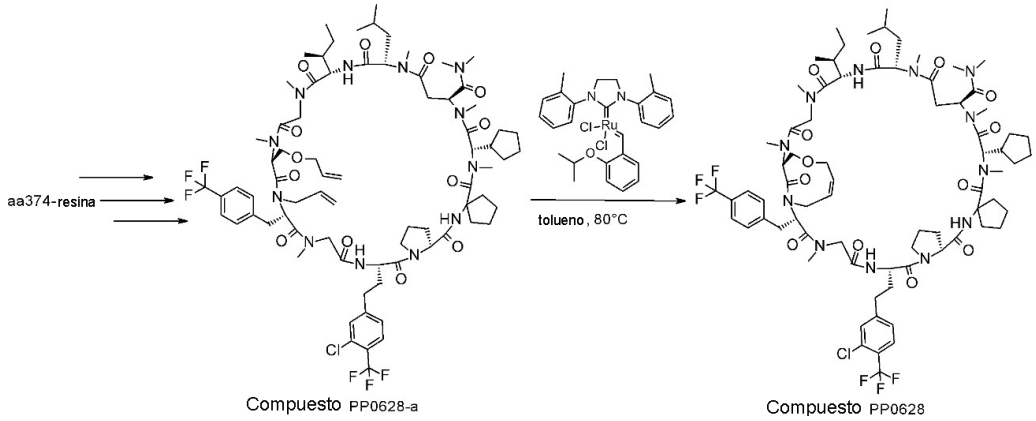
[1075]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0627-a (6,6 mg, 4,4 μmol). Usando PP0627-a resultante, se obtuvo PP0627 (1,2 mg, 20 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0616. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1076]

Síntesis del compuesto PP0628

El compuesto PP0628 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



Compuesto PP0628-a Compuesto PP0628

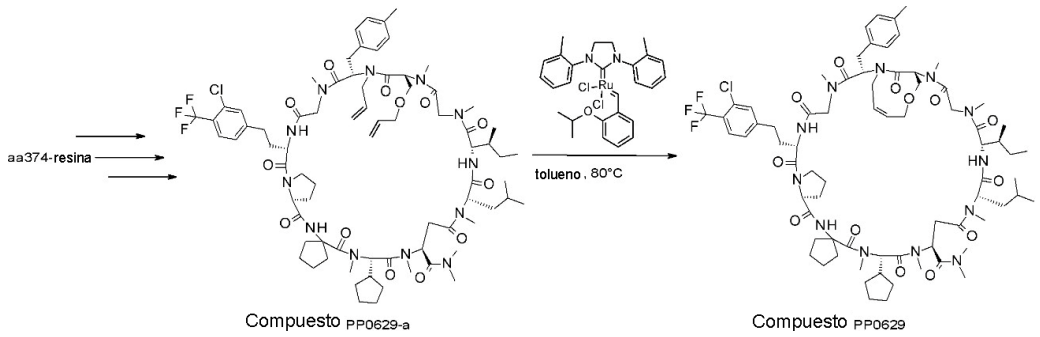
[1077]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0628-a (16,6 mg, 10,7 μmol). Usando PP0628-a resultante, se obtuvo PP0628 (0,5 mg, 3 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0616. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1078]

Síntesis del compuesto PP0629

El compuesto PP0629 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



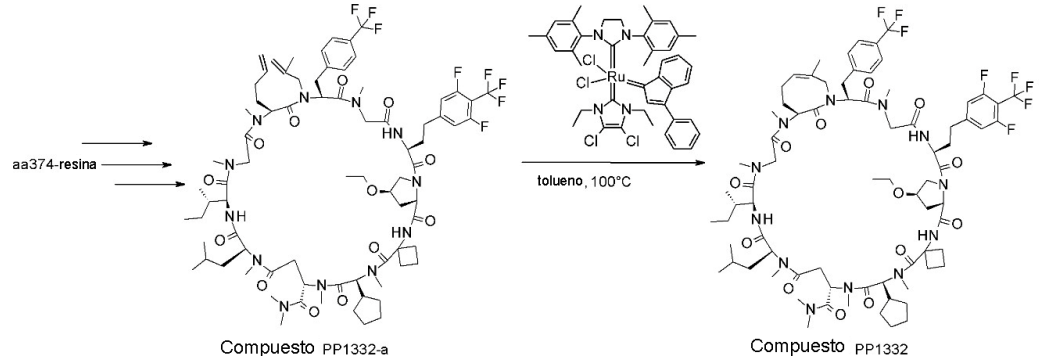
[1079]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0629-a (12,3 mg, 8,2 μmol). Usando PP0629-a resultante, se obtuvo PP0629 (0,7 mg, 6 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0616. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1080]

Síntesis del compuesto PP1332

El compuesto PP1332 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



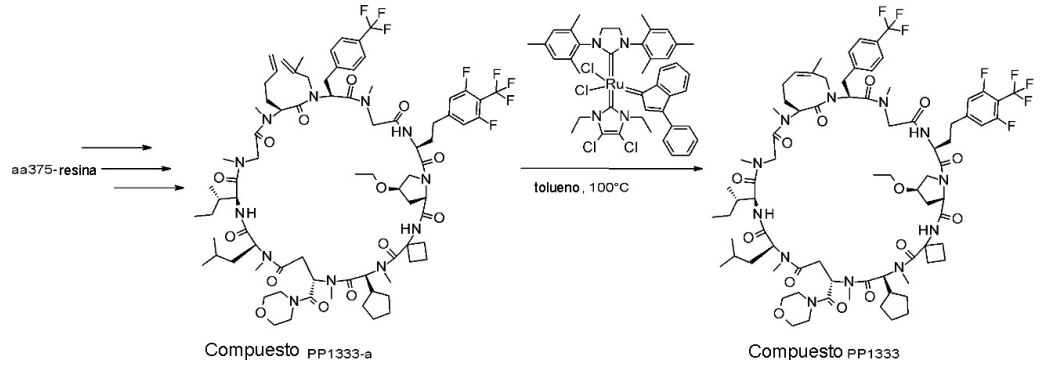
[1081]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP1332-a (40,9 mg, 25,6 μmol). El compuesto resultante PP1332-a (40 mg) y 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)(3-fenil-1H-inden-1-ilideno)(4,5-dicloro-1,3-dietil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ilideno)rutenio(II) cloruro (22 mg, 0,025 mmol) se disolvieron en tolueno (3 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 13,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el disolvente se destiló a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (metanol/50 mM de solución de acetato de amonio acuosa) para obtener PP1332 (11,5 mg, 17 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la Tabla 36.

[1082]

Síntesis del Compuesto PP1333

El compuesto PP1333 se sintetizó según el siguiente esquema.



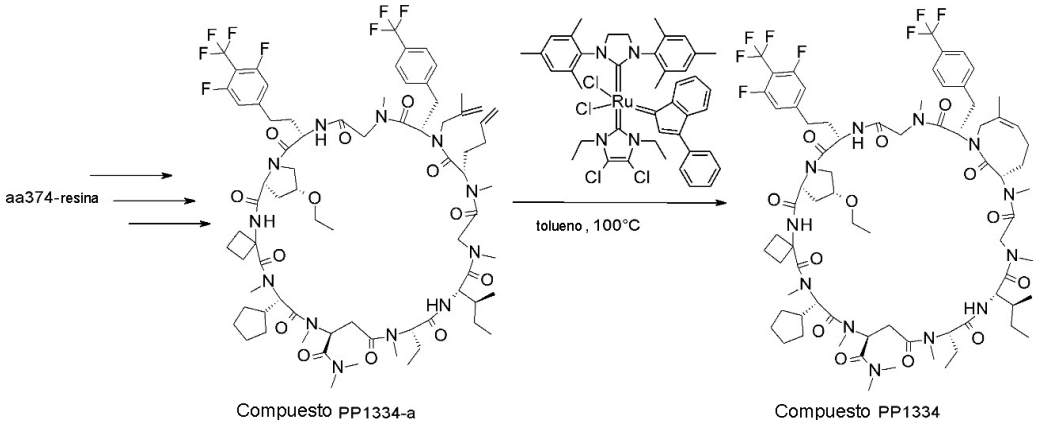
[1083]

Usando el compuesto aa375-resina como una materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP1333-a (55,1 mg, 34,1 μmol). Usando PP1333-a resultante, se obtuvo PP1333 (8,2 mg, 15 %) de la misma manera que la síntesis del Compuesto PP1332. Los datos de LC/MS se proporcionan en la Tabla 36.

[1084]

Síntesis del Compuesto PP1334

El compuesto PP1334 se sintetizó según el siguiente esquema.



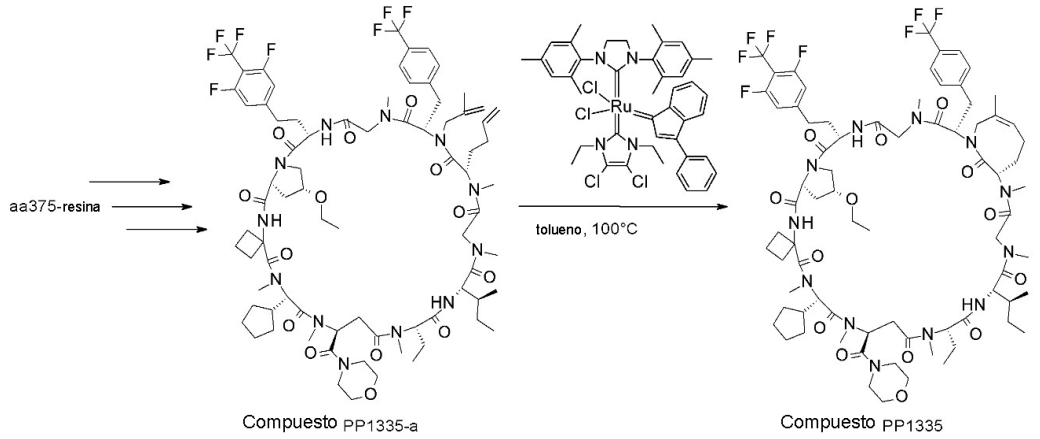
[1085]

Usando el compuesto aa374-resina como una materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP1334-a (76,1 mg, 49,1 μmol). Usando PP1334-a resultante, se obtuvo PP1334 (2,8 mg, 4 %) de la misma manera que la síntesis del Compuesto PP1332. Los datos de LC/MS se proporcionan en la Tabla 36.

[1086]

Síntesis del compuesto PP1335

El compuesto PP1335 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



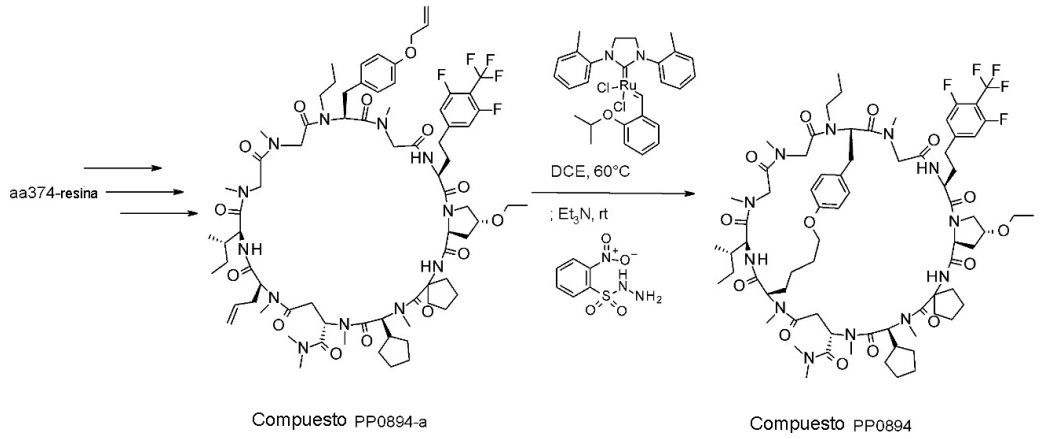
[1087]

Usando el compuesto aa375-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP1335-a (71,8 mg, 45,5 μmol). Usando PP1335-a resultante, se obtuvo PP1335 (2,5 mg, 4 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP1332. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1088]

Síntesis del compuesto PP0894

El compuesto PP0894 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



[1089]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0894-a (26,5 mg, 18 μmol).

LCMS (ESI) m/z = 1496 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,78 min (Condición analítica SQDAA50)

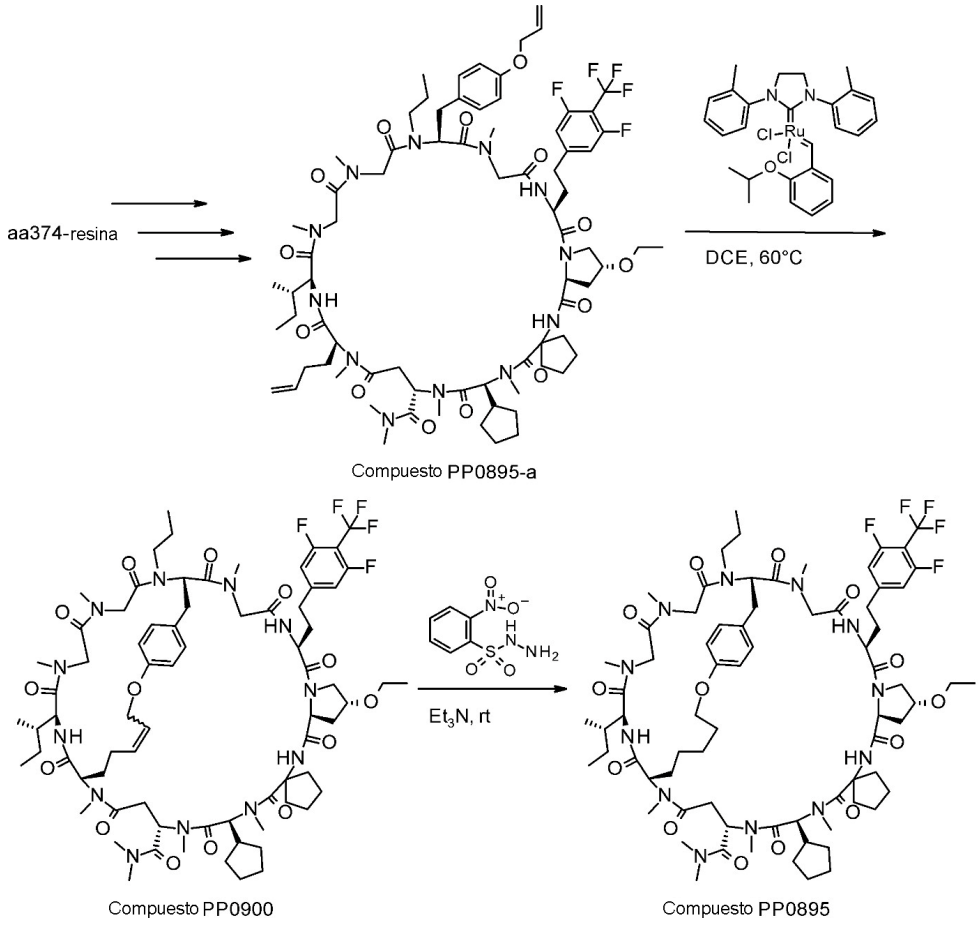
[1090]

El compuesto PP0894-a (26,5 m, 18 µmol) y un catalizador Stewart-Grubbs (5,0 mg, 8,76 µmol) se disolvieron en 1,2-diclorometano (0,58 ml), y la mezcla se agita a 60 °C durante 20 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregaron trietilamina (98 µl, 0,701 mmol) y 2-nitrobencenosulfonohidrazida (152 mg, 0,701 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Luego, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (metanol/50 mM de solución de acetato de amonio acuosa) para obtener PP0894 (4,5 mg, 17 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1091]

Síntesis de los compuestos PP0895 y PP0900

El compuesto PP0895 y PP0900 se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema.



[1092]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método de síntesis de péptidos básico descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0895-a. El compuesto resultante PP0895-a (26,5 mg, 18 µmol) y un catalizador Stewart-Grubbs (5,0 mg, 8,76 µmol) se disolvieron

en 1,2-dicloroestano (0,58 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 20 horas en una atmósfera de nitrógeno. Un tercio de la solución de reacción se recuperó y se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (metanol/50 mM de solución de acetato de amonio acuosa) para obtener PP0900 (2,1 mg, 8,1 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

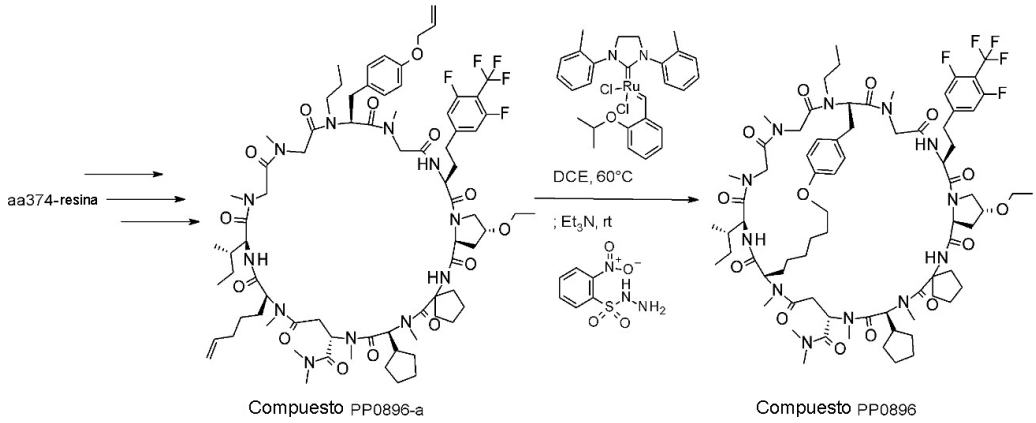
[1093]

Después de enfriar la reacción restante hasta temperatura ambiente, se agregaron trietilamina (98 µl, 0,701 mmol) y 2-nitrobencenosulfonohidrazida (152 mg, 0,701 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Luego, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (metanol/50 mM de solución de acetato de amonio acuosa) para obtener PP0895 (4,4 mg, 17 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1094]

Síntesis del compuesto PP0896

El compuesto PP0896 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



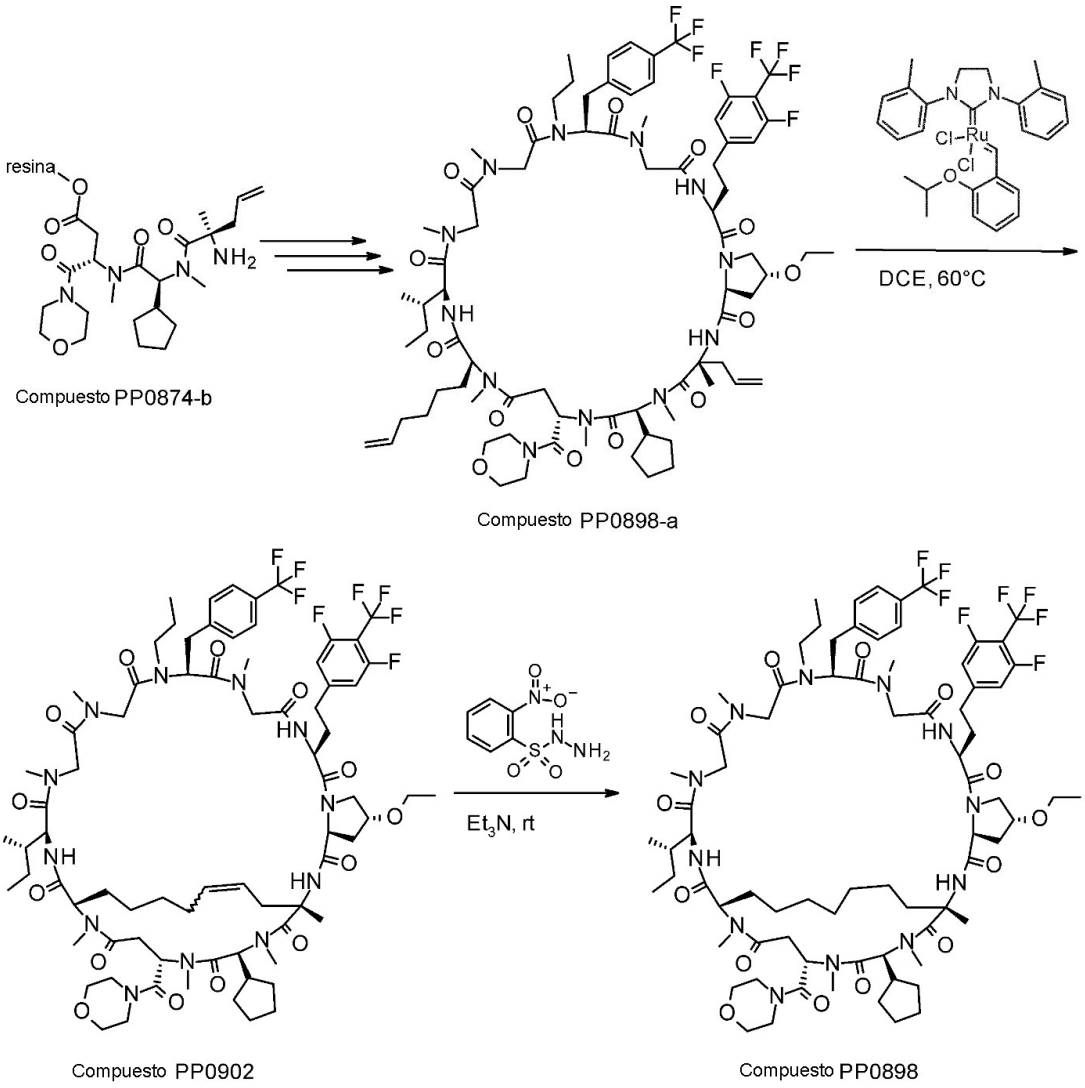
[1095]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0896-a. Usando el PP0896-a resultante se obtuvo PP0896 (4,5 mg, 17 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0894. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1096]

Síntesis de los compuestos PP0898 y PP0902

El compuesto PP0898 y PP0902 se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema.



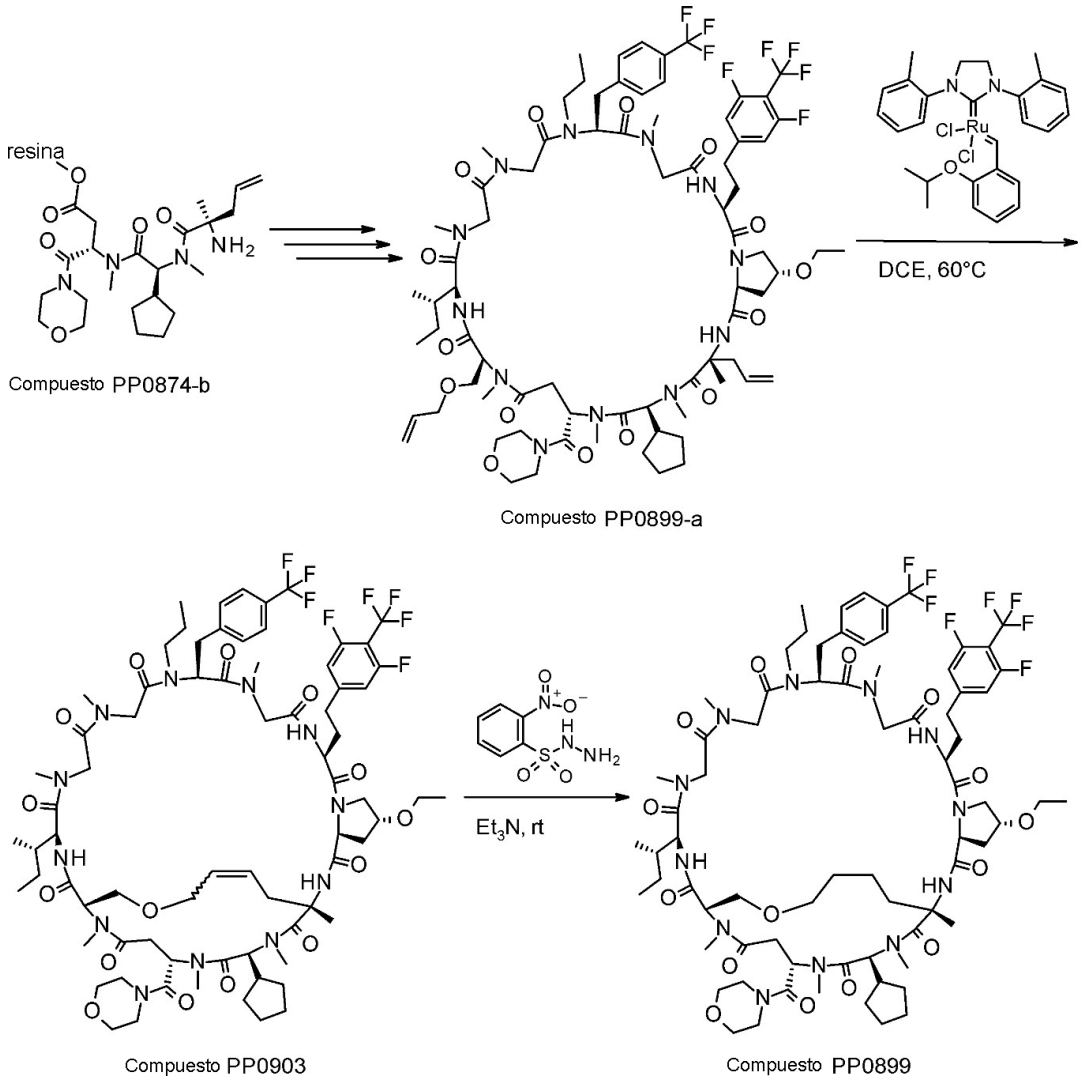
[1097]

Usando PP0874-b como materia prima, que fue un intermedio de síntesis del compuesto PP0874 sintetizado con el compuesto aa375, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0898-a. Usando PP0898-a resultante, se obtuvo PP0902 (1,1 mg, 4,2 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0900. Usando el compuesto PP0902, se obtuvo PP0898 (2,0 mg, 7,7 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0895. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1098]

Síntesis de los compuestos PP0899 y PP0903

El compuesto PP0899 y PP0903 se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema.



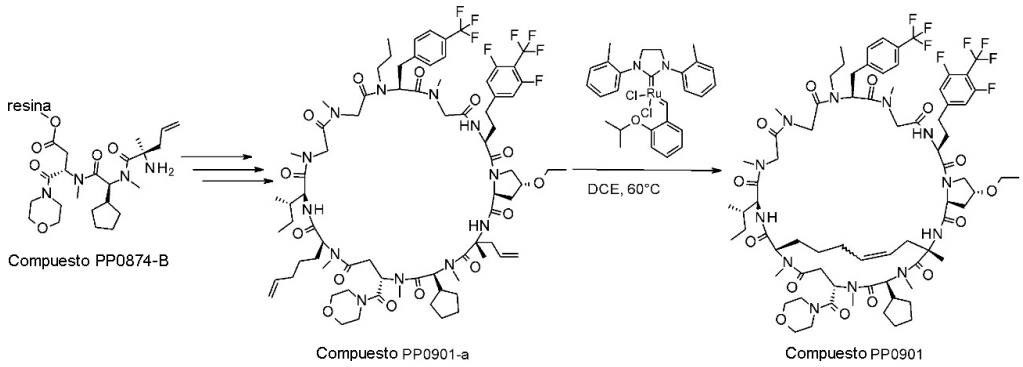
[1099]

Usando PP0874-b como materia prima, que fue un intermedio de síntesis del compuesto PP0874 sintetizado con el compuesto aa375, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0899-a. Usando PP0899-a resultante, se obtuvo PP0903 (1,1 mg, 4 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0900. Usando el compuesto PP0903, se obtuvo PP0899 (3,1 mg, 12 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0895. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1100]

Síntesis del compuesto PP0901

El compuesto PP0901 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



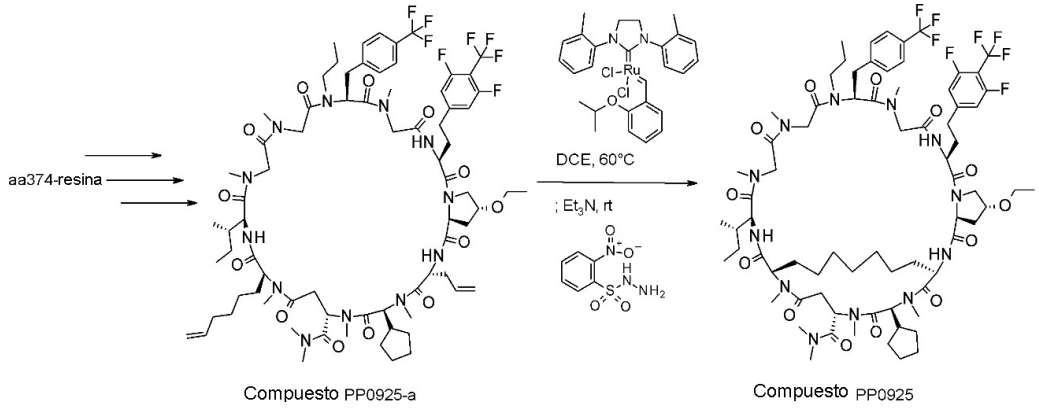
[1101]

Usando como materia prima el intermediario PP0874-b del compuesto PP0874 sintetizado con el compuesto aa375-resina, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0901-a. El compuesto PP0901- resultante (26,5 mg, 18 µmol) y un catalizador Steward-Grubbs (5,0 mg, 8,76 µmol) se disolvieron en 1,2-diclorometano (0,58 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 20 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (metanol/50 mM de solución de acetato de amonio acuosa) para obtener PP0901 (0,8 mg, 3 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1102]

Síntesis del compuesto PP0925

El compuesto PP0925 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



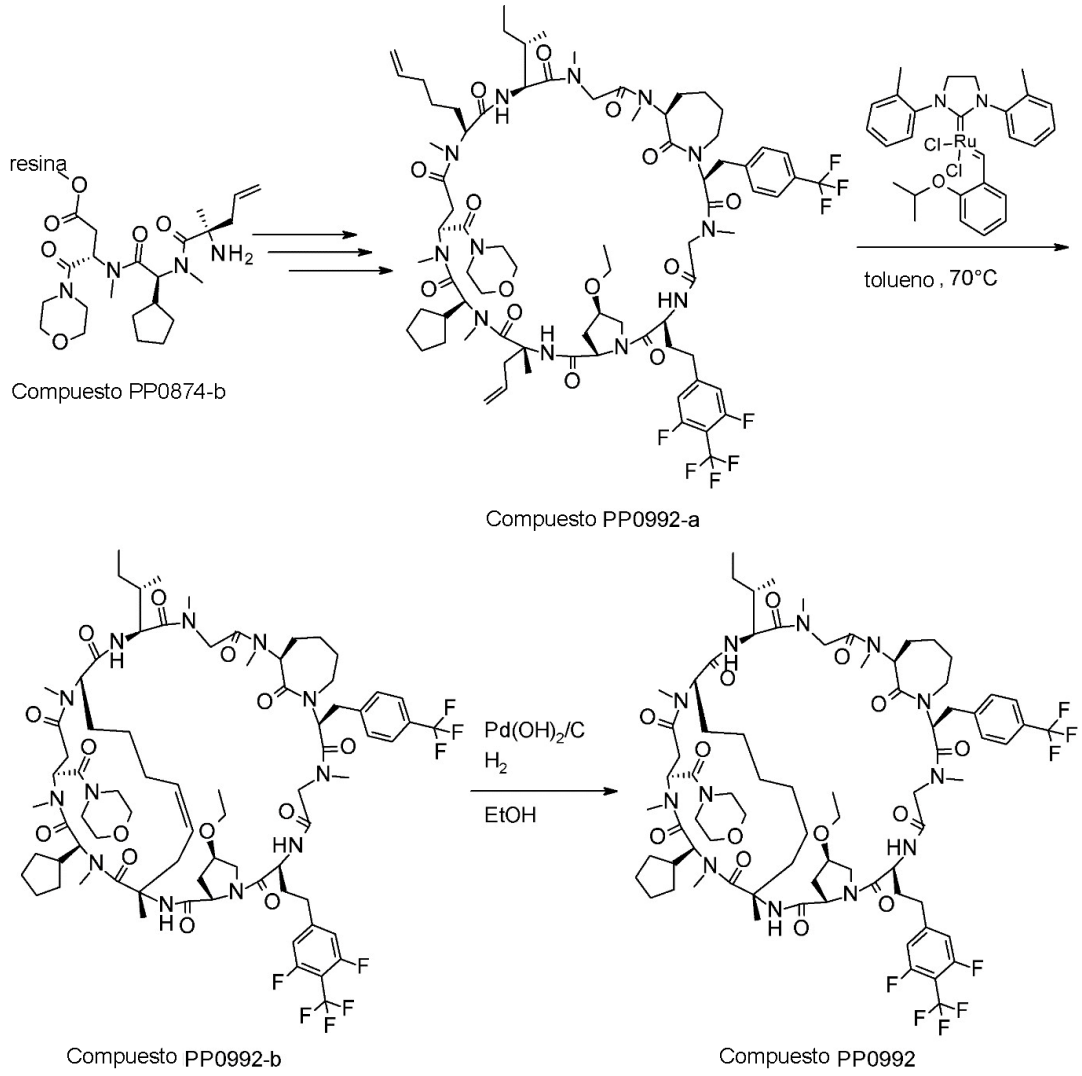
[1103]

Usando el compuesto aa374-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0925-a. Usando el PP0925-a resultante se obtuvo PP0925 (1,1 mg, 4 %) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0894. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1104]

Síntesis del compuesto PP0992

El compuesto PP0992 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



[1105]

Usando como materia prima el intermediario PP0874-b de síntesis soportado en resina del compuesto PP0874 sintetizado con el compuesto aa375-resina, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0992-a (10,07 mg, 6,33 µmol).

LCMS (ESI) m/z = 1590 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,85 min (Condición analítica SQDFA50 de largo)

[1106]

El compuesto PP0992-a (9,09 m, 5,72 µmol) y un catalizador Stewart-Grubbs (1,8 mg, 3,1 µmol) se disolvieron en tolueno (0,41 ml), y la mezcla se agita a 70 °C durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura

ambiente, el solvente se destiló a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (metanol/50 mM de solución de acetato de amonio acuosa) para obtener PP0992-b (3,5 mg, 36 %).

LCMS (ESI) m/z = 1562 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,95 min (Condición analítica SQDFA05)

[1107]

El compuesto PP0992-b (3,5 mg, 2,24 μmol) se disolvió en etanol (1,5 ml), se agregó hidróxido de paladio sobre carbono (20 % en peso, 10 mg, 0,028 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. Posteriormente, la solución de reacción se filtró mediante Celite, Celite se lavó con etanol, y luego el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (metanol/50 mM de solución de acetato de amonio acuosa) para obtener PP0992 (1,3 mg, 26 %).

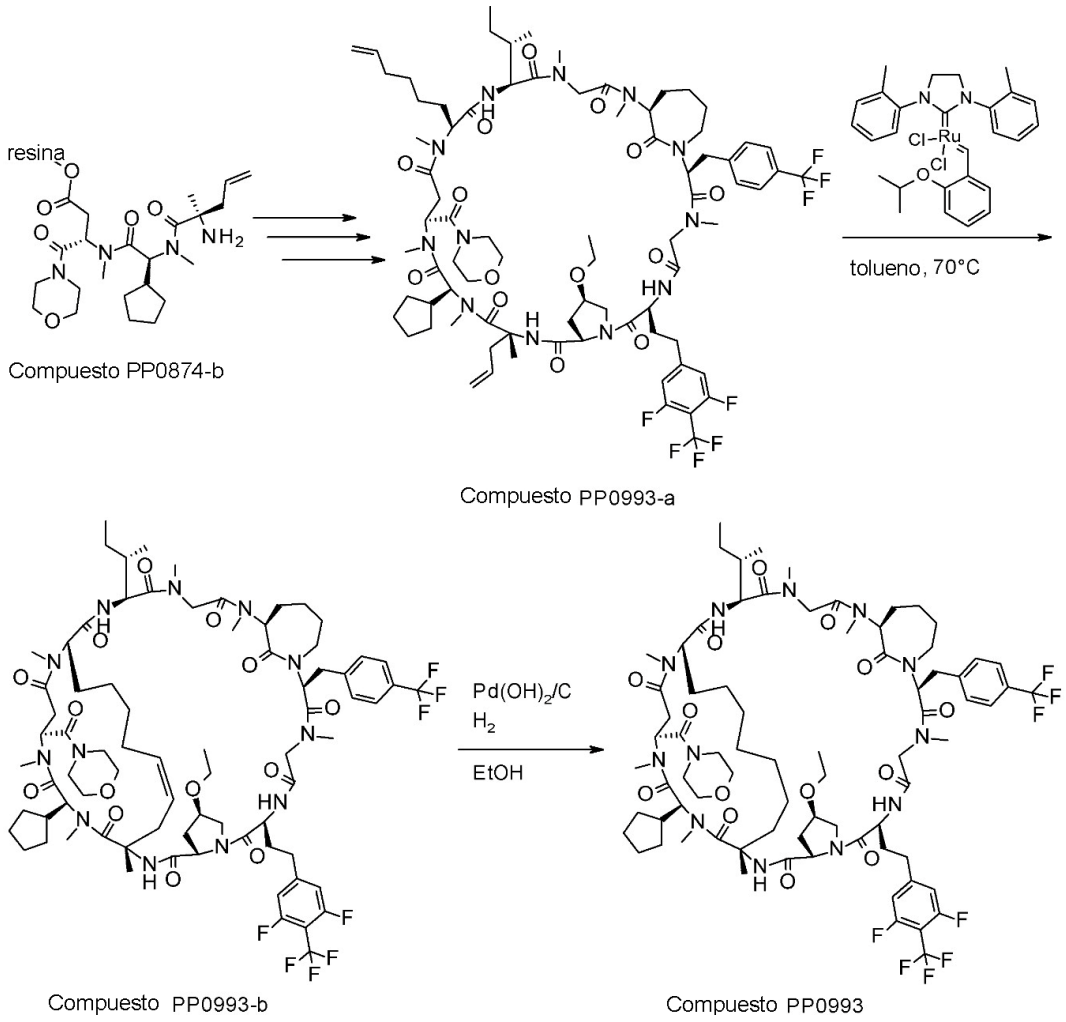
LCMS (ESI) m/z = 1564 (M + H)+

Tiempo de retención: 1,22 min (Condición analítica SQDFA50 de largo)

[1108]

Síntesis del compuesto PP0993

El compuesto PP0993 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



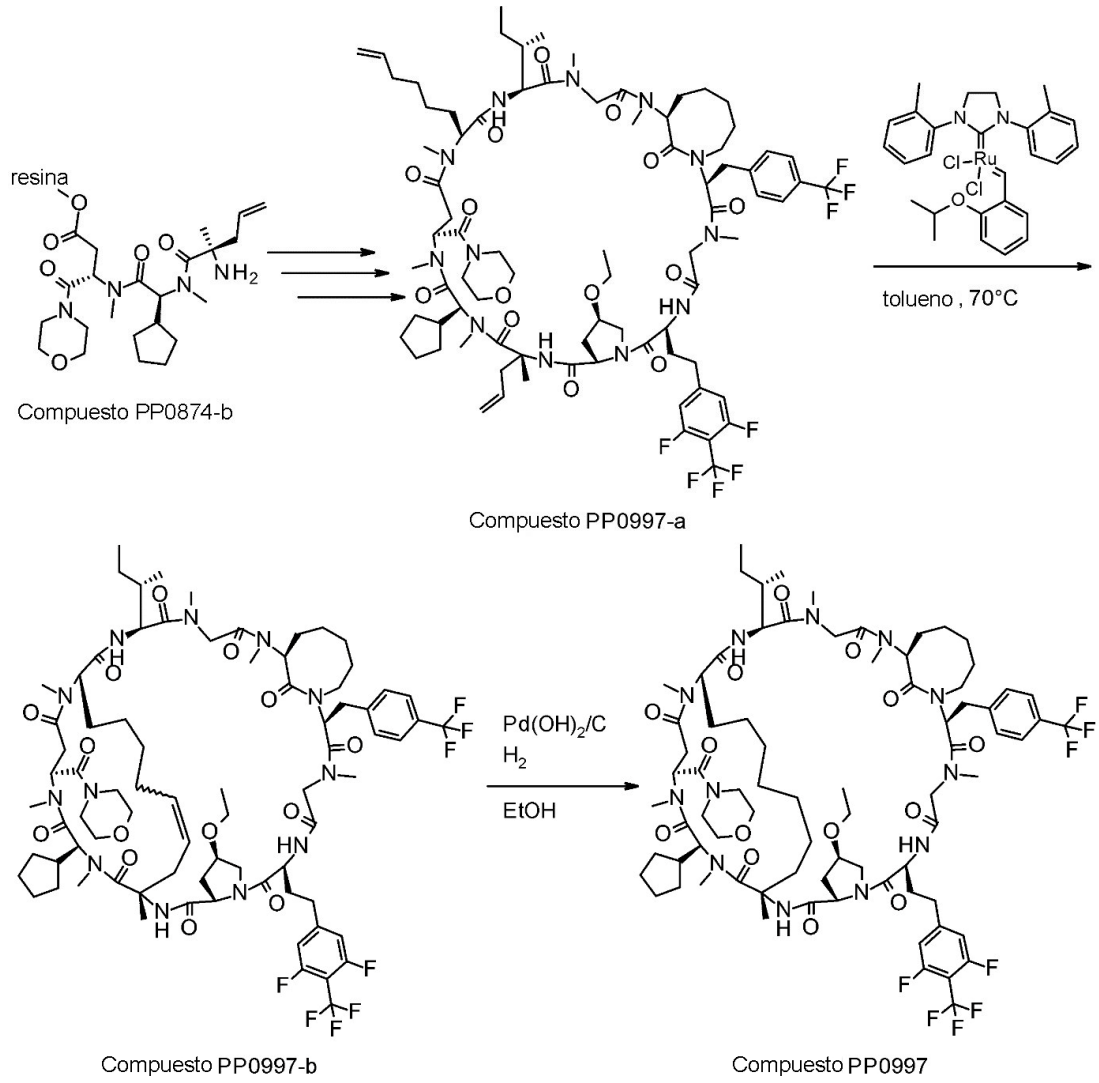
[1109]

Usando como materia prima el intermediario PP0874-b de síntesis soportado en resina del compuesto PP0874 sintetizado con el compuesto aa375-resina, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0993-a (10,6 mg). Usando PP0993-a, se obtuvo PP0993-b de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0992-b y a continuación, se obtuvo PP0993 (1,79 mg, 18 %, 2 etapas) de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0992. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1110]

Síntesis del compuesto PP0997

El compuesto PP0997 se sintetizó de acuerdo con el siguiente esquema.



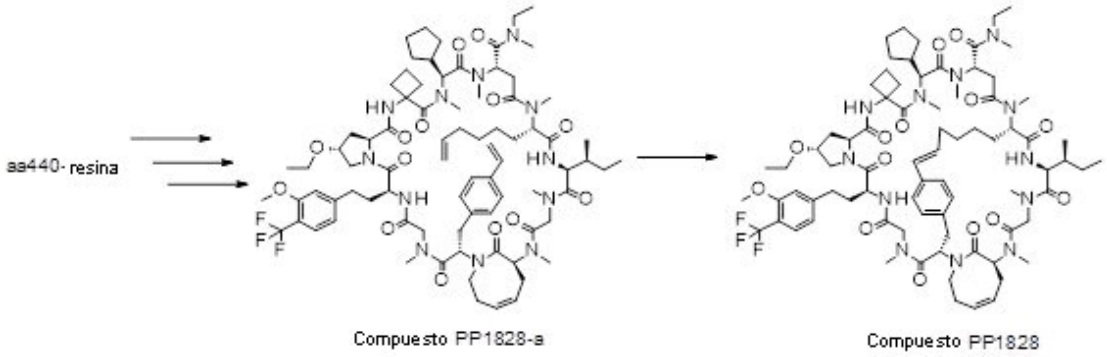
[1111]

Usando como materia prima el intermediario PP0874-b de síntesis soportado en resina del compuesto PP0874 sintetizado con el compuesto aa375-resina, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0997-a (9,5 mg). Usando el PP0997-a resultante, se obtuvo el PP0997-b de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0992-b. Una mitad de este se hizo reaccionar de la misma manera que el compuesto PP0992, la otra mitad se hizo reaccionar con 10 % de paladio sobre carbono en lugar del hidróxido de paladio, y los compuestos resultantes se combinaron para obtener PP0997 (1,56 mg, 31 %, en 2 etapas). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1112]

Síntesis del compuesto PP1828

La síntesis de PP1828 se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente esquema.



[1113]

Usando el compuesto aa440-resina (Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-MeNEt) como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método de síntesis de péptidos básico descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP1828-a. El compuesto PP1828-a (10,9 mg, 7,28 μmol), 1,4-benzoquinona (3,6 mg, 33 μmol), y un catalizador Stewart-Grubbs (3,2 mg, 5,6 μmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (2,0 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución de reacción se purificó mediante HPLC de fase inversa (metanol/50 mM de solución de acetato de amonio acuosa) para obtener PP1828 (3,08 mg, 5,9 %).

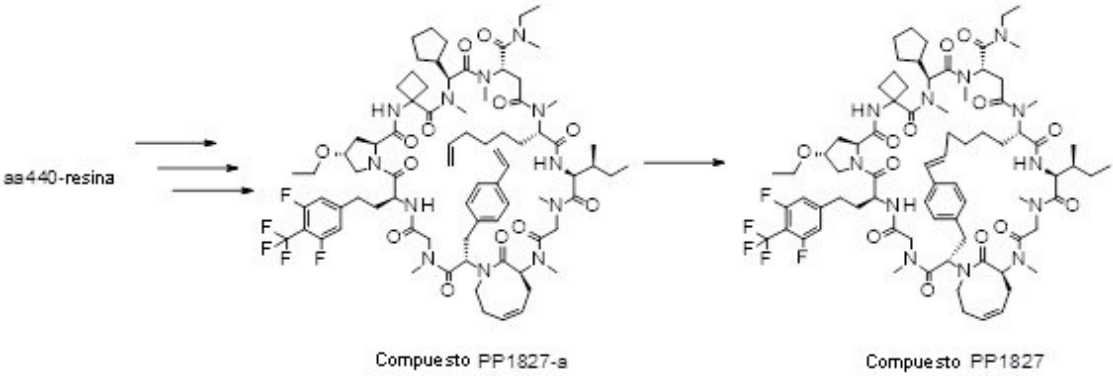
LCMS (ESI) m/z = 1498 (M + H)+

Tiempo de retención: 3,09 min (Condición analítica SQDFA05 de largo)

[1114]

Síntesis del compuesto PP1827

La síntesis de PP1827 se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente esquema.



[1115]

Usando el compuesto aa440-resina (Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-MeNEt) como materia prima, la síntesis de péptidos se llevó a cabo mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP1827-a. El compuesto resultante se dividió en 3 envases y se sometió a

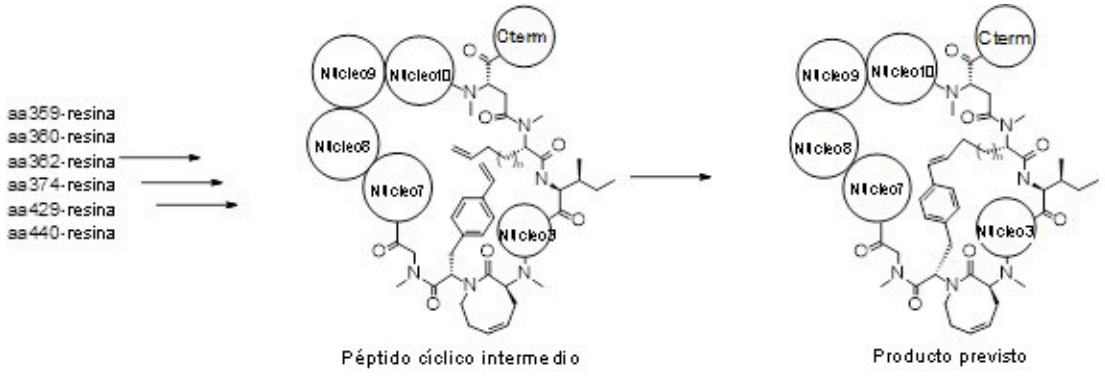
los siguientes experimentos. El compuesto PP1827-a (2,6 m, 1,7 µmol), 1,4-benzoquinona (1,1, mg, 10,2 µmol) y un catalizador Stewart-Grubbs (1,0 mg, 1,7 µmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (0,66 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta temperatura ambiente. De manera similar, una solución de reacción en su totalidad obtenida al agitarse el compuesto PP1827-a (2,7 mg), el catalizador Steward-Grubbs (1,0 mg, 1,7 µmol) y 1,4-dioxano (0,66 ml) que son diferentes de 1,4-benzoquinona a 80 °C durante 2 horas y la totalidad de una solución de reacción obtenida al agitarse PP1827-a (1,6 mg), un catalizador Hoveyda-Grubbs de primera generación (1,0 mg, 1,7 µmol), y 1,4-dioxano (0,66 ml) a 80 °C durante 2 horas se mezclaron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (metanol/50 mM de solución de acetato de amonio acuosa) para obtener PP1827 (2,1 mg, 3,9 %).

LCMS (ESI) m/z = 1504 (M + H)+

Tiempo de retención: 3,17 min (Condición analítica SQDFA05 de largo)

[1116]

Usando cualquiera de los compuestos aa359-resina, aa360-resina, aa362-resina, aa374-resina, aa429-resina y aa440-resina como materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener un péptido cíclico como un intermediario. Usando el péptido intermedio resultante, los compuestos que se muestran en la tabla 29-2 se produjeron de la misma manera que la síntesis del compuesto PP1828 al hacer reaccionar la porción de la cadena lateral de cualquier MeAlgly, MeAhxe(2), MeAhpe(2), MeAocte(2) y MeAnone(2) con la porción estireno de ButenilFe(4-CH=CH2). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa (metanol/50 mM de solución de acetato de amonio acuosa o acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1 %/agua destilada que contenía ácido fórmico al 0,1 %). El rendimiento (cantidad/porcentaje) se proporciona en la tabla 29-3. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.



[Tabla 29-2]

ID	núcleo 1	núcleo 2	núcleo 3	núcleo 4	núcleo 5	núcleo 6	núcleo 7	núcleo 8	núcleo 9	núcleo 10	núcleo 11	Cterm
PP1829	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP1830	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP1831	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP1832	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP1833	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP1834	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP1835	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP1827	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP1828	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2573	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
PP2574	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP2575	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-	MeGly	Hph(4-CF3-	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2

					CH=CH2)		35-F2)					
PP2576	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro
PP2577	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2578	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
PP2579	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP2580	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP2581	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro
PP2583	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP2585	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP2586	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP2588	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP2589	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP2590	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip

					CH=CH2)							
PP2591	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro
PP2592	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2593	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP2594	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(iPr)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP2595	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(iPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2596	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(iPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP2597	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
PP2598	MeAhxe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2600	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Pro	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP2601	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Pro	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2602	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Pro	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP2603	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-	MeGly	Hph(34-Cl2)	Pro	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2

					CH=CH2)							
PP2604	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Pro	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro
PP2605	MeAocte(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP2952	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip
PP2953	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip
PP2954	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
PP2955	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP2956	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip
PP2957	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro
PP2958	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
PP2959	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP3039	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip
PP3040	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro

					CH=CH2)							
PP3041	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	Butenyl Phe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP3042	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	Butenyl Phe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip
PP3043	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	Butenyl Phe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro
PP3044	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	Butenyl Phe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP3045	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	Butenyl Phe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP3046	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	Butenyl Phe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip
PP3047	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	Butenyl Phe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro
PP3048	MeAnone(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	Butenyl Phe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP3049	MeAnone(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	Butenyl Phe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP3050	MeAnone(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	Butenyl Phe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP3051	MeAnone(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	Butenyl Phe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip
PP3052	MeAnone(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	Butenyl Phe(4-	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro

					CH=CH2)							
PP3053	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(cBu)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP3054	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(cPent)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP3055	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Pro	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip
PP3056	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP3057	MeAnone(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3058	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(cBu)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP3059	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	MecVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3060	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	MecVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3061	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	MecVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3062	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	MecVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2

[Tabla 29-3]

ID	rendimiento (mg)	rendimiento (%)
PP1829	2,52	4,7

PP1830	2,28	4,3
PP1831	3,09	4,4
PP1832	3,98	5,7
PP1833	3,35	6,4
PP1834	3,23	6,2
PP1835	3,14	5,9
PP1827	2,05	3,9
PP1828	3,08	5,9
PP2573	3,02	22,8
PP2574	3,58	21,1
PP2575	2,56	15,7
PP2576	2,59	16,4
PP2577	4,75	22,3
PP2578	2,28	24,3
PP2579	2,53	27,1
PP2580	2,52	21,9
PP2581	2,73	19,3
PP2583	4,13	23,8
PP2585	4,08	25,8
PP2586	4,11	28,6
PP2588	4,19	27,0
PP2589	4,29	29,0
PP2590	4,31	27,2
PP2591	5,01	27,5
PP2592	4,22	19,0
PP2593	3,09	20,0
PP2594	2,54	19,9
PP2595	4,04	21,0
PP2596	3,5	22,6
PP2597	3,97	29,8
PP2598	0,34	1,4
PP2600	2,37	15,6
PP2601	4,56	18,8
PP2602	3,8	19,6

PP2603	2,53	17,9
PP2604	3,15	16,3
PP2605	4,19	22,2
PP2952	6,42	31,1
PP2953	3,93	21,0
PP2954	9,73	43,1
PP2955	6,03	34,1
PP2956	7,18	40,6
PP2957	7,05	31,2
PP2958	8,50	45,6
PP2959	5,12	34,8
PP3039	3,32	21,3
PP3040	7,15	37,1
PP3041	4,79	16,4
PP3042	2,94	13,6
PP3043	3,39	14,2
PP3044	4,32	21,3
PP3045	4,16	24,4
PP3046	5,42	33,0
PP3047	6,08	27,7
PP3048	2,17	10,6
PP3049	5,46	19,9
PP3050	2,02	12,3
PP3051	3,63	20,9
PP3052	3,14	14,6
PP3053	8,21	27,7
PP3054	8,66	26,6
PP3055	3,91	20,4
PP3056	4,48	15,6
PP3057	4,44	14,7
PP3058	8,67	27,3
PP3059	5,34	41,3
PP3060	4,82	44,4
PP3061	6,7	48,5

PP3062	9,35	36,8

[1117]

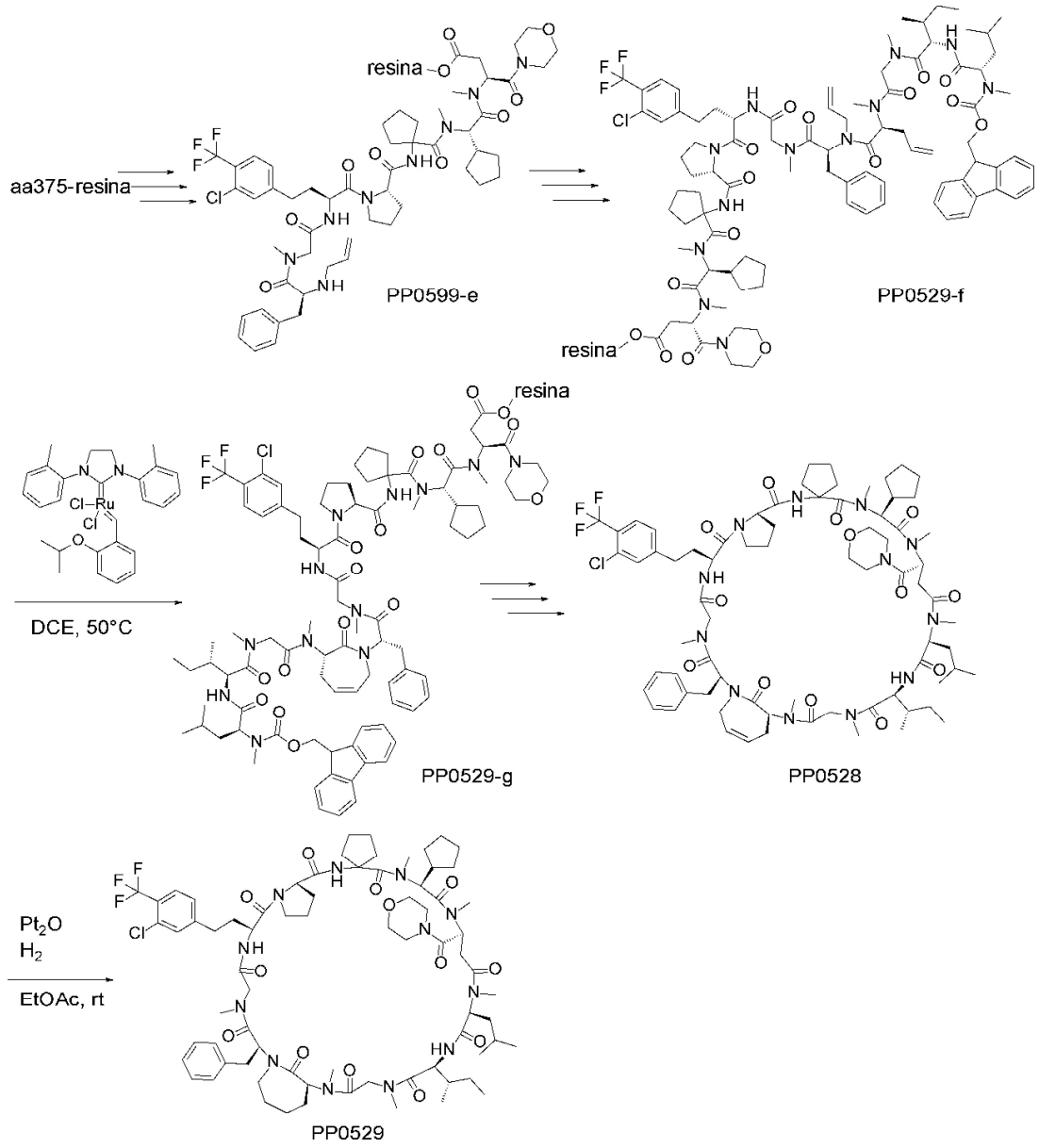
Respecto de los enlaces dobles contenidos en el anillo entrecruzado de R_1 a R_5 en PP1827, PP2583, PP2952, PP2954, PP2957, PP2958, PP3040, PP3046, PP3047, PP3049, PP3053, PP3054, PP3056, PP3057, PP3058, PP3059, PP3060, PP3061, y PP3062, la constante de acoplamiento entre los protones enlazados a los átomos de carbono respectivos en los enlaces dobles se observó de 15,0 Hz a 16,4 Hz, y, por lo tanto, se identificó que todos los enlaces dobles tenían una estructura E. Además, respecto de PP1828, PP1829, PP1830, PP1831, PP1832, PP1833, PP1834, PP1835, PP2573, PP2574, PP2575, PP2576, PP2577, PP2578, PP2579, PP2580, PP2581, PP2586, PP2588, PP2589, PP2590, PP2591, PP2592, PP2593, PP2594, PP2595, PP2596, PP2597, PP2598, PP2600, PP2601, PP2602, PP2603, PP2604, PP2605, PP2953, PP2955, PP2956, PP2959, PP3039, PP3044, PP3045, PP3048, PP3050, PP3051, PP3052, y PP3055, que tienen una estructura de anillo similar, se infiere que los enlaces dobles tienen una estructura E.

[1118]

1-6-6. Síntesis de péptidos por medio de N-alquilación mediante la reacción de Mitsunobu sobre la metátesis de resina y olefina sobre la resina

Síntesis de los compuestos PP0528 y PP0529

Los compuestos PP0528 y PP0529 se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema.



[1119]

Usando el intermedio de síntesis PP0599-e, como una materia prima, del compuesto PP0599 sintetizado usando el compuesto aa375-resina, la elongación peptídica se llevó a cabo de acuerdo con la vía básica para obtener PP0529-f soportado en resina.

[1120]

El compuesto PP0529-f-resina (100 mg, 0,45 mmol/g, 0,045 mmol) y DCM se agregaron a un recipiente de reacción equipado con filtro para que la resina se hinche, DCM se elimine y a continuación, la resina se lave 4 veces con DCE. Una solución DCE (1,5 ml) de un catalizador Steward-Grubbs (5,13 mg, 0,009 mmol) se agregó a este y la mezcla se agitó a 50 °C durante 21 horas. A continuación, se eliminó la solución de reacción y la resina se lavó 4 veces con DCE y a continuación, se lavó 4 veces con DCM para

obtener el compuesto PP0529-g soportado en resina. La escisión de la resina se llevó a cabo con TFE/DCM (1/1) al utilizar una pequeña cantidad del compuesto PP0529-g soportado en resina y la estructura se verificó mediante LC/MS.

LCMS (ESI) m/z = 1702 (M + H)+

Tiempo de retención: 3,74 min (Condición analítica SQDFA50_2)

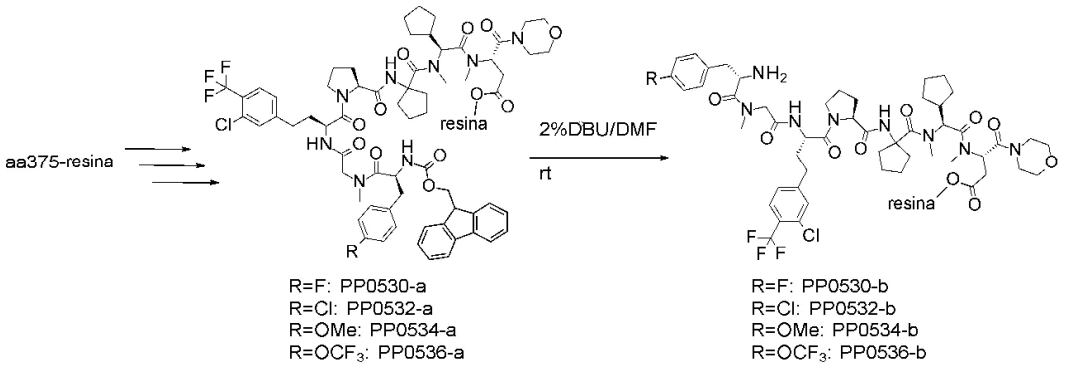
[1121]

Los pasos posteriores de la escisión de la resina, la ciclación y la purificación se llevaron a cabo de acuerdo con la vía básica para obtener el compuesto PP0528 (6,9 mg). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36. Además, un compuesto PP0528 sintetizado de forma separada (132 mg, 0,09 mmol) en una etapa del producto bruto se disolvió en acetato de etilo (1 ml), se agregó óxido de platino (IV) (10,2 mg, 0,045 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se agregó óxido de platino(IV) (5,1 mg, 0,0225 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas más, luego se filtró el óxido de platino(IV) y el solvente se destiló a presión reducida. Esto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (metanol/10 mM de solución de acetato de amonio acuosa) para obtener PP0529 (9,8 mg). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1122]

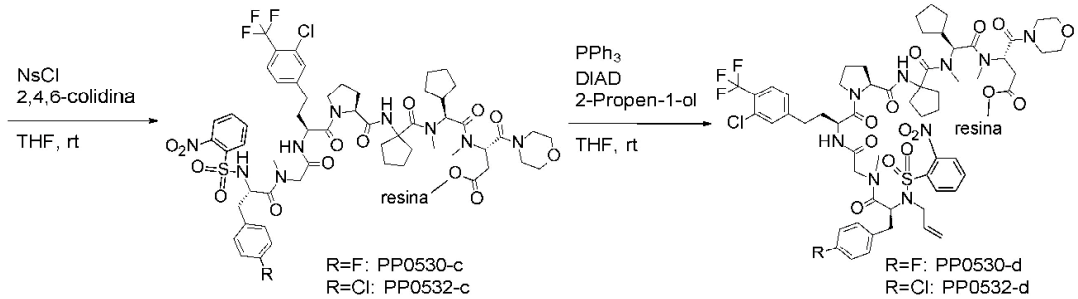
Síntesis de los compuestos del PP0530 al PP0537

Los compuestos PP0530 a PP0537 se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema.



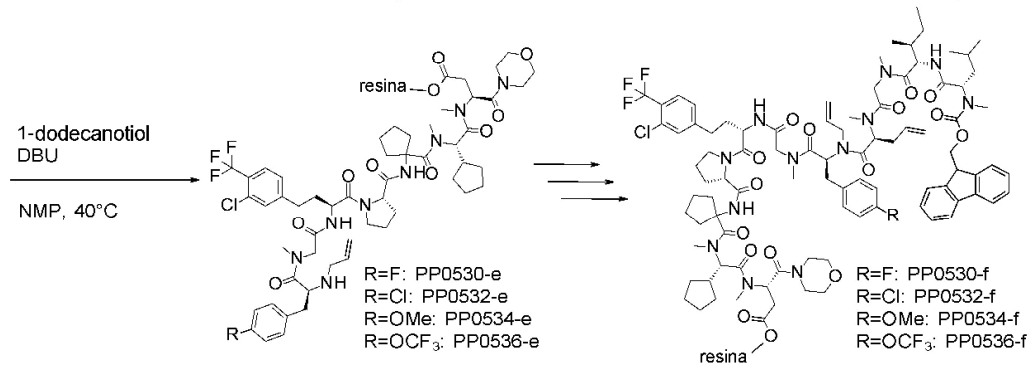
R=F: PP0530-a
R=Cl: PP0532-a
R=OMe: PP0534-a
R=OCF_3: PP0536-a

R=F: PP0530-b
R=Cl: PP0532-b
R=OMe: PP0534-b
R=OCF_3: PP0536-b



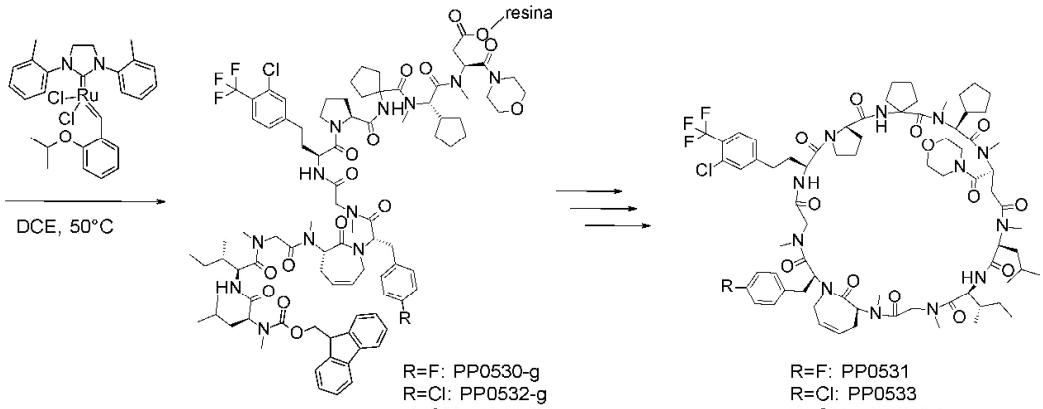
R=F: PP0530-c
R=Cl: PP0532-c
R=OMe: PP0534-c
R=OCF_3: PP0536-c

R=F: PP0530-d
R=Cl: PP0532-d
R=OMe: PP0534-d
R=OCF_3: PP0536-d



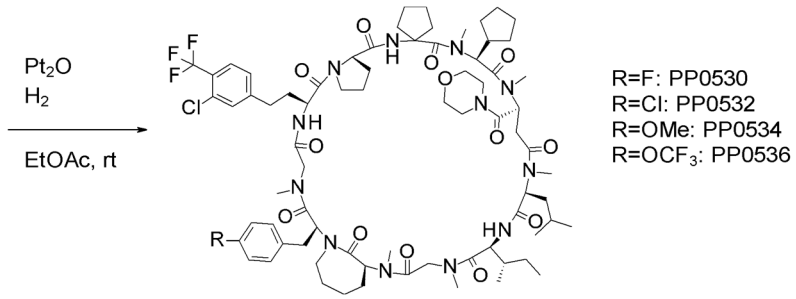
R=F: PP0530-e
R=Cl: PP0532-e
R=OMe: PP0534-e
R=OCF_3: PP0536-e

R=F: PP0530-f
R=Cl: PP0532-f
R=OMe: PP0534-f
R=OCF_3: PP0536-f



R=F: PP0530-g
R=Cl: PP0532-g
R=OMe: PP0534-g
R=OCF_3: PP0536-g

R=F: PP0531
R=Cl: PP0533
R=OMe: PP0535
R=OCF_3: PP0537



[1123]

Al usar el compuesto aa375-resina como una materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0530-a, el compuesto PP0532-a, el compuesto PP0534-a y el compuesto PP0536-a soportados en resina.

[1124]

Después de obtener el compuesto PP0530-b, el compuesto PP0532-b, el compuesto PP0534-b y el compuesto PP0536-b soportados en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-b, se obtuvieron el compuesto PP0530-c, el compuesto PP0532-c, el compuesto PP0534-c y el compuesto PP0536-c soportados en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-c usando THF en lugar de NMP como un solvente de reacción. Después de obtener el compuesto PP0530-d, el compuesto PP0532-d, el compuesto PP0534-d y el compuesto PP0536-d soportados en resina de la misma manera que el compuesto PP0524-d, al hacer reaccionar 2-propen-1-ol en lugar de 3-fluoropropan-1-ol, se obtuvieron el compuesto PP0530-e, el compuesto PP0532-e, el compuesto PP0534-e y el compuesto PP0536-e soportados en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-e. La elongación peptídica posterior se realizó de acuerdo con la vía básica para obtener el compuesto PP0530-f, el compuesto PP0532-f, el compuesto PP0534-f y el compuesto PP0536-f soportados en resina. De la misma manera que el compuesto PP0529-g, se obtuvieron el compuesto PP0530-g, el compuesto PP0532-g, el compuesto PP0534-g y el compuesto PP0536-g soportados en resina.

[1125]

Los pasos posteriores de la escisión de la resina, la ciclación y la purificación se llevaron a cabo de acuerdo con la vía básica para obtener el compuesto PP0531, el compuesto PP0533, el compuesto PP0535 y el compuesto PP0537. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36. Además, usando el compuesto PP0531, el compuesto PP0533, el compuesto PP0535 y el compuesto PP0537 sintetizados de manera separada y que se encontraban en una etapa del producto bruto, se obtuvieron el

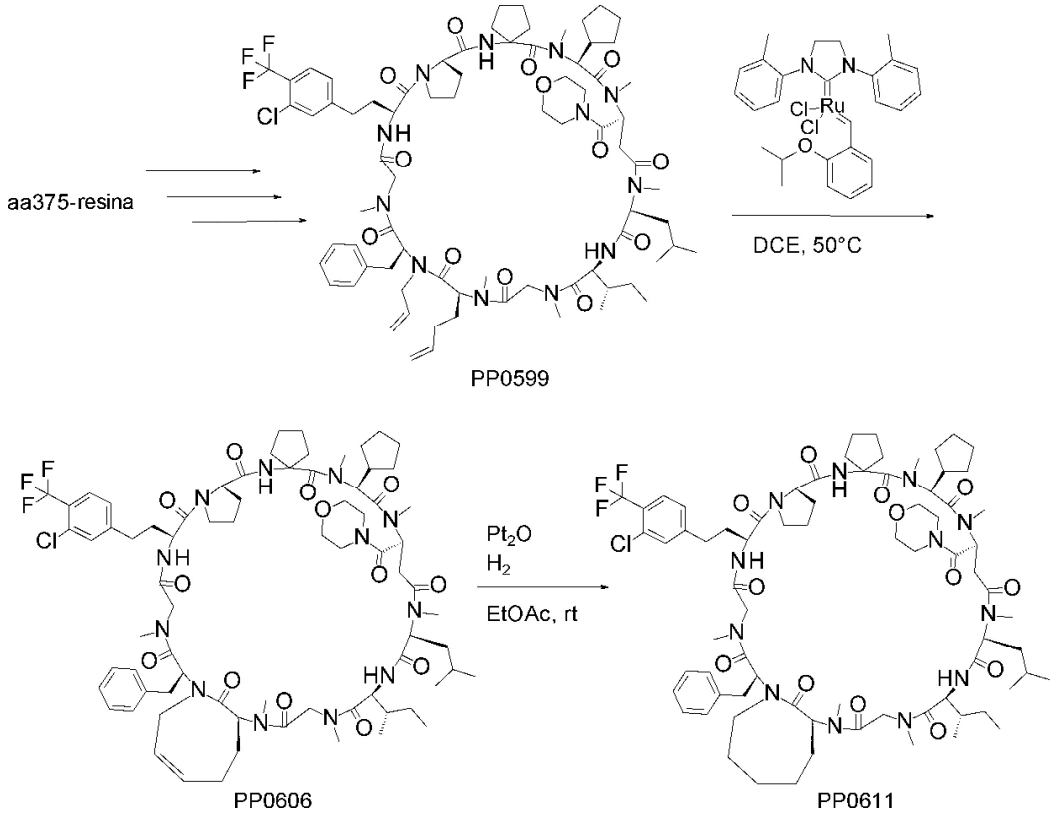
compuesto PP0530, el compuesto PP0532, el compuesto PP0534 y el compuesto PP0536 de la misma manera que el compuesto PP0529. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1126]

1-6-7. Síntesis de péptidos por medio de N-alquilación mediante la reacción de Mitsunobu sobre la reacción de metátesis de resina y olefina

Síntesis de los compuestos PP0606 y PP061

Los compuestos PP0606 y PP0611 se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema.



[1127]

El PP0599 (25 mg, 0,017 mmol) obtenido usando el compuesto aa375-resina como una materia prima y un catalizador Stewart-Grubbs (2,4 mg, 0,0042 mmol) se disolvieron en DCE (1,5 ml), y después de una operación de desgasificación, la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó un catalizador Steward-Grubbs (2,4 mg, 0,0042 mmol) y después de una operación de desgasificación, la mezcla se agitó durante más de 20 horas a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno y a continuación, el solvente se destiló a presión reducida.

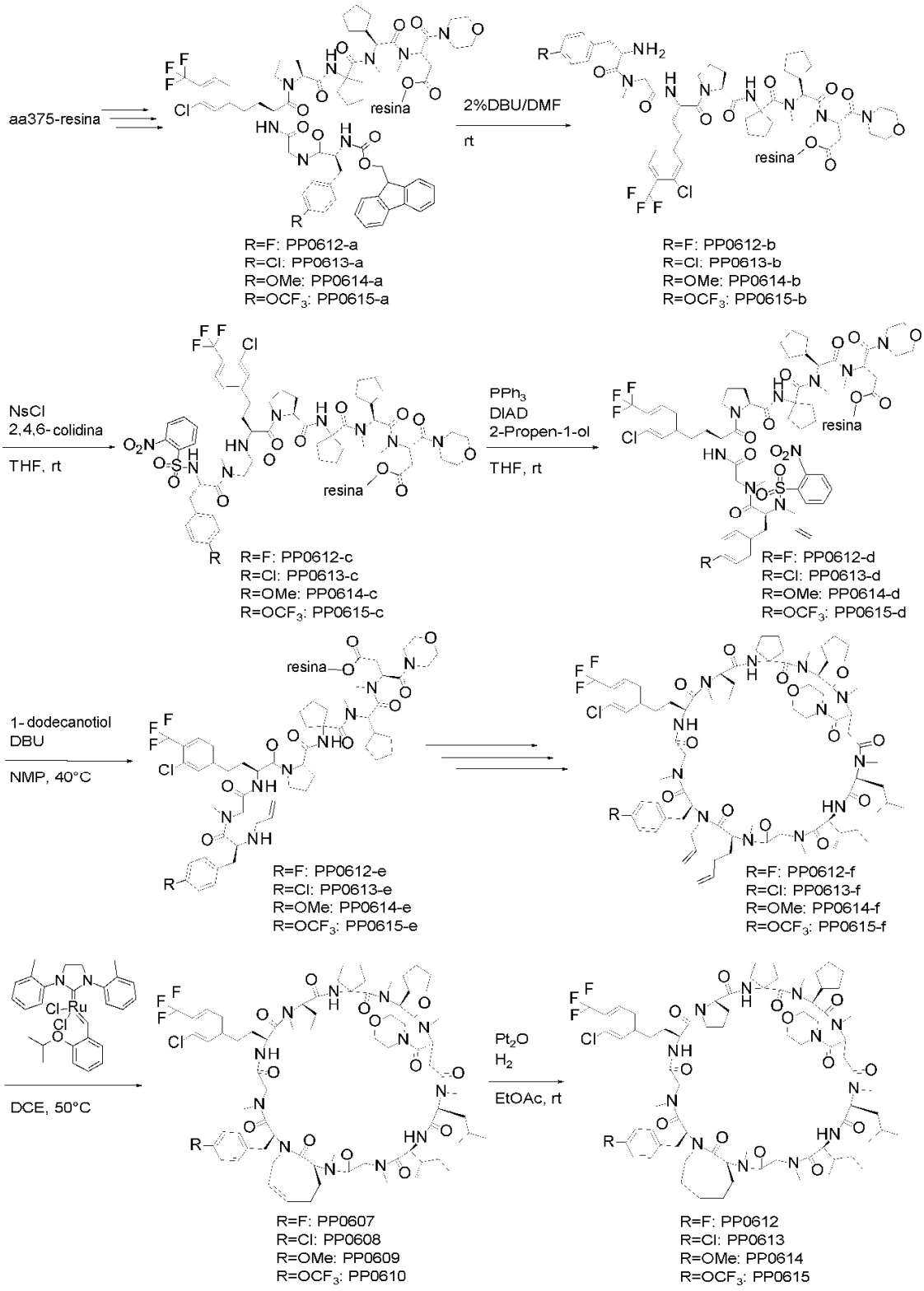
Este se purificó mediante cromatografía de fase inversa (0,1 % de acetonitrilo que contiene ácido fórmico/0,1 % de agua destilada que contiene ácido fórmico) para

obtener el compuesto PP0606 (4,1 mg, 17 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36. El compuesto PP0606 (3,6 mg, 0,0024 mmol) se disolvió en acetato de etilo (1 ml), se agregó óxido de platino (IV) (0,28 mg, 0,0012 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró óxido de platino(IV) y el solvente se destiló a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (0,1 % de acetonitrilo que contiene ácido fórmico/0,1 % de agua destilada que contiene ácido fórmico) para obtener el compuesto PP0611 (1,9 mg, 53 %). Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1128]

Síntesis de los compuestos PP0607 a 0610 y de PP0612 a 0615

Los compuestos PP0607 a 0610 y de PP0612 a 0615 se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema.



[1129]

Al usar el compuesto aa375-resina como una materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes

ejemplos para obtener el compuesto PP0612-a, el compuesto PP0613-a, el compuesto PP0614-a y el compuesto PP0615-a soportados en resina.

[1130]

Después de obtener el compuesto PP0612-b, el compuesto PP0613-b, el compuesto PP0614-b y el compuesto PP0615-b soportados en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-b, se obtuvieron el compuesto PP0612-c, el compuesto PP0613-c, el compuesto PP0614-c y el compuesto PP0615-c soportados en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-c usando THF en lugar de NMP como un solvente de reacción. Después de que el compuesto PP0612-d, el compuesto PP0613-d, el compuesto PP0614-d y el compuesto PP0615-d soportados en resina se obtuvieran de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0524-d haciendo reaccionar 2-propen-1-ol en lugar de 3-fluoropropan-1-ol, el compuesto PP0612-e, el compuesto PP0613-e, el compuesto PP0614-e y el compuesto PP0615-e soportados en resina se obtuvieron de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-e. Los pasos posteriores de la elongación peptídica, la escisión de la resina, la ciclación y purificación se llevaron a cabo de acuerdo con la vía básica para obtener el compuesto PP0612-f, el compuesto PP0613-f, el compuesto PP0614-f y el compuesto PP0615-f. El compuesto PP0607, el compuesto PP0608, el compuesto PP0609 y el compuesto PP0610 se obtuvieron de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0606. Los rendimientos en cantidad y los rendimientos en porcentaje se dan a conocer en la tabla 30. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1131]

[Tabla 30]

Materia prima	Producto previsto	R	Rendimiento	Rendimiento
Compuesto 0612-f	Compuesto 0607	F	6,9 mg	28 %
Compuesto 0613-f	Compuesto 0608	Cl	7,2 mg	29 %
Compuesto 0614-f	Compuesto 0609	OMe	6,9 mg	28 %
Compuesto 0615-f	Compuesto 0610	OCF_3	5,3 mg	20 %

[1132]

Además, el compuesto PP0612, el compuesto PP0613, el compuesto PP0614 y el compuesto PP0615 se obtuvieron de la misma manera que la síntesis del Compuesto PP0611. Los rendimientos en cantidad y los rendimientos en porcentaje se dan a conocer en la tabla 31. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1133]

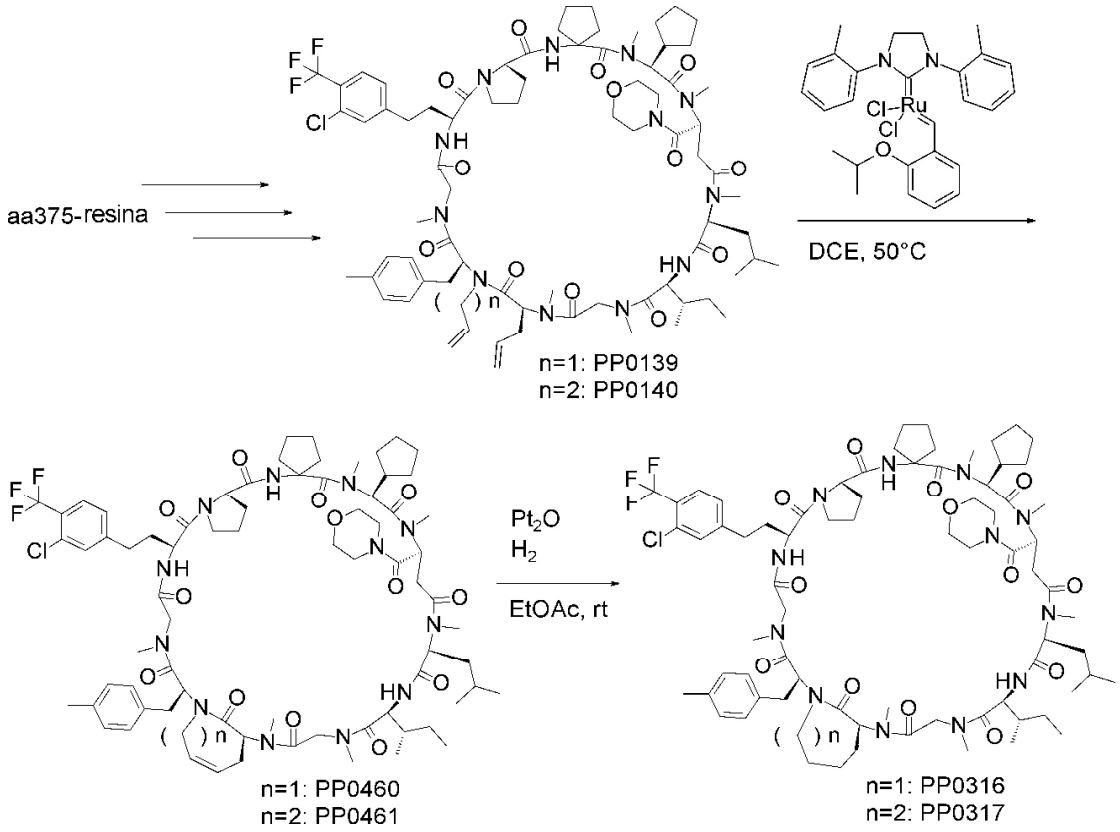
[Tabla 31]

Materia prima	Producto previsto	R	Rendimiento	Rendimiento
Compuesto 0607	Compuesto 0612	F	6,4 mg	100 %
Compuesto 0608	Compuesto 0613	Cl	6,6 mg	98 %
Compuesto 0609	Compuesto 0614	OMe	5,8 mg	91 %
Compuesto 0610	Compuesto 0615	OCF_3	2,6 mg	54 %

[1134]

Síntesis de los compuestos PP0316, PP0317, PP0460 y PP0461

El compuesto PP0316, el compuesto PP0317, el compuesto PP0460 y el compuesto PP0461 se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema.



[1135]

Usando el PP0139 Y PP140 obtenidos del compuesto aa375-resina como una materia prima, el compuesto PP0460 y el compuesto PP0461 se obtuvieron de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0606. Los rendimientos en cantidad y los rendimientos en porcentaje se dan a conocer en la tabla 32. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1136]

[Tabla 32]

Materia prima	Producto previsto	n	Rendimiento	Rendimiento
Compuesto 0139	Compuesto 0460	1	80 mg	58 %
Compuesto 0140	Compuesto 0461	2	32 mg	24 %

Además, el compuesto PP0316 y el compuesto PP0317 se obtuvieron de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0611. Los rendimientos en cantidad y los rendimientos en porcentaje se dan a conocer en la tabla 33. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1137]

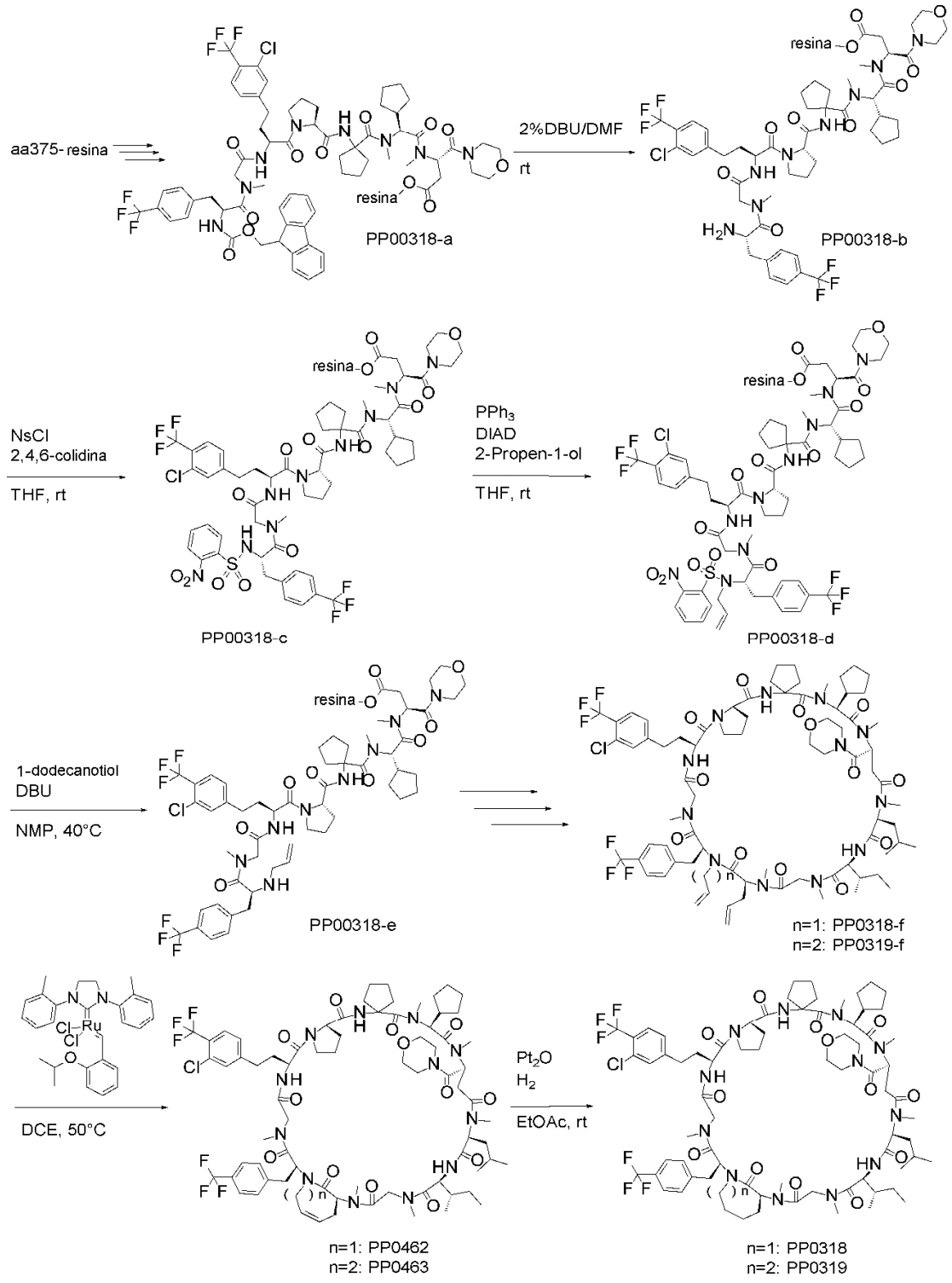
[Tabla 33]

Materia prima	Producto previsto	n	Rendimiento	Rendimiento
Compuesto 0460	Compuesto 0316	1	60 mg	80 %
Compuesto 0461	Compuesto 0317	2	18 mg	64 %

[1138]

Síntesis de los compuestos PP0318, PP0319, PP0462 y PP0463

El compuesto PP0318, el compuesto PP0319, el compuesto PP0462 y el compuesto PP0463 se sintetizaron de acuerdo con el siguiente esquema.



[1139]

Usando el compuesto aa375-resina como una materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP0318-a soportado en resina.

[1140]

Después de que el compuesto PP0318-b soportado en resina se obtuviera de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-b, se obtuvo el compuesto PP0318-c soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-c usando THF en lugar de NMP como un solvente de reacción. Después de obtener el compuesto PP0318-d soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0524-d al hacer reaccionar 2-propen-1-ol en lugar de 3-fluoropropan-1-ol, se obtuvo el compuesto PP0318-e soportado en resina de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0055-e.

[1141]

Los pasos posteriores de la elongación peptídica la escisión de la resina, la ciclación y purificación se llevaron a cabo de acuerdo con la vía básica para obtener el compuesto PP0318-f y el compuesto PP0319-f. El compuesto PP0462 y el compuesto PP0463 se obtuvieron de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0606. Los rendimientos en cantidad y los rendimientos en porcentaje se dan a conocer en la tabla 34. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1142]

[Tabla 34]

Materia prima	Producto previsto	n	Rendimiento	Rendimiento
Compuesto 0318-f	Compuesto 0462	1	59 mg	76 %
Compuesto 0319-f	Compuesto 0463	2	18 mg	23 %

[1143]

Además, el compuesto PP0318 y el compuesto PP0319 se obtuvieron de la misma manera que la síntesis del compuesto PP0611. Los rendimientos en cantidad y los rendimientos en porcentaje se dan a conocer en la tabla 35. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1144]

[Tabla 35]

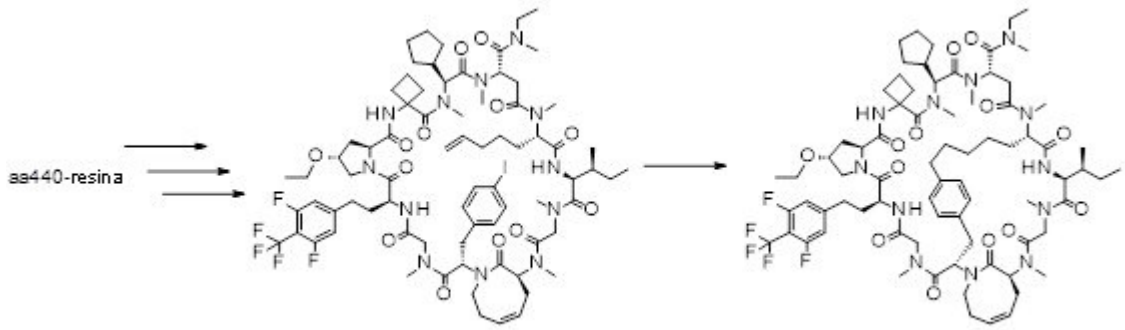
Materia prima	Producto previsto	n	Rendimiento	Rendimiento
Compuesto 0462	Compuesto 0318	1	46 mg	81 %
Compuesto 0463	Compuesto 0319	2	10 mg	65 %

[1145]

<u>1-6-8. Modificación de péptidos mediante la reacción de hidroboración y acoplamiento de Suzuki</u>

[1146]

<u>Síntesis del compuesto PP2117</u>



Compuesto PP2117-a Compuesto PP2117

Usando el compuesto aa440-resina (Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-MeNEt) como una materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método de síntesis de péptidos básico descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP2117-a. Se agregó una solución de THF de 9-BBN (0,5 M, 240 µl, 120 µmol) al compuesto PP2117-a (12,4 mg, 7,67 µmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción resultante se diluyó con THF (500 µl), a continuación, se agregaron agua (4 µl, 222 µmol), cataCXium A Pd G4 (CAS N.º 2230788-67-5, 2,7 mg, 3,64 µmol), y 2-*ter*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (131 µl, 110 µmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución de reacción se dividió en dos partes, se agregó un 2 % de solución de N-acetilcisteína acuosa (100 µl) o un 10 % de solución de ditiotreitol acuosa (100 µl), la mezcla se agitó durante 1 hora, la solución de reacción se purificó dos veces mediante HPLC de fase inversa (metanol/50 mM de solución de acetato de amonio acuosa, a continuación, se combinaron 0,1 % de acetonitrilo que contiene ácido fórmico/0,1 % de agua destilada que contiene ácido fórmico) y las partes fraccionadas para obtener PP2117 (3,2 mg, 6,1 %).

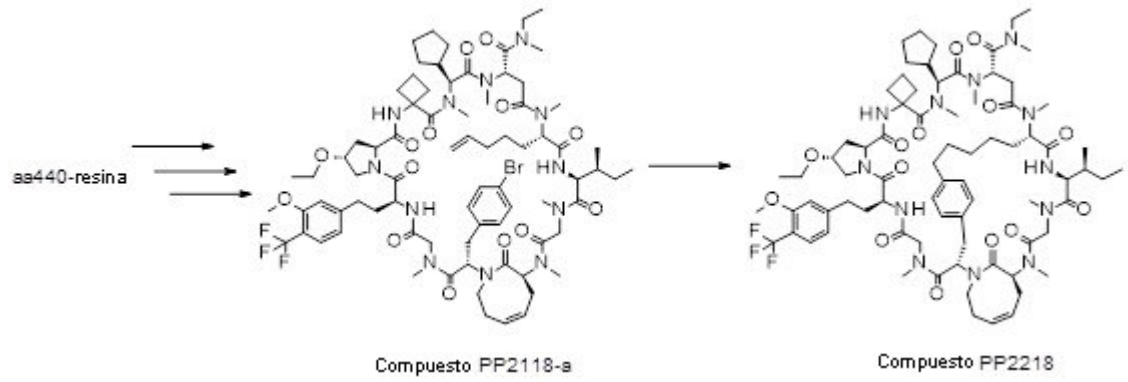
LCMS (ESI) m/z = 1492 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,56 min (Condición analítica SQDFA50)

[1147]

Síntesis del compuesto PP2118

La síntesis de PP2118 se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente esquema.



[1148]

Usando el compuesto aa440-resina (Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-MeNEt) como una materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método de síntesis de péptidos básico descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP2118-a. Se agregó una solución de THF de 9-BBN (0,5 M, 240 µl, 120 µmol) al compuesto PP2118-a (12,1 mg, 7,70 µmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción resultante se diluyó con THF (500 µl), a continuación, se agregaron agua (4 µl, 222 µmol), cataCXium Pd G4 (CAS N.º 2230788-67-5, 2,7 mg, 3,64 µmol), y 2-*ter*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (131 µl, 110 µmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución de reacción se dividió en dos partes, se agregó un 2 % de solución de N-acetilcisteína acuosa (100 µl) o un 10 % de solución de ditiotreitol acuosa (100 µl), la mezcla se agitó durante 1 hora, la solución de reacción se purificó dos veces mediante HPLC de fase inversa (metanol/50 mM de solución de acetato de amonio acuosa, a continuación, se combinaron 0,1 % de acetonitrilo que contiene ácido fórmico/0,1 % de agua destilada que contiene ácido fórmico) y las partes fraccionadas para obtener PP2118 (3,2 mg, 6,1 %).

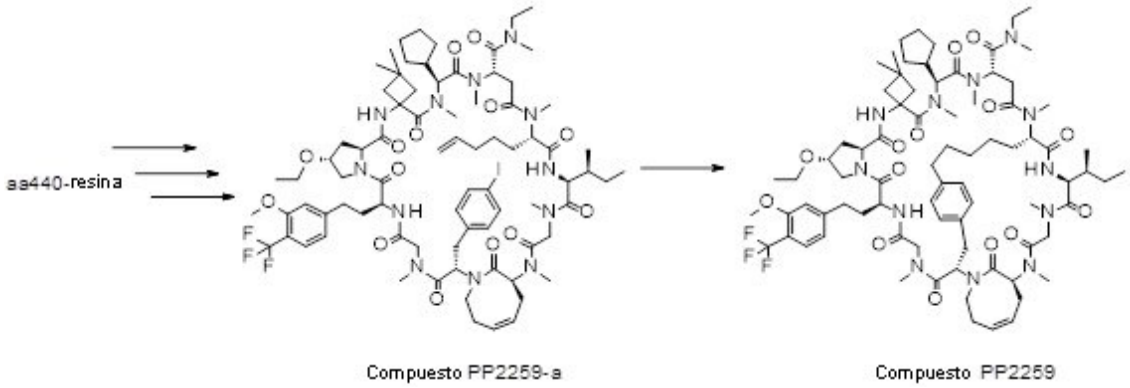
LCMS (ESI) m/z = 1486 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,53 min (Condición analítica SQDFA50)

[1149]

Síntesis del Compuesto PP2259

La síntesis de PP2259 se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente esquema.



[1150]

Usando el compuesto aa440-resina (Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-MeNEt) como una materia prima, la síntesis de péptidos se llevó a cabo mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP2259-a. El compuesto resultante se volvió azeotrópico dos veces con tolueno (1 ml). Se agregó una solución de THF de 9-BBN (0,1 M, 137 µl, 137 µmol, 2 eq.) al compuesto PP2259-a (11,2 mg, 6,83 µmol) convertido en compuesto azeotrópico con tolueno, y la mezcla se agitó durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción resultante se diluyó con THF (500 µl), a continuación, se agregaron agua (4 µl, 222 µmol, 30 eq.), [1,1'-bis(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (2,3 mg, 3,5 µmol, 0,5 eq.) y 2-*ter*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (13 µl, 110 µmol, 15 eq.), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse la mezcla hasta temperatura ambiente, se agregó 2 % de solución de N-acetilcisteína acuosa (200 µl), la mezcla se agitó durante 1 hora, a continuación, la solución de reacción se purificó mediante HPLC de fase inversa (0,1 % de acetonitrilo que contiene ácido fórmico/0,1 % de agua destilada que contiene ácido fórmico) para obtener PP2259 (4,2 mg, 7,9 %).

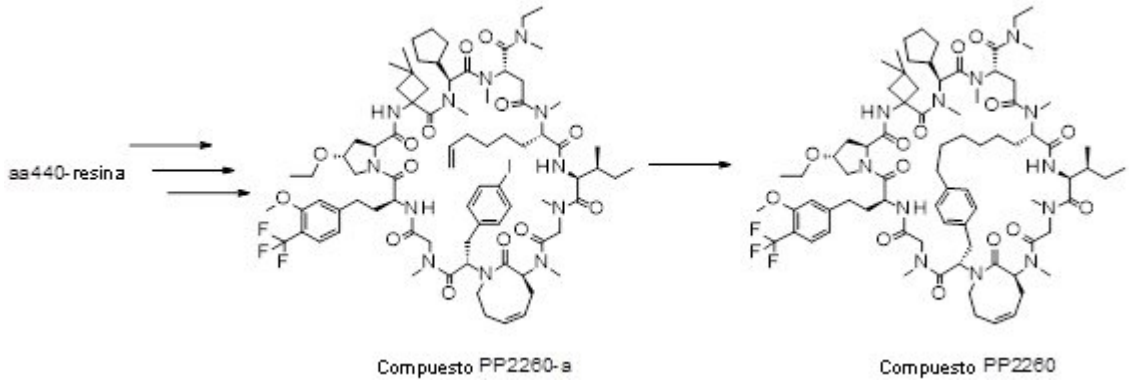
LCMS (ESI) m/z = 1514 (M + H)+

Tiempo de retención: 0,62 min (Condición analítica SQDFA50)

[1151]

<u>Síntesis del Compuesto PP2260</u>

La síntesis de PP2260 se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente esquema.



[1152]

Usando el compuesto aa440-resina (Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)resina)-MeNEt) como una materia prima, la síntesis de péptidos se llevó a cabo mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener el compuesto PP2260-a. El compuesto resultante se volvió azeotrópico dos veces con tolueno (1 ml). Se agregó una solución de THF de 9-BBN (0,1 M, 143 µl, 143 µmol, 2 eq.) al compuesto PP2260-a (11,8 mg, 7,14 µmol) convertido en compuesto azeotrópico con tolueno, y la mezcla se agitó durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción resultante se diluyó con THF (500 µl), a continuación, luego se agregaron agua (4 µl, 222 µmol, 30 eq.), cataCXium Pd G4 (CAS N.º 2230788-67-5, 2,7 mg, 3,6 µmol, 0,5 eq.), y 2-*ter*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (13 µl, 110 µmol, 15 eq.), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse la mezcla hasta temperatura ambiente, se agregó un 10 % de solución de ditiotreitol acuosa (200 µl), la mezcla se agitó durante 1 hora, la solución de reacción se purificó mediante HPLC de fase inversa (0,1 % de acetonitrilo que contiene ácido fórmico/0,1 % de agua destilada que contiene ácido fórmico) para obtener PP2260 (4,1 mg, 7,6 %).

LCMS (ESI) m/z = 1528 (M + H)+

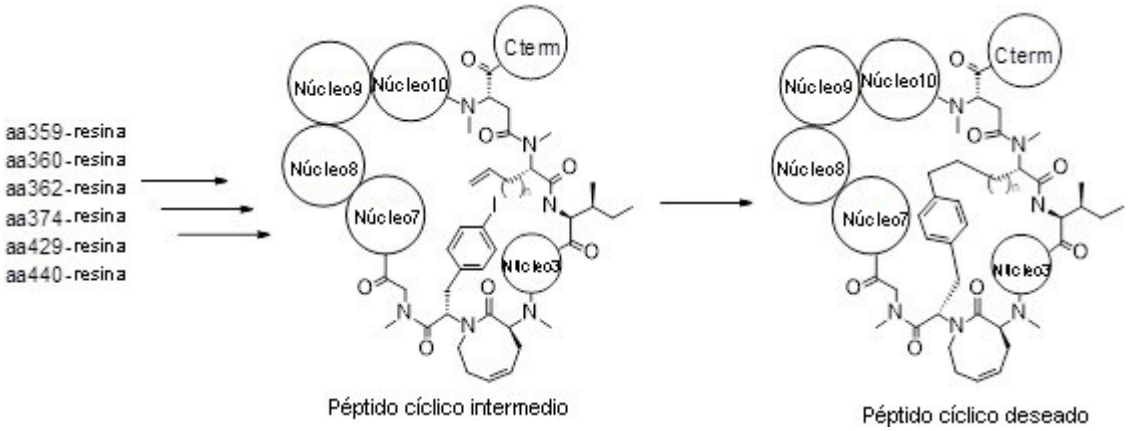
Tiempo de retención: 0,67 min (Condición analítica SQDFA50)

[1153]

Usando cualquiera de los compuestos aa359-resina, aa360-resina, aa362-resina, aa374-resina, aa429-resina y aa440-resina como una materia prima, se llevó a cabo la síntesis de péptidos mediante el método básico de síntesis de péptidos descrito en los presentes ejemplos para obtener un péptido cíclico como un intermediario. Usando el péptido intermedio resultante, los compuestos que se muestran en la tabla 35-1 se produjeron de la misma manera que la síntesis del compuesto PP2259 al hacer reaccionar la porción de la cadena lateral de cualquier MeAlgly, MeAhxe(2), MeAhpe(2),

MeAocte(2) y MeAnone(2) con la porción de yoduro de ButenilFe(4-I). La purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa (metanol/50 mM de solución de acetato de amonio acuosa o 0,1 % de acetonitrilo que contiene ácido fórmico/0,1 % de agua destilada que contiene ácido fórmico, o ambos, de acuerdo con necesidad). El producto previsto y el rendimiento (cantidad/porcentaje) se proporcionan en la tabla 35-2. Los datos de LC/MS se proporcionan en la tabla 36.

[1154]



[Tabla 35-1]

ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Cterm
PP2117	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2118	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2259	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2260	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-	MeGly	Hph(4-	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPe	MeAsp2	MeNEt

					CH=CH2)		CF3-3-OMe)			nt)		
PP2261	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP2262	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP2263	MeAoctE(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2264	MeAoctE(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP2265	MeAnonE(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2266	MeAnonE(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2267	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-	MeGly	Hph(4-	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPe	MeAsp2	NMe2

					CH=CH2)		CF3-3-OMe)			nt)		
PP3032	MeAoct e(2)	Ile	MeG ly	MeAl gly	ButenilFe(4-CH=CH2)	Me Gly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNv a(3-Et)	MeA sp2	NMe2
PP3033	MeAoct e(2)	Ile	MeG ly	MeAl gly	ButenilFe(4-CH=CH2)	Me Gly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal	MeGl y(cPe nt)	MeA sp2	pip
PP3034	MeAoct e(2)	Ile	MeG ly	MeAl gly	ButenilFe(4-CH=CH2)	Me Gly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGl y(cPe nt)	MeA sp2	pirro
PP3035	MeAhpe (2)	Ile	MeG ly	MeAl gly	ButenilFe(4-CH=CH2)	Me Gly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNv a(3-Et)	MeA sp2	NMe2
PP3036	MeAhpe (2)	Ile	MeG ly	MeAl gly	ButenilFe(4-CH=CH2)	Me Gly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGl y(cPe nt)	MeA sp2	pip
PP3037	MeAhpe (2)	Ile	MeG ly	MeAl gly	ButenilFe(4-CH=CH2)	Me Gly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGl y(cPe nt)	MeA sp2	pirro
PP3038	MeAhxe (2)	Ile	MeG ly	MeAl gly	ButenilFe(4-	Me Gly	Hph(4-	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeNv a(3-	MeA sp2	NMe2

					CH=CH2)		CF3-3-OMe)			Et)		
PP3063	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP3064	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
PP3065	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pirro
PP3066	MeAoct e(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3067	MeAoct e(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(iPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3068	MeAoct e(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(cBu)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3069	MeAoct e(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-	MeGly	Hph(4-	Pro(4-cPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPe	MeAsp2	NMe2

					CH=CH2)		CF3-3-OMe)			nt)		
PP3070	MeAoct e(2)	Ile	cPrG ly	MeAl gly	ButenilFe(4-CH=CH2)	Me Gly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGl y(cPe nt)	MeA sp2	NMe2
PP3071	MeAoct e(2)	Ile	MeG ly	MeAl gly	ButenilFe(4-CH=CH2)	Me Gly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGl y(cPe nt)	MeA sp2	NMe2
PP3072	MeAhpe (2)	Ile	MeG ly	MeAl gly	ButenilFe(4-CH=CH2)	Me Gly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(iPr)	cVal(3-Me2)	MeGl y(cPe nt)	MeA sp2	NMe2
PP3073	MeAhpe (2)	Ile	MeG ly	MeAl gly	ButenilFe(4-CH=CH2)	Me Gly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(cBu)	cVal(3-Me2)	MeGl y(cPe nt)	MeA sp2	NMe2
PP3074	MeAhpe (2)	Ile	MeG ly	MeAl gly	ButenilFe(4-CH=CH2)	Me Gly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Pro(4-cPr)	cVal(3-Me2)	MeGl y(cPe nt)	MeA sp2	NMe2
PP3075	MeAhpe (2)	Ile	cPrG ly	MeAl gly	ButenilFe(4-CH=CH2)	Me Gly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGl y(cPe nt)	MeA sp2	NMe2
PP3076	MeAhpe (2)	Ile	MeG ly	MeAl gly	ButenilFe(4-CH=CH2)	Me Gly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGl y(cPe nt)	MeA sp2	NMe2
PP3	MeAhxe	Ile	MeG	MeAl	ButenilFe(	Me	Hph(	Hyp(nPr	cVal(3-	MeGl	MeA	NMe2

	077	(2)		ly	gly	4-CH=CH2)	Gly	4-CF3-3-OMe)	)	Me2)	y(cPent)	sp2	
	PP3078	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(iPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
	PP3079	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(cBu)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
	PP3080	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(cPent)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
	PP3081	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Pro(4-cPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
	PP3082	MeAhxe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
	PP3083	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
	PP3	MeAlgly	Ile	MeG	MeAl	ButenilFe(	Me	Hph(	Hyp(iPr)	cVal(3-	MeGl	MeA	MeNEt

	084			ly	gly	4-CH=CH2)	Gly	4-CF3-3-OMe)		Me2)	y(cPent)	sp2	
	PP3085	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(cBu)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
	PP3086	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(cPent)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
	PP3087	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Pro(4-cPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
	PP3088	MeAlgly	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
	PP3089	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
	PP3090	MeAoct e(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	MecVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
	PP3091	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-	Hyp(Et)	MecVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2

							3-OMe)					
PP3092	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3093	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
PP3094	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenilFe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pirro

[Tabla 35-2]

ID	rendimiento (mg)	rendimiento (%)
PP2117	3,2	6,1
PP2118	3,2	6,1
PP2259	4,2	7,9
PP2260	4,1	7,6
PP2261	2,5	3,7
PP2262	2,9	4,3
PP2263	2,1	4,0
PP2264	2,7	4,0
PP2265	2,4	4,5
PP2266	3,5	6,5
PP2267	2,8	4,1
PP3032	2,15	11,4
PP3033	2,33	10,0
PP3034	3,70	15,4
PP3035	1,38	7,6
PP3036	2,12	9,3
PP3037	1,96	9,8

PP3038	2,38	12,9
PP3063	1,19	0,9
PP3064	1,87	1,2
PP3065	1,71	1,2
PP3066	2,81	2,6
PP3067	1,4	1,3
PP3068	0,89	0,8
PP3069	0,88	0,8
PP3070	3,74	3,4
PP3071	2,85	2,7
PP3072	5,48	5,1
PP3073	2,4	2,2
PP3074	2,76	2,6
PP3075	2,26	2,1
PP3076	1,99	1,9
PP3077	4,53	4,3
PP3078	2,22	2,2
PP3079	2,58	2,5
PP3080	2,02	1,9
PP3081	3,42	3,5
PP3082	2,56	2,4
PP3083	1,7	1,7
PP3084	1,6	1,6
PP3085	1,2	1,2
PP3086	1,98	1,9
PP3087	0,9	0,9
PP3088	1,55	1,5
PP3089	1,48	1,5
PP3090	2,18	1,6
PP3091	1,53	1,1
PP3092	1,51	1,5
PP3093	0,9	0,6
PP3094	0,4	0,3

[1155]

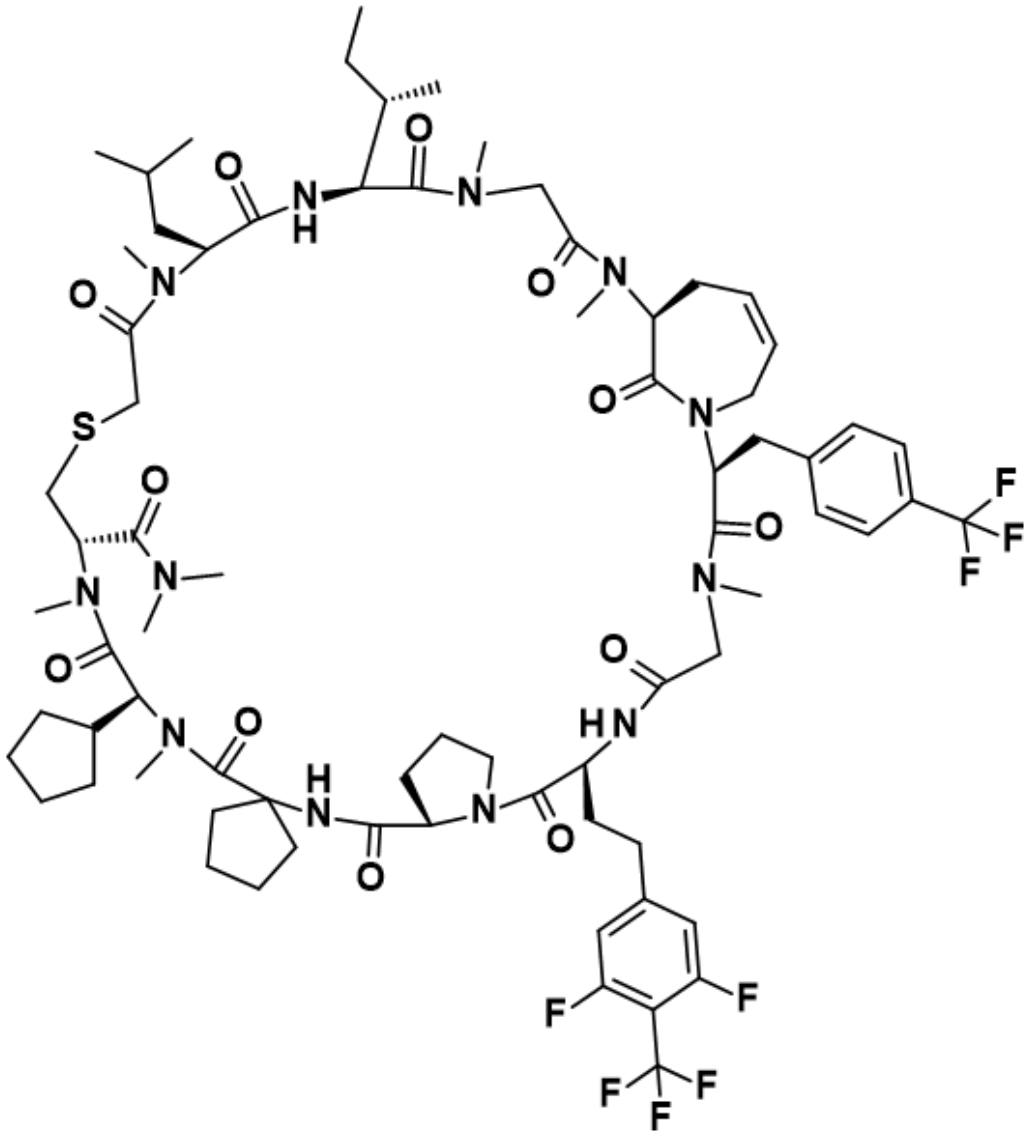
1-6-9. Síntesis de péptidos cíclicos con grupo de tioéter en la estructura de la cadena principal

Síntesis de los compuestos PP3108 y PP3109

En la síntesis del compuesto PP3108 y del compuesto PP3109, se utilizó el compuesto aa439-resina (0,336 mmol/g, 100 mg) como una materia prima, y se utilizaron Fmoc-MeGly(cPent)-OH, Fmoc-cLeu-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Hph(4-CF3-35-F2)-OH, Fmoc-MeGly-OH, tp005, tp006, Fmoc-Ile-OH y Fmoc-MeLeu-OH. Se llevó a cabo una reacción de elongación peptídica mediante el método básico de Fmoc descrito en los presentes ejemplos, la escisión de un péptido elongado de la resina, la ciclación del péptido escindido (usando hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilideneaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (COMU) como reactivo de ciclación), y la purificación de un péptido cíclico para obtener el compuesto PP3108 previsto (4,9 mg, 9,8 %) y el compuesto PP3109 (5,6 mg, 11 %).

[1156]

Compuesto PP3108



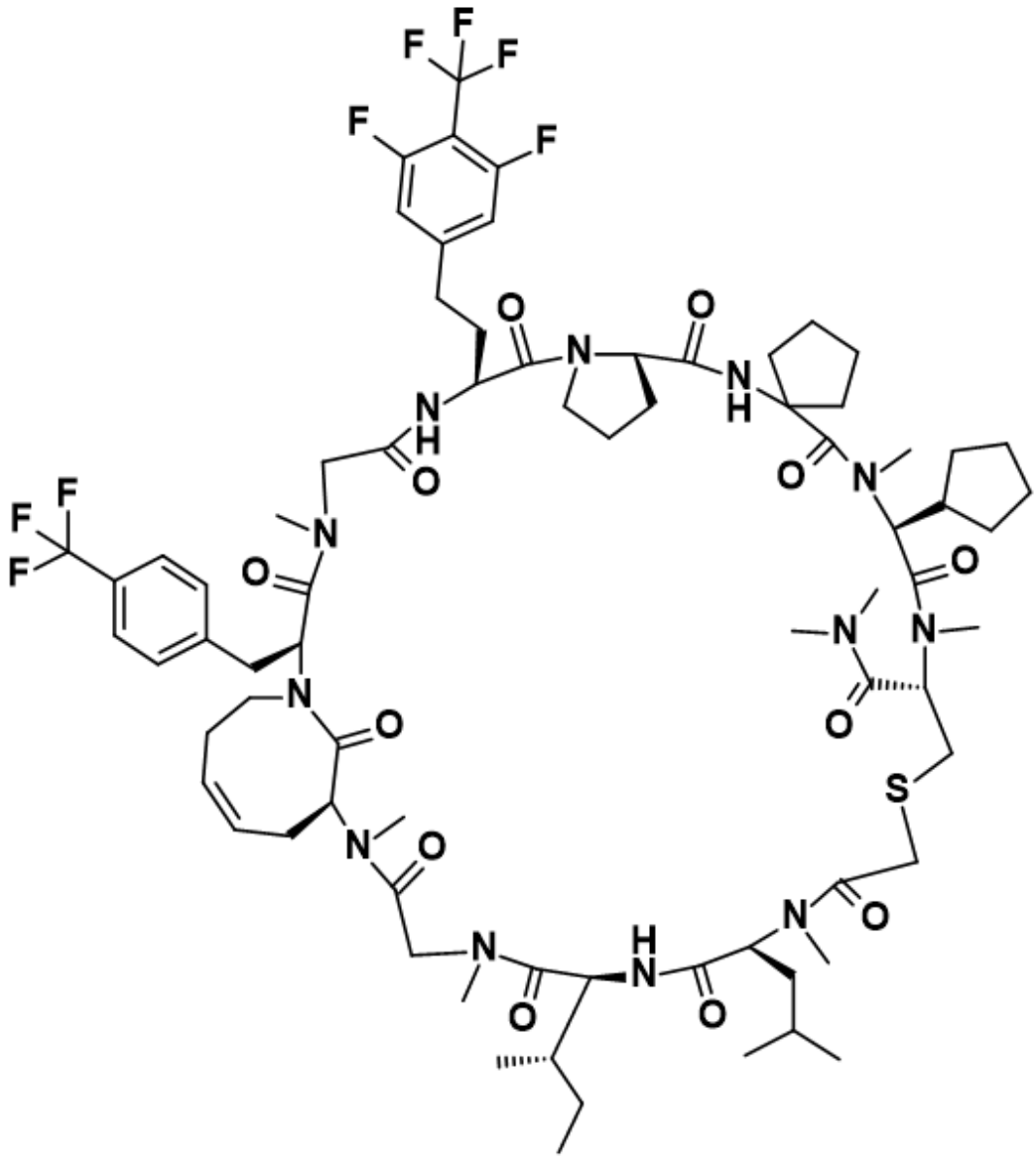
[1157]

LCMS (ESI) m/z = 1534,2 (M-H)-

Tiempo de retención: 5,989 min (Condición analítica SSC-FA-02)

[1158]

Compuesto PP3109



[1159]

LCMS (ESI) m/z = 1548,0 (M-H)-

Tiempo de retención: 6,083 min (Condición analítica SSC-FA-02)

[1160]

En las condiciones de medición en la tabla 36, FA denota SSC-FA-02/03 y AA denota SSC-FA-02/03.

[1161]

[Tabla 36]

Compuesto N.º	Condición analítica	Tiempo de retención (min)	MS hallado (m/z)	Polaridad de MS	Compuesto N.º	Condición analítica	Tiempo de retención (min)	MS hallado (m/z)	Polaridad de MS
PP0001	FA	5,285	1462,1	(M-H)-	PP0053	FA	6,075	1545,8	(M+H)+

PP0002	FA	5,776	1530,1	(M-H)-	PP0054	FA	6,159	1454,1	(M-H)-
PP0003	FA	5,504	1441,6	(M+H)+	PP0055	FA	6,308	1505,7	(M+H)+
PP0004	FA	5,528	1476,2	(M-H)-	PP0056	FA	6,341	1504,2	(M-H)-
PP0006	AA	7,936	1489,9	(M-H)-	PP0057	FA	6,084	1502,1	(M-H)-
PP0007	FA	5,081	1435,6	(M+H)+	PP0058	FA	6,216	1504,2	(M-H)-
PP0011	FA	5,204	1449,6	(M+H)+	PP0059	FA	5,764	1464,1	(M-H)-
PP0013	FA	5,120	1491,9	(M-H)-	PP0060	FA	5,987	1518,0	(M-H)-
PP0014	AA	7,951	1521,7	(M+H)+	PP0061	FA	5,720	1429,6	(M+H)+
PP0015	FA	5,405	1451,7	(M+H)+	PP0062	AA	7,943	1478,0	(M-H)-
PP0016	FA	5,643	1465,7	(M+H)+	PP0063	FA	5,964	1478,0	(M-H)-
PP0018	FA	5,321	1437,6	(M+H)+	PP0064	AA	7,836	1499,7	(M+Na)+
PP0019	FA	5,552	1451,6	(M+H)+	PP0065	FA	6,012	1477,8	(M-H)-
PP0020	AA	7,809	1464,1	(M-H)-	PP0066	AA	7,939	1479,7	(M+H)+
PP0021	FA	6,133	1478,0	(M-H)-	PP0067	FA	6,075	1576,2	(M-H)-
PP0022	FA	5,495	1450,1	(M-H)-	PP0068	AA	7,907	1550,1	(M-H)-
PP0023	FA	5,713	1505,5	(M+H)+	PP0069	FA	6,248	1492,0	(M-H)-
PP0024	FA	5,419	1413,6	(M-H)-	PP0070	FA	6,247	1515,8	(M-H)-
PP0025	FA	5,555	1450,0	(M-H)-	PP0071	AA	7,843	1494,5	(M+NH4)+
PP0027	FA	5,724	1464,1	(M-H)-	PP0076	FA	5,551	1489,9	(M-H)-
PP0028	FA	5,736	1464,1	(M-H)-	PP0077	AA	8,029	1569,8	(M-H)-
PP0029	AA	7,771	1464,1	(M-H)-	PP0078	FA	5,900	1548,7	(M+NH4)+
PP0030	FA	5,965	1477,8	(M-H)-	PP0083	AA	8,248	1516,2	(M-H)-
PP0031	FA	4,945	1407,6	(M-H)-	PP0084	FA	6,924	1529,8	(M-H)-
PP0032	FA	5,312	1477,5	(M+H)+	PP0085	FA	7,169	1544,2	(M-H)-
PP0037	FA	5,348	1467,6	(M+H)+	PP0086	FA	6,733	1518,0	(M-H)-
PP0039	FA	5,147	1423,6	(M+H)+	PP0087	FA	6,975	1532,3	(M-H)-
PP0041	FA	4,941	1484,8	(M+NH4)+	PP0088	FA	5,955	1489,7	(M+H)+
PP0042	FA	5,616	1493,8	(M-H)-	PP0089	FA	6,247	1502,1	(M-H)-
PP0043	FA	5,561	1438,0	(M-H)-	PP0090	FA	5,647	1487,7	(M+H)+
PP0044	FA	5,277	1425,6	(M+H)+	PP0091	FA	6,411	1544,1	(M-H)-
PP0045	FA	5,445	1438,1	(M-H)-	PP0092	FA	5,812	1506,1	(M-H)-
PP0047	FA	6,448	1437,8	(M-H)-	PP0093	FA	5,817	1520,2	(M-H)-
PP0048	FA	6,757	1452,1	(M-H)-	PP0094	AA	7,721	1488,0	(M+Na)+
PP0049	FA	6,228	1413,7	(M+H)+	PP0095	FA	6,296	1491,6	(M+H)+
PP0050	FA	6,381	1444,8	(M+NH4)+	PP0096	FA	6,504	1504,2	(M-H)-
PP0051	FA	5,737	1475,8	(M-H)-	PP0097	FA	6,749	1518,2	(M-H)-
PP0052	FA	5,991	1491,9	(M+H)+	PP0098	FA	6,475	1492,2	(M-H)-

PP0099	FA	6,683	1506,0	(M-H)-	PP0146	FA	6,016	1505,6	(M+H)+
PP0100	FA	5,744	1463,7	(M+H)+	PP0148	FA	6,403	1532,2	(M-H)-
PP0101	FA	6,005	1476,0	(M-H)-	PP0149	FA	6,144	1545,7	(M+H)+
PP0102	FA	5,665	1459,7	(M-H)-	PP0150	FA	6,085	1477,7	(M-H)-
PP0103	FA	6,069	1518,1	(M-H)-	PP0151	AA	8,072	1581,6	(M+Na)+
PP0104	FA	5,677	1480,2	(M-H)-	PP0152	FA	6,677	1558,0	(M-H)-
PP0105	FA	5,668	1495,7	(M+H)+	PP0153	FA	6,077	1542,0	(M+Na)+
PP0106	FA	6,533	1558,1	(M-H)-	PP0154	AA	7,933	1530,1	(M-H)-

PP0107	FA	6,641	1559,6	(M+H)+	PP0155	FA	5,944	1506,1	(M+H)+
PP0108	FA	6,367	1556,1	(M-H)-	PP0156	FA	5,841	1532,1	(M+H)+
PP0109	FA	6,769	1570,2	(M-H)-	PP0158	FA	6,103	1530,1	(M-H)-
PP0110	FA	7,056	1583,7	(M-H)-	PP0162	FA	6,537	1558,0	(M-H)-
PP0112	FA	6,804	1572,2	(M-H)-	PP0165	FA	6,257	1544,0	(M-H)-
PP0113	FA	7,039	1586,1	(M-H)-	PP0166	FA	6,159	1555,7	(M-H)-
PP0114	AA	7,827	1544,1	(M+H)+	PP0168	FA	6,028	1542,0	(M-H)-
PP0115	FA	6,373	1558,1	(M+H)+	PP0169	FA	6,089	1475,9	(M-H)-
PP0116	FA	5,773	1540,2	(M-H)-	PP0170	FA	6,245	1520,8	(M+NH4)+
PP0117	FA	6,544	1597,7	(M-H)-	PP0171	FA	6,748	1534,7	(M+NH4)+
PP0118	FA	5,996	1562,1	(M+H)+	PP0172	FA	6,028	1488,1	(M-H)-
PP0119	AA	7,784	1575,8	(M+H)+	PP0173	AA	7,937	1543,7	(M-H)-
PP0120	FA	6,407	1531,8	(M-H)-	PP0174	FA	5,992	1522,8	(M+NH4)+
PP0121	FA	6,313	1532,1	(M-H)-	PP0175	FA	5,095	1574,7	(M+H)+
PP0122	FA	6,216	1532,1	(M+H)+	PP0176	FA	7,011	1531,7	(M+H)+
PP0123	FA	6,496	1546,1	(M+H)+	PP0177	FA	6,711	1530,0	(M-H)-
PP0124	FA	6,692	1558,2	(M-H)-	PP0178	FA	6,243	1502,0	(M-H)-
PP0126	FA	6,635	1547,7	(M+H)+	PP0179	FA	6,432	1527,9	(M-H)-
PP0127	FA	6,827	1560,1	(M-H)-	PP0180	FA	6,949	1542,0	(M-H)-
PP0128	FA	5,949	1534,7	(M+NH4)+	PP0181	FA	6,175	1513,7	(M-H)-
PP0129	FA	6,199	1529,9	(M-H)-	PP0182	FA	6,381	1570,2	(M-H)-
PP0130	FA	5,883	1513,9	(M-H)-	PP0183	FA	6,085	1530,1	(M-H)-
PP0131	FA	6,232	1573,6	(M+H)+	PP0184	AA	7,676	1599,0	(M-H)-
PP0132	FA	5,921	1533,9	(M-H)-	PP0185	AA	8,483	1557,7	(M+H)+
PP0133	FA	5,917	1547,7	(M-H)-	PP0186	FA	6,943	1556,0	(M-H)-
PP0134	FA	5,900	1505,9	(M-H)-	PP0187	FA	5,819	1543,7	(M-H)-
PP0135	FA	5,693	1481,7	(M+H)+	PP0188	FA	5,935	1515,9	(M-H)-
PP0136	AA	8,043	1560,2	(M-H)-	PP0189	FA	5,872	1503,9	(M-H)-
PP0137	FA	6,304	1534,2	(M-H)-	PP0190	FA	5,705	1491,6	(M+H)+
PP0138	FA	6,353	1504,2	(M-H)-	PP0191	FA	5,912	1570,1	(M-H)-
PP0139	FA	6,477	1502,2	(M-H)-	PP0192	FA	6,140	1543,9	(M+H)+
PP0140	FA	6,779	1516,2	(M-H)-	PP0193	FA	5,992	1529,9	(M-H)-
PP0141	FA	6,465	1557,8	(M-H)-	PP0194	FA	5,827	1516,1	(M-H)-
PP0144	FA	6,033	1505,9	(M-H)-	PP0195	FA	6,177	1553,7	(M-H)-
PP0145	FA	6,329	1532,1	(M-H)-	PP0196	FA	6,276	1581,6	(M+H)+
PP0197	AA	7,636	1527,8	(M+Na)+	PP0240	FA	5,587	1533,7	(M-H)-
PP0198	FA	6,024	1529,9	(M-H)-	PP0241	FA	5,384	1534,1	(M-H)-
PP0199	FA	5,963	1581,8	(M+H)+	PP0242	FA	6,333	1588,2	(M-H)-
PP0200	FA	6,084	1551,9	(M-H)-	PP0243	AA	8,097	1563,7	(M+H)+
PP0201	FA	6,023	1542,1	(M+H)+	PP0244	AA	7,768	1496,2	(M-H)-
PP0202	FA	5,849	1527,6	(M+H)+	PP0245	FA	6,284	1599,7	(M+H)+
PP0203	FA	6,061	1606,1	(M-H)-	PP0246	FA	5,897	1598,2	(M-H)-
PP0204	FA	6,271	1578,1	(M-H)-	PP0247	AA	7,775	1517,6	(M+H)+
PP0205	FA	6,149	1567,6	(M+H)+	PP0248	FA	5,639	1489,9	(M-H)-
PP0206	FA	5,999	1553,6	(M+H)+	PP0249	FA	5,896	1545,6	(M+H)+
PP0207	FA	6,007	1541,9	(M+H)+	PP0250	FA	5,859	1517,6	(M+H)+

PP0208	FA	6,131	1566,0	(M-H)-	PP0251	FA	5,996	1529,7	(M-H)-
PP0209	FA	7,039	1620,2	(M-H)-	PP0252	FA	6,333	1544,2	(M-H)-
PP0210	FA	5,409	1435,6	(M-H)-	PP0253	FA	6,479	1547,9	(M+H)+
PP0211	FA	5,681	1451,6	(M+H)+	PP0254	FA	6,025	1543,0	(M-H)-
PP0212	FA	5,231	1439,9	(M-H)-	PP0256	FA	6,420	1559,7	(M+H)+
PP0213	FA	5,441	1454,0	(M-H)-	PP0257	FA	6,197	1544,1	(M-H)-
PP0214	FA	5,708	1467,9	(M-H)-	PP0258	FA	6,204	1545,6	(M+H)+
PP0215	FA	5,587	1463,6	(M+H)+	PP0259	AA	7,921	1545,9	(M+H)+
PP0216	FA	5,899	1477,6	(M+H)+	PP0260	FA	5,899	1505,6	(M+H)+
PP0217	FA	5,273	1466,1	(M-H)-	PP0261	AA	8,028	1546,1	(M+H)+
PP0218	FA	5,584	1480,2	(M-H)-	PP0262	FA	5,775	1547,7	(M-H)-
PP0219	FA	5,880	1493,7	(M-H)-	PP0263	FA	6,343	1532,1	(M-H)-
PP0220	FA	5,635	1503,6	(M+H)+	PP0264	FA	6,232	1569,6	(M+H)+
PP0221	FA	5,637	1504,2	(M-H)-	PP0265	FA	5,860	1533,7	(M-H)-
PP0222	FA	6,216	1545,7	(M+H)+	PP0266	FA	5,788	1510,6	(M+NH4)+
PP0223	FA	5,836	1497,6	(M+H)+	PP0267	FA	6,143	1522,1	(M+H)+
PP0224	FA	5,973	1515,7	(M-H)-	PP0268	FA	5,909	1542,0	(M-H)-
PP0225	FA	5,960	1518,0	(M-H)-	PP0269	FA	5,763	1516,1	(M-H)-
PP0226	FA	6,484	1559,8	(M+H)+	PP0270	FA	5,991	1571,6	(M+H)+
PP0227	AA	7,968	1534,0	(M+Na)+	PP0271	FA	5,983	1543,6	(M+H)+
PP0228	FA	6,308	1589,9	(M+H)+	PP0272	FA	6,127	1556,2	(M-H)-
PP0229	FA	5,677	1491,6	(M+H)+	PP0273	FA	6,020	1556,0	(M-H)-
PP0230	FA	5,788	1493,6	(M+H)+	PP0274	FA	6,303	1558,2	(M-H)-
PP0231	FA	6,372	1531,7	(M-H)-	PP0275	FA	5,851	1556,6	(M+H)+
PP0232	FA	6,023	1484,0	(M-H)-	PP0276	FA	6,281	1541,9	(M-H)-
PP0233	FA	6,161	1564,1	(M+H)+	PP0277	FA	6,431	1570,0	(M-H)-
PP0234	FA	5,388	1477,6	(M+H)+	PP0278	FA	6,189	1555,9	(M-H)-
PP0235	FA	5,511	1479,8	(M+H)+	PP0279	FA	6,105	1557,7	(M+H)+
PP0236	FA	6,101	1517,7	(M-H)-	PP0281	FA	6,055	1529,7	(M-H)-
PP0237	AA	7,677	1493,7	(M+Na)+	PP0282	FA	6,295	1570,0	(M-H)-
PP0238	FA	5,729	1560,2	(M-H)-	PP0283	FA	5,912	1574,0	(M-H)-
PP0239	FA	5,512	1562,1	(M+H)+	PP0284	FA	6,445	1559,6	(M+H)+

PP0285	FA	6,371	1617,4	(M+Na)+	PP0328	FA	5,872	1513,6	(M+H)+
PP0286	FA	6,084	1561,6	(M+H)+	PP0329	FA	5,845	1534,2	(M-H)-
PP0287	FA	6,023	1518,0	(M-H)-	PP0330	FA	5,759	1521,6	(M+H)+
PP0288	FA	6,363	1546,0	(M-H)-	PP0331	FA	6,181	1519,6	(M+H)+
PP0289	FA	6,003	1529,9	(M-H)-	PP0332	FA	6,035	1504,1	(M-H)-
PP0290	FA	5,833	1522,7	(M+NH4)+	PP0333	AA	7,952	1555,6	(M+H)+
PP0291	FA	6,085	1557,9	(M-H)-	PP0334	FA	6,233	1541,6	(M+H)+
PP0292	FA	6,072	1529,7	(M-H)-	PP0335	FA	6,189	1563,7	(M+H)+
PP0293	FA	6,247	1543,7	(M-H)-	PP0336	FA	6,084	1547,9	(M-H)-
PP0294	FA	6,168	1518,1	(M-H)-	PP0337	FA	5,947	1517,6	(M+H)+
PP0295	FA	6,548	1558,2	(M-H)-	PP0338	FA	5,788	1503,6	(M+H)+
PP0296	FA	6,023	1562,2	(M-H)-	PP0339	FA	6,181	1553,6	(M+H)+
PP0297	FA	6,588	1545,8	(M-H)-	PP0340	FA	6,023	1539,6	(M+H)+

PP0298	FA	6,540	1582,0	(M-H)-	PP0341	FA	6,036	1559,9	(M-H)-
PP0299	FA	6,165	1548,0	(M-H)-	PP0342	FA	5,881	1545,9	(M-H)-
PP0300	FA	6,057	1506,1	(M-H)-	PP0343	FA	5,985	1529,9	(M-H)-
PP0301	FA	6,372	1536,1	(M+H)+	PP0344	FA	5,895	1515,7	(M-H)-
PP0302	FA	5,845	1529,6	(M+H)+	PP0345	FA	6,120	1565,6	(M-H)-
PP0303	FA	5,631	1501,9	(M-H)-	PP0346	FA	6,015	1552,0	(M-H)-
PP0304	FA	5,873	1557,6	(M+H)+	PP0347	FA	6,121	1575,9	(M+H)+
PP0305	FA	5,871	1528,1	(M-H)-	PP0348	FA	6,027	1560,0	(M-H)-
PP0306	FA	6,072	1541,7	(M-H)-	PP0349	FA	5,729	1515,7	(M-H)-
PP0307	FA	5,880	1515,7	(M-H)-	PP0350	FA	5,572	1501,7	(M-H)-
PP0308	FA	6,325	1557,6	(M+H)+	PP0351	FA	5,844	1553,6	(M+H)+
PP0309	FA	5,909	1561,6	(M+H)+	PP0352	FA	5,717	1539,6	(M+H)+
PP0310	FA	6,143	1573,8	(M-H)-	PP0353	FA	5,808	1561,7	(M+H)+
PP0311	FA	6,369	1544,1	(M-H)-	PP0354	AA	7,747	1546,0	(M-H)-
PP0312	FA	6,325	1582,1	(M+H)+	PP0355	FA	5,937	1462,1	(M-H)-
PP0313	FA	5,927	1545,7	(M-H)-	PP0356	FA	5,800	1449,6	(M+H)+
PP0314	FA	5,848	1504,1	(M-H)-	PP0357	FA	6,123	1499,6	(M+H)+
PP0315	FA	6,211	1533,6	(M+H)+	PP0358	AA	7,689	1485,6	(M+H)+
PP0316	FA	5,553	1477,7	(M+H)+	PP0359	FA	6,004	1506,1	(M-H)-
PP0317	FA	6,133	1491,7	(M+H)+	PP0360	FA	5,879	1493,6	(M+H)+
PP0318	FA	5,684	1530,2	(M-H)-	PP0361	FA	5,819	1449,6	(M+H)+
PP0319	FA	6,311	1544,0	(M-H)-	PP0362	FA	5,713	1433,6	(M-H)-
PP0320	FA	5,767	1491,6	(M+H)+	PP0363	FA	6,000	1485,6	(M+H)+
PP0321	FA	6,108	1539,7	(M-H)-	PP0364	FA	5,904	1469,5	(M-H)-
PP0322	FA	5,963	1527,6	(M+H)+	PP0365	FA	5,869	1491,7	(M-H)-
PP0323	FA	5,955	1547,7	(M-H)-	PP0366	FA	5,791	1477,7	(M-H)-
PP0324	FA	5,823	1533,7	(M-H)-	PP0367	FA	6,216	1477,6	(M+H)+
PP0325	FA	5,807	1491,6	(M+H)+	PP0368	FA	6,093	1463,6	(M+H)+
PP0326	FA	5,679	1477,6	(M+H)+	PP0369	FA	6,405	1513,6	(M+H)+
PP0327	AA	7,799	1525,9	(M-H)-	PP0370	FA	6,281	1497,9	(M-H)-
PP0371	FA	6,247	1521,7	(M+H)+	PP0414	FA	5,952	1497,9	(M-H)-
PP0372	FA	6,155	1505,7	(M-H)-	PP0415	FA	6,063	1520,2	(M-H)-
PP0373	FA	6,012	1475,6	(M+H)+	PP0416	FA	5,915	1505,9	(M-H)-
PP0374	FA	5,865	1461,6	(M+H)+	PP0417	FA	5,884	1461,6	(M-H)-
PP0375	FA	6,232	1509,9	(M-H)-	PP0418	FA	5,733	1449,6	(M+H)+
PP0376	FA	6,075	1497,5	(M+H)+	PP0419	FA	6,029	1497,6	(M-H)-
PP0377	FA	6,127	1517,7	(M-H)-	PP0420	FA	5,875	1483,6	(M-H)-
PP0378	FA	5,972	1505,6	(M+H)+	PP0421	FA	5,967	1505,9	(M-H)-
PP0379	FA	6,072	1489,6	(M+H)+	PP0422	FA	5,833	1492,0	(M-H)-
PP0380	FA	5,999	1475,6	(M+H)+	PP0423	FA	6,260	1508,6	(M+NH4)+
PP0381	FA	6,213	1523,9	(M-H)-	PP0424	FA	6,132	1476,1	(M-H)-
PP0382	FA	6,112	1511,6	(M+H)+	PP0425	FA	6,372	1526,0	(M-H)-
PP0383	FA	6,219	1532,0	(M-H)-	PP0426	FA	6,255	1512,0	(M-H)-
PP0384	FA	6,128	1518,2	(M-H)-	PP0427	FA	6,320	1535,6	(M+H)+
PP0385	FA	5,785	1475,6	(M+H)+	PP0428	AA	7,909	1519,7	(M-H)-
PP0386	FA	5,652	1461,6	(M+H)+	PP0429	FA	6,067	1487,9	(M-H)-

PP0387	FA	5,897	1511,5	(M+H)+	PP0430	FA	5,929	1473,9	(M-H)-
PP0388	FA	5,796	1497,5	(M+H)+	PP0431	FA	6,240	1524,1	(M-H)-
PP0389	FA	5,887	1518,1	(M-H)-	PP0432	FA	6,104	1510,0	(M-H)-
PP0390	FA	5,784	1505,8	(M+H)+	PP0433	FA	6,215	1532,0	(M-H)-
PP0391	FA	6,095	1519,8	(M-H)-	PP0434	FA	6,076	1537,2	(M+NH4)+
PP0392	FA	5,848	1549,6	(M+H)+	PP0435	FA	6,024	1487,9	(M-H)-
PP0393	FA	5,679	1491,6	(M+H)+	PP0436	FA	6,268	1537,9	(M-H)-
PP0394	FA	5,975	1539,7	(M-H)-	PP0437	FA	6,144	1523,9	(M-H)-
PP0395	FA	5,813	1527,6	(M+H)+	PP0438	FA	6,263	1546,2	(M-H)-
PP0396	FA	5,923	1550,1	(M+H)+	PP0439	FA	6,137	1534,2	(M+H)+
PP0397	FA	5,773	1534,0	(M-H)-	PP0440	FA	5,816	1488,0	(M-H)-
PP0398	FA	6,064	1536,9	(M+NH4)+	PP0441	FA	5,639	1473,9	(M-H)-
PP0399	FA	6,321	1568,0	(M-H)-	PP0442	AA	7,711	1524,1	(M-H)-
PP0400	FA	6,177	1554,2	(M-H)-	PP0443	FA	5,765	1509,6	(M-H)-
PP0401	FA	6,113	1562,2	(M-H)-	PP0444	FA	5,948	1532,0	(M-H)-
PP0402	FA	5,827	1516,0	(M-H)-	PP0445	AA	7,707	1519,6	(M+H)+
PP0403	FA	6,164	1565,7	(M-H)-	PP0446	FA	6,288	1547,7	(M+H)+
PP0404	FA	6,005	1553,7	(M+H)+	PP0447	FA	6,169	1534,1	(M+H)+
PP0405	FA	5,977	1561,9	(M+H)+	PP0448	AA	8,045	1531,7	(M-H)-
PP0406	FA	6,013	1574,2	(M-H)-	PP0449	FA	6,089	1517,7	(M-H)-
PP0407	FA	5,537	1534,7	(M+NH4)+	PP0450	FA	6,512	1561,7	(M+H)+
PP0408	FA	5,857	1565,7	(M-H)-	PP0451	FA	6,408	1547,7	(M+H)+
PP0409	FA	5,667	1551,7	(M-H)-	PP0452	FA	6,423	1558,2	(M-H)-
PP0410	FA	5,876	1575,7	(M+H)+	PP0453	FA	6,251	1543,7	(M-H)-
PP0411	FA	5,677	1560,2	(M-H)-	PP0454	FA	6,301	1573,6	(M+H)+
PP0412	FA	5,824	1462,1	(M-H)-	PP0455	FA	6,227	1558,0	(M-H)-
PP0413	FA	6,116	1511,9	(M-H)-	PP0456	FA	6,077	1558,1	(M-H)-
PP0457	FA	6,007	1543,7	(M-H)-	PP0505	FA	6,565	1559,8	(M-H)-
PP0460	FA	5,595	1473,7	(M-H)-	PP0506	FA	6,084	1560,2	(M-H)-
PP0461	FA	5,591	1489,6	(M+H)+	PP0507	AA	8,101	1504,2	(M-H)-
PP0462	FA	5,761	1529,6	(M+H)+	PP0508	AA	8,101	1516,2	(M-H)-
PP0463	FA	5,769	1543,7	(M+H)+	PP0509	AA	8,252	1530,2	(M-H)-
PP0464	AA	7,979	1568,2	(M-H)-	PP0510	FA	7,147	1543,8	(M-H)-
PP0465	FA	6,677	1540,2	(M-H)-	PP0511	FA	6,587	1573,7	(M+H)+
PP0466	FA	6,488	1526,2	(M-H)-	PP0512	FA	6,255	1489,7	(M-H)-
PP0467	AA	8,103	1577,9	(M+H)+	PP0513	FA	6,556	1561,7	(M+H)+
PP0468	FA	6,623	1549,7	(M+H)+	PP0514	AA	8,157	1518,2	(M-H)-
PP0469	FA	6,449	1536,3	(M+H)+	PP0515	FA	6,679	1549,7	(M+H)+
PP0470	FA	5,811	1448,1	(M-H)-	PP0516	FA	6,165	1532,2	(M-H)-
PP0471	FA	5,992	1525,6	(M-H)-	PP0520	FA	6,217	1572,2	(M-H)-
PP0472	FA	6,269	1498,0	(M-H)-	PP0521	AA	8,087	1544,2	(M-H)-
PP0473	FA	6,093	1484,1	(M-H)-	PP0522	FA	6,173	1544,2	(M-H)-
PP0474	FA	5,993	1535,6	(M+H)+	PP0523	FA	6,575	1561,7	(M+H)+
PP0475	FA	6,201	1506,2	(M-H)-	PP0524	FA	5,801	1536,0	(M-H)-
PP0476	FA	6,076	1492,2	(M-H)-	PP0525	FA	5,887	1563,7	(M+H)+
PP0477	FA	6,547	1561,7	(M+H)+	PP0526	FA	5,900	1493,9	(M+H)+

PP0478	AA	8,063	1533,6	(M+H)+	PP0527	FA	5,988	1517,8	(M-H)-
PP0479	FA	6,223	1532,2	(M-H)-	PP0528	FA	5,440	1460,1	(M-H)-
PP0480	FA	6,377	1533,9	(M+H)+	PP0529	FA	5,444	1462,0	(M-H)-
PP0481	FA	6,199	1545,7	(M-H)-	PP0530	FA	5,424	1479,7	(M-H)-
PP0483	FA	6,439	1561,7	(M+H)+	PP0531	FA	5,407	1479,6	(M+H)+
PP0484	FA	6,183	1559,7	(M+H)+	PP0532	FA	5,639	1497,6	(M+H)+
PP0485	FA	6,228	1571,8	(M-H)-	PP0533	FA	5,695	1493,8	(M-H)-
PP0487	FA	5,892	1504,2	(M-H)-	PP0534	FA	5,400	1493,7	(M+H)+
PP0488	FA	6,040	1518,2	(M-H)-	PP0535	FA	5,329	1490,1	(M-H)-
PP0490	AA	8,129	1546,2	(M-H)-	PP0536	FA	6,032	1547,6	(M+H)+
PP0491	FA	6,712	1582,3	(M-H)-	PP0537	FA	6,037	1544,0	(M-H)-
PP0492	FA	6,520	1589,8	(M-H)-	PP0538	FA	6,023	1546,2	(M-H)-
PP0493	FA	6,228	1561,6	(M+H)+	PP0539	FA	5,872	1546,2	(M-H)-
PP0494	FA	6,028	1563,7	(M+H)+	PP0540	FA	6,047	1518,2	(M-H)-
PP0495	FA	6,496	1576,3	(M-H)-	PP0541	FA	5,669	1518,2	(M-H)-
PP0496	FA	6,079	1518,2	(M-H)-	PP0542	FA	5,748	1518,1	(M-H)-
PP0497	AA	7,961	1531,7	(M-H)-	PP0543	FA	5,829	1532,2	(M-H)-
PP0498	FA	6,605	1561,7	(M+H)+	PP0544	FA	6,107	1546,2	(M-H)-
PP0499	FA	6,375	1568,2	(M-H)-	PP0545	AA	7,820	1546,2	(M-H)-
PP0500	AA	8,120	1533,8	(M-H)-	PP0546	FA	5,759	1563,2	(M+NH4)+
PP0501	FA	5,909	1552,7	(M+NH4)+	PP0547	AA	7,824	1557,8	(M-H)-
PP0502	AA	7,992	1562,2	(M-H)-	PP0548	FA	6,387	1572,3	(M-H)-
PP0503	FA	6,119	1521,7	(M+H)+	PP0549	FA	5,207	1490,2	(M-H)-
PP0504	FA	6,072	1532,2	(M-H)-	PP0550	FA	5,363	1504,1	(M-H)-
PP0551	AA	7,964	1561,7	(M+H)+	PP0596	FA	5,632	1530,2	(M-H)-
PP0552	FA	5,711	1532,2	(M-H)-	PP0597	FA	5,939	1546,2	(M-H)-
PP0553	FA	5,872	1568,2	(M-H)-	PP0598	FA	5,708	1520,2	(M-H)-
PP0554	AA	7,859	1575,8	(M-H)-	PP0599	FA	6,553	1502,0	(M-H)-
PP0555	FA	5,569	1546,2	(M-H)-	PP0605	FA	5,912	1450,1	(M-H)-
PP0556	FA	5,329	1549,6	(M+H)+	PP0606	AA	7,968	1473,7	(M-H)-
PP0557	FA	5,835	1562,2	(M-H)-	PP0607	FA	5,943	1492,0	(M-H)-
PP0558	FA	5,372	1566,7	(M+NH4)+	PP0608	FA	6,260	1507,7	(M-H)-
PP0559	FA	5,304	1504,2	(M-H)-	PP0609	FA	5,848	1504,1	(M-H)-
PP0560	FA	5,473	1518,2	(M-H)-	PP0610	FA	6,572	1559,8	(M+H)+
PP0561	AA	7,955	1546,2	(M-H)-	PP0611	FA	6,048	1476,0	(M-H)-
PP0562	FA	5,728	1554,2	(M-H)-	PP0612	FA	6,055	1494,0	(M-H)-
PP0563	FA	5,175	1520,2	(M-H)-	PP0613	FA	6,373	1511,6	(M+H)+
PP0564	FA	5,371	1549,6	(M+H)+	PP0614	FA	5,959	1506,2	(M-H)-
PP0565	FA	5,459	1506,2	(M-H)-	PP0615	FA	6,671	1562,1	(M+H)+
PP0566	FA	5,483	1517,7	(M-H)-	PP0616	AA	8,116	1459,9	(M-H)-
PP0567	FA	5,981	1545,7	(M-H)-	PP0617	AA	8,148	1513,7	(M-H)-
PP0568	FA	5,647	1546,2	(M-H)-	PP0618	AA	7,713	1446,0	(M-H)-
PP0569	FA	5,791	1490,1	(M-H)-	PP0619	FA	5,937	1501,7	(M+H)+
PP0570	FA	5,705	1502,2	(M-H)-	PP0620	FA	6,131	1446,1	(M-H)-
PP0571	FA	5,968	1517,7	(M+H)+	PP0621	FA	6,251	1501,6	(M+H)+
PP0572	FA	6,503	1530,2	(M-H)-	PP0622	FA	6,568	1531,6	(M+H)+

PP0573	AA	7,929	1558,2	(M-H)-	PP0626	AA	7,993	1516,1	(M-H)-
PP0574	FA	5,569	1476,2	(M-H)-	PP0627	FA	6,203	1462,0	(M-H)-
PP0575	FA	5,659	1554,2	(M-H)-	PP0628	FA	6,401	1515,9	(M-H)-
PP0576	FA	5,968	1526,2	(M-H)-	PP0629	AA	7,929	1461,9	(M-H)-
PP0577	FA	5,755	1512,1	(M-H)-	PP0630	AA	8,139	1545,9	(M+H)+
PP0578	FA	5,640	1562,3	(M-H)-	PP0631	FA	6,224	1527,5	(M+Na)+
PP0579	FA	5,931	1534,2	(M-H)-	PP0632	FA	6,328	1575,7	(M+H)+
PP0580	FA	5,724	1520,2	(M-H)-	PP0633	FA	6,609	1521,6	(M+H)+
PP0581	FA	5,087	1434,1	(M-H)-	PP0634	AA	8,296	1535,7	(M+H)+
PP0582	FA	5,196	1512,1	(M-H)-	PP0635	AA	8,659	1573,9	(M-H)-
PP0583	FA	5,503	1484,1	(M-H)-	PP0636	AA	8,760	1588,3	(M-H)-
PP0584	FA	5,305	1469,6	(M-H)-	PP0637	FA	7,508	1597,7	(M+H)+
PP0585	FA	5,171	1519,7	(M-H)-	PP0638	AA	8,284	1592,3	(M+H)+
PP0586	FA	5,437	1492,1	(M-H)-	PP0639	AA	8,431	1604,3	(M-H)-
PP0587	FA	5,249	1478,1	(M-H)-	PP0640	FA	7,527	1644,3	(M-H)-
PP0588	FA	5,940	1547,7	(M+H)+	PP0641	AA	8,893	1682,3	(M+Na)+
PP0589	AA	7,872	1533,7	(M-H)-	PP0642	FA	7,443	1667,7	(M+H)+
PP0590	AA	7,776	1518,2	(M-H)-	PP0643	AA	7,596	1507,9	(M+H)+
PP0591	FA	5,945	1532,2	(M-H)-	PP0644	FA	6,017	1520,2	(M-H)-
PP0594	FA	5,489	1558,2	(M-H)-	PP0645	AA	8,245	1560,2	(M-H)-
PP0595	FA	5,647	1548,6	(M+NH4)+	PP0646	FA	7,035	1592,9	(M+NH4)+

PP0647	AA	8,219	1583,9	(M+H)+	PP0694	FA	5,691	1506,2	(M-H)-
PP0648	AA	7,820	1575,9	(M-H)-	PP0695	AA	7,520	1506,2	(M+H)+
PP0649	AA	8,016	1591,9	(M+H)+	PP0696	AA	7,404	1501,8	(M-H)-
PP0650	FA	6,928	1632,3	(M+H)+	PP0697	FA	5,644	1517,8	(M-H)-
PP0651	FA	7,180	1646,0	(M+H)+	PP0698	FA	5,889	1533,6	(M+H)+
PP0652	AA	8,435	1671,3	(M+NH4)+	PP0699	FA	6,079	1535,7	(M+H)+
PP0653	AA	8,127	1582,7	(M+H)+	PP0700	FA	6,083	1547,9	(M+H)+
PP0654	FA	6,003	1447,7	(M-H)-	PP0701	FA	6,292	1562,2	(M+H)+
PP0655	FA	6,387	1477,7	(M+H)+	PP0702	FA	5,835	1554,2	(M-H)-
PP0656	FA	4,625	1566,9	(M-H)-	PP0703	FA	3,977	1555,2	(M-H)-
PP0657	FA	5,311	1435,7	(M+H)+	PP0704	FA	5,360	1508,2	(M-H)-
PP0658	AA	7,512	1461,7	(M-H)-	PP0705	FA	5,359	1523,6	(M+H)+
PP0659	FA	4,784	1581,2	(M-H)-	PP0706	AA	7,369	1493,6	(M+H)+
PP0660	FA	5,501	1447,7	(M-H)-	PP0708	FA	5,425	1535,6	(M+H)+
PP0661	FA	5,920	1476,2	(M-H)-	PP0709	FA	5,571	1549,7	(M+H)+
PP0662	FA	6,243	1562,2	(M-H)-	PP0710	FA	5,543	1548,2	(M+H)+
PP0663	FA	6,387	1507,7	(M+H)+	PP0711	FA	5,401	1544,1	(M-H)-
PP0664	FA	6,475	1521,6	(M+H)+	PP0712	FA	5,567	1560,2	(M-H)-
PP0665	AA	8,059	1519,7	(M+H)+	PP0713	FA	5,812	1575,7	(M+H)+
PP0666	FA	6,351	1517,6	(M+H)+	PP0714	FA	6,004	1577,8	(M+H)+
PP0667	AA	8,061	1532,2	(M-H)-	PP0715	FA	6,035	1590,0	(M+H)+
PP0668	FA	6,653	1548,2	(M+H)+	PP0716	FA	6,248	1603,8	(M+H)+
PP0669	FA	6,699	1549,9	(M+H)+	PP0717	FA	5,776	1597,7	(M+H)+
PP0670	FA	6,783	1560,2	(M-H)-	PP0718	AA	7,244	1597,2	(M-H)-

PP0671	FA	6,963	1574,3	(M-H)-	PP0719	FA	5,303	1549,8	(M-H)-
PP0672	FA	6,635	1568,2	(M-H)-	PP0720	FA	5,309	1565,7	(M+H)+
PP0673	FA	4,837	1571,2	(M+H)+	PP0721	FA	5,220	1535,7	(M+H)+
PP0674	FA	6,227	1523,6	(M+H)+	PP0722	AA	7,623	1552,8	(M+NH4)+
PP0675	FA	6,201	1536,1	(M-H)-	PP0723	AA	8,175	1521,8	(M+H)+
PP0678	FA	6,327	1548,0	(M-H)-	PP0724	FA	6,259	1522,7	(M+NH4)+
PP0679	FA	6,401	1561,9	(M-H)-	PP0725	FA	6,580	1557,7	(M+H)+
PP0680	AA	8,087	1562,2	(M+H)+	PP0726	AA	8,377	1604,3	(M-H)-
PP0681	FA	6,251	1558,2	(M-H)-	PP0727	FA	6,560	1590,2	(M+H)+
PP0682	FA	6,377	1592,9	(M+NH4)+	PP0728	FA	6,849	1641,6	(M+H)+
PP0683	FA	6,559	1589,7	(M+H)+	PP0729	FA	6,168	1492,2	(M-H)-
PP0684	FA	6,600	1591,7	(M+H)+	PP0730	FA	5,391	1479,5	(M+H)+
PP0685	FA	6,700	1604,2	(M+H)+	PP0731	FA	5,317	1581,2	(M-H)-
PP0686	FA	6,872	1616,3	(M-H)-	PP0732	AA	7,544	1568,8	(M+H)+
PP0687	FA	6,531	1611,7	(M+H)+	PP0733	FA	4,717	1582,7	(M+H)+
PP0688	FA	4,775	1612,7	(M+H)+	PP0734	FA	6,195	1479,7	(M+H)+
PP0689	FA	6,136	1564,2	(M-H)-	PP0735	FA	6,653	1481,7	(M+H)+
PP0690	FA	6,104	1578,2	(M-H)-	PP0736	FA	6,919	1493,8	(M-H)-
PP0693	AA	7,461	1493,7	(M+H)+	PP0737	AA	7,889	1480,2	(M-H)-
PP0738	FA	6,653	1495,7	(M+H)+	PP0782	FA	5,808	1519,8	(M-H)-
PP0739	FA	7,215	1535,7	(M+H)+	PP0783	FA	6,280	1555,6	(M+H)+
PP0740	AA	8,051	1552,2	(M+Na)+	PP0784	FA	6,172	1547,6	(M+H)+
PP0741	FA	5,955	1481,7	(M-H)-	PP0785	FA	6,397	1547,8	(M+H)+
PP0742	FA	6,300	1509,7	(M+H)+	PP0786	AA	7,799	1589,9	(M+Na)+
PP0743	FA	6,732	1525,7	(M+H)+	PP0787	FA	5,911	1567,6	(M+H)+
PP0744	FA	5,749	1466,2	(M-H)-	PP0788	AA	7,784	1501,6	(M+Na)+
PP0745	FA	6,235	1500,1	(M-H)-	PP0789	FA	5,840	1533,8	(M+H)+
PP0746	FA	6,107	1492,1	(M-H)-	PP0790	FA	5,888	1520,2	(M-H)-
PP0747	FA	6,400	1492,2	(M-H)-	PP0791	FA	5,892	1533,7	(M+H)+
PP0748	FA	6,081	1512,2	(M-H)-	PP0792	FA	6,351	1535,8	(M+H)+
PP0749	FA	6,653	1544,2	(M-H)-	PP0793	FA	6,659	1548,2	(M-H)-
PP0750	FA	6,459	1543,9	(M+H)+	PP0794	AA	7,957	1533,9	(M-H)-
PP0751	FA	6,447	1550,2	(M-H)-	PP0795	FA	6,427	1549,7	(M+H)+
PP0752	FA	6,635	1587,1	(M+NH4)+	PP0796	FA	6,999	1589,7	(M+H)+
PP0753	FA	6,112	1520,2	(M-H)-	PP0797	FA	6,392	1583,7	(M+H)+
PP0754	FA	6,075	1509,8	(M+H)+	PP0798	FA	5,785	1537,8	(M+H)+
PP0755	FA	6,152	1522,2	(M+H)+	PP0799	AA	8,004	1563,8	(M+H)+
PP0756	FA	6,615	1540,7	(M+NH4)+	PP0800	FA	6,584	1579,8	(M+H)+
PP0757	AA	8,203	1536,2	(M-H)-	PP0801	AA	7,373	1521,6	(M+H)+
PP0758	FA	6,361	1523,7	(M+H)+	PP0802	FA	5,895	1555,6	(M+H)+
PP0759	FA	6,611	1555,3	(M+NH4)+	PP0803	FA	5,839	1546,2	(M-H)-
PP0760	AA	8,443	1576,2	(M-H)-	PP0804	FA	6,088	1547,8	(M+H)+
PP0761	FA	6,501	1571,7	(M+H)+	PP0805	FA	6,051	1465,8	(M-H)-
PP0762	FA	5,869	1543,2	(M+NH4)+	PP0806	AA	7,783	1561,9	(M-H)-
PP0763	FA	6,224	1551,7	(M+H)+	PP0807	FA	5,681	1597,7	(M+H)+
PP0764	FA	6,683	1584,9	(M+NH4)+	PP0808	FA	5,832	1532,2	(M-H)-

PP0765	FA	5,636	1507,7	(M-H)-
PP0766	FA	6,139	1542,1	(M-H)-
PP0767	AA	7,645	1533,8	(M-H)-
PP0768	FA	6,324	1535,7	(M+H)+
PP0769	AA	7,692	1555,6	(M+H)+
PP0770	FA	6,197	1533,6	(M+H)+
PP0771	AA	7,875	1521,7	(M+H)+
PP0772	FA	6,147	1532,2	(M-H)-
PP0773	FA	6,605	1535,8	(M+H)+
PP0774	AA	8,264	1548,0	(M-H)-
PP0775	AA	8,021	1535,8	(M+H)+
PP0776	AA	8,173	1547,8	(M-H)-
PP0778	AA	8,213	1582,2	(M-H)-
PP0779	AA	7,795	1537,7	(M+H)+
PP0780	FA	6,335	1563,7	(M+H)+
PP0781	FA	6,735	1580,3	(M+H)+

PP0809	FA	5,907	1587,7	(M+H)+
PP0810	FA	5,607	1530,2	(M-H)-
PP0811	AA	7,841	1565,9	(M+H)+
PP0812	FA	5,688	1550,0	(M-H)-
PP0813	FA	5,551	1557,7	(M-H)-
PP0814	AA	7,716	1551,7	(M+H)+
PP0815	FA	6,467	1576,2	(M-H)-
PP0816	FA	6,365	1610,0	(M-H)-
PP0817	FA	6,440	1547,8	(M+H)+
PP0818	FA	6,677	1601,8	(M+H)+
PP0819	FA	6,377	1543,8	(M-H)-
PP0820	AA	8,303	1579,7	(M+H)+
PP0821	AA	8,156	1563,9	(M-H)-
PP0822	FA	6,043	1573,6	(M+H)+
PP0823	FA	6,313	1564,2	(M-H)-
PP0824	FA	5,619	1505,7	(M+H)+

PP0825	FA	5,912	1574,2	(M+H)+
PP0826	FA	6,151	1575,7	(M+H)+
PP0827	FA	6,003	1505,6	(M+H)+
PP0828	AA	8,135	1609,9	(M-H)-
PP0829	FA	6,285	1575,7	(M+H)+
PP0830	AA	8,035	1504,2	(M-H)-
PP0831	FA	6,447	1611,6	(M+H)+
PP0832	FA	5,865	1560,2	(M-H)-
PP0833	FA	5,912	1539,2	(M+NH4)+
PP0834	FA	6,159	1556,1	(M-H)-
PP0835	FA	5,616	1536,1	(M-H)-
PP0836	FA	5,961	1550,2	(M-H)-
PP0837	FA	5,941	1550,2	(M-H)-
PP0838	FA	6,355	1577,8	(M-H)-
PP0839	FA	6,600	1592,2	(M-H)-
PP0840	AA	7,792	1529,9	(M+Na)+
PP0841	AA	8,069	1579,7	(M+H)+
PP0842	FA	6,173	1576,2	(M-H)-
PP0843	FA	6,319	1600,2	(M-H)-
PP0844	AA	8,259	1592,2	(M-H)-
PP0845	FA	6,047	1536,2	(M+H)+
PP0846	FA	6,313	1570,1	(M-H)-
PP0847	FA	5,747	1551,8	(M+H)+
PP0848	AA	7,863	1546,2	(M-H)-
PP0849	FA	6,176	1562,2	(M-H)-
PP0850	AA	7,787	1473,9	(M-H)-
PP0851	FA	6,221	1596,7	(M+NH4)+
PP0852	FA	6,313	1591,7	(M+H)+
PP0853	FA	6,447	1633,6	(M+H)+

PP0868	FA	5,119	1535,7	(M+H)+
PP0869	FA	5,223	1535,7	(M+H)+
PP0870	FA	5,128	1535,8	(M+H)+
PP0871	FA	5,860	1566,7	(M+NH4)+
PP0872	FA	6,025	1548,2	(M-H)-
PP0873	FA	5,873	1549,7	(M+H)+
PP0874	FA	5,993	1561,7	(M+H)+
PP0875	FA	6,084	1575,7	(M+H)+
PP0876	FA	6,256	1589,7	(M+H)+
PP0877	FA	6,465	1603,7	(M+H)+
PP0878	FA	6,713	1574,2	(M-H)-
PP0879	FA	6,731	1606,7	(M+NH4)+
PP0880	AA	8,416	1604,3	(M+H)+
PP0881	FA	7,051	1617,8	(M+H)+
PP0882	FA	5,689	1470,2	(M-H)-
PP0883	FA	6,501	1484,2	(M-H)-
PP0884	FA	5,379	1485,8	(M-H)-
PP0885	FA	5,504	1474,1	(M-H)-
PP0886	FA	5,732	1528,1	(M-H)-
PP0887	FA	5,264	1445,6	(M+H)+
PP0888	AA	7,311	1444,2	(M-H)-
PP0889	FA	6,176	1499,9	(M-H)-
PP0890	FA	6,303	1506,8	(M+NH4)+
PP0891	FA	6,512	1544,1	(M+H)+
PP0892	FA	6,071	1476,8	(M+NH4)+
PP0893	AA	7,871	1457,8	(M-H)-
PP0894	FA	5,287	1468,2	(M-H)-
PP0895	FA	5,477	1481,9	(M-H)-
PP0896	FA	5,767	1496,2	(M-H)-

PP0854	FA	6,255	1585,9	(M+H)+	PP0898	AA	7,876	1565,7	(M+H)+
PP0855	AA	7,997	1618,6	(M+H)+	PP0899	FA	5,665	1553,7	(M+H)+
PP0856	FA	6,527	1629,8	(M+H)+	PP0900	AA	7,244	1480,2	(M-H)-
PP0857	AA	8,320	1643,9	(M-H)-	PP0901	AA	7,671	1547,8	(M-H)-
PP0858	FA	6,072	1549,7	(M-H)-	PP0902	FA	6,028	1563,7	(M+H)+
PP0859	FA	6,156	1508,1	(M-H)-	PP0903	AA	7,604	1549,8	(M-H)-
PP0860	FA	5,947	1524,7	(M+NH4)+	PP0904	AA	7,955	1470,2	(M-H)-
PP0861	FA	6,225	1543,7	(M+H)+	PP0905	FA	6,173	1513,9	(M+H)+
PP0862	FA	6,185	1583,1	(M+NH4)+	PP0906	FA	6,232	1474,2	(M-H)-
PP0863	FA	5,887	1577,6	(M+H)+	PP0907	FA	6,139	1473,7	(M-H)-
PP0864	FA	6,013	1535,8	(M+H)+	PP0908	FA	6,420	1489,7	(M-H)-
PP0865	FA	5,637	1532,1	(M-H)-	PP0909	FA	6,411	1491,6	(M+H)+
PP0866	FA	5,788	1569,7	(M+H)+	PP0910	FA	6,383	1494,1	(M-H)-
PP0867	FA	6,007	1608,8	(M+NH4)+	PP0911	FA	6,157	1470,2	(M-H)-
PP0912	AA	8,052	1471,7	(M+H)+	PP0955	FA	5,980	1564,2	(M+H)+
PP0913	FA	5,441	1446,7	(M+H)+	PP0956	FA	6,696	1604,0	(M+H)+
PP0914	AA	7,984	1485,9	(M-H)-	PP0958	FA	6,545	1578,3	(M-H)-
PP0915	FA	5,989	1487,9	(M+H)+	PP0959	FA	5,652	1467,7	(M+H)+
PP0916	FA	6,309	1545,7	(M+H)+	PP0960	FA	5,573	1483,6	(M+H)+
PP0917	FA	6,216	1543,8	(M-H)-	PP0961	AA	7,997	1530,1	(M+H)+
PP0918	FA	6,515	1560,1	(M-H)-	PP0962	FA	6,109	1546,2	(M-H)-
PP0919	FA	6,487	1560,2	(M-H)-	PP0963	FA	6,305	1563,6	(M+H)+
PP0920	FA	6,473	1565,7	(M+H)+	PP0964	FA	5,927	1497,7	(M+H)+
PP0921	FA	6,487	1563,8	(M-H)-	PP0965	FA	6,171	1537,9	(M-H)-
PP0922	AA	8,229	1540,3	(M-H)-	PP0966	FA	6,251	1531,7	(M+H)+
PP0923	AA	7,612	1515,2	(M-H)-	PP0967	FA	5,807	1481,6	(M+H)+
PP0924	FA	6,428	1557,7	(M+H)+	PP0968	FA	5,993	1523,9	(M-H)-
PP0925	AA	7,756	1509,9	(M+H)+	PP0969	FA	6,053	1516,2	(M-H)-
PP0926	FA	6,457	1629,7	(M+H)+	PP0970	FA	6,203	1508,1	(M-H)-
PP0927	FA	6,529	1646,8	(M+NH4)+	PP0971	FA	6,093	1452,2	(M-H)-
PP0928	AA	8,200	1647,7	(M+H)+	PP0972	FA	6,095	1482,2	(M-H)-
PP0929	FA	6,521	1645,7	(M+H)+	PP0973	FA	6,173	1474,2	(M-H)-
PP0930	FA	6,739	1646,2	(M+H)+	PP0975	FA	7,624	1533,9	(M-H)-
PP0931	FA	6,520	1626,0	(M+H)+	PP0976	FA	7,545	1564,3	(M-H)-
PP0932	FA	6,656	1642,7	(M+NH4)+	PP0977	FA	7,576	1556,1	(M-H)-
PP0933	FA	6,693	1625,7	(M+H)+	PP0978	FA	5,631	1502,1	(M-H)-
PP0934	FA	6,569	1604,7	(M+NH4)+	PP0979	AA	7,675	1578,9	(M+NH4)+
PP0935	FA	6,603	1586,2	(M-H)-	PP0980	FA	5,704	1518,2	(M-H)-
PP0936	FA	6,624	1586,2	(M-H)-	PP0981	FA	6,955	1629,8	(M+H)+
PP0937	AA	8,172	1623,0	(M+NH4)+	PP0982	FA	7,051	1586,3	(M-H)-
PP0938	FA	6,639	1602,2	(M-H)-	PP0983	FA	5,533	1489,7	(M-H)-
PP0939	FA	6,769	1604,1	(M+H)+	PP0984	AA	7,593	1516,1	(M-H)-
PP0940	FA	6,829	1603,7	(M+H)+	PP0985	AA	7,892	1524,0	(M-H)-
PP0941	FA	6,637	1582,2	(M-H)-	PP0986	AA	6,993	1471,7	(M-H)-
PP0942	FA	6,760	1584,2	(M+H)+	PP0987	FA	5,475	1455,7	(M-H)-
PP0943	AA	8,311	1584,3	(M+H)+	PP0988	AA	7,971	1489,7	(M-H)-

PP0944	FA	6,528	1563,7	(M+H)+
PP0945	FA	6,029	1564,2	(M-H)-
PP0946	FA	6,293	1579,7	(M+H)+
PP0947	FA	6,225	1594,3	(M+H)+
PP0948	FA	6,453	1630,7	(M+NH4)+
PP0949	FA	6,676	1662,7	(M+NH4)+
PP0950	AA	8,312	1626,0	(M+H)+
PP0951	AA	8,281	1644,0	(M+H)+
PP0952	FA	6,803	1676,7	(M+NH4)+
PP0953	FA	6,944	1638,3	(M-H)-
PP0954	FA	6,603	1581,9	(M-H)-

PP0989	FA	6,839	1539,6	(M+H)+
PP0992	FA	5,424	1563,9	(M+H)+
PP0993	FA	5,696	1577,7	(M+H)+
PP0997	FA	6,353	1591,7	(M+H)+
PP0998	FA	6,000	1629,7	(M-H)-
PP0999	FA	6,283	1590,3	(M-H)-
PP1000	AA	7,893	1590,2	(M+H)+
PP1001	FA	6,631	1617,8	(M+H)+
PP1002	FA	5,665	1597,9	(M-H)-
PP1003	AA	7,601	1548,2	(M-H)-
PP1004	FA	6,909	1604,3	(M-H)-

PP1005	AA	8,339	1626,3	(M+Na)+
PP1006	FA	6,405	1630,7	(M+NH4)+
PP1008	AA	8,244	1645,7	(M+H)+
PP1009	FA	6,955	1604,3	(M-H)-
PP1010	FA	6,699	1621,0	(M+NH4)+
PP1011	FA	7,265	1631,8	(M+H)+
PP1012	FA	6,489	1631,0	(M+NH4)+
PP1013	FA	6,729	1608,8	(M+NH4)+
PP1014	AA	8,123	1611,9	(M+Na)+
PP1015	FA	7,051	1617,8	(M+H)+
PP1016	FA	6,219	1561,8	(M-H)-
PP1017	FA	6,248	1547,8	(M-H)-
PP1018	FA	6,057	1535,7	(M+H)+
PP1019	AA	7,920	1546,2	(M-H)-
PP1020	FA	5,771	1507,7	(M+H)+
PP1021	FA	5,808	1518,2	(M-H)-
PP1022	FA	5,924	1520,2	(M-H)-
PP1024	AA	8,096	1590,3	(M-H)-
PP1025	FA	5,959	1576,2	(M-H)-
PP1026	FA	6,064	1606,7	(M+NH4)+
PP1027	FA	5,675	1547,7	(M-H)-
PP1028	FA	5,691	1561,7	(M+H)+
PP1029	AA	7,875	1561,8	(M-H)-
PP1030	FA	6,152	1608,7	(M+NH4)+
PP1031	FA	6,360	1546,2	(M-H)-
PP1032	AA	8,017	1555,8	(M+Na)+
PP1033	FA	6,181	1545,6	(M+H)+
PP1034	FA	5,912	1505,8	(M+H)+
PP1035	FA	5,881	1517,6	(M+H)+
PP1036	FA	6,043	1520,2	(M+H)+
PP1037	FA	6,359	1547,6	(M+H)+
PP1038	FA	6,264	1588,3	(M-H)-
PP1039	FA	6,065	1592,7	(M+NH4)+
PP1040	FA	6,065	1586,2	(M-H)-

PP1050	FA	6,288	1532,2	(M-H)-
PP1051	FA	6,620	1560,2	(M-H)-
PP1052	FA	5,807	1518,2	(M-H)-
PP1053	FA	6,072	1532,2	(M-H)-
PP1054	FA	5,976	1518,2	(M-H)-
PP1056	AA	7,648	1530,2	(M-H)-
PP1057	FA	5,992	1575,7	(M+H)+
PP1058	FA	6,261	1545,9	(M+H)+
PP1059	FA	5,929	1545,8	(M-H)-
PP1060	FA	6,044	1563,6	(M+H)+
PP1063	FA	5,780	1544,2	(M-H)-
PP1064	AA	7,671	1517,8	(M+H)+
PP1065	FA	5,823	1504,2	(M-H)-
PP1067	FA	6,312	1563,6	(M+H)+
PP1068	FA	6,479	1577,7	(M+H)+
PP1069	FA	6,716	1591,8	(M+H)+
PP1070	FA	5,967	1631,9	(M+H)+
PP1071	FA	6,284	1590,3	(M-H)-
PP1072	AA	7,909	1589,8	(M+H)+
PP1073	FA	6,641	1618,3	(M+H)+
PP1075	FA	5,537	1549,6	(M+H)+
PP1076	FA	5,732	1563,7	(M+H)+
PP1077	FA	6,011	1576,2	(M-H)-
PP1078	AA	7,361	1548,2	(M-H)-
PP1079	AA	7,759	1562,2	(M-H)-
PP1080	FA	6,051	1577,8	(M+H)+
PP1082	FA	6,401	1577,7	(M+H)+
PP1083	FA	6,653	1609,3	(M+NH4)+
PP1084	FA	5,477	1549,8	(M+H)+
PP1085	FA	6,173	1563,7	(M+H)+
PP1086	FA	5,815	1519,7	(M+H)+
PP1087	FA	5,608	1491,7	(M-H)-
PP1088	FA	5,253	1478,1	(M-H)-
PP1089	AA	7,491	1492,2	(M-H)-

PP1041	AA	7,861	1546,2	(M-H)-	PP1090	FA	5,711	1531,8	(M+H)+
PP1042	FA	5,777	1557,9	(M-H)-	PP1091	FA	5,492	1516,2	(M-H)-
PP1043	FA	5,941	1560,2	(M-H)-	PP1092	AA	7,515	1546,2	(M-H)-
PP1044	FA	6,265	1589,7	(M+H)+	PP1093	FA	5,676	1573,7	(M+H)+
PP1045	FA	6,608	1561,7	(M+H)+	PP1094	FA	5,495	1489,7	(M-H)-
PP1046	FA	6,440	1547,7	(M+H)+	PP1095	FA	6,157	1448,7	(M+H)+
PP1047	FA	6,531	1559,9	(M+H)+	PP1096	FA	6,688	1490,8	(M+H)+
PP1048	FA	6,189	1519,9	(M+H)+	PP1097	FA	6,003	1459,2	(M-H)-
PP1049	FA	6,319	1531,9	(M+H)+	PP1098	FA	5,993	1432,7	(M-H)-
PP1099	FA	6,355	1432,7	(M+H)+	PP1142	FA	5,868	1476,1	(M-H)-
PP1100	FA	6,528	1475,1	(M-H)-	PP1143	FA	5,436	1447,6	(M-H)-
PP1101	FA	6,099	1416,7	(M-H)-	PP1144	AA	7,804	1505,9	(M-H)-
PP1102	FA	6,528	1445,2	(M-H)-	PP1145	AA	7,487	1478,1	(M-H)-
PP1103	FA	5,424	1481,7	(M-H)-	PP1146	AA	7,409	1447,7	(M-H)-
PP1104	FA	5,535	1505,7	(M+H)+	PP1147	FA	6,083	1507,6	(M+H)+
PP1105	FA	6,016	1547,7	(M+H)+	PP1148	FA	6,739	1534,2	(M-H)-
PP1106	AA	7,469	1474,1	(M-H)-	PP1149	FA	6,693	1530,3	(M-H)-
PP1107	FA	5,843	1533,7	(M+H)+	PP1150	AA	7,776	1489,7	(M-H)-
PP1108	AA	7,376	1489,7	(M-H)-	PP1151	FA	6,608	1523,7	(M+H)+
PP1109	FA	5,671	1519,6	(M+H)+	PP1152	FA	6,169	1521,6	(M+H)+
PP1110	AA	7,577	1517,9	(M-H)-	PP1153	AA	8,340	1552,3	(M-H)-
PP1111	AA	7,600	1529,8	(M-H)-	PP1154	FA	6,147	1550,1	(M-H)-
PP1112	FA	6,104	1577,0	(M+NH4)+	PP1155	FA	5,957	1544,7	(M+H)+
PP1113	FA	5,385	1521,6	(M+H)+	PP1156	AA	7,688	1544,7	(M+H)+
PP1114	FA	5,647	1516,2	(M-H)-	PP1157	FA	5,939	1544,7	(M+H)+
PP1115	FA	5,529	1515,7	(M+H)+	PP1158	FA	6,536	1587,6	(M+H)+
PP1116	AA	7,688	1565,9	(M-H)-	PP1159	FA	5,964	1577,7	(M+H)+
PP1117	FA	6,079	1547,7	(M+H)+	PP1160	FA	6,277	1591,7	(M+H)+
PP1118	FA	5,919	1562,7	(M+NH4)+	PP1161	AA	8,323	1592,3	(M+H)+
PP1119	FA	5,551	1536,2	(M-H)-	PP1162	FA	6,900	1623,3	(M+NH4)+
PP1120	AA	7,349	1539,7	(M-H)-	PP1163	AA	8,179	1616,2	(M-H)-
PP1121	FA	5,601	1554,2	(M-H)-	PP1164	FA	6,441	1617,7	(M+H)+
PP1122	FA	5,167	1577,0	(M+H)+	PP1165	AA	8,039	1637,3	(M+H)+
PP1123	AA	7,657	1571,8	(M-H)-	PP1166	FA	6,287	1637,3	(M+H)+
PP1124	AA	7,379	1558,2	(M-H)-	PP1167	AA	7,977	1637,2	(M+H)+
PP1125	FA	6,317	1573,8	(M+H)+	PP1168	FA	6,872	1680,1	(M+H)+
PP1126	AA	7,655	1584,2	(M-H)-	PP1169	FA	6,585	1575,6	(M+H)+
PP1127	AA	7,815	1600,2	(M-H)-	PP1170	FA	6,533	1574,2	(M-H)-
PP1128	FA	5,533	1489,7	(M-H)-	PP1171	FA	6,425	1594,8	(M+H)+
PP1129	FA	5,568	1497,6	(M+H)+	PP1172	FA	6,393	1594,7	(M+H)+
PP1130	FA	5,319	1489,7	(M-H)-	PP1173	FA	6,416	1594,7	(M+H)+
PP1131	FA	5,267	1478,1	(M-H)-	PP1174	FA	6,972	1637,7	(M+H)+
PP1132	FA	5,405	1479,6	(M+H)+	PP1175	FA	5,511	1483,7	(M-H)-
PP1133	AA	7,509	1527,7	(M-H)-	PP1176	FA	5,735	1498,2	(M-H)-
PP1134	FA	5,625	1475,7	(M+H)+	PP1177	AA	7,697	1535,8	(M+H)+
PP1135	FA	5,355	1461,8	(M+H)+	PP1178	FA	5,811	1525,7	(M+H)+

PP1136	FA	5,765	1474,2	(M-H)-	PP1179	FA	5,547	1514,2	(M-H)-
PP1137	FA	5,643	1492,1	(M-H)-	PP1180	AA	7,696	1528,2	(M-H)-
PP1138	AA	7,303	1476,2	(M-H)-	PP1181	FA	5,991	1560,2	(M-H)-
PP1139	FA	5,311	1445,8	(M-H)-	PP1182	FA	4,067	1563,3	(M+H)+
PP1140	FA	5,249	1433,6	(M-H)-	PP1183	FA	6,015	1565,9	(M-H)-
PP1141	FA	5,629	1462,2	(M-H)-	PP1184	AA	7,915	1565,8	(M-H)-
PP1185	FA	5,825	1603,8	(M+NH4)+	PP1228	AA	7,867	1512,3	(M-H)-
PP1186	AA	7,707	1587,2	(M+H)+	PP1229	AA	7,435	1474,2	(M-H)-
PP1187	FA	5,829	1586,8	(M+H)+	PP1230	FA	5,683	1473,7	(M+H)+
PP1188	FA	6,431	1629,7	(M+H)+	PP1231	FA	5,797	1487,7	(M+H)+
PP1189	AA	7,653	1441,7	(M-H)-	PP1232	AA	7,791	1500,2	(M-H)-
PP1190	AA	7,765	1479,7	(M+Na)+	PP1233	FA	5,783	1498,2	(M-H)-
PP1191	AA	7,675	1491,7	(M-H)-	PP1234	AA	7,499	1505,8	(M+H)+
PP1192	AA	7,845	1482,2	(M-H)-	PP1235	AA	7,947	1559,7	(M+H)+
PP1193	FA	5,637	1472,2	(M-H)-	PP1242	FA	6,381	1561,7	(M+H)+
PP1194	FA	5,600	1486,2	(M-H)-	PP1243	FA	5,303	1498,2	(M-H)-
PP1195	AA	7,931	1518,2	(M-H)-	PP1244	FA	5,468	1512,2	(M-H)-
PP1196	FA	4,143	1518,8	(M-H)-	PP1245	FA	5,629	1545,0	(M+NH4)+
PP1197	FA	6,119	1524,2	(M-H)-	PP1246	AA	7,908	1555,8	(M+H)+
PP1198	FA	6,065	1523,8	(M-H)-	PP1247	FA	5,460	1525,7	(M+H)+
PP1199	FA	5,584	1493,7	(M+H)+	PP1248	FA	5,913	1570,7	(M+NH4)+
PP1200	FA	5,756	1524,8	(M+NH4)+	PP1249	FA	5,547	1468,0	(M-H)-
PP1201	AA	7,749	1535,7	(M+H)+	PP1250	AA	7,691	1482,1	(M-H)-
PP1202	FA	6,536	1563,9	(M+H)+	PP1251	FA	5,847	1497,7	(M+H)+
PP1203	FA	5,868	1532,2	(M-H)-	PP1252	FA	6,417	1524,1	(M-H)-
PP1204	FA	6,251	1561,7	(M+H)+	PP1253	AA	7,715	1496,0	(M+H)+
PP1205	AA	7,549	1522,2	(M-H)-	PP1254	FA	6,123	1523,6	(M+H)+
PP1206	FA	5,335	1487,7	(M+H)+	PP1255	AA	7,335	1456,2	(M-H)-
PP1207	AA	7,448	1499,8	(M-H)-	PP1256	FA	5,347	1471,7	(M+H)+
PP1208	FA	5,652	1515,8	(M+H)+	PP1257	AA	7,549	1484,2	(M-H)-
PP1209	AA	7,608	1528,3	(M-H)-	PP1258	FA	5,872	1519,8	(M-H)-
PP1210	FA	6,345	1558,3	(M+H)+	PP1259	FA	6,092	1513,7	(M+H)+
PP1211	FA	5,637	1544,8	(M+NH4)+	PP1260	FA	5,344	1482,2	(M-H)-
PP1212	FA	6,049	1555,7	(M+H)+	PP1261	FA	5,805	1511,8	(M+H)+
PP1213	FA	5,344	1516,2	(M-H)-	PP1262	FA	5,427	1471,7	(M+H)+
PP1214	FA	5,631	1457,6	(M+H)+	PP1263	FA	5,732	1497,9	(M-H)-
PP1215	FA	5,824	1471,6	(M+H)+	PP1264	FA	6,008	1524,2	(M-H)-
PP1216	AA	7,828	1486,1	(M+H)+	PP1265	AA	7,596	1481,9	(M-H)-
PP1217	FA	6,039	1497,8	(M-H)-	PP1266	FA	5,564	1533,7	(M-H)-
PP1218	FA	6,607	1527,7	(M+H)+	PP1267	FA	5,824	1589,7	(M+H)+
PP1219	AA	7,847	1496,0	(M-H)-	PP1268	FA	5,659	1547,7	(M+H)+
PP1220	AA	8,073	1524,2	(M-H)-	PP1269	FA	5,432	1502,2	(M-H)-
PP1221	FA	5,649	1486,0	(M-H)-	PP1270	FA	5,327	1490,2	(M-H)-
PP1222	FA	5,239	1445,7	(M+H)+	PP1271	FA	5,203	1445,7	(M-H)-
PP1223	AA	7,503	1457,9	(M-H)-	PP1272	AA	7,575	1487,8	(M-H)-

PP1224	FA	5,563	1472,2	(M-H)-	PP1273	FA	5,551	1475,7	(M+H)+
PP1225	FA	5,691	1488,0	(M+H)+	PP1274	AA	7,539	1540,2	(M-H)-
PP1226	AA	8,040	1514,3	(M-H)-	PP1275	FA	6,077	1532,2	(M-H)-
PP1227	AA	7,605	1484,2	(M-H)-	PP1276	FA	5,689	1519,9	(M+H)+
PP1277	FA	5,968	1532,2	(M-H)-	PP1320	FA	5,704	1584,2	(M-H)-
PP1278	FA	5,320	1505,8	(M-H)-	PP1321	FA	5,451	1543,7	(M+H)+
PP1279	FA	5,421	1534,2	(M-H)-	PP1322	FA	5,337	1499,8	(M-H)-
PP1280	FA	5,469	1492,2	(M-H)-	PP1323	FA	5,713	1513,6	(M+H)+
PP1281	FA	5,535	1546,1	(M+H)+	PP1324	FA	5,793	1570,3	(M-H)-
PP1282	FA	5,740	1575,7	(M+H)+	PP1325	FA	5,675	1528,2	(M-H)-
PP1283	FA	5,593	1573,7	(M+H)+	PP1326	AA	7,889	1542,1	(M+H)+
PP1284	AA	7,412	1532,2	(M-H)-	PP1327	FA	5,620	1568,3	(M-H)-
PP1285	FA	5,439	1583,6	(M+H)+	PP1328	FA	5,512	1527,7	(M+H)+
PP1286	FA	5,663	1549,7	(M+H)+	PP1329	FA	5,864	1556,7	(M+NH4)+
PP1287	FA	5,864	1575,8	(M-H)-	PP1330	FA	5,904	1551,7	(M+H)+
PP1288	AA	7,624	1560,2	(M-H)-	PP1331	FA	5,848	1563,7	(M+H)+
PP1289	FA	6,219	1545,7	(M+H)+	PP1333	FA	6,700	1589,8	(M+H)+
PP1290	FA	6,519	1574,0	(M+H)+	PP1334	FA	6,580	1519,7	(M+H)+
PP1291	FA	6,359	1571,7	(M+H)+	PP1335	AA	8,217	1560,2	(M-H)-
PP1292	FA	6,045	1530,2	(M-H)-	PP1336	FA	5,760	1474,1	(M-H)-
PP1293	FA	6,211	1580,2	(M-H)-	PP1337	FA	5,693	1516,2	(M-H)-
PP1294	FA	6,377	1558,2	(M-H)-	PP1338	FA	5,500	1502,1	(M-H)-
PP1295	FA	6,000	1559,7	(M+H)+	PP1339	FA	6,060	1542,2	(M-H)-
PP1296	FA	5,868	1557,7	(M+H)+	PP1340	FA	5,845	1483,8	(M-H)-
PP1297	AA	7,569	1516,2	(M-H)-	PP1341	AA	7,875	1540,2	(M-H)-
PP1298	FA	5,740	1565,8	(M-H)-	PP1342	FA	6,224	1513,9	(M-H)-
PP1299	FA	5,865	1562,8	(M+NH4)+	PP1343	FA	5,909	1542,2	(M-H)-
PP1300	FA	6,151	1547,7	(M+H)+	PP1344	FA	5,701	1528,2	(M-H)-
PP1301	FA	5,992	1544,2	(M-H)-	PP1345	FA	6,132	1554,2	(M-H)-
PP1302	FA	5,676	1504,1	(M-H)-	PP1346	FA	5,961	1500,2	(M-H)-
PP1303	FA	5,844	1554,2	(M-H)-	PP1347	FA	6,155	1533,8	(M-H)-
PP1304	FA	5,995	1532,2	(M-H)-	PP1348	FA	6,073	1595,0	(M+NH4)+
PP1305	FA	6,144	1532,2	(M-H)-	PP1349	FA	6,011	1490,2	(M-H)-
PP1306	FA	6,459	1561,7	(M+H)+	PP1350	FA	5,919	1533,7	(M+H)+
PP1307	FA	6,293	1559,9	(M+H)+	PP1351	FA	5,971	1575,7	(M+H)+
PP1308	FA	5,967	1519,7	(M+H)+	PP1352	FA	6,032	1535,7	(M+H)+
PP1309	FA	6,141	1569,6	(M+H)+	PP1353	FA	5,951	1594,8	(M+NH4)+
PP1310	FA	6,301	1546,2	(M-H)-	PP1354	FA	5,827	1561,9	(M-H)-
PP1311	FA	5,915	1602,3	(M+H)+	PP1355	FA	6,349	1603,8	(M+H)+
PP1312	FA	5,753	1617,0	(M+NH4)+	PP1356	FA	6,199	1561,8	(M+H)+
PP1313	FA	5,436	1558,2	(M-H)-	PP1357	AA	7,967	1574,2	(M+H)+
PP1314	FA	5,607	1590,8	(M+NH4)+	PP1358	FA	6,139	1532,1	(M-H)-
PP1315	AA	7,737	1585,9	(M-H)-	PP1359	FA	6,060	1592,7	(M+NH4)+
PP1316	FA	5,688	1549,7	(M+H)+	PP1360	FA	5,929	1560,1	(M-H)-
PP1317	FA	5,995	1577,7	(M+H)+	PP1361	FA	6,429	1601,7	(M+H)+
PP1318	FA	5,843	1574,2	(M-H)-	PP1362	FA	6,301	1558,1	(M-H)-

PP1319	AA	7,475	1533,9	(M-H)-	PP1363	FA	5,805	1532,2	(M+H)+
PP1364	FA	5,861	1490,2	(M-H)-	PP1407	FA	5,520	1477,7	(M+H)+
PP1365	FA	5,781	1531,8	(M-H)-	PP1408	AA	7,584	1536,7	(M+NH4)+
PP1366	FA	5,615	1519,6	(M+H)+	PP1409	FA	5,711	1502,2	(M-H)-
PP1367	AA	8,011	1557,9	(M-H)-	PP1410	FA	6,169	1418,9	(M-H)-
PP1368	AA	7,852	1515,9	(M-H)-	PP1411	FA	5,968	1506,3	(M+H)+
PP1369	FA	5,765	1560,2	(M-H)-	PP1412	AA	7,989	1530,3	(M-H)-
PP1370	FA	5,812	1519,9	(M-H)-	PP1413	AA	8,175	1448,7	(M+H)+
PP1371	FA	5,745	1563,7	(M+H)+	PP1414	AA	7,632	1477,9	(M-H)-
PP1372	FA	5,612	1547,9	(M-H)-	PP1415	AA	7,667	1522,2	(M+H)+
PP1373	FA	6,120	1589,7	(M+H)+	PP1416	FA	5,856	1504,3	(M-H)-
PP1374	FA	5,983	1564,7	(M+NH4)+	PP1417	FA	6,381	1420,8	(M-H)-
PP1375	FA	5,852	1557,8	(M-H)-	PP1418	FA	6,243	1614,3	(M-H)-
PP1376	FA	5,928	1517,8	(M-H)-	PP1419	FA	6,464	1598,3	(M-H)-
PP1377	AA	7,845	1561,8	(M+H)+	PP1420	FA	6,109	1561,8	(M+H)+
PP1378	AA	7,735	1564,9	(M+NH4)+	PP1421	FA	6,329	1544,3	(M-H)-
PP1379	FA	6,200	1587,7	(M+H)+	PP1422	FA	5,837	1585,9	(M-H)-
PP1380	FA	6,089	1544,2	(M-H)-	PP1423	FA	6,085	1588,7	(M+NH4)+
PP1381	FA	5,613	1517,7	(M+H)+	PP1424	AA	7,751	1551,3	(M+NH4)+
PP1382	FA	5,653	1476,1	(M-H)-	PP1425	FA	5,940	1517,7	(M+H)+
PP1383	FA	5,583	1520,2	(M+H)+	PP1426	FA	4,965	1432,2	(M-H)-
PP1384	FA	5,400	1504,2	(M-H)-	PP1427	FA	5,144	1434,2	(M-H)-
PP1385	FA	5,967	1545,7	(M+H)+	PP1428	AA	8,004	1469,9	(M-H)-
PP1386	FA	6,115	1535,1	(M+NH4)+	PP1429	FA	5,699	1506,3	(M-H)-
PP1387	FA	6,464	1561,9	(M+H)+	PP1430	FA	6,507	1500,0	(M+H)+
PP1388	FA	6,303	1559,6	(M+H)+	PP1431	FA	6,131	1535,9	(M+H)+
PP1389	FA	6,311	1547,7	(M+H)+	PP1432	FA	6,237	1472,3	(M-H)-
PP1390	FA	5,417	1461,7	(M+H)+	PP1433	FA	5,861	1508,3	(M-H)-
PP1391	FA	5,585	1487,7	(M+H)+	PP1434	AA	7,965	1457,8	(M+H)+
PP1392	FA	5,889	1532,2	(M-H)-	PP1435	FA	6,085	1471,8	(M+H)+
PP1393	AA	7,932	1600,0	(M-H)-	PP1436	FA	5,544	1493,7	(M+H)+
PP1394	AA	7,883	1546,3	(M-H)-	PP1437	FA	5,663	1506,3	(M-H)-
PP1395	AA	7,717	1548,2	(M-H)-	PP1438	FA	6,015	1487,8	(M+H)+
PP1396	AA	7,880	1559,7	(M+H)+	PP1439	FA	6,131	1500,3	(M-H)-
PP1397	FA	6,065	1545,9	(M-H)-	PP1440	FA	5,564	1522,0	(M-H)-
PP1398	AA	8,033	1577,8	(M+H)+	PP1441	FA	5,676	1535,9	(M-H)-
PP1399	FA	6,152	1587,8	(M-H)-	PP1442	FA	5,488	1505,7	(M+H)+
PP1400	FA	6,135	1522,3	(M-H)-	PP1443	FA	5,885	1467,8	(M-H)-
PP1401	FA	6,012	1535,8	(M+H)+	PP1444	AA	7,355	1491,8	(M+H)+
PP1402	FA	6,027	1539,7	(M+H)+	PP1445	AA	7,763	1455,8	(M+H)+
PP1403	FA	6,073	1526,2	(M+H)+	PP1446	AA	7,881	1469,7	(M+H)+
PP1404	FA	6,577	1480,7	(M-H)-	PP1447	FA	5,481	1505,8	(M+H)+
PP1405	FA	6,612	1468,6	(M+H)+	PP1448	FA	5,311	1470,1	(M-H)-
PP1406	AA	7,607	1516,2	(M-H)-	PP1449	FA	5,375	1510,2	(M-H)-
PP1450	FA	5,488	1491,7	(M-H)-	PP1493	FA	6,399	1440,7	(M+H)+

PP1451	FA	5,473	1501,7	(M-H)-	PP1494	FA	6,183	1425,1	(M-H)-
PP1452	AA	7,363	1478,2	(M-H)-	PP1495	AA	7,635	1535,9	(M-H)-
PP1453	FA	5,677	1506,3	(M-H)-	PP1496	AA	7,413	1522,2	(M-H)-
PP1454	FA	5,431	1491,8	(M+H)+	PP1497	FA	5,436	1505,6	(M+H)+
PP1455	FA	5,756	1518,3	(M-H)-	PP1498	FA	5,876	1555,6	(M+H)+
PP1456	FA	5,275	1479,9	(M+H)+	PP1499	FA	5,815	1500,2	(M-H)-
PP1457	AA	7,371	1447,7	(M-H)-	PP1500	FA	5,736	1522,1	(M-H)-
PP1458	FA	5,947	1533,8	(M+H)+	PP1501	FA	5,937	1532,2	(M-H)-
PP1459	FA	5,857	1521,7	(M+H)+	PP1502	AA	7,665	1531,8	(M-H)-
PP1460	FA	5,896	1521,7	(M+H)+	PP1503	FA	5,743	1544,2	(M-H)-
PP1461	FA	5,057	1433,7	(M-H)-	PP1504	AA	7,969	1582,2	(M-H)-
PP1462	FA	5,712	1435,7	(M+H)+	PP1505	FA	6,292	1582,2	(M-H)-
PP1463	AA	7,776	1475,7	(M+H)+	PP1506	FA	6,220	1595,7	(M+H)+
PP1464	FA	5,871	1455,9	(M-H)-	PP1507	AA	7,760	1531,8	(M-H)-
PP1465	FA	5,880	1465,8	(M-H)-	PP1508	FA	5,968	1533,6	(M+H)+
PP1466	FA	5,697	1441,8	(M-H)-	PP1509	FA	5,904	1544,2	(M-H)-
PP1467	FA	6,031	1471,7	(M+H)+	PP1510	FA	5,981	1525,9	(M-H)-
PP1468	AA	7,808	1454,2	(M-H)-	PP1511	AA	7,813	1515,7	(M+H)+
PP1469	FA	6,119	1482,3	(M-H)-	PP1512	FA	5,919	1549,6	(M+H)+
PP1470	FA	5,681	1442,2	(M-H)-	PP1513	FA	5,925	1535,8	(M-H)-
PP1471	FA	5,720	1411,8	(M-H)-	PP1514	FA	5,755	1497,7	(M+H)+
PP1472	FA	6,307	1497,8	(M+H)+	PP1515	AA	7,488	1481,8	(M-H)-
PP1473	AA	8,117	1483,9	(M-H)-	PP1516	AA	7,971	1524,3	(M-H)-
PP1474	FA	6,255	1485,8	(M+H)+	PP1517	AA	7,741	1511,7	(M+H)+
PP1475	FA	5,435	1397,8	(M-H)-	PP1518	FA	5,907	1498,2	(M-H)-
PP1476	FA	5,559	1457,8	(M-H)-	PP1519	AA	7,551	1485,7	(M+H)+
PP1477	FA	5,440	1460,2	(M-H)-	PP1520	FA	6,412	1438,8	(M-H)-
PP1478	FA	5,333	1444,2	(M-H)-	PP1521	FA	6,200	1424,7	(M-H)-
PP1479	FA	5,215	1445,7	(M-H)-	PP1522	FA	6,879	1466,8	(M-H)-
PP1480	AA	7,805	1460,0	(M-H)-	PP1523	AA	8,104	1454,7	(M+H)+
PP1481	FA	5,632	1462,2	(M-H)-	PP1524	FA	6,605	1440,9	(M-H)-
PP1482	FA	5,499	1447,7	(M+H)+	PP1525	AA	7,932	1428,7	(M+H)+
PP1483	FA	5,383	1448,2	(M-H)-	PP1526	FA	5,655	1538,2	(M-H)-
PP1484	FA	5,401	1443,7	(M+H)+	PP1527	FA	5,416	1524,2	(M-H)-
PP1485	FA	5,524	1439,5	(M-H)-	PP1528	AA	7,601	1493,8	(M-H)-
PP1486	AA	7,860	1470,2	(M-H)-	PP1529	FA	5,335	1499,2	(M+NH4)+
PP1487	FA	5,971	1467,8	(M-H)-	PP1530	FA	6,001	1541,0	(M+NH4)+
PP1488	FA	5,497	1483,7	(M+H)+	PP1531	FA	5,759	1507,9	(M-H)-
PP1489	FA	6,191	1436,9	(M-H)-	PP1532	FA	5,747	1497,7	(M+H)+
PP1490	FA	5,980	1424,7	(M+H)+	PP1533	AA	7,528	1565,9	(M-H)-
PP1491	AA	8,220	1465,2	(M-H)-	PP1534	FA	5,857	1569,7	(M+H)+
PP1492	AA	8,020	1452,7	(M+H)+	PP1535	FA	6,119	1595,7	(M+H)+

PP1536	FA	5,976	1541,7	(M+H)+	PP1553	FA	5,576	1492,2	(M-H)-
PP1537	FA	6,085	1514,2	(M-H)-	PP1554	AA	8,196	1583,7	(M+H)+
PP1538	FA	6,028	1537,6	(M+H)+	PP1557	AA	7,747	1539,9	(M-H)-

PP1552	AA	7,925	1456,2	(M-H)-						
PP1558	AA	7,908	1565,3	$(M+NH_4)+$		PP1608	FA	6,600	1498,6	(M+H)+
PP1559	AA	7,691	1526,2	(M-H)-		PP1609	AA	7,920	1496,6	(M+H)+
PP1560	FA	5,992	1540,2	(M-H)-		PP1610	AA	8,288	1516,7	(M+H)+
PP1561	FA	6,204	1572,9	$(M+NH_4)+$		PP1611	AA	8,208	1514,6	(M+H)+
PP1562	FA	6,160	1573,0	$(M+NH_4)+$		PP1612	AA	7,989	1488,7	(M+H)+
PP1563	FA	5,988	1552,4	(M-H)-		PP1613	AA	7,927	1486,7	(M+H)+
PP1564	FA	6,257	1585,3	$(M+NH_4)+$		PP1614	AA	8,115	1524,6	(M+H)+
PP1565	FA	6,461	1582,3	(M+H)+		PP1615	AA	8,041	1522,7	(M+H)+
PP1566	AA	7,821	1552,7	$(M+NH_4)+$		PP1616	AA	7,749	1480,7	(M+H)+
PP1568	AA	7,964	1582,2	(M+Na)+		PP1617	AA	7,637	1454,7	(M+H)+
PP1569	AA	7,920	1564,2	(M+H)+		PP1620	AA	8,259	1426,7	(M+H)+
PP1570	FA	6,217	1546,3	(M-H)-		PP1622	AA	8,452	1492,7	(M+H)+
PP1571	FA	6,527	1560,0	(M-H)-		PP1623	AA	8,305	1490,7	(M+H)+
PP1572	FA	6,585	1591,7	(M+H)+		PP1624	AA	8,091	1464,6	(M+H)+
PP1573	FA	6,211	1566,3	(M-H)-		PP1625	AA	7,991	1462,6	(M+H)+
PP1574	FA	6,333	1561,9	(M+H)+		PP1626	FA	6,973	1500,6	(M+H)+
PP1575	FA	6,881	1606,3	(M+H)+		PP1627	AA	8,080	1498,7	(M+H)+
PP1576	AA	8,111	1561,8	(M+H)+		PP1628	AA	8,536	1518,7	(M+H)+
PP1577	AA	8,172	1537,8	(M+H)+		PP1629	FA	7,181	1516,7	(M+H)+
PP1578	AA	8,343	1552,3	(M+H)+		PP1630	AA	8,204	1491,2	(M+H)+
PP1579	AA	8,029	1546,2	(M-H)-		PP1631	AA	8,123	1488,7	(M+H)+
PP1580	FA	6,640	1579,2	$(M+NH_4)+$		PP1632	AA	8,295	1526,7	(M+H)+
PP1582	AA	8,784	1559,2	(M-H)-		PP1633	AA	8,229	1523,2	(M-H)-
PP1583	FA	7,421	1533,0	(M-H)-		PP1634	FA	7,851	1545,2	(M+H)+
PP1584	AA	8,520	1531,2	(M-H)-		PP1635	AA	8,684	1542,7	(M+H)+
PP1586	AA	8,591	1568,7	(M+H)+		PP1636	AA	8,468	1516,7	(M+H)+
PP1587	AA	8,632	1506,7	(M+H)+		PP1637	AA	8,403	1514,7	(M+H)+
PP1588	AA	8,492	1522,2	$(M+NH_4)+$		PP1639	AA	8,500	1549,2	(M-H)-
PP1589	AA	8,289	1478,7	(M+H)+		PP1640	FA	5,499	1606,8	$(M+NH_4)+$
PP1590	AA	8,180	1476,7	(M+H)+		PP1641	FA	5,891	1517,7	(M-H)-
PP1591	AA	8,352	1514,7	(M+H)+		PP1643	AA	7,899	1583,7	(M+H)+
PP1592	AA	8,265	1512,6	(M+H)+		PP1644	FA	6,128	1585,7	(M-H)-
PP1593	AA	8,721	1532,7	(M+H)+		PP1645	FA	6,215	1546,4	(M-H)-
PP1594	AA	8,617	1531,2	(M+H)+		PP1646	FA	6,489	1561,8	(M+H)+
PP1595	AA	8,395	1504,7	(M+H)+		PP1648	FA	6,481	1574,2	(M+H)+
PP1596	AA	8,313	1502,7	(M+H)+		PP1649	FA	6,412	1578,9	$(M+NH_4)+$
PP1598	AA	8,400	1538,7	(M+H)+		PP1650	FA	6,355	1560,0	(M-H)-
PP1599	AA	8,156	1496,7	(M+H)+		PP1651	FA	6,459	1572,3	(M-H)-
PP1600	AA	8,020	1470,7	(M+H)+		PP1653	AA	7,856	1540,3	(M-H)-
PP1601	AA	8,405	1414,7	(M+H)+		PP1654	FA	6,403	1572,9	$(M+NH_4)+$
PP1603	AA	8,695	1442,7	(M+H)+		PP1655	FA	6,093	1578,3	(M+H)+
PP1605	AA	8,229	1490,7	(M+H)+		PP1656	FA	6,216	1588,8	$(M+NH_4)+$

PP1606	AA	8,119	1489,1	(M+H)+	PP1657	AA	7,909	1571,8	(M+H)+
PP1607	AA	7,893	1462,7	(M+H)+	PP1658	FA	6,184	1539,7	(M+H)+
PP1660	AA	8,020	1547,2	$(M+NH_4)+$	PP1714	AA	7,972	1554,2	(M+H)+
PP1661	FA	6,581	1530,3	(M-H)-	PP1715	FA	6,363	1553,8	(M+H)+
PP1662	FA	6,501	1530,2	(M-H)-	PP1716	AA	8,016	1566,2	(M+H)+
PP1663	FA	6,189	1521,6	(M+H)+	PP1717	AA	7,724	1541,7	(M+H)+
PP1665	FA	6,529	1560,2	(M-H)-	PP1718	AA	7,992	1569,7	(M+H)+
PP1666	FA	5,971	1519,6	(M+H)+	PP1721	AA	7,981	1554,2	(M+H)+
PP1667	FA	6,224	1558,2	(M-H)-	PP1722	FA	5,993	1543,8	(M+H)+
PP1668	AA	8,079	1575,9	(M-H)-	PP1727	FA	6,205	1516,2	(M-H)-
PP1670	FA	6,651	1561,9	(M+H)+	PP1728	FA	6,307	1529,7	(M+H)+
PP1671	FA	6,157	1563,7	(M+H)+	PP1729	FA	6,356	1533,7	(M+H)+
PP1672	AA	8,133	1578,2	(M+H)+	PP1731	FA	6,260	1555,8	(M+H)+
PP1673	FA	6,879	1606,3	(M+H)+	PP1732	AA	7,944	1569,8	(M+H)+
PP1674	FA	5,632	1512,4	(M-H)-	PP1733	FA	6,392	1606,2	(M+H)+
PP1675	FA	5,928	1581,7	(M+H)+	PP1734	FA	6,473	1624,2	(M+H)+
PP1676	FA	6,260	1573,3	$(M+NH_4)+$	PP1735	FA	6,259	1567,7	(M-H)-
PP1677	FA	5,779	1554,8	$(M+NH_4)+$	PP1736	FA	6,561	1583,7	(M+H)+
PP1678	AA	7,967	1585,3	$(M+NH_4)+$	PP1737	FA	6,391	1580,2	(M+H)+
PP1679	FA	5,915	1558,3	(M+H)+	PP1738	FA	6,256	1581,7	(M+H)+
PP1682	AA	7,832	1558,2	(M+H)+	PP1739	FA	6,551	1595,7	(M+H)+
PP1683	FA	6,364	1517,8	(M+H)+	PP1740	FA	6,164	1569,7	(M+H)+
PP1684	AA	8,164	1542,1	(M-H)-	PP1741	FA	6,064	1570,3	(M+H)+
PP1687	FA	6,327	1571,7	(M+H)+	PP1742	FA	6,128	1598,7	$(M+NH_4)+$
PP1688	AA	7,523	1562,1	(M+H)+	PP1743	FA	6,196	1603,2	$(M+NH_4)+$
PP1689	AA	7,737	1521,7	(M+H)+	PP1744	AA	8,092	1614,3	(M+H)+
PP1691	AA	7,749	1531,7	(M+H)+	PP1746	AA	7,887	1549,1	$(M+NH_4)+$
PP1692	AA	7,945	1545,7	(M+H)+	PP1747	AA	7,759	1566,2	(M-H)-
PP1693	AA	7,861	1534,0	(M-H)-	PP1748	FA	6,205	1544,3	(M-H)-
PP1694	FA	6,349	1549,7	(M+H)+	PP1749	FA	6,196	1558,1	(M+H)+
PP1696	AA	7,957	1551,7	(M+H)+	PP1750	FA	6,392	1558,2	(M-H)-
PP1697	AA	8,031	1587,9	(M+Na)+	PP1751	AA	8,076	1560,1	(M+H)+
PP1698	AA	8,215	1578,3	(M-H)-	PP1752	FA	6,437	1572,1	(M+H)+
PP1699	AA	7,909	1532,0	(M-H)-	PP1753	AA	7,813	1569,3	(M+Na)+
PP1700	AA	7,791	1570,2	(M+H)+	PP1754	FA	6,291	1576,1	(M+H)+
PP1701	AA	7,597	1572,2	(M-H)-	PP1757	AA	8,087	1564,1	(M+H)+
PP1702	AA	7,816	1588,2	(M+H)+	PP1758	FA	6,044	1511,9	(M-H)-
PP1703	FA	6,120	1542,2	(M-H)-	PP1759	FA	6,033	1526,1	(M+H)+
PP1704	AA	8,124	1560,3	(M-H)-	PP1760	FA	6,241	1527,7	(M+H)+
PP1705	FA	6,528	1573,8	(M+H)+	PP1761	FA	6,177	1526,2	(M-H)-
PP1706	AA	7,849	1567,2	$(M+NH_4)+$	PP1762	AA	8,099	1540,2	(M+H)+
PP1707	FA	5,896	1510,3	(M-H)-	PP1763	AA	8,125	1544,2	(M+H)+
PP1709	AA	7,623	1560,2	(M-H)-	PP1764	AA	8,045	1561,2	$(M+NH_4)+$

PP1710	FA	6,144	1578,3	(M-H)-		PP1765	AA	7,795	1548,3	(M+H)+
PP1711	FA	6,217	1540,2	(M+H)+		PP1767	FA	6,097	1548,1	(M+H)+
PP1713	FA	6,231	1551,8	(M+H)+		PP1768	FA	6,196	1546,3	(M-H)-
PP1769	FA	6,077	1546,4	(M-H)-		PP1818	AA	7,941	1458,2	(M+H)+
PP1771	FA	6,479	1561,7	(M+H)+		PP1819	FA	6,377	1473,4	(M+H)+
PP1772	FA	6,388	1561,9	(M+H)+		PP1820	FA	6,493	1432,2	(M+H)+
PP1773	AA	8,093	1560,3	(M-H)-		PP1821	FA	5,871	1461,6	(M-H)-
PP1776	FA	5,999	1490,2	(M-H)-		PP1822	FA	5,683	1417,7	(M-H)-
PP1777	AA	7,727	1490,3	(M-H)-		PP1823	FA	6,043	1475,7	(M-H)-
PP1779	FA	5,569	1520,1	(M+H)+		PP1825	FA	6,259	1561,3	(M+H)+
PP1780	FA	5,317	1474,2	(M-H)-		PP1826	FA	6,137	1545,9	(M-H)-
PP1781	AA	7,419	1464,2	(M-H)-		PP1827	FA	5,697	1503,8	(M+H)+
PP1782	FA	5,153	1420,3	(M-H)-		PP1828	FA	5,503	1497,8	(M+H)+
PP1783	FA	5,467	1477,7	(M+H)+		PP1829	FA	6,296	1531,8	(M+H)+
PP1784	FA	5,213	1432,3	(M-H)-		PP1830	FA	6,123	1542,5	$(M+NH_4)+$
PP1785	FA	5,668	1490,3	(M-H)-		PP1831	FA	6,029	1517,8	(M+H)+
PP1786	FA	5,432	1447,7	(M+H)+		PP1832	FA	5,848	1529,0	$(M+NH_4)+$
PP1788	AA	7,464	1446,3	(M-H)-		PP1833	FA	5,473	1506,4	$(M+NH_4)+$
PP1789	FA	5,693	1461,9	(M+H)+		PP1834	FA	5,283	1501,3	$(M+NH_4)+$
PP1790	AA	7,716	1492,0	(M-H)-		PP1835	FA	6,069	1516,0	(M-H)-
PP1791	AA	7,531	1450,1	(M+H)+		PP1836	AA	7,579	1444,2	(M+H)+
PP1792	AA	7,692	1462,4	(M-H)-		PP1837	FA	6,201	1498,1	(M+H)+
PP1793	AA	7,583	1478,4	(M-H)-		PP1838	FA	5,519	1442,4	(M-H)-
PP1794	FA	5,392	1434,3	(M-H)-		PP1839	AA	7,921	1470,3	(M-H)-
PP1795	FA	5,648	1489,7	(M-H)-		PP1840	FA	5,577	1444,3	(M+H)+
PP1796	AA	7,409	1465,2	$(M+NH_4)+$		PP1841	FA	6,097	1471,7	(M+H)+
PP1797	FA	5,919	1518,2	(M+H)+		PP1842	FA	5,516	1442,4	(M-H)-
PP1798	FA	5,683	1471,9	(M-H)-		PP1844	FA	5,939	1446,2	(M-H)-
PP1799	FA	5,660	1449,7	(M+H)+		PP1846	FA	5,844	1447,6	(M+H)+
PP1800	AA	7,576	1460,3	(M-H)-		PP1848	AA	7,795	1447,6	(M+H)+
PP1801	FA	5,945	1486,3	(M-H)-		PP1849	FA	6,016	1471,7	(M+H)+
PP1802	FA	5,719	1461,8	(M+H)+		PP1850	FA	5,839	1447,6	(M+H)+
PP1803	AA	7,785	1474,4	(M-H)-		PP1851	AA	7,664	1501,7	(M+H)+
PP1804	FA	5,693	1531,9	(M-H)-		PP1852	FA	5,765	1447,6	(M+H)+
PP1805	FA	5,436	1488,2	(M-H)-		PP1853	FA	5,360	1428,4	(M-H)-
PP1806	AA	7,547	1478,3	(M-H)-		PP1854	AA	7,684	1469,4	(M+Na)+
PP1807	FA	5,288	1435,7	(M+H)+		PP1855	AA	7,369	1429,7	(M+H)+
PP1808	FA	5,581	1490,1	(M-H)-		PP1856	FA	5,852	1447,8	(M-H)-
PP1809	AA	7,423	1465,2	$(M+NH_4)+$		PP1857	FA	5,292	1447,3	$(M+NH_4)+$
PP1810	FA	5,740	1505,9	(M+H)+		PP1859	FA	5,227	1430,2	(M+H)+
PP1811	FA	5,504	1460,2	(M-H)-		PP1860	FA	5,799	1449,7	(M+H)+
PP1812	AA	7,540	1448,2	(M-H)-		PP1861	FA	5,284	1440,4	(M-H)-
PP1813	FA	5,588	1460,2	(M-H)-		PP1862	AA	7,695	1450,3	(M+H)+

PP1814	AA	7,717	1474,2	(M-H)-		PP1863	FA	5,225	1440,4	(M-H)-
PP1815	FA	6,153	1517,6	(M-H)-		PP1864	AA	7,623	1467,3	$(M+NH_4)+$
PP1816	AA	7,645	1429,6	(M-H)-		PP1865	FA	5,469	1442,3	(M-H)-
PP1817	FA	6,024	1447,6	(M+H)+		PP1866	FA	5,619	1448,4	(M-H)-
PP1867	FA	5,412	1442,4	(M-H)-		PP1911	FA	6,275	1497,9	(M+H)+
PP1868	FA	5,879	1475,3	$(M+NH_4)+$		PP1913	AA	7,848	1565,2	$(M+NH_4)+$
PP1869	AA	7,411	1458,3	(M-H)-		PP1914	FA	5,860	1493,6	(M+H)+
PP1870	FA	5,792	1456,4	(M-H)-		PP1915	AA	8,093	1560,4	(M+H)+
PP1871	FA	5,211	1458,4	(M-H)-		PP1916	FA	5,925	1492,2	(M-H)-
PP1872	FA	5,808	1486,4	(M-H)-		PP1917	FA	6,399	1590,4	(M-H)-
PP1873	AA	7,563	1474,3	(M+H)+		PP1918	FA	6,004	1506,2	(M-H)-
PP1874	FA	6,220	1460,2	(M-H)-		PP1919	AA	8,085	1590,0	(M-H)-
PP1875	FA	5,693	1478,4	(M-H)-		PP1920	FA	6,113	1536,2	(M-H)-
PP1876	FA	6,124	1460,3	(M-H)-		PP1921	AA	8,113	1590,4	(M-H)-
PP1877	FA	5,609	1480,3	(M+H)+		PP1922	AA	7,480	1506,2	(M-H)-
PP1878	FA	5,859	1495,1	$(M+NH_4)+$		PP1923	FA	6,164	1616,4	(M-H)-
PP1879	FA	5,501	1484,3	(M-H)-		PP1925	FA	6,241	1560,4	(M+H)+
PP1880	FA	6,141	1491,7	(M+H)+		PP1926	FA	6,055	1506,3	(M-H)-
PP1881	AA	7,921	1524,4	(M+Na)+		PP1927	AA	8,071	1570,3	(M+Na)+
PP1882	FA	6,128	1462,4	(M-H)-		PP1928	FA	6,119	1537,2	$(M+NH_4)+$
PP1883	FA	6,449	1506,2	(M+H)+		PP1929	AA	8,004	1542,4	(M-H)-
PP1884	AA	7,880	1462,3	(M-H)-		PP1930	FA	6,532	1503,6	(M+H)+
PP1885	FA	6,072	1470,5	(M-H)-		PP1931	FA	6,131	1542,4	(M-H)-
PP1886	FA	6,052	1492,4	(M-H)-		PP1932	FA	6,161	1509,9	(M-H)-
PP1887	FA	5,995	1502,4	(M+H)+		PP1934	FA	6,071	1509,1	$(M+NH_4)+$
PP1888	FA	5,823	1457,7	(M+H)+		PP1935	FA	6,017	1491,6	(M+H)+
PP1889	FA	6,092	1471,7	(M+H)+		PP1936	FA	6,197	1521,6	(M+H)+
PP1890	FA	5,737	1456,4	(M-H)-		PP1937	FA	6,011	1535,9	(M+H)+
PP1891	AA	7,837	1470,3	(M-H)-		PP1938	FA	6,128	1562,3	(M-H)-
PP1892	AA	7,688	1486,0	(M-H)-		PP1941	FA	6,237	1533,8	(M-H)-
PP1893	FA	6,419	1474,3	(M-H)-		PP1942	FA	6,345	1546,3	(M-H)-
PP1894	AA	8,072	1476,1	(M+H)+		PP1943	FA	6,035	1558,3	(M-H)-
PP1895	FA	5,815	1476,3	(M-H)-		PP1944	AA	7,965	1560,4	(M+H)+
PP1896	FA	6,023	1490,3	(M-H)-		PP1945	FA	6,639	1572,3	(M-H)-
PP1897	FA	5,575	1454,3	(M-H)-		PP1946	FA	6,001	1518,2	(M-H)-
PP1898	FA	5,821	1468,4	(M-H)-		PP1947	FA	6,237	1518,2	(M-H)-
PP1899	FA	6,092	1482,4	(M-H)-		PP1948	FA	6,028	1520,1	(M+H)+
PP1900	FA	5,520	1456,4	(M+H)+		PP1949	FA	6,159	1519,6	(M+H)+
PP1901	AA	7,687	1470,2	(M+H)+		PP1950	FA	6,037	1517,8	(M-H)-
PP1902	AA	7,857	1482,3	(M-H)-		PP1952	FA	6,071	1520,1	(M+H)+
PP1903	AA	7,709	1500,4	(M+H)+		PP1953	FA	5,936	1518,2	(M-H)-
PP1904	FA	5,759	1456,4	(M-H)-		PP1954	FA	6,140	1518,2	(M-H)-
PP1905	FA	6,000	1488,8	$(M+NH_4)+$		PP1955	FA	5,913	1532,1	(M+H)+

PP1906	FA	6,280	1484,4	(M-H)-		PP1956	FA	6,005	1476,2	(M-H)-
PP1907	FA	5,696	1456,3	(M-H)-		PP1957	FA	6,160	1502,2	(M-H)-
PP1908	AA	7,796	1489,4	$(M+NH_4)+$		PP1958	FA	6,016	1506,2	(M-H)-
PP1909	FA	6,209	1503,2	$(M+NH_4)+$		PP1959	FA	6,028	1520,1	(M+H)+
PP1910	AA	7,641	1505,4	$(M+NH_4)+$		PP1960	FA	6,096	1464,2	(M-H)-
PP1961	FA	6,301	1490,2	(M-H)-		PP2010	AA	7,924	1590,0	(M-H)-
PP1963	FA	5,980	1536,1	(M+H)+		PP2011	FA	6,169	1521,9	(M-H)-
PP1964	FA	6,183	1548,3	(M-H)-		PP2012	FA	6,400	1584,2	(M-H)-
PP1965	FA	6,484	1562,2	(M-H)-		PP2013	FA	5,919	1561,4	(M-H)-
PP1967	FA	6,059	1518,2	(M-H)-		PP2014	FA	6,096	1570,0	(M-H)-
PP1968	FA	6,108	1517,9	(M-H)-		PP2015	FA	5,911	1555,4	(M-H)-
PP1969	FA	6,115	1517,9	(M-H)-		PP2016	FA	5,856	1555,4	(M-H)-
PP1970	FA	6,055	1518,2	(M-H)-		PP2017	FA	6,175	1569,8	(M-H)-
PP1971	FA	6,037	1518,3	(M-H)-		PP2018	FA	5,735	1555,7	(M-H)-
PP1972	FA	6,279	1545,4	(M-H)-		PP2019	FA	5,725	1525,9	(M-H)-
PP1973	FA	6,353	1584,0	(M-H)-		PP2020	AA	7,812	1540,0	(M-H)-
PP1974	FA	6,568	1559,9	(M-H)-		PP2021	FA	5,557	1524,1	(M-H)-
PP1975	FA	6,212	1586,3	(M+H)+		PP2022	FA	5,809	1537,9	(M-H)-
PP1976	FA	6,583	1529,8	(M-H)-		PP2023	FA	6,128	1552,1	(M-H)-
PP1977	FA	6,235	1553,9	(M-H)-		PP2024	FA	6,025	1531,8	(M-H)-
PP1979	FA	5,961	1540,1	(M-H)-		PP2025	FA	6,019	1525,9	(M-H)-
PP1980	FA	6,395	1527,5	(M-H)-		PP2026	FA	5,721	1511,8	(M-H)-
PP1981	FA	6,057	1552,1	(M-H)-		PP2027	FA	5,983	1526,1	(M-H)-
PP1983	FA	6,357	1565,7	(M-H)-		PP2028	FA	6,287	1539,7	(M-H)-
PP1984	FA	6,657	1541,3	(M-H)-		PP2029	FA	5,825	1525,8	(M-H)-
PP1985	FA	6,323	1565,9	(M-H)-		PP2030	AA	8,088	1596,1	(M-H)-
PP1987	FA	6,055	1551,9	(M-H)-		PP2031	FA	6,628	1589,9	(M-H)-
PP1988	FA	6,156	1562,1	(M-H)-		PP2032	FA	6,325	1575,8	(M-H)-
PP1989	FA	6,504	1559,9	(M-H)-		PP2033	FA	6,448	1590,4	(M-H)-
PP1990	FA	5,951	1532,0	(M-H)-		PP2034	AA	8,095	1560,1	(M-H)-
PP1991	FA	6,535	1554,1	(M-H)-		PP2036	FA	6,291	1557,8	(M-H)-
PP1992	FA	6,265	1545,9	(M-H)-		PP2037	FA	6,587	1572,1	(M-H)-
PP1993	FA	6,243	1539,9	(M-H)-		PP2038	FA	6,544	1574,0	(M+H)+
PP1994	FA	6,103	1544,0	(M-H)-		PP2040	FA	6,715	1566,0	(M-H)-
PP1995	FA	6,503	1553,7	(M-H)-		PP2041	AA	8,279	1560,1	(M-H)-
PP1996	FA	6,043	1544,3	(M-H)-		PP2042	FA	6,479	1546,0	(M-H)-
PP1997	FA	6,241	1539,7	(M-H)-		PP2043	FA	6,725	1559,8	(M-H)-
PP1998	FA	6,347	1557,8	(M-H)-		PP2044	FA	6,200	1506,3	(M-H)-
PP1999	FA	6,043	1539,4	(M-H)-		PP2045	FA	6,480	1558,3	(M-H)-
PP2000	FA	6,235	1537,8	(M-H)-		PP2046	AA	7,969	1556,3	(M-H)-
PP2001	FA	6,331	1553,5	(M-H)-		PP2047	FA	5,607	1464,3	(M-H)-
PP2002	FA	6,263	1531,6	(M-H)-		PP2048	FA	5,901	1516,2	(M-H)-
PP2003	FA	6,345	1523,9	(M-H)-		PP2049	FA	5,717	1515,6	(M+H)+

PP2004	FA	5,963	1518,0	(M-H)-		PP2050	AA	8,169	1551,0	$(M+NH_4)+$
PP2005	FA	6,083	1509,4	(M-H)-		PP2051	AA	7,737	1550,3	(M-H)-
PP2006	AA	7,963	1532,0	(M-H)-		PP2052	FA	6,320	1530,3	(M-H)-
PP2007	FA	6,160	1521,9	(M-H)-		PP2053	AA	7,919	1566,4	(M+H)+
PP2008	FA	6,516	1546,1	(M-H)-		PP2054	FA	6,223	1533,3	$(M+NH_4)+$
PP2009	FA	6,432	1535,4	(M-H)-		PP2055	FA	6,137	1539,2	$(M+NH_4)+$
PP2056	AA	7,997	1526,4	(M-H)-		PP2109	FA	6,515	1532,3	(M-H)-
PP2057	FA	6,435	1552,7	$(M+NH_4)+$		PP2117	FA	5,437	1492,0	(M+H)+
PP2058	AA	8,039	1526,4	(M-H)-		PP2118	FA	5,233	1484,0	(M-H)-
PP2059	FA	5,801	1536,4	(M-H)-		PP2119	FA	6,471	1560,0	(M-H)-
PP2060	FA	6,108	1524,3	(M-H)-		PP2120	FA	6,548	1484,1	(M-H)-
PP2061	FA	5,639	1492,3	(M-H)-		PP2121	FA	6,183	1550,0	(M-H)-
PP2062	FA	6,319	1533,9	(M-H)-		PP2122	AA	8,148	1457,8	(M-H)-
PP2063	AA	7,685	1506,3	(M-H)-		PP2123	FA	6,328	1576,0	(M-H)-
PP2064	AA	7,968	1494,4	(M-H)-		PP2124	FA	6,539	1558,0	(M-H)-
PP2065	FA	5,737	1496,2	(M-H)-		PP2125	FA	6,475	1548,2	(M-H)-
PP2066	FA	6,035	1530,3	(M+H)+		PP2126	FA	6,260	1548,0	(M-H)-
PP2067	FA	6,044	1510,4	(M-H)-		PP2127	FA	6,515	1562,2	(M-H)-
PP2068	FA	5,948	1489,7	(M+H)+		PP2128	FA	6,421	1573,8	(M-H)-
PP2069	FA	5,559	1495,6	(M+H)+		PP2130	FA	6,559	1546,0	(M-H)-
PP2070	FA	5,851	1508,4	(M-H)-		PP2131	FA	6,344	1546,2	(M-H)-
PP2071	FA	5,831	1508,4	(M-H)-		PP2132	FA	6,617	1560,1	(M-H)-
PP2072	FA	6,136	1522,3	(M-H)-		PP2133	FA	6,643	1575,6	(M+H)+
PP2073	FA	6,179	1558,2	(M+H)+		PP2135	FA	6,527	1548,2	(M-H)-
PP2074	FA	6,485	1572,4	(M+H)+		PP2137	FA	6,264	1506,0	(M-H)-
PP2075	FA	6,400	1527,7	(M+H)+		PP2138	FA	6,737	1572,1	(M-H)-
PP2076	FA	6,689	1540,3	(M-H)-		PP2139	FA	6,128	1522,1	(M-H)-
PP2077	AA	7,863	1530,6	$(M+NH_4)+$		PP2140	FA	6,619	1546,1	(M-H)-
PP2078	FA	5,973	1521,1	$(M+NH_4)+$		PP2141	AA	8,064	1508,1	(M-H)-
PP2079	FA	6,275	1516,2	(M-H)-		PP2142	FA	6,356	1506,4	(M+H)+
PP2080	AA	7,699	1500,3	(M-H)-		PP2143	FA	5,965	1467,6	(M+H)+
PP2081	FA	6,093	1515,6	(M+H)+		PP2144	FA	6,235	1520,1	(M-H)-
PP2082	FA	6,048	1514,2	(M-H)-		PP2145	FA	6,123	1492,1	(M-H)-
PP2083	AA	8,031	1528,2	(M-H)-		PP2146	FA	6,371	1492,3	(M-H)-
PP2087	AA	7,925	1557,6	(M+H)+		PP2147	FA	6,179	1480,1	(M-H)-
PP2091	FA	6,004	1569,2	$(M+NH_4)+$		PP2148	FA	6,455	1506,0	(M-H)-
PP2093	FA	6,337	1520,2	(M+H)+		PP2149	FA	6,333	1507,5	(M+H)+
PP2094	FA	6,387	1518,4	(M-H)-		PP2150	FA	6,052	1465,5	(M+H)+
PP2095	FA	6,199	1516,3	(M-H)-		PP2151	FA	6,477	1520,1	(M-H)-
PP2096	AA	7,893	1502,4	(M+H)+		PP2152	FA	6,217	1492,3	(M+H)+
PP2097	FA	6,113	1531,3	$(M+NH_4)+$		PP2153	FA	6,348	1494,3	(M-H)-
PP2098	FA	6,149	1512,3	(M-H)-		PP2154	FA	6,268	1478,0	(M-H)-
PP2099	FA	5,964	1510,3	(M-H)-		PP2155	FA	6,196	1554,2	(M-H)-

PP2101	FA	6,448	1574,4	(M+H)+		PP2156	FA	6,569	1518,1	(M-H)-
PP2102	FA	6,528	1572,4	(M-H)-		PP2157	FA	5,897	1544,2	(M-H)-
PP2103	FA	6,379	1570,3	(M-H)-		PP2158	FA	6,436	1491,6	(M-H)-
PP2105	FA	6,224	1568,2	(M+H)+		PP2159	FA	6,051	1570,1	(M-H)-
PP2106	FA	6,301	1566,4	(M-H)-		PP2160	FA	6,208	1542,0	(M-H)-
PP2107	FA	6,129	1566,3	(M+H)+		PP2161	FA	6,305	1556,3	(M-H)-
PP2108	AA	8,140	1522,4	(M+H)+		PP2163	FA	6,059	1542,0	(M+H)+
PP2164	FA	6,420	1568,1	(M-H)-		PP2218	FA	6,152	1493,5	(M+H)+
PP2165	FA	6,240	1541,6	(M-H)-		PP2219	FA	6,275	1492,0	(M-H)-
PP2166	FA	6,016	1500,1	(M-H)-		PP2220	FA	5,949	1462,2	(M-H)-
PP2167	FA	5,856	1516,1	(M-H)-		PP2221	FA	6,096	1489,8	(M-H)-
PP2168	FA	6,141	1502,3	(M-H)-		PP2222	FA	6,188	1480,0	(M+H)+
PP2169	FA	5,837	1486,3	(M-H)-		PP2223	FA	6,203	1476,2	(M-H)-
PP2170	FA	5,887	1473,6	(M-H)-		PP2224	FA	6,073	1496,6	$(M+NH_4)+$
PP2171	FA	6,041	1500,2	(M-H)-		PP2225	FA	5,904	1478,0	(M-H)-
PP2172	FA	6,257	1514,2	(M-H)-		PP2226	AA	7,797	1503,9	(M-H)-
PP2173	FA	6,057	1488,3	(M-H)-		PP2227	FA	6,089	1462,0	(M-H)-
PP2174	AA	8,243	1539,9	(M-H)-		PP2229	FA	6,440	1506,2	(M-H)-
PP2175	FA	6,547	1513,9	(M+H)+		PP2230	AA	8,119	1491,6	(M-H)-
PP2176	FA	6,596	1525,8	(M-H)-		PP2231	FA	6,232	1475,7	(M-H)-
PP2178	FA	6,428	1511,4	(M+H)+		PP2232	FA	6,200	1492,0	(M-H)-
PP2179	FA	6,492	1498,1	(M-H)-		PP2233	FA	5,851	1448,0	(M-H)-
PP2180	FA	6,719	1538,1	(M-H)-		PP2234	FA	6,285	1490,0	(M-H)-
PP2181	AA	8,216	1512,1	(M-H)-		PP2235	FA	6,537	1504,0	(M-H)-
PP2182	FA	6,329	1469,8	(M-H)-		PP2237	FA	5,869	1445,6	(M-H)-
PP2183	FA	6,216	1487,5	(M+H)+		PP2238	FA	6,157	1460,0	(M-H)-
PP2184	FA	6,344	1459,5	(M+H)+		PP2242	FA	5,483	1458,2	(M-H)-
PP2185	FA	6,421	1471,9	(M-H)-		PP2257	FA	6,225	1490,0	(M-H)-
PP2186	FA	6,023	1429,8	(M-H)-		PP2259	FA	5,783	1511,9	(M-H)-
PP2187	FA	6,201	1455,9	(M-H)-		PP2260	AA	7,825	1526,2	(M-H)-
PP2188	FA	6,257	1443,8	(M-H)-		PP2261	AA	7,179	1476,2	(M-H)-
PP2189	FA	5,912	1461,5	(M-H)-		PP2262	FA	4,957	1470,2	(M-H)-
PP2190	FA	6,111	1489,7	(M-H)-		PP2263	FA	5,505	1497,5	(M-H)-
PP2191	FA	6,179	1476,1	(M-H)-		PP2264	FA	5,225	1483,8	(M-H)-
PP2192	FA	6,049	1516,2	(M-H)-		PP2268	FA	6,137	1515,9	(M-H)-
PP2193	AA	8,176	1490,3	(M-H)-		PP2269	FA	5,912	1512,3	(M-H)-
PP2195	FA	5,952	1490,0	(M-H)-		PP2270	FA	6,419	1513,8	(M-H)-
PP2196	FA	6,337	1504,0	(M-H)-		PP2271	FA	6,111	1521,0	$(M+NH_4)+$
PP2197	FA	5,652	1486,1	(M-H)-		PP2272	FA	6,377	1515,6	(M-H)-
PP2198	FA	6,151	1502,1	(M-H)-		PP2273	FA	6,372	1516,0	(M-H)-
PP2199	SQD	F1A.050	1493,9	(M+H)+		PP2275	AA	8,187	1543,8	(M-H)-
PP2200	FA	6,428	1492,1	(M-H)-		PP2312	FA	5,669	1525,8	(M-H)-
PP2202	FA	6,291	1491,8	(M-H)-		PP2313	FA	6,263	1554,1	(M-H)-

PP2203	FA	6,717	1520,3	(M-H)-		PP2314	FA	5,736	1556,2	(M-H)-
PP2207	FA	6,516	1505,8	(M-H)-		PP2315	FA	6,072	1570,3	(M-H)-
PP2208	FA	6,365	1476,0	(M-H)-		PP2316	FA	6,085	1552,1	(M-H)-
PP2209	FA	6,325	1504,1	(M-H)-		PP2317	FA	6,079	1554,1	(M-H)-
PP2210	FA	6,120	1459,7	(M-H)-		PP2318	FA	6,163	1582,1	(M-H)-
PP2212	FA	6,379	1474,0	(M-H)-		PP2319	FA	5,867	1569,7	(M-H)-
PP2214	FA	6,671	1488,1	(M-H)-		PP2320	FA	5,915	1551,5	(M-H)-
PP2216	AA	7,876	1462,2	(M-H)-		PP2322	FA	5,975	1582,2	(M-H)-
PP2323	FA	5,815	1504,3	(M-H)-		PP2370	FA	5,848	1435,6	(M+H)+
PP2325	FA	6,177	1500,1	(M-H)-		PP2371	FA	5,727	1449,9	(M-H)-
PP2326	FA	5,604	1502,1	(M-H)-		PP2372	FA	6,309	1461,6	(M+H)+
PP2327	FA	6,269	1530,2	(M-H)-		PP2373	FA	6,181	1476,3	(M-H)-
PP2328	FA	5,995	1498,1	(M-H)-		PP2374	FA	6,204	1460,2	(M-H)-
PP2329	AA	7,744	1500,1	(M-H)-		PP2375	FA	6,143	1476,1	(M-H)-
PP2330	FA	6,083	1527,7	(M-H)-		PP2376	FA	5,533	1471,4	(M+H)+
PP2331	FA	6,067	1529,9	(M-H)-		PP2377	FA	5,659	1500,1	(M-H)-
PP2332	FA	5,804	1498,2	(M-H)-		PP2378	FA	5,952	1495,6	(M-H)-
PP2333	FA	6,072	1465,7	(M-H)-		PP2379	FA	6,071	1526,1	(M-H)-
PP2334	FA	5,879	1530,3	(M+H)+		PP2380	FA	5,785	1496,2	(M-H)-
PP2335	FA	5,727	1468,1	(M-H)-		PP2381	FA	5,957	1526,3	(M-H)-
PP2336	FA	5,760	1463,7	(M-H)-		PP2382	FA	5,837	1527,6	(M-H)-
PP2337	FA	6,515	1492,3	(M-H)-		PP2383	FA	5,655	1543,6	(M-H)-
PP2338	FA	5,619	1480,3	(M-H)-		PP2385	FA	5,567	1458,2	(M-H)-
PP2339	FA	6,144	1494,3	(M-H)-		PP2386	FA	6,048	1498,1	(M-H)-
PP2340	FA	6,223	1490,3	(M-H)-		PP2387	FA	5,480	1459,5	(M+H)+
PP2341	FA	6,401	1492,3	(M-H)-		PP2388	AA	7,869	1512,3	(M-H)-
PP2342	FA	6,079	1506,3	(M-H)-		PP2389	FA	5,765	1491,6	(M-H)-
PP2344	FA	6,100	1490,1	(M-H)-		PP2390	FA	5,676	1514,3	(M-H)-
PP2345	FA	5,720	1502,1	(M-H)-		PP2391	FA	5,680	1494,0	(M-H)-
PP2347	FA	5,556	1518,1	(M-H)-		PP2392	FA	5,712	1502,2	(M-H)-
PP2348	AA	7,396	1500,2	(M-H)-		PP2393	FA	5,713	1472,0	(M-H)-
PP2349	FA	6,140	1528,3	(M-H)-		PP2394	FA	6,085	1476,1	(M-H)-
PP2350	FA	5,516	1530,3	(M-H)-		PP2395	FA	5,945	1505,7	(M-H)-
PP2351	FA	5,944	1544,1	(M-H)-		PP2396	FA	5,956	1508,2	(M-H)-
PP2352	FA	5,843	1526,3	(M-H)-		PP2397	FA	5,856	1508,1	(M-H)-
PP2353	FA	5,949	1528,3	(M-H)-		PP2398	FA	6,004	1516,3	(M-H)-
PP2354	FA	5,933	1556,1	(M-H)-		PP2399	FA	6,469	1489,9	(M-H)-
PP2355	FA	5,833	1544,3	(M-H)-		PP2400	FA	6,347	1520,1	(M-H)-
PP2356	FA	5,648	1526,3	(M-H)-		PP2401	FA	6,233	1519,9	(M-H)-
PP2357	FA	5,793	1556,3	(M-H)-		PP2402	AA	8,067	1520,1	(M-H)-
PP2358	FA	5,732	1496,2	(M-H)-		PP2403	FA	6,264	1522,0	(M-H)-
PP2359	FA	5,541	1511,6	(M-H)-		PP2404	FA	6,144	1522,3	(M-H)-
PP2360	FA	6,183	1522,1	(M-H)-		PP2405	FA	6,316	1500,1	(M-H)-

PP2361	FA	5,952	1538,0	(M-H)-		PP2406	FA	6,209	1530,3	(M-H)-
PP2362	FA	5,984	1521,6	(M-H)-		PP2407	FA	6,561	1506,3	(M-H)-
PP2363	FA	5,741	1538,0	(M-H)-		PP2408	FA	6,448	1536,3	(M-H)-
PP2364	FA	5,613	1442,4	(M-H)-		PP2409	FA	6,293	1496,1	(M-H)-
PP2365	FA	5,701	1472,2	(M-H)-		PP2410	FA	6,555	1510,1	(M-H)-
PP2366	FA	6,071	1467,6	(M-H)-		PP2411	FA	6,768	1516,3	(M-H)-
PP2367	FA	6,167	1498,1	(M-H)-		PP2412	FA	5,867	1486,3	(M-H)-
PP2368	FA	5,865	1467,6	(M-H)-		PP2413	AA	7,915	1500,3	(M-H)-
PP2369	FA	5,947	1498,1	(M-H)-		PP2414	FA	6,355	1506,3	(M-H)-
PP2415	FA	6,167	1500,0	(M-H)-		PP2464	FA	6,079	1546,1	(M-H)-
PP2416	FA	6,440	1514,1	(M-H)-		PP2465	FA	6,641	1504,3	(M-H)-
PP2417	FA	6,657	1520,3	(M-H)-		PP2466	FA	6,329	1452,1	(M-H)-
PP2418	FA	6,000	1512,0	(M-H)-		PP2467	FA	6,623	1504,0	(M-H)-
PP2419	FA	6,255	1526,4	(M-H)-		PP2468	FA	6,528	1486,1	(M-H)-
PP2422	FA	6,067	1508,3	(M-H)-		PP2469	FA	6,496	1534,1	(M-H)-
PP2423	FA	6,105	1516,1	(M-H)-		PP2470	FA	6,261	1496,3	(M-H)-
PP2424	FA	6,343	1522,2	(M-H)-		PP2471	FA	6,527	1506,0	(M-H)-
PP2425	FA	6,133	1516,1	(M-H)-		PP2472	FA	6,329	1553,5	(M+H)+
PP2426	FA	6,381	1521,7	(M-H)-		PP2475	FA	6,420	1506,1	(M-H)-
PP2427	FA	6,175	1512,2	(M-H)-		PP2477	FA	6,051	1516,1	(M-H)-
PP2428	FA	6,288	1548,1	(M-H)-		PP2479	FA	6,560	1502,2	(M-H)-
PP2429	FA	6,461	1526,3	(M-H)-		PP2480	FA	6,015	1528,1	(M-H)-
PP2430	FA	6,649	1532,1	(M-H)-		PP2481	FA	6,349	1522,3	(M-H)-
PP2431	FA	6,228	1542,3	(M-H)-		PP2482	FA	6,031	1516,1	(M-H)-
PP2432	FA	6,343	1578,1	(M-H)-		PP2483	FA	6,284	1516,1	(M-H)-
PP2433	FA	5,944	1528,3	(M-H)-		PP2484	FA	6,419	1550,3	(M-H)-
PP2436	FA	6,401	1578,1	(M-H)-		PP2485	FA	6,277	1534,3	(M-H)-
PP2437	FA	6,081	1478,2	(M-H)-		PP2488	FA	6,636	1499,9	(M-H)-
PP2438	FA	5,696	1518,3	(M-H)-		PP2489	FA	6,291	1522,3	(M-H)-
PP2439	FA	5,992	1478,0	(M-H)-		PP2490	FA	6,557	1522,2	(M-H)-
PP2440	FA	5,971	1524,0	(M-H)-		PP2492	FA	6,443	1520,1	(M-H)-
PP2441	FA	6,119	1486,3	(M-H)-		PP2494	FA	6,144	1498,0	(M-H)-
PP2442	FA	5,893	1488,0	(M-H)-		PP2495	FA	6,365	1532,1	(M-H)-
PP2443	AA	7,855	1486,1	(M-H)-		PP2496	FA	6,445	1492,2	(M-H)-
PP2444	FA	6,069	1522,0	(M-H)-		PP2497	FA	6,173	1486,2	(M-H)-
PP2445	FA	5,901	1516,1	(M-H)-		PP2498	FA	6,389	1520,0	(M-H)-
PP2446	FA	5,843	1532,3	(M-H)-		PP2499	FA	6,653	1538,7	$(M+NH_4)+$
PP2447	FA	6,027	1486,3	(M-H)-		PP2500	FA	6,413	1504,2	(M-H)-
PP2448	FA	6,199	1494,0	(M-H)-		PP2501	FA	6,792	1516,0	(M-H)-
PP2449	FA	5,901	1516,1	(M-H)-		PP2502	FA	5,905	1461,5	(M-H)-
PP2450	FA	6,088	1537,7	(M-H)-		PP2504	FA	5,835	1472,0	(M-H)-
PP2451	FA	6,357	1490,0	(M-H)-		PP2505	FA	5,751	1472,3	(M-H)-
PP2452	FA	6,120	1482,3	(M-H)-		PP2506	FA	6,181	1476,0	(M-H)-

PP2453	FA	6,344	1490,0	(M-H)-		PP2507	FA	6,049	1505,8	(M-H)-
PP2454	AA	7,987	1515,6	(M+Na)+		PP2508	FA	6,423	1518,1	(M-H)-
PP2455	FA	6,375	1492,2	(M-H)-		PP2509	FA	6,675	1501,4	(M+H)+
PP2456	FA	6,444	1488,2	(M-H)-		PP2510	FA	6,232	1512,3	(M-H)-
PP2457	FA	6,268	1492,2	(M-H)-		PP2511	FA	6,667	1525,7	(M-H)-
PP2458	FA	6,033	1521,1	$(M+NH_4)+$		PP2512	FA	6,260	1535,2	$(M+NH_4)+$
PP2460	FA	6,188	1537,6	(M+H)+		PP2513	FA	6,736	1490,1	(M-H)-
PP2461	FA	6,292	1500,1	(M-H)-		PP2514	FA	6,031	1510,1	(M-H)-
PP2462	FA	6,317	1508,0	(M-H)-		PP2515	FA	7,073	1528,3	(M-H)-
PP2463	FA	6,180	1530,3	(M-H)-		PP2516	FA	6,308	1506,0	(M-H)-
PP2517	AA	8,683	1493,5	(M+H)+		PP2563	FA	6,537	1477,4	(M+H)+
PP2518	FA	6,089	1500,3	(M-H)-		PP2564	FA	6,908	1514,1	(M-H)-
PP2519	FA	6,536	1560,1	(M-H)-		PP2565	AA	8,583	1477,9	(M-H)-
PP2520	FA	6,271	1536,0	(M-H)-		PP2566	FA	6,360	1545,7	(M-H)-
PP2521	FA	6,595	1523,8	(M-H)-		PP2567	FA	6,395	1528,9	(M+NH4)+
PP2522	FA	6,052	1530,3	(M-H)-		PP2568	FA	6,393	1550,3	(M-H)-
PP2523	FA	6,567	1564,3	(M-H)-		PP2569	FA	6,500	1515,4	(M+H)+
PP2524	FA	6,511	1516,0	(M-H)-		PP2570	FA	6,608	1531,9	(M-H)-
PP2525	AA	8,288	1527,9	(M-H)-		PP2571	FA	6,656	1497,4	(M+H)+
PP2526	FA	6,335	1514,1	(M-H)-		PP2572	FA	6,575	1536,3	(M-H)-
PP2527	FA	6,607	1556,1	(M-H)-		PP2573	FA	6,411	1560,5	(M+NH4)+
PP2528	FA	6,383	1504,0	(M-H)-		PP2574	FA	5,873	1528,2	(M-H)-
PP2529	FA	6,775	1569,6	(M-H)-		PP2575	FA	5,852	1504,0	(M-H)-
PP2530	FA	6,353	1535,6	(M+H)+		PP2576	FA	5,976	1530,3	(M-H)-
PP2531	AA	7,967	1494,2	(M-H)-		PP2577	FA	6,103	1481,4	(M+H)+
PP2532	FA	5,975	1490,0	(M-H)-		PP2578	FA	6,511	1507,4	(M+H)+
PP2533	AA	8,221	1551,4	(M+Na)+		PP2579	AA	7,833	1510,8	(M+NH4)+
PP2534	FA	5,771	1483,6	(M-H)-		PP2580	FA	5,911	1486,5	(M+NH4)+
PP2535	FA	6,479	1507,9	(M-H)-		PP2581	FA	6,063	1493,8	(M-H)-
PP2536	FA	5,785	1488,2	(M-H)-		PP2583	FA	6,408	1554,0	(M-H)-
PP2537	FA	6,576	1473,5	(M+H)+		PP2586	FA	5,509	1490,2	(M-H)-
PP2539	FA	5,839	1478,0	(M-H)-		PP2588	FA	5,575	1496,5	(M+NH4)+
PP2540	FA	5,611	1472,2	(M-H)-		PP2589	FA	5,575	1455,5	(M+H)+
PP2541	FA	5,761	1508,0	(M-H)-		PP2590	FA	6,331	1512,6	(M+NH4)+
PP2542	FA	5,539	1504,0	(M+H)+		PP2591	AA	7,741	1498,9	(M+NH4)+
PP2543	FA	6,053	1488,2	(M-H)-		PP2592	FA	6,320	1512,4	(M+NH4)+
PP2545	FA	5,907	1476,0	(M-H)-		PP2593	FA	6,159	1507,9	(M+H)+
PP2546	FA	5,848	1505,9	(M-H)-		PP2594	FA	6,072	1537,2	(M+NH4)+
PP2547	FA	5,577	1522,4	(M+H)+		PP2595	FA	6,320	1512,9	(M+NH4)+
PP2548	FA	5,375	1515,5	(M+H)+		PP2596	AA	7,975	1505,9	(M-H)-
PP2549	FA	5,660	1517,8	(M-H)-		PP2597	FA	6,147	1493,5	(M+H)+
PP2550	FA	5,645	1520,3	(M-H)-		PP2598	FA	6,247	1492,2	(M-H)-
PP2551	FA	5,425	1514,1	(M-H)-		PP2600	FA	5,611	1460,0	(M-H)-

PP2552	FA	5,731	1520,0	(M+H)+		PP2601	FA	5,824	1436,1	(M-H)-
PP2553	FA	6,060	1550,0	(M+H)+		PP2602	FA	5,676	1447,5	(M-H)-
PP2554	FA	5,857	1542,3	(M-H)-		PP2603	FA	5,659	1425,4	(M+H)+
PP2555	AA	8,049	1545,9	(M-H)-		PP2604	FA	5,825	1449,8	(M-H)-
PP2556	FA	6,125	1548,0	(M-H)-		PP2605	FA	6,024	1481,4	(M+H)+
PP2557	FA	5,904	1542,4	(M-H)-		PP2606	FA	6,780	1590,0	(M-H)-
PP2558	FA	6,207	1546,1	(M-H)-		PP2608	FA	6,968	1604,3	(M-H)-
PP2559	FA	6,451	1483,5	(M+H)+		PP2610	FA	6,911	1555,4	(M+H)+
PP2560	FA	6,704	1521,7	(M+H)+		PP2612	FA	7,109	1569,5	(M+H)+
PP2561	FA	6,779	1503,3	(M+NH4)+		PP2614	FA	6,735	1544,2	(M-H)-
PP2562	AA	8,208	1512,2	(M-H)-		PP2615	FA	6,716	1576,3	(M-H)-
PP2616	AA	8,399	1507,9	(M-H)-		PP2671	FA	6,792	1567,6	(M+H)+
PP2618	FA	6,788	1538,1	(M-H)-		PP2672	FA	6,280	1496,3	(M-H)-
PP2619	FA	6,907	1562,3	(M-H)-		PP2673	FA	5,659	1482,4	(M-H)-
PP2622	FA	6,337	1576,0	(M+H)+		PP2674	FA	6,103	1476,1	(M-H)-
PP2624	FA	6,415	1539,3	(M+H)+		PP2675	FA	5,731	1478,1	(M-H)-
PP2626	FA	6,607	1560,0	(M-H)-		PP2676	FA	5,663	1482,2	(M-H)-
PP2627	FA	6,901	1589,9	(M-H)-		PP2677	FA	5,977	1497,8	(M-H)-
PP2628	FA	6,701	1525,4	(M+H)+		PP2678	FA	5,521	1498,1	(M-H)-
PP2630	FA	7,033	1552,1	(M-H)-		PP2679	FA	6,307	1537,7	(M+H)+
PP2631	FA	6,556	1584,3	(M-H)-		PP2681	FA	6,192	1509,7	(M+H)+
PP2633	FA	6,759	1598,3	(M-H)-		PP2683	FA	5,773	1459,7	(M+H)+
PP2634	AA	8,184	1588,4	(M-H)-		PP2684	FA	6,069	1476,2	(M+H)+
PP2635	FA	6,367	1539,9	(M-H)-		PP2685	FA	6,003	1454,4	(M-H)-
PP2637	FA	6,407	1539,0	$(M+NH_4)+$		PP2686	FA	5,817	1447,7	(M+H)+
PP2638	AA	8,244	1483,5	(M-H)-		PP2687	FA	6,243	1514,3	(M-H)-
PP2639	FA	6,561	1554,1	(M-H)-		PP2688	FA	6,092	1518,2	(M-H)-
PP2640	FA	6,580	1535,4	(M+H)+		PP2689	FA	6,059	1518,2	(M-H)-
PP2641	AA	8,371	1521,8	(M+Na)+		PP2690	FA	6,076	1550,3	(M-H)-
PP2642	AA	8,316	1539,8	(M-H)-		PP2691	FA	6,247	1526,1	(M-H)-
PP2643	FA	6,620	1521,3	(M+H)+		PP2692	FA	6,492	1528,4	(M-H)-
PP2644	AA	8,369	1483,8	(M-H)-		PP2693	FA	5,804	1518,2	(M+H)+
PP2645	AA	8,343	1566,0	(M-H)-		PP2694	FA	5,616	1528,4	(M-H)-
PP2646	AA	8,264	1546,0	(M-H)-		PP2695	FA	6,063	1581,3	$(M+NH_4)+$
PP2648	FA	6,859	1555,4	(M+H)+		PP2696	FA	6,275	1500,3	(M-H)-
PP2649	FA	6,539	1537,5	(M+H)+		PP2697	FA	6,117	1504,2	(M-H)-
PP2650	FA	6,669	1501,7	(M+H)+		PP2698	FA	6,124	1503,7	(M-H)-
PP2651	FA	6,955	1581,8	(M+H)+		PP2699	FA	6,099	1535,6	(M-H)-
PP2652	FA	6,641	1561,9	(M-H)-		PP2700	FA	6,255	1512,3	(M-H)-
PP2654	FA	6,395	1576,3	(M-H)-		PP2701	AA	8,196	1514,3	(M-H)-
PP2655	FA	6,532	1588,3	(M-H)-		PP2702	FA	5,807	1502,1	(M-H)-
PP2656	FA	6,759	1602,3	(M-H)-		PP2703	FA	5,624	1532,5	$(M+NH_4)+$
PP2657	FA	6,544	1588,2	(M-H)-		PP2704	FA	6,109	1548,4	(M-H)-

PP2659	FA	5,972	1508,2	(M-H)-		PP2706	FA	6,205	1494,3	(M-H)-
PP2660	FA	6,180	1523,6	(M+H)+		PP2708	FA	6,340	1524,1	(M-H)-
PP2661	FA	6,263	1526,2	(M-H)-		PP2710	FA	5,971	1488,1	(M-H)-
PP2662	AA	8,237	1540,0	(M-H)-		PP2712	FA	6,123	1518,1	(M-H)-
PP2663	FA	6,691	1602,3	(M-H)-		PP2714	FA	6,240	1460,3	(M+H)+
PP2664	FA	6,813	1614,3	(M-H)-		PP2716	FA	6,389	1487,7	(M-H)-
PP2665	FA	7,031	1628,3	(M-H)-		PP2718	FA	6,499	1520,1	(M-H)-
PP2666	FA	6,851	1614,3	(M-H)-		PP2720	FA	6,384	1535,7	(M-H)-
PP2667	FA	7,024	1628,4	(M-H)-		PP2722	FA	6,277	1514,1	(M-H)-
PP2668	FA	6,327	1534,2	(M-H)-		PP2724	FA	6,161	1530,3	(M-H)-
PP2669	FA	6,523	1548,2	(M-H)-		PP2726	FA	6,551	1485,5	(M+H)+
PP2670	FA	6,591	1553,4	(M+H)+		PP2728	FA	6,440	1500,2	(M-H)-
PP2730	FA	6,377	1548,2	(M-H)-		PP2787	FA	6,389	1492,1	(M-H)-
PP2732	AA	8,056	1564,3	(M-H)-		PP2788	FA	5,749	1505,7	(M-H)-
PP2734	FA	6,159	1542,2	(M-H)-		PP2789	FA	6,021	1508,1	(M-H)-
PP2736	FA	6,053	1558,3	(M-H)-		PP2790	AA	7,643	1452,1	(M-H)-
PP2738	AA	8,199	1512,0	(M-H)-		PP2791	FA	5,812	1453,7	(M-H)-
PP2740	FA	6,332	1527,5	(M-H)-		PP2796	AA	7,867	1491,6	(M-H)-
PP2742	FA	6,635	1574,3	(M-H)-		PP2797	FA	5,783	1477,6	(M-H)-
PP2744	FA	6,369	1576,2	(M-H)-		PP2798	FA	5,709	1478,2	(M-H)-
PP2746	FA	6,421	1568,1	(M-H)-		PP2799	FA	5,761	1441,8	(M-H)-
PP2748	FA	6,137	1569,6	(M-H)-		PP2800	FA	6,216	1505,6	(M-H)-
PP2749	FA	6,697	1539,4	(M+H)+		PP2801	FA	6,115	1504,2	(M-H)-
PP2750	AA	8,179	1540,1	(M-H)-		PP2802	FA	6,007	1492,3	(M-H)-
PP2751	FA	6,053	1491,6	(M-H)-		PP2803	FA	5,932	1498,2	(M-H)-
PP2752	FA	6,201	1521,6	(M-H)-		PP2804	FA	5,713	1478,0	(M-H)-
PP2753	FA	5,839	1486,1	(M-H)-		PP2805	AA	8,045	1467,5	(M-H)-
PP2754	FA	5,980	1516,3	(M-H)-		PP2806	AA	8,213	1574,1	(M-H)-
PP2755	FA	6,071	1456,1	(M-H)-		PP2807	FA	5,979	1532,0	(M-H)-
PP2756	FA	6,223	1486,1	(M-H)-		PP2808	FA	6,503	1520,3	(M-H)-
PP2757	FA	6,379	1518,2	(M-H)-		PP2809	FA	5,776	1525,8	(M-H)-
PP2760	FA	6,049	1527,6	(M-H)-		PP2810	FA	6,349	1473,8	(M-H)-
PP2761	AA	8,205	1481,8	(M-H)-		PP2811	AA	7,927	1496,0	(M-H)-
PP2762	AA	8,177	1498,0	(M-H)-		PP2812	FA	6,707	1489,4	(M+H)+
PP2763	FA	6,123	1562,0	(M-H)-		PP2813	FA	6,268	1558,1	(M-H)-
PP2764	FA	6,024	1542,0	(M+H)+		PP2814	FA	6,611	1489,5	(M+H)+
PP2765	FA	5,907	1556,3	(M-H)-		PP2815	AA	7,840	1551,7	(M-H)-
PP2766	FA	6,264	1528,5	$(M+NH_4)+$		PP2816	FA	6,765	1502,3	(M+H)+
PP2767	FA	6,167	1525,5	(M-H)-		PP2817	FA	6,267	1540,8	$(M+NH_4)+$
PP2768	FA	6,520	1572,3	(M-H)-		PP2818	FA	7,097	1532,7	$(M+NH_4)+$
PP2769	FA	6,240	1574,0	(M-H)-		PP2819	AA	8,221	1535,9	(M-H)-
PP2770	FA	6,315	1566,3	(M-H)-		PP2820	FA	6,523	1457,5	(M+H)+
PP2771	FA	6,020	1568,3	(M-H)-		PP2821	AA	8,080	1561,6	(M+Na)+

PP2772	FA	6,023	1469,7	(M-H)-		PP2822	FA	6,369	1528,9	$(M+NH_4)+$
PP2773	FA	6,115	1542,1	(M-H)-		PP2823	FA	6,396	1544,1	(M-H)-
PP2776	FA	6,231	1546,2	(M-H)-		PP2824	FA	6,221	1521,6	(M-H)-
PP2777	FA	6,813	1506,1	(M-H)-		PP2825	FA	5,976	1552,3	(M-H)-
PP2778	FA	6,300	1450,0	(M-H)-		PP2826	FA	6,267	1556,1	(M-H)-
PP2779	FA	6,611	1452,1	(M-H)-		PP2827	FA	6,435	1520,1	(M-H)-
PP2780	FA	5,708	1527,6	(M-H)-		PP2828	FA	6,191	1550,3	(M-H)-
PP2781	FA	5,960	1530,0	(M-H)-		PP2829	FA	6,472	1553,9	(M-H)-
PP2782	FA	5,519	1474,3	(M-H)-		PP2830	AA	8,208	1540,1	(M-H)-
PP2783	FA	5,760	1476,2	(M-H)-		PP2831	FA	6,457	1574,0	(M-H)-
PP2784	FA	6,280	1544,2	(M-H)-		PP2832	FA	6,145	1551,8	(M+H)+
PP2785	FA	6,588	1546,0	(M-H)-		PP2833	FA	6,180	1585,8	(M+H)+
PP2786	FA	6,111	1489,7	(M-H)-		PP2834	FA	6,311	1541,5	(M+H)+
PP2835	FA	6,177	1527,4	(M+H)+		PP2881	FA	6,707	1522,1	(M-H)-
PP2836	FA	6,205	1559,8	(M-H)-		PP2883	FA	6,267	1484,1	(M-H)-
PP2837	FA	6,029	1509,6	(M-H)-		PP2884	FA	6,308	1472,1	(M-H)-
PP2838	FA	6,079	1544,0	(M-H)-		PP2885	AA	8,295	1488,1	(M-H)-
PP2839	FA	6,181	1510,1	(M-H)-		PP2886	FA	6,524	1468,1	(M-H)-
PP2840	FA	5,932	1540,0	(M-H)-		PP2888	AA	8,199	1536,1	(M+H)+
PP2841	AA	7,976	1543,9	(M-H)-		PP2889	FA	6,476	1545,3	$(M+NH_4)+$
PP2842	FA	6,152	1556,0	(M-H)-		PP2890	FA	6,416	1481,8	(M+H)+
PP2843	AA	8,048	1520,0	(M-H)-		PP2891	AA	8,177	1472,3	(M-H)-
PP2844	FA	6,335	1554,0	(M-H)-		PP2892	FA	6,859	1533,7	(M+H)+
PP2845	AA	7,976	1533,9	(M+Na)+		PP2893	FA	6,203	1542,3	$(M+NH_4)+$
PP2846	FA	5,877	1540,2	(M-H)-		PP2894	FA	6,661	1480,4	(M+H)+
PP2847	FA	6,183	1544,0	(M-H)-		PP2895	FA	6,008	1487,8	$(M+NH_4)+$
PP2848	FA	6,485	1504,0	(M-H)-		PP2896	FA	6,300	1531,3	(M-H)-
PP2849	FA	6,236	1500,2	(M-H)-		PP2897	FA	5,977	1528,4	$(M+NH_4)+$
PP2850	FA	5,533	1501,7	(M-H)-		PP2898	FA	6,095	1478,9	(M+H)+
PP2852	FA	6,504	1550,0	(M-H)-		PP2899	FA	5,781	1455,5	(M-H)-
PP2853	FA	6,061	1512,3	(M-H)-		PP2900	FA	6,797	1528,3	(M-H)-
PP2854	FA	6,109	1500,1	(M-H)-		PP2901	FA	5,625	1496,9	(M+H)+
PP2855	FA	6,333	1495,6	(M-H)-		PP2902	AA	8,317	1474,4	(M-H)-
PP2856	FA	6,161	1488,3	(M-H)-		PP2904	FA	6,497	1525,5	(M-H)-
PP2857	FA	5,945	1519,8	(M-H)-		PP2905	FA	5,593	1510,3	(M+H)+
PP2858	FA	6,411	1517,6	(M+H)+		PP2906	FA	6,292	1471,5	(M-H)-
PP2859	AA	8,267	1580,3	(M+H)+		PP2907	FA	6,101	1518,3	(M-H)-
PP2860	FA	5,881	1542,5	$(M+NH_4)+$		PP2908	FA	6,263	1512,7	(M+H)+
PP2861	FA	6,511	1540,2	(M+H)+		PP2909	FA	5,573	1478,3	(M-H)-
PP2862	FA	6,343	1518,3	(M-H)-		PP2910	AA	7,989	1457,5	(M-H)-
PP2863	FA	6,645	1510,3	(M-H)-		PP2911	FA	5,092	1450,3	(M-H)-
PP2864	FA	5,904	1523,9	(M-H)-		PP2912	FA	5,909	1515,8	$(M+NH_4)+$
PP2865	FA	6,160	1559,8	(M-H)-		PP2913	FA	6,317	1558,4	(M-H)-

PP2866	FA	6,205	1540,0	(M-H)-		PP2914	FA	5,697	1443,4	(M-H)-
PP2867	FA	5,716	1540,0	(M-H)-		PP2915	FA	5,887	1474,3	(M-H)-
PP2868	FA	5,692	1540,7	$(M+NH_4)+$		PP2916	FA	6,348	1521,6	(M+H)+
PP2869	FA	6,197	1500,3	(M-H)-		PP2917	AA	7,725	1522,3	(M-H)-
PP2870	FA	6,725	1510,3	(M-H)-		PP2918	FA	6,041	1492,3	(M-H)-
PP2871	FA	6,103	1496,1	(M-H)-		PP2920	AA	7,939	1484,1	(M-H)-
PP2872	FA	6,544	1509,2	$(M+NH_4)+$		PP2921	FA	6,265	1454,0	(M-H)-
PP2873	FA	6,159	1492,4	(M-H)-		PP2922	FA	6,144	1466,4	(M-H)-
PP2874	FA	6,095	1495,7	(M-H)-		PP2923	AA	7,680	1468,3	(M-H)-
PP2875	FA	6,425	1511,6	(M-H)-		PP2928	FA	6,740	1516,3	(M-H)-
PP2876	FA	5,951	1512,1	(M-H)-		PP2929	FA	6,316	1518,3	(M-H)-
PP2877	FA	6,377	1533,4	(M+H)+		PP2931	FA	6,245	1464,2	(M-H)-
PP2879	FA	6,431	1472,2	(M-H)-		PP2932	FA	5,867	1466,3	(M-H)-
PP2880	FA	5,748	1474,2	(M-H)-		PP2934	AA	7,883	1514,4	(M+H)+
PP2935	FA	5,977	1514,3	(M-H)-		PP2985	FA	6,333	1540,1	(M-H)-
PP2936	FA	5,960	1484,3	(M-H)-		PP2986	FA	6,467	1538,2	(M-H)-
PP2937	FA	5,852	1460,4	(M-H)-		PP2987	FA	6,447	1514,1	(M-H)-
PP2938	FA	5,505	1462,4	(M-H)-		PP2988	FA	6,025	1504,4	(M-H)-
PP2941	FA	6,033	1487,6	(M+H)+		PP2989	FA	6,259	1506,3	(M-H)-
PP2946	FA	6,283	1532,3	(M-H)-		PP2990	FA	6,219	1486,4	(M-H)-
PP2947	FA	6,099	1478,1	(M-H)-		PP2991	FA	6,116	1480,3	(M-H)-
PP2948	FA	6,524	1530,3	(M-H)-		PP2992	FA	5,808	1498,4	(M-H)-
PP2949	FA	6,351	1476,3	(M-H)-		PP2993	FA	5,924	1506,2	(M-H)-
PP2950	FA	5,992	1531,1	(M+H)+		PP2994	FA	6,016	1480,1	(M-H)-
PP2951	AA	7,791	1475,3	(M-H)-		PP2995	FA	6,005	1480,3	(M-H)-
PP2952	FA	6,541	1546,4	(M+H)+		PP2996	AA	8,119	1570,2	(M-H)-
PP2953	FA	6,660	1526,9	$(M+NH_4)+$		PP2997	FA	6,417	1476,2	(M-H)-
PP2954	AA	7,919	1540,3	(M-H)-		PP2998	FA	6,335	1516,2	(M-H)-
PP2955	FA	6,400	1549,4	$(M+NH_4)+$		PP2999	FA	6,447	1488,3	(M-H)-
PP2956	FA	6,559	1543,7	(M+H)+		PP3000	FA	5,547	1572,1	(M-H)-
PP2957	FA	6,020	1530,4	(M+H)+		PP3001	FA	6,341	1462,2	(M-H)-
PP2958	FA	6,521	1523,1	$(M+NH_4)+$		PP3002	FA	5,379	1518,1	(M-H)-
PP2959	FA	6,475	1513,2	$(M+NH_4)+$		PP3003	FA	6,047	1488,0	(M-H)-
PP2960	FA	6,047	1480,3	(M-H)-		PP3004	FA	6,167	1462,2	(M-H)-
PP2961	FA	6,456	1532,2	(M-H)-		PP3005	FA	6,041	1500,3	(M-H)-
PP2962	AA	8,156	1441,9	(M-H)-		PP3006	FA	5,853	1474,3	(M-H)-
PP2963	FA	6,228	1478,3	(M-H)-		PP3007	FA	5,753	1500,0	(M-H)-
PP2964	FA	6,672	1530,1	(M-H)-		PP3008	FA	5,793	1474,3	(M-H)-
PP2965	FA	6,563	1530,2	(M-H)-		PP3009	FA	6,189	1470,3	(M-H)-
PP2966	AA	7,964	1478,1	(M-H)-		PP3010	FA	6,220	1482,3	(M-H)-
PP2967	FA	6,339	1476,2	(M-H)-		PP3011	FA	6,059	1456,2	(M-H)-
PP2968	FA	6,335	1526,4	(M-H)-		PP3012	FA	5,869	1482,2	(M-H)-
PP2969	FA	6,480	1546,2	(M-H)-		PP3013	FA	5,959	1456,3	(M-H)-

PP2970	FA	5,832	1474,3	(M-H)-		PP3014	FA	6,759	1572,1	(M-H)-
PP2971	FA	6,519	1558,2	(M-H)-		PP3015	FA	6,685	1558,1	(M-H)-
PP2972	AA	8,081	1498,1	(M-H)-		PP3017	FA	6,524	1558,1	(M-H)-
PP2973	AA	8,073	1532,2	(M-H)-		PP3018	AA	8,265	1518,2	(M-H)-
PP2974	FA	6,131	1445,8	(M+H)+		PP3019	FA	6,489	1504,1	(M-H)-
PP2975	FA	6,192	1558,1	(M-H)-		PP3021	FA	6,353	1505,4	(M+H)+
PP2976	FA	6,215	1523,9	(M-H)-		PP3022	FA	5,872	1574,1	(M-H)-
PP2977	FA	6,259	1532,2	(M-H)-		PP3026	FA	5,624	1520,2	(M-H)-
PP2978	FA	5,941	1470,3	(M-H)-		PP3030	FA	6,300	1534,4	(M-H)-
PP2979	FA	6,697	1528,2	(M-H)-		PP3031	FA	6,657	1497,5	(M+H)+
PP2980	FA	6,337	1522,0	(M-H)-		PP3032	FA	5,919	1514,4	(M-H)-
PP2981	FA	6,735	1540,2	(M-H)-		PP3033	FA	5,880	1524,4	(M-H)-
PP2982	FA	6,055	1468,1	(M-H)-		PP3034	FA	5,919	1538,3	(M-H)-
PP2983	FA	6,647	1514,1	(M-H)-		PP3035	FA	5,607	1500,4	(M-H)-
PP2984	FA	6,287	1556,2	(M-H)-		PP3036	FA	6,156	1539,9	(M+H)+

PP3037	FA	5,600	1523,8	(M-H)-		PP3084	FA	5,783	1498,2	(M-H)-
PP3038	FA	5,808	1500,4	(M-H)-		PP3085	FA	5,949	1510,0	(M-H)-
PP3039	FA	6,689	1524,9	$(M+NH_4)+$		PP3086	FA	6,189	1524,4	(M-H)-
PP3040	FA	6,124	1493,4	(M+H)+		PP3087	FA	5,604	1466,2	(M-H)-
PP3044	FA	6,105	1518,1	(M-H)-		PP3088	FA	6,248	1524,1	(M-H)-
PP3045	AA	7,909	1482,0	(M-H)-		PP3089	AA	7,901	1469,4	(M+H)+
PP3046	FA	6,276	1495,4	(M+H)+		PP3090	FA	6,193	1526,1	(M-H)-
PP3047	FA	5,712	1480,1	(M-H)-		PP3091	FA	5,963	1512,3	(M-H)-
PP3048	FA	6,433	1532,4	(M-H)-		PP3092	FA	5,997	1469,5	(M+H)+
PP3049	AA	7,837	1491,9	(M-H)-		PP3093	FA	6,052	1524,1	(M-H)-
PP3050	FA	6,499	1497,4	(M+H)+		PP3094	FA	5,849	1524,1	(M-H)-
PP3051	FA	6,605	1507,6	(M-H)-		PP3095	FA	6,699	1592,4	(M-H)-
PP3052	FA	6,025	1493,9	(M-H)-		PP3096	FA	6,632	1540,4	(M+H)+
PP3053	FA	6,445	1517,8	(M-H)-		PP3097	FA	6,199	1580,4	(M+H)+
PP3054	FA	6,717	1533,4	(M+H)+		PP3098	FA	6,112	1524,4	(M-H)-
PP3055	FA	6,424	1465,4	(M+H)+		PP3099	FA	6,524	1594,3	(M+H)+
PP3056	FA	5,672	1452,0	(M-H)-		PP3100	FA	6,423	1538,4	(M-H)-
PP3057	FA	6,404	1493,9	(M-H)-		PP3101	FA	6,023	1578,4	(M-H)-
PP3058	FA	6,616	1524,5	$(M+NH_4)+$		PP3102	FA	5,915	1526,2	(M+H)+
PP3059	FA	6,168	1498,5	$(M+NH_4)+$		PP3103	FA	6,276	1566,4	(M-H)-
PP3060	FA	6,128	1516,2	(M-H)-		PP3104	FA	6,141	1512,4	(M-H)-
PP3061	AA	8,037	1524,9	$(M+NH_4)+$		PP3105	FA	5,753	1552,3	(M-H)-
PP3062	AA	7,981	1493,6	(M-H)-		PP3106	FA	5,616	1498,3	(M-H)-
PP3063	FA	5,748	1486,0	(M-H)-		PP3108	FA	5,989	1534,2	(M-H)-
PP3064	FA	6,260	1524,3	(M-H)-		PP3109	FA	6,083	1548,0	(M-H)-
PP3065	FA	5,752	1510,0	(M-H)-		PP3110	FA	6,917	1598,4	(M-H)-
PP3066	FA	5,829	1511,9	(M-H)-		PP3111	FA	6,932	1546,3	(M+H)+

PP3067	FA	6,045	1526,1	(M-H)-		PP3112	FA	6,408	1584,1	(M-H)-
PP3068	FA	6,267	1537,7	(M-H)-		PP3113	FA	6,312	1530,3	(M-H)-
PP3069	FA	5,955	1495,5	(M+H)+		PP3114	FA	6,748	1598,4	(M-H)-
PP3070	FA	6,140	1538,2	(M-H)-		PP3115	FA	6,651	1544,4	(M-H)-
PP3071	FA	6,035	1483,4	(M+H)+		PP3116	FA	6,232	1584,3	(M-H)-
PP3072	FA	5,720	1512,1	(M-H)-		PP3117	FA	6,125	1530,3	(M-H)-
PP3073	FA	5,929	1524,2	(M-H)-		PP3118	FA	6,501	1572,3	(M-H)-
PP3074	FA	5,615	1480,2	(M-H)-		PP3119	FA	6,367	1518,3	(M-H)-
PP3075	FA	5,944	1523,5	(M-H)-		PP3120	FA	5,971	1558,2	(M-H)-
PP3076	FA	5,733	1467,8	(M-H)-		PP3121	FA	5,831	1504,2	(M-H)-
PP3077	FA	5,711	1498,3	(M-H)-						
PP3078	FA	5,872	1512,1	(M-H)-						
PP3079	FA	6,055	1543,4	$(M+NH_4)+$						
PP3080	FA	6,057	1524,1	(M-H)-						
PP3081	FA	5,748	1480,3	(M-H)-						
PP3082	FA	6,144	1525,7	(M+H)+						
PP3083	FA	5,876	1498,3	(M-H)-						

[1162]

Ejemplo 2: prueba de farmacología

Evaluación de la unión del compuesto a KRAS, NRAS y HRAS mediante resonancia de plasmones superficiales (SPR)

La resonancia de plasmones superficiales se utilizó para analizar la afinidad de unión de los compuestos para KRAS, NRAS y HRAS. El aparato utilizado fue el Biacore 8K, 8K+ o T200 (GE Healthcare), y el tampón de funcionamiento utilizado fue HBS (10 mM HEPES-NaOH, 150 mM NaCl, pH de 7,4) que contiene 1 mM DTT, 10 mM $MgCl_2$, 0,01 % Tween 20, 10 µM GDP y 4 % DMSO. La serie de dilución de cada solución de compuesto se preparó, en primer lugar, mediante la preparación de una serie de dilución de una solución de compuesto con una concentración 100 veces mayor que la concentración final usando DMSO como solvente, y luego mediante la dilución de la solución 100 veces con un tampón de dilución (1 mM de DTT, 10 mM de $MgCl_2$, 0,01 % de Tween 20, 10 µM de GDP, 3,03 % de HBS que contiene DMSO).

[1163]

Las proteínas de fusión biotiniladas con etiqueta Avi de KRAS, NRAS y HRAS se expresaron en cepas de *E. coli* BL21 (DE3) y, tras la homogeneización de las células, se purificaron usando la matriz de estreptavidina muteína y Superdex 75. Después de la purificación, las proteínas KRAS, NRAS y HRAS cargadas con GDP se inmovilizaron en la superficie del Sensor Chip CAP (Cytiva) recubierto con el reactivo de captura de biotina en una cantidad de inmovilización de aproximadamente 100 RU a 300 RU. La

unión de cada compuesto se evaluó mediante el método de cinética de ciclo único, y se agregó un tampón de funcionamiento o una solución de compuesto a la superficie no inmovilizada de la proteína RAS y a la superficie inmovilizada para obtener una respuesta de unión. La velocidad de flujo se ajustó en 100 µl/min, y en el ciclo de adición de compuestos, se agregaron intermitentemente soluciones de compuestos con diferentes concentraciones durante 75 segundos cada una, empezando por una concentración baja. La fase de disociación se observó durante 3500 segundos. En el ciclo en blanco, un tampón de funcionamiento se agregó intermitentemente, no así la solución del compuesto. El reactivo Biotin CAPture y las proteínas RAS se inmovilizaron para cada ciclo, y al final de cada ciclo, el chip sensor se regeneró con la solución de regeneración anexa al kit Biotin CAPture (Cytiva). La medición se llevó a cabo a 30 °C.

[1164]

El sensorgrama resultante se sometió a un ajuste de curvas de acuerdo con un modelo de unión 1:1 en el *software* de evaluación Biacore Insight o en el *software* de evaluación T200, y de este modo se determinó la constante de disociación KD de cada compuesto con respecto a KRAS, NRAS y HRAS. La tabla 37 muestra el valor KD de cada compuesto de prueba respecto de la proteína KRAS de tipo natural unida a GDP y la relación del valor KD respecto de la proteína NRAS de tipo natural unida a GDP y a la proteína HRAS de tipo natural con respecto al valor KD con respecto a KRAS. Un compuesto que tiene una relación KD de 0,1 o más y menos de 3 se denota como C, un compuesto que tiene 3 o más y menos de 10 se denota como B, un compuesto que tiene 10 o más y menos de 20 se denota como A, y un compuesto que tiene 20 o más se denota como AA. El blanco indica un compuesto a partir del cual el valor KD respecto de NRAS o HRAS no se obtuvo.

[1165]

Medición de la actividad inhibidora de la proliferación celular NCI-H441

Se dispensó un compuesto de prueba en una placa de 384 cavidades con fondo en U como soluciones de dimetilsulfóxido diluidas en serie de 40 nl usando un manipulador de líquidos Echo (LABCYTE). En cuanto a la cepa de cáncer de pulmón humano NCI-H441 (ATCC), se preparó una suspensión celular de forma que hubiera 250 células/40 µl en un medio RPMI-1640 (Sigma) complementado con 10 % de suero bovino fetal (Sigma), una solución de D-(+)-glucosa de 2,5 g/l, 10 mmol/l de HEPES y 1 mmol/l de piruvato sódico. Esta suspensión celular se dispensó en una cantidad de 40 µl por cavidad en una placa que contiene el compuesto de prueba, y se cultivó a 37 °C en una incubadora con gas de dióxido de carbono al 5 %. Cuatro días después, se agregaron

20 µl de CellTiter-Glo (marca comercial registrada) (Promega) a cada cavidad y se midió la fluorescencia. A partir de la relación de inhibición del crecimiento alcanzada cuando se agregó el compuesto de prueba y la del control al que no se agregó el compuesto de prueba, se calculó la actividad inhibidora de la proliferación celular del compuesto de prueba en términos de una concentración inhibidora de la proliferación del 50 % (un valor IC_{50}). El valor IC_{50} de cada compuesto de prueba se muestra en la tabla 37.

[1166]

[Tabla 37]

Número de compuesto	KRAS KD (M)	NRAS/KRAS	HRAS/KRAS	NCI-H441 IC_{50} (nM)	Número de compuesto	KRAS KD (M)	NRAS/KRAS	HRAS/KRAS	NCI-H441 IC_{50} (nM)
PP0001	1.4E-10	C	C	6,3	PP0057	2.1E-10	C	B	6,2
PP0002	1.8E-10	C	C	2,1	PP0058	2.0E-09	C	C	25,8
PP0003	2.0E-09	C	C	41,4	PP0059	1.5E-10	B	C	6,1
PP0004	2.4E-09	C	C	52,9	PP0060	9.9E-11	B	B	1,5
PP0006	1.5E-09	C	C	20,6	PP0061	3.8E-09	B	C	84,4
PP0007	7.4E-11	C	C	4,8	PP0062	2.1E-10	C	C	3,8
PP0011	3.0E-10	C	C	5,8	PP0063	2.9E-09	C	C	39,3
PP0013	7.3E-11	C	C	9,8	PP0064	4.2E-10	C	C	9,9
PP0014	9.0E-11	C	C	2,0	PP0065	5.4E-10	C	C	4,3
PP0015	2.7E-09	C	C	24,5	PP0066	1.4E-09	B	C	26,1
PP0016	1.6E-09	C	C	24,6	PP0067	7.2E-11	C	C	2,7
PP0018	7.7E-11	C	C	7,0	PP0068	1.4E-10	C	C	9,1
PP0019	3.4E-10	C	C	6,7	PP0069	6.9E-09	C	C	39,7
PP0020	7.7E-10	C	C	9,9	PP0070	1.6E-10	C	B	2,1
PP0021	6.5E-10	C	C	9,8	PP0071	1.5E-10			3,8
PP0022	1.8E-10	B	C	14,4	PP0076	6.4E-11	C	C	10,9
PP0023	1.4E-10	B	C	4,5	PP0077	2.0E-10	C	B	5,3
PP0024	5.9E-09	B	C	101,6	PP0078	1.9E-10	C	B	4,8
PP0025	2.4E-09	C	C	27,5	PP0083	1.1E-09			11,3
PP0027	8.0E-10	C	C	17,1	PP0084	2.7E-09	C	B	50,0
PP0028	2.4E-09	C	C	54,5	PP0085	8.4E-09	C	C	108,5

PP0029	7.0E-09	C	C	26,4	PP0086	2.6E-10	C	B	6,4
PP0030	7.7E-09	C	C	86,7	PP0087	7.5E-10	C	C	24,0
PP0031	1.8E-10	B	C	11,4	PP0088	1.2E-10			4,1
PP0032	3.7E-10	C	C	26,9	PP0089	1.7E-10	C	B	5,5
PP0037	7.6E-09	C	C	429,7	PP0090	8.3E-11			1,9
PP0039	1.7E-10	C	C	20,1	PP0091	2.3E-10	C	B	4,1
PP0041	1.2E-10	B	C	62,7	PP0092	1.5E-10	C	C	3,7
PP0042	1.2E-10	C	C	7,2	PP0093	7.6E-11	C	B	2,2
PP0043	8.7E-10	C	C	20,4	PP0094	9.4E-10	C	C	10,6
PP0044	3.6E-09	C	C	142,2	PP0095	7.9E-10	C	C	18,2
PP0045	2.3E-09	C	C	292,3	PP0096	2.8E-09	C	C	68,9
PP0047	1.8E-08	C	C	229,3	PP0097	9.3E-09	C	C	240,1
PP0048	6.3E-08	C	C	464,1	PP0098	2.3E-10			9,4
PP0049	6.3E-09	C	C	201,4	PP0099	7.0E-10			18,7
PP0050	2.3E-08	B	C	499,0	PP0100	1.9E-10	B	C	24,3
PP0051	9.1E-10	C	C	22,1	PP0101	1.6E-10	B	C	10,4
PP0052	1.2E-10	C	B	1,7	PP0102	2.0E-10	C	C	13,4
PP0053	1.2E-10	C	C	4,6	PP0103	1.5E-10	B	C	8,2
PP0054	4.5E-09	C	C	82,0	PP0104	2.5E-10	B	C	6,7
PP0055	2.7E-10	C	C	3,5	PP0105	1.4E-10	B	C	8,3
PP0056	2.9E-09	C	B	49,6	PP0106	1.9E-10	C	B	12,3

PP0107	1.7E-09	C	C	32,2	PP0156	1.2E-10	C	B	8,1
PP0108	2.0E-10	C	C	9,0	PP0158	8.5E-10	A	B	15,4
PP0109	1.3E-09	C	B	21,7	PP0162	1.7E-08	B	C	165,8
PP0110	4.0E-09	C	B	56,5	PP0165	2.9E-09	B	B	35,0
PP0112	3.6E-10	C	B	6,1	PP0166	2.0E-09	C	B	24,9
PP0113	7.5E-10	C	B	7,1	PP0168	6.7E-10	C	B	26,6
PP0114	1.6E-10	C	C	6,1	PP0169	3.5E-11	B	B	2,3
PP0115	2.1E-10	C	C	2,0	PP0170	1.2E-10	B	B	5,2
PP0116	2.7E-10	C	C	6,8	PP0171	3.1E-10	B	C	6,9
PP0117	1.9E-10	B	B	9,2	PP0172	1.3E-10	B	C	3,8
PP0118	2.1E-10	C	C	6,0	PP0173	6.7E-10	B	C	11,6
PP0119	1.0E-10	C	C	1,6	PP0174	1.5E-10	B	B	5,2
PP0120	1.9E-10	B	C	5,6	PP0175	3.5E-10	B	B	6,6
PP0121	2.1E-09	C	C	29,5	PP0176	5.5E-10	B	C	17,7
PP0122	3.2E-10	C	C	12,0	PP0177	5.5E-10	B	C	34,4
PP0123	8.3E-10	B	C	12,5	PP0178	7.3E-11	C	B	1,5
PP0124	3.5E-09	C	C	48,8	PP0179	1.1E-10	C	B	4,5
PP0126	4.3E-10	C	C	9,3	PP0180	7.2E-10	C	C	7,5
PP0127	9.2E-10	C	C	25,3	PP0181	8.1E-11	C	B	1,5
PP0128	2.5E-10	C	C	10,4	PP0182	8.8E-10	C	B	6,2
PP0129	2.0E-10	B	C	8,8	PP0183	1.7E-10	C	B	1,6
PP0130	2.5E-10	C	C	8,8	PP0184	3.2E-10	C	B	2,1
PP0131	1.4E-10	B	C	11,1	PP0185	1.1E-09	C	B	32,2
PP0132	2.0E-10	C	C	14,8	PP0186	1.7E-09	C	B	20,5

PP0133	8.0E-11	B	C	6,4	PP0187	1.9E-10	B	C	3,0
PP0134	6.6E-10	C	B	18,5	PP0188	2.5E-10	B	C	3,9
PP0135	7.5E-10	B	C	26,1	PP0189	2.2E-10	B	C	3,0
PP0136	1.3E-09			19,6	PP0190	1.3E-10	B	B	4,1
PP0137	4.7E-10			13,4	PP0191	1.4E-10	C	B	3,9
PP0138	7.7E-10	C	C	20,6	PP0192	1.9E-10	C	B	2,6
PP0139	2.3E-07	C	C	1495,7	PP0193	1.7E-10	C	C	1,4
PP0140	8.0E-07	C	B	712,5	PP0194	9.0E-11	C	B	1,9
PP0141	5.5E-10	C	B	3,5	PP0195	9.1E-11	B	C	2,7
PP0144	2.4E-10	B	C	18,3	PP0196	1.5E-10	C	C	3,7
PP0145	5.0E-10	B	B	8,8	PP0197	1.3E-10	B	C	3,6
PP0146	4.2E-10	B	B	23,9	PP0198	1.9E-10	C	B	5,7
PP0148	3.4E-09	B	B	38,0	PP0199	1.3E-10	B	C	3,5
PP0149	2.3E-08	C	B	317,4	PP0200	2.2E-10	C	C	2,5
PP0150	1.7E-09	B	C	49,1	PP0201	6.0E-11	B	C	3,4
PP0151	5.0E-10	C	C	5,3	PP0202	7.6E-11	B	C	3,9
PP0152	2.8E-09	C	B	37,9	PP0203	9.4E-11	C	C	2,8
PP0153	3.3E-10	C	C	11,6	PP0204	2.1E-10	C	C	5,4
PP0154	2.3E-10	C	B	9,9	PP0205	1.1E-10	C	C	4,6
PP0155	1.8E-10	B	C	2,8	PP0206	7.1E-11	C	B	2,2
PP0207	6.6E-11	B	C	1,9	PP0251	2.5E-10			8,4
PP0208	2.6E-10	C	C	4,6	PP0252	3.4E-10	B	B	19,4
PP0209	1.1E-07	C	C	568,8	PP0253	5.5E-10	B	B	15,1
PP0210	5.2E-10	C	C	17,1	PP0254	1.6E-10	B	C	5,6
PP0211	2.7E-10	B	C	10,8	PP0256	9.9E-10	B	C	26,6
PP0212	9.8E-11	C	C	26,6	PP0257	1.4E-09	B	B	30,8
PP0213	2.5E-10	C	C	10,3	PP0258	5.2E-10	B	C	11,3
PP0214	1.3E-10	B	C	5,4	PP0259	4.2E-10	C	B	10,2
PP0215	4.1E-10	C	C	4,8	PP0260	3.9E-10	B	C	16,8
PP0216	2.8E-10	C	B	3,0	PP0261	1.4E-10	B	C	4,6
PP0217	1.8E-10	C	C	18,1	PP0262	4.4E-11	B	B	1,9
PP0218	2.0E-10	C	C	3,9	PP0263	4.7E-10	B	C	19,2
PP0219	1.3E-10	C	B	2,2	PP0264	4.2E-10	B	C	16,4
PP0220	3.5E-10	C	C	7,7	PP0265	2.8E-10	B	C	13,3
PP0221	1.9E-10	C	C	2,9	PP0266	2.0E-10	B	C	15,2
PP0222	5.7E-10	C	C	17,1	PP0267	8.7E-10	B	B	38,2
PP0223	4.0E-10	C	C	5,0	PP0268	3.4E-10	C	B	15,4
PP0224	2.2E-10	C	B	2,0	PP0269	1.4E-09	C	B	34,7
PP0225	2.3E-10	C	C	2,4	PP0270	7.6E-10	C	B	8,5
PP0226	4.7E-10	C	B	15,3	PP0271	2.2E-10	C	B	6,5
PP0227	2.6E-10	C	B	4,1	PP0272	1.7E-10	C	B	3,7
PP0228	3.7E-11	C	B	1,8	PP0273	5.6E-10	C	B	12,2
PP0229	2.5E-10	B	B	24,7	PP0274	4.7E-10	C	B	9,1
PP0230	3.9E-10	B	C	15,5	PP0275	3.0E-10	C	C	9,3
PP0231	5.5E-10	B	C	13,1	PP0276	1.5E-07			752,2
PP0232	2.8E-10	B	B	4,7	PP0277	5.3E-10	C	C	6,7

PP0233	5.2E-11	B	C	1,6	PP0278	6.2E-10	C	B	12,4
PP0234	4.9E-10	B	C	49,9	PP0279	3.6E-10			15,0
PP0235	1.5E-10	B	C	4,5	PP0281	4.8E-10	C	C	7,8
PP0236	5.4E-10	B	C	20,3	PP0282	1.1E-10	C	C	3,9
PP0237	2.8E-10	B	C	4,0	PP0283	6.3E-11	C	C	1,9
PP0238	4.1E-11	C	C	1,3	PP0284	6.7E-10	C	B	29,0
PP0239	5.0E-11	C	B	6,2	PP0285	7.5E-10	C	B	18,9
PP0240	3.5E-11	B	C	7,9	PP0286	5.2E-10	C	B	35,0
PP0241	5.2E-11	B	C	4,9	PP0287	2.6E-10	C	C	14,5
PP0242	2.0E-10	C	C	5,0	PP0288	4.2E-10	C	B	14,3
PP0243	3.1E-10	B	C	23,2	PP0289	2.2E-09	B	B	76,4
PP0244	3.5E-09	C	B	17,4	PP0290	4.8E-09	B	C	149,0
PP0245	3.7E-10			22,9	PP0291	2.2E-09	B	B	31,0
PP0246	5.4E-11	B	C	1,8	PP0292	5.4E-10	B	C	36,3
PP0247	3.8E-10	B	C	41,3	PP0293	8.4E-10	B	C	37,6
PP0248	1.1E-09	B	B	84,0	PP0294	1.7E-09	B	C	55,4
PP0249	6.9E-10	B	C	25,5	PP0295	5.2E-10	B	C	33,2
PP0250	1.2E-10	B	C	6,7	PP0296	1.5E-10	B	C	4,3
PP0297	2.3E-09	B	C	74,3	PP0341	1.4E-09	B	B	134,9
PP0298	3.0E-09	B	C	41,1	PP0342	1.7E-09	B	B	141,0
PP0299	1.4E-09	B	B	20,2	PP0343	1.3E-09	C	B	47,6
PP0300	1.4E-09	B	C	73,9	PP0344	1.1E-09	C	B	82,9
PP0301	4.8E-09	B	C	88,2	PP0345	1.3E-09	C	B	54,9
PP0302	1.6E-09	B	C	126,2	PP0346	1.2E-09	C	B	69,5
PP0303	4.0E-09	B	B	349,2	PP0347	3.6E-10	C	B	10,9
PP0304	1.9E-09	B	B	112,4	PP0348	3.8E-10	C	B	15,1
PP0305	9.6E-10	B	C	49,6	PP0349	7.3E-10	C	B	75,9
PP0306	1.2E-09	B	B	141,5	PP0350	1.1E-09	C	B	69,8
PP0307	2.1E-09	B	B	204,8	PP0351	1.1E-09	C	B	39,0
PP0308	1.1E-09	B	B	56,0	PP0352	8.2E-10	C	B	72,4
PP0309	2.9E-10	B	B	11,7	PP0353	4.7E-10	C	B	46,7
PP0310	4.5E-10	B	C	13,8	PP0354	4.4E-10	C	B	24,7
PP0311	3.3E-09	B	B	146,6	PP0355	3.3E-10	B	B	48,2
PP0312	3.4E-09	B	B	82,4	PP0356	4.9E-10	B	B	99,4
PP0313	2.2E-09	B	C	56,6	PP0357	4.0E-10	B	B	39,8
PP0314	1.6E-09	B	C	58,1	PP0358	3.3E-10	B	C	34,8
PP0315	3.8E-09	B	B	148,0	PP0359	1.4E-10	B	B	33,1
PP0316	5.4E-11	C	B	2,8	PP0360	2.5E-10	B	C	18,0
PP0317	8.6E-10	B	B	32,2	PP0361	7.2E-10	B	C	69,0
PP0318	3.4E-11	B	B	2,3	PP0362	1.0E-09	B	B	148,6
PP0319	1.8E-09	B	B	23,5	PP0363	1.0E-09	B	C	91,4
PP0320	9.0E-10	B	B	92,3	PP0364	7.7E-10	B	B	103,0
PP0321	1.0E-09	B	B	55,7	PP0365	2.9E-10	B	B	42,6
PP0322	8.4E-10	B	C	74,2	PP0366	3.8E-10	B	B	80,2
PP0323	2.5E-10	B	B	64,0	PP0367	1.3E-09	B	B	99,1
PP0324	4.1E-10	B	B	38,5	PP0368	1.7E-09	B	B	114,8

PP0325	1.1E-09	B	B	163,2	PP0369	1.9E-09	B	C	68,9
PP0326	1.5E-09	B	B	172,5	PP0370	1.5E-09	B	C	63,2
PP0327	1.9E-09	B	B	162,5	PP0371	4.8E-10	B	C	30,9
PP0328	1.6E-09	B	B	242,6	PP0372	7.9E-10	B	B	34,2
PP0329	7.4E-10	B	C	65,8	PP0373	1.2E-09	B	B	152,0
PP0330	9.5E-10	B	C	98,2	PP0374	1.8E-09	B	B	141,9
PP0331	2.8E-09	B	B	84,7	PP0375	2.3E-09	B	B	57,1
PP0332	3.2E-09	B	B	167,1	PP0376	2.0E-09	B	B	114,2
PP0333	2.4E-09	B	C	41,6	PP0377	7.0E-10	B	C	33,4
PP0334	4.7E-09	B	C	129,7	PP0378	8.5E-10	B	B	109,6
PP0335	1.3E-09	B	C	41,7	PP0379	3.8E-10	C	B	4,4
PP0336	1.6E-09	B	B	73,2	PP0380	5.9E-10	C	B	16,4
PP0337	2.5E-09	B	B	333,4	PP0381	4.9E-10	C	B	11,1
PP0338	3.6E-09	B	B	295,9	PP0382	3.5E-10	C	B	12,1
PP0339	5.0E-09	B	B	157,9	PP0383	2.4E-10	C	B	2,6
PP0340	3.7E-09	B	B	177,3	PP0384	1.8E-10	C	B	7,0
PP0385	3.7E-10			15,2	PP0429	3.9E-10	B	C	12,4
PP0386	6.9E-10	C	B	29,6	PP0430	2.6E-10	B	B	27,9
PP0387	5.4E-10	C	B	20,0	PP0431	3.5E-10	B	C	9,9
PP0388	7.8E-10	C	B	11,6	PP0432	1.7E-10	B	B	10,7
PP0389	1.6E-10	C	B	3,0	PP0433	1.5E-10	B	B	11,0
PP0390	2.0E-10	C	B	7,6	PP0434	1.2E-10	B	C	9,7
PP0391	9.2E-11	B	B	1,1	PP0435	4.7E-11	C	C	2,6
PP0392	6.7E-11	B	C	0,9	PP0436	5.4E-11	C	C	1,0
PP0393	1.1E-10	B	B	2,7	PP0437	3.6E-11	C	B	1,2
PP0394	2.4E-10	C	C	2,6	PP0438	3.0E-11	C	C	1,0
PP0395	6.8E-11	B	C	0,8	PP0439	2.1E-11			0,7
PP0396	1.3E-10	B	C	0,9	PP0440	4.6E-11	C	B	4,4
PP0397	1.2E-10	C	C	0,7	PP0441	7.2E-11	C	C	3,4
PP0398	4.8E-10	B	C	3,6	PP0442	3.7E-11	C	C	0,8
PP0399	3.3E-10	B	C	6,3	PP0443	2.7E-11	C	C	0,9
PP0400	1.7E-10	B	B	7,8	PP0444	3.1E-11	C	C	1,4
PP0401	1.5E-10	B	B	5,1	PP0445	2.5E-11	C	C	1,7
PP0402	1.2E-09	B	C	58,1	PP0446	1.0E-10	B	C	1,6
PP0403	8.3E-10	B	B	19,4	PP0447	1.8E-10	B	C	3,9
PP0404	3.7E-10	B	C	21,7	PP0448	1.5E-10	B	C	2,0
PP0405	3.1E-10	B	C	14,3	PP0449	3.5E-10	C	C	9,2
PP0406	4.2E-11	C	B	2,5	PP0450	3.8E-10	B	C	8,4
PP0407	1.1E-10	C	B	7,6	PP0451	7.5E-10			11,2
PP0408	9.4E-11	C	B	5,7	PP0452	7.3E-10	B	B	34,1
PP0409	5.6E-11	C	C	4,4	PP0453	1.2E-09	B	C	20,3
PP0410	5.8E-11	C	B	1,4	PP0454	7.3E-11	C	C	2,9
PP0411	4.6E-11	C	C	2,8	PP0455	1.8E-10			9,9
PP0412	4.3E-11	B	C	1,8	PP0456	7.0E-11	C	C	7,0
PP0413	4.9E-11	C	C	2,0	PP0457	8.3E-11	C	B	12,1
PP0414	2.9E-11	B	C	1,9	PP0460	1.4E-10	C	C	5,4

PP0415	1.8E-11	B	B	1,9	PP0461	4.9E-10	A	A	23,2
PP0416	2.7E-11	B	C	1,1	PP0462	3.2E-10	C	C	15,1
PP0417	7.4E-11	B	C	3,9	PP0463	5.4E-10	A	A	26,3
PP0418	7.4E-11	B	C	4,6	PP0464	9.2E-10	B	B	17,6
PP0419	6.7E-11	B	C	4,2	PP0465	5.1E-10	B	B	18,0
PP0420	3.4E-11	B	C	1,2	PP0466	2.0E-10	B	B	22,6
PP0421	3.3E-11	B	C	2,0	PP0467	5.9E-10	B	B	33,8
PP0422	1.7E-11	B	B	1,6	PP0468	8.0E-10	B	B	37,2
PP0423	1.8E-10	B	C	7,1	PP0469	7.6E-10	B	B	36,1
PP0424	1.7E-10	B	C	9,5	PP0470	5.5E-10	B	B	51,9
PP0425	9.9E-11	B	C	6,5	PP0471	9.3E-10	B	B	37,7
PP0426	1.2E-10	C	C	4,8	PP0472	7.7E-10	B	B	24,4
PP0427	1.1E-10	B	C	2,2	PP0473	5.6E-10	C	C	14,8
PP0428	6.3E-11	B	C	4,6	PP0474	6.3E-10	B	B	19,9
PP0475	4.6E-10	B	B	18,7	PP0525	1.4E-10	C	B	2,1
PP0476	2.0E-10	B	B	4,9	PP0526	7.4E-11	B	C	6,6
PP0477	1.1E-08	A	A	138,6	PP0527	2.1E-10	C	C	5,7
PP0478	4.0E-07			2751,8	PP0528	3.7E-10	C	C	21,8
PP0479	2.9E-08	B	B	2435,2	PP0529	9.5E-11	C	B	6,5
PP0480	3.1E-09	A	B	47,3	PP0530	6.0E-11	C	B	7,0
PP0481	8.5E-07	B	B	>1000	PP0531	1.4E-10	C	B	21,2
PP0483	3.4E-08	B	B	524,9	PP0532	6.6E-11	C	B	6,9
PP0484	3.2E-09	A	B	165,1	PP0533	1.7E-10	C	C	8,9
PP0485	2.8E-08	A	B	1264,5	PP0534	1.6E-10	B	B	16,7
PP0487	1.7E-09	B	B	260,4	PP0535	5.0E-10	C	B	55,4
PP0488	2.8E-09	A	B	54,3	PP0536	6.3E-10	B	B	21,8
PP0490	2.4E-09	B	B	50,5	PP0537	5.8E-09	C	C	196,7
PP0491	1.1E-09	B	B	33,1	PP0538	6.7E-10	B	B	78,0
PP0492	1.2E-09	B	B	31,9	PP0539	1.7E-10	B	B	6,3
PP0493	2.0E-09	B	B	628,4	PP0540	1.7E-08	B	B	765,9
PP0494	5.1E-10	B	B	135,9	PP0541	4.7E-10	B	B	83,3
PP0495	5.1E-09	A	B	837,4	PP0542	1.1E-10	B	B	3,4
PP0496	4.8E-09	B	B	398,7	PP0543	1.0E-09	B	B	41,5
PP0497	8.5E-10	B	B	44,2	PP0544	1.8E-08	B	B	646,9
PP0498	1.8E-08	B	B	147,2	PP0545	2.4E-10	B	B	14,0
PP0499	1.1E-09	B	B	44,9	PP0546	1.4E-10	B	B	5,9
PP0500	1.8E-08	B	B	962,8	PP0547	3.6E-10	B	B	21,5
PP0501	3.2E-09	B	B	715,8	PP0548	1.5E-08	C	B	500,8
PP0502	1.2E-08	A	B	1818,1	PP0549	6.2E-11	C	B	13,0
PP0503	4.4E-09	A	B	282,9	PP0550	5.7E-11	B	B	4,9
PP0504	1.4E-08	B	B	234,9	PP0551	3.8E-08	C	B	401,4
PP0505	1.0E-08	B	B	209,6	PP0552	5.2E-11	B	B	2,8
PP0506	2.5E-08	B	B	705,0	PP0553	4.9E-11	B	B	5,6
PP0507	9.4E-10	B	B	62,1	PP0554	3.6E-11	B	B	1,6
PP0508	2.9E-09	B	B	251,6	PP0555	6.6E-11	B	B	48,5
PP0509	2.4E-09	B	B	108,6	PP0556	2.4E-11	C	B	21,0

PP0510	1.2E-08	B	B	391,2	PP0557	1.1E-10	B	B	14,8
PP0511	1.6E-08	A	B	413,5	PP0558	6.7E-11	B	B	31,4
PP0512	3.7E-10	B	B	29,4	PP0559	1.6E-10	B	B	23,1
PP0513	6.2E-09	B	B	238,3	PP0560	5.0E-11	B	B	5,2
PP0514	1.1E-08	B	B	311,3	PP0561	3.1E-10	B	B	20,9
PP0515	2.9E-08	B	B	632,8	PP0562	4.0E-11	B	B	4,4
PP0516	1.0E-08	B	B	457,0	PP0563	1.0E-10	B	B	29,0
PP0520	9.9E-10	B	B	17,1	PP0564	1.8E-10	B	B	18,4
PP0521	7.2E-08	B	B	585,5	PP0565	1.6E-10	C	B	11,5
PP0522	2.8E-09	B	B	83,0	PP0566	2.9E-10	B	B	18,4
PP0523	1.2E-08	A	B	734,1	PP0567	2.1E-10	B	B	8,3
PP0524	1.1E-10	B	C	4,8	PP0568	1.1E-09	B	B	79,5
PP0569	3.4E-11	C	B	2,8	PP0620	6.9E-10	C	C	38,4
PP0570	4.6E-11	B	B	7,5	PP0621	2.4E-09	C	C	83,6
PP0571	5.0E-11	B	B	5,4	PP0622	1.1E-08	B	B	330,2
PP0572	1.4E-10	B	B	9,0	PP0626	7.1E-09	C	C	158,0
PP0573	3.4E-10	B	B	8,7	PP0627	3.3E-09	C	C	98,3
PP0574	2.6E-11	C	B	3,1	PP0628	2.4E-09	C	C	46,3
PP0575	2.3E-11	B	B	3,2	PP0629	2.4E-09	B	C	45,1
PP0576	1.9E-11	C	B	2,4	PP0630	6.9E-09	C	B	388,8
PP0577	1.9E-11	C	C	2,4	PP0631	5.9E-10	C	B	41,4
PP0578	2.9E-11	B	B	2,2	PP0632	1.1E-09	C	B	56,7
PP0579	1.7E-11	C	B	2,4	PP0633	2.3E-09	B	B	116,3
PP0580	1.5E-11	C	C	1,8	PP0634	4.0E-09	B	B	273,8
PP0581	2.0E-11	C	B	8,0	PP0635	2.7E-09	B	B	85,6
PP0582	2.0E-11	C	B	9,6	PP0636	8.6E-09	A	A	728,8
PP0583	1.9E-11	C	C	10,3	PP0637	2.3E-08	B	B	951,6
PP0584	7.7E-12	C	C	7,0	PP0638	3.4E-09	B	B	340,7
PP0585	2.2E-11	B	B	6,2	PP0639	8.5E-09	B	B	630,6
PP0586	1.0E-11	C	B	5,3	PP0640	2.0E-08	B	B	>600
PP0587	1.4E-11	C	C	5,1	PP0641	2.6E-08	A	A	>1300
PP0588	1.1E-10	B	B	16,7	PP0642	1.1E-07	B	B	2650,9
PP0589	3.6E-10	B	B	24,8	PP0643	7.4E-11	C	B	6,5
PP0590	2.7E-10	C	B	20,9	PP0644	1.5E-10	C	B	20,7
PP0591	8.7E-08	B	B	3887,5	PP0645	2.8E-11	B	B	12,0
PP0594	7.3E-11	C	B	2,5	PP0646	1.4E-10	C	B	17,0
PP0595	1.0E-09	C	B	80,0	PP0647	6.8E-10	C	B	45,0
PP0596	1.0E-10	B	B	8,3	PP0648	2.1E-10	B	B	20,8
PP0597	3.3E-10	B	B	18,2	PP0649	7.5E-10	C	B	30,2
PP0598	2.9E-10	B	B	19,6	PP0650	6.2E-10	C	B	45,7
PP0599	1.8E-07	C	B	2800,0	PP0651	6.0E-10	B	B	136,3
PP0605	2.8E-07	C	C	888,7	PP0652	2.5E-09	B	B	208,5
PP0606	1.8E-09	C	B	266,0	PP0653	1.4E-09	B	B	165,7
PP0607	9.7E-10	C	B	119,0	PP0654	2.0E-09	B	B	690,0
PP0608	1.7E-09	C	B	252,2	PP0655	1.9E-09	B	B	124,7
PP0609	3.9E-09	B	B	468,3	PP0656	3.9E-11	C	C	26,5

PP0610	4.9E-08	B	B	689,4	PP0657	7.6E-11	B	B	32,9
PP0611	7.3E-10	B	B	88,9	PP0658	3.4E-11	C	B	10,3
PP0612	3.9E-10	B	B	43,3	PP0659	4.2E-10	B	B	184,2
PP0613	6.0E-10	B	B	42,4	PP0660	2.9E-10	B	B	131,3
PP0614	1.1E-09	B	B	110,3	PP0661	3.4E-10	C	B	56,6
PP0615	6.2E-09	B	B	216,3	PP0662	3.1E-09	B	B	1569,0
PP0616	4.9E-09	B	B	73,8	PP0663	2.8E-10	B	B	22,7
PP0617	6.9E-09	B	B	159,1	PP0664	1.9E-10	B	B	15,3
PP0618	6.2E-09	C	C	79,1	PP0665	2.4E-10	B	B	15,6
PP0619	3.7E-09	C	C	70,7	PP0666	3.3E-10	B	B	19,1
PP0667	2.7E-10	B	B	8,8	PP0716	5.5E-11	C	B	6,3
PP0668	3.8E-10	B	B	22,7	PP0717	3.2E-11	B	B	4,8
PP0669	5.2E-10	B	B	20,3	PP0718	2.9E-11	C	B	42,3
PP0670	2.8E-10	B	B	11,3	PP0719	2.0E-11	C	B	8,5
PP0671	6.7E-10	B	B	32,5	PP0720	3.6E-11	C	B	13,7
PP0672	3.0E-10	B	B	19,7	PP0721	1.1E-08	B	B	4701,7
PP0673	1.2E-10	B	B	52,5	PP0722	2.5E-08	C	B	2599,5
PP0674	1.6E-10	B	B	13,9	PP0723	4.7E-10	B	B	10,8
PP0675	2.2E-10	B	B	25,5	PP0724	4.4E-10	B	B	127,3
PP0678	4.7E-10	B	B	35,6	PP0725	5.0E-09	B	B	193,9
PP0679	5.8E-10	B	B	40,2	PP0726	1.1E-09	B	B	32,7
PP0680	4.3E-10	B	B	21,2	PP0727	1.3E-09	B	B	85,2
PP0681	4.4E-10	B	B	24,2	PP0728	1.1E-08	B	B	252,0
PP0682	5.4E-10	B	B	22,6	PP0729	2.7E-09	B	B	216,0
PP0683	6.1E-10	B	B	44,7	PP0730	9.4E-11	C	C	29,6
PP0684	1.1E-09	B	B	45,0	PP0731	1.6E-09	B	B	109,6
PP0685	8.0E-10	B	B	52,3	PP0732	3.9E-11	C	B	39,6
PP0686	1.0E-09	B	B	65,7	PP0733	7.7E-10	B	B	220,1
PP0687	6.4E-10	B	B	44,1	PP0734	3.8E-10	B	C	28,8
PP0688	2.1E-10	A	B	187,4	PP0735	2.7E-10	B	C	40,9
PP0689	3.0E-10	B	B	34,4	PP0736	1.8E-09	B	C	129,9
PP0690	4.6E-10	B	B	60,7	PP0737	5.5E-10	B	C	38,2
PP0693	1.6E-11	C	C	3,8	PP0738	6.4E-10	B	B	99,2
PP0694	2.5E-11	C	C	3,5	PP0739	3.7E-09	B	C	296,8
PP0695	1.5E-11	C	C	2,9	PP0740	4.7E-10	B	C	51,2
PP0696	1.2E-11	B	B	3,3	PP0741	2.8E-10	B	B	51,5
PP0697	2.1E-11	C	C	3,8	PP0742	5.1E-10	B	B	73,3
PP0698	1.5E-11	C	C	4,1	PP0743	6.8E-10	B	C	76,3
PP0699	3.6E-11	C	C	2,9	PP0744	6.0E-11	B	B	57,0
PP0700	1.3E-11	C	B	2,9	PP0745	2.9E-11	B	C	3,9
PP0701	1.7E-11	C	B	3,8	PP0746	4.3E-10	B	C	35,4
PP0702	4.4E-11	C	C	3,3	PP0747	3.6E-10	B	C	45,9
PP0703	1.3E-11	C	B	26,7	PP0748	8.0E-11	B	B	10,7
PP0704	1.1E-11	C	C	11,4	PP0749	5.9E-10	B	C	19,8
PP0705	2.7E-11	C	C	17,5	PP0750	3.7E-10	B	C	11,1
PP0706	3.6E-09	B	B	5394,0	PP0751	5.2E-10	B	C	25,5

PP0708	2.6E-11	B	B	5,5	PP0752	5.4E-10	B	B	25,8
PP0709	3.0E-11	C	B	1,0	PP0753	1.4E-10	B	C	8,2
PP0710	2.9E-11	C	B	4,9	PP0754	4.9E-10	B	C	40,4
PP0711	2.5E-11	C	B	6,5	PP0755	5.6E-10	B	B	83,8
PP0712	4.2E-11	C	C	7,1	PP0756	8.7E-10	B	B	69,5
PP0713	3.3E-11	C	B	4,2	PP0757	4.0E-09	B	C	480,2
PP0714	4.7E-11	C	B	5,1	PP0758	1.6E-09	B	C	153,1
PP0715	3.5E-11	C	B	4,5	PP0759	2.7E-09	B	B	184,7
PP0760	1.6E-08	B	C	309,6	PP0805	1.6E-10	B	C	10,3
PP0761	1.6E-09	B	C	58,4	PP0806	1.9E-10	B	B	16,9
PP0762	7.3E-10	B	B	30,1	PP0807	5.9E-11	B	B	16,7
PP0763	9.8E-10	B	B	83,0	PP0808	2.7E-11	B	B	16,7
PP0764	3.4E-09	B	B	215,3	PP0809	2.7E-11	B	B	8,4
PP0765	3.1E-10	B	C	123,0	PP0810	4.0E-11	B	B	12,8
PP0766	9.6E-11	B	B	8,7	PP0811	8.3E-11	B	B	9,8
PP0767	1.9E-09	B	C	157,5	PP0812	2.2E-10	B	B	17,9
PP0768	9.7E-10	B	C	36,1	PP0813	4.0E-10	C	B	90,3
PP0769	2.1E-10	B	C	43,3	PP0814	3.9E-11	B	B	19,4
PP0770	8.4E-10	B	B	62,2	PP0815	3.9E-09	B	B	344,7
PP0771	3.3E-09	B	B	203,7	PP0816	5.0E-10	A	B	92,5
PP0772	4.3E-09	B	B	434,5	PP0817	3.6E-10	A	B	111,7
PP0773	4.0E-09	B	B	170,1	PP0818	1.7E-09	B	B	43,7
PP0774	1.7E-08	B	B	478,1	PP0819	5.6E-10	A	B	75,7
PP0775	9.2E-09	B	B	416,7	PP0820	1.2E-09	A	B	60,1
PP0776	1.5E-08	B	B	591,2	PP0821	2.0E-09	A	B	250,2
PP0778	1.0E-08	B	B	545,9	PP0822	5.7E-09	B	B	1988,1
PP0779	5.1E-09	B	B	364,5	PP0823	8.2E-10	A	B	130,5
PP0780	7.8E-09	B	B	527,3	PP0824	5.5E-11	A	A	23,6
PP0781	1.7E-08	B	B	651,2	PP0825	2.3E-10	A	A	26,5
PP0782	2.3E-09	B	B	425,1	PP0826	1.3E-10	C	B	11,5
PP0783	8.5E-10	B	B	122,1	PP0827	1.1E-10	C	C	15,7
PP0784	1.7E-08	B	B	446,6	PP0828	1.7E-10	C	C	7,3
PP0785	3.0E-09	B	B	324,4	PP0829	8.1E-11	B	C	4,4
PP0786	6.0E-10	B	B	44,8	PP0830	5.8E-11	C	C	3,4
PP0787	3.4E-10	C	B	38,3	PP0831	3.2E-10	C	C	3,7
PP0788	5.4E-11	B	C	7,1	PP0832	2.1E-10	C	C	21,5
PP0789	1.2E-10	C	B	12,5	PP0833	9.0E-10	B	B	41,3
PP0790	5.6E-10	C	B	28,8	PP0834	1.9E-10	A	B	13,6
PP0791	9.8E-10	C	B	86,0	PP0835	1.4E-10	B	B	122,1
PP0792	9.0E-10	C	B	111,9	PP0836	6.3E-10	B	B	359,8
PP0793	3.4E-09	C	B	689,7	PP0837	1.9E-10	B	B	63,4
PP0794	1.5E-09	C	B	122,5	PP0838	5.3E-10	B	B	50,4
PP0795	2.5E-09	C	B	355,8	PP0839	1.1E-09	B	B	122,5
PP0796	7.5E-09	C	B	437,6	PP0840	5.0E-09	B	B	571,8
PP0797	1.7E-09	C	B	80,6	PP0841	7.3E-10	B	B	112,5
PP0798	1.9E-09	C	B	61,5	PP0842	6.0E-10	B	B	173,8

PP0799	1.5E-09	C	B	36,3	PP0843	5.2E-10	B	B	38,6
PP0800	2.7E-09	C	B	186,4	PP0844	1.2E-09	B	B	50,2
PP0801	4.5E-10	C	B	28,7	PP0845	2.2E-09	B	B	134,9
PP0802	8.2E-11	C	B	6,5	PP0846	9.9E-10	B	B	22,2
PP0803	1.7E-09	C	B	52,5	PP0847	2.8E-10	B	B	135,6
PP0804	1.4E-09	C	B	40,9	PP0848	5.7E-10	B	B	37,5
PP0849	4.6E-10	B	B	35,7	PP0893	1.3E-09	B	B	226,5
PP0850	1.2E-08	B	B	3085,5	PP0894	8.8E-12	C	C	3,7
PP0851	5.2E-10	B	B	37,9	PP0895	7.2E-12	C	C	2,2
PP0852	4.6E-10	B	B	35,3	PP0896	1.8E-11	C	C	3,1
PP0853	6.7E-10	B	B	24,3	PP0898	8.8E-10	B	B	119,8
PP0854	3.8E-10	B	B	21,7	PP0899	9.9E-10	A	B	922,8
PP0855	8.4E-10	B	B	114,2	PP0900	1.2E-11	C	C	4,9
PP0856	9.6E-10	B	B	66,7	PP0901	3.0E-09	B	B	332,0
PP0857	1.4E-09	B	B	111,2	PP0902	6.3E-10	A	B	72,6
PP0858	6.6E-10	B	B	52,5	PP0903	3.6E-09	B	C	596,2
PP0859	3.1E-10	B	B	22,4	PP0904	8.0E-10	B	B	58,7
PP0860	1.1E-09	B	B	142,8	PP0905	7.9E-10	B	B	92,0
PP0861	6.6E-10	B	B	20,7	PP0906	2.9E-10	B	B	36,9
PP0862	1.1E-09	B	B	81,1	PP0907	1.6E-10	B	B	24,8
PP0863	6.0E-10	B	B	228,5	PP0908	1.9E-10	B	B	38,5
PP0864	4.9E-10	B	B	185,2	PP0909	4.8E-10	B	B	58,1
PP0865	1.1E-09	B	B	767,1	PP0910	6.2E-10	B	B	66,2
PP0866	5.3E-10	B	B	197,4	PP0911	6.0E-11	B	B	10,2
PP0867	1.2E-09	B	B	205,9	PP0912	3.2E-10	B	B	40,5
PP0868	5.3E-11	C	B	70,8	PP0913	1.1E-09	B	B	206,4
PP0869	5.6E-11	B	B	134,3	PP0914	4.3E-10	B	B	40,2
PP0870	5.7E-11	B	B	79,7	PP0915	1.4E-10	B	B	37,6
PP0871	4.0E-10	B	B	438,1	PP0916	3.4E-10	B	B	35,9
PP0872	1.7E-09	A	A	2599,3	PP0917	1.6E-10	B	B	25,2
PP0873	8.6E-10	A	B	896,1	PP0918	4.0E-10	B	B	27,7
PP0874	1.0E-10	C	B	4,9	PP0919	8.1E-10	B	B	109,5
PP0875	9.6E-11	C	B	4,8	PP0920	2.9E-10	B	B	75,5
PP0876	4.0E-10	C	C	7,1	PP0921	2.6E-09	B	B	139,0
PP0877	2.1E-10	C	B	18,8	PP0922	5.0E-10	B	B	98,2
PP0878	3.2E-09	B	B	85,9	PP0923	1.6E-09	B	B	445,2
PP0879	8.6E-09	B	B	194,9	PP0924	8.2E-10	B	B	92,0
PP0880	4.5E-09	B	B	160,2	PP0925	1.1E-09	A	B	91,0
PP0881	5.5E-09			374,1	PP0926	2.4E-09	B	B	113,4
PP0882	2.0E-11	C	B	7,1	PP0927	1.0E-09	A	B	112,9
PP0883	3.7E-10	B	B	59,3	PP0928	1.0E-09	A	B	182,3
PP0884	2.2E-11	C	C	6,2	PP0929	2.7E-09	A	B	316,8
PP0885	9.8E-11	C	B	11,5	PP0930	1.8E-09	A	B	141,9
PP0886	8.6E-11	C	B	14,3	PP0931	1.9E-09	A	B	180,7
PP0887	9.3E-11	C	C	19,0	PP0932	2.9E-09	B	B	158,3
PP0888	1.7E-10	C	B	25,6	PP0933	1.6E-09	A	B	150,1

PP0889	1.3E-10	B	B	26,7	PP0934	7.2E-10	B	B	51,8
PP0890	1.2E-09	B	B	183,0	PP0935	4.3E-10	B	B	26,9
PP0891	6.2E-10	B	B	154,0	PP0936	4.2E-10	B	B	42,4
PP0892	3.3E-10	B	B	53,6	PP0937	1.0E-09	B	B	39,0
PP0938	1.1E-09	B	B	175,1	PP0984	2.8E-10	A	A	64,6
PP0939	9.1E-10	B	B	114,1	PP0985	2.2E-11	C	C	12,2
PP0940	2.0E-09	B	C	110,1	PP0986	2.7E-10	C	C	45,9
PP0941	1.2E-09	B	B	63,9	PP0987	2.4E-11	C	C	6,8
PP0942	9.9E-10	B	B	66,1	PP0988	4.6E-11	C	B	10,3
PP0943	1.1E-09	B	B	154,2	PP0989	1.3E-09	B	B	134,8
PP0944	3.9E-09	A	A	344,2	PP0992	4.6E-09	B	B	790,3
PP0945	3.7E-09	B	A	986,7	PP0993	1.4E-09	B	B	331,8
PP0946	2.2E-09	A	B	377,8	PP0997	5.6E-08	A	A	2627,1
PP0947	3.4E-09	A	A	596,6	PP0998	1.2E-10	B	B	19,7
PP0948	3.2E-09	A	A	234,5	PP0999	1.1E-10	C	B	7,6
PP0949	6.7E-09	A	A	658,8	PP1000	3.9E-11	B	B	7,5
PP0950	6.0E-09	A	B	958,4	PP1001	1.0E-10	B	B	28,1
PP0951	6.3E-09	A	A	945,5	PP1002	2.5E-11	B	B	2,1
PP0952	8.5E-09	A	A	1080,4	PP1003	7.6E-11	C	B	29,1
PP0953	2.7E-08	A	A	1612,8	PP1004	3.7E-09	B	B	254,6
PP0954	7.5E-09	A	A	438,5	PP1005	1.1E-09	A	A	274,7
PP0955	1.9E-08	A	A	6475,4	PP1006	3.2E-10	B	B	81,9
PP0956	7.2E-09	A	A	690,3	PP1008	1.1E-09	A	B	101,6
PP0958	7.5E-09	B	B	1038,1	PP1009	2.0E-09	B	B	195,0
PP0959	3.9E-10	B	B	156,2	PP1010	1.5E-09	B	B	179,1
PP0960	3.7E-10	B	B	101,4	PP1011	3.7E-09	A	B	314,2
PP0961	6.2E-10	B	B	53,6	PP1012	9.0E-10	A	B	41,6
PP0962	6.5E-10	B	B	83,9	PP1013	3.4E-09	C	C	269,3
PP0963	7.8E-10	B	B	100,0	PP1014	1.1E-09	C	C	114,4
PP0964	5.9E-10	B	B	56,6	PP1015	5.0E-09	C	C	110,0
PP0965	5.7E-10	B	B	48,8	PP1016	2.7E-10	A	B	61,2
PP0966	2.3E-10	B	B	34,6	PP1017	4.8E-11	C	B	5,0
PP0967	3.3E-10	B	B	77,7	PP1018	1.7E-11	C	B	6,8
PP0968	3.2E-10	B	B	38,8	PP1019	5.5E-11	C	B	7,4
PP0969	1.2E-10	B	B	13,6	PP1020	2.2E-11	C	B	18,0
PP0970	2.2E-09	B	B	340,5	PP1021	5.7E-11	C	B	14,0
PP0971	3.4E-10	B	B	54,0	PP1022	3.6E-11	C	B	17,5
PP0972	1.5E-10	B	B	15,8	PP1024	8.8E-11	B	B	12,7
PP0973	8.5E-11	B	B	11,6	PP1025	5.6E-11	C	B	10,7
PP0975	8.9E-09			1567,6	PP1026	1.2E-10	B	B	10,4
PP0976	4.8E-09	B	B	1178,5	PP1027	5.6E-11	C	B	7,2
PP0977	7.7E-09	B	A	1115,5	PP1028	9.9E-11	B	B	17,3
PP0978	8.8E-11	A	B	22,7	PP1029	7.8E-11	C	B	24,3
PP0979	1.7E-09	AA	A	281,1	PP1030	2.6E-10	B	B	27,9
PP0980	8.8E-10	A	B	222,8	PP1031	6.7E-10	C	C	86,2
PP0981	1.1E-08	AA	A	797,4	PP1032	3.8E-10	C	C	43,9

PP0982	9.9E-10	AA	A	372,4	PP1033	4.3E-10	C	C	67,2
PP0983	7.8E-11	A	A	19,5	PP1034	4.3E-10	C	C	96,8
PP1035	5.2E-10	C	C	127,6	PP1085	9.5E-10	A	A	589,9
PP1036	7.5E-10	C	C	149,8	PP1086	1.3E-10	AA	A	22,4
PP1037	7.6E-10	C	C	296,0	PP1087	9.5E-11	A	A	40,4
PP1038	3.0E-09	C	C	187,8	PP1088	5.5E-10	A	A	195,0
PP1039	5.9E-10	C	C	98,4	PP1089	1.2E-10	AA	A	57,3
PP1040	1.2E-09	C	C	18,7	PP1090	8.6E-11	AA	A	20,9
PP1041	5.7E-10	C	C	223,4	PP1091	1.1E-10	A	B	17,9
PP1042	1.3E-09	C	C	348,8	PP1092	1.5E-10	A	A	15,8
PP1043	2.4E-09	C	C	386,8	PP1093	5.8E-10	AA	A	78,7
PP1044	1.8E-09	C	C	44,1	PP1094	8.4E-10	A	B	778,0
PP1045	1.7E-09	C	C	206,7	PP1095	1.8E-10	B	B	14,9
PP1046	3.8E-10	C	C	109,4	PP1096	2.4E-10	B	B	38,1
PP1047	8.5E-10	C	C	117,2	PP1097	1.2E-10	B	B	10,2
PP1048	4.9E-10	C	C	133,8	PP1098	6.8E-10	B	B	100,9
PP1049	9.1E-10	C	C	358,6	PP1099	5.8E-10	B	A	68,1
PP1050	9.4E-10	C	C	815,0	PP1100	1.9E-10	B	B	17,6
PP1051	1.8E-09	C	C	285,7	PP1101	4.6E-10	B	B	68,4
PP1052	2.5E-10	A	A	58,7	PP1102	9.5E-10	B	A	83,1
PP1053	2.3E-10	A	A	67,8	PP1103	3.6E-11	A	B	34,8
PP1054	3.9E-09	A	B	468,9	PP1104	5.9E-11	A	A	44,6
PP1056	2.1E-10	A	A	75,0	PP1105	7.0E-11	A	A	12,0
PP1057	3.1E-10	A	B	96,9	PP1106	8.1E-10	A	A	154,6
PP1058	2.9E-09	A	B	599,1	PP1107	3.8E-11	A	A	5,4
PP1059	9.1E-10	A	B	200,7	PP1108	3.3E-11	A	A	28,3
PP1060	2.6E-09	A	A	306,8	PP1109	1.2E-10	A	B	17,0
PP1063	1.2E-09	A	A	380,1	PP1110	5.6E-11	A	B	11,2
PP1064	1.7E-08	A	A	1392,2	PP1111	4.5E-11	A	A	13,0
PP1065	4.5E-10	A	B	96,7	PP1112	6.0E-11	A	B	10,4
PP1067	2.9E-09	B	B	299,0	PP1113	3.1E-11	A	A	21,4
PP1068	1.1E-09	A	B	120,9	PP1114	5.4E-11	A	A	12,2
PP1069	2.5E-09	A	B	126,9	PP1115	5.4E-11	A	A	29,0
PP1070	7.5E-11	B	B	11,9	PP1116	6.9E-11	A	A	19,8
PP1071	1.0E-10	B	B	24,7	PP1117	7.0E-11	A	A	16,5
PP1072	6.3E-11	B	B	13,0	PP1118	5.6E-11	A	B	6,5
PP1073	3.6E-10	B	B	83,7	PP1119	3.7E-11	A	A	25,5
PP1075	6.6E-11	B	B	21,8	PP1120	4.2E-11	A	A	20,6
PP1076	6.8E-11	B	B	4,6	PP1121	4.9E-11	A	A	17,3
PP1077	8.5E-11	B	B	14,9	PP1122	4.7E-11	A	B	274,9
PP1078	4.7E-10	B	B	610,2	PP1123	7.2E-11	A	B	13,4
PP1079	2.3E-10	B	B	27,2	PP1124	5.6E-11	A	B	12,4
PP1080	2.4E-10	B	B	39,2	PP1125	7.0E-11	A	A	15,0
PP1082	3.5E-09	A	B	299,6	PP1126	8.9E-11	A	A	7,1
PP1083	3.4E-09	B	B	221,4	PP1127	1.1E-10	AA	A	11,9
PP1084	9.1E-11	C	B	83,9	PP1128	1.2E-10	AA	A	120,7

PP1129	5.6E-11	A	B	10,2	PP1173	1.8E-10	B	B	70,8
PP1130	3.5E-11	A	B	19,6	PP1174	1.0E-09	B	B	85,2
PP1131	2.5E-11	A	B	32,0	PP1175	1.6E-10	B	B	23,5
PP1132	6.6E-11	A	B	86,8	PP1176	1.3E-10	B	B	50,0
PP1133	5.0E-11	A	A	16,5	PP1177	8.1E-11	B	B	32,5
PP1134	6.0E-11	A	B	20,0	PP1178	1.6E-10	B	B	26,3
PP1135	9.4E-11	A	A	43,9	PP1179	9.1E-11	B	B	56,9
PP1136	1.4E-10	A	A	193,4	PP1180	1.7E-10	B	B	46,9
PP1137	1.1E-10	AA	A	141,7	PP1181	1.9E-10	B	B	26,3
PP1138	1.9E-10	A	A	244,5	PP1182	8.0E-11	B	B	134,5
PP1139	4.3E-10	A	A	296,8	PP1183	2.6E-10	B	B	27,8
PP1140	1.5E-10	A	A	1776,6	PP1184	1.6E-10	B	B	91,9
PP1141	3.2E-10	AA	A	423,6	PP1185	5.0E-10	B	B	175,0
PP1142	6.5E-10	A	A	321,5	PP1186	9.4E-11	B	B	54,4
PP1143	1.7E-10	A	A	75,3	PP1187	1.2E-10	B	B	52,3
PP1144	2.4E-10	AA	A	155,4	PP1188	4.3E-10	B	B	33,5
PP1145	2.1E-10	A	B	140,0	PP1189	6.6E-11	B	B	16,1
PP1146	3.2E-10	A	B	202,3	PP1190	9.2E-11	B	B	15,5
PP1147	7.1E-10	A	A	888,4	PP1191	5.6E-11	A	B	13,0
PP1148	1.2E-09	A	A	357,1	PP1192	4.0E-11	B	A	10,5
PP1149	4.3E-10	A	A	173,0	PP1193	7.0E-11	B	B	16,3
PP1150	1.7E-10	AA	A	42,7	PP1194	6.8E-11	B	B	25,3
PP1151	6.4E-10	B	B	97,1	PP1195	7.4E-11	B	B	18,3
PP1152	1.3E-09	B	B	299,8	PP1196	4.0E-11	B	B	50,8
PP1153	2.8E-10	B	B	15,5	PP1197	9.6E-11	B	B	14,8
PP1154	4.3E-10	B	B	69,6	PP1198	1.9E-10	B	B	35,2
PP1155	1.5E-10	B	B	73,1	PP1199	1.7E-10	A	A	39,1
PP1156	6.3E-11	B	B	33,7	PP1200	2.0E-10	AA	A	19,2
PP1157	6.1E-11	B	B	30,3	PP1201	1.7E-10	AA	A	9,7
PP1158	1.8E-10	B	B	57,5	PP1202	4.0E-10			24,1
PP1159	3.6E-11	C	B	13,0	PP1203	2.3E-10	A	A	20,8
PP1160	3.2E-11	B	B	18,4	PP1204	2.4E-10	AA	A	23,4
PP1161	6.0E-10	B	B	153,4	PP1205	1.6E-10	AA	A	25,4
PP1162	1.2E-09	B	B	198,5	PP1206	1.7E-10	AA	A	109,4
PP1163	5.9E-10	B	B	93,3	PP1207	2.1E-10	AA	A	29,9
PP1164	5.2E-10	B	B	95,9	PP1208	1.7E-10	AA	A	24,4
PP1165	1.5E-09	A	B	295,3	PP1209	2.2E-10	AA	A	15,9
PP1166	5.0E-10	B	B	124,5	PP1210	4.0E-10	AA	A	44,3
PP1167	5.0E-10	B	B	134,1	PP1211	2.7E-10	A	B	26,8
PP1168	1.8E-09	A	A	337,7	PP1212	2.8E-10	AA	A	35,6
PP1169	3.2E-10	B	B	74,0	PP1213	1.8E-10	AA	A	40,4
PP1170	2.3E-10	B	B	64,7	PP1214	3.4E-10	AA	A	93,4
PP1171	6.9E-10	B	B	117,5	PP1215	4.2E-10	AA	A	33,4
PP1172	1.7E-10	B	B	48,3	PP1216	3.9E-10	AA	A	19,8
PP1217	4.8E-10	AA	A	17,8	PP1267	4.6E-11	A	A	10,8
PP1218	8.8E-10	AA	A	67,9	PP1268	4.5E-11	A	A	12,1

PP1219	3.5E-10	AA	A	21,4	PP1269	9.1E-11	A	B	29,0
PP1220	5.7E-10	AA	A	22,2	PP1270	1.3E-10	A	B	53,5
PP1221	4.0E-10	AA	A	40,6	PP1271	5.4E-11	AA	A	90,7
PP1222	1.2E-09	A	A	301,2	PP1272	1.1E-10	A	A	24,0
PP1223	1.2E-09	AA	A	117,3	PP1273	1.2E-10	A	B	16,5
PP1224	1.2E-09	A	A	122,4	PP1274	3.2E-11	A	A	7,5
PP1225	1.1E-09	AA	A	92,5	PP1275	4.7E-11	A	A	4,9
PP1226	2.4E-09	AA	A	105,8	PP1276	6.6E-11	A	B	20,8
PP1227	1.6E-09	A	A	127,6	PP1277	2.5E-10	A	A	79,8
PP1228	1.6E-09	AA	A	55,1	PP1278	1.4E-10	A	B	45,7
PP1229	1.3E-09	A	A	144,5	PP1279	2.7E-10	A	A	72,6
PP1230	7.7E-10	A	A	109,7	PP1280	1.5E-10	A	A	34,4
PP1231	5.6E-10	AA	A	23,1	PP1281	1.4E-10	AA	A	10,2
PP1232	6.7E-10	A	A	59,7	PP1282	2.0E-10	A	A	12,3
PP1233	6.6E-10	AA	A	34,7	PP1283	2.0E-10	AA	A	42,6
PP1234	3.8E-09	B	C	398,0	PP1284	1.2E-10	AA	A	54,8
PP1235	6.7E-09	B	C	386,0	PP1285	1.5E-10	AA	A	24,6
PP1242	7.6E-11	A	A	12,8	PP1286	6.5E-10	AA	A	58,8
PP1243	5.8E-11	A	A	13,2	PP1287	5.6E-10	AA	A	49,7
PP1244	6.1E-11	A	B	8,9	PP1288	1.8E-10	AA	A	22,2
PP1245	6.0E-11	A	B	3,7	PP1289	1.7E-10	AA	A	34,7
PP1246	8.1E-11	A	A	9,0	PP1290	2.4E-10	AA	A	15,4
PP1247	4.6E-11	A	A	6,4	PP1291	2.4E-10	A	A	16,7
PP1248	6.9E-11	A	A	7,3	PP1292	1.6E-10	A	A	24,6
PP1249	1.8E-10	A	A	55,4	PP1293	2.2E-10	AA	A	4,9
PP1250	1.9E-10	AA	A	18,7	PP1294	2.9E-10	A	A	10,0
PP1251	1.8E-10	AA	A	10,2	PP1295	1.2E-10	AA	A	6,2
PP1252	3.0E-10	AA	A	51,2	PP1296	1.2E-10	AA	A	14,7
PP1253	2.0E-10	A	A	22,2	PP1297	8.7E-11	AA	A	23,1
PP1254	2.0E-10	AA	A	28,3	PP1298	1.3E-10	AA	A	11,4
PP1255	3.9E-10	A	A	156,0	PP1299	1.4E-10	A	A	11,0
PP1256	3.6E-10	A	A	69,0	PP1300	8.2E-11	A	A	9,5
PP1257	3.3E-10	A	A	54,3	PP1301	8.3E-11	A	A	4,7
PP1258	1.9E-10	AA	A	21,3	PP1302	5.7E-11	A	A	9,2
PP1259	4.9E-10	A	A	62,0	PP1303	6.8E-11	AA	A	4,2
PP1260	3.7E-10	A	A	60,4	PP1304	7.0E-11	A	A	8,8
PP1261	4.4E-10	A	A	76,8	PP1305	1.2E-10	AA	A	13,0
PP1262	2.4E-10	A	B	56,7	PP1306	2.0E-10	AA	A	14,7
PP1263	2.3E-10	A	A	18,9	PP1307	1.4E-10	A	A	7,0
PP1264	3.7E-10	A	B	15,9	PP1308	1.0E-10	A	A	10,9
PP1265	1.7E-10	A	B	14,1	PP1309	1.6E-10	A	A	5,3
PP1266	4.5E-11	A	A	12,2	PP1310	1.3E-10	AA	A	4,5
PP1311	3.9E-10	AA	A	40,3	PP1356	4.7E-11	B	B	3,3
PP1312	4.2E-10	AA	A	72,8	PP1357	1.3E-10	A	B	5,4
PP1313	2.7E-10	AA	A	66,3	PP1358	3.0E-11	A	B	4,1
PP1314	4.0E-10	A	A	57,2	PP1359	6.8E-11	A	B	3,2

PP1315	3.4E-10	AA	A	34,5	PP1360	5.5E-11	A	B	4,9
PP1316	7.2E-11	A	A	13,2	PP1361	1.5E-10	A	B	6,2
PP1317	9.4E-11	A	B	7,6	PP1362	3.7E-11	A	B	3,7
PP1318	9.1E-11	A	A	11,5	PP1363	3.2E-10	A	B	34,7
PP1319	6.9E-11	A	B	57,5	PP1364	5.0E-11	A	B	7,1
PP1320	5.7E-11	A	A	7,7	PP1365	1.3E-10	A	B	4,2
PP1321	8.0E-11	A	B	13,9	PP1366	1.1E-10	A	B	14,0
PP1322	5.9E-10	A	A	56,2	PP1367	3.4E-10	A	B	29,3
PP1323	2.6E-10	AA	A	41,8	PP1368	6.1E-11	A	B	2,9
PP1324	9.3E-11	A	A	4,4	PP1369	2.6E-10	B	B	13,4
PP1325	5.5E-10	A	A	42,7	PP1370	5.7E-11	C	C	2,3
PP1326	2.7E-10	AA	A	23,1	PP1371	7.7E-11	A	B	5,1
PP1327	1.1E-10	A	A	12,4	PP1372	7.8E-11	B	B	5,0
PP1328	5.6E-10	A	A	134,3	PP1373	3.5E-10	B	B	12,2
PP1329	2.4E-10	AA	A	34,5	PP1374	3.3E-11	B	B	1,9
PP1330	4.2E-10	AA	A	79,6	PP1375	2.3E-10	B	B	11,5
PP1331	8.0E-11	A	A	13,9	PP1376	3.7E-11	B	B	3,5
PP1333	5.8E-08	C	B	979,5	PP1377	8.7E-11	B	B	5,8
PP1334	1.1E-08	B	B	968,3	PP1378	8.1E-11	B	C	6,6
PP1335	1.8E-08	B	B	736,5	PP1379	2.9E-10	A	B	10,3
PP1336	7.4E-11	B	B	10,8	PP1380	4.5E-11	B	B	4,1
PP1337	1.7E-10	B	B	29,8	PP1381	7.2E-10	B	B	80,4
PP1338	1.4E-10	B	B	35,0	PP1382	6.8E-11	B	B	15,8
PP1339	6.5E-10	A	B	42,1	PP1383	1.7E-10	B	B	11,2
PP1340	8.1E-11	B	B	10,9	PP1384	1.1E-10	A	B	13,5
PP1341	8.1E-10	A	B	46,3	PP1385	8.0E-10	B	B	19,6
PP1342	9.1E-11	B	B	5,0	PP1386	8.2E-11	B	B	4,2
PP1343	2.7E-10	A	B	19,3	PP1387	9.8E-11	A	B	15,3
PP1344	1.4E-10	B	B	16,7	PP1388	7.6E-11	A	B	8,8
PP1345	7.1E-10	A	B	34,8	PP1389	6.6E-11	AA	A	2,4
PP1346	8.4E-11	B	B	7,2	PP1390	1.1E-09	A	A	305,4
PP1347	1.7E-11	B	B	3,6	PP1391	1.6E-09	A	A	271,1
PP1348	7.6E-11	B	B	8,7	PP1392	4.7E-11	A	A	1,4
PP1349	9.0E-11	C	B	14,7	PP1393	1.9E-10	A	A	18,2
PP1350	1.8E-10	B	B	20,1	PP1394	2.4E-10	AA	A	25,1
PP1351	1.3E-10	A	B	12,8	PP1395	6.3E-11	A	B	3,8
PP1352	2.4E-11	A	B	4,6	PP1396	1.4E-10	AA	A	19,4
PP1353	1.0E-10	A	B	3,7	PP1397	7.3E-11	A	A	3,7
PP1354	5.6E-11	A	B	3,6	PP1398	3.2E-11	A	A	2,3
PP1355	1.6E-10	A	B	10,2	PP1399	1.9E-10	A	A	18,8
PP1400	4.9E-11	A	B	5,1	PP1444	1.9E-10	A	A	102,6
PP1401	2.6E-10	A	A	34,4	PP1445	2.7E-10	A	A	92,8
PP1402	3.0E-10	A	A	82,0	PP1446	2.0E-10	A	A	32,0
PP1403	6.0E-10	AA	A	110,6	PP1447	1.2E-10	A	A	28,9
PP1404	4.8E-09	A	A	498,2	PP1448	5.9E-11	A	A	8,3
PP1405	8.5E-09	A	A	466,1	PP1449	9.8E-11	A	A	30,6

PP1406	7.2E-11	A	B	10,9	PP1450	1.4E-10	A	A	50,1
PP1407	7.4E-11	A	A	18,7	PP1451	1.4E-10	A	A	61,1
PP1408	2.2E-10	A	A	37,6	PP1452	1.3E-10	A	A	30,5
PP1409	2.1E-10	A	A	43,5	PP1453	1.2E-10	A	A	13,6
PP1410	3.2E-10	B	B	51,0	PP1454	9.6E-11	A	A	15,2
PP1411	8.0E-11	A	B	6,0	PP1455	1.1E-10	A	A	13,4
PP1412	1.9E-10	A	A	23,0	PP1456	1.2E-10	A	A	90,0
PP1413	4.2E-10	B	B	62,5	PP1457	1.5E-10	A	A	30,4
PP1414	7.4E-11	A	B	4,4	PP1458	1.5E-10	A	A	18,2
PP1415	2.5E-10	A	A	9,5	PP1459	2.0E-10	A	A	38,6
PP1416	1.7E-10	A	A	3,8	PP1460	2.3E-10	A	A	32,9
PP1417	2.6E-10	B	B	18,4	PP1461	2.7E-10	A	A	120,7
PP1418	2.4E-10	AA	A	29,9	PP1462	1.2E-10	A	A	27,5
PP1419	2.6E-10	AA	A	40,4	PP1463	1.3E-10	A	A	44,5
PP1420	3.5E-10	A	A	31,4	PP1464	1.5E-10	A	A	32,3
PP1421	3.0E-10	A	A	27,9	PP1465	3.6E-10	A	A	34,1
PP1422	2.2E-10	AA	A	14,1	PP1466	1.4E-10	A	A	33,2
PP1423	1.4E-10	AA	A	4,4	PP1467	1.2E-10	A	A	11,2
PP1424	2.3E-10	A	A	26,3	PP1468	1.2E-10	A	A	9,5
PP1425	2.4E-10	A	B	20,2	PP1469	1.8E-10	A	A	22,2
PP1426	1.0E-09	A	B	474,8	PP1470	2.2E-10	A	A	110,7
PP1427	9.9E-10	A	B	465,1	PP1471	2.5E-10	A	A	48,2
PP1428	8.7E-10	AA	A	38,8	PP1472	1.4E-10	A	A	37,1
PP1429	5.2E-10	AA	A	38,7	PP1473	1.9E-10	A	A	36,6
PP1430	8.5E-10	A	A	70,4	PP1474	2.3E-10	A	A	48,2
PP1431	5.7E-10	AA	A	41,2	PP1475	5.5E-10	A	A	48,9
PP1432	6.1E-10	AA	A	51,3	PP1476	1.0E-09	A	B	215,5
PP1433	4.6E-10	AA	A	44,4	PP1477	1.4E-09	A	B	308,8
PP1434	6.9E-10	A	A	111,8	PP1478	3.4E-10	A	A	101,8
PP1435	1.1E-09	A	A	178,0	PP1479	4.9E-10	A	B	139,8
PP1436	2.9E-10	AA	A	47,4	PP1480	9.2E-10	A	B	85,8
PP1437	6.1E-10	A	A	219,8	PP1481	1.2E-09	A	B	14,8
PP1438	5.5E-10	AA	A	89,4	PP1482	4.5E-10	A	B	76,4
PP1439	1.2E-09	AA	A	87,3	PP1483	5.1E-10	A	B	90,3
PP1440	3.5E-10	AA	A	69,7	PP1484	4.5E-10	A	A	59,3
PP1441	7.0E-10	A	A	87,6	PP1485	2.8E-10	A	A	30,5
PP1442	1.3E-10	A	A	48,3	PP1486	4.6E-10	A	A	15,0
PP1443	1.5E-10	AA	A	34,8	PP1487	3.4E-10	A	A	46,6
PP1488	8.1E-11	A	B	23,2	PP1532	1.9E-10	A	B	13,4
PP1489	2.6E-09	B	B	118,1	PP1533	1.3E-10	AA	A	23,8
PP1490	6.0E-10	B	B	48,9	PP1534	1.3E-10	AA	A	24,7
PP1491	3.7E-09	B	A	197,9	PP1535	1.8E-10	A	A	18,9
PP1492	9.4E-10	B	B	129,2	PP1536	2.0E-10	A	B	24,8
PP1493	2.3E-09	B	B	135,1	PP1537	6.7E-11	AA	A	7,9
PP1494	5.8E-10	B	B	142,5	PP1538	8.6E-11	A	B	7,5
PP1495	5.5E-10	A	B	98,7	PP1552	1.9E-10	A	A	15,9

PP1496	2.6E-10	A	B	36,7	PP1553	1.3E-10	A	A	12,1
PP1497	2.2E-11	A	A	10,7	PP1554	2.7E-09	A	A	120,8
PP1498	6.9E-11	A	A	10,3	PP1557	1.2E-09	A	A	86,3
PP1499	5.4E-11	A	B	5,5	PP1558	1.1E-10	A	B	3,4
PP1500	3.9E-11	A	A	6,9	PP1559	4.7E-11	A	A	1,8
PP1501	2.4E-11	A	A	1,5	PP1560	6.9E-11	A	B	1,8
PP1502	3.8E-11	A	A	2,0	PP1561	6.4E-11	A	B	2,7
PP1503	1.1E-10	A	A	3,8	PP1562	4.6E-11	A	A	1,7
PP1504	3.2E-10	A	A	38,0	PP1563	4.8E-11	A	A	2,6
PP1505	9.2E-11	A	A	4,0	PP1564	7.3E-11	A	A	3,0
PP1506	3.4E-10	AA	A	73,4	PP1565	1.1E-10	A	B	6,5
PP1507	1.7E-10	A	A	16,2	PP1566	2.6E-11	A	A	2,3
PP1508	1.5E-10	A	A	28,1	PP1568	3.1E-11	A	A	2,2
PP1509	4.0E-10	A	A	67,9	PP1569	1.1E-10	A	B	2,8
PP1510	1.1E-10	AA	A	34,5	PP1570	5.1E-11	AA	A	2,6
PP1511	9.9E-11	AA	A	13,7	PP1571	1.5E-10	A	A	6,8
PP1512	8.4E-11	AA	A	16,9	PP1572	7.8E-11	A	A	3,6
PP1513	7.1E-11	A	A	8,3	PP1573	1.2E-10	A	A	5,2
PP1514	6.5E-10	A	A	72,7	PP1574	1.5E-10	A	A	6,5
PP1515	4.2E-10	A	A	91,9	PP1575	5.5E-10	B	B	11,1
PP1516	9.8E-10	A	B	45,7	PP1576	1.4E-10	AA	A	7,6
PP1517	4.3E-10	A	A	33,6	PP1577	1.7E-10	B	B	6,7
PP1518	5.8E-10	A	B	49,4	PP1578	2.0E-10	A	A	12,6
PP1519	4.1E-10	A	A	78,2	PP1579	8.7E-11	A	B	4,1
PP1520	6.6E-09	A	A	575,0	PP1580	1.7E-10	A	A	9,7
PP1521	2.6E-09	A	B	173,2	PP1582	5.7E-10	A	A	27,4
PP1522	8.8E-09	A	A	566,7	PP1583	7.8E-10	B	B	45,7
PP1523	4.1E-09			320,2	PP1584	5.6E-10	B	B	66,4
PP1524	5.7E-09	B	B	438,6	PP1586	7.6E-10	A	A	85,5
PP1525	1.7E-09	A	A	131,6	PP1587	3.6E-09	A	A	106,4
PP1526	1.3E-09	A	A	118,0	PP1588	6.0E-10	B	B	24,2
PP1527	9.5E-10	A	A	142,9	PP1589	1.8E-09	A	A	86,6
PP1528	2.0E-10	A	B	45,6	PP1590	2.9E-10	A	B	8,0
PP1529	8.1E-11	A	B	30,2	PP1591	4.6E-09	A	A	85,4
PP1530	2.1E-10	A	B	17,2	PP1592	7.1E-10	A	B	17,2
PP1531	1.2E-10	A	B	13,9	PP1593	4.3E-09	A	A	143,9
PP1594	7.1E-10	A	A	48,8	PP1646	1.2E-10	A	A	2,8
PP1595	2.3E-09	A	A	64,6	PP1648	1.1E-10	A	A	2,1
PP1596	5.6E-10	A	B	18,1	PP1649	6.4E-11	A	B	2,2
PP1598	7.6E-10	A	A	36,6	PP1650	5.7E-11	A	A	1,2
PP1599	3.7E-10	A	A	10,2	PP1651	7.9E-11	A	B	2,3
PP1600	3.2E-10	A	B	13,8	PP1653	9.7E-11	A	A	1,6
PP1601	2.1E-09	B	A	78,6	PP1654	9.7E-11	A	A	2,5

PP1603	5.3E-09	B	B	132,0	PP1655	8.3E-11	A	A	1,6
PP1605	7.9E-10	A	A	31,6	PP1656	6.5E-11	AA	A	1,5
PP1606	3.7E-10	B	B	12,6	PP1657	6.0E-11	A	B	2,0
PP1607	5.7E-10		A	39,3	PP1658	1.2E-10	A	A	3,8
PP1608	6.7E-10	A	A	70,1	PP1660	1.1E-10	A	A	4,3
PP1609	2.0E-10	A	A	37,0	PP1661	1.9E-10	A	A	5,7
PP1610	1.4E-09	A	A	86,8	PP1662	1.4E-10	A	B	6,4
PP1611	1.3E-09	B	B	28,0	PP1663	3.8E-11	AA	A	3,6
PP1612	1.2E-09	B	B	61,9	PP1665	6.6E-11	AA	A	3,1
PP1613	1.5E-10	B	B	14,7	PP1666	7.6E-11	A	A	8,1
PP1614	1.1E-09	A	A	54,2	PP1667	8.1E-11	A	A	2,0
PP1615	4.5E-10	B	B	20,9	PP1668	1.3E-10	A	A	5,3
PP1616	2.9E-10	B	B	33,5	PP1670	1.0E-10	A	A	6,7
PP1617	2.6E-10	B	B	41,9	PP1671	7.7E-11	A	A	3,0
PP1620	6.4E-09	B	B	170,3	PP1672	8.7E-11	A	A	6,0
PP1622	1.3E-09	A	A	28,1	PP1673	1.6E-10	A	A	6,0
PP1623	1.9E-10	A	A	4,5	PP1674	3.6E-11	A	A	5,1
PP1624	1.1E-09	A	A	55,8	PP1675	7.1E-11	A	B	3,0
PP1625	2.9E-10	B	B	20,2	PP1676	1.2E-10	A	A	5,0
PP1626	3.0E-09	A	A	108,1	PP1677	4.2E-11	A	A	3,4
PP1627	2.5E-10	A	A	22,9	PP1678	1.7E-10	A	B	5,6
PP1628	2.5E-09	A	A	149,9	PP1679	6.5E-11	A	A	3,1
PP1629	3.6E-10	B	B	20,7	PP1682	8.2E-11	AA	A	2,6
PP1630	1.8E-09	A	A	144,5	PP1683	9.7E-11	A	A	2,5
PP1631	3.3E-10	A	B	17,6	PP1684	1.5E-10	A	A	7,7
PP1632	3.7E-09	A	A	115,6	PP1687	7.5E-11	A	A	2,7
PP1633	6.0E-10	A	B	15,1	PP1688	2.5E-11	A	A	1,5
PP1634	5.1E-09	A	A	144,5	PP1689	2.3E-11	A	B	1,4
PP1635	6.4E-10	B	A	36,3	PP1691	6.0E-11	A	A	3,1
PP1636	2.8E-09	A	A	95,2	PP1692	1.1E-10	AA	A	4,3
PP1637	3.2E-10	A	A	32,5	PP1693	2.7E-11	AA	A	1,1
PP1639	6.8E-10	A	A	44,8	PP1694	5.1E-11	A	A	4,1
PP1640	1.4E-10	B	B	28,3	PP1696	4.1E-11	AA	A	2,9
PP1641	9.8E-11	A	A	4,6	PP1697	4.7E-11	A	A	3,6
PP1643	5.5E-11	A	A	1,6	PP1698	7.5E-11	A	A	5,1
PP1644	3.8E-11	A	A	2,7	PP1699	9.5E-11	A	A	2,5
PP1645	4.0E-11	A	A	1,8	PP1700	1.1E-10	A	A	3,6
PP1701	8.0E-11	A	A	3,7	PP1757	3.1E-10	AA	A	7,1
PP1702	8.5E-11	A	A	4,9	PP1758	1.9E-10	AA	A	6,0
PP1703	1.3E-10	A	A	7,2	PP1759	1.5E-10	A	A	6,2
PP1704	1.4E-10	A	A	10,3	PP1760	1.7E-10	A	A	6,2
PP1705	1.4E-10	AA	A	8,0	PP1761	1.7E-10	A	A	5,2
PP1706	7.5E-11	A	A	6,7	PP1762	2.6E-10	A	A	8,4

PP1707	3.7E-11	AA	A	7,4	PP1763	2.3E-10	A	A	13,3
PP1709	5.8E-11	A	A	3,8	PP1764	1.1E-10	AA	A	11,1
PP1710	1.0E-10	A	B	4,1	PP1765	8.4E-11	A	A	16,8
PP1711	9.3E-11	A	B	5,0	PP1767	3.4E-10	A	B	17,9
PP1713	9.6E-11	A	A	7,9	PP1768	3.2E-10	A	A	4,9
PP1714	1.0E-10	A	A	4,3	PP1769	7.8E-10	A	A	12,9
PP1715	6.1E-11	AA	A	2,7	PP1771	9.7E-11	A	A	6,6
PP1716	9.9E-11	AA	A	3,8	PP1772	2.3E-10	B	B	13,4
PP1717	5.1E-11	A	A	2,4	PP1773	5.3E-10	A	A	39,9
PP1718	6.7E-11	AA	A	2,5	PP1776	5.4E-10	A	A	98,7
PP1721	3.0E-10	A	A	10,0	PP1777	3.6E-10	A	B	79,3
PP1722	6.0E-11	AA	A	1,8	PP1779	3.4E-11	A	B	5,4
PP1727	1.3E-10	A	A	4,0	PP1780	6.5E-11	A	A	8,2
PP1728	1.6E-10	A	A	18,3	PP1781	2.4E-11	A	B	2,1
PP1729	2.0E-10	AA	A	20,6	PP1782	4.4E-11	A	B	6,7
PP1731	7.0E-11	A	A	7,4	PP1783	2.8E-11	A	B	3,5
PP1732	9.9E-11	AA	A	6,4	PP1784	8.3E-11	A	B	7,8
PP1733	1.1E-10	A	A	3,8	PP1785	5.1E-11	A	A	6,9
PP1734	1.7E-10	A	A	4,4	PP1786	1.4E-10	A	B	11,4
PP1735	8.1E-11	AA	A	2,2	PP1787	7.1E-11	A	B	9,0
PP1736	1.3E-10	A	A	3,6	PP1788	6.3E-11	B	B	6,2
PP1737	1.1E-10	A	A	2,7	PP1789	1.3E-10	A	A	9,5
PP1738	7.1E-11	AA	A	5,1	PP1790	3.0E-11	A	B	1,7
PP1739	5.4E-11	AA	AA	5,5	PP1791	4.2E-11	A	A	3,7
PP1740	5.3E-11	A	A	3,6	PP1792	8.0E-11	A	B	9,6
PP1741	3.9E-11	A	B	2,3	PP1793	2.3E-11	A	B	2,4
PP1742	5.1E-11	A	A	1,6	PP1794	6.0E-11	A	B	8,7
PP1743	7.6E-11	AA	A	5,1	PP1795	3.1E-11	A	B	3,0
PP1744	1.3E-10	A	A	5,3	PP1796	5.7E-11	A	B	5,3
PP1746	5.4E-11	A	A	1,9	PP1797	1.0E-10	A	A	5,1
PP1747	5.8E-11	A	A	2,3	PP1798	1.5E-10	A	B	7,8
PP1748	6.2E-11	A	B	3,1	PP1799	6.8E-11	B	B	7,6
PP1749	3.9E-11	A	A	3,3	PP1800	5.1E-11	A	A	6,5
PP1750	6.9E-11	A	B	3,4	PP1801	2.1E-10	A	B	13,0
PP1751	4.7E-11	A	A	2,2	PP1802	8.2E-11	A	B	5,8
PP1752	8.5E-11	A	A	5,8	PP1803	1.0E-10	A	B	7,6
PP1753	3.8E-11	A	A	5,9	PP1804	5.6E-11	A	A	3,5
PP1754	6.4E-11	A	A	3,0	PP1805	7.1E-11	A	A	7,0
PP1806	6.0E-11	A	B	4,0	PP1854	9.6E-11	A	A	5,2
PP1807	6.2E-11	A	B	5,0	PP1855	1.9E-10	AA	A	17,7
PP1808	8.4E-11	A	B	8,8	PP1856	1.1E-10	A	A	1,4
PP1809	1.2E-10	A	B	22,4	PP1857	9.1E-11	A	B	5,0
PP1810	1.6E-10	A	B	4,6	PP1859	1.4E-10	A	A	28,8

PP1811	2.3E-10	A	B	14,3	PP1860	1.1E-10	A	A	10,3
PP1812	5.9E-11	A	A	7,8	PP1861	9.1E-11	A	B	25,7
PP1813	1.2E-10	A	B	22,6	PP1862	1.2E-10	A	A	22,2
PP1814	2.7E-10	A	A	26,2	PP1863	1.3E-10	A	A	88,8
PP1815	3.4E-10	B	B	83,0	PP1864	6.4E-11	A	B	10,2
PP1816	1.2E-09	B	C	63,8	PP1865	8.3E-11	A	B	36,0
PP1817	4.7E-10	C	C	20,4	PP1866	9.3E-11	A	B	11,1
PP1818	9.0E-10	C	B	74,8	PP1867	1.7E-10	A	B	47,8
PP1819	1.0E-09	C	C	148,7	PP1868	8.7E-11	A	B	10,7
PP1820	6.0E-10	C	C	40,7	PP1869	1.3E-10	A	A	36,4
PP1821	6.3E-10	A	A	104,7	PP1870	1.9E-10	A	A	12,4
PP1822	1.1E-09	A	B	107,0	PP1871	9.9E-11	A	A	13,1
PP1823	1.0E-09	A	A	55,9	PP1872	1.2E-10	A	A	12,4
PP1825	1.4E-10	A	A	8,0	PP1873	7.5E-11	A	B	8,5
PP1826	3.2E-10	A	A	17,6	PP1874	1.3E-10	A	A	9,9
PP1827	2.9E-11	A	A	2,4	PP1875	8.3E-11	A	B	7,7
PP1828	3.9E-11	A	B	1,9	PP1876	2.0E-10	A	A	23,0
PP1829	3.3E-11	A	B	2,3	PP1877	1.6E-10	A	A	18,4
PP1830	5.4E-11	A	B	4,7	PP1878	6.3E-11	A	A	8,8
PP1831	2.5E-11	A	A	3,0	PP1879	1.8E-10	A	B	16,9
PP1832	4.0E-11	B	B	2,5	PP1880	1.5E-10	A	B	15,6
PP1833	4.4E-11	A	A	2,7	PP1881	2.9E-10	A	A	16,7
PP1834	6.5E-11	A	B	2,1	PP1882	1.2E-10	A	B	20,2
PP1835	5.1E-11	A	B	4,9	PP1883	2.8E-10	A	A	24,0
PP1836	1.0E-10	A	B	10,7	PP1884	1.6E-10	A	A	17,3
PP1837	2.0E-10	A	A	15,6	PP1885	2.3E-10	AA	A	18,3
PP1838	1.0E-10	A	A	20,0	PP1886	1.2E-10	A	B	1,9
PP1839	3.1E-10	A	B	24,3	PP1887	3.0E-10	A	B	19,2
PP1840	1.2E-10	A	B	26,8	PP1888	7.4E-11	A	B	3,5
PP1841	3.8E-10	AA	A	24,3	PP1889	2.1E-10	A	B	12,5
PP1842	1.9E-10	A	B	26,9	PP1890	1.5E-10	A	B	3,6
PP1844	7.0E-11	A	B	12,3	PP1891	2.9E-10	A	A	2,6
PP1846	1.0E-10	A	B	9,8	PP1892	7.4E-11	A	B	4,8
PP1848	1.1E-10	A	A	22,5	PP1893	1.7E-10	A	B	18,5
PP1849	3.8E-10	A	A	37,1	PP1894	2.0E-10	A	A	15,9
PP1850	1.6E-10	A	B	49,1	PP1895	1.3E-10	A	B	15,6
PP1851	1.8E-09	A	A	165,4	PP1896	6.0E-11	A	B	5,3
PP1852	7.1E-11	A	B	6,0	PP1897	1.6E-10	B	B	22,6
PP1853				30,4	PP1898	1.3E-10	B	B	6,3
PP1899	1.2E-10	A	B	15,1	PP1948	4.1E-10	C	C	16,2
PP1900	1.7E-10	A	A	24,7	PP1949	9.2E-10	C	C	9,3
PP1901	9.8E-11	A	B	7,6	PP1950	1.9E-09	B	C	32,5
PP1902	2.0E-10	A	A	12,5	PP1952	1.3E-10	B	B	14,0

PP1903	6.3E-11	A	B	5,5	PP1953	4.2E-10	B	B	8,7
PP1904	1.2E-10	A	B	18,3	PP1954	7.7E-10	B	B	8,1
PP1905	7.5E-11	A	A	6,7	PP1955	8.2E-10	C	B	4,4
PP1906	1.5E-10	A	A	10,8	PP1956	2.8E-10	B	B	2,2
PP1907	1.7E-10	AA	A	23,6	PP1957	3.6E-10	C	B	8,6
PP1908	1.1E-10	A	B	10,1	PP1958	5.3E-10	B	B	57,8
PP1909	3.4E-10	A	B	15,3	PP1959	5.5E-10	C	B	14,7
PP1910	1.4E-10	A	B	9,7	PP1960	1.7E-10	B	C	6,0
PP1911	2.1E-10	A	A	11,7	PP1961	2.2E-10	C	C	8,0
PP1913	3.7E-10	A	A	44,0	PP1963	1.8E-10	B	C	9,1
PP1914				39,7	PP1964	1.9E-10	B	B	10,3
PP1915	3.1E-10	A	A	18,5	PP1965	3.0E-10	B	B	17,4
PP1916	4.9E-10	B	C	16,8	PP1967	3.6E-10	B	B	10,9
PP1917	2.9E-10	A	A	22,5	PP1968	7.6E-10	C	C	13,5
PP1918	1.9E-10	B	C	32,8	PP1969	2.1E-09	B	C	74,0
PP1919	2.3E-10	A	A	6,3	PP1970	6.2E-10	B	B	16,8
PP1920	3.1E-10	B	C	32,4	PP1971	5.0E-09	B	B	38,0
PP1921	5.5E-11	A	A	7,8	PP1972	1.5E-10	A	A	13,2
PP1922	2.3E-10	B	C	44,1	PP1973	9.9E-11	A	B	8,7
PP1923	3.4E-09	A	A	68,0	PP1974	1.8E-10	A	A	50,0
PP1925	2.3E-10	A	A	9,7	PP1975	1.1E-10	A	A	13,4
PP1926	3.6E-10	B	B	17,4	PP1976	3.7E-10	AA	A	92,0
PP1927	8.5E-10	A	A	23,5	PP1977	1.5E-10	AA	A	20,2
PP1928	2.5E-10	B	B	18,4	PP1979	8.7E-11	AA	A	12,5
PP1929	6.6E-10	A	A	41,7	PP1980	3.6E-10	A	B	30,1
PP1930	2.3E-10	B	C	7,0	PP1981	1.0E-10	A	A	20,7
PP1931	1.2E-10	A	B	9,5	PP1983	1.4E-10	AA	A	20,2
PP1932	1.5E-10	A	A	13,1	PP1984	3.0E-10	A	A	50,8
PP1934	7.2E-10	A	A	68,5	PP1985	2.3E-10		B	17,7
PP1935	4.6E-10	A	A	13,1	PP1987	5.3E-11	A	A	6,6
PP1936	4.0E-10	AA	A	12,3	PP1988	6.0E-11	A	A	11,0
PP1937	3.1E-10	A	A	6,8	PP1989	1.9E-10	A	A	11,1
PP1938	3.4E-10	AA	A	34,6	PP1990	1.4E-10	A	A	6,6
PP1941	1.7E-10	A	A	9,2	PP1991	1.5E-10	A	A	10,8
PP1942	1.5E-10	AA	A	25,7	PP1992	2.1E-10	AA	B	17,7
PP1943	1.1E-10	A	B	9,2	PP1993	1.2E-10	A	A	13,3
PP1944	1.9E-10	A	A	14,8	PP1994	1.0E-10	AA	A	22,4
PP1945	3.1E-10	AA	A	33,8	PP1995	2.1E-10	A	B	17,8
PP1946	1.6E-10	B	C	15,2	PP1996	1.2E-10	A	B	15,5
PP1947	3.7E-10	B	B	22,0	PP1997	9.8E-11	A	B	14,2
PP1998	1.7E-10	A	B	16,1	PP2044	1.4E-10	A	A	5,0
PP1999	1.3E-10	A	B	26,6	PP2045	1.7E-10	A	B	5,1
PP2000	1.8E-10	A	B	17,7	PP2046	6.3E-11	A	A	2,2

PP2001	1.1E-10	A	A	18,1	PP2047	1.3E-10	A	B	5,5
PP2002				15,7	PP2048	7.1E-11	A	B	3,6
PP2003	3.4E-10	A	B	11,3	PP2049	4.0E-11	A	B	6,1
PP2004	6.2E-11	A	A	5,1	PP2050	1.9E-10	A	A	7,5
PP2005	1.3E-10	A	A	10,7	PP2051	1.2E-10	A	A	6,9
PP2006	1.1E-10	A	A	7,8	PP2052	1.6E-10	A	A	4,1
PP2007	1.4E-10	AA	B	14,9	PP2053	1.3E-10	A	A	9,3
PP2008	1.3E-10	A	A	15,2	PP2054	4.1E-10	A	A	8,5
PP2009	1.9E-10	A	A	19,7	PP2055	1.8E-10	A	B	16,1
PP2010	1.4E-10	A	B	6,6	PP2056	3.3E-10	A	A	7,3
PP2011	1.1E-10	A	A	10,3	PP2057	2.6E-10	A	A	12,3
PP2012	9.7E-11	AA	A	11,6	PP2058	2.1E-10	A	A	3,7
PP2013	1.3E-10	A	B	7,7	PP2059	9.3E-11	A	A	4,9
PP2014	9.3E-11	A	A	6,9	PP2060	1.6E-10	A	A	7,4
PP2015	1.1E-10	A	B	5,6	PP2061	7.5E-11	AA	A	6,1
PP2016	1.1E-10	A	A	8,2	PP2062	1.9E-10	AA	A	13,7
PP2017	9.3E-11	A	A	2,5	PP2063	9.0E-11	AA	A	13,6
PP2018	1.0E-10	A	B	5,3	PP2064	2.6E-10	A	A	13,6
PP2019	1.6E-10	A	A	4,5	PP2065	2.2E-10	A	B	17,0
PP2020	1.9E-10	A	A	8,3	PP2066	2.5E-10	A	B	3,2
PP2021	1.2E-10	A	B	4,9	PP2067	2.4E-10	AA	A	17,7
PP2022	1.1E-10	A	A	2,7	PP2068	3.6E-10	A	B	11,1
PP2023	1.1E-10	A	B	10,5	PP2069	8.2E-11	AA	A	27,4
PP2024	8.2E-11	A	B	10,1	PP2070	1.1E-10	A	A	11,3
PP2025	6.1E-11	A	B	13,4	PP2071	1.0E-10	A	A	6,2
PP2026	8.9E-11	A	A	22,6	PP2072	1.2E-10	A	A	8,5
PP2027	1.1E-10	A	B	14,0	PP2073	7.8E-11	A	A	3,5
PP2028	1.1E-10	A	B	17,5	PP2074	1.1E-10	A	A	5,9
PP2029	6.9E-11	A	B	18,9	PP2075	2.2E-10	A	A	11,8
PP2030	1.2E-10	A	A	4,5	PP2076	3.9E-10	A	A	15,6
PP2031	1.4E-10	B	B	5,5	PP2077	1.2E-10	A	A	10,9
PP2032	6.1E-11	A	B	8,1	PP2078	1.7E-10	AA	A	10,3
PP2033				11,8	PP2079	2.9E-10	A	A	16,0
PP2034	1.9E-10	A	A	8,8	PP2080	9.3E-11	A	A	17,8
PP2036	8.9E-11	A	A	9,1	PP2081	1.2E-10	A	A	11,2
PP2037	1.2E-10	A	A	16,0	PP2082	1.1E-10	AA	A	7,8
PP2038	1.6E-10	A	A	5,5	PP2083	2.2E-10	A	B	10,3
PP2040	3.1E-10	A	A	10,5	PP2087	1.5E-10	A	A	4,8
PP2041	1.9E-10	A	A	7,7	PP2091	1.8E-10	A	B	4,6
PP2042	1.4E-10	A	A	5,9	PP2093	3.3E-10	A	A	7,4
PP2043	2.1E-10	A	A	28,0	PP2094	2.9E-10	A	A	5,4
PP2095	1.5E-10	A	A	5,7	PP2151	2.9E-10	A	A	23,3
PP2096	4.2E-10	A	A	10,7	PP2152	6.7E-10	AA	A	29,4

PP2097	3.0E-10	A	A	8,0	PP2153	4.9E-10	A	A	20,0
PP2098	2.0E-10	A	A	8,4	PP2154	3.6E-10	A	A	17,7
PP2099	1.4E-10	A	A	9,1	PP2155	3.7E-10	A	B	10,7
PP2101	3.2E-10	A	B	16,6	PP2156	4.1E-10	AA	A	20,6
PP2102	1.6E-10	A	A	7,0	PP2157	1.9E-10	A	A	5,9
PP2103	2.5E-10	A	A	4,3	PP2158	7.9E-10	AA	A	25,4
PP2105	1.8E-10	A	A	10,4	PP2159	3.3E-10	AA	A	19,5
PP2106	2.0E-10	A	A	6,1	PP2160	2.2E-10	A	A	5,4
PP2107	1.5E-10	A	A	7,8	PP2161	2.0E-10	AA	A	12,4
PP2108	3.4E-10	A	A	17,6	PP2163	4.1E-10	A	A	18,2
PP2109	2.9E-10	A	A	5,7	PP2164	2.9E-10	A	A	14,2
PP2117	1.7E-10	A	A	28,9	PP2165	5.1E-10	A	A	17,5
PP2118	1.5E-10	A	B	8,1	PP2166	2.9E-10	A	A	23,7
PP2119	5.0E-09	A	B	8,9	PP2167	7.1E-10	AA	A	39,1
PP2120	9.1E-10	AA	A	75,5	PP2168	3.3E-10	A	A	16,9
PP2121	1.5E-09	AA	A	11,4	PP2169	6.3E-10	AA	A	62,1
PP2122	1.4E-09	AA	A	106,8	PP2170	3.3E-10	A	A	8,5
PP2123	2.5E-10	A	A	24,3	PP2171	7.5E-10	A	A	19,6
PP2124	2.6E-10	AA	A	18,7	PP2172	5.1E-10	A	B	5,8
PP2125	2.2E-10	AA	A	4,0	PP2173	5.5E-10	A	A	19,9
PP2126	2.3E-10	A	B	13,4	PP2174	4.0E-10	AA	A	24,0
PP2127	1.8E-10	AA	A	12,5	PP2175	4.5E-10	AA	A	25,7
PP2128	4.0E-10	AA	A	14,8	PP2176	4.7E-10	AA	A	52,9
PP2130	6.2E-10	AA	A	7,5	PP2178	4.9E-10	AA	A	35,9
PP2131	4.3E-10	A	A	22,3	PP2179	1.5E-09	AA	A	13,5
PP2132	2.7E-10	AA	A	18,4	PP2180	6.6E-10	AA	A	27,8
PP2133	1.9E-10	AA	A	16,2	PP2181	1.4E-09	AA	A	40,3
PP2135	4.9E-10	AA	A	15,7	PP2182	7.2E-10	AA	A	19,5
PP2137	3.7E-10	A	A	16,8	PP2183	6.8E-10	A	A	34,7
PP2138	4.4E-10	A	A	15,7	PP2184	7.0E-10	AA	A	29,2
PP2139	3.8E-10	AA	A	38,0	PP2185	7.1E-10	AA	A	36,1
PP2140	7.0E-10	AA	A	24,7	PP2186	2.3E-09	AA	A	33,7
PP2141	1.7E-10	A	A	9,4	PP2187	6.9E-10	AA	A	31,4
PP2142	3.0E-10	AA	A	10,3	PP2188	7.1E-10	AA	A	26,7
PP2143	3.1E-10	A	A	6,6	PP2189	1.7E-10	A	A	10,5
PP2144	4.8E-10	AA	A	29,0	PP2190	9.1E-10	A	A	84,5
PP2145	3.9E-10	A	A	17,2	PP2191	2.3E-10	A	B	91,6
PP2146	3.3E-10	A	A	8,2	PP2192	3.3E-09	A	A	91,9
PP2147	3.3E-10	A	B	9,7	PP2193	4.1E-10	A	A	33,1
PP2148	3.4E-10	A	A	41,5	PP2195	9.6E-11	A	A	7,8
PP2149	5.8E-10	A	A	17,7	PP2196	2.4E-10	A	B	6,6
PP2150	3.8E-09	AA	A	58,0	PP2197	1.5E-10	A	B	4,6
PP2198	2.1E-10	A	A	13,8	PP2273	1.9E-10	AA	A	16,0
PP2199	1.6E-10	A	B	10,3	PP2275	3.6E-10	A	A	12,2

PP2200	3.0E-09	A	A	49,9	PP2312	3.0E-11	A	B	1,6
PP2202	4.9E-09	A	A	94,7	PP2313	4.9E-10	AA	A	7,4
PP2203	3.4E-10	A	A	20,5	PP2314	2.3E-11	A	A	1,8
PP2207	7.9E-10	A	A	25,8	PP2315	3.3E-10	A	A	9,0
PP2208	2.0E-10	A	A	17,8	PP2316	1.2E-10	A	A	1,6
PP2209	8.1E-10	A	A	37,0	PP2317	4.0E-10	A	A	12,5
PP2210	1.3E-10	A	B	6,2	PP2318	1.2E-10	A	A	3,3
PP2212	3.4E-10	A	B	23,5	PP2319	3.5E-10	AA	A	9,6
PP2214	3.0E-10	A	A	29,6	PP2320	1.1E-10	A	A	0,6
PP2216	2.3E-10	A	A	50,8	PP2322	1.8E-10	A	B	5,8
PP2218	2.9E-10	A	A	24,0	PP2323	1.4E-10	A	A	3,7
PP2219	1.6E-09	A	A	50,9	PP2325	4.0E-10	A	A	8,2
PP2220	1.4E-10	A	A	32,1	PP2326	3.1E-11	A	B	1,6
PP2221	1.7E-09	A	A	40,5	PP2327	5.0E-10	A	A	9,9
PP2222	1.8E-10	AA	A	6,8	PP2328	7.9E-11	A	A	2,2
PP2223	1.0E-10	A	A	5,3	PP2329	4.2E-10	A	A	6,5
PP2224	3.8E-10	A	A	15,4	PP2330	1.1E-10	A	A	5,5
PP2225	2.0E-10	A	A	41,4	PP2331	3.6E-10	AA	A	11,8
PP2226	8.2E-10	A	A	14,7	PP2332	1.0E-10	A	B	3,8
PP2227	2.7E-10	A	A	50,3	PP2333	1.9E-09	A	A	44,7
PP2229	3.8E-10	A	A	39,8	PP2334	1.3E-10	A	B	5,7
PP2230	8.2E-11	A	A	7,0	PP2335	1.4E-09	A	A	64,2
PP2231	1.8E-10	A	B	16,2	PP2336	4.1E-10	A	A	16,3
PP2232	2.2E-10	A	A	18,7	PP2337	3.2E-09	A	A	33,9
PP2233	1.8E-10	A	A	27,6	PP2338	5.1E-10	A	B	34,1
PP2234	1.9E-10	A	A	11,1	PP2339	2.6E-09	A	A	59,3
PP2235	2.8E-10	A	A	22,1	PP2340	1.1E-09	B	B	44,9
PP2237	1.4E-10	A	A	64,7	PP2341	3.6E-09	A	A	133,0
PP2238	2.0E-10	A	A	39,3	PP2342	5.5E-10	A	A	70,3
PP2242	1.8E-09	A	A	178,4	PP2344	9.5E-10	A	A	44,9
PP2257	6.3E-10	AA	A	48,6	PP2345	1.7E-09	A	A	77,2
PP2259	1.2E-10	A	B	6,5	PP2347	1.6E-09	A	A	142,9
PP2260	1.2E-10	A	A	1,9	PP2348	3.4E-10	A	A	52,7
PP2261	1.8E-10	A	A	16,6	PP2349	3.8E-09	A	A	73,2
PP2262	2.4E-10	A	B	3,8	PP2350	3.5E-10	A	A	60,3
PP2263	9.8E-10	A	A	19,5	PP2351	3.2E-09	A	A	177,4
PP2264	1.1E-10	AA	A	13,1	PP2352	7.6E-10	A	A	15,6
PP2268	1.2E-10	A	A	9,8	PP2353	4.1E-09	A	A	68,8
PP2269	3.8E-10	A	A	20,0	PP2354	7.9E-10	A	A	9,3
PP2270	2.4E-10	B	B	10,4	PP2355	3.9E-09	AA	A	103,0
PP2271	2.9E-10	A	A	60,6	PP2356	9.4E-10	A	A	14,7
PP2272	4.9E-10	AA	A	105,9	PP2357	1.2E-09	A	B	59,7
PP2358	2.0E-11	A	B	2,5	PP2403	2.2E-10	A	A	7,2
PP2359	2.0E-11	A	B	7,6	PP2404	9.0E-11	A	A	4,1

PP2360	1.6E-10	A	B	2,9	PP2405	3.1E-10	A	A	8,6
PP2361	6.4E-11	A	A	4,4	PP2406	2.9E-10	A	A	21,3
PP2362	7.6E-11	A	A	4,8	PP2407	5.0E-10	A	A	60,1
PP2363	6.2E-11	A	B	7,5	PP2408	2.3E-10	A	A	21,3
PP2364	1.6E-11	A	B	4,6	PP2409	4.8E-10	A	B	31,9
PP2365	2.0E-11	A	B	3,3	PP2410	1.1E-09	A	A	107,9
PP2366	4.8E-11	A	A	4,5	PP2411	1.0E-09	A	A	91,4
PP2367	7.5E-11	A	B	2,1	PP2412	1.5E-10	A	B	21,0
PP2368	4.5E-11	A	A	4,1	PP2413	2.5E-10	A	A	115,4
PP2369	6.2E-11	A	B	4,5	PP2414	3.3E-10	A	A	9,8
PP2370	5.4E-10	B	B	25,7	PP2415	9.3E-11	AA	A	10,3
PP2371	6.4E-10	A	B	41,9	PP2416	2.9E-10	A	B	33,1
PP2372	7.9E-10	A	B	3,3	PP2417	3.0E-10	A	A	15,9
PP2373	6.6E-10	A	A	6,5	PP2418	9.7E-10	A	B	132,1
PP2374	8.5E-10	A	A	67,2	PP2419	2.0E-09	A	A	125,1
PP2375	1.1E-09	A	B	171,7	PP2422	4.6E-10	A	A	117,4
PP2376	2.8E-10	A	A	4,8	PP2423	3.8E-10	A	A	71,9
PP2377	3.2E-10	A	A	5,7	PP2424	3.7E-10	A	A	50,9
PP2378	8.8E-10	B	A	48,3	PP2425	2.3E-10	AA	A	51,7
PP2379	7.6E-10	A	A	2,2	PP2426	3.1E-10	AA	A	48,0
PP2380	8.5E-10	A	A	2,1	PP2427	7.0E-10	AA	A	36,6
PP2381	9.3E-10	A	A	3,2	PP2428	6.2E-10	A	A	4,8
PP2382	1.2E-10	A	A	4,6	PP2429	4.5E-09	A	B	8,3
PP2383	1.2E-10	A	A	5,2	PP2430	1.4E-09	AA	A	33,2
PP2385	1.2E-10	A	B	7,8	PP2431	2.3E-09	A	A	79,5
PP2386	1.2E-09	A	B	28,1	PP2432	1.4E-09	A	A	138,1
PP2387	1.1E-10	A	A	16,5	PP2433	2.1E-09	AA	A	120,0
PP2388	3.3E-10	A	B	22,9	PP2436	1.6E-09	A	A	126,4
PP2389	7.9E-11	A	B	21,3	PP2437	1.2E-10	A	A	18,8
PP2390	2.8E-10	A	B	96,7	PP2438	6.4E-10	A	A	41,4
PP2391	4.3E-11	A	A	8,9	PP2439	1.2E-10	A	A	6,6
PP2392	1.1E-10	A	A	25,4	PP2440	4.4E-10	A	A	20,1
PP2393	1.2E-10	A	A	28,2	PP2441	2.9E-10	AA	A	22,9
PP2394	1.2E-10	A	B	8,3	PP2442	9.7E-10	A	A	79,7
PP2395	7.2E-11	A	B	6,3	PP2443	1.3E-10	A	A	9,1
PP2396	6.9E-11	A	A	4,1	PP2444	5.9E-10	A	A	32,3
PP2397	5.1E-11	A	A	4,7	PP2445	1.4E-10	A	B	11,7
PP2398	2.3E-10	A	A	11,4	PP2446	8.1E-10	A	A	124,4
PP2399	3.1E-10	AA	A	7,7	PP2447	1.1E-10	A	B	8,6
PP2400	2.0E-10	A	A	5,8	PP2448	1.4E-09	A	A	26,9
PP2401	1.2E-10	A	A	5,3	PP2449	6.1E-11	A	A	7,8
PP2402	9.2E-11	A	A	10,6	PP2450	5.5E-10	A	A	29,2
PP2451	1.7E-10	A	A	8,6	PP2505	1.3E-10	A	B	17,2

PP2452	1.5E-09	A	A	43,4	PP2506	1.3E-10	A	A	10,6
PP2453	9.0E-11	A	A	9,2	PP2507	6.1E-11	AA	A	8,9
PP2454	1.2E-09	AA	A	80,2	PP2508	3.4E-09	A	B	123,8
PP2455	3.2E-10	AA	A	23,4	PP2509	2.6E-09	AA	A	91,3
PP2456	1.1E-09	A	A	18,8	PP2510	3.9E-09	A	B	180,5
PP2457	1.7E-10	A	A	13,3	PP2511	9.5E-10	A	A	107,3
PP2458	1.3E-09	A	A	80,7	PP2512	2.0E-09	A	A	108,7
PP2460	7.1E-10	A	A	18,7	PP2513	2.6E-09	A	A	303,1
PP2461	1.5E-10	A	A	10,6	PP2514	2.4E-09	A	B	86,8
PP2462	1.6E-09	A	A	87,2	PP2515	5.1E-09	A	A	383,7
PP2463	1.1E-10	A	A	6,5	PP2516	2.9E-09	A	B	124,4
PP2464	9.8E-10	A	A	66,0	PP2517	9.3E-09		A	561,6
PP2465	5.1E-10	AA	A	39,4	PP2518	3.3E-09	A	A	81,2
PP2466	3.9E-09	A	A	170,3	PP2519	8.2E-10	A	A	27,0
PP2467	2.6E-10	A	B	21,8	PP2520	3.3E-09	A	A	209,7
PP2468	1.3E-09	AA	A	72,2	PP2521	2.8E-09	A	A	129,0
PP2469	1.9E-10	A	B	15,7	PP2522	3.2E-09	B	B	113,4
PP2470	1.8E-09	A	A	117,8	PP2523	1.7E-09	A	A	91,9
PP2471	1.6E-10	A	A	15,3	PP2524	3.6E-09	A	B	185,3
PP2472	5.8E-10	A	A	42,3	PP2525	3.8E-09	AA	A	142,4
PP2475	1.5E-09	AA	A	175,6	PP2526	4.0E-09	A	B	54,5
PP2477	1.8E-09	A	A	126,6	PP2527	6.5E-10	AA	A	31,0
PP2479	1.4E-09	AA	A	26,0	PP2528	4.6E-09	A	B	206,8
PP2480	8.4E-10	A	A	30,5	PP2529	7.7E-10	AA	A	64,0
PP2481	1.6E-09	A	A	33,6	PP2530	3.6E-09	A	B	131,3
PP2482	9.3E-10	A	A	23,8	PP2531	5.1E-10	AA	A	16,3
PP2483	1.6E-09	A	A	195,4	PP2532	4.1E-09	A	B	143,6
PP2484	1.0E-09	A	A	74,3	PP2533	4.9E-10	AA	A	20,0
PP2485	7.8E-10	A	A	55,5	PP2534	4.1E-09	A	B	195,4
PP2488	1.6E-09	A	A	170,9	PP2535	5.4E-10	AA	A	26,8
PP2489	5.5E-10	A	A	30,5	PP2536	2.4E-09	A	B	152,3
PP2490	1.7E-09	AA	A	161,9	PP2537	7.4E-10	AA	A	75,1
PP2492	2.4E-09	AA	A	76,7	PP2539	4.3E-09	A	B	330,4
PP2494	1.8E-09	A	A	39,6	PP2540	4.6E-09	A	B	562,4
PP2495	8.4E-10	A	A	17,4	PP2541	4.9E-09	A	B	373,6
PP2496	6.2E-09	A	A	97,3	PP2542	4.6E-09	B	B	393,8
PP2497	1.5E-09	A	A	84,8	PP2543	4.2E-09		B	179,1
PP2498	6.7E-10	A	A	21,9	PP2545	4.3E-09	A	A	279,0
PP2499	2.1E-09	AA	A	115,2	PP2546	4.7E-09	B	B	295,0
PP2500	1.7E-09	A	A	125,4	PP2547	4.4E-09	A	B	1063,5
PP2501	1.8E-09	AA	A	180,0	PP2548	7.8E-09	A	B	1046,6
PP2502	6.5E-11	A	A	7,9	PP2549	6.0E-09	A	B	506,3
PP2504	1.6E-10	A	B	12,9	PP2550	2.9E-10	A	B	38,5

PP2551	4.0E-10	A	B	36,4	PP2600	1.7E-10	A	A	2,9
PP2552	2.8E-10	A	B	30,5	PP2601	2.0E-10	A	A	8,9
PP2553	3.4E-09	A	B	120,7	PP2602	2.5E-10	A	A	12,8
PP2554	5.6E-09	A	B	271,4	PP2603	4.4E-10	AA	A	25,7
PP2555	4.1E-09	A	B	211,9	PP2604	4.0E-10	AA	A	20,8
PP2556	2.1E-10	A	B	9,4	PP2605	3.4E-10	AA	A	8,7
PP2557	3.0E-10	A	B	14,2	PP2606	8.1E-10	AA	AA	68,7
PP2558	3.2E-10	A	B	14,1	PP2608	1.4E-09	AA	A	53,0
PP2559	9.1E-10	A	A	103,2	PP2610	1.3E-09	AA	A	125,5
PP2560	1.0E-09	AA	A	46,3	PP2612	2.4E-09	AA	A	199,3
PP2561	1.9E-09	AA	A	96,4	PP2614	2.7E-10	A	A	12,1
PP2562	9.1E-10	B	B	46,5	PP2615	2.0E-09	A	A	88,7
PP2563	2.3E-09	A	A	107,5	PP2616	8.0E-10	A	A	66,4
PP2564	7.6E-09	A	A	222,3	PP2618	1.4E-09	A	A	69,5
PP2565	8.2E-09	A	A	206,5	PP2619	1.2E-09	AA	A	131,5
PP2566	5.7E-10	A	B	17,6	PP2622	5.3E-10	A	B	43,8
PP2567	1.9E-09	A	A	101,6	PP2624	1.3E-09	A	A	174,0
PP2568	1.2E-09	A	B	23,4	PP2626	4.1E-10	A	A	33,4
PP2569	2.8E-09	AA	A	184,9	PP2627	2.6E-09	A	A	95,2
PP2570	3.9E-10	A	A	8,9	PP2628	9.0E-10	A	A	67,9
PP2571	1.0E-09	A	A	76,1	PP2630	3.0E-09	A	B	190,3
PP2572	1.2E-09	A	A	82,7	PP2631	5.0E-10	AA	A	56,9
PP2573	1.0E-10	A	A	10,1	PP2633	6.4E-10	AA	A	29,0
PP2574	5.1E-11	A	A	4,2	PP2634	6.8E-10	A	A	45,4
PP2575	8.6E-11	A	A	4,1	PP2635	9.7E-10	AA	A	50,2
PP2576	1.4E-10	A	A	5,7	PP2637	1.0E-09	AA	A	61,4
PP2577	1.2E-10	A	A	4,1	PP2638	2.5E-09	AA	A	97,0
PP2578	2.7E-10	AA	A	17,7	PP2639	1.1E-09	AA	A	81,6
PP2579	1.7E-10	A	A	14,5	PP2640	1.4E-09	AA	A	84,1
PP2580	2.0E-10	AA	A	7,9	PP2641	2.0E-09	AA	A	98,6
PP2581	2.1E-10	AA	A	32,1	PP2642	4.4E-10	AA	A	36,6
PP2583	1.1E-10	A	A	4,1	PP2643	4.9E-10	AA	A	32,7
PP2586	1.7E-10	A	B	14,4	PP2644	8.1E-10	AA	A	75,0
PP2588	2.6E-10	A	A	13,2	PP2645	1.1E-09	AA	A	86,7
PP2589	4.5E-10	AA	A	74,1	PP2646	1.6E-09	AA	A	92,6
PP2590	1.3E-09	AA	A	27,1	PP2648	8.5E-10	A	A	68,5
PP2591	5.6E-10	AA	A	9,1	PP2649	4.0E-10	AA	A	61,0
PP2592	1.3E-10	A	A	7,9	PP2650	9.8E-10	AA	A	42,2
PP2593	1.5E-10	A	A	11,5	PP2651	1.9E-09	AA	A	147,1
PP2594	1.0E-10	A	A	6,0	PP2652	1.5E-09	AA	A	82,7
PP2595	1.7E-10	A	B	12,7	PP2654	1.2E-10	A	A	12,4
PP2596	1.6E-10	A	A	13,7	PP2655	1.0E-10	AA	A	17,0
PP2597	5.1E-10	A	A	20,1	PP2656	3.1E-10	A	B	22,5
PP2598	1.9E-09	A	A	23,0	PP2657	4.4E-10	A	A	29,2

PP2659	1.9E-10	A	A	20,6	PP2706	7.6E-11	A	B	2,3
PP2660	1.8E-10	A	A	14,3	PP2708	7.2E-11	A	A	5,1
PP2661	2.7E-10	AA	A	13,4	PP2710	1.0E-10	B	B	5,3
PP2662	2.9E-10	AA	A	13,1	PP2712	1.1E-10	A	B	6,3
PP2663	2.4E-10		A	11,2	PP2714	2.5E-10	A	A	13,2
PP2664	3.7E-10	A	B	19,8	PP2716	3.4E-10	A	A	13,8
PP2665	5.6E-10	A	A	23,4	PP2718	3.3E-10	A	A	7,6
PP2666	7.2E-10	AA	AA	28,6	PP2720	3.5E-10	A	A	7,7
PP2667	1.8E-09	A	A	30,6	PP2722	4.0E-10	B	B	13,9
PP2668	1.8E-10	A	A	10,3	PP2724	4.3E-10	A	B	20,0
PP2669	2.9E-10	A	A	18,7	PP2726	1.1E-09	AA	A	51,0
PP2670	4.8E-10	AA	A	25,2	PP2728	1.1E-09	AA	A	54,3
PP2671	6.7E-10	A	A	26,3	PP2730	6.5E-11	A	A	5,8
PP2672	1.9E-10	B	B	9,5	PP2732	6.7E-11	A	A	5,3
PP2673	6.9E-10	A	A	50,8	PP2734	1.0E-10	A	B	3,1
PP2674	5.0E-10	A	A	48,6	PP2736	6.1E-11	A	A	7,5
PP2675	4.5E-09	A	A	138,4	PP2738	1.7E-10	AA	A	8,5
PP2676	8.7E-10	A	A	60,8	PP2740	1.7E-10	AA	A	24,2
PP2677	1.3E-09	A	A	70,6	PP2742	2.6E-10	AA	A	14,9
PP2678	5.5E-10	A	B	45,5	PP2744	2.3E-10	A	A	10,7
PP2679	9.9E-11	A	A	17,7	PP2746	2.8E-10	A	A	10,2
PP2681	3.7E-10	A	A	29,1	PP2748	2.0E-10	A	A	7,1
PP2683	8.7E-10	A	A	63,3	PP2749	8.7E-10	AA	A	22,1
PP2684	4.3E-10	A	A	57,9	PP2750	5.4E-10	AA	A	19,0
PP2685	2.1E-09	A	A	133,4	PP2751	8.5E-10	A	A	39,3
PP2686	3.3E-09	A	A	162,1	PP2752	1.2E-09	A	A	70,3
PP2687	7.7E-11	A	A	2,9	PP2753	9.7E-10	A	B	52,0
PP2688	1.3E-10	A	B	6,9	PP2754	1.2E-09	A	A	57,1
PP2689	1.8E-10	A	B	6,2	PP2755	5.6E-10	A	A	35,7
PP2690	3.9E-11	AA	A	3,0	PP2756	6.2E-10	A	A	93,6
PP2691	5.6E-11	AA	A	3,5	PP2757	4.3E-09	A	A	91,1
PP2692	1.4E-10	A	A	7,7	PP2760	4.8E-09	A	B	144,4
PP2693	1.8E-10	A	B	10,4	PP2761	2.8E-09	A	A	68,4
PP2694	1.9E-10	A	B	12,0	PP2762	2.9E-09	A	A	122,3
PP2695	5.4E-11	A	B	3,8	PP2763	8.6E-10	A	A	71,9
PP2696	1.9E-10	A	B	20,5	PP2764	8.5E-10	A	A	55,8
PP2697	4.8E-10	A	A	42,8	PP2765	7.0E-10	A	A	180,4
PP2698	3.8E-10	A	A	30,4	PP2766	5.2E-10	A	A	26,0
PP2699	1.3E-10	A	B	14,2	PP2767	4.9E-10	A	A	62,6
PP2700	2.0E-10	A	B	23,1	PP2768	5.5E-09	A	A	119,6
PP2701	2.4E-10	A	A	21,7	PP2769	2.5E-09	AA	A	133,2
PP2702	1.8E-10	A	B	21,4	PP2770	5.0E-09	A	A	137,2
PP2703	2.6E-10	AA	A	80,5	PP2771	2.2E-09	AA	A	148,4

PP2704	1.5E-10	B	B	10,7	PP2772	4.3E-10	B	B	28,1
PP2773	5.2E-10	B	B	8,6	PP2823	1.3E-10	A	A	7,6
PP2776	8.6E-10	A	A	60,1	PP2824	4.4E-10	A	A	23,4
PP2777	2.4E-09	AA	A	110,9	PP2825	1.2E-10	A	B	7,6
PP2778	6.2E-10	A	A	22,3	PP2826	1.4E-10	A	A	8,6
PP2779	3.4E-09	A	A	111,7	PP2827	3.8E-10	A	B	21,0
PP2780	3.0E-10	A	A	17,8	PP2828	1.1E-10	A	A	5,0
PP2781	1.5E-09	AA	A	64,1	PP2829	9.5E-11	A	A	7,9
PP2782	4.9E-10	A	A	59,1	PP2830	3.7E-10	A	A	28,8
PP2783	1.7E-09	A	A	33,9	PP2831	1.1E-10	A	A	14,1
PP2784	1.3E-10	A	A	7,2	PP2832	1.8E-10	A	A	4,8
PP2785	2.6E-10	AA	A	10,5	PP2833	5.2E-11	A	A	3,8
PP2786	1.4E-10	A	A	9,8	PP2834	2.2E-10	A	A	24,6
PP2787	3.6E-10	AA	A	22,1	PP2835	1.9E-10	A	A	13,0
PP2788	4.5E-10	A	A	24,4	PP2836	6.5E-11	A	A	5,1
PP2789	1.0E-09	AA	A	47,3	PP2837	2.1E-10	AA	A	12,8
PP2790	5.4E-10	A	A	59,4	PP2838	6.6E-11	AA	A	7,9
PP2791	1.9E-09		A	89,8	PP2839	2.5E-10	A	A	27,0
PP2796	1.2E-10	A	A	9,6	PP2840	1.0E-10	A	A	8,3
PP2797	6.0E-10	A	A	52,8	PP2841	8.6E-11	A	A	8,3
PP2798	7.5E-11	A	A	8,5	PP2842	8.0E-11	A	B	7,2
PP2799	1.2E-09	A	A	136,3	PP2843	2.6E-10	A	A	17,7
PP2800	5.6E-11	A	A	7,9	PP2844	1.2E-10	A	A	7,6
PP2801	2.2E-09	A	A	109,7	PP2845	3.0E-10	AA	A	22,7
PP2802	3.4E-11	AA	A	5,5	PP2846	9.1E-11	AA	A	5,1
PP2803	5.9E-09	A	A	119,7	PP2847	8.3E-11	A	A	7,3
PP2804	3.3E-11	A	A	2,2	PP2848	4.7E-10	A	A	28,9
PP2805	3.7E-09	A	A	83,0	PP2849	5.8E-10	A	A	28,2
PP2806	1.2E-10	A	A	11,3	PP2850	1.8E-09	A	A	98,9
PP2807	3.4E-10	AA	A	28,0	PP2852	3.0E-10	B	B	8,7
PP2808	4.3E-10	B	B	13,1	PP2853	7.4E-10	A	A	40,2
PP2809	9.0E-10	A	A	76,6	PP2854	4.1E-10	A	A	12,4
PP2810	4.6E-10	AA	A	38,1	PP2855	1.4E-09	A	A	37,9
PP2811	8.2E-10	A	A	100,2	PP2856	1.1E-09	A	A	33,5
PP2812	5.6E-10	AA	A	41,0	PP2857	2.3E-09	A	A	61,6
PP2813	1.7E-09	AA	A	86,0	PP2858	3.3E-10	A	B	11,8
PP2814	3.7E-10	AA	A	44,4	PP2859	1.2E-10	A	A	6,8
PP2815	3.6E-09	A	A	187,6	PP2860	3.4E-10	A	A	12,9
PP2816	3.9E-10	AA	A	22,8	PP2861	1.1E-10	A	B	6,3
PP2817	2.4E-09	A	A	55,2	PP2862	5.4E-10	A	B	36,3
PP2818	8.8E-10	A	A	77,1	PP2863	1.6E-09	A	A	127,6
PP2819	2.2E-09	A	A	101,5	PP2864	2.0E-09	A	A	124,3
PP2820	9.4E-10	AA	A	62,4	PP2865	5.8E-10	A	A	37,7

PP2821	1.8E-09	A	A	90,4	PP2866	7.3E-10	A	A	39,6
PP2822	2.6E-10	A	A	14,1	PP2867	2.2E-10	A	A	17,1
PP2868	4.2E-10	A	A	41,4	PP2916	1.3E-09	A	A	106,1
PP2869	9.0E-10	A	A	37,6	PP2917	1.4E-09	AA	A	130,2
PP2870	5.8E-10	A	A	11,5	PP2918	1.8E-09	AA	A	126,2
PP2871	1.5E-09	A	A	28,4	PP2920	4.0E-09	AA	A	118,3
PP2872	2.3E-09	A	A	88,3	PP2921	6.9E-09	AA	A	160,1
PP2873	2.5E-08	A	A	128,1	PP2922	1.1E-09	AA	A	55,4
PP2874	2.7E-09	A	A	44,0	PP2923	1.5E-09	A	A	58,6
PP2875	4.7E-09	A	A	120,7	PP2928	4.8E-09	AA	A	167,9
PP2876	1.7E-09	A	A	79,9	PP2929	2.3E-09	AA	A	90,3
PP2877	2.7E-09	A	A	96,0	PP2931	1.9E-09	A	A	65,5
PP2879	3.9E-09	A	A	121,7	PP2932	1.6E-09	A	A	120,9
PP2880	1.2E-08	A	A	126,7	PP2934	2.0E-09	AA	A	107,8
PP2881	1.0E-09	A	A	28,2	PP2935	1.5E-09	A	A	50,5
PP2883	5.1E-09	A	A	76,2	PP2936	2.7E-09	AA	A	187,3
PP2884	2.7E-09	A	A	35,9	PP2937	1.1E-09	A	A	137,0
PP2885	2.1E-09	A	A	80,6	PP2938	1.1E-09	AA	A	104,0
PP2886	7.2E-09	A	A	111,8	PP2941	2.5E-09	AA	A	104,1
PP2888	3.9E-10	AA	A	14,2	PP2946	5.2E-11	A	A	5,3
PP2889	2.9E-10	A	A	20,9	PP2947	1.2E-10	B	B	3,5
PP2890	4.2E-10	AA	A	10,3	PP2948	5.5E-11	A	A	3,3
PP2891	3.3E-10	A	B	17,2	PP2949	5.9E-11	A	A	3,5
PP2892	2.8E-10	A	A	8,0	PP2950	7.6E-10	A	A	24,2
PP2893	2.0E-09	A	A	72,0	PP2951	1.0E-09	A	A	37,0
PP2894	3.1E-10	AA	A	9,6	PP2952	7.9E-10	AA	A	45,0
PP2895	3.2E-09	A	A	59,0	PP2953	6.2E-10	AA	A	33,4
PP2896	2.8E-09	A	A	79,3	PP2954	3.7E-10	A	A	16,5
PP2897	5.6E-10	A	B	10,5	PP2955	1.4E-10	A	A	7,7
PP2898	4.8E-09	A	A	98,1	PP2956	1.1E-09	AA	A	27,8
PP2899	8.5E-10	A	B	18,8	PP2957	2.3E-10	AA	A	4,6
PP2900	4.4E-10	AA	A	14,5	PP2958	3.8E-10	AA	A	19,5
PP2901	3.1E-09	A	A	86,5	PP2959	2.7E-10	AA	A	14,6
PP2902	7.1E-10	AA	A	56,3	PP2960	3.2E-10	A	A	8,9
PP2904	3.8E-09	AA	A	82,4	PP2961	3.6E-10	AA	A	13,9
PP2905	2.4E-10	AA	A	35,2	PP2962	1.2E-09	AA	A	39,2
PP2906	5.5E-09	A	A	99,3	PP2963	3.9E-10	AA	A	13,4
PP2907	2.3E-10	AA	A	46,3	PP2964	8.5E-10	AA	A	50,1
PP2908	1.5E-09	AA	A	20,2	PP2965	4.7E-10	AA	A	27,1
PP2909	1.0E-09	B	B	61,3	PP2966	5.7E-10	A	A	29,3
PP2910	3.0E-09	AA	A	39,8	PP2967	4.1E-10	AA	A	17,0
PP2911	5.2E-10	A	B	64,8	PP2968	5.5E-10	AA	A	29,5
PP2912	8.7E-09	AA	A	86,0	PP2969	7.3E-11	AA	A	2,7

PP2913	1.7E-10	A	A	10,3	PP2970	4.6E-10	A	A	23,0
PP2914	1.4E-08	AA	A	310,6	PP2971	1.9E-10	A	A	5,1
PP2915	1.2E-09	A	A	128,8	PP2972	1.4E-09	AA	A	81,6
PP2973	1.8E-10	A	A	7,9	PP3018	3.2E-10	A	B	19,1
PP2974	1.3E-09	A	A	38,6	PP3019	2.0E-09	AA	A	42,6
PP2975	9.6E-10	A	A	16,7	PP3021	1.1E-09	AA	A	76,7
PP2976	1.8E-10	A	B	8,7	PP3022	5.9E-10	AA	A	51,4
PP2977	3.0E-10	A	A	8,1	PP3026	6.6E-10	A	A	53,6
PP2978	1.1E-10	A	A	5,9	PP3030	3.1E-10	AA	A	22,4
PP2979	2.8E-10	A	B	5,0	PP3031	1.9E-09	AA	A	94,2
PP2980	2.3E-10	A	B	11,7	PP3032	1.0E-10	AA	A	2,1
PP2981	3.1E-10	AA	A	20,3	PP3033	1.8E-10	A	B	4,7
PP2982	1.6E-10	A	A	11,9	PP3034	1.1E-10	A	B	5,3
PP2983	5.0E-10	AA	A	18,7	PP3035	9.2E-11	AA	A	4,2
PP2984	2.0E-10	A	B	9,6	PP3036	1.7E-10	A	B	8,0
PP2985	1.4E-09	AA	A	46,5	PP3037	1.1E-10	A	B	3,4
PP2986	3.4E-10	AA	A	25,1	PP3038	1.5E-10	A	A	3,1
PP2987	6.6E-10	AA	A	31,7	PP3039	1.3E-09	AA	A	18,0
PP2988	2.9E-10	B	B	8,1	PP3040	2.9E-10	AA	A	10,0
PP2989	8.7E-11	AA	A	6,5	PP3044	5.2E-11	AA	A	7,1
PP2990	2.6E-10	A	A	8,9	PP3045	1.3E-10	AA	A	15,9
PP2991	1.5E-10	A	A	4,1	PP3046	3.9E-10	AA	A	16,7
PP2992	1.9E-10	AA	A	7,5	PP3047	1.8E-10	AA	A	6,1
PP2993	4.3E-10	A	A	14,1	PP3048	1.1E-10	A	A	11,1
PP2994	2.1E-10	AA	A	15,8	PP3049	2.0E-10	AA	A	12,6
PP2995	3.2E-10	A	A	12,9	PP3050	2.9E-10	AA	A	19,3
PP2996	3.6E-10	AA	A	13,7	PP3051	7.5E-10	AA	A	42,1
PP2997	1.2E-10	A	B	4,1	PP3052	2.6E-10	AA	A	27,6
PP2998	4.3E-10	A	AA	8,3	PP3053	1.6E-10	A	A	27,0
PP2999	1.3E-10	AA	A	11,4	PP3054	2.7E-10	A	A	38,4
PP3000	1.3E-09	AA	A	63,0	PP3055	1.0E-09	AA	A	69,2
PP3001	4.3E-10	A	B	14,2	PP3056	1.4E-09	A	A	150,8
PP3002	2.1E-09	A	A	127,7	PP3057	1.7E-10	A	B	8,5
PP3003	7.2E-10	AA	A	31,2	PP3058	2.1E-10	A	A	21,2
PP3004	4.1E-10	A	A	19,2	PP3059	5.5E-11	A	A	2,1
PP3005	1.5E-10	A	B	8,8	PP3060	4.2E-11	B	B	2,7
PP3006	4.1E-10	A	A	14,1	PP3061	1.3E-10	A	A	4,4
PP3007	1.3E-09	A	A	63,4	PP3062	6.6E-11	A	A	6,3
PP3008	3.8E-10	A	A	16,0	PP3063	5.6E-10	B	B	32,2
PP3009	7.3E-11	A	A	7,7	PP3064	3.7E-10	B	B	26,9
PP3010	4.1E-10	B	B	18,2	PP3065	2.3E-10	A	B	27,3
PP3011	5.8E-10	A	B	31,1	PP3066	4.2E-11	A	B	2,2
PP3012	1.9E-09	A	A	74,8	PP3067	5.3E-11	A	B	1,1

PP3013	5.3E-10	AA	B	29,7
PP3014	3.7E-10	AA	A	20,6
PP3015	2.2E-09	AA	A	102,6
PP3017	1.5E-09	AA	A	46,3
PP3072	4.8E-11	A	B	2,6
PP3073	2.5E-11	A	A	1,9
PP3074	2.5E-11	A	A	2,4
PP3075	7.6E-11	A	A	1,1
PP3076	5.9E-11	AA	A	4,1
PP3077	4.0E-11	A	B	0,8
PP3078	4.8E-11	A	B	2,3
PP3079	5.0E-11	A	B	1,8
PP3080	3.7E-11	A	B	4,3
PP3081	6.8E-11	A	B	1,9
PP3082	5.1E-10	B	B	1,7
PP3083	7.7E-11	A	A	2,5
PP3084	1.2E-10	A	B	3,7
PP3085	1.1E-10	A	B	6,3
PP3086	2.0E-10	B	B	7,9
PP3087	2.2E-10	A	B	6,9
PP3088	3.4E-10	B	B	15,1
PP3089	3.3E-10	B	B	27,0
PP3090	3.3E-11	A	B	1,3
PP3091	3.1E-11	A	B	1,2
PP3092	9.0E-11	A	A	7,4
PP3093	9.7E-11	A	A	3,2
PP3094	8.1E-11	A	B	2,2
PP3095	6.7E-10	A	A	33,7
PP3096	5.4E-10	A	A	35,8

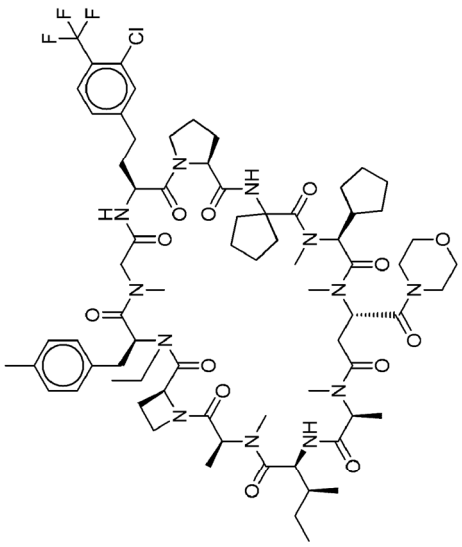
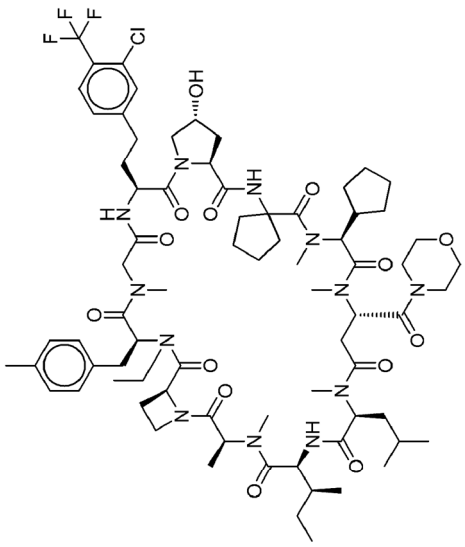
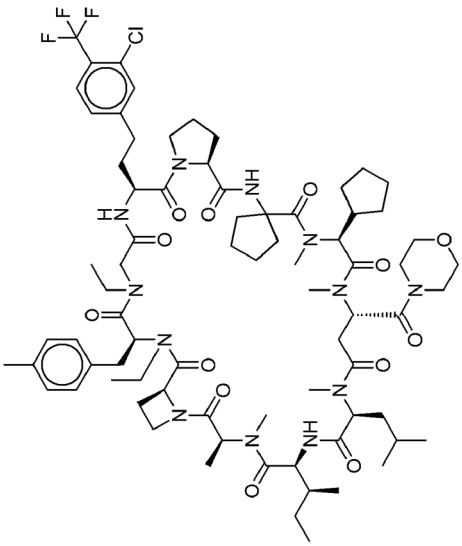
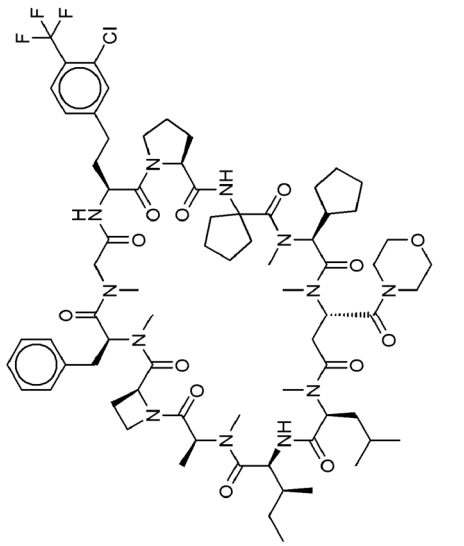
PP3068	5.0E-11	A	B	4,5
PP3069	3.4E-11	A	B	2,1
PP3070	1.7E-10		B	1,4
PP3071	1.2E-10	A	B	6,6
PP3097	3.8E-10	A	A	5,4
PP3098	2.4E-10	A	A	4,7
PP3099	6.1E-10	A	A	13,3
PP3100	2.9E-10	A	B	15,0
PP3101	2.7E-10	A	A	4,9
PP3102	1.8E-10	A	A	6,7
PP3103	2.1E-10		A	21,5
PP3104	9.7E-11	A	A	3,8
PP3105	6.0E-11	AA	A	2,5
PP3106	4.8E-11	A	A	2,9
PP3108	8.7E-07	C	B	9253,9
PP3109	3.0E-06			3415,3
PP3110	4.3E-09	A	A	69,9
PP3111	4.8E-09	A	A	17,8
PP3112	3.1E-09	A	B	32,4
PP3113	1.7E-10	A	A	6,1
PP3114	4.5E-09	AA	A	14,7
PP3115	2.6E-09	A	B	5,7
PP3116	2.7E-10	A	A	7,8
PP3117	1.5E-10	A	A	2,6
PP3118	1.2E-10	A	B	6,7
PP3119	9.0E-11	A	A	3,5
PP3120	5.2E-11	AA	A	1,9
PP3121	4.3E-11	A	A	1,5

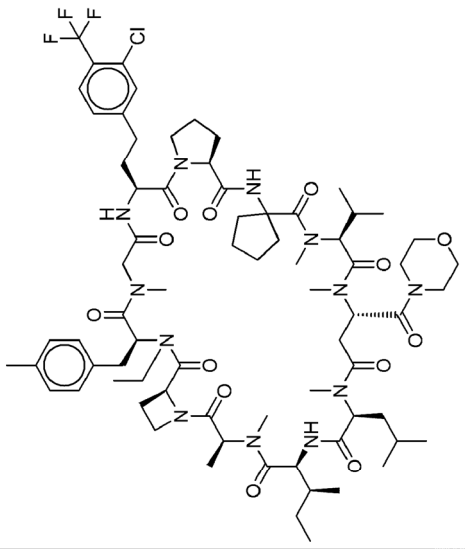
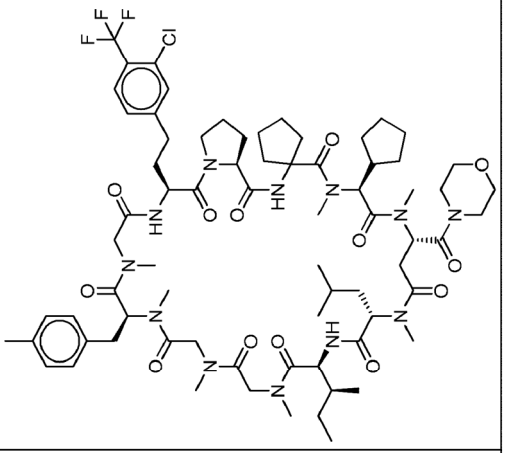
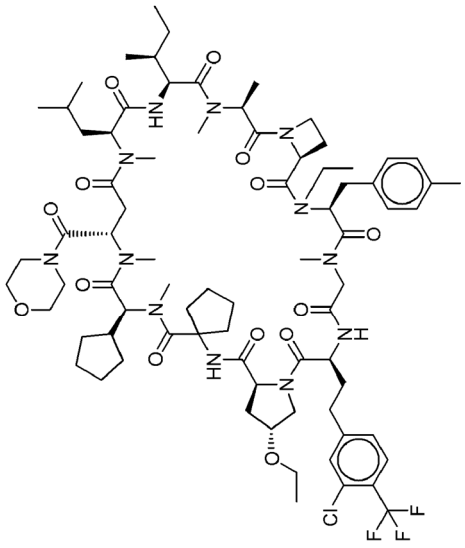
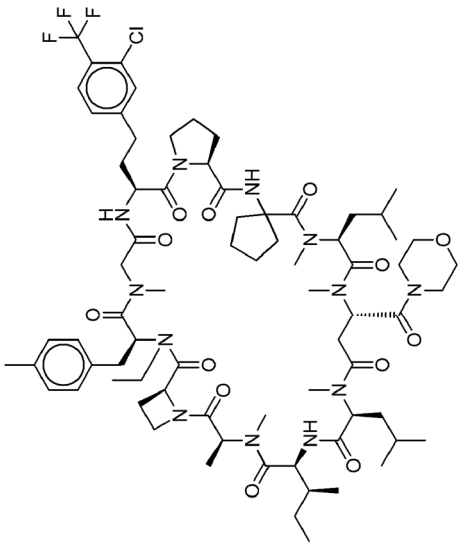
[1167]

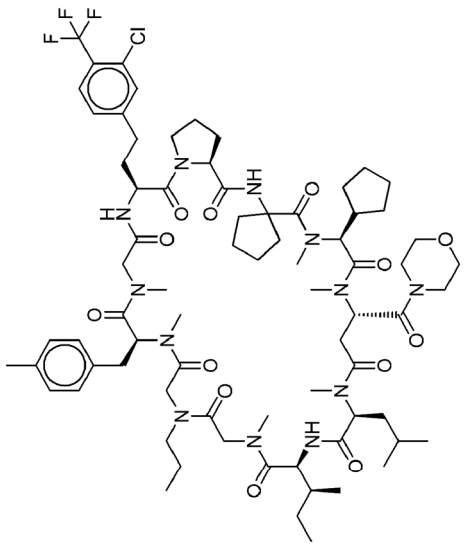
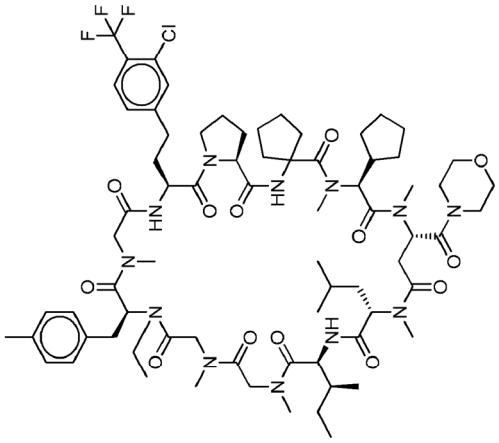
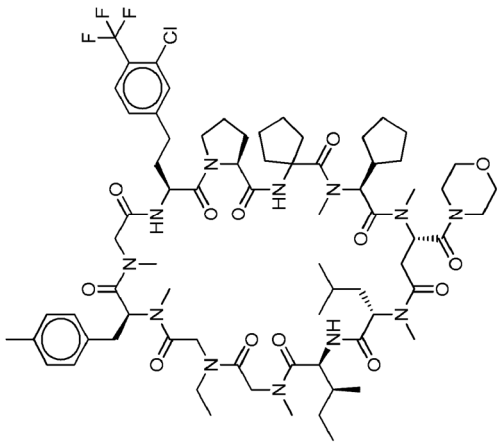
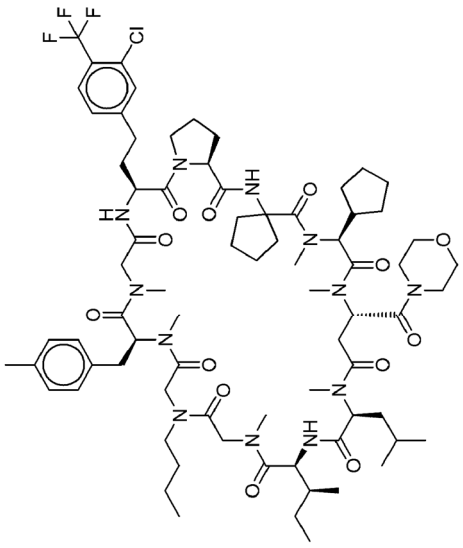
Lista de estructuras de compuestos cíclicos

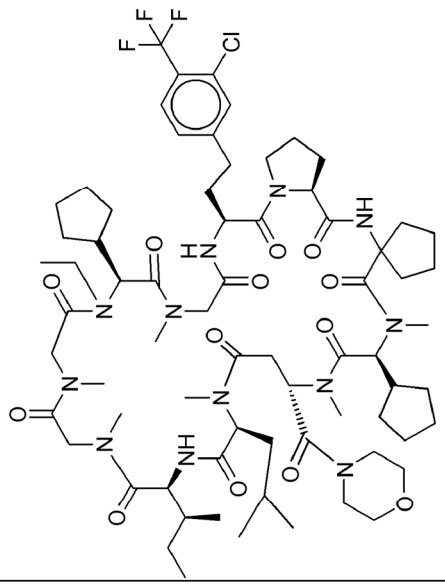
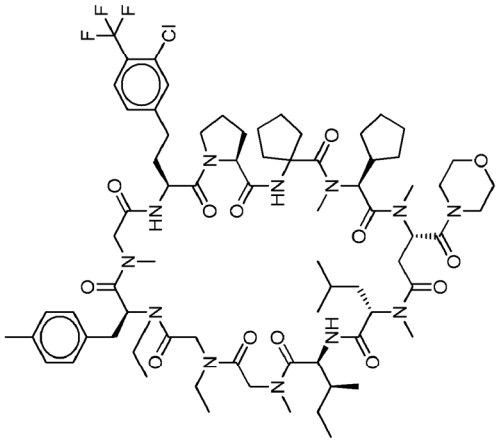
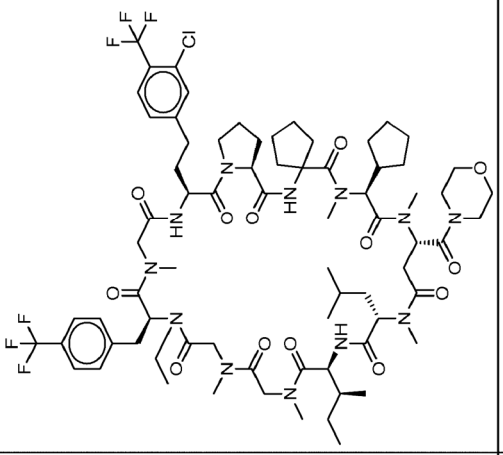
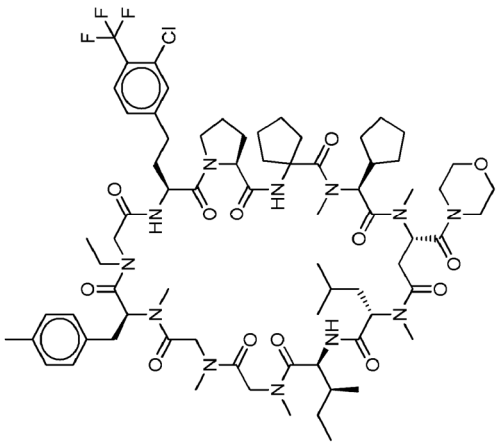
[Tabla 38]

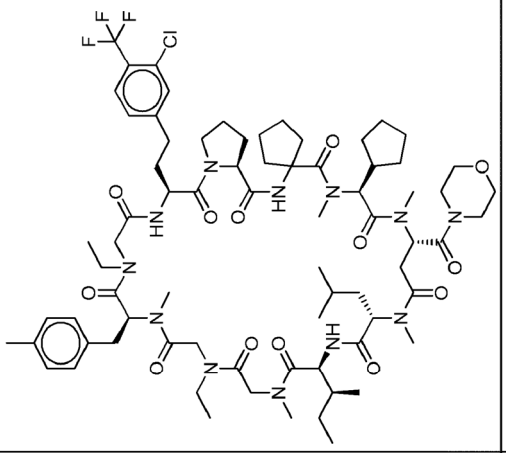
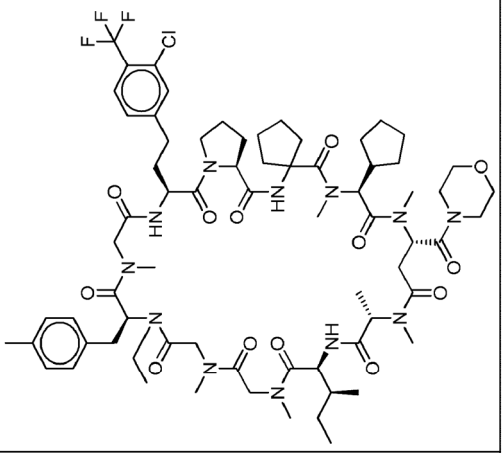
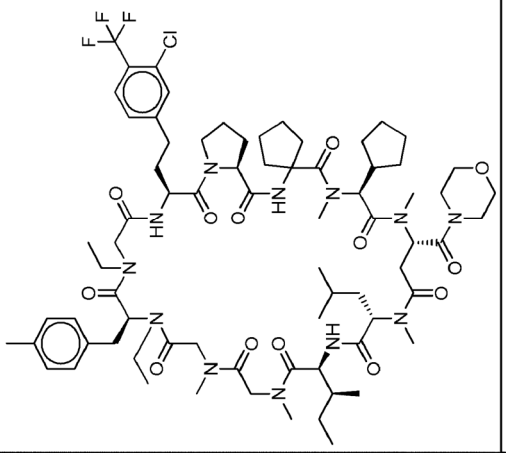
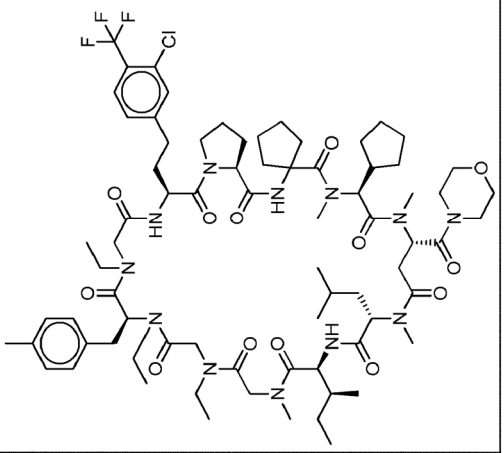
N° de compuesto	Fórmula estructural	N° de compuesto	Fórmula estructural
PP0 001		PP0 002	
PP0 003		PP0 004	

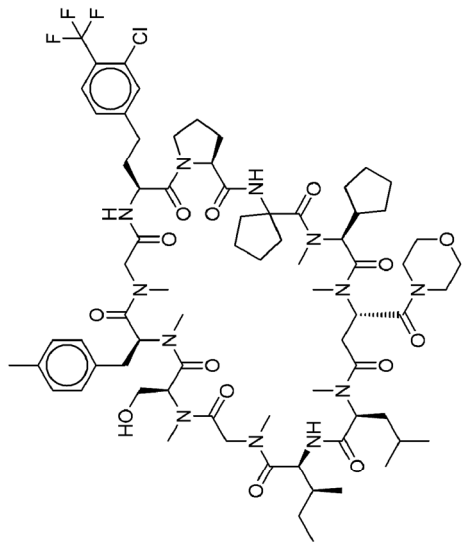
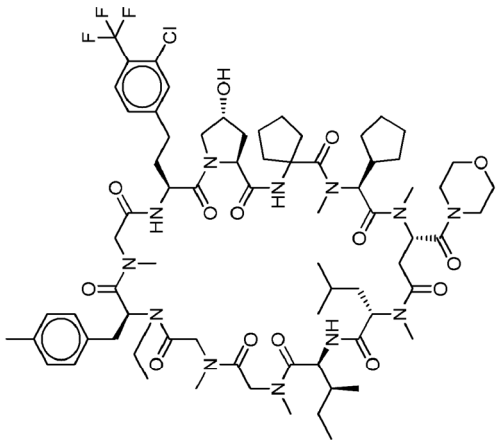
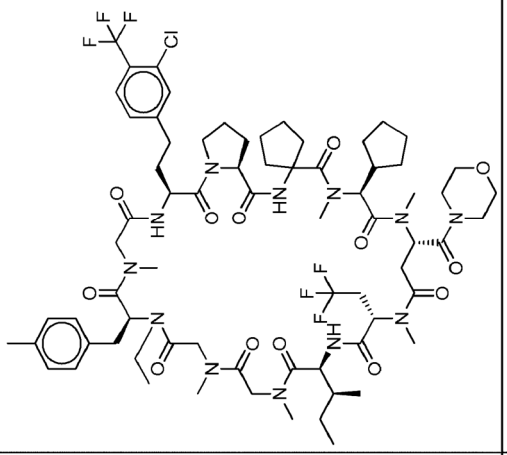
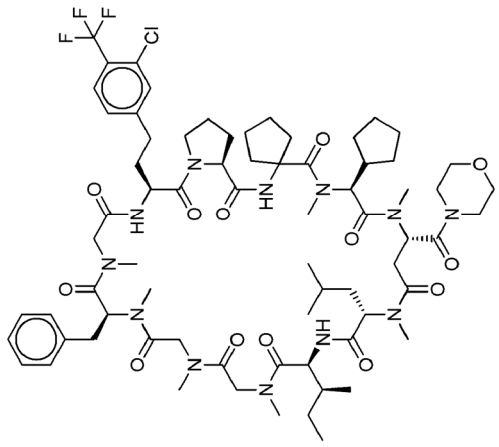
	
PP0 007	PP0 013
	
PP0 006	PP0 011

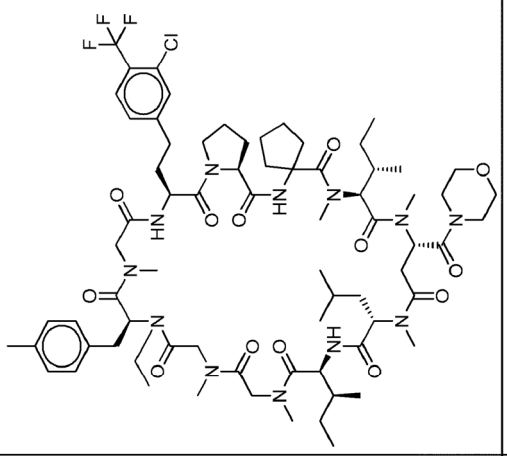
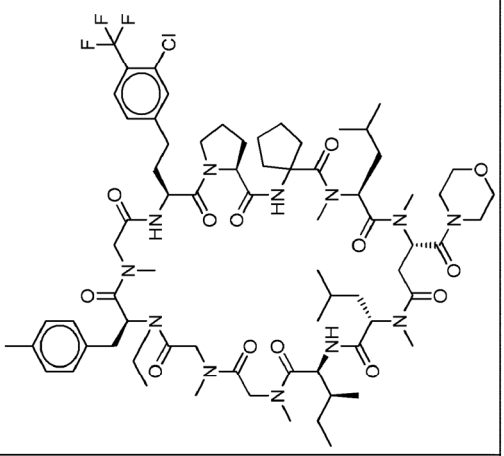
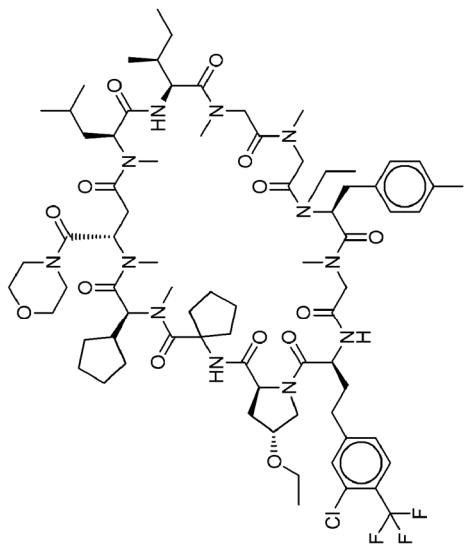
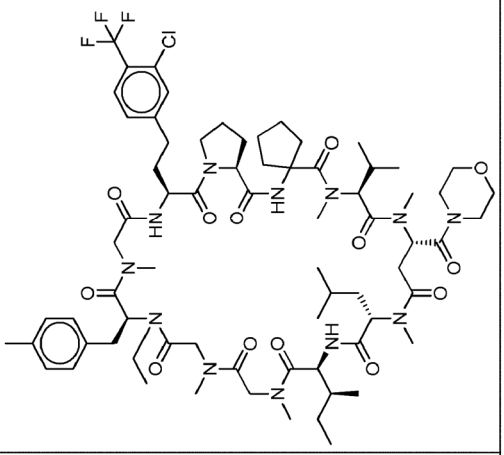
	
PP0 015	PP0 018
	
PP0 014	PP0 016

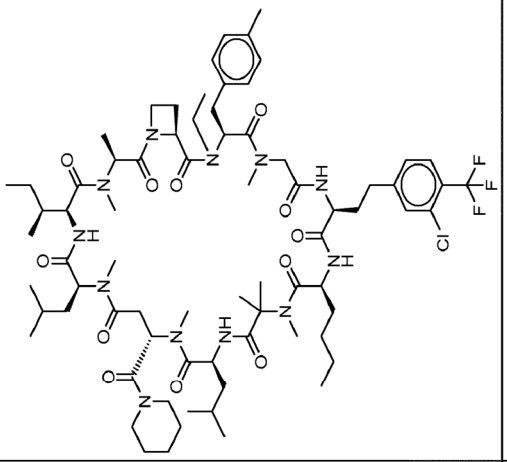
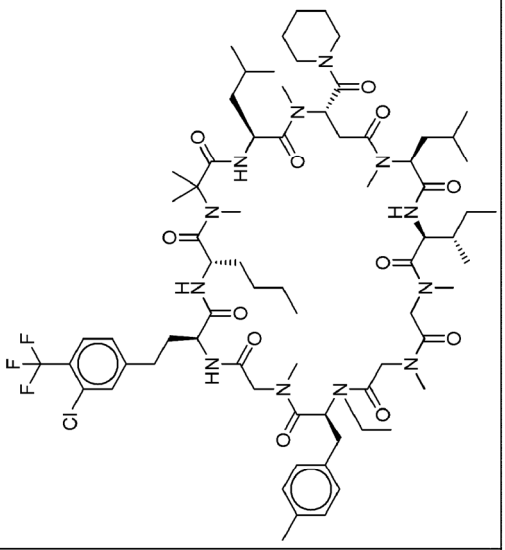
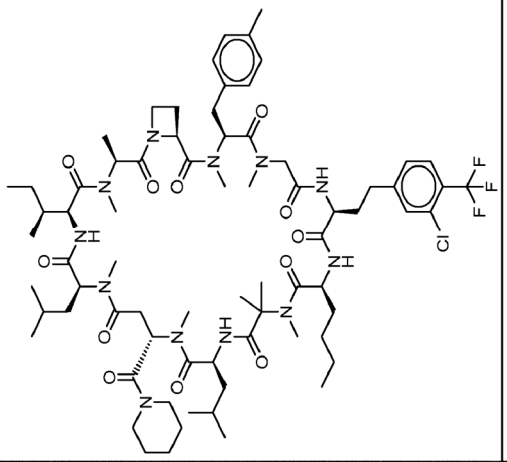
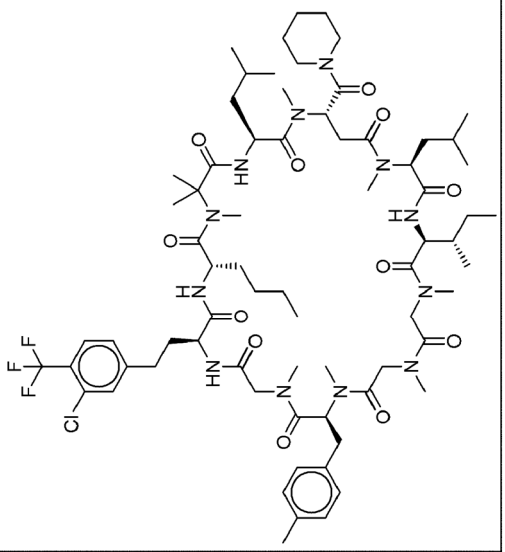
	
PP0 020	PP0 022
	
PP0 019	PP0 021

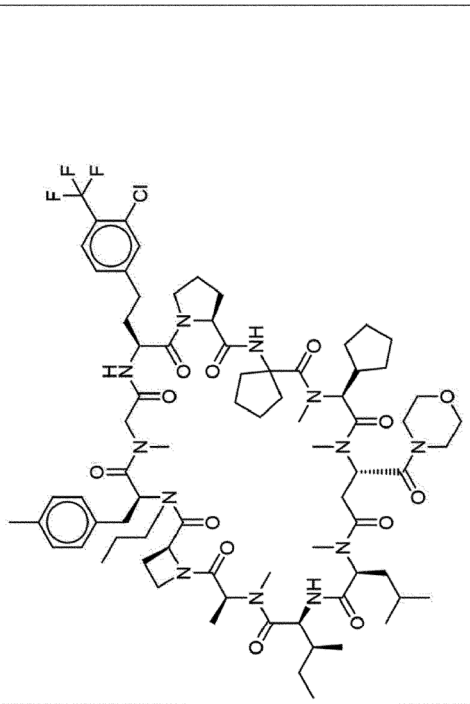
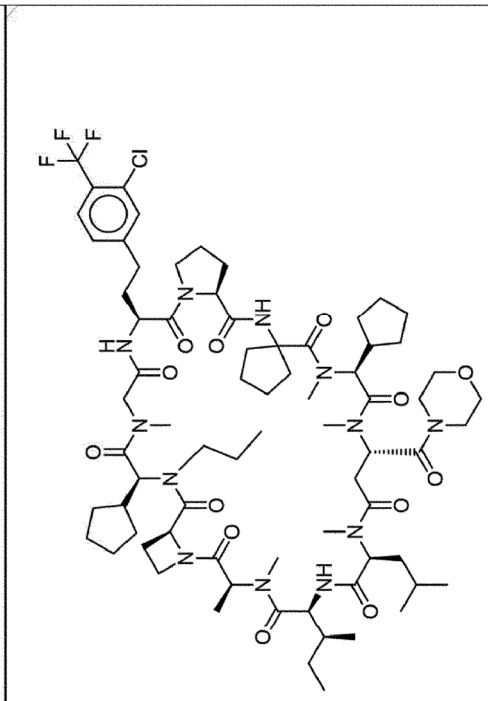
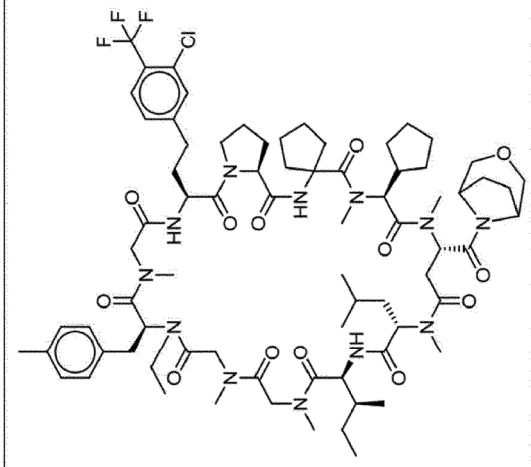
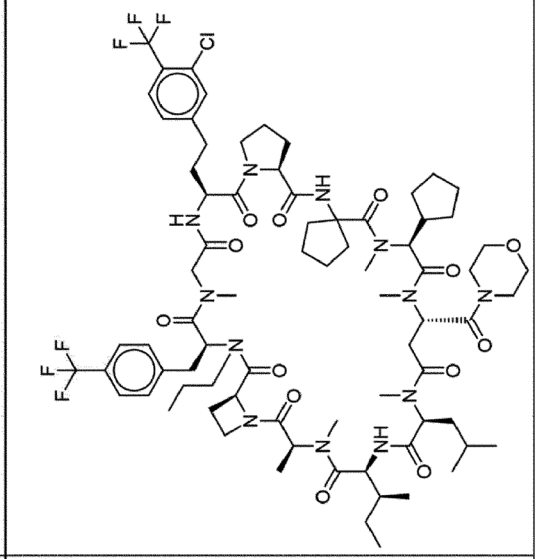
	
PP0 024	PP0 027
	
PP0 023	PP0 025

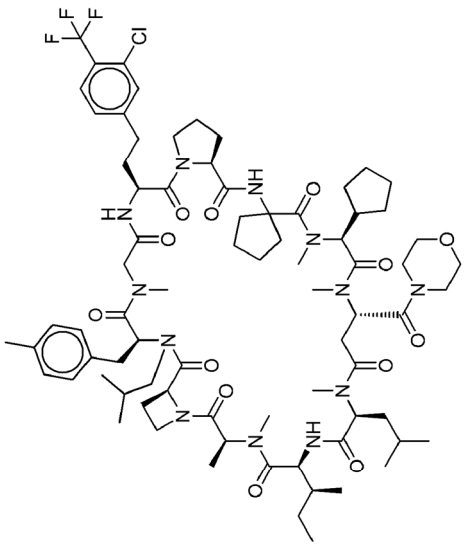
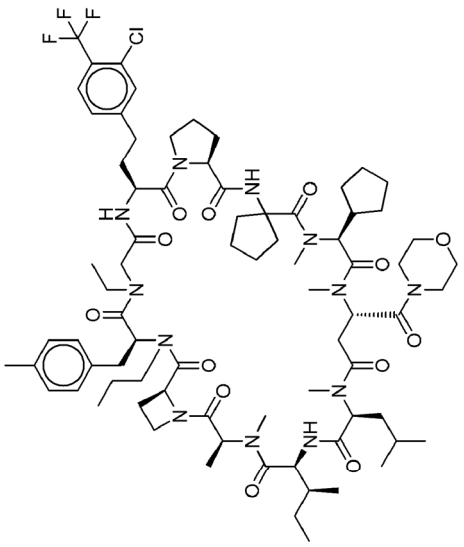
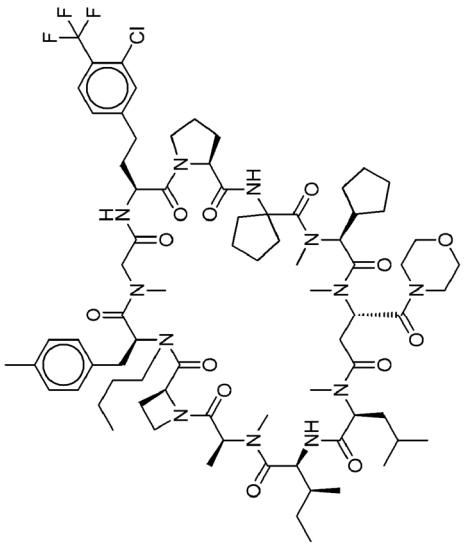
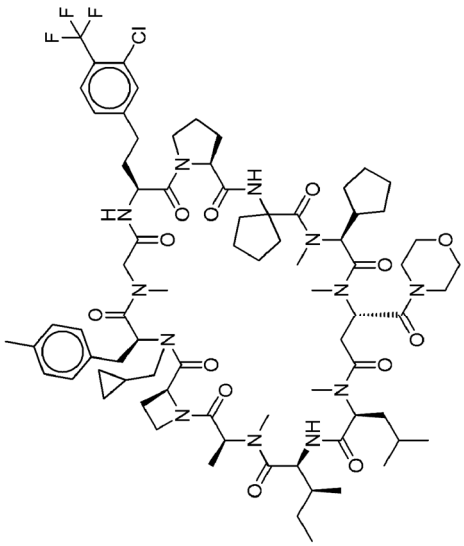
	
PP0 029	PP0 031
	
PP0 028	PP0 030

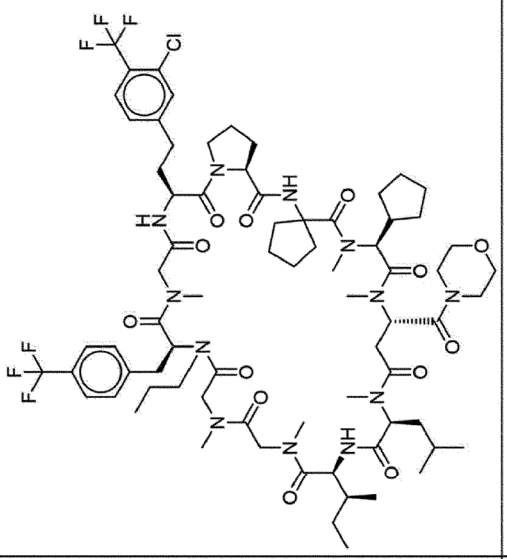
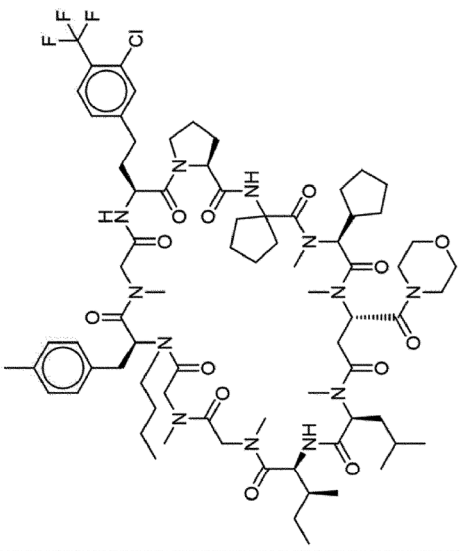
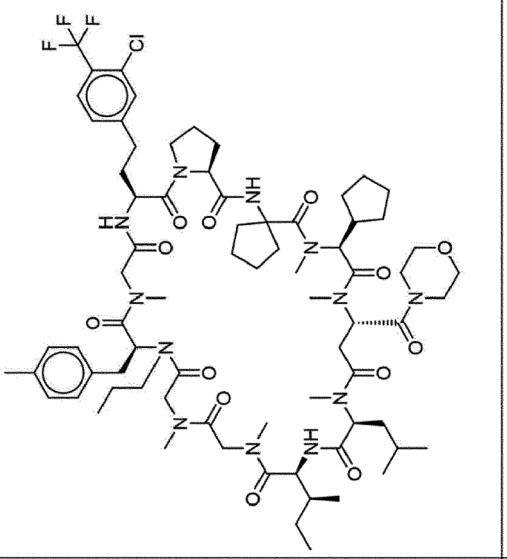
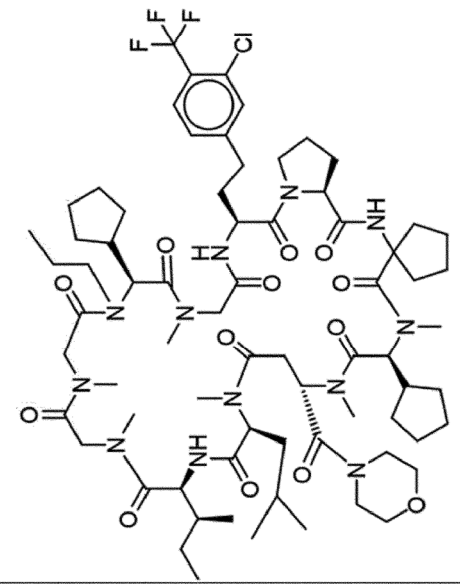
	
PP0 037	PP0 041
	
PP0 032	PP0 039

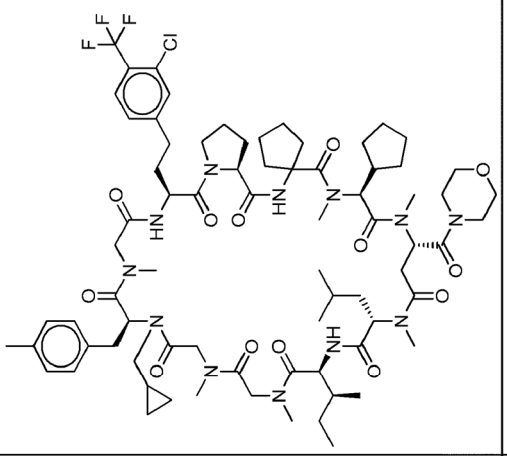
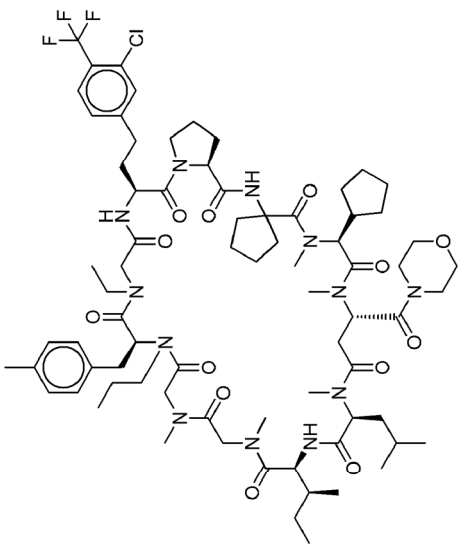
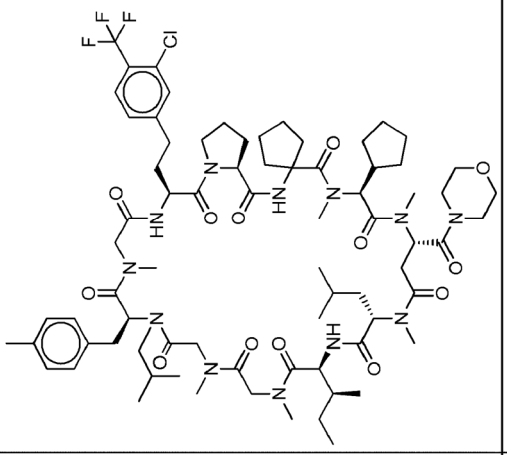
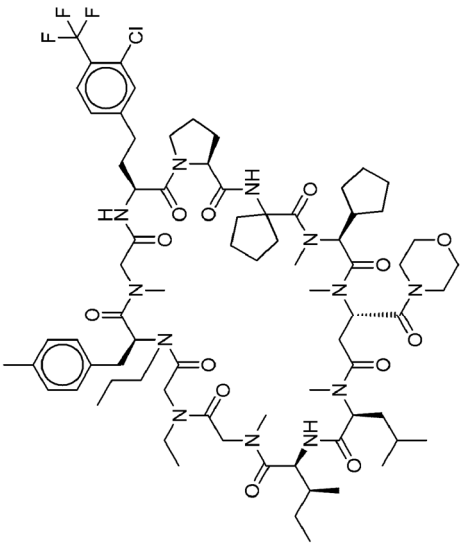
	
PP0 043	PP0 045
	
PP0 042	PP0 044

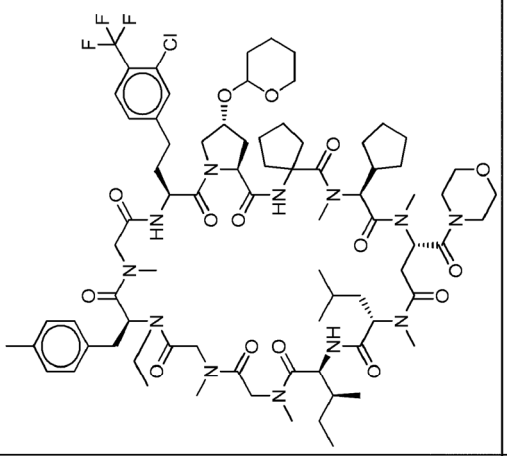
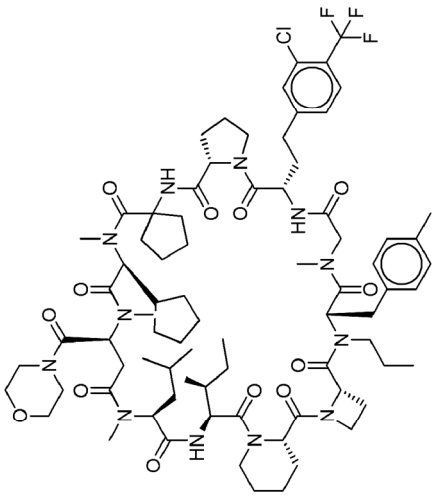
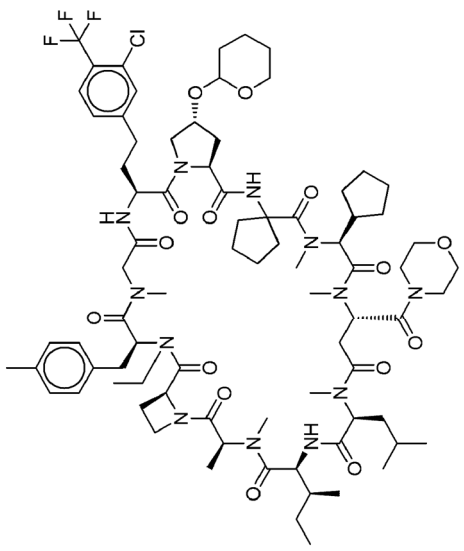
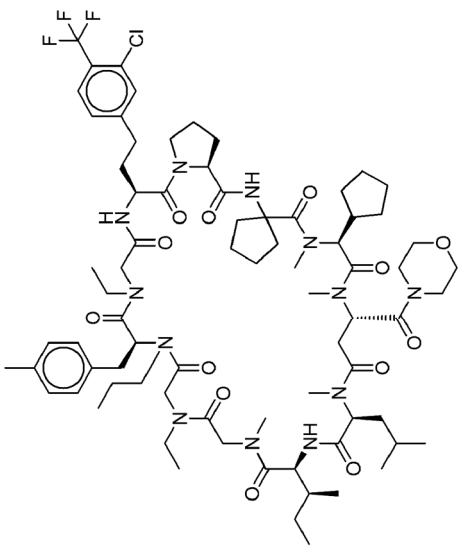
	
PP0 048	PP0 050
	
PP0 047	PP0 049

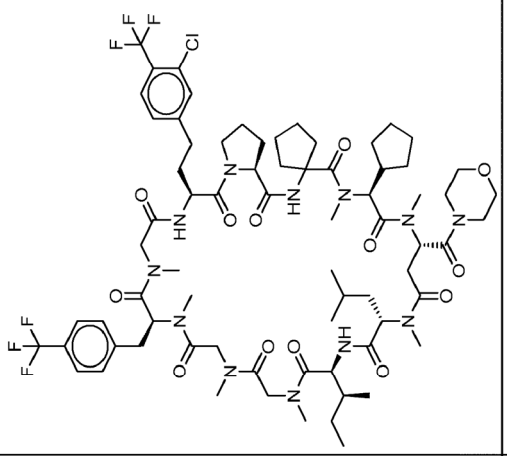
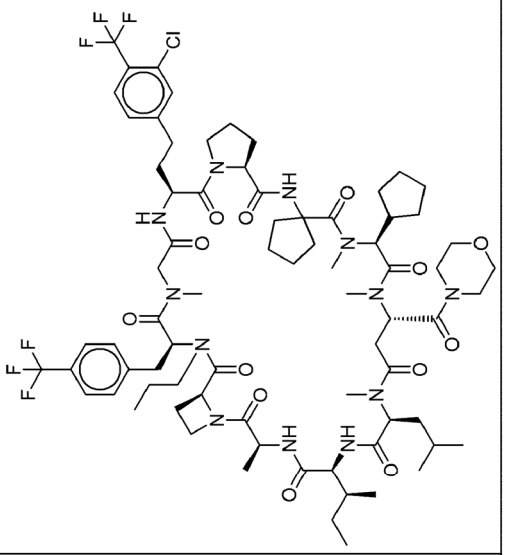
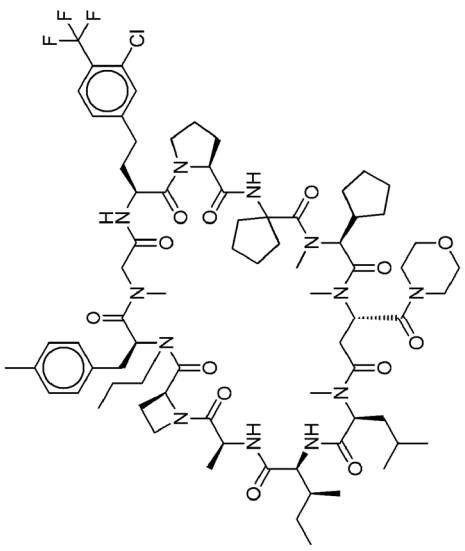
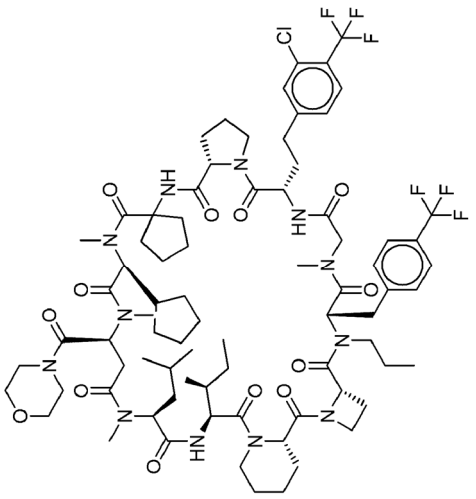
	
PP0 052	PP0 054
	
PP0 051	PP0 053

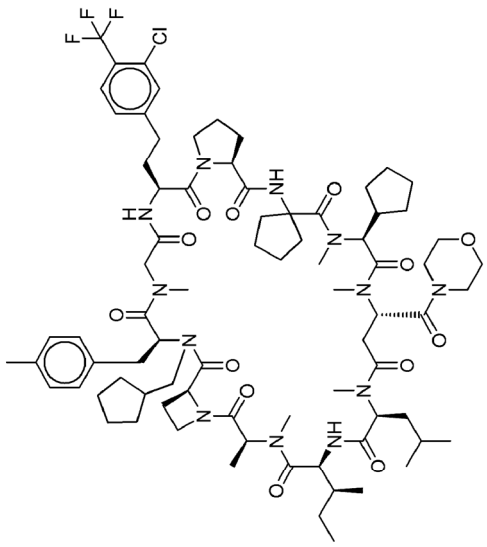
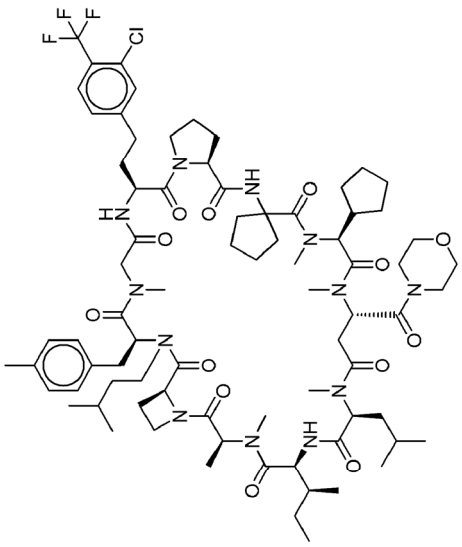
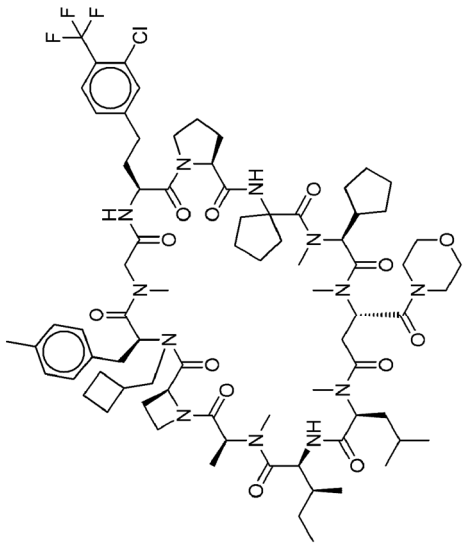
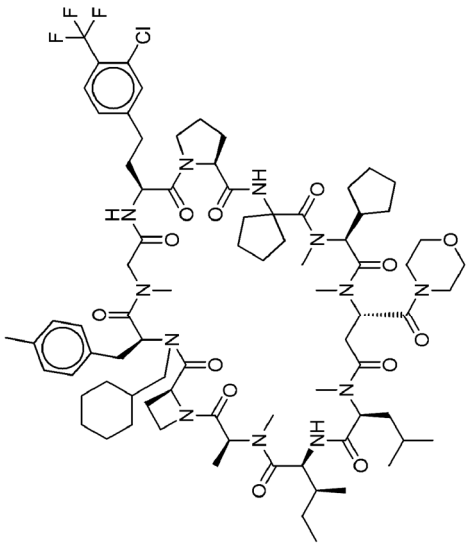
	
PP0 056	PP0 058
	
PP0 055	PP0 057

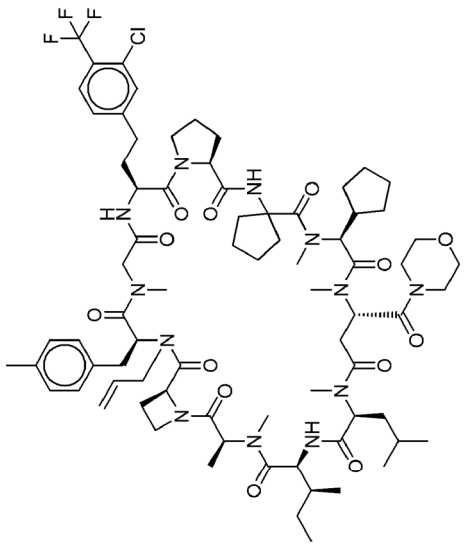
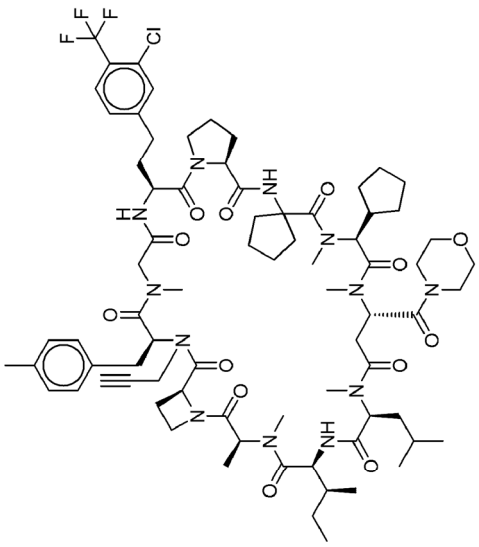
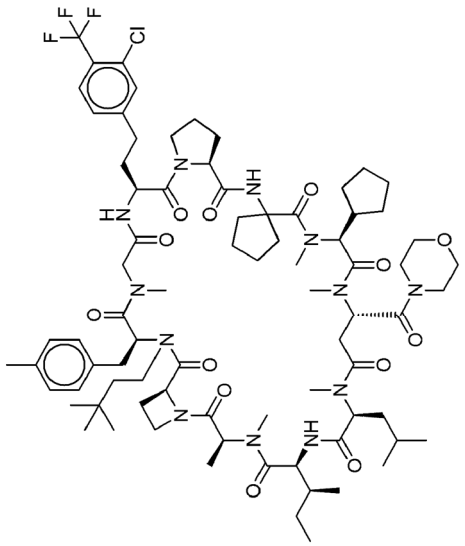
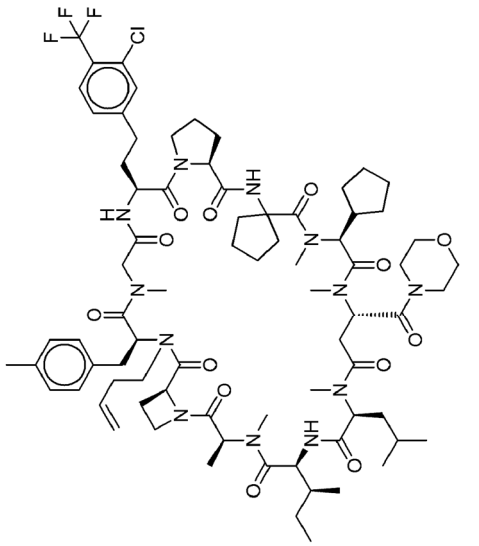
	
PP0 060	PP0 062
	
PP0 059	PP0 061

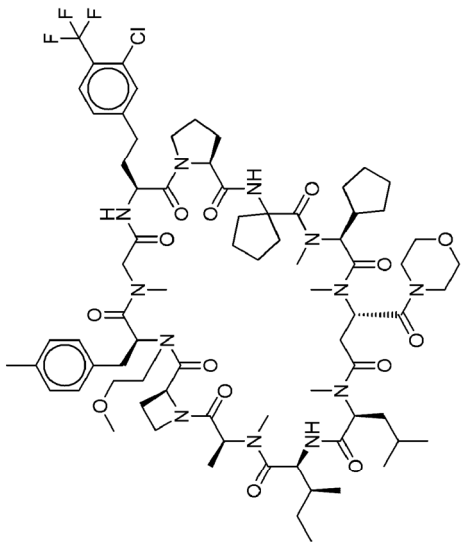
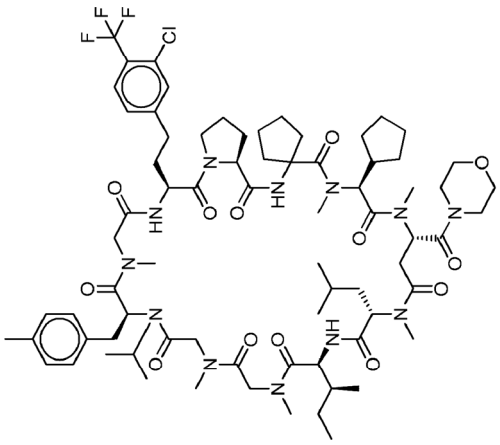
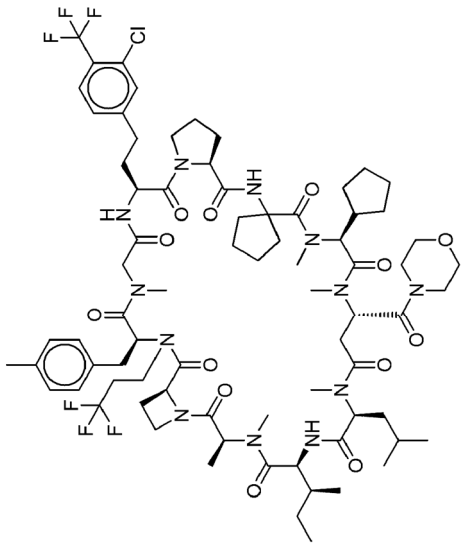
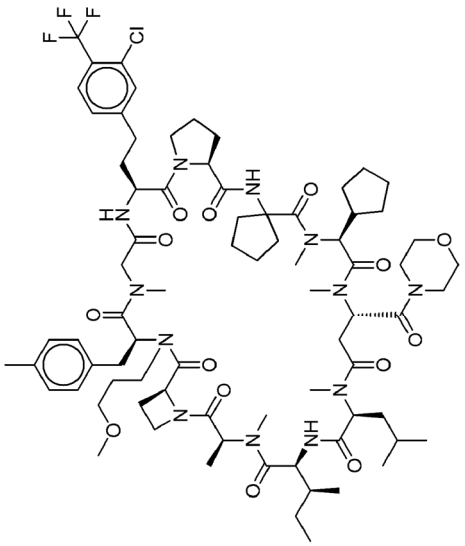
	
PP0 064	PP0 066
	
PP0 063	PP0 065

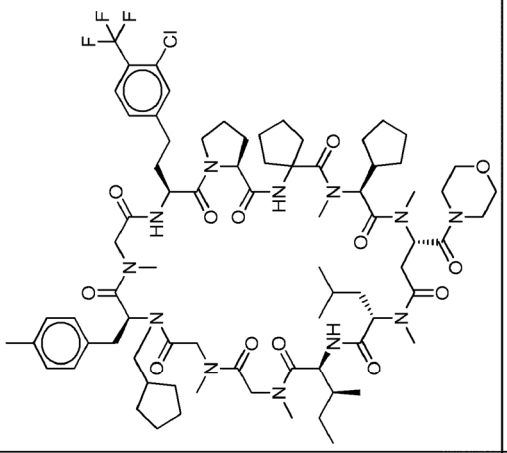
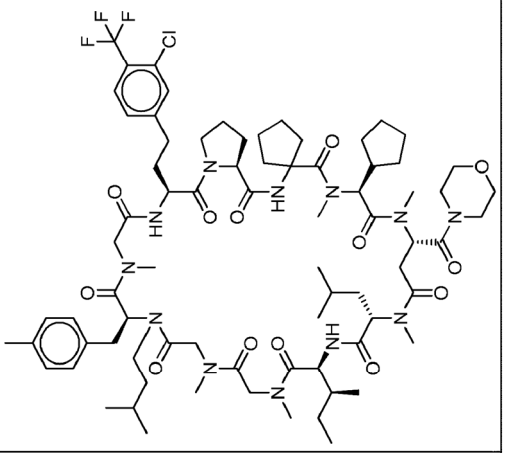
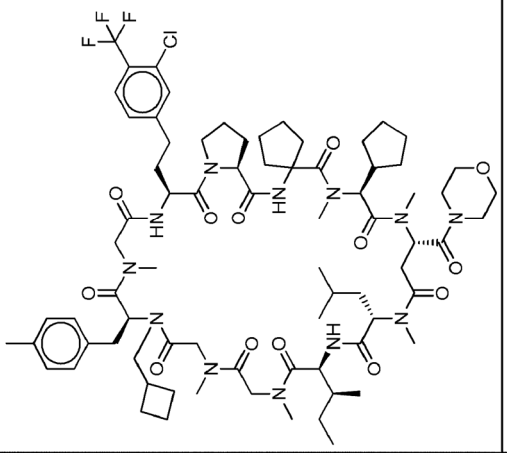
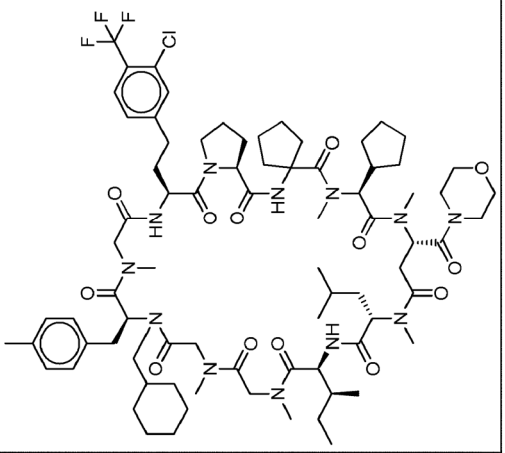
	
PP0 068	PP0 070
	
PP0 067	PP0 069

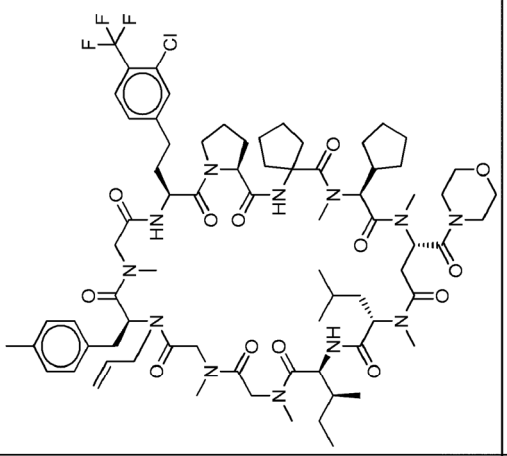
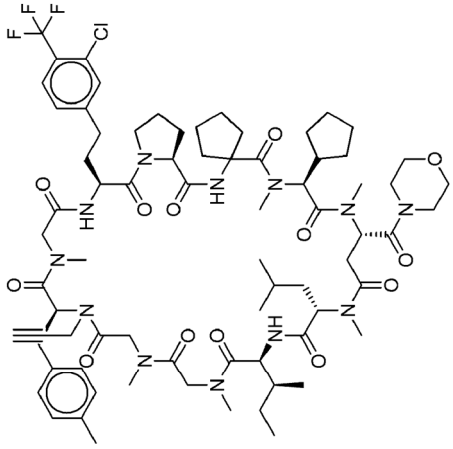
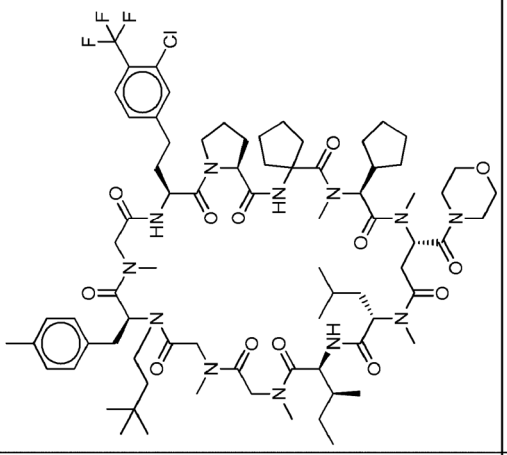
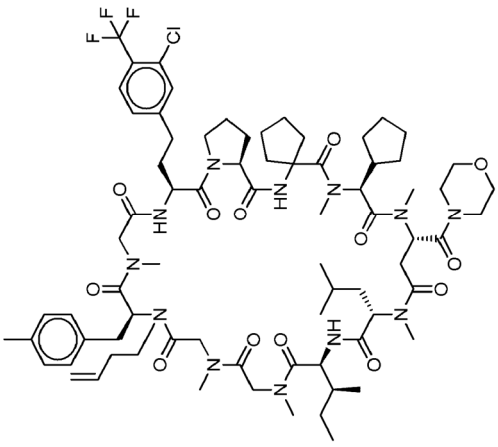
	
PP0 076	PP0 078
	
PP0 071	PP0 077

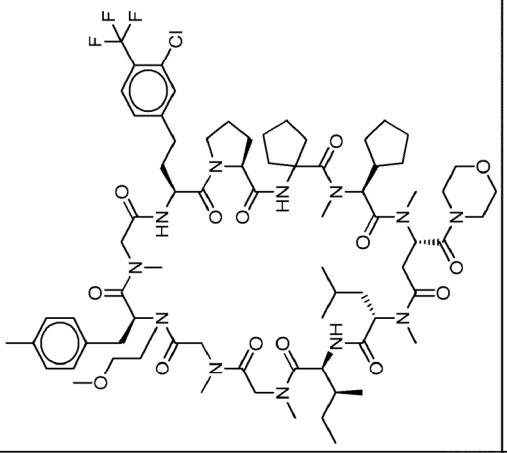
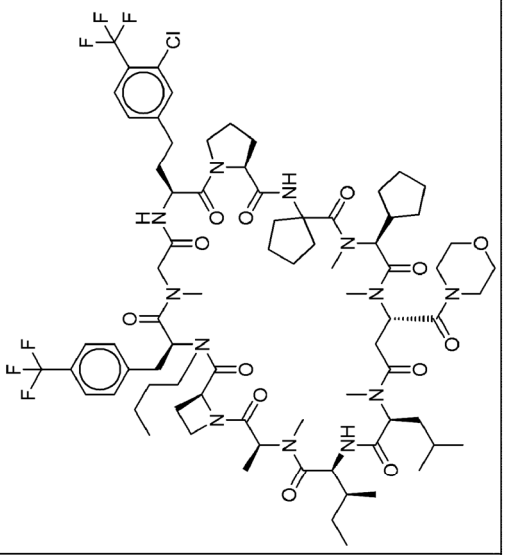
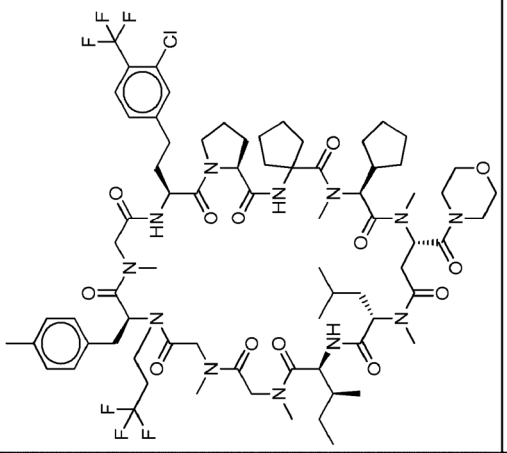
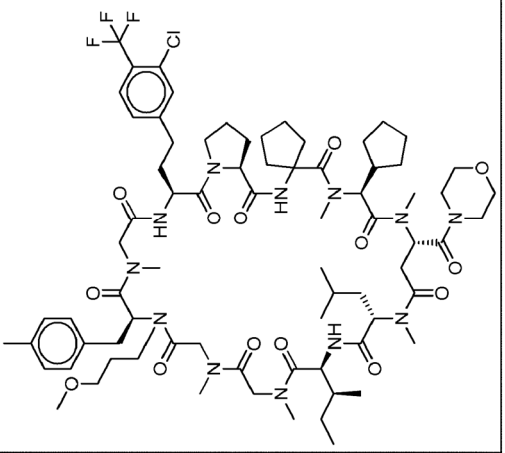
	
PP0 084	PP0 086
	
PP0 083	PP0 085

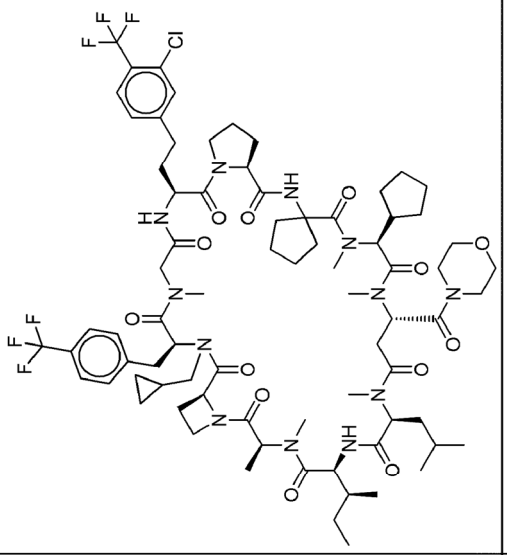
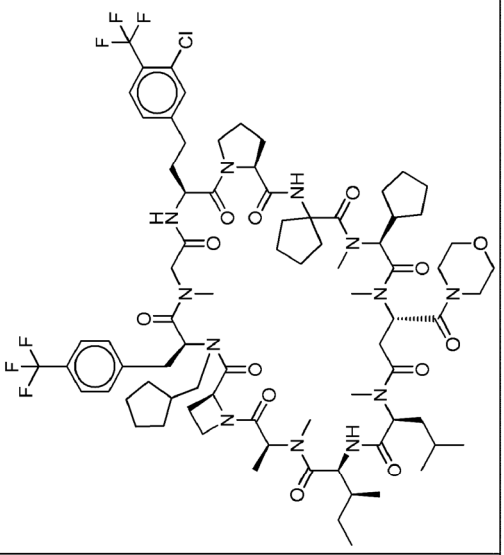
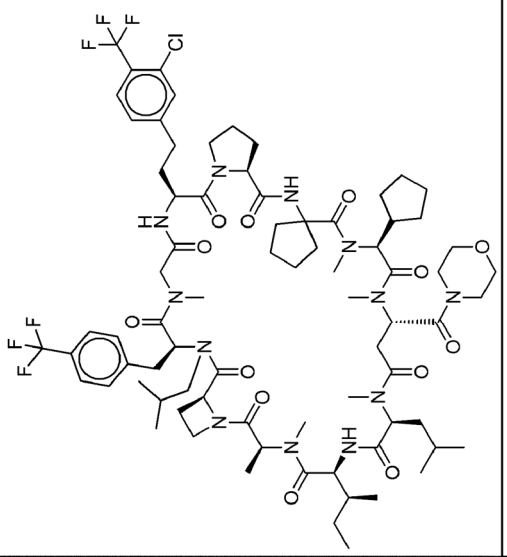
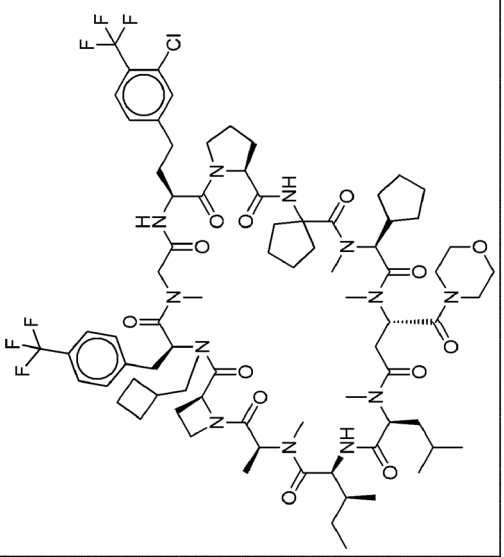
	
PP0 088	PP0 090
	
PP0 087	PP0 089

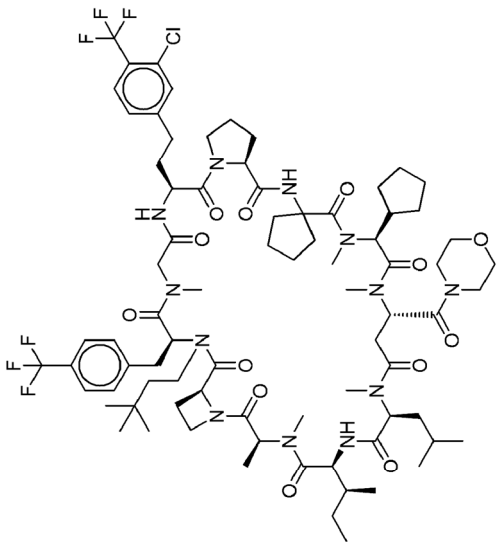
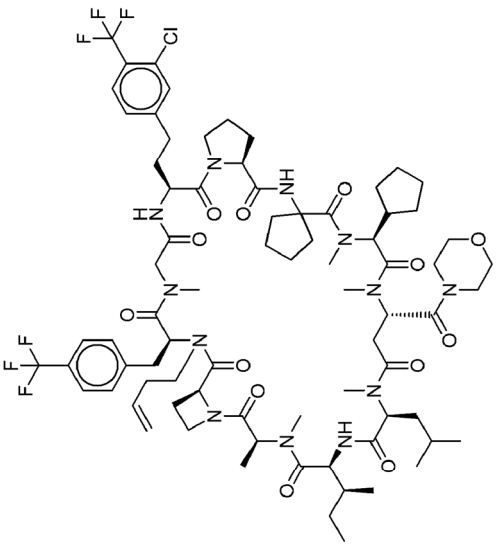
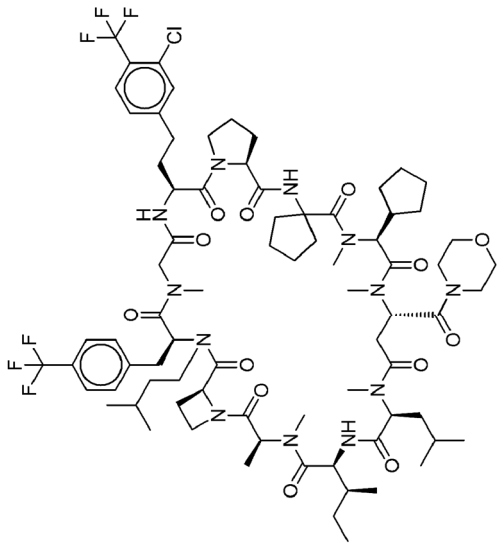
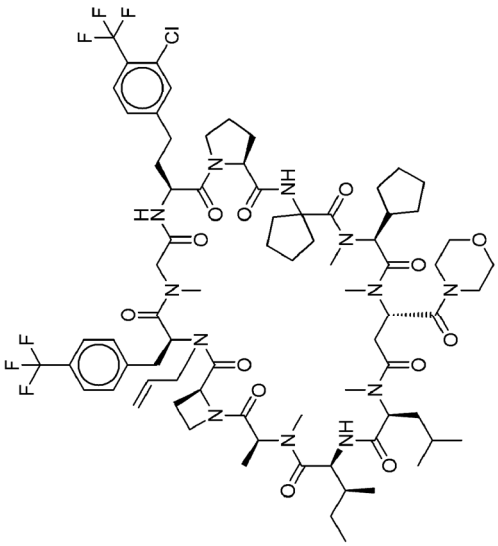
	
PP0 092	PP0 094
	
PP0 091	PP0 093

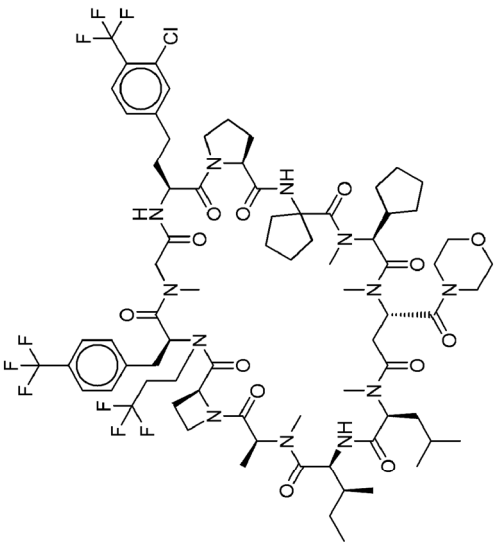
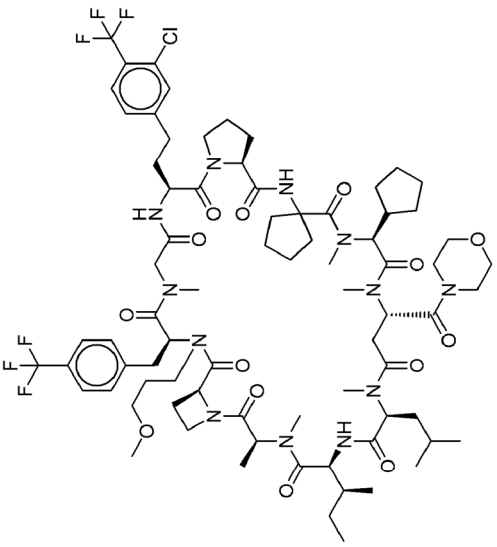
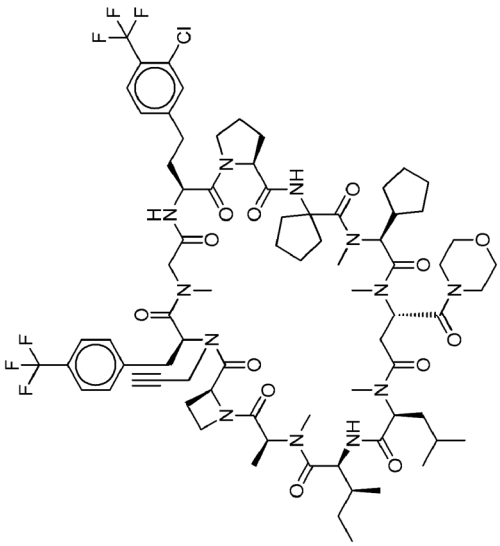
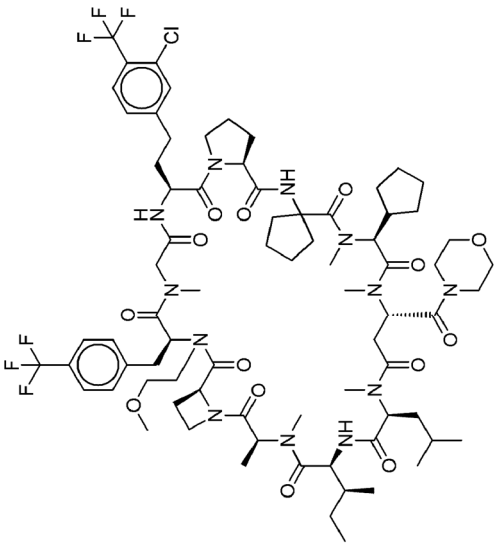
	
PP0 096	PP0 098
	
PP0 095	PP0 097

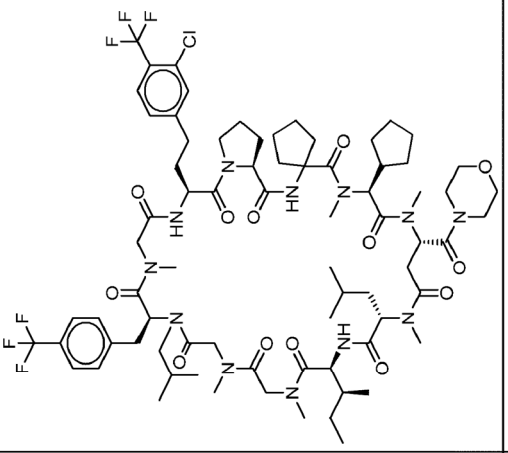
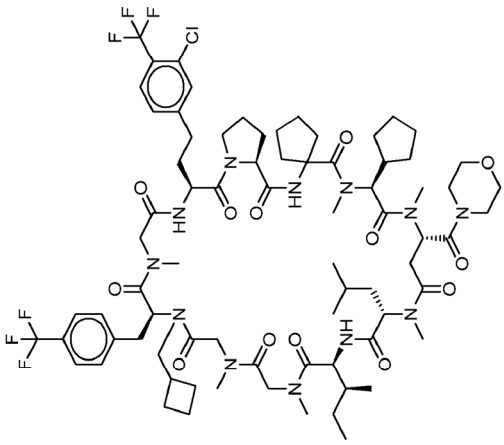
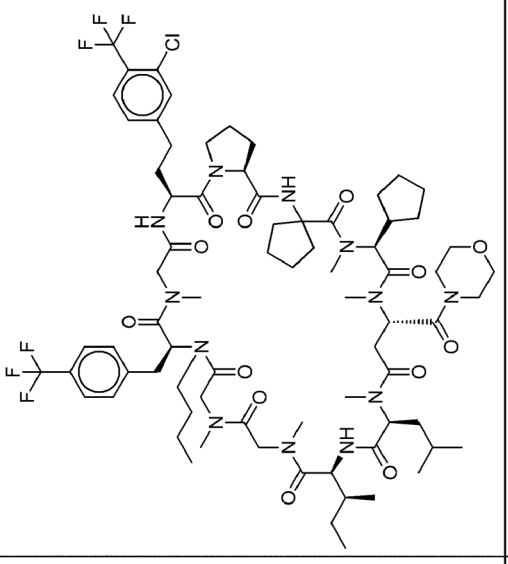
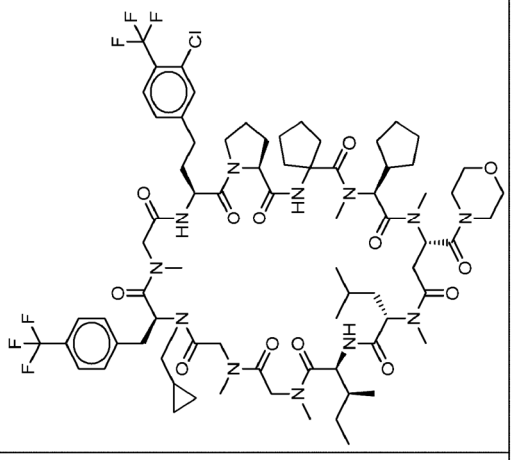
	
PP0 100	PP0 102
	
PP0 099	PP0 101

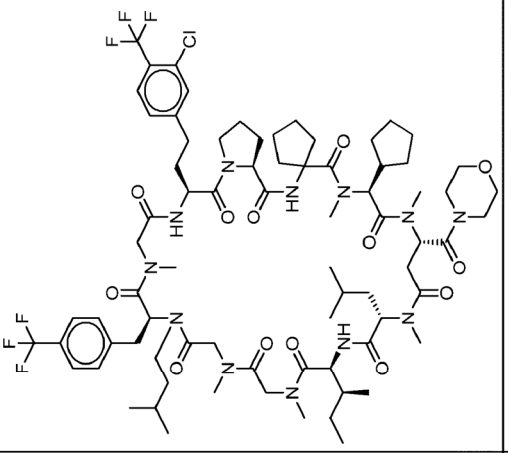
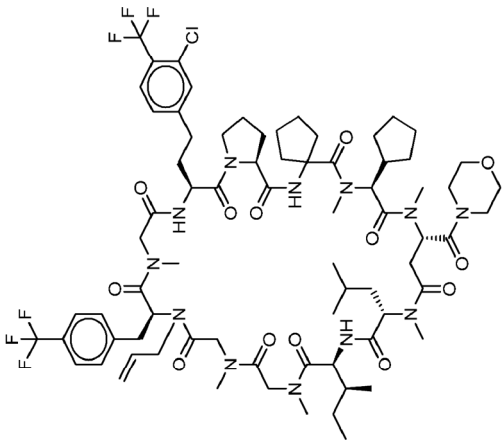
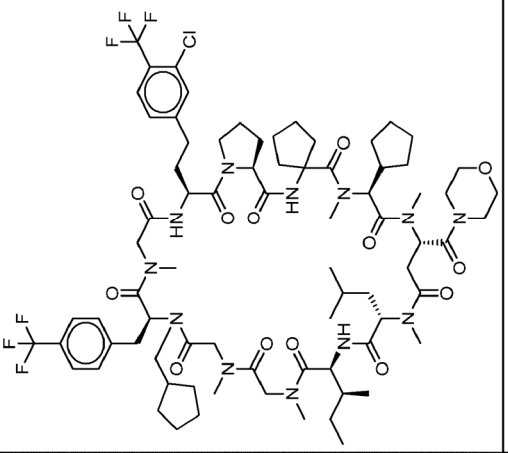
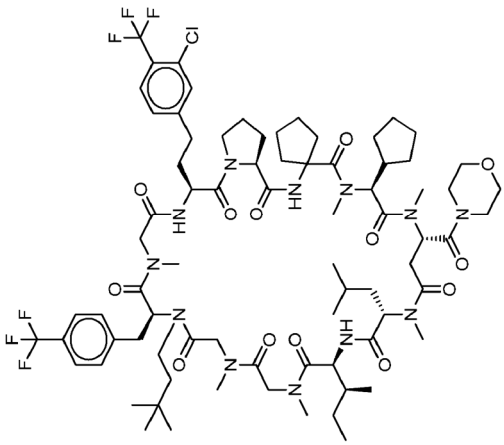
	
PP0 104	PP0 106
	
PP0 103	PP0 105

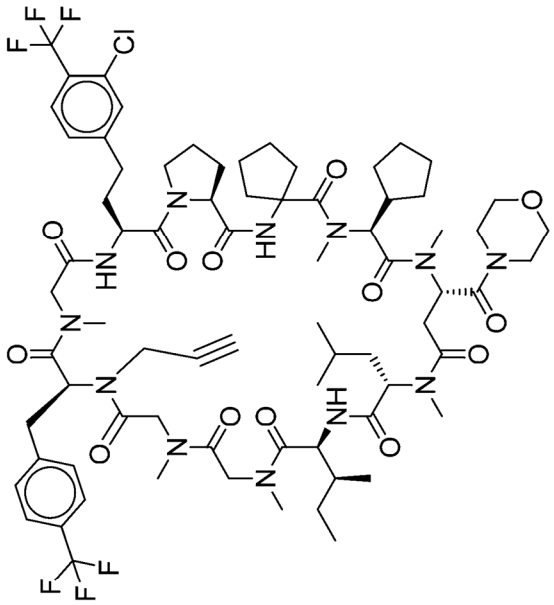
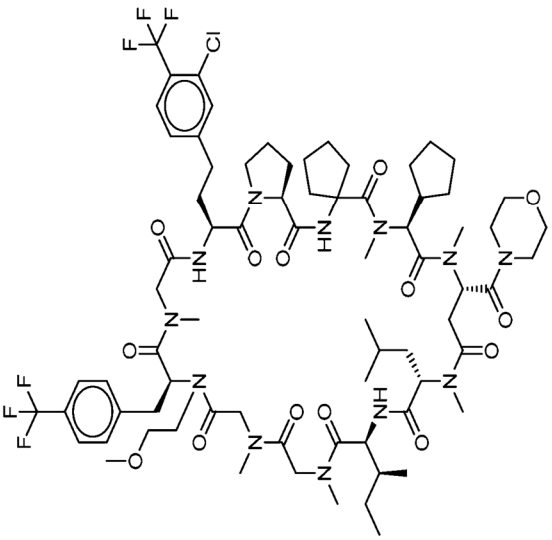
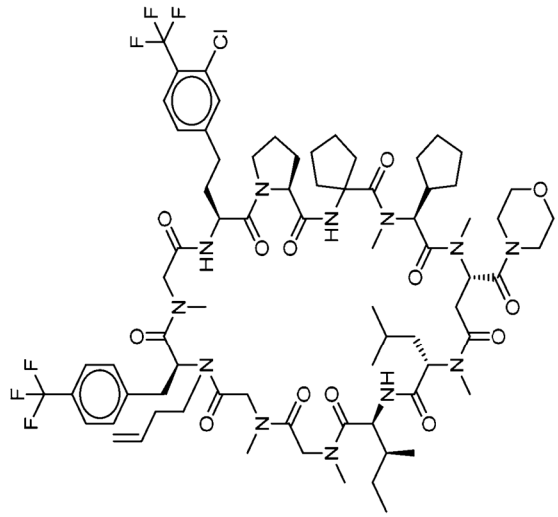
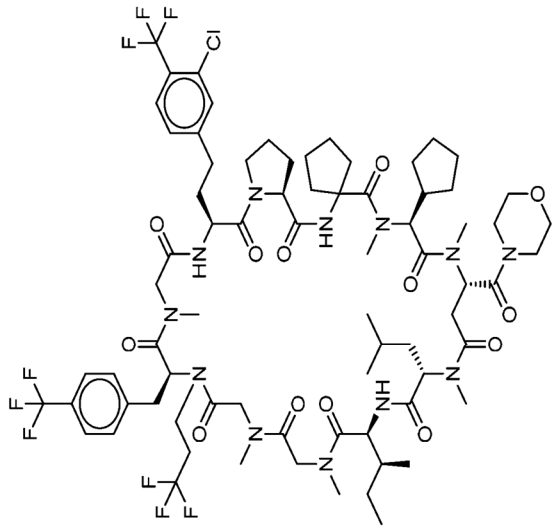
	
PP0 108	PP0 110
	
PP0 107	PP0 109

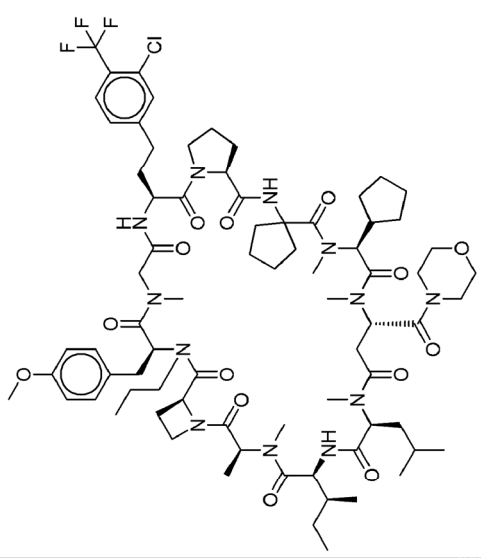
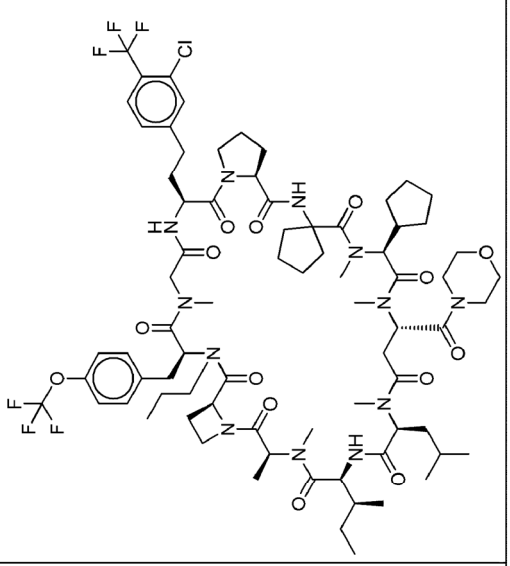
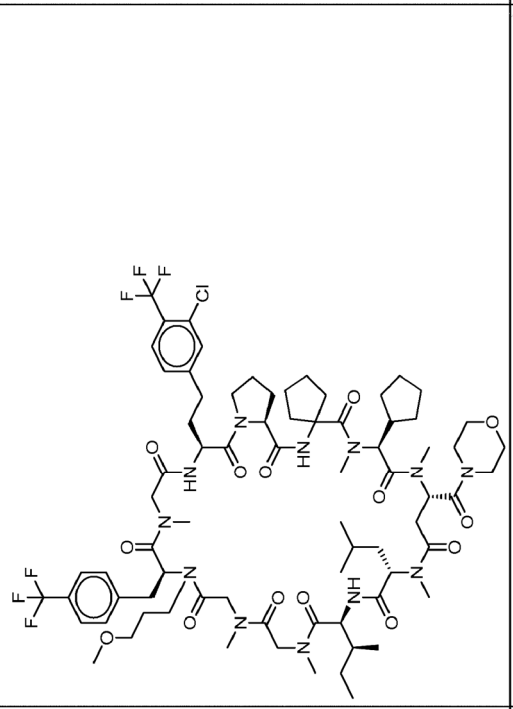
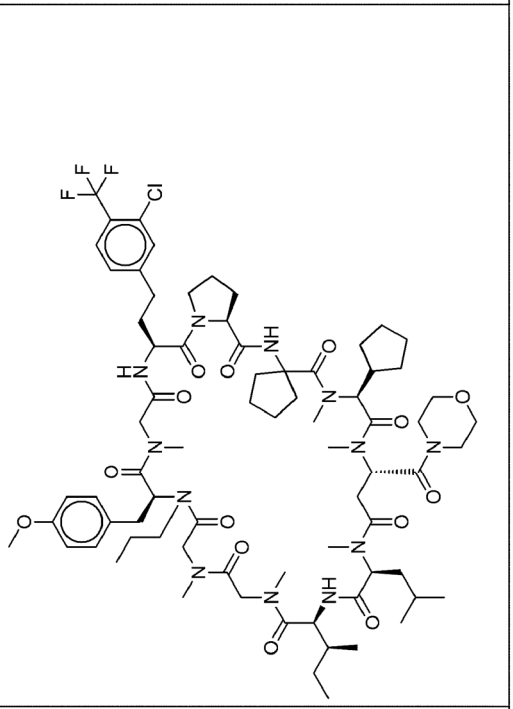
	
PP0 113	PP0 115
	
PP0 112	PP0 114

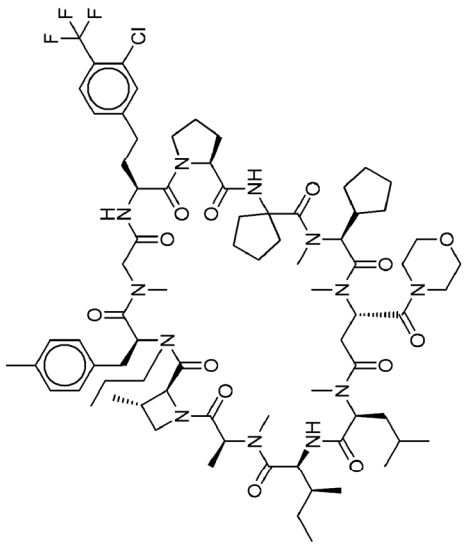
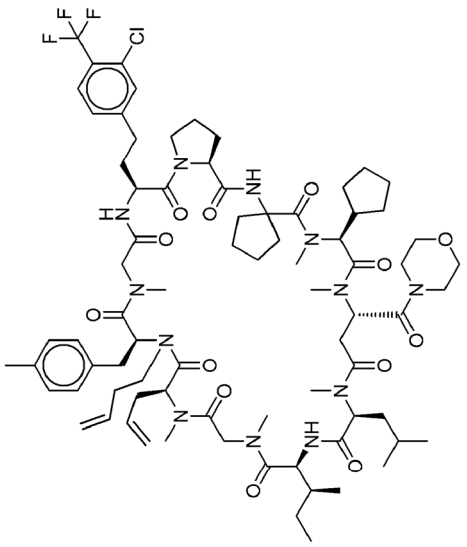
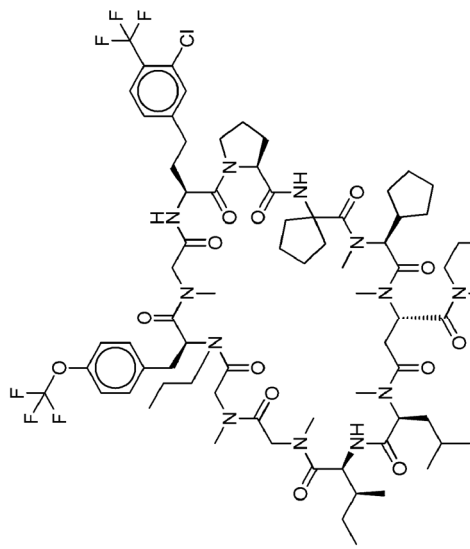
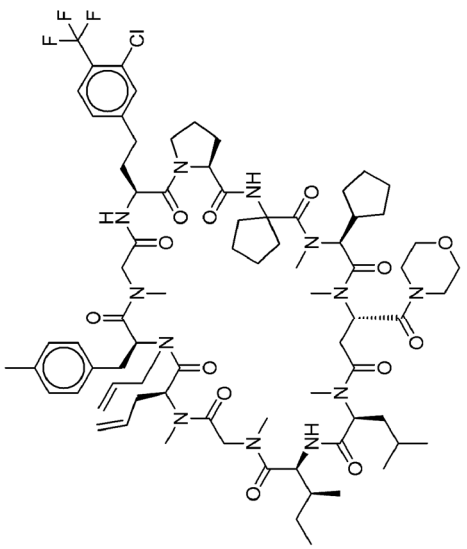
	
PP0 117	PP0 119
	
PP0 116	PP0 118

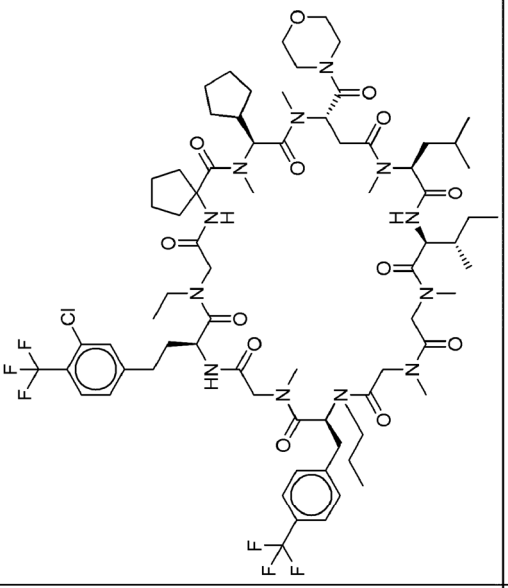
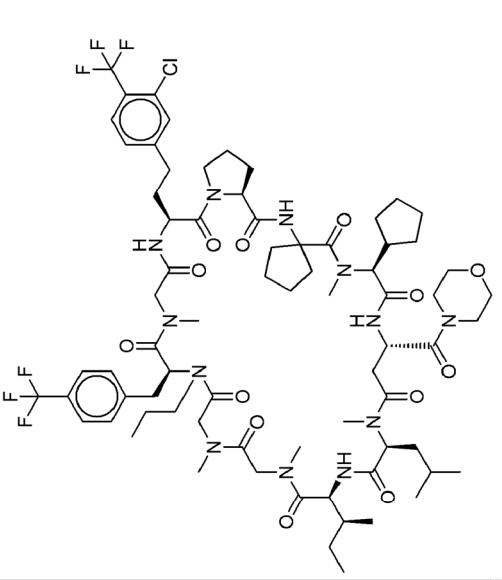
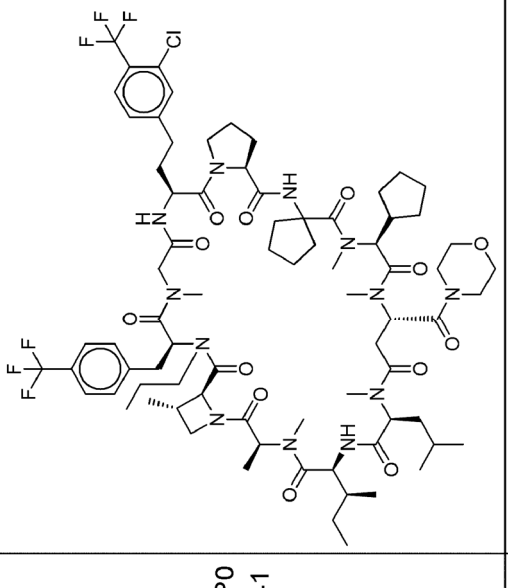
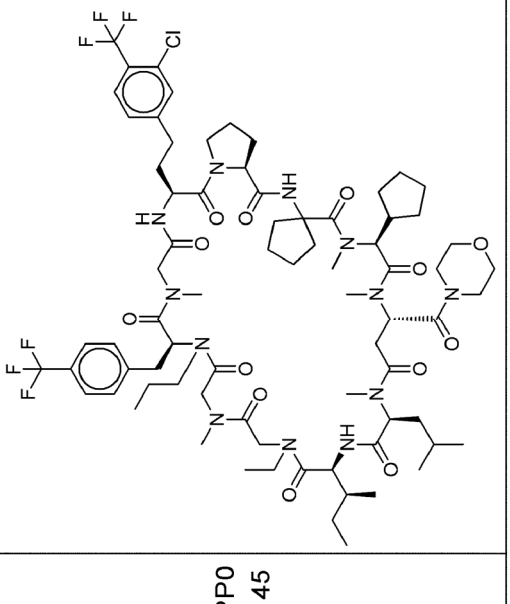
	
PP0 121	PP0 123
	
PP0 120	PP0 122

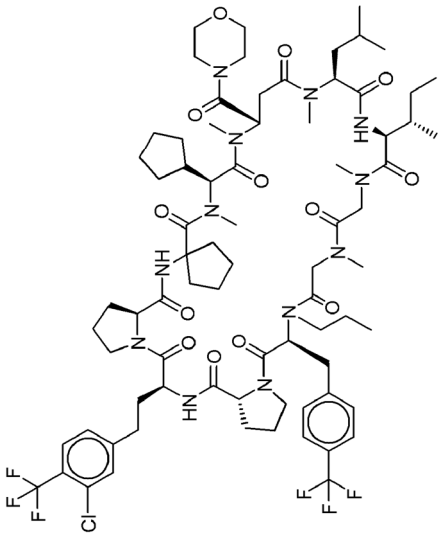
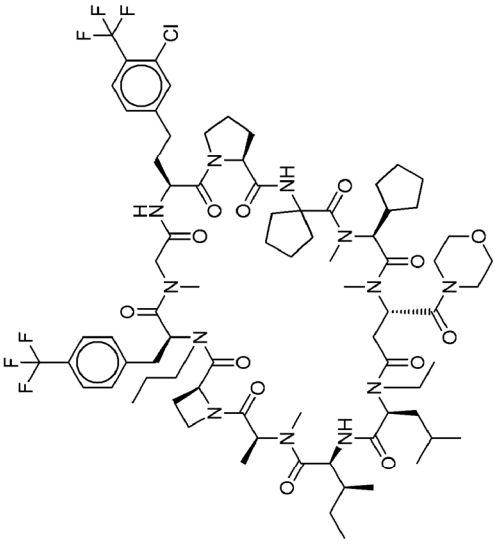
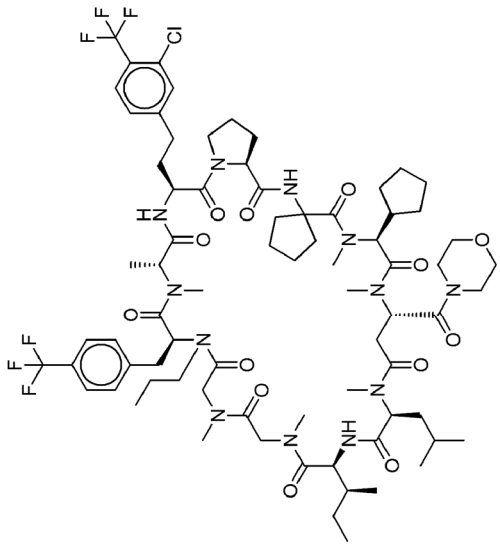
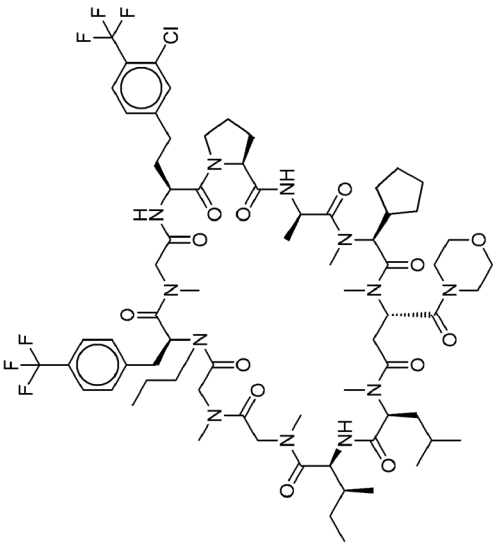
	
PP0 126	PP0 128
	
PP0 124	PP0 127

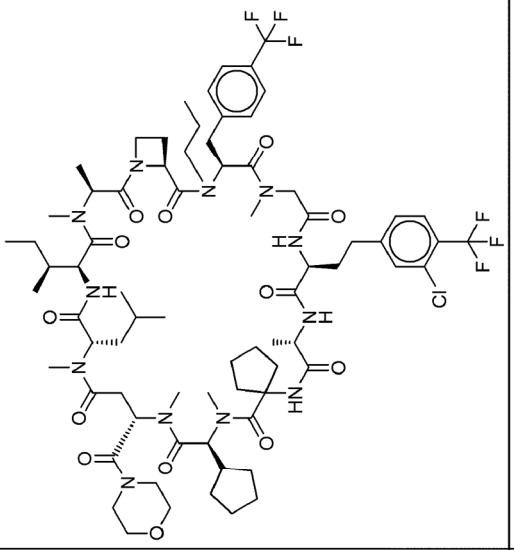
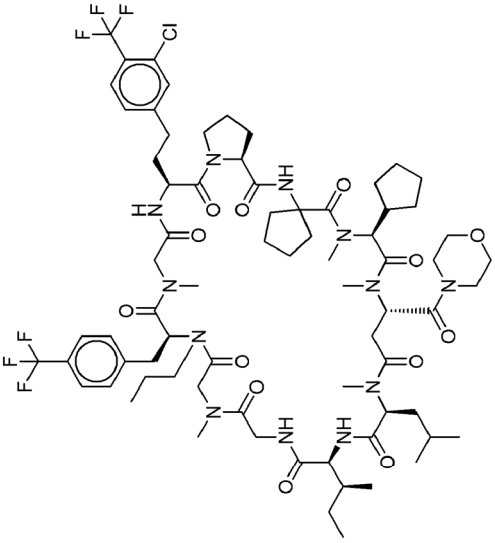
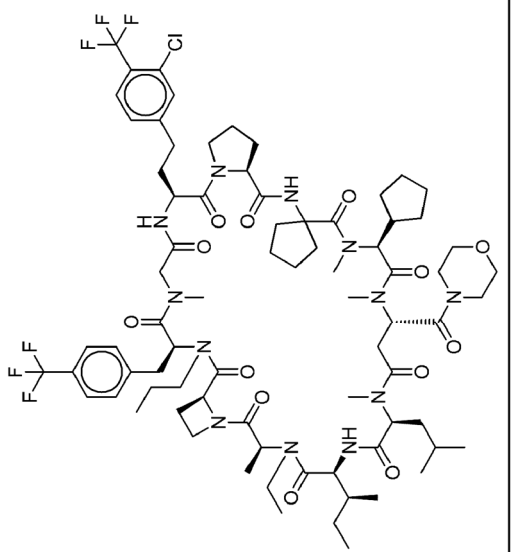
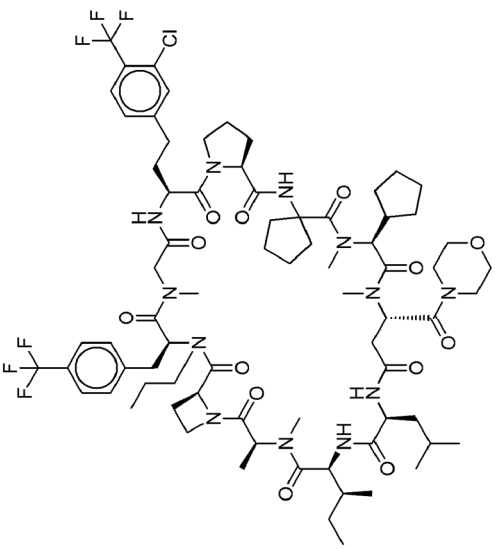
	
PP0 130	PP0 132
	
PP0 129	PP0 131

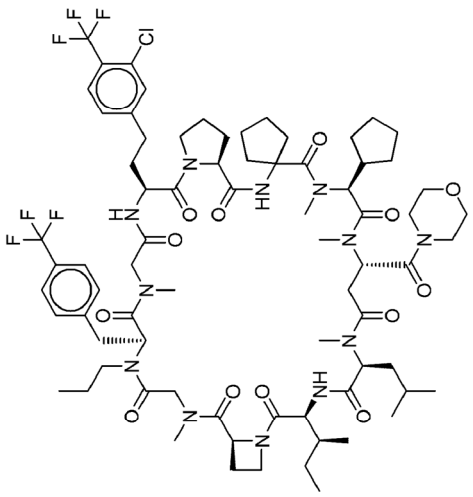
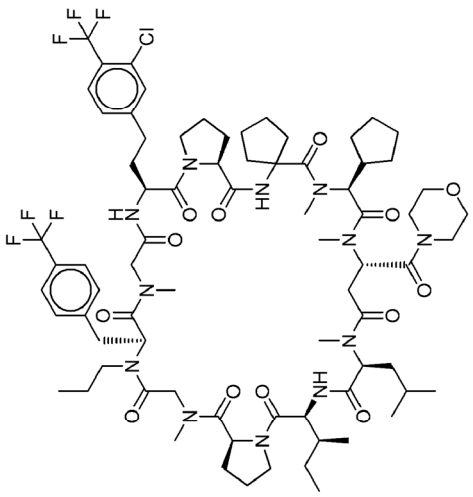
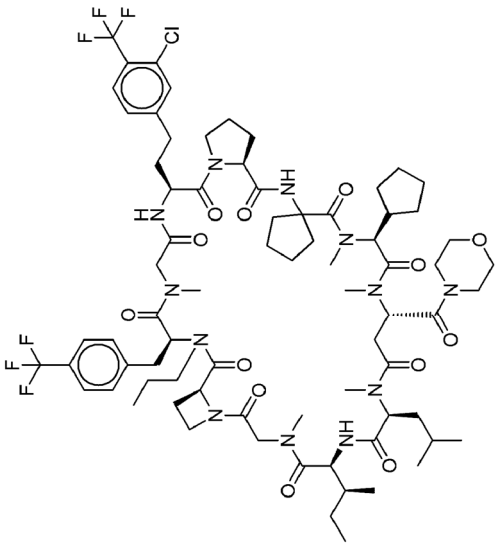
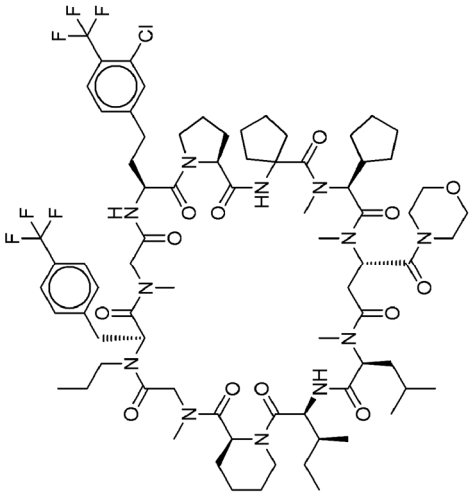
	
PP0 134	PP0 136
	
PP0 133	PP0 135

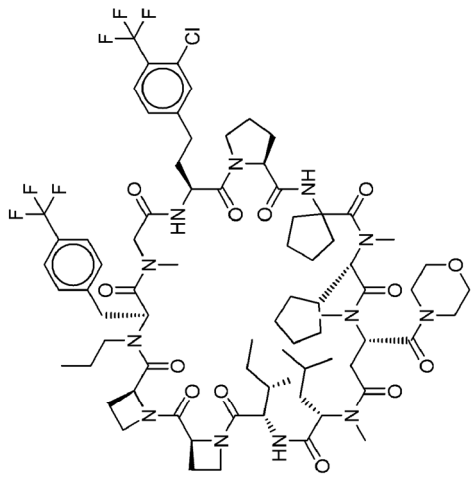
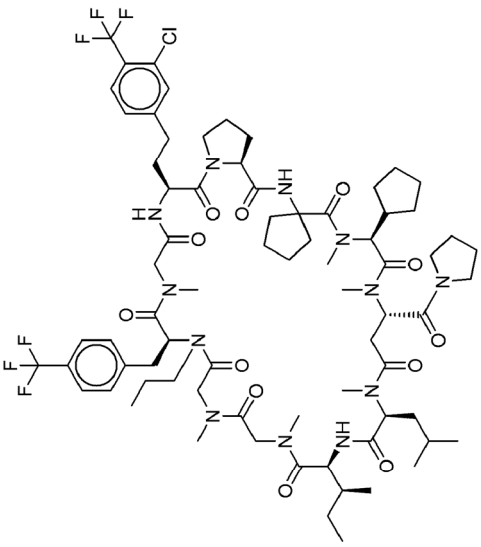
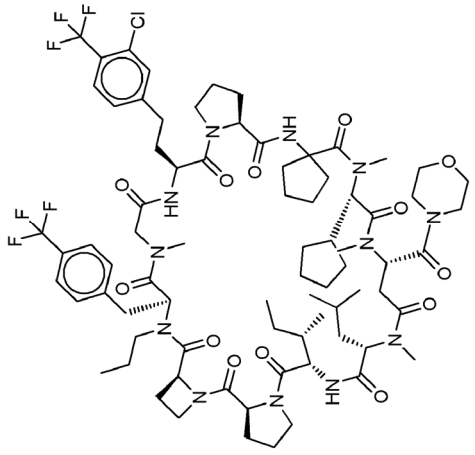
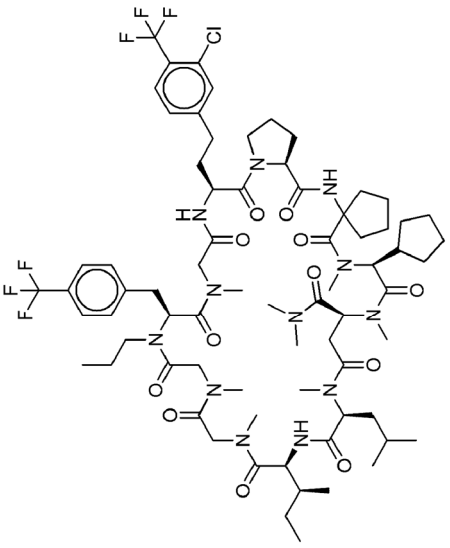
	
PP0 138	PP0 140
	
PP0 137	PP0 139

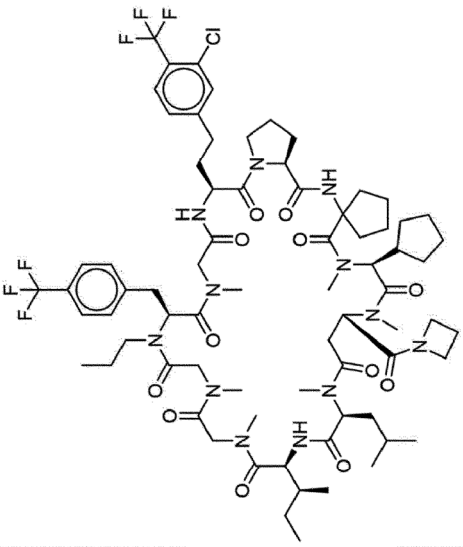
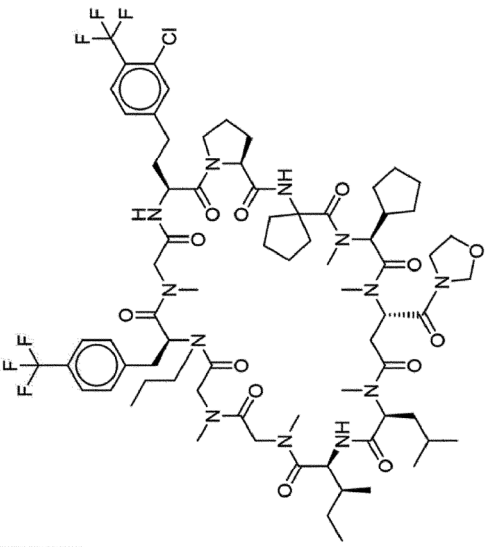
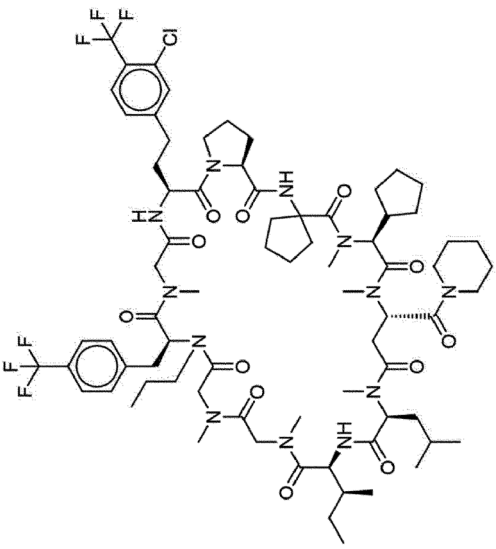
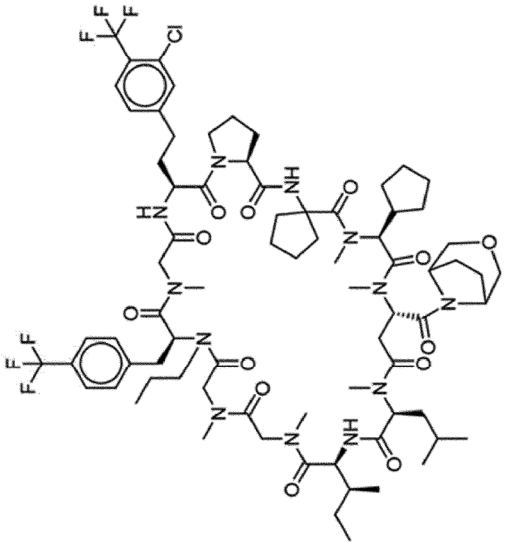
	
PP0 144	PP0 146
	
PP0 141	PP0 145

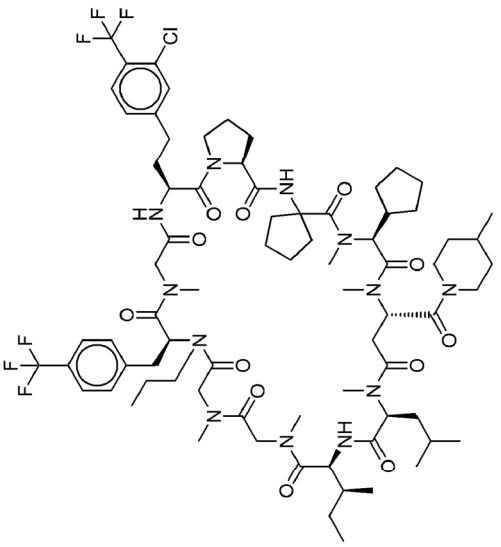
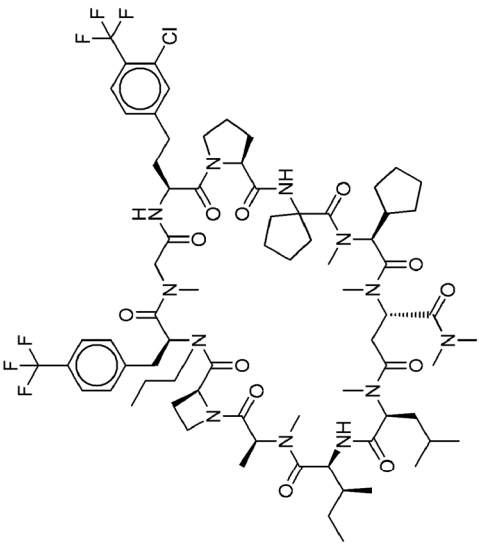
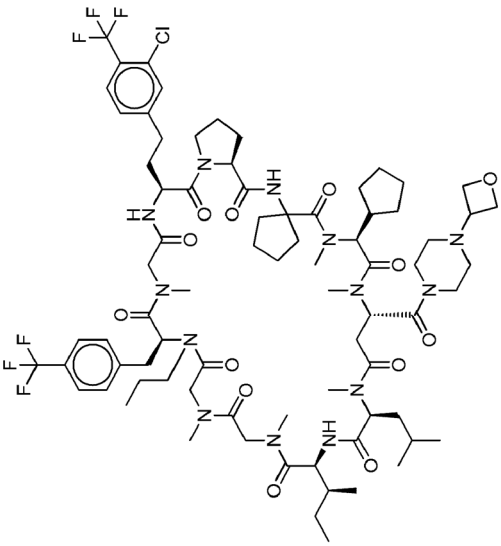
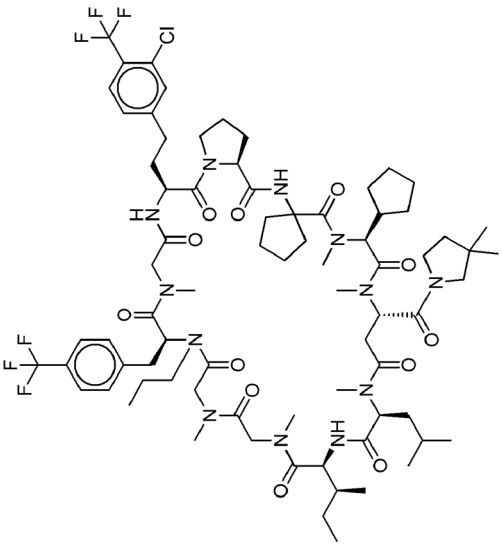
	
PP0 149	PP0 151
	
PP0 148	PP0 150

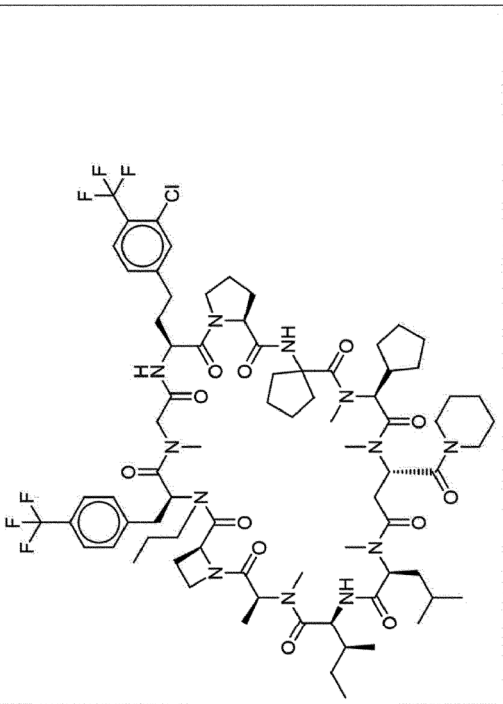
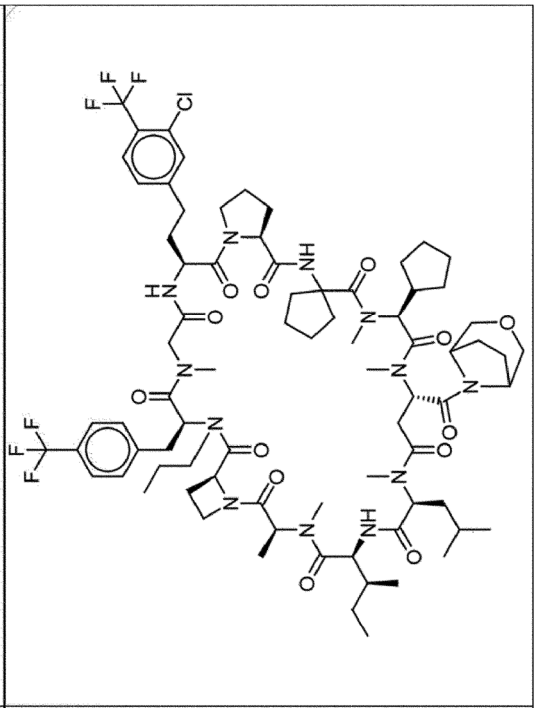
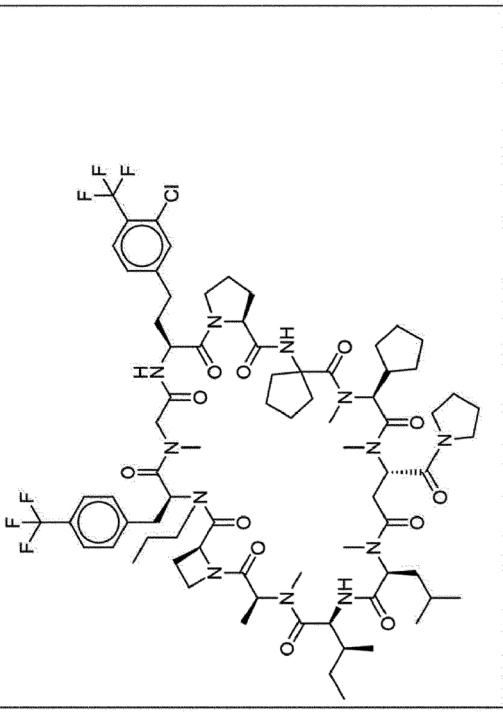
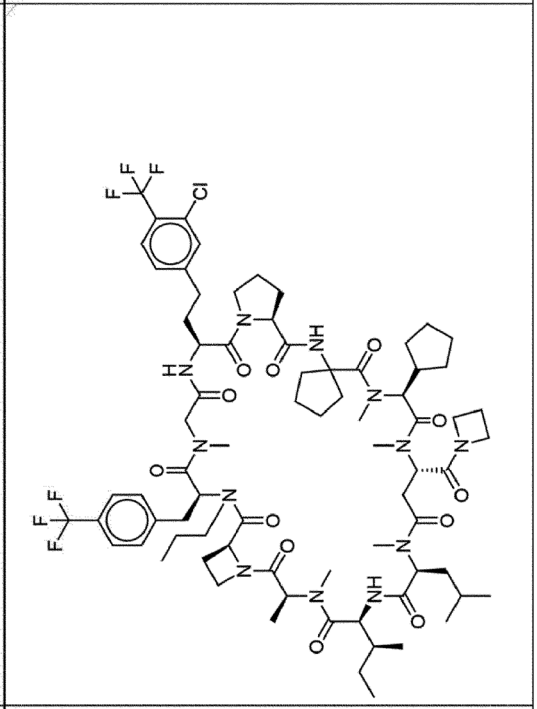
	
PP0 153	PP0 155
	
PP0 152	PP0 154

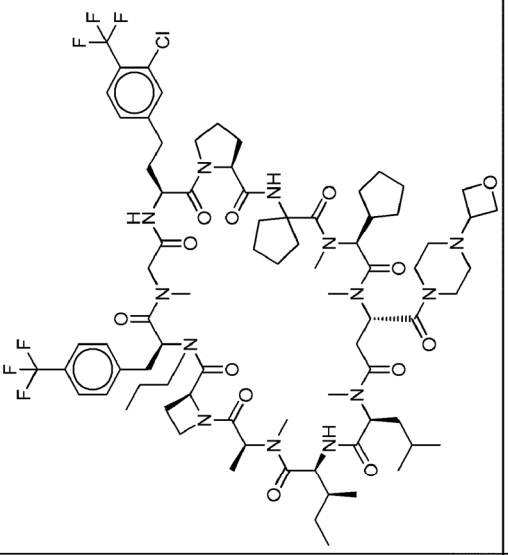
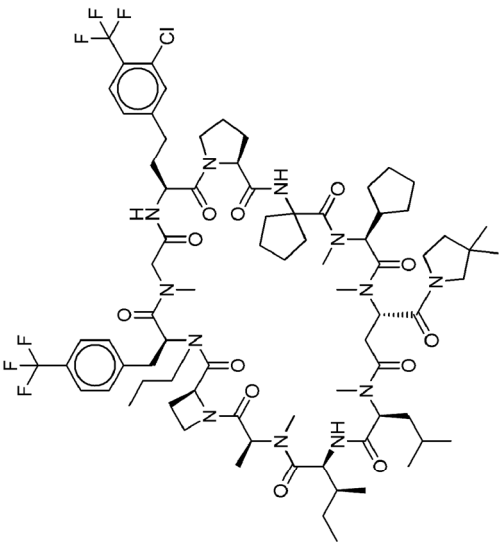
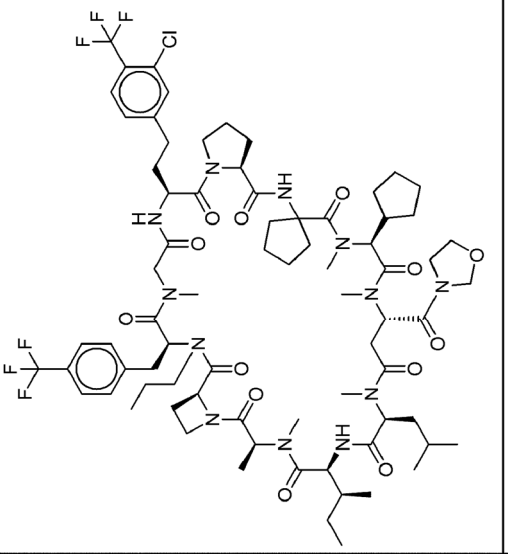
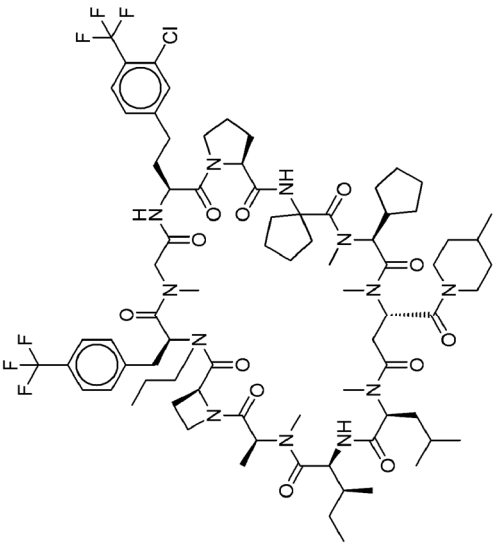
	
PP0 158	PP0 165
	
PP0 156	PP0 162

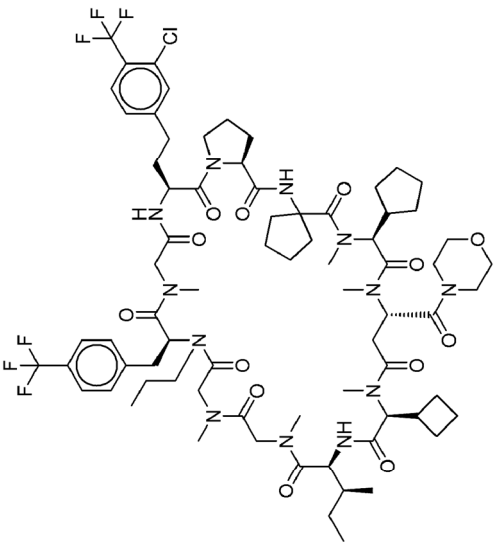
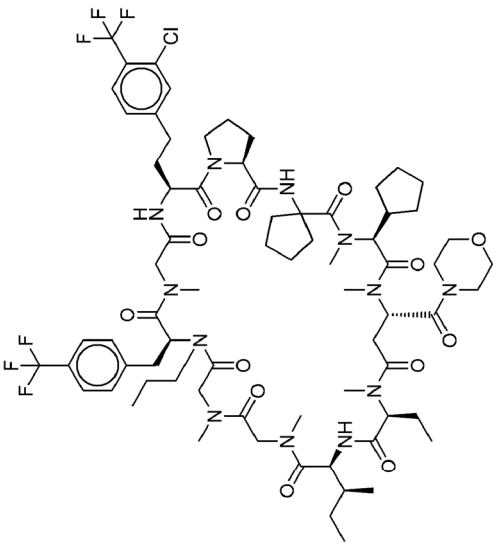
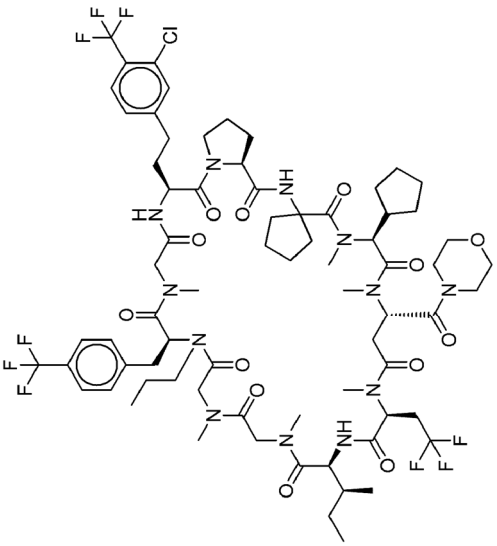
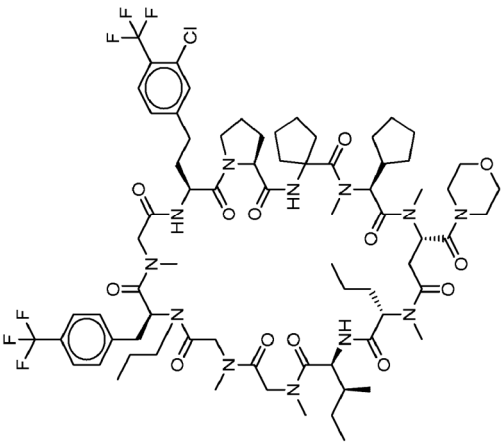
	
PP0 168	PP0 170
	
PP0 166	PP0 169

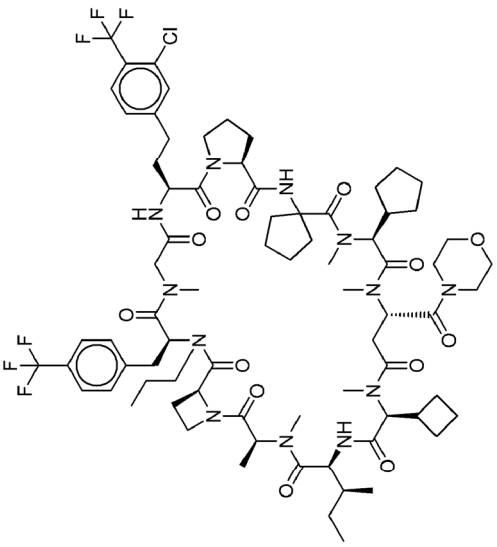
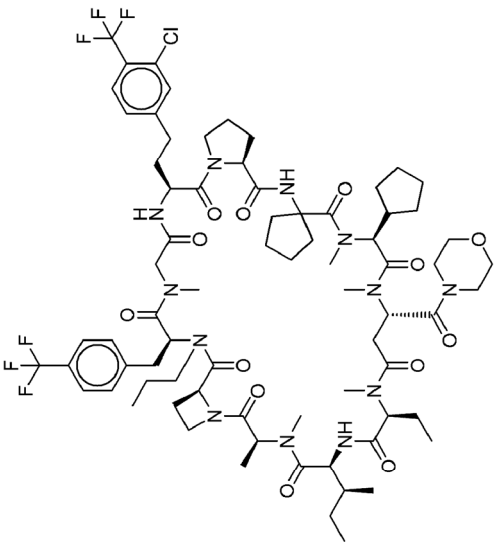
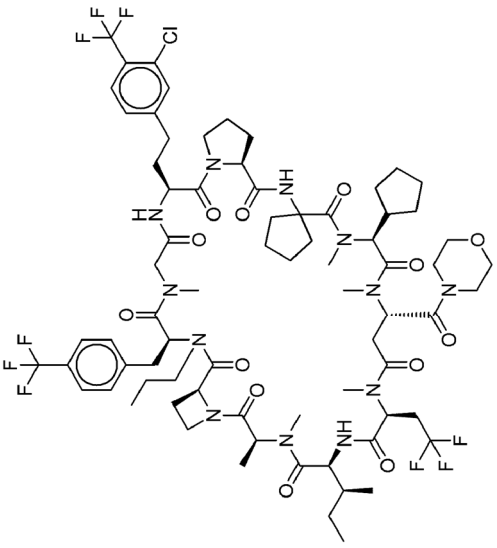
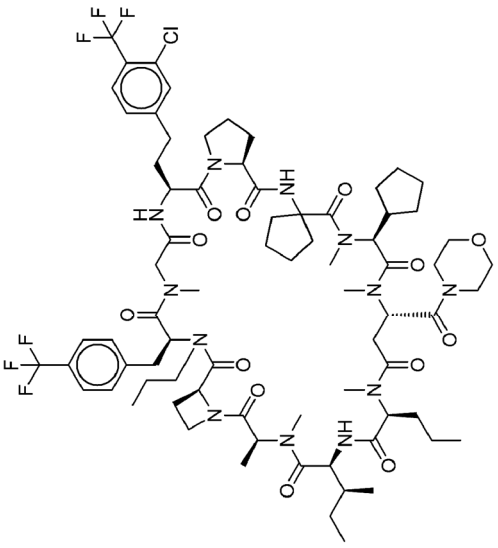
	
PP0 172	PP0 174
	
PP0 171	PP0 173

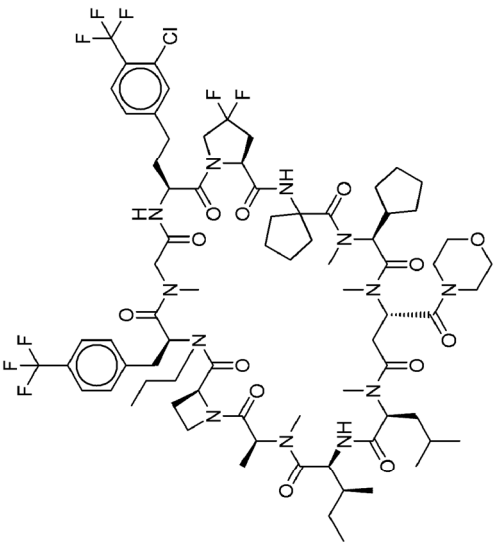
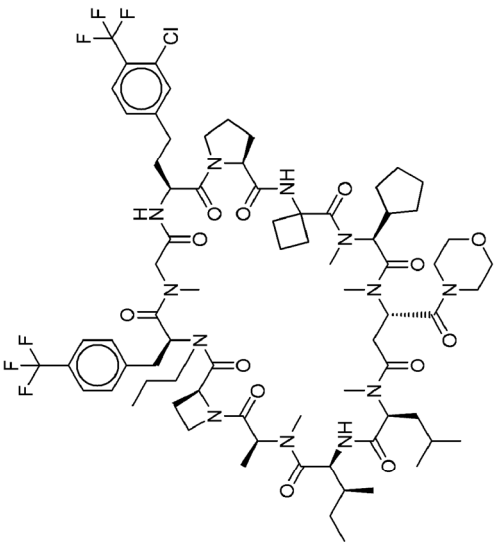
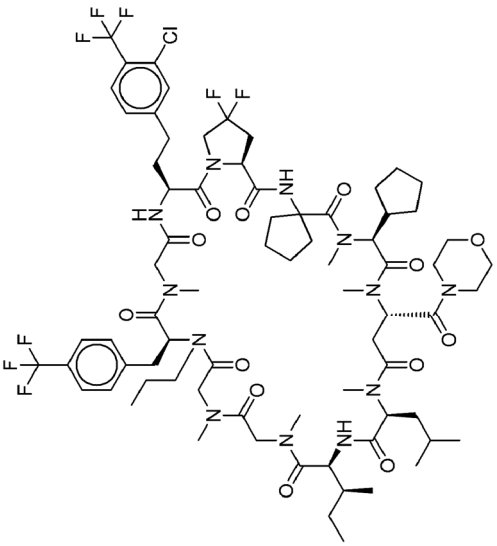
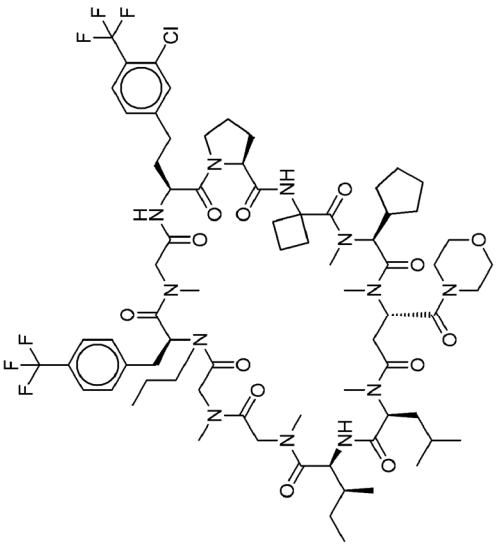
	
PP0 176	PP0 178
	
PP0 175	PP0 177

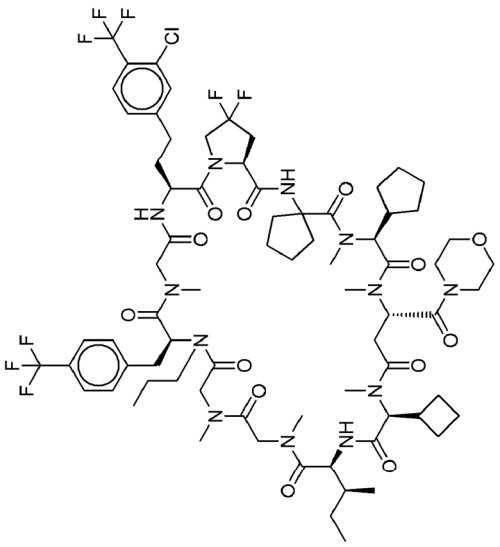
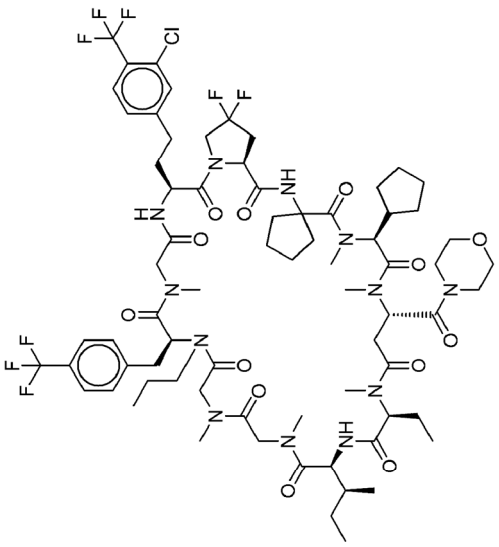
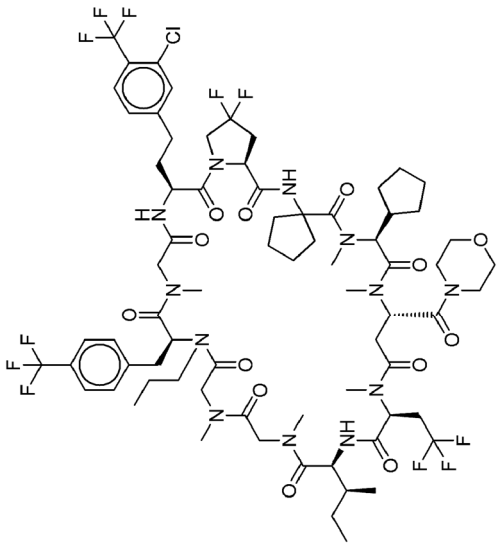
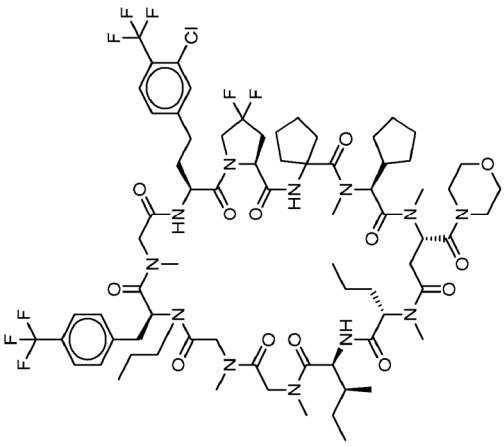
	
PP0 180	PP0 182
	
PP0 179	PP0 181

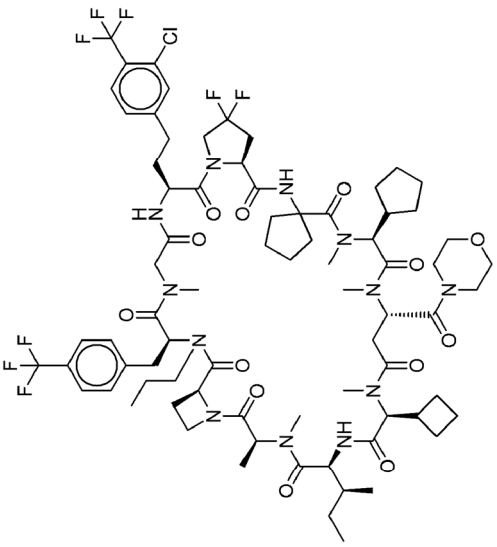
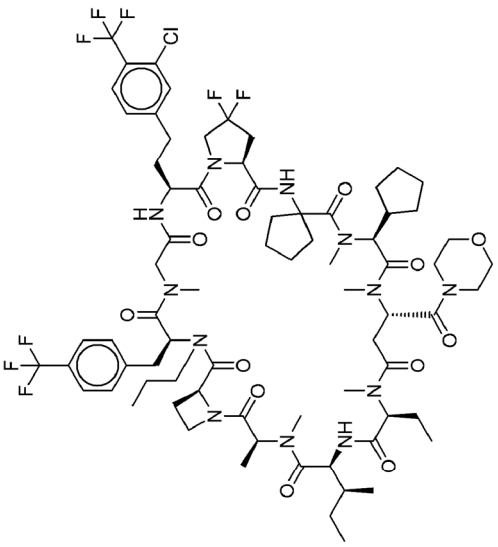
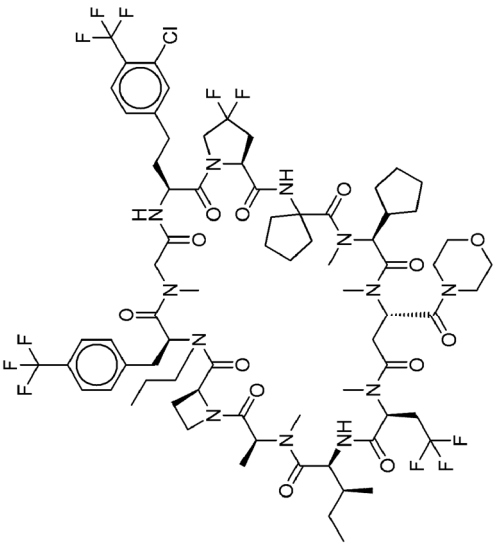
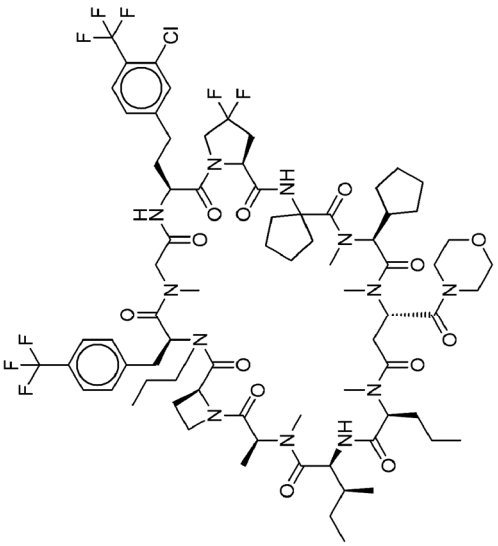
	
PP0 184	PP0 186
	
PP0 183	PP0 185

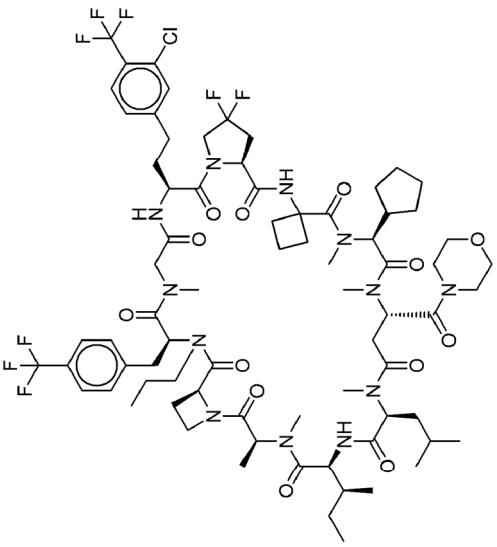
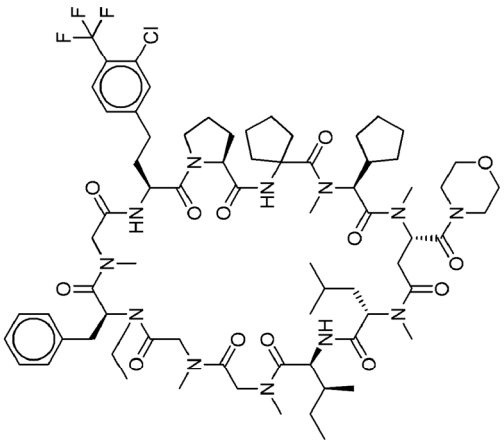
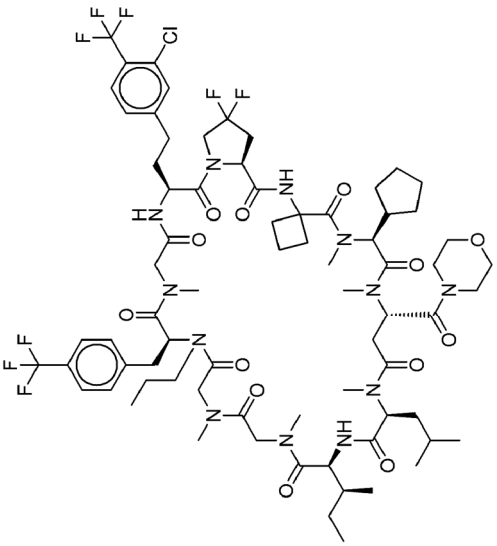
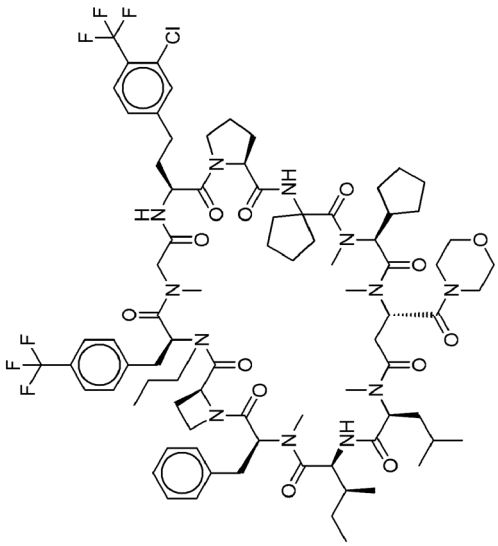
	
PP0 188	PP0 190
	
PP0 187	PP0 189

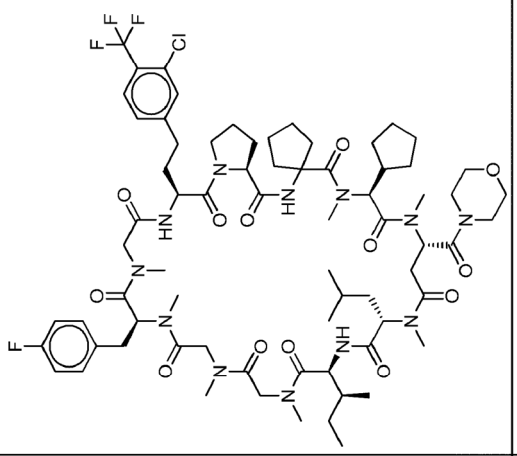
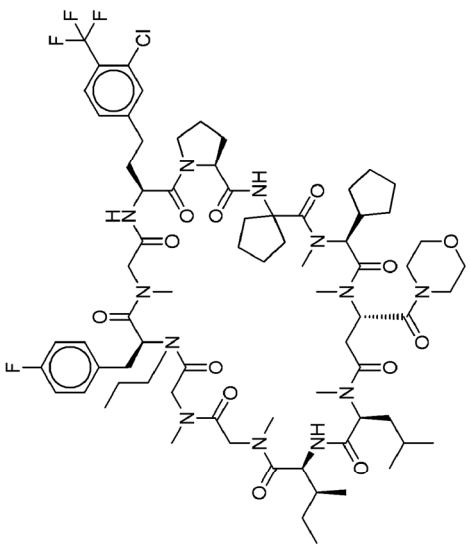
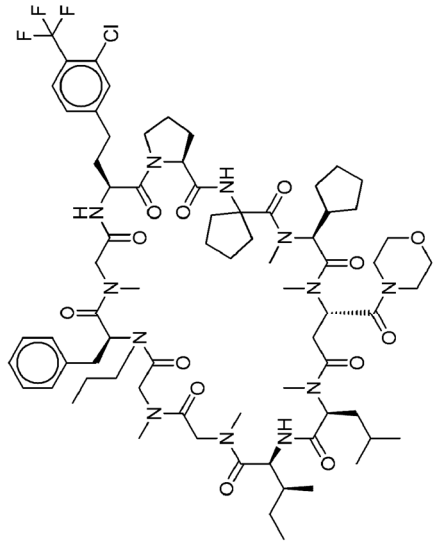
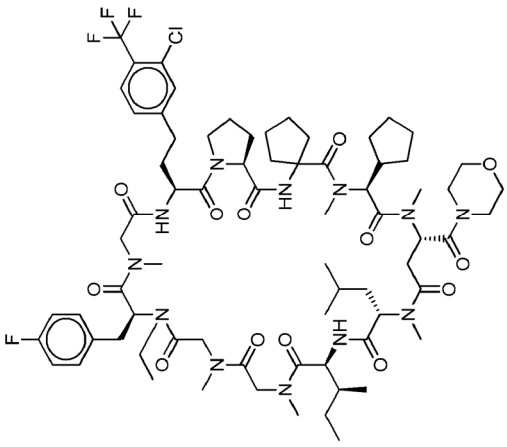
	
PP0 192	PP0 194
	
PP0 191	PP0 193

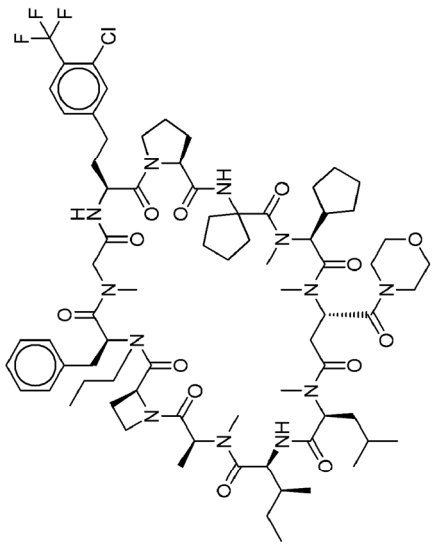
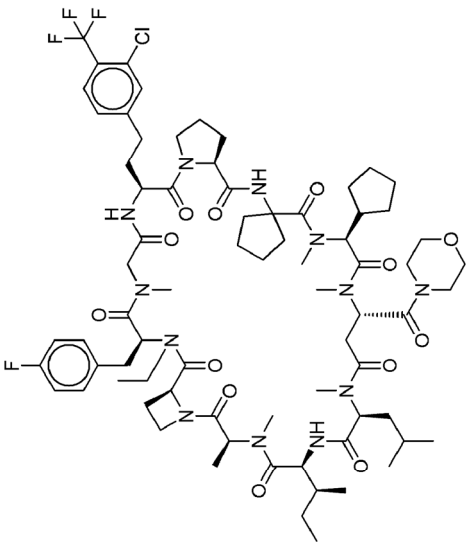
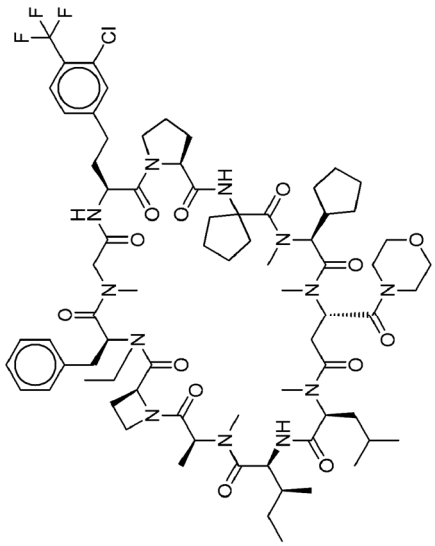
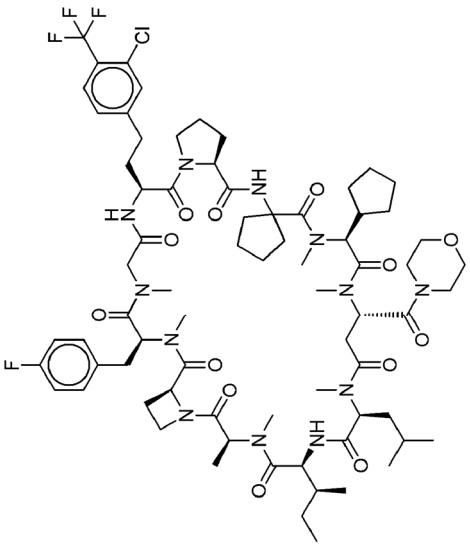
	
PP0 196	PP0 198
	
PP0 195	PP0 197

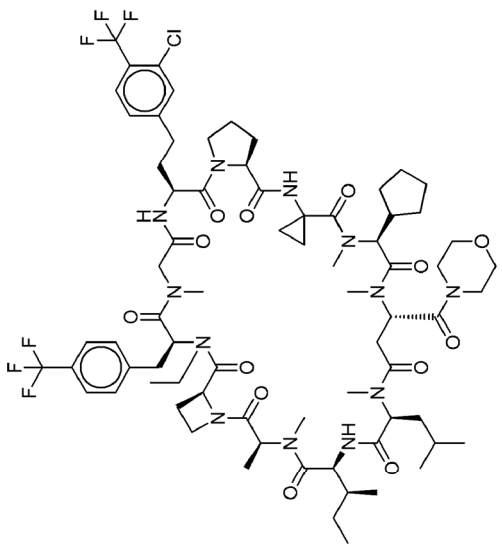
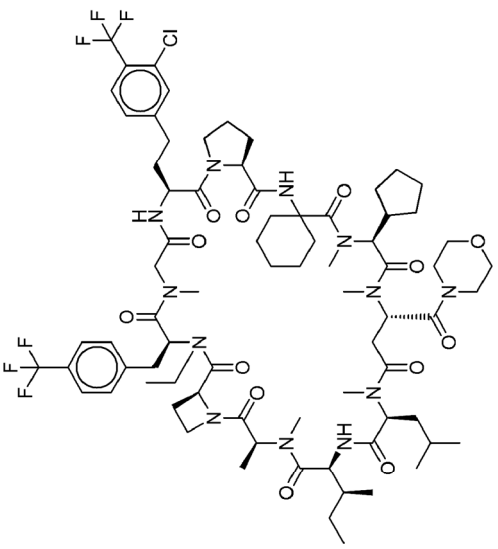
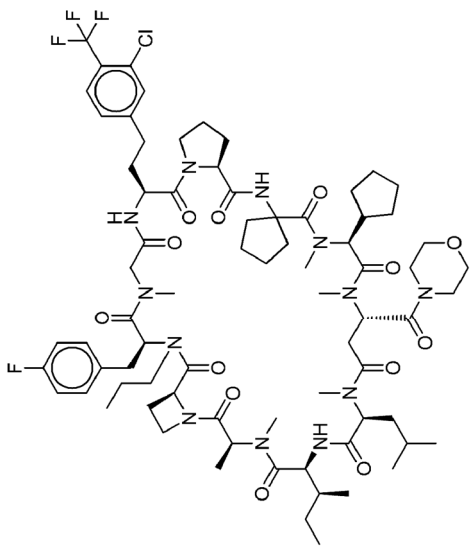
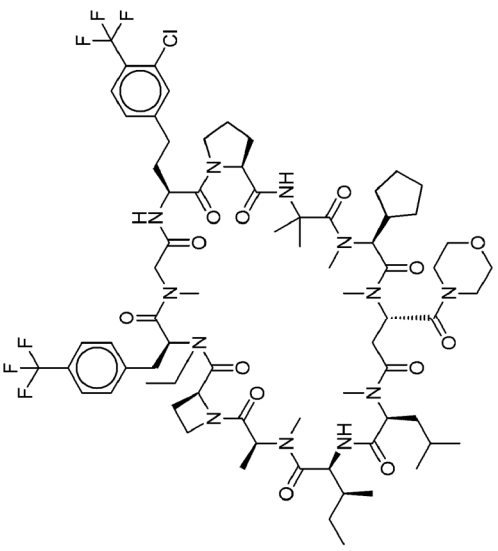
	
PP0 200	PP0 202
	
PP0 199	PP0 201

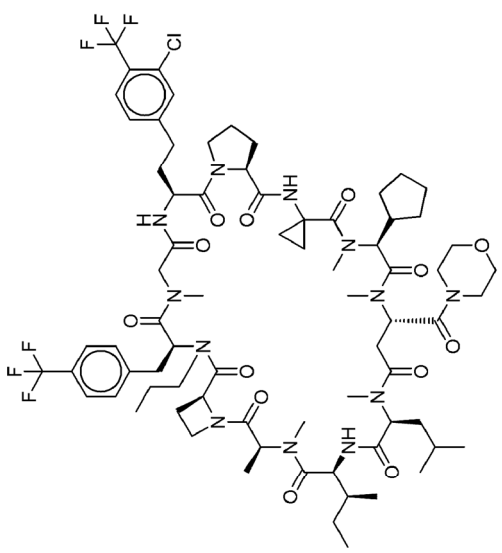
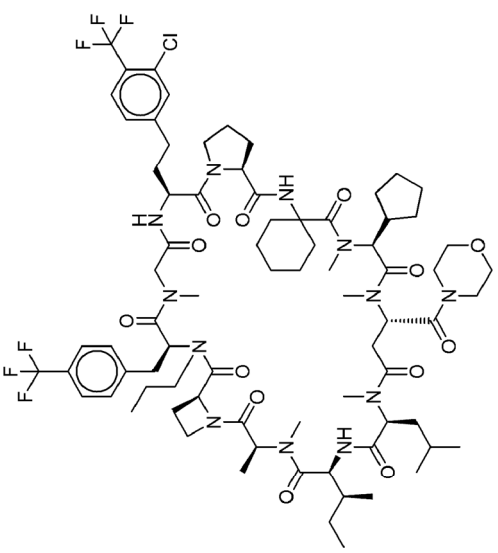
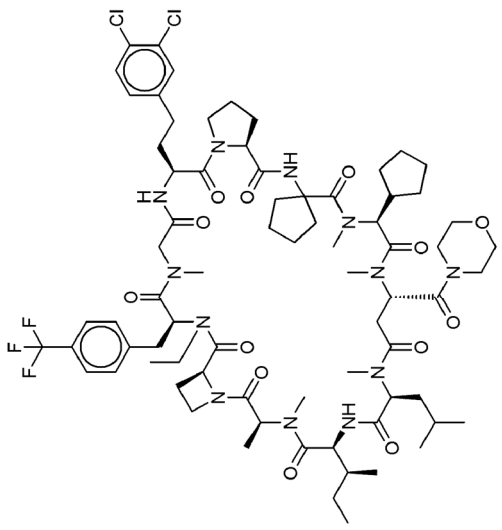
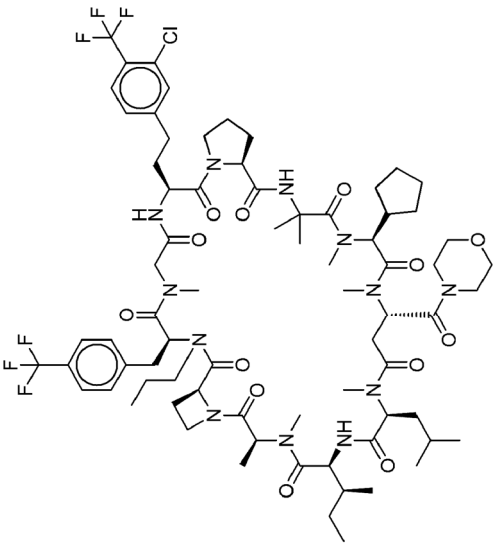
	
PP0 204	PP0 206
	
PP0 203	PP0 205

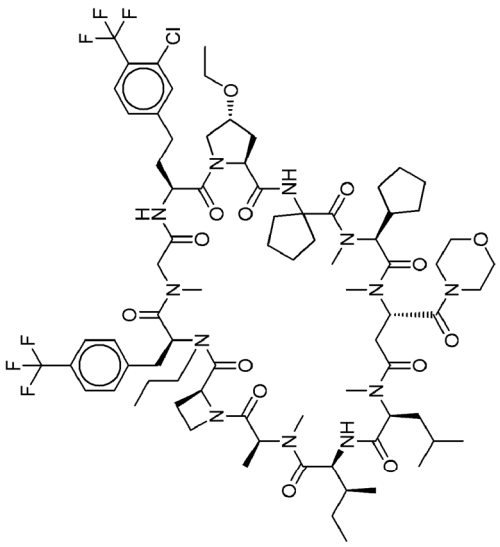
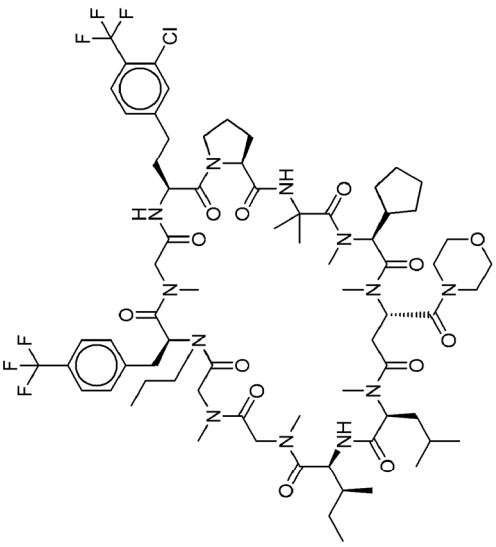
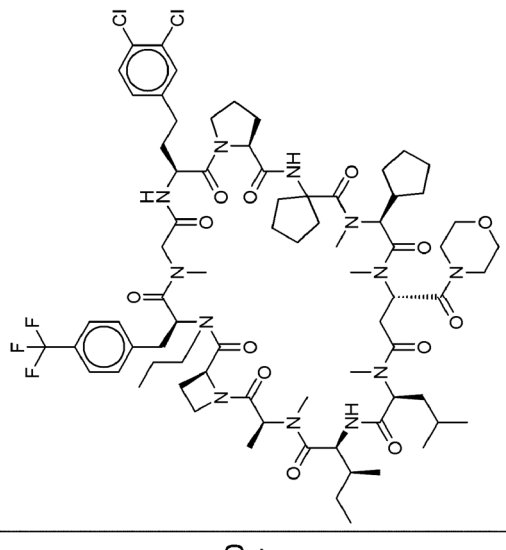
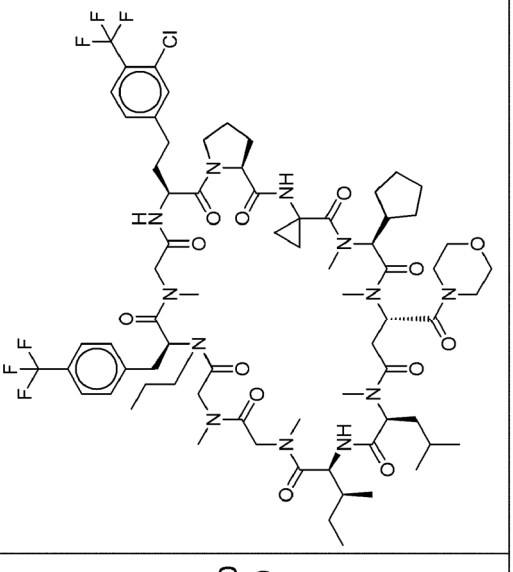
	
PP0 208	PP0 210
	
PP0 207	PP0 209

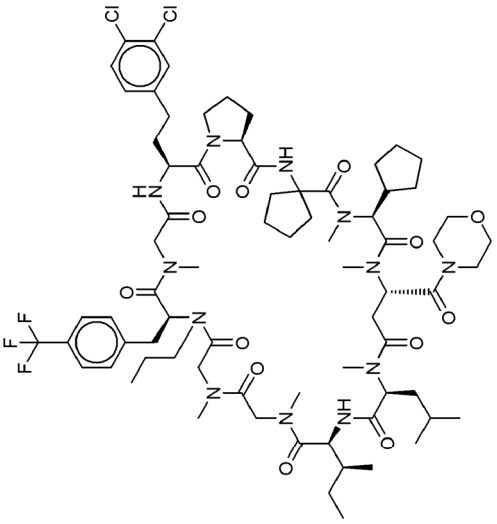
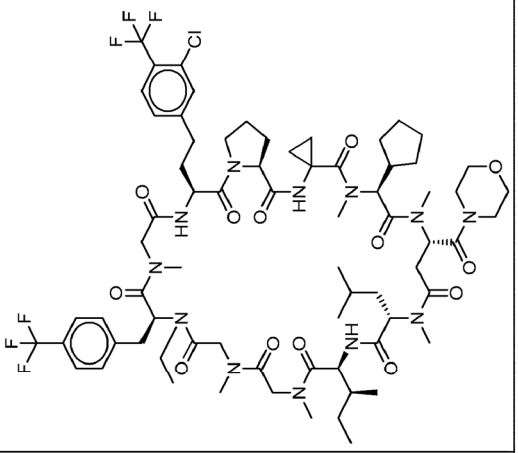
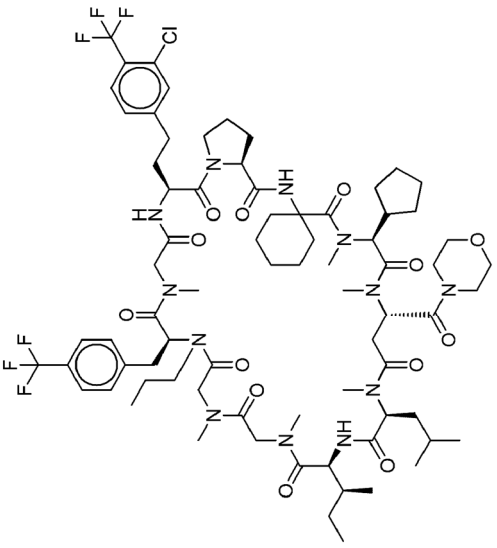
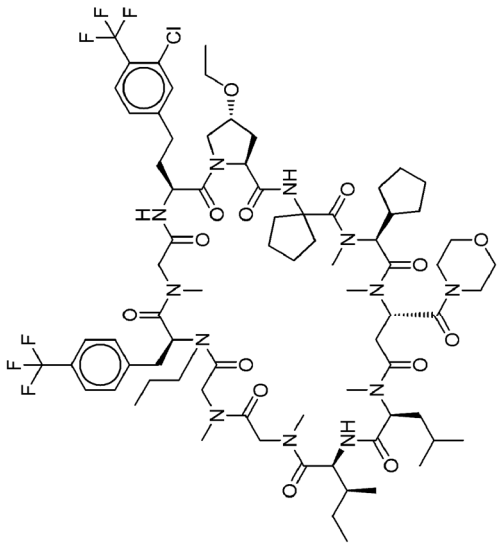
	
PP0 212	PP0 214
	
PP0 211	PP0 213

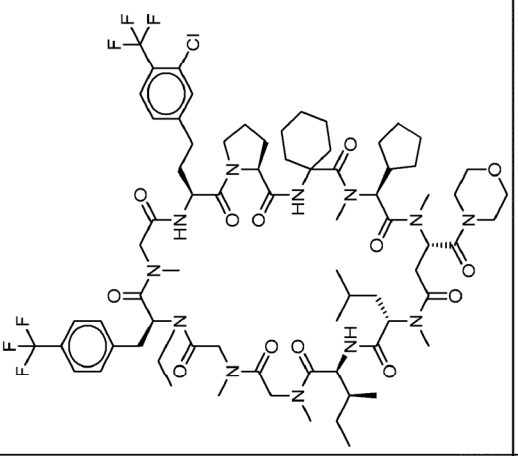
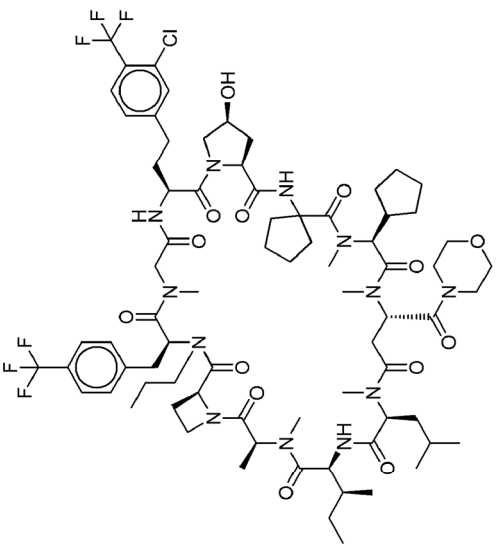
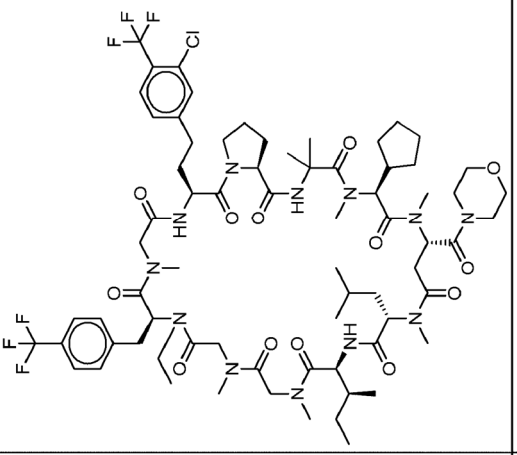
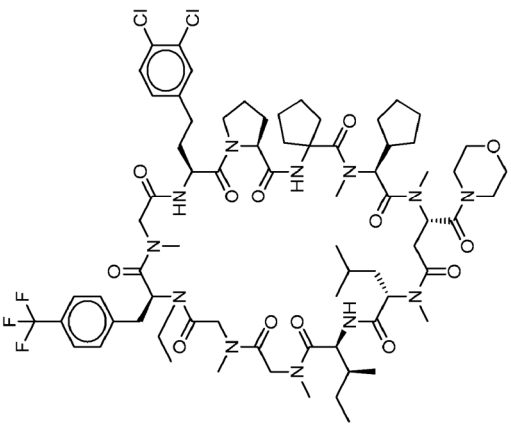
	
PP0 216	PP0 218
	
PP0 215	PP0 217

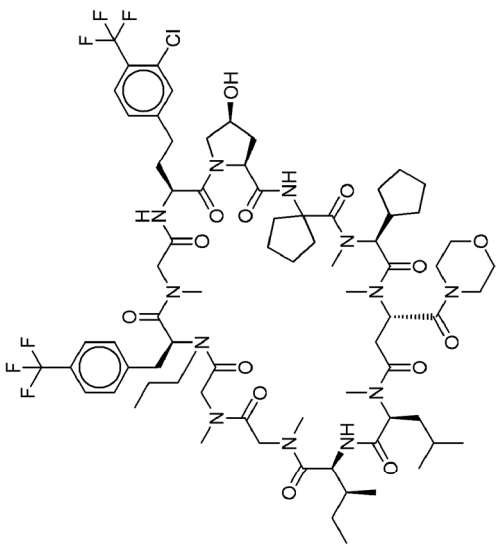
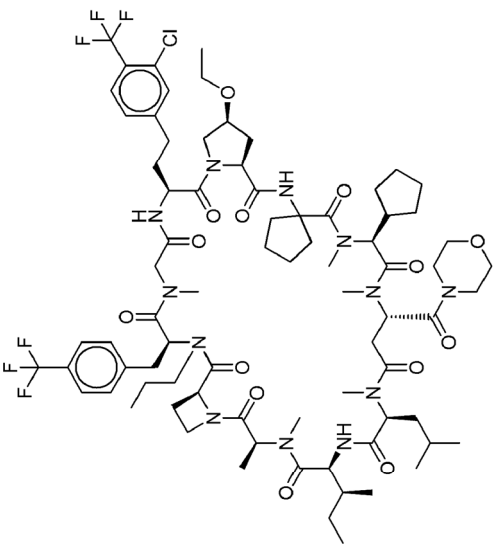
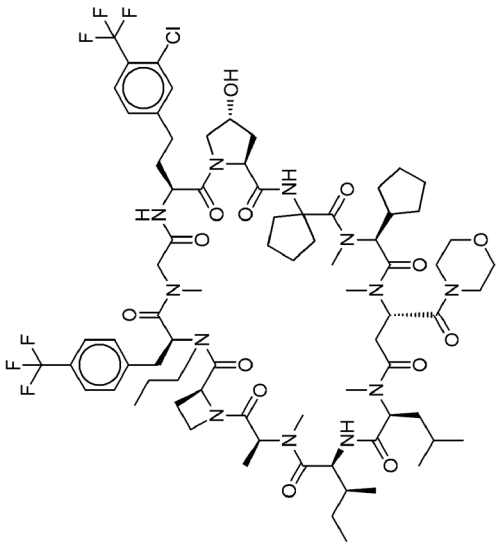
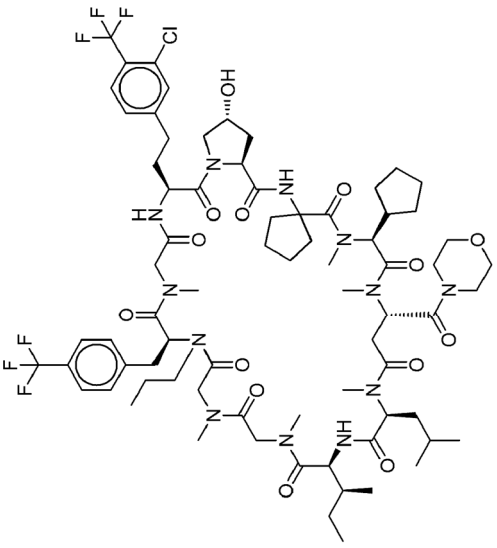
	
PP0 220	PP0 222
	
PP0 219	PP0 221

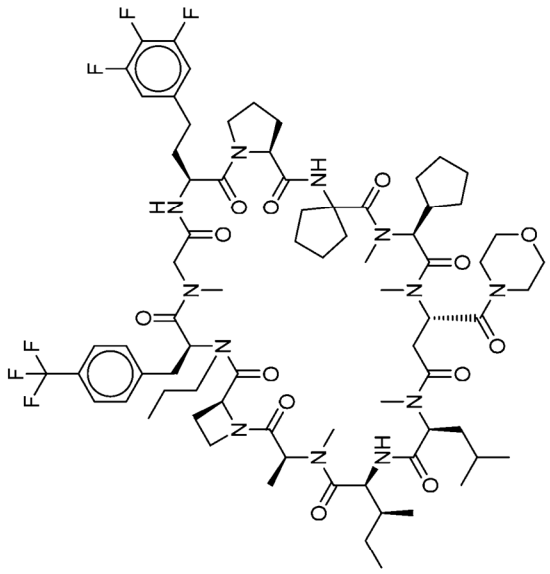
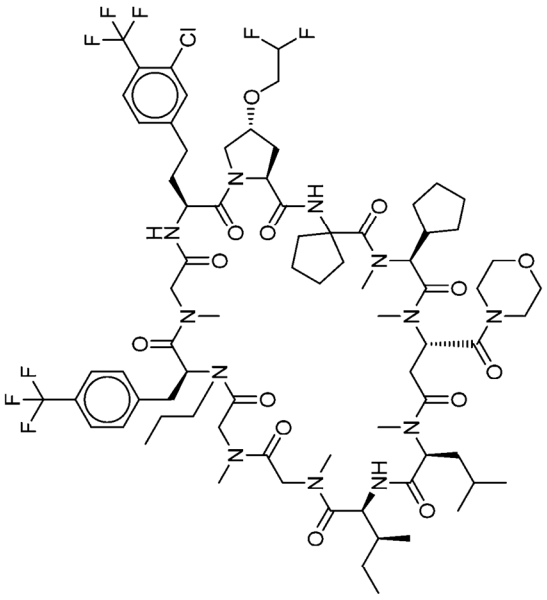
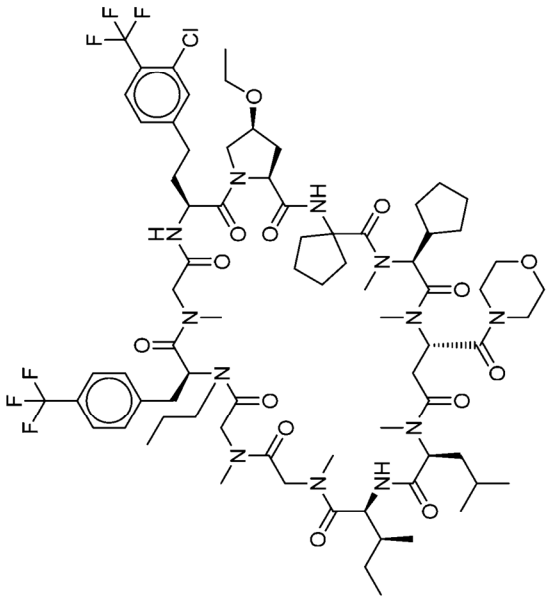
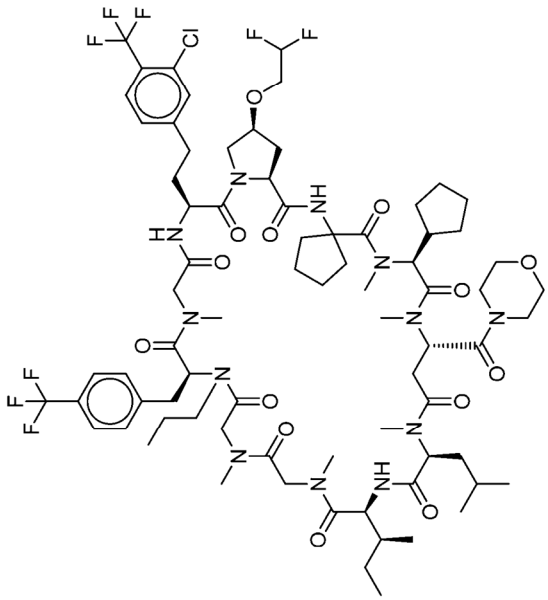
	
PP0 224	PP0 226
	
PP0 223	PP0 225

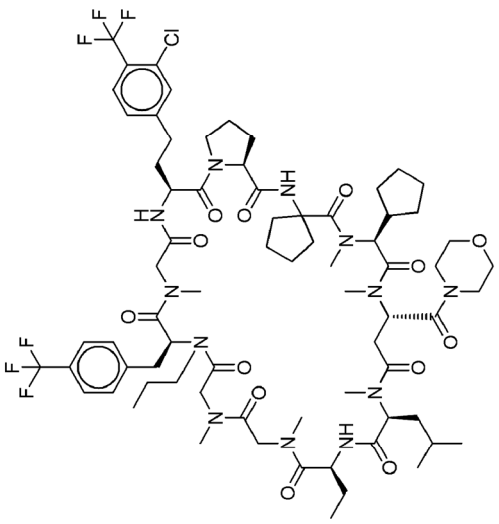
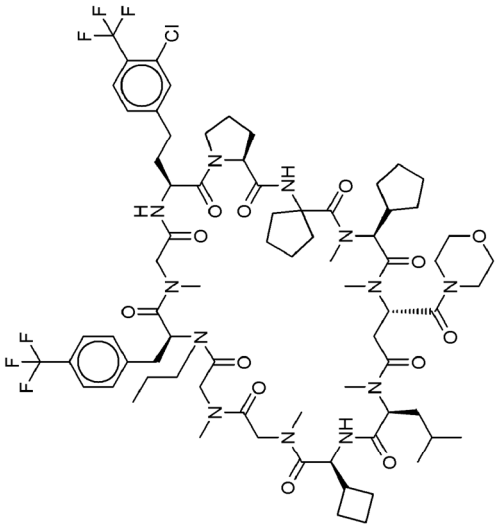
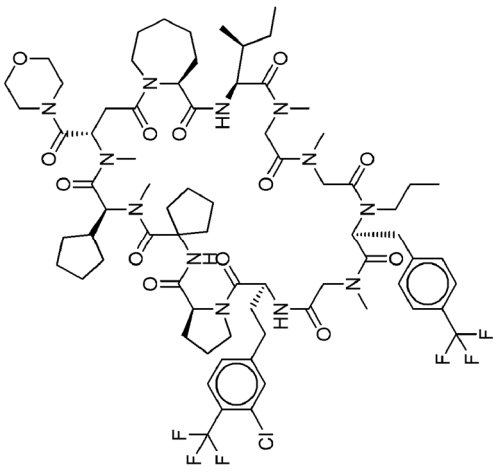
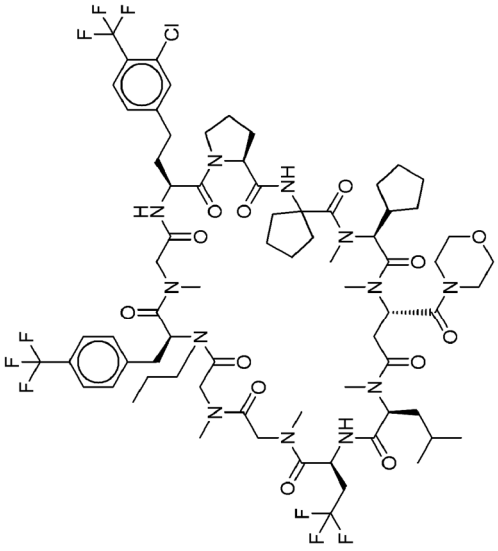
	
PP0 228	PP0 230
	
PP0 227	PP0 229

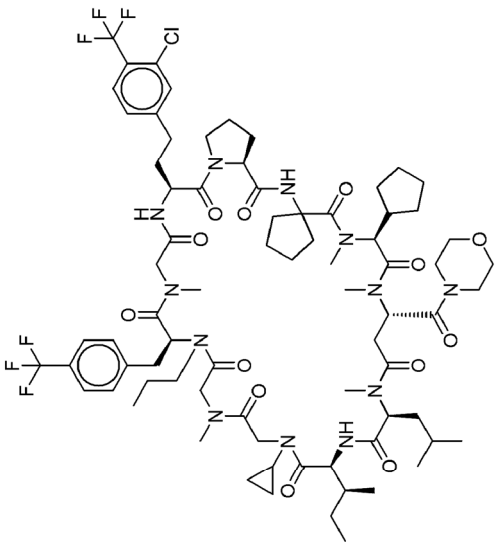
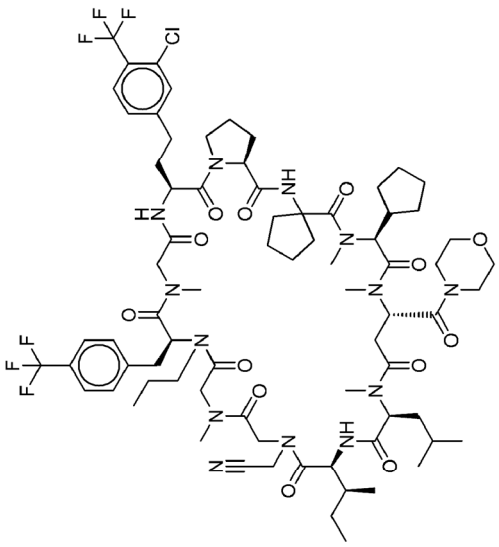
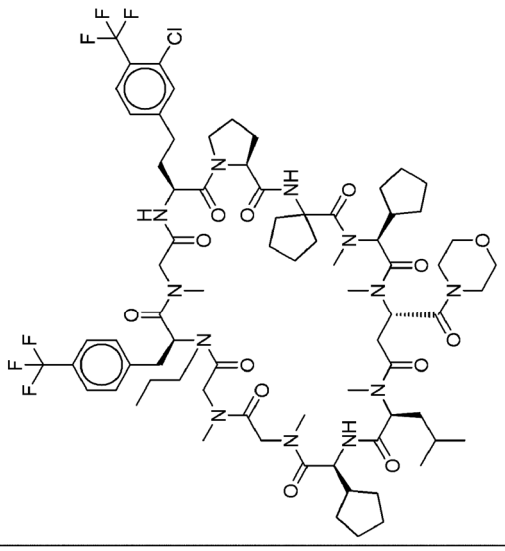
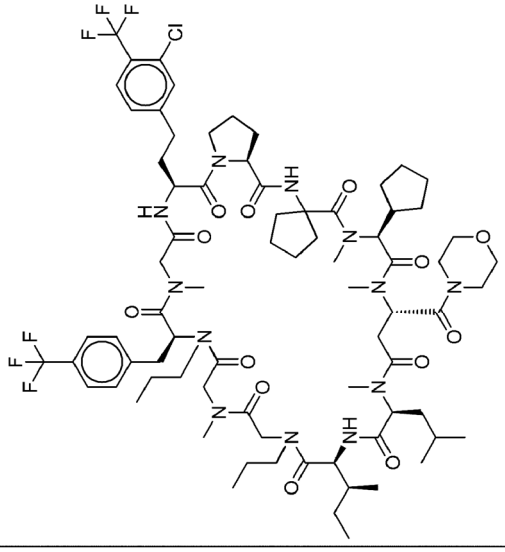
	
PP0 232	PP0 234
	
PP0 231	PP0 233

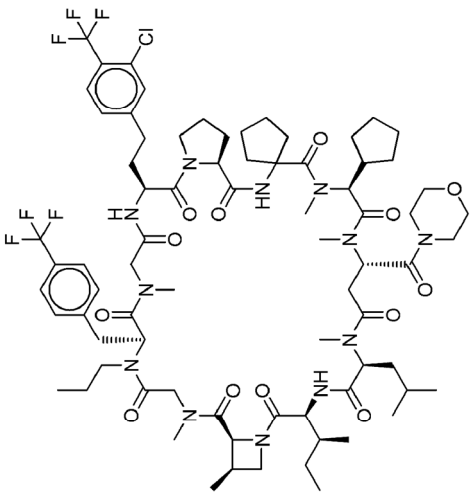
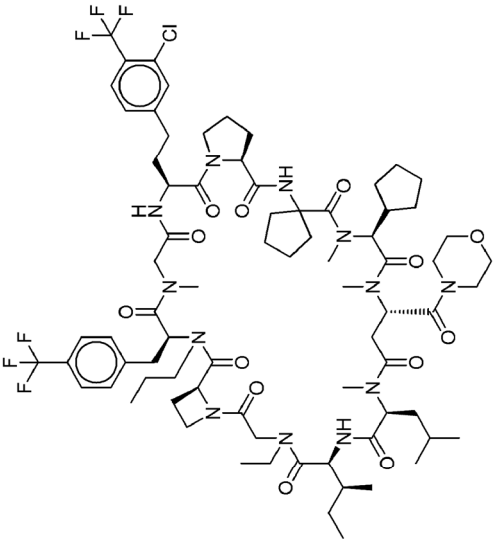
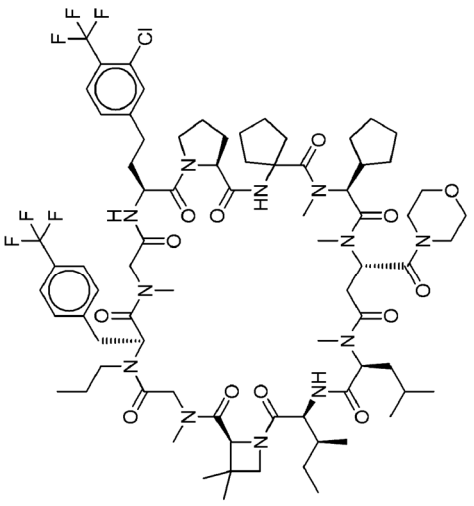
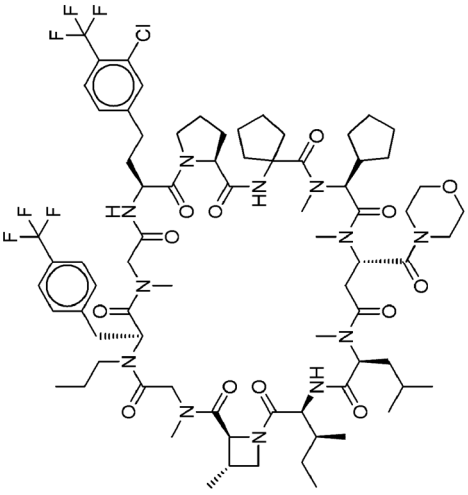
	
PP0 236	PP0 238
	
PP0 235	PP0 237

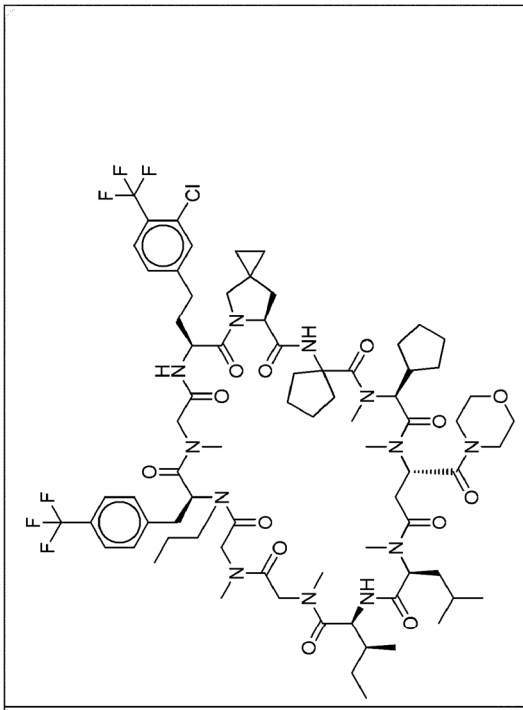
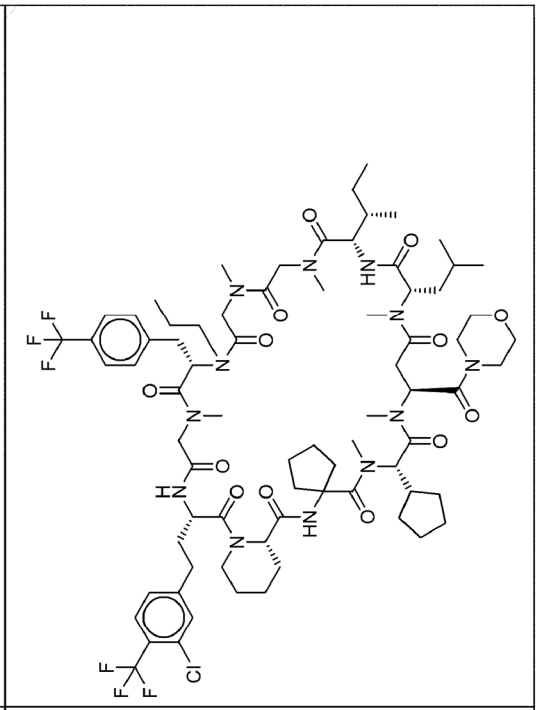
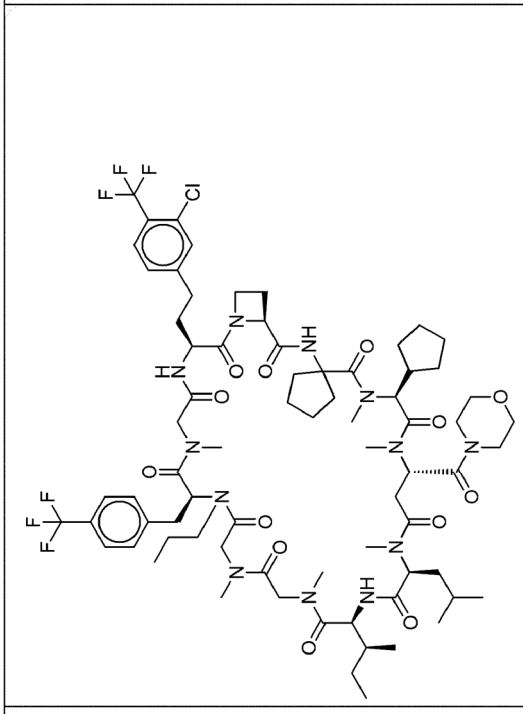
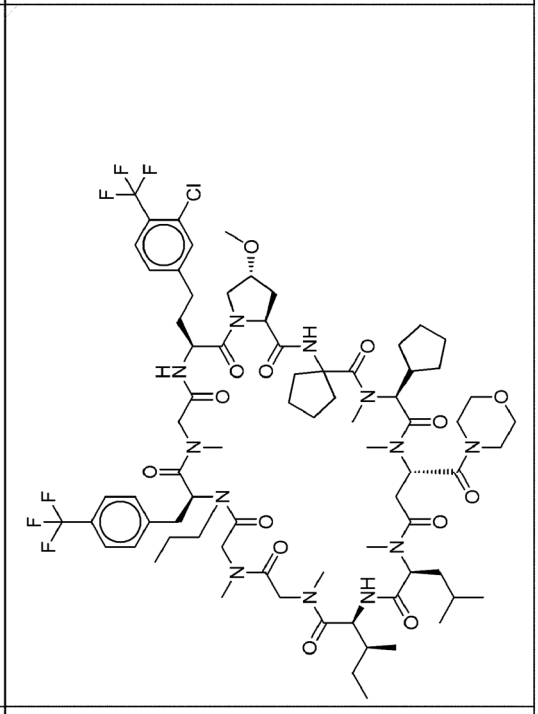
	
PP0 240	PP0 242
	
PP0 239	PP0 241

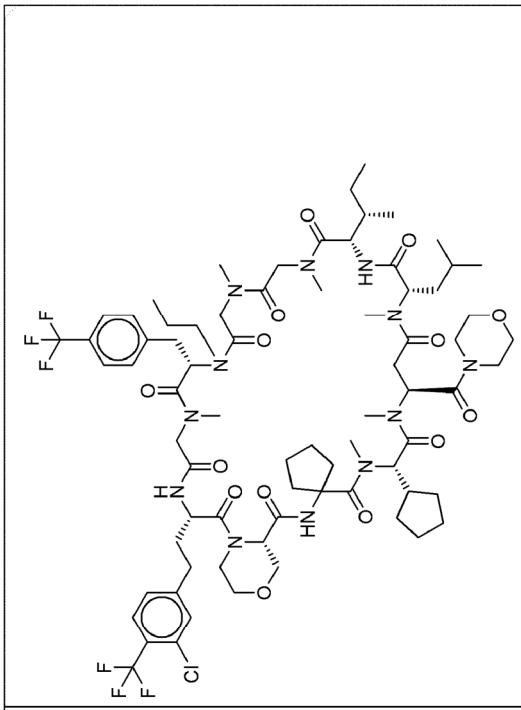
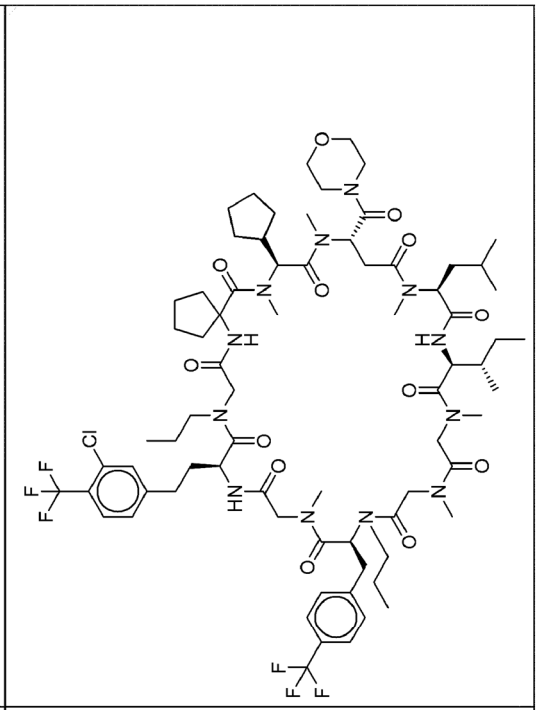
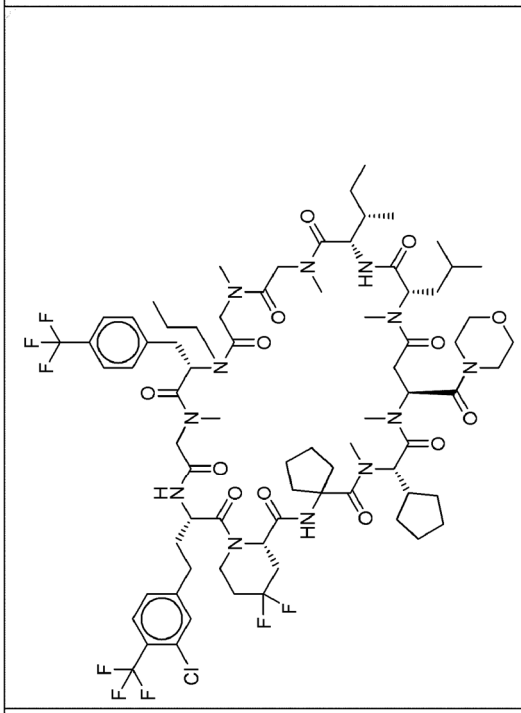
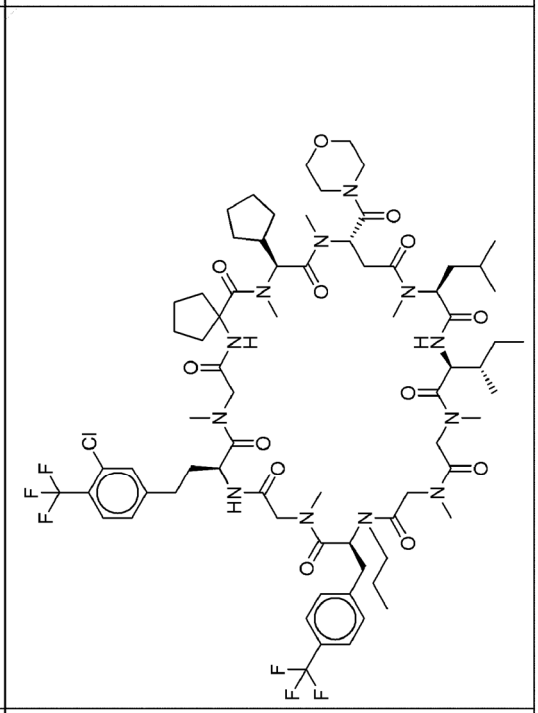
	
PP0 244	PP0 246
	
PP0 243	PP0 245

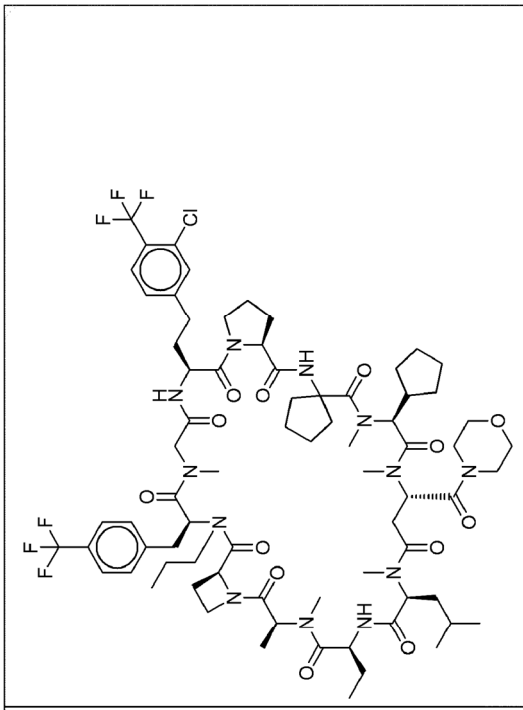
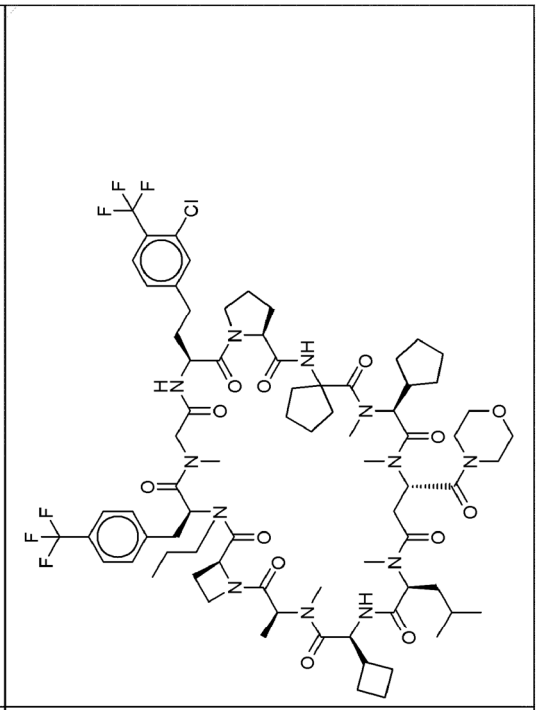
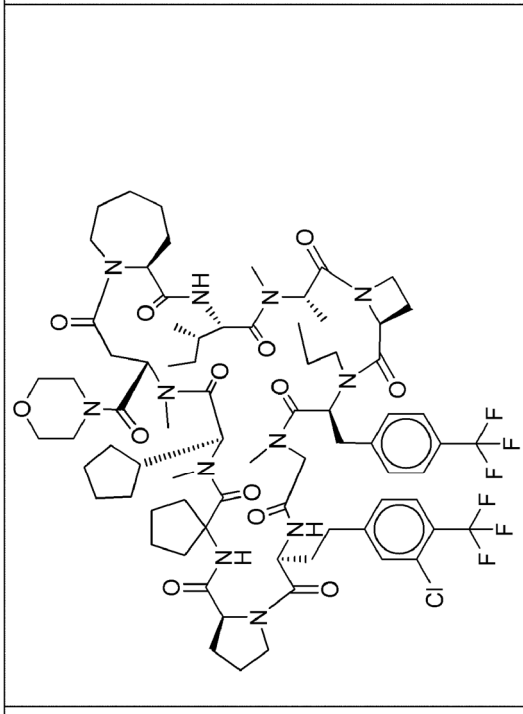
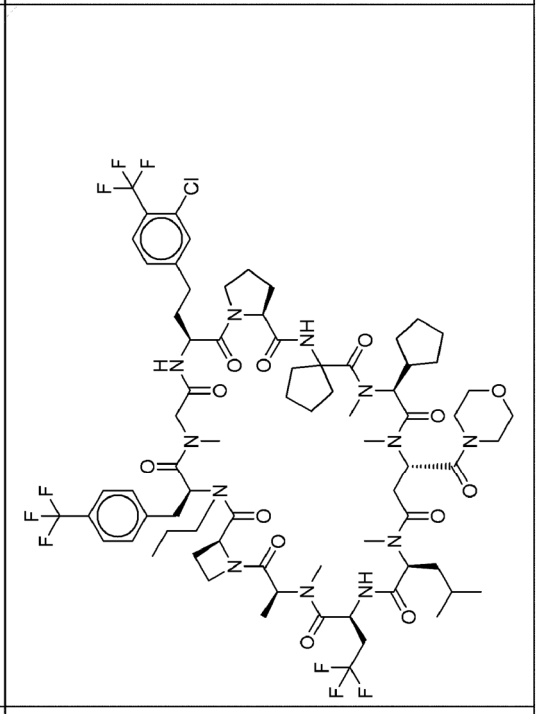
	
PP0 248	PP0 250
	
PP0 247	PP0 249

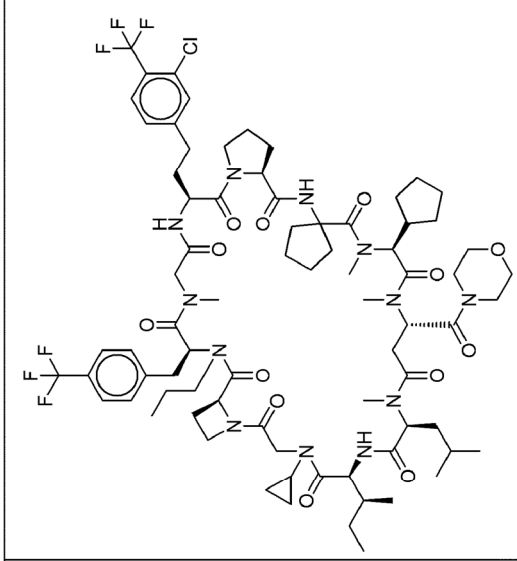
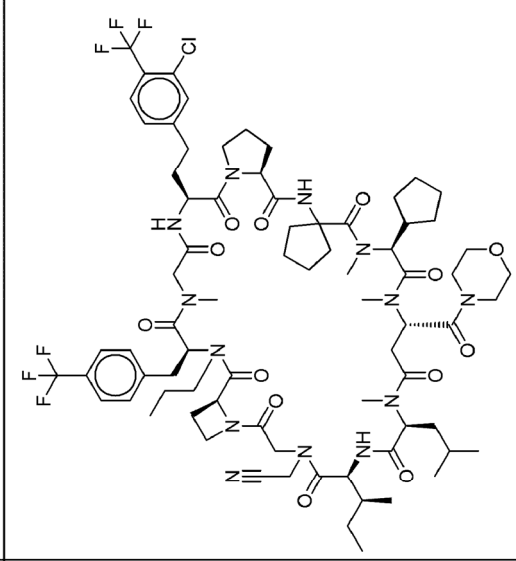
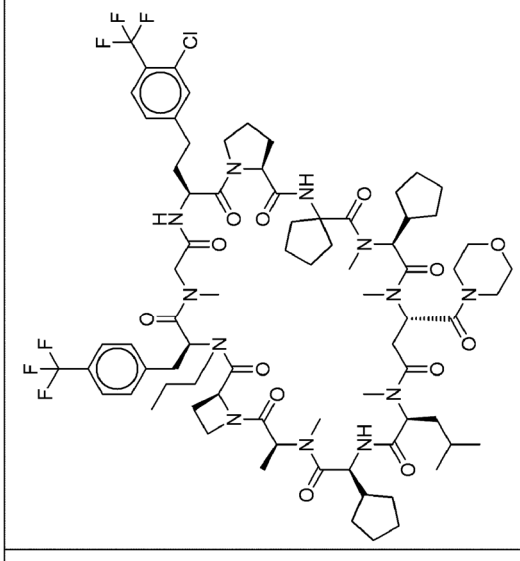
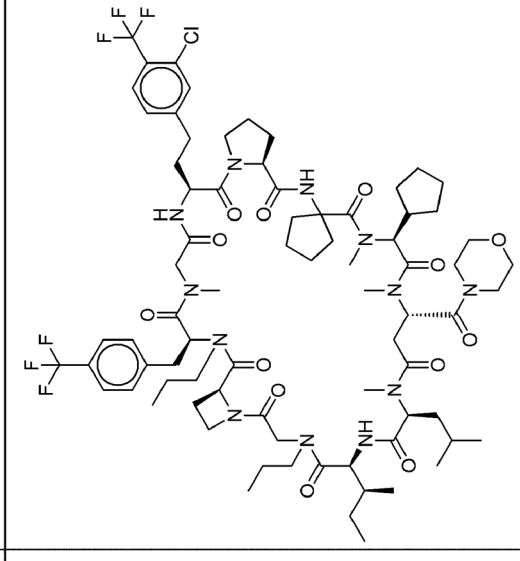
	
PP0 252	PP0 254
	
PP0 251	PP0 253

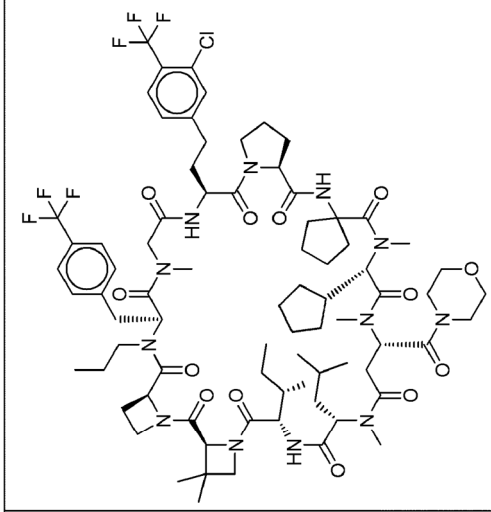
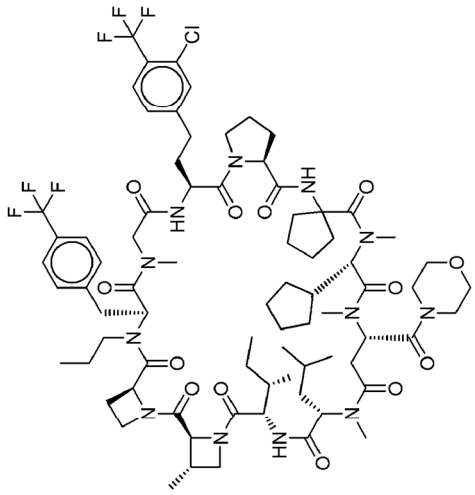
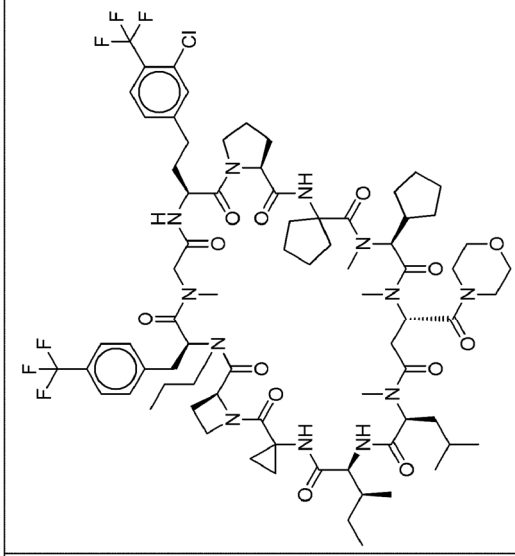
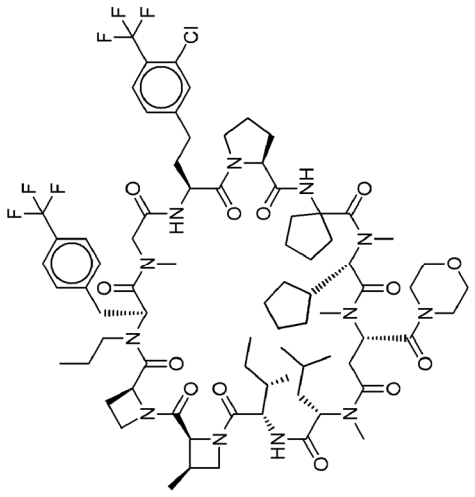
	
PP0 257	PP0 259
	
PP0 256	PP0 258

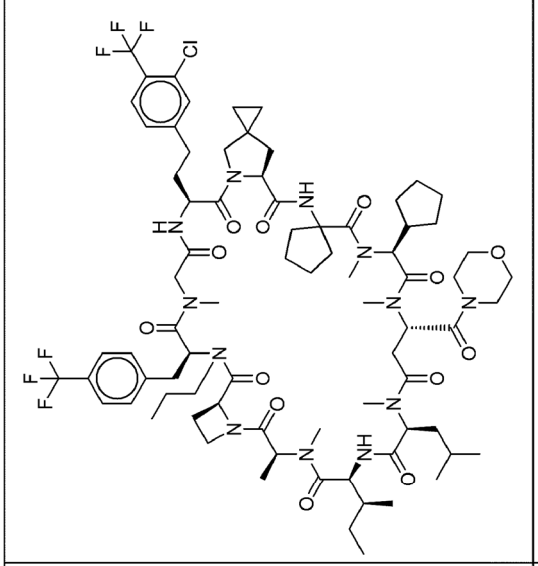
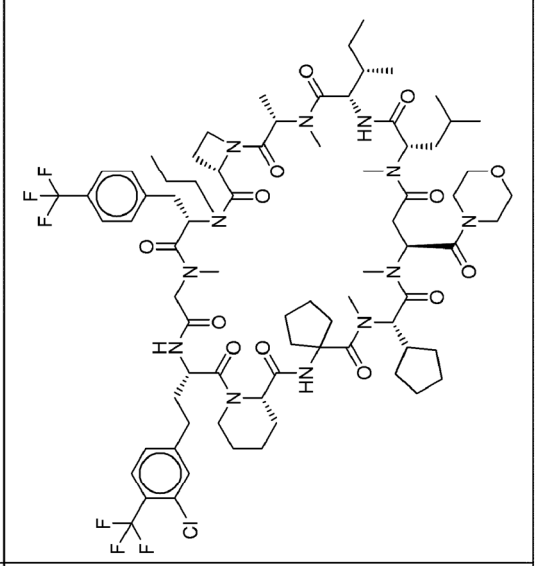
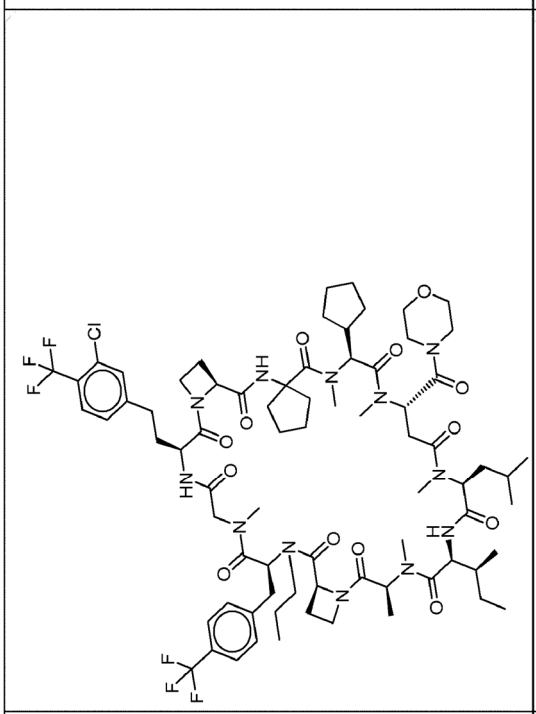
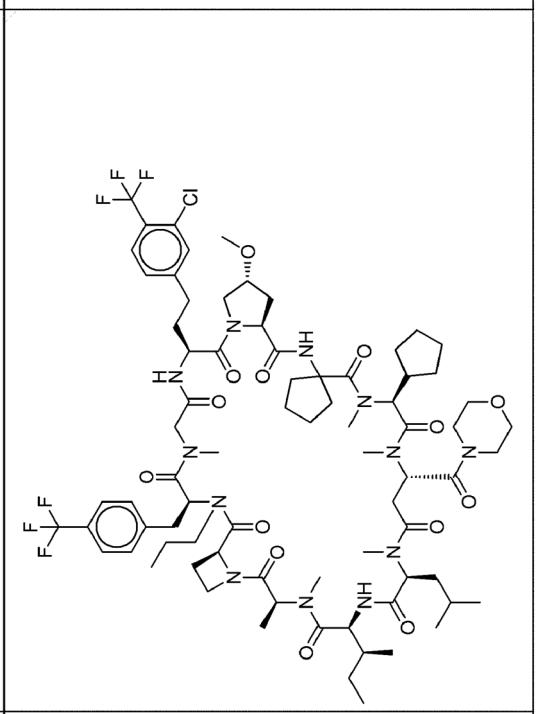
	
PP0 261	PP0 263
	
PP0 260	PP0 262

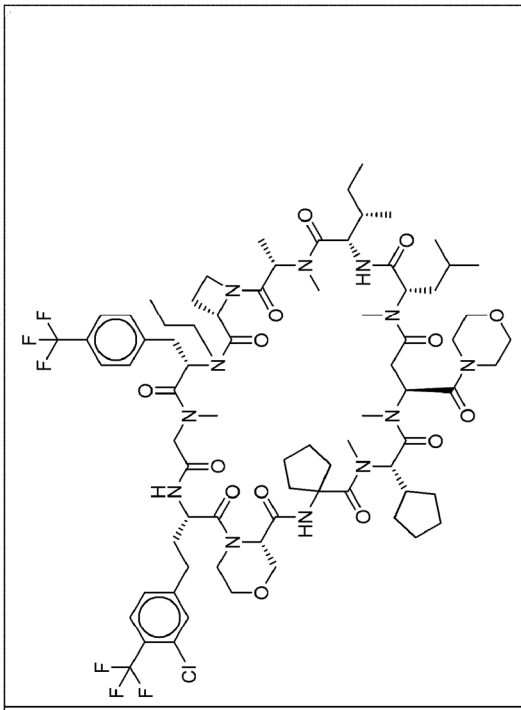
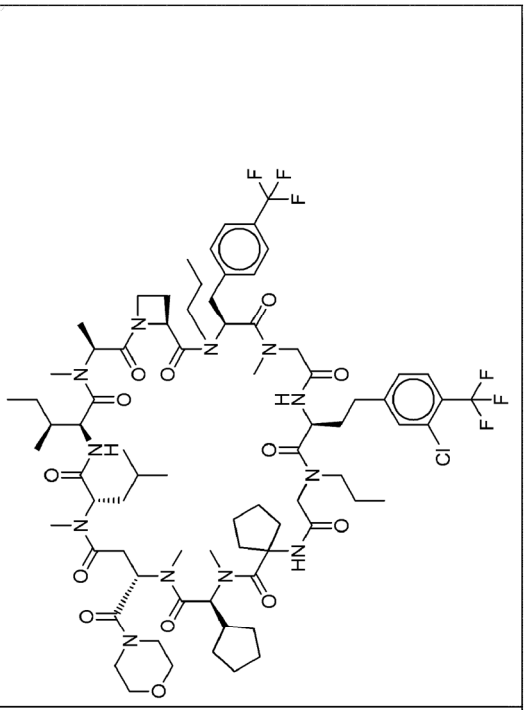
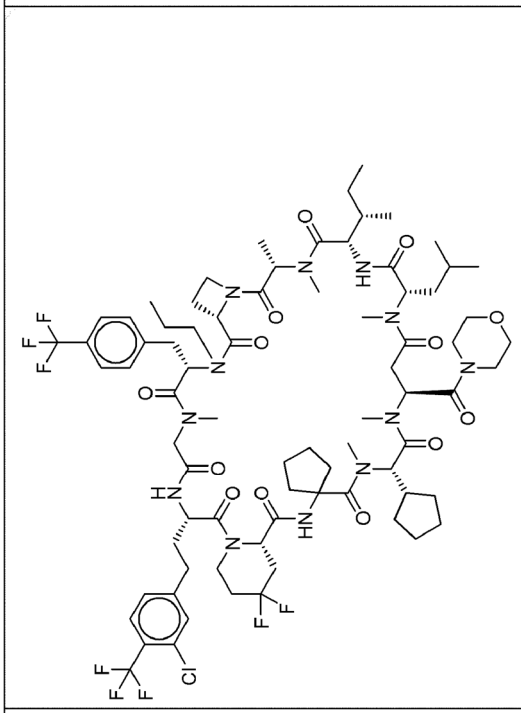
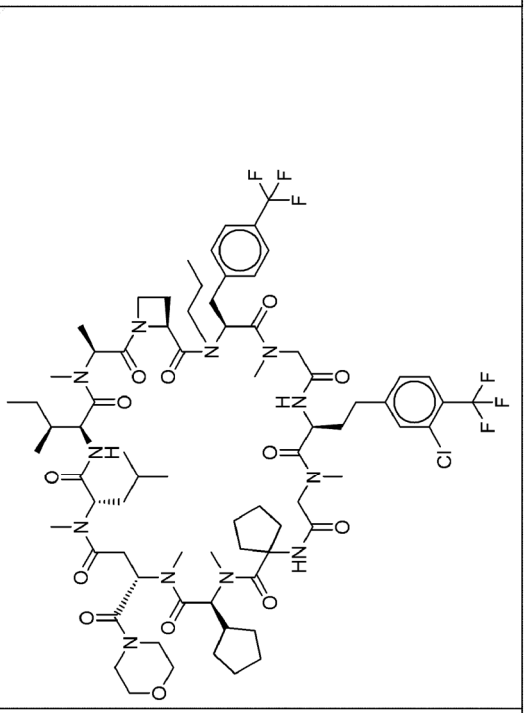
	
PP0 265	PP0 267
	
PP0 264	PP0 266

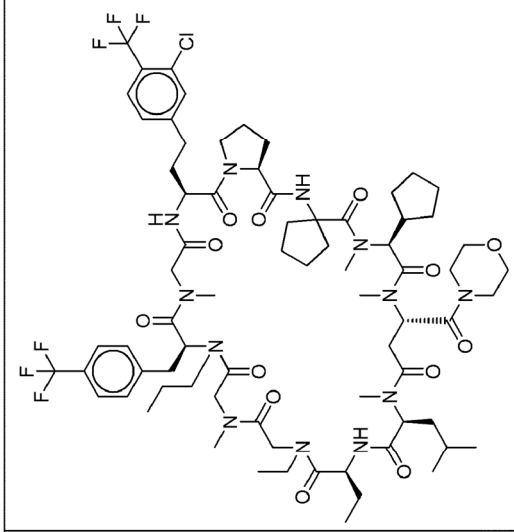
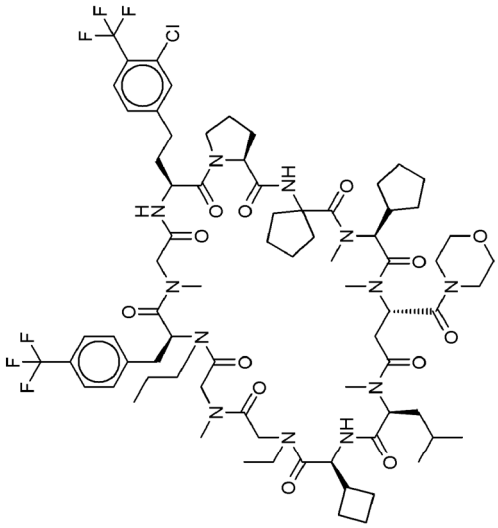
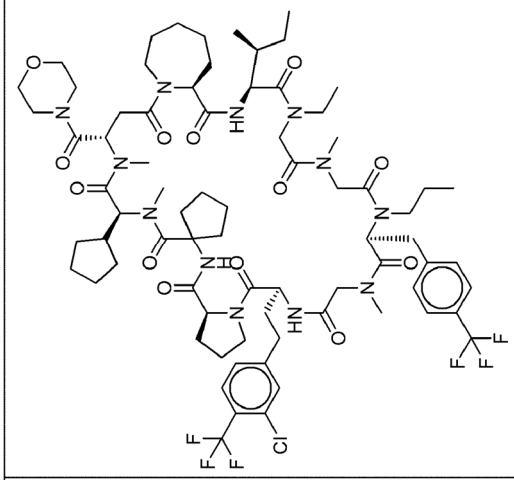
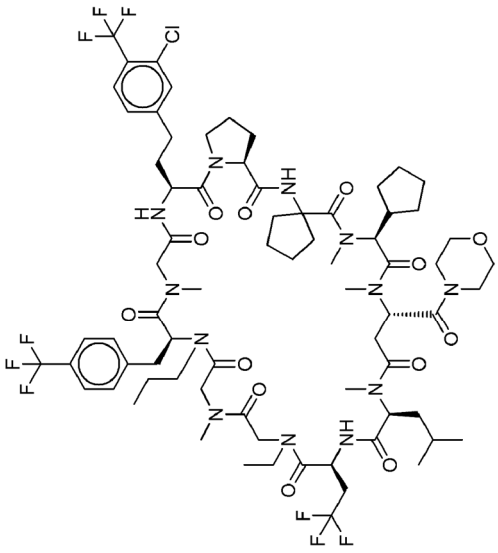
	
PP0 269	PP0 271
	
PP0 268	PP0 270

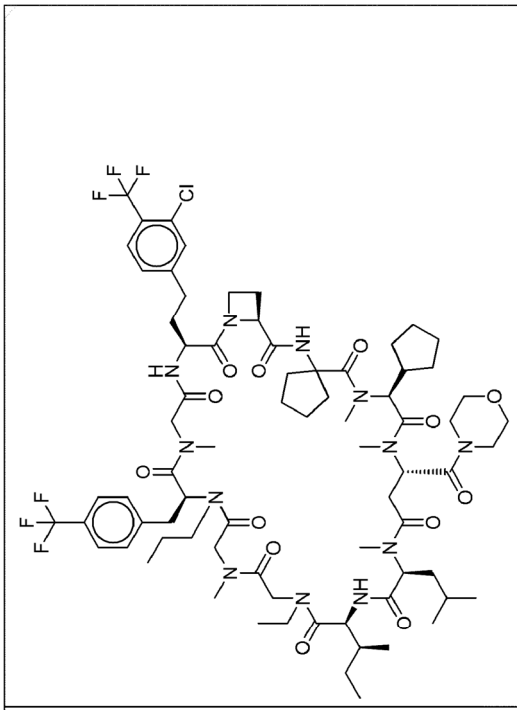
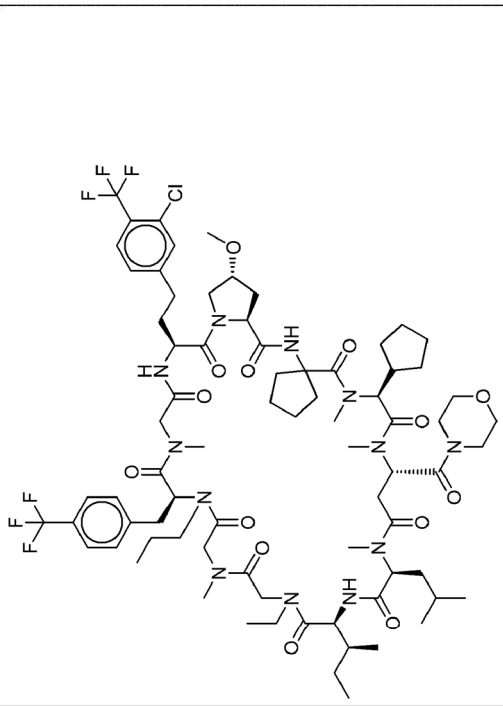
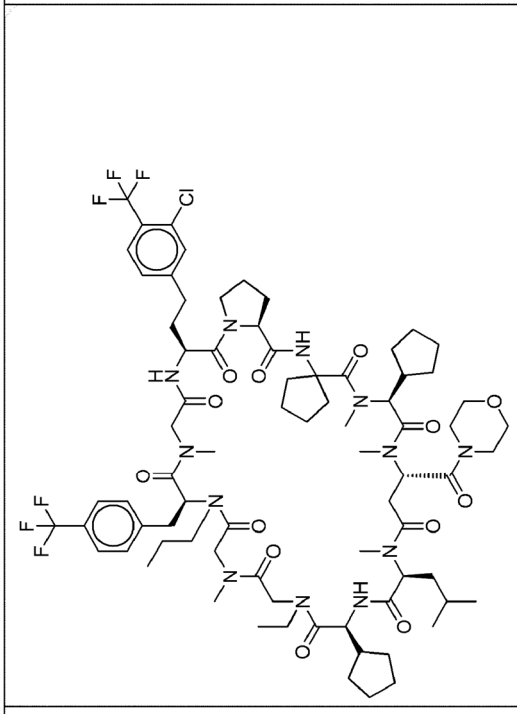
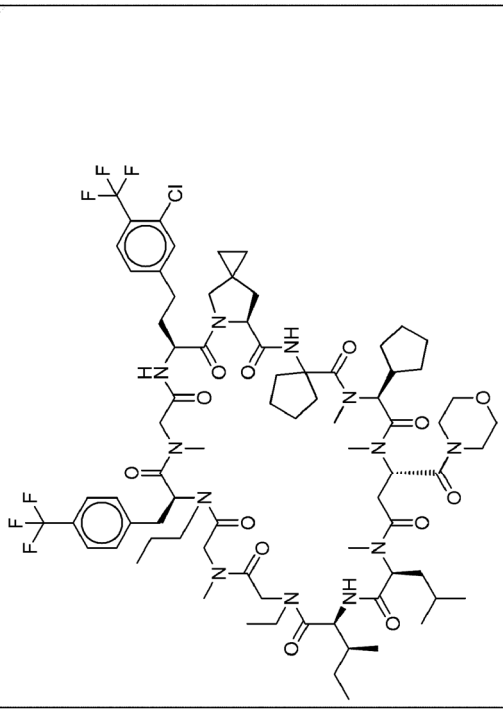
	
PP0 273	PP0 275
	
PP0 272	PP0 274

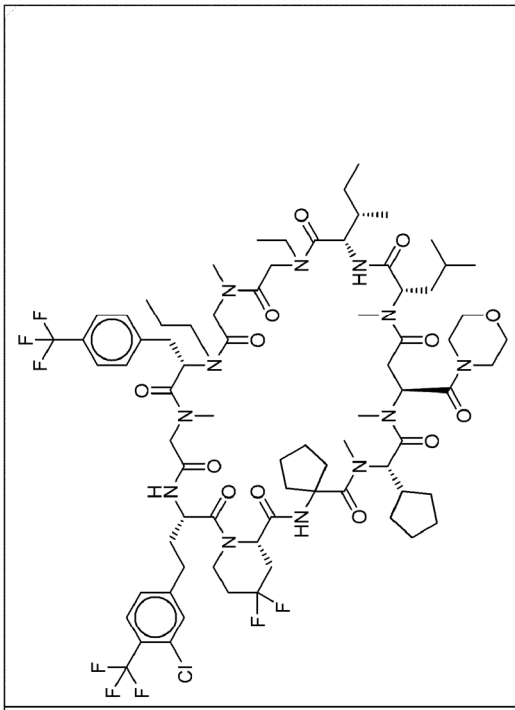
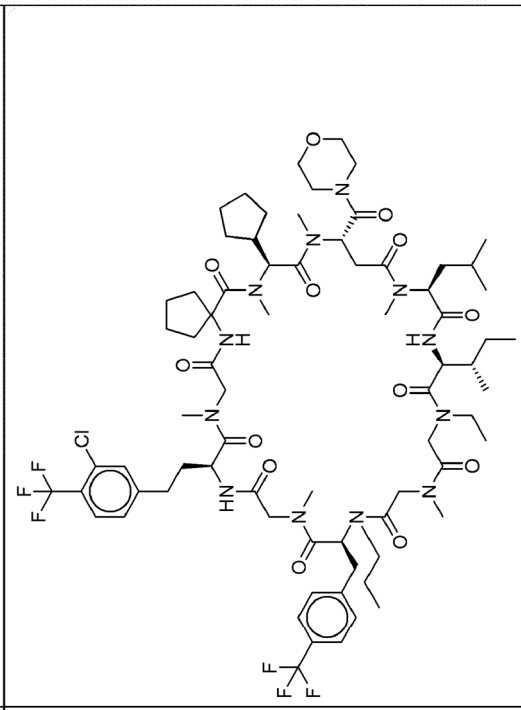
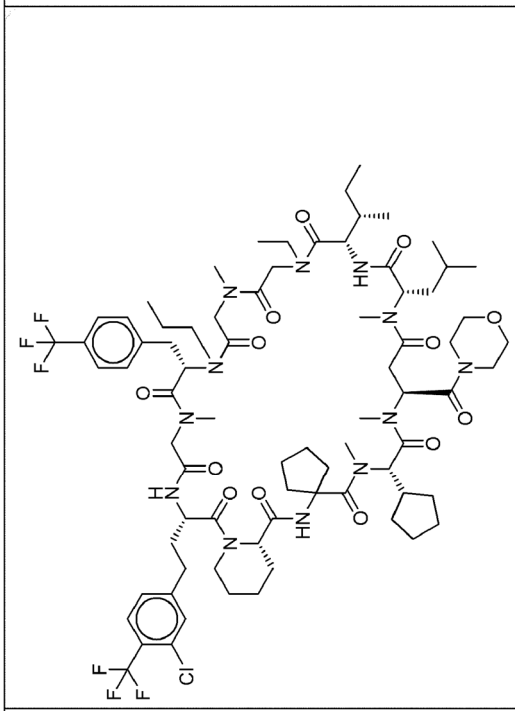
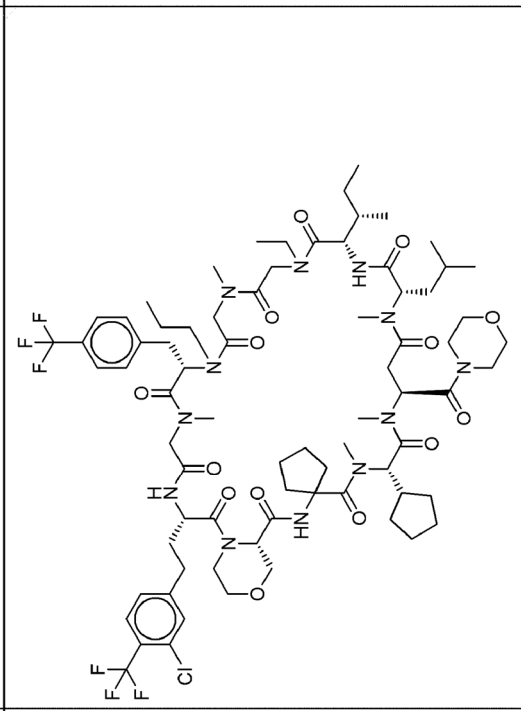
	
PP0 277	PP0 279
	
PP0 276	PP0 278

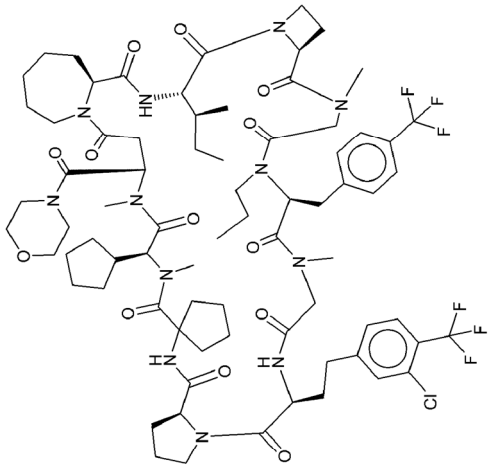
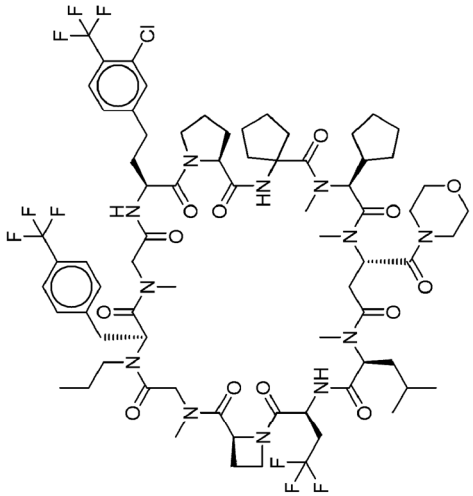
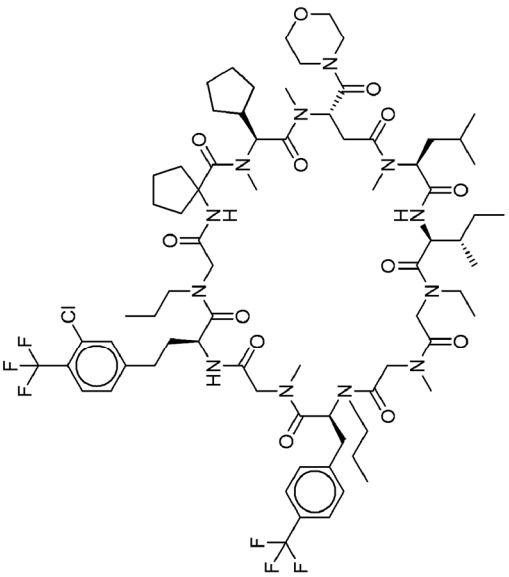
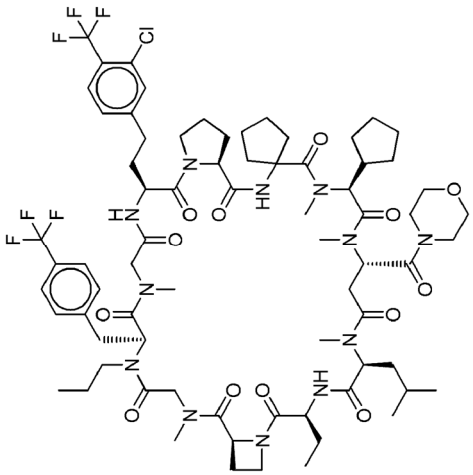
	
PP0 282	PP0 284
	
PP0 281	PP0 283

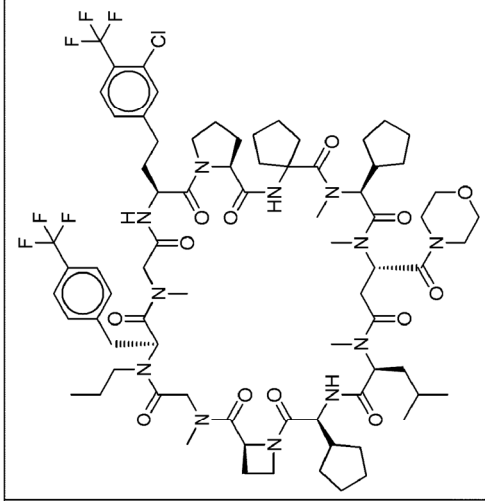
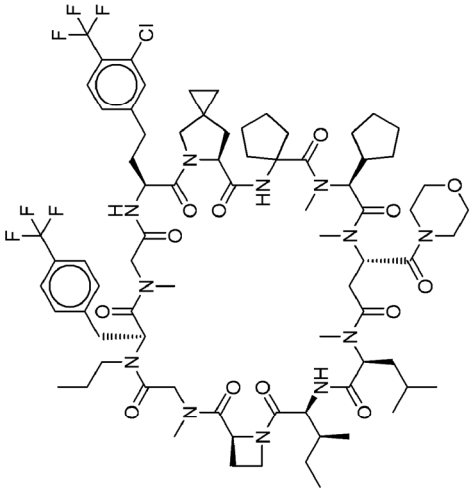
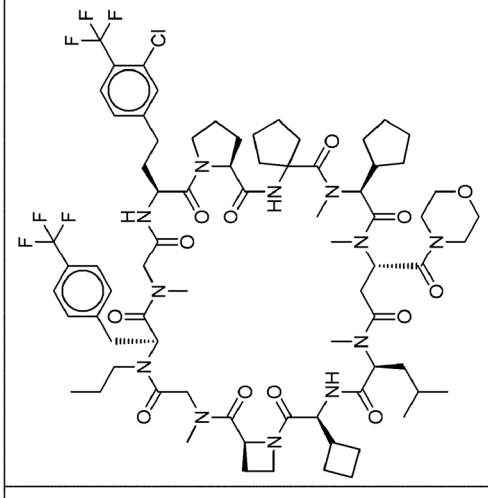
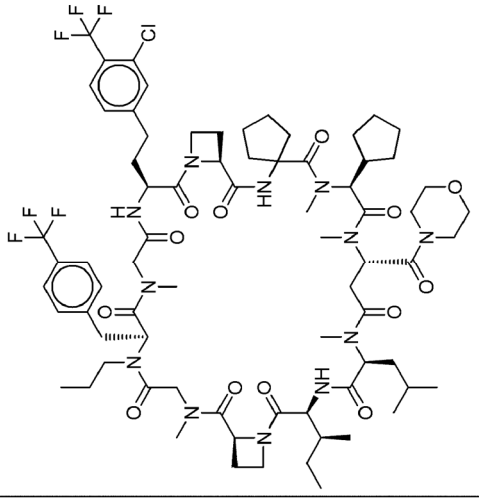
	
PP0 286	PP0 288
	
PP0 285	PP0 287

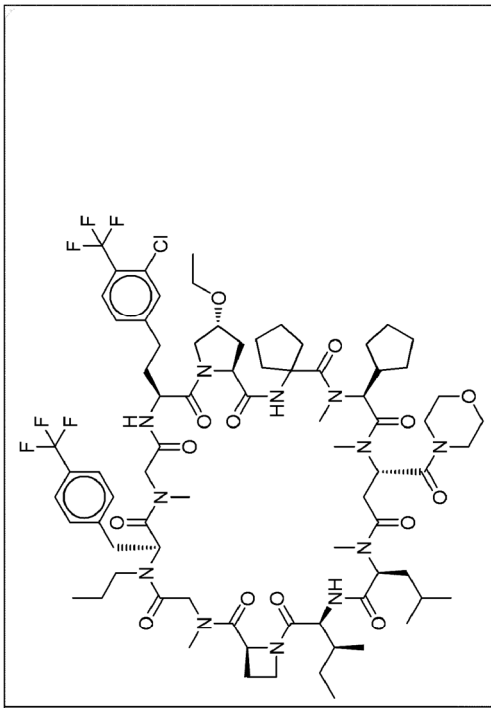
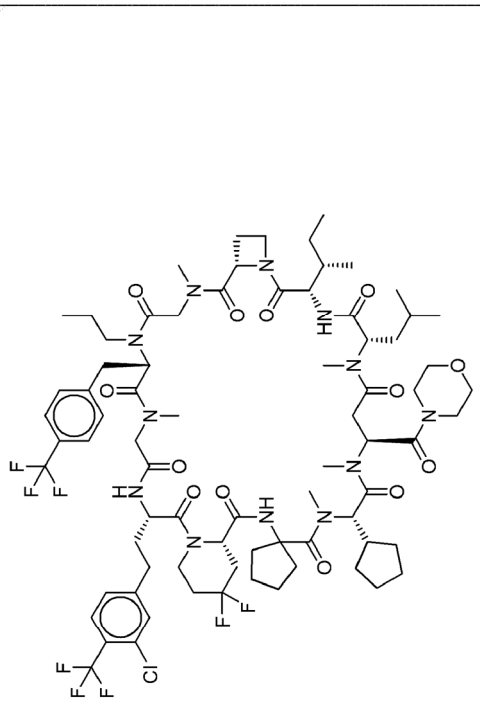
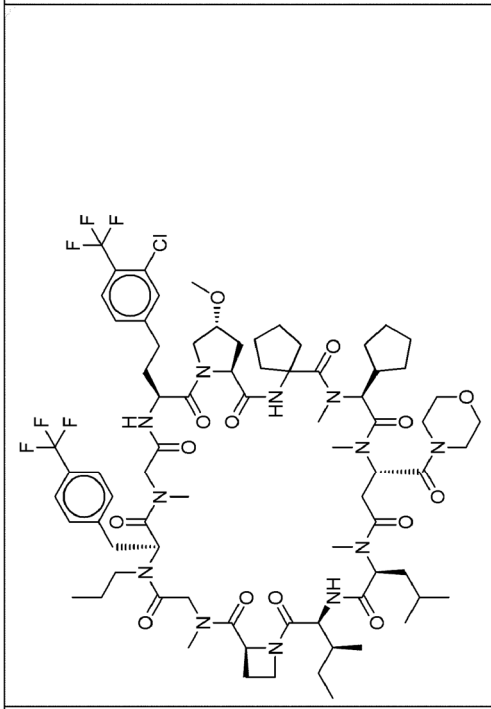
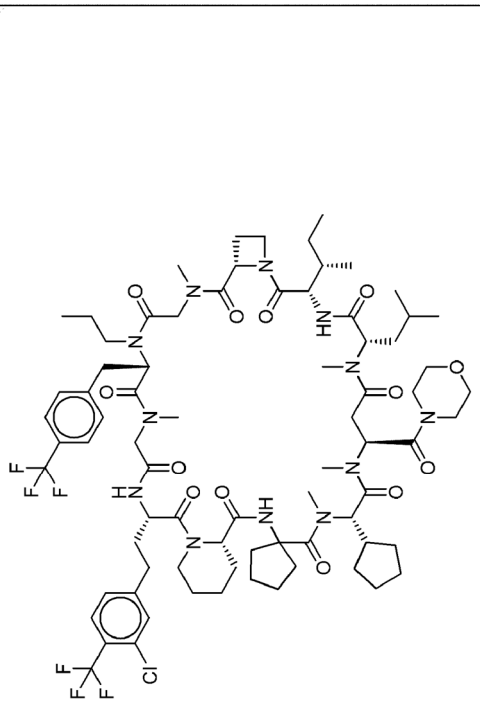
	
PP0 290	PP0 292
	
PP0 289	PP0 291

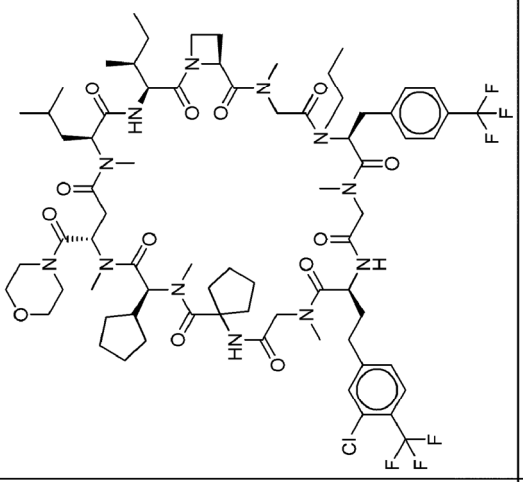
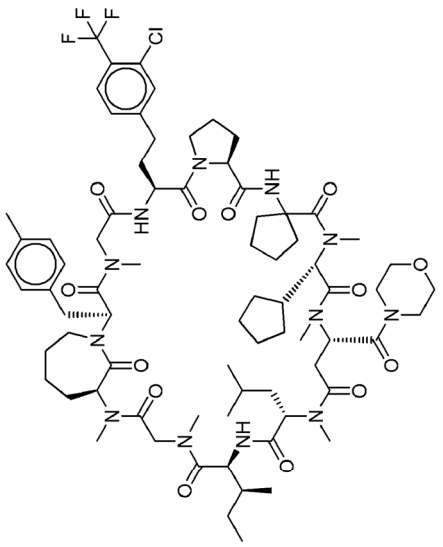
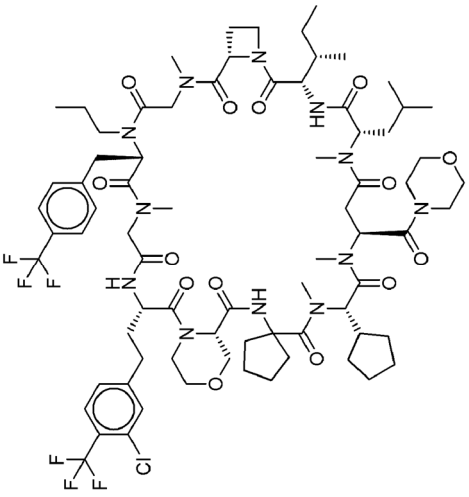
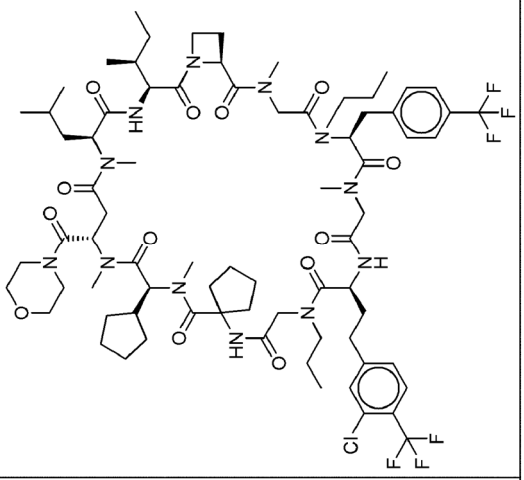
	
PP0 294	PP0 296
	
PP0 293	PP0 295

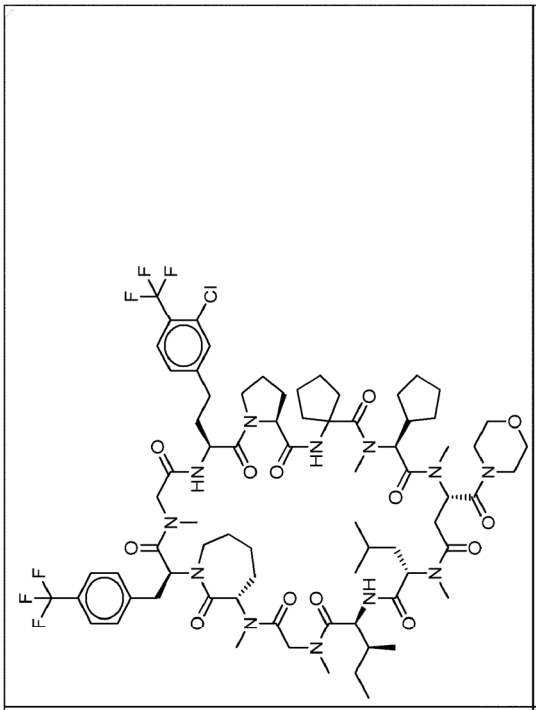
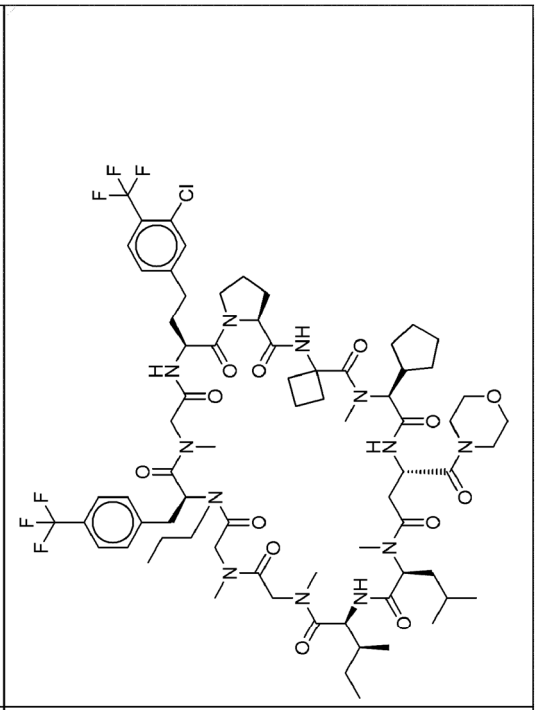
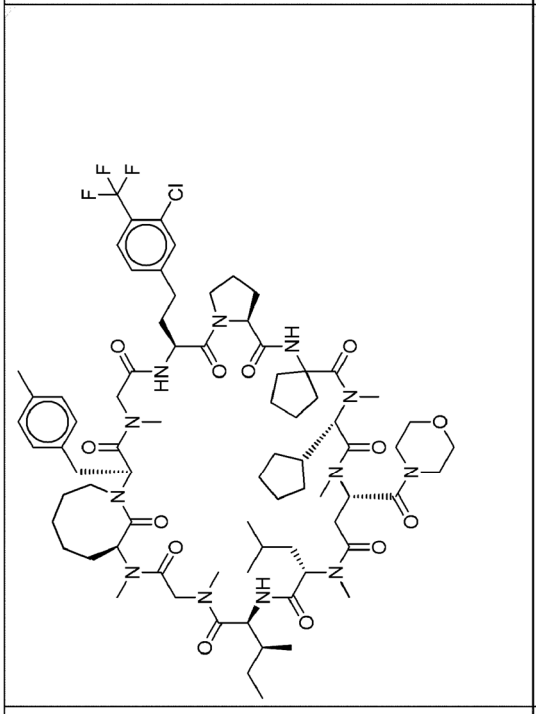
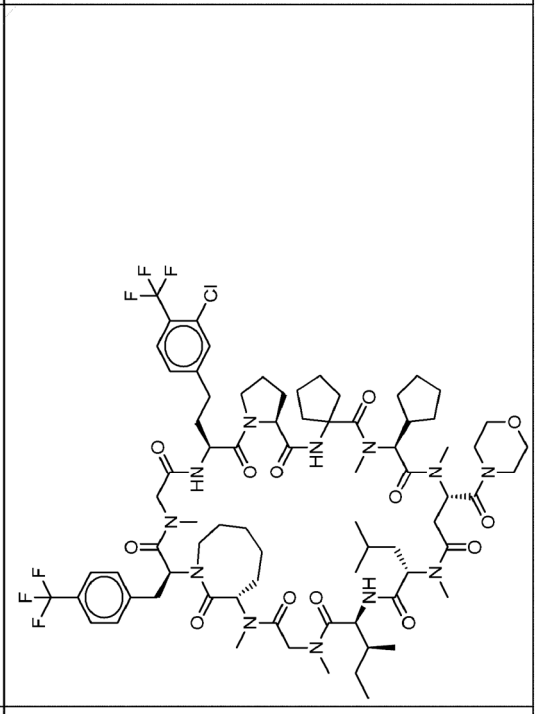
	
PP0 298	PP0 300
	
PP0 297	PP0 299

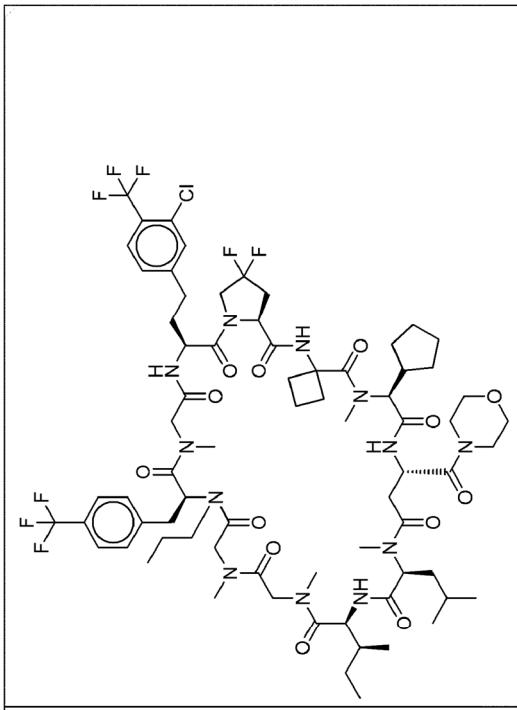
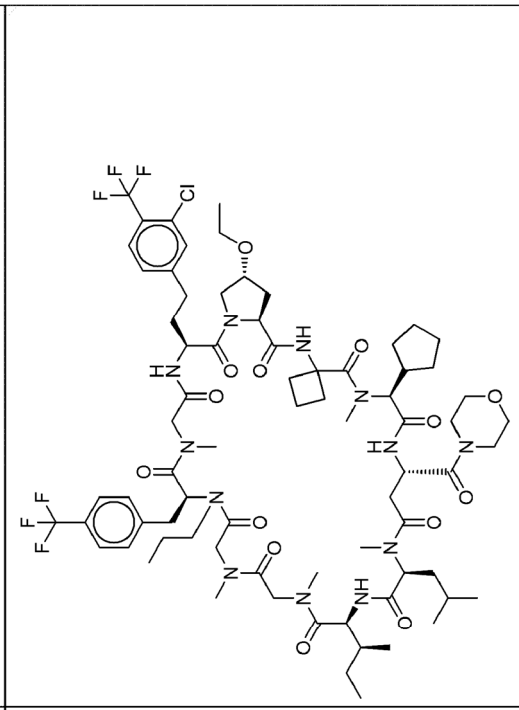
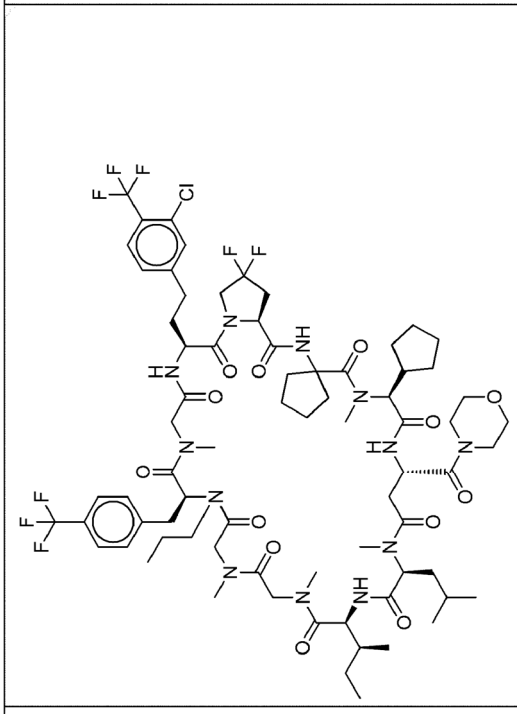
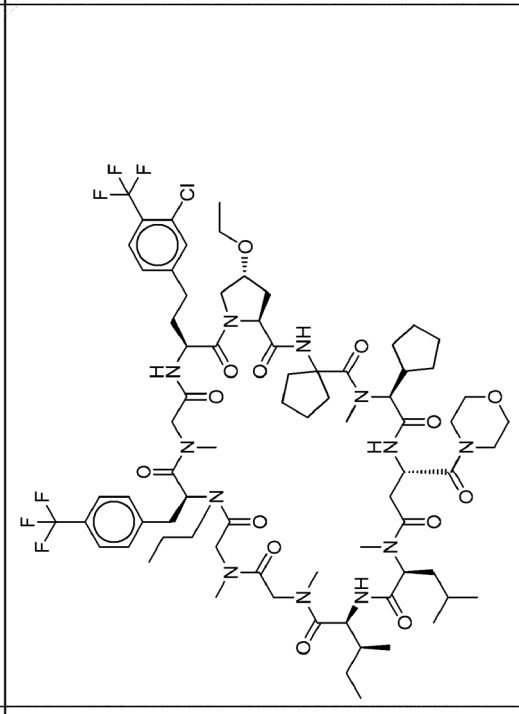
	
PP0 302	PP0 304
	
PP0 301	PP0 303

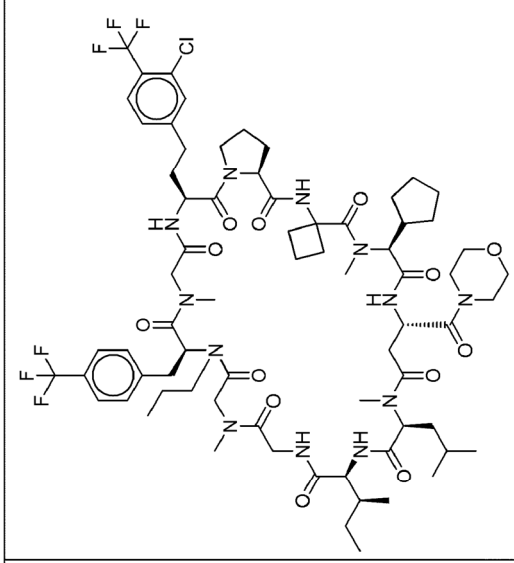
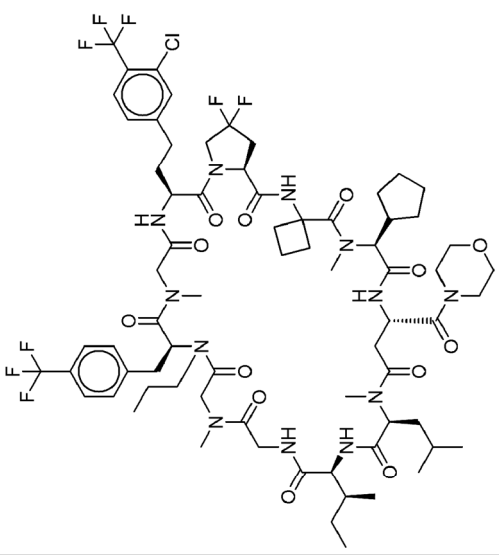
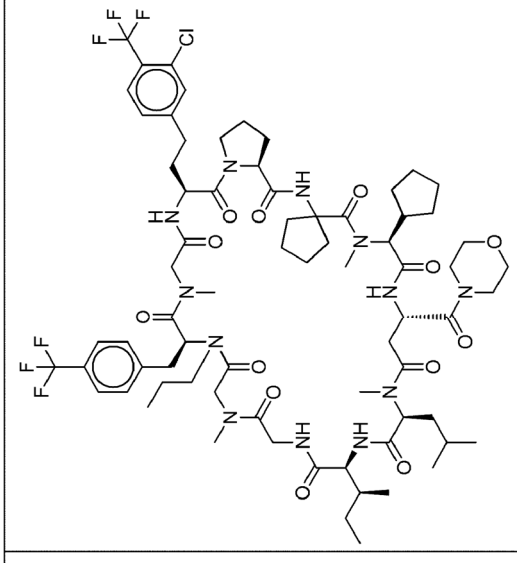
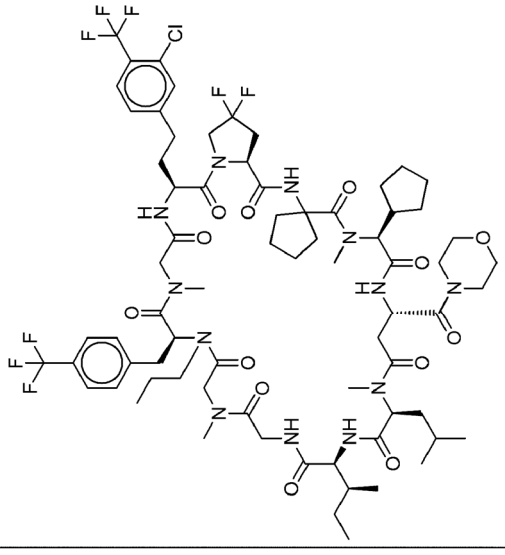
	
PP0 306	PP0 308
	
PP0 305	PP0 307

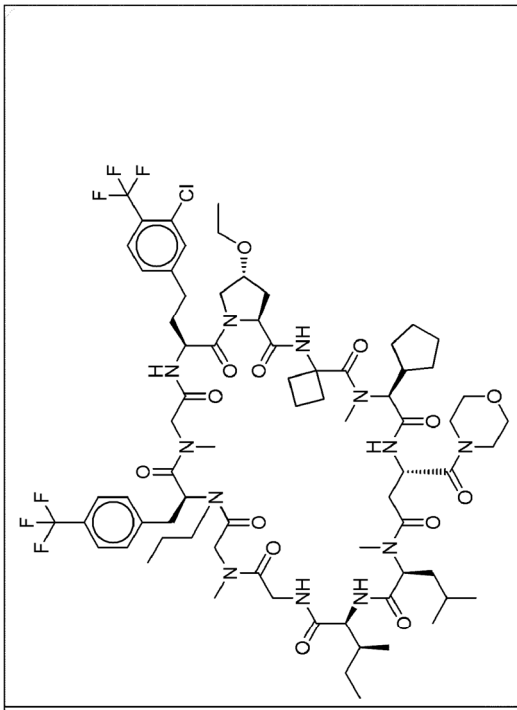
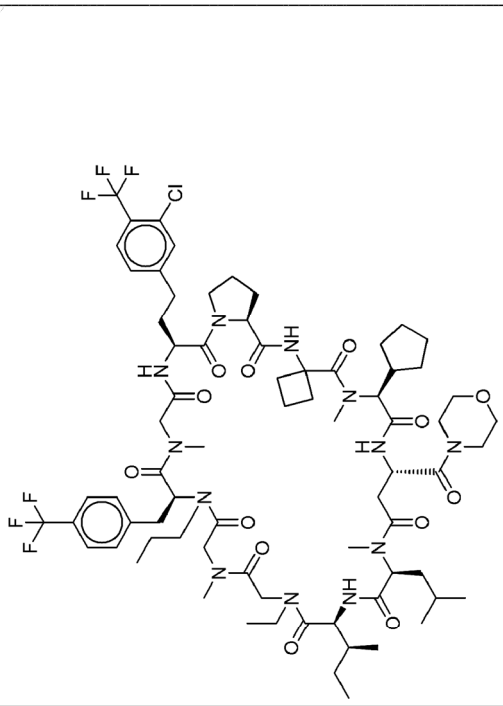
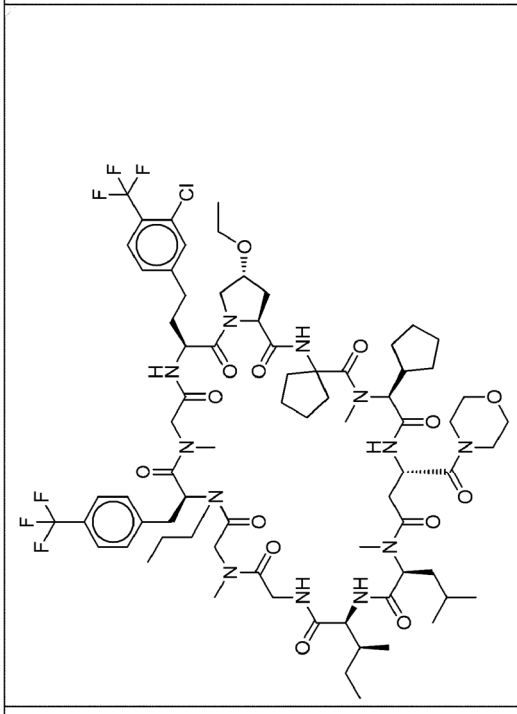
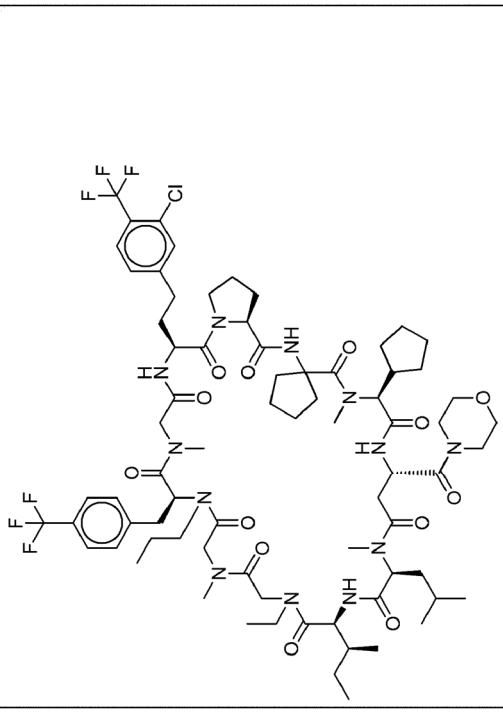
	
PP0 310	PP0 312
	
PP0 309	PP0 311

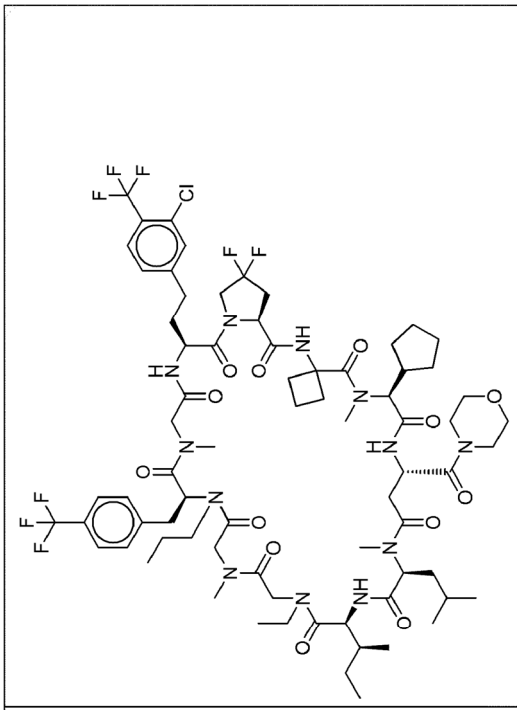
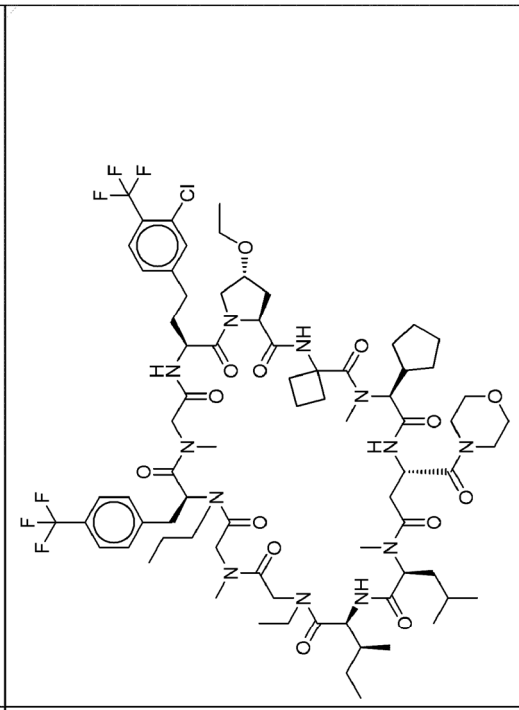
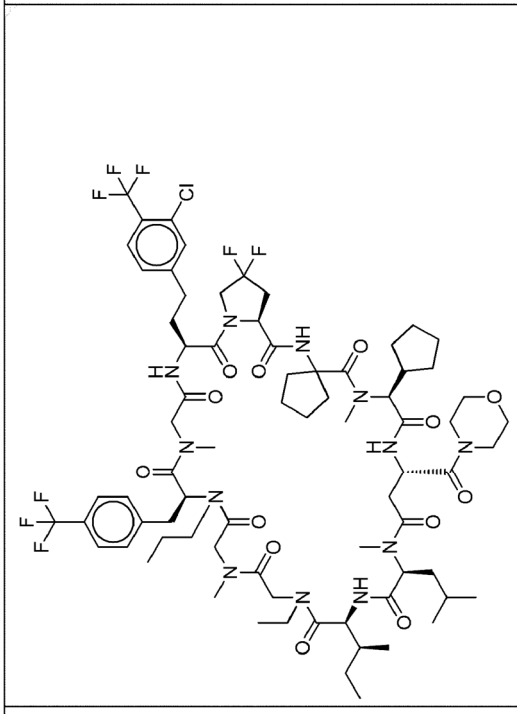
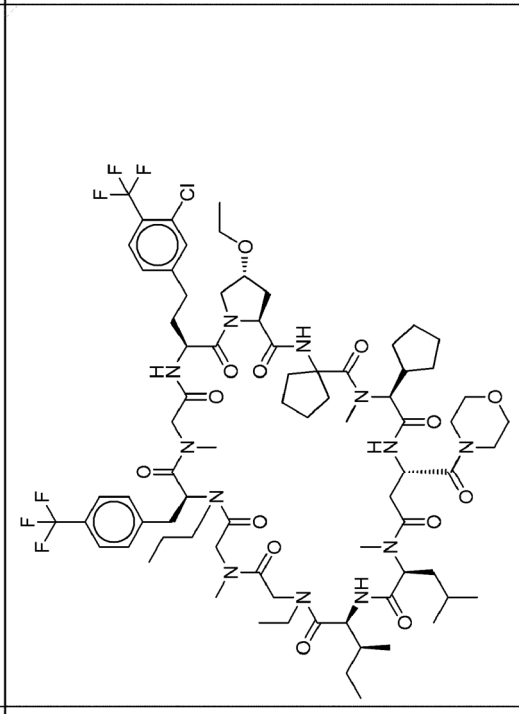
	
PP0 314	PP0 316
	
PP0 313	PP0 315

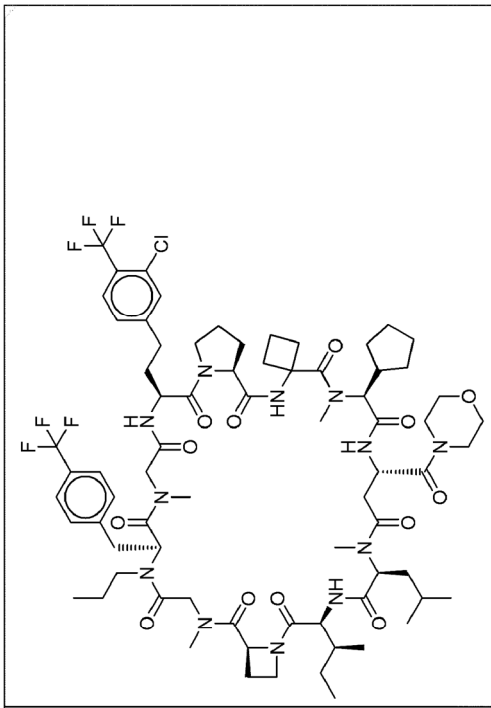
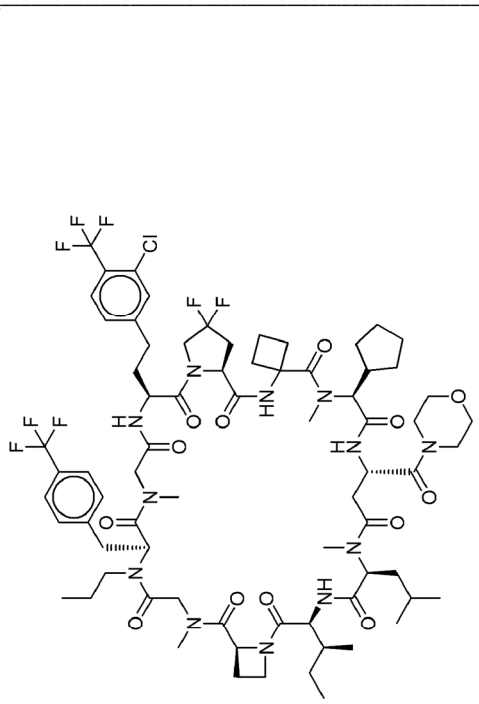
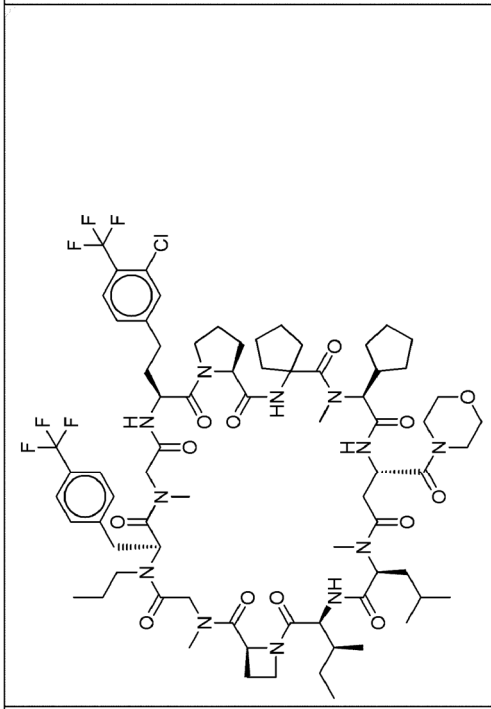
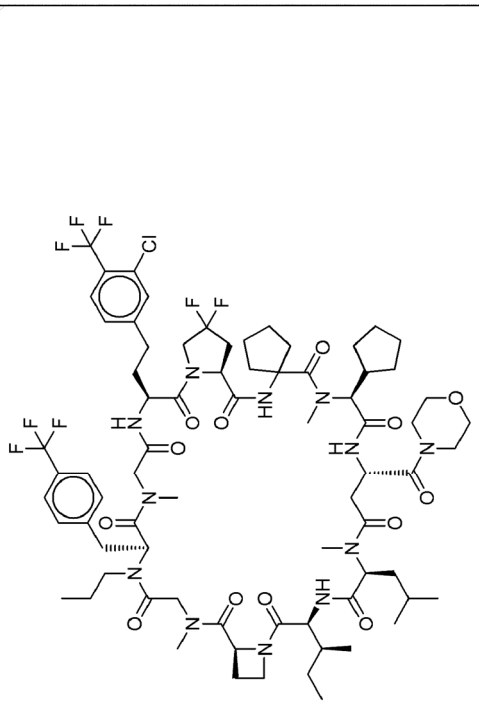
	
PP0 318	PP0 320
	
PP0 317	PP0 319

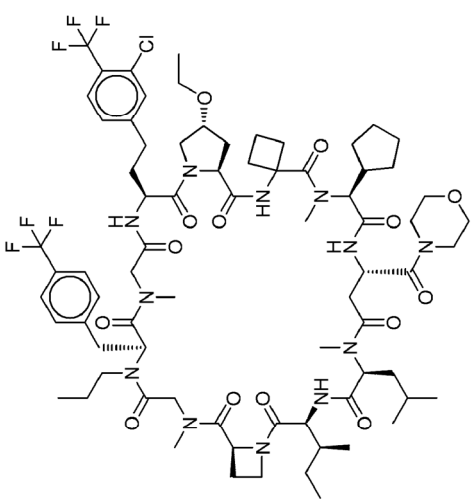
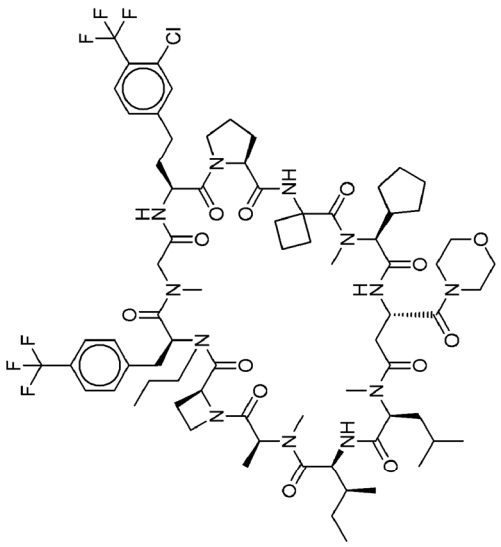
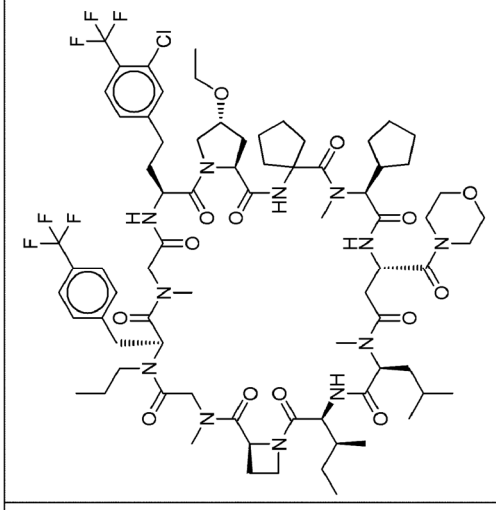
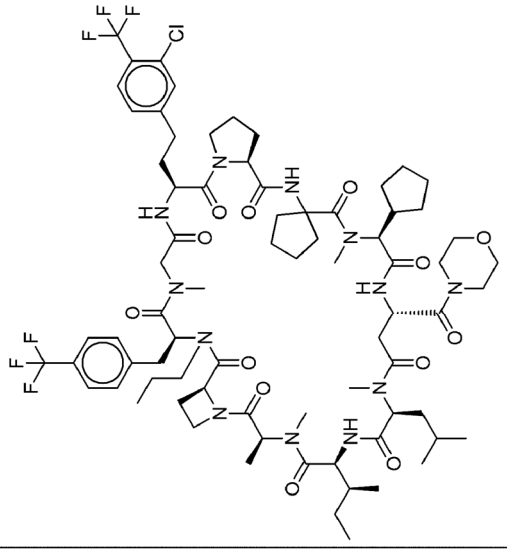
	
PP0 322	PP0 324
	
PP0 321	PP0 323

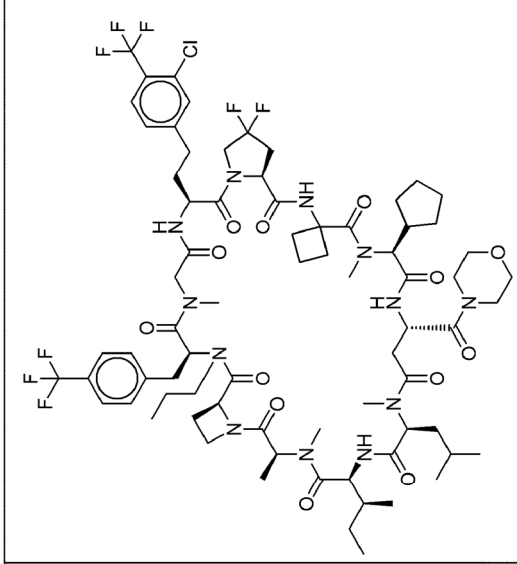
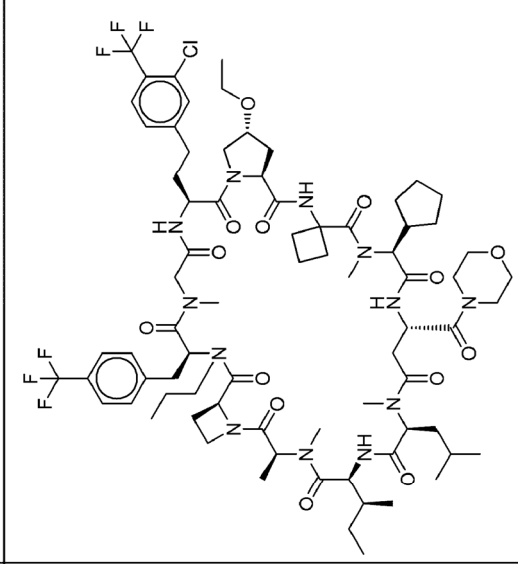
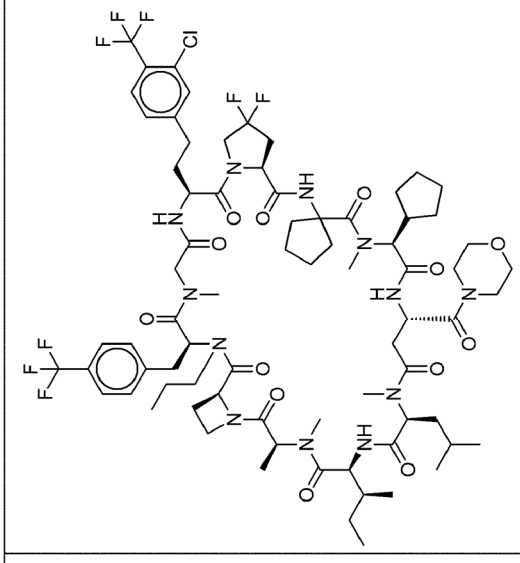
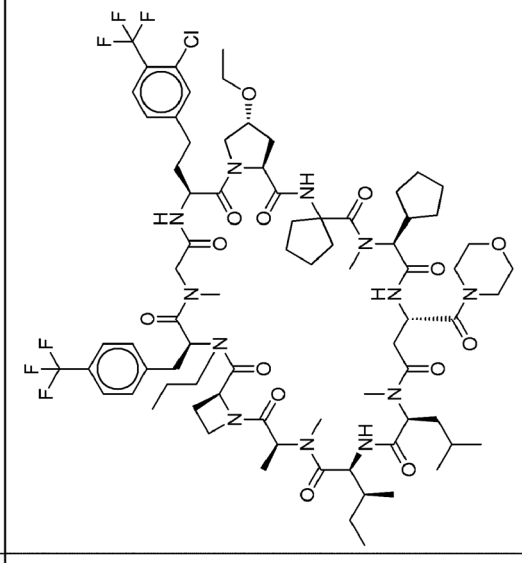
	
PP0 326	PP0 328
	
PP0 325	PP0 327

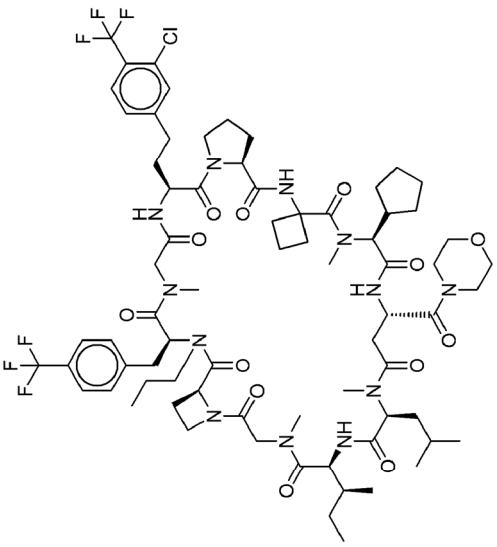
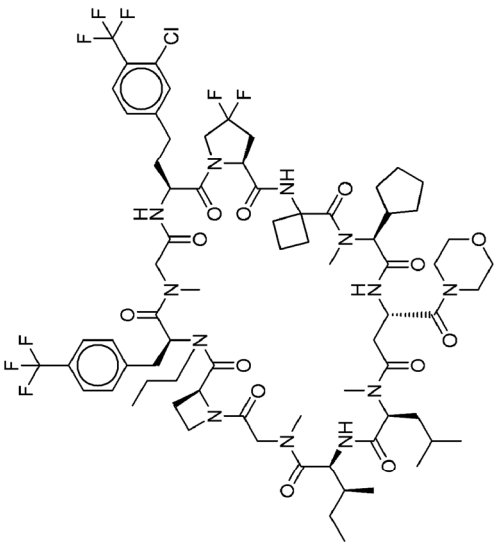
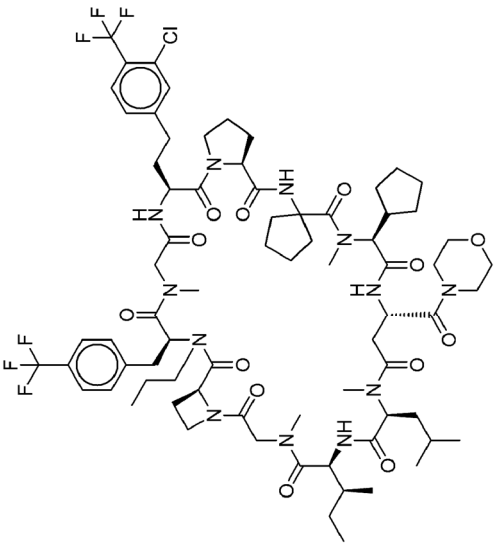
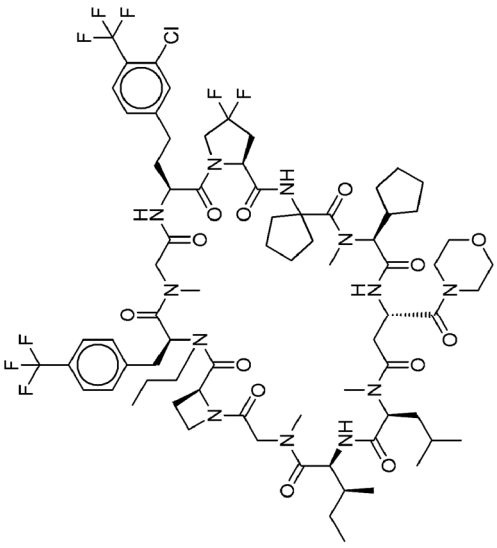
	
PP0 330	PP0 332
	
PP0 329	PP0 331

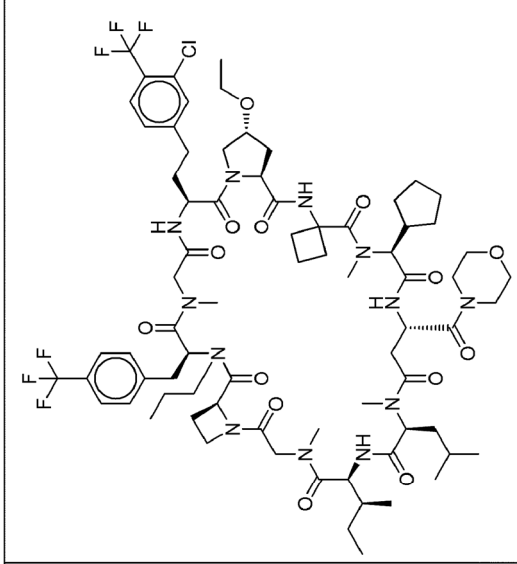
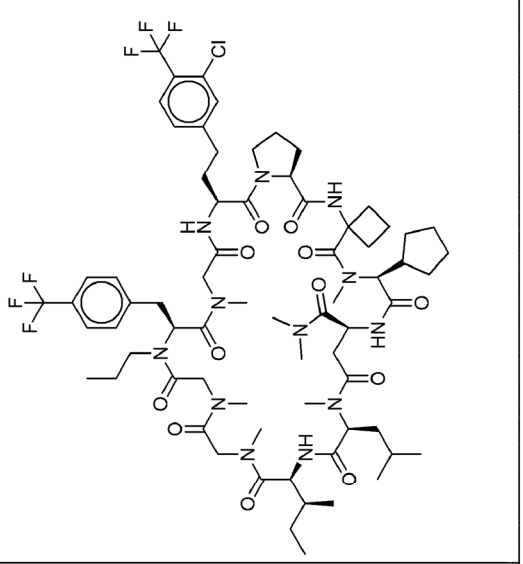
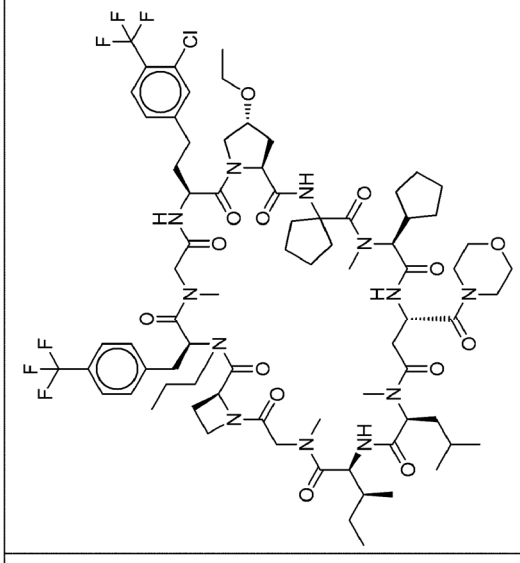
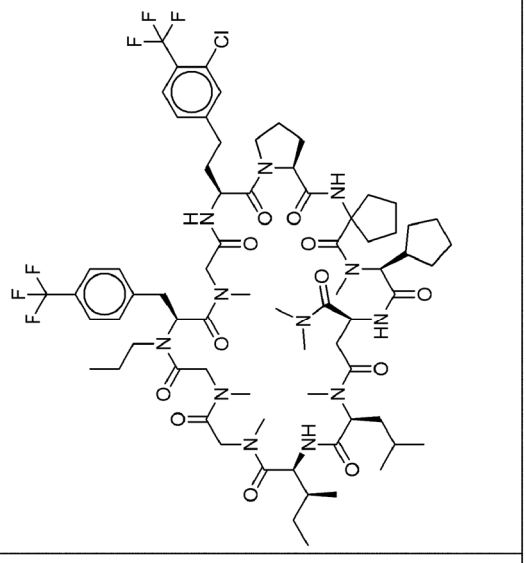
	
PP0 334	PP0 336
	
PP0 333	PP0 335

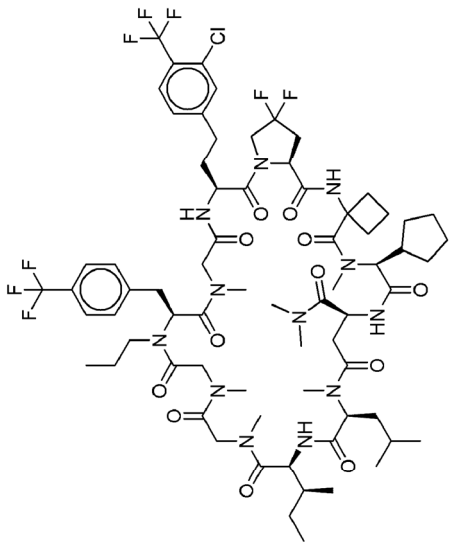
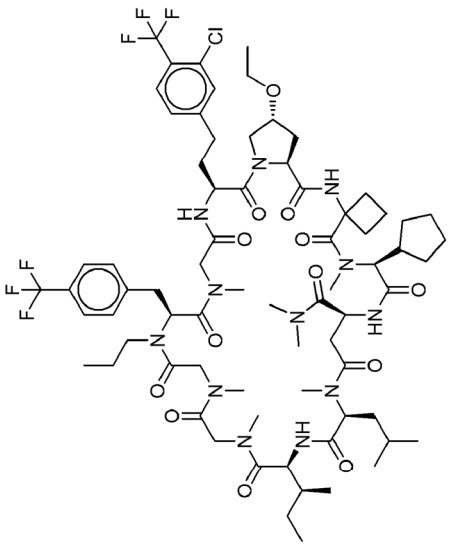
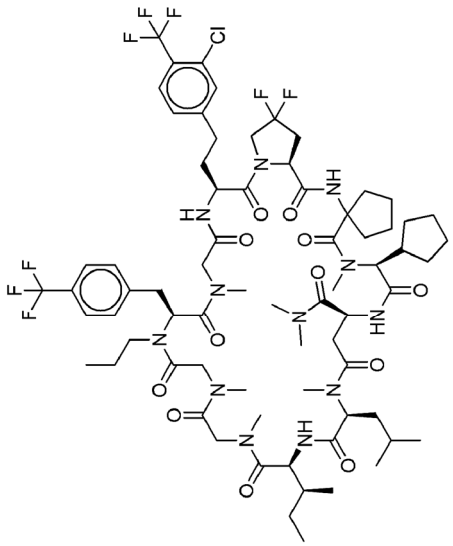
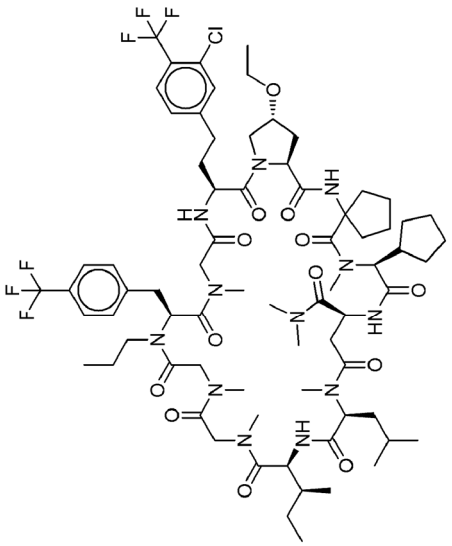
	
PP0 338	PP0 340
	
PP0 337	PP0 339

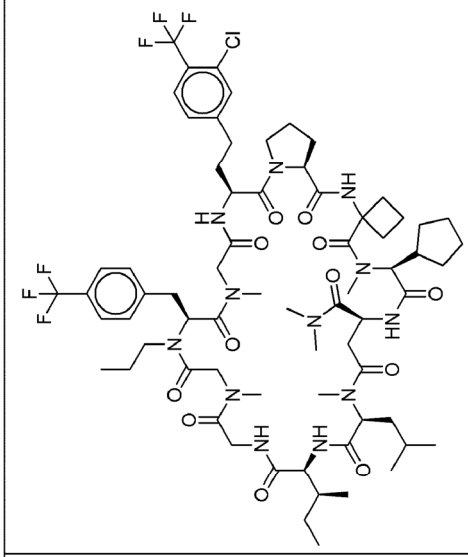
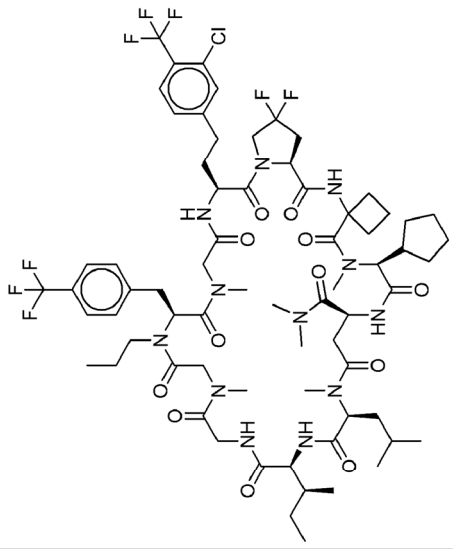
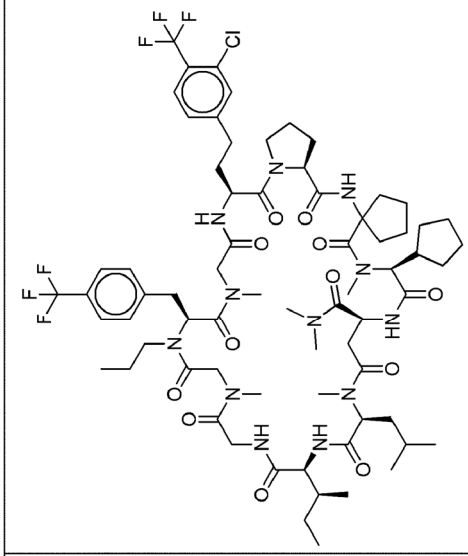
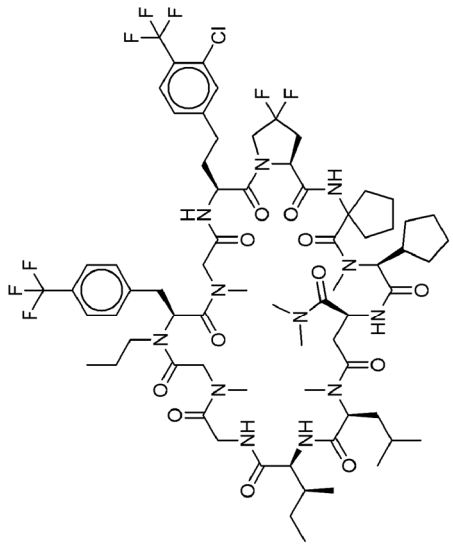
	
PP0 342	PP0 344
	
PP0 341	PP0 343

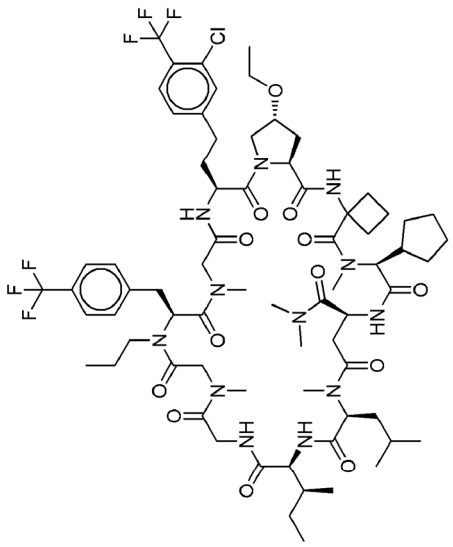
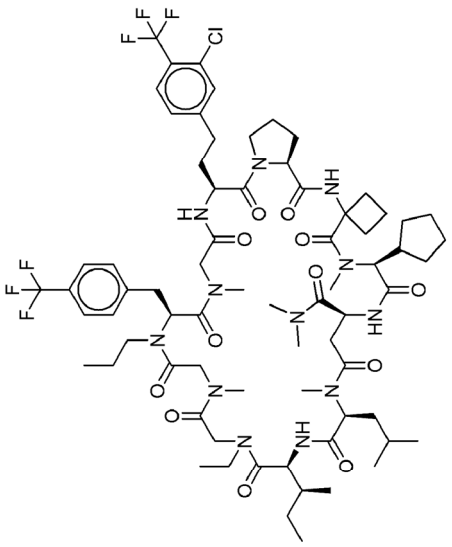
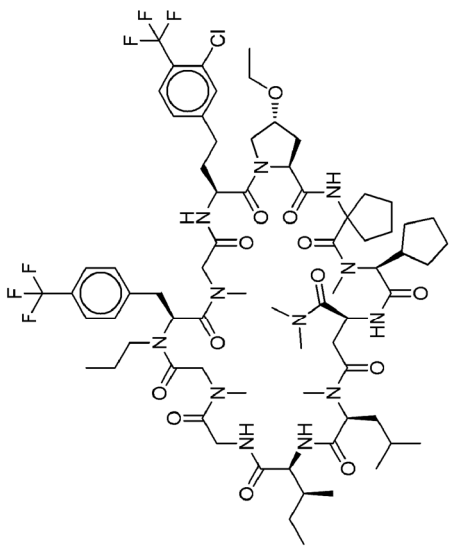
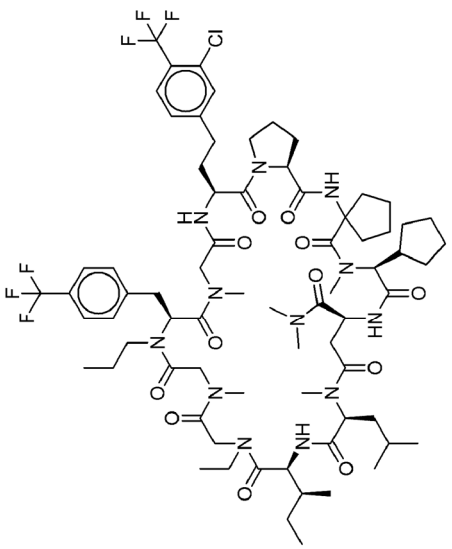
	
PP0 346	PP0 348
	
PP0 345	PP0 347

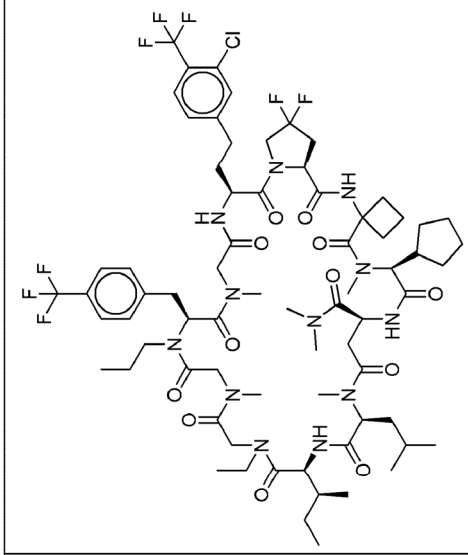
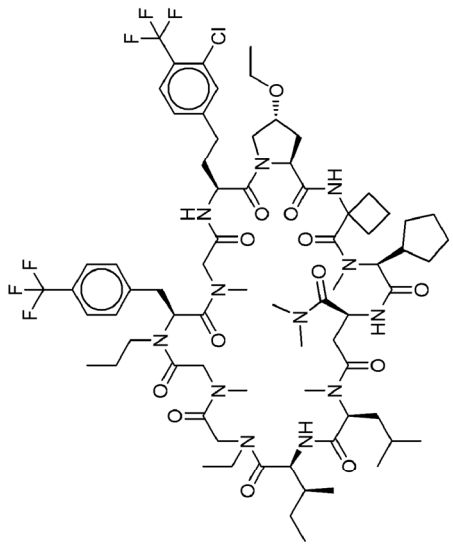
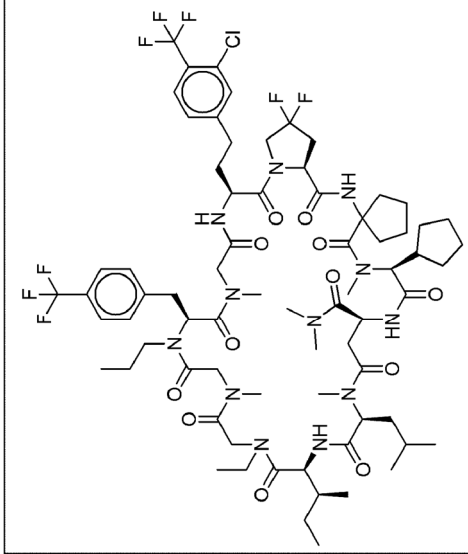
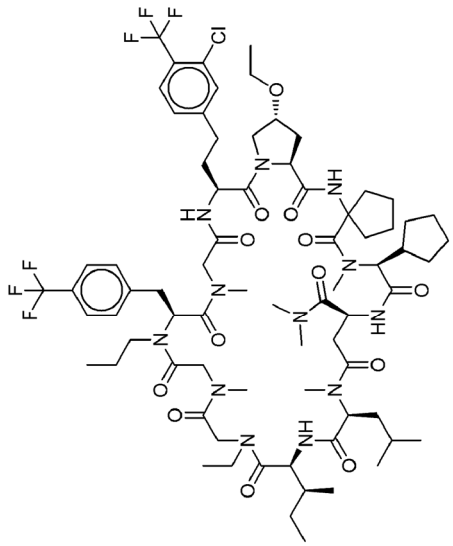
	
PP0 350	PP0 352
	
PP0 349	PP0 351

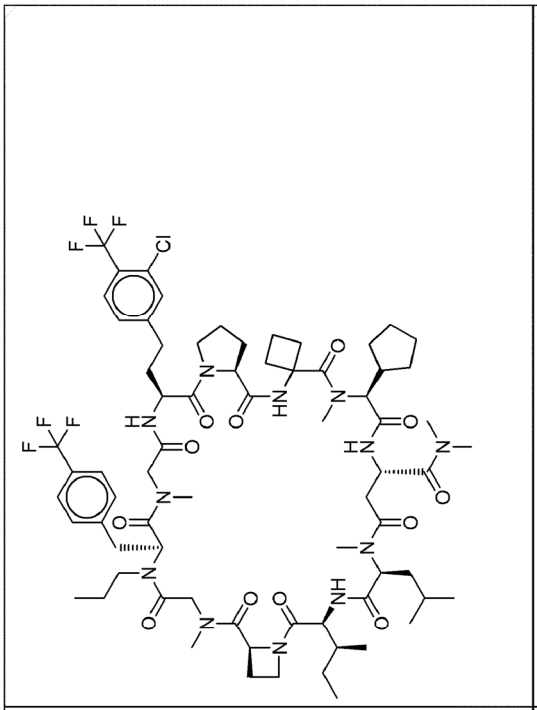
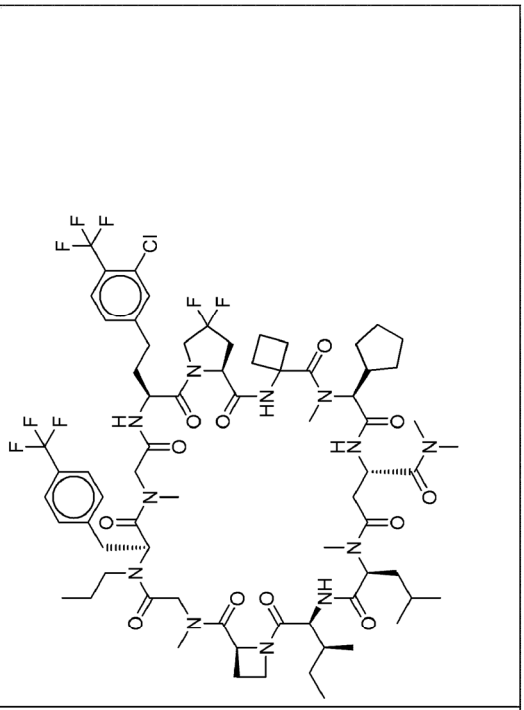
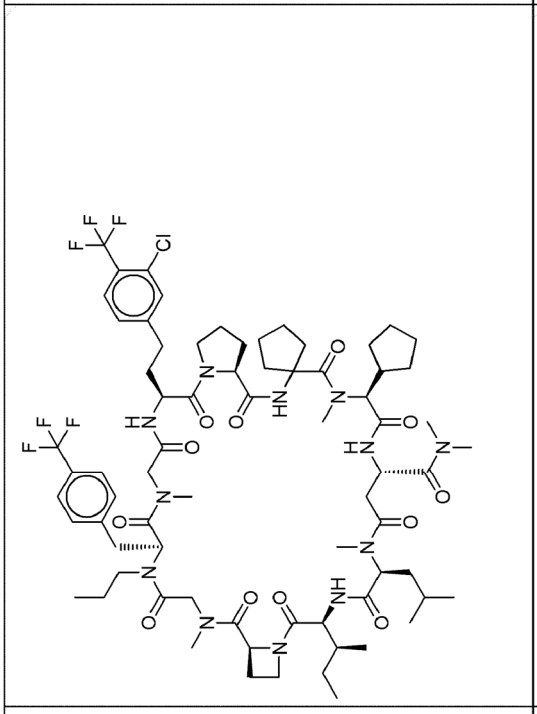
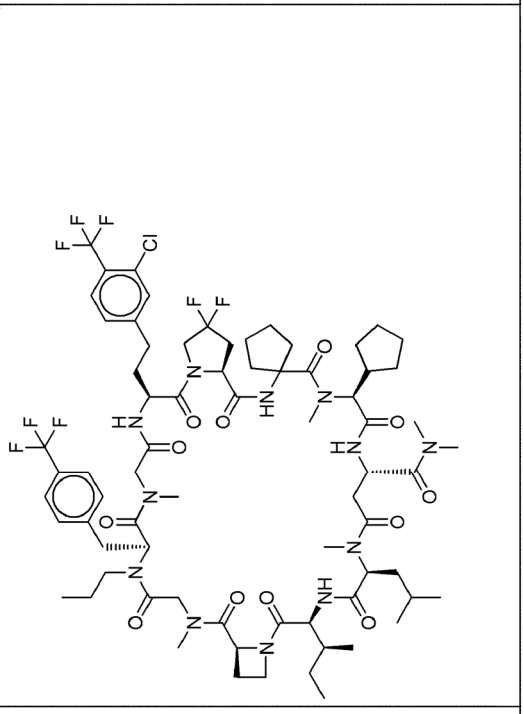
	
PP0 354	PP0 356
	
PP0 353	PP0 355

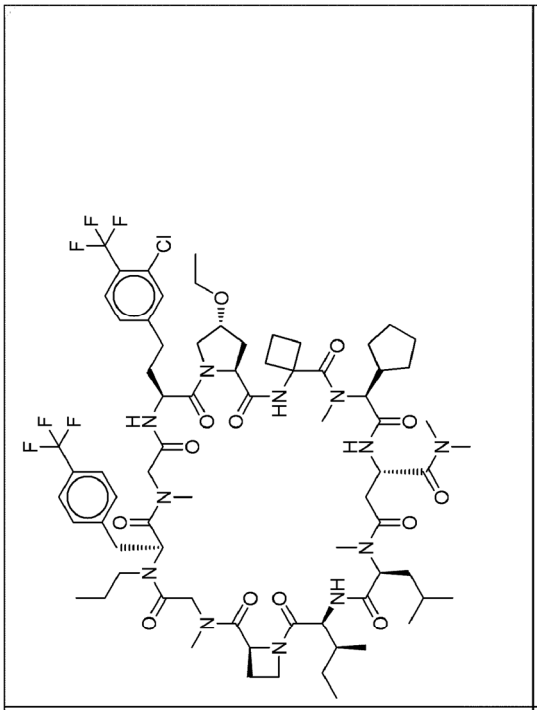
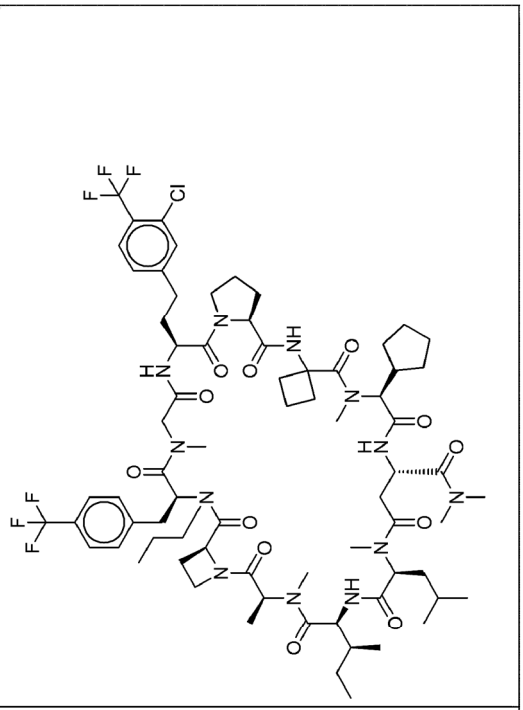
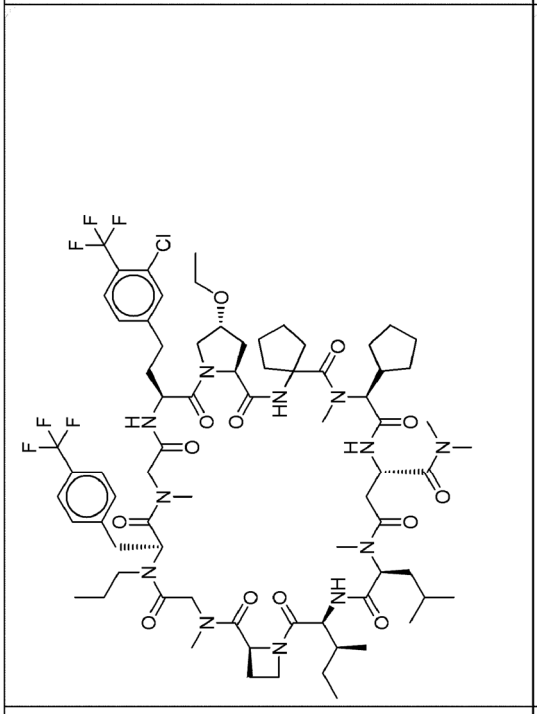
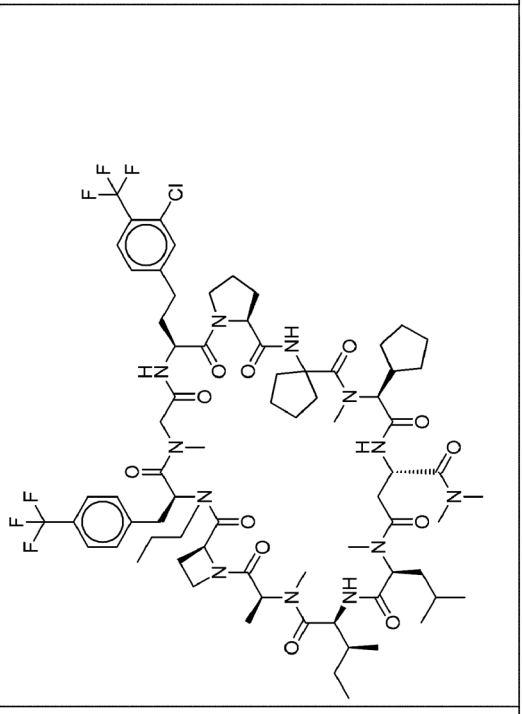
	
PP0 358	PP0 360
	
PP0 357	PP0 359

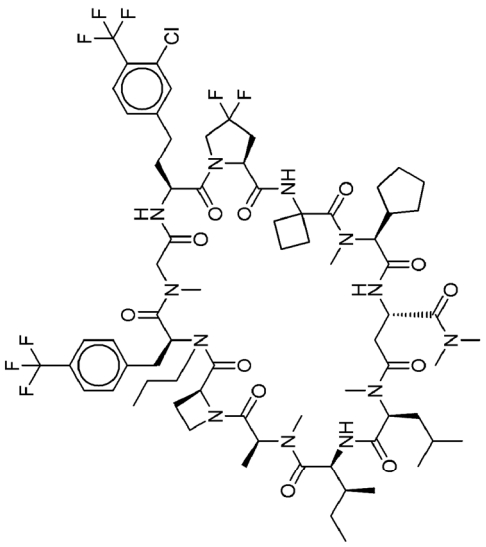
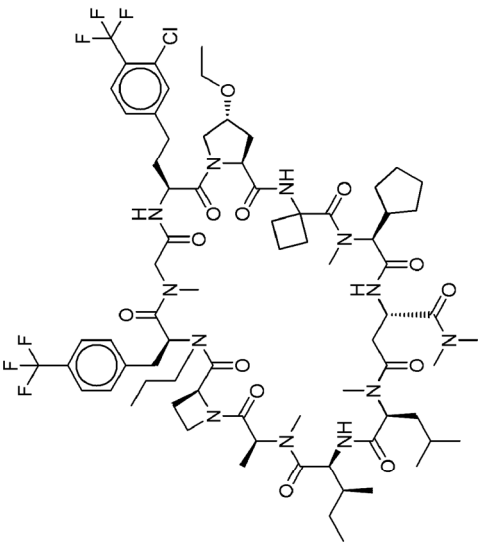
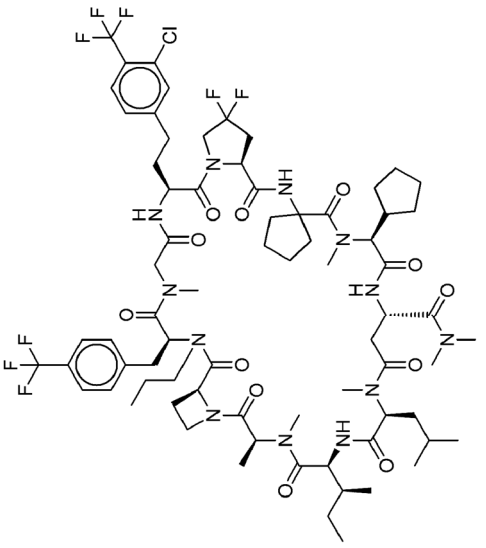
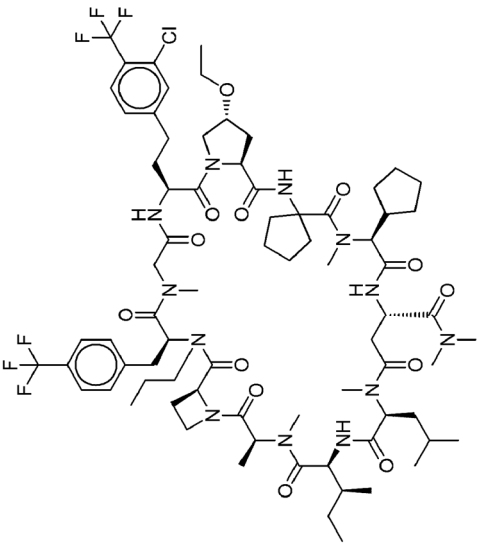
	
PP0 362	PP0 364
	
PP0 361	PP0 363

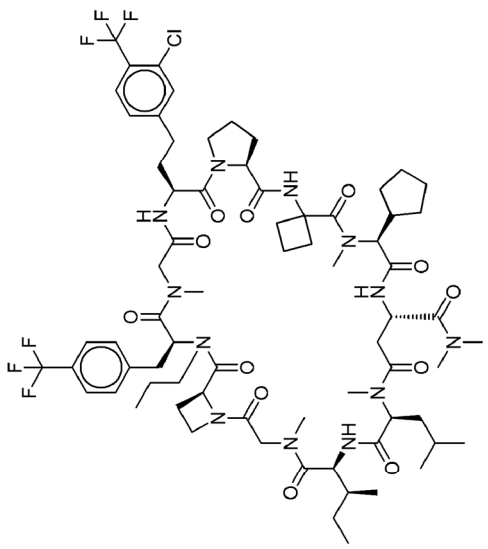
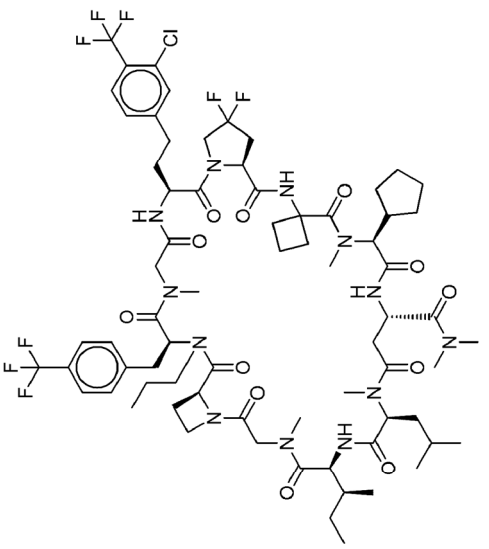
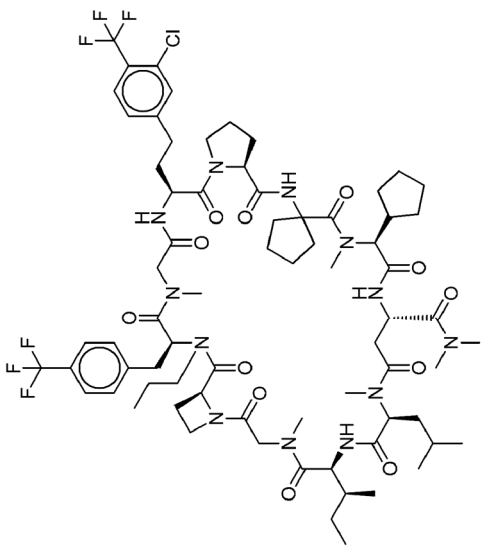
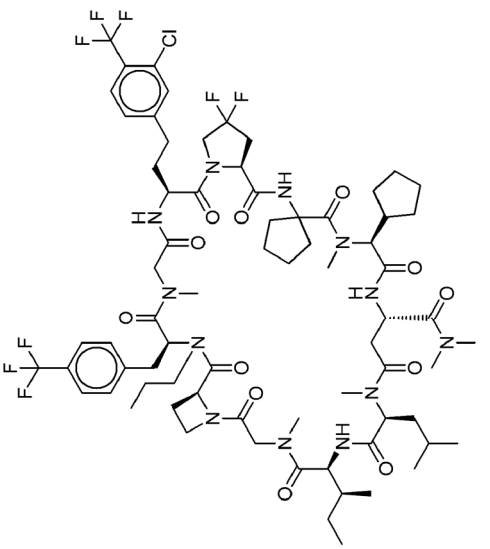
	
PP0 366	PP0 368
	
PP0 365	PP0 367

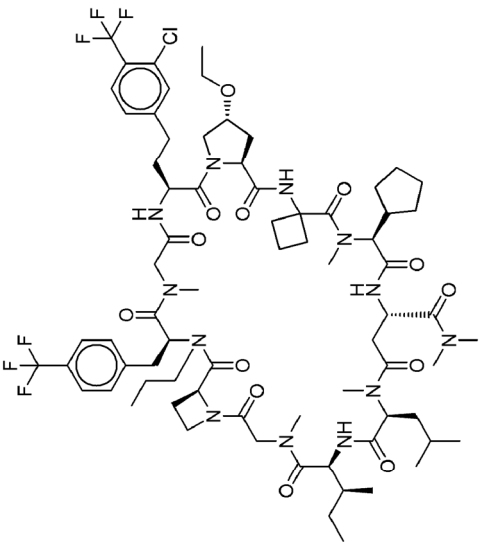
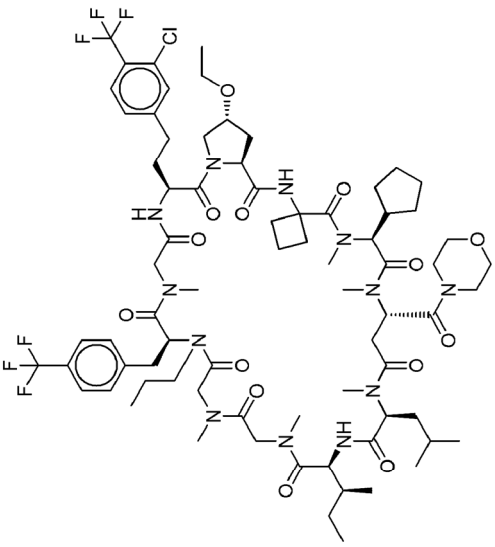
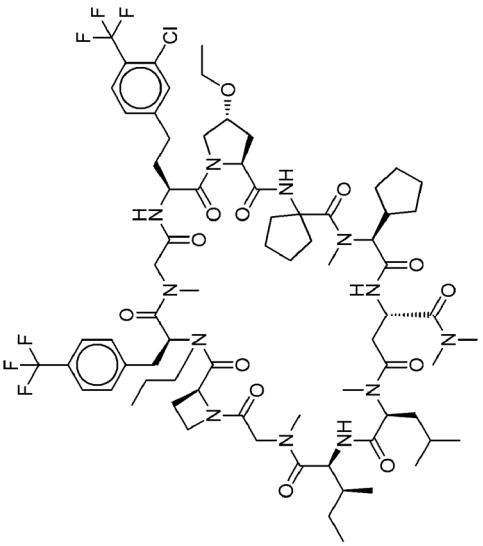
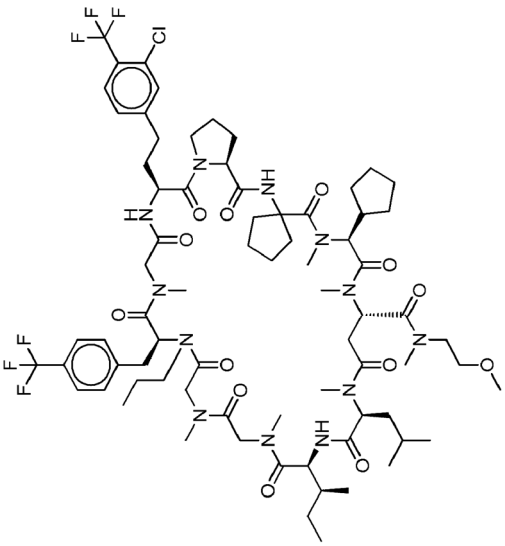
	
PP0 370	PP0 372
	
PP0 369	PP0 371

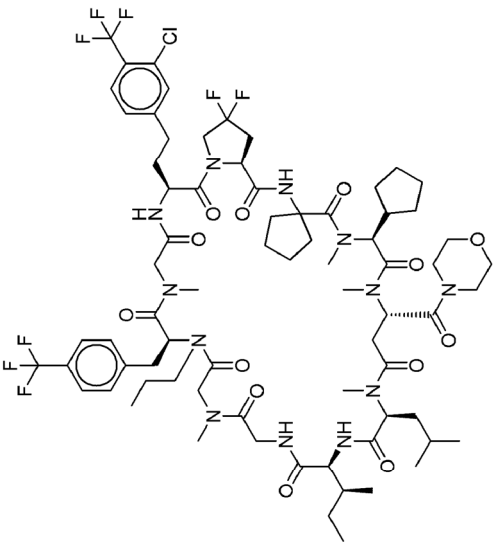
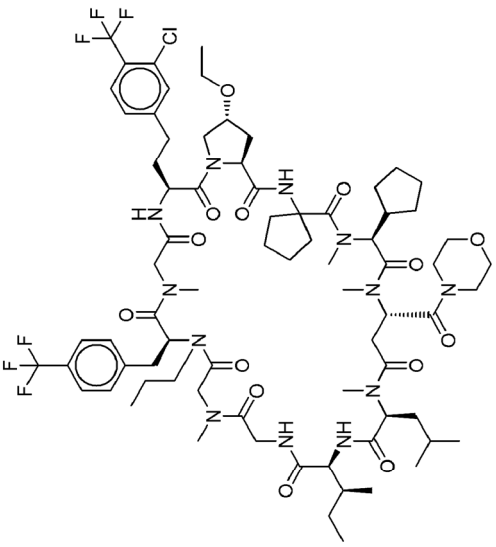
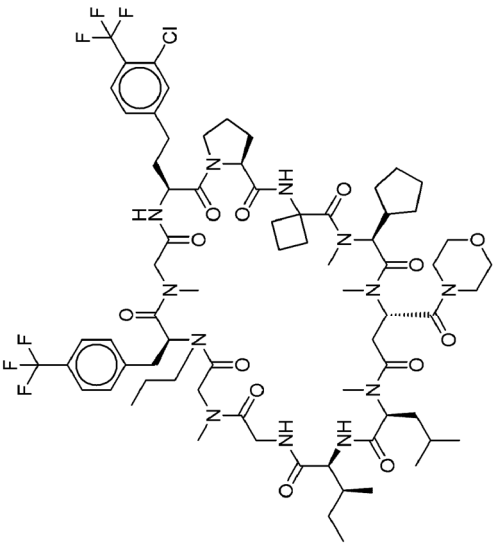
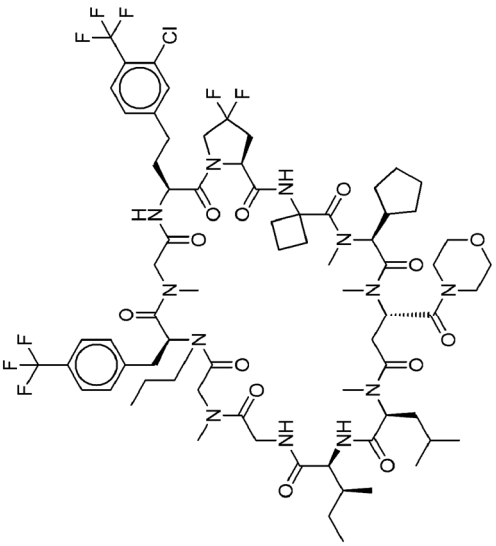
	
PP0 374	PP0 376
	
PP0 373	PP0 375

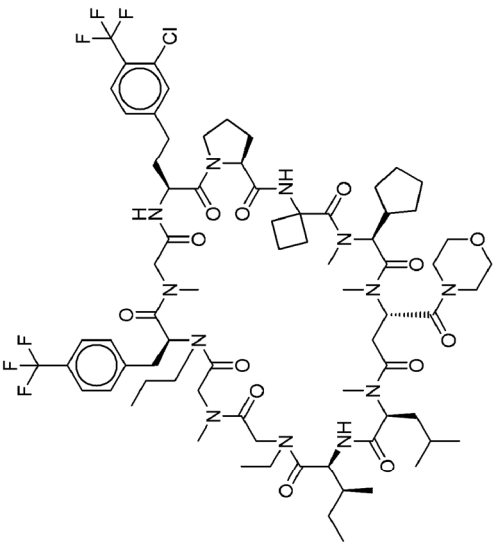
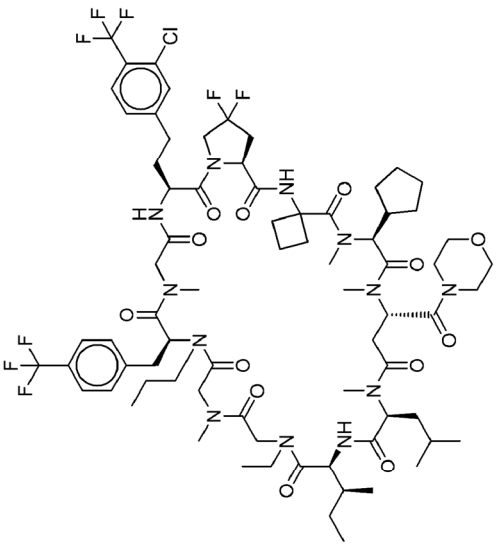
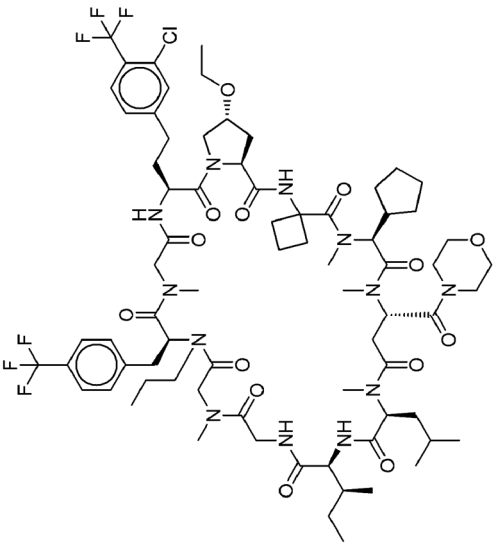
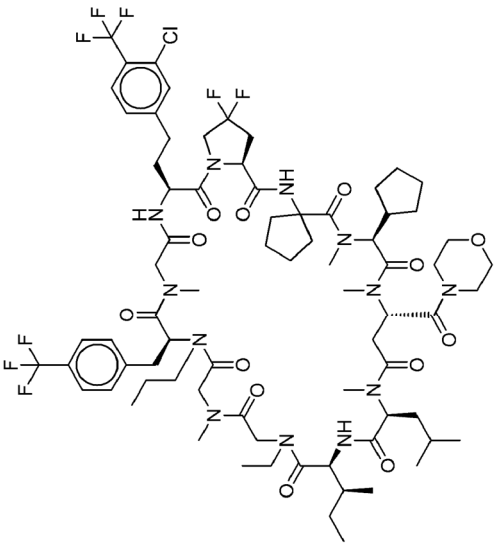
	
PP0 378	PP0 380
	
PP0 377	PP0 379

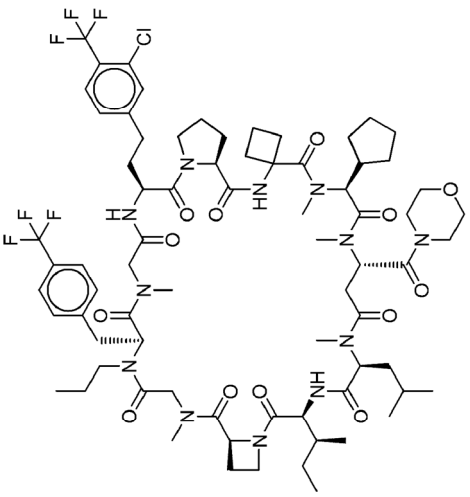
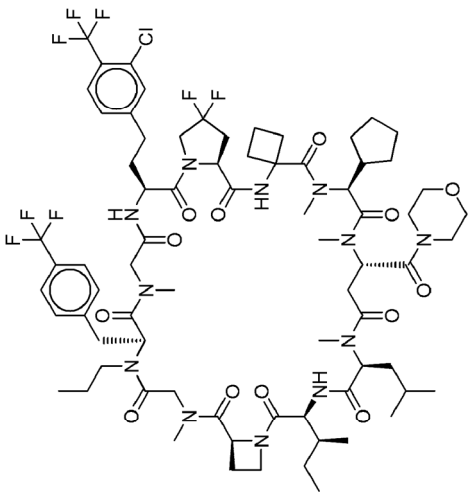
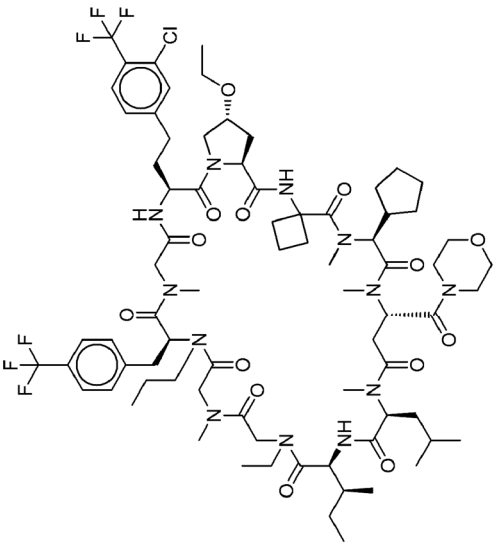
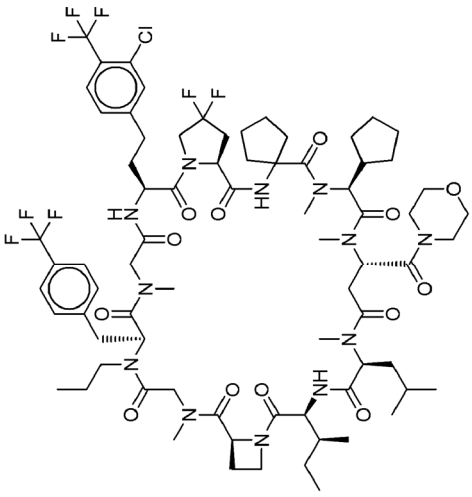
	
PP0 382	PP0 384
	
PP0 381	PP0 383

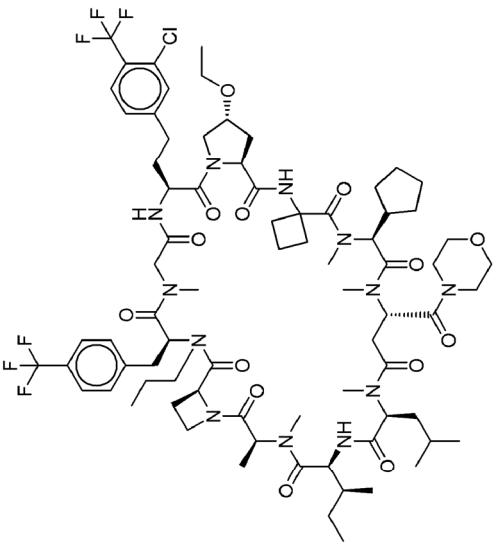
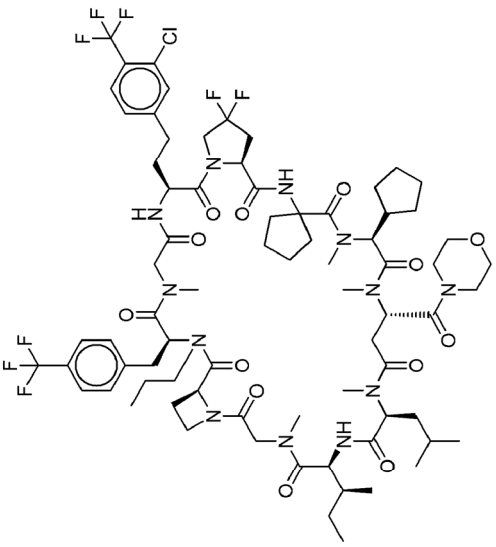
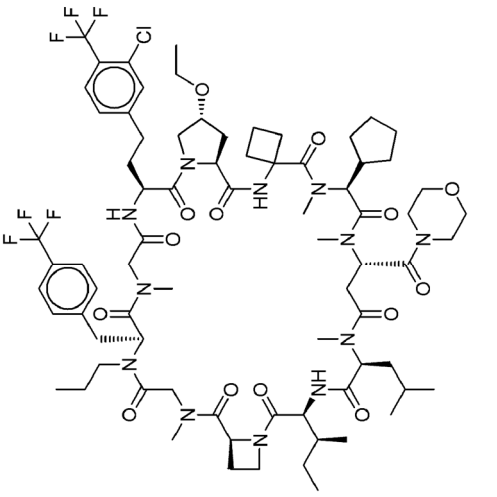
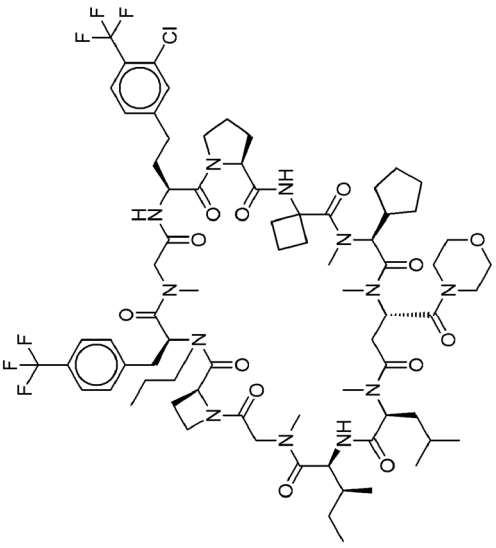
	
PP0 386	PP0 388
	
PP0 385	PP0 387

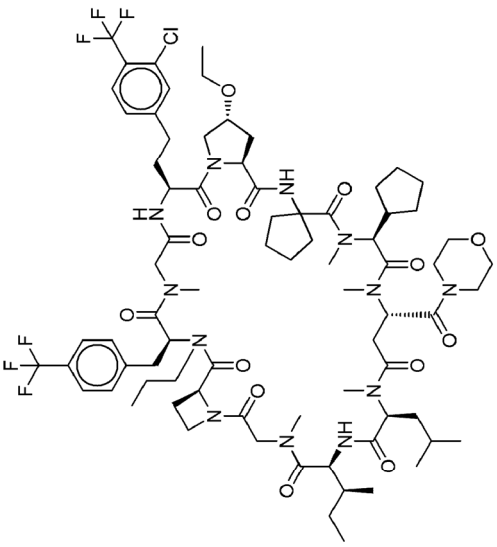
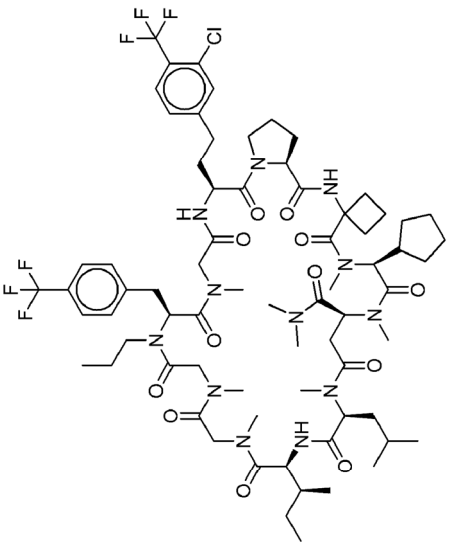
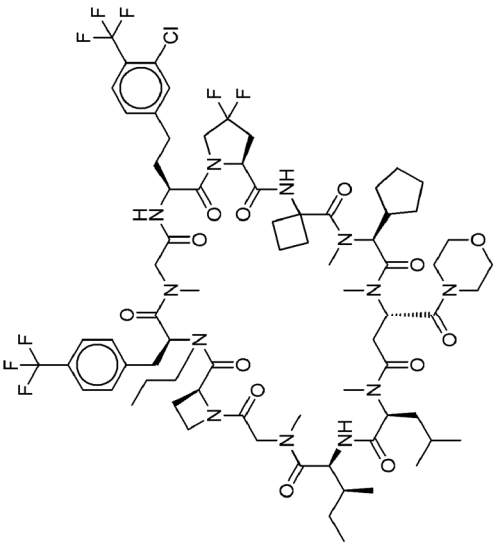
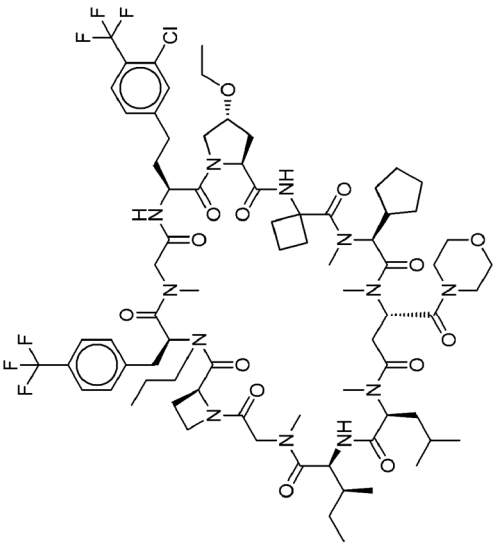
	
PP0 390	PP0 392
	
PP0 389	PP0 391

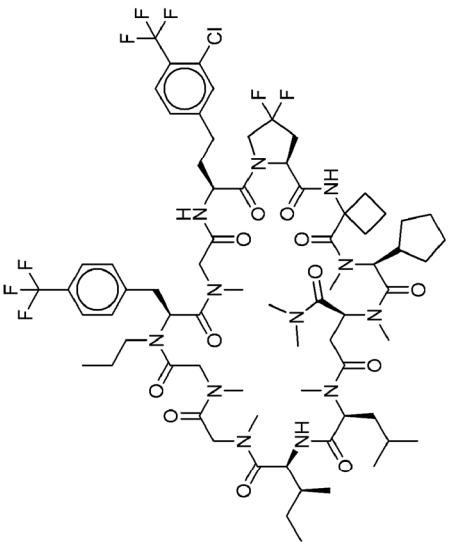
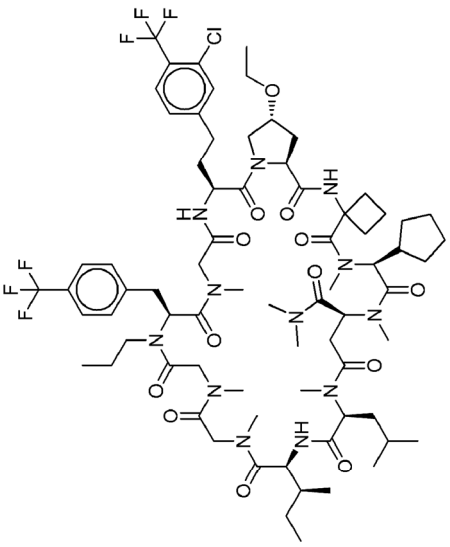
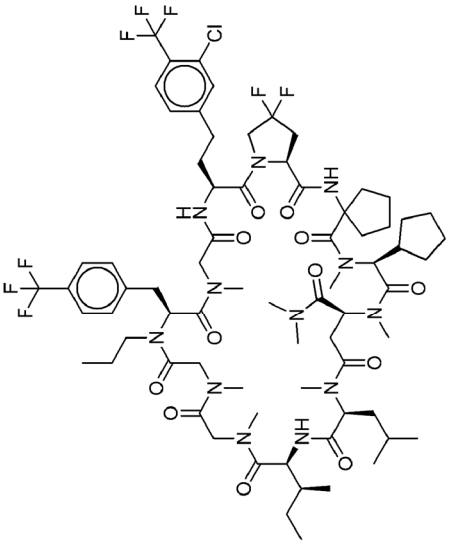
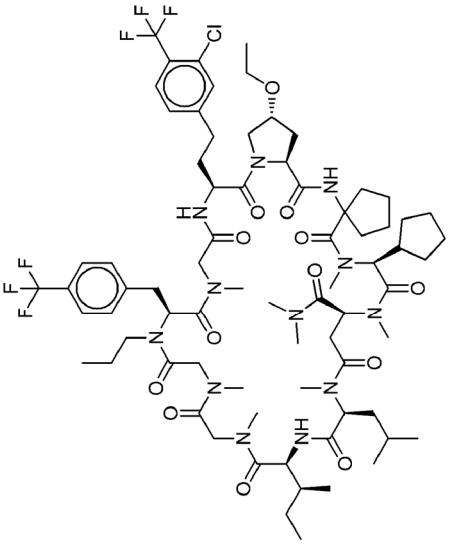
	
PP0 394	PP0 396
	
PP0 393	PP0 395

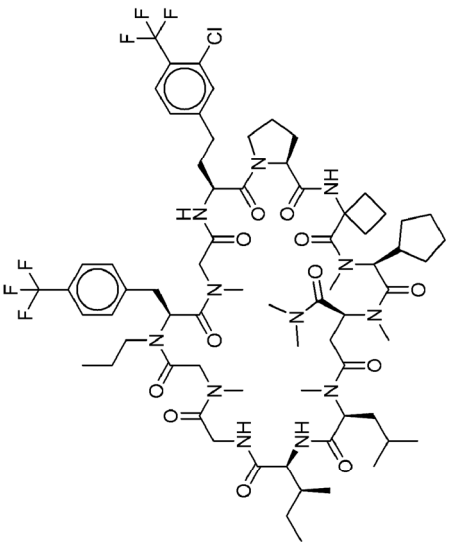
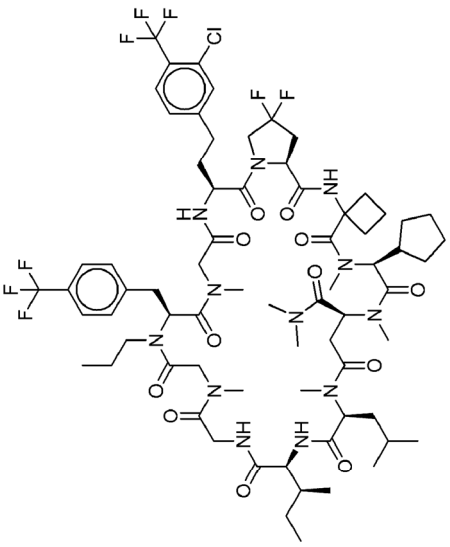
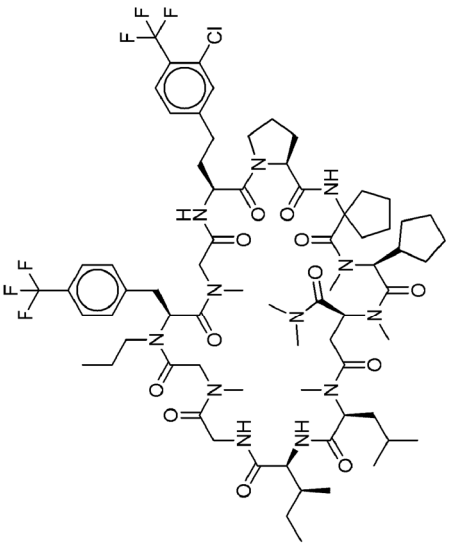
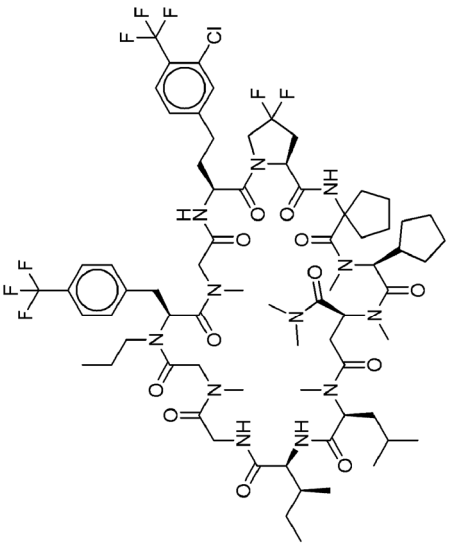
	
PP0 398	PP0 400
	
PP0 397	PP0 399

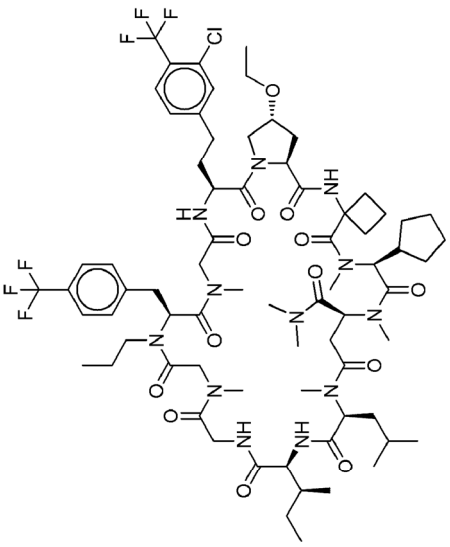
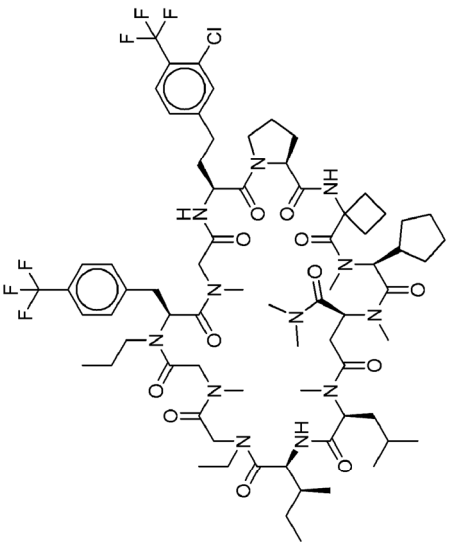
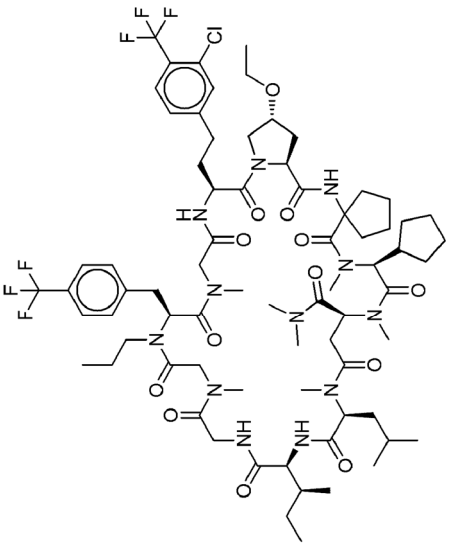
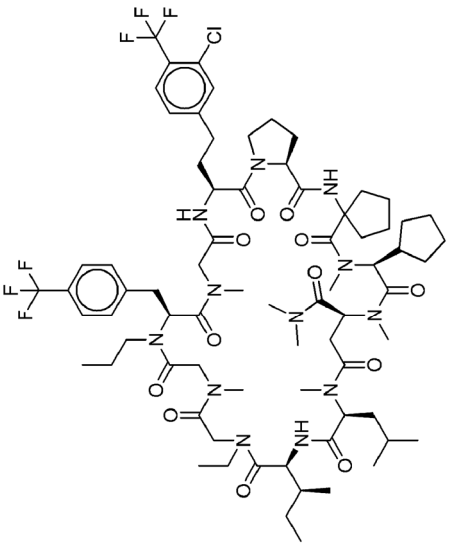
	
PP0 402	PP0 404
	
PP0 401	PP0 403

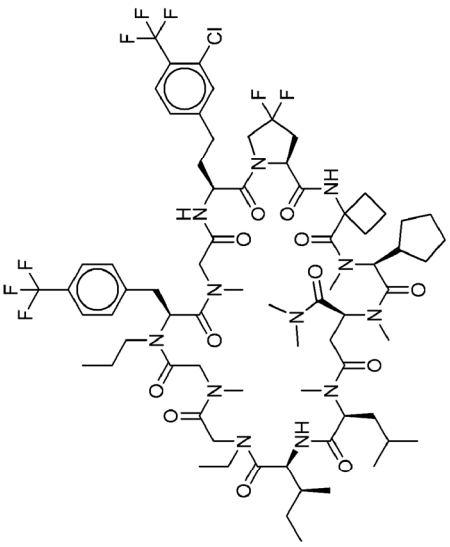
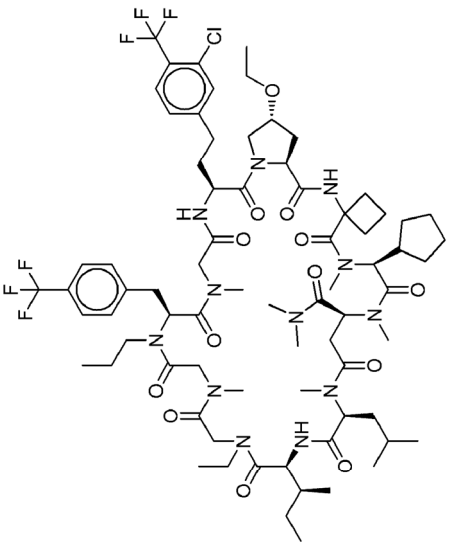
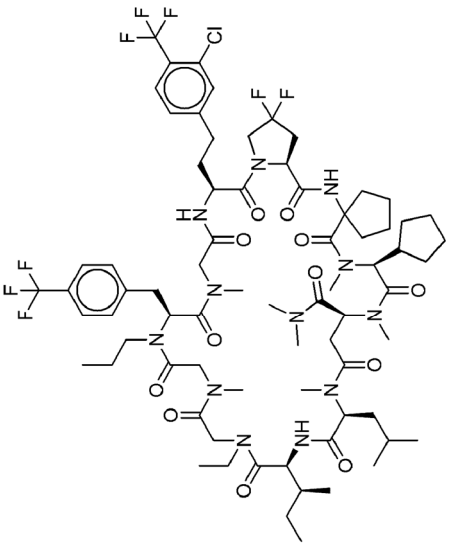
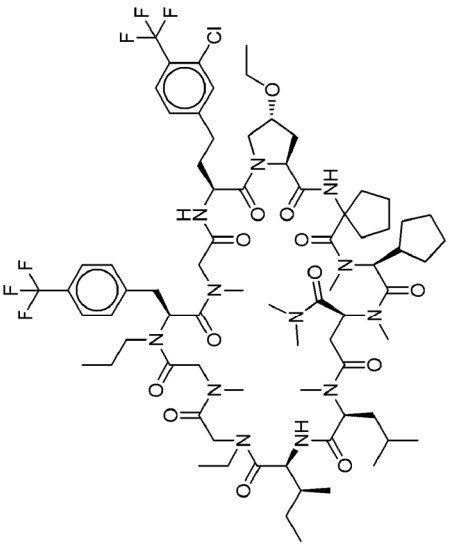
	
PP0 406	PP0 408
	
PP0 405	PP0 407

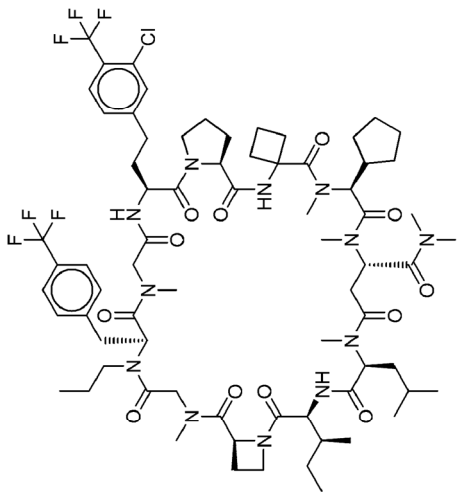
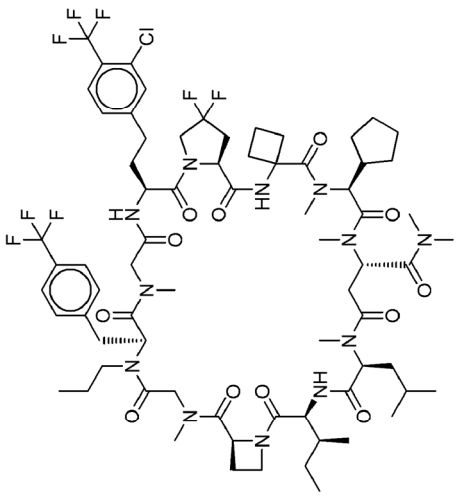
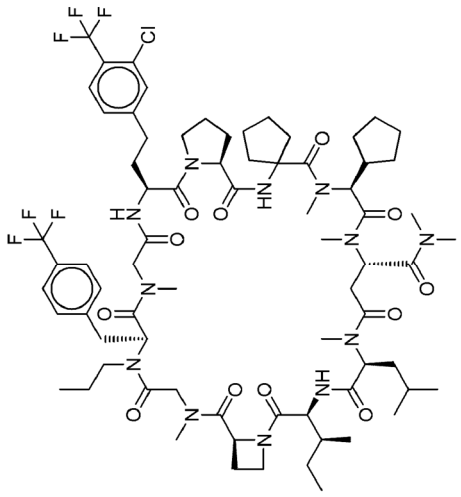
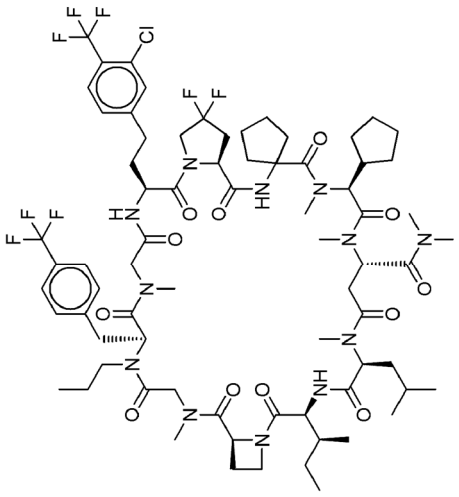
	
PP0 410	PP0 412
	
PP0 409	PP0 411

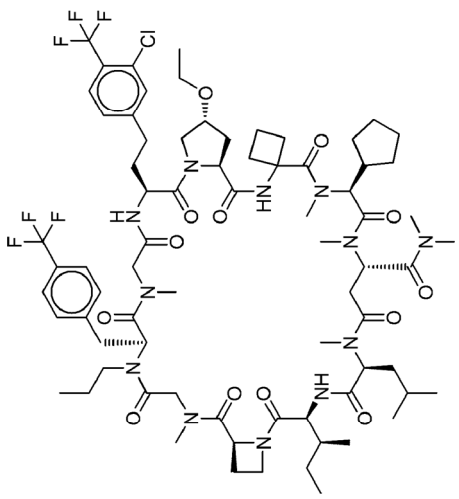
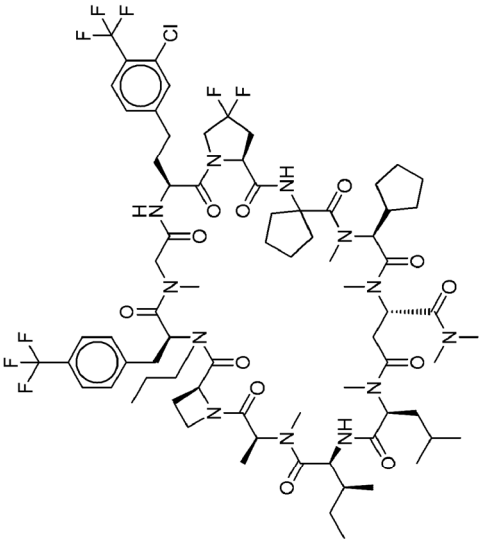
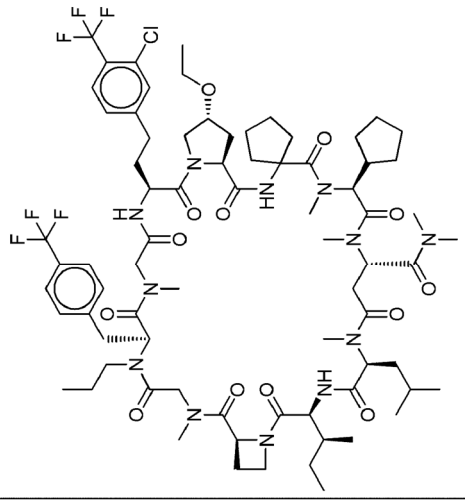
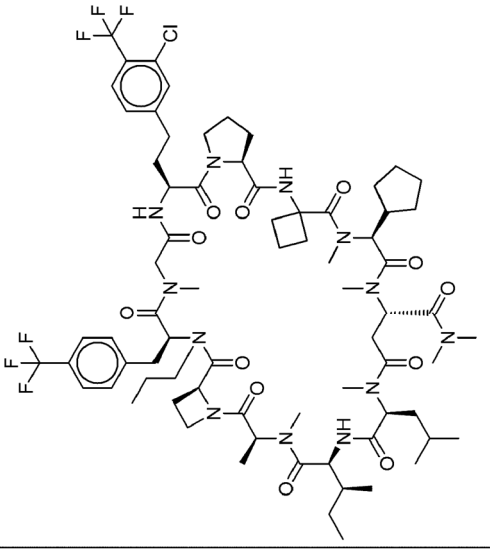
	
PP0 414	PP0 416
	
PP0 413	PP0 415

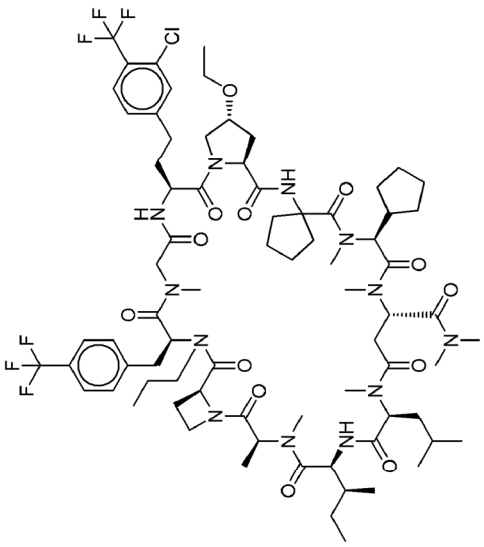
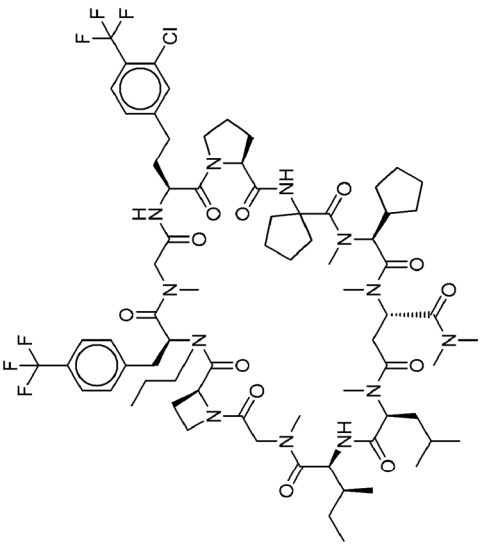
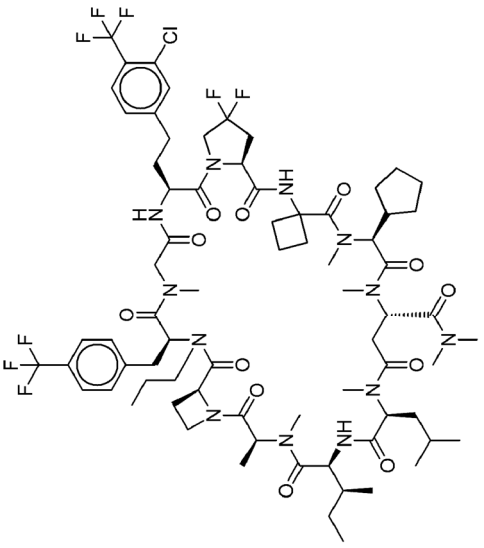
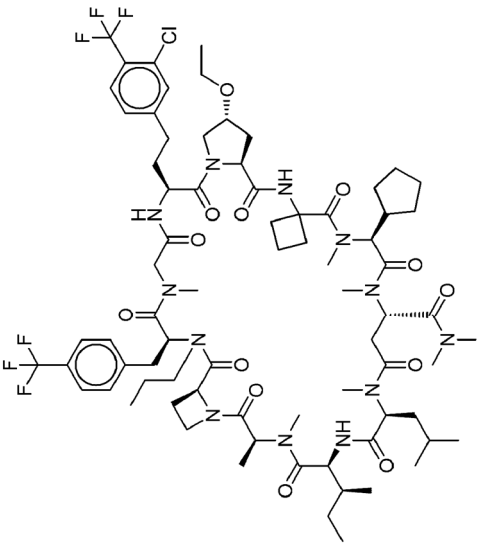
	
PP0 418	PP0 420
	
PP0 417	PP0 419

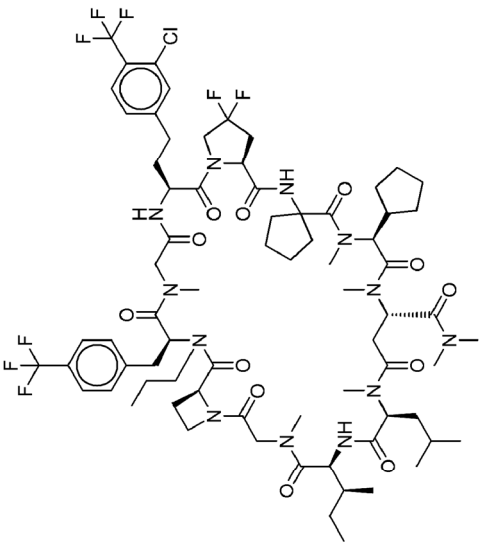
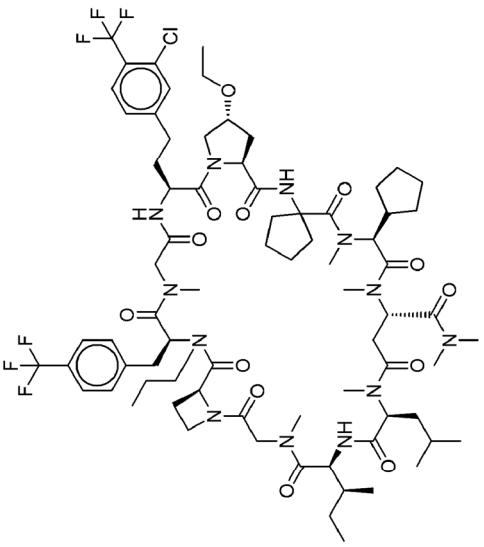
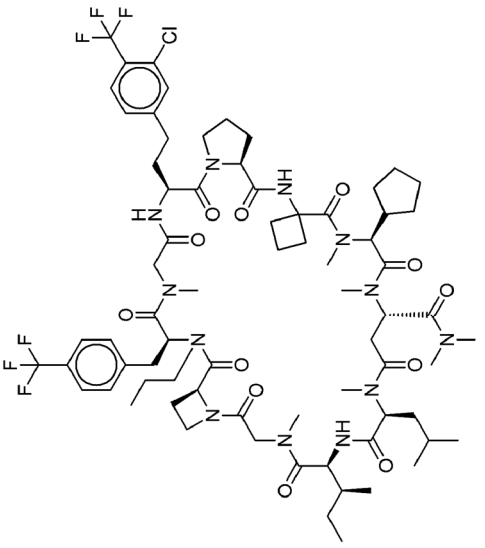
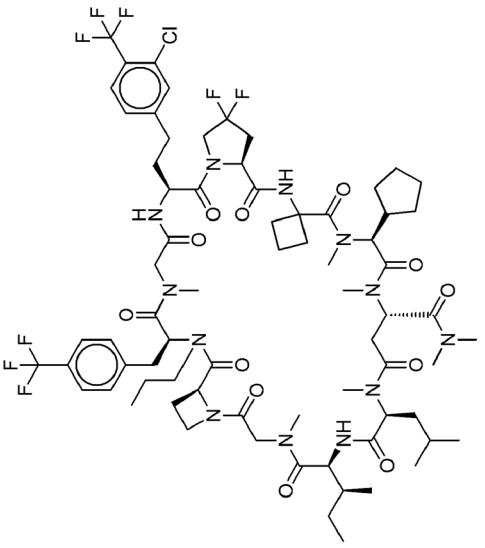
	
PP0 422	PP0 424
	
PP0 421	PP0 423

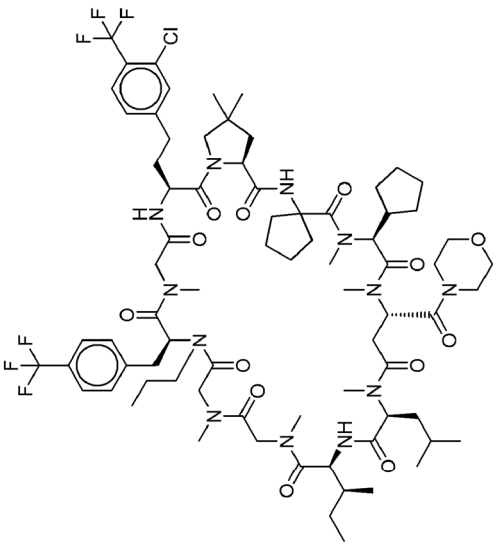
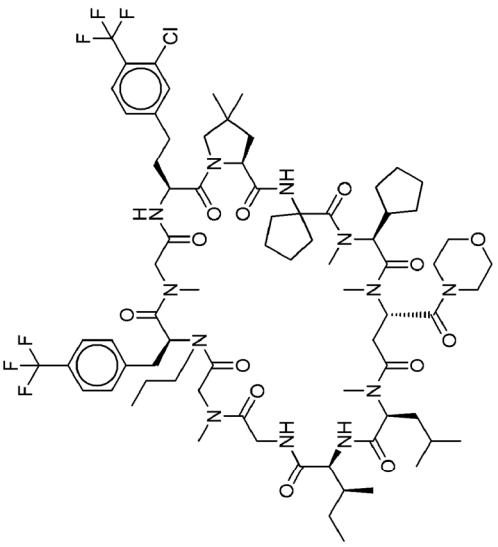
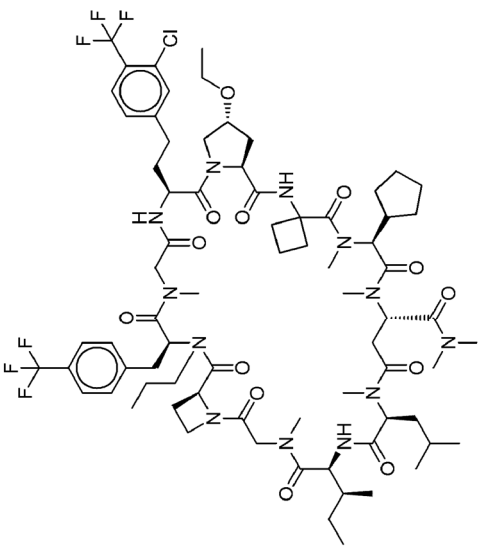
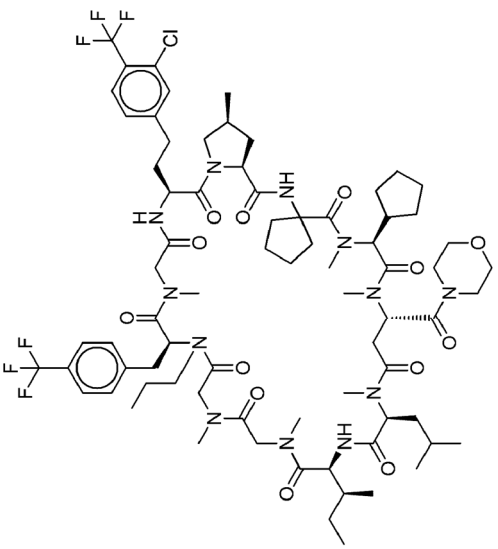
	
PP0 426	PP0 428
	
PP0 425	PP0 427

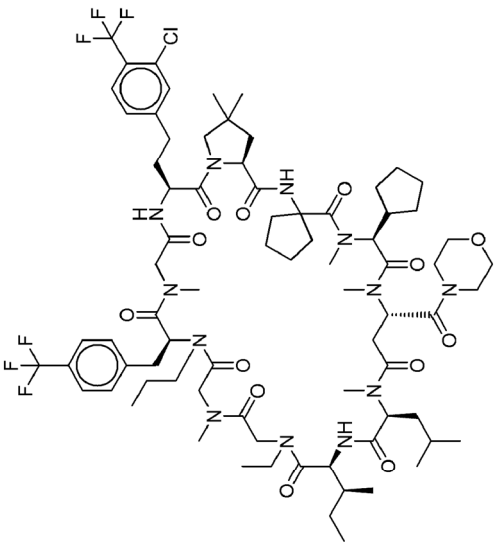
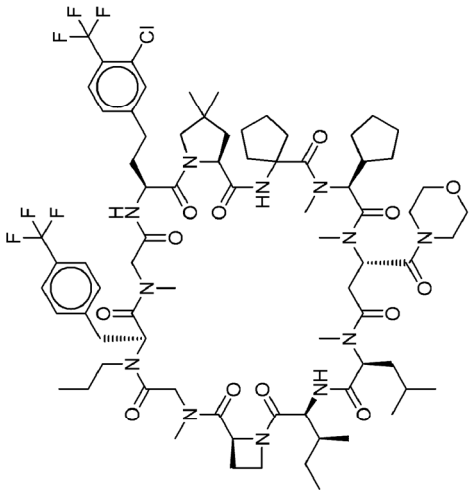
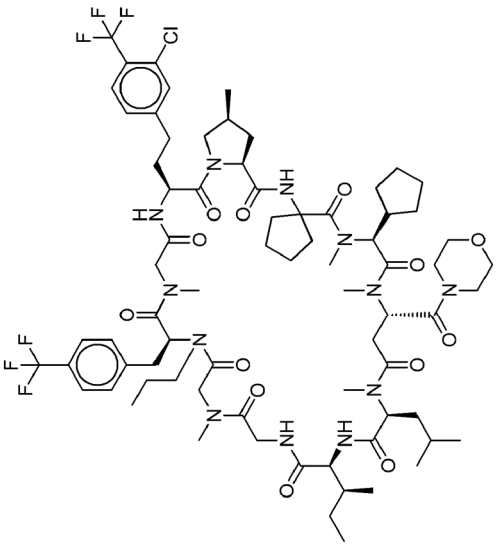
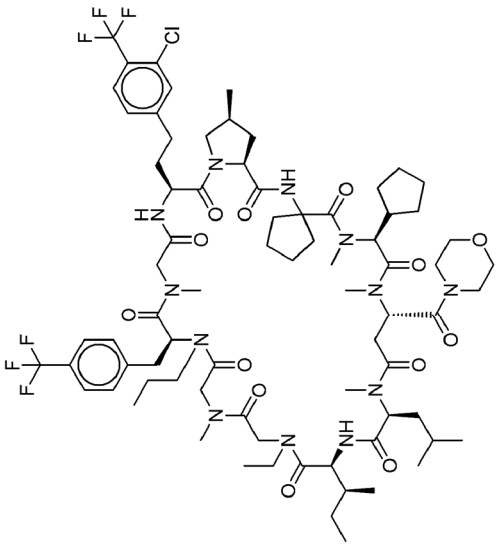
	
PP0 430	PP0 432
	
PP0 429	PP0 431

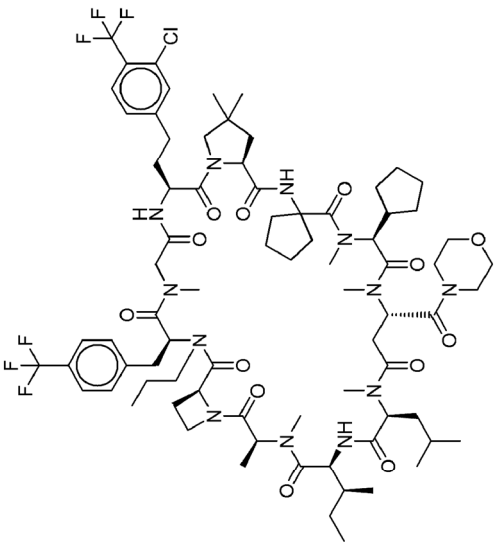
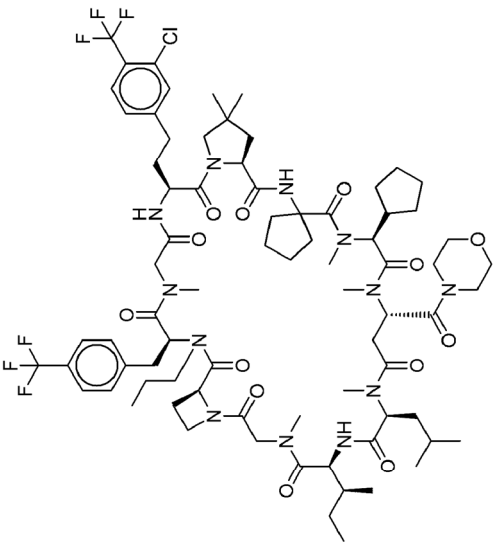
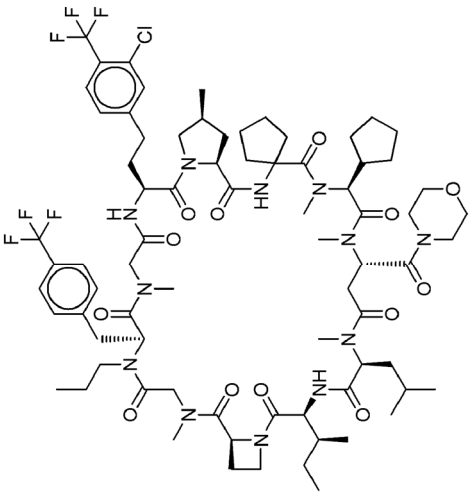
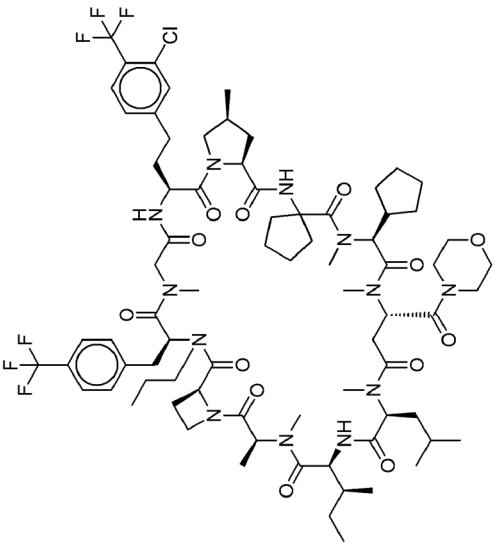
	
PP0 434	PP0 436
	
PP0 433	PP0 435

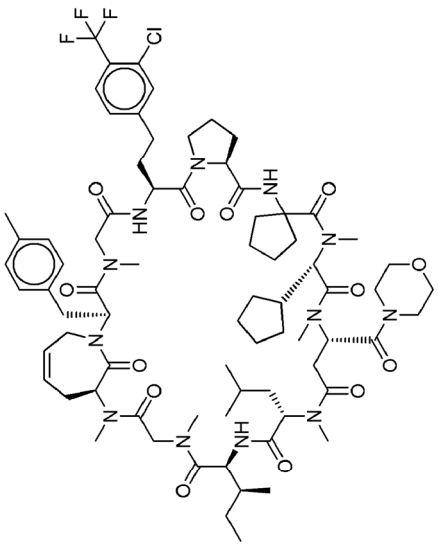
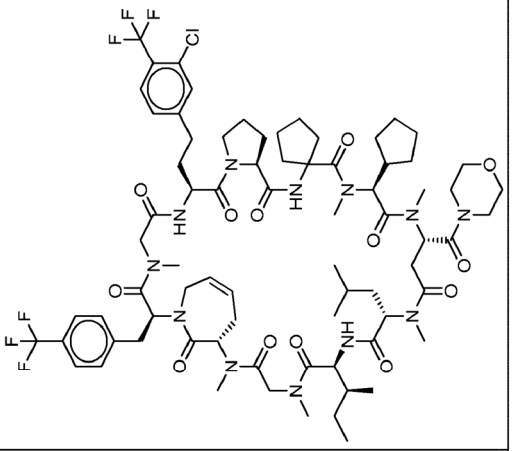
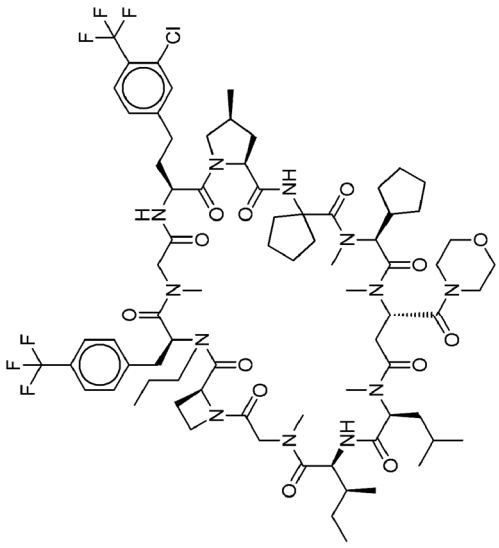
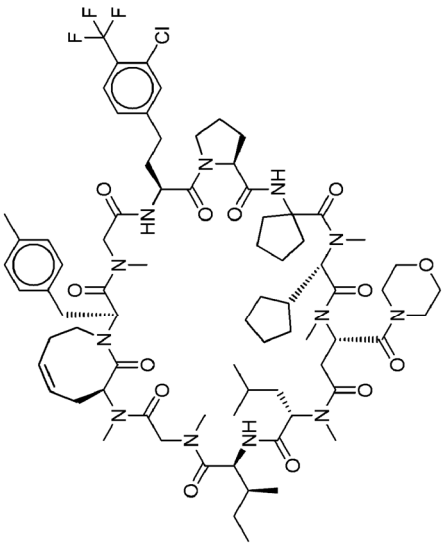
	
PP0 438	PP0 440
	
PP0 437	PP0 439

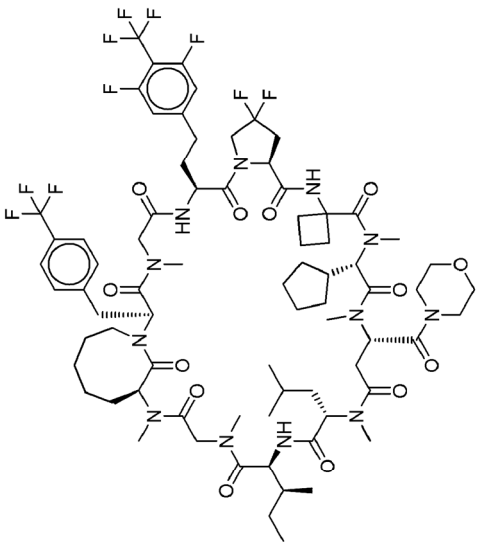
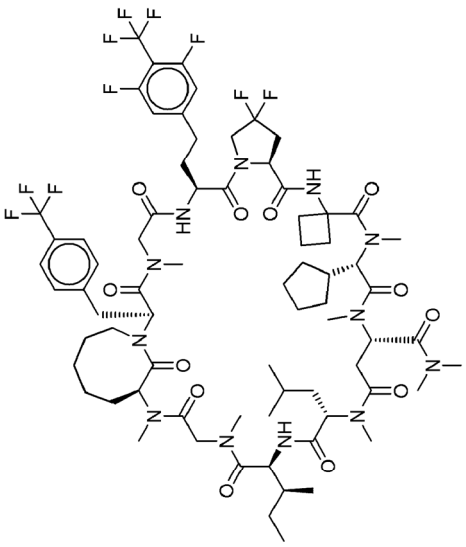
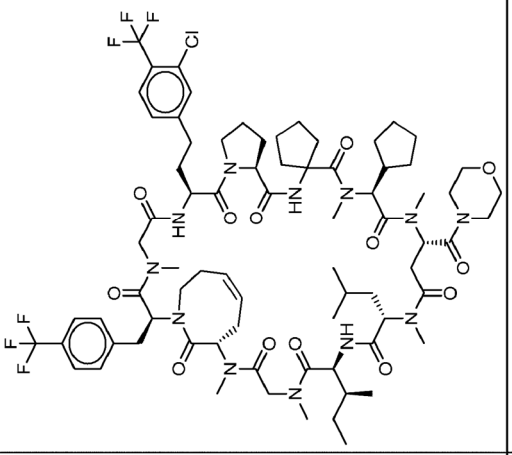
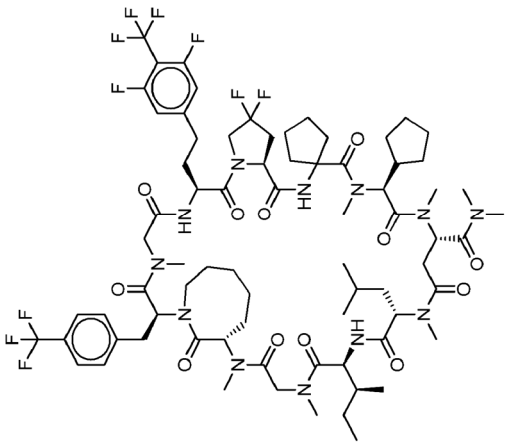
	
PP0 442	PP0 444
	
PP0 441	PP0 443

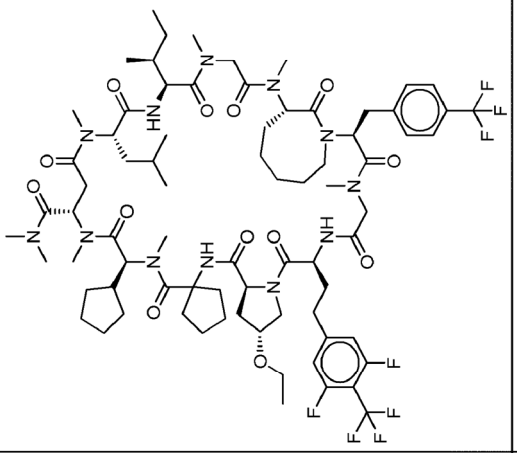
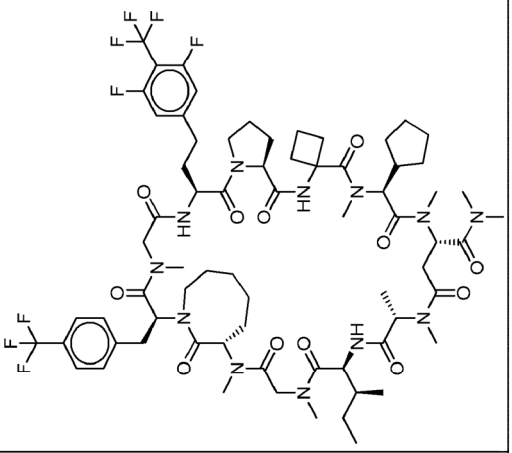
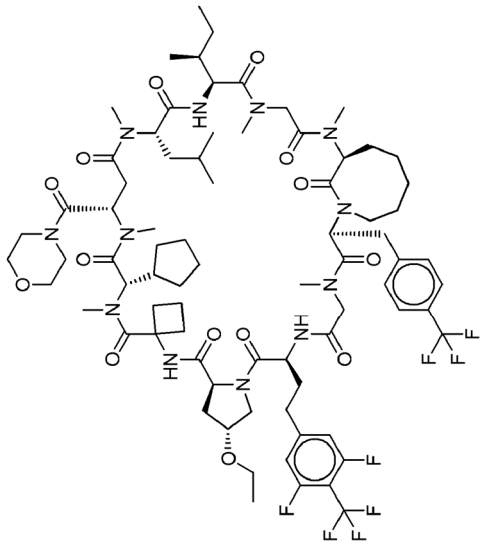
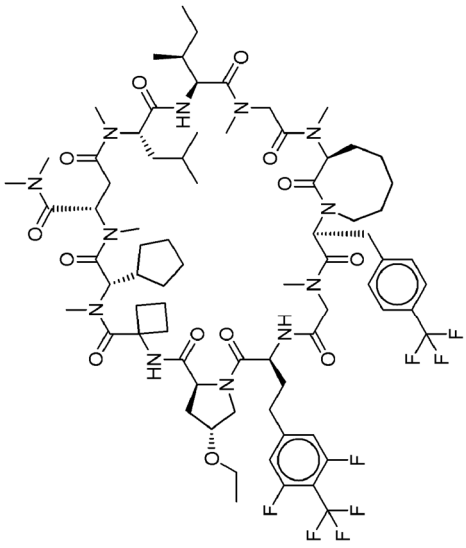
	
PP0 446	PP0 448
	
PP0 445	PP0 447

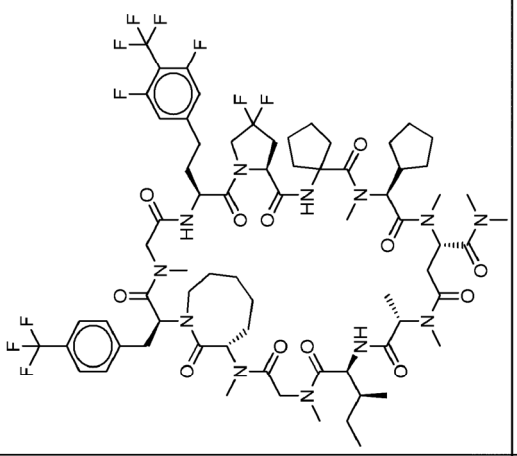
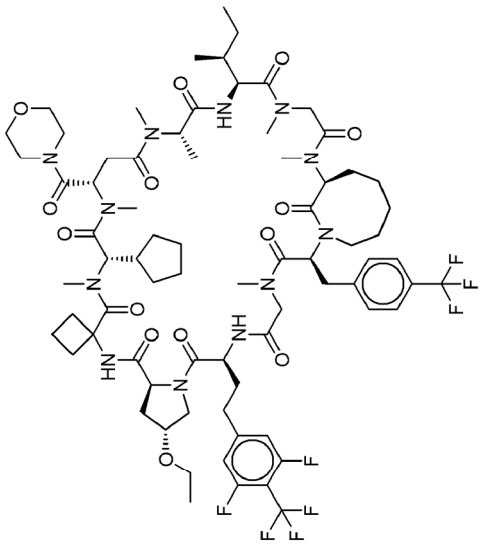
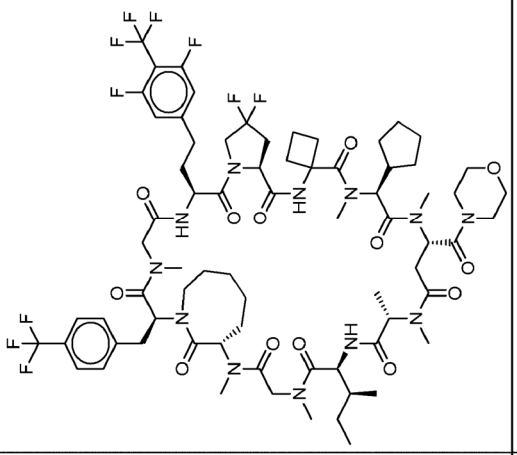
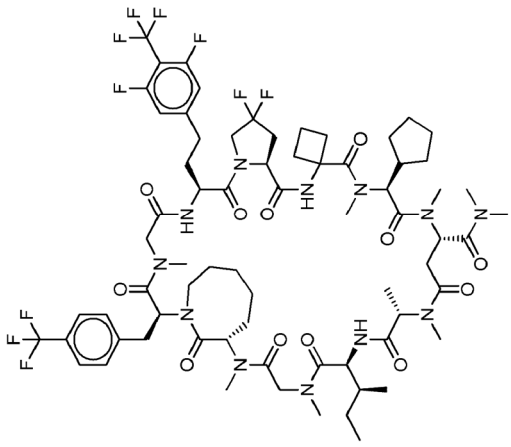
	
PP0 450	PP0 452
	
PP0 449	PP0 451

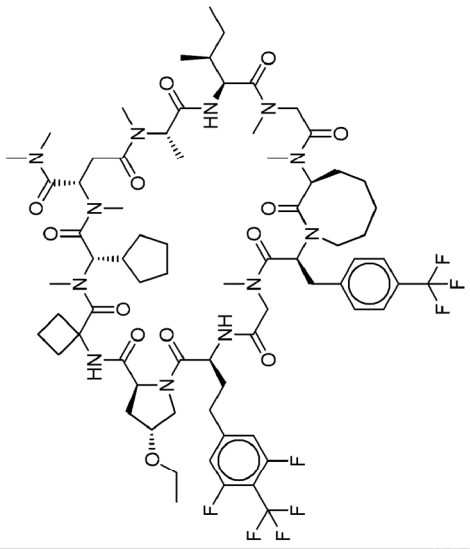
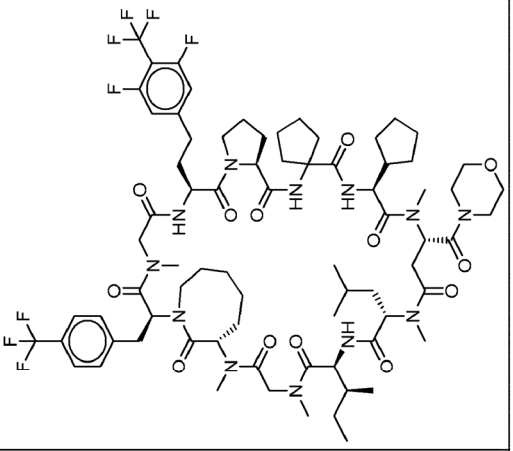
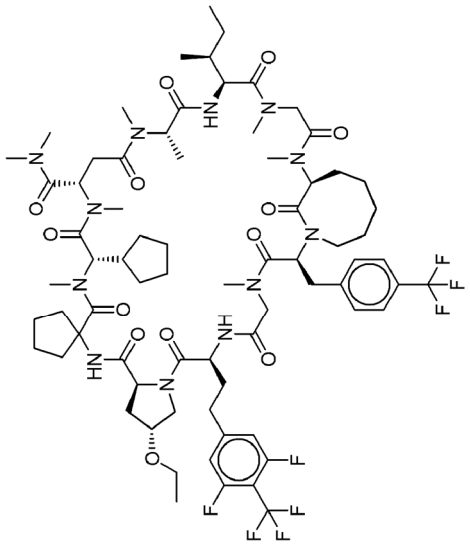
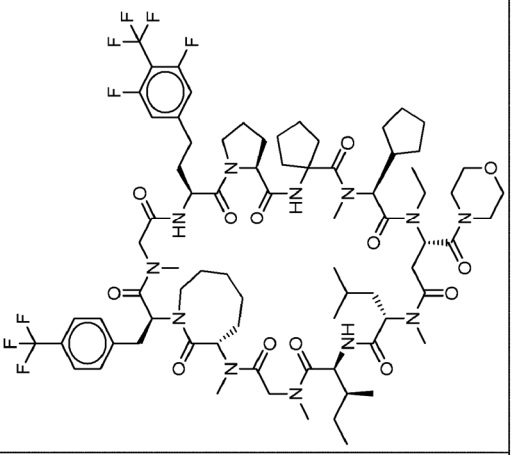
	
PP0 454	PP0 456
	
PP0 453	PP0 455

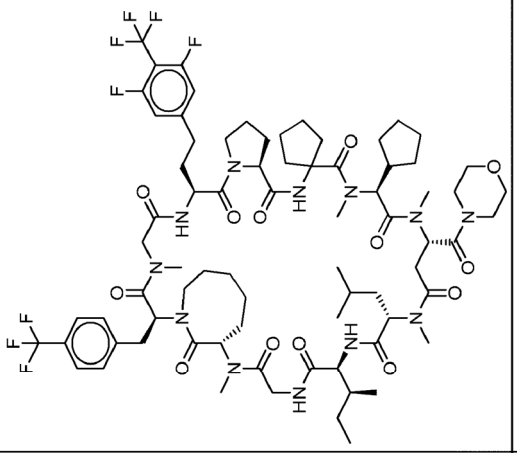
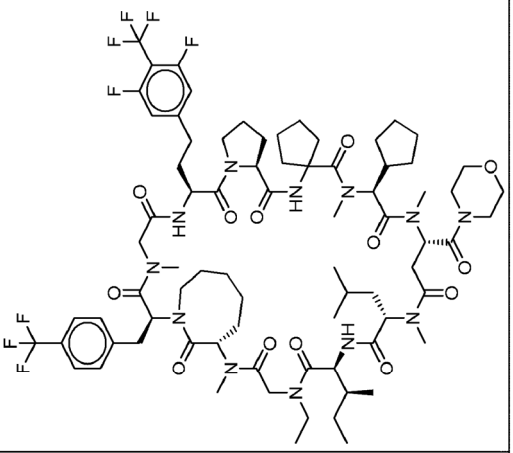
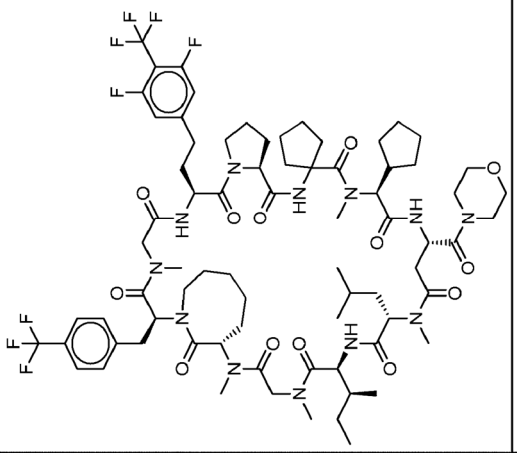
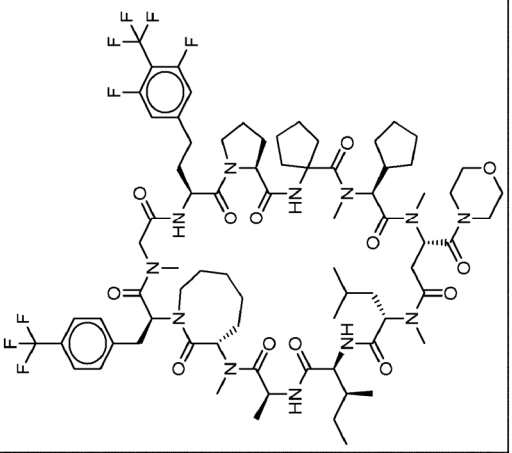
	
PP0 460	PP0 462
	
PP0 457	PP0 461

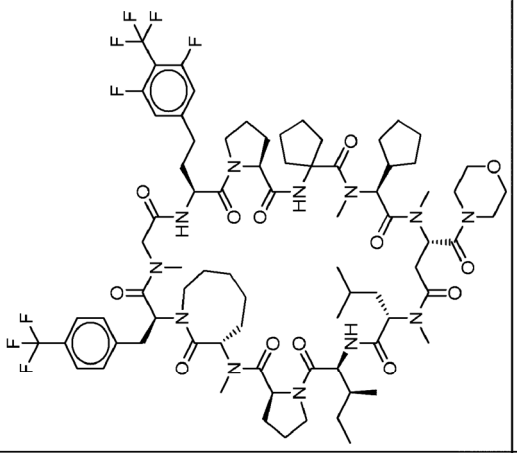
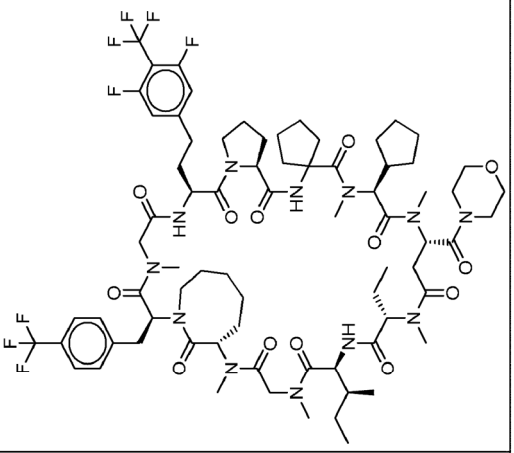
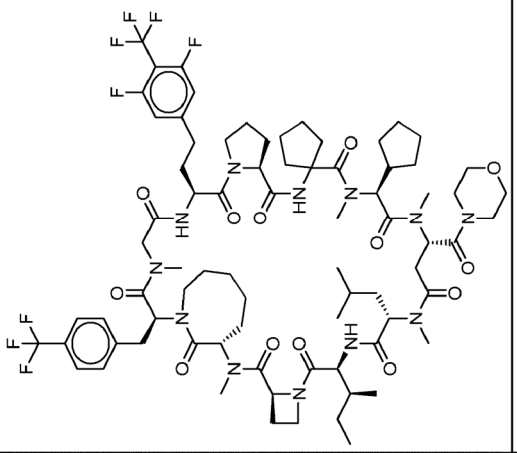
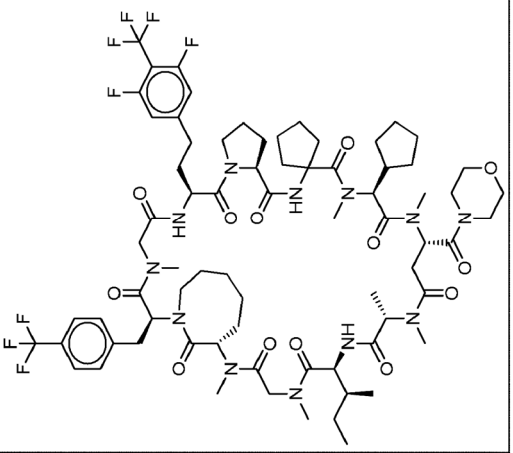
	
PP0 464	PP0 466
	
PP0 463	PP0 465

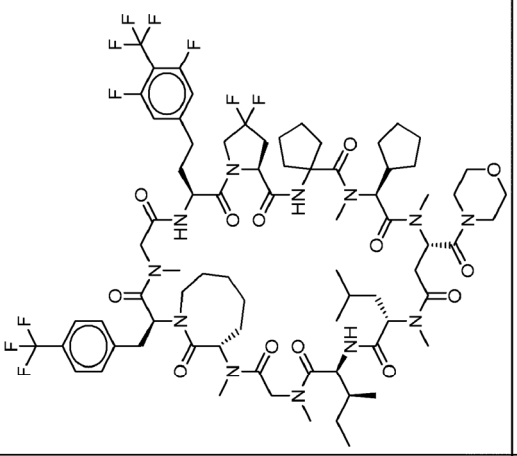
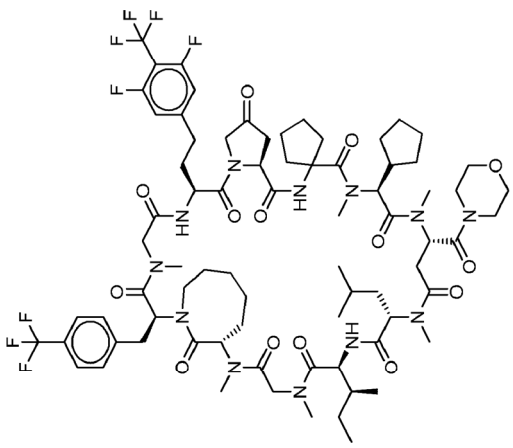
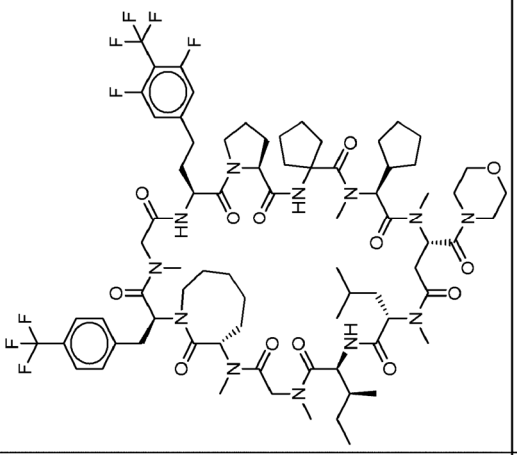
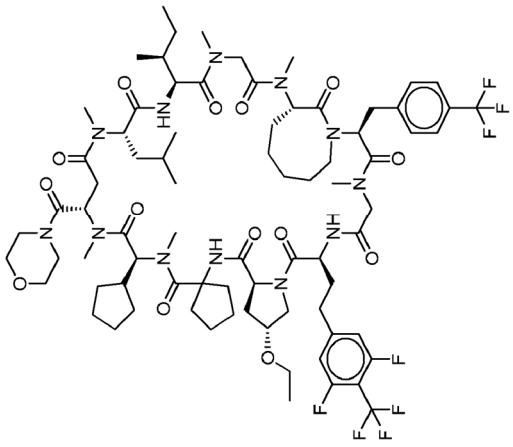
	
PP0 468	PP0 470
	
PP0 467	PP0 469

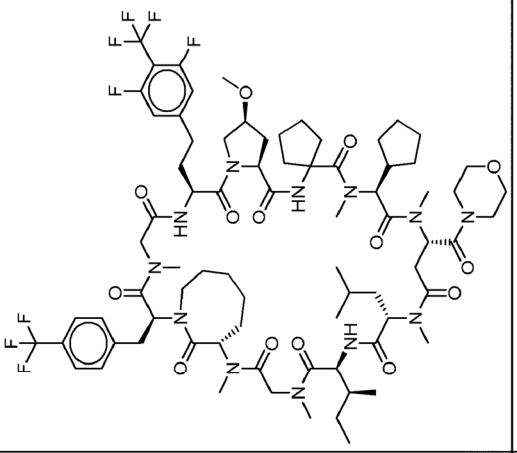
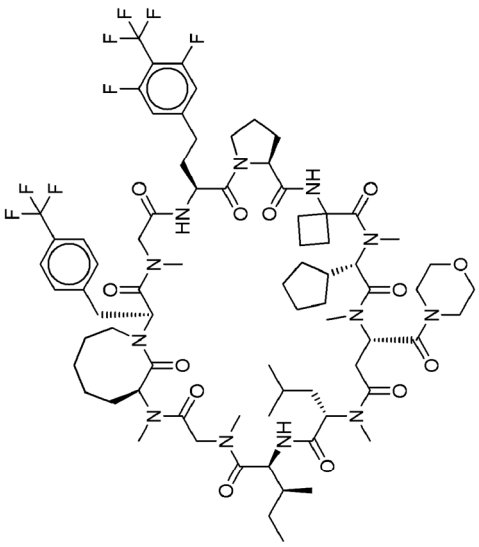
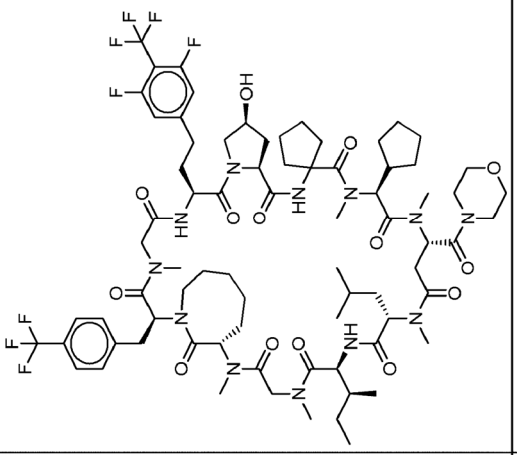
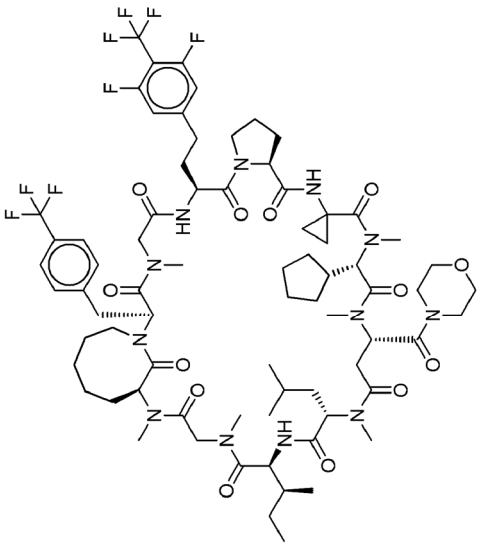
	
PP0 472	PP0 474
	
PP0 471	PP0 473

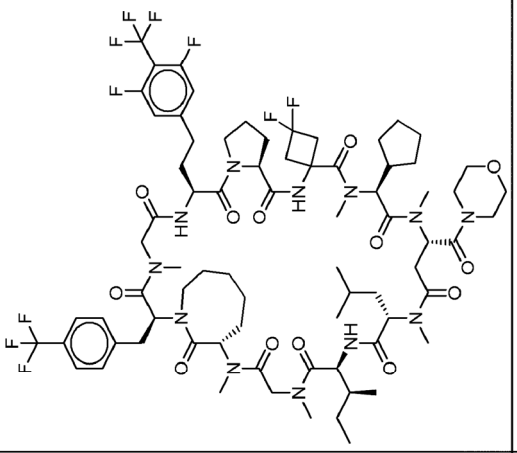
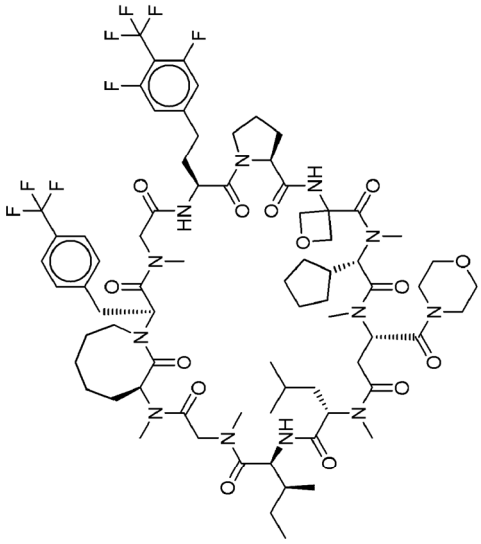
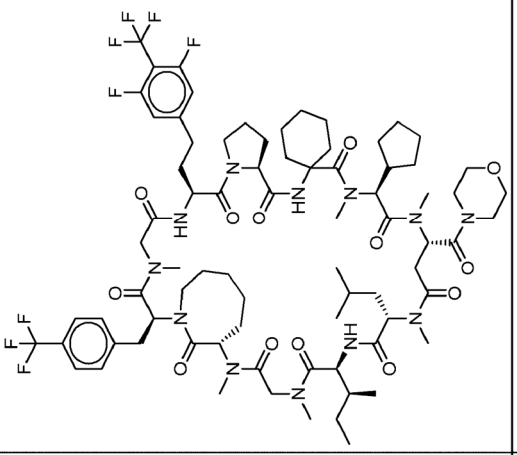
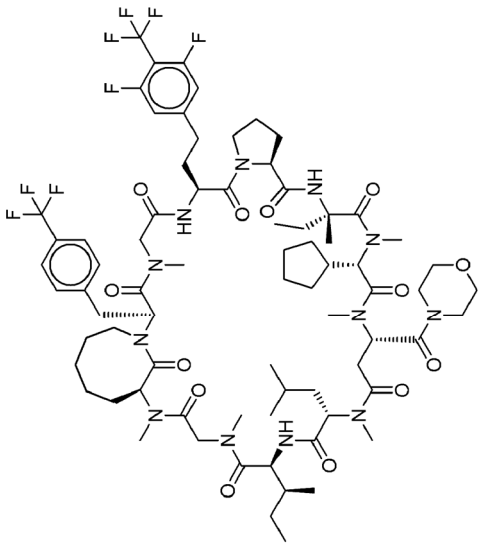
	
PP0 476	PP0 478
	
PP0 475	PP0 477

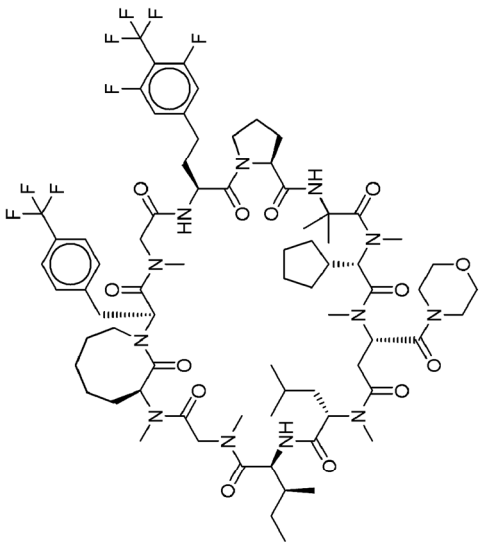
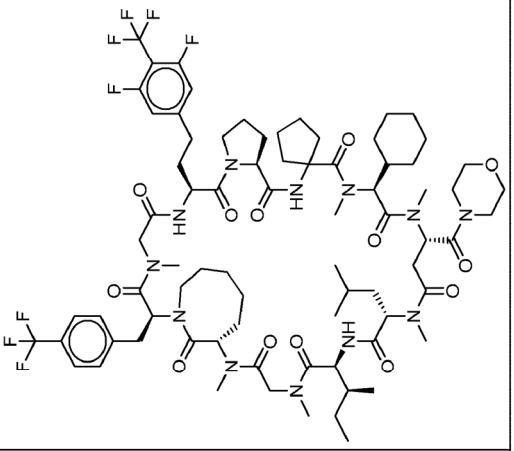
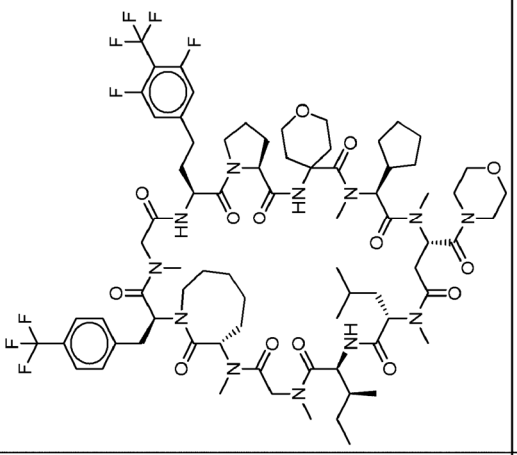
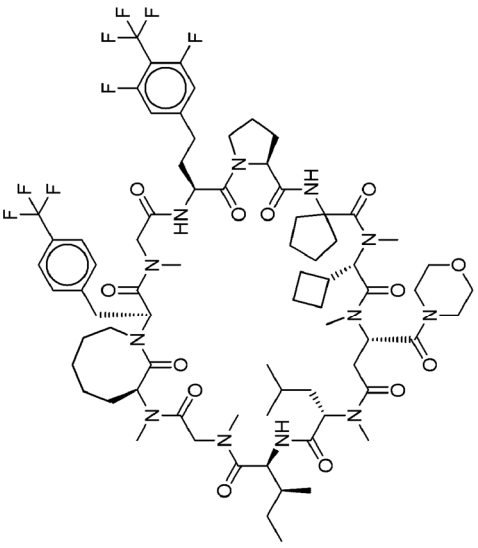
	
PP0 480	PP0 483
	
PP0 479	PP0 481

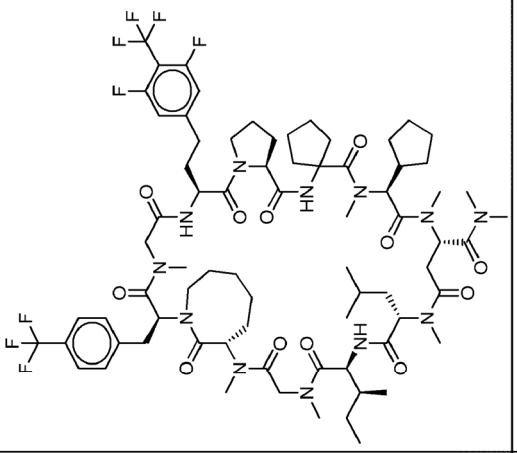
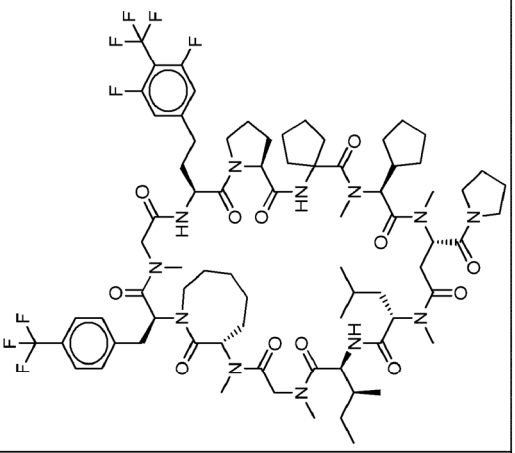
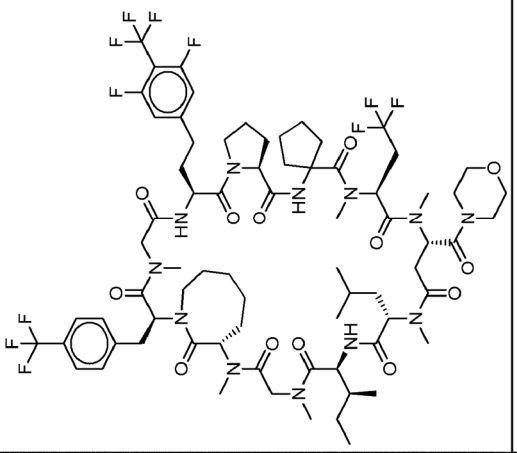
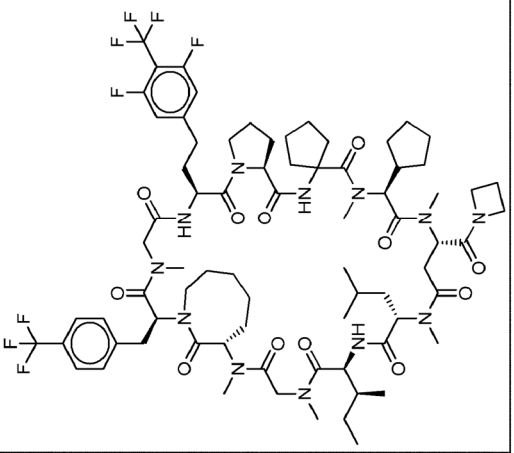
	
PP0 485	PP0 488
	
PP0 484	PP0 487

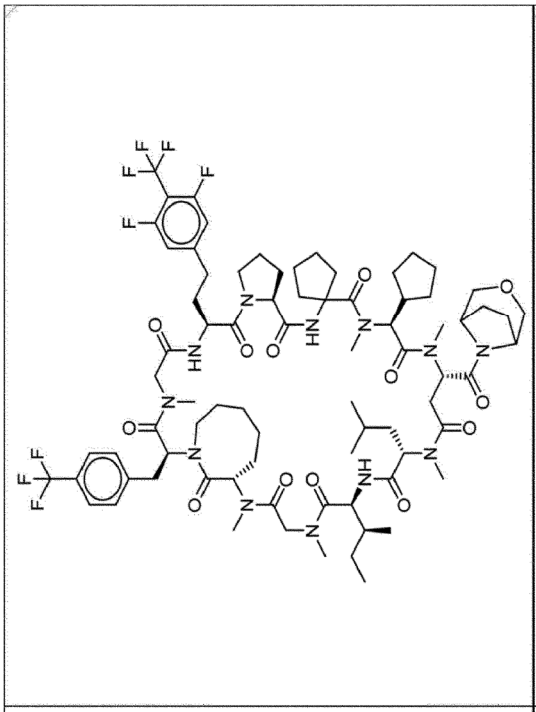
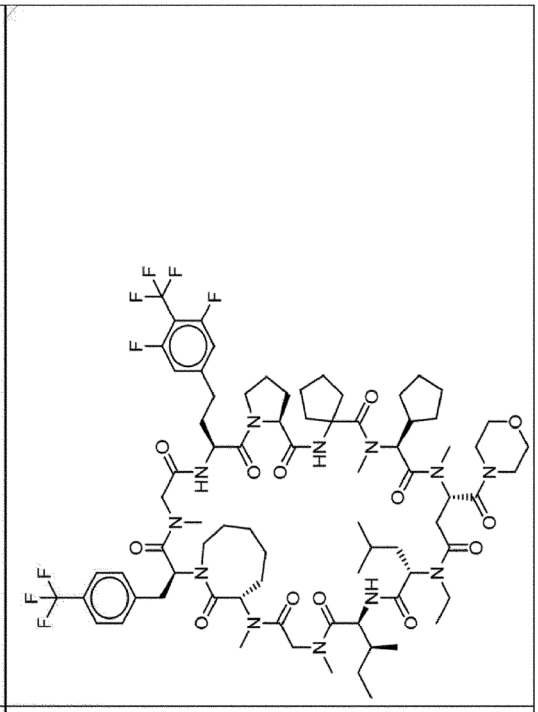
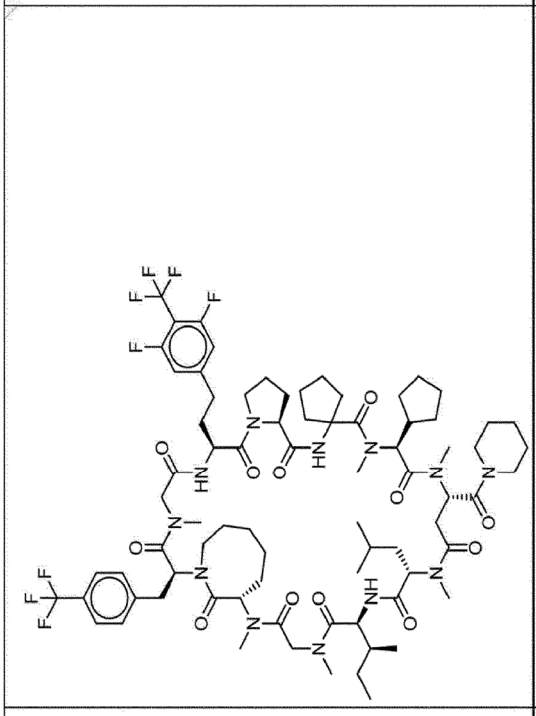
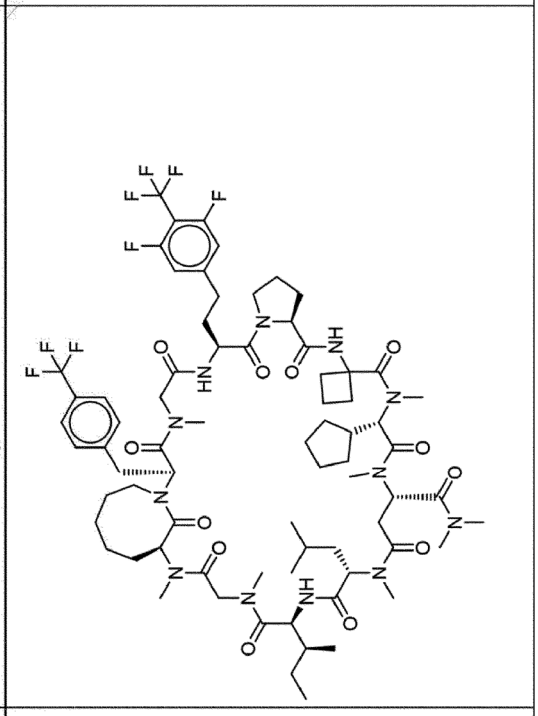
	
PP0 491	PP0 493
	
PP0 490	PP0 492

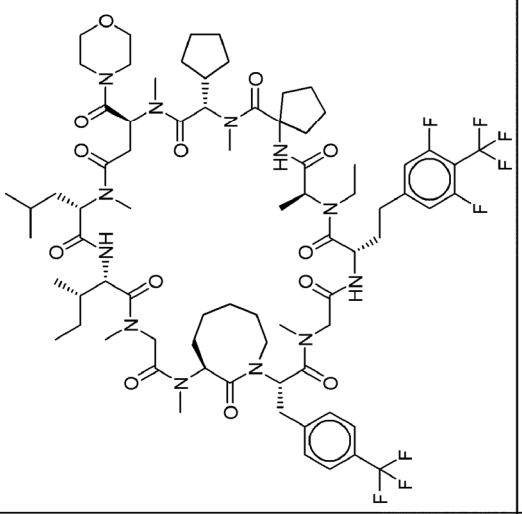
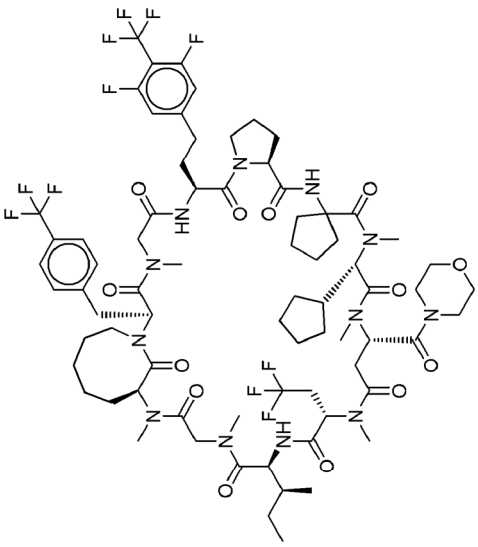
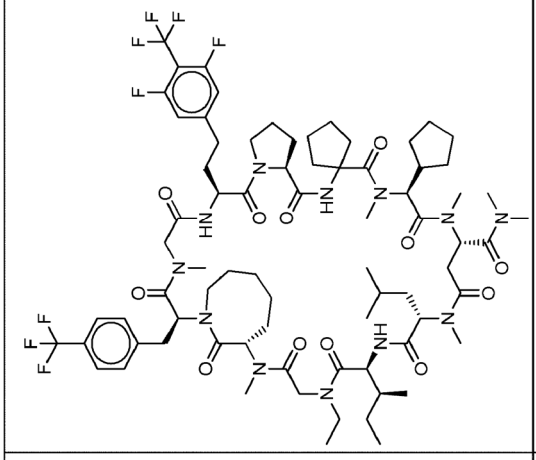
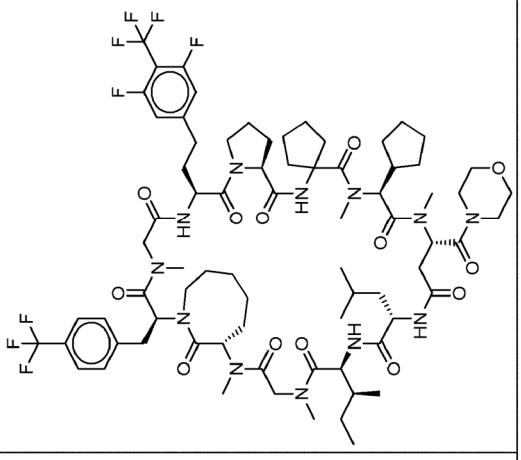
	
PP0 495	PP0 497
	
PP0 494	PP0 496

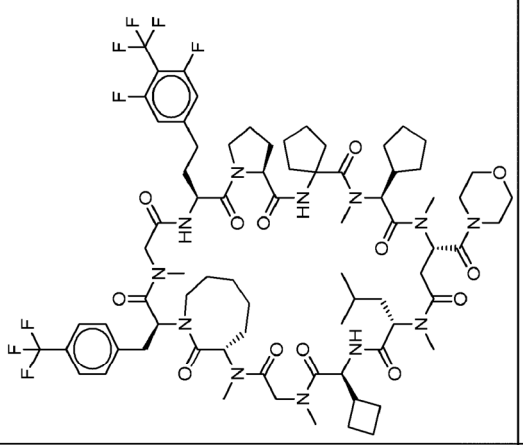
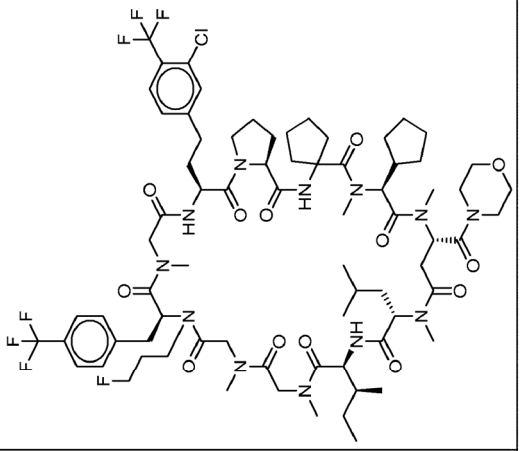
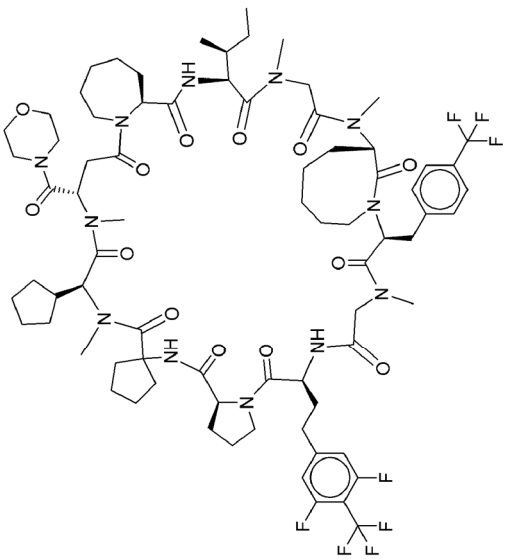
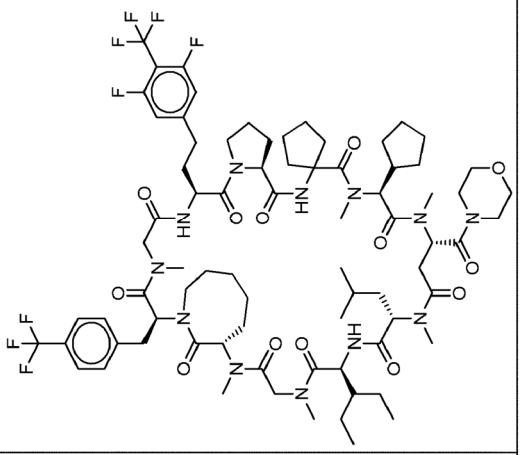
	
PP0 499	PP0 501
	
PP0 498	PP0 500

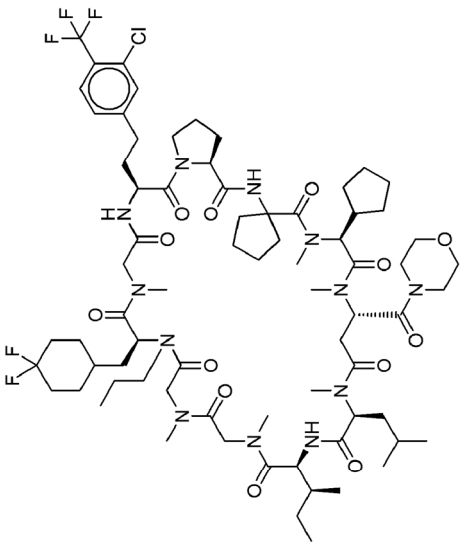
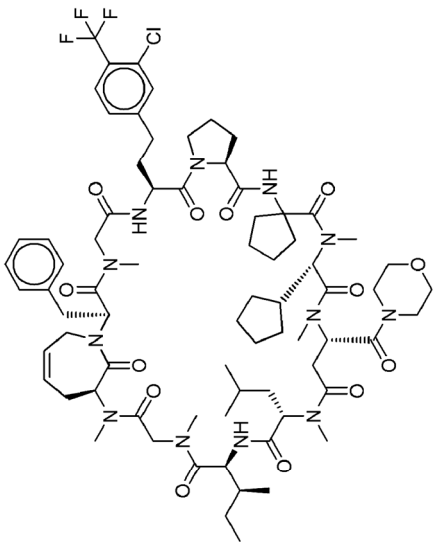
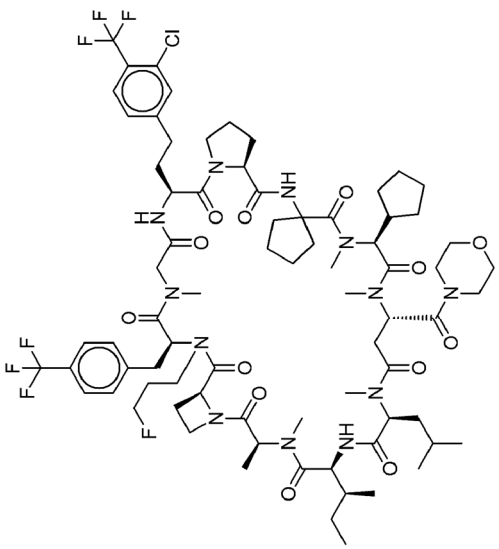
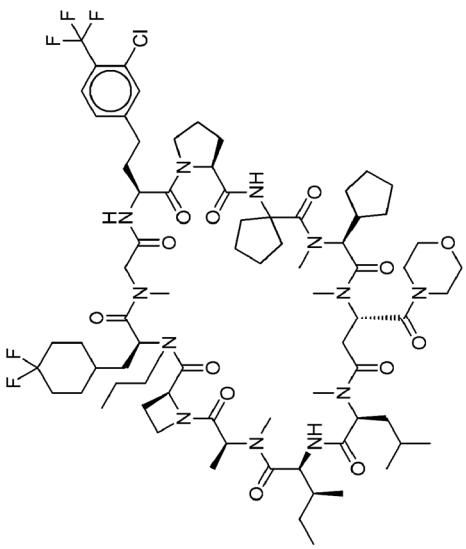
	
PP0 503	PP0 505
	
PP0 502	PP0 504

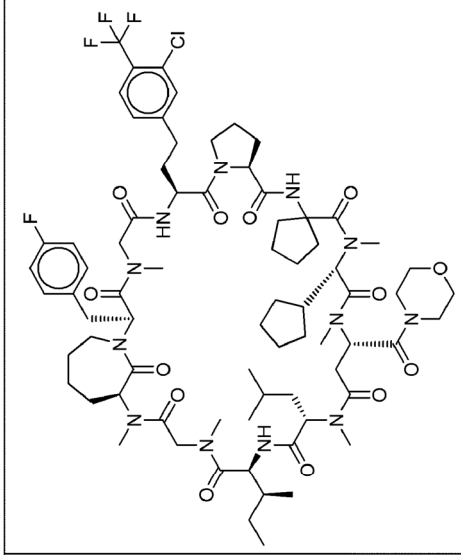
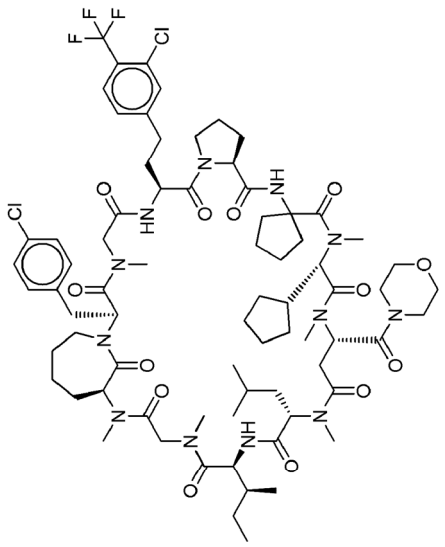
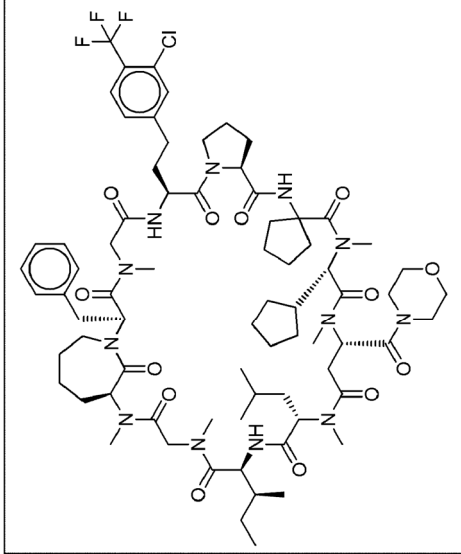
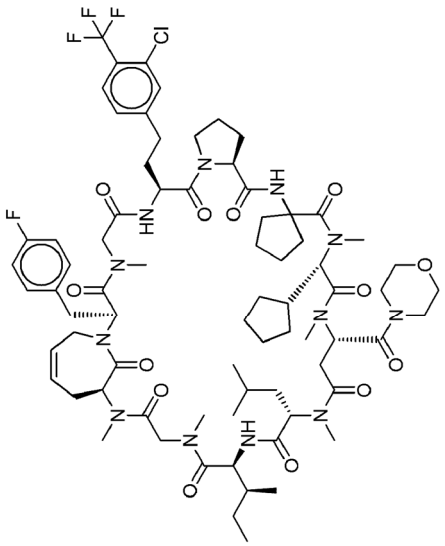
	
PP0 507	PP0 509
	
PP0 506	PP0 508

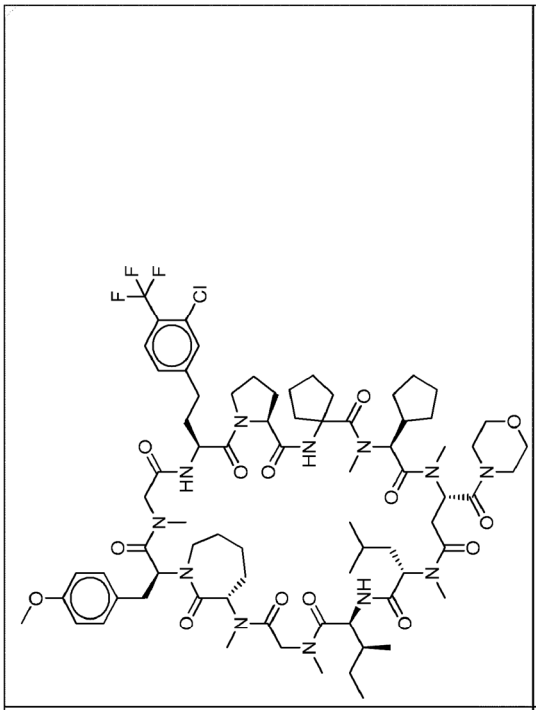
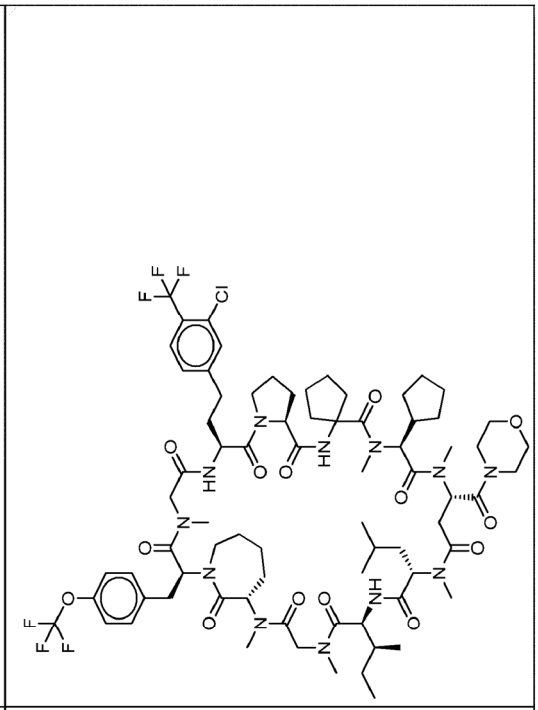
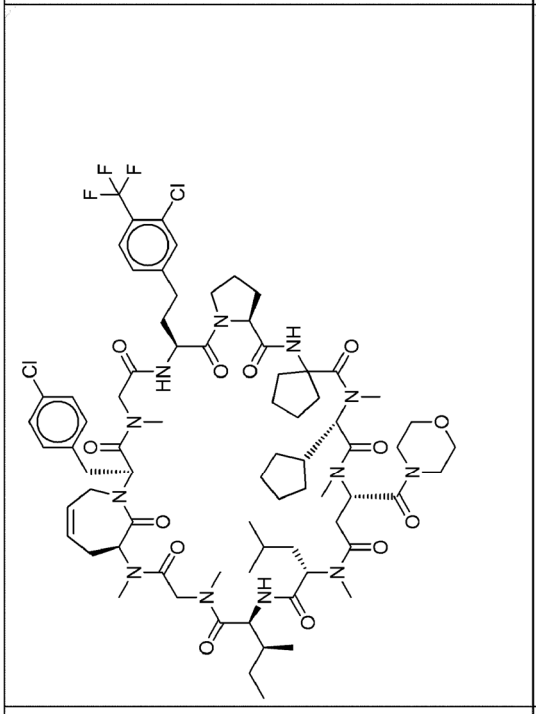
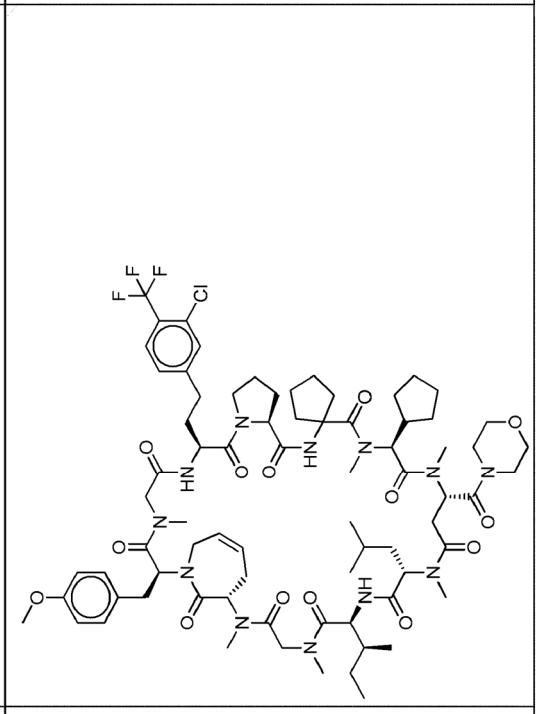
	
PP0 511	PP0 513
	
PP0 510	PP0 512

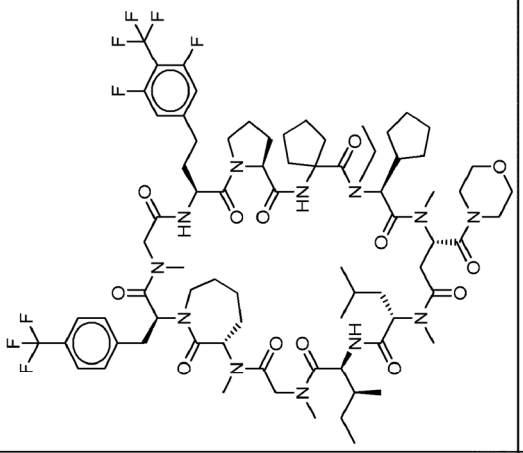
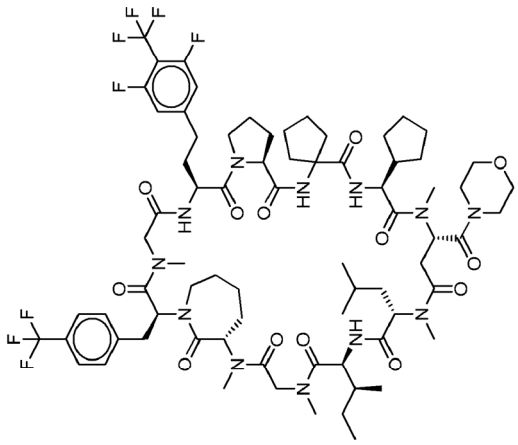
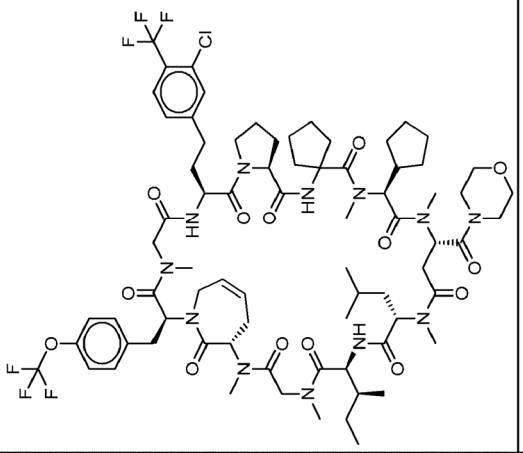
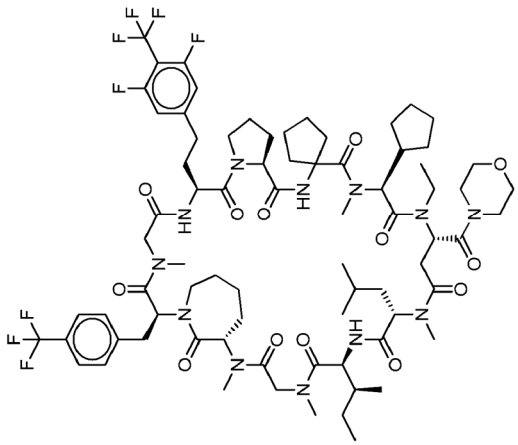
	
PP0 515	PP0 520
	
PP0 514	PP0 516

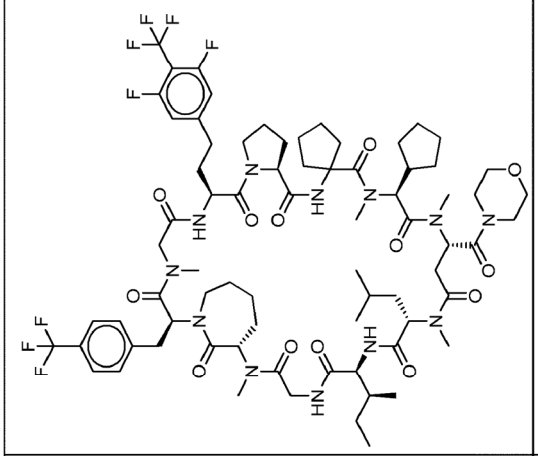
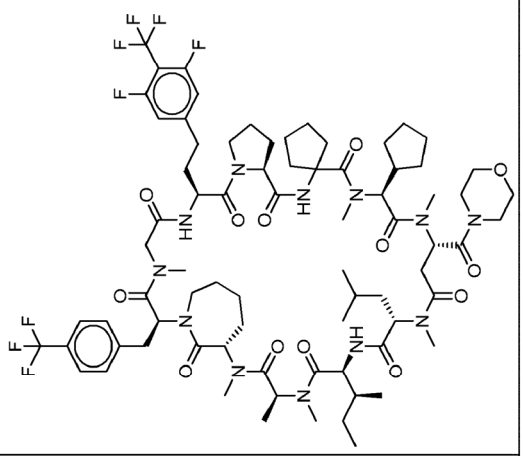
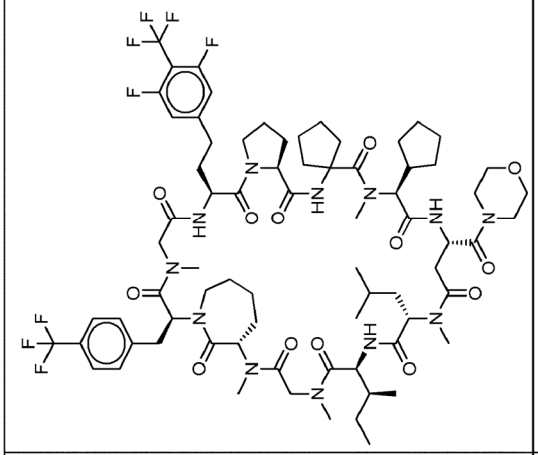
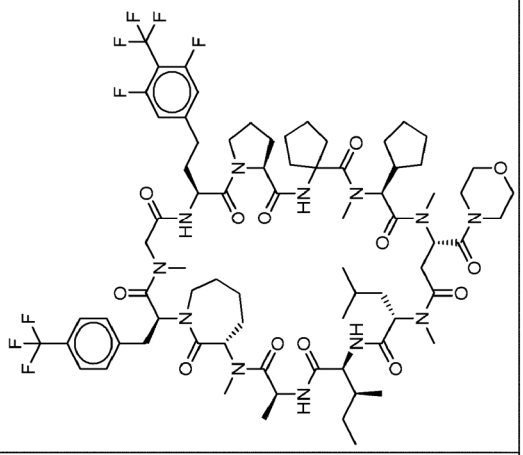
	
PP0 522	PP0 524
	
PP0 521	PP0 523

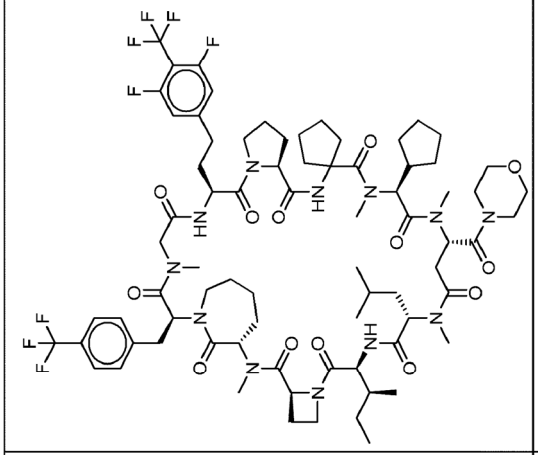
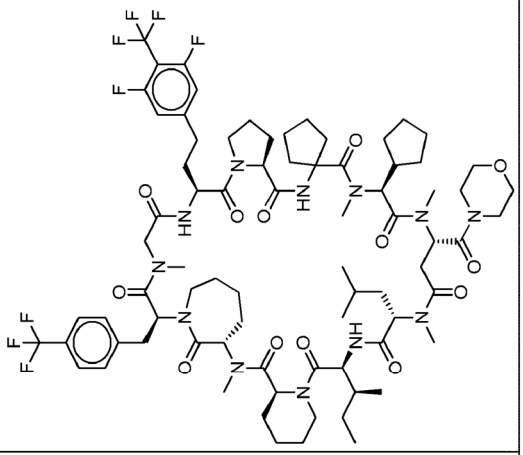
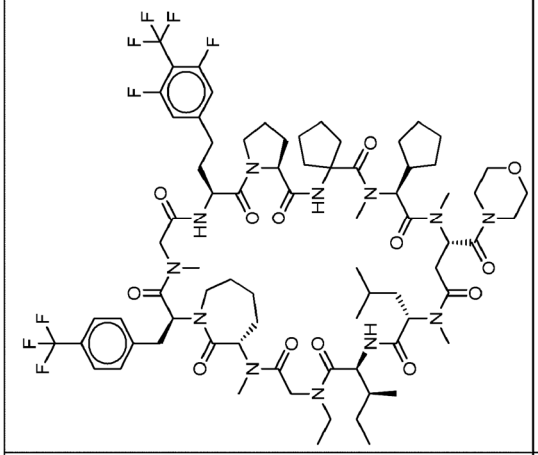
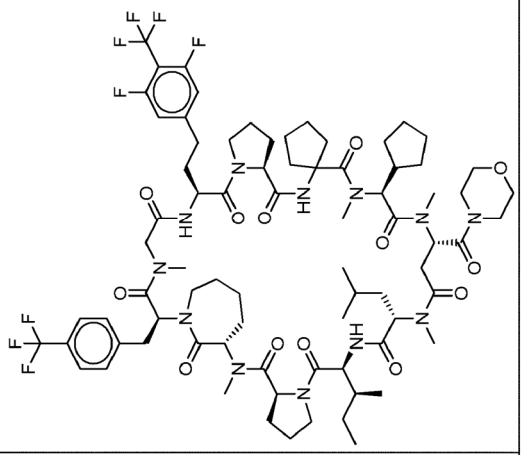
	
PP0 526	PP0 528
	
PP0 525	PP0 527

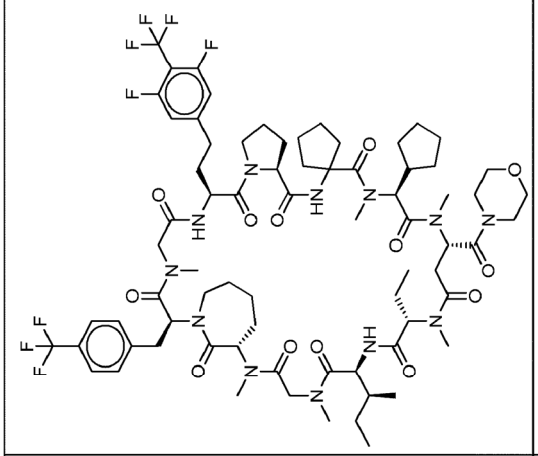
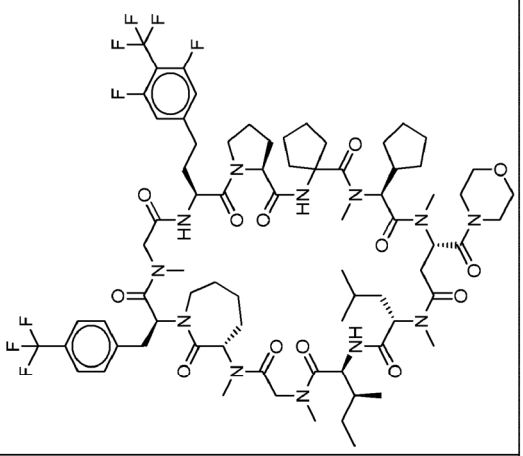
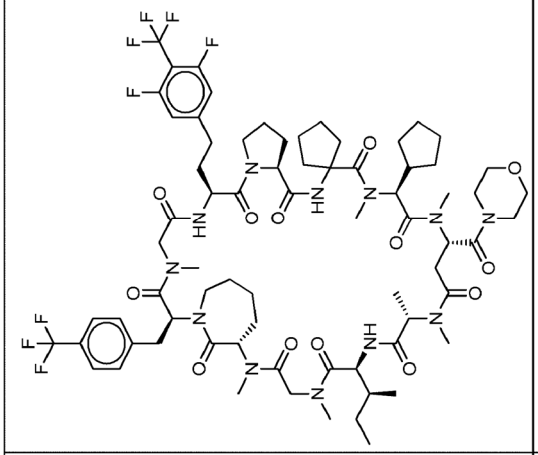
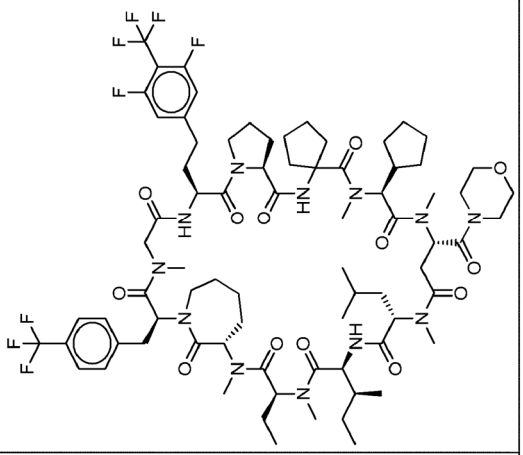
	
PP0 530	PP0 532
	
PP0 529	PP0 531

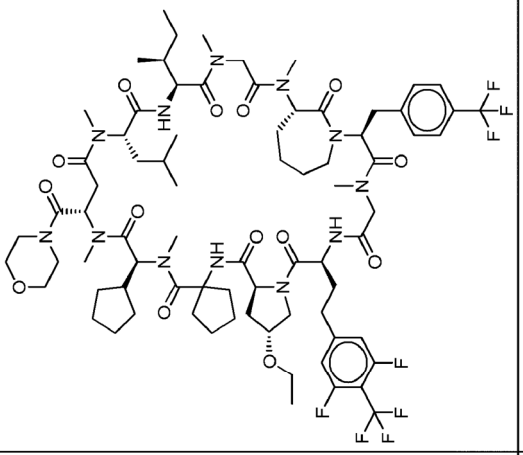
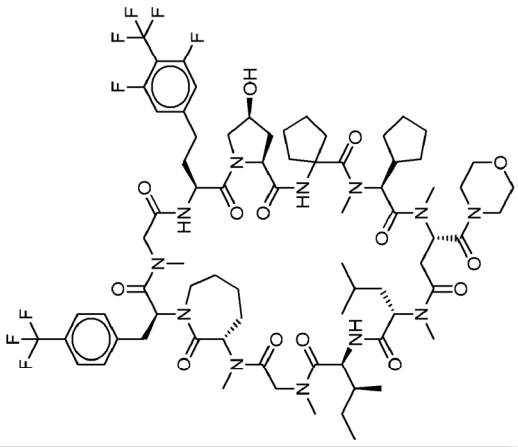
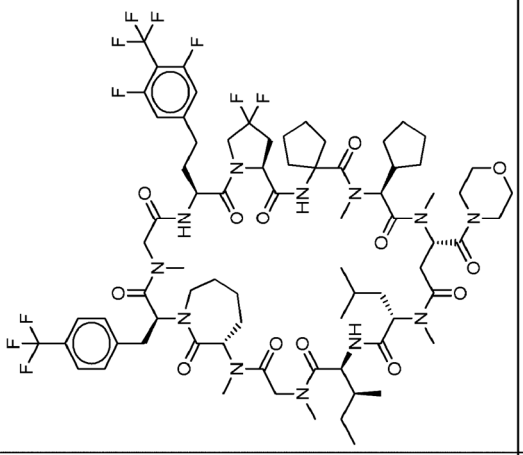
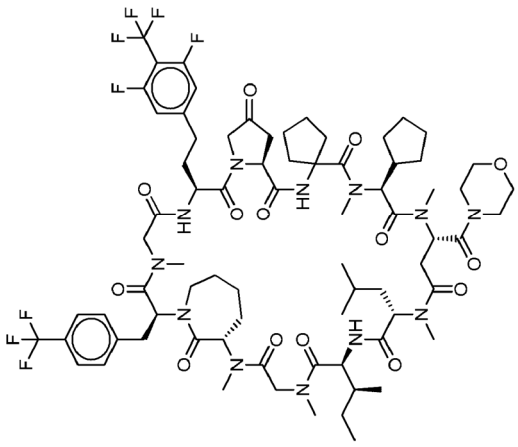
	
PP0 534	PP0 536
	
PP0 533	PP0 535

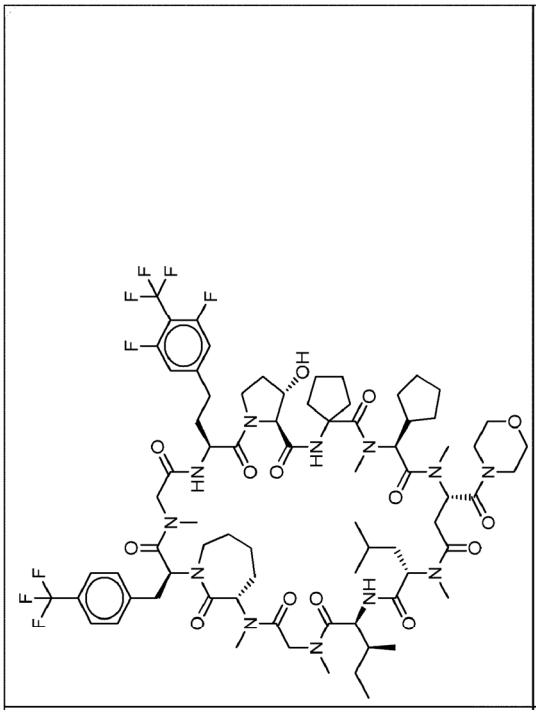
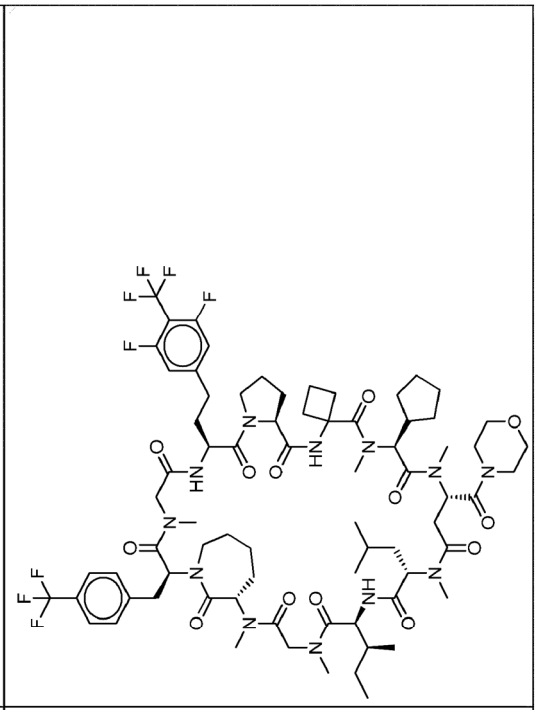
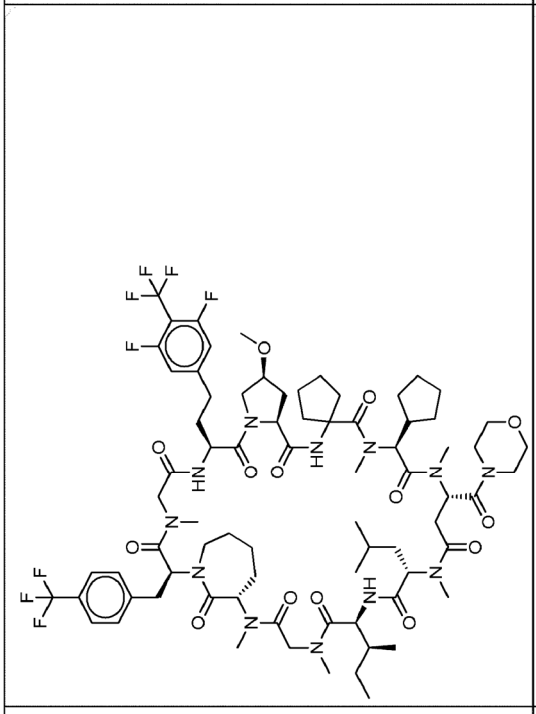
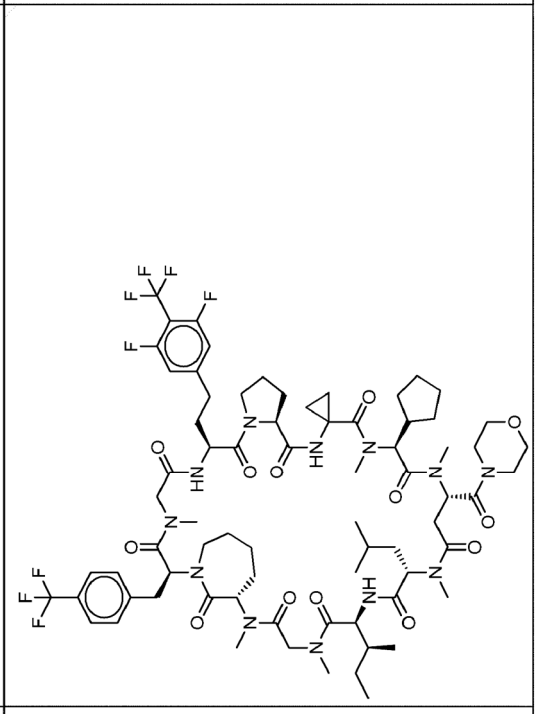
	
PP0 538	PP0 540
	
PP0 537	PP0 539

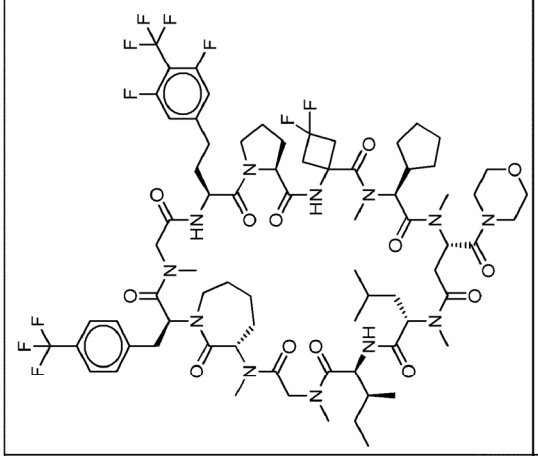
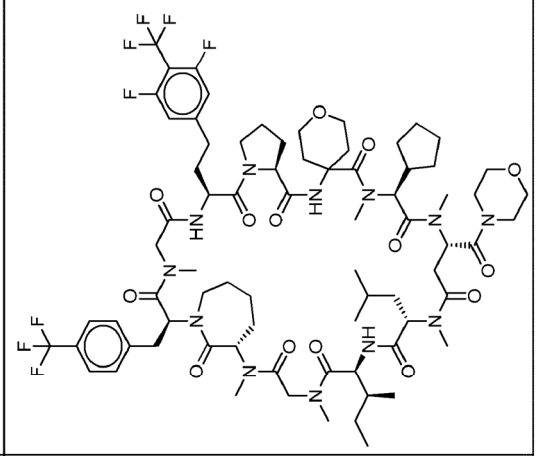
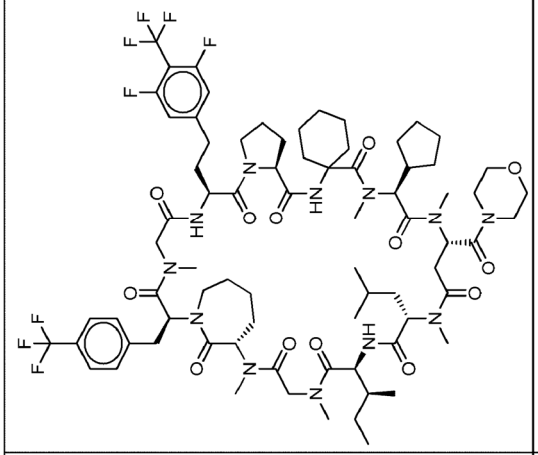
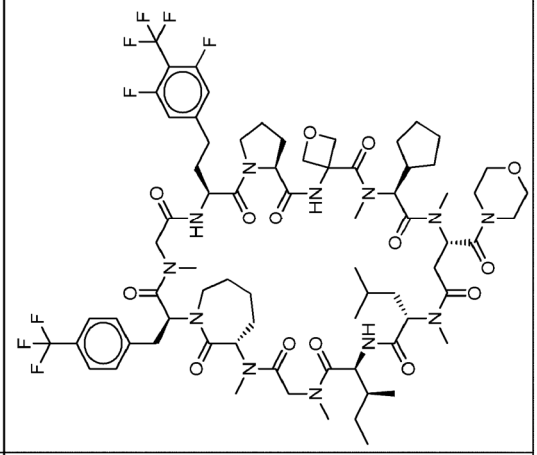
	
PP0 542	PP0 544
	
PP0 541	PP0 543

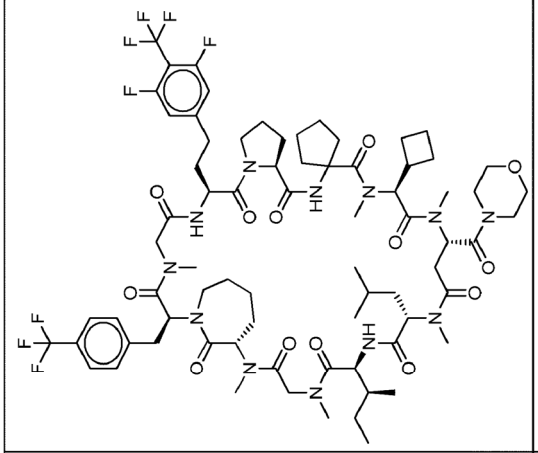
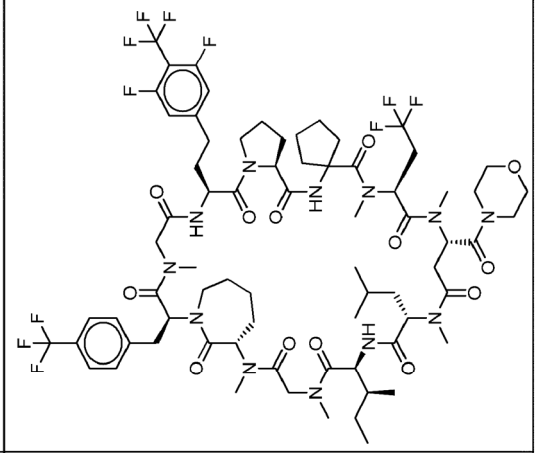
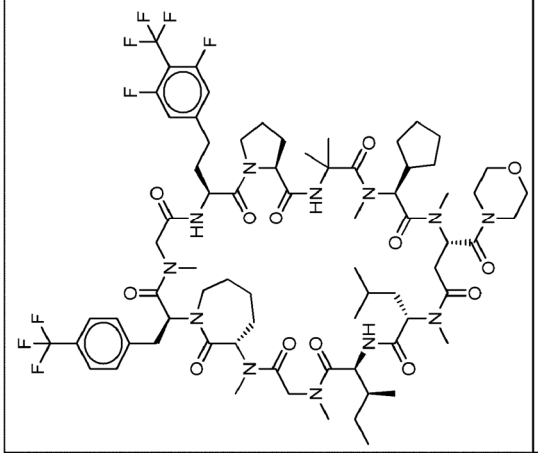
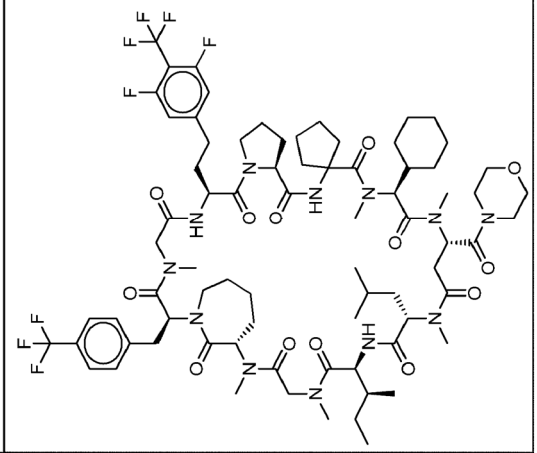
	
PP0 546	PP0 548
	
PP0 545	PP0 547

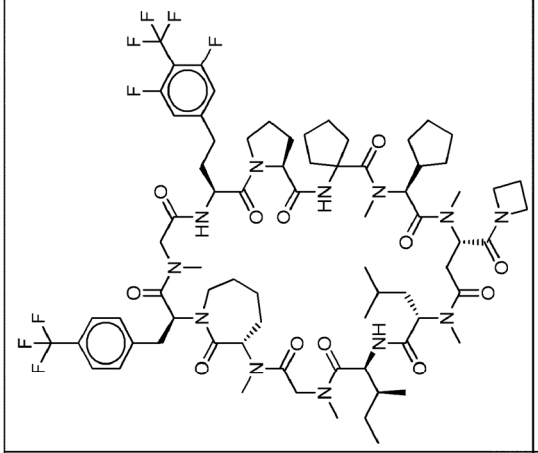
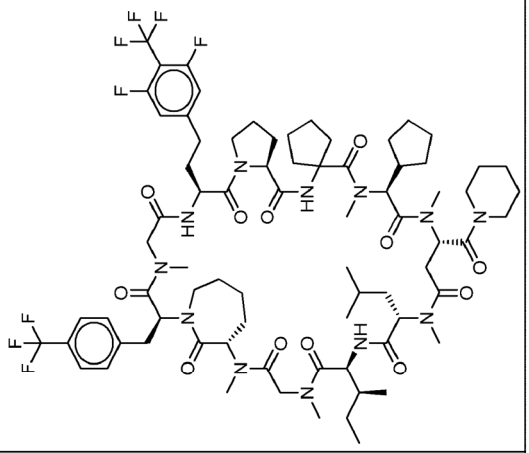
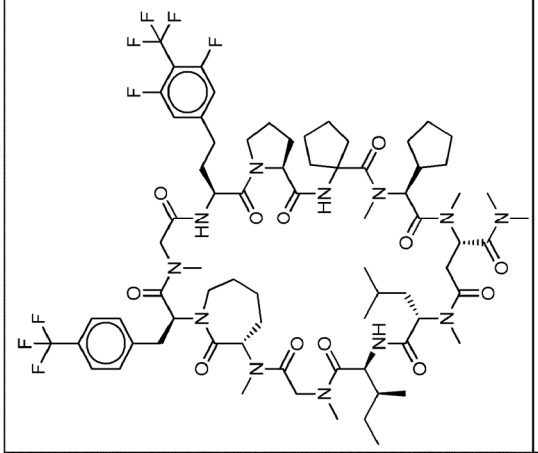
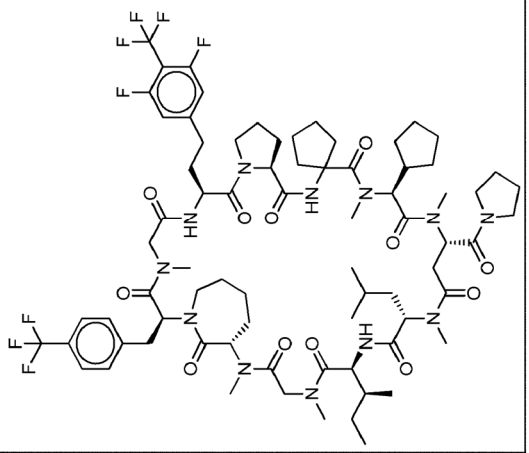
	
PP0 550	PP0 552
	
PP0 549	PP0 551

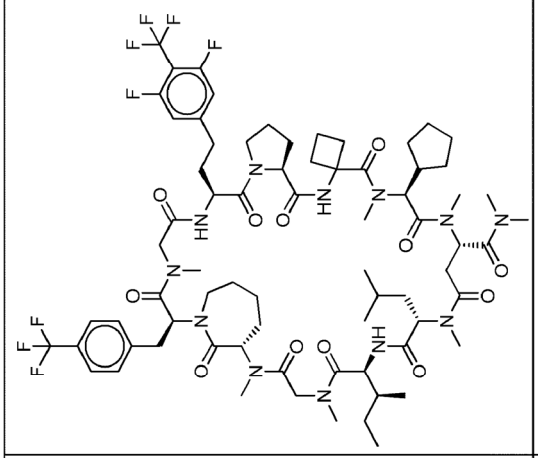
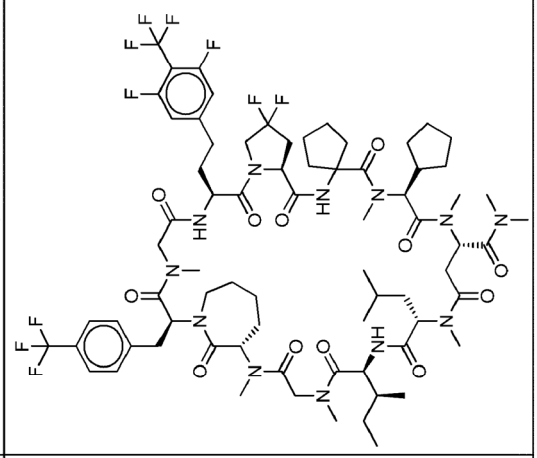
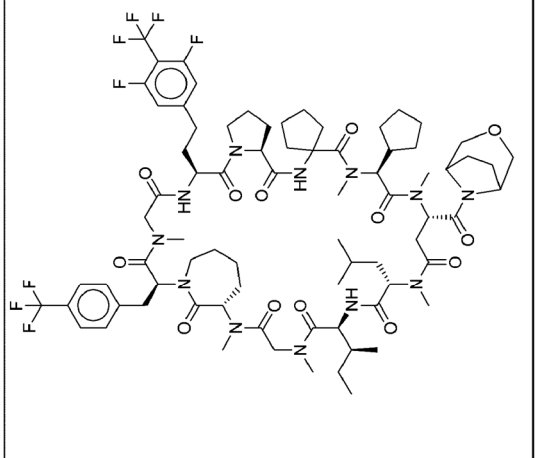
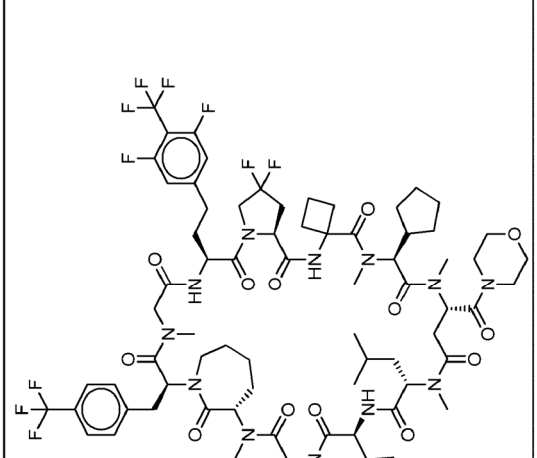
	
PP0 554	PP0 556
	
PP0 553	PP0 555

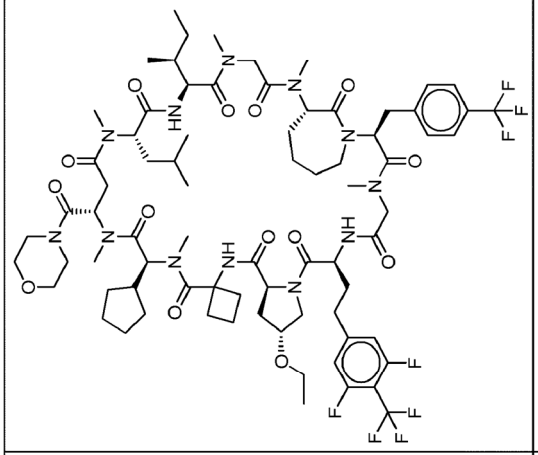
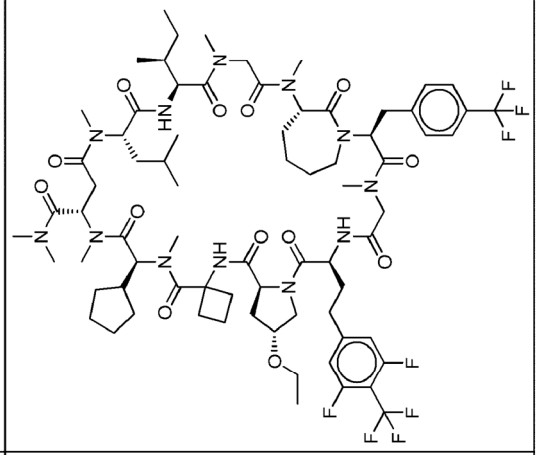
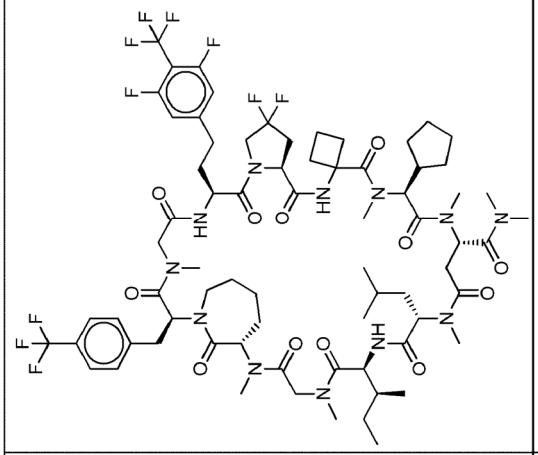
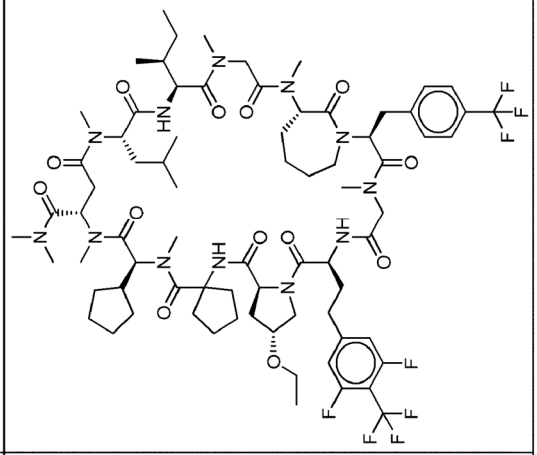
	
PP0 558	PP0 560
	
PP0 557	PP0 559

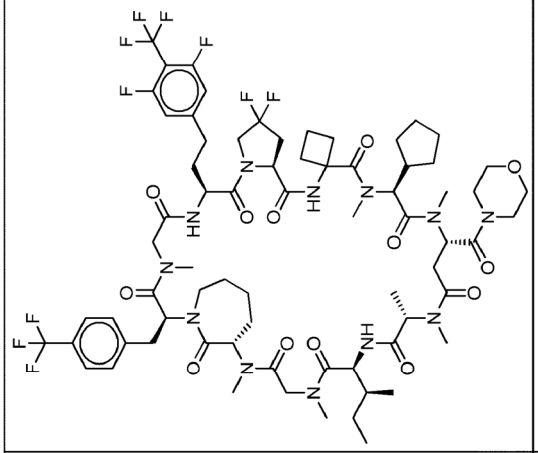
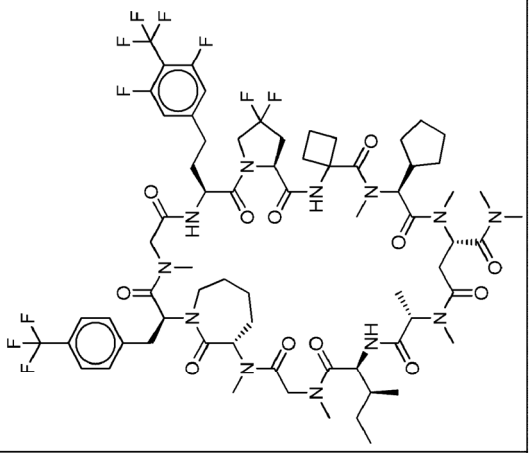
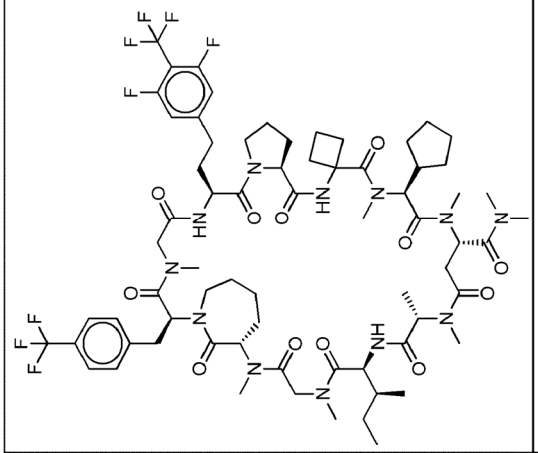
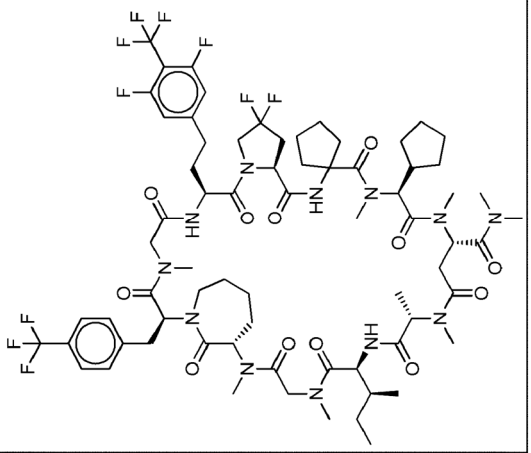
	
PP0 562	PP0 564
	
PP0 561	PP0 563

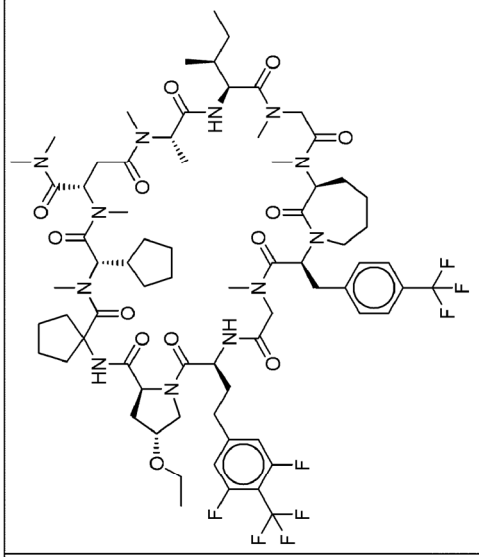
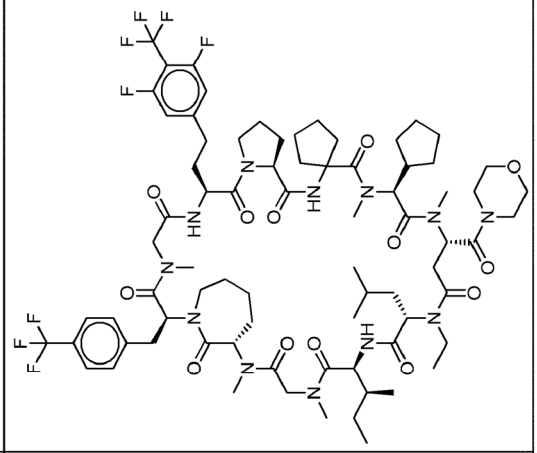
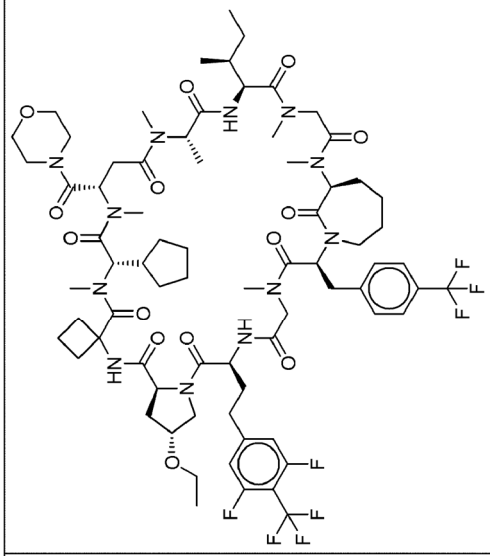
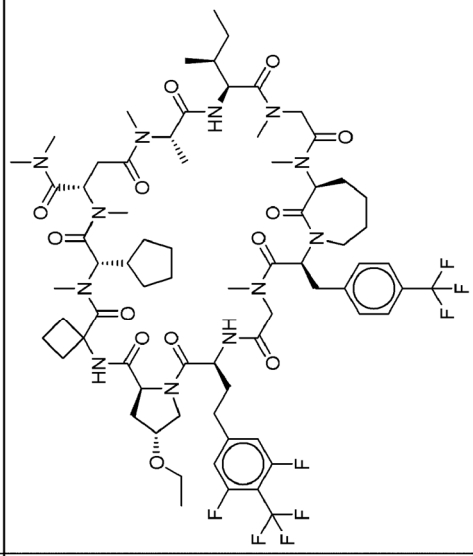
	
PP0 566	PP0 568
	
PP0 565	PP0 567

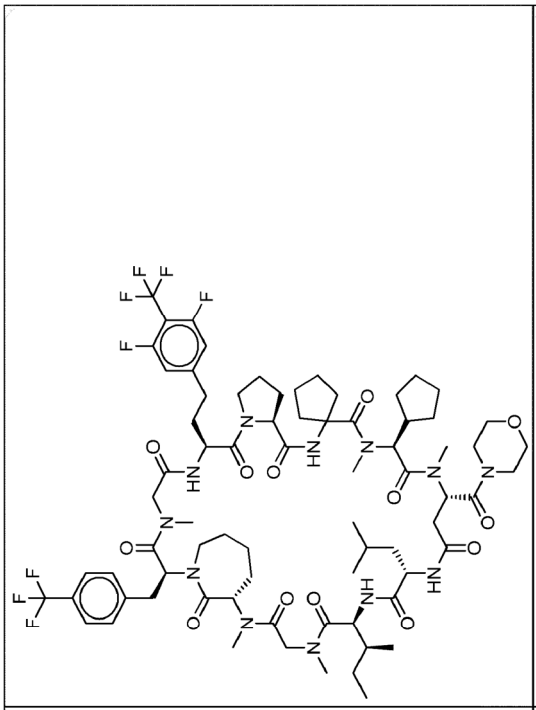
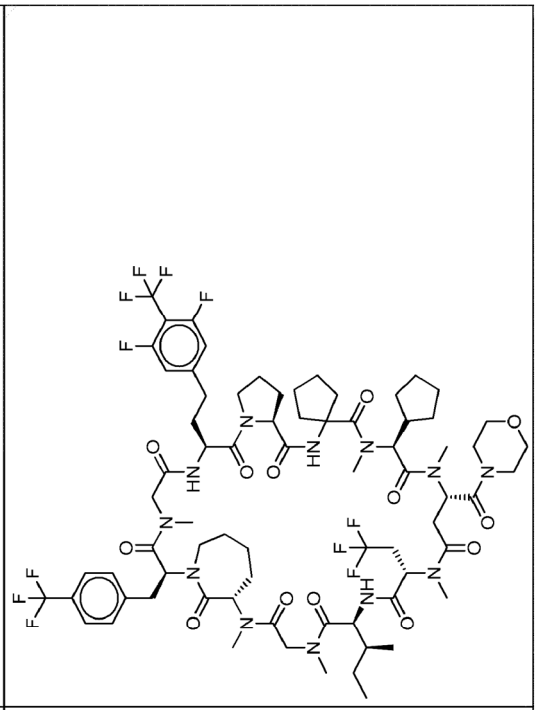
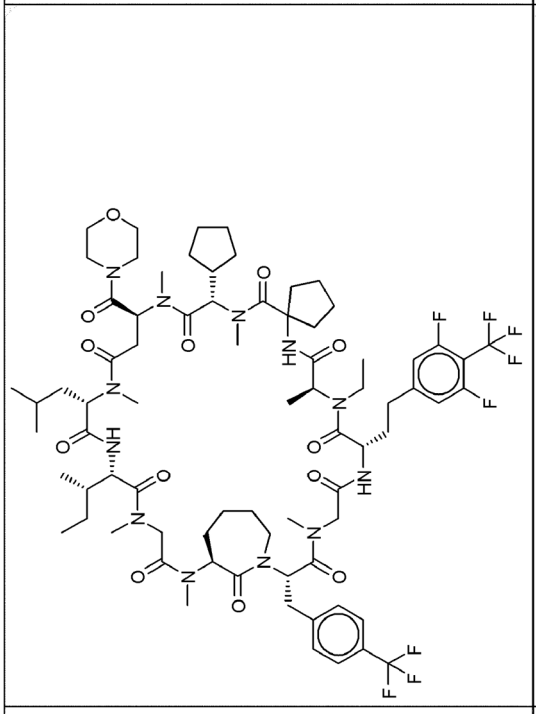
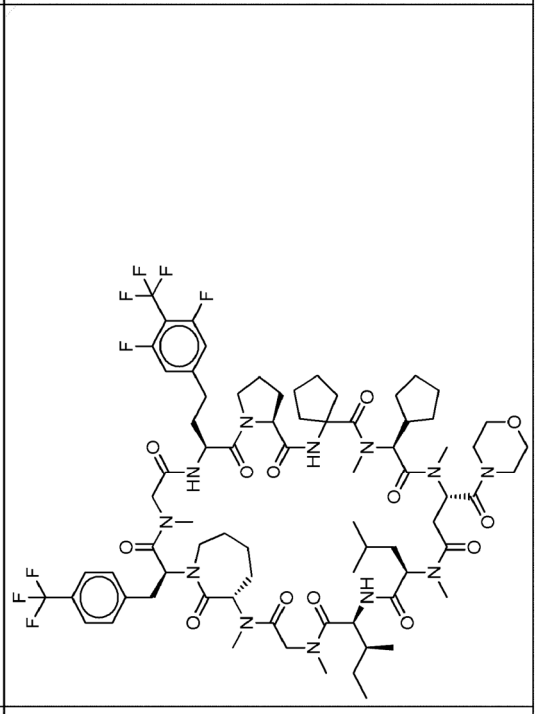
	
PP0 570	PP0 572
	
PP0 569	PP0 571

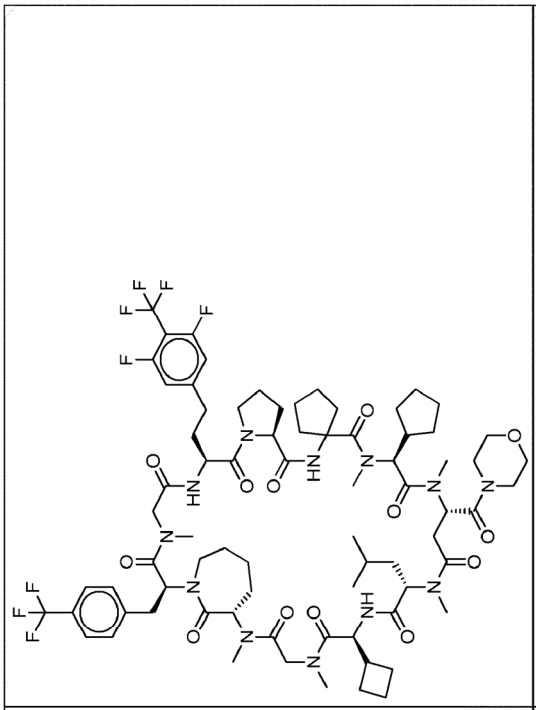
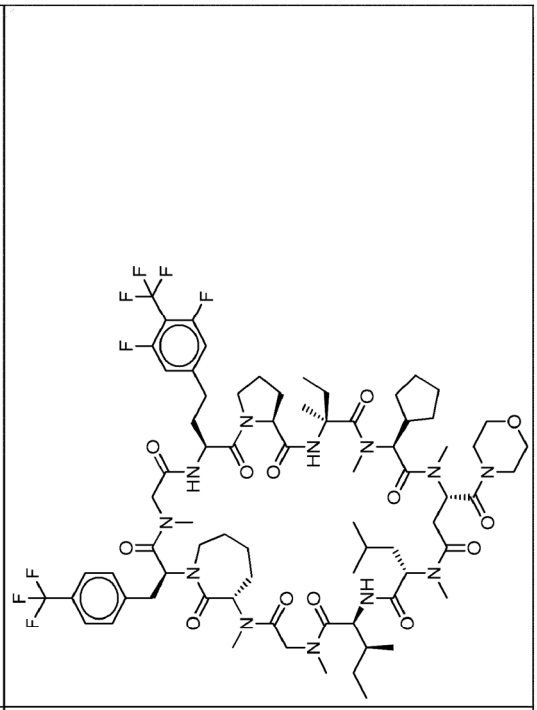
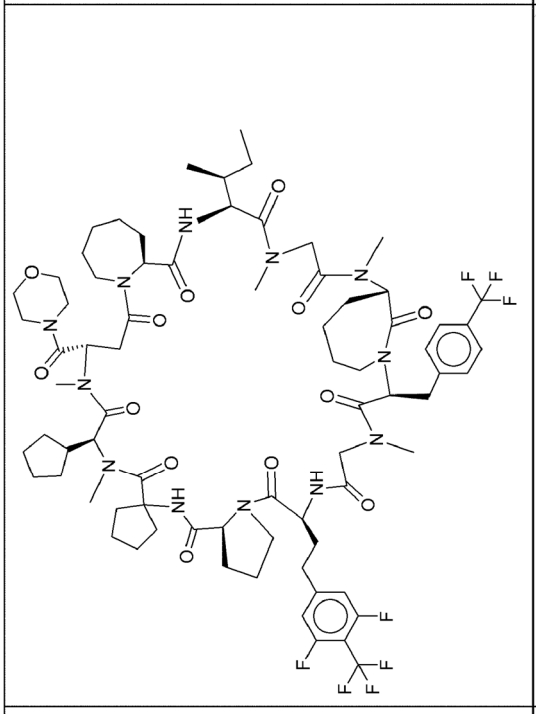
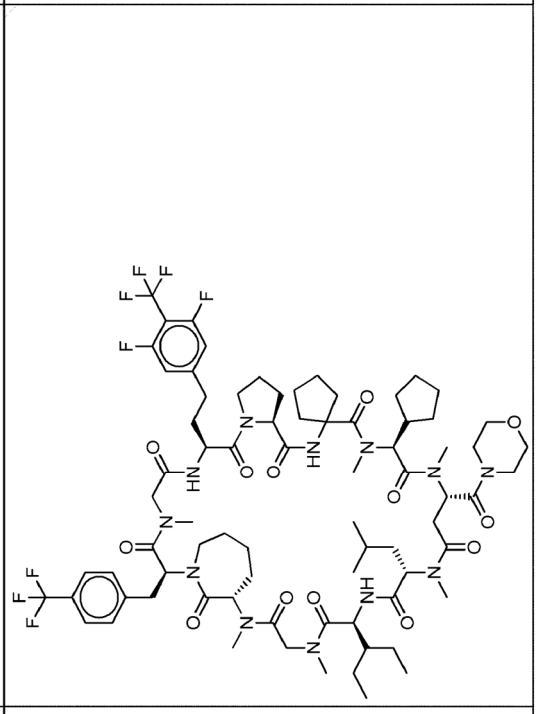
	
PP0 574	PP0 576
	
PP0 573	PP0 575

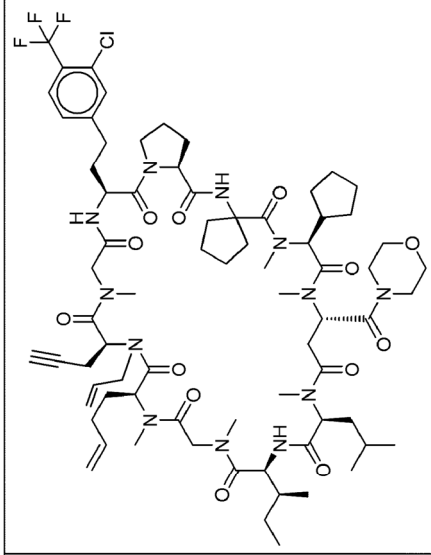
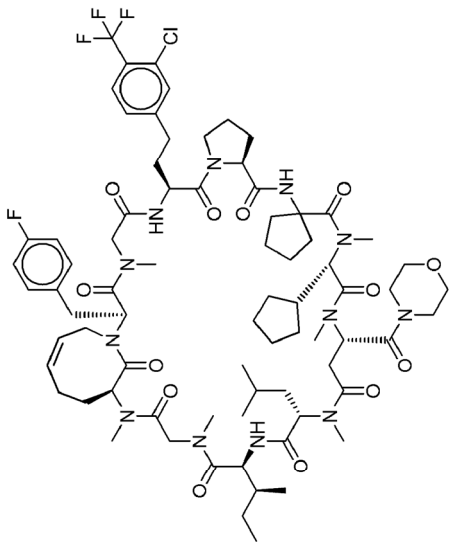
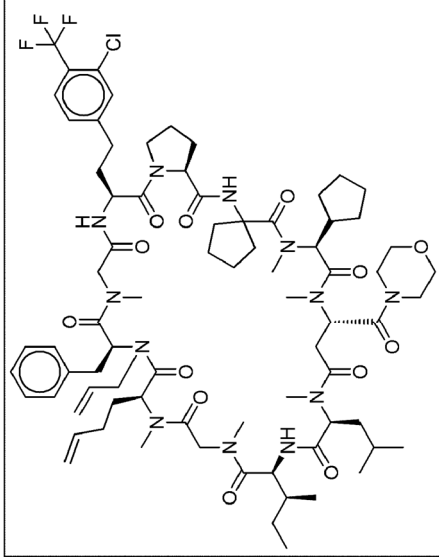
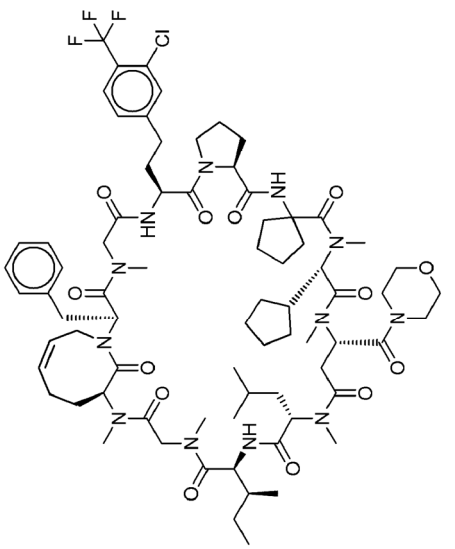
	
PP0 578	PP0 580
	
PP0 577	PP0 579

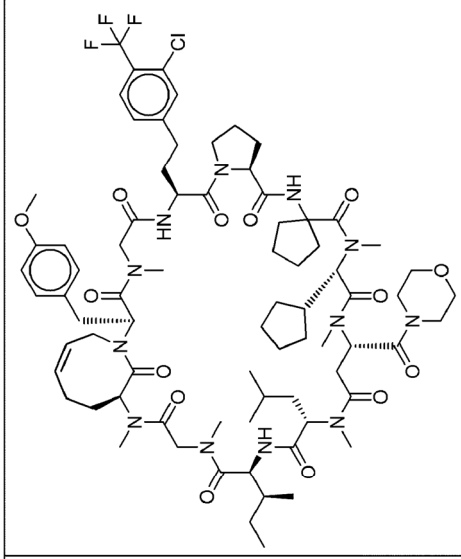
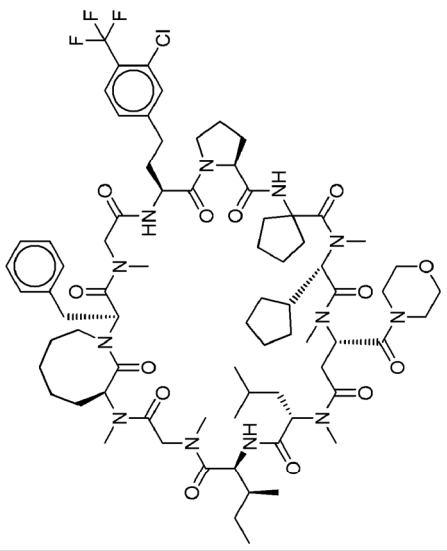
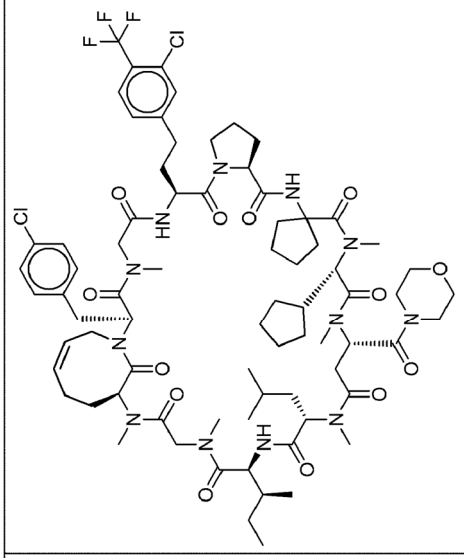
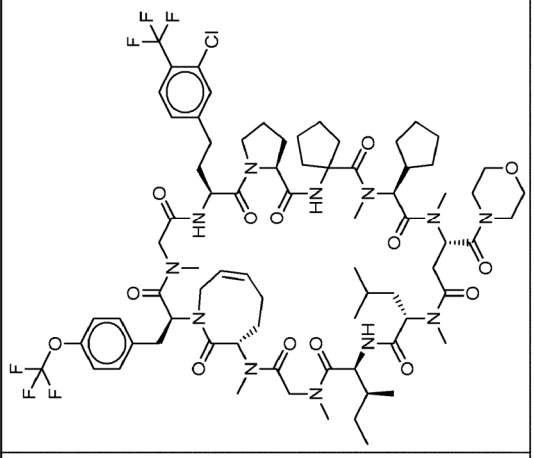
	
PP0 582	PP0 584
	
PP0 581	PP0 583

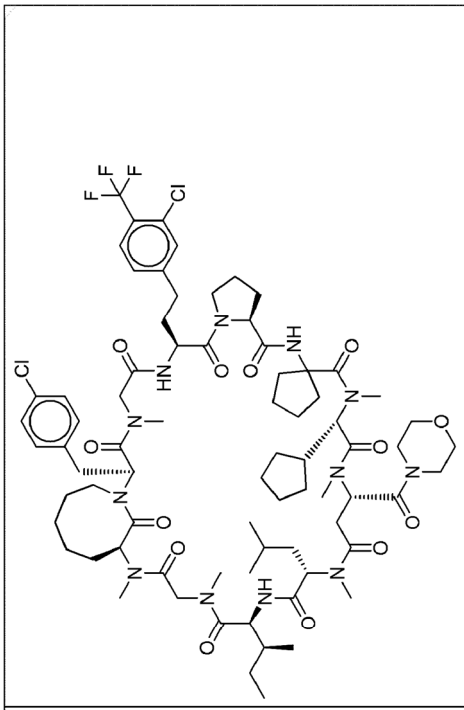
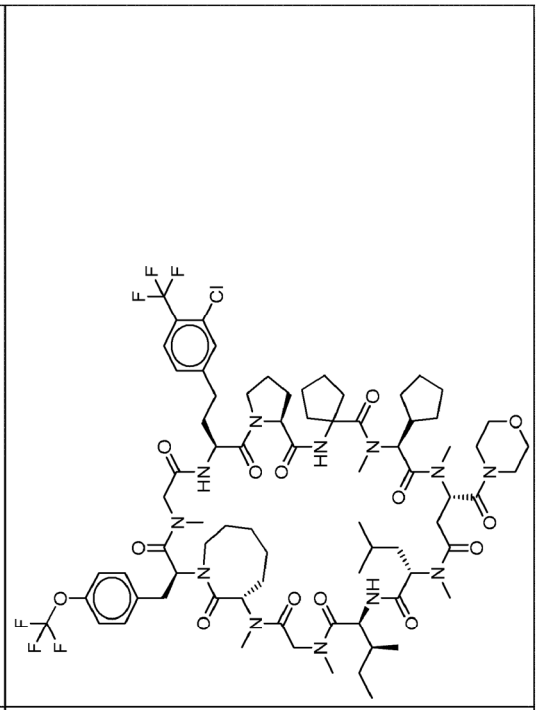
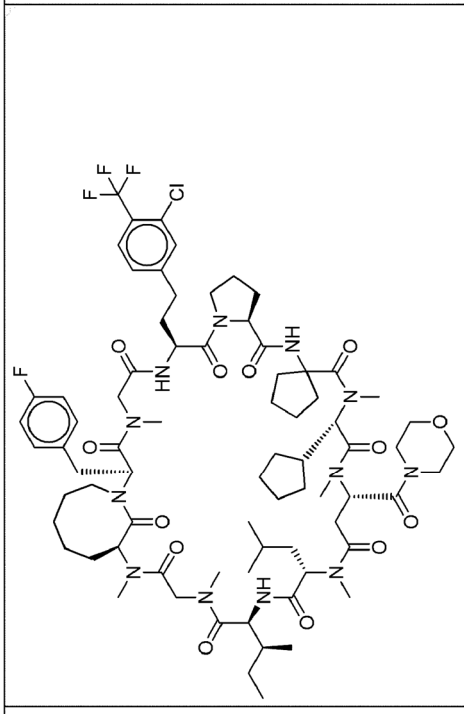
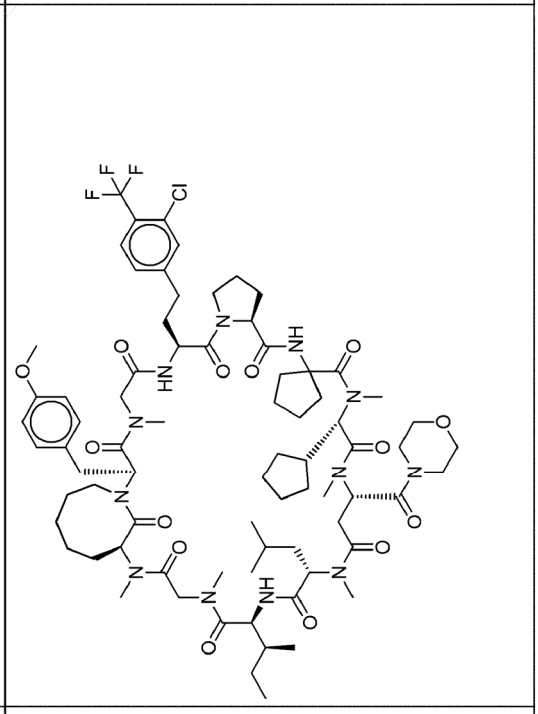
	
PP0 586	PP0 588
	
PP0 585	PP0 587

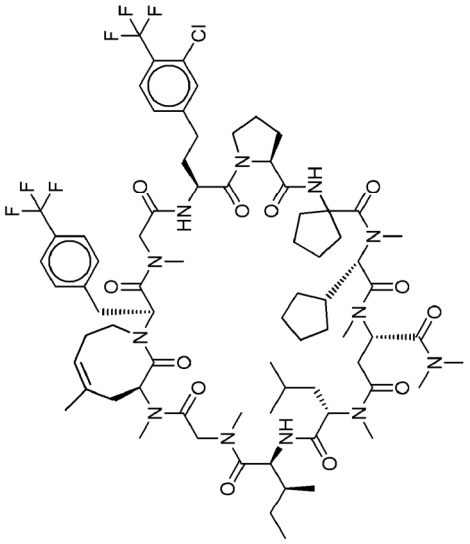
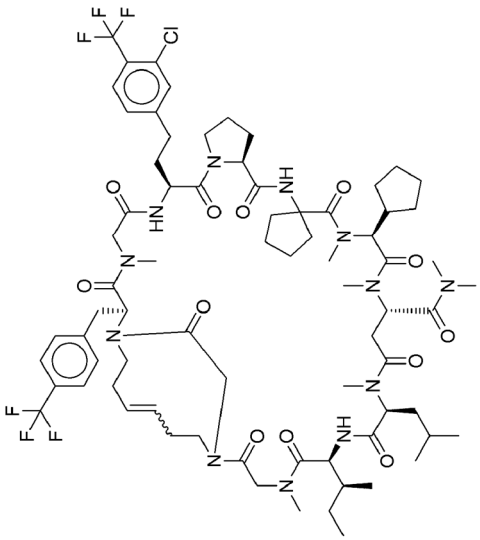
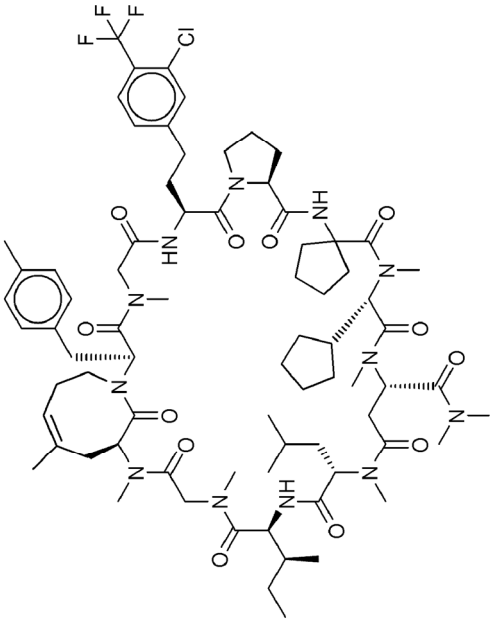
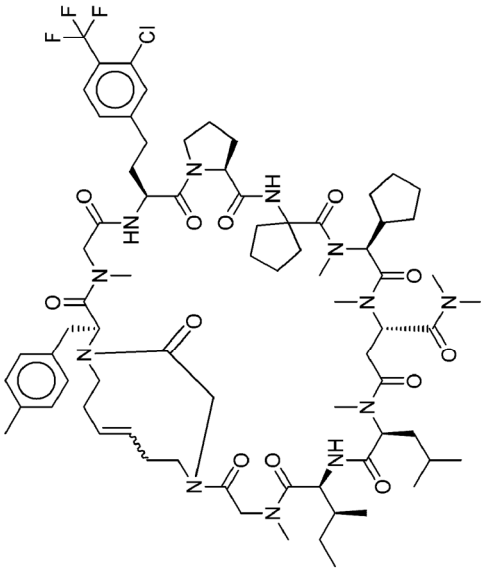
	
PP0 590	PP0 594
	
PP0 589	PP0 591

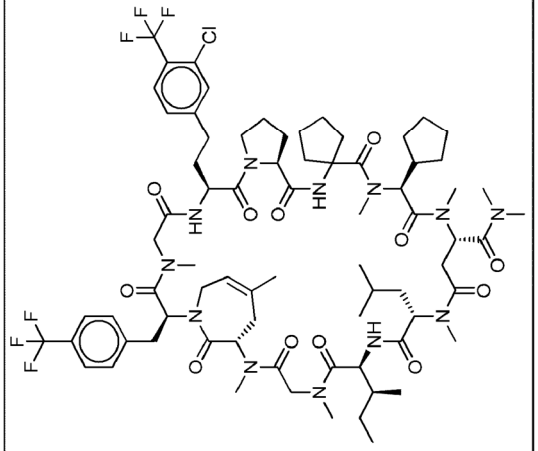
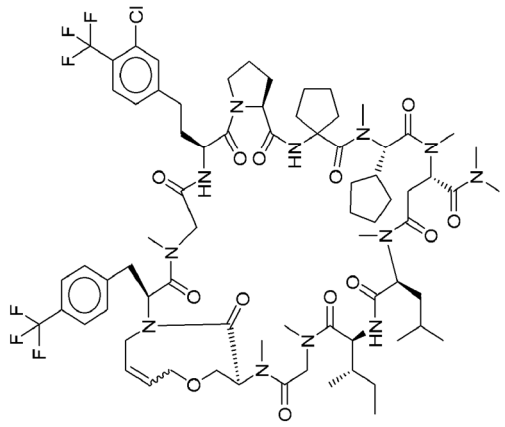
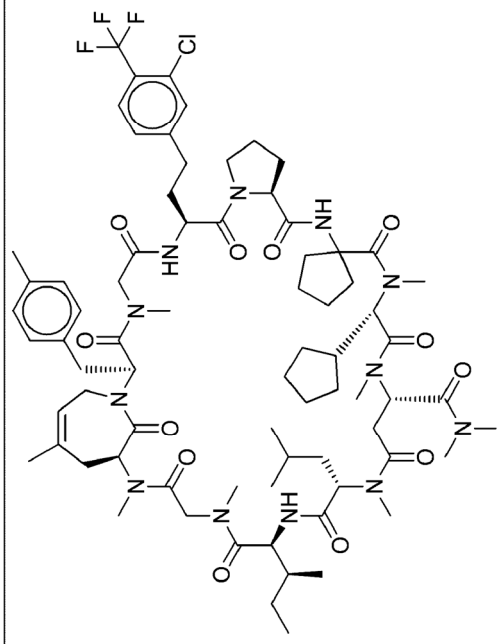
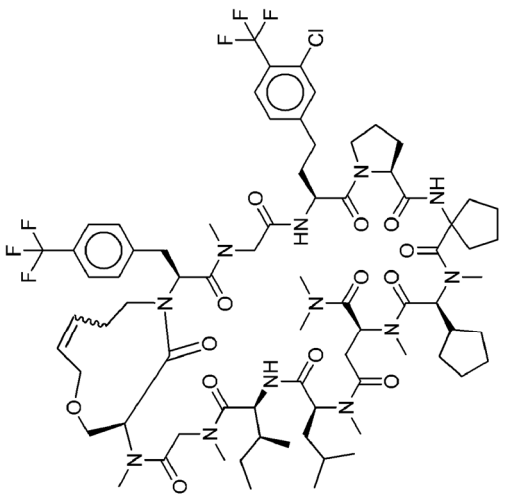
	
PP0 596	PP0 598
	
PP0 595	PP0 597

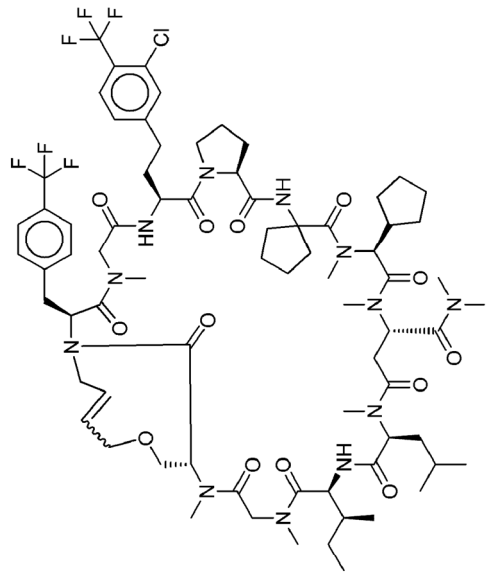
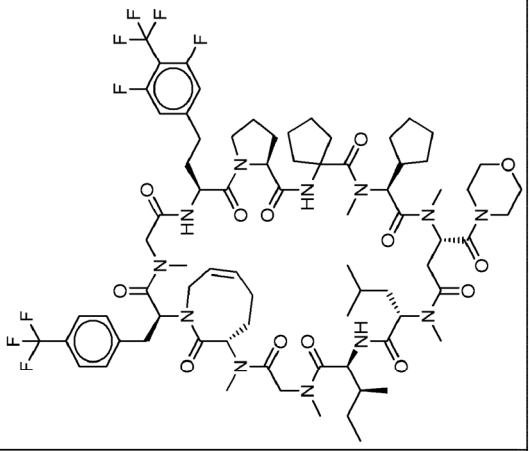
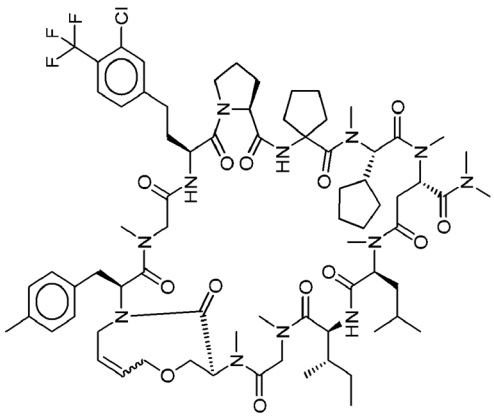
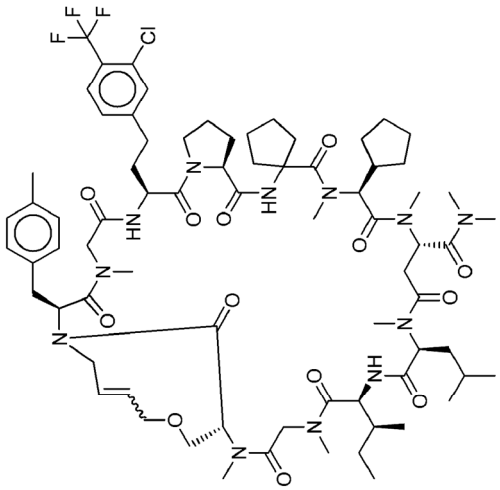
	
PP0 605	PP0 607
	
PP0 599	PP0 606

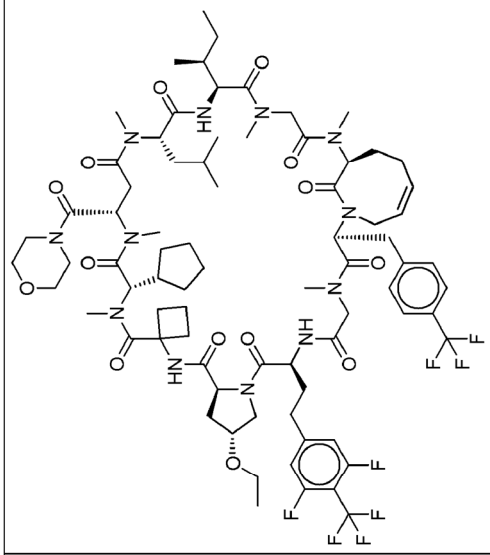
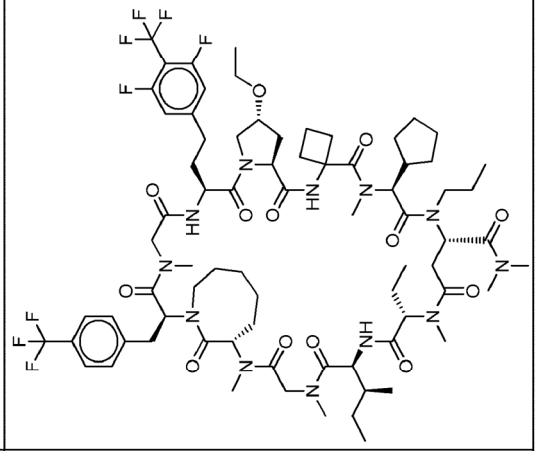
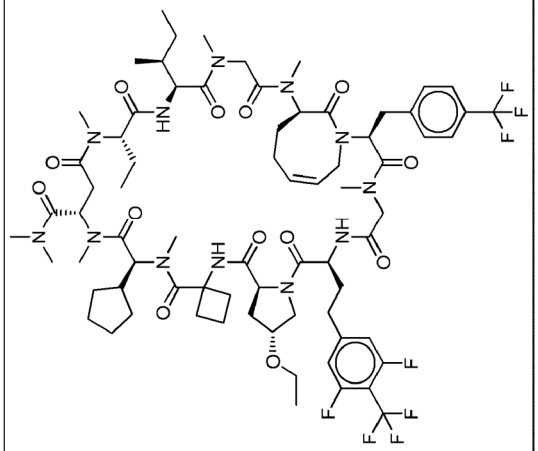
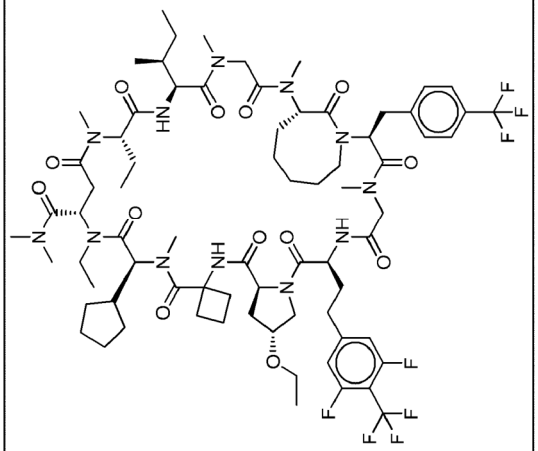
	
PP0 609	PP0 611
	
PP0 608	PP0 610

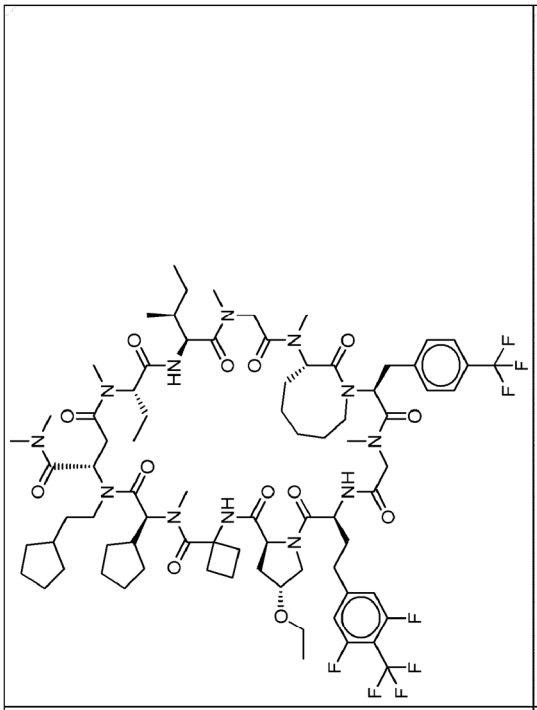
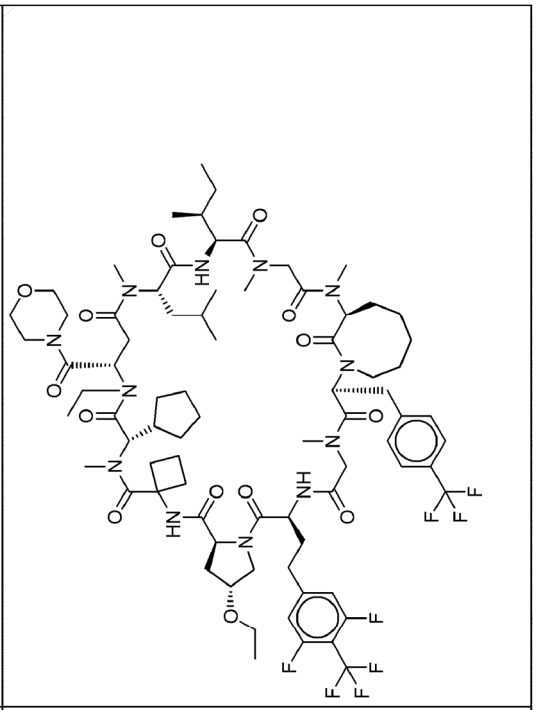
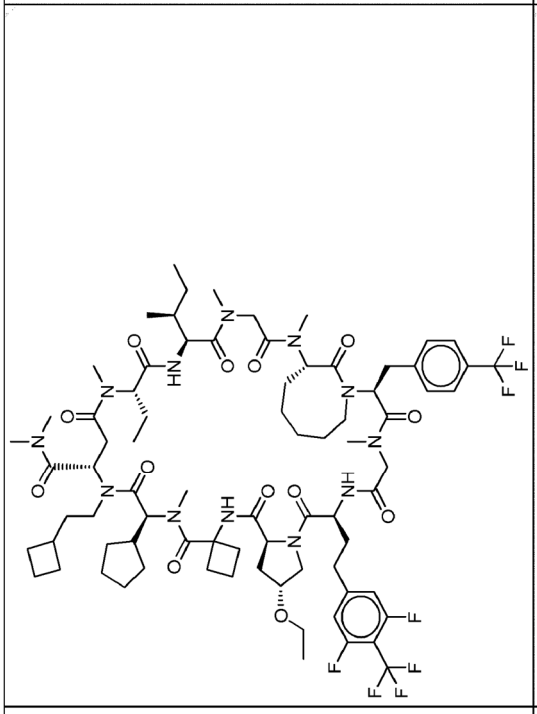
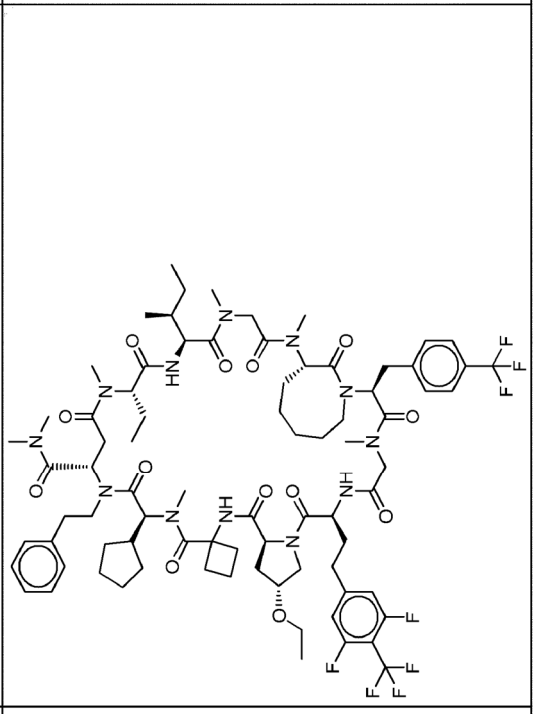
	
PP0 613	PP0 615
	
PP0 612	PP0 614

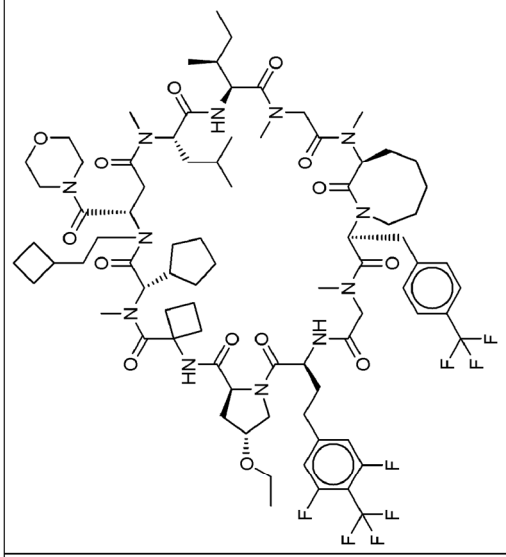
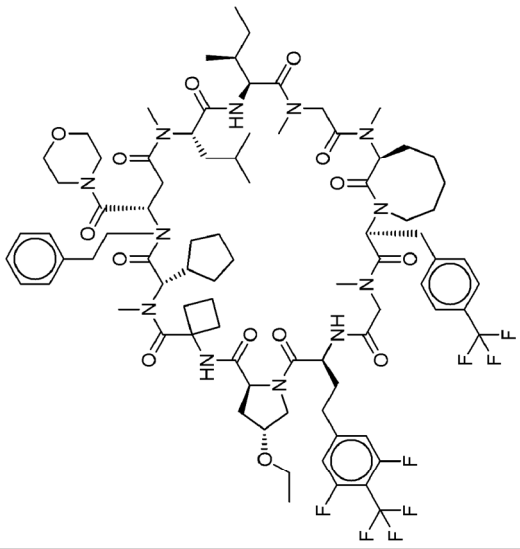
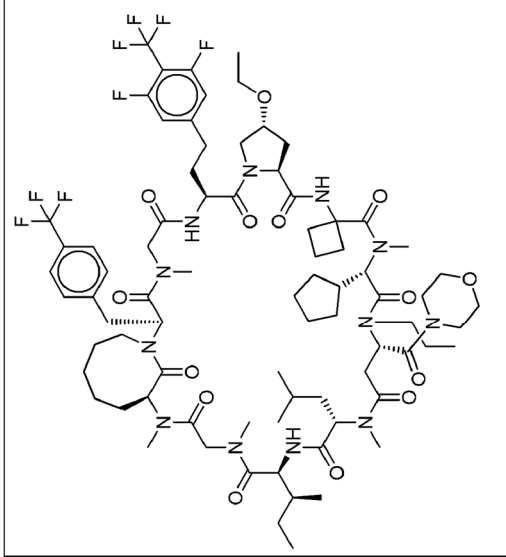
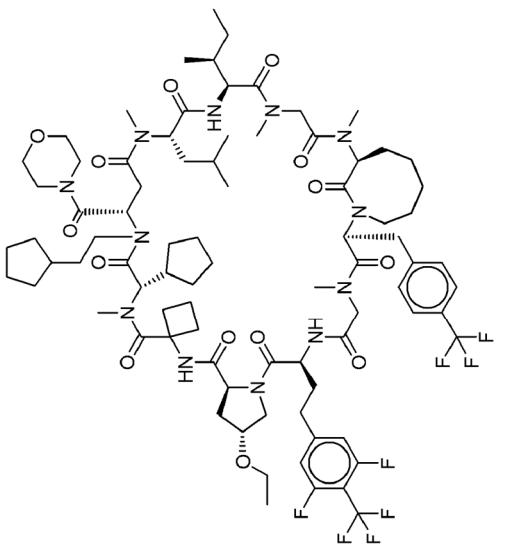
	
PP0 617	PP0 619
	
PP0 616	PP0 618

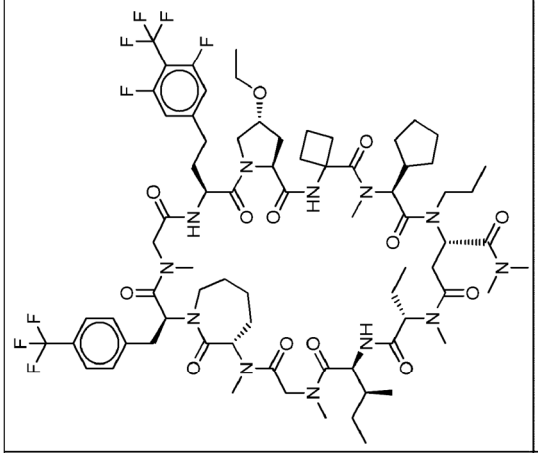
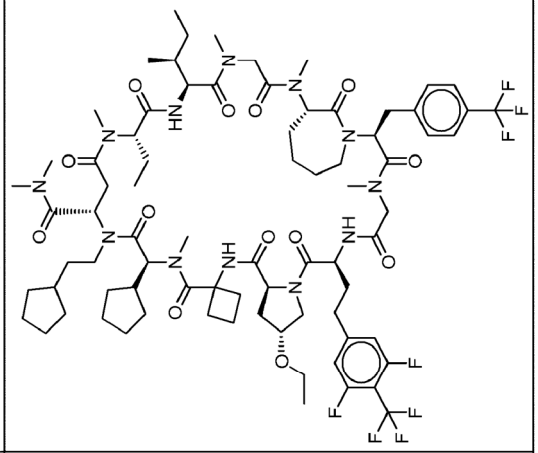
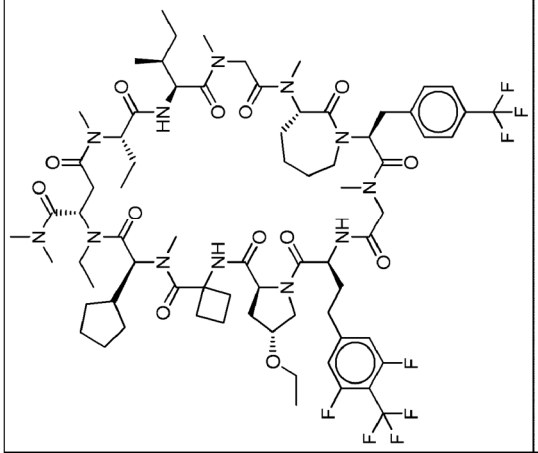
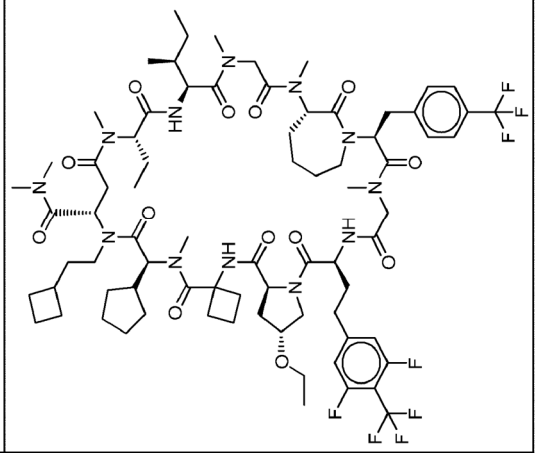
	
PP0 621	PP0 626
	
PP0 620	PP0 622

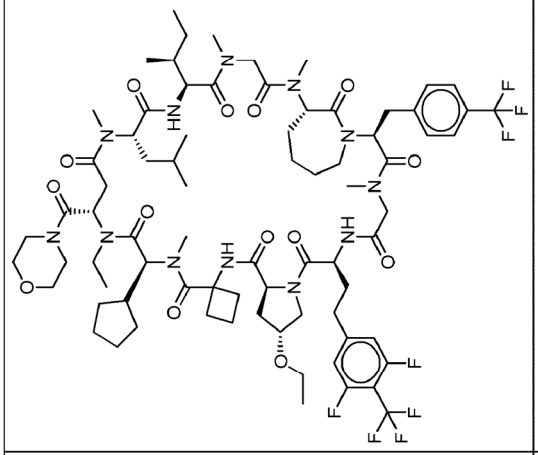
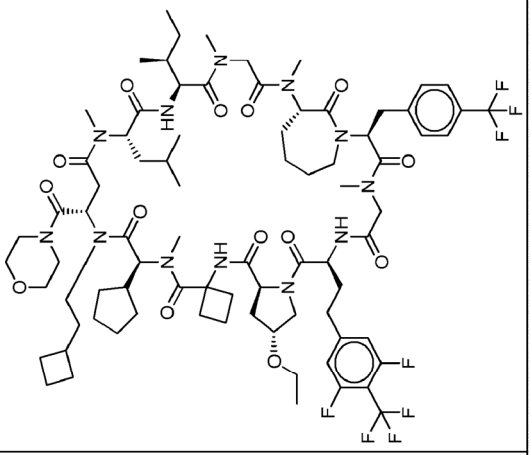
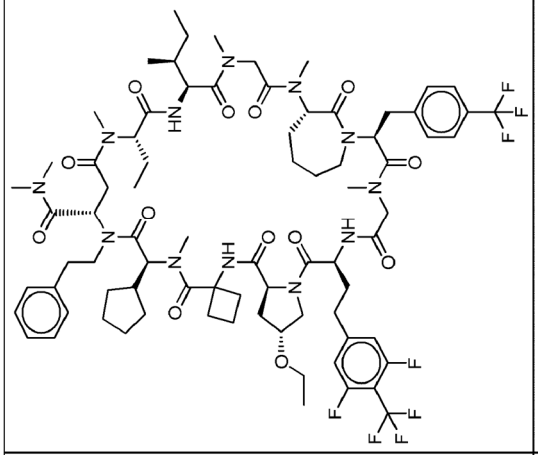
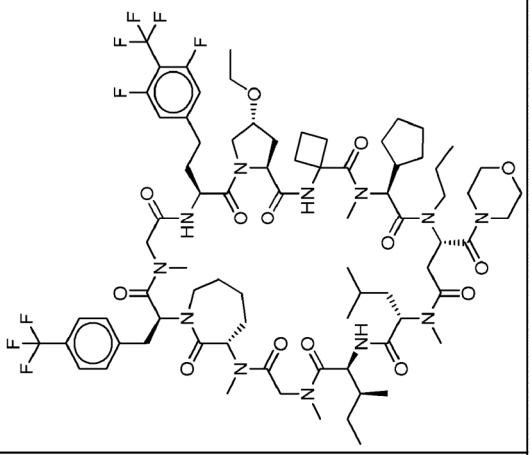
	
PP0 628	PP0 630
	
PP0 627	PP0 629

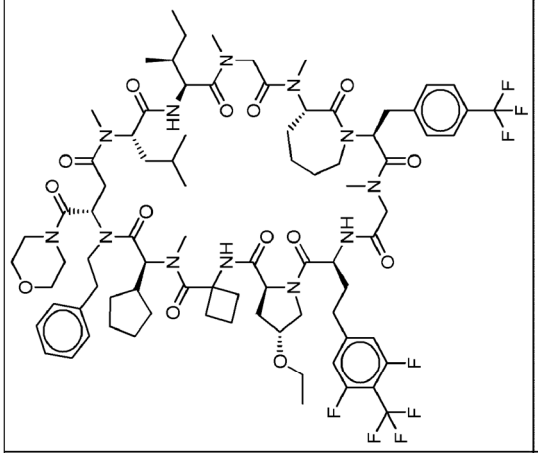
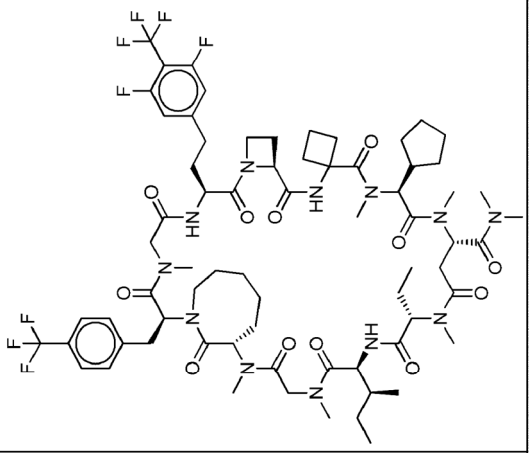
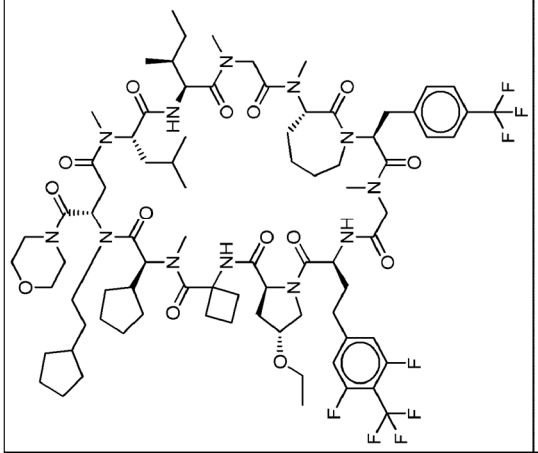
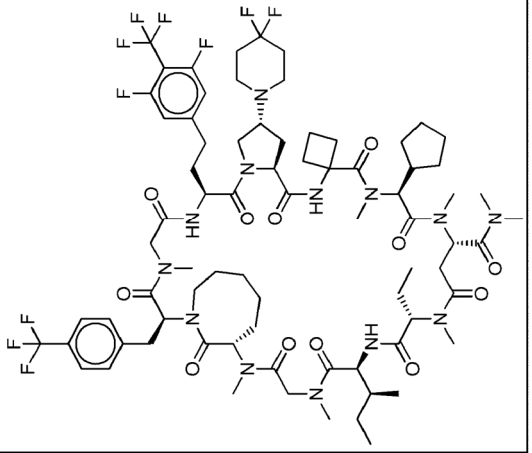
	
PP0 632	PP0 634
	
PP0 631	PP0 633

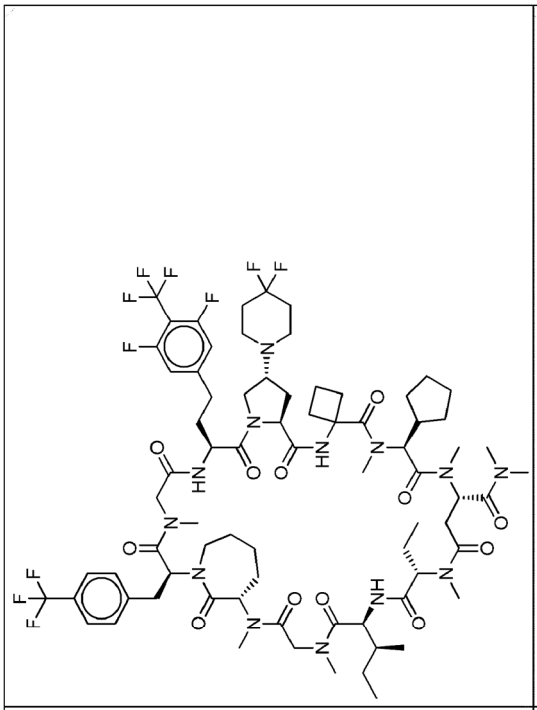
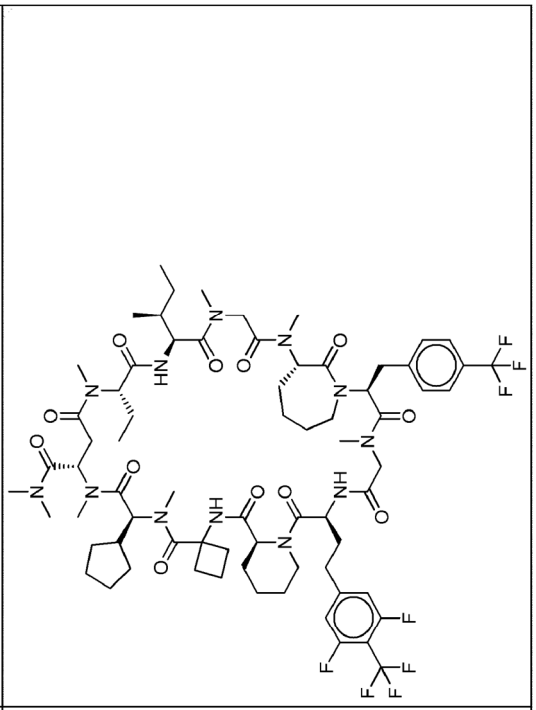
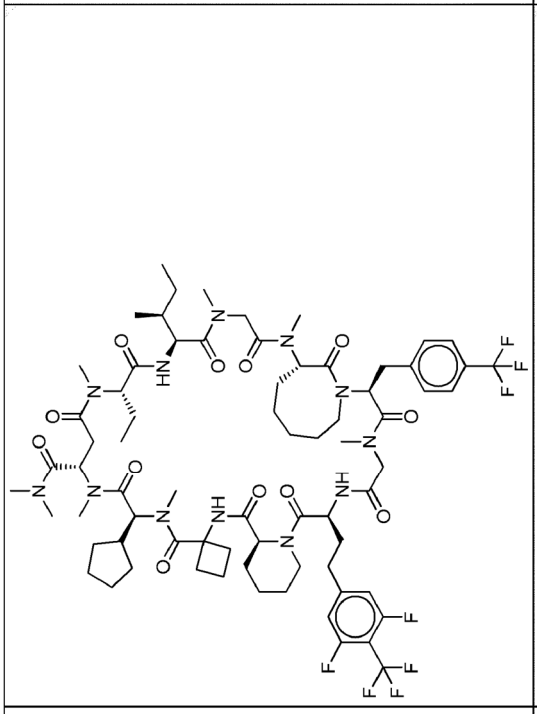
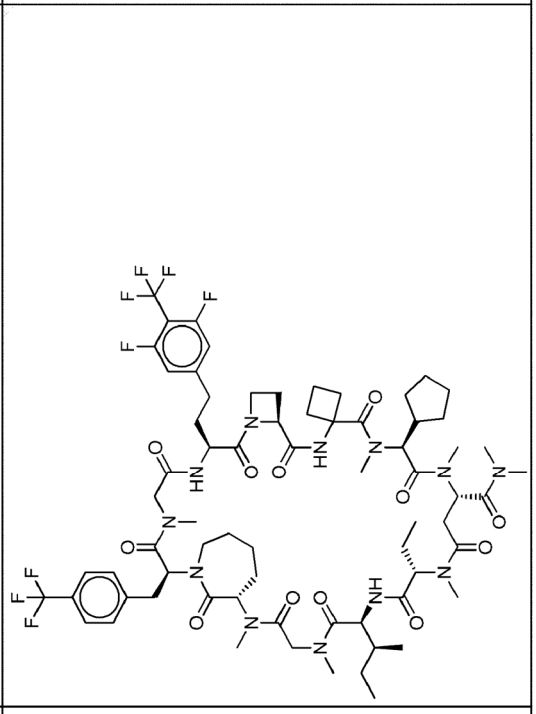
	
PP0 636	PP0 638
	
PP0 635	PP0 637

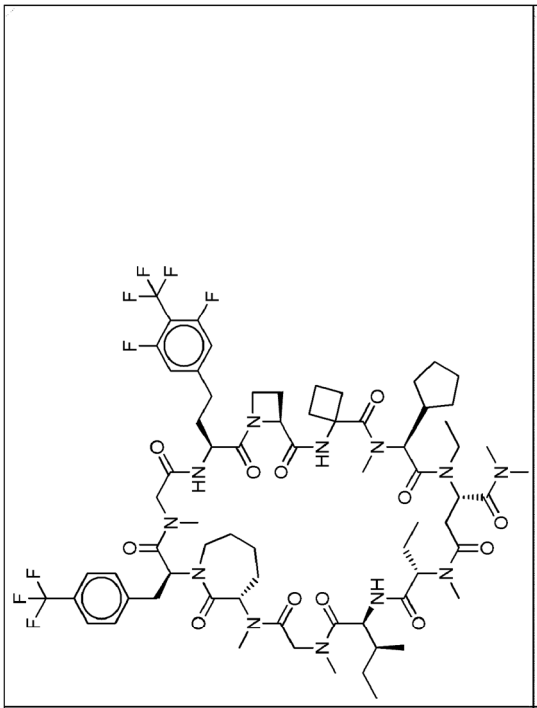
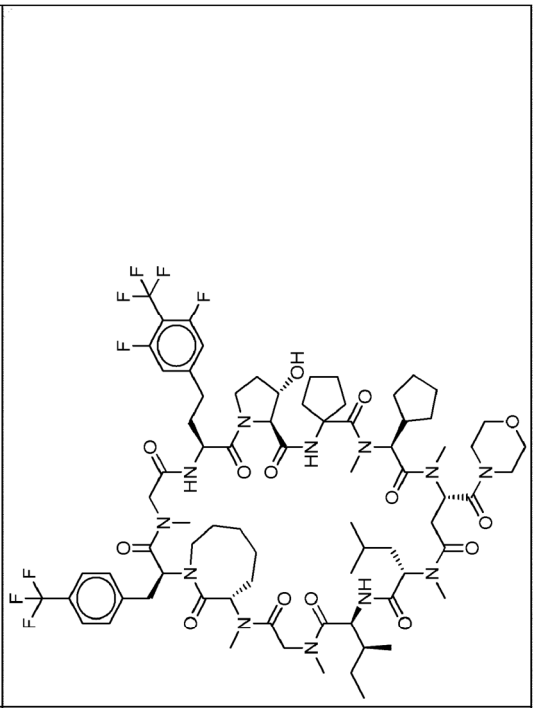
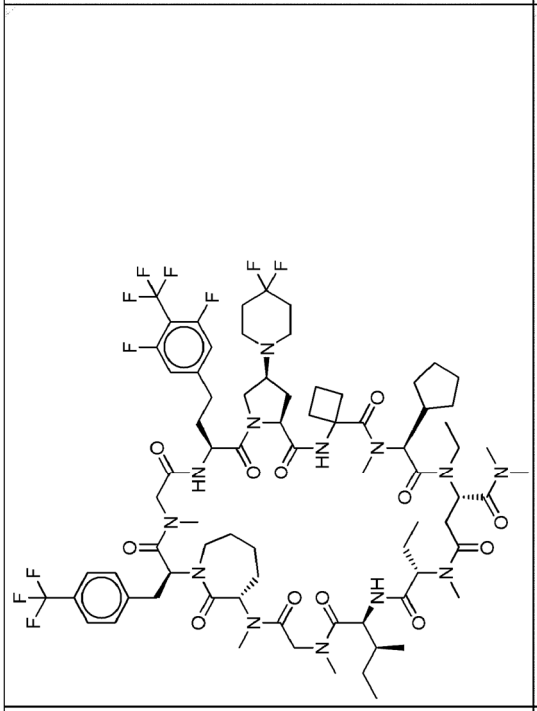
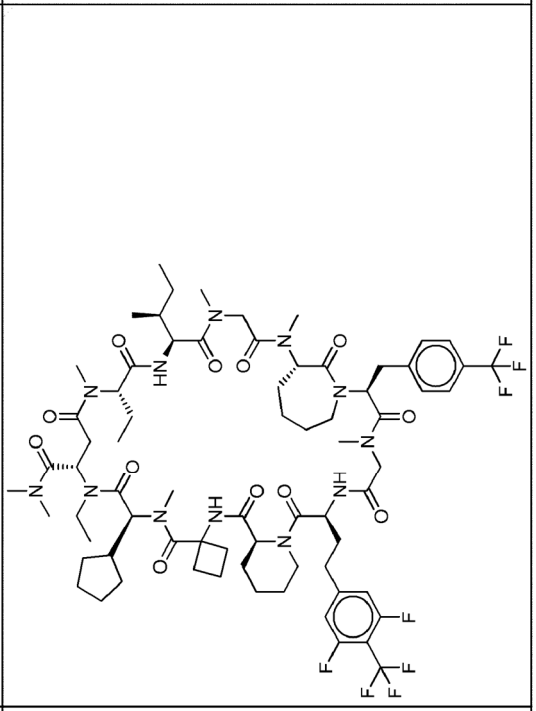
	
PP0 640	PP0 642
	
PP0 639	PP0 641

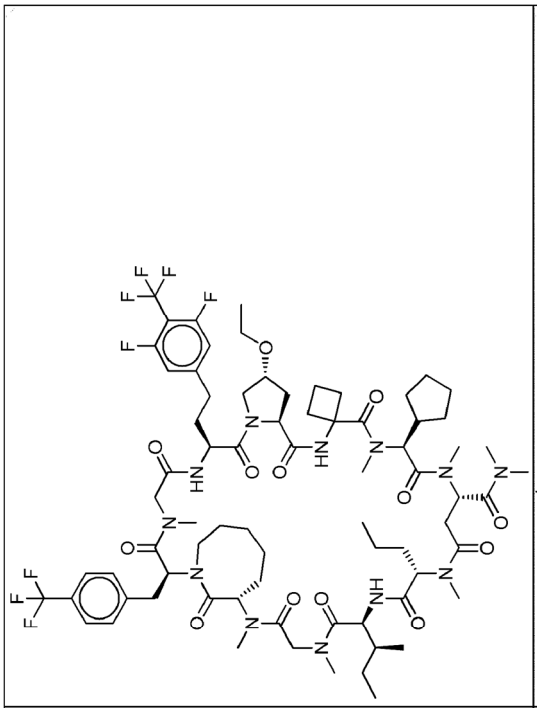
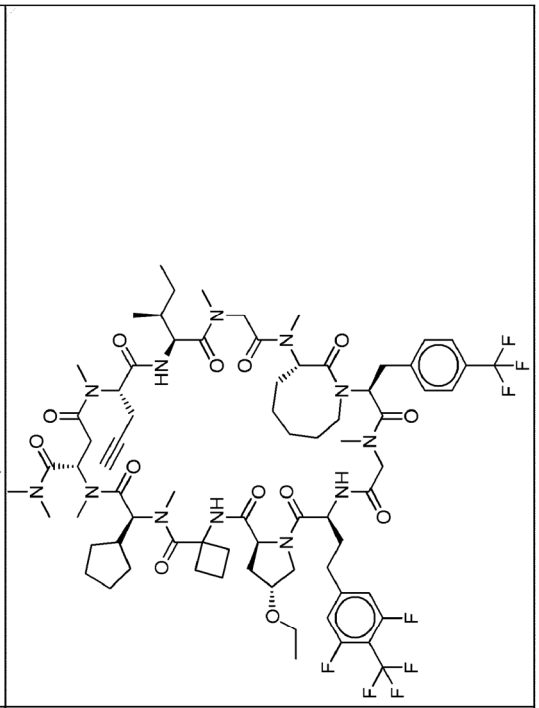
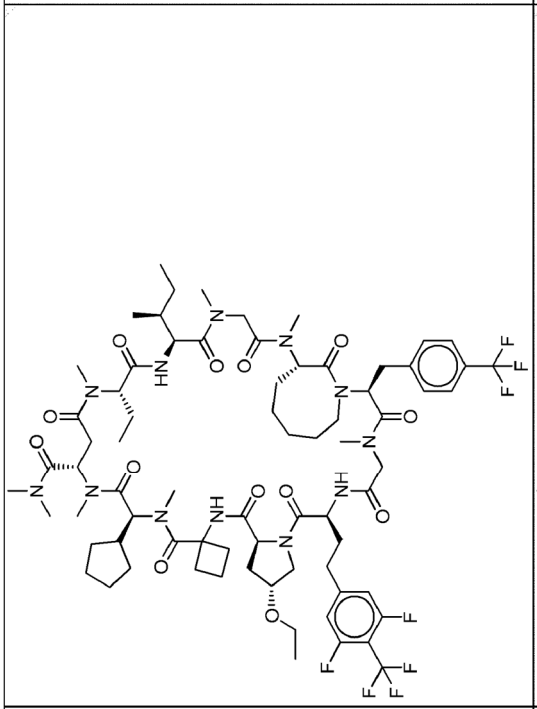
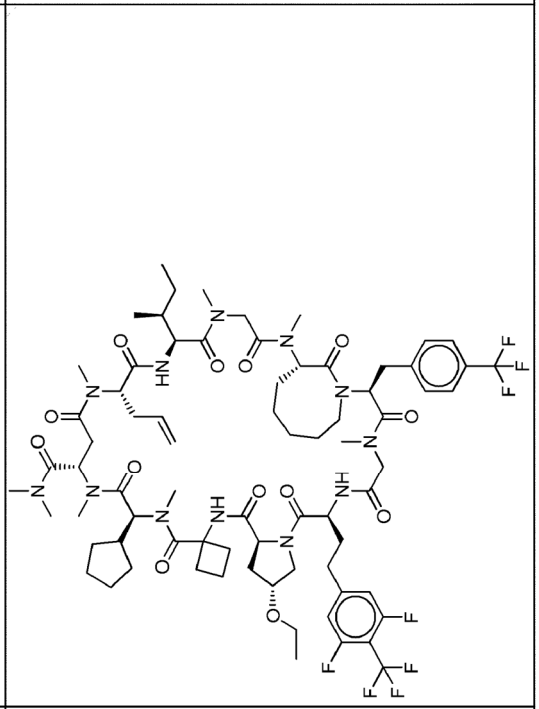
	
PP0 644	PP0 646
	
PP0 643	PP0 645

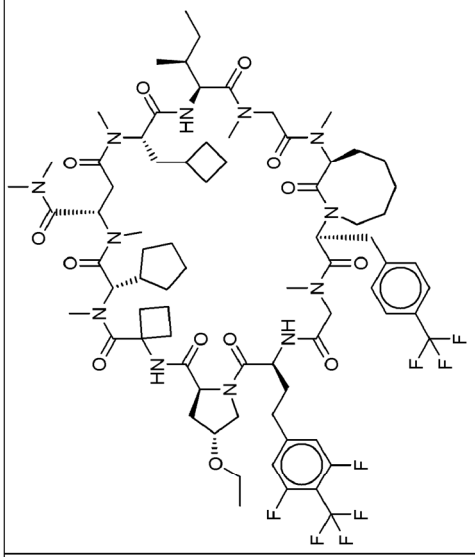
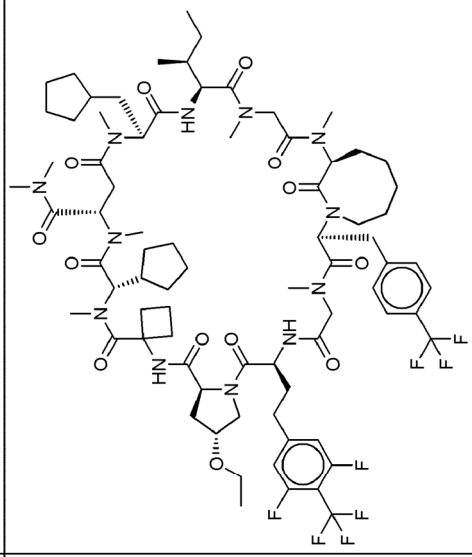
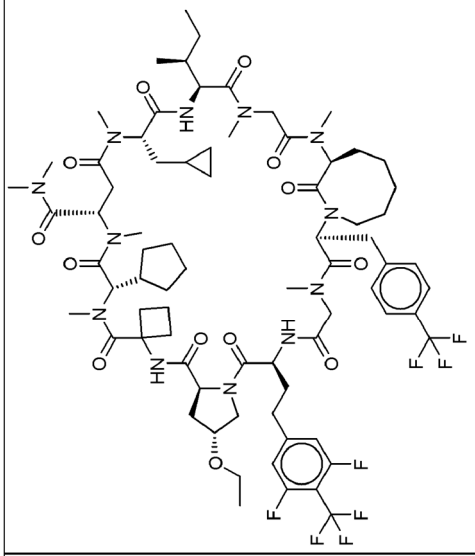
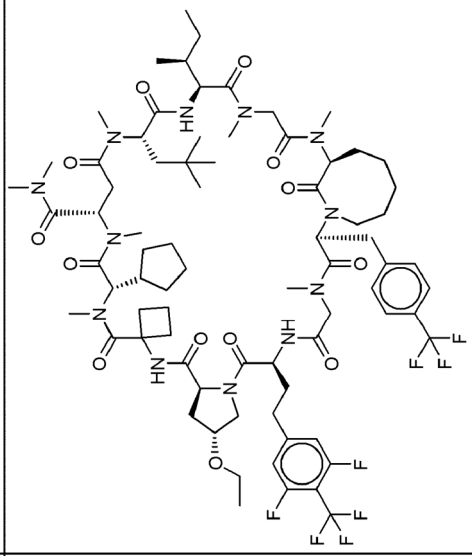
	
PP0 648	PP0 650
	
PP0 647	PP0 649

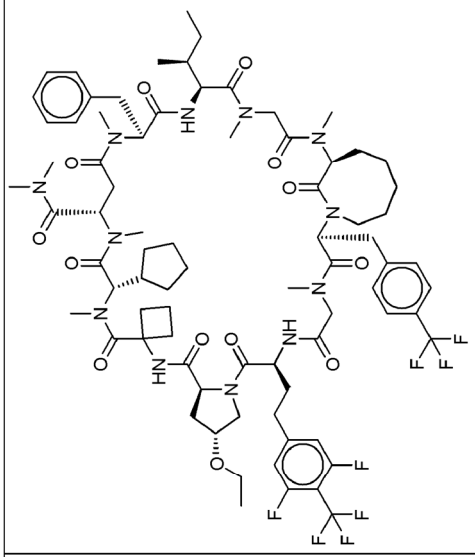
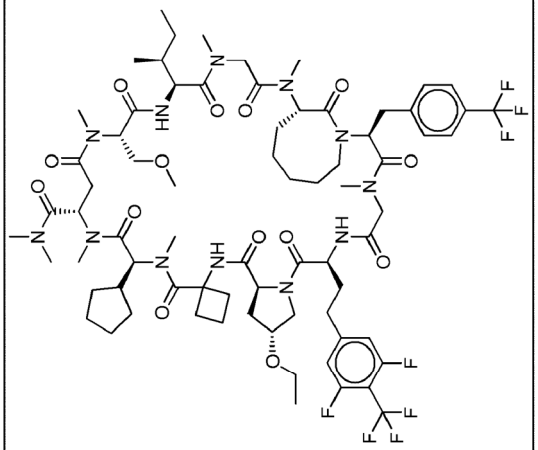
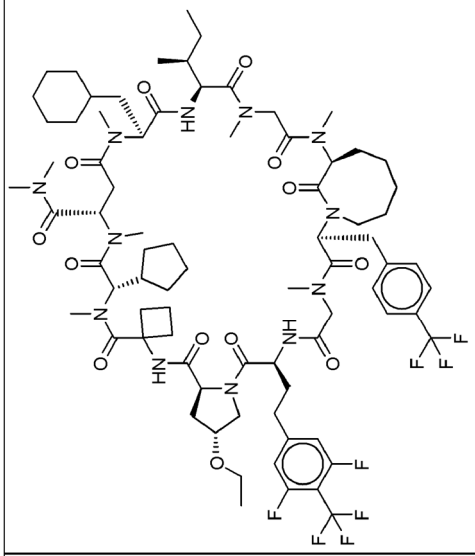
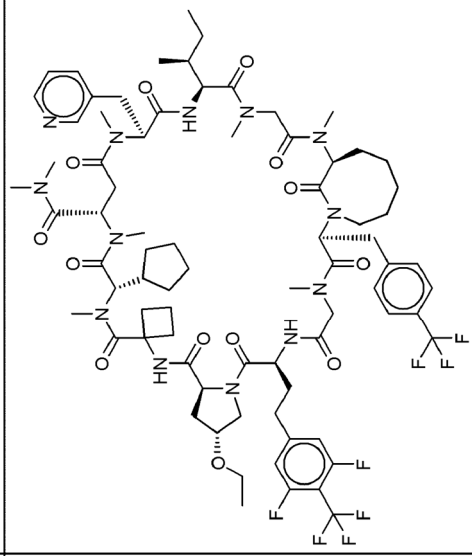
	
PP0 652	PP0 654
	
PP0 651	PP0 653

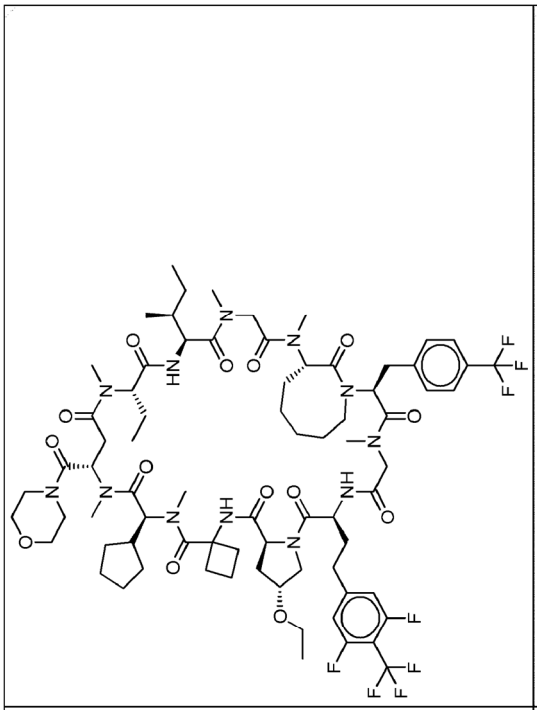
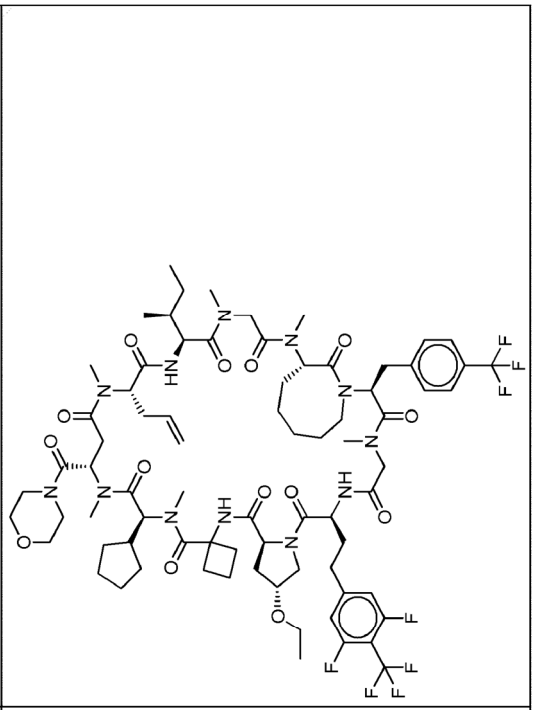
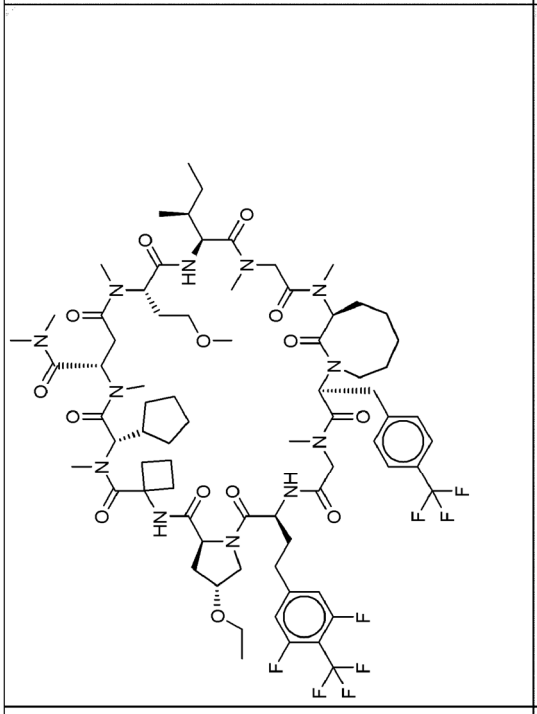
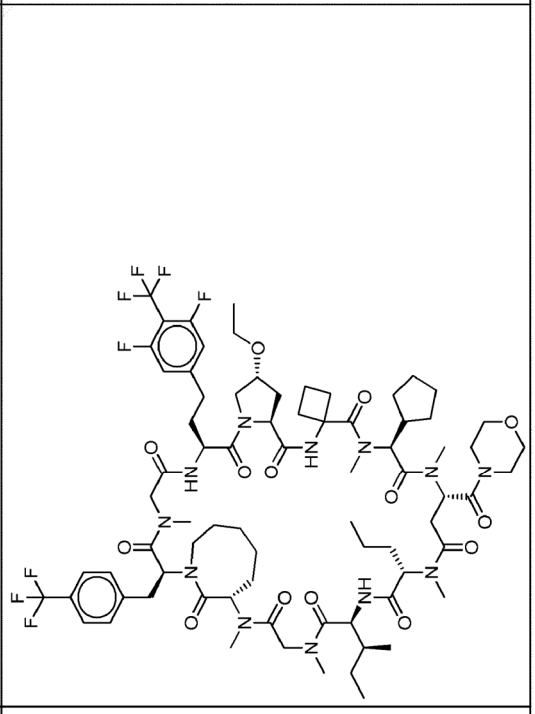
	
PP0 656	PP0 658
	
PP0 655	PP0 657

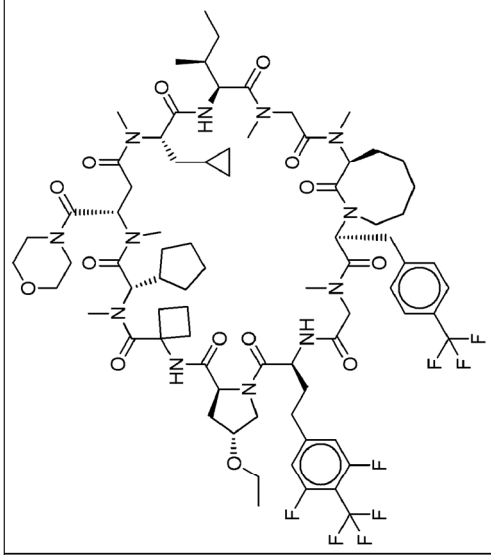
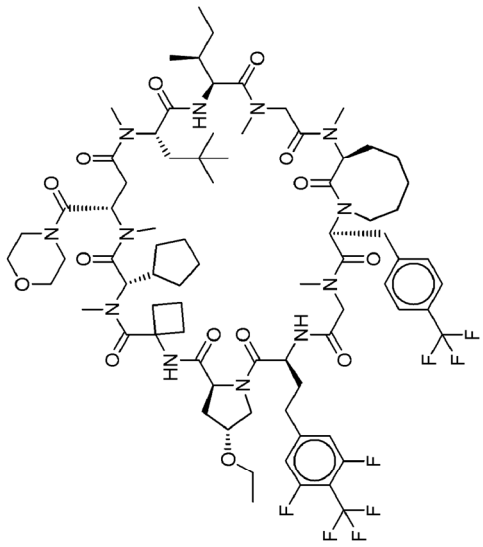
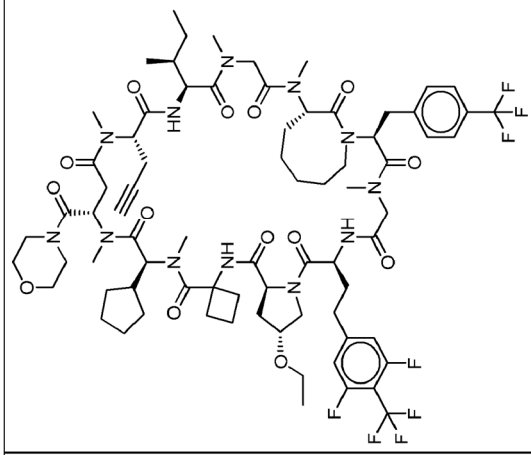
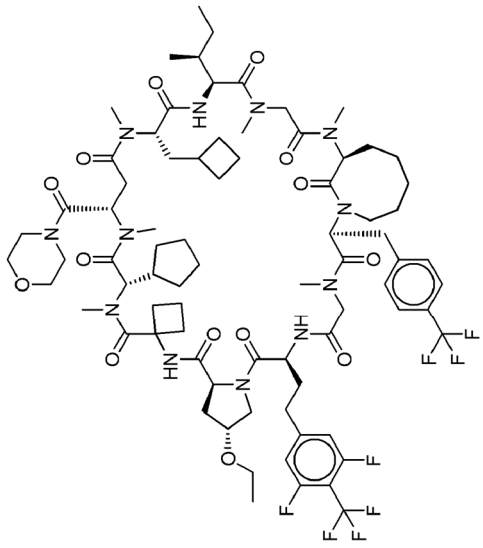
	
PP0 660	PP0 662
	
PP0 659	PP0 661

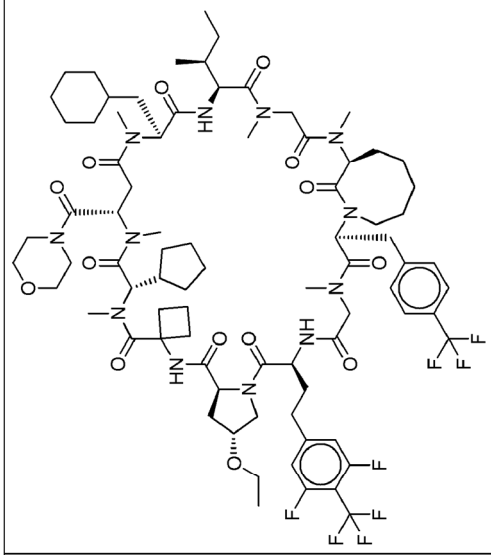
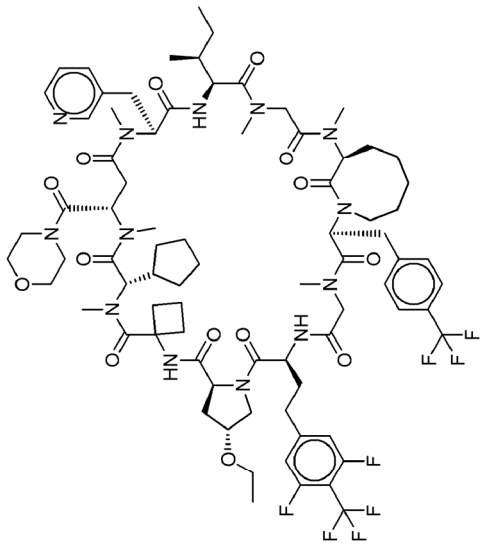
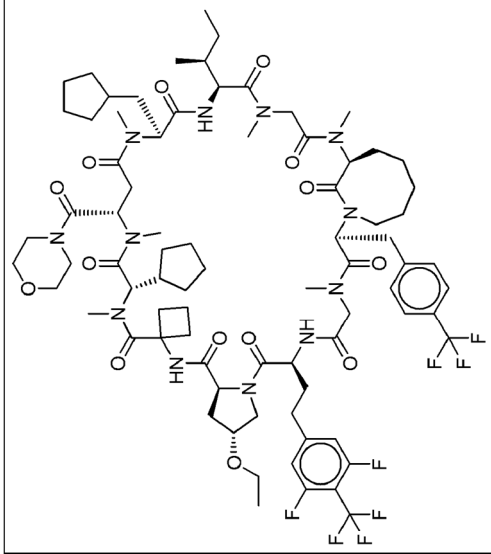
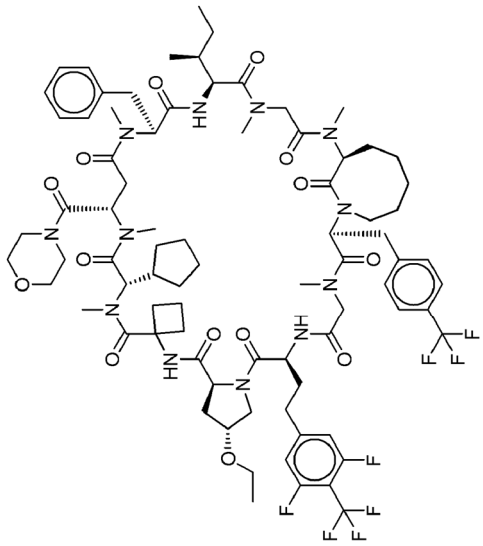
	
PP0 664	PP0 666
	
PP0 663	PP0 665

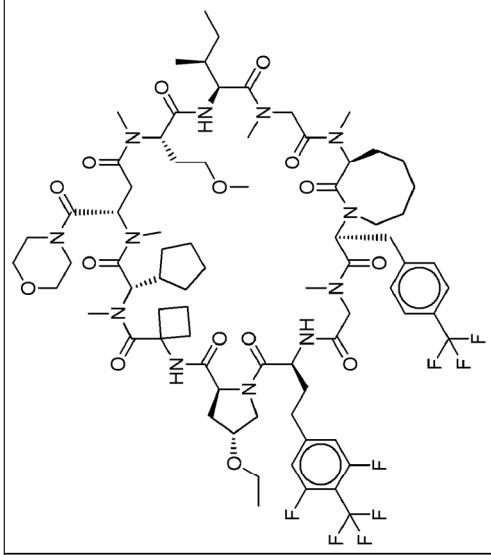
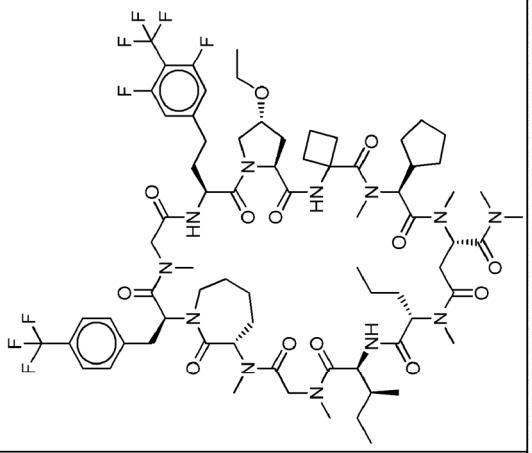
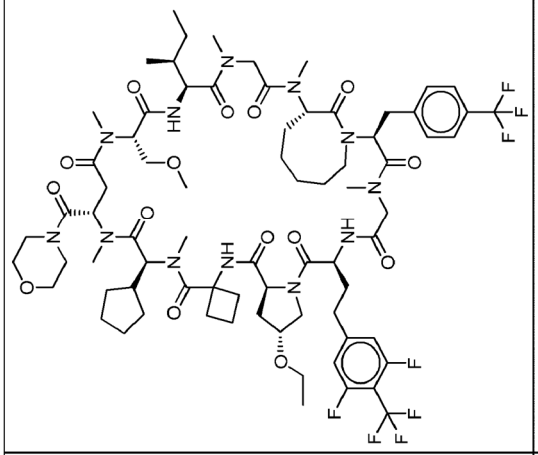
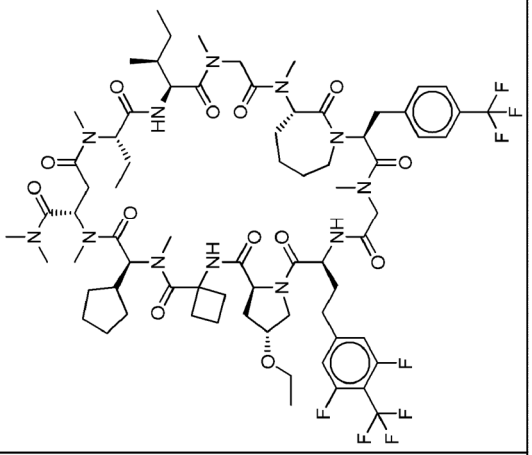
	
PP0 668	PP0 670
	
PP0 667	PP0 669

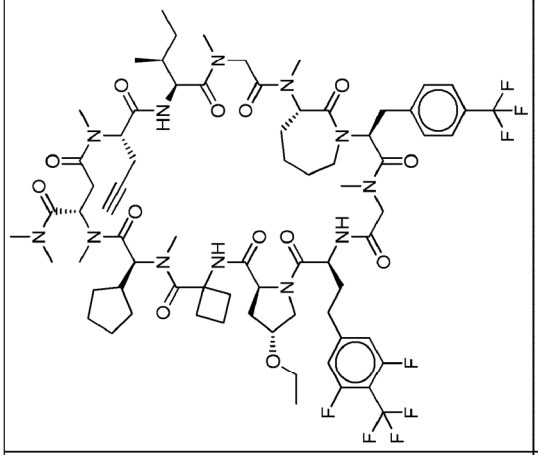
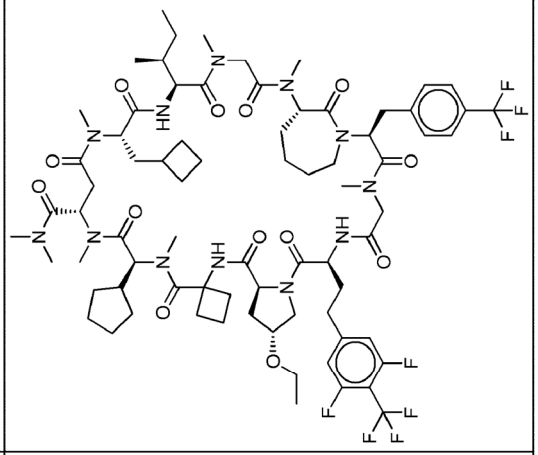
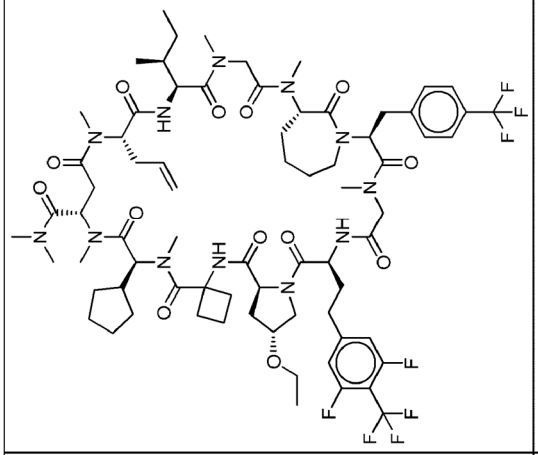
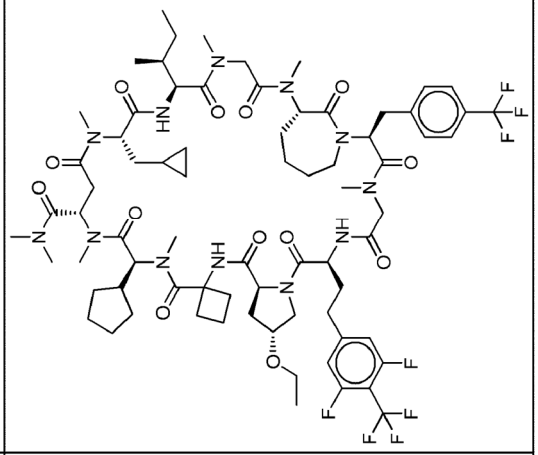
	
PP0 672	PP0 674
	
PP0 671	PP0 673

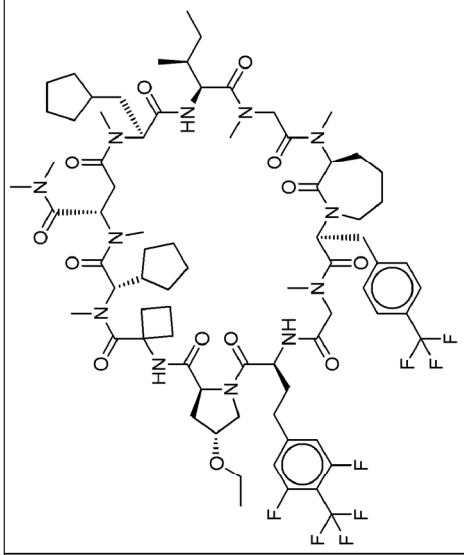
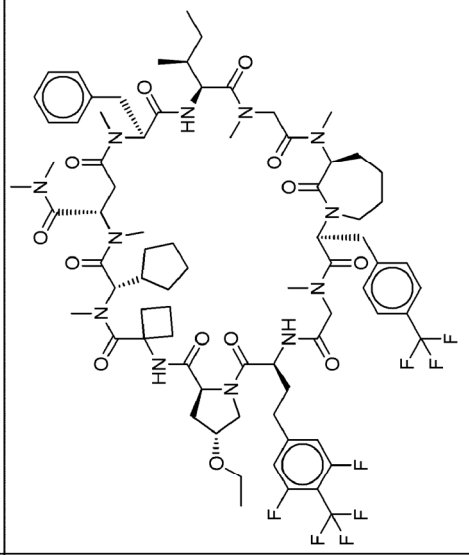
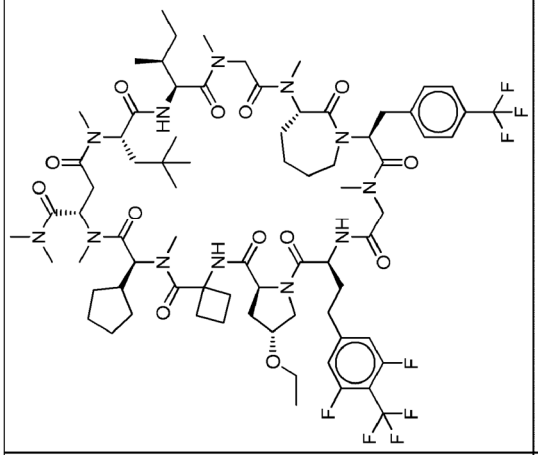
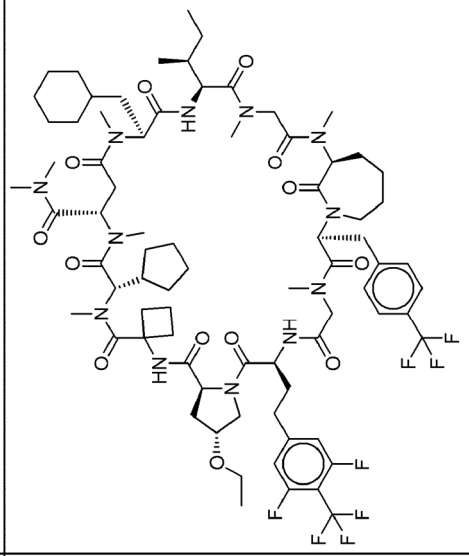
	
PP0 678	PP0 680
	
PP0 675	PP0 679

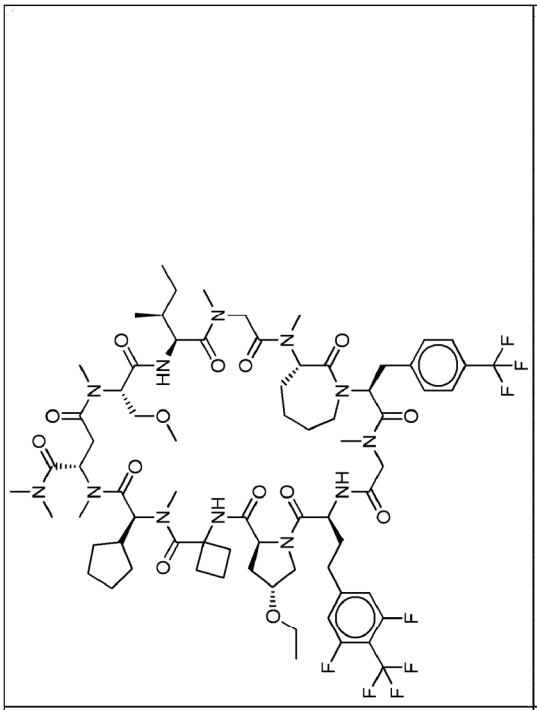
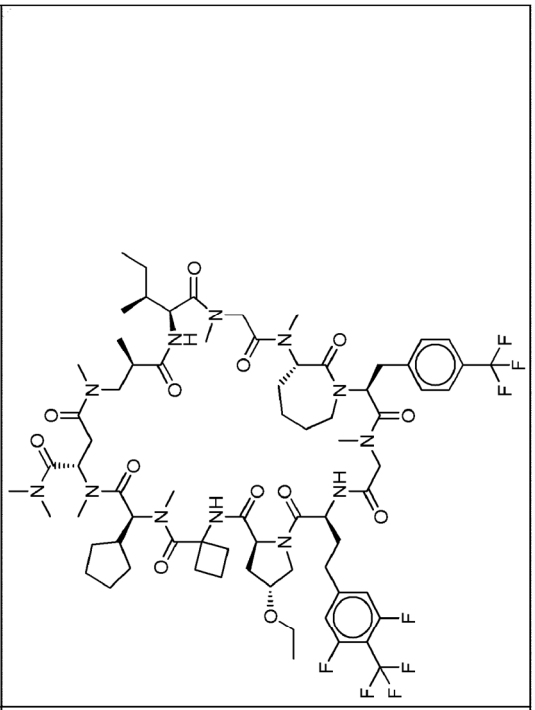
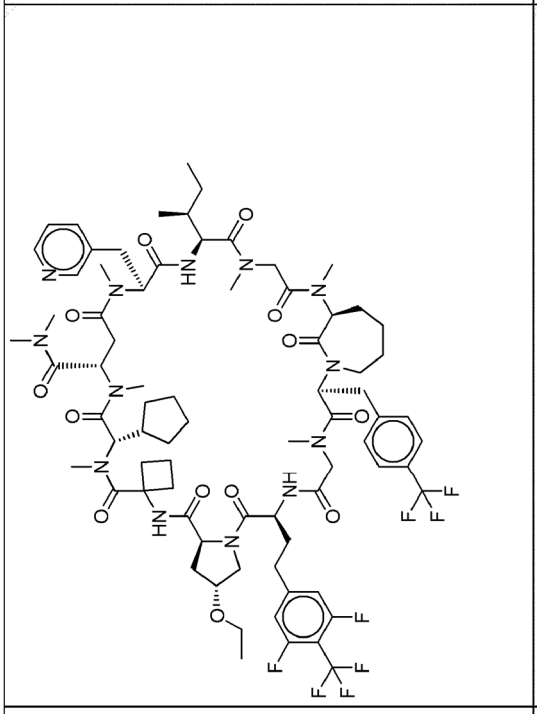
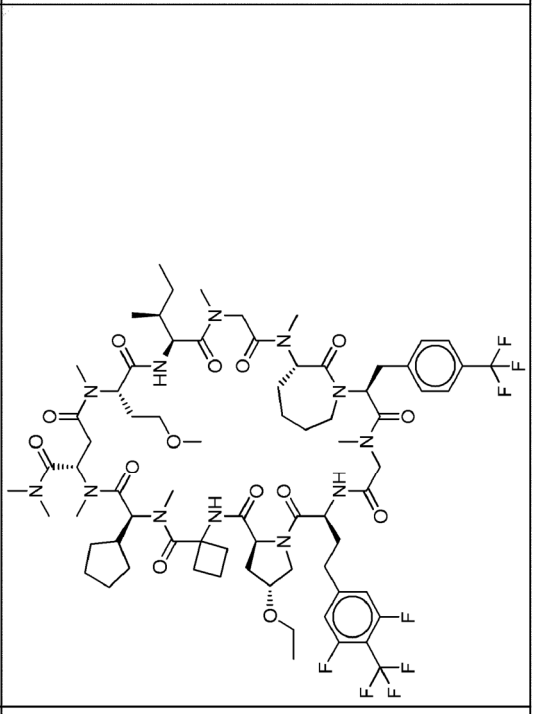
	
PP0 682	PP0 684
	
PP0 681	PP0 683

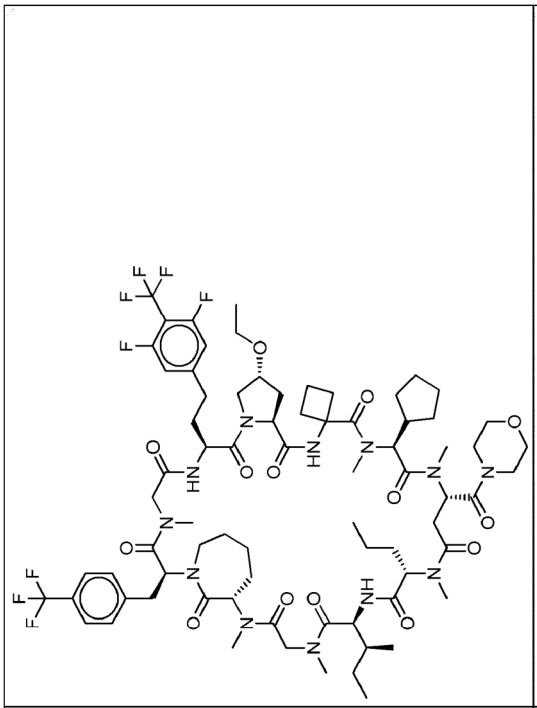
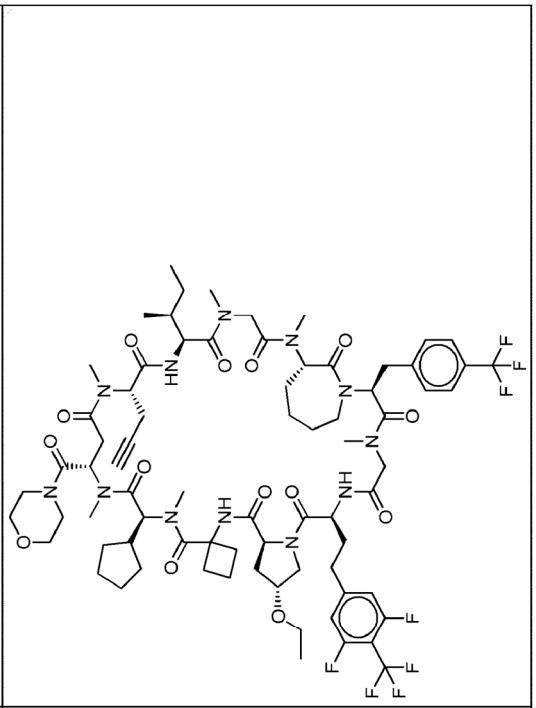
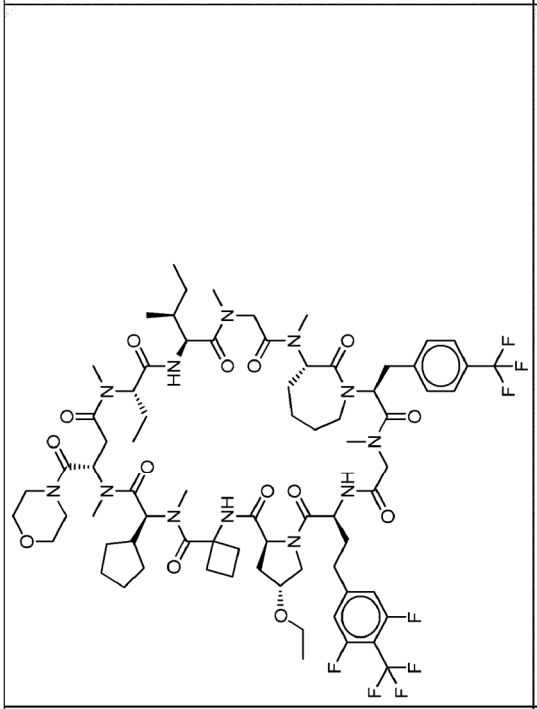
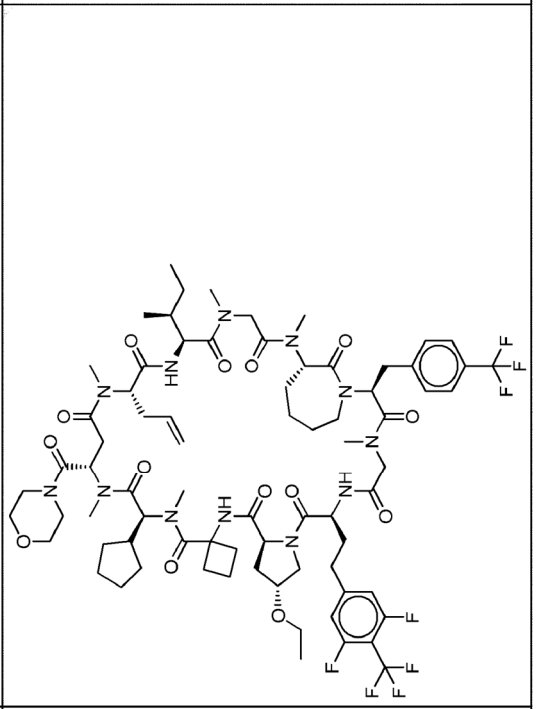
	
PP0 686	PP0 688
	
PP0 685	PP0 687

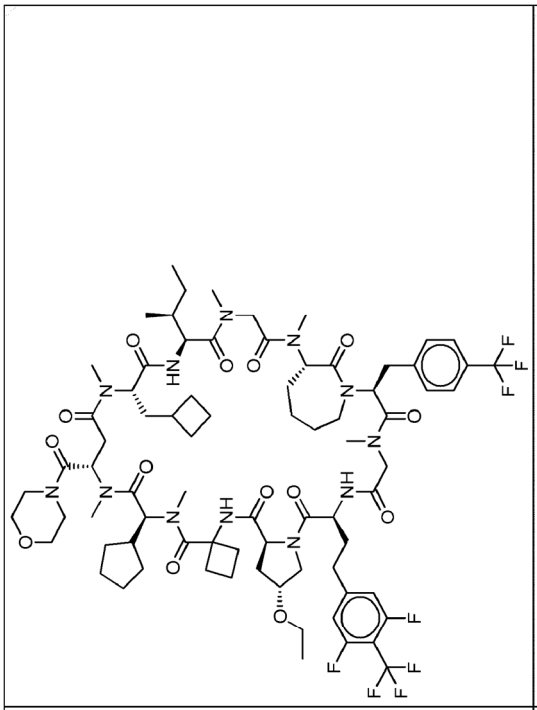
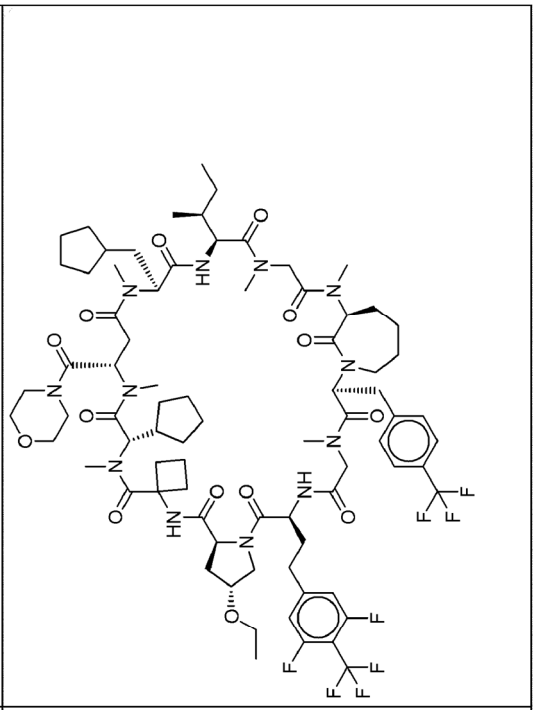
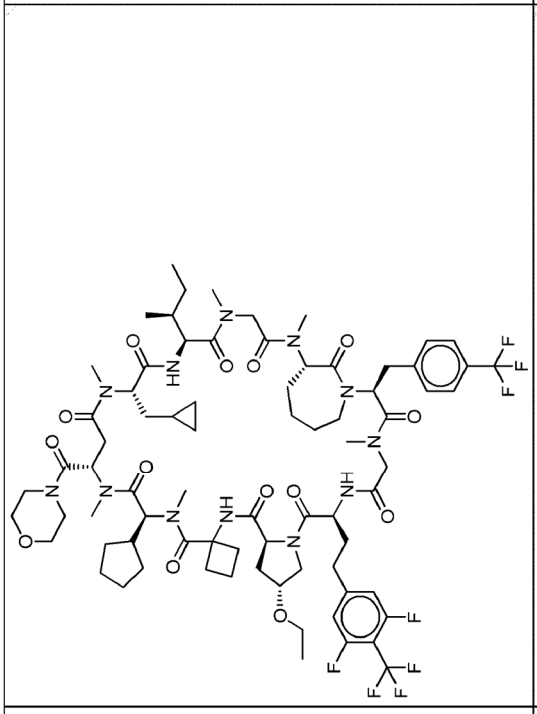
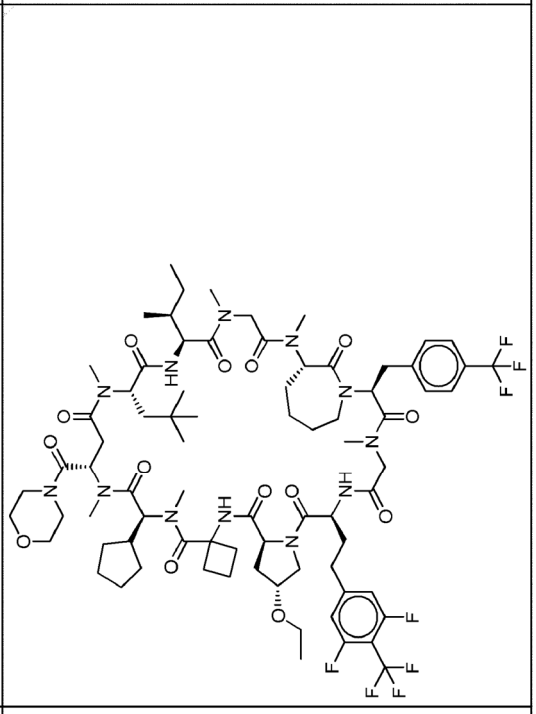
	
PP0 690	PP0 694
	
PP0 689	PP0 693

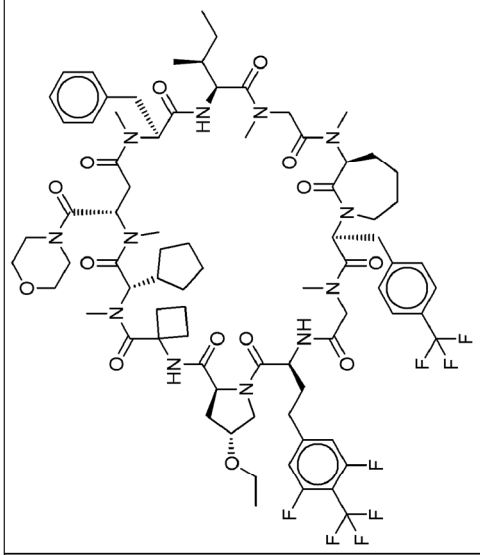
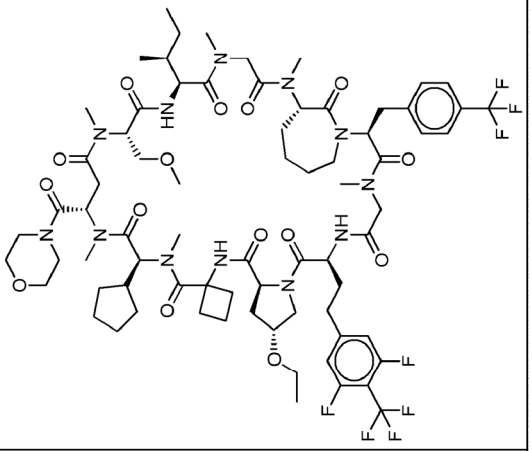
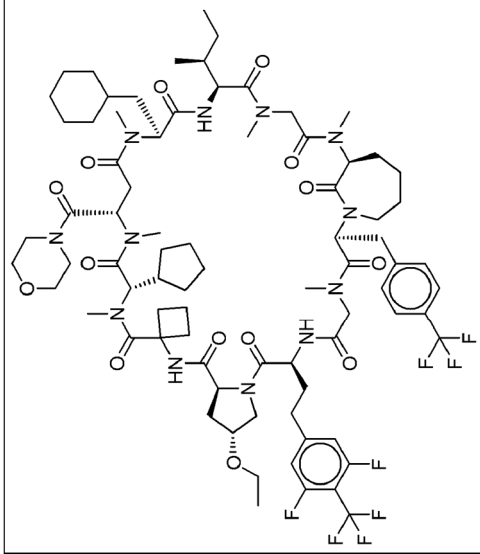
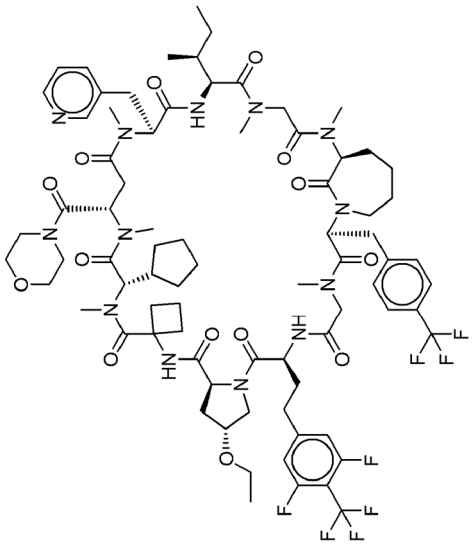
	
PP0 696	PP0 698
	
PP0 695	PP0 697

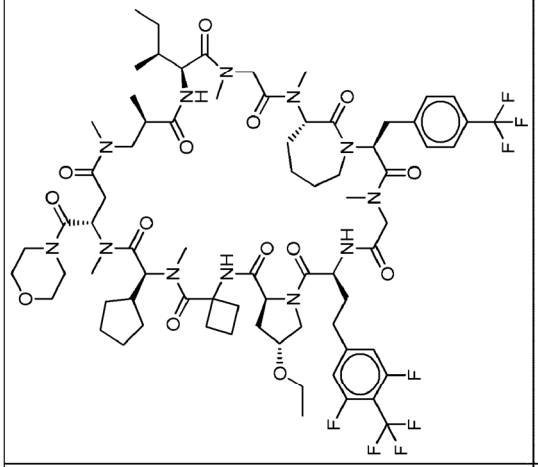
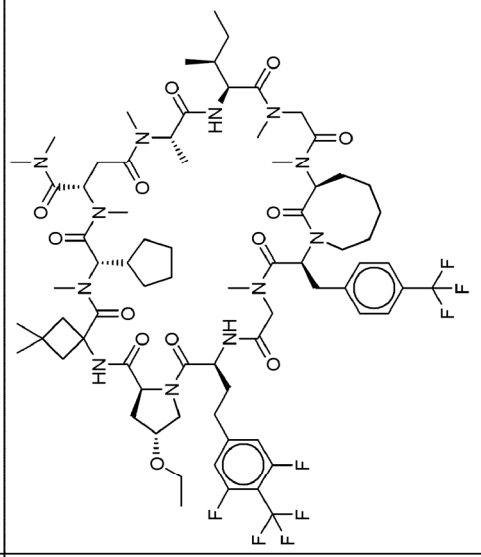
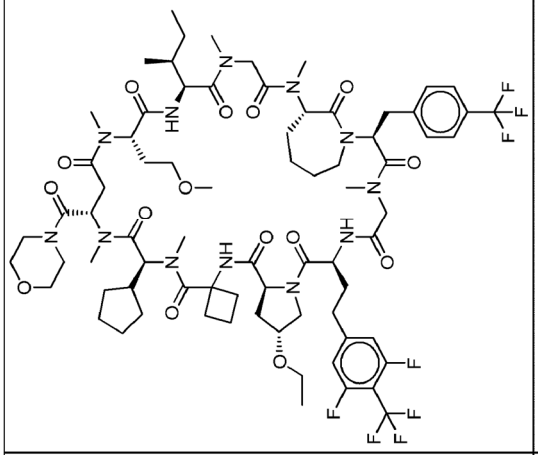
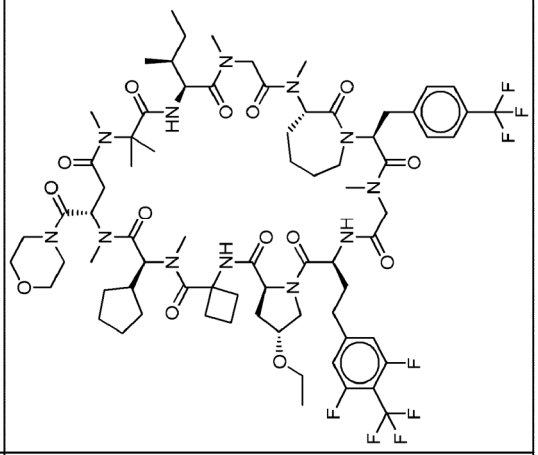
	
PP0 700	PP0 702
	
PP0 699	PP0 701

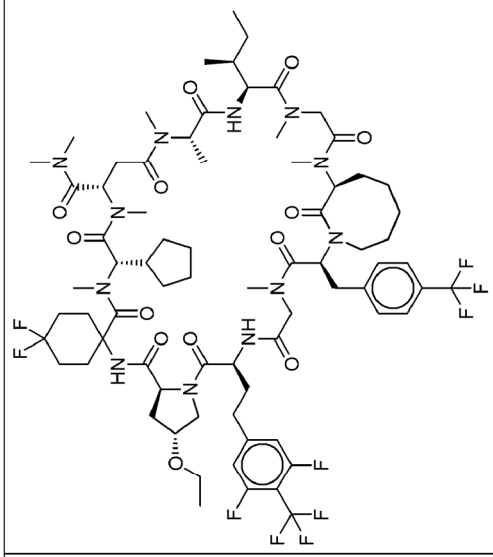
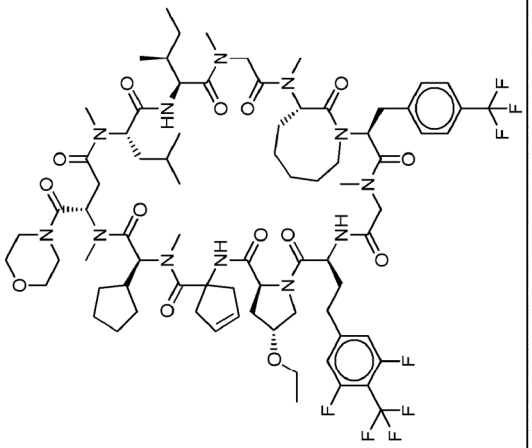
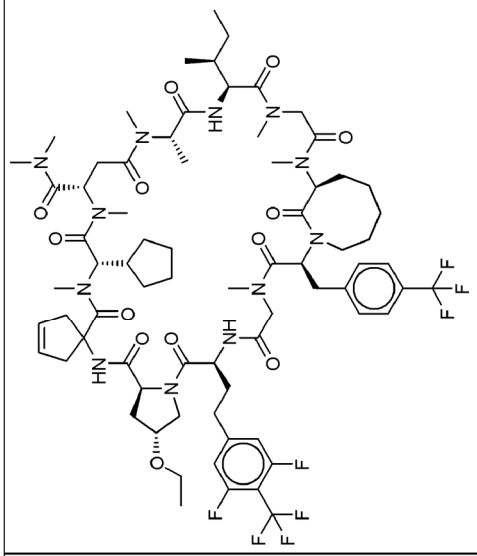
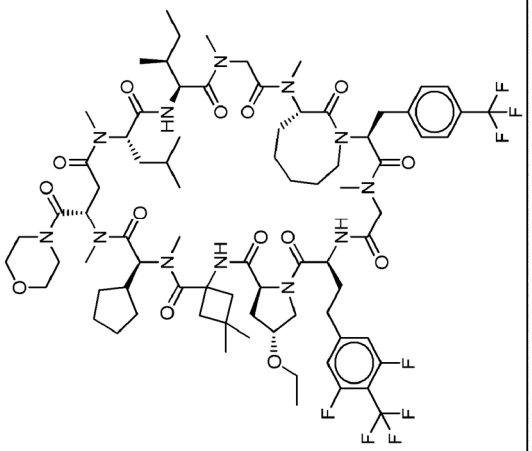
	
PP0 704	PP0 706
	
PP0 703	PP0 705

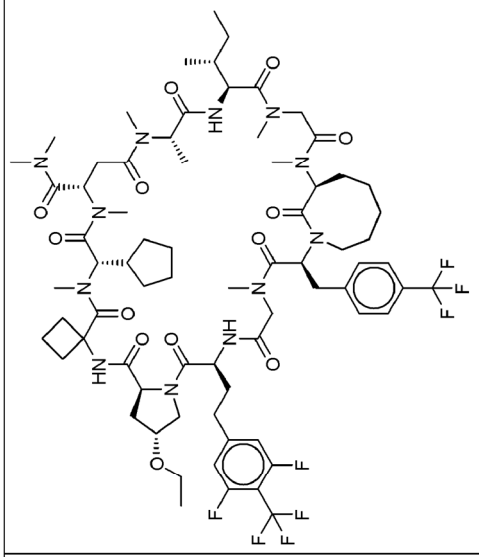
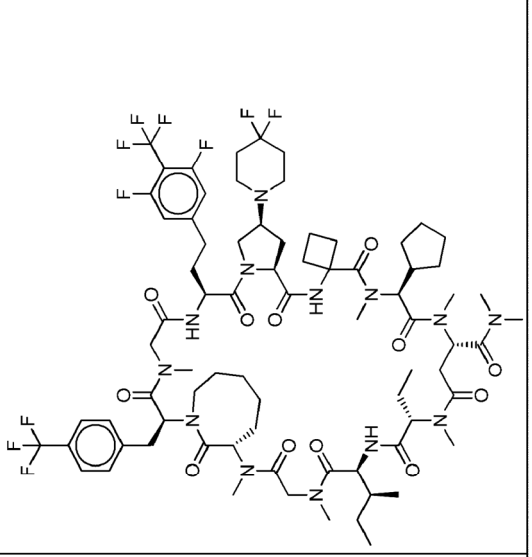
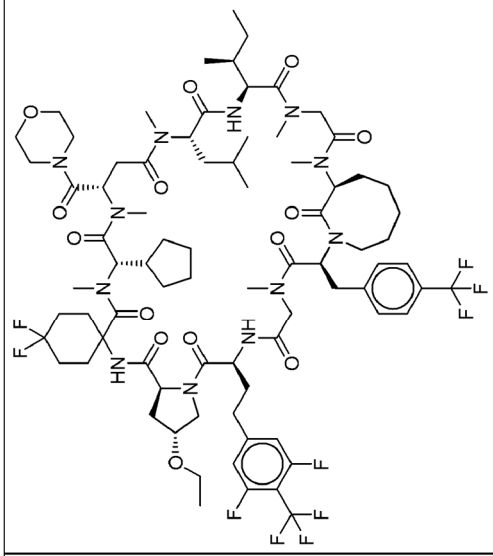
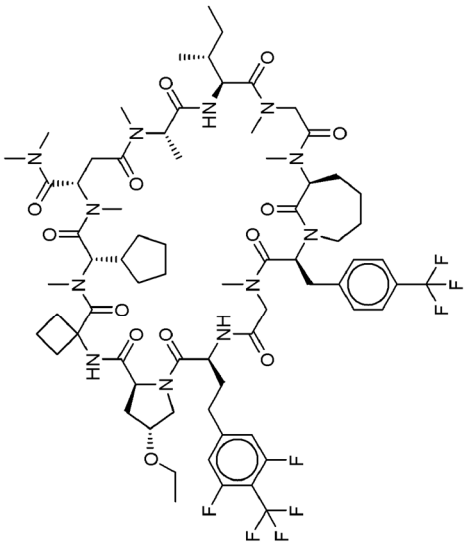
	
PP0 709	PP0 711
	
PP0 708	PP0 710

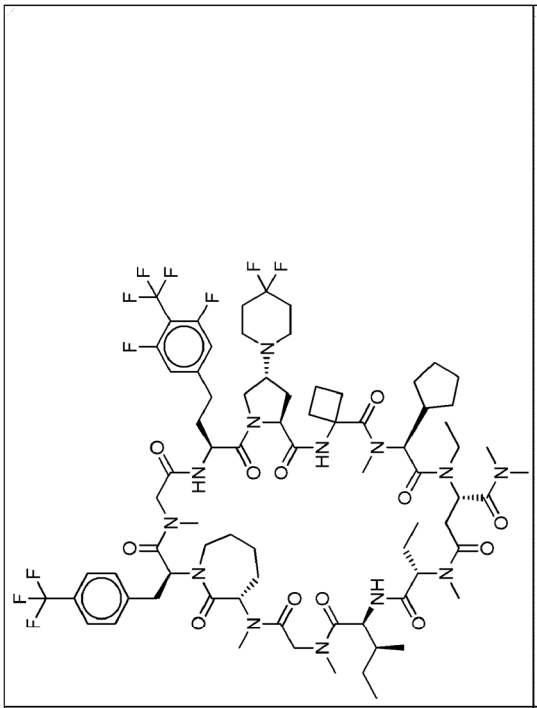
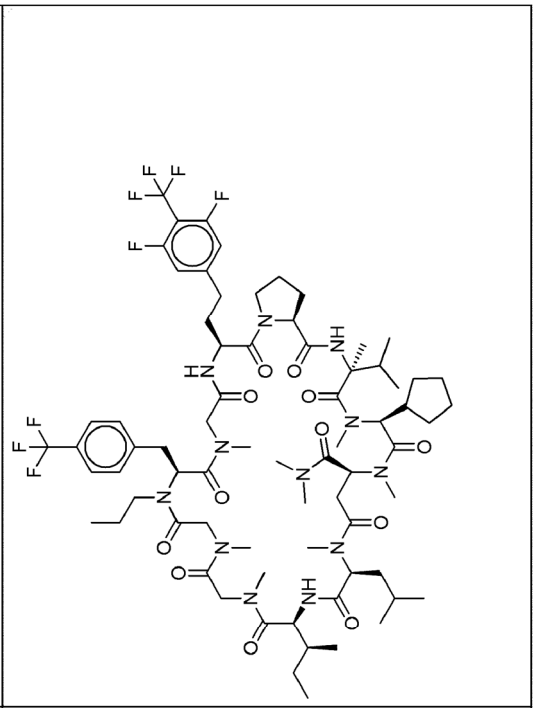
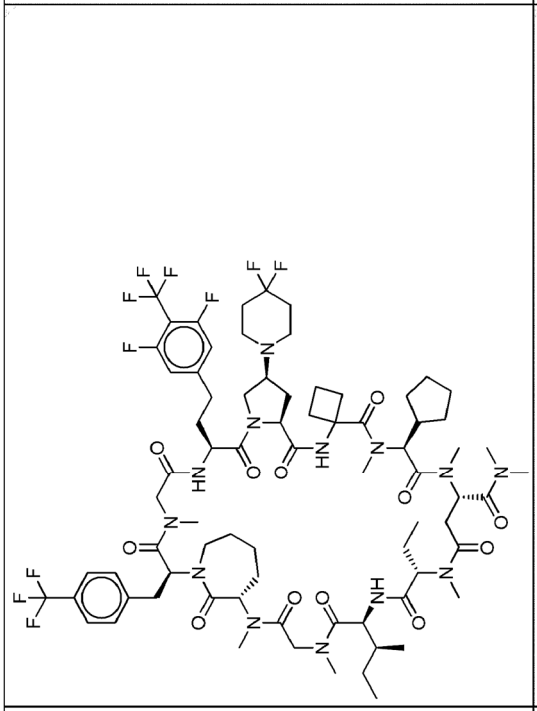
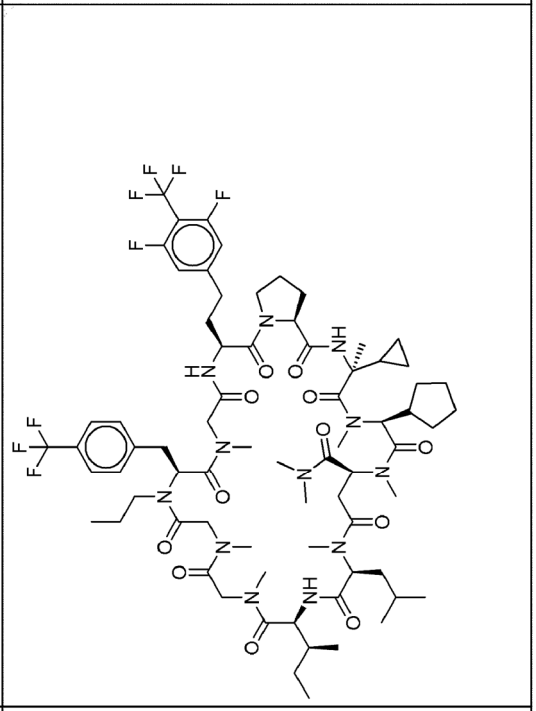
	
PP0 713	PP0 715
	
PP0 712	PP0 714

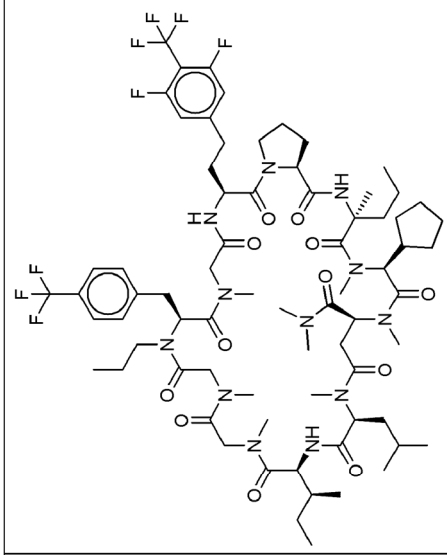
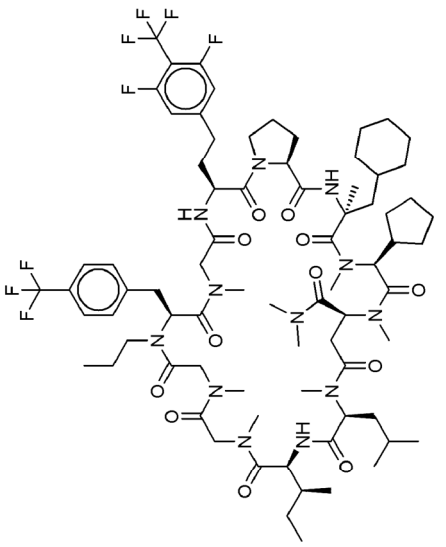
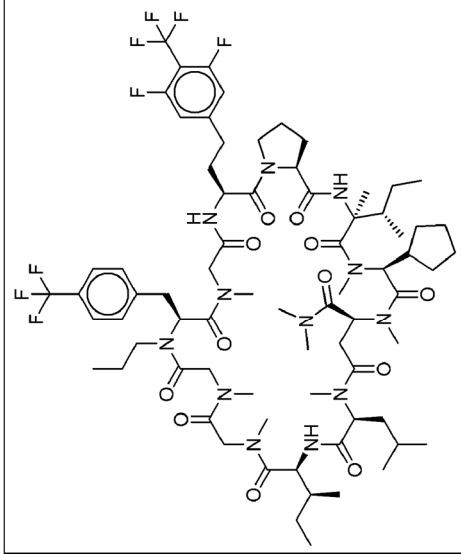
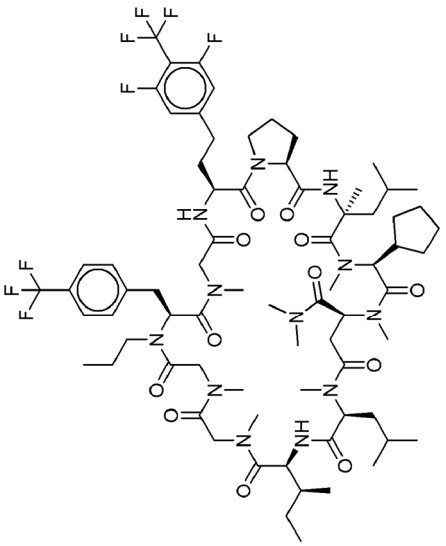
	
PP0 717	PP0 719
	
PP0 716	PP0 718

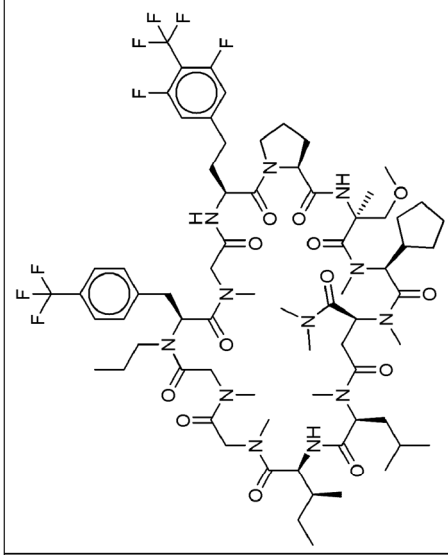
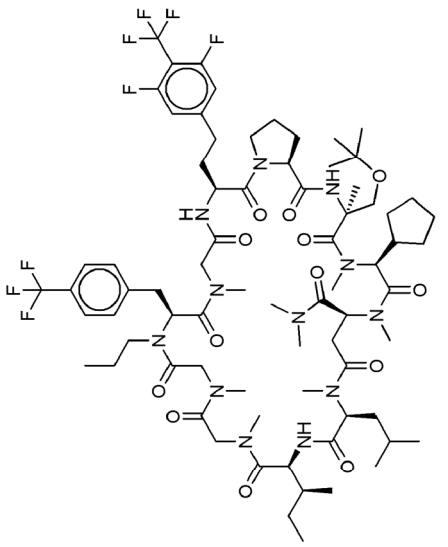
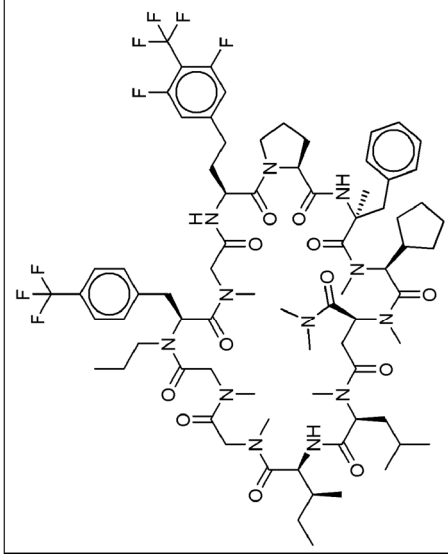
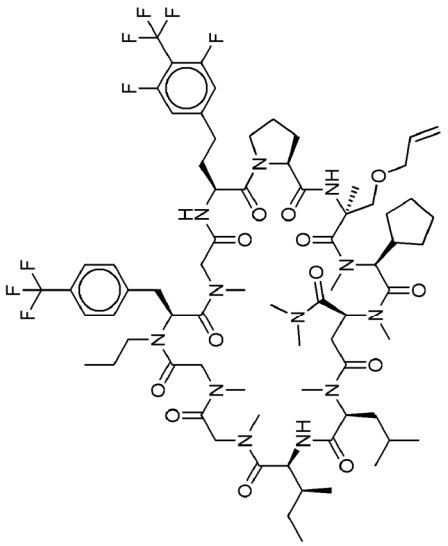
	
PP0 721	PP0 723
	
PP0 720	PP0 722

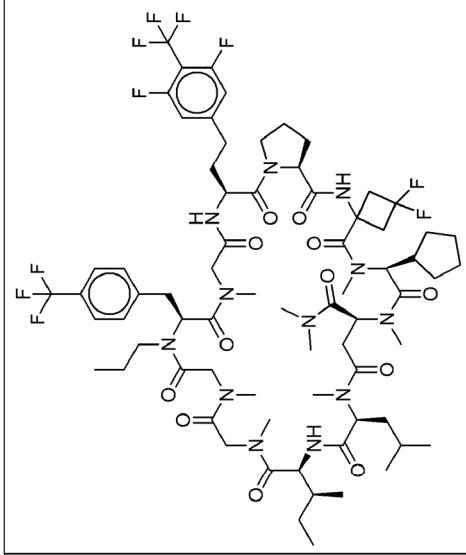
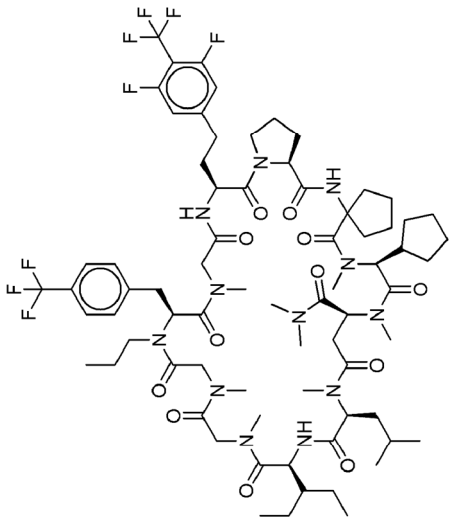
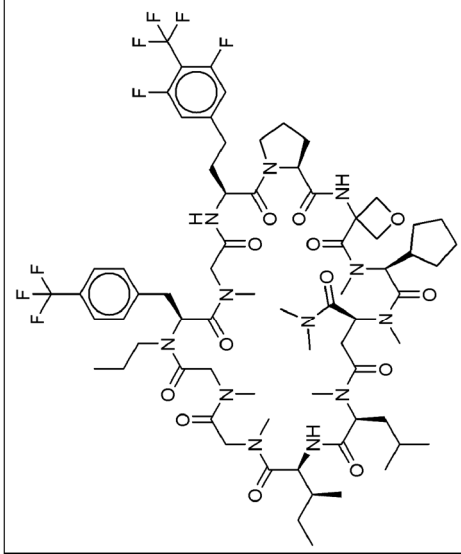
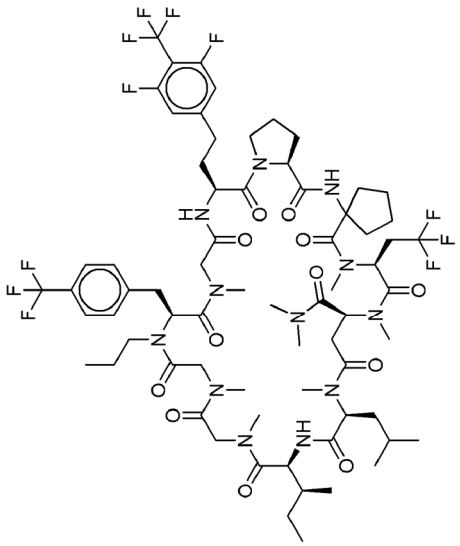
	
PP0 725	PP0 727
	
PP0 724	PP0 726

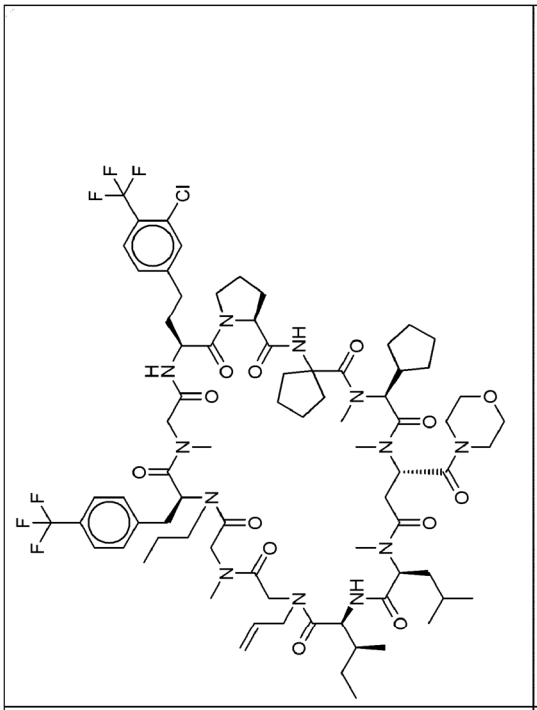
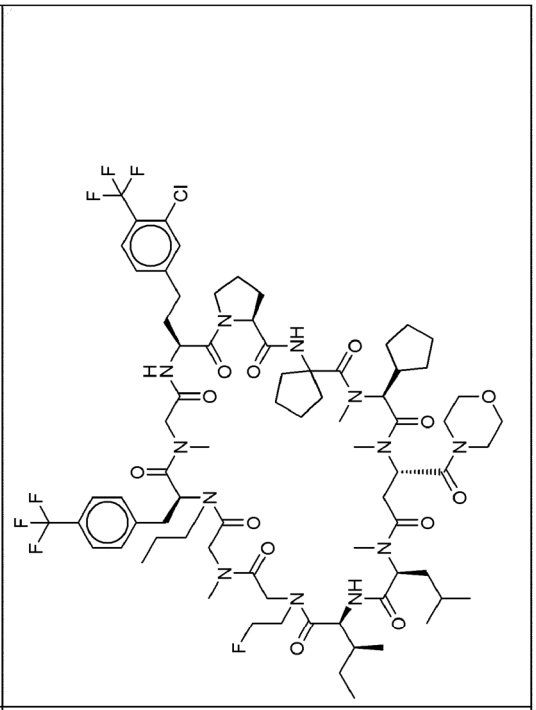
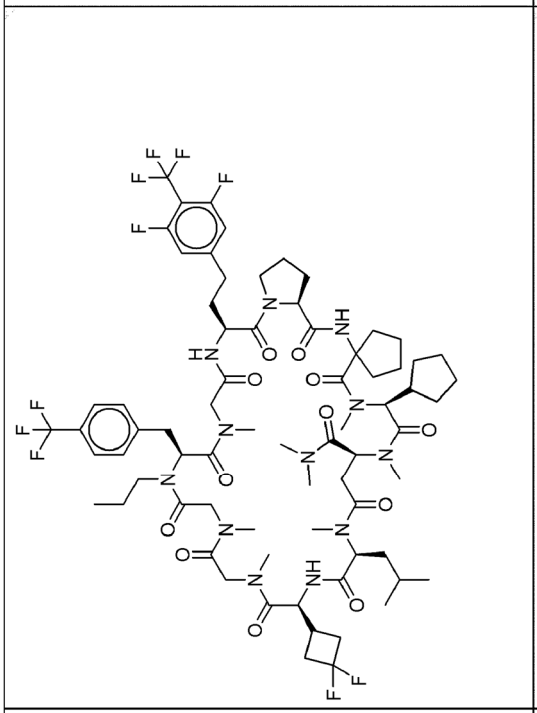
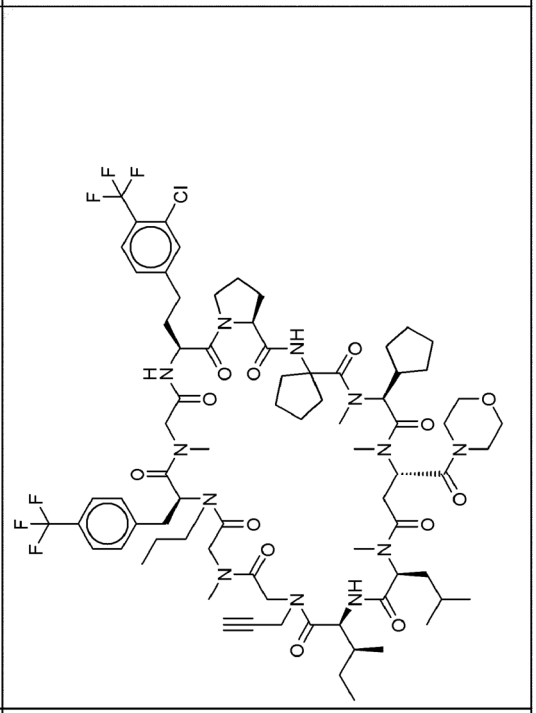
	
PP0 729	PP0 731
	
PP0 728	PP0 730

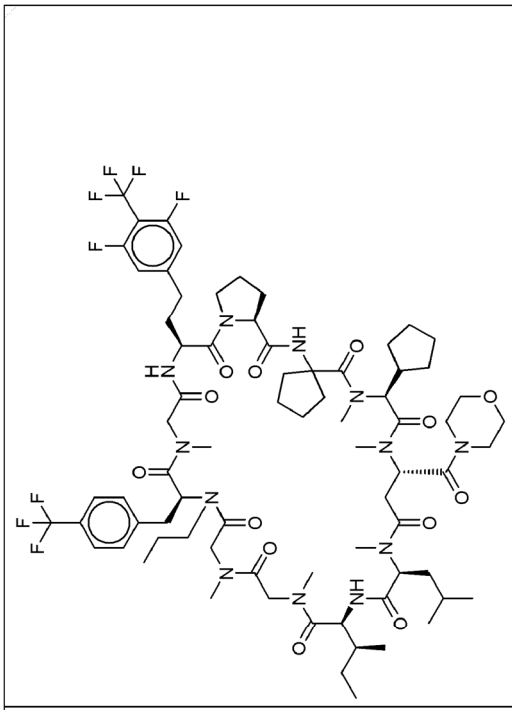
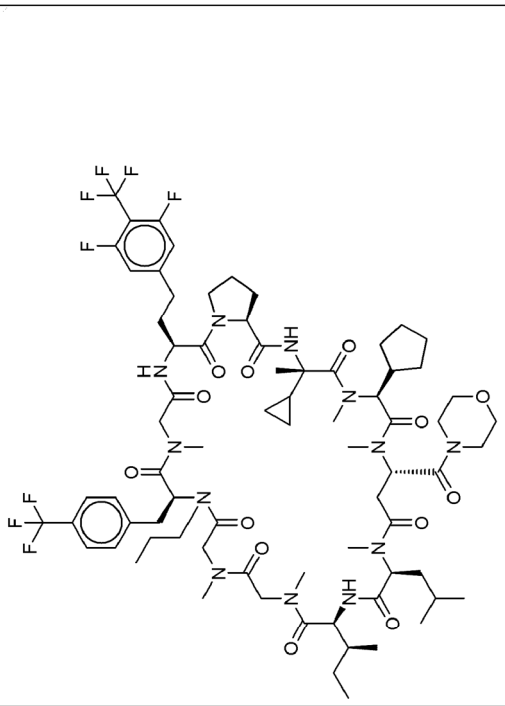
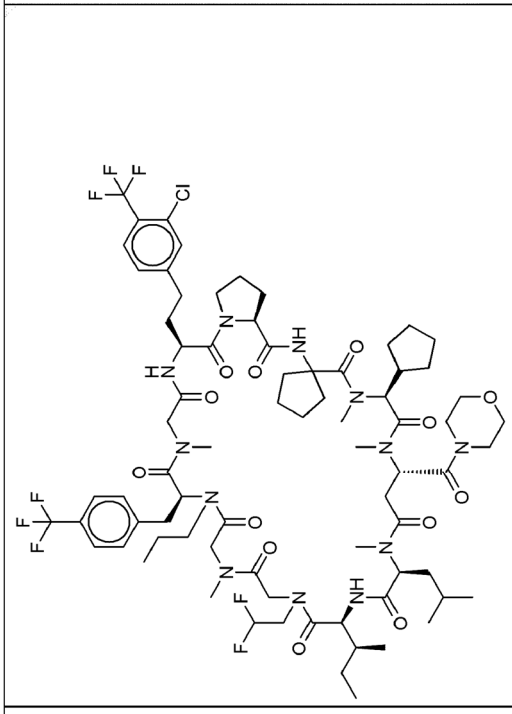
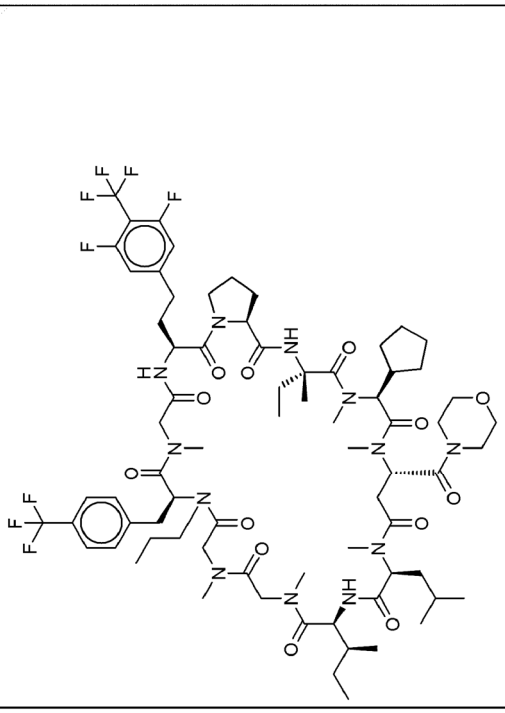
	
PP0 733	PP0 735
	
PP0 732	PP0 734

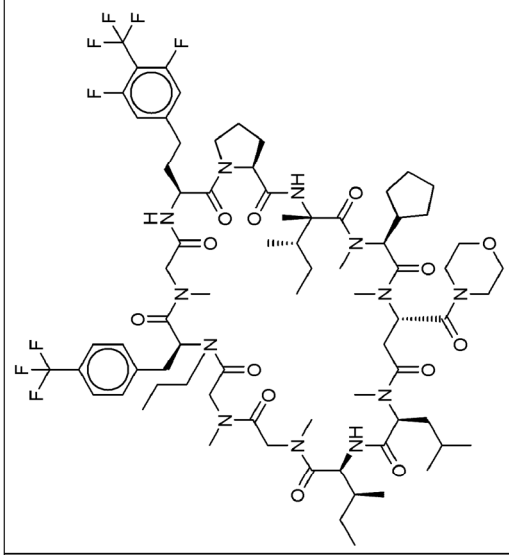
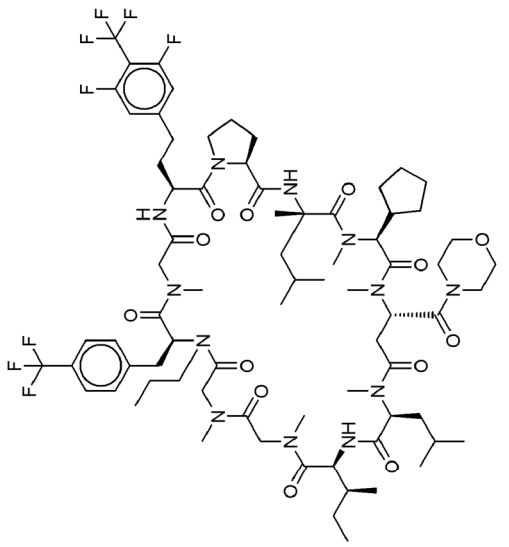
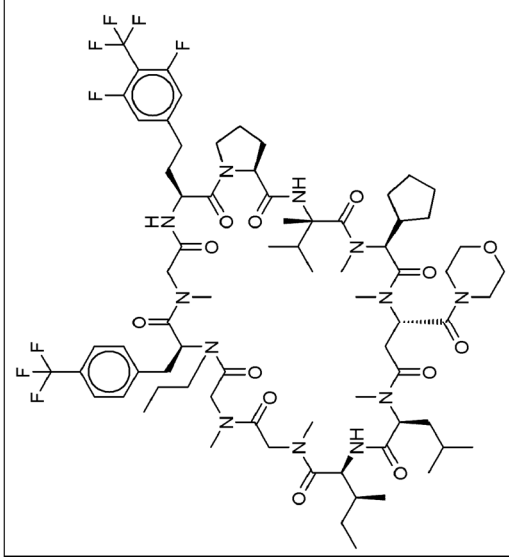
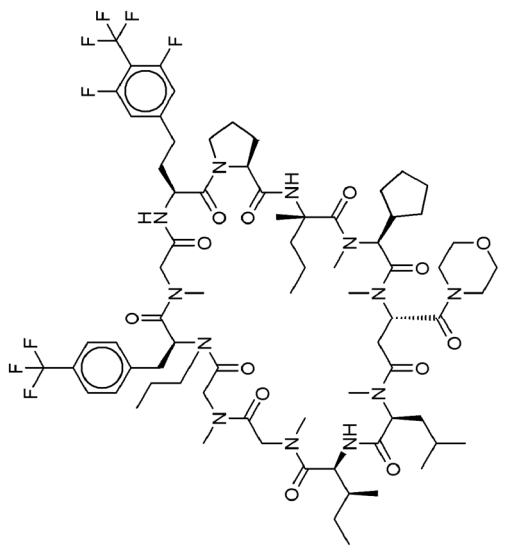
	
PP0 737	PP0 739
	
PP0 736	PP0 738

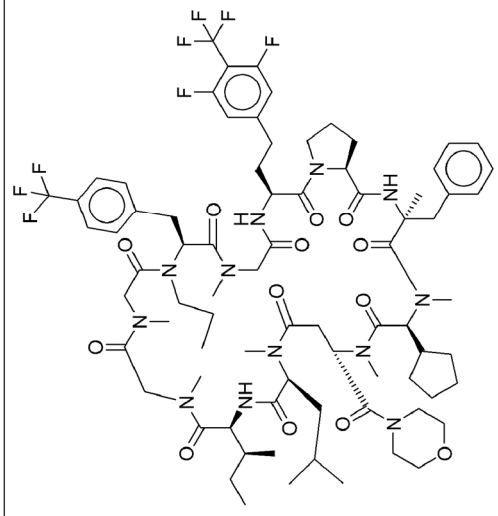
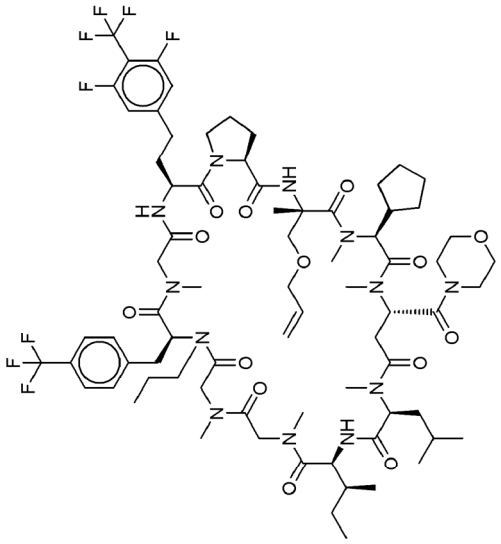
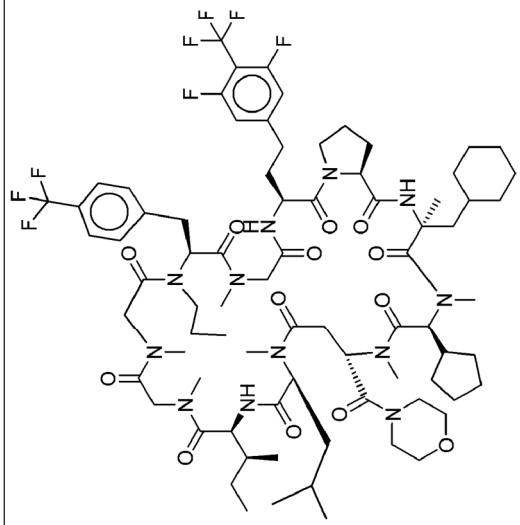
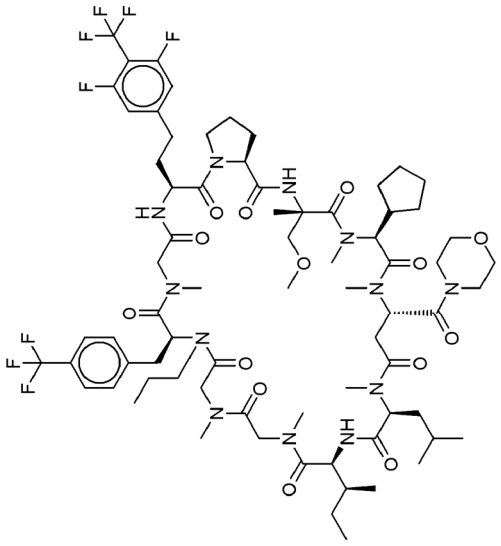
	
PP0 741	PP0 743
	
PP0 740	PP0 742

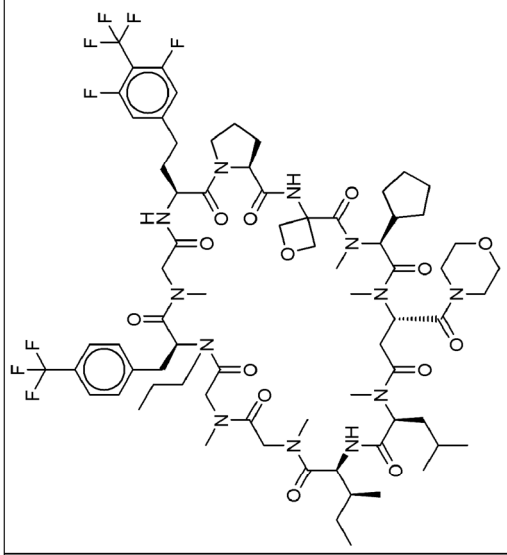
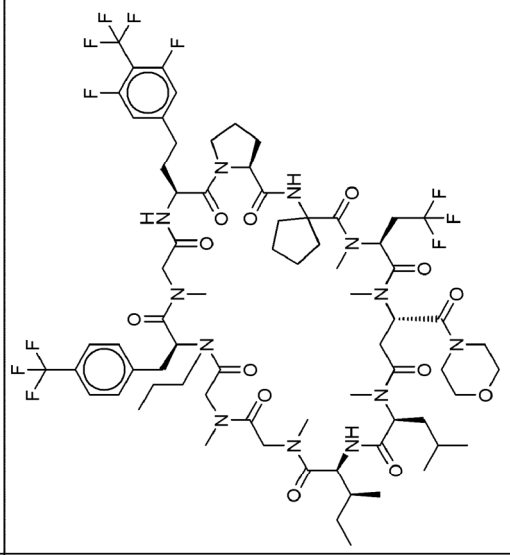
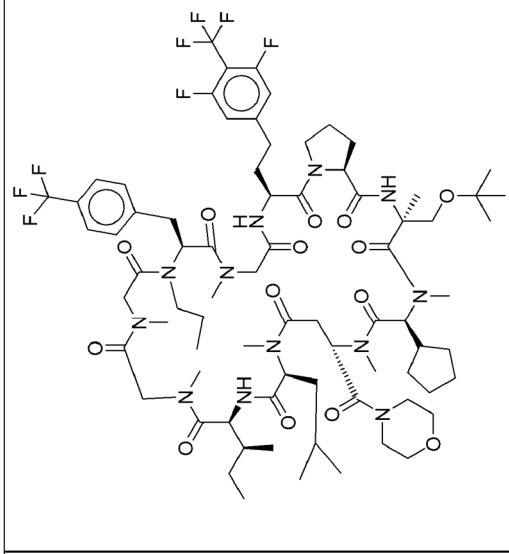
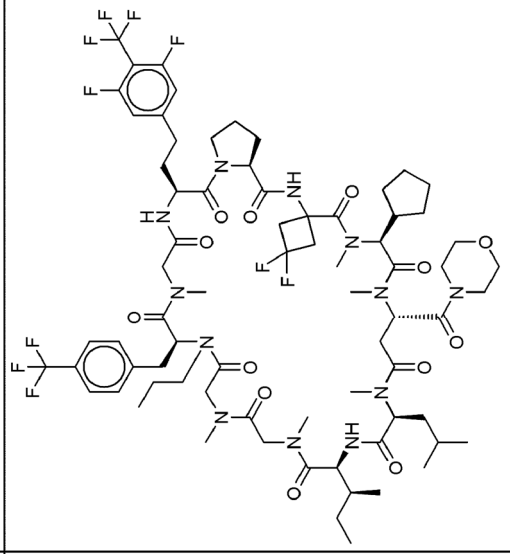
	
PP0 745	PP0 747
	
PP0 744	PP0 746

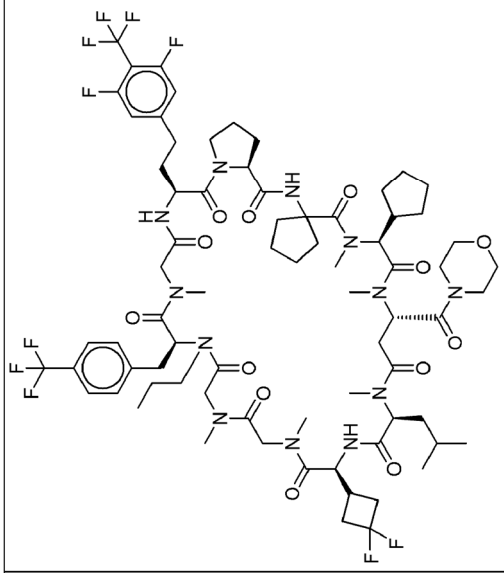
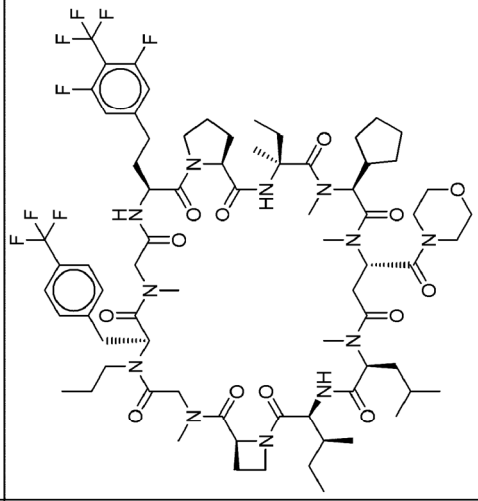
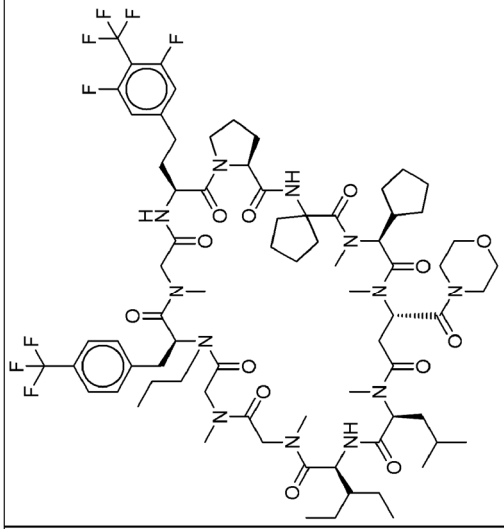
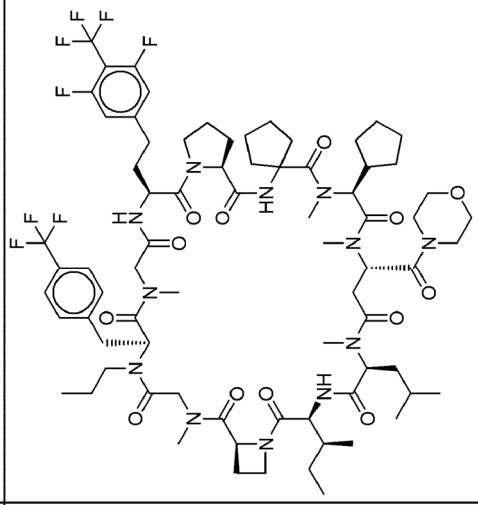
	
PP0 749	PP0 751
	
PP0 748	PP0 750

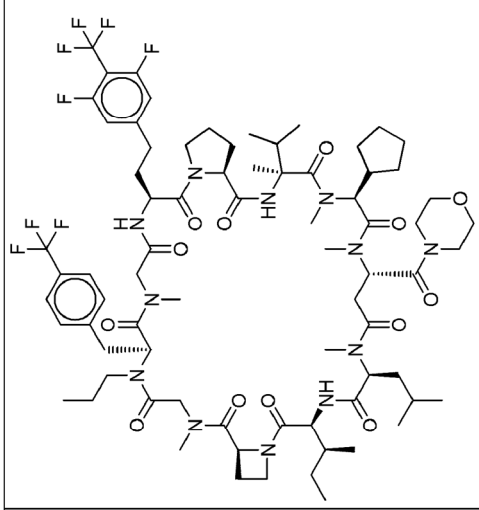
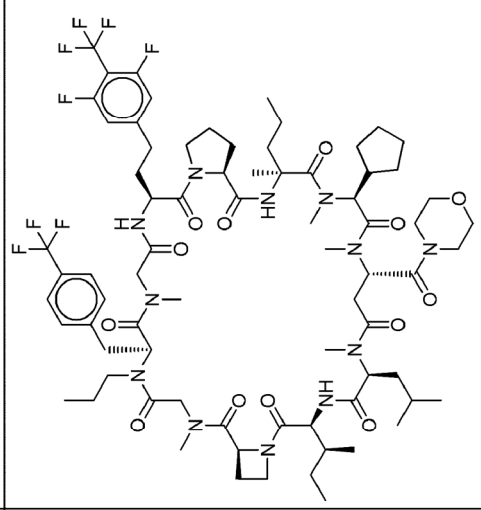
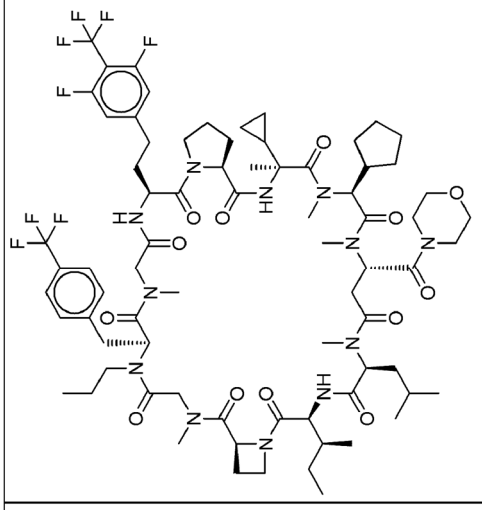
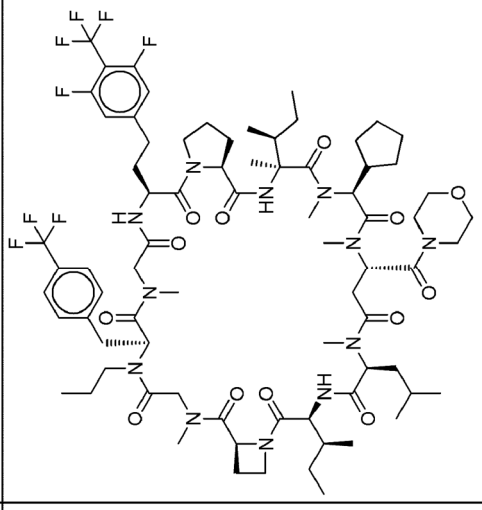
	
PP0 753	PP0 755
	
PP0 752	PP0 754

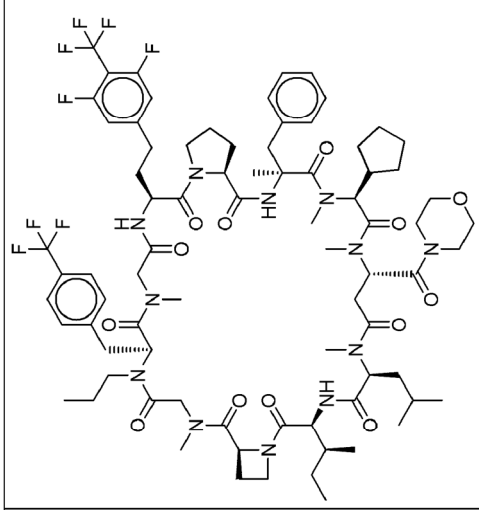
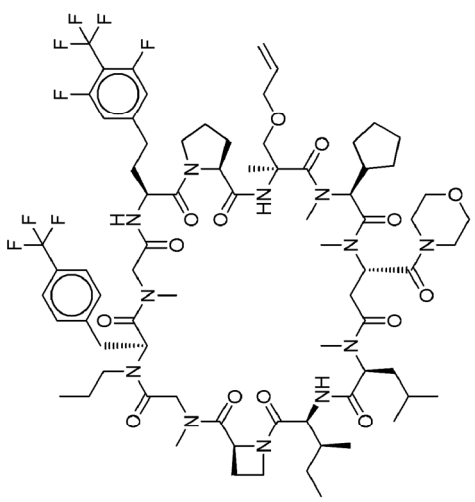
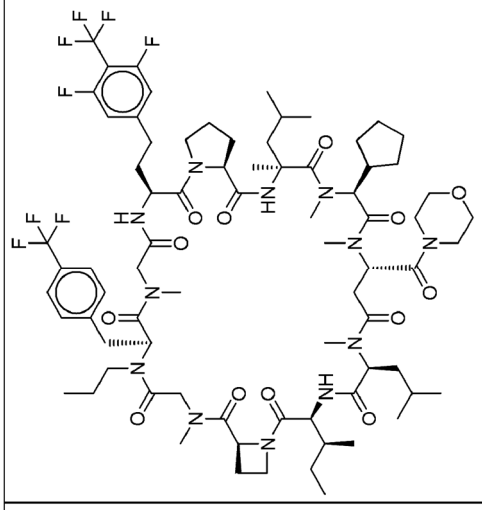
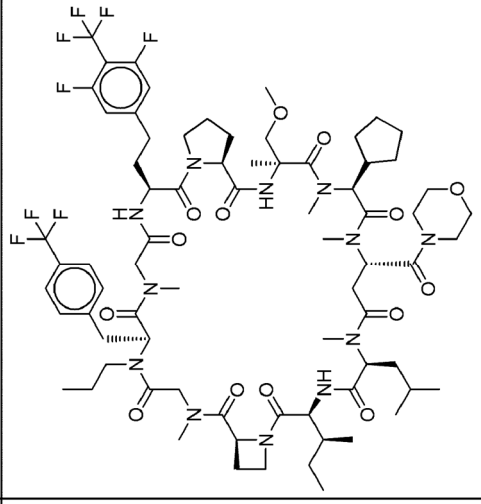
	
PP0 757	PP0 759
	
PP0 756	PP0 758

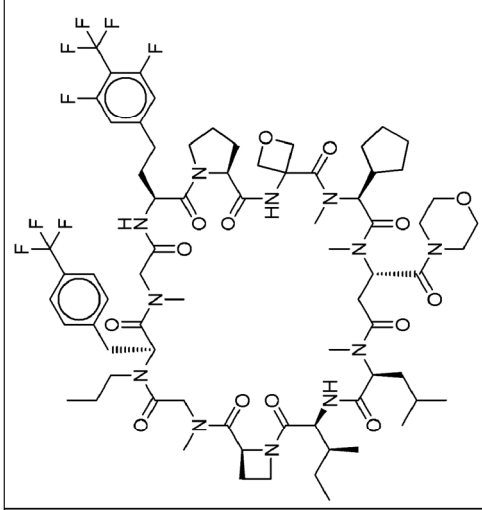
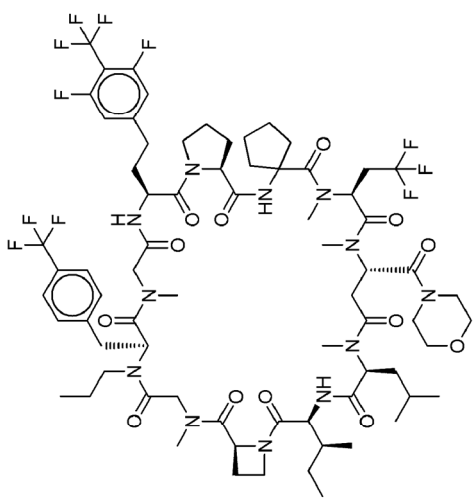
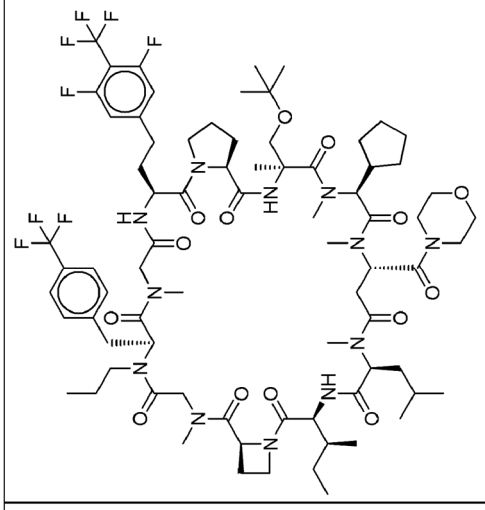
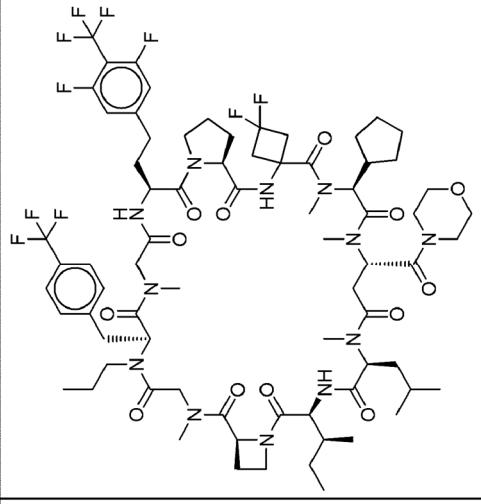
	
PP0 761	PP0 763
	
PP0 760	PP0 762

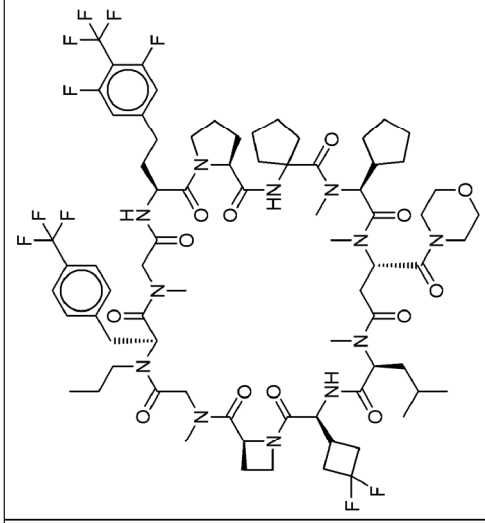
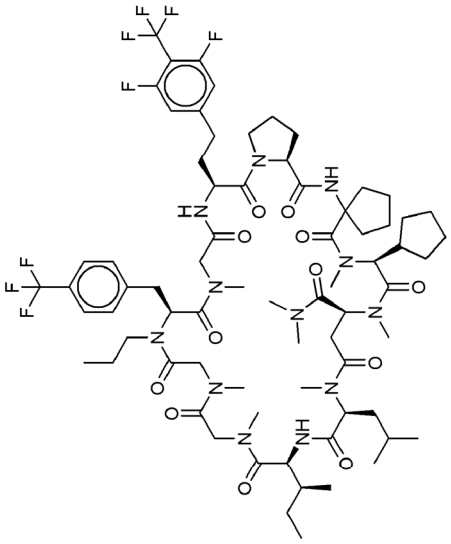
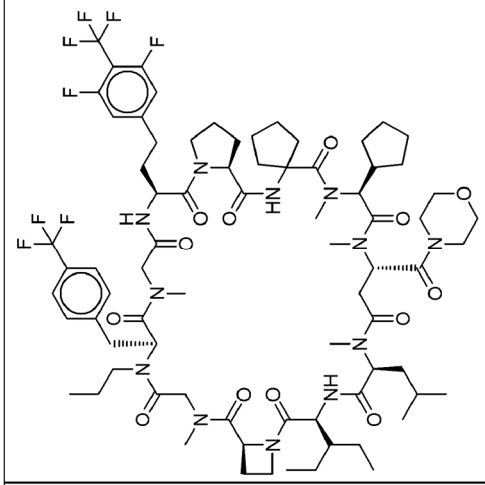
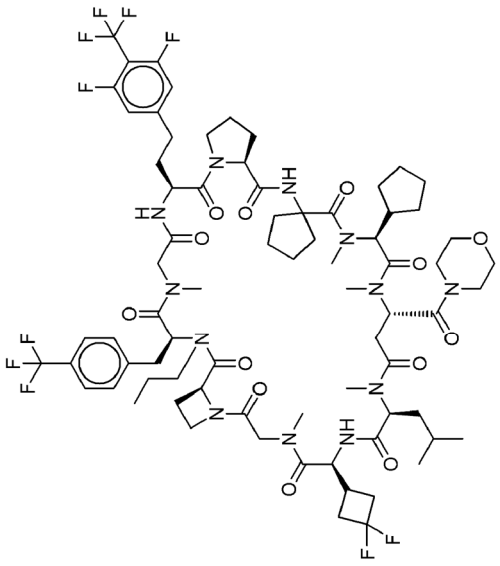
	
PP0 765	PP0 767
	
PP0 764	PP0 766

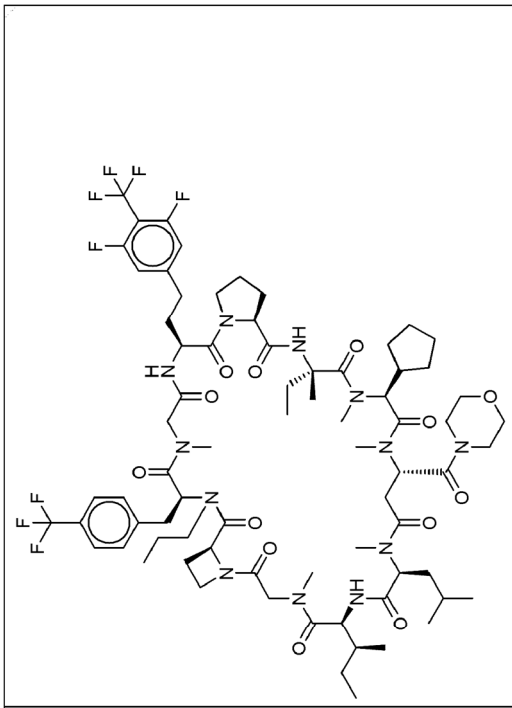
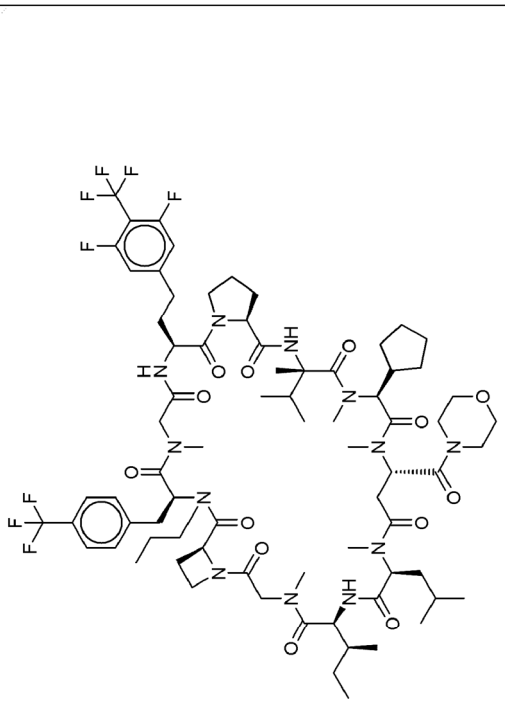
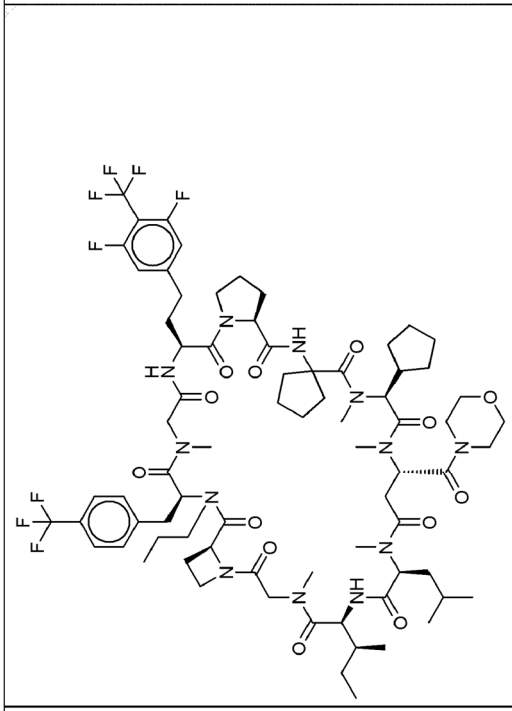
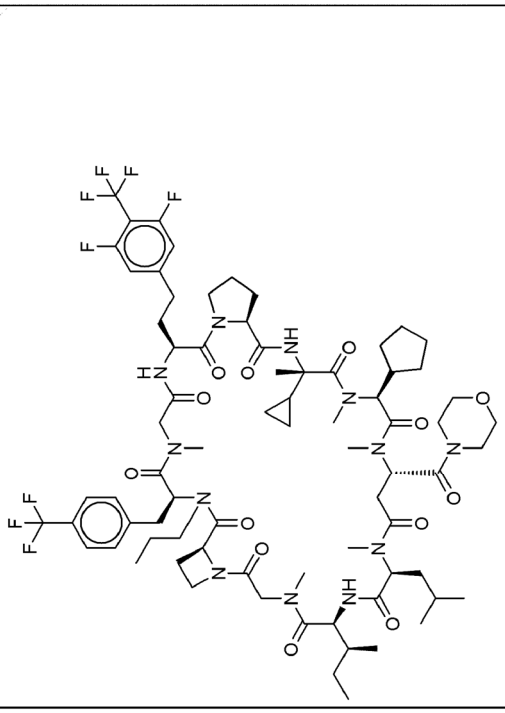
	
PP0 769	PP0 771
	
PP0 768	PP0 770

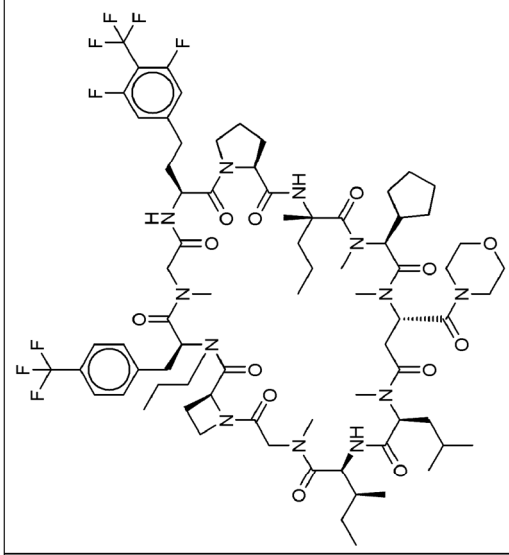
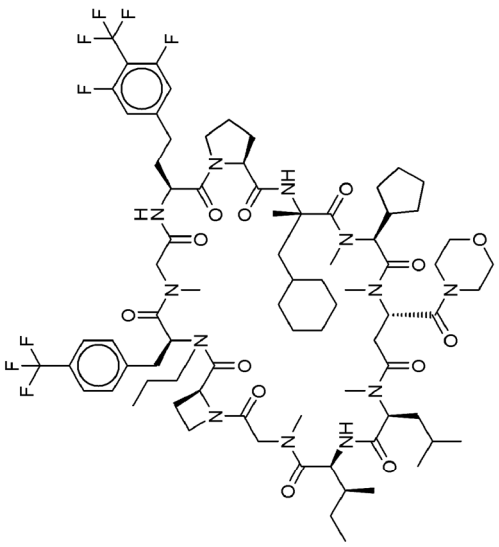
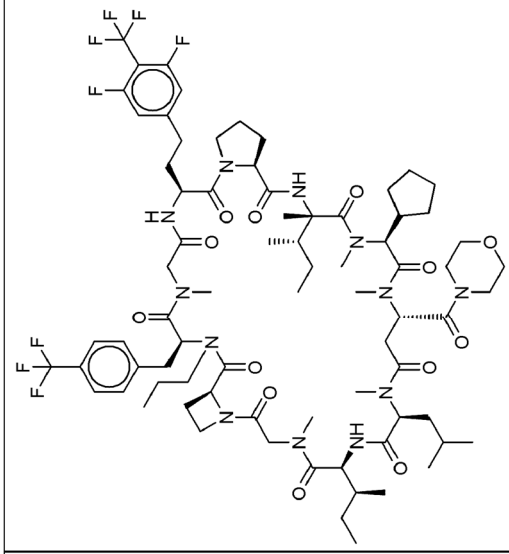
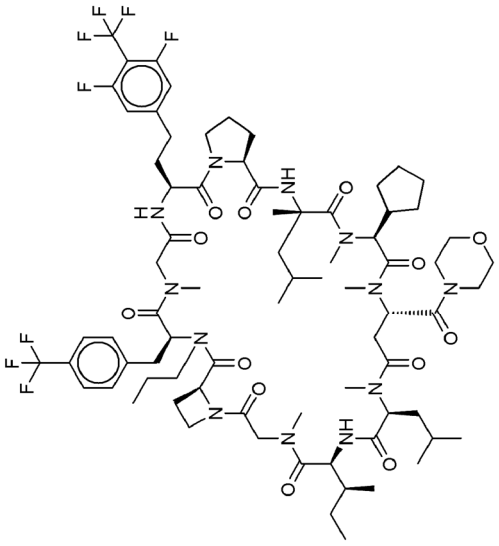
	
PP0 773	PP0 775
	
PP0 772	PP0 774

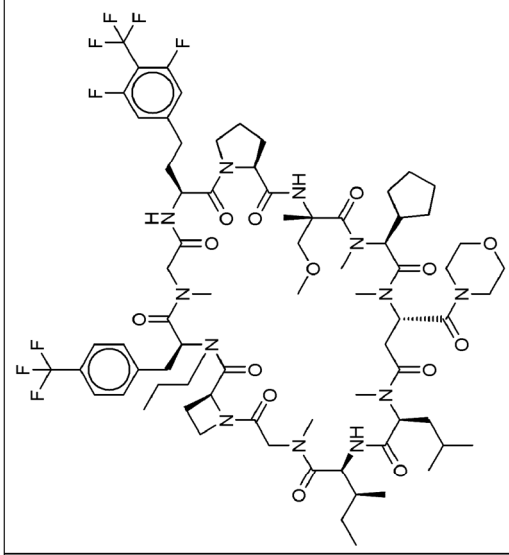
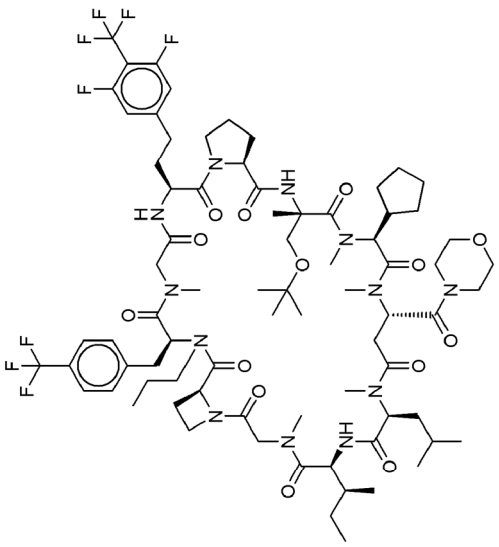
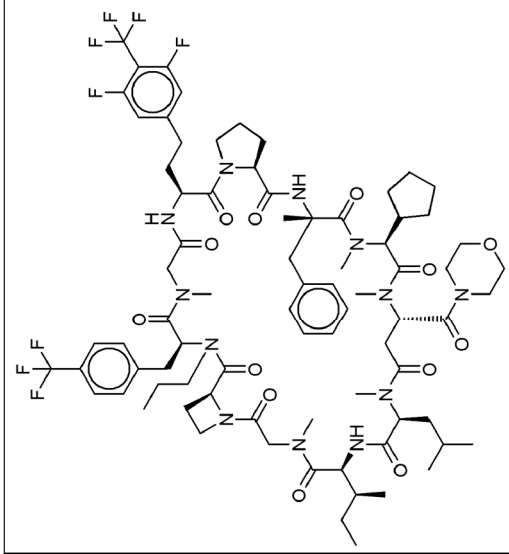
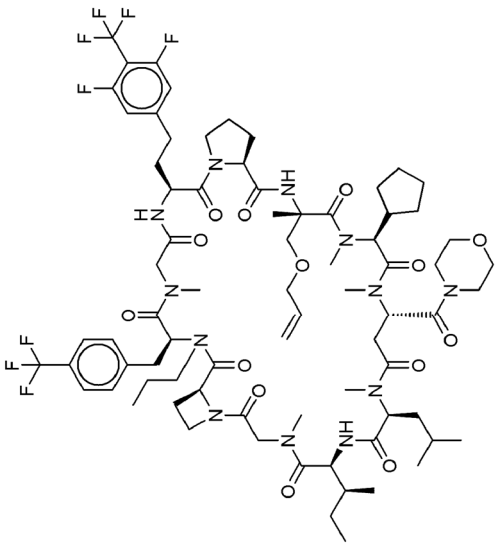
	
PP0 778	PP0 780
	
PP0 776	PP0 779

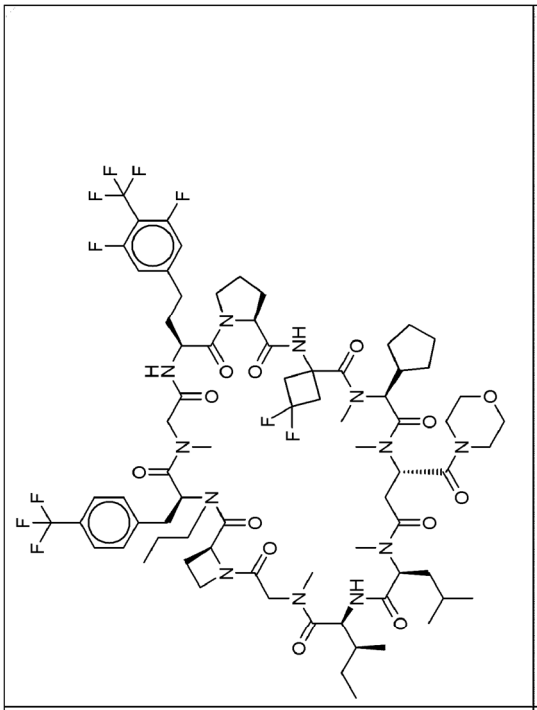
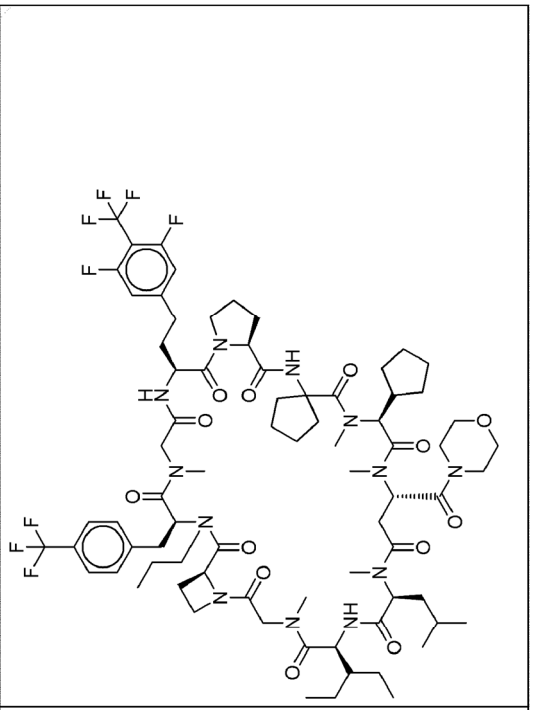
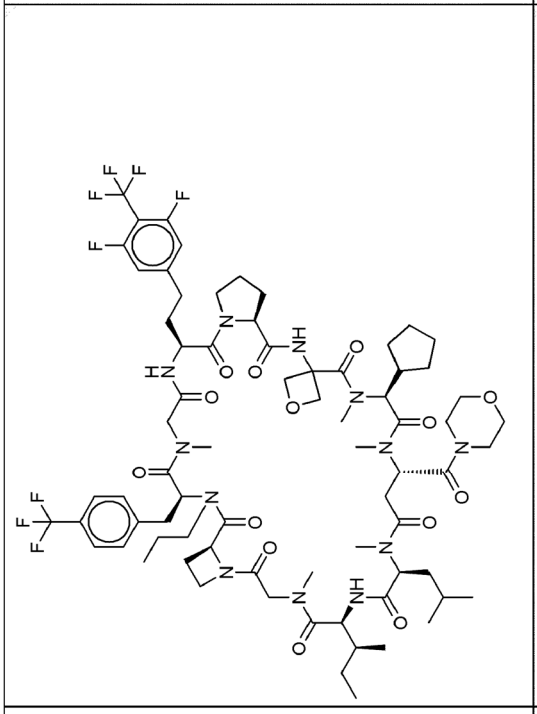
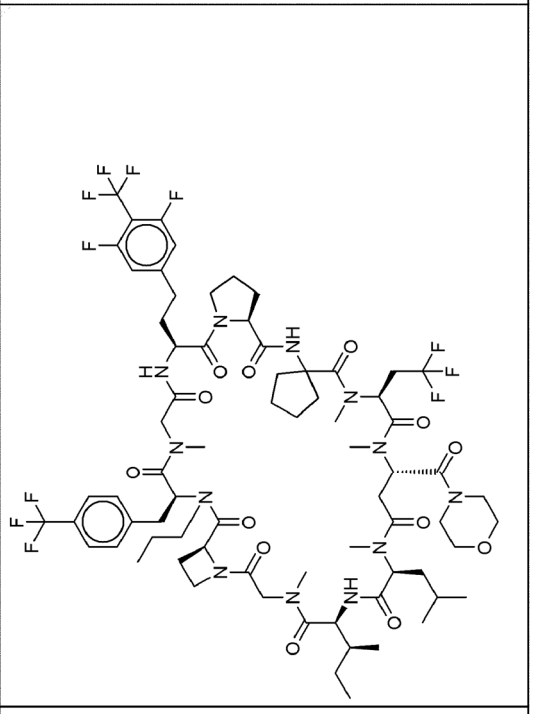
	
PP0 782	PP0 784
	
PP0 781	PP0 783

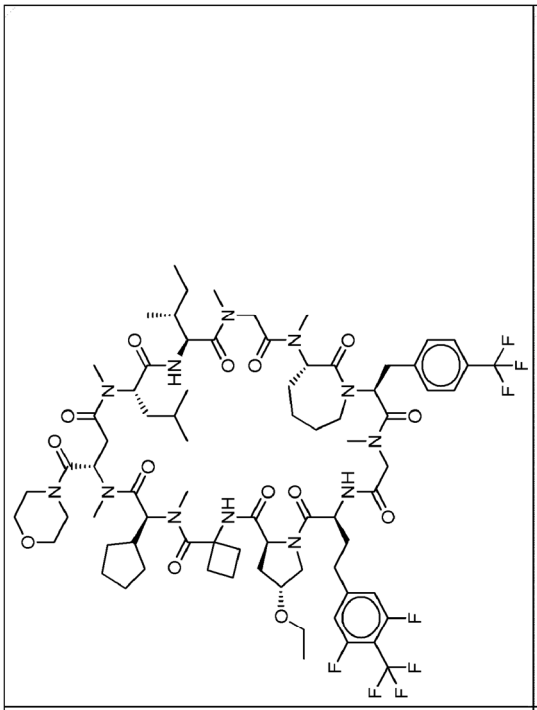
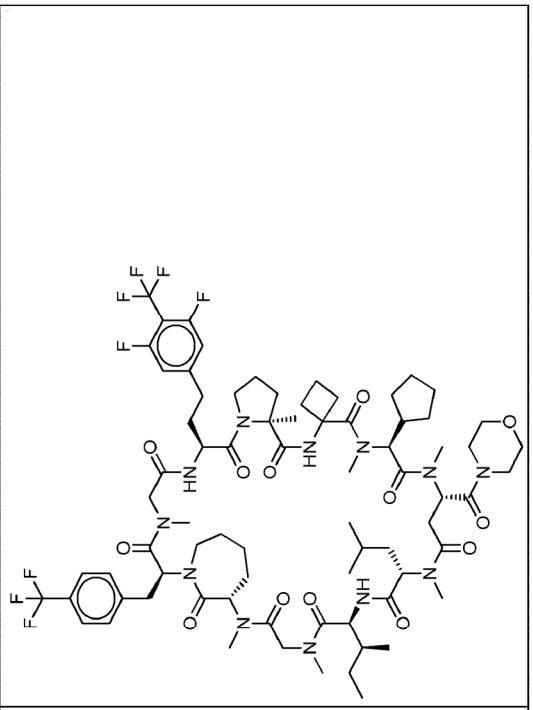
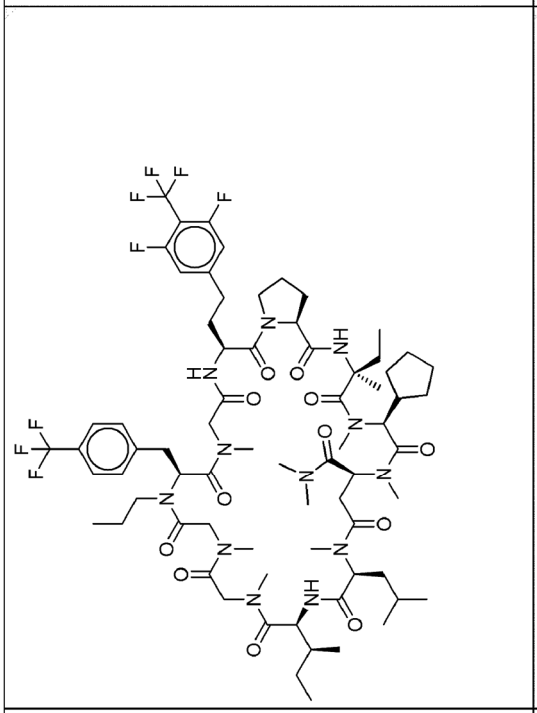
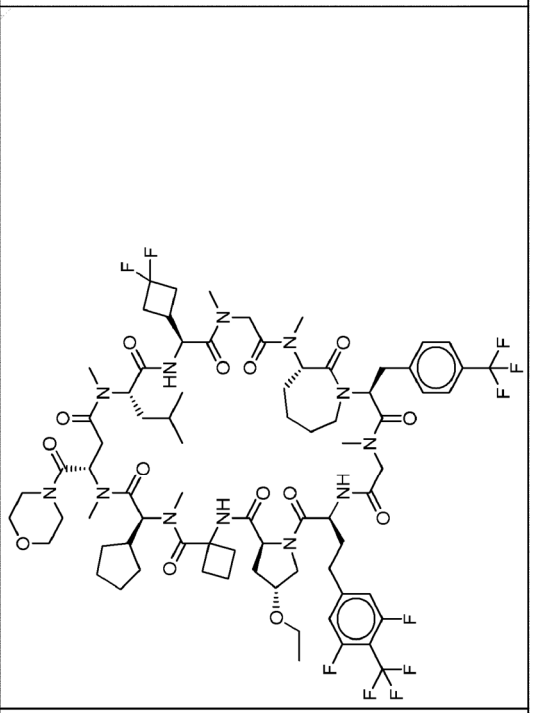
	
PP0 786	PP0 788
	
PP0 785	PP0 787

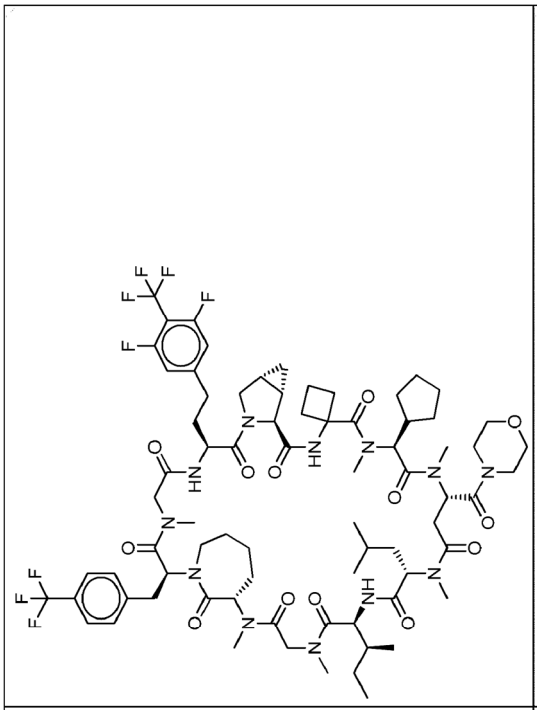
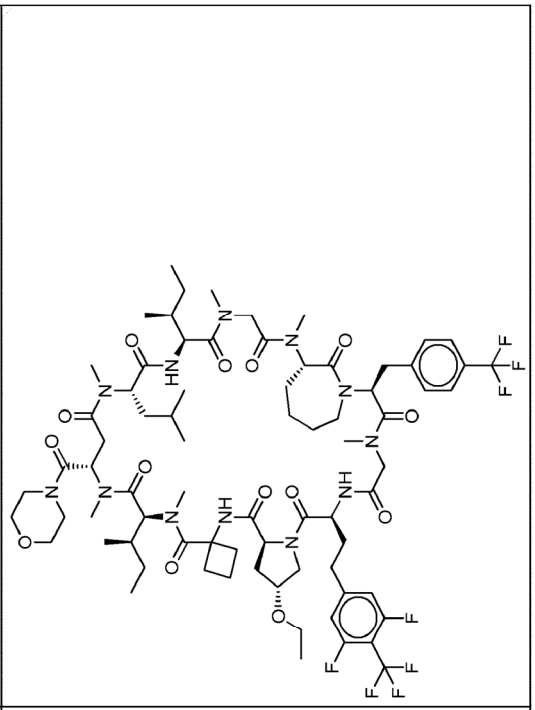
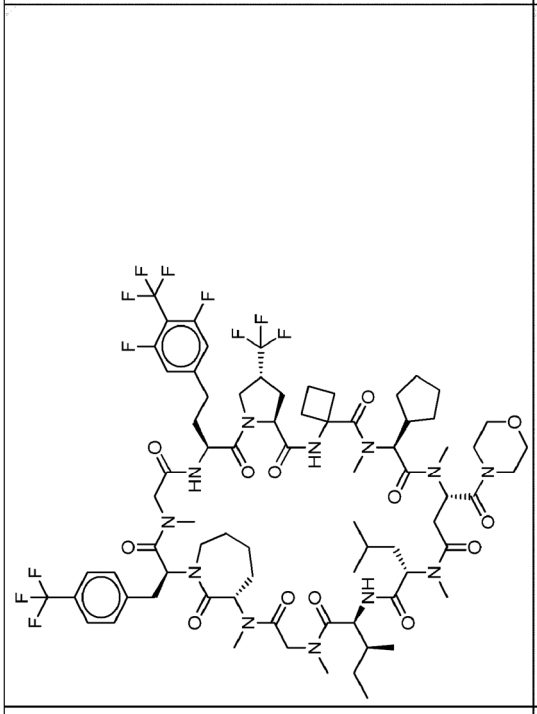
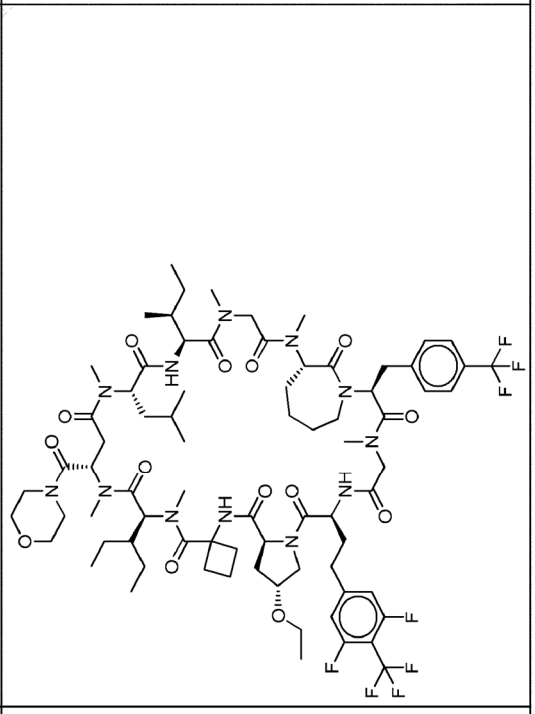
	
PP0 790	PP0 792
	
PP0 789	PP0 791

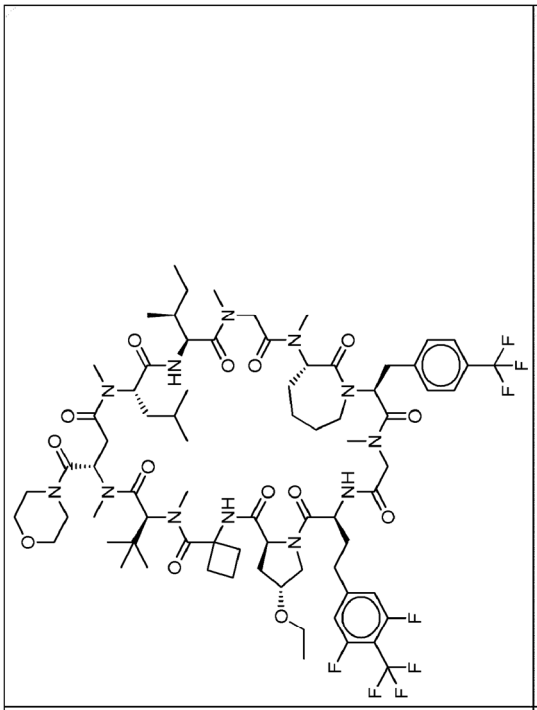
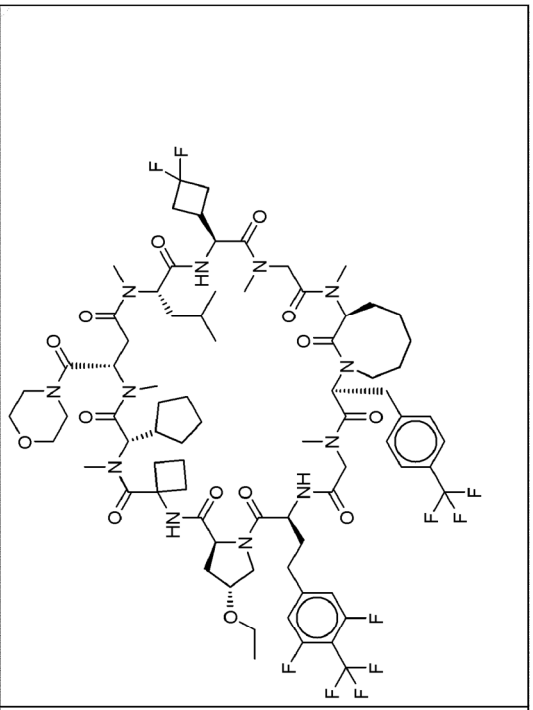
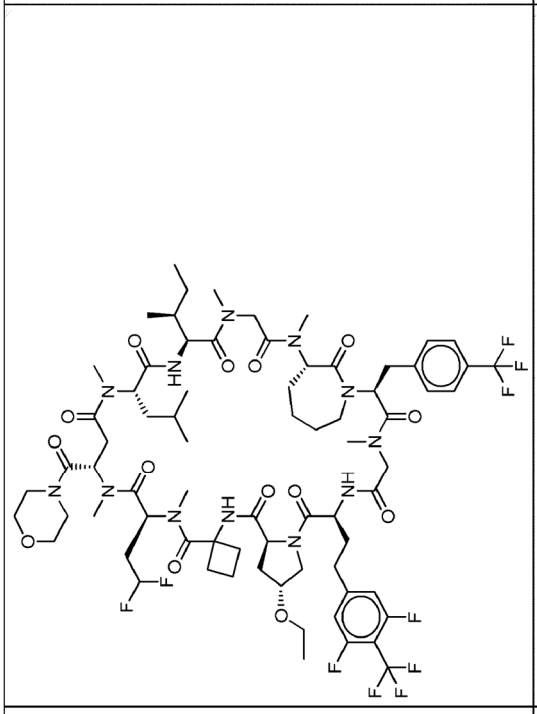
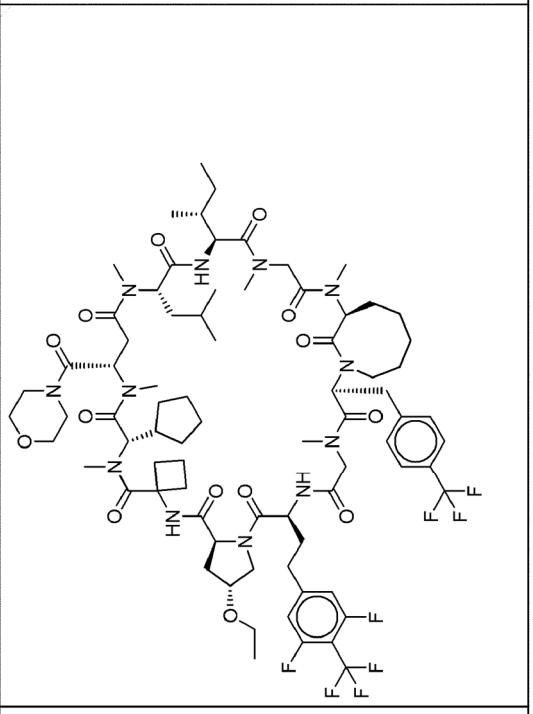
	
PP0 794	PP0 796
	
PP0 793	PP0 795

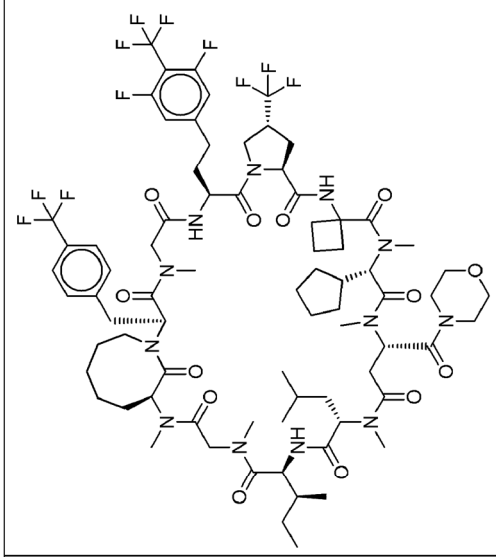
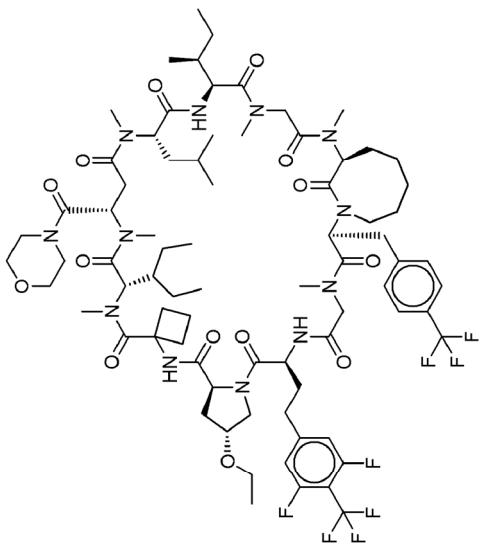
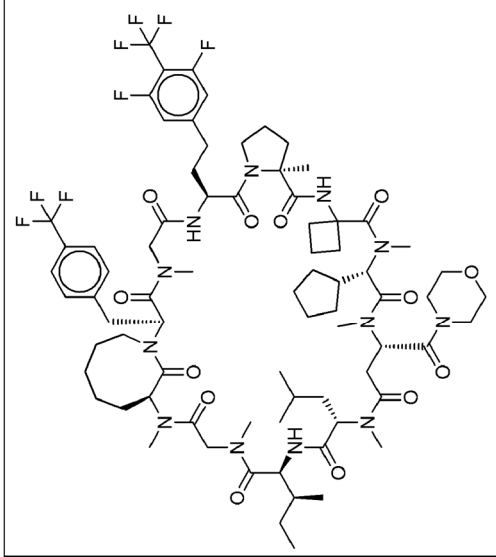
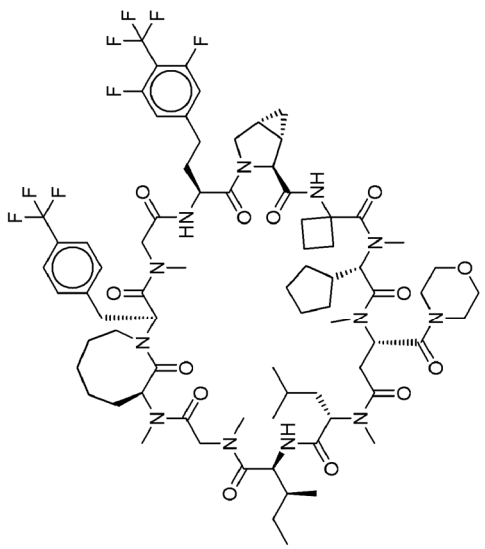
	
PP0 798	PP0 800
	
PP0 797	PP0 799

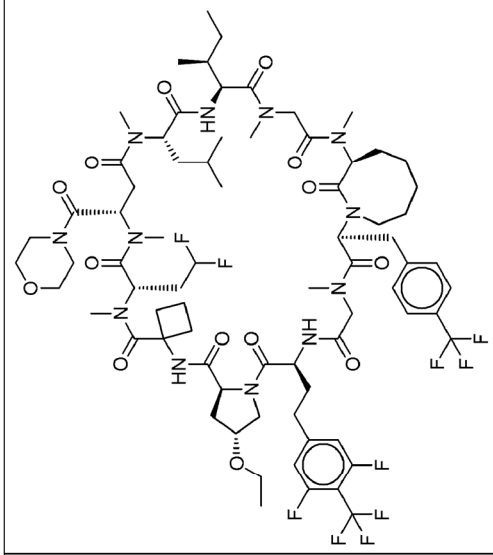
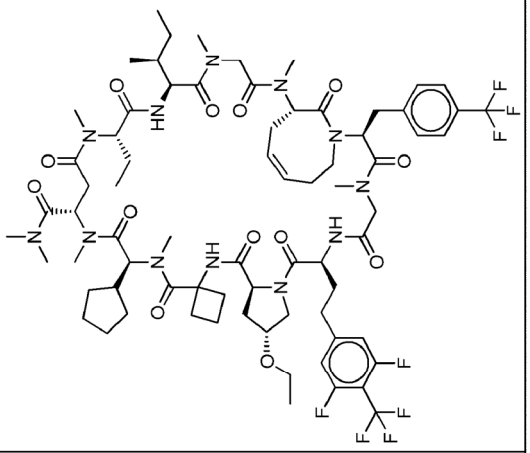
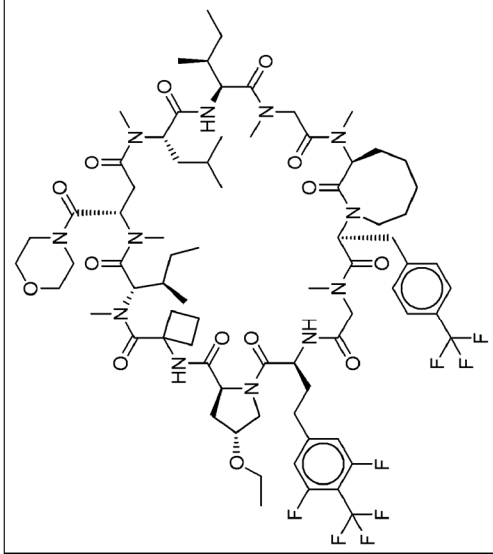
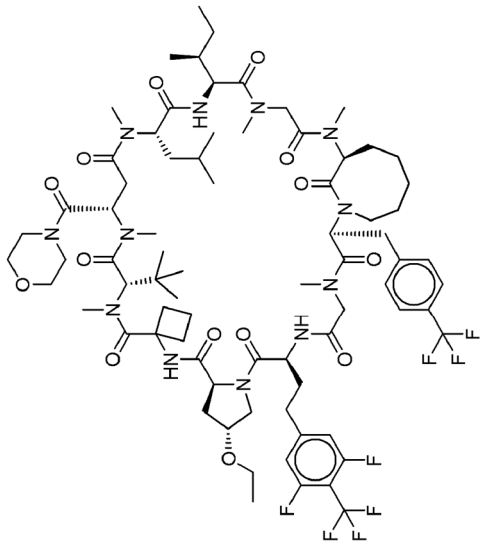
	
PP0 802	PP0 804
	
PP0 801	PP0 803

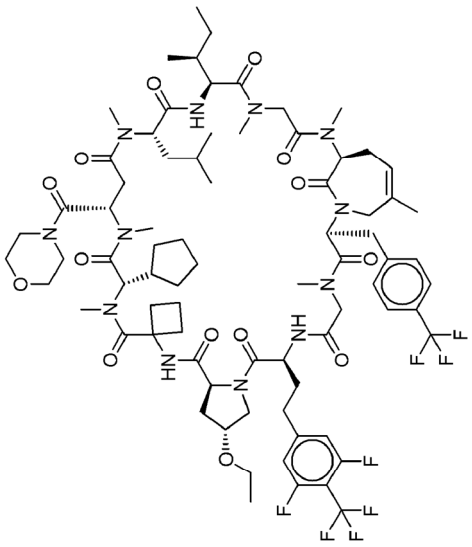
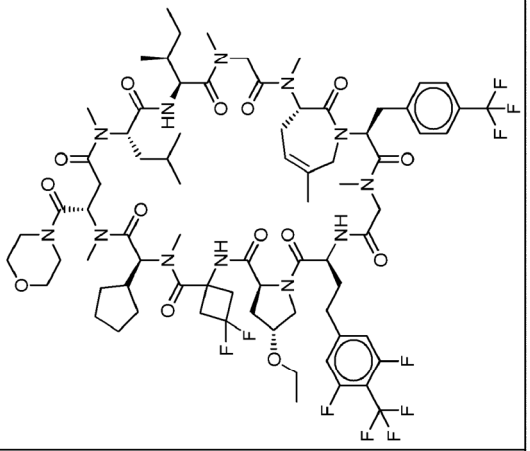
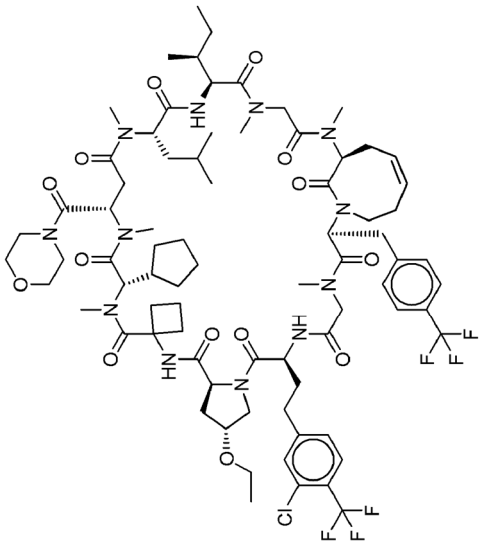
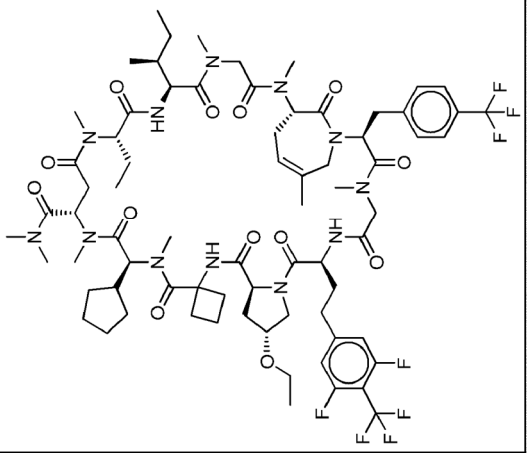
	
PP0 806	PP0 808
	
PP0 805	PP0 807

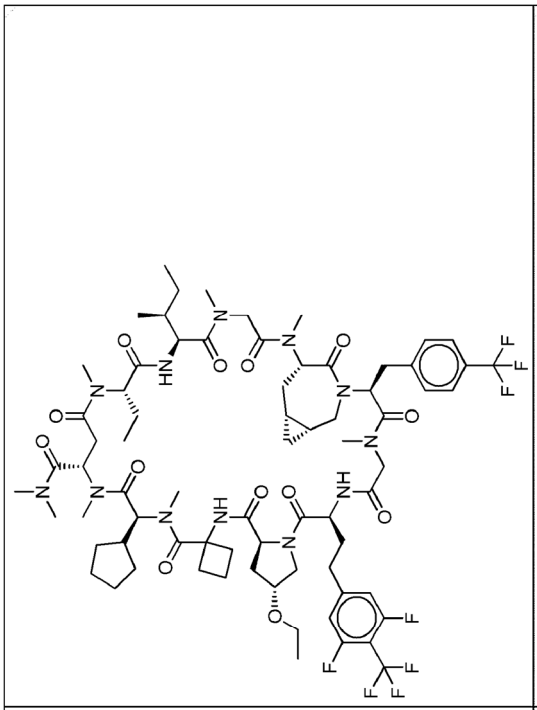
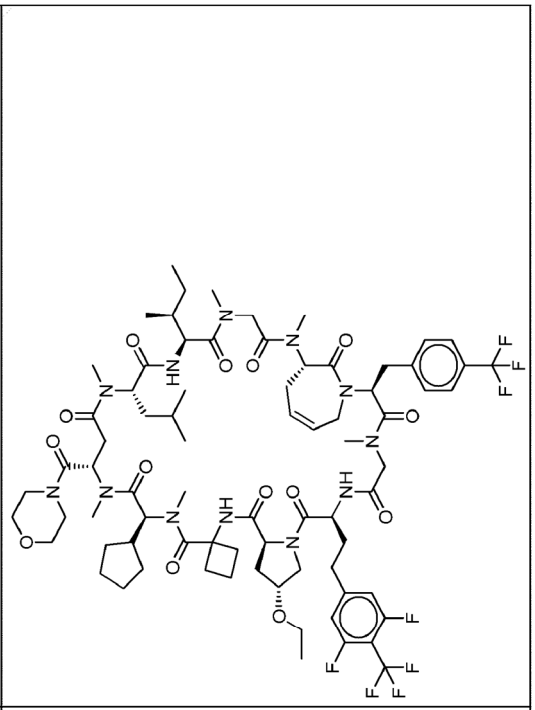
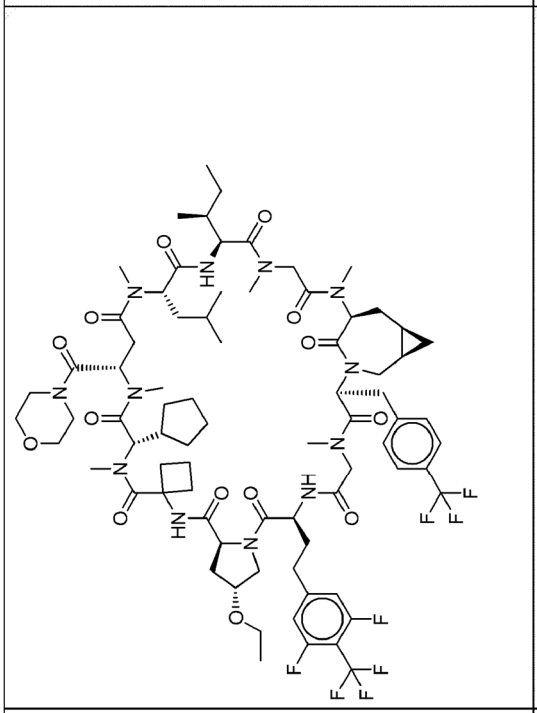
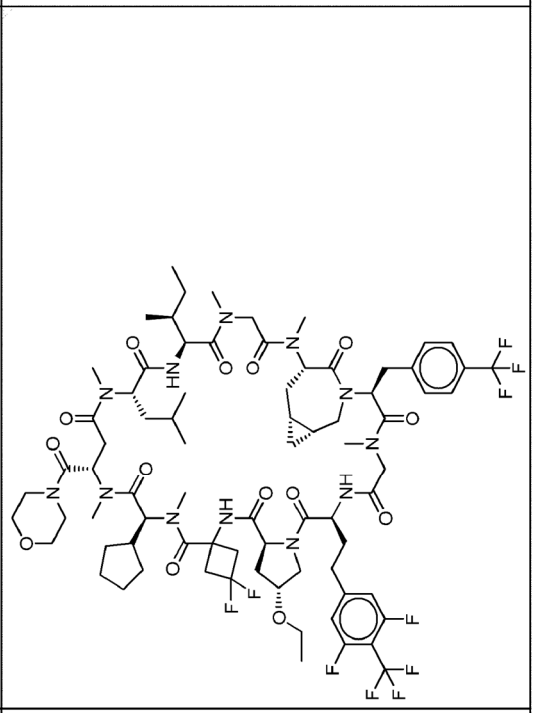
	
PP0 810	PP0 812
	
PP0 809	PP0 811

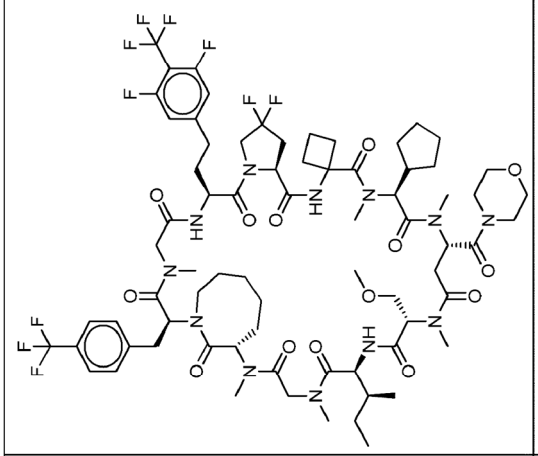
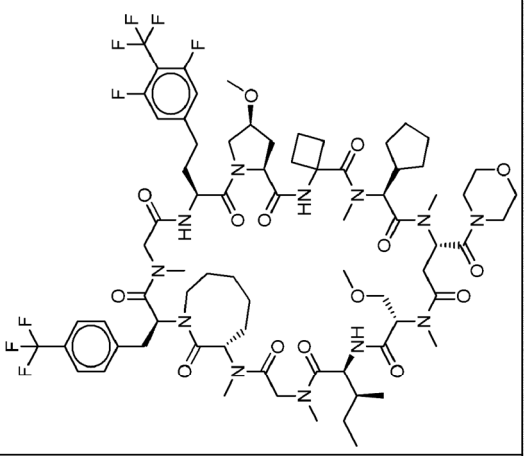
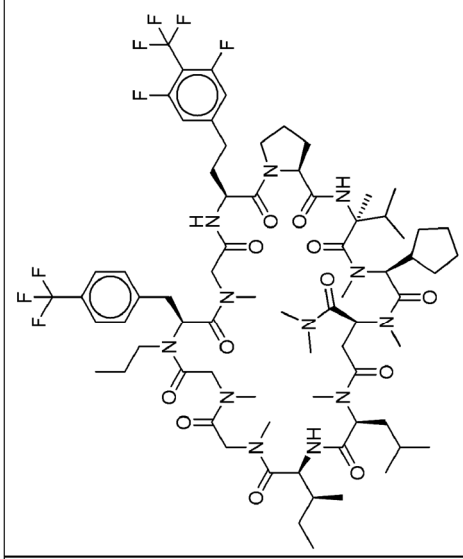
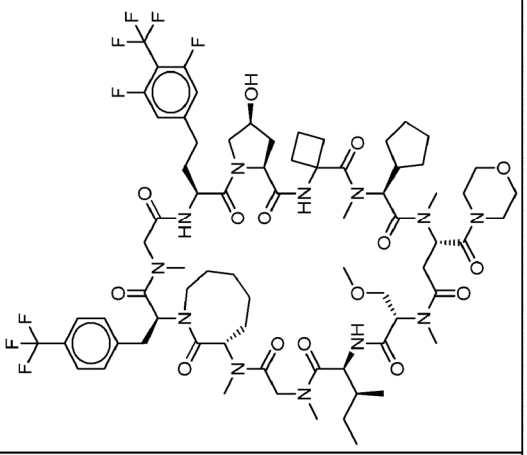
	
PP0 814	PP0 816
	
PP0 813	PP0 815

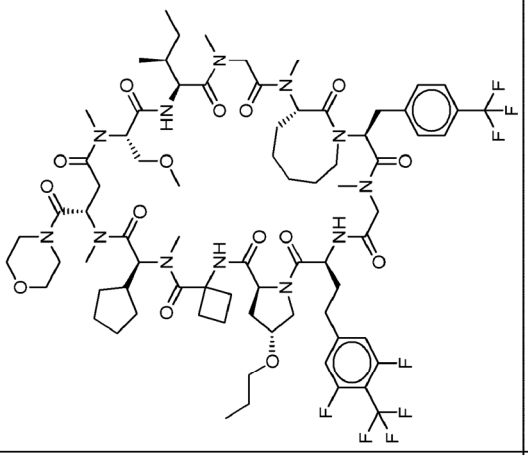
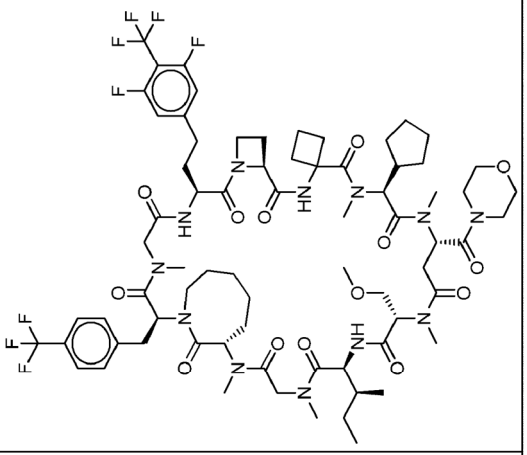
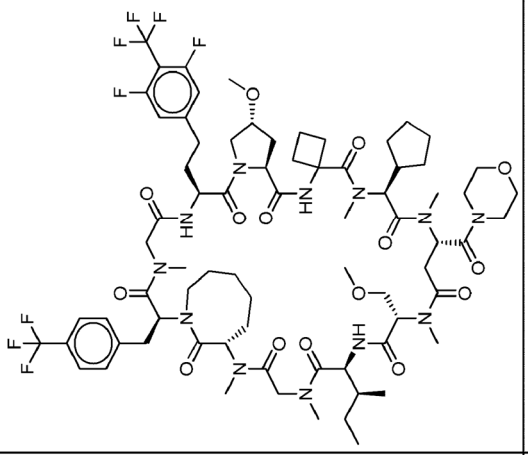
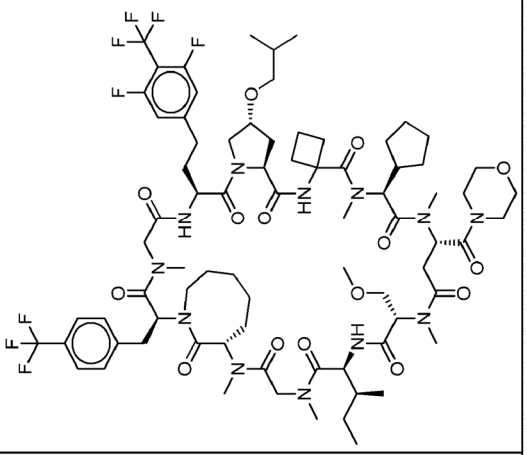
	
PP0 818	PP0 820
	
PP0 817	PP0 819

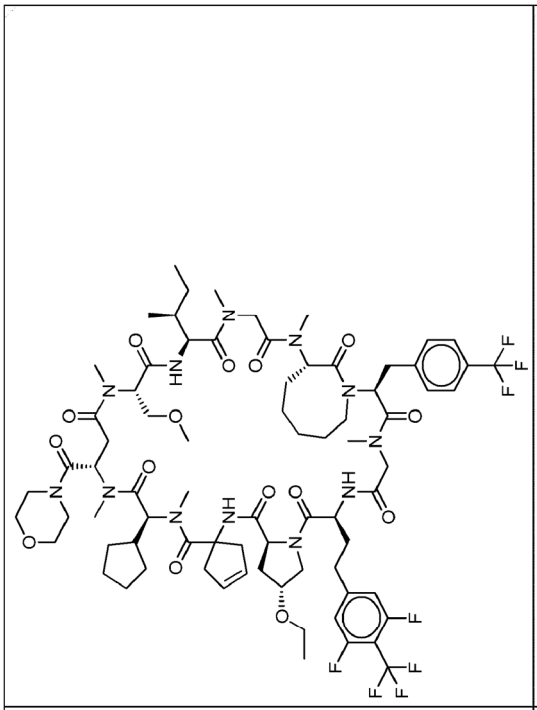
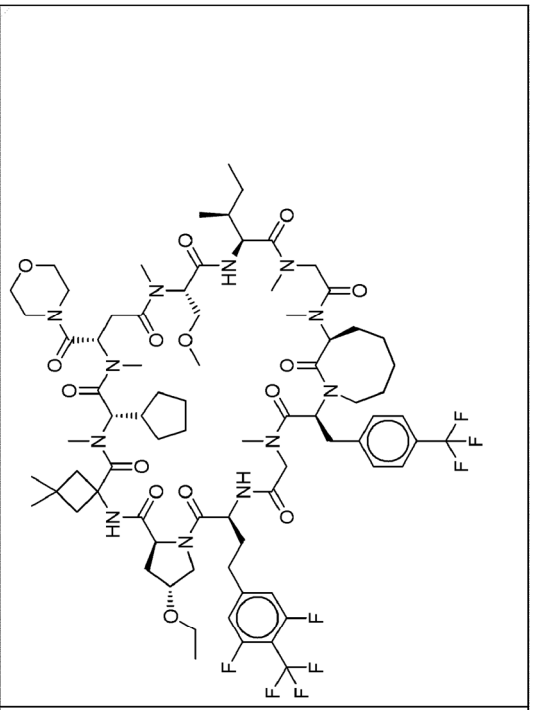
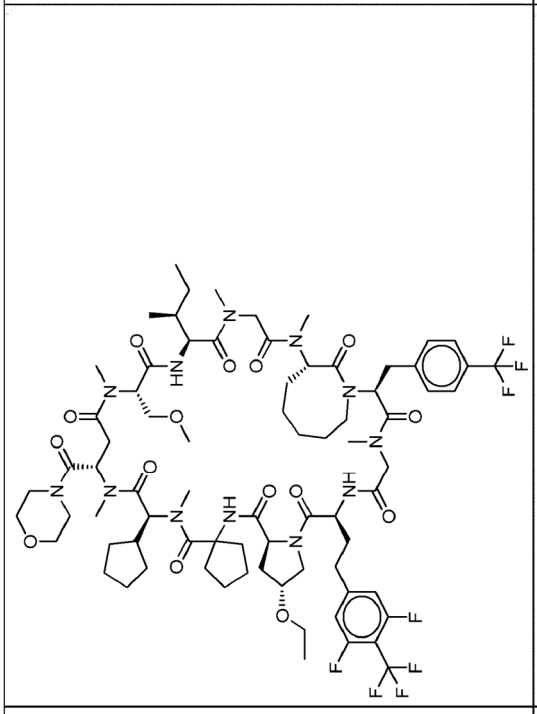
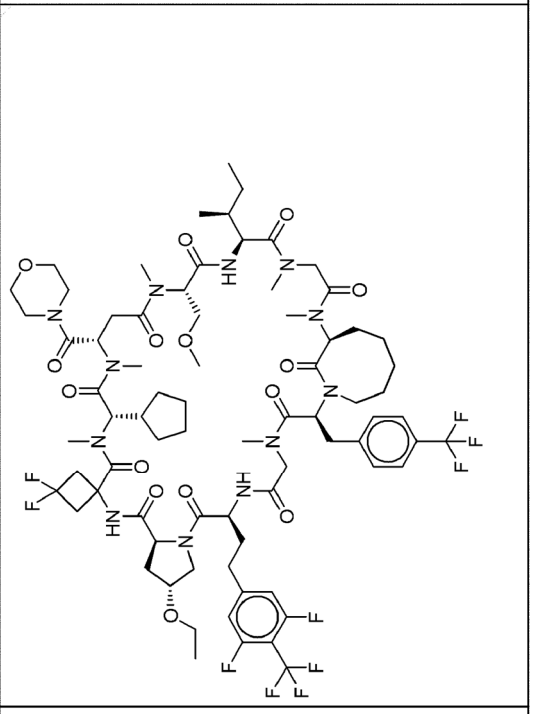
	
PP0 822	PP0 824
	
PP0 821	PP0 823

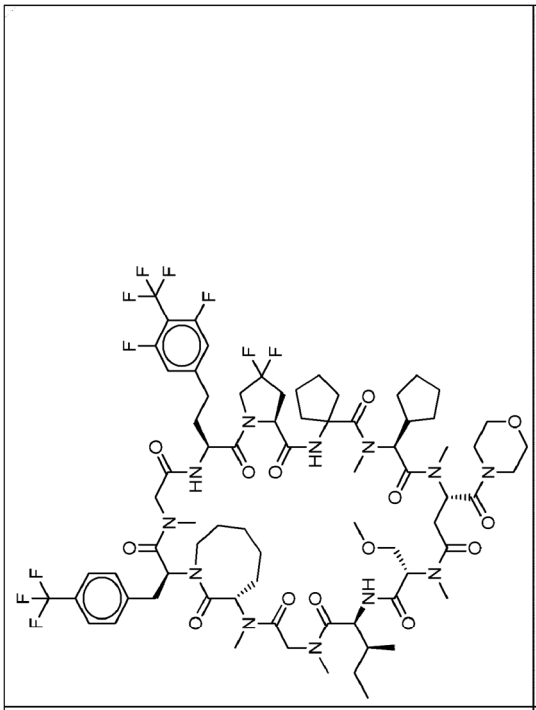
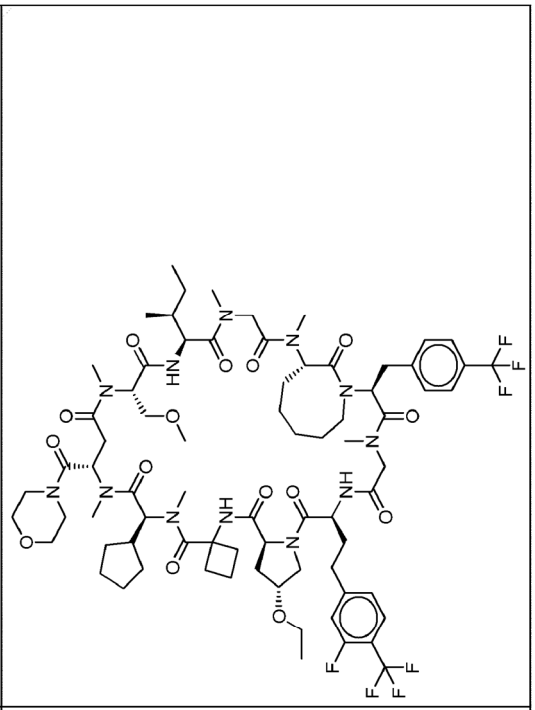
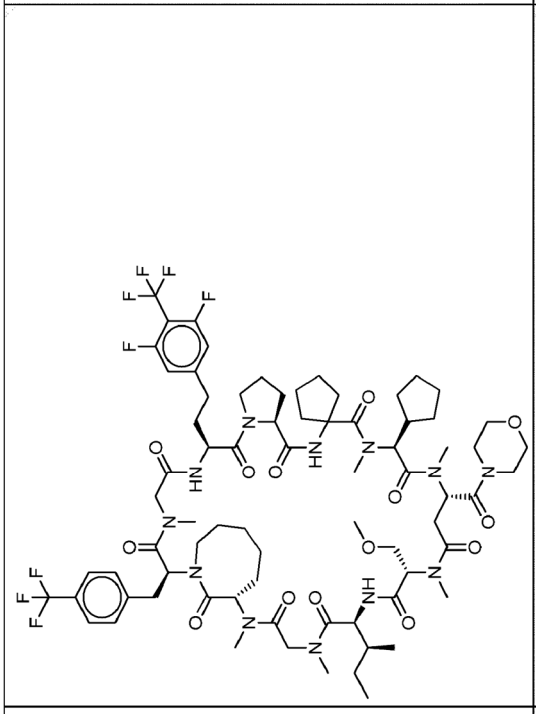
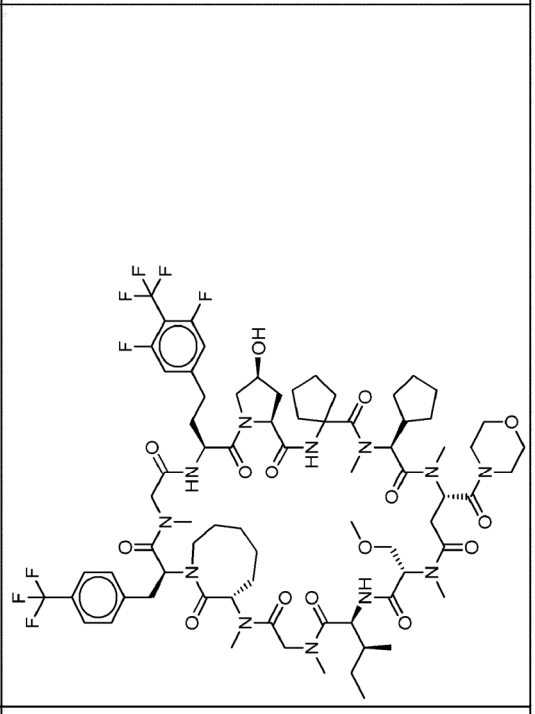
	
PP0 826	PP0 828
	
PP0 825	PP0 827

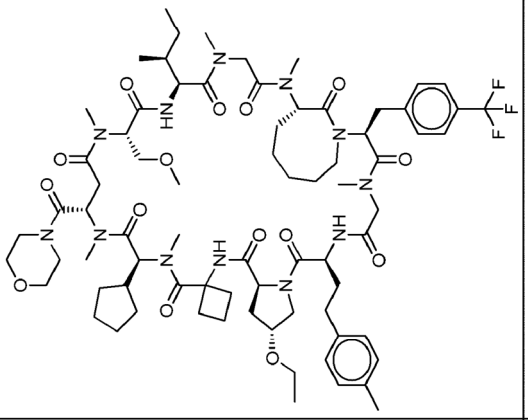
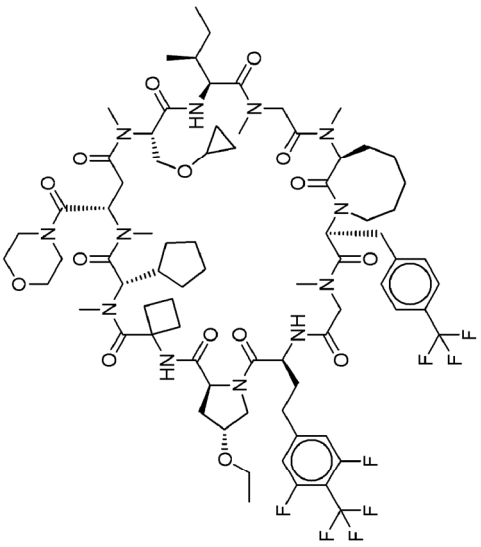
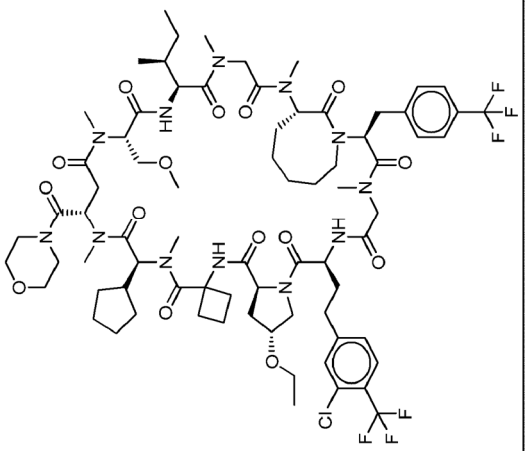
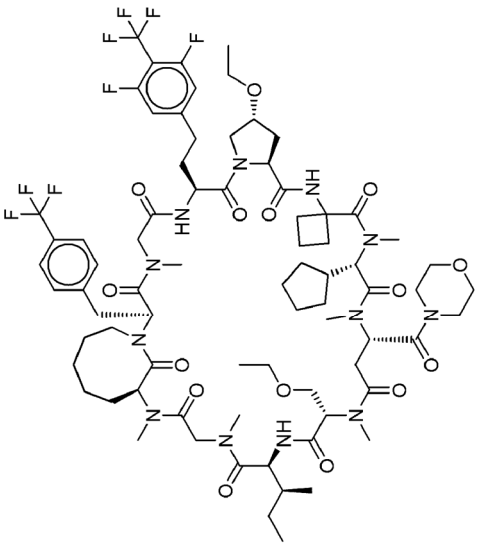
	
PP0 830	PP0 832
	
PP0 829	PP0 831

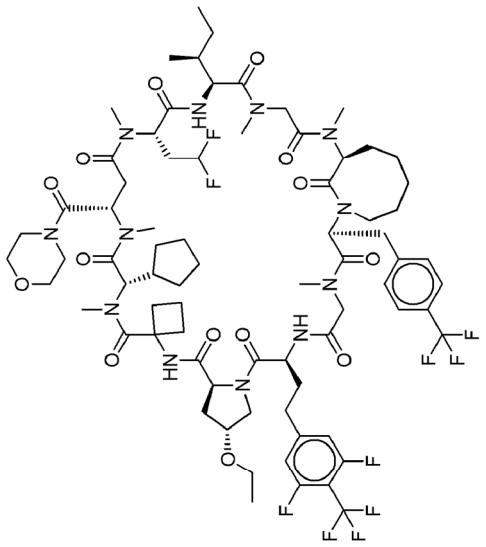
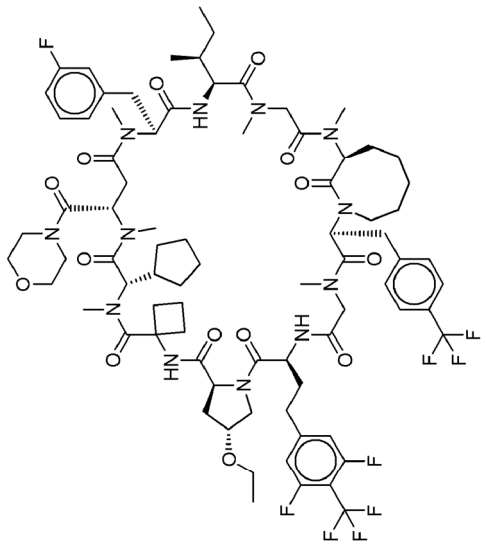
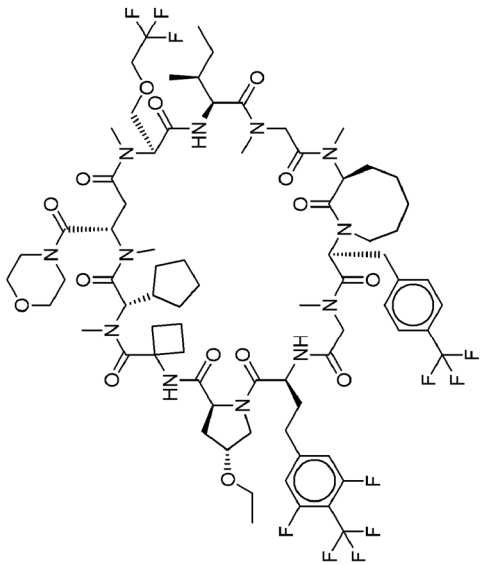
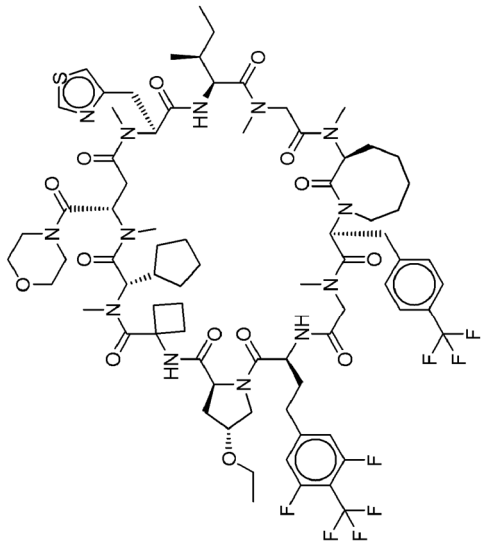
	
PP0 834	PP0 836
	
PP0 833	PP0 835

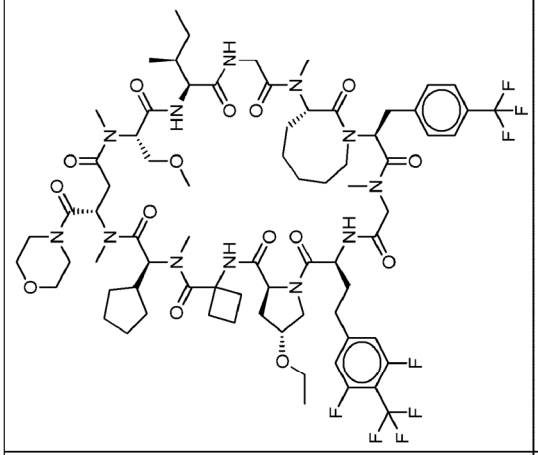
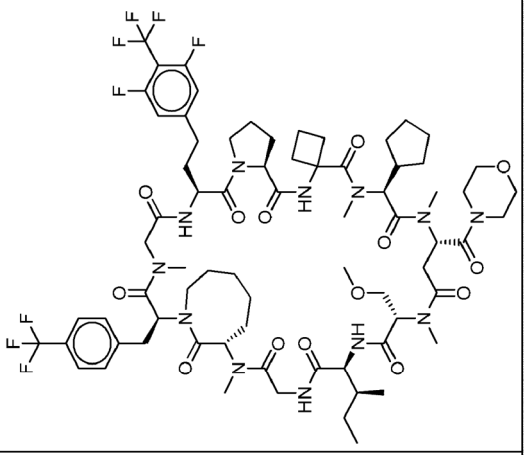
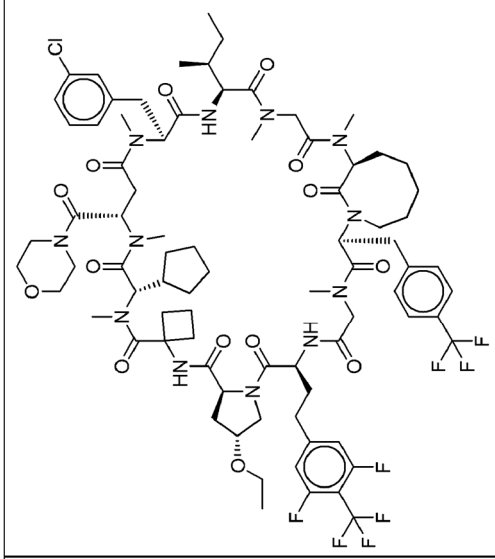
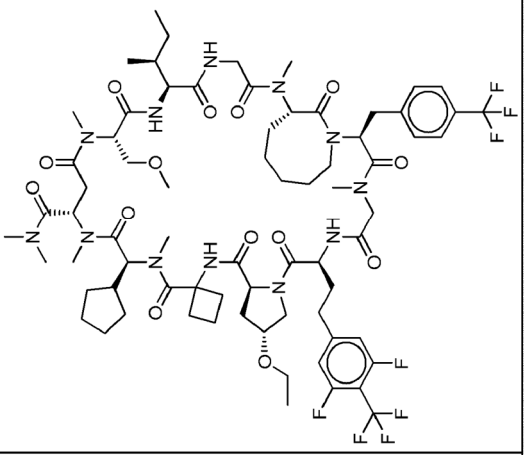
	
PP0 838	PP0 840
	
PP0 837	PP0 839

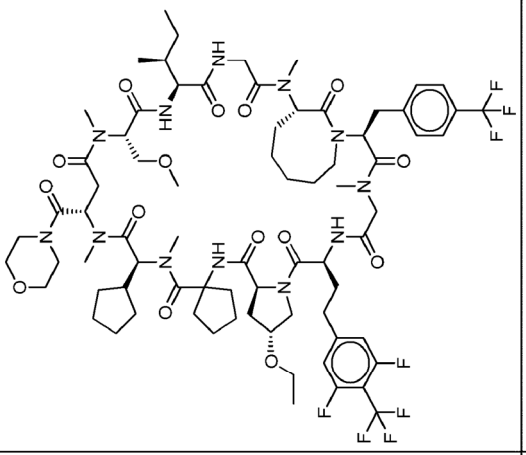
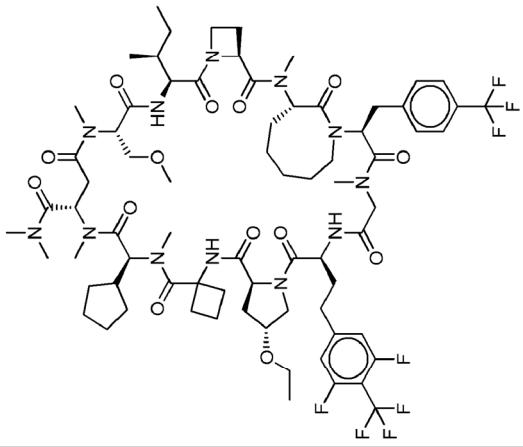
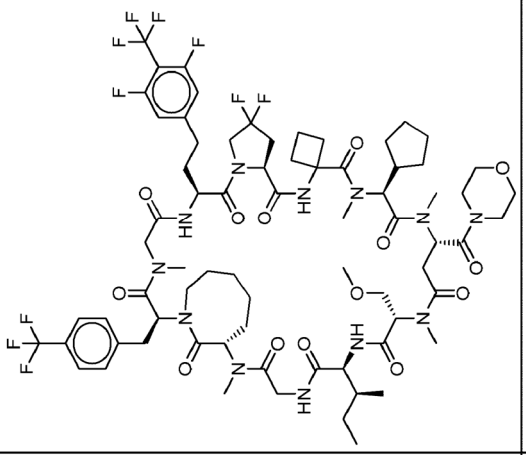
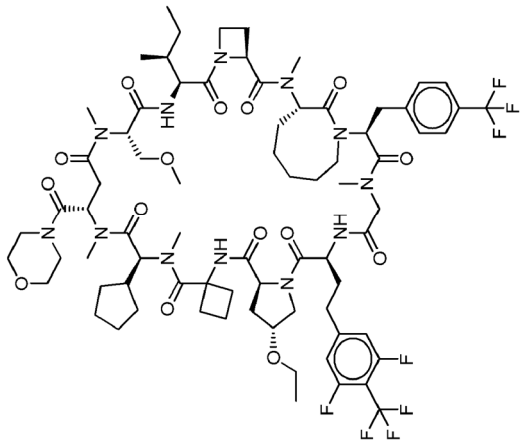
	
PP0 842	PP0 844
	
PP0 841	PP0 843

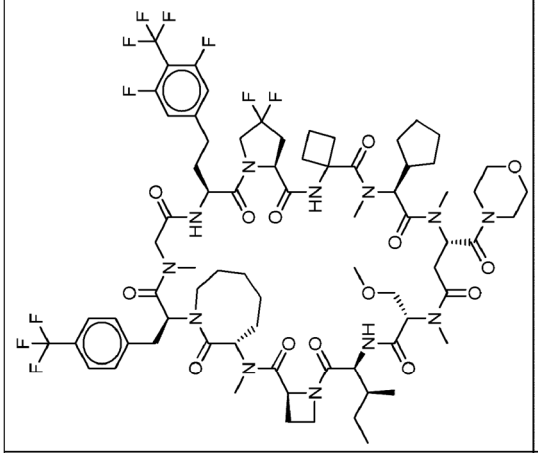
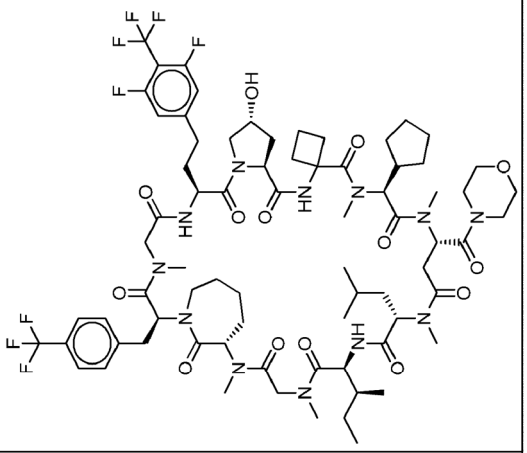
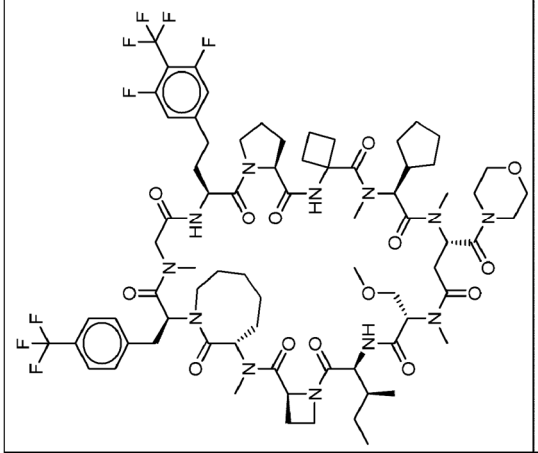
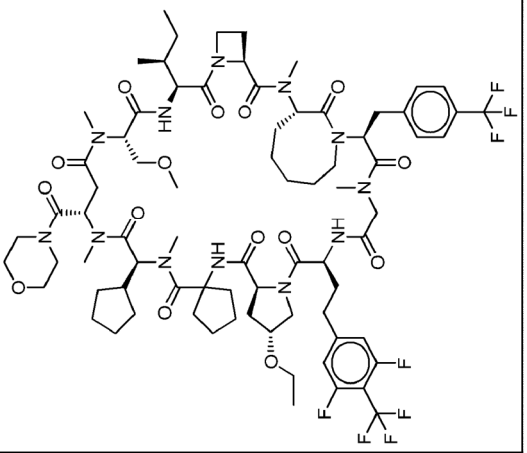
	
PP0 846	PP0 848
	
PP0 845	PP0 847

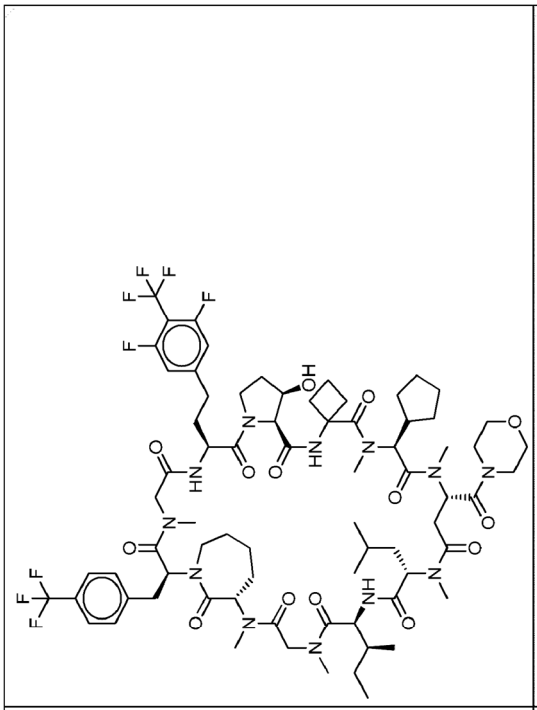
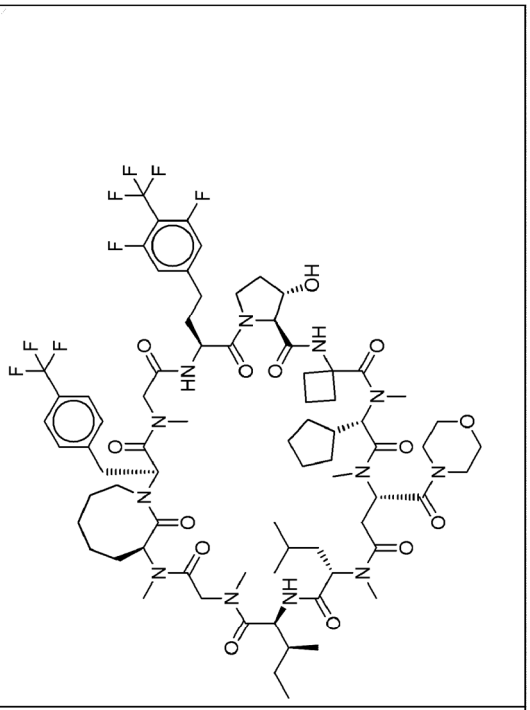
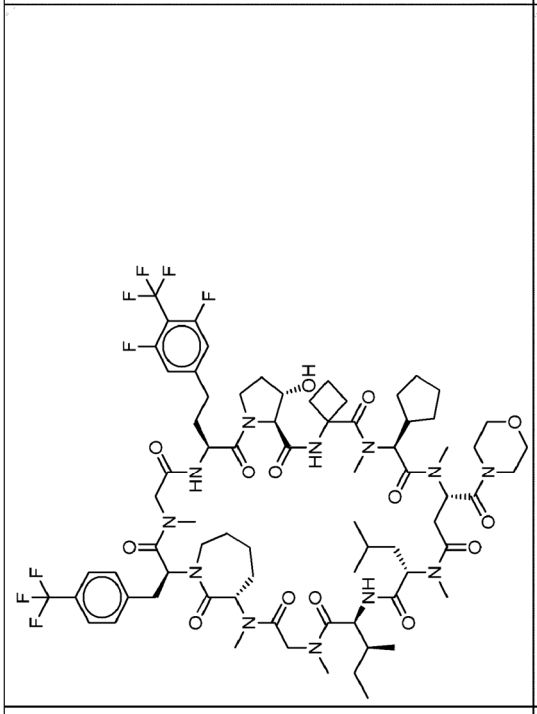
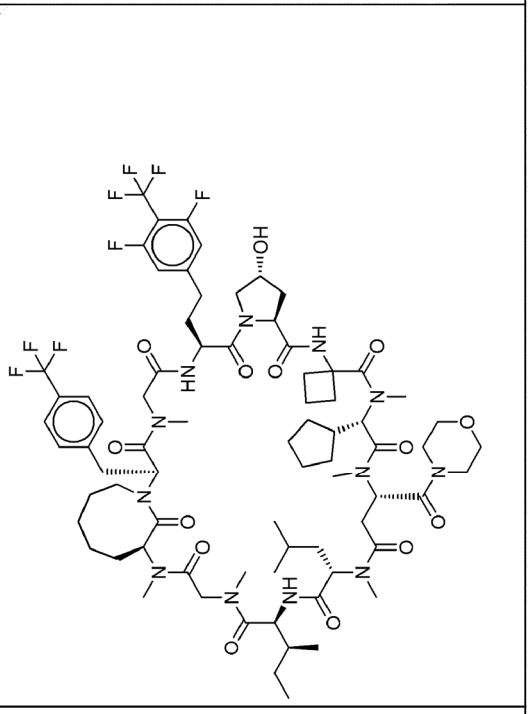
	
PP0 850	PP0 852
	
PP0 849	PP0 851

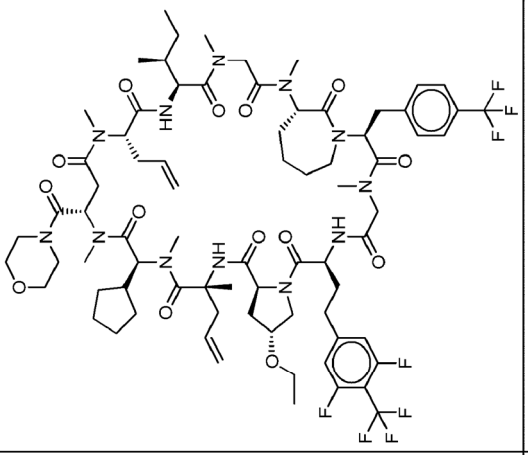
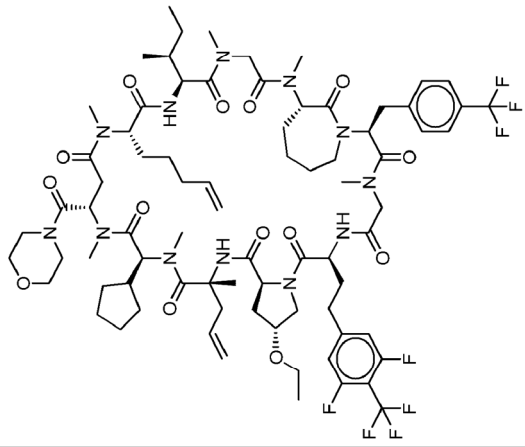
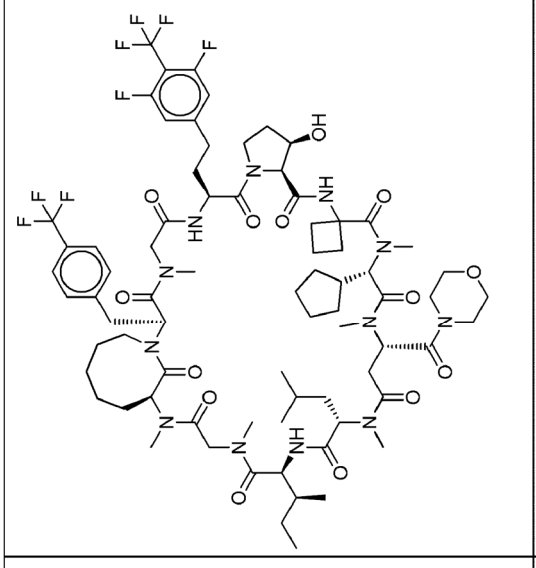
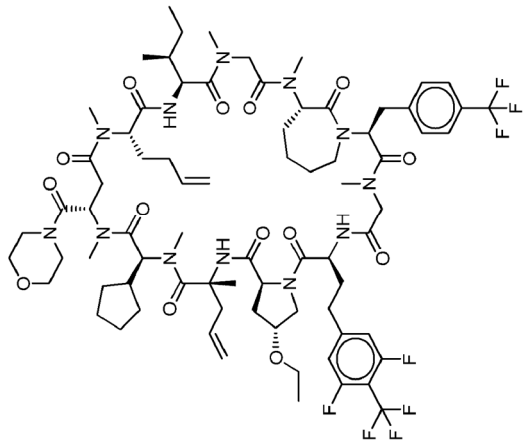
	
PP0 854	PP0 856
	
PP0 853	PP0 855

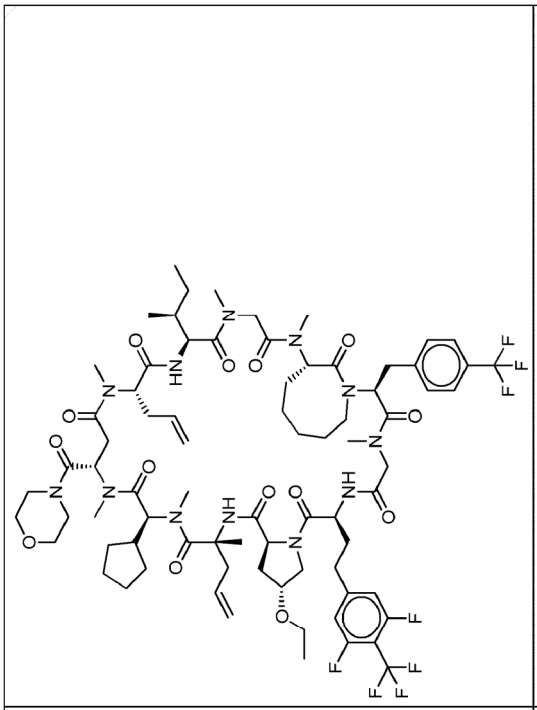
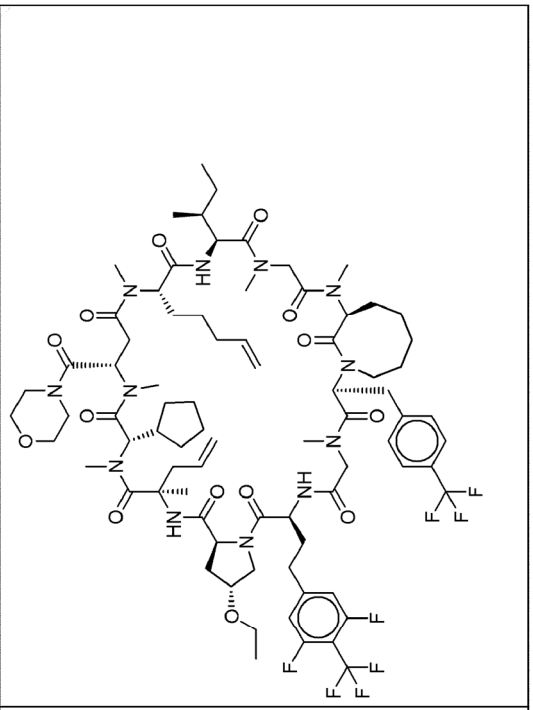
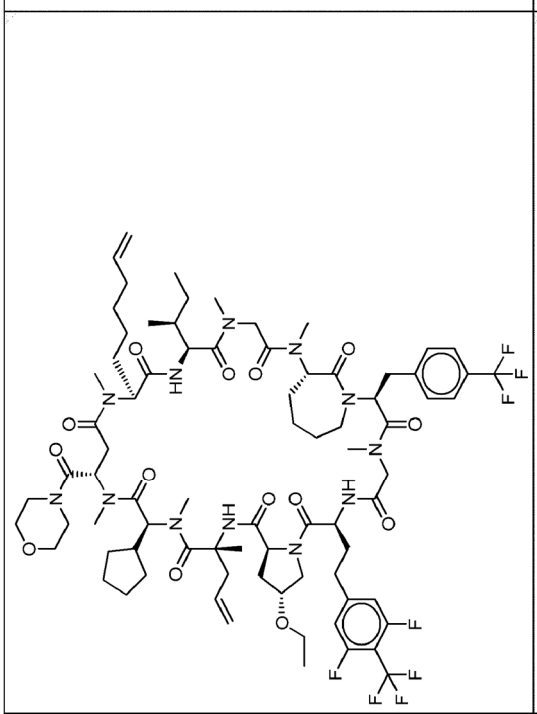
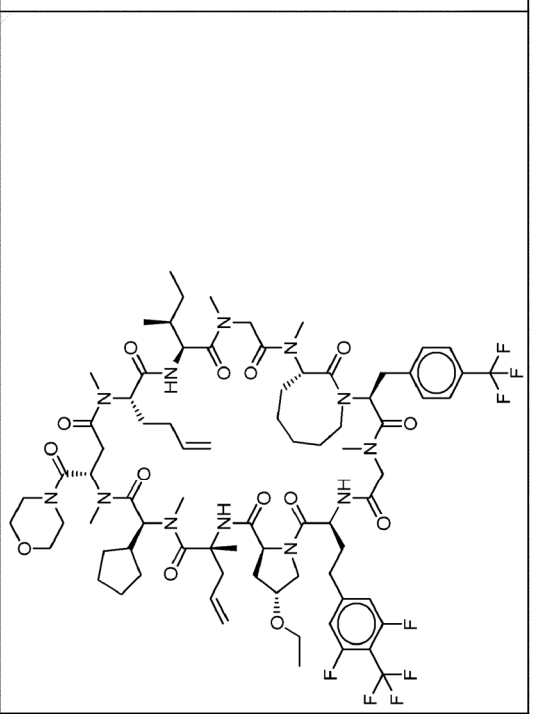
	
PP0 858	PP0 860
	
PP0 857	PP0 859

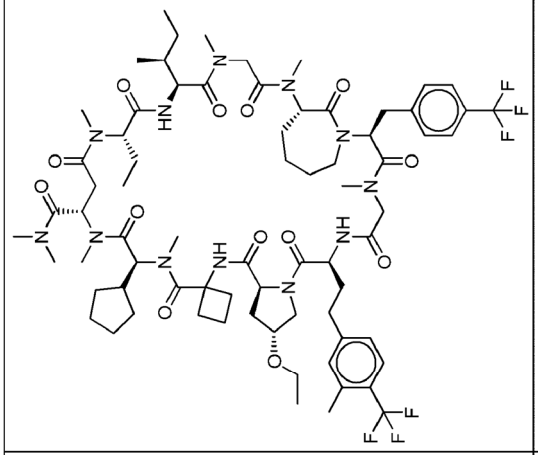
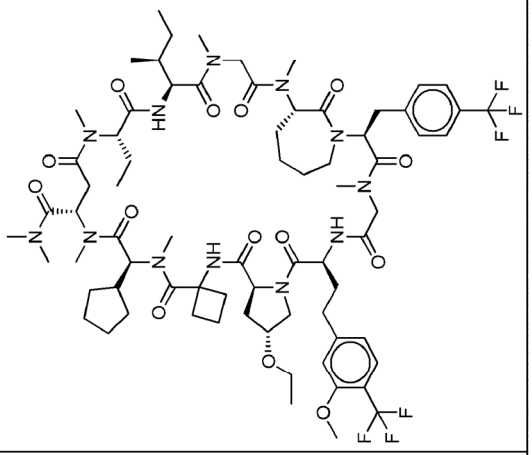
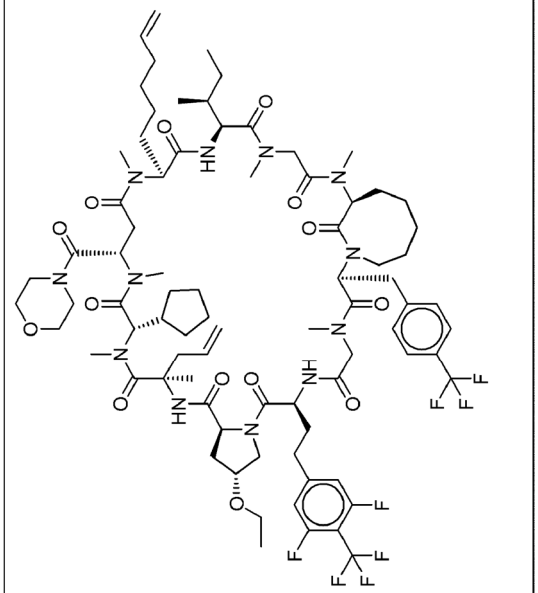
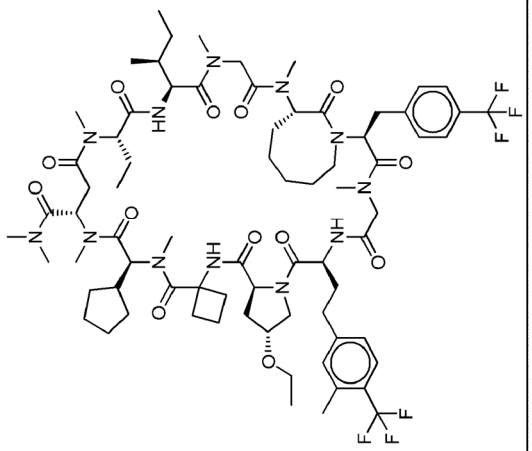
	
PP0 862	PP0 864
	
PP0 861	PP0 863

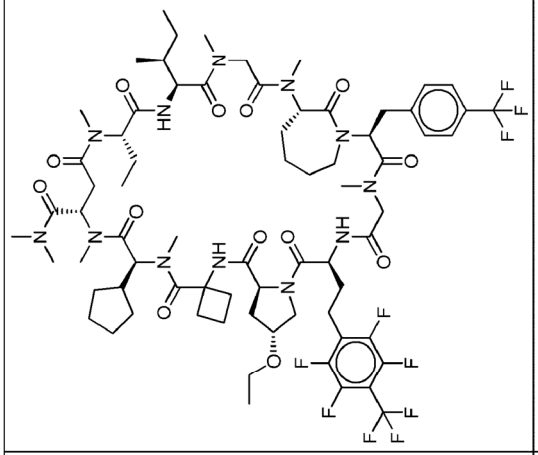
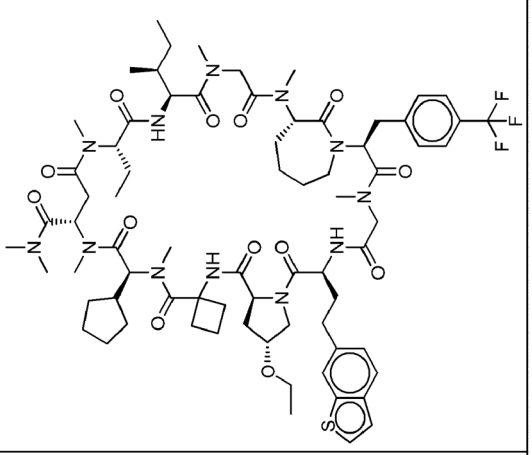
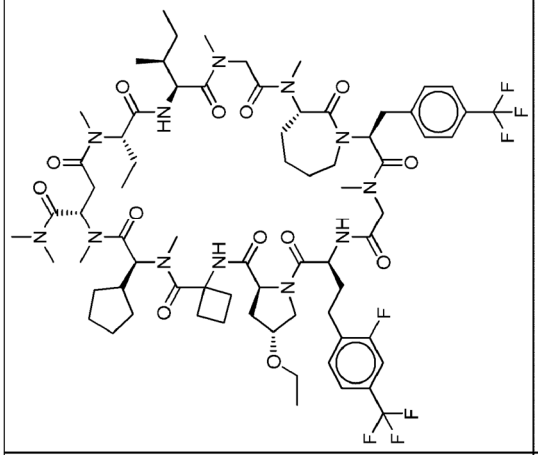
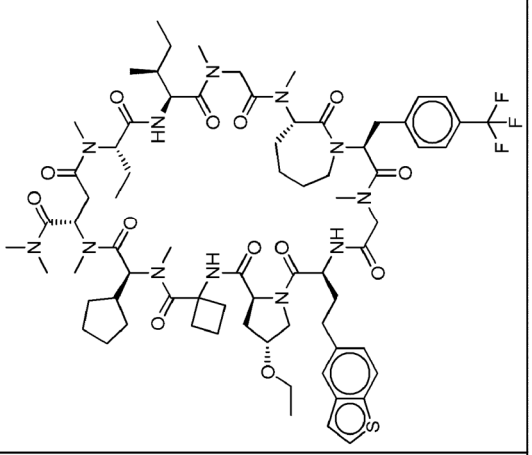
	
PP0 866	PP0 868
	
PP0 865	PP0 867

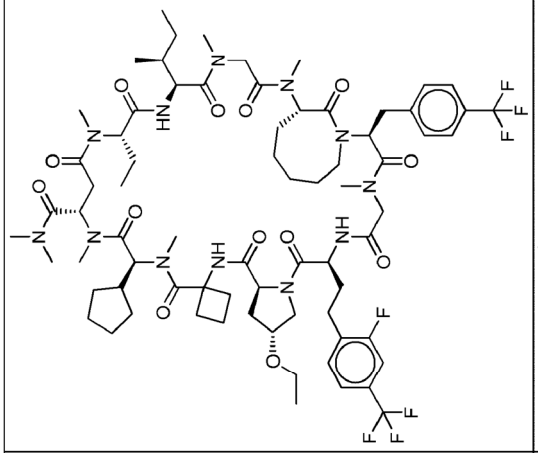
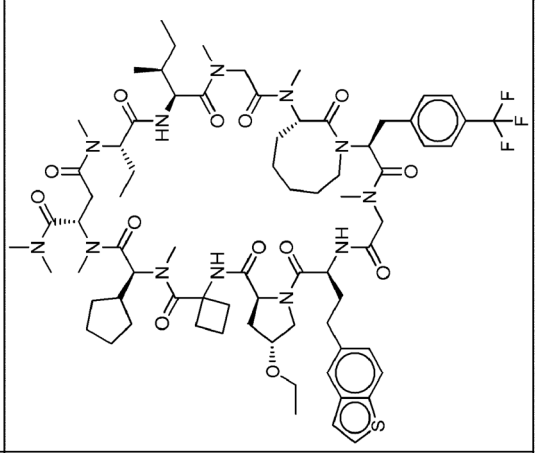
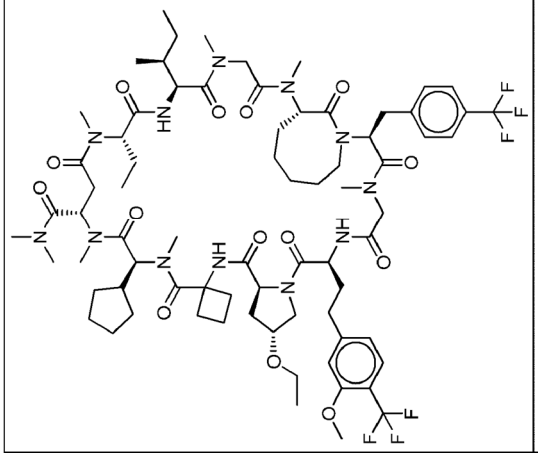
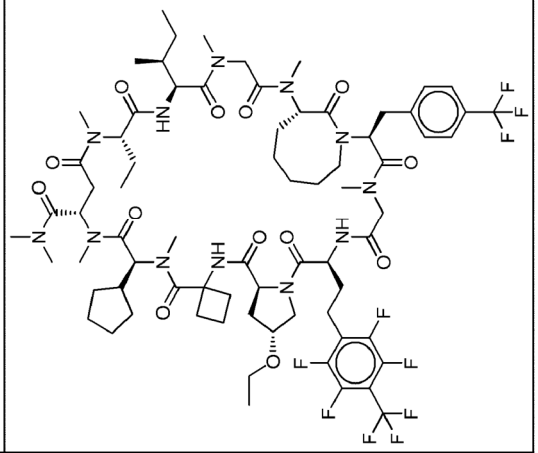
	
PP0 870	PP0 872
	
PP0 869	PP0 871

	
PP0 874	PP0 876
	
PP0 873	PP0 875

	
PP0 878	PP0 880
	
PP0 877	PP0 879

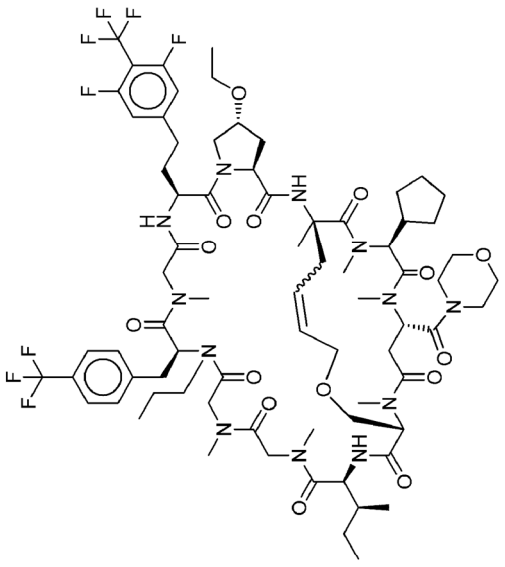
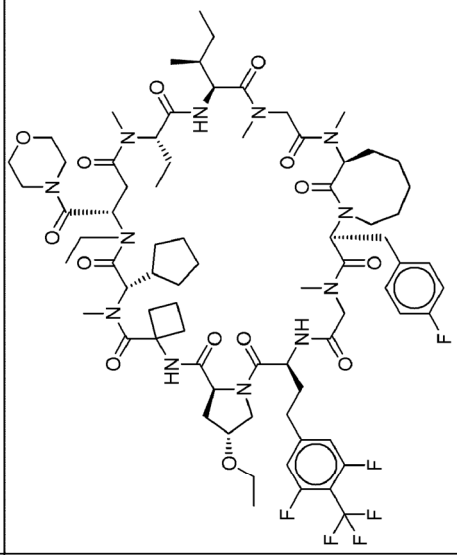
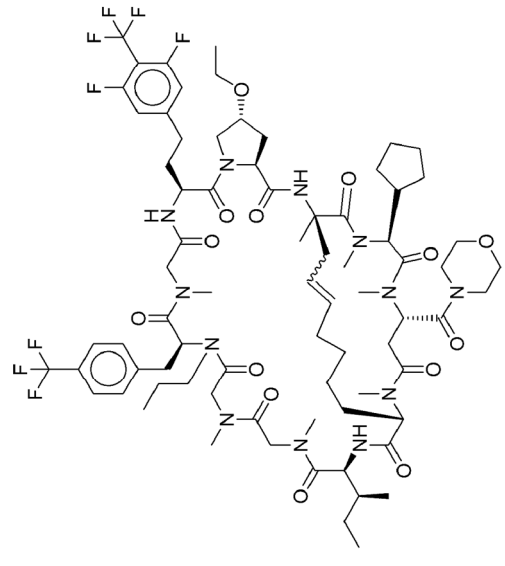
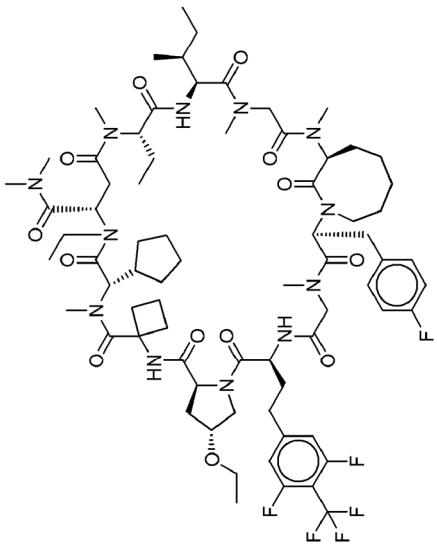
	
PP0 882	PP0 884
	
PP0 881	PP0 883

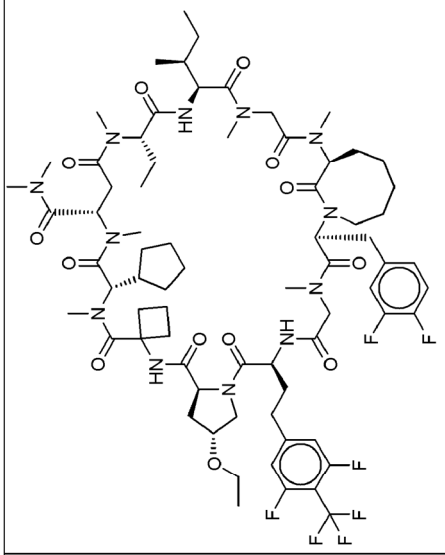
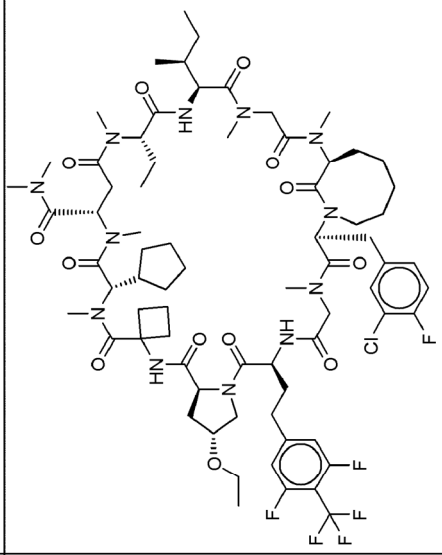
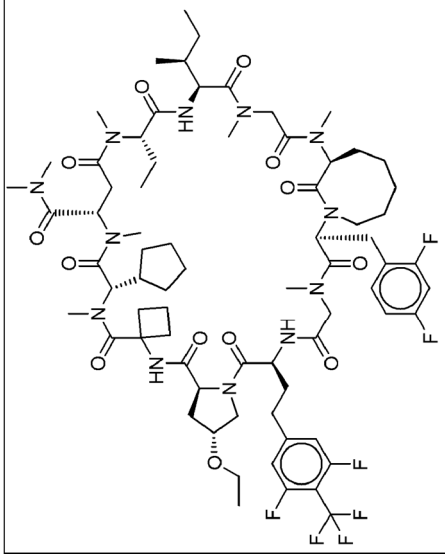
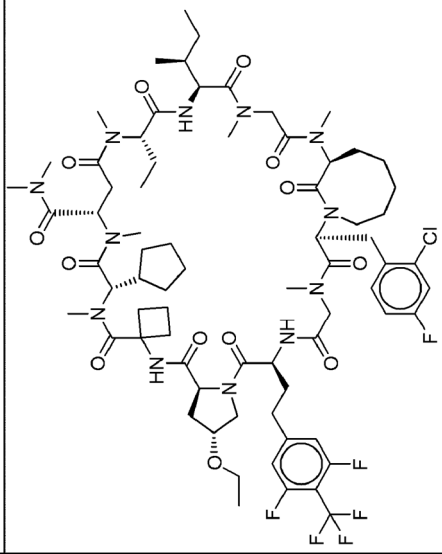
	
PP0 886	PP0 888
	
PP0 885	PP0 887

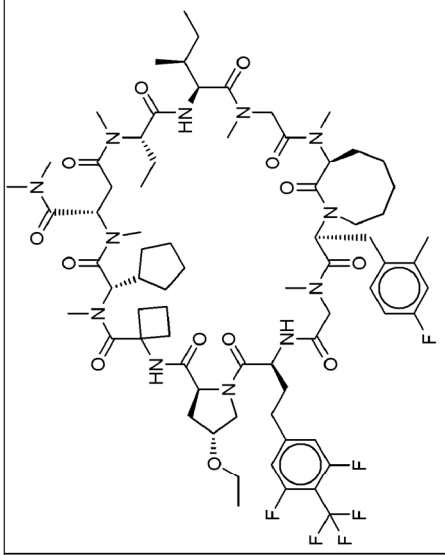
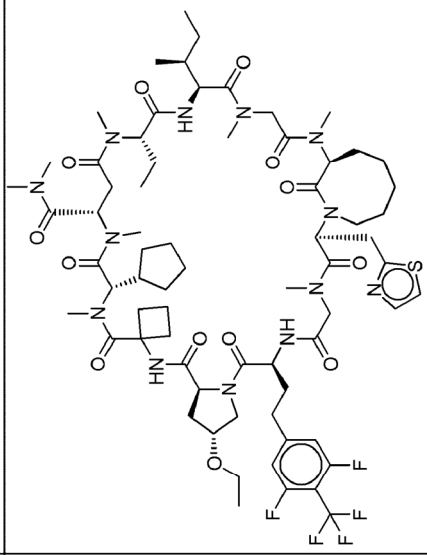
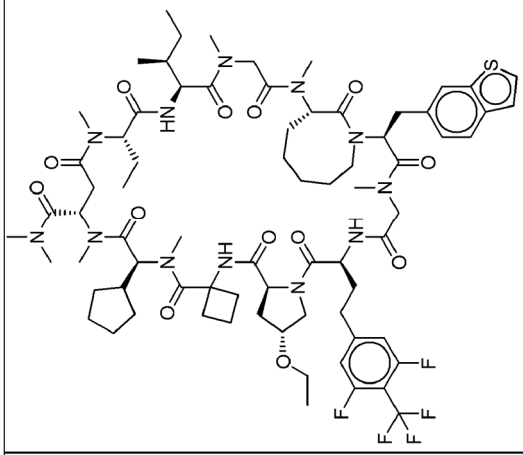
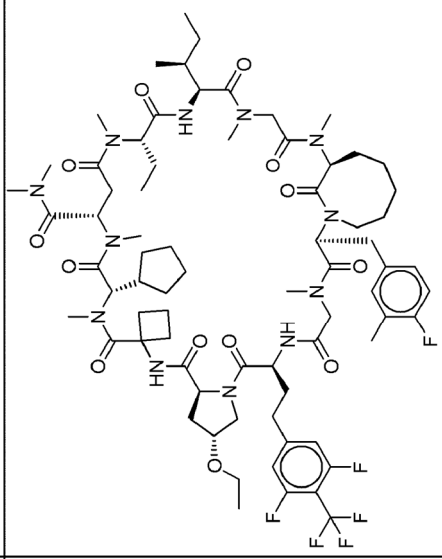
	
PP0 890	PP0 892
	
PP0 889	PP0 891

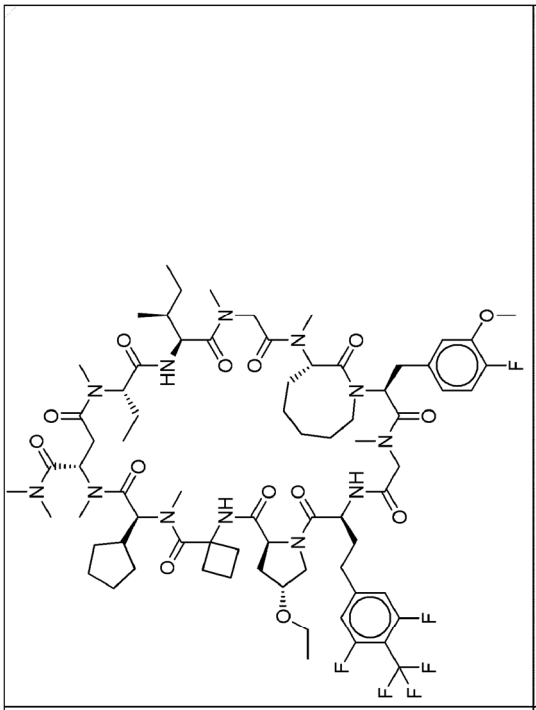
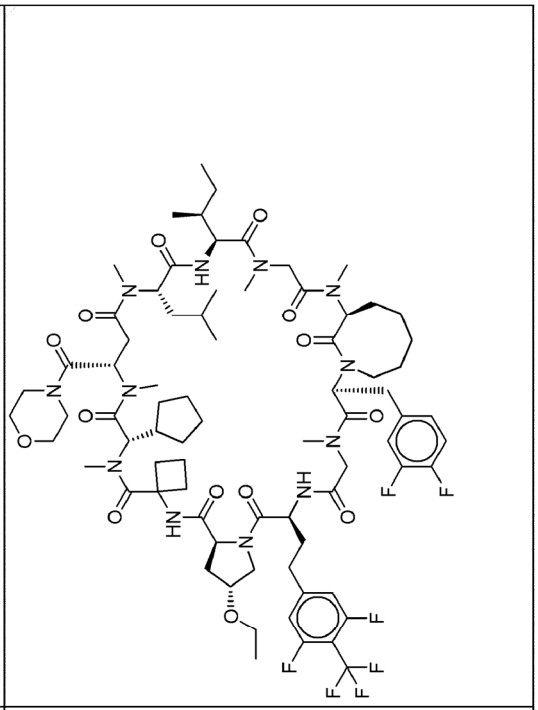
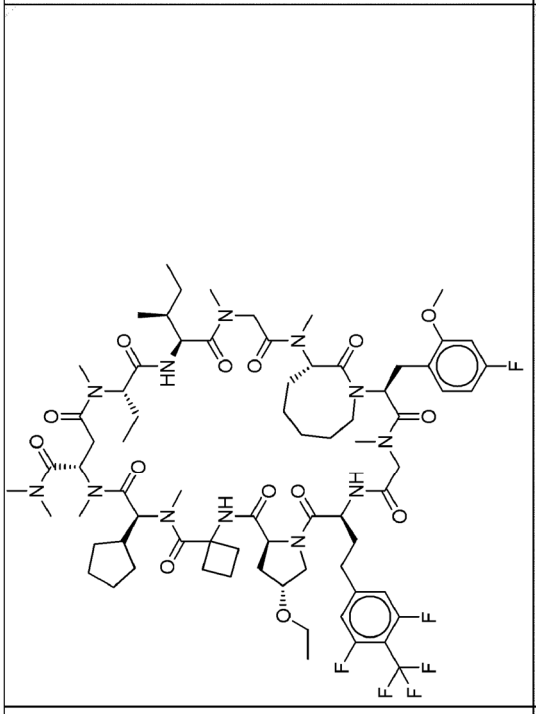
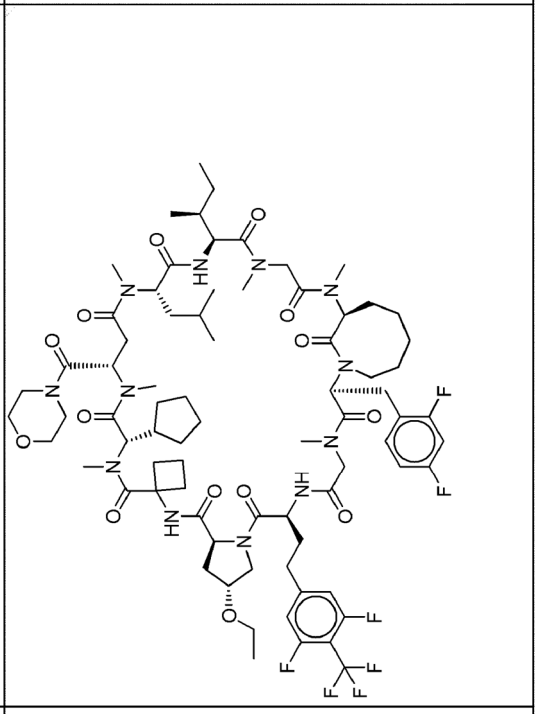
PP0 894	PP0 896
PP0 893	PP0 895

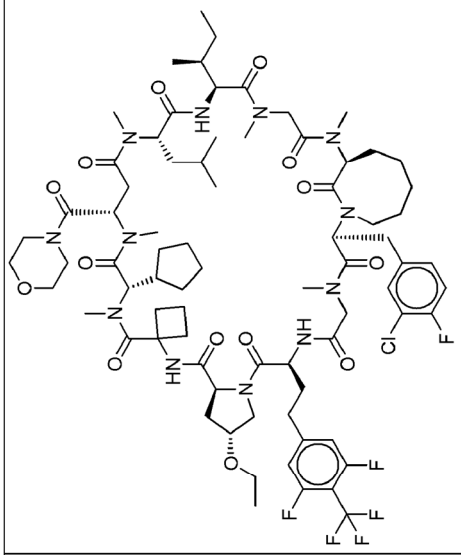
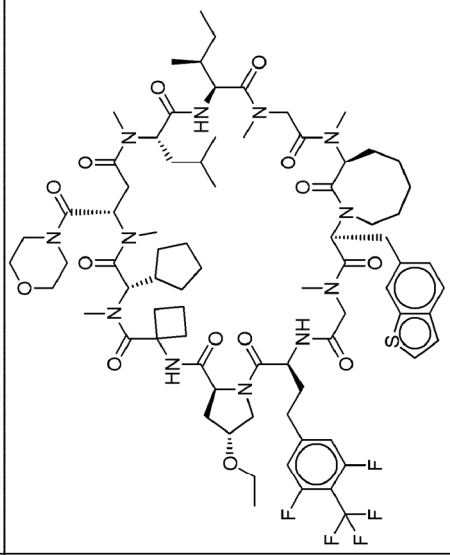
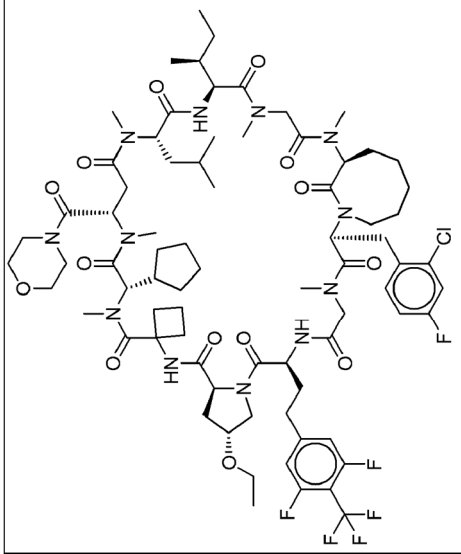
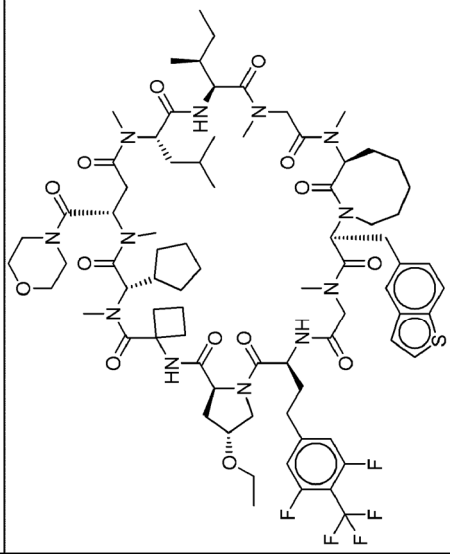
PP0 899	PP0 901
PP0 898	PP0 900

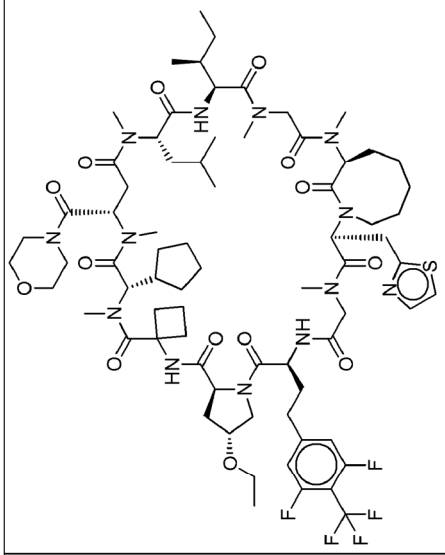
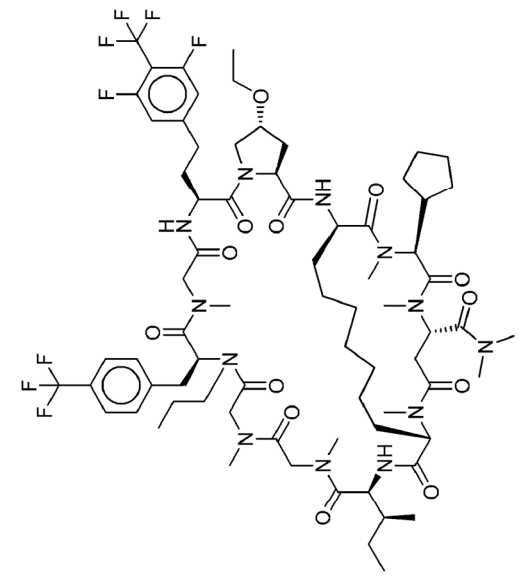
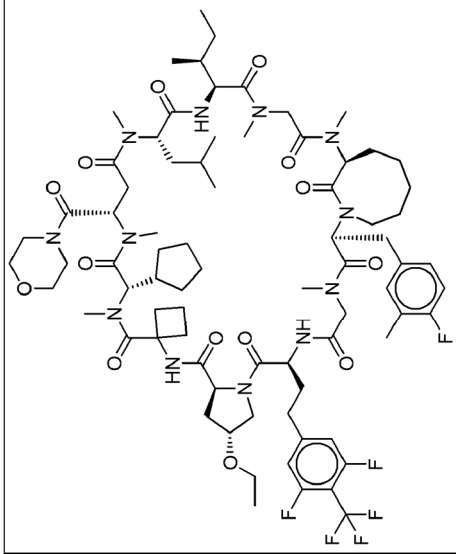
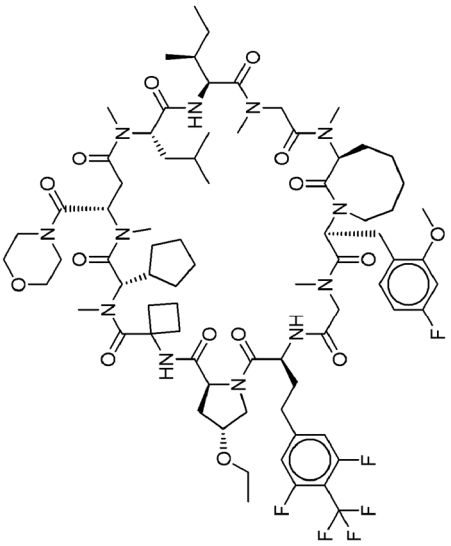
	
PP0 903	PP0 905
	
PP0 902	PP0 904

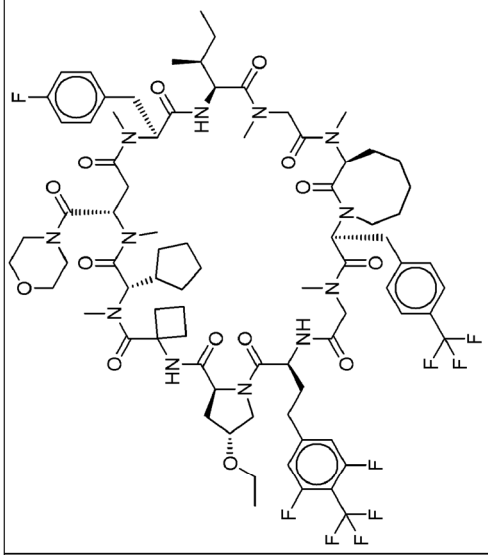
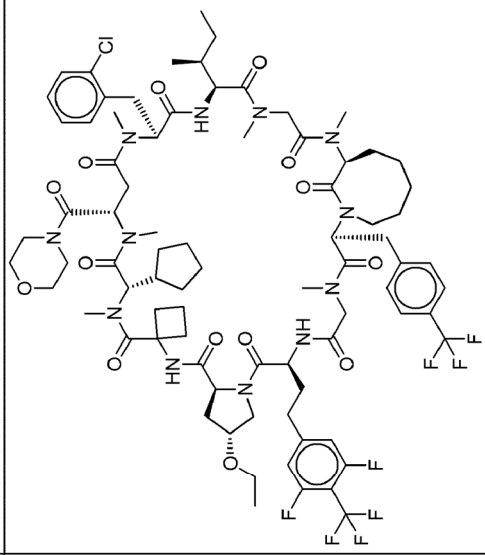
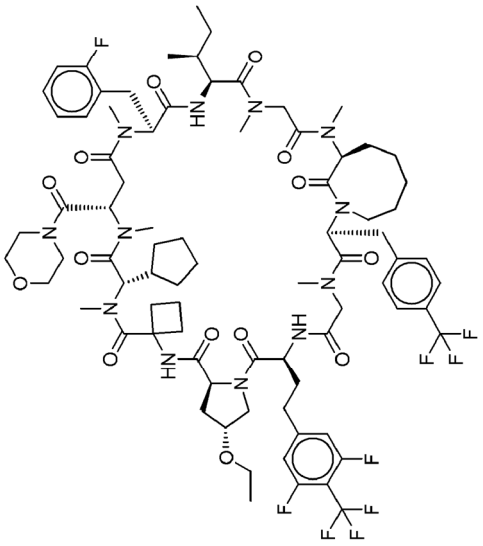
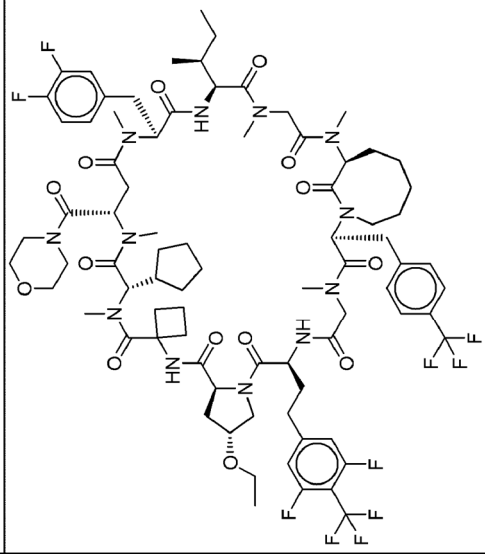
	
PP0 907	PP0 909
	
PP0 906	PP0 908

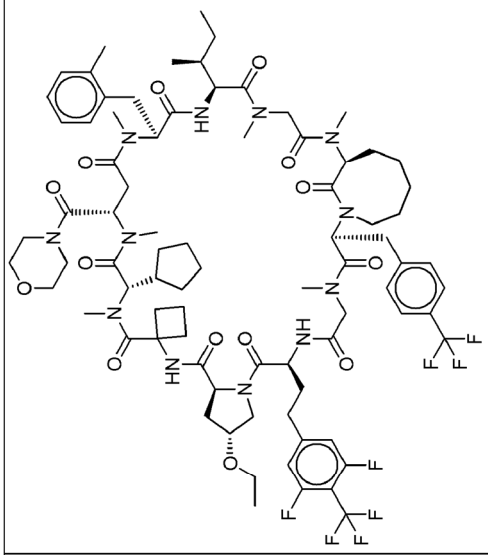
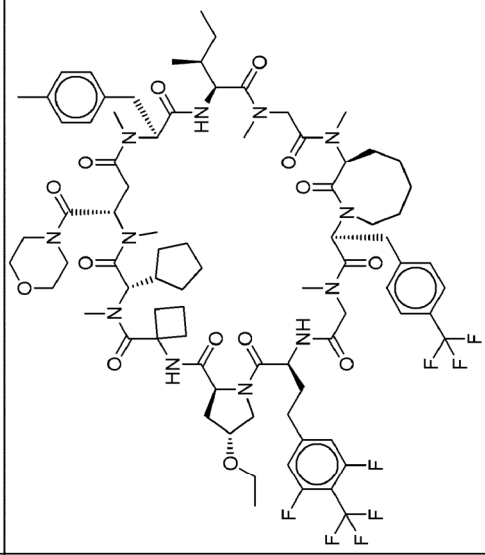
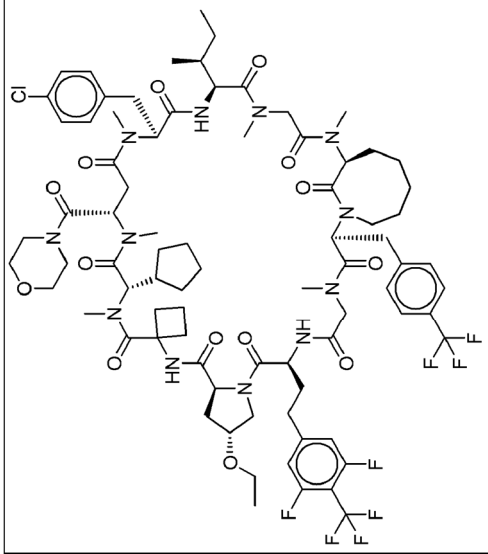
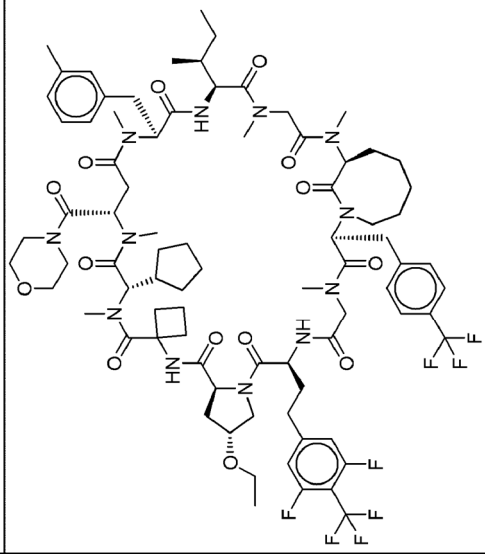
	
PP0 911	PP0 913
	
PP0 910	PP0 912

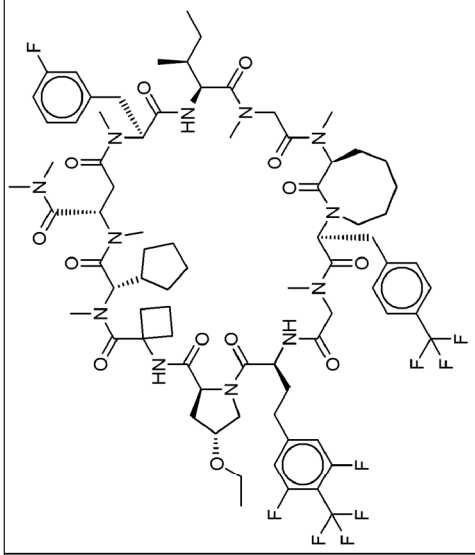
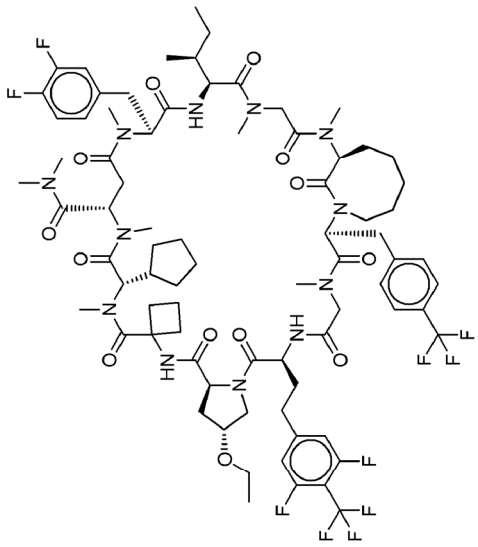
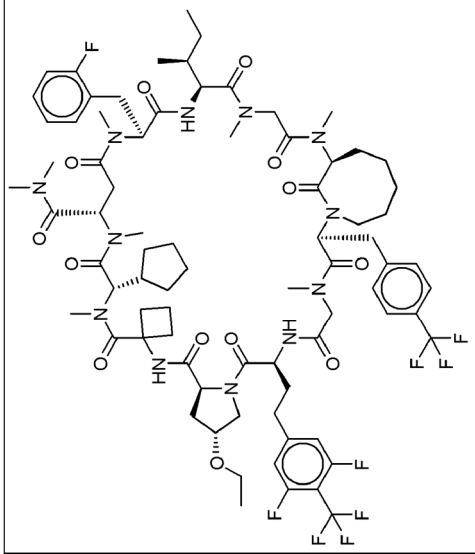
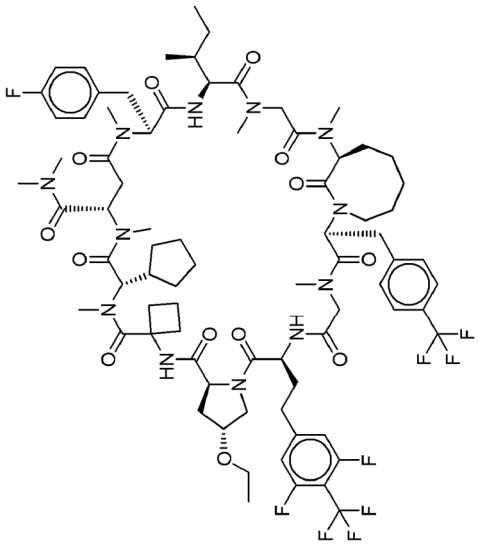
	
PP0 915	PP0 917
	
PP0 914	PP0 916

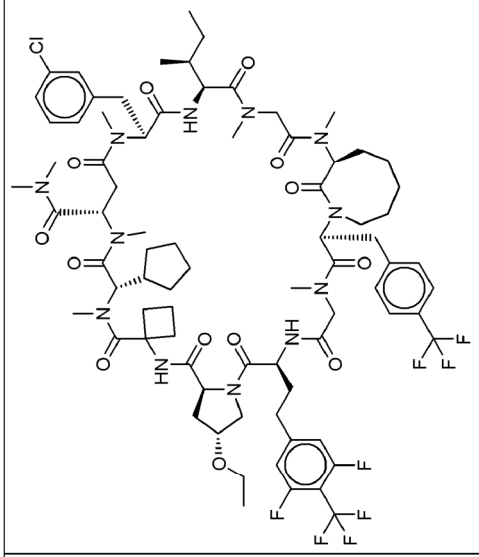
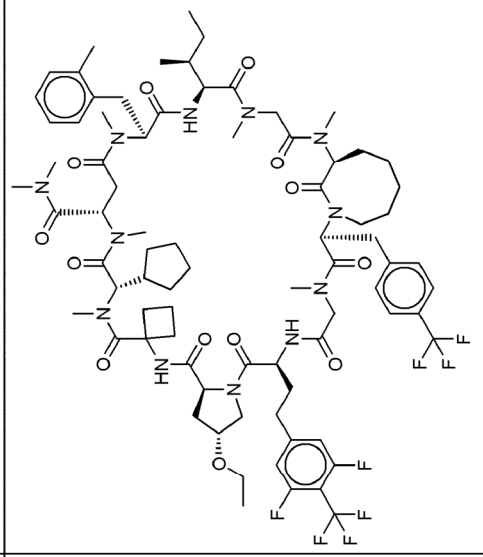
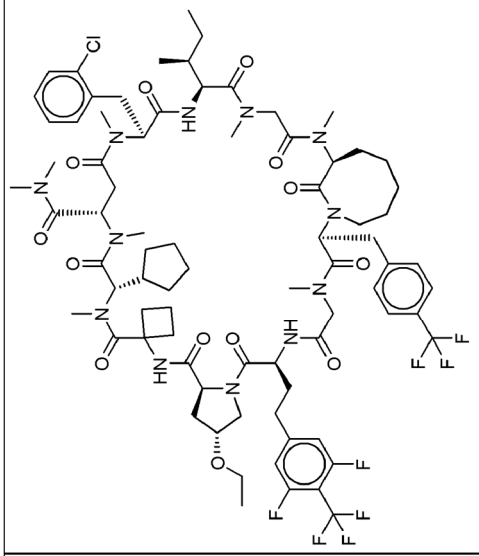
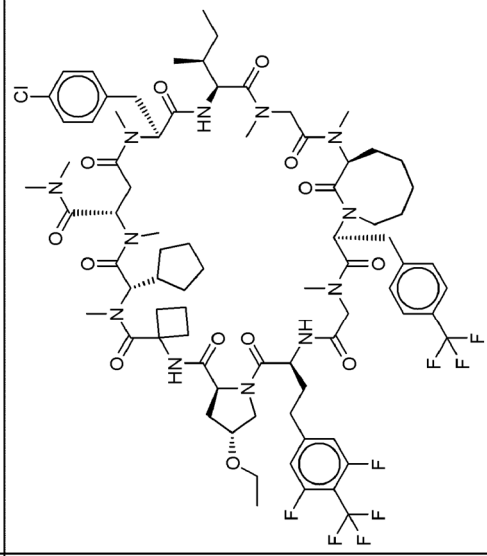
	
PP0 919	PP0 921
	
PP0 918	PP0 920

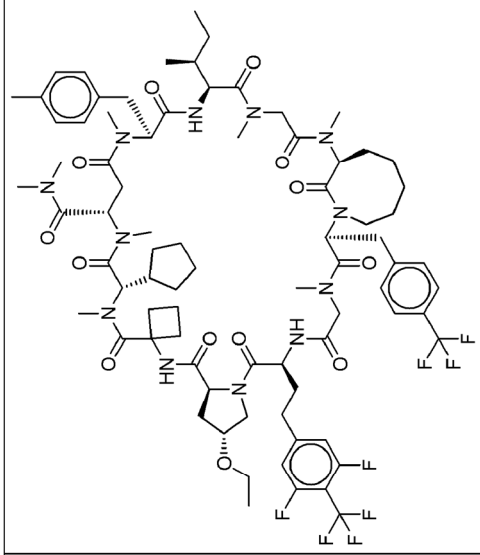
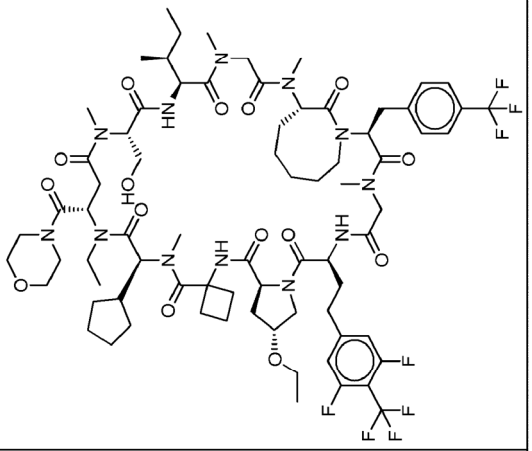
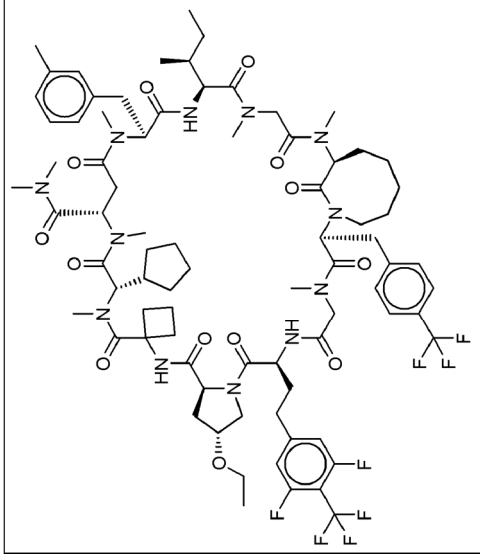
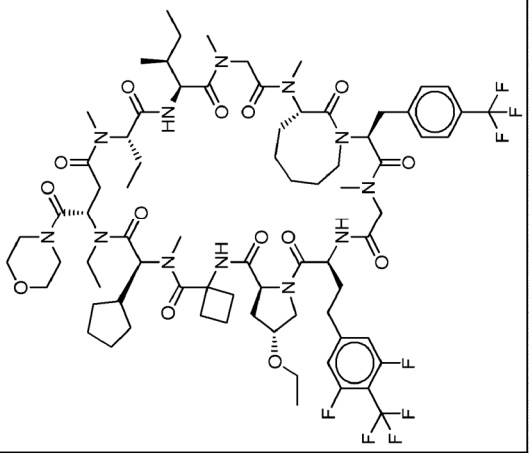
	
PP0 923	PP0 925
	
PP0 922	PP0 924

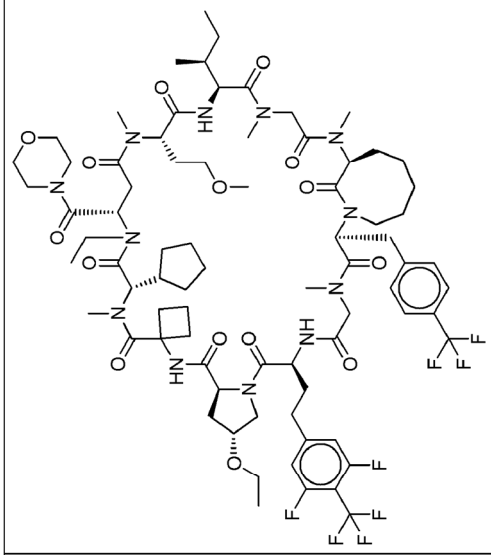
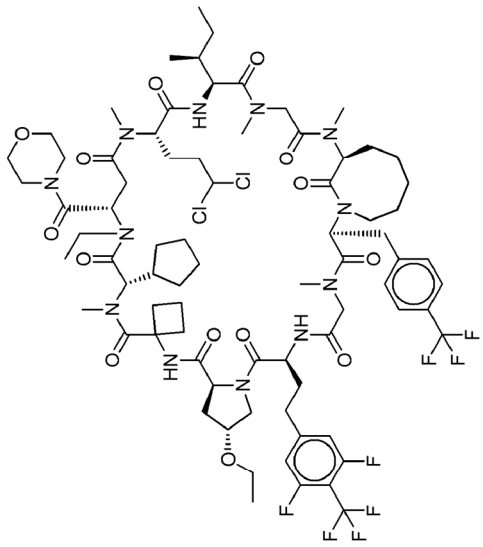
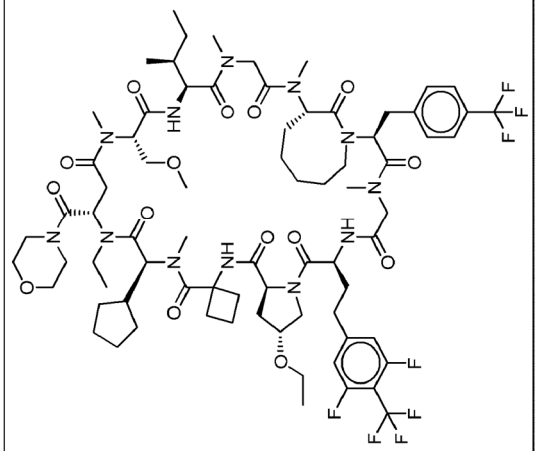
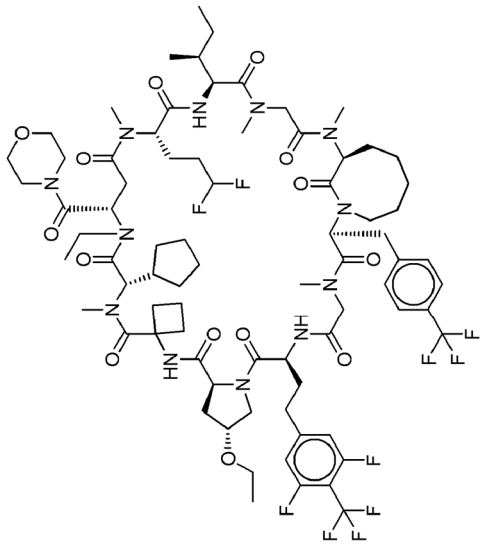
	
PP0 927	PP0 929
	
PP0 926	PP0 928

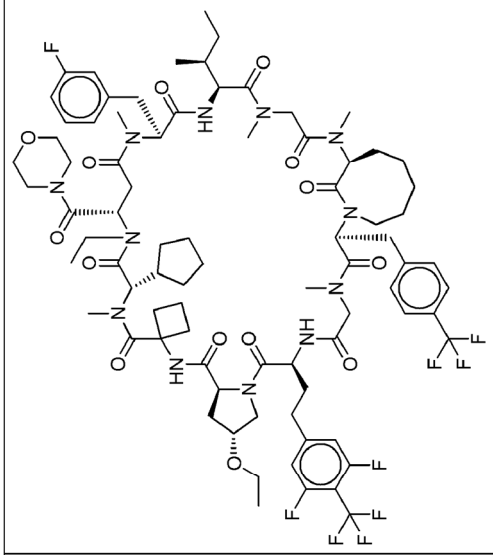
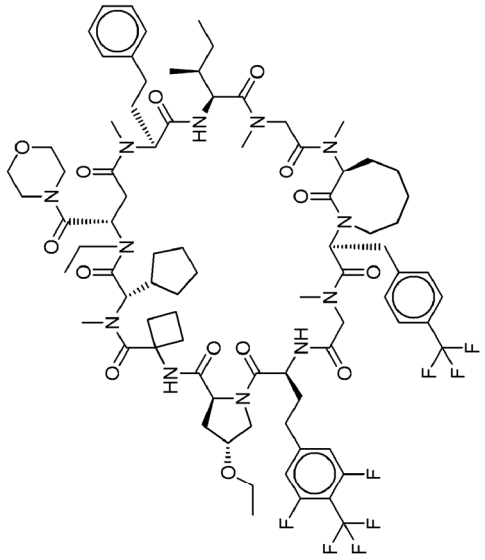
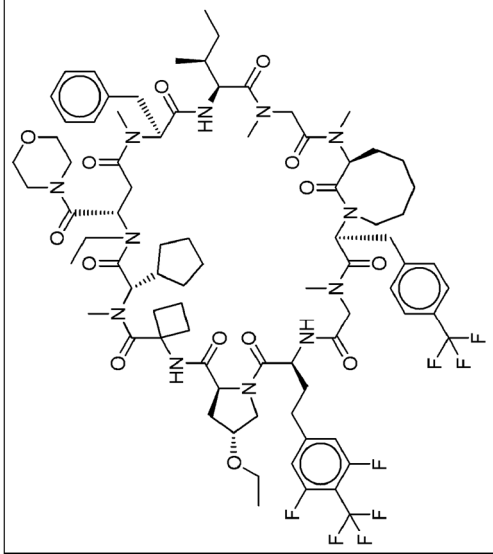
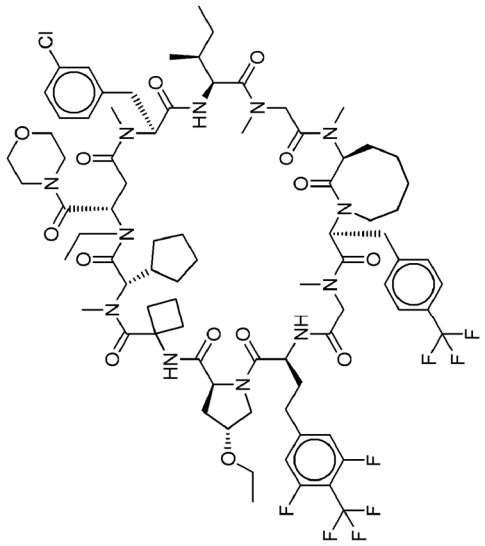
	
PP0 931	PP0 933
	
PP0 930	PP0 932

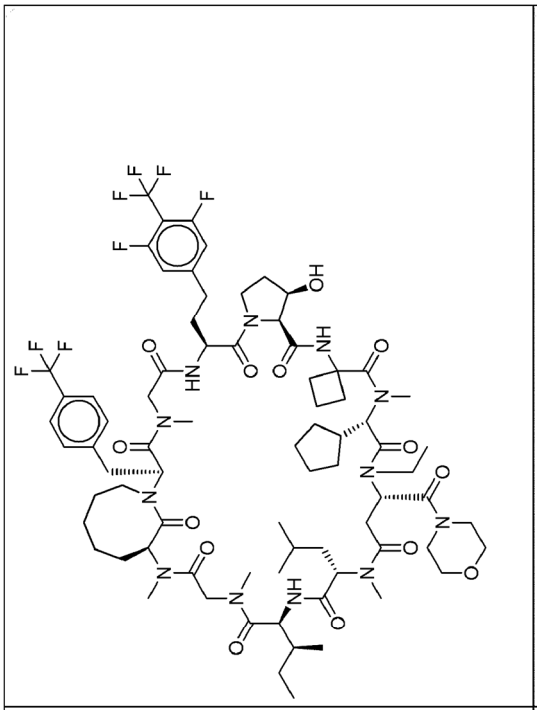
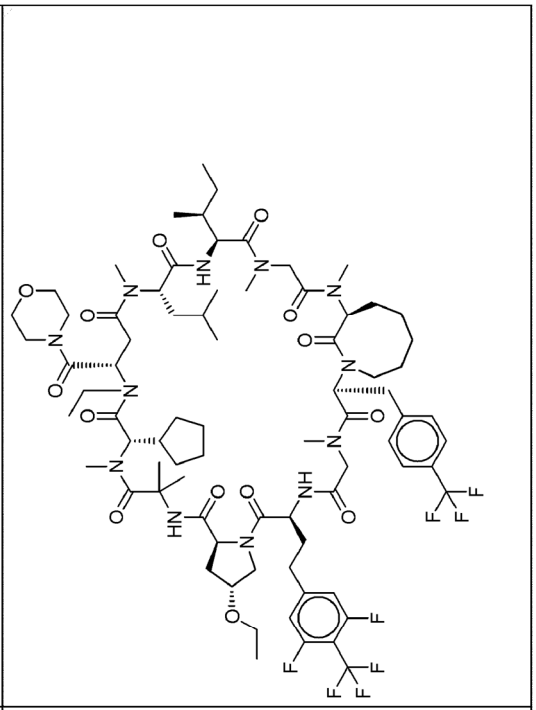
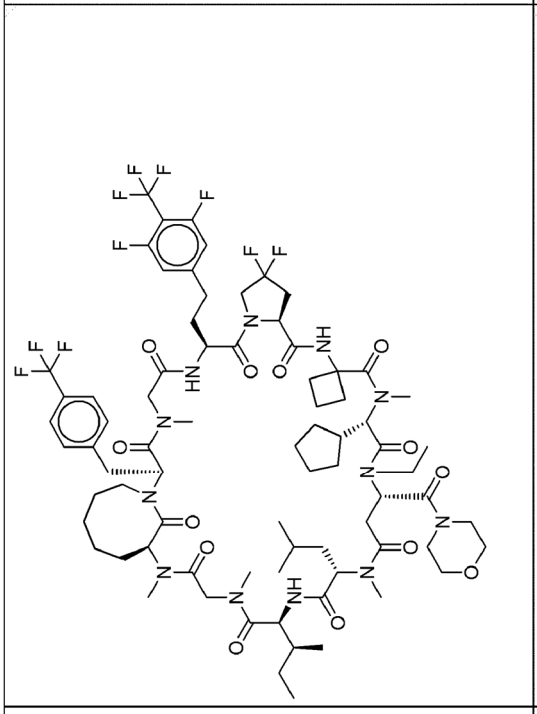
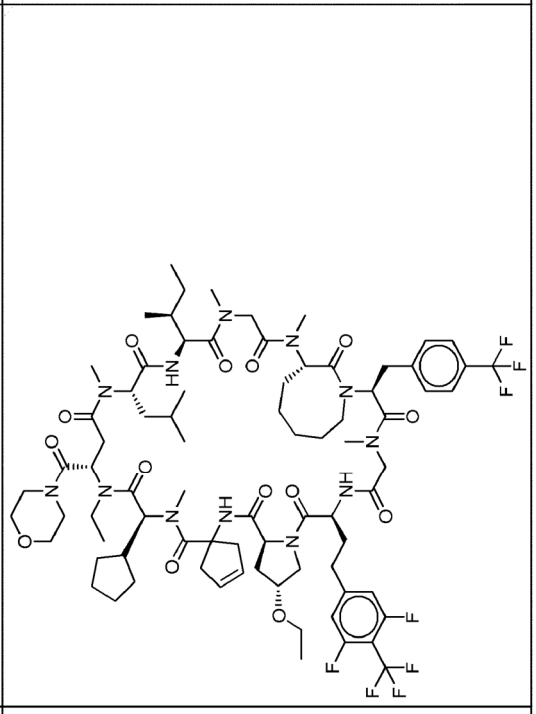
	
PP0 935	PP0 937
	
PP0 934	PP0 936

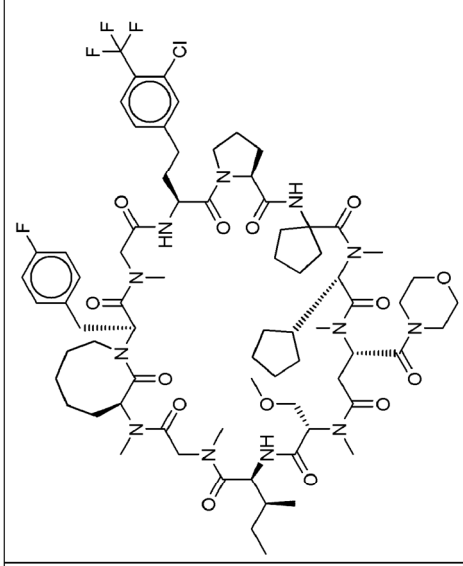
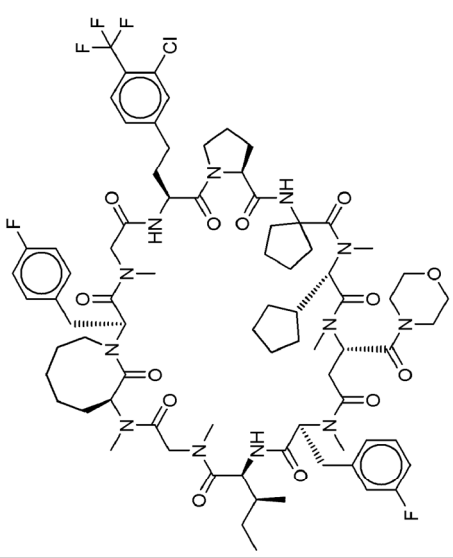
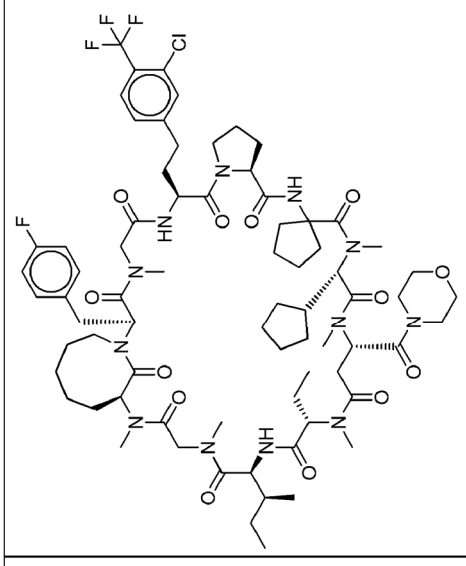
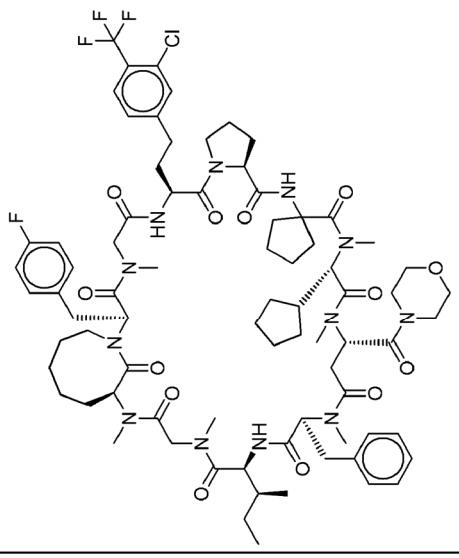
	
PP0 939	PP0 941
	
PP0 938	PP0 940

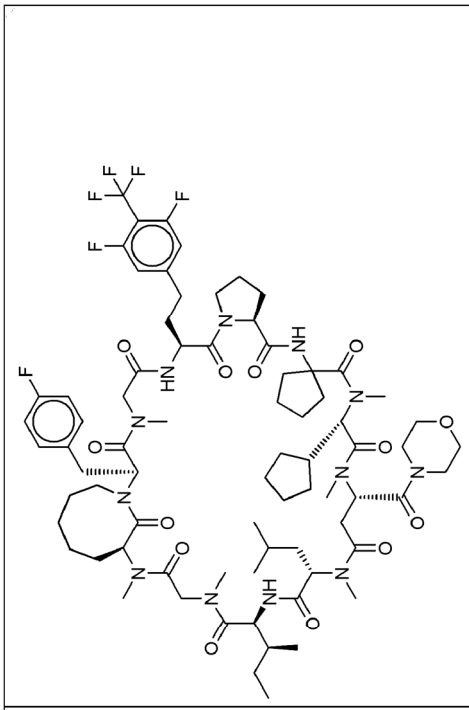
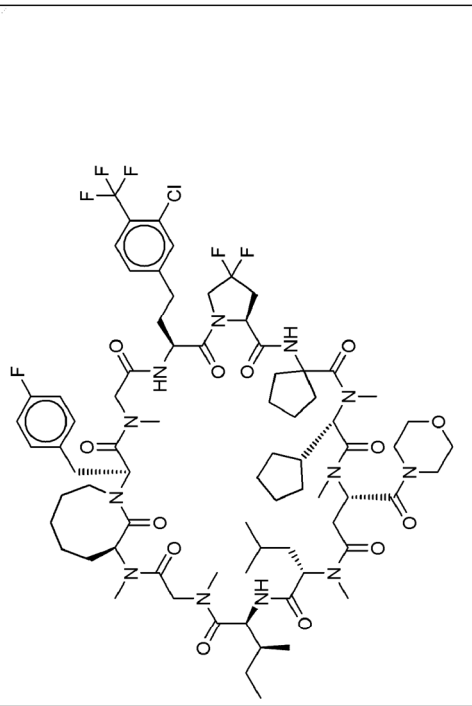
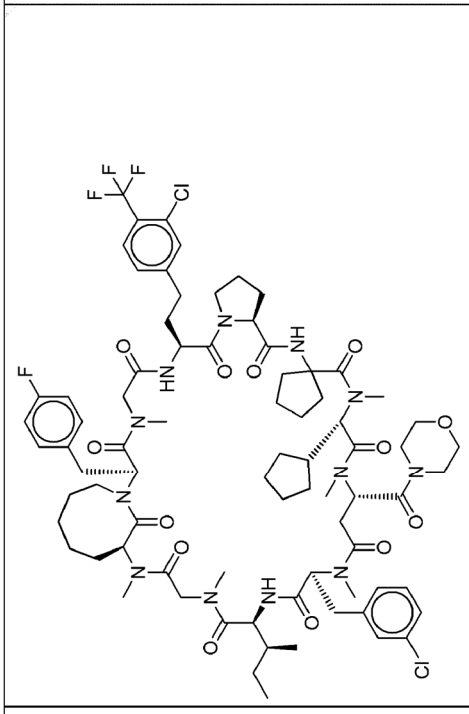
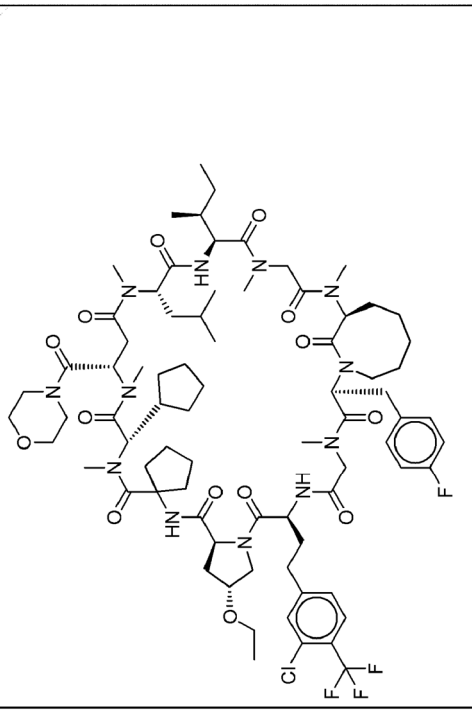
	
PP0 943	PP0 945
	
PP0 942	PP0 944

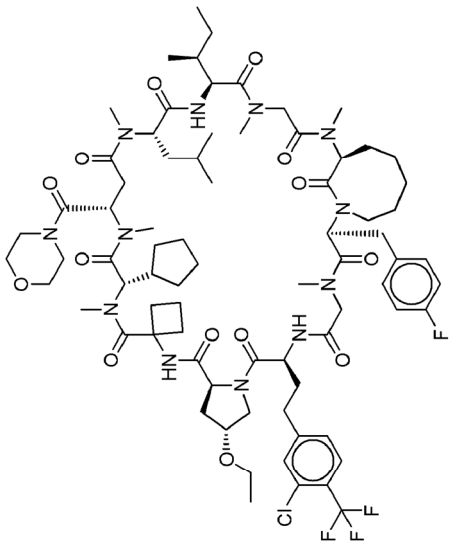
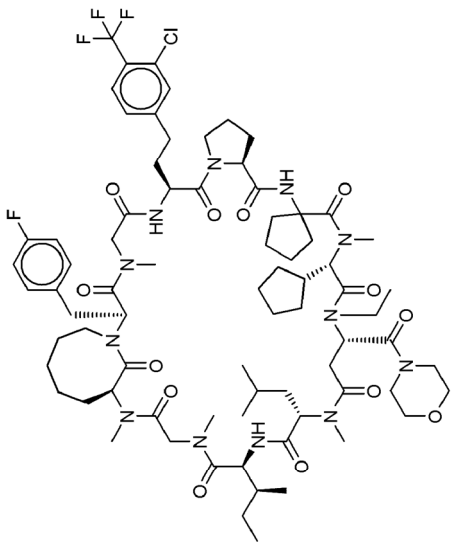
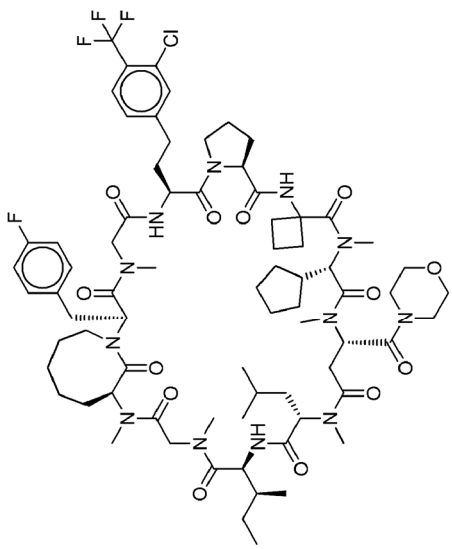
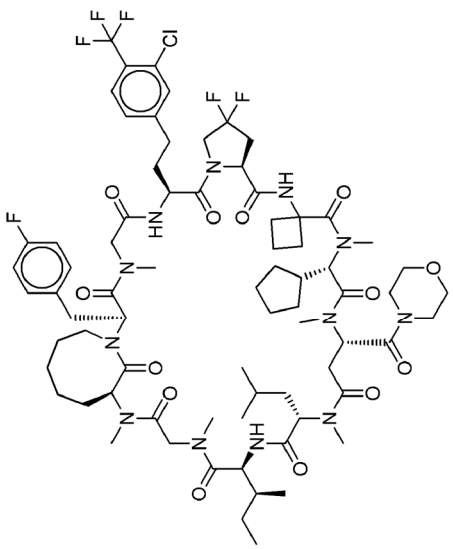
	
PP0 947	PP0 949
	
PP0 946	PP0 948

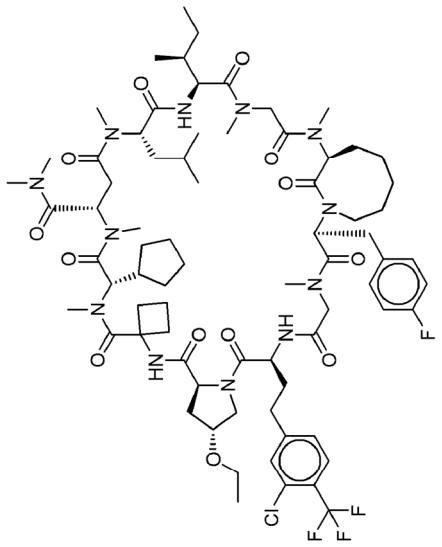
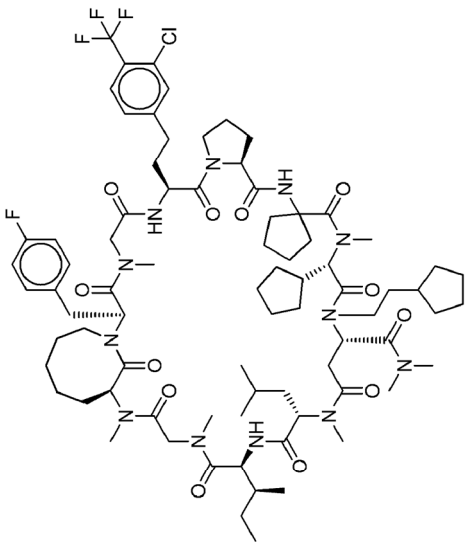
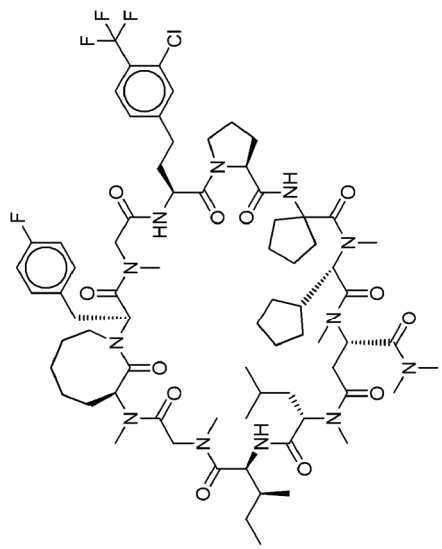
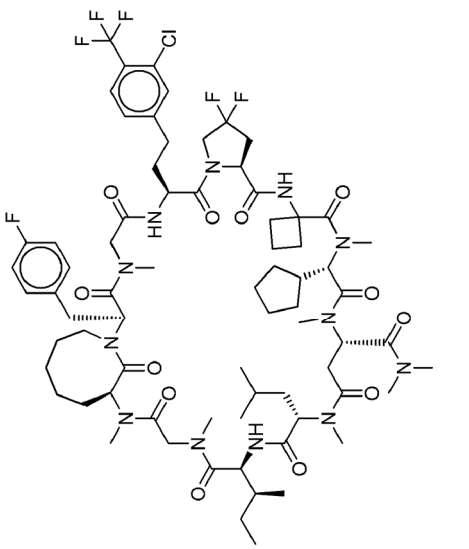
	
PP0 951	PP0 953
	
PP0 950	PP0 952

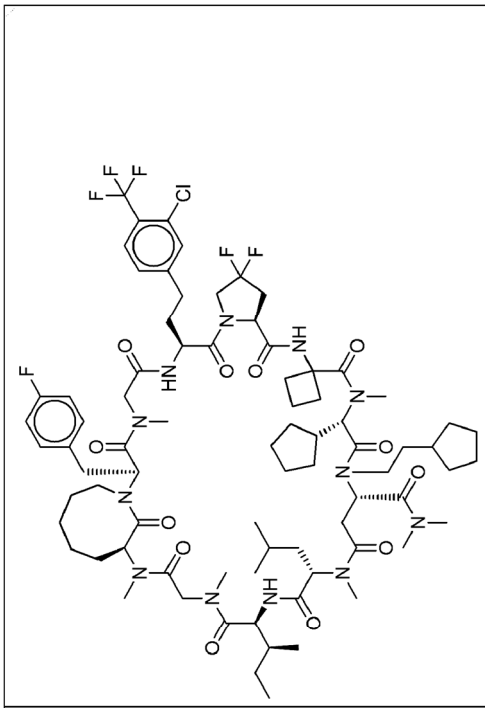
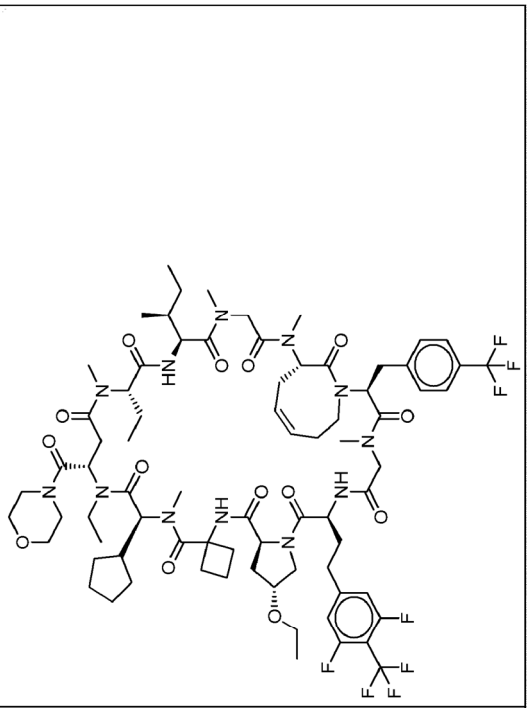
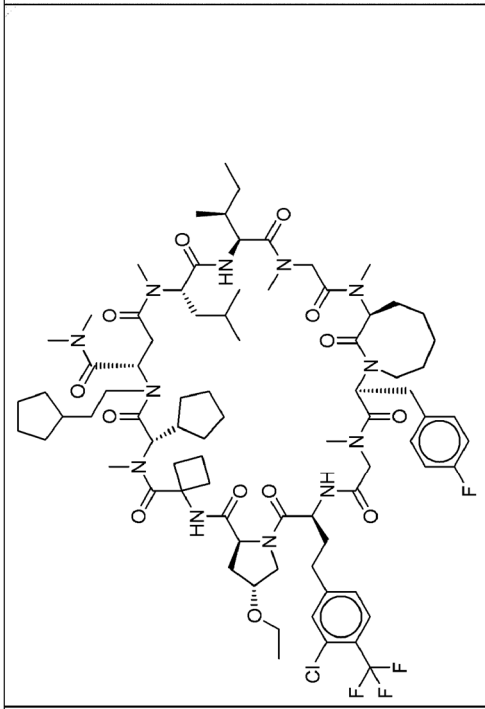
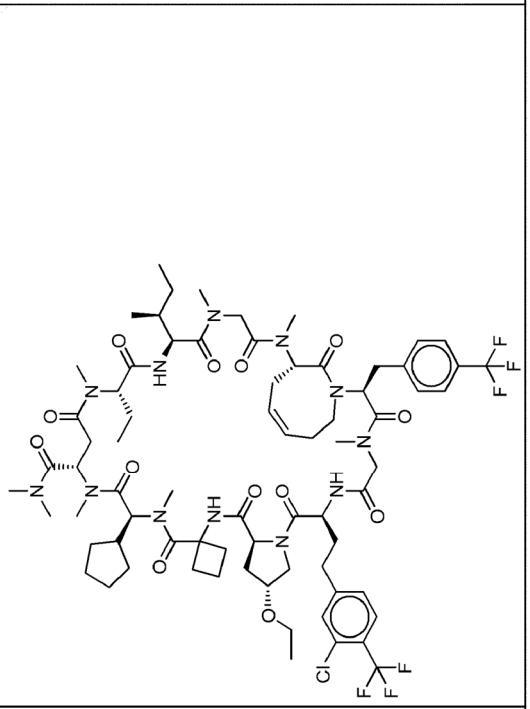
	
PP0 955	PP0 958
	
PP0 954	PP0 956

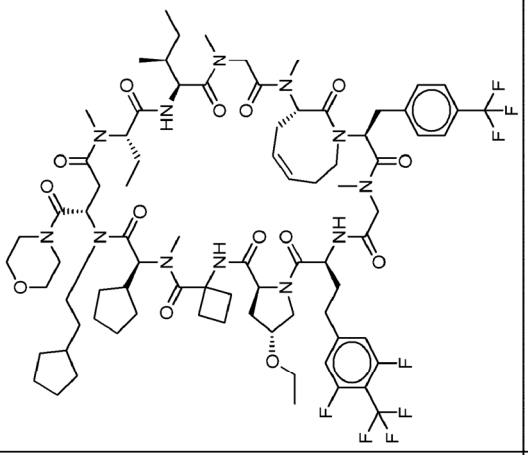
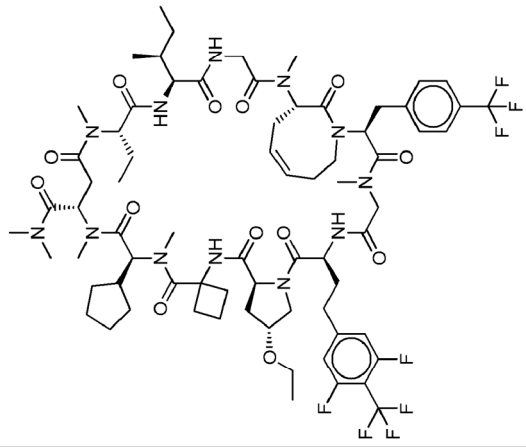
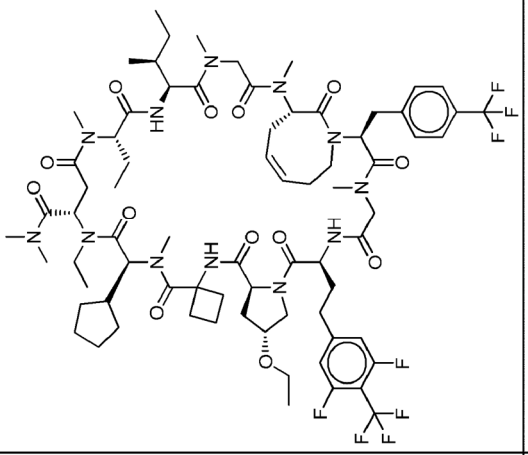
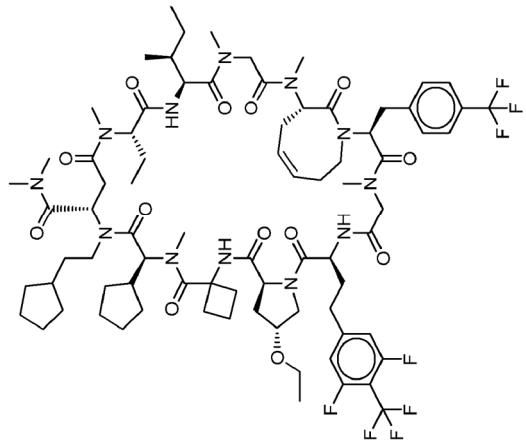
	
PP0 960	PP0 962
	
PP0 959	PP0 961

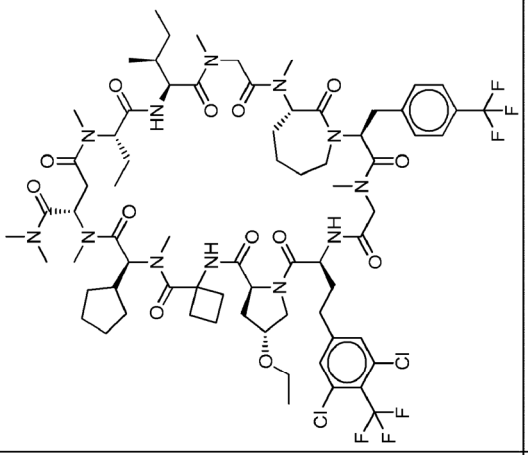
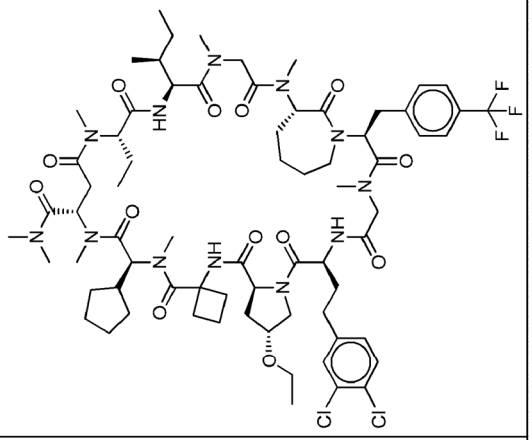
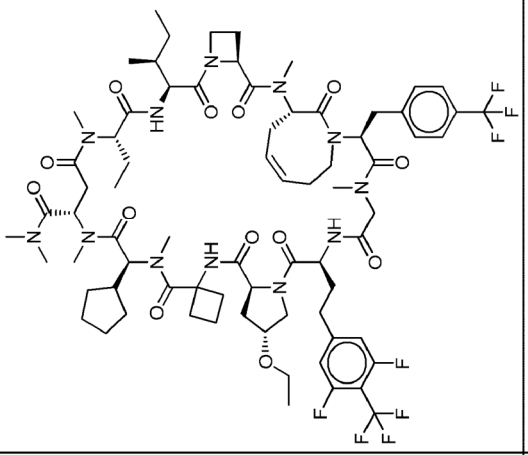
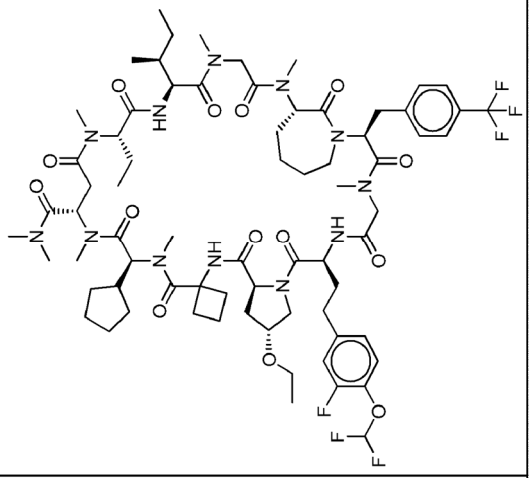
	
PP0 964	PP0 966
	
PP0 963	PP0 965

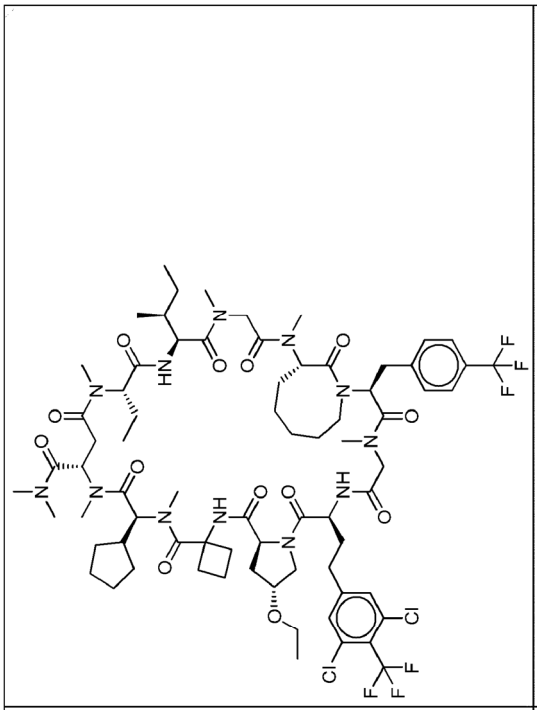
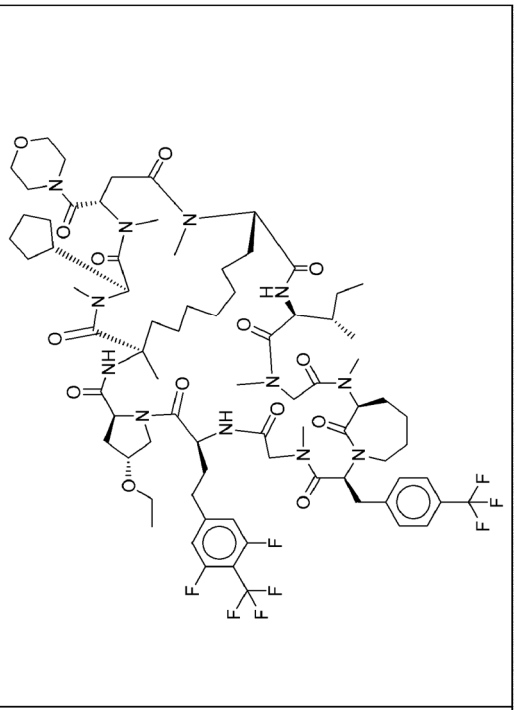
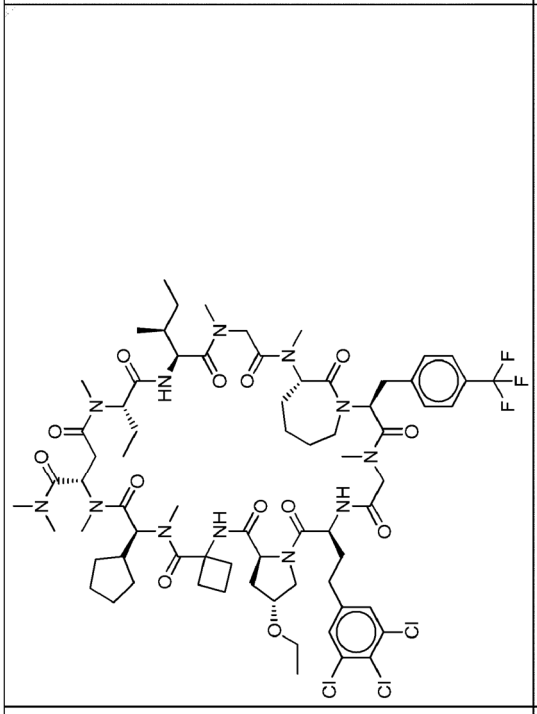
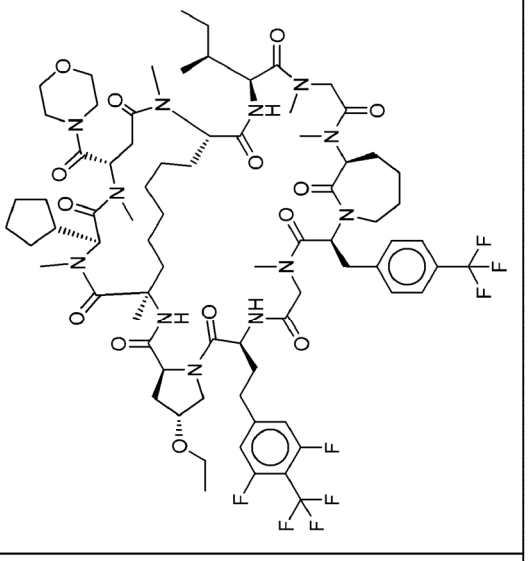
	
PP0 968	PP0 970
	
PP0 967	PP0 969

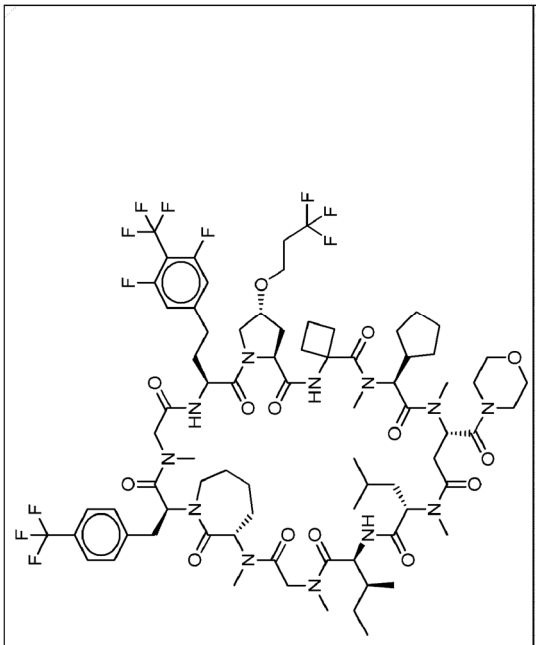
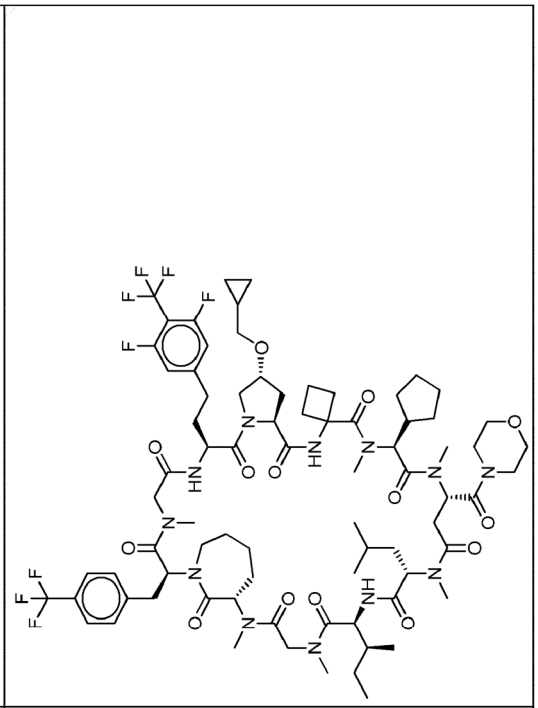
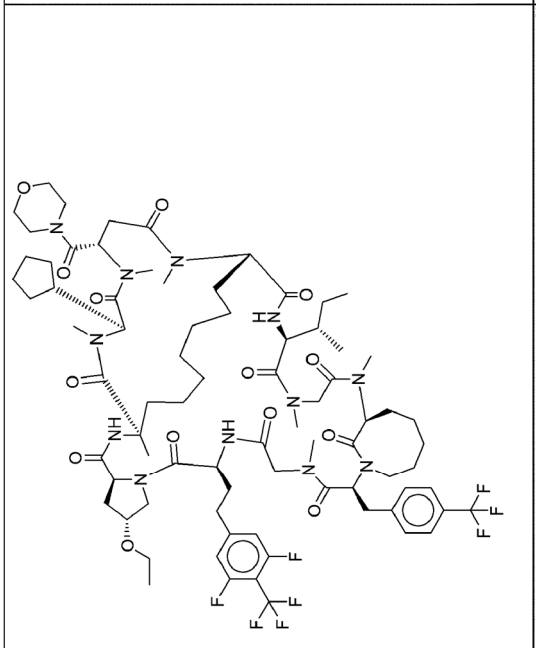
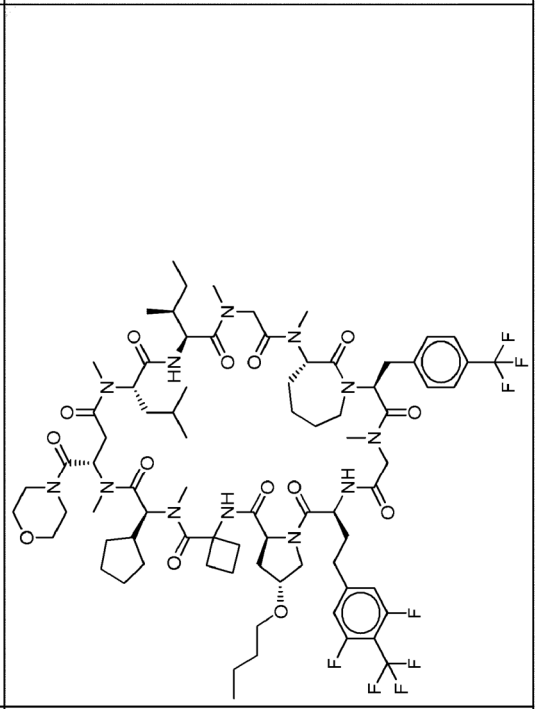
	
PP0 972	PP0 975
	
PP0 971	PP0 973

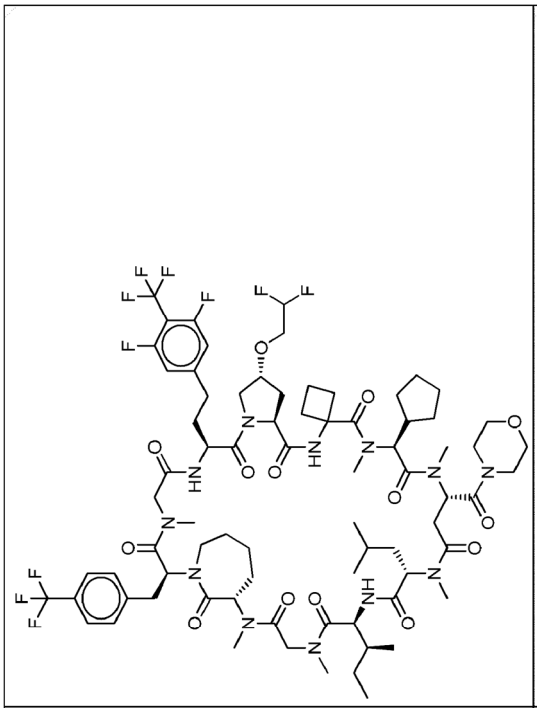
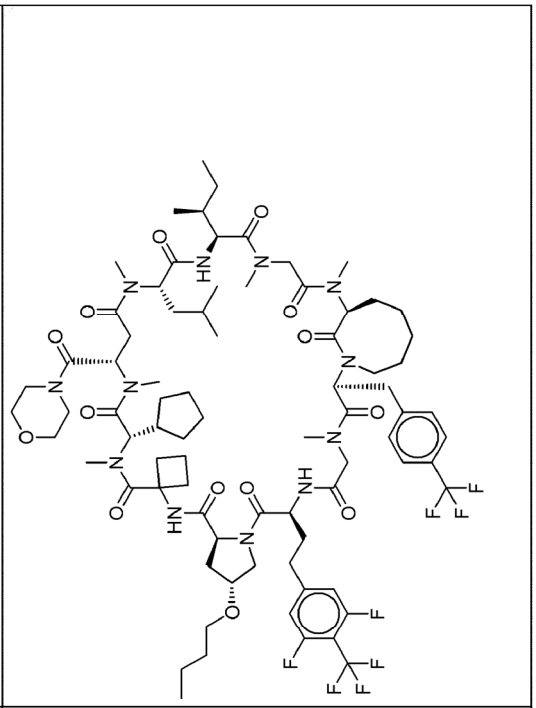
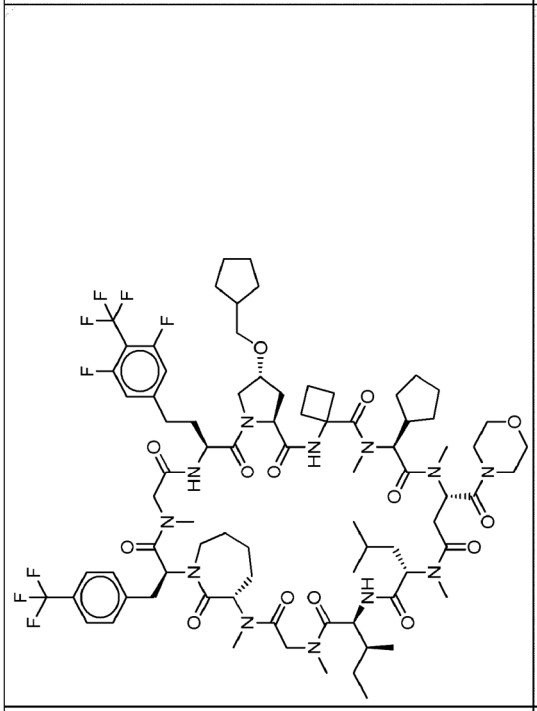
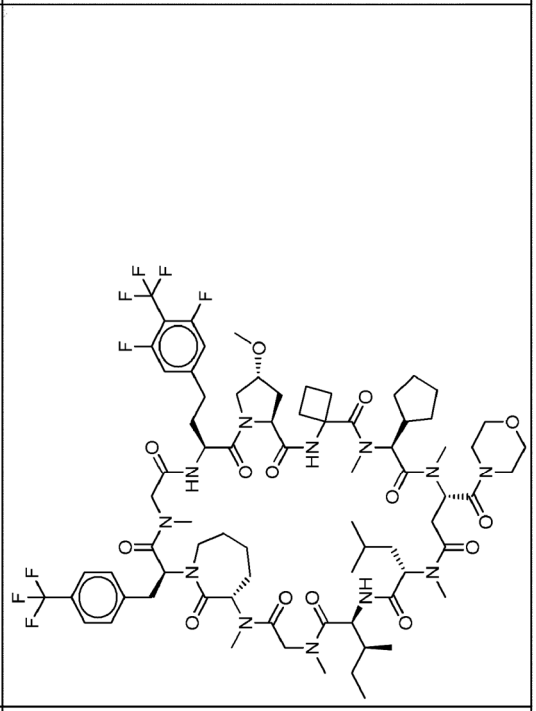
	
PP0 977	PP0 979
	
PP0 976	PP0 978

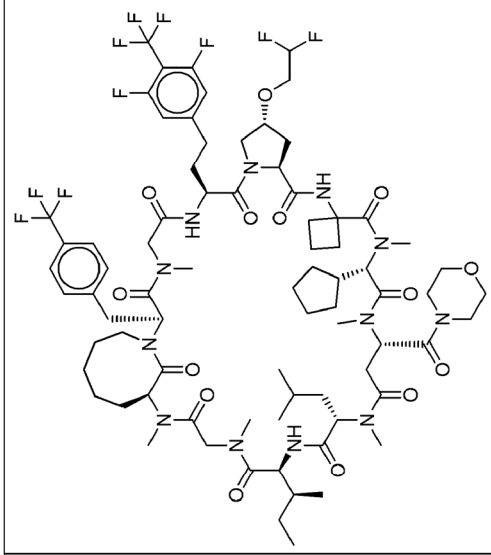
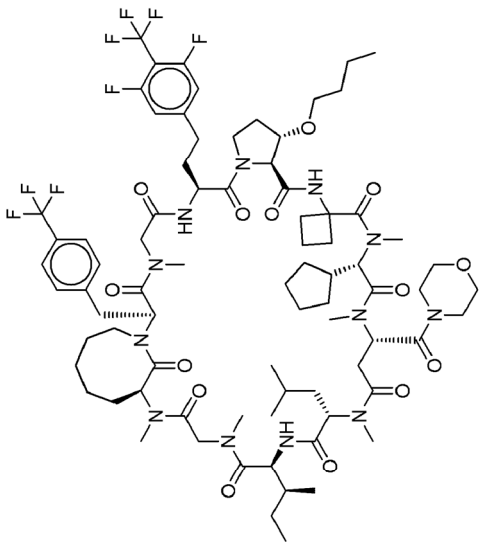
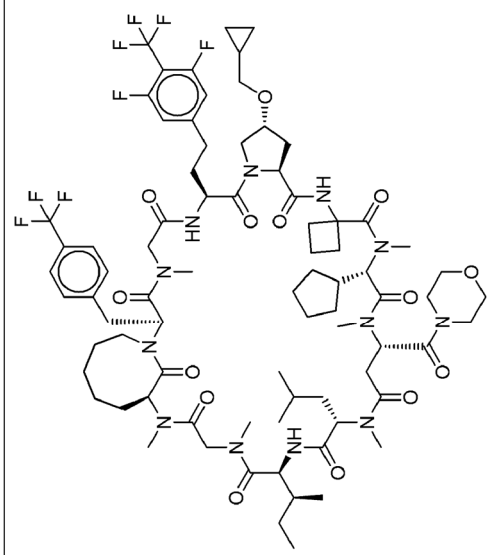
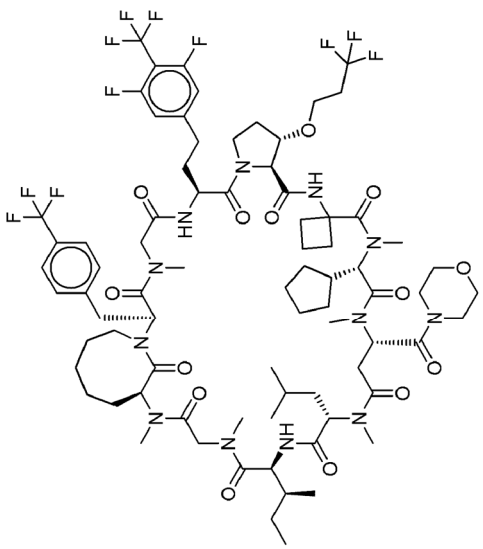
	
PP0 981	PP0 983
	
PP0 980	PP0 982

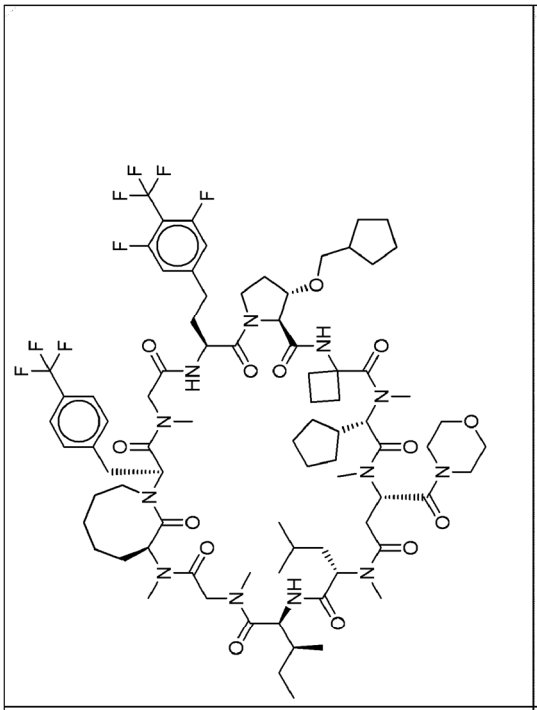
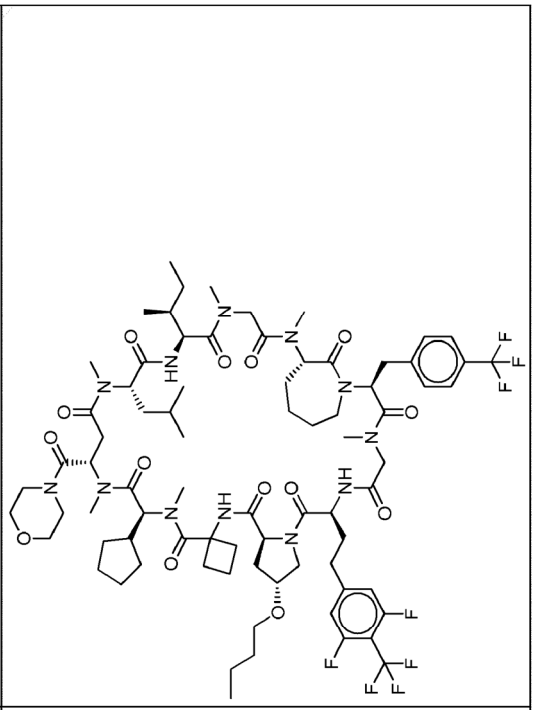
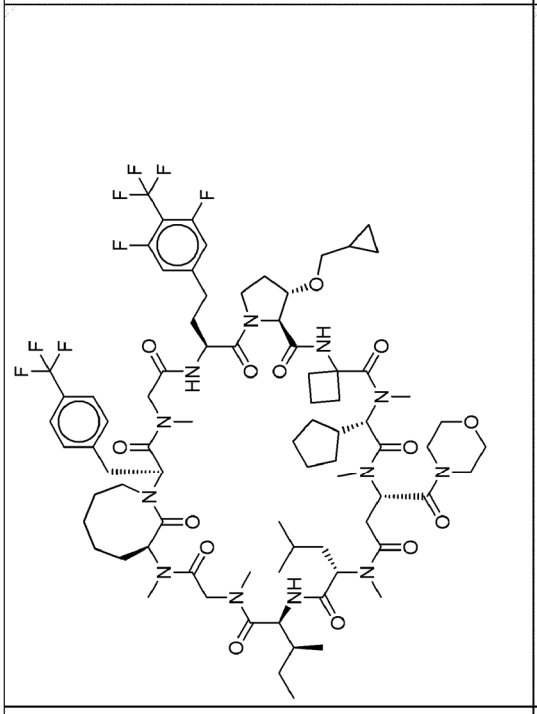
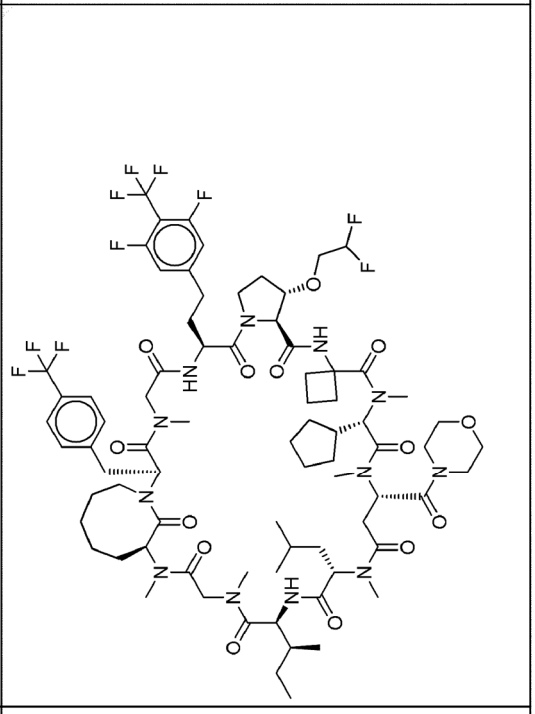
	
PP0 985	PP0 987
	
PP0 984	PP0 986

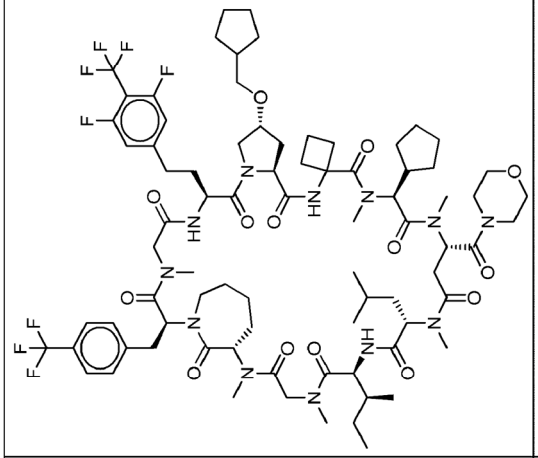
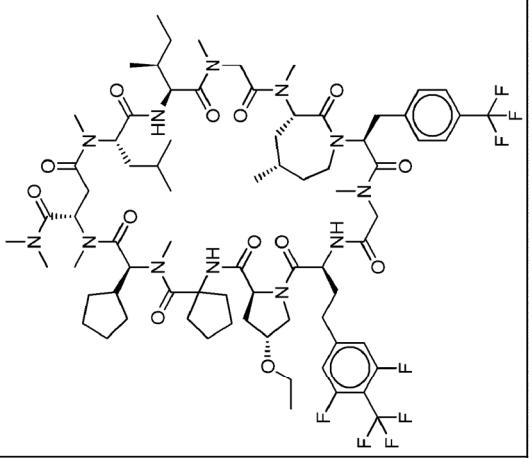
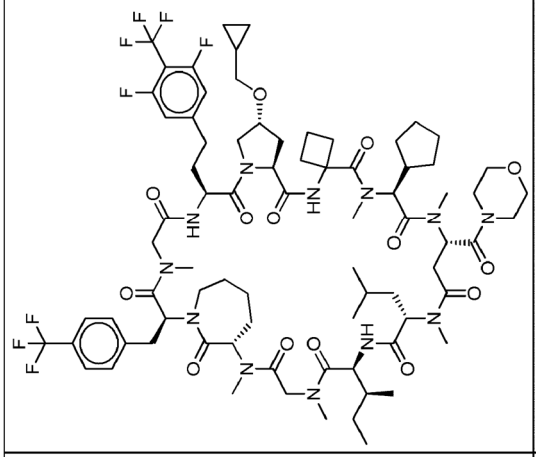
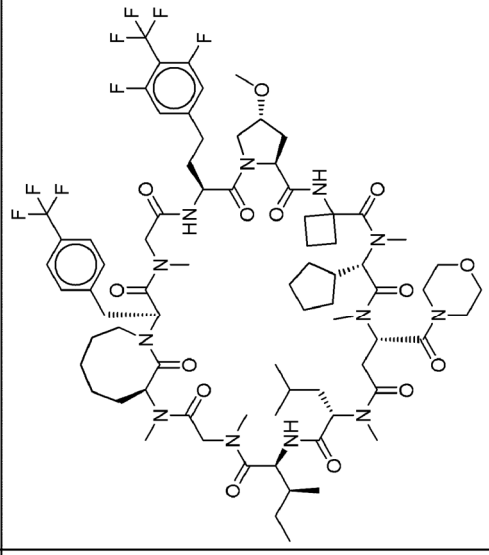
	
PP0 989	PP0 993
	
PP0 988	PP0 992

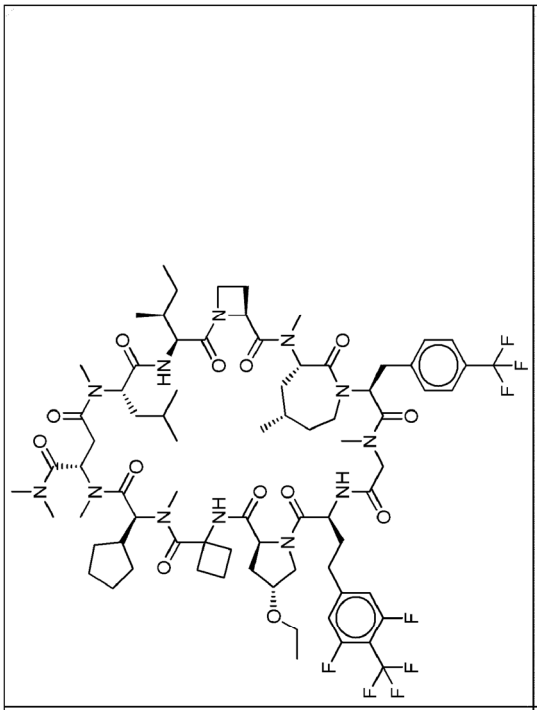
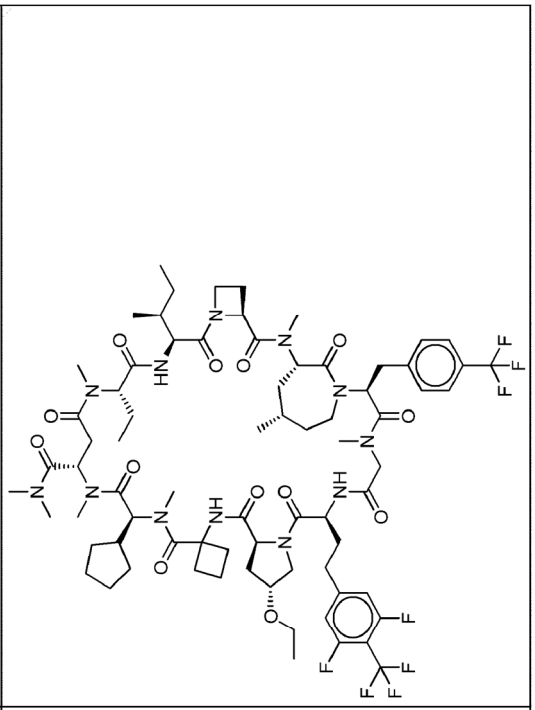
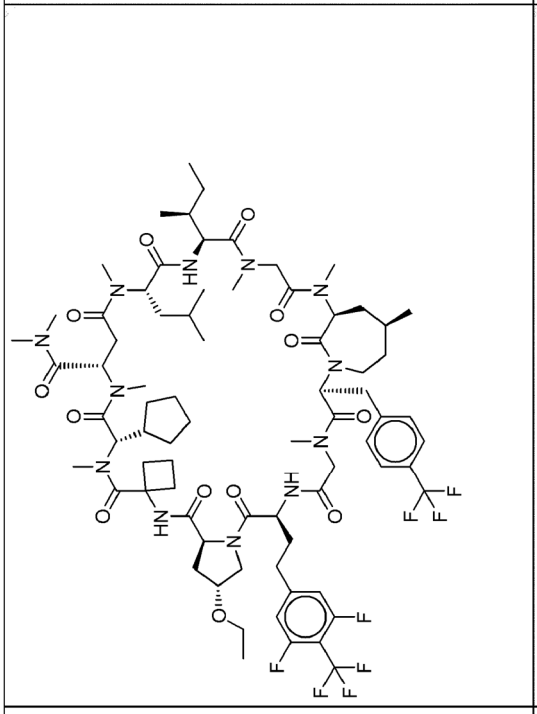
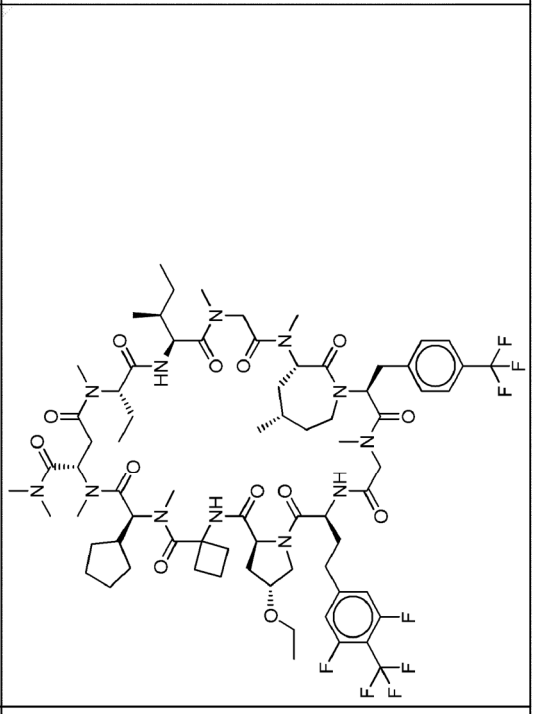
	
PP0 998	PP1 000
	
PP0 997	PP0 999

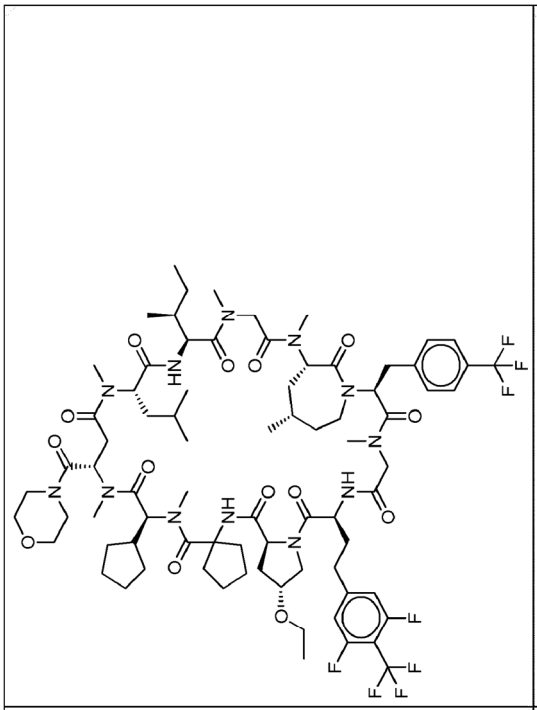
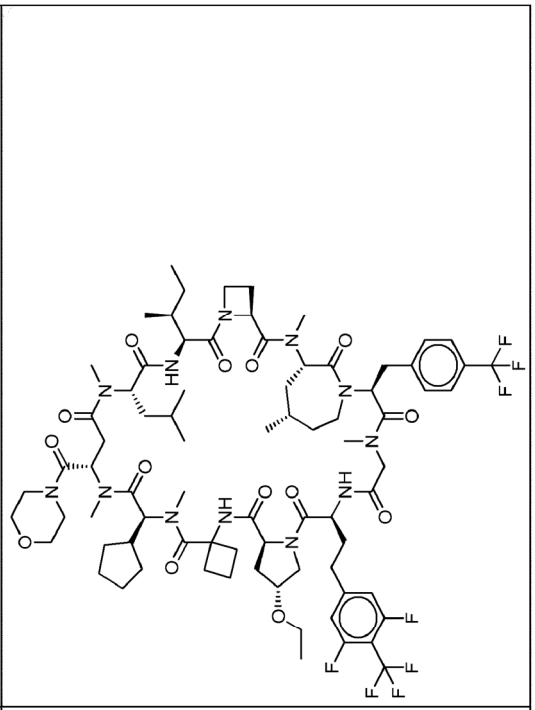
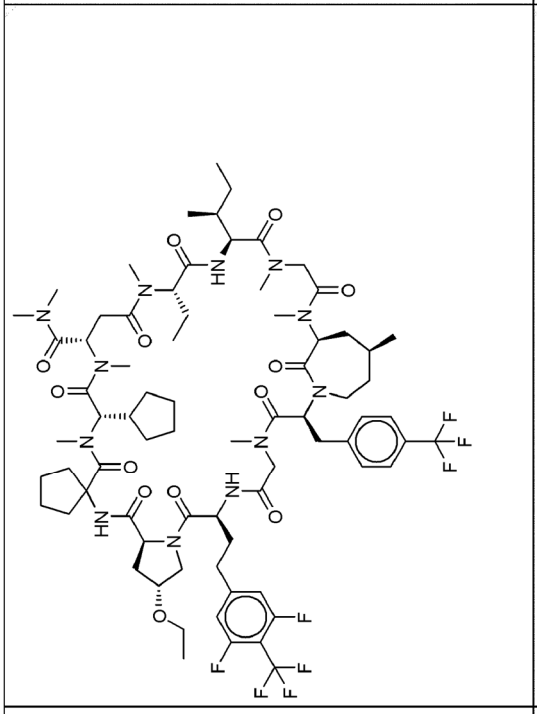
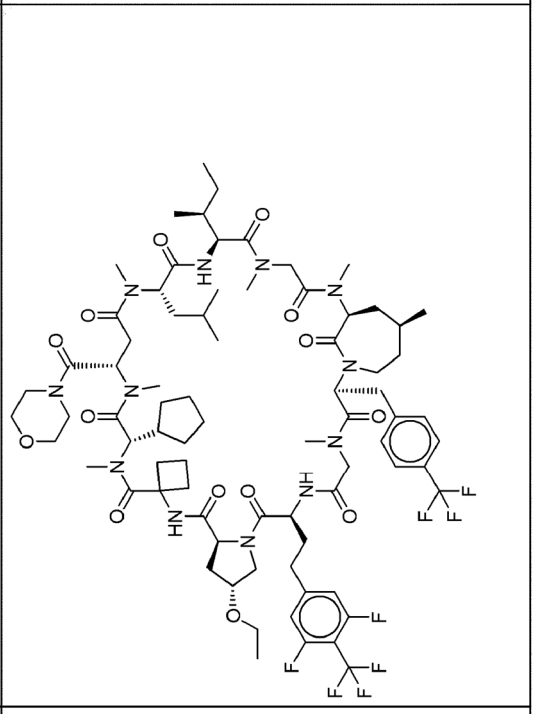
	
PP1 002	PP1 004
	
PP1 001	PP1 003

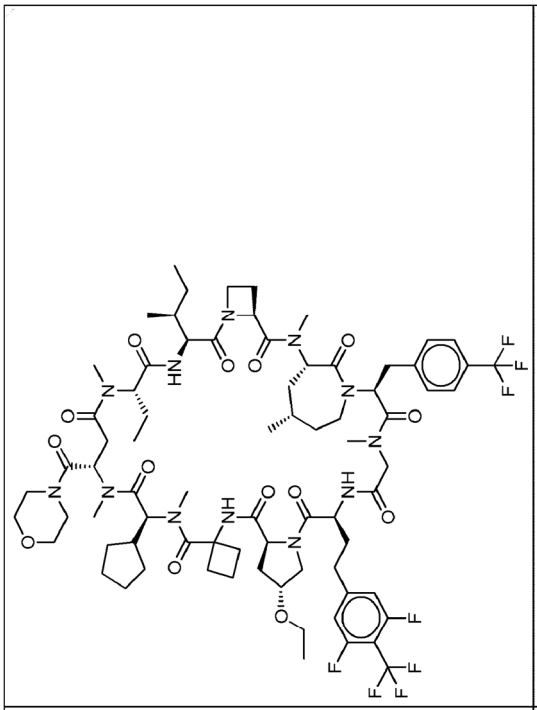
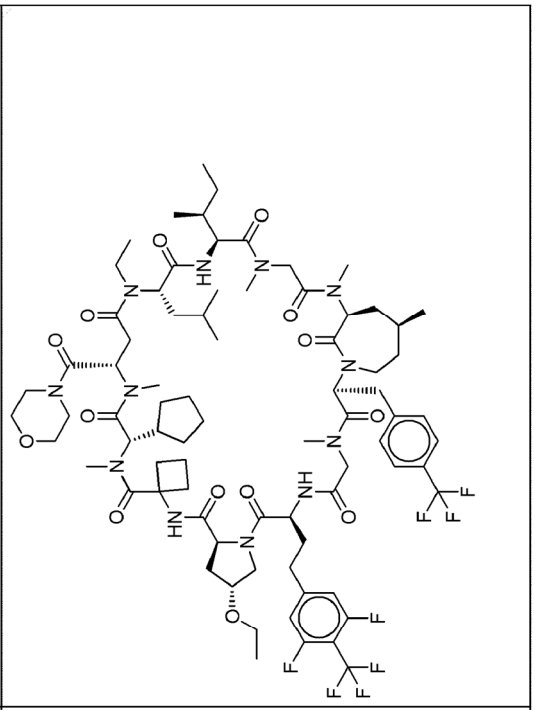
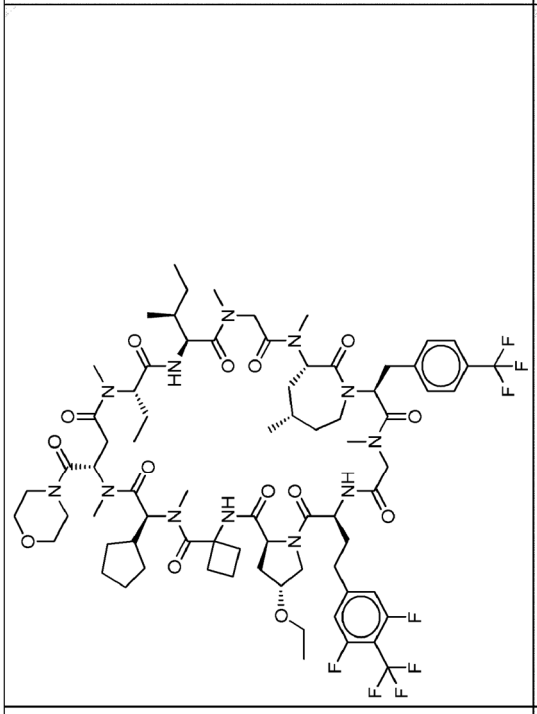
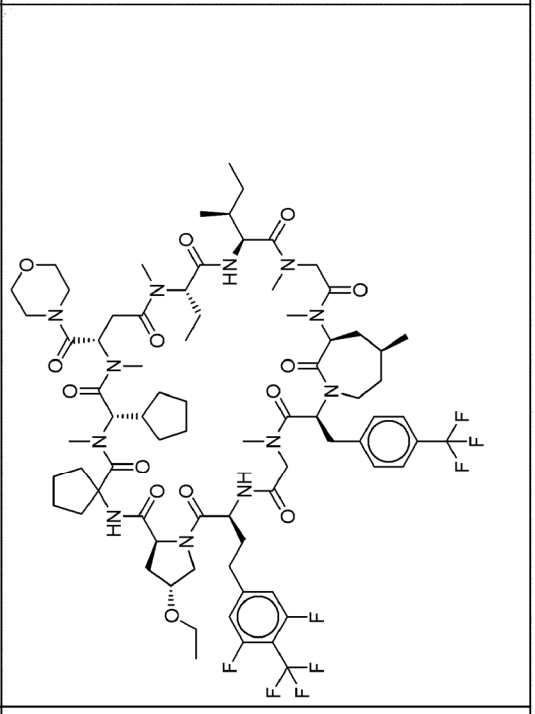
	
PP1 006	PP1 009
	
PP1 005	PP1 008

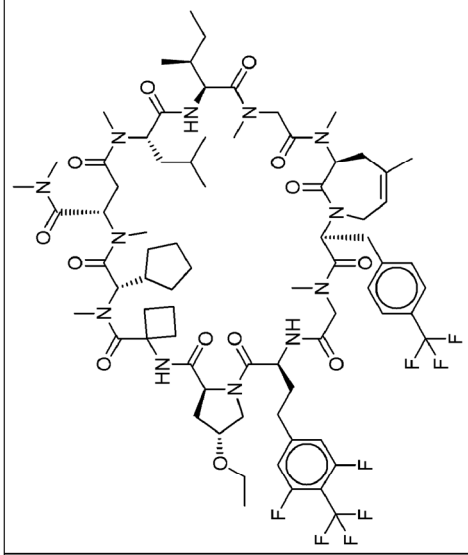
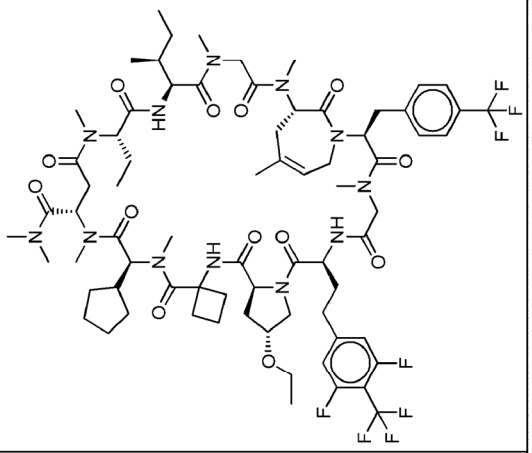
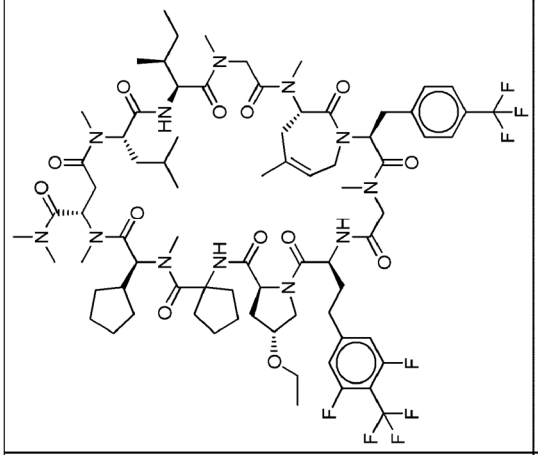
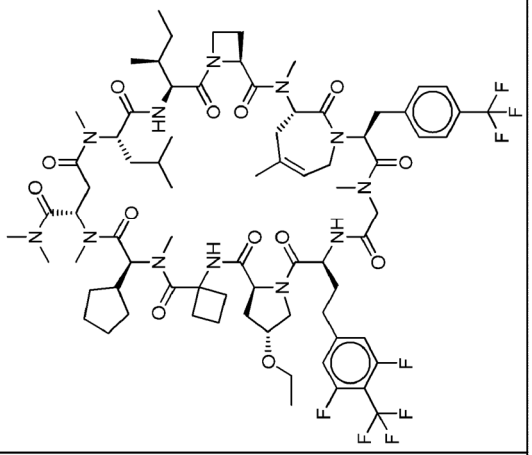
	
PP1 011	PP1 013
	
PP1 010	PP1 012

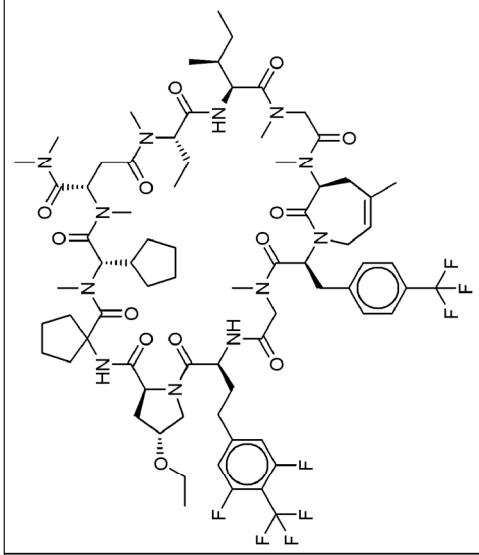
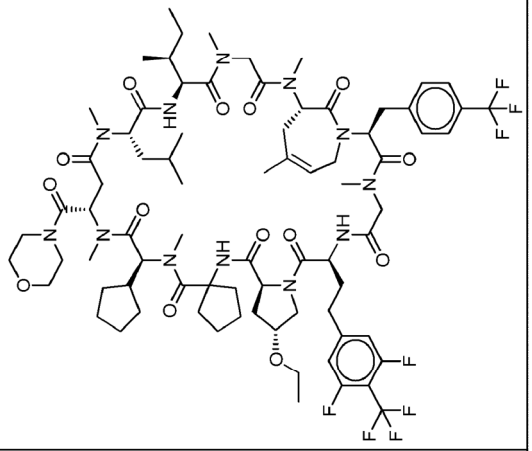
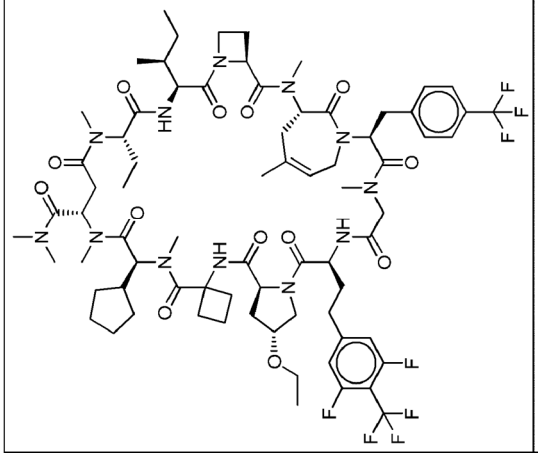
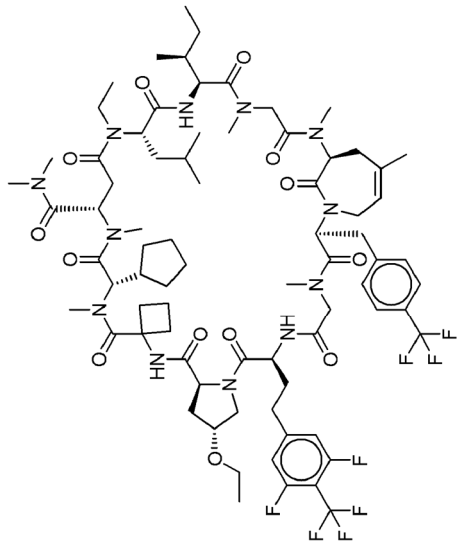
	
PP1 015	PP1 017
	
PP1 014	PP1 016

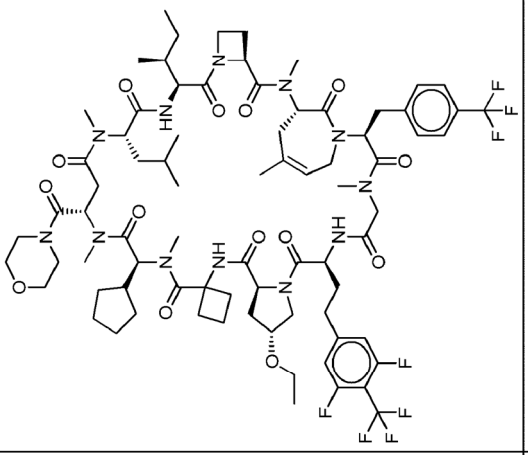
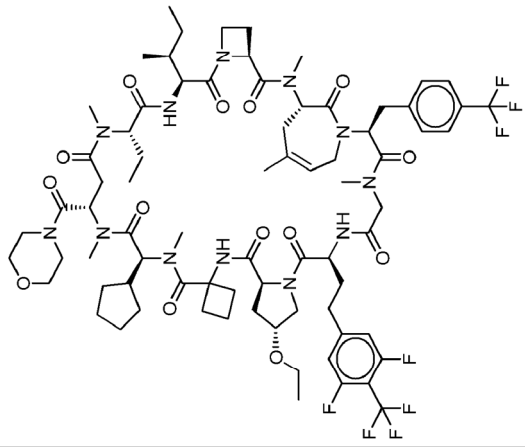
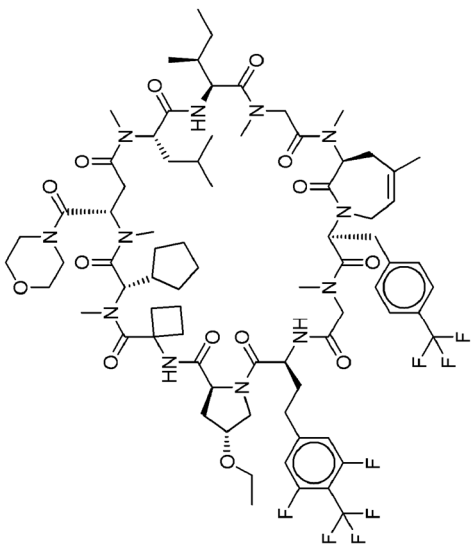
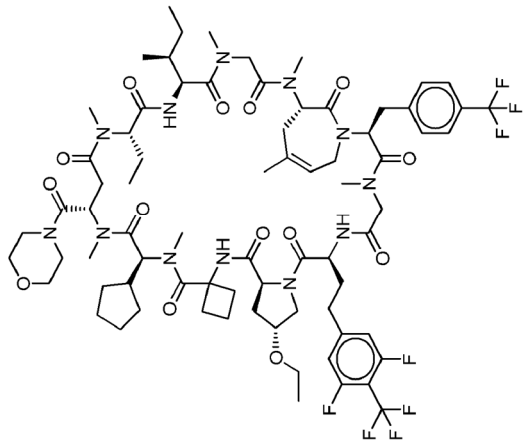
	
PP1 019	PP1 021
	
PP1 018	PP1 020

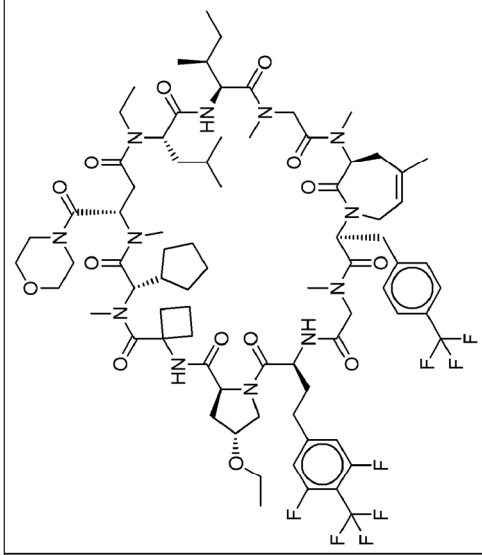
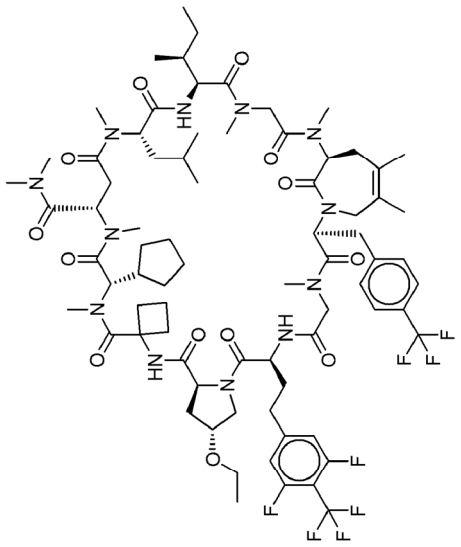
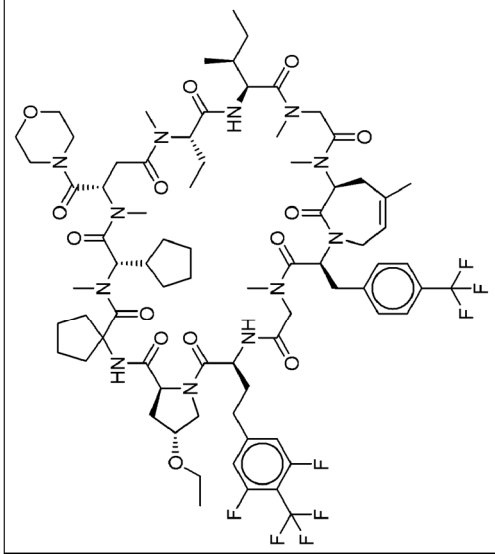
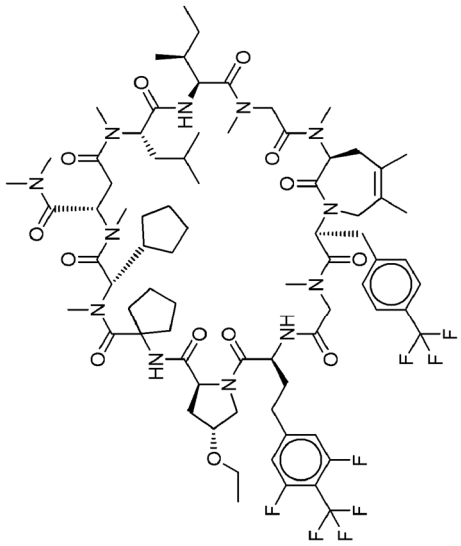
	
PP1 024	PP1 026
	
PP1 022	PP1 025

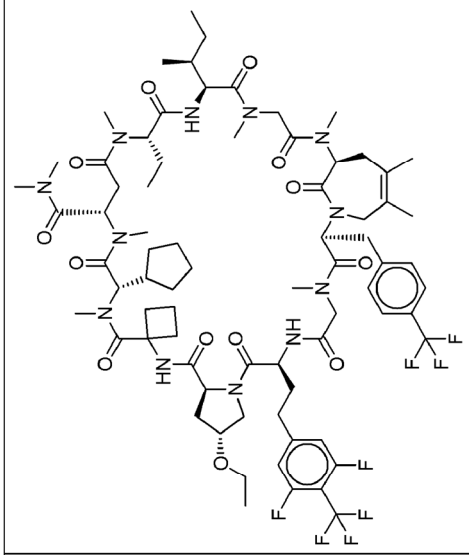
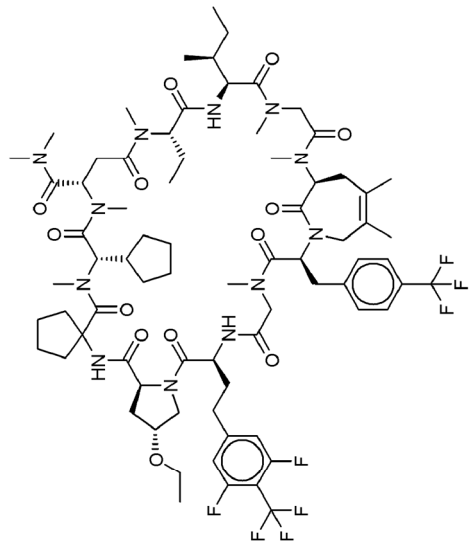
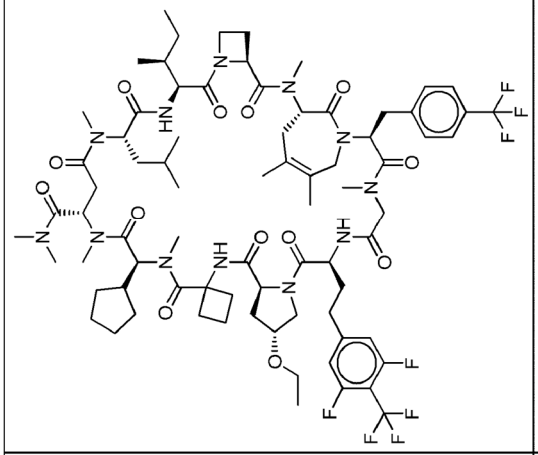
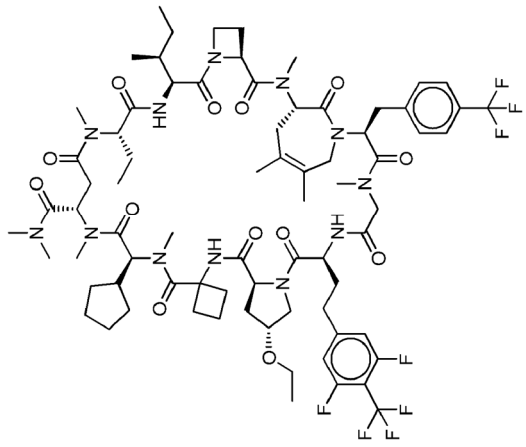
	
PP1 028	PP1 030
	
PP1 027	PP1 029

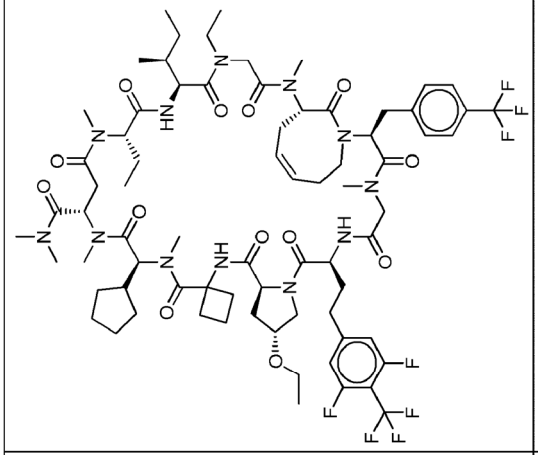
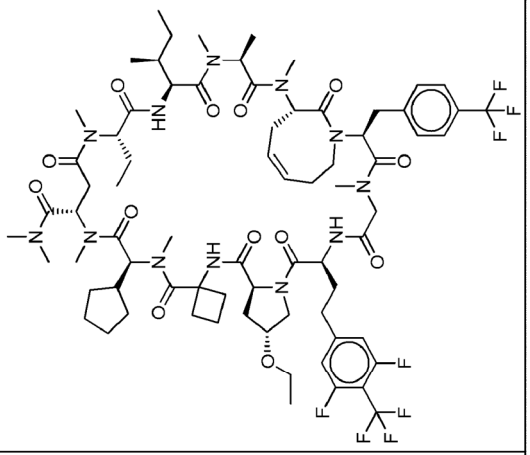
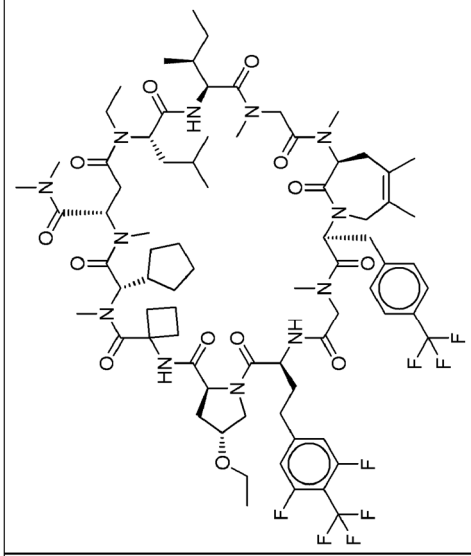
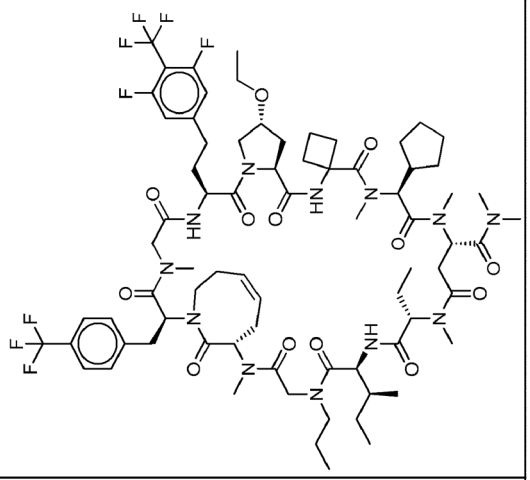
	
PP1 032	PP1 034
	
PP1 031	PP1 033

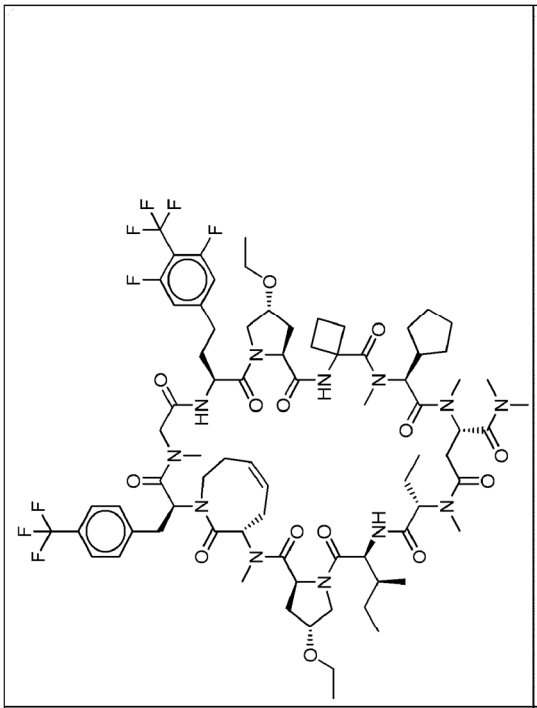
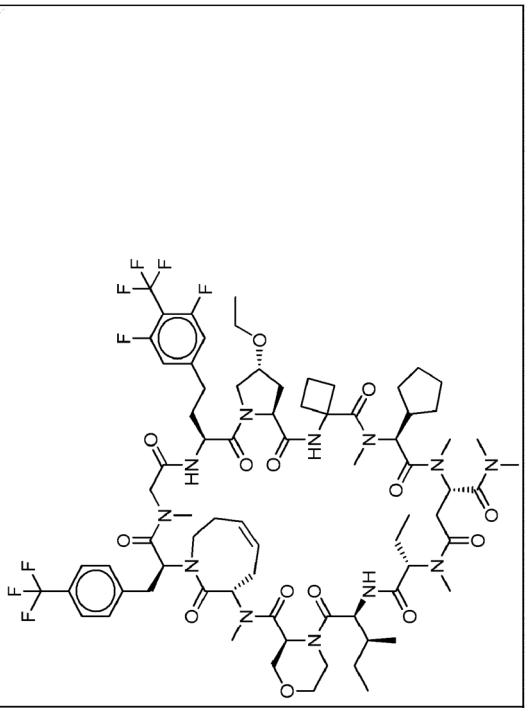
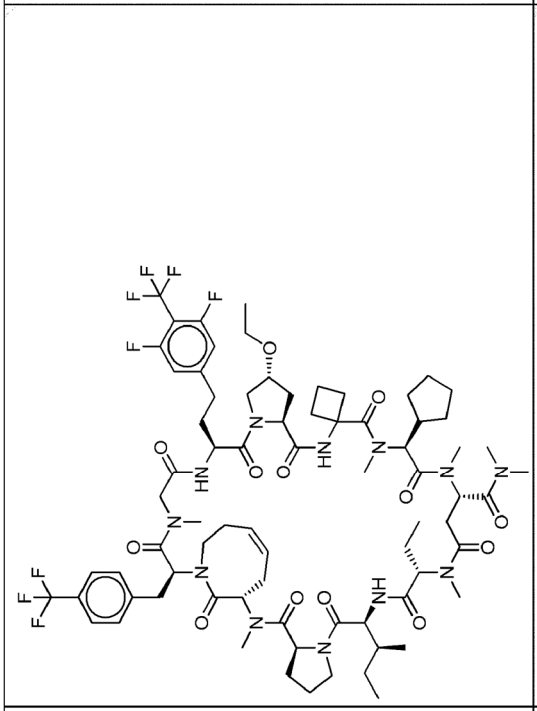
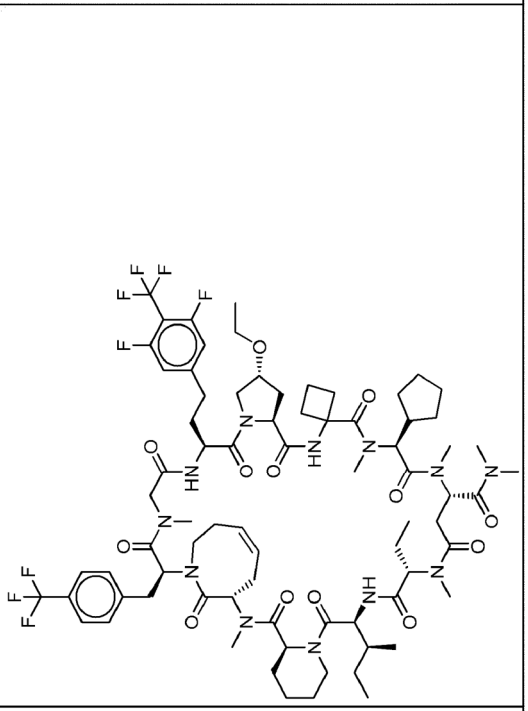
	
PP1 036	PP1 038
	
PP1 035	PP1 037

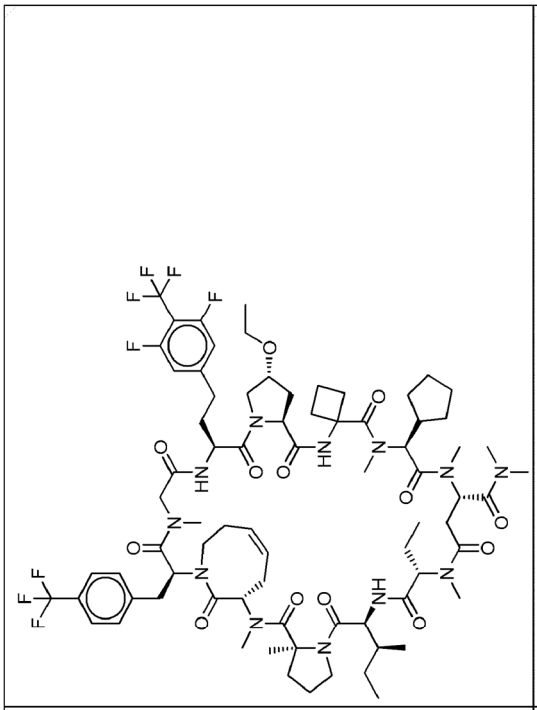
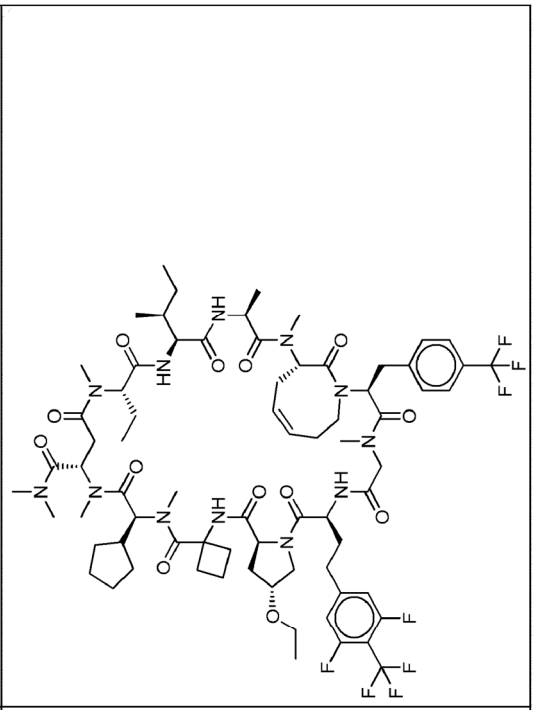
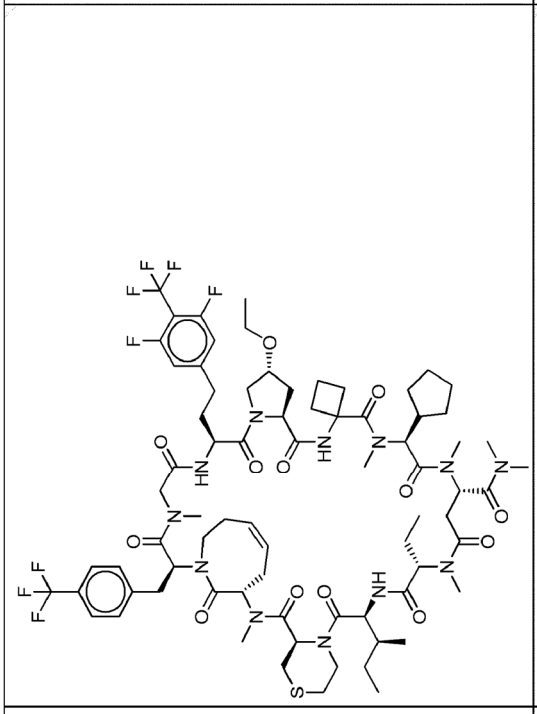
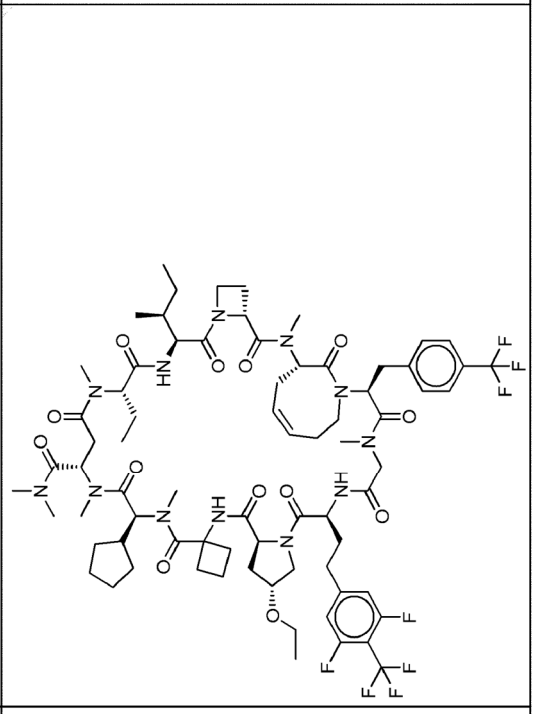
	
PP1 040	PP1 042
	
PP1 039	PP1 041

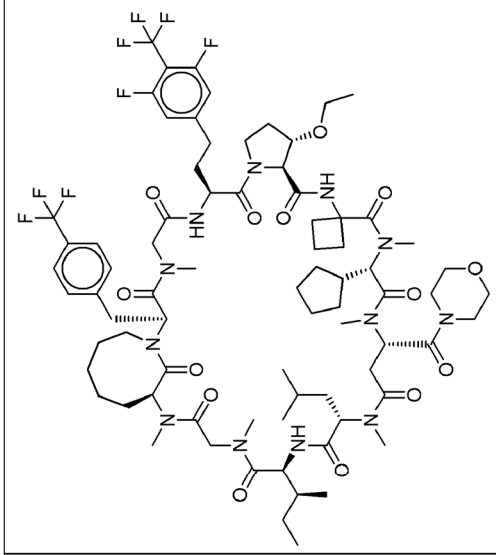
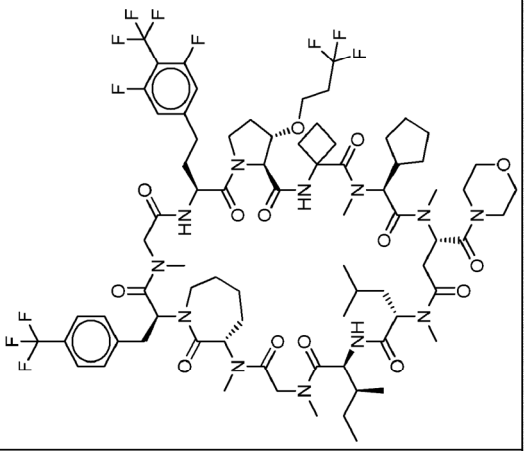
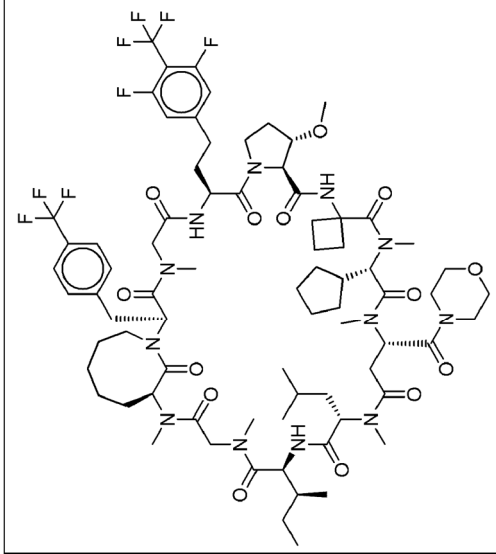
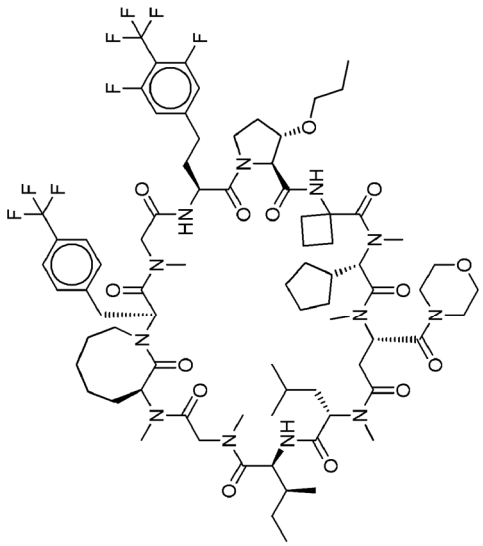
	
PP1 044	PP1 046
	
PP1 043	PP1 045

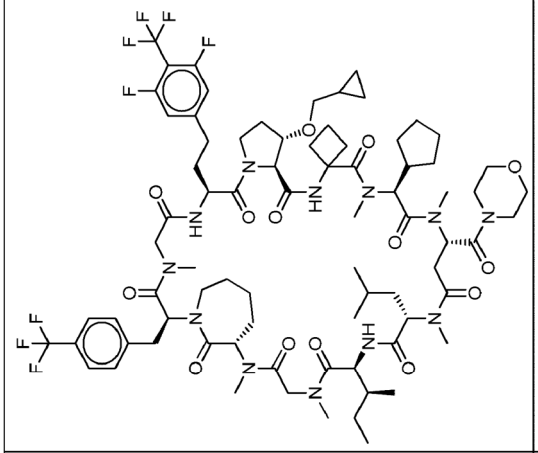
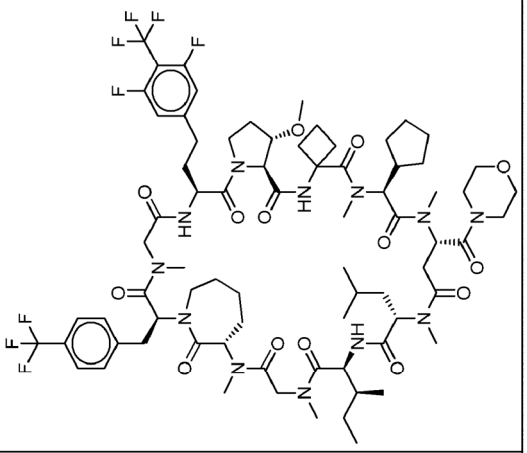
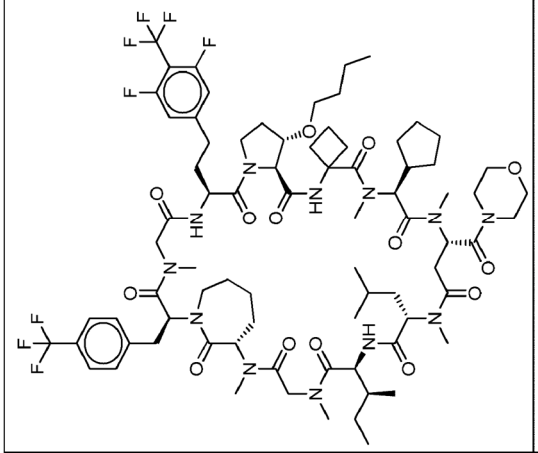
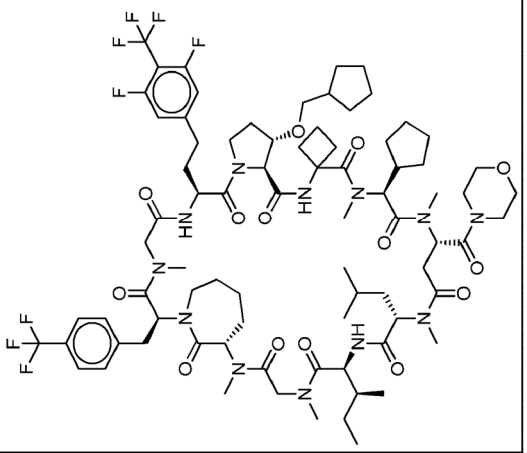
	
PP1 048	PP1 050
	
PP1 047	PP1 049

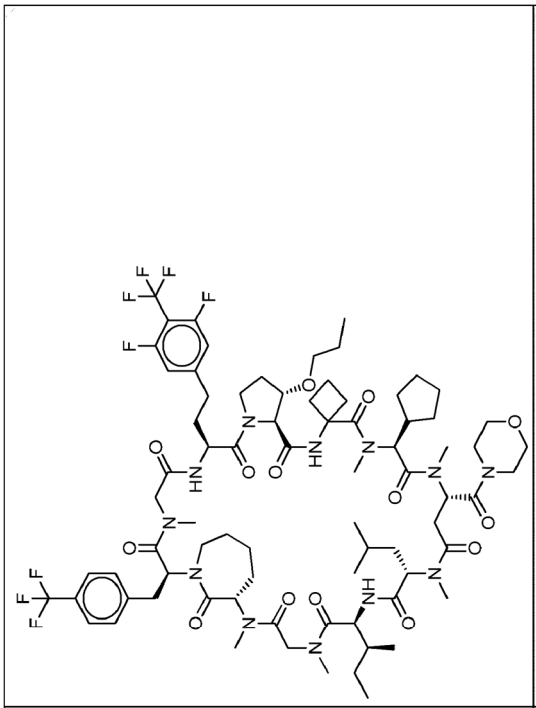
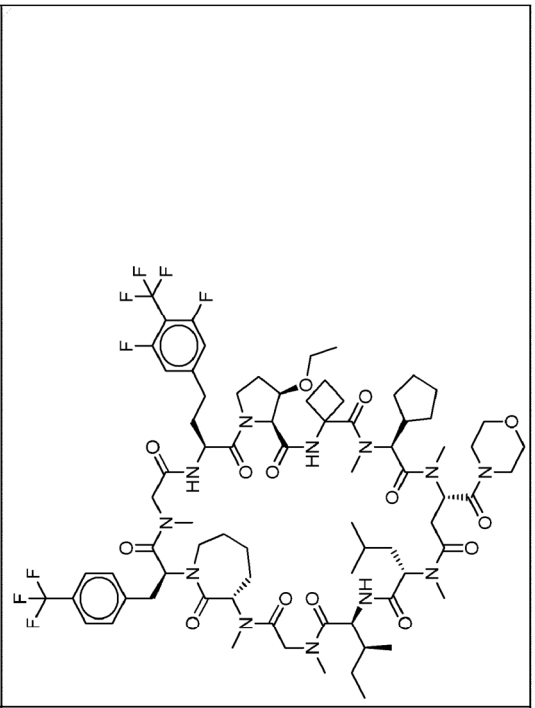
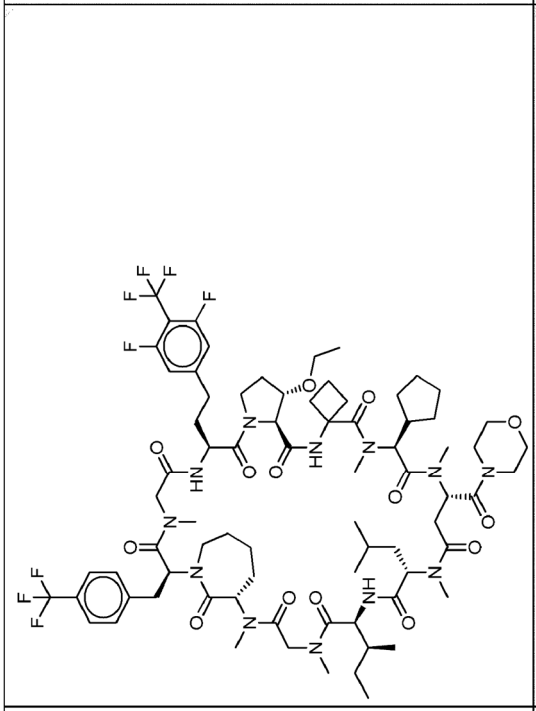
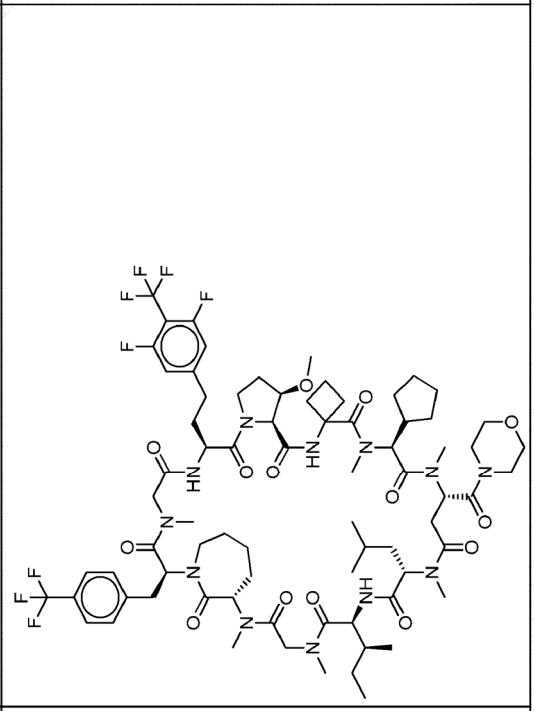
	
PP1 052	PP1 054
	
PP1 051	PP1 053

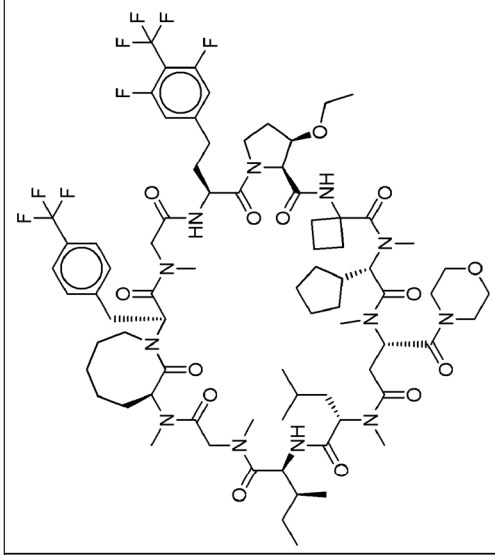
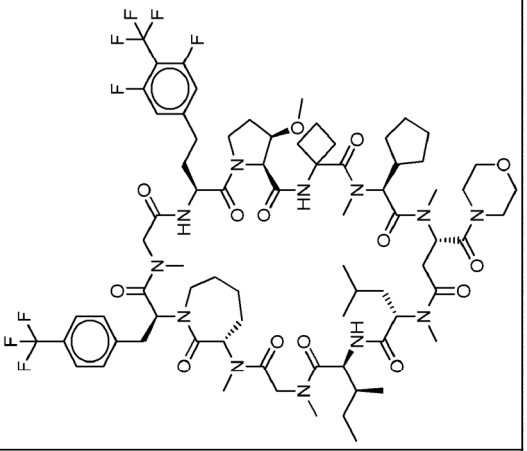
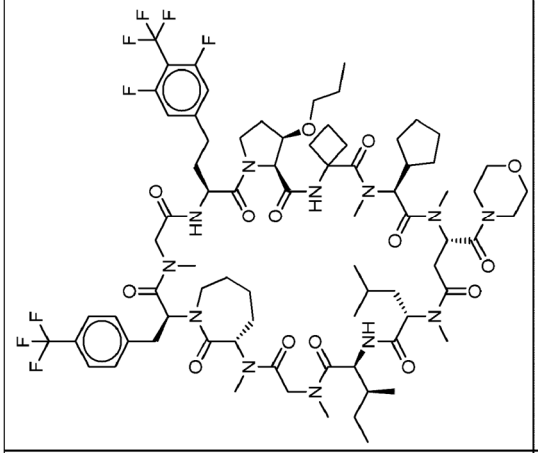
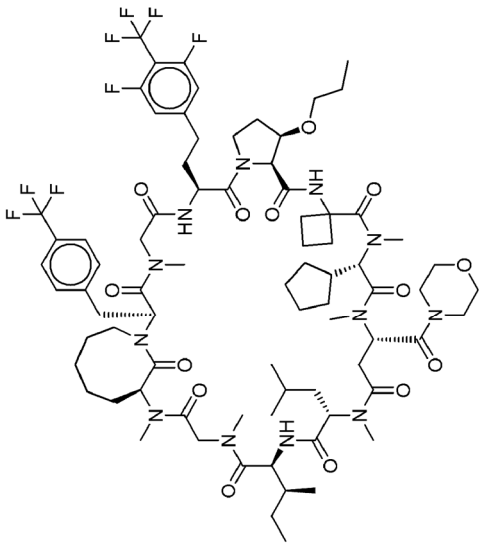
	
PP1 057	PP1 059
	
PP1 056	PP1 058

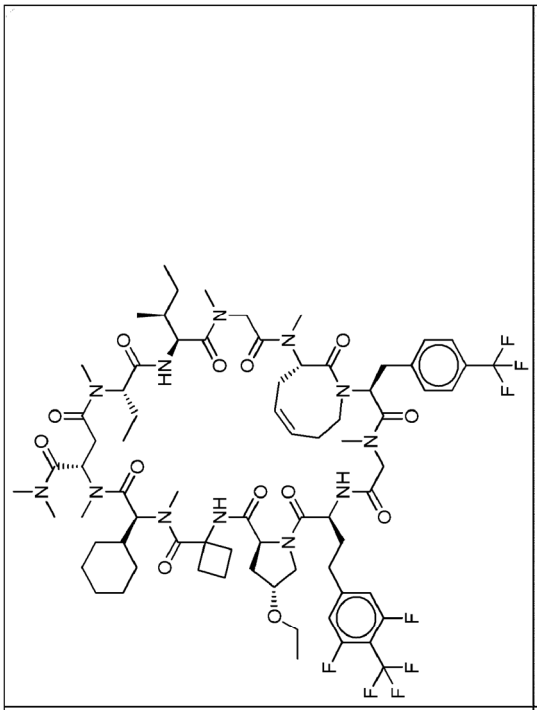
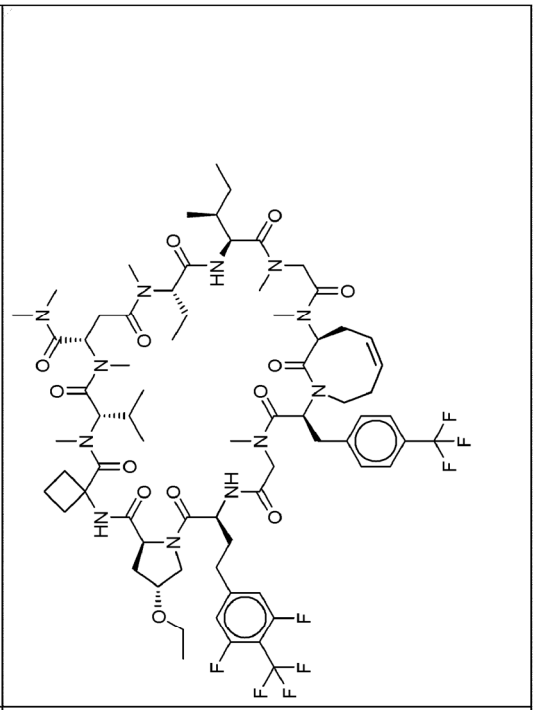
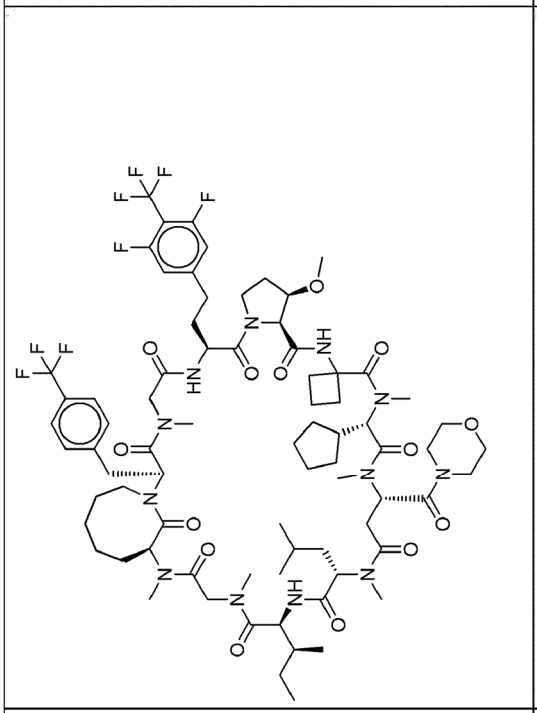
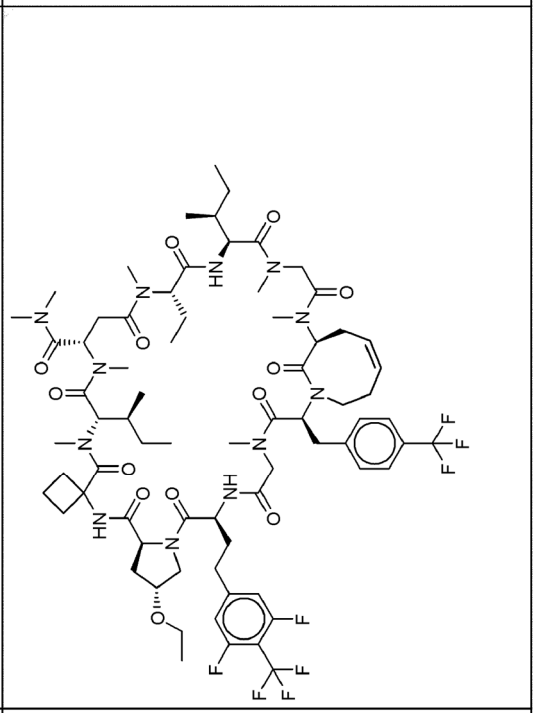
	
PP1 063	PP1 065
	
PP1 060	PP1 064

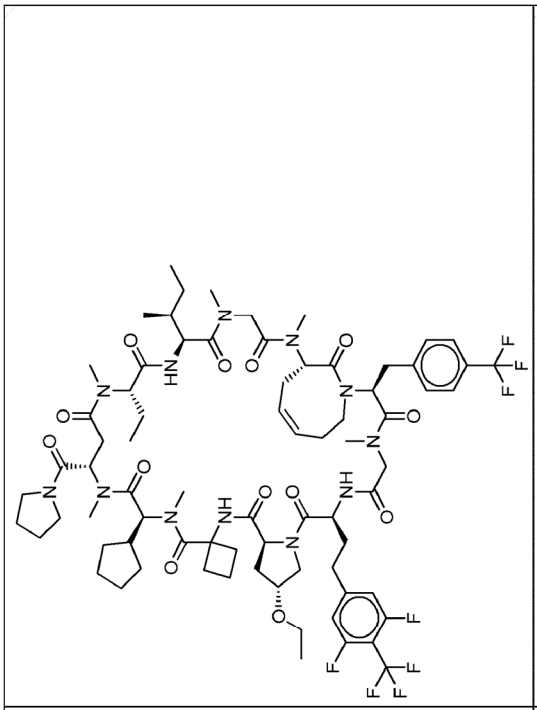
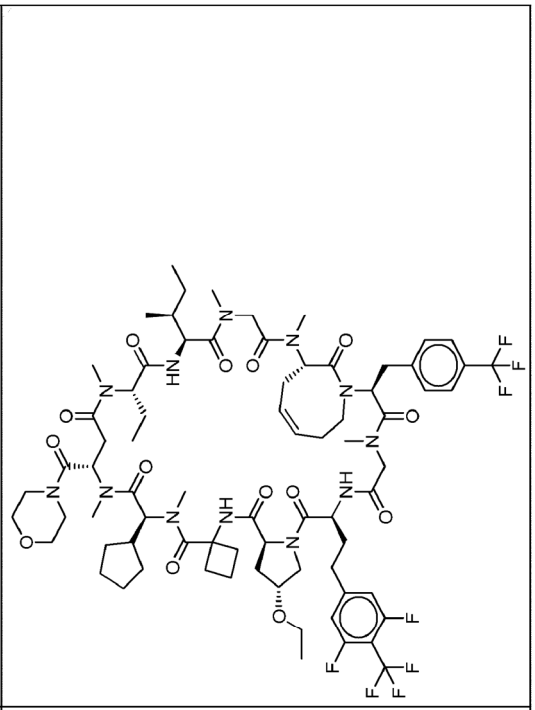
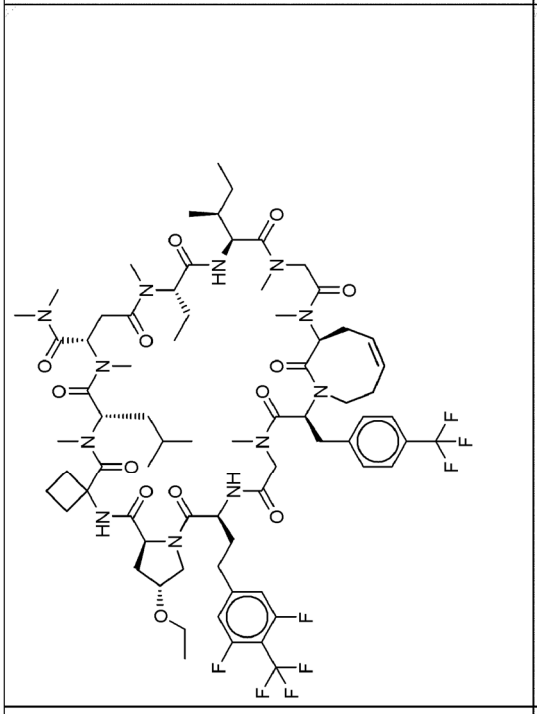
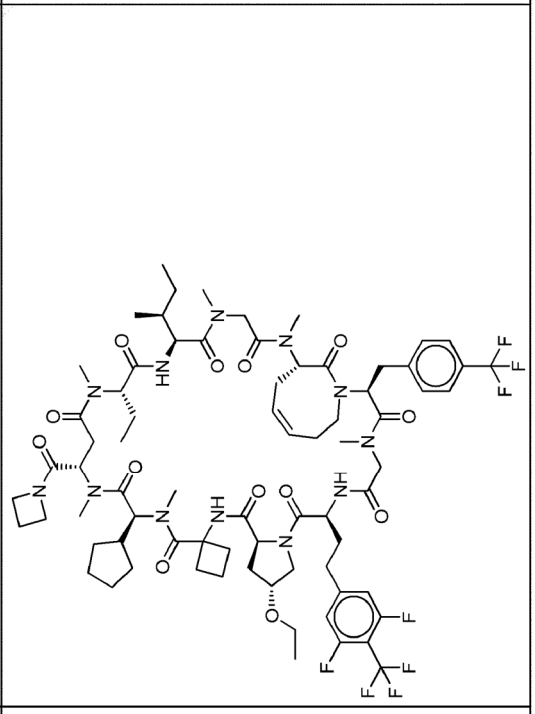
	
PP1 068	PP1 070
	
PP1 067	PP1 069

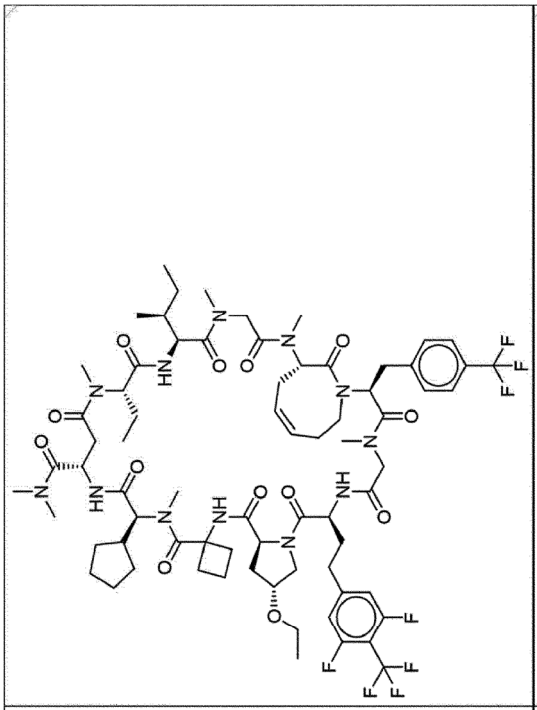
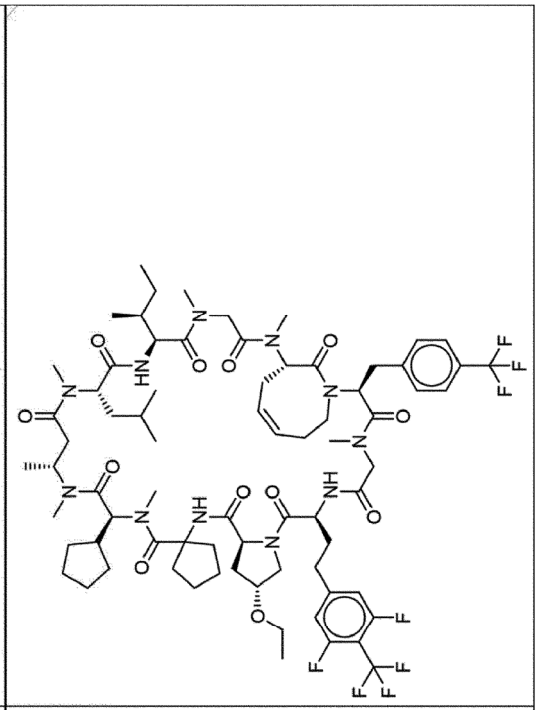
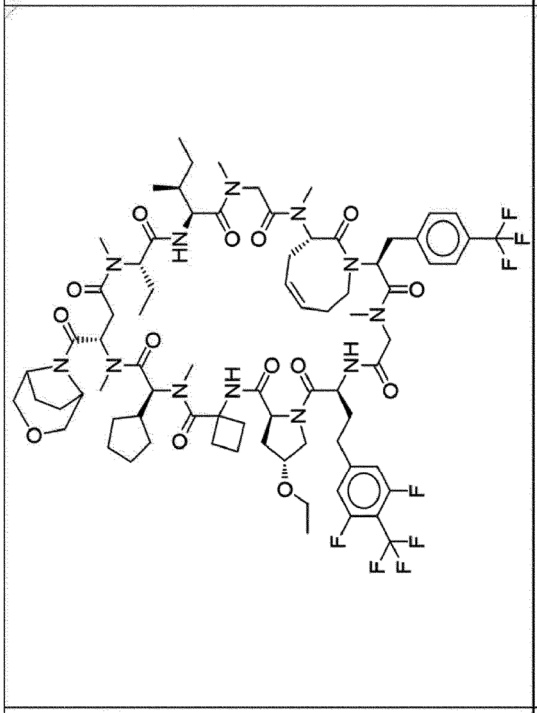
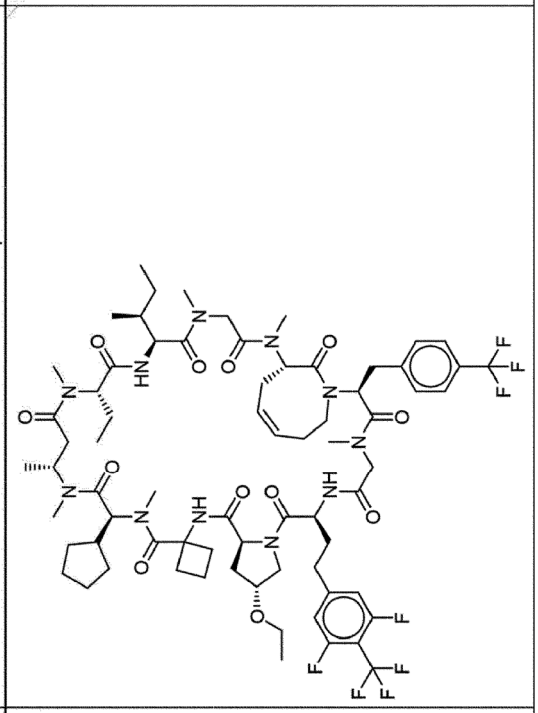
	
PP1 072	PP1 075
	
PP1 071	PP1 073

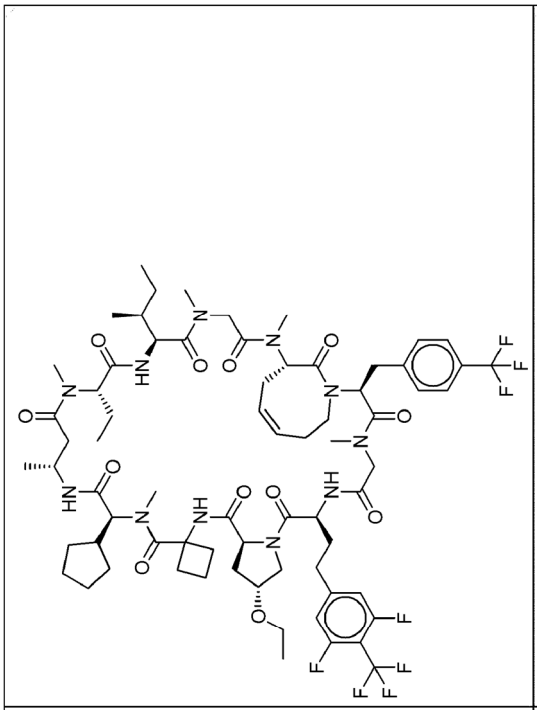
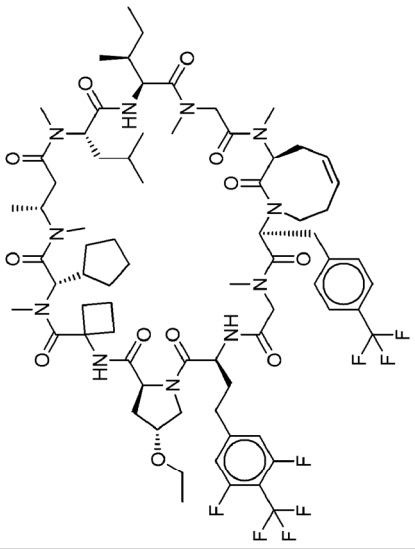
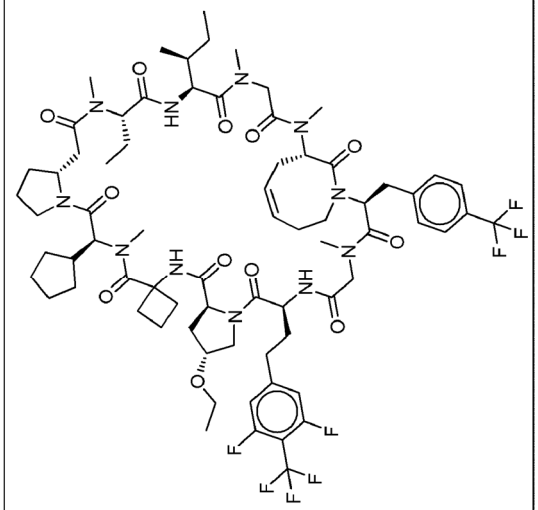
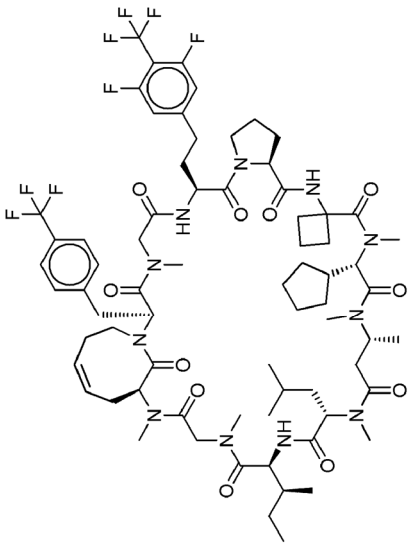
	
PP1 077	PP1 079
	
PP1 076	PP1 078

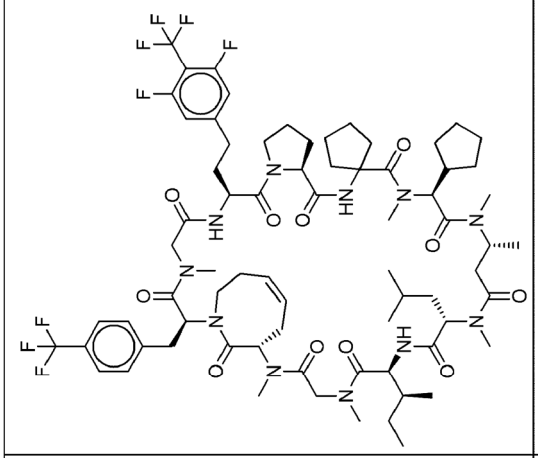
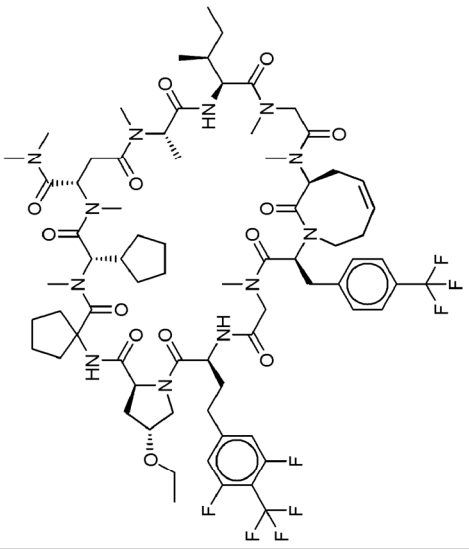
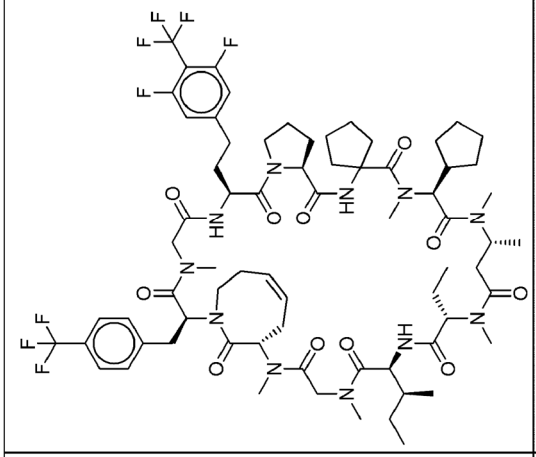
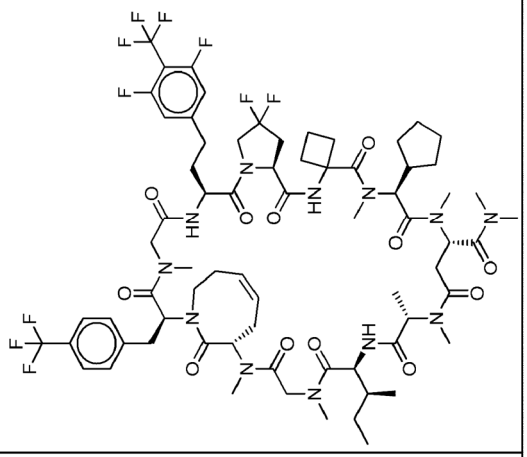
	
PP1 082	PP1 084
	
PP1 080	PP1 083

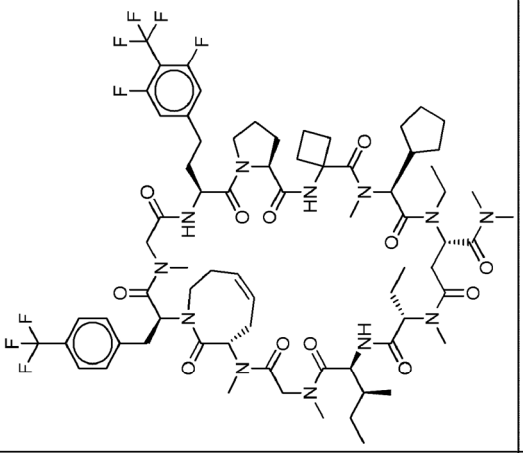
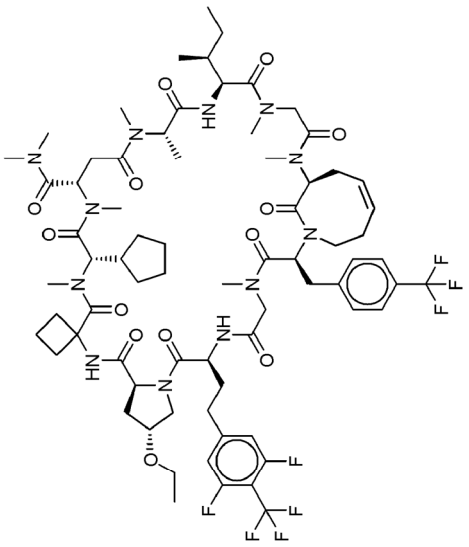
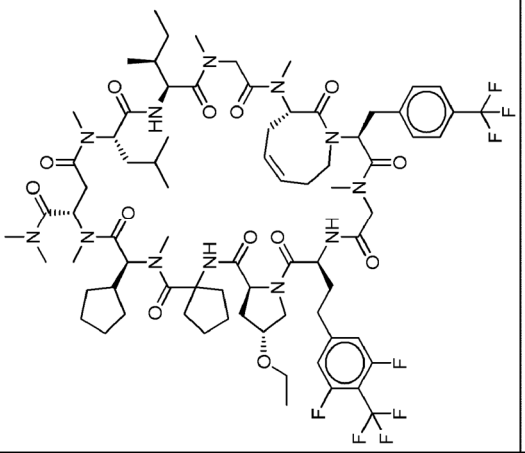
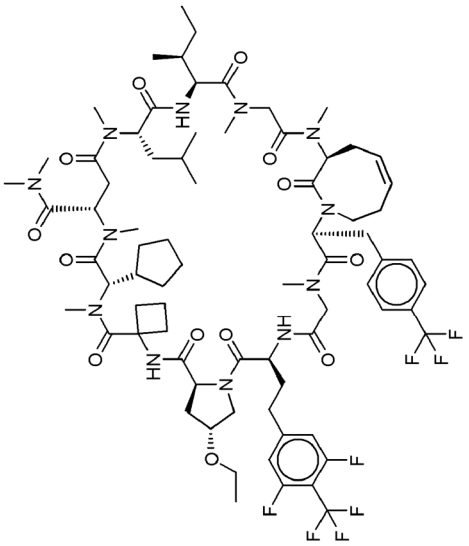
	
PP1 086	PP1 088
	
PP1 085	PP1 087

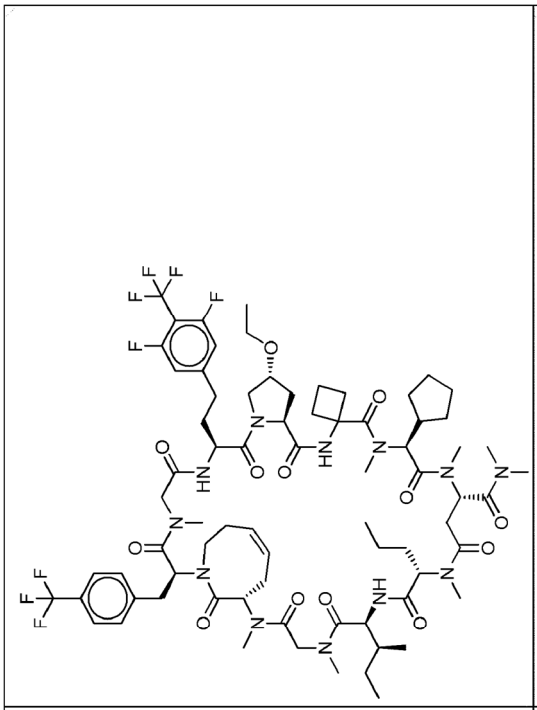
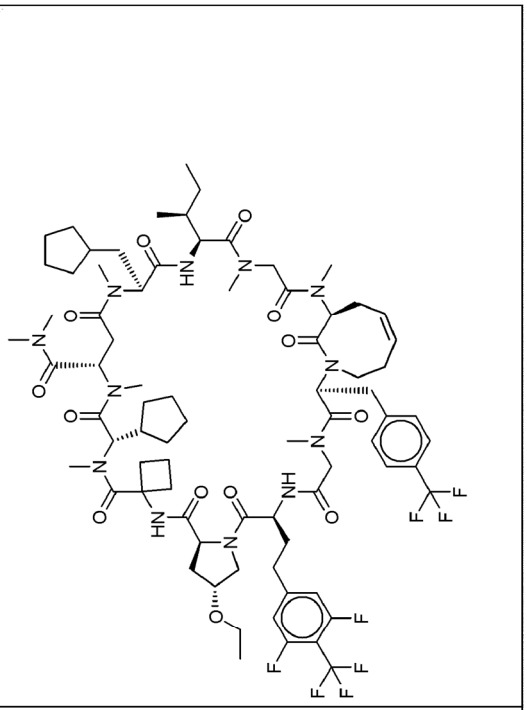
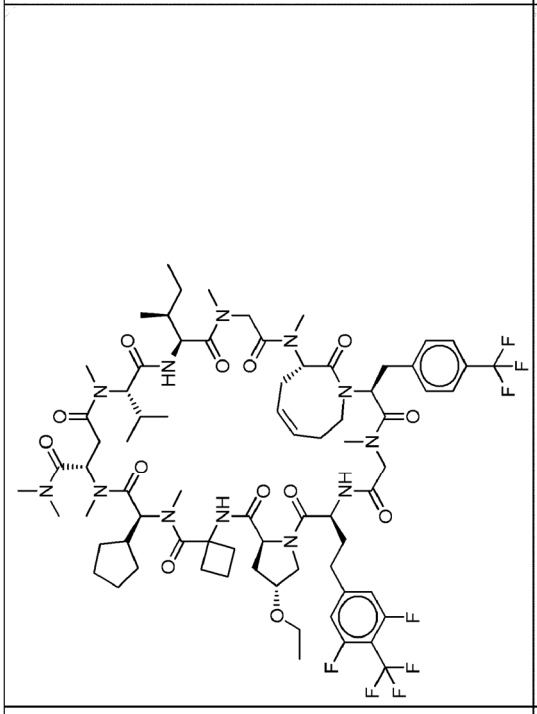
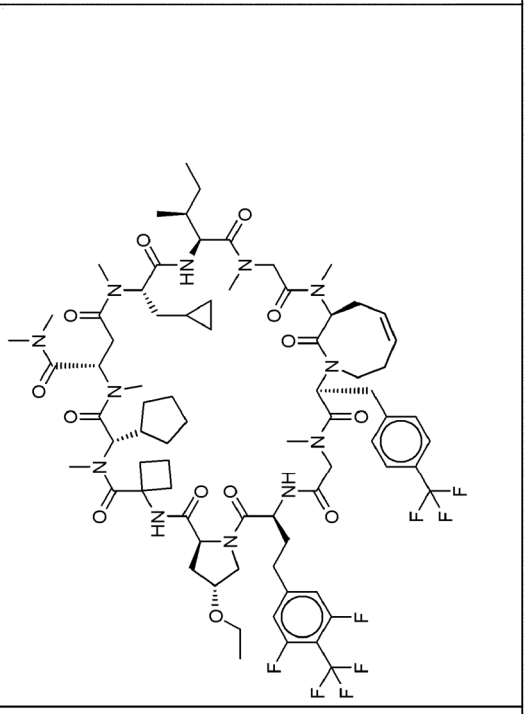
	
PP1 090	PP1 092
	
PP1 089	PP1 091

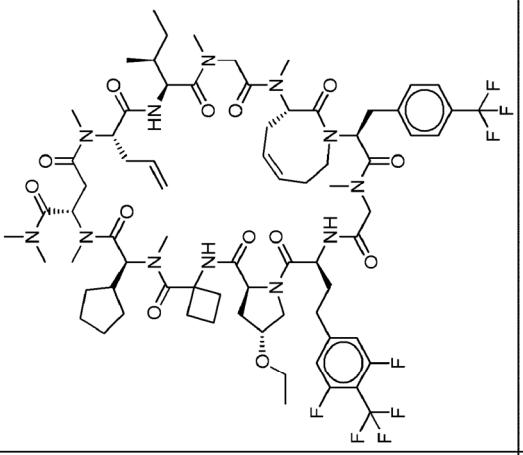
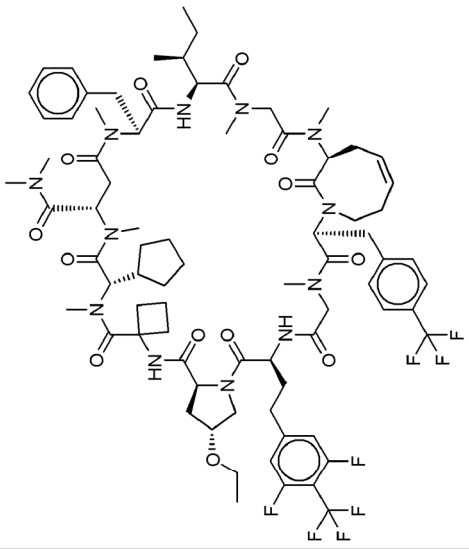
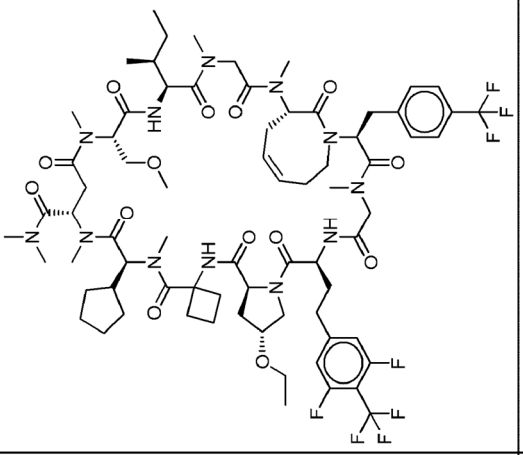
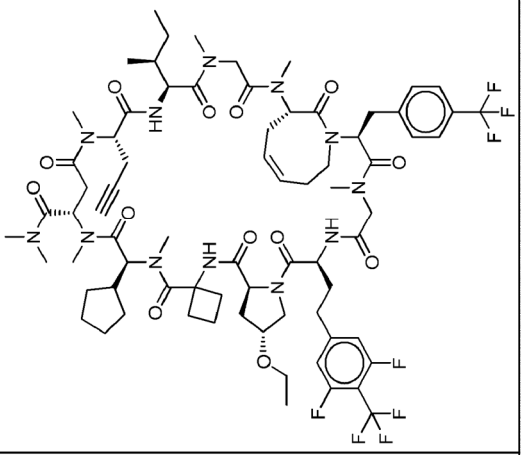
	
PP1 094	PP1 096
	
PP1 093	PP1 095

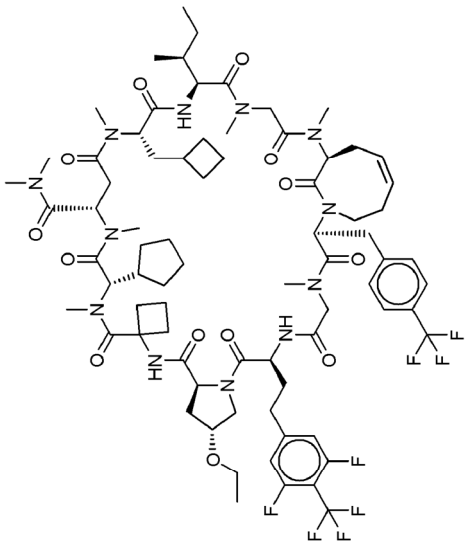
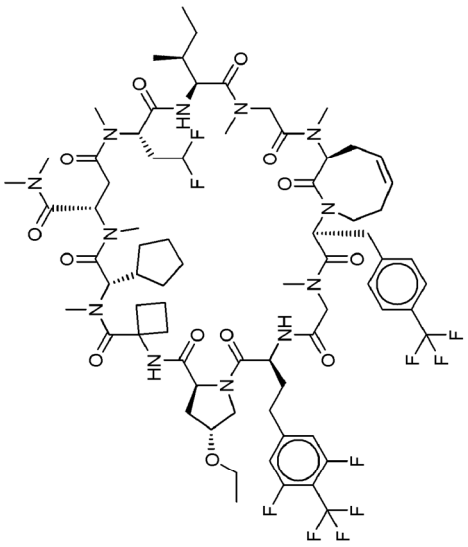
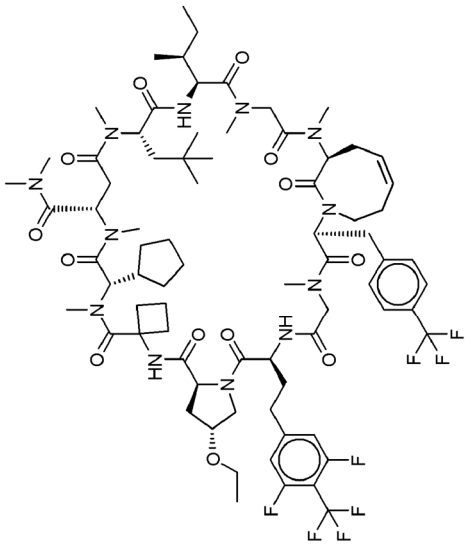
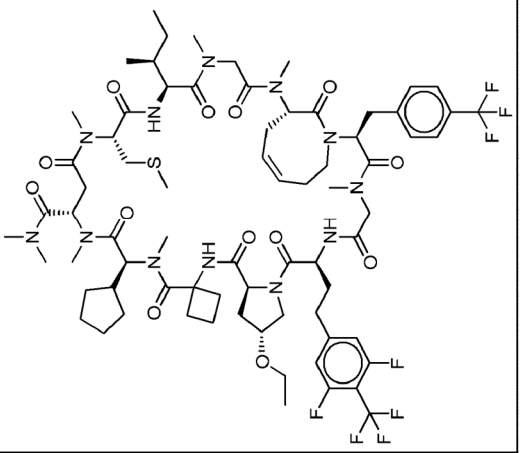
	
PP1 098	PP1 100
	
PP1 097	PP1 099

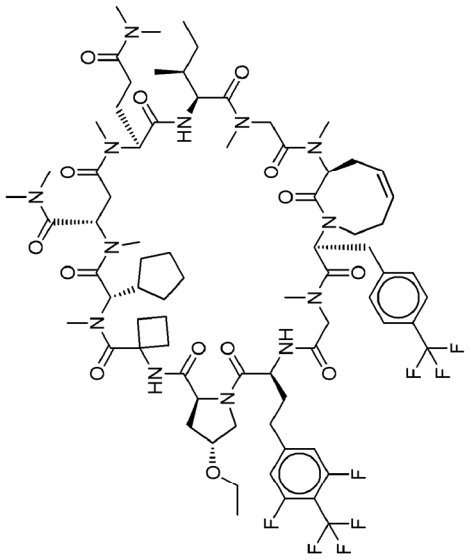
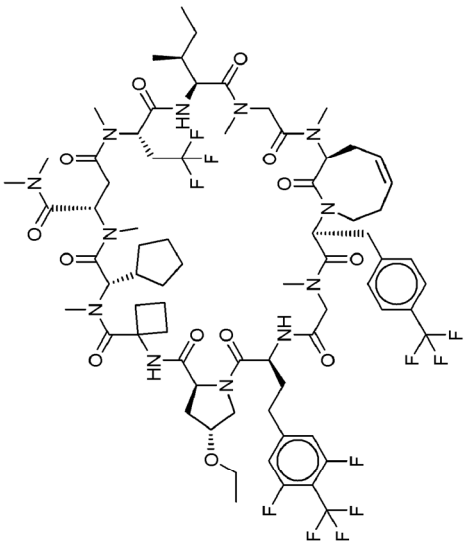
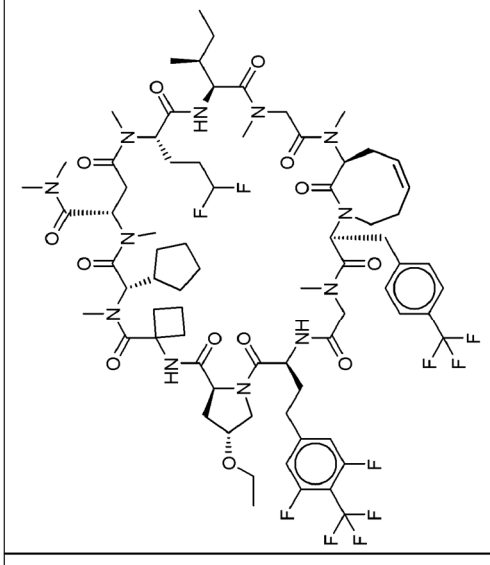
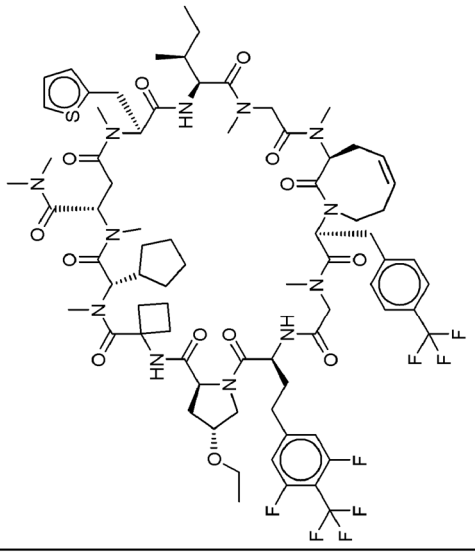
	
PP1 102	PP1 104
	
PP1 101	PP1 103

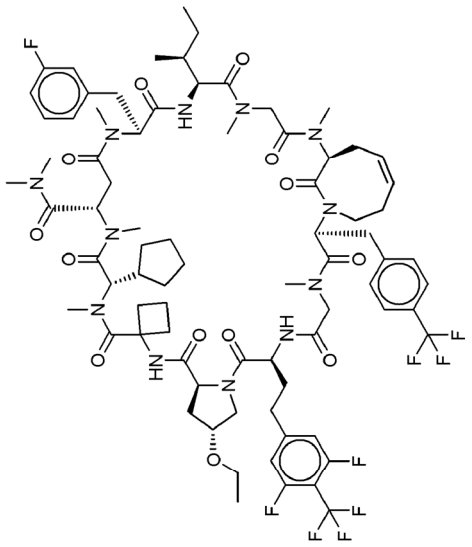
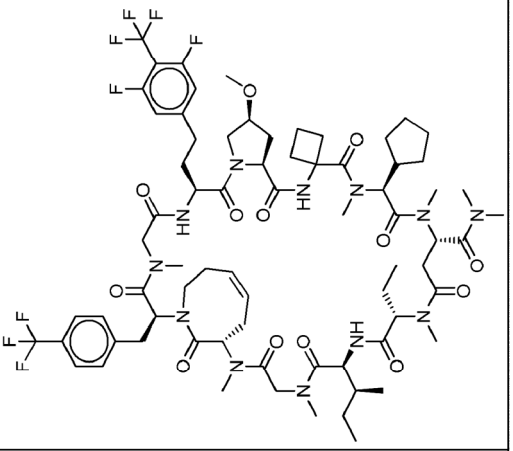
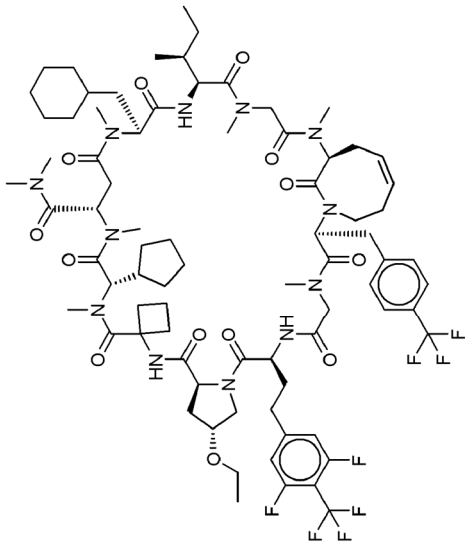
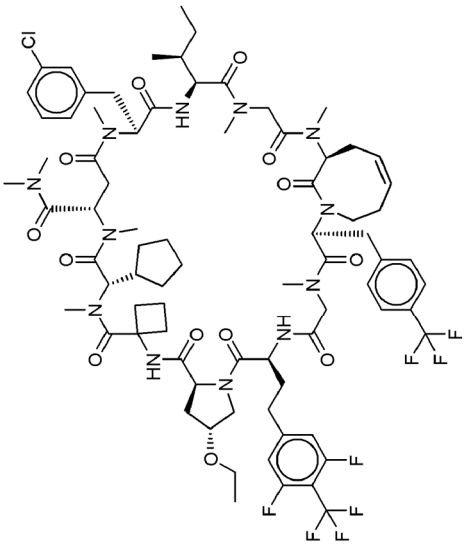
	
PP1 106	PP1 108
	
PP1 105	PP1 107

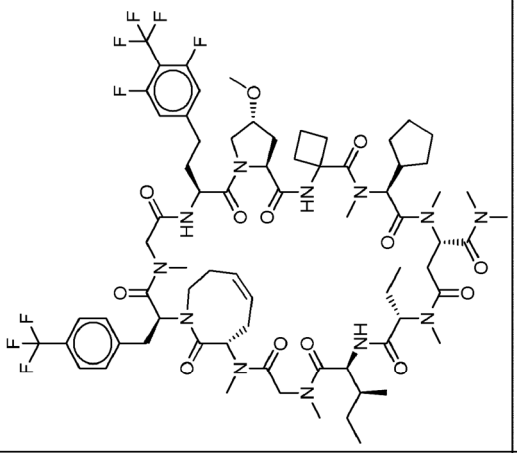
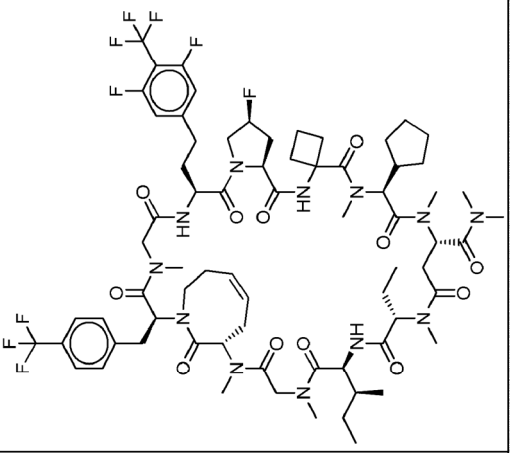
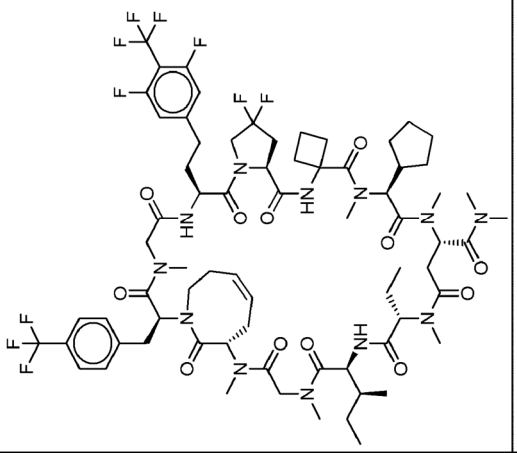
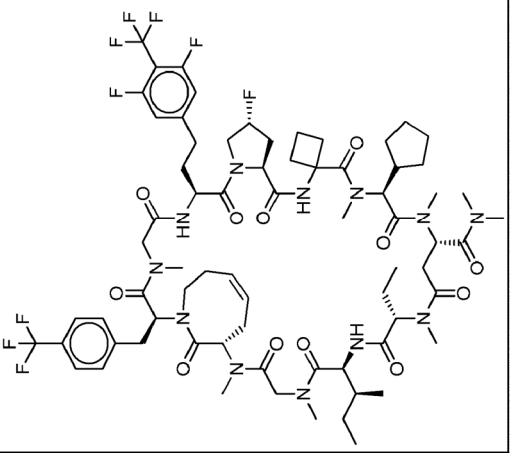
	
PP1 110	PP1 112
	
PP1 109	PP1 111

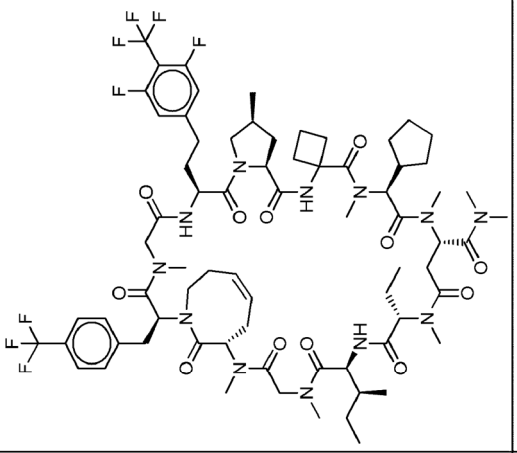
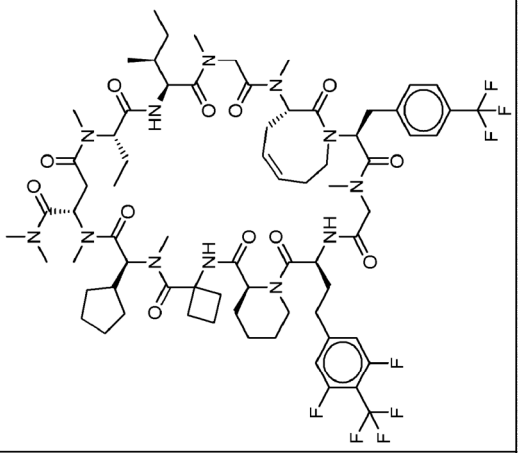
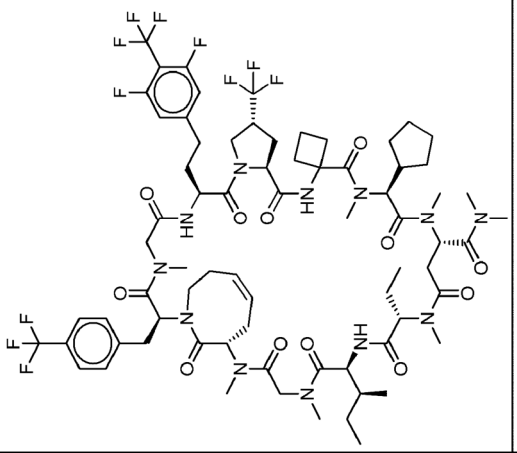
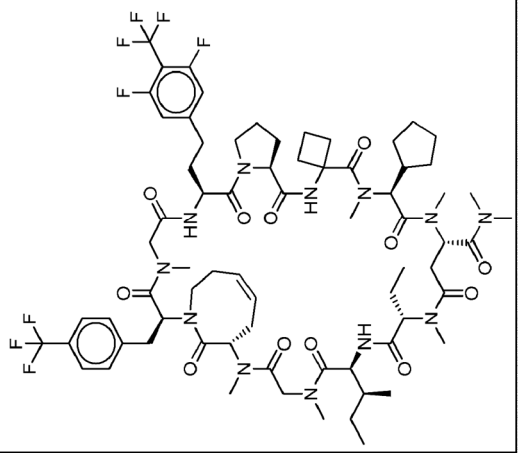
	
PP1 114	PP1 116
	
PP1 113	PP1 115

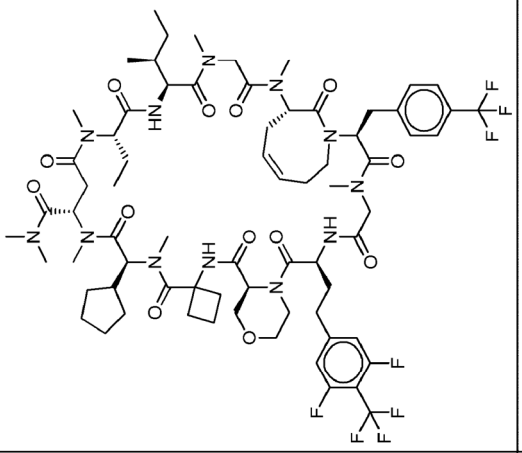
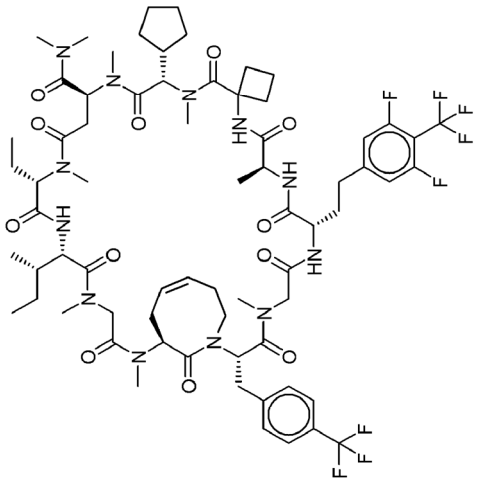
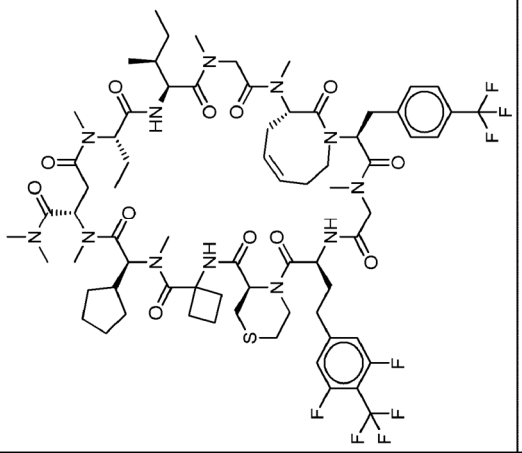
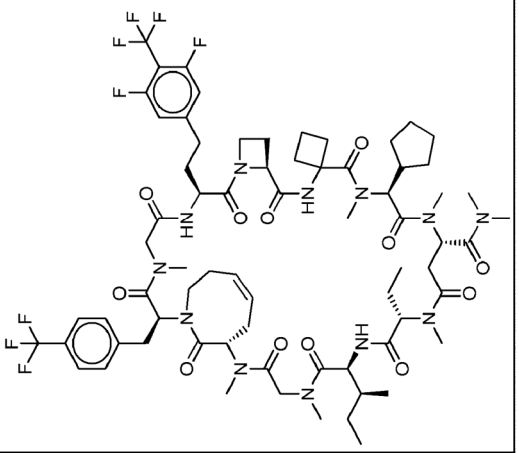
	
PP1 118	PP1 120
	
PP1 117	PP1 119

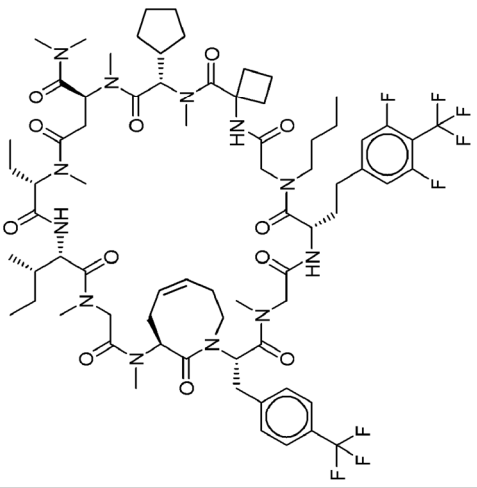
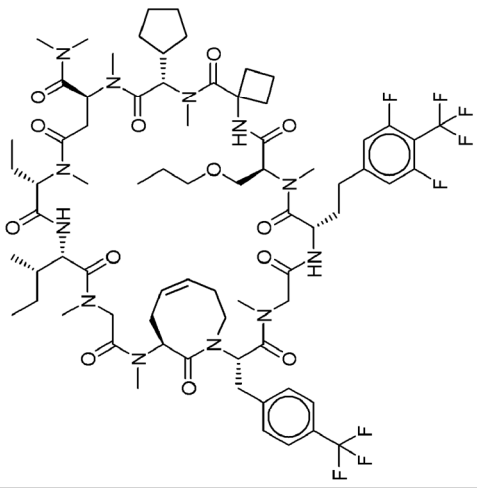
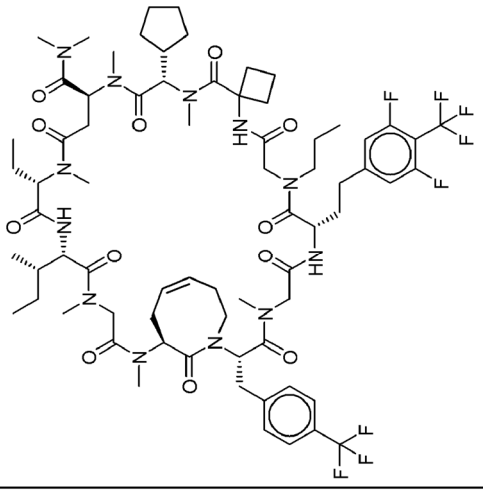
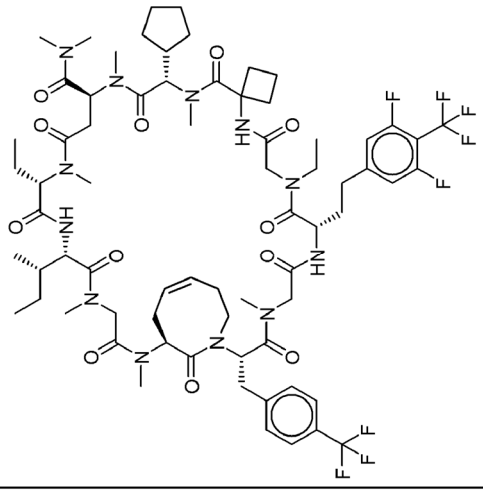
	
PP1 122	PP1 124
	
PP1 121	PP1 123

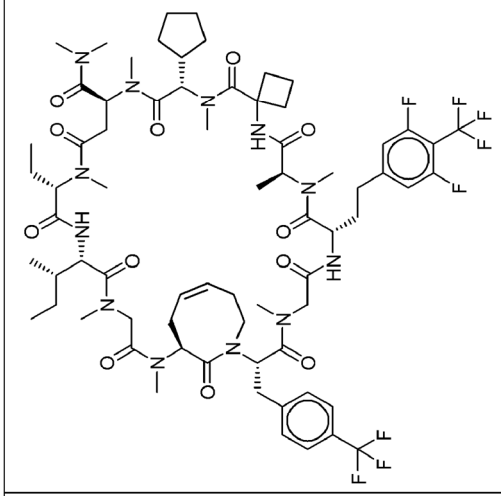
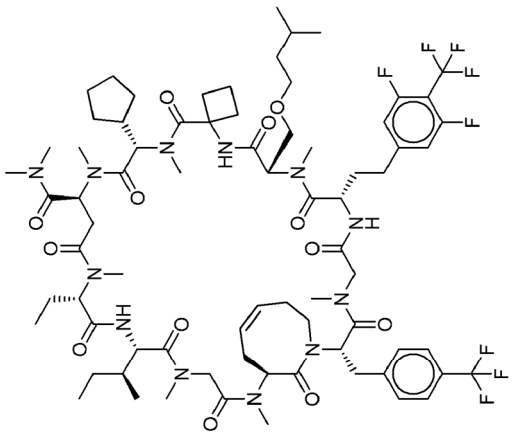
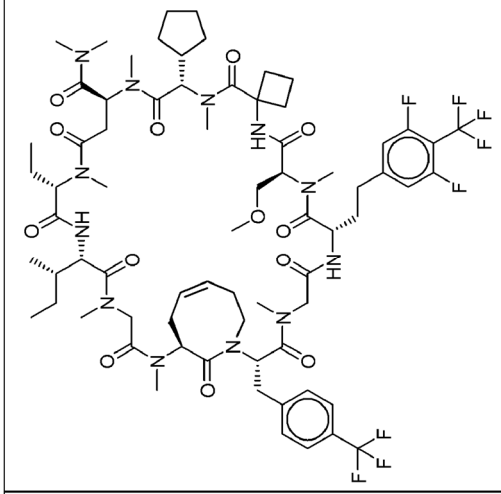
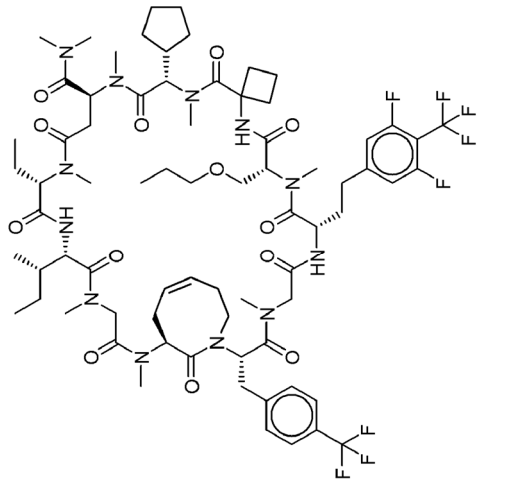
	
PP1 126	PP1 128
	
PP1 125	PP1 127

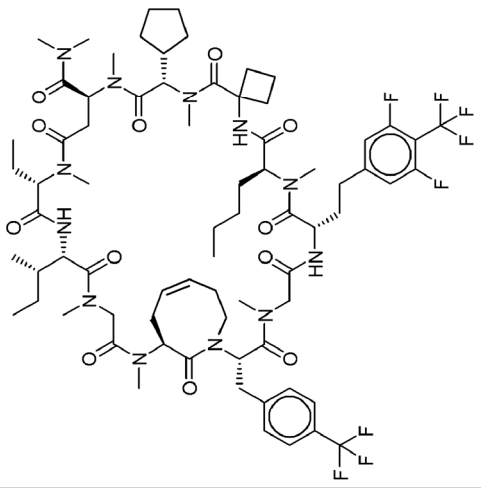
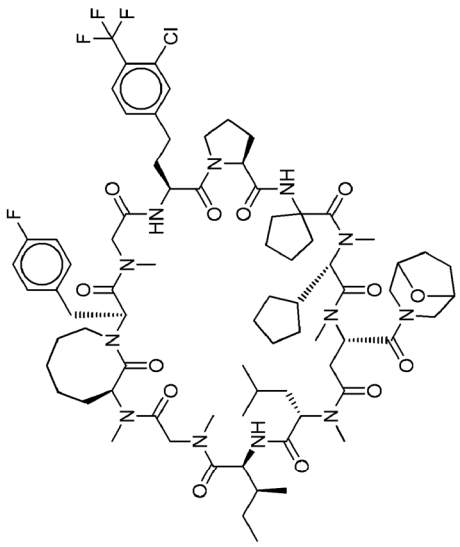
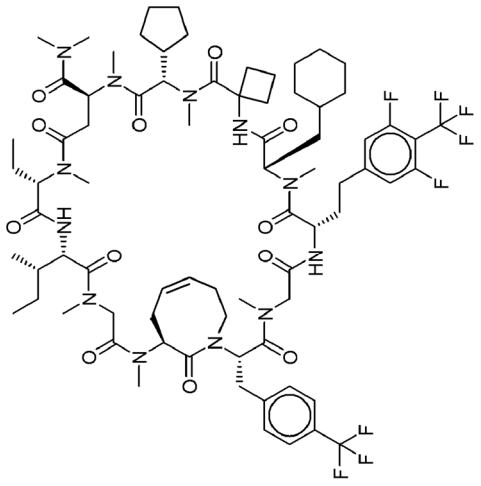
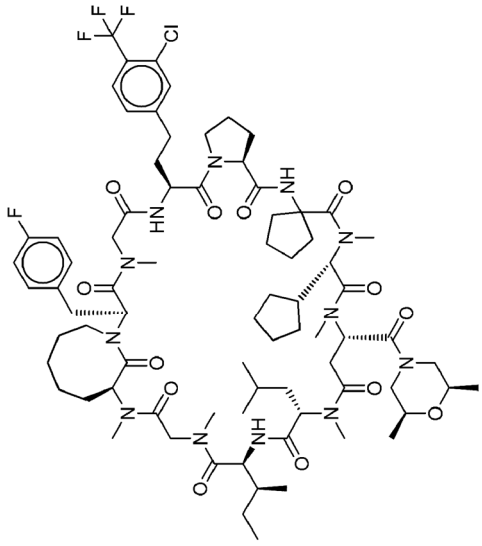
	
PP1 130	PP1 132
	
PP1 129	PP1 131

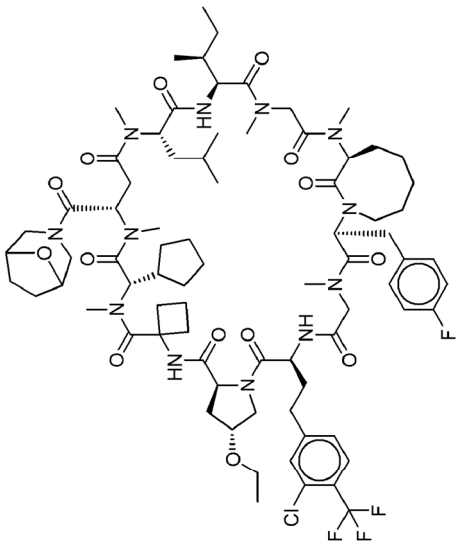
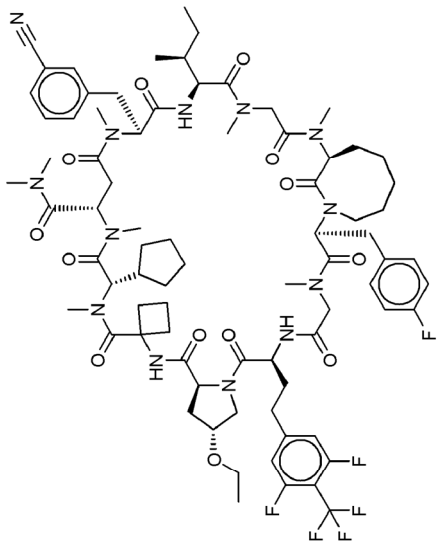
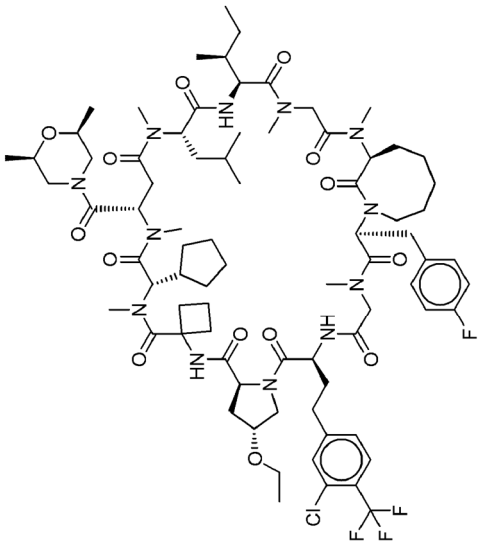
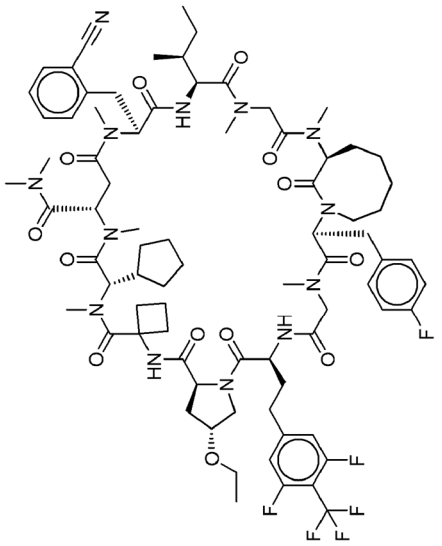
	
PP1 134	PP1 136
	
PP1 133	PP1 135

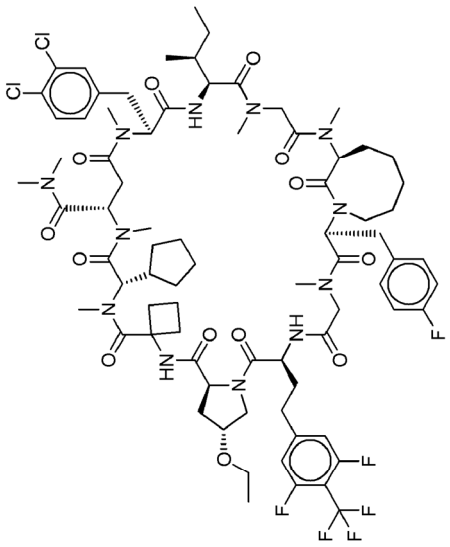
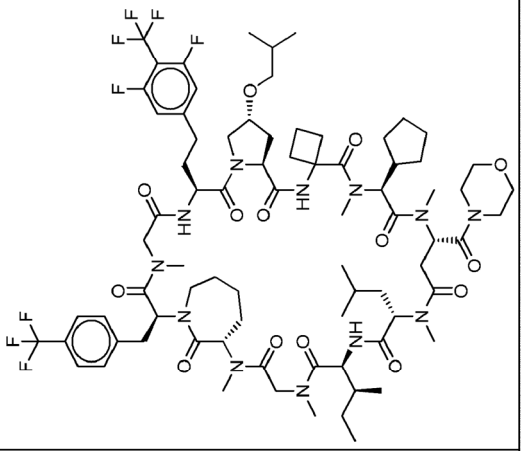
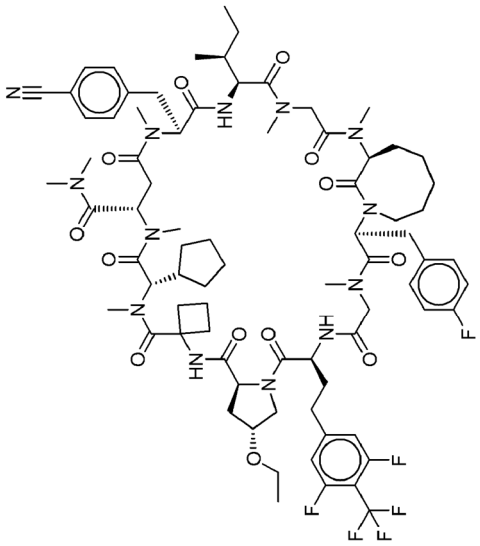
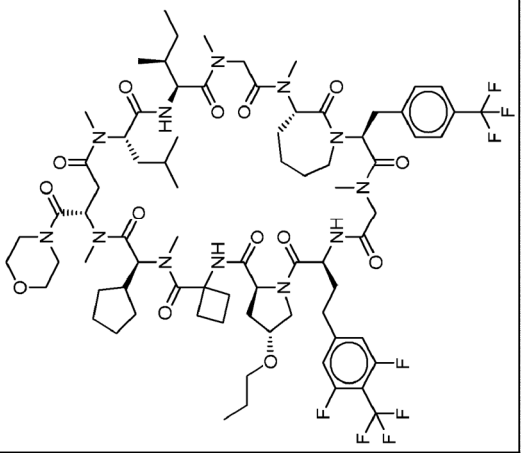
	
PP1 138	PP1 140
	
PP1 137	PP1 139

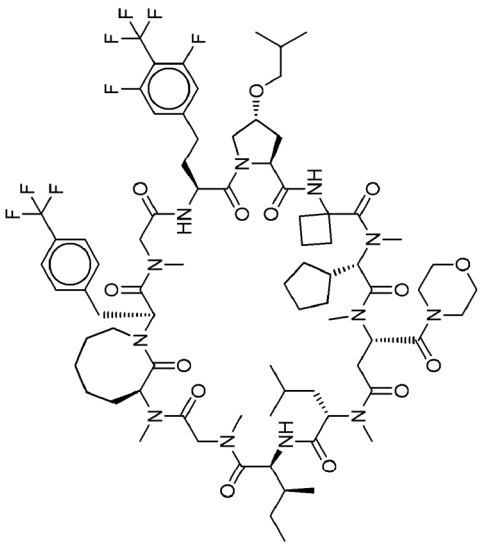
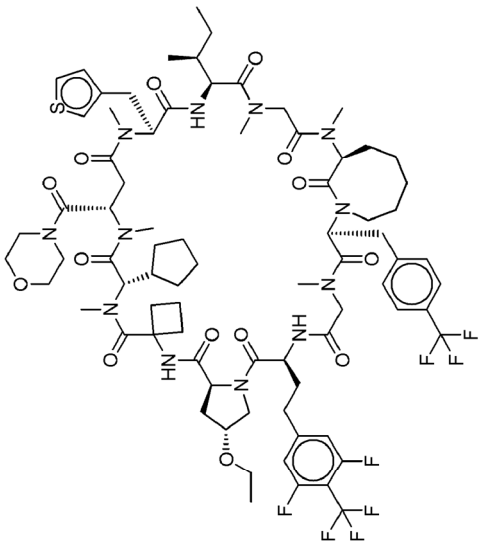
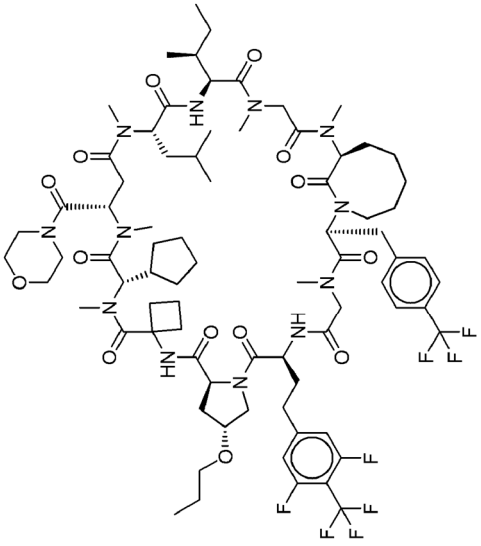
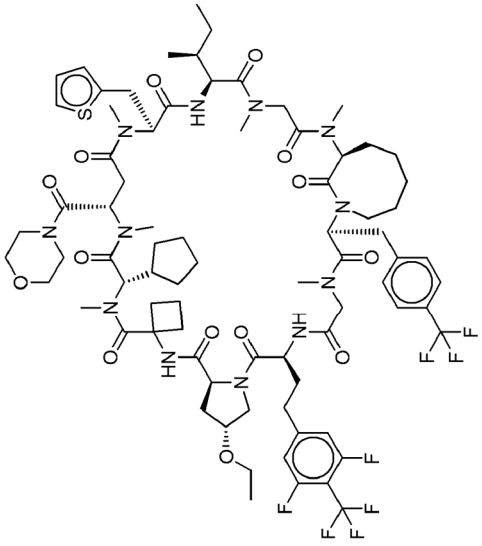
	
PP1 142	PP1 144
	
PP1 141	PP1 143

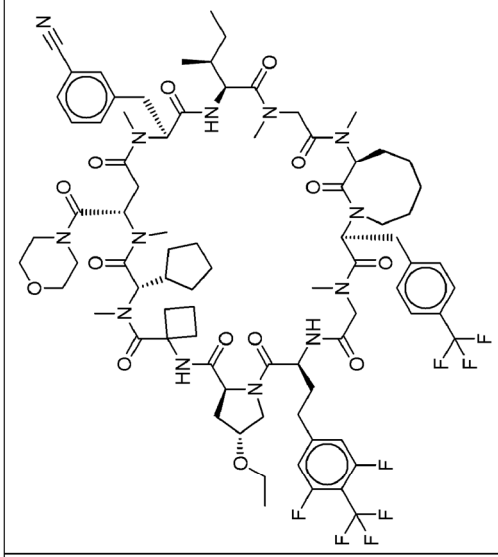
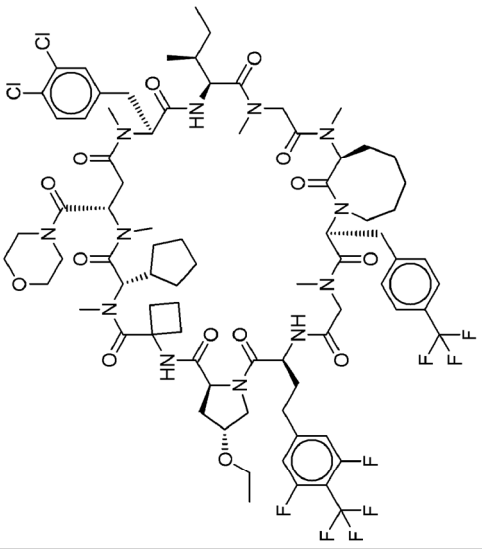
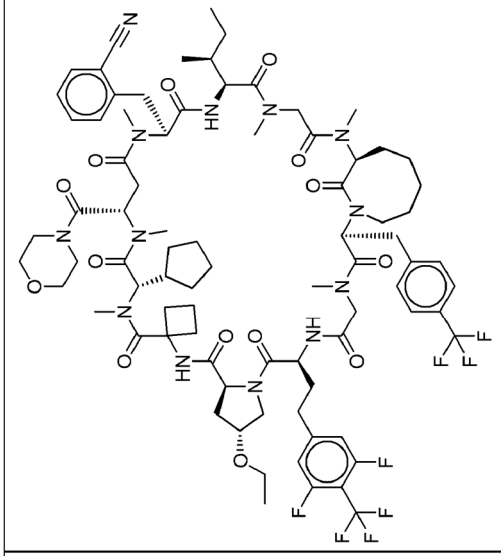
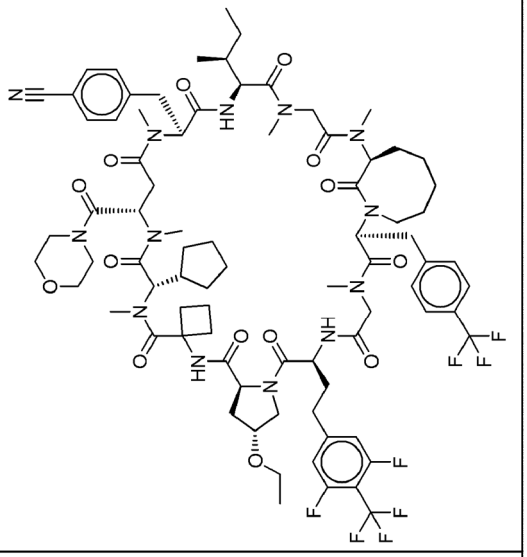
	
PP1 146	PP1 148
	
PP1 145	PP1 147

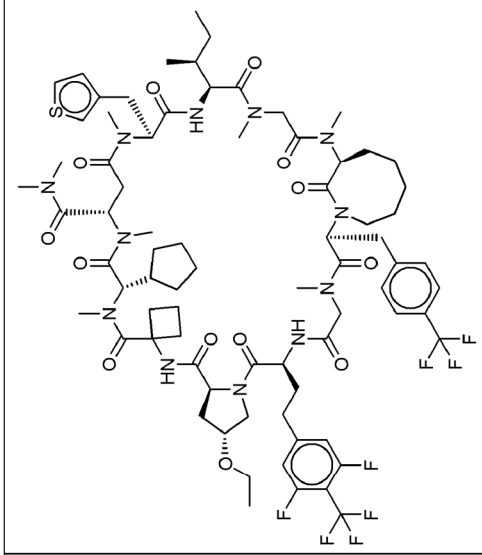
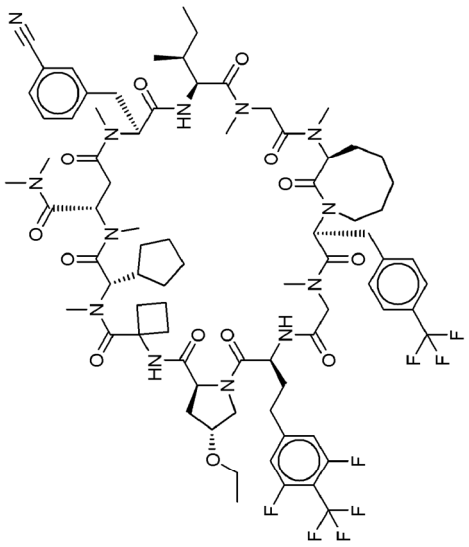
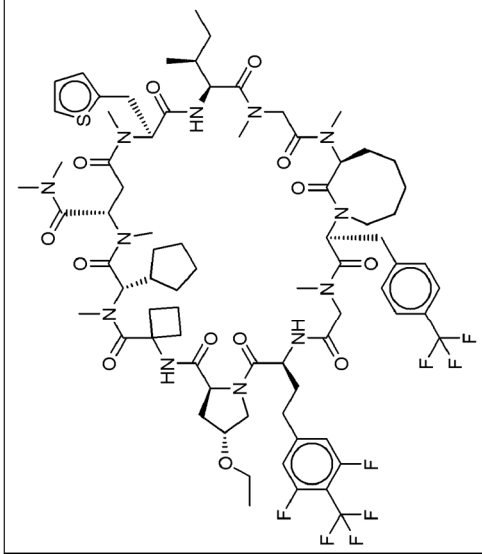
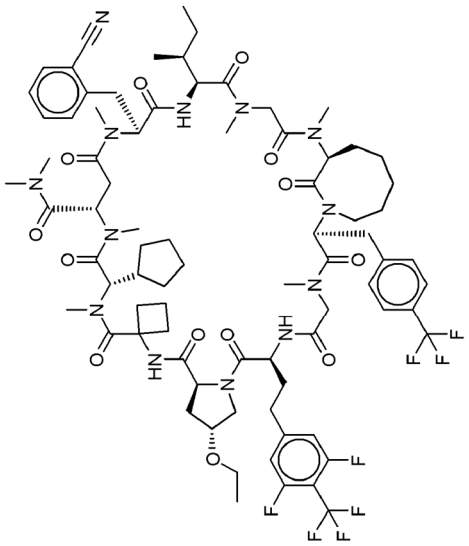
	
PP1 150	PP1 152
	
PP1 149	PP1 151

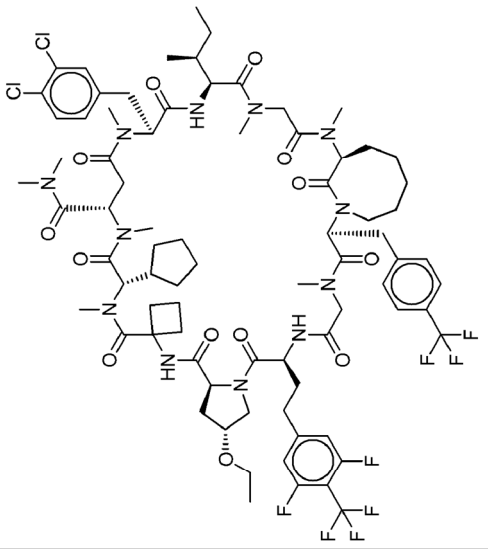
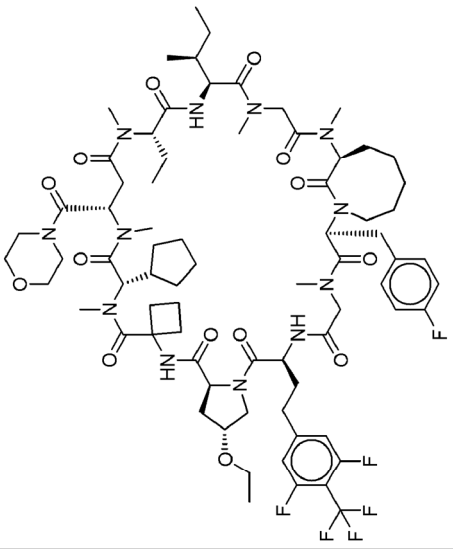
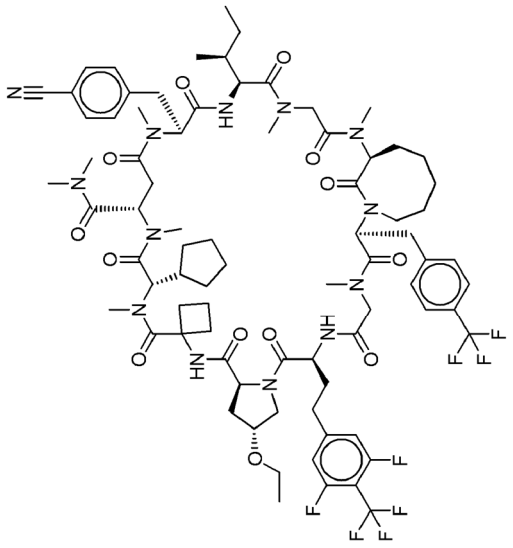
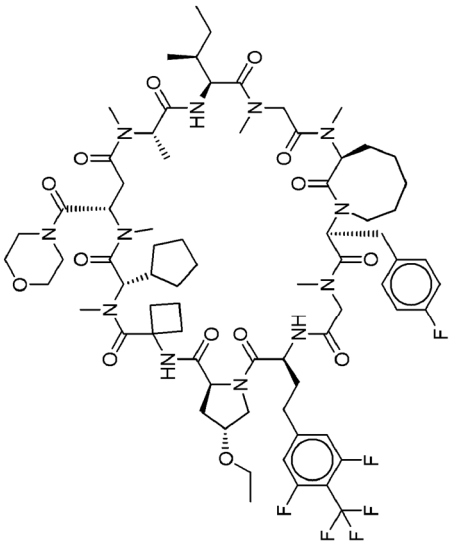
	
PP1 154	PP1 156
	
PP1 153	PP1 155

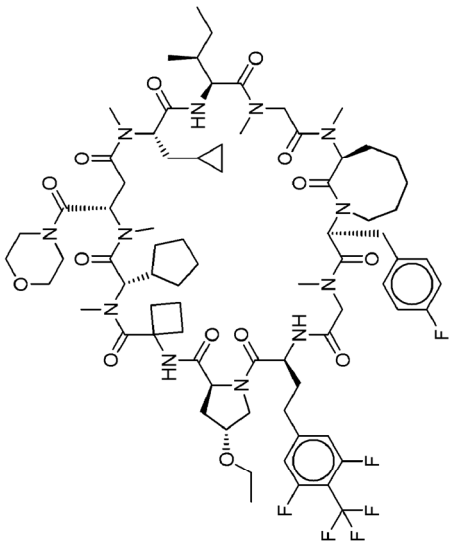
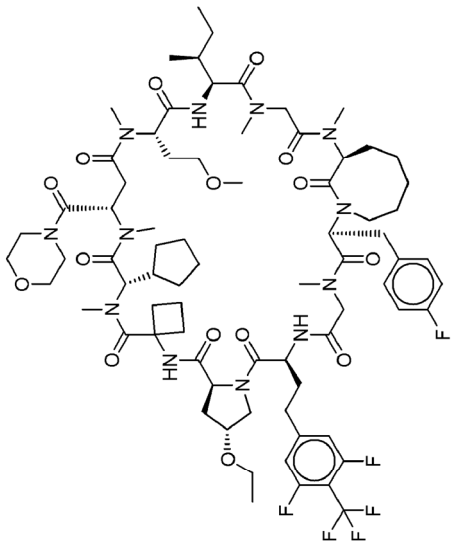
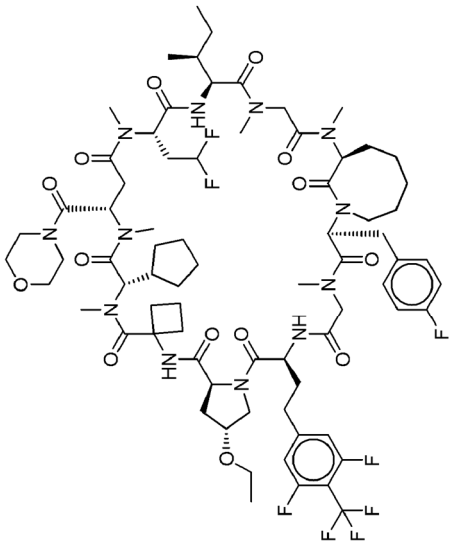
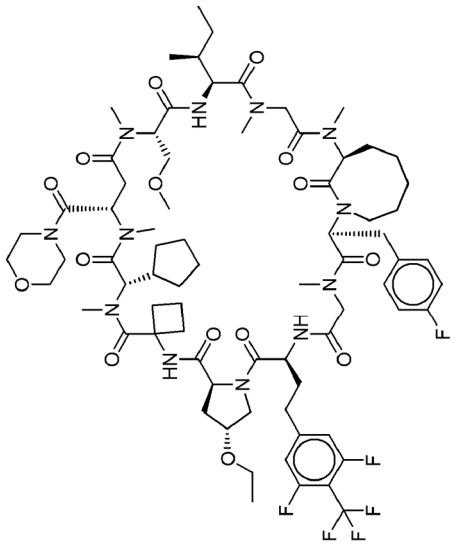
	
PP1 158	PP1 160
	
PP1 157	PP1 159

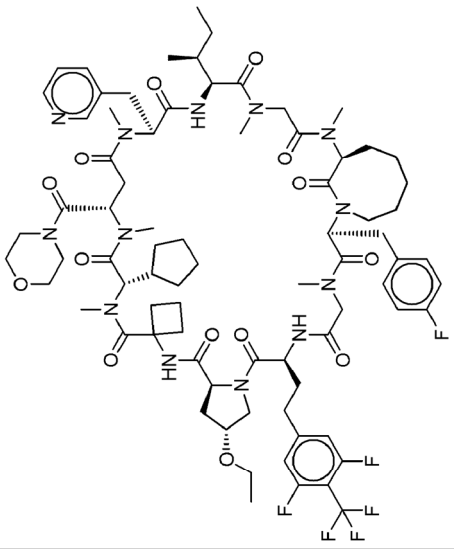
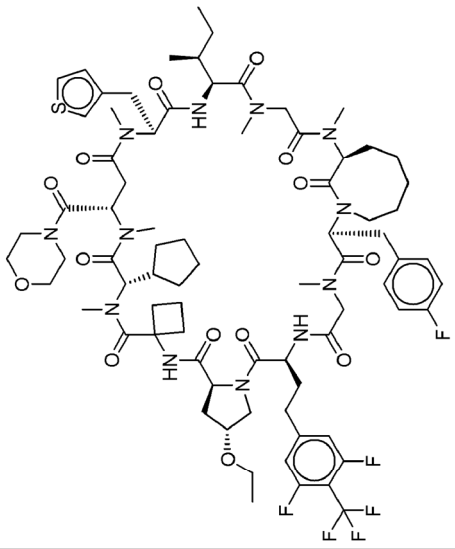
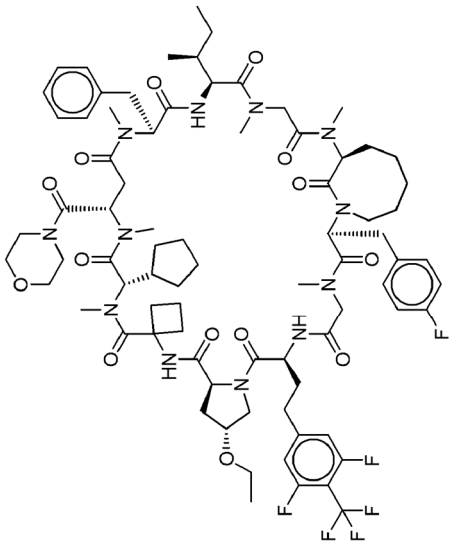
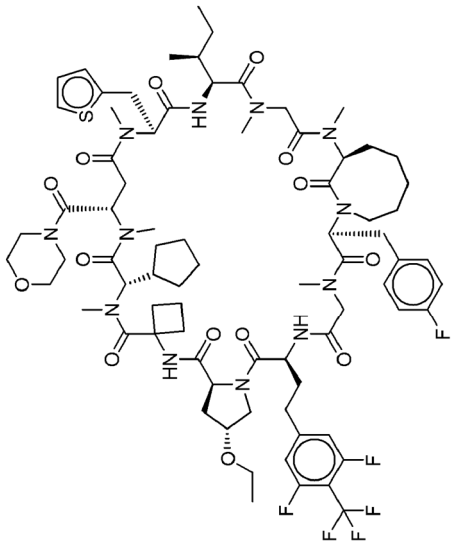
	
PP1 162	PP1 164
	
PP1 161	PP1 163

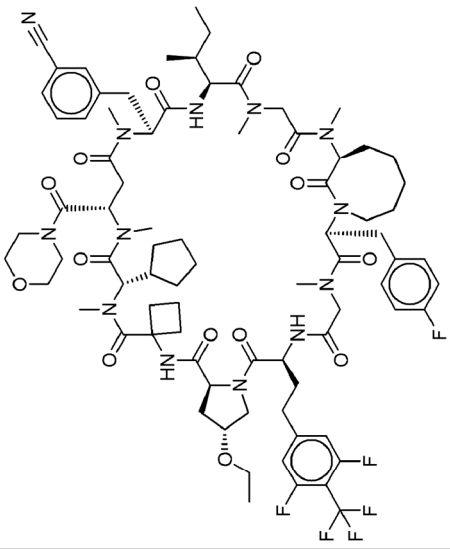
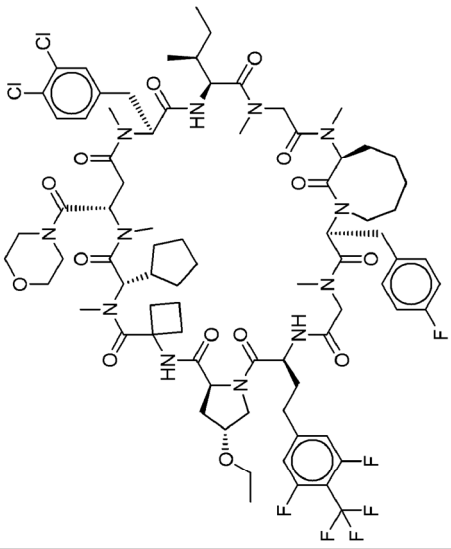
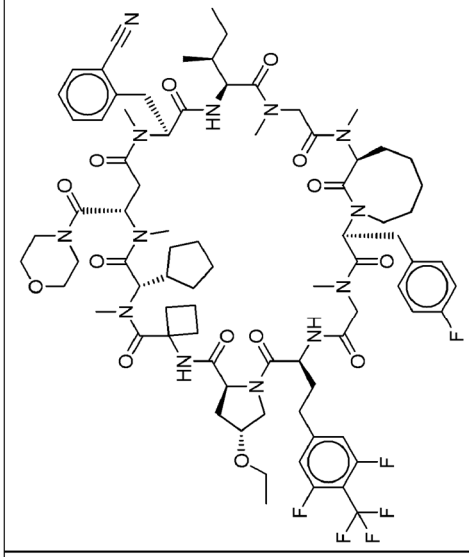
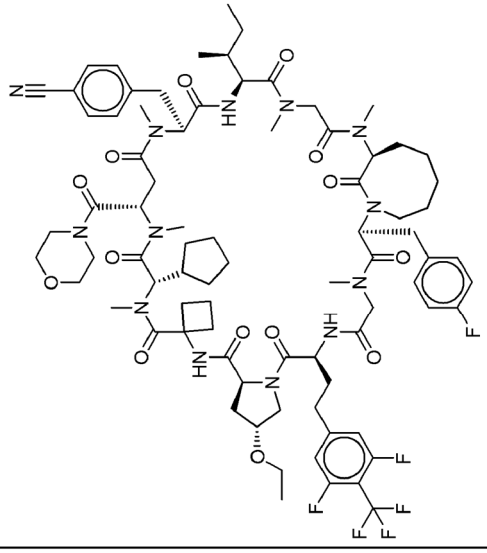
	
PP1 166	PP1 168
	
PP1 165	PP1 167

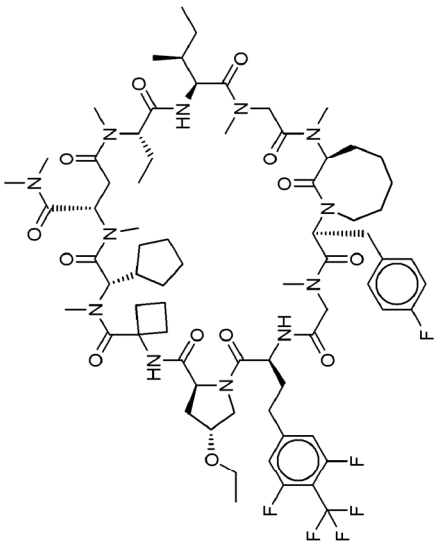
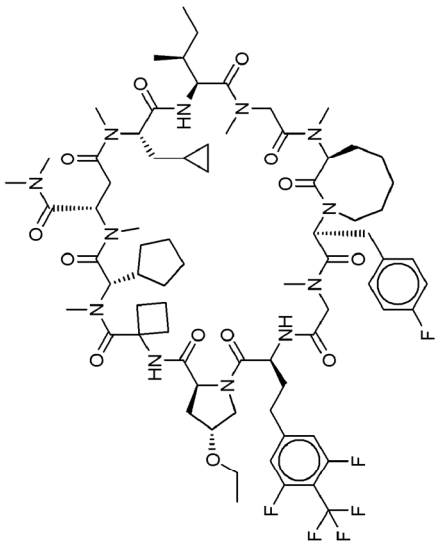
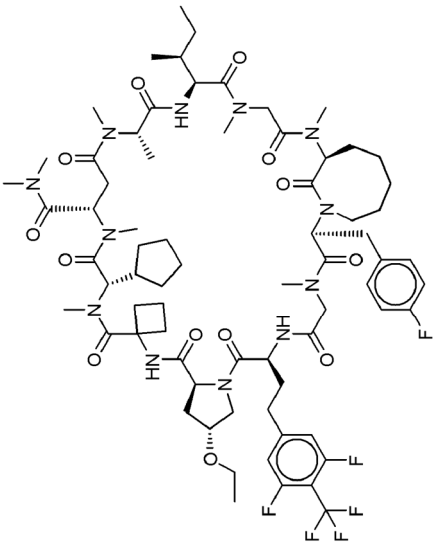
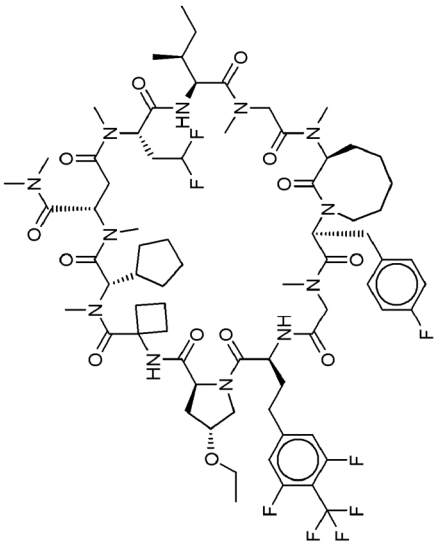
	
PP1 170	PP1 172
	
PP1 169	PP1 171

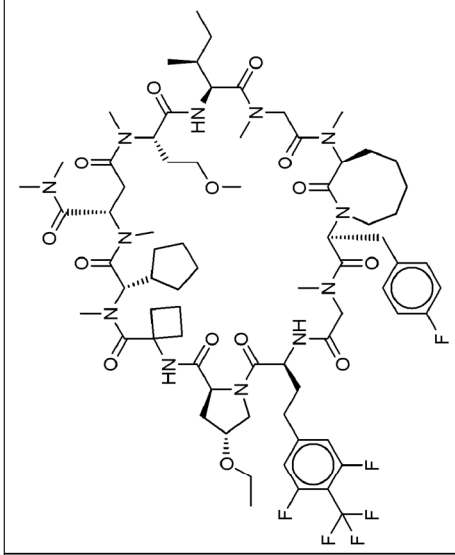
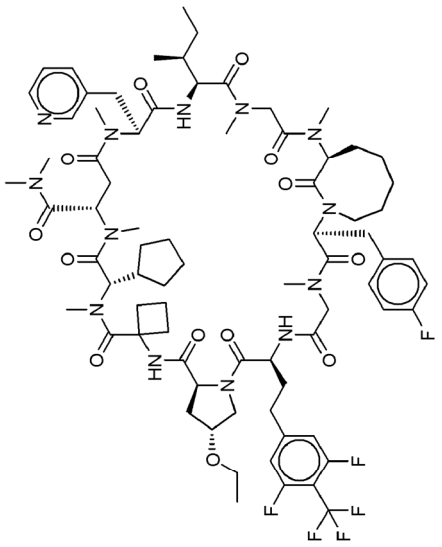
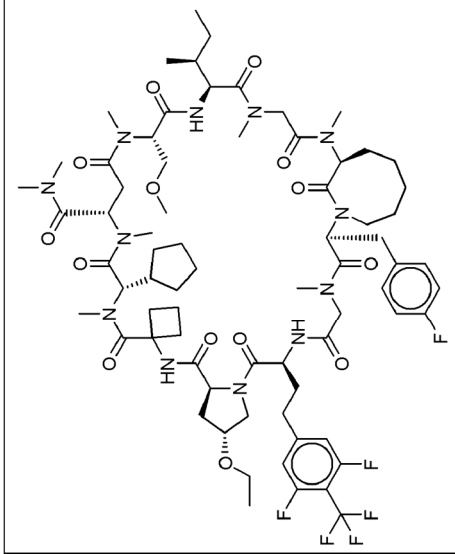
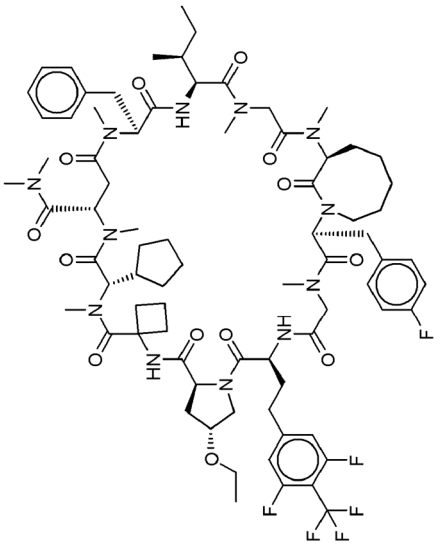
	
PP1 174	PP1 176
	
PP1 173	PP1 175

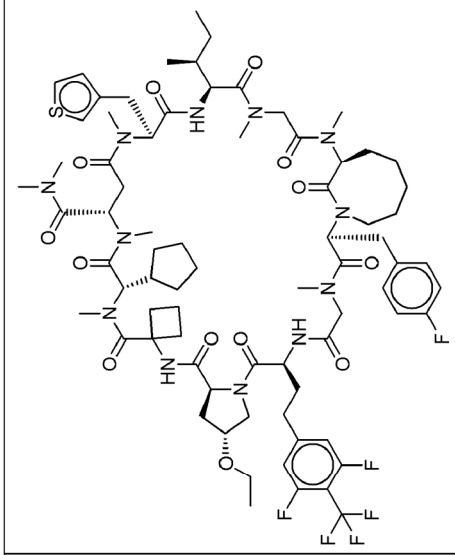
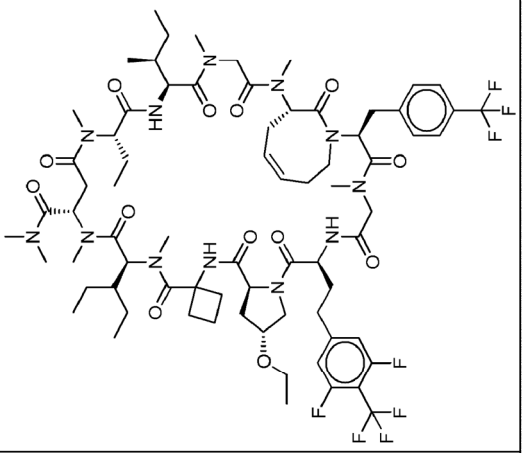
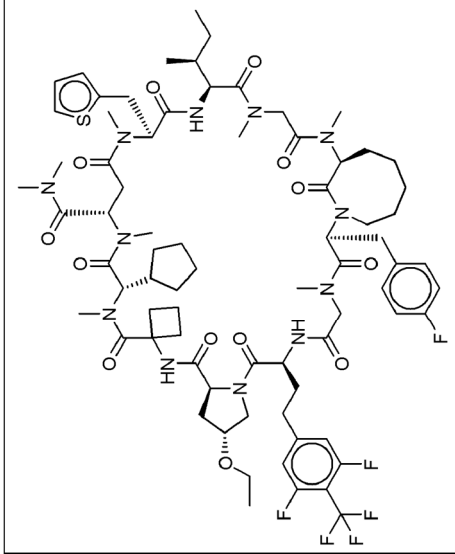
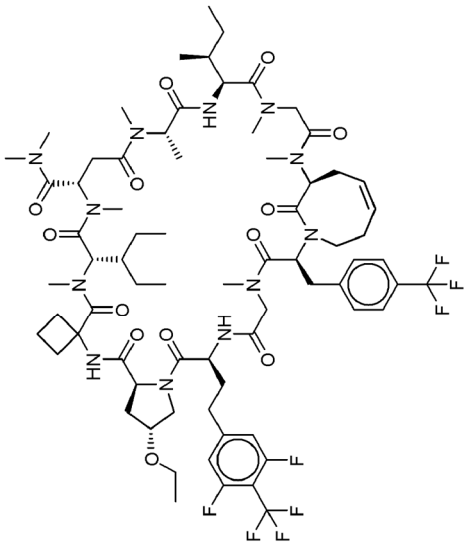
	
PP1 178	PP1 180
	
PP1 177	PP1 179

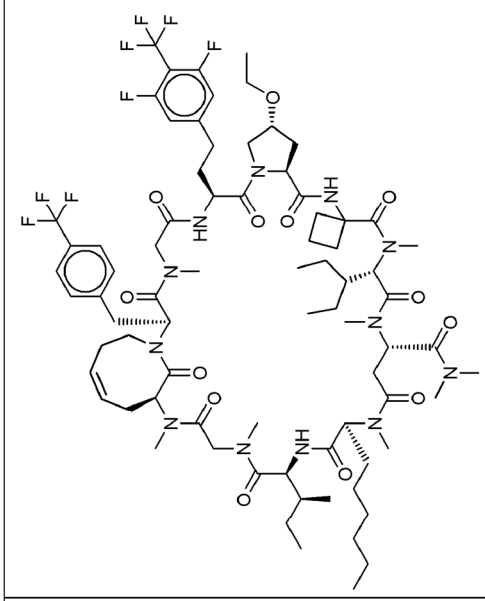
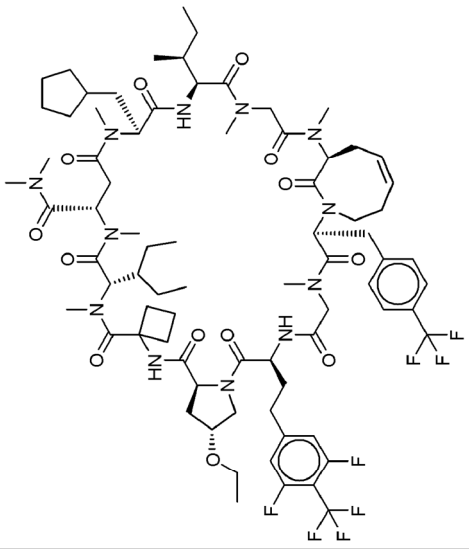
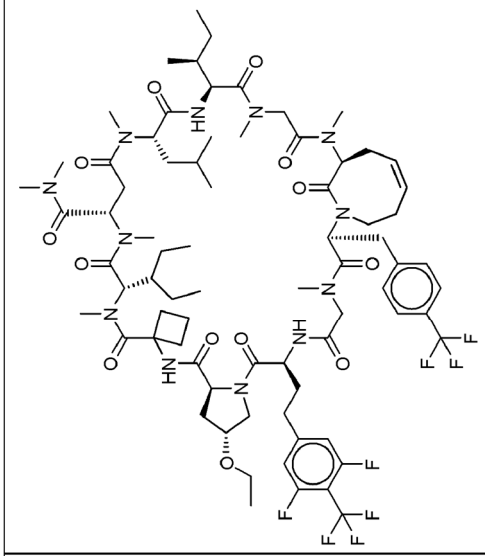
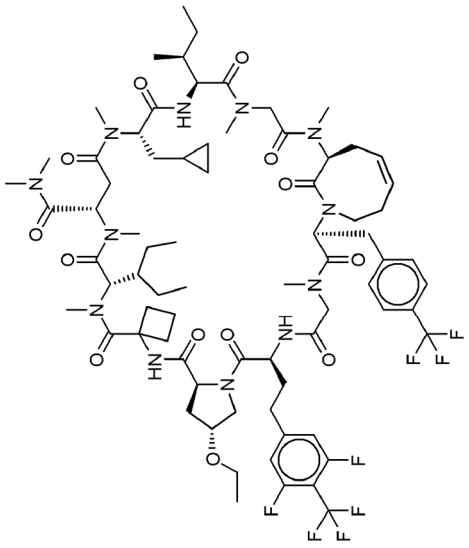
	
PP1 182	PP1 184
	
PP1 181	PP1 183

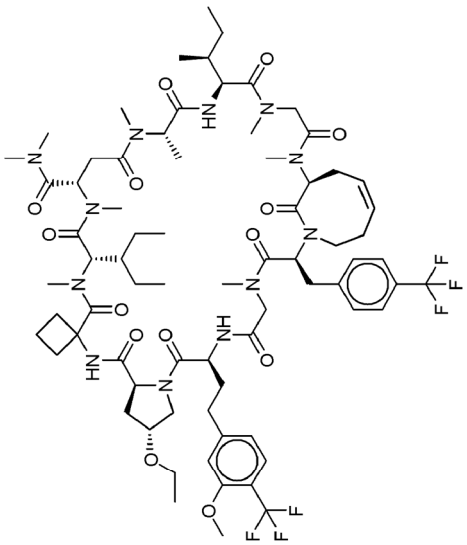
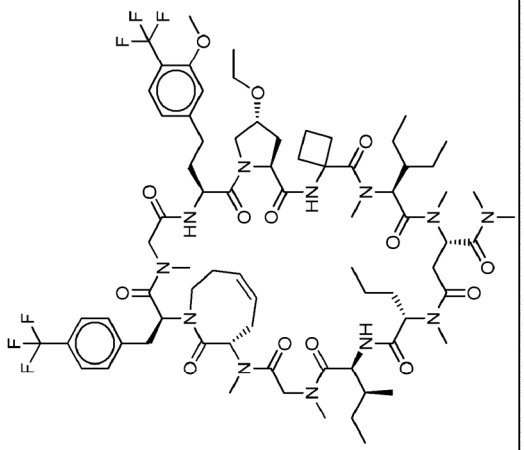
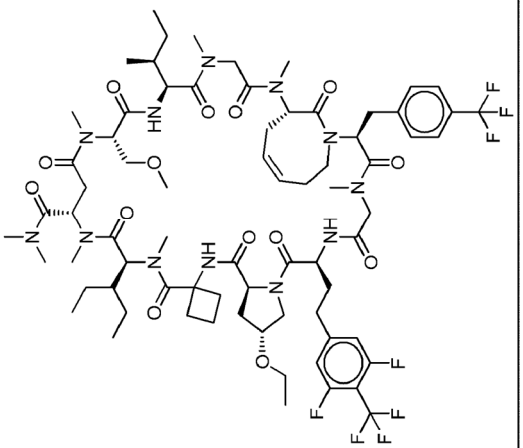
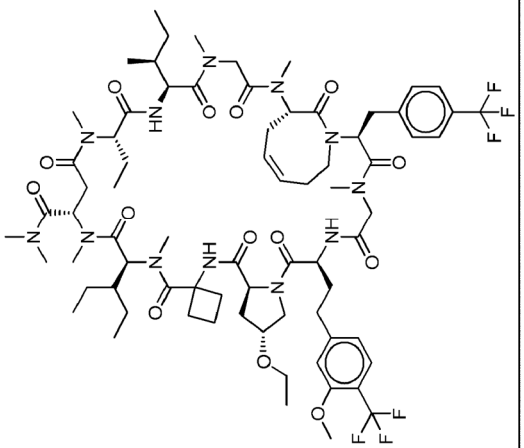
	
PP1 186	PP1 188
	
PP1 185	PP1 187

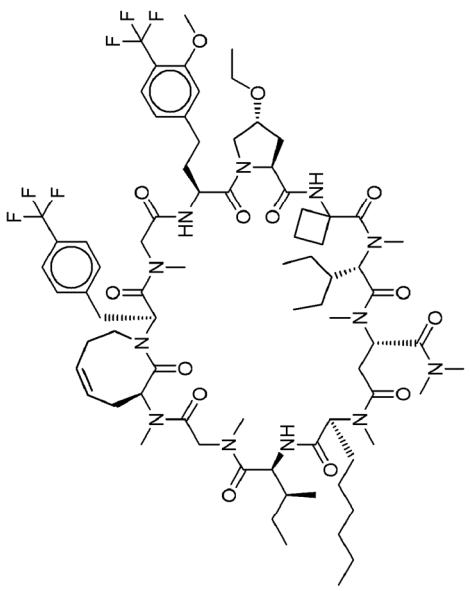
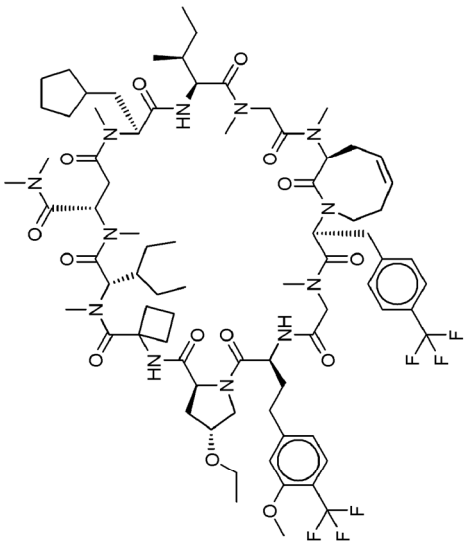
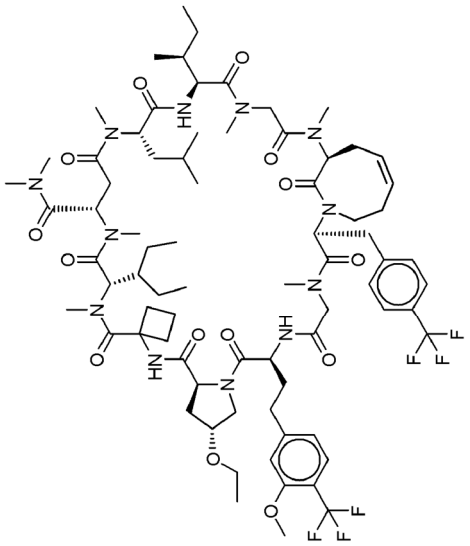
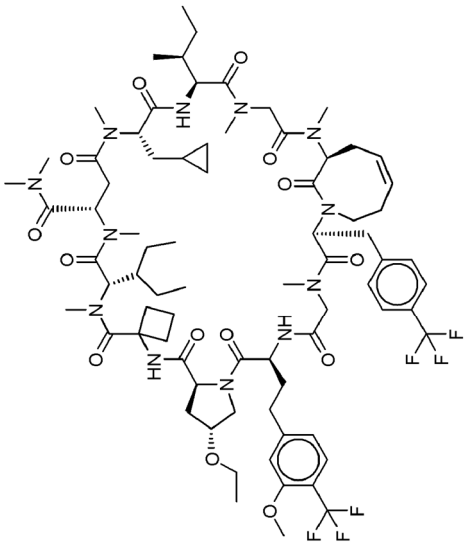
	
PP1 190	PP1 192
	
PP1 189	PP1 191

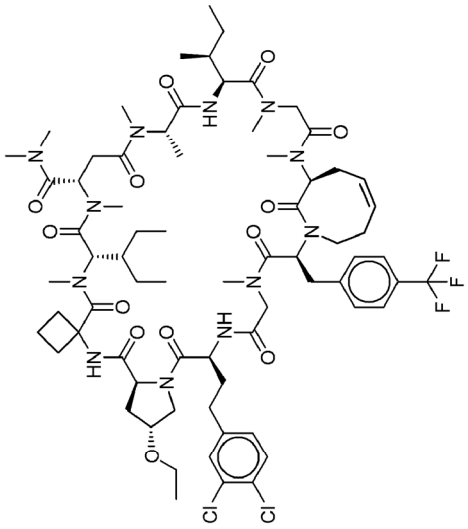
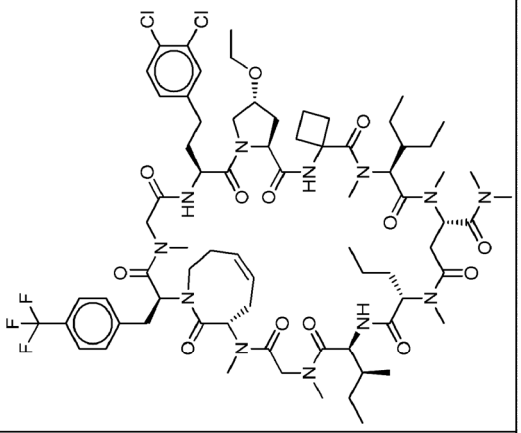
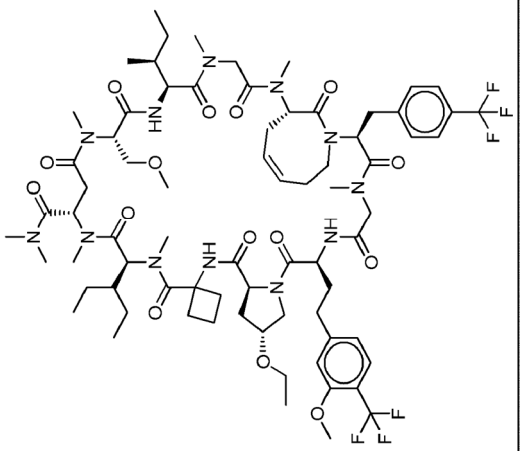
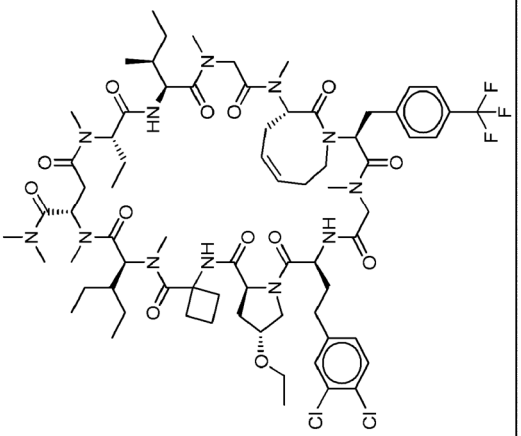
	
PP1 194	PP1 196
	
PP1 193	PP1 195

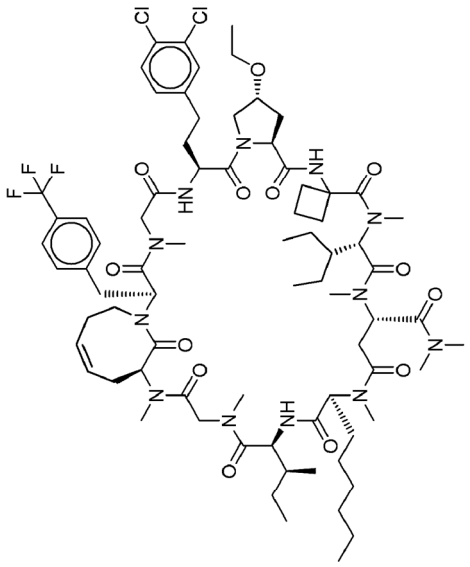
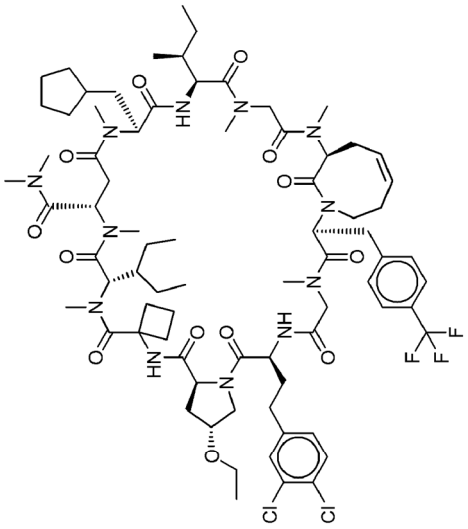
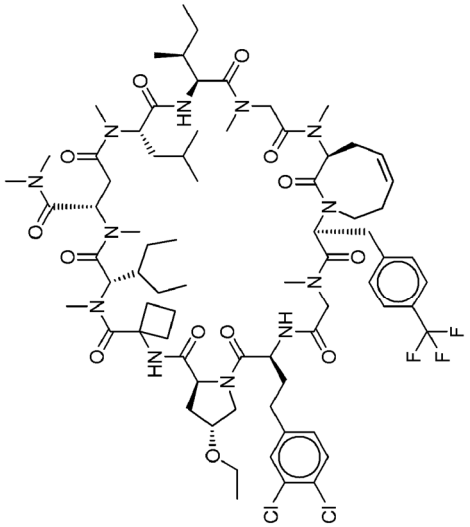
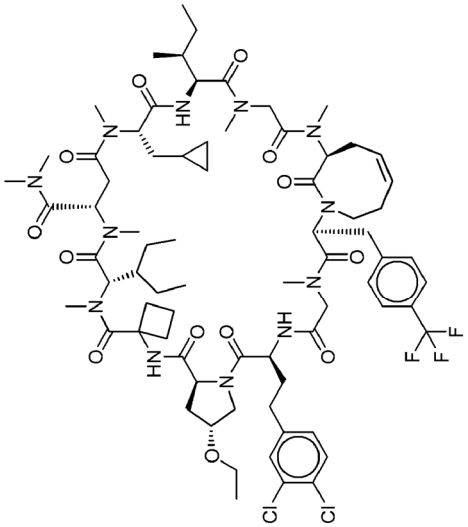
	
PP1 198	PP1 200
	
PP1 197	PP1 199

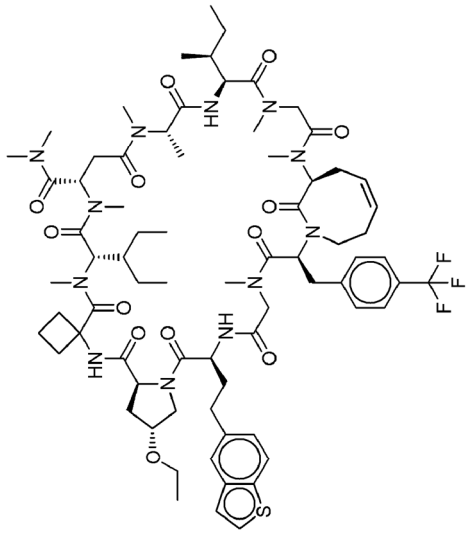
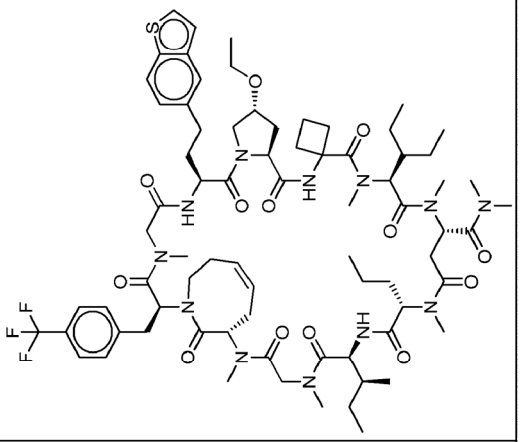
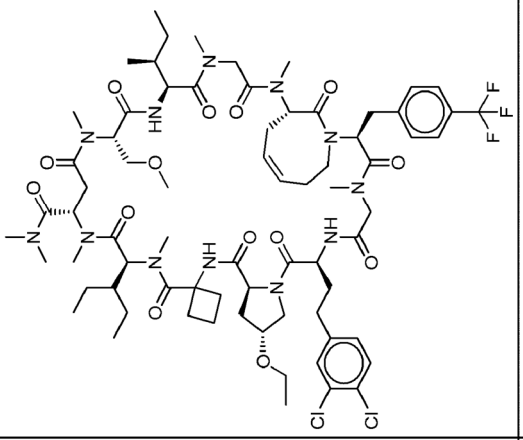
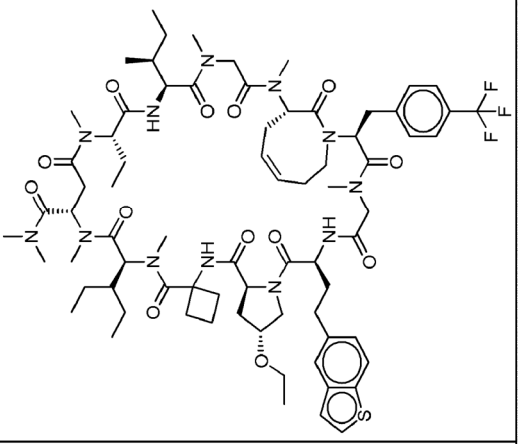
	
PP1 202	PP1 204
	
PP1 201	PP1 203

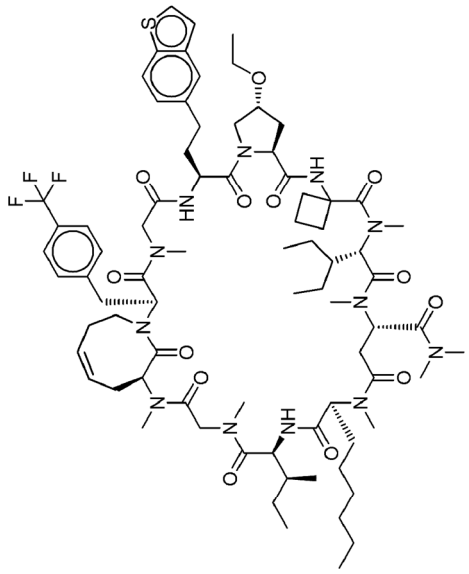
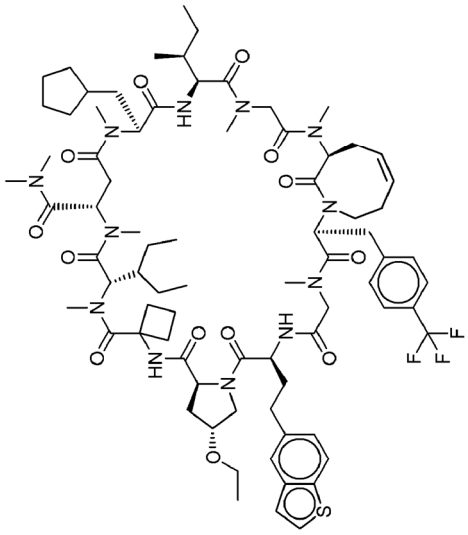
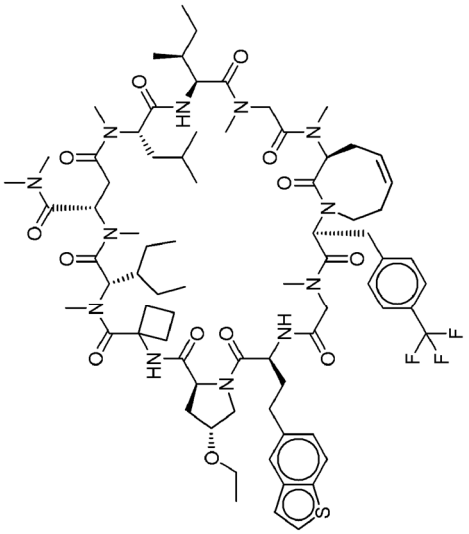
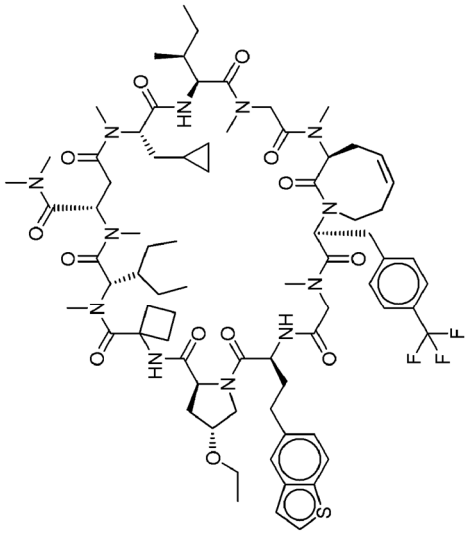
	
PP1 206	PP1 208
	
PP1 205	PP1 207

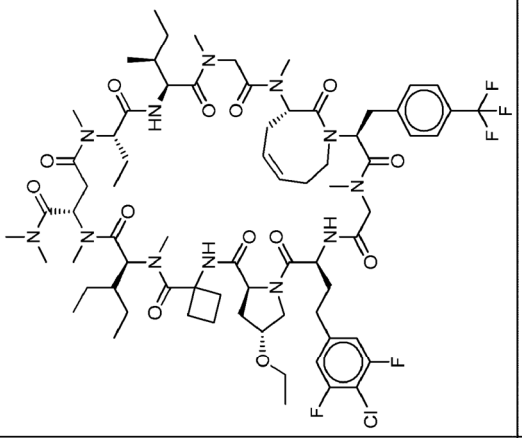
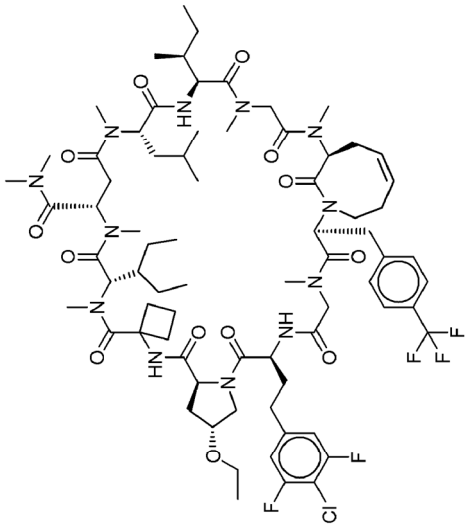
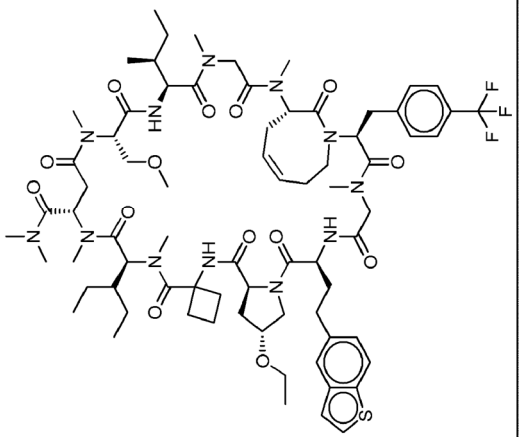
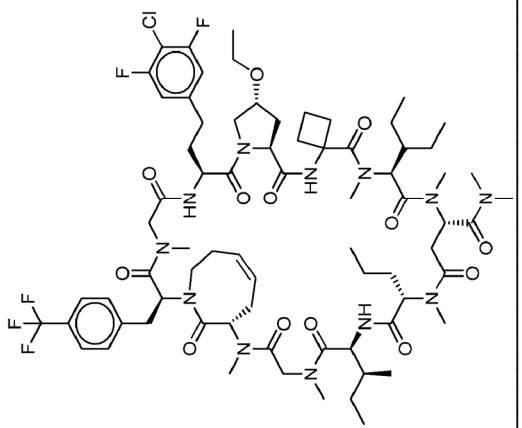
	
PP1 210	PP1 212
	
PP1 209	PP1 211

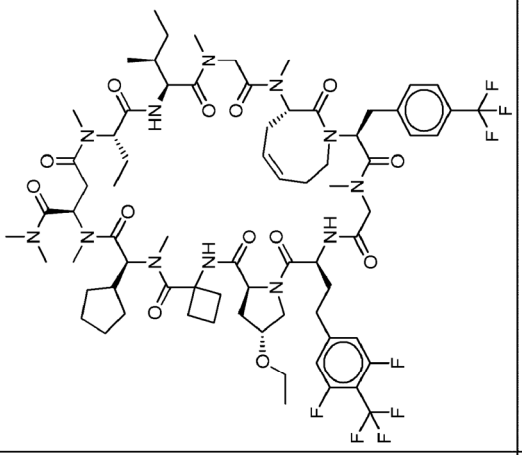
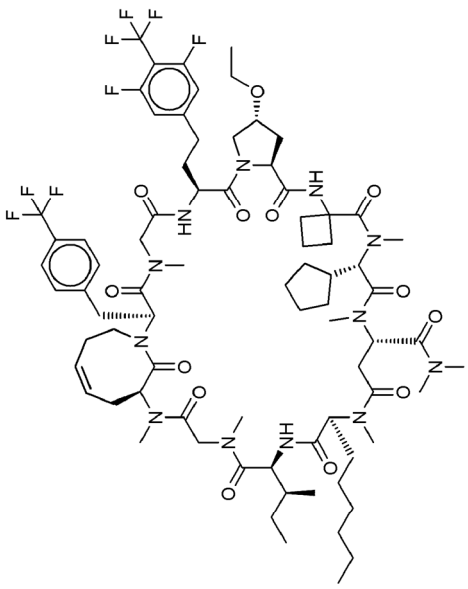
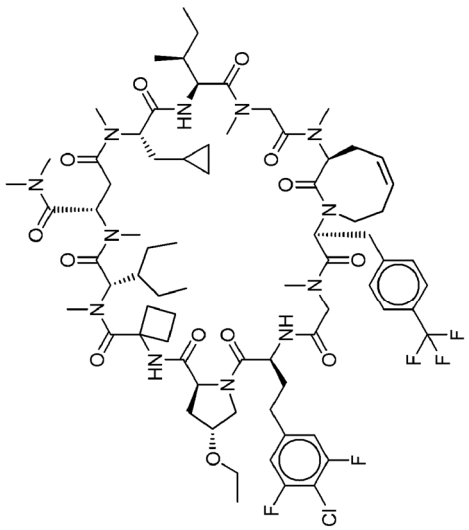
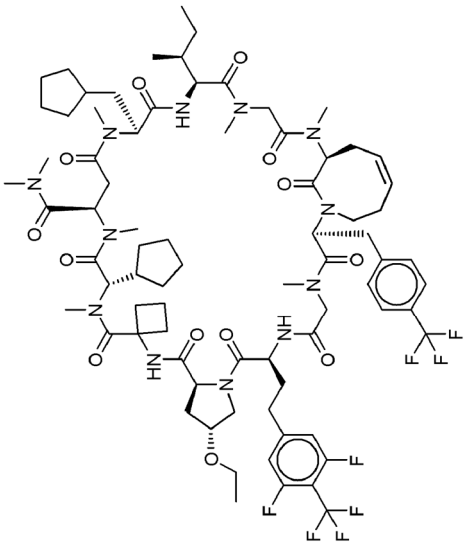
	
PP1 214	PP1 216
	
PP1 213	PP1 215

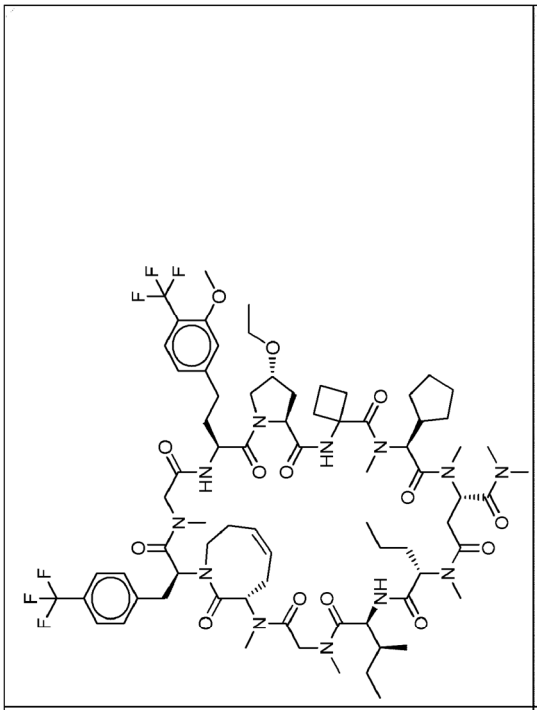
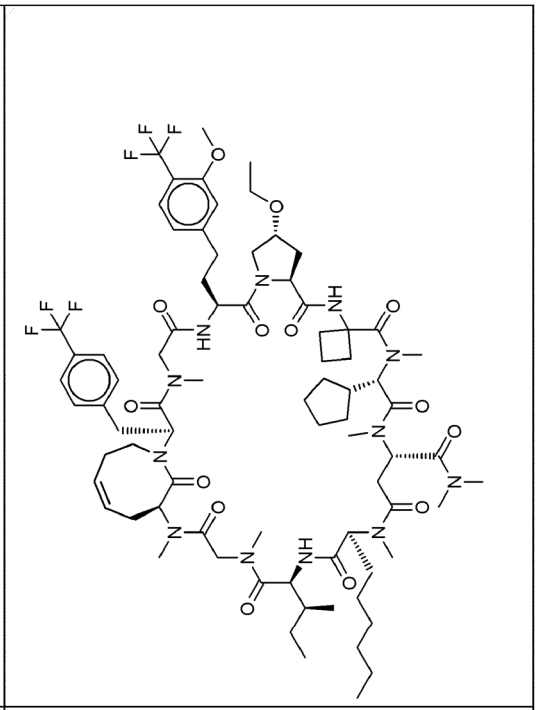
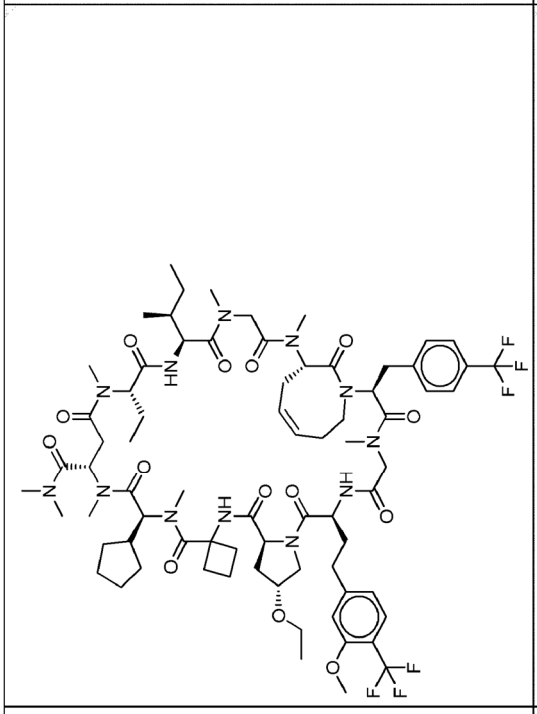
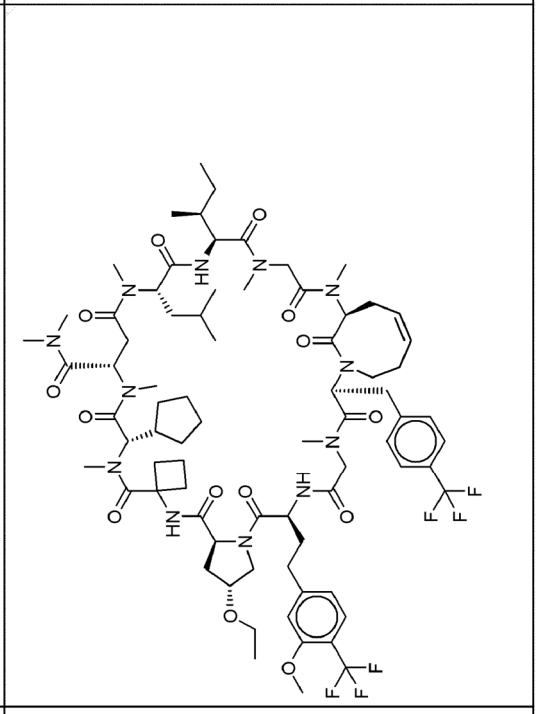
	
PP1 218	PP1 220
	
PP1 217	PP1 219

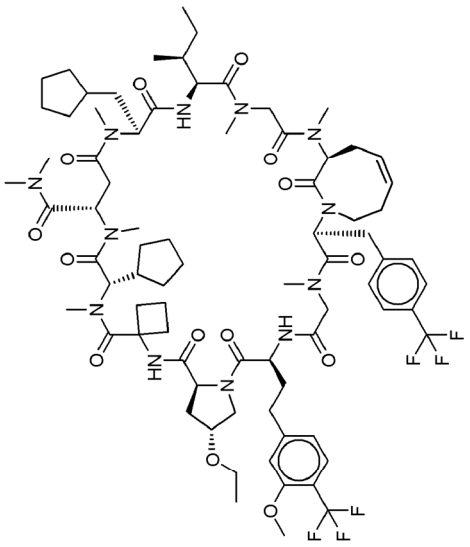
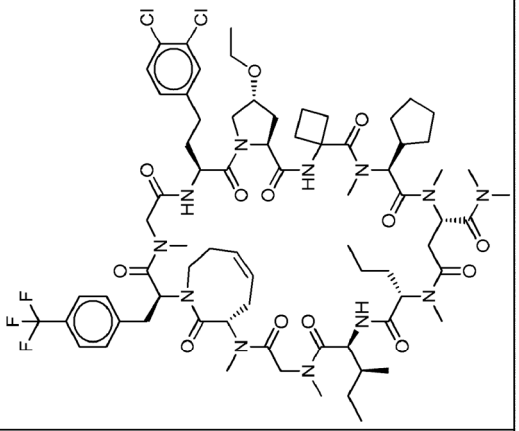
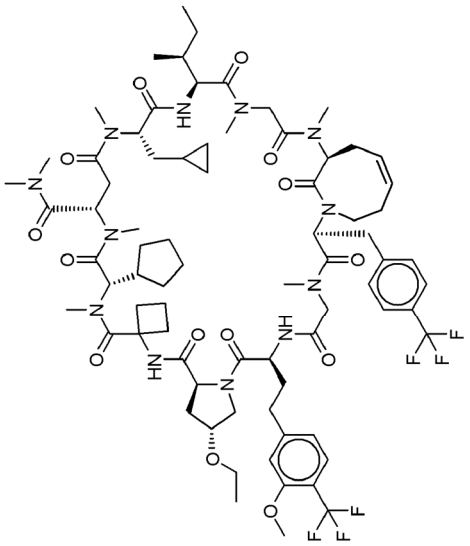
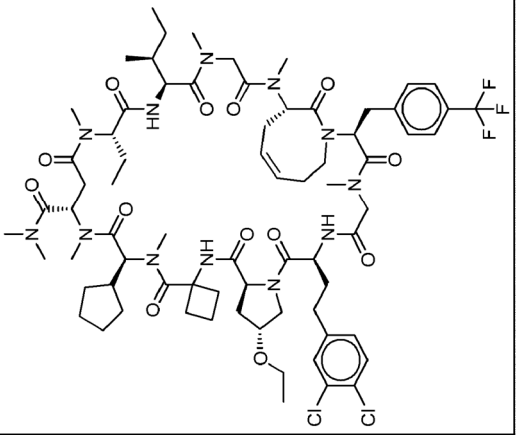
	
PP1 222	PP1 224
	
PP1 221	PP1 223

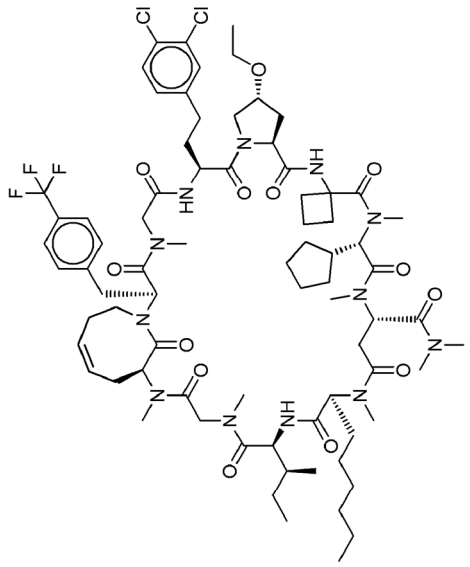
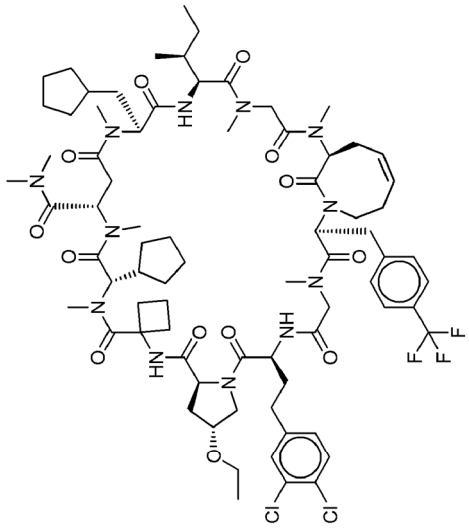
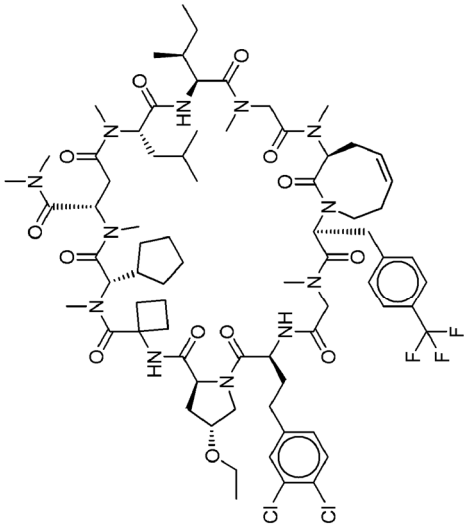
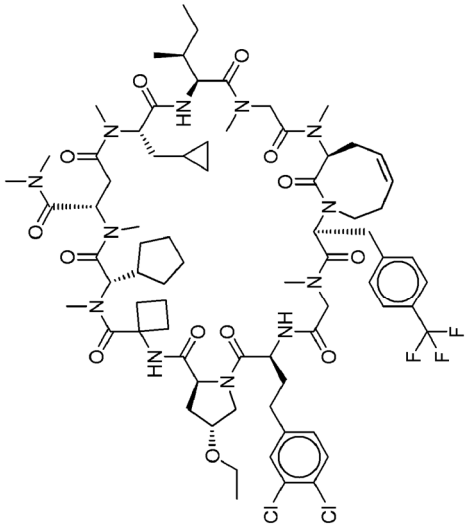
	
PP1 226	PP1 228
	
PP1 225	PP1 227

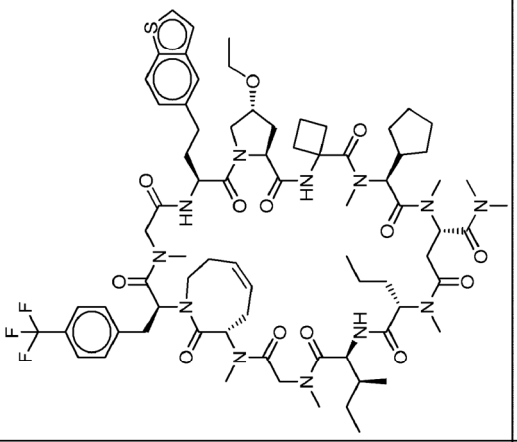
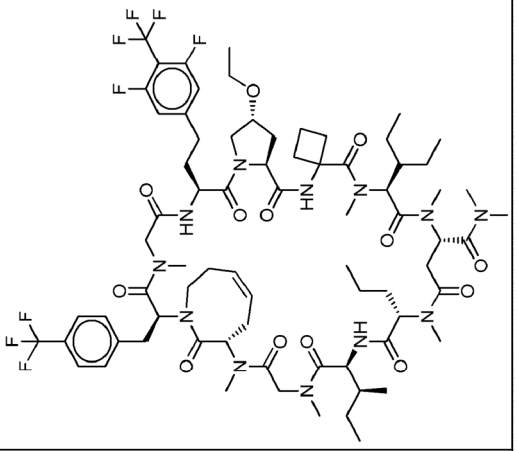
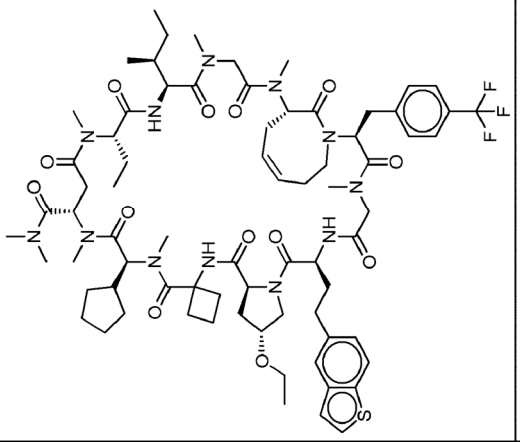
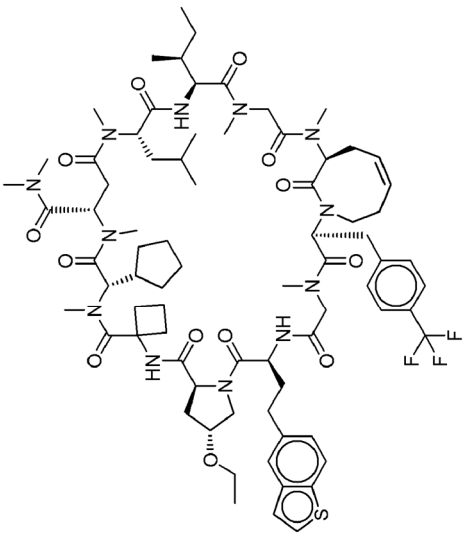
	
PP1 230	PP1 232
	
PP1 229	PP1 231

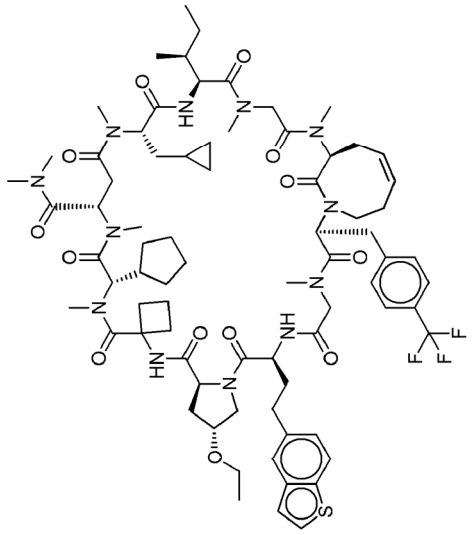
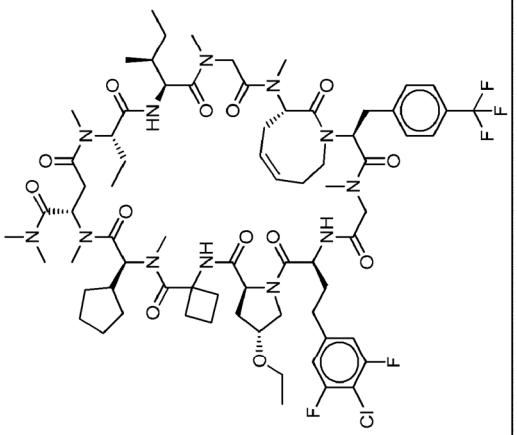
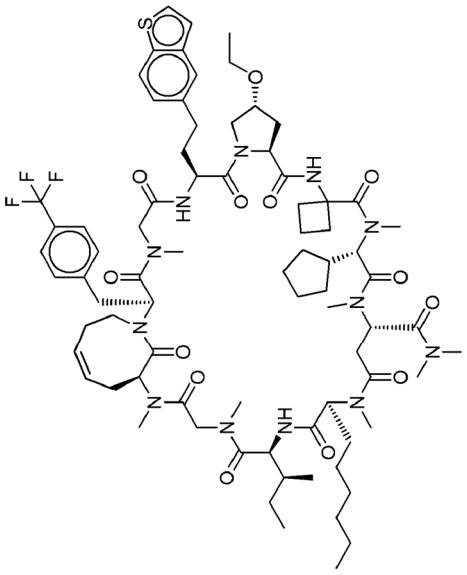
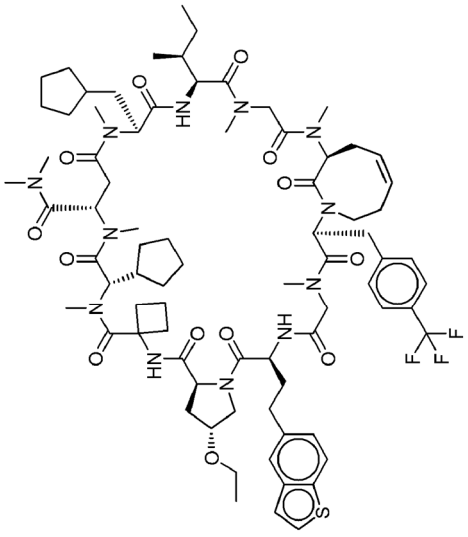
	
PP1 234	PP1 242
	
PP1 233	PP1 235

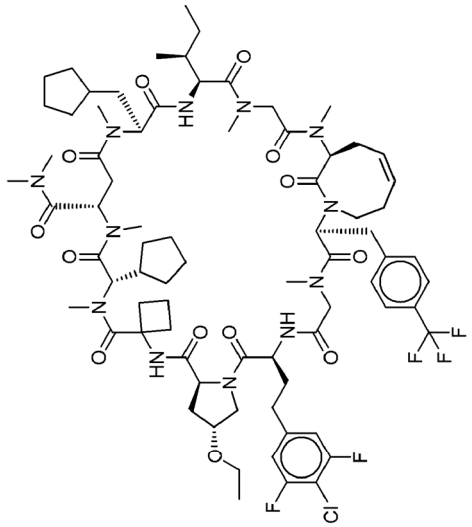
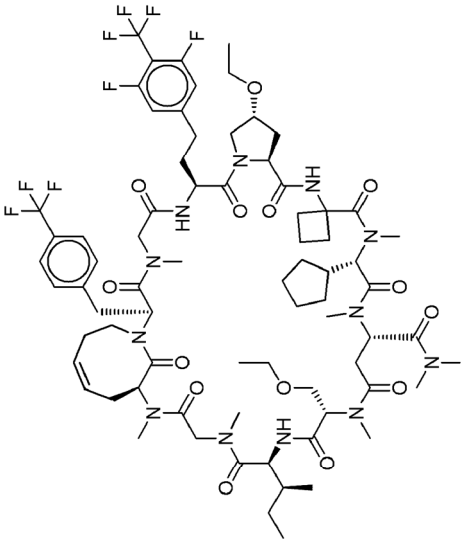
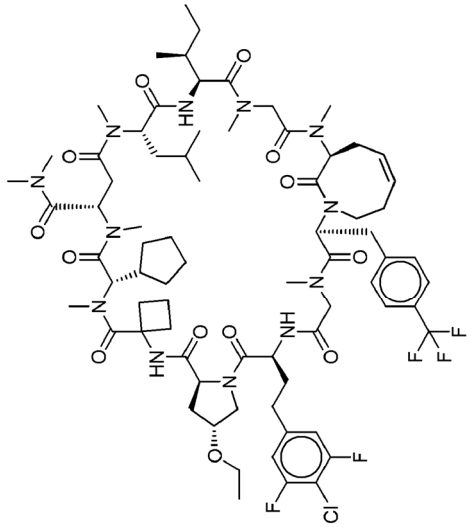
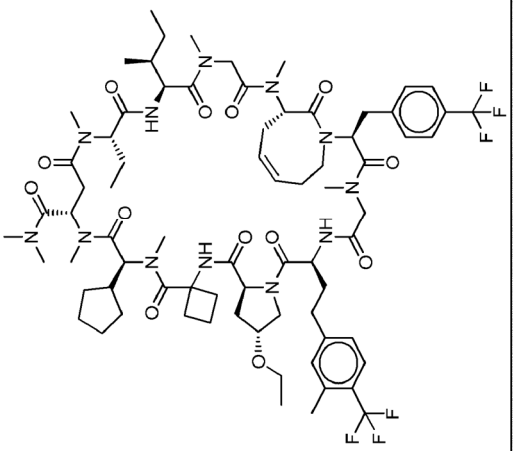
	
PP1 244	PP1 246
	
PP1 243	PP1 245

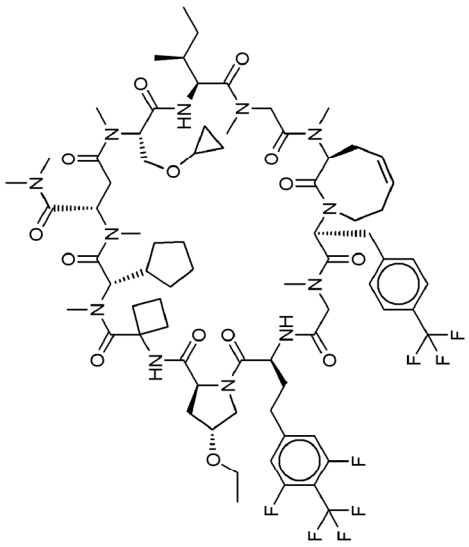
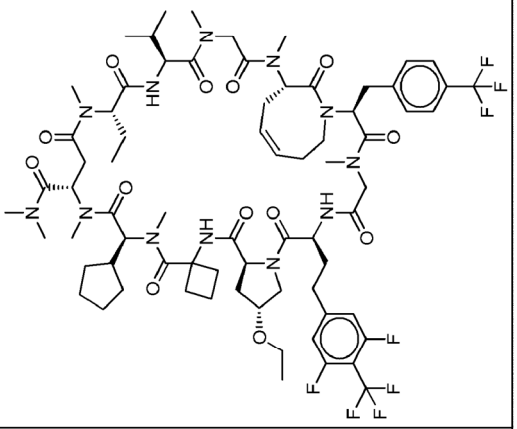
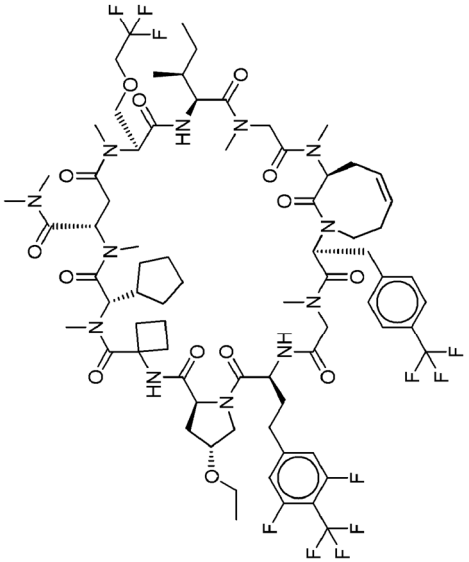
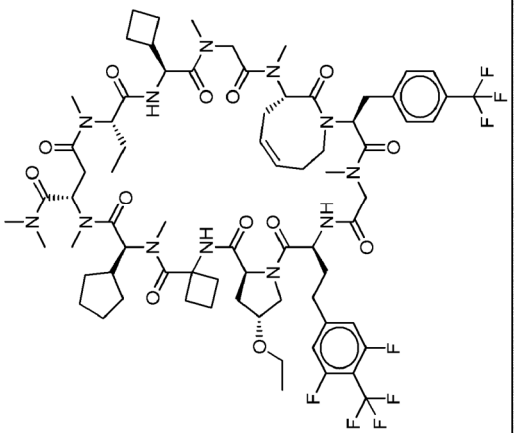
	
PP1 248	PP1 250
	
PP1 247	PP1 249

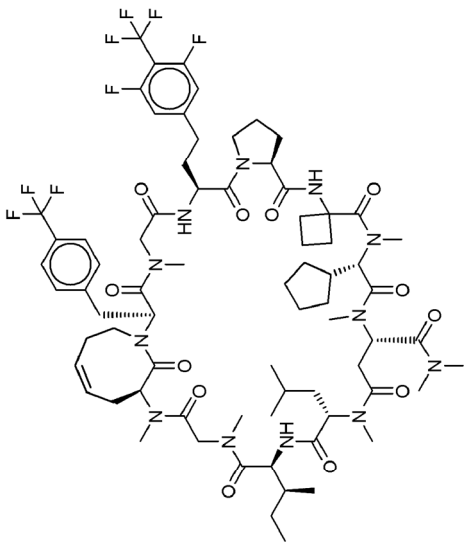
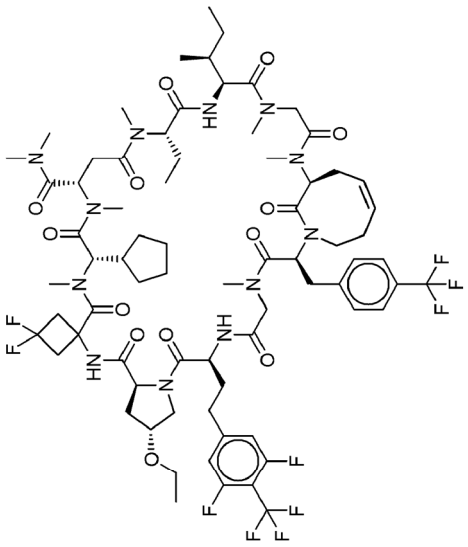
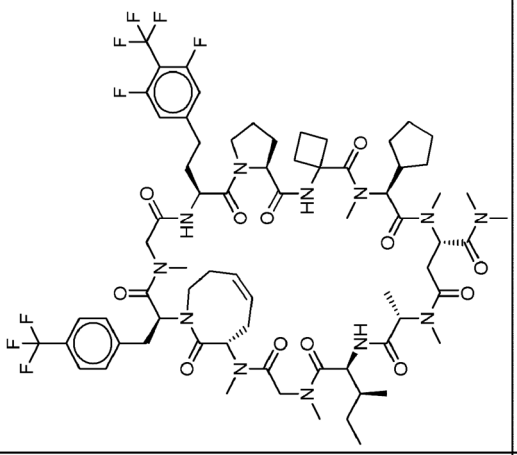
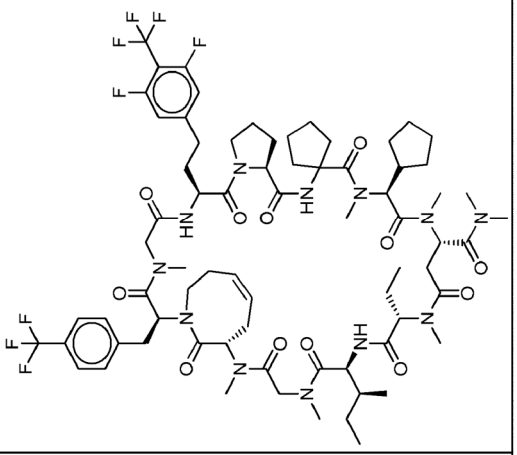
	
PP1 252	PP1 254
	
PP1 251	PP1 253

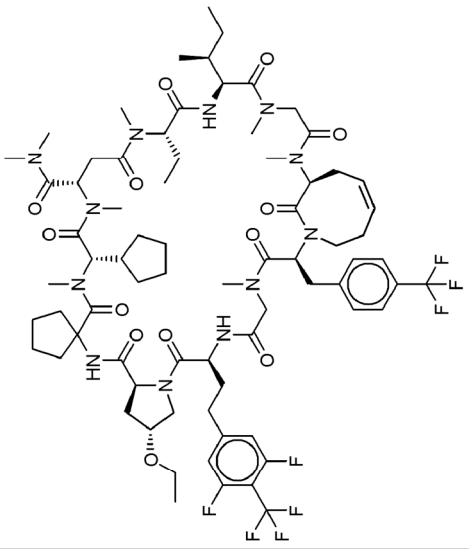
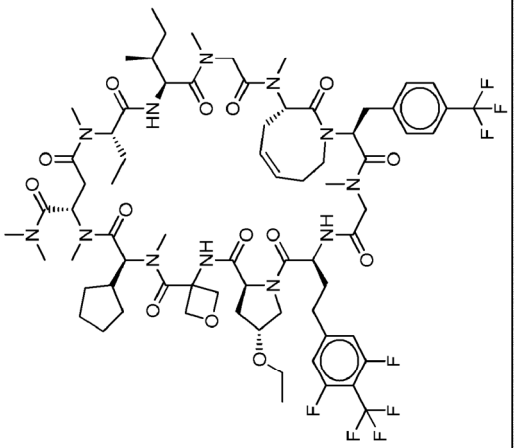
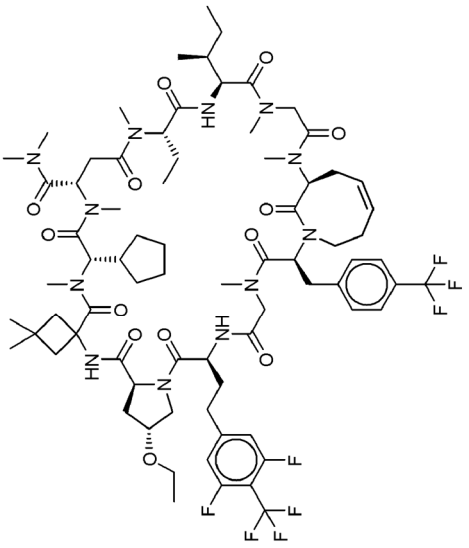
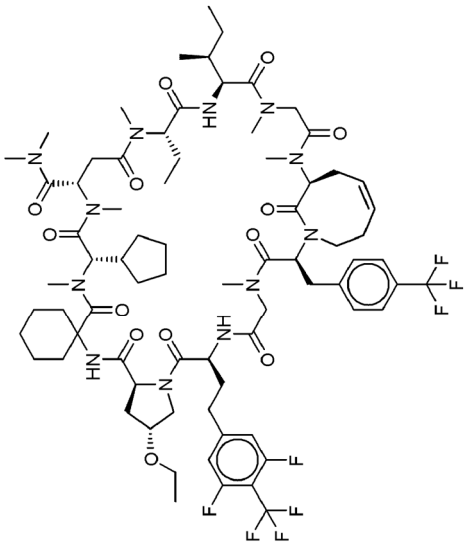
	
PP1 256	PP1 258
	
PP1 255	PP1 257

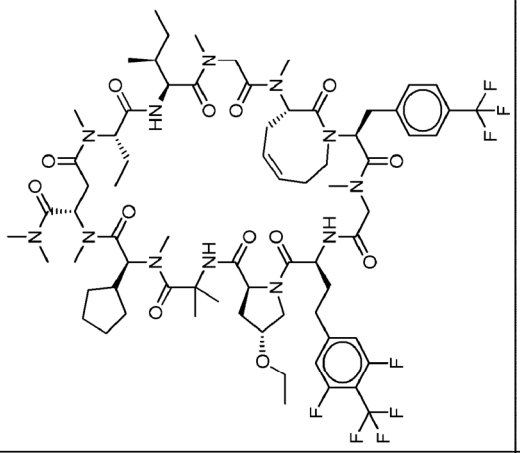
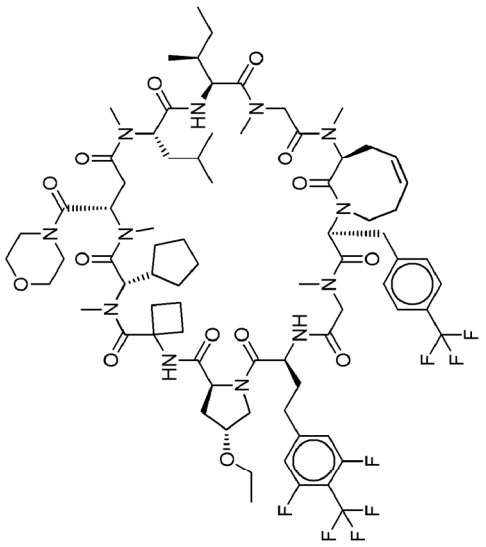
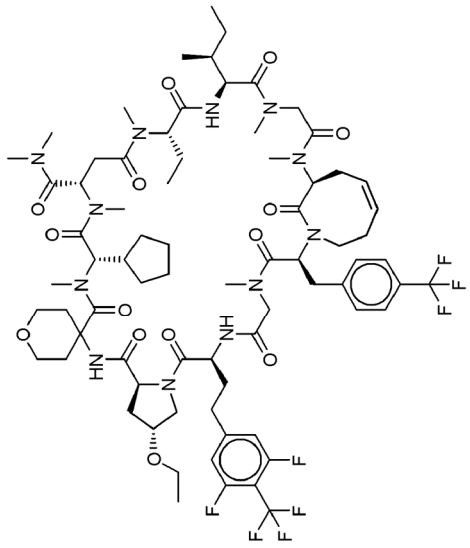
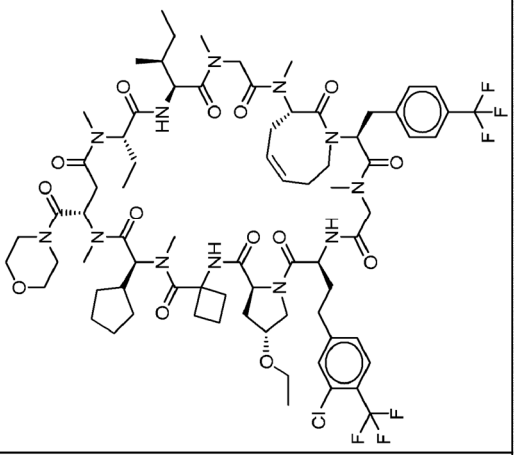
	
PP1 260	PP1 262
	
PP1 259	PP1 261

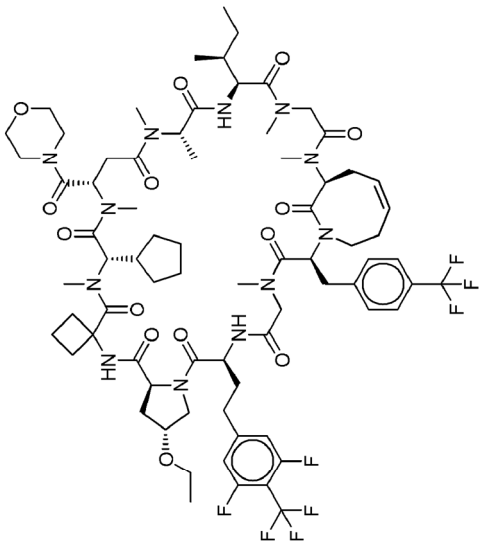
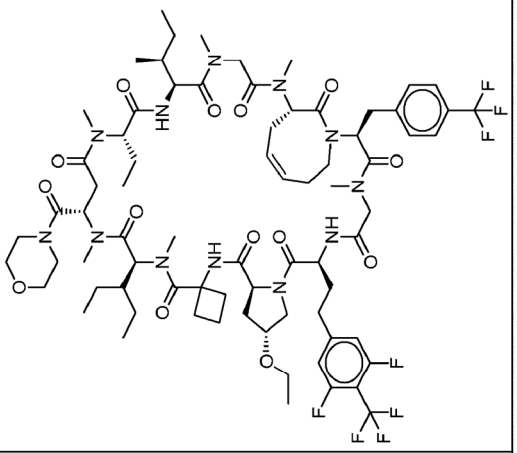
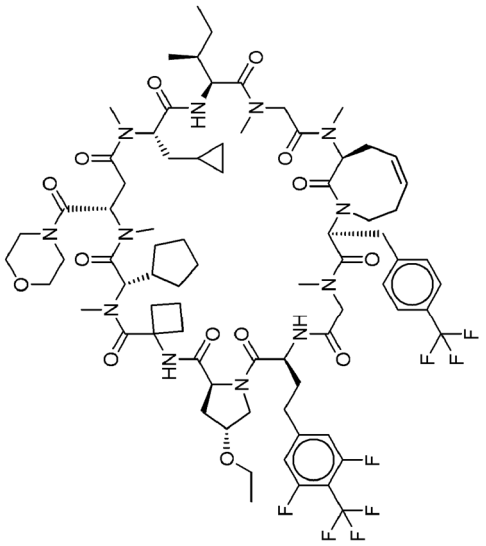
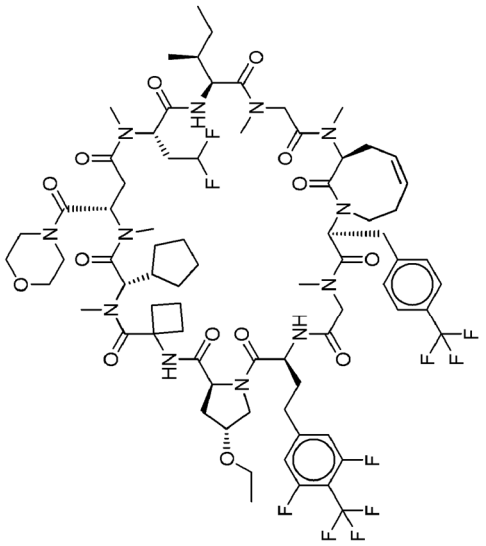
	
PP1 264	PP1 266
	
PP1 263	PP1 265

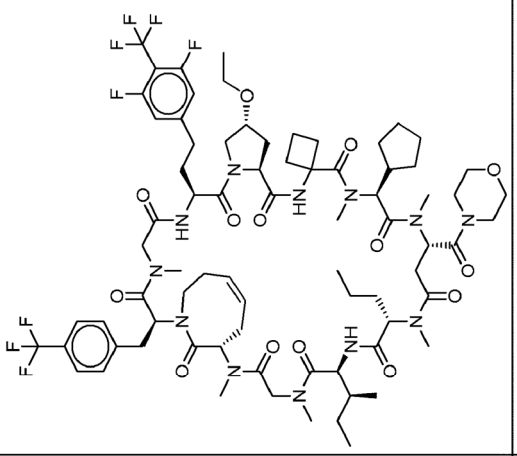
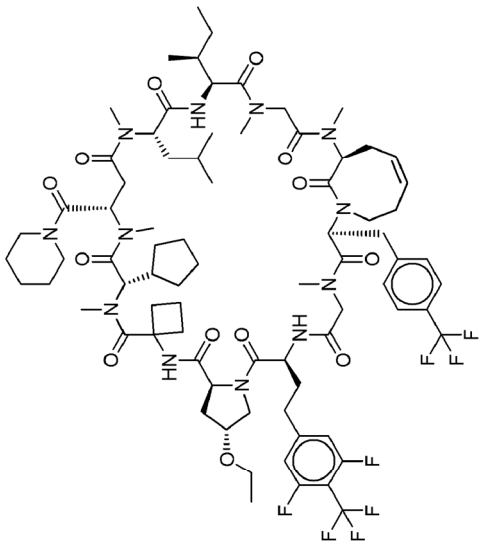
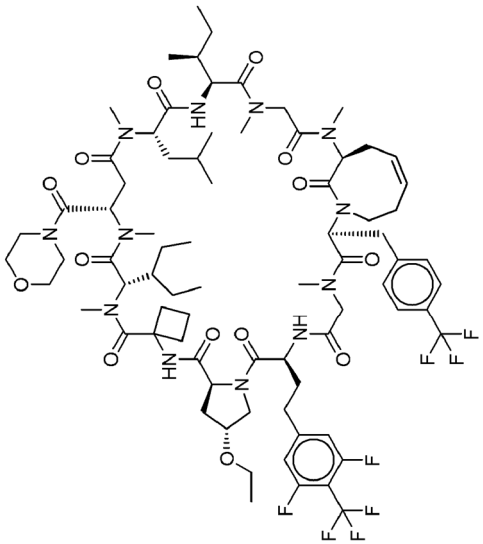
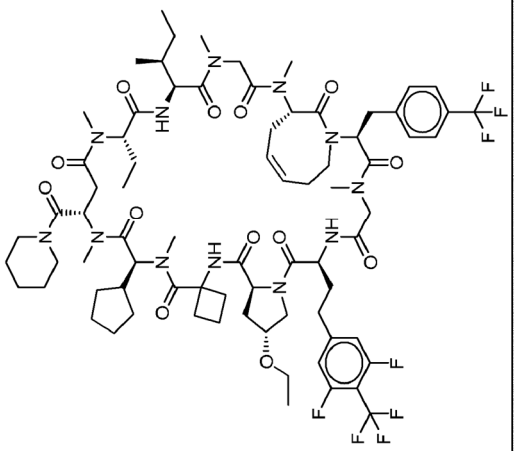
	
PP1 268	PP1 270
	
PP1 267	PP1 269

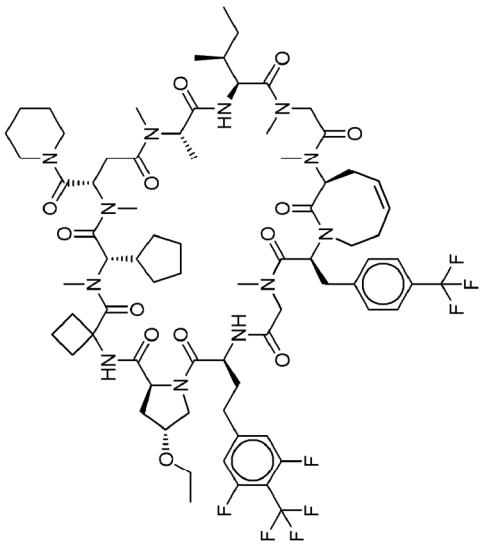
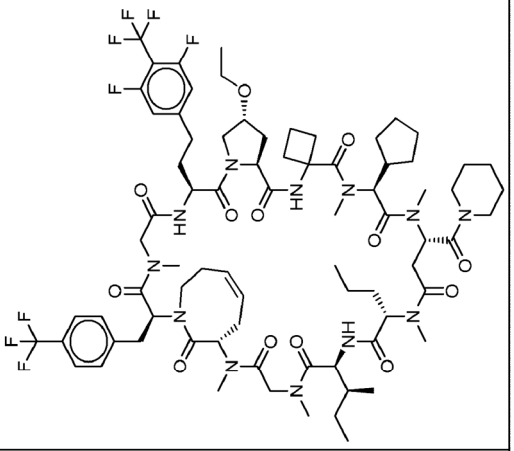
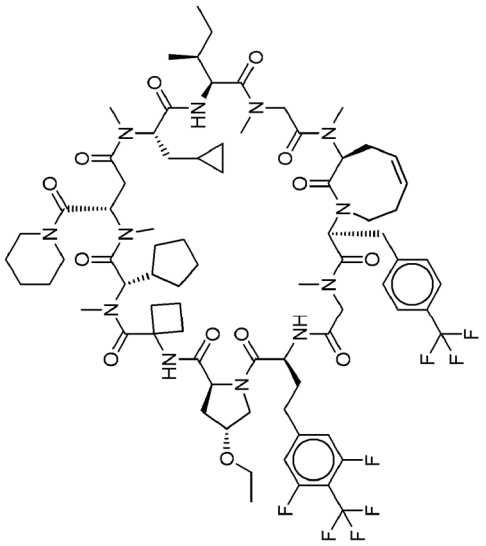
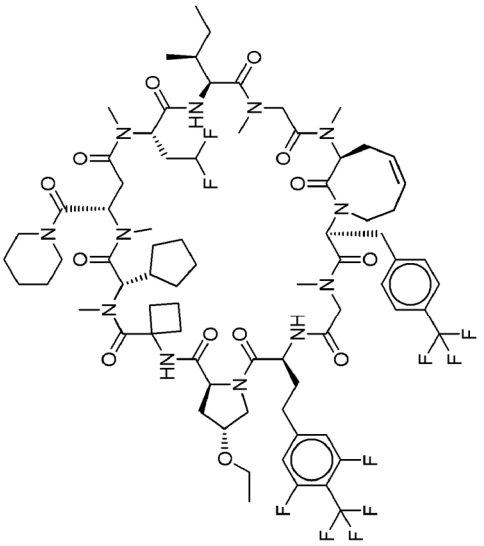
	
PP1 272	PP1 274
	
PP1 271	PP1 273

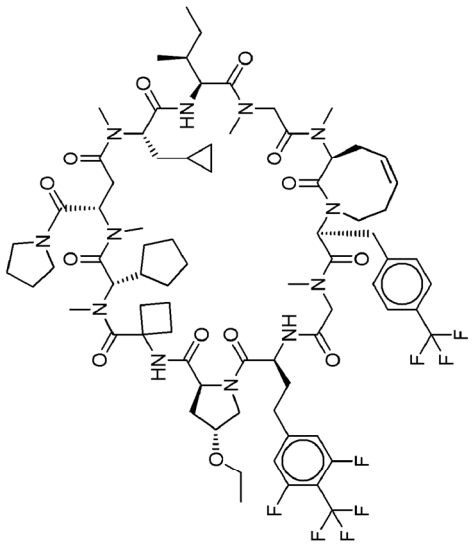
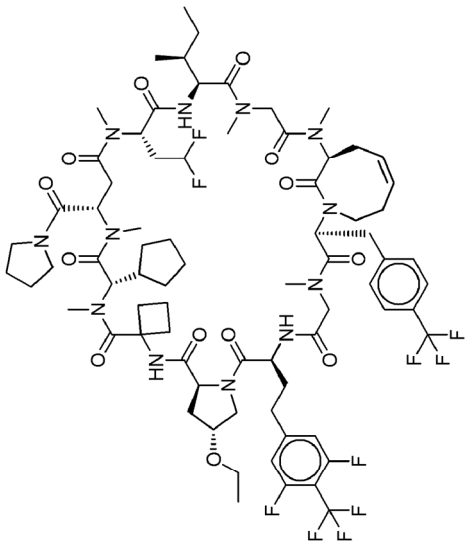
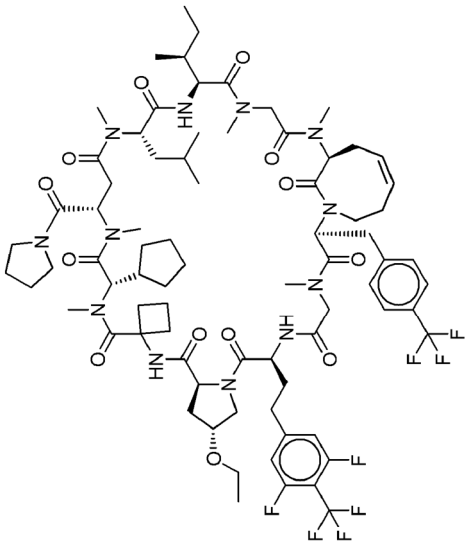
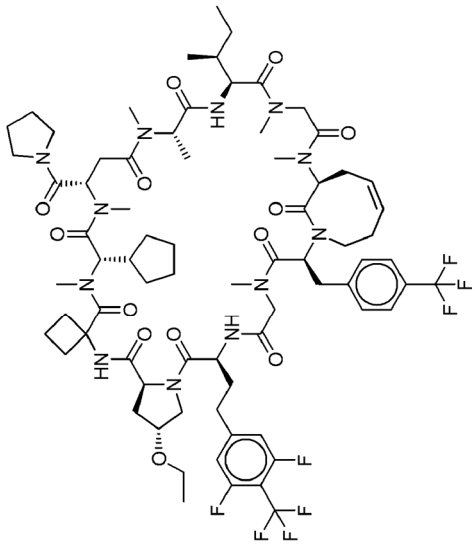
	
PP1 276	PP1 278
	
PP1 275	PP1 277

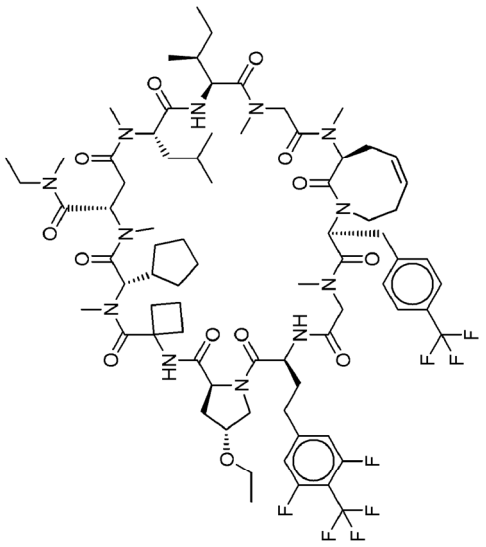
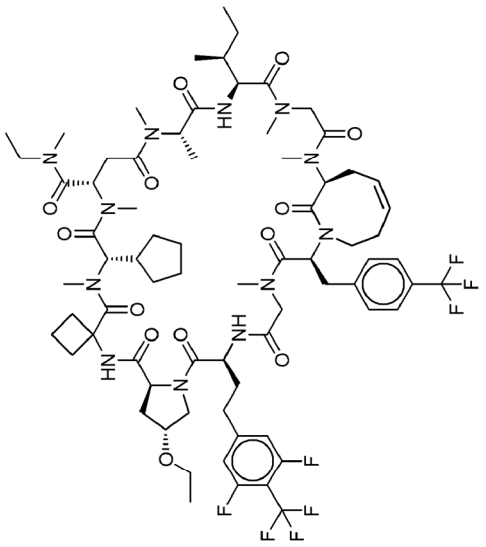
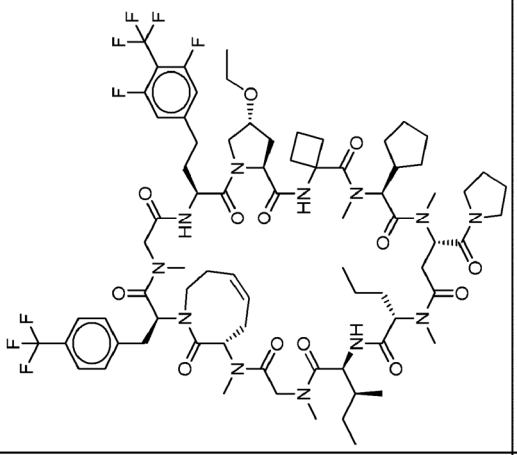
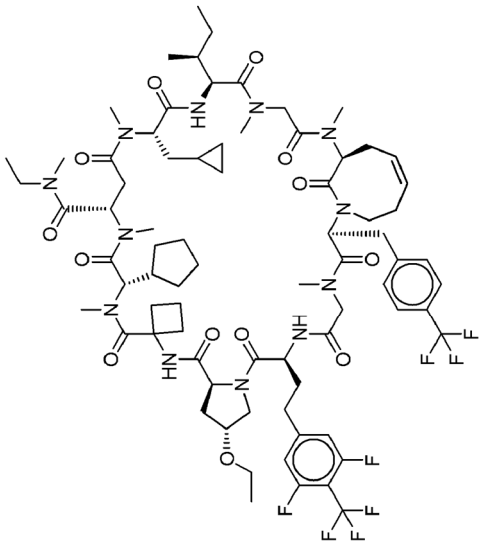
	
PP1 280	PP1 282
	
PP1 279	PP1 281

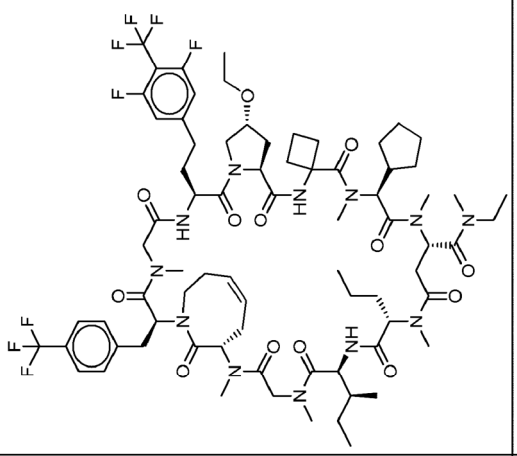
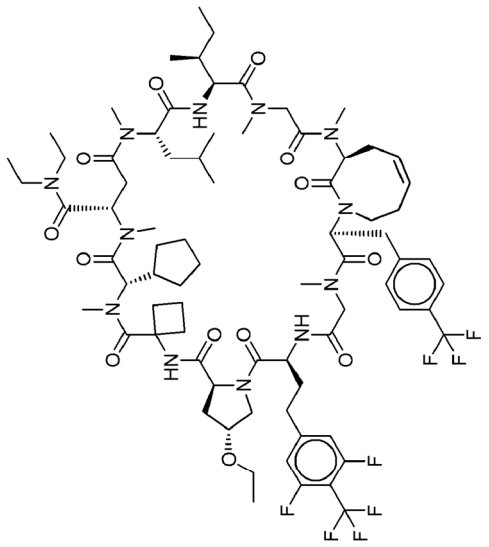
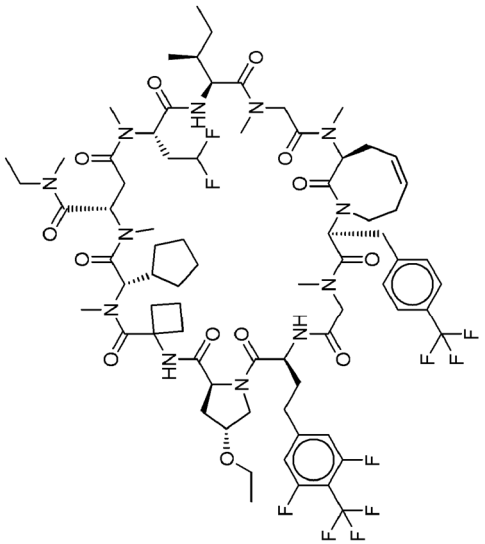
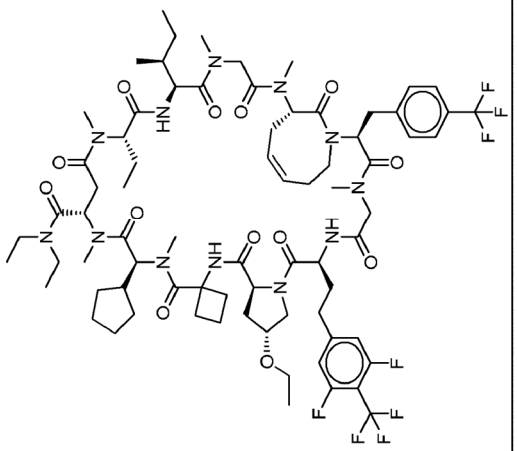
	
PP1 284	PP1 286
	
PP1 283	PP1 285

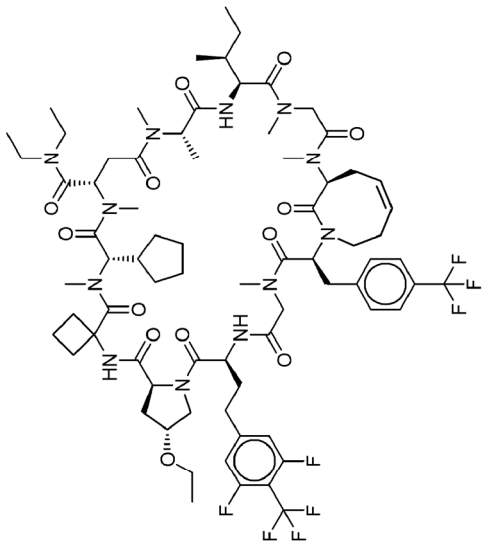
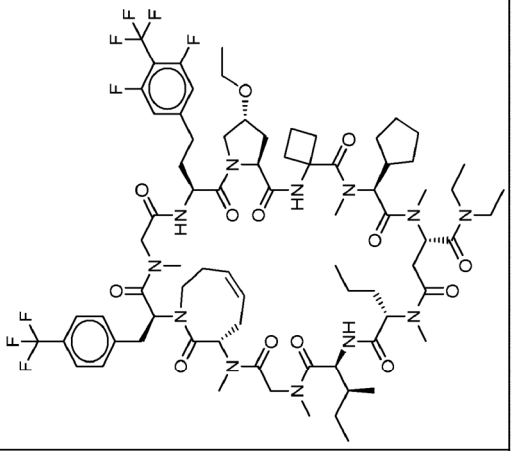
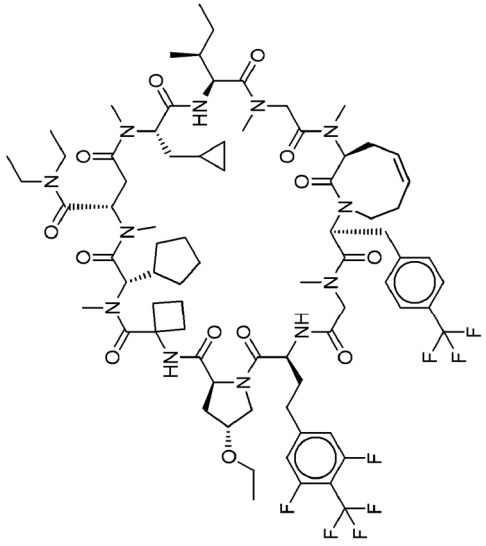
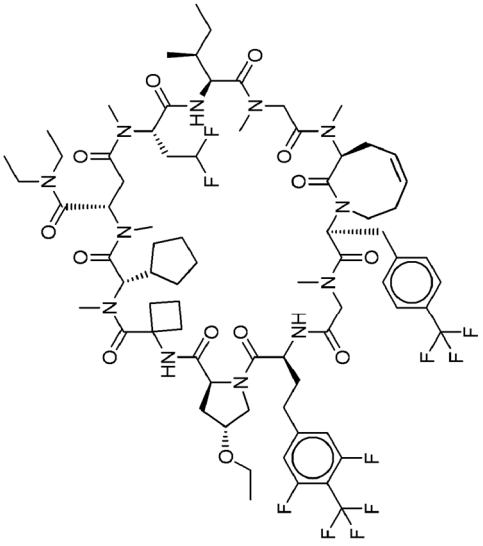
	
PP1 288	PP1 290
	
PP1 287	PP1 289

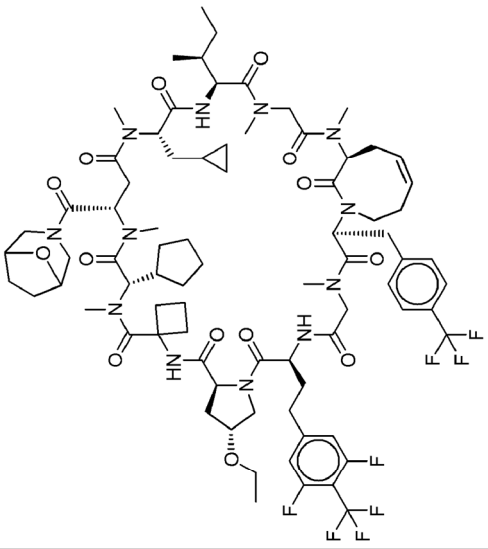
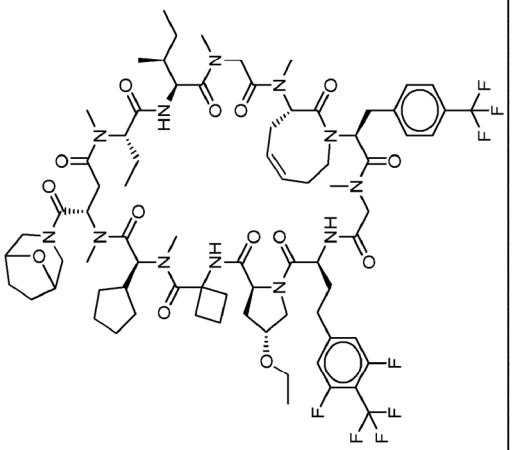
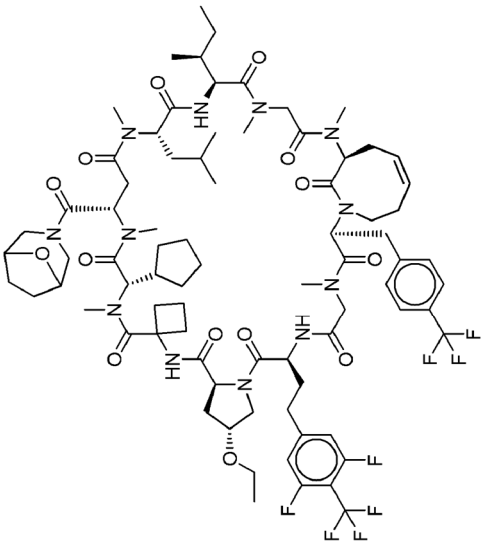
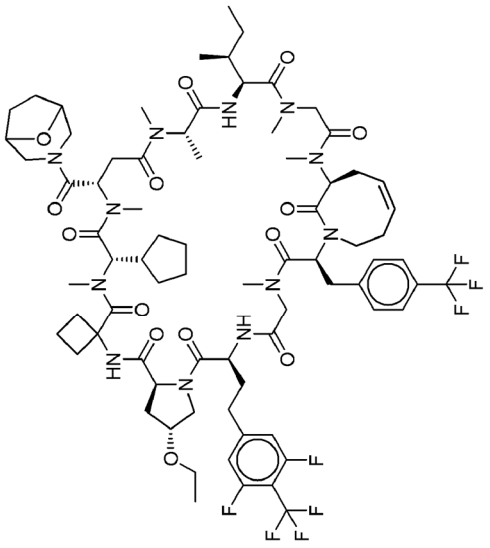
	
PP1 292	PP1 294
	
PP1 291	PP1 293

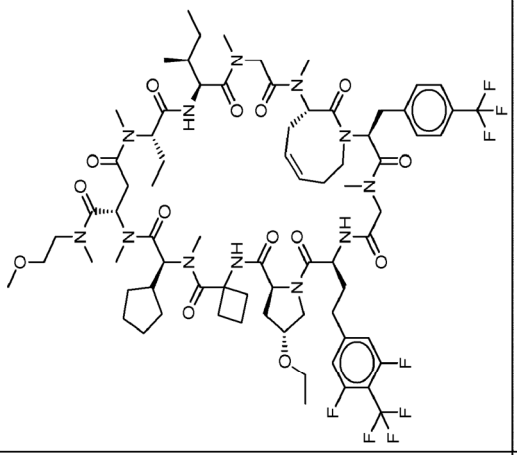
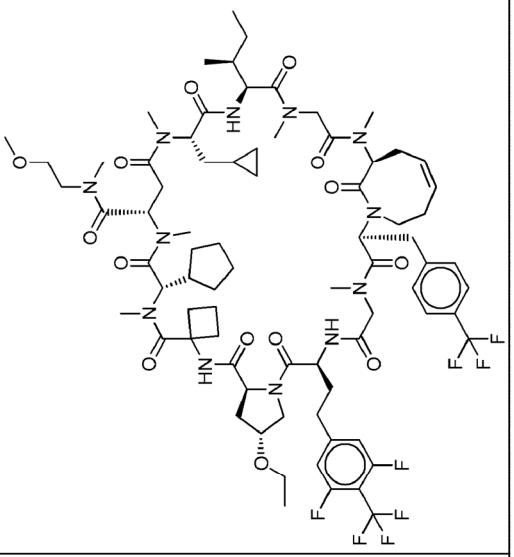
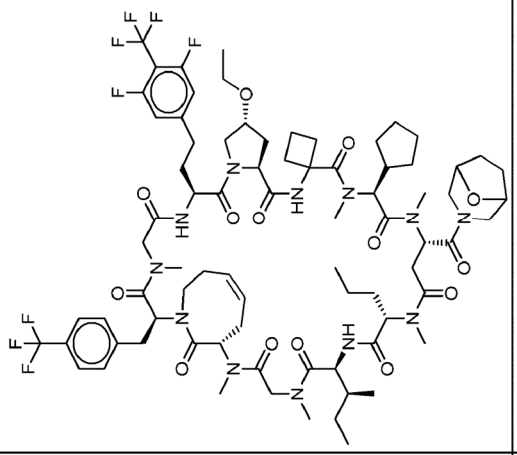
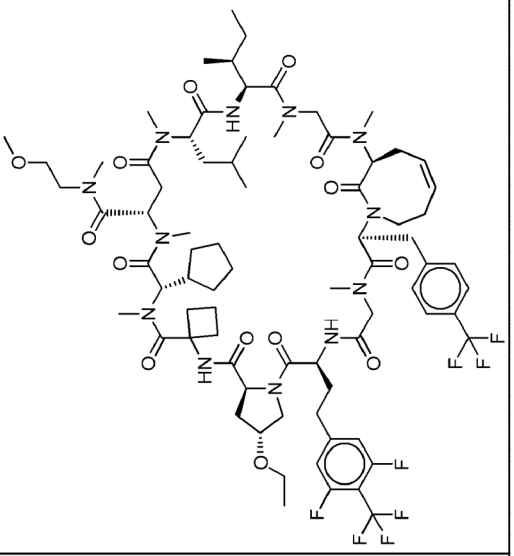
	
PP1 296	PP1 298
	
PP1 295	PP1 297

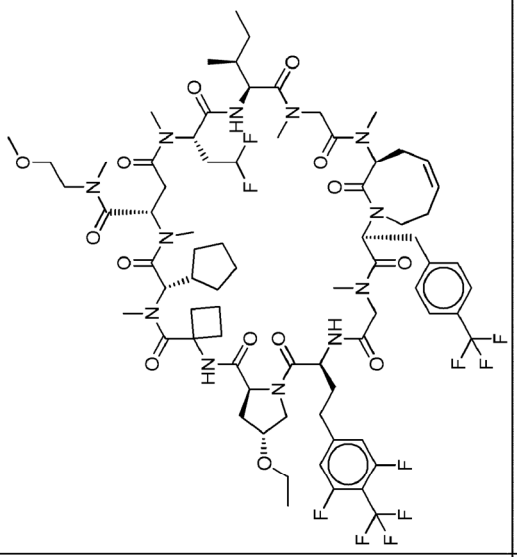
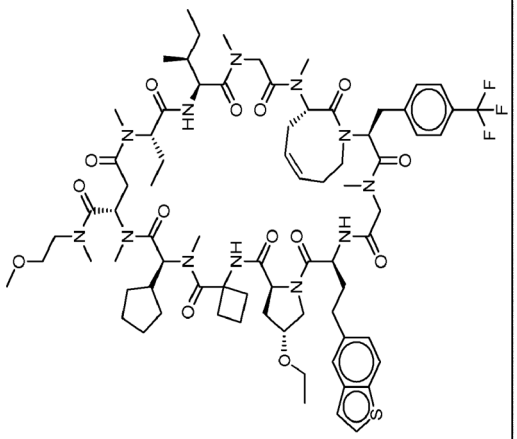
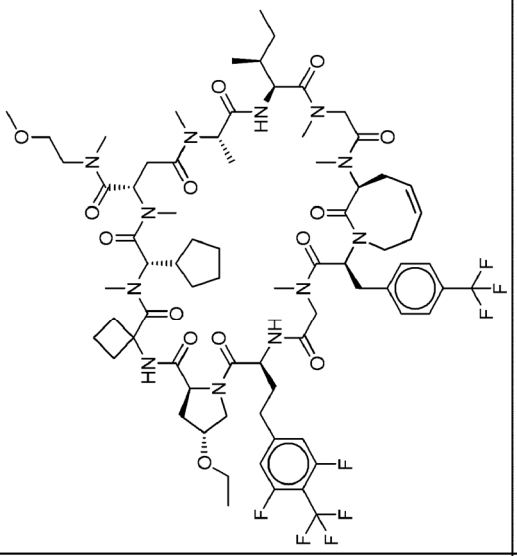
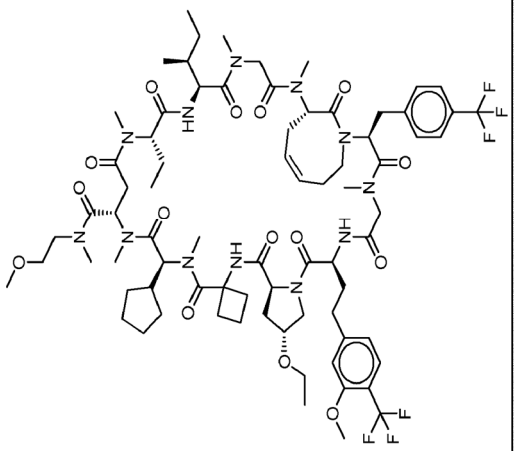
	
PP1 300	PP1 302
	
PP1 299	PP1 301

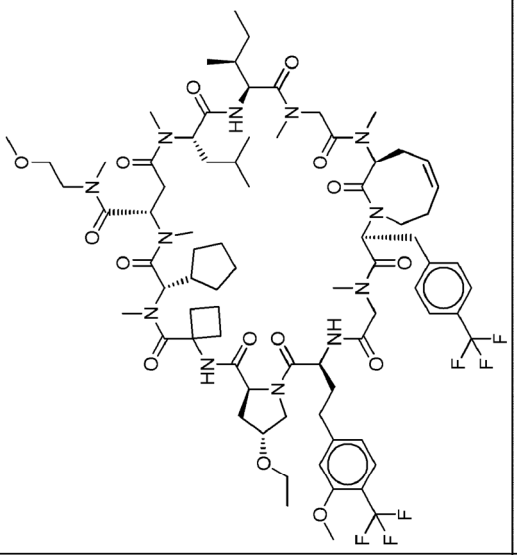
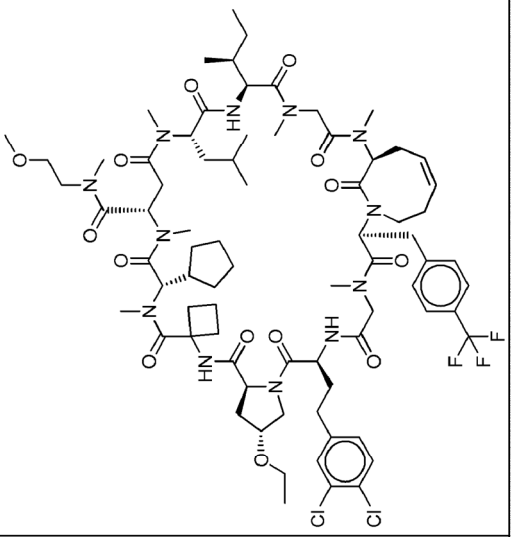
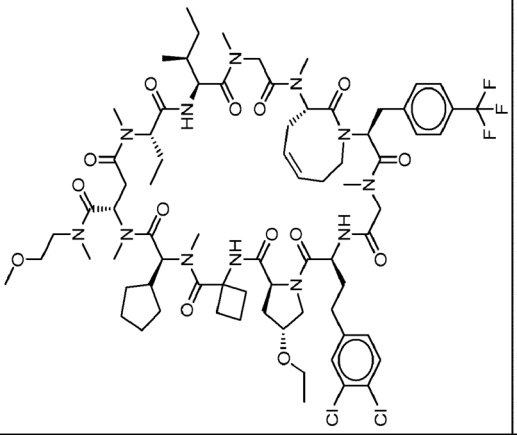
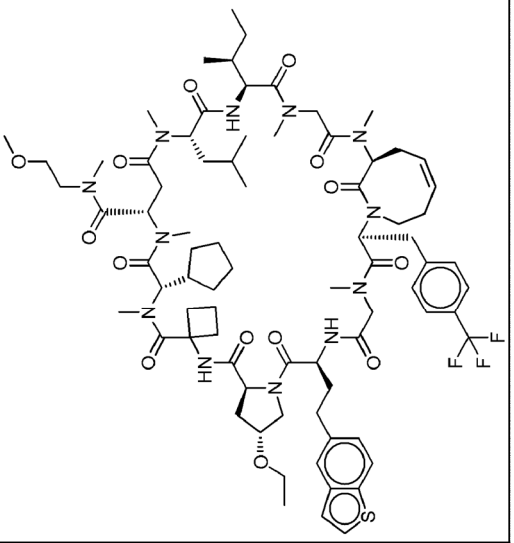
	
PP1 304	PP1 306
	
PP1 303	PP1 305

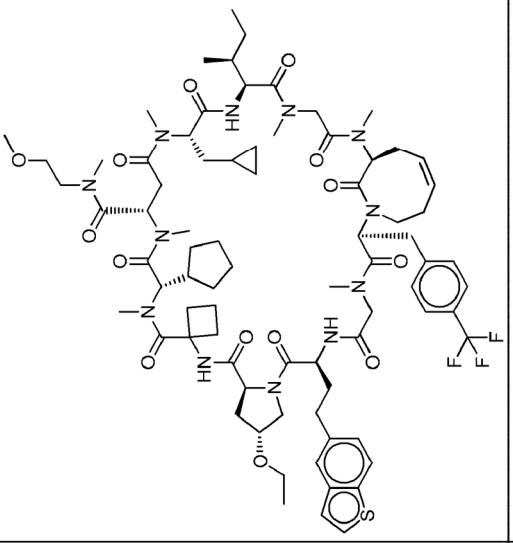
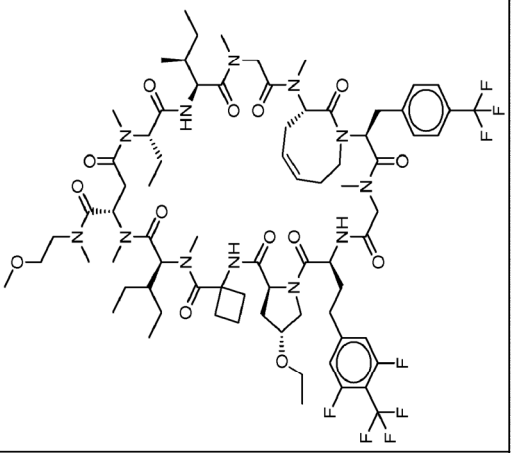
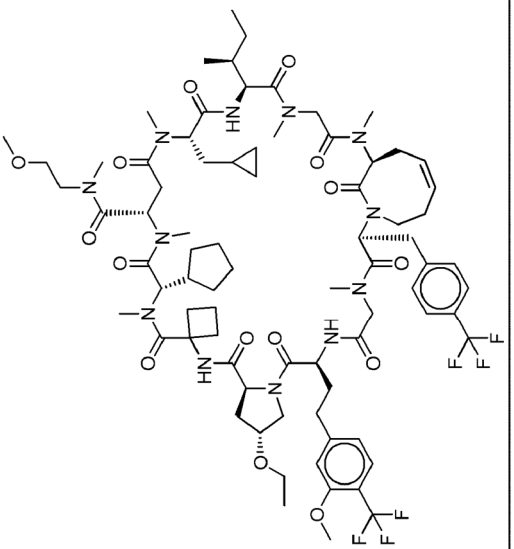
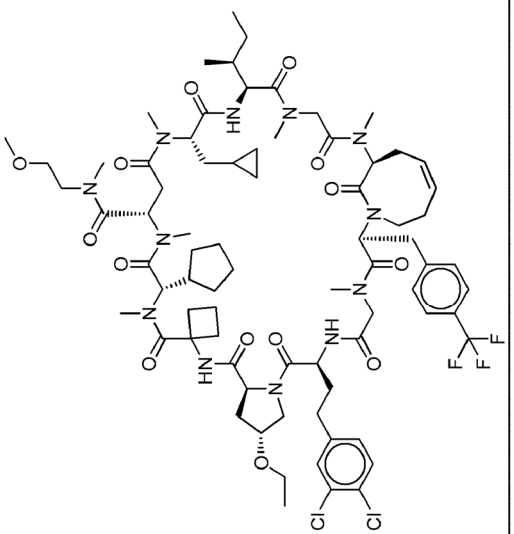
	
PP1 308	PP1 310
	
PP1 307	PP1 309

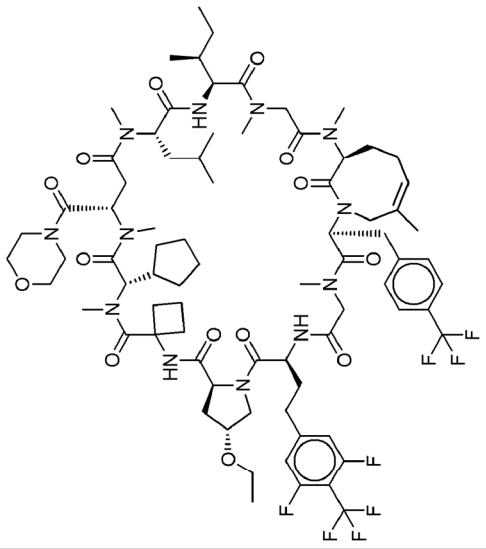
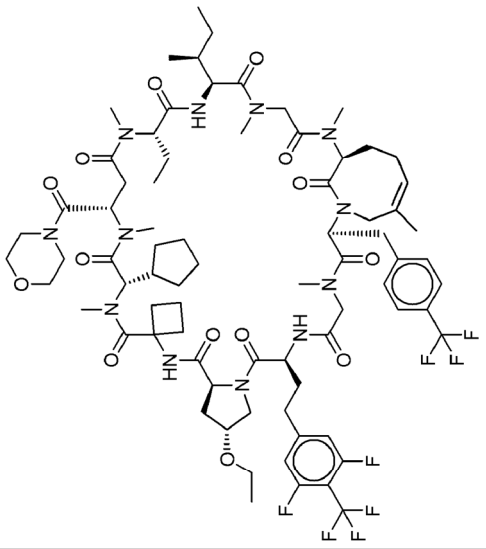
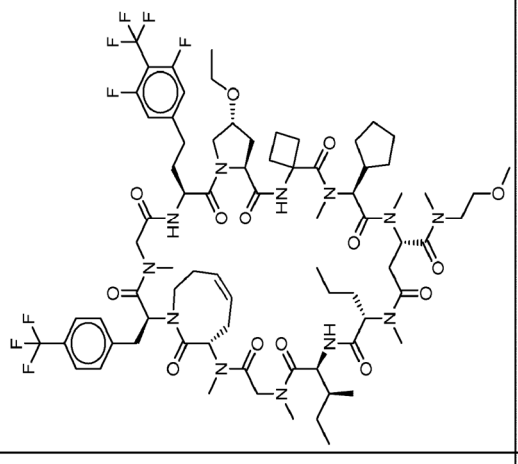
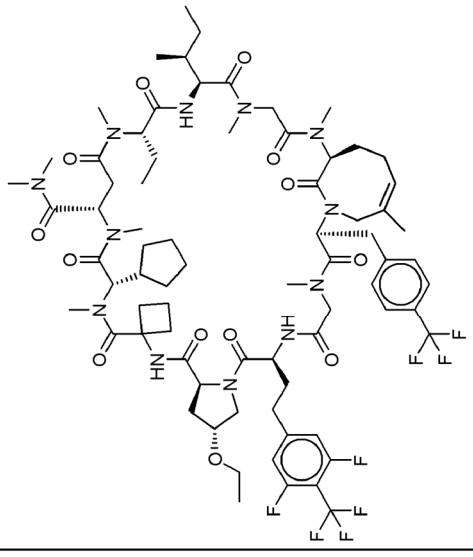
	
PP1 312	PP1 314
	
PP1 311	PP1 313

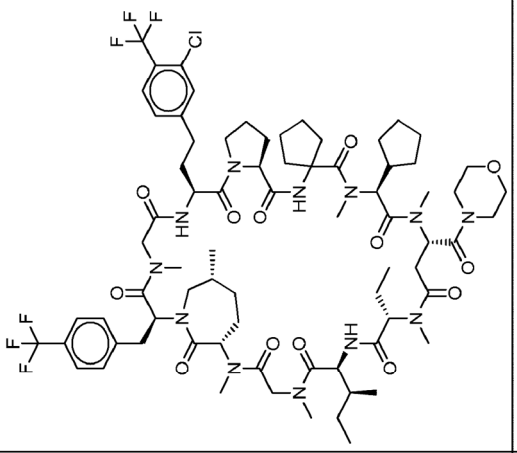
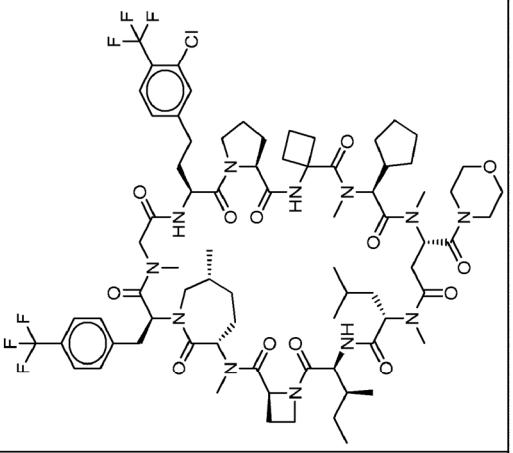
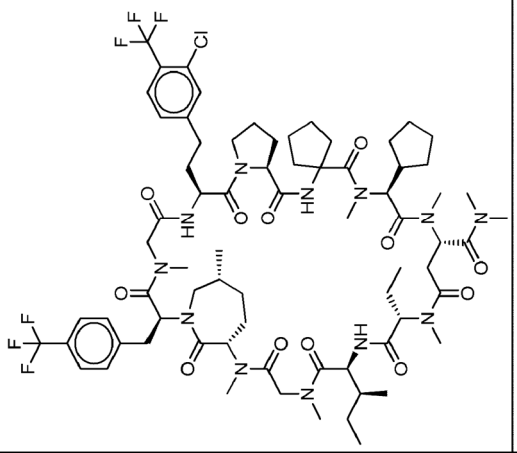
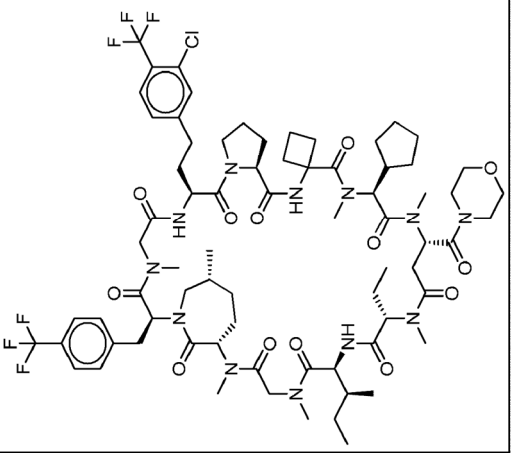
	
PP1 316	PP1 318
	
PP1 315	PP1 317

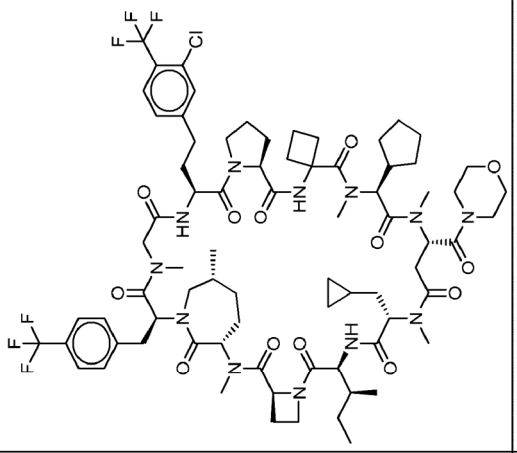
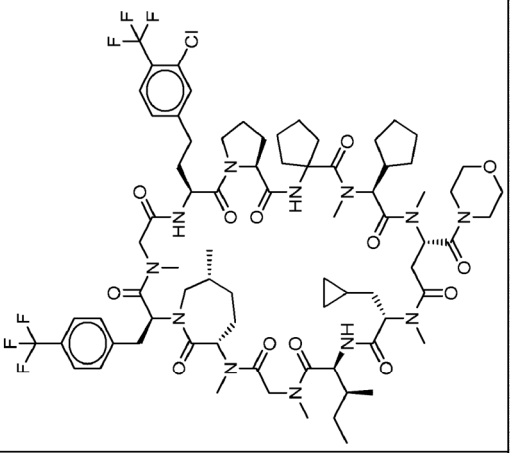
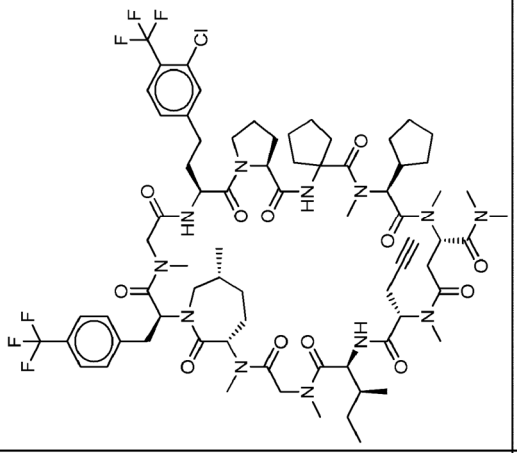
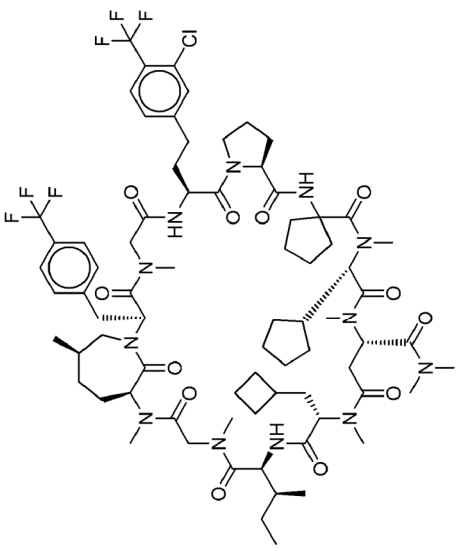
	
PP1 320	PP1 322
	
PP1 319	PP1 321

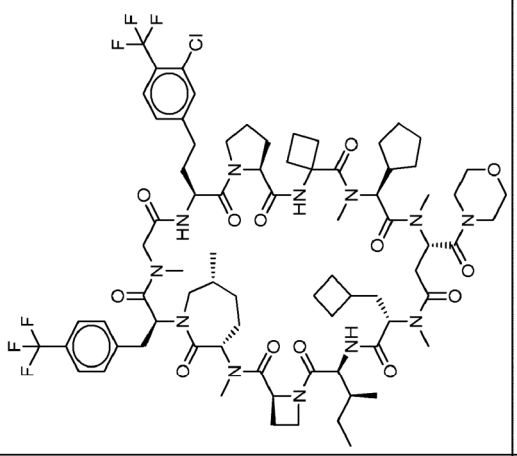
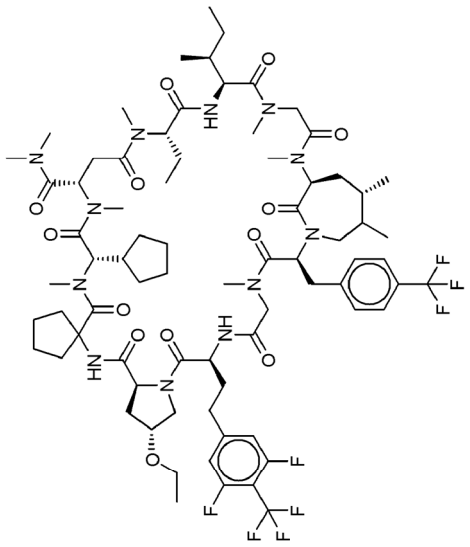
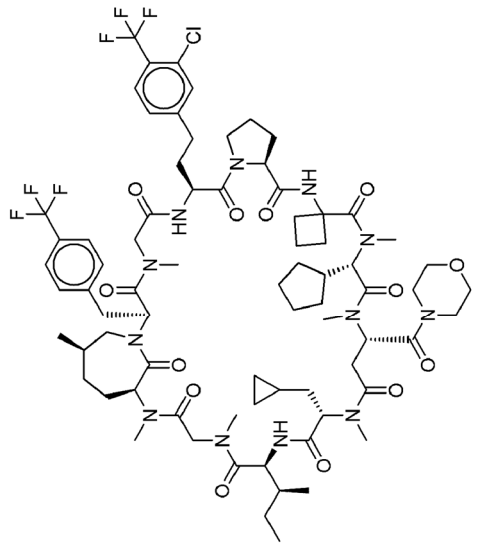
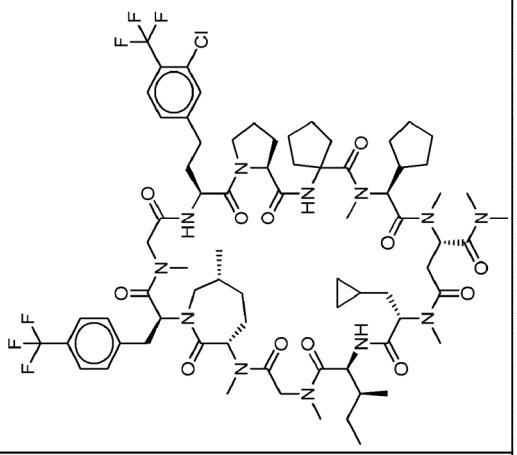
	
PP1 324	PP1 326
	
PP1 323	PP1 325

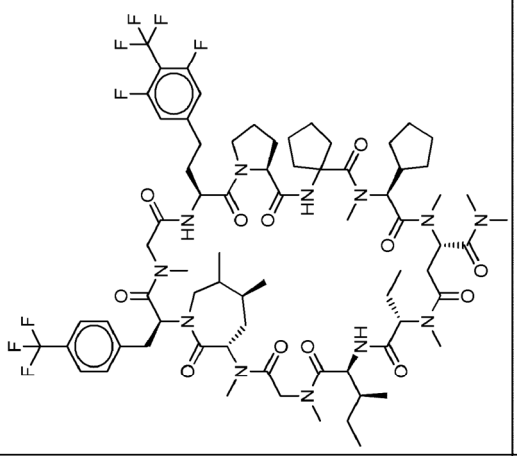
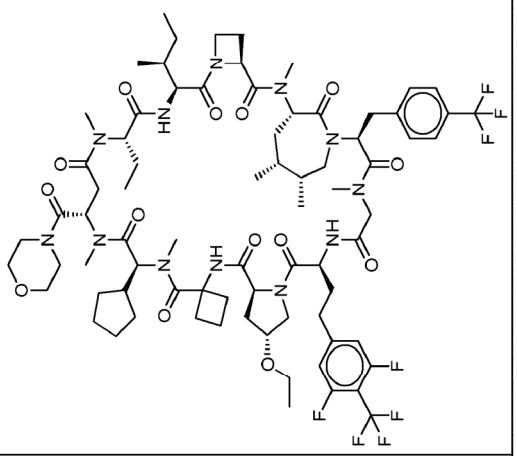
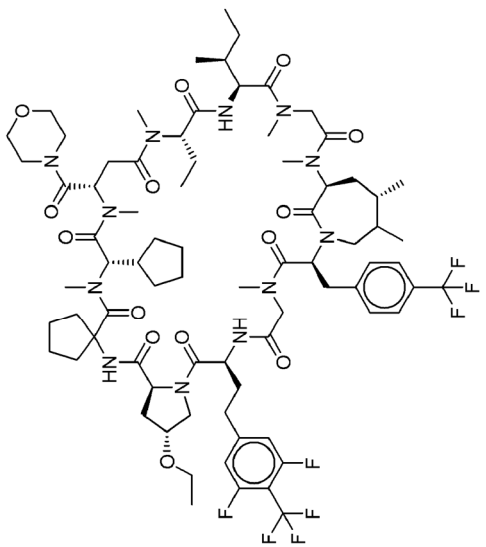
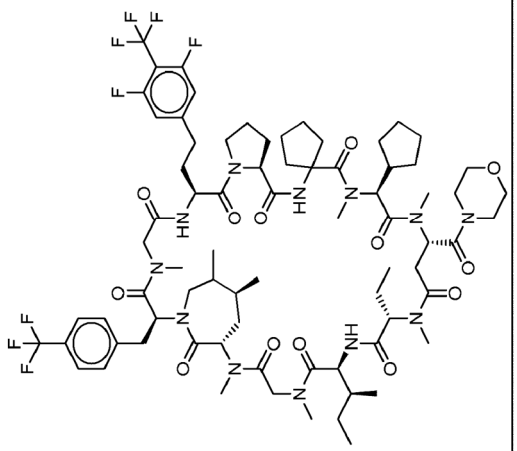
	
PP1 328	PP1 330
	
PP1 327	PP1 329

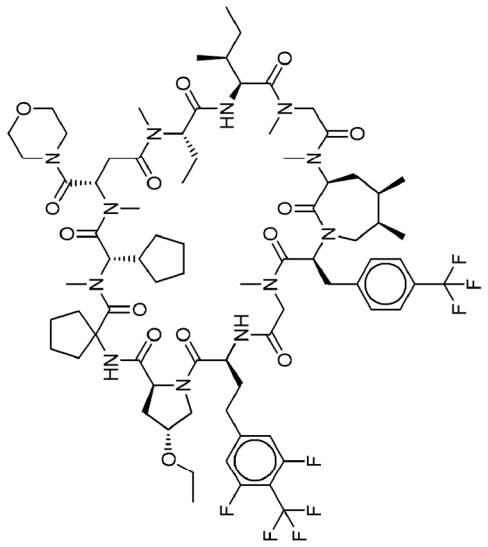
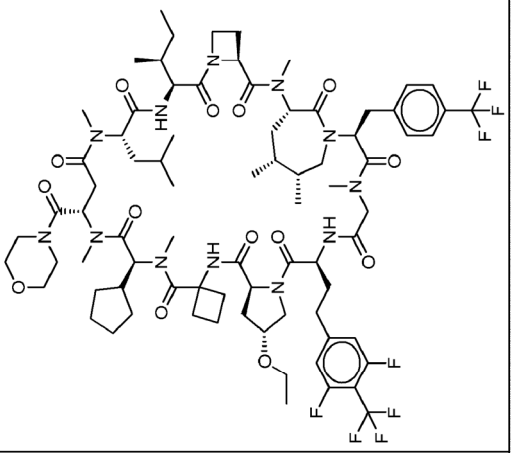
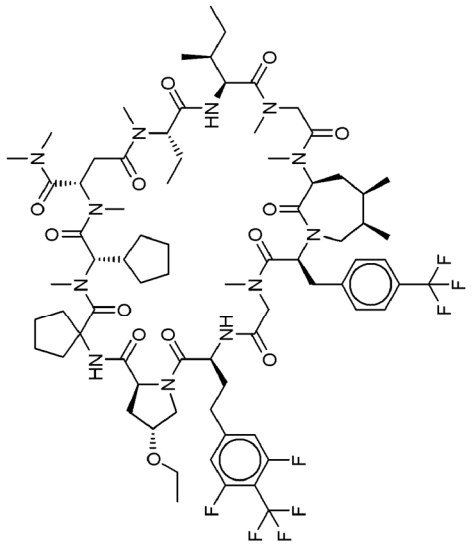
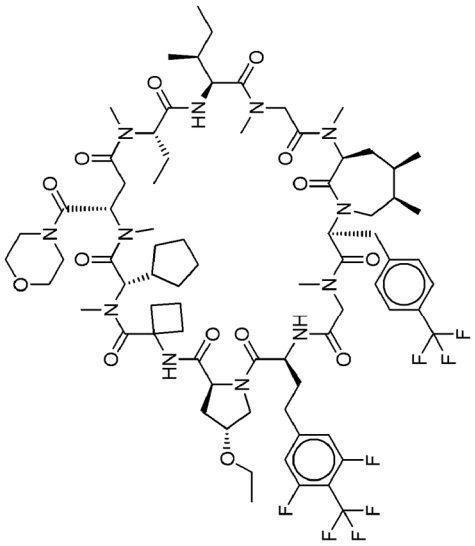
	
PP1 333	PP1 335
	
PP1 331	PP1 334

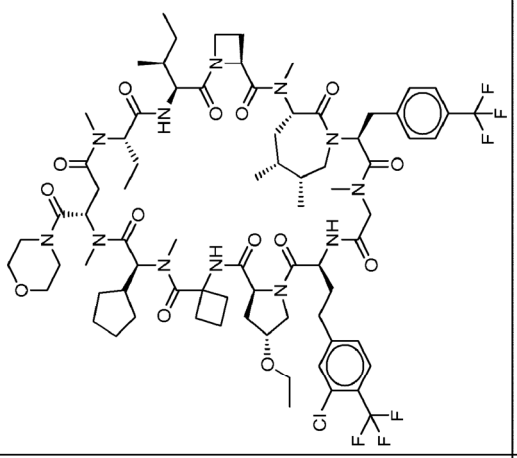
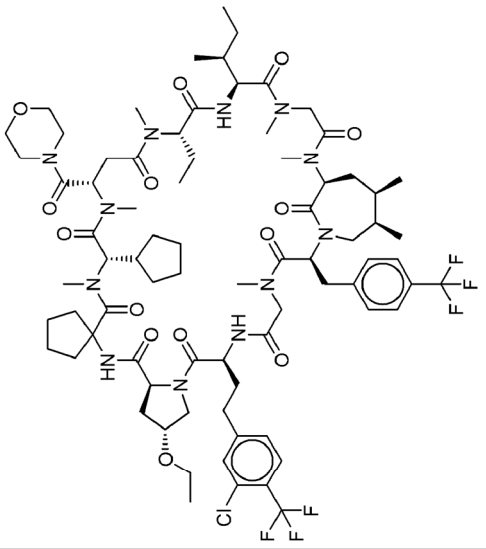
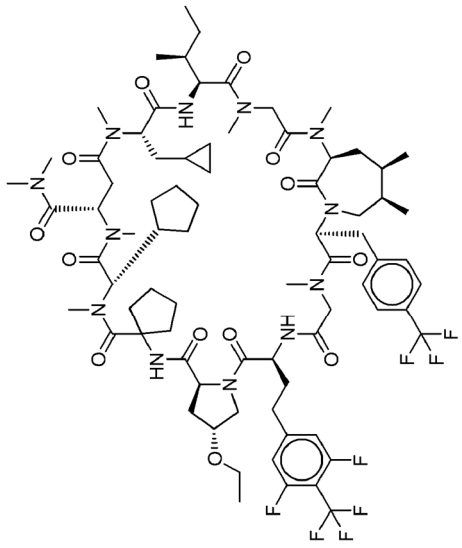
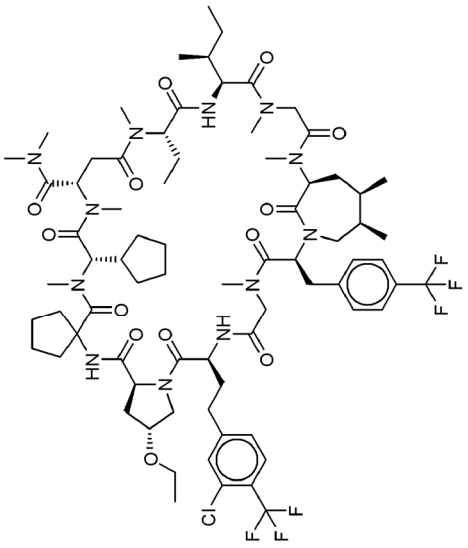
	
PP1 337	PP1 339
	
PP1 336	PP1 338

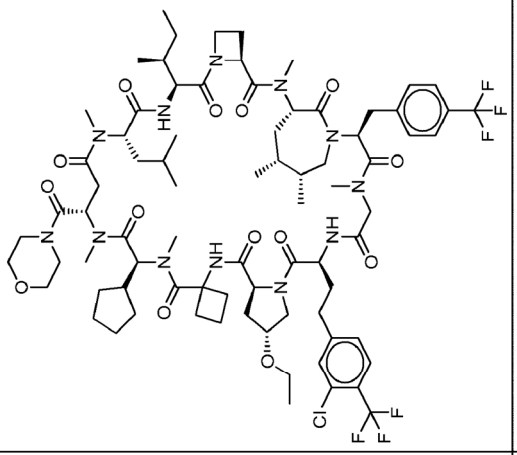
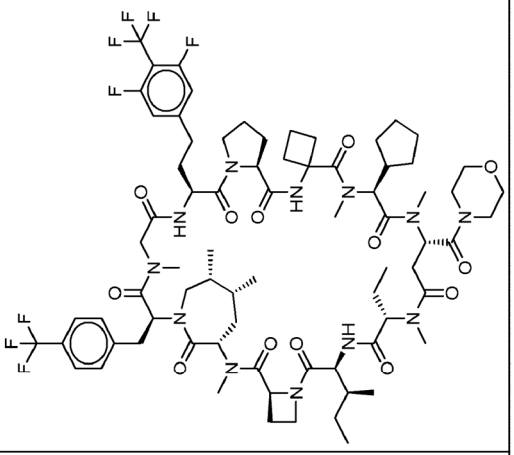
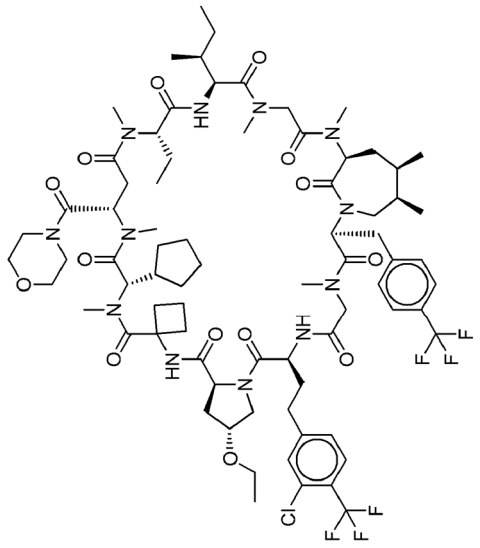
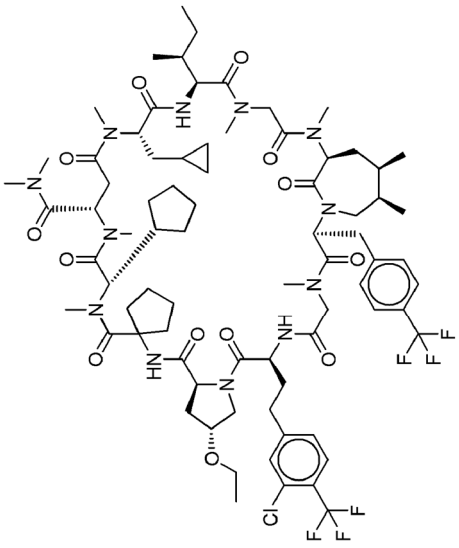
	
PP1 341	PP1 343
	
PP1 340	PP1 342

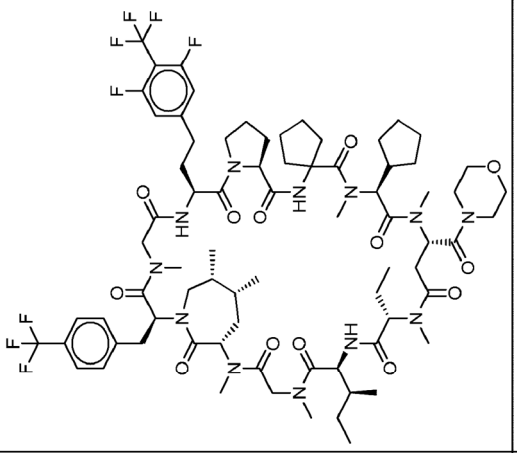
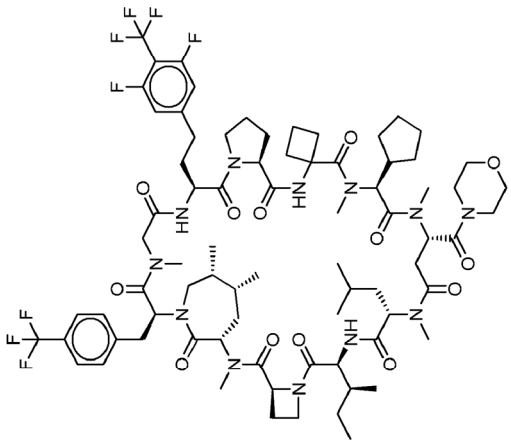
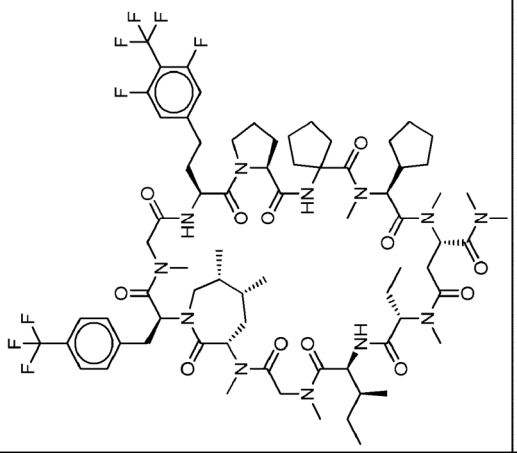
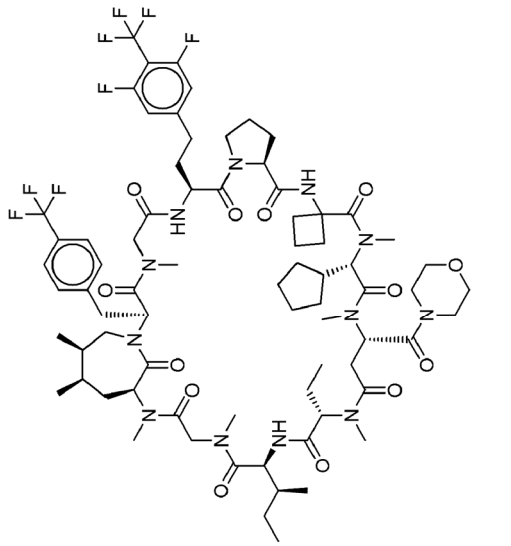
	
PP1 345	PP1 347
	
PP1 344	PP1 346

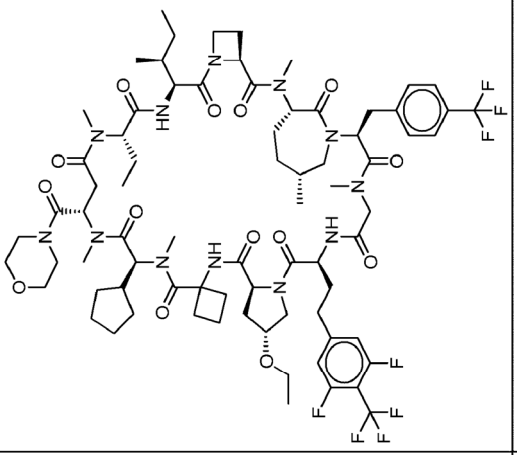
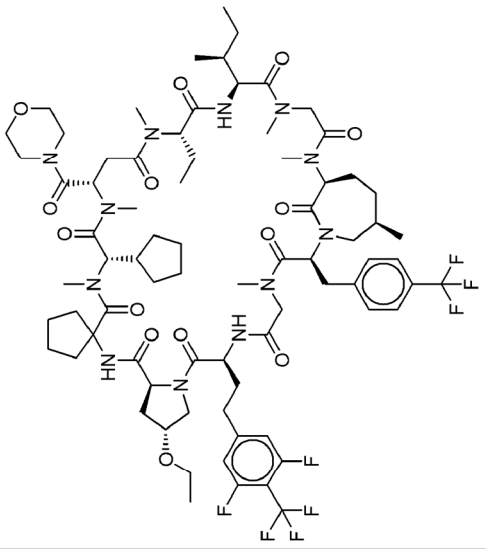
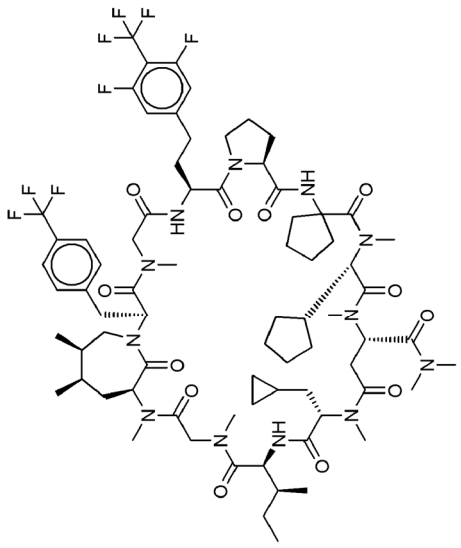
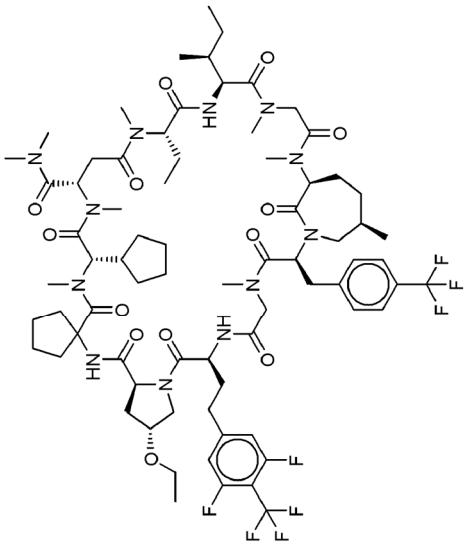
	
PP1 349	PP1 351
	
PP1 348	PP1 350

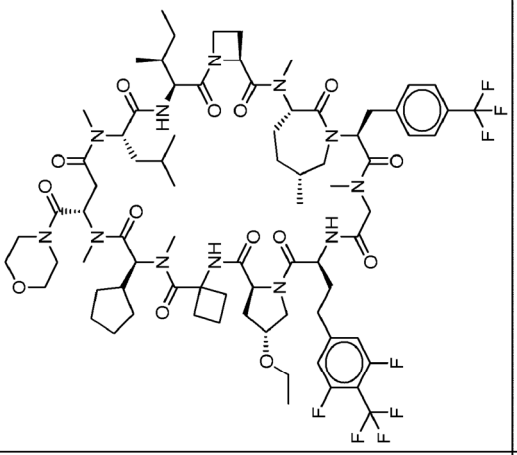
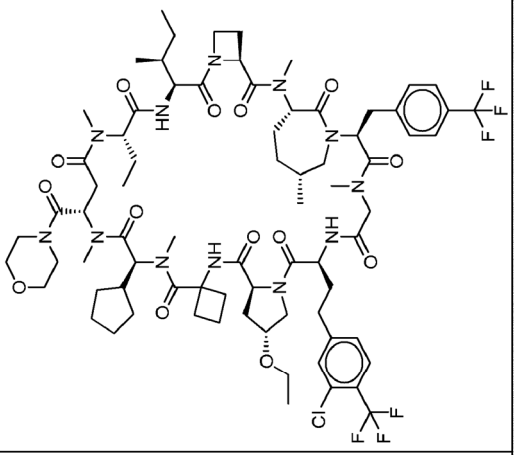
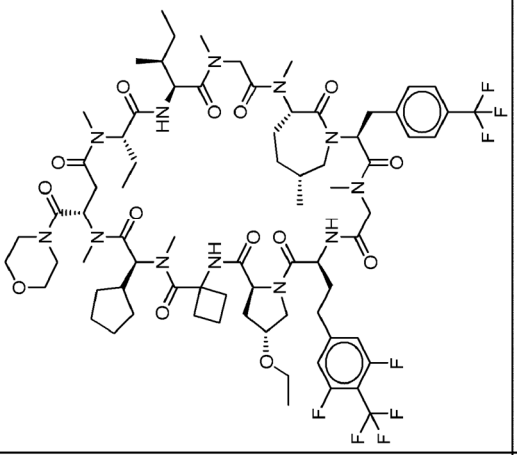
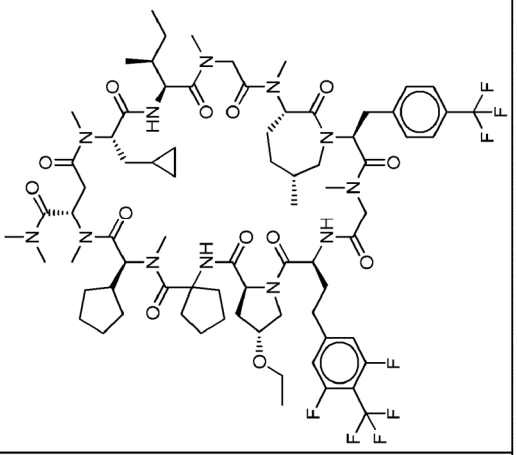
	
PP1 353	PP1 355
	
PP1 352	PP1 354

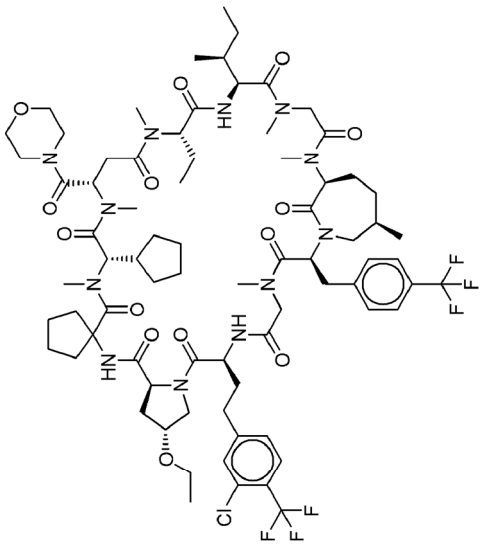
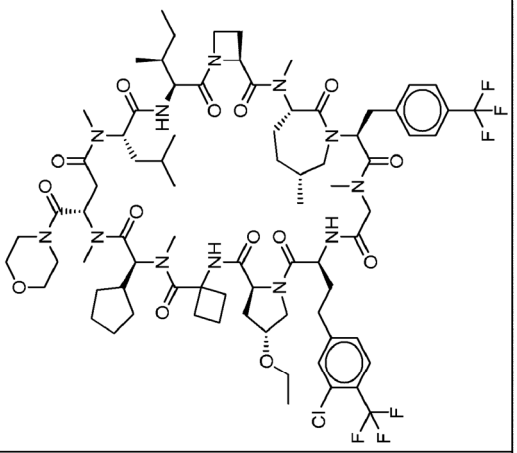
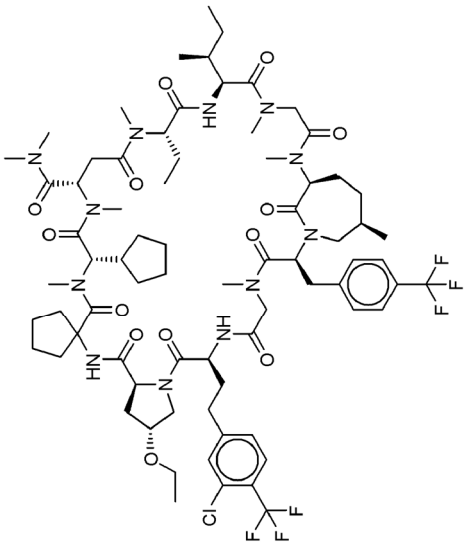
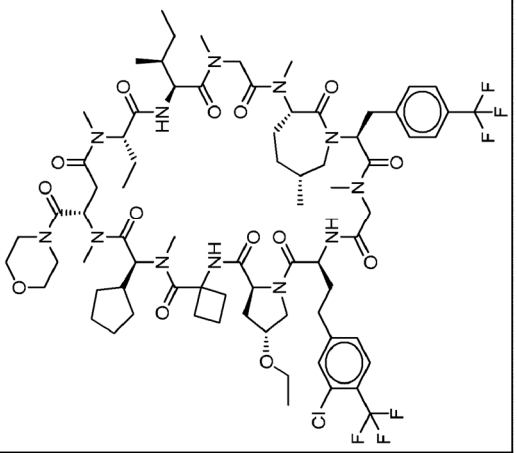
	
PP1 357	PP1 359
	
PP1 356	PP1 358

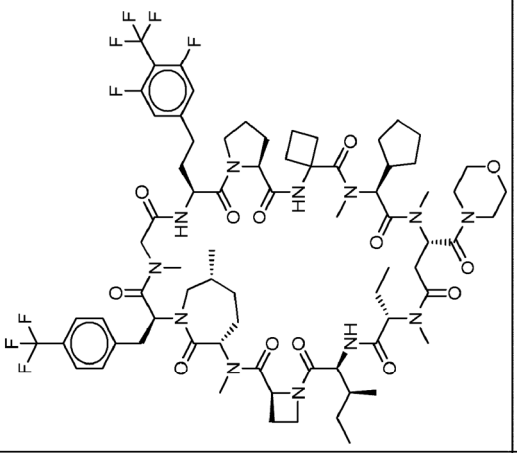
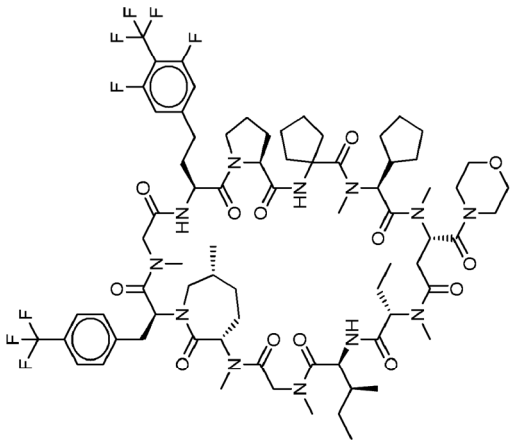
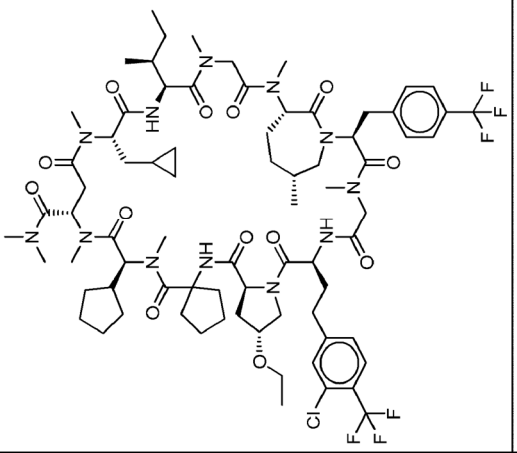
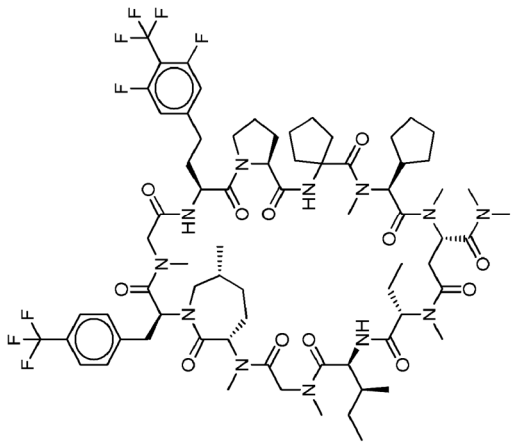
	
PP1 361	PP1 363
	
PP1 360	PP1 362

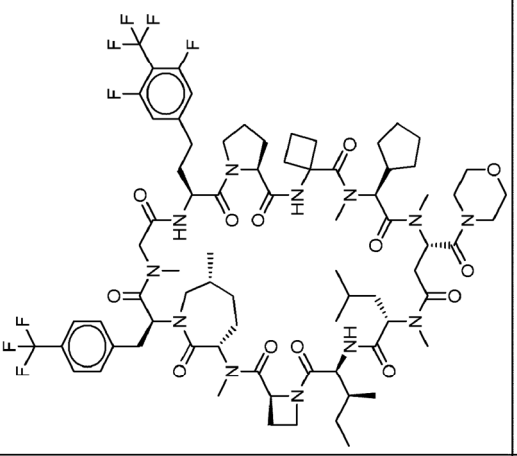
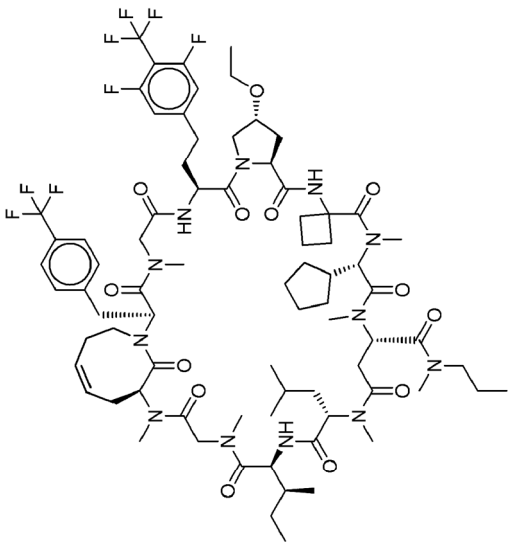
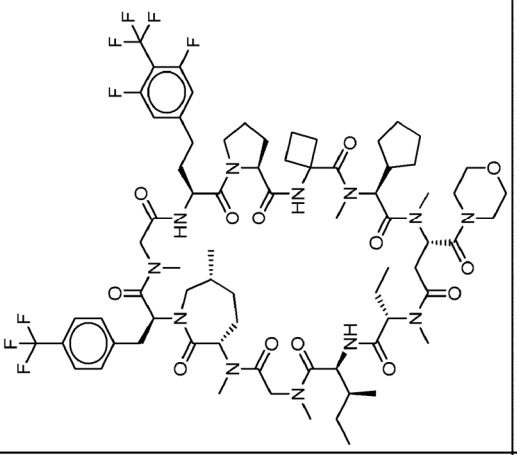
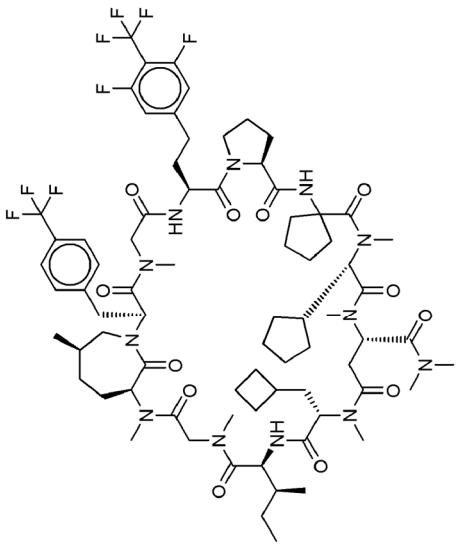
	
PP1 365	PP1 367
	
PP1 364	PP1 366

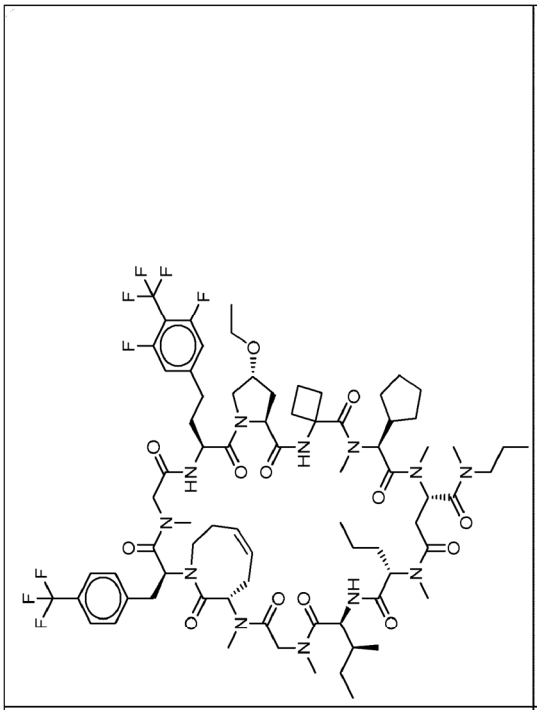
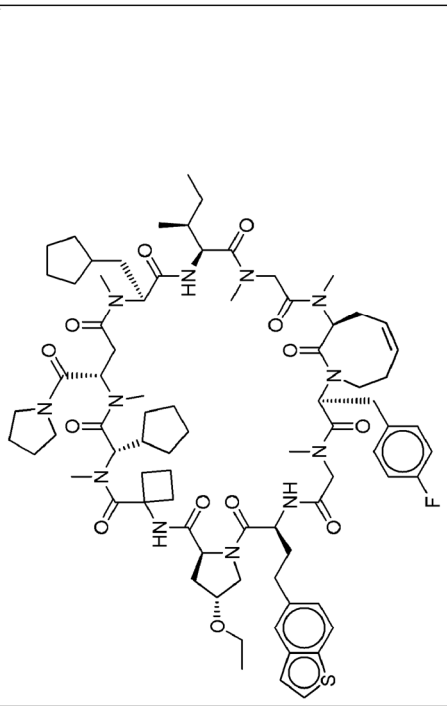
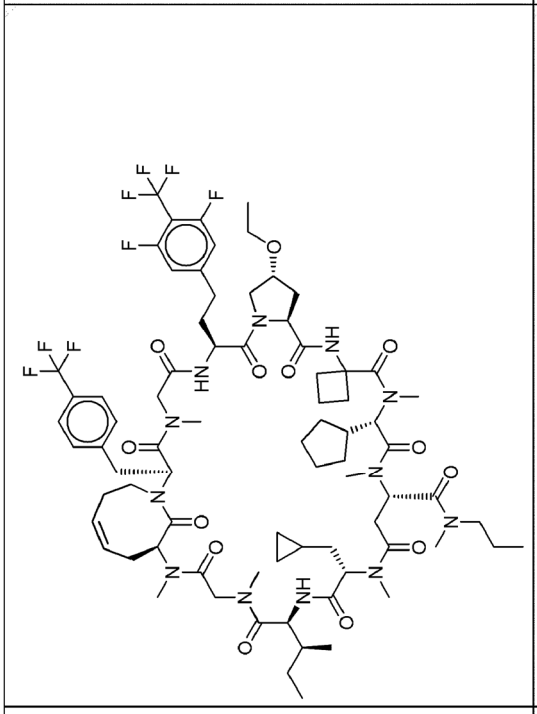
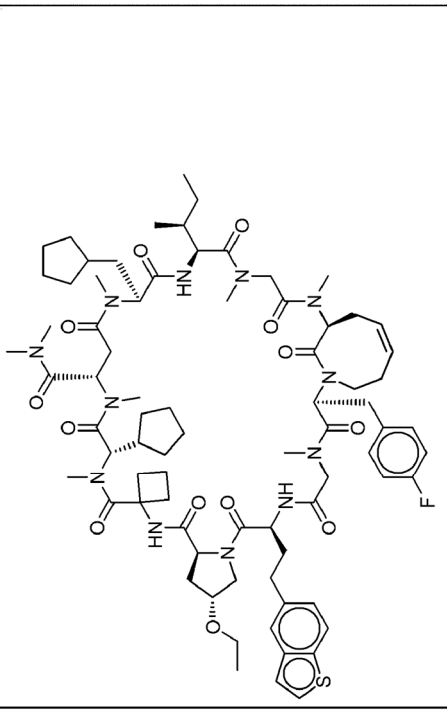
	
PP1 369	PP1 371
	
PP1 368	PP1 370

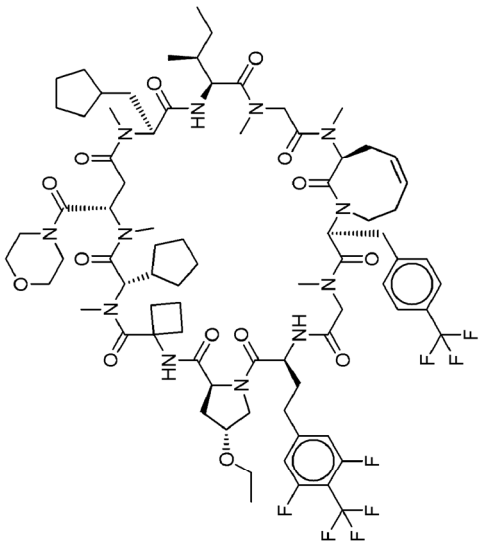
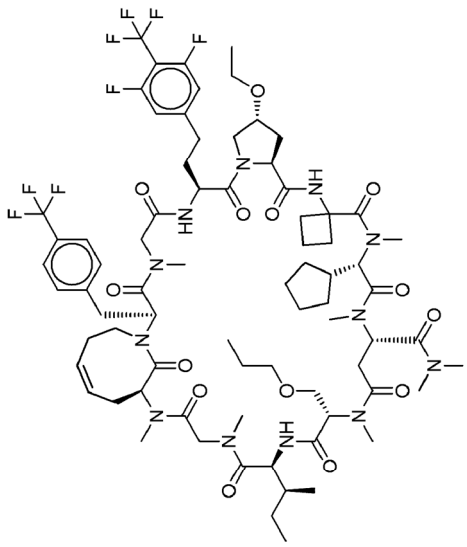
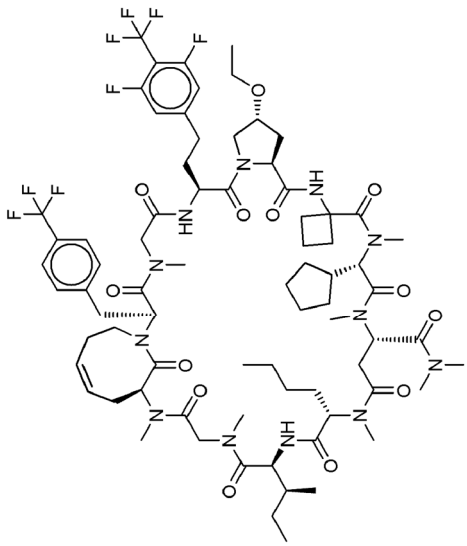
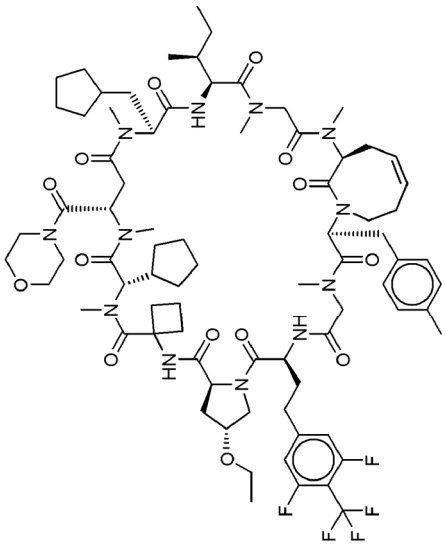
	
PP1 373	PP1 375
	
PP1 372	PP1 374

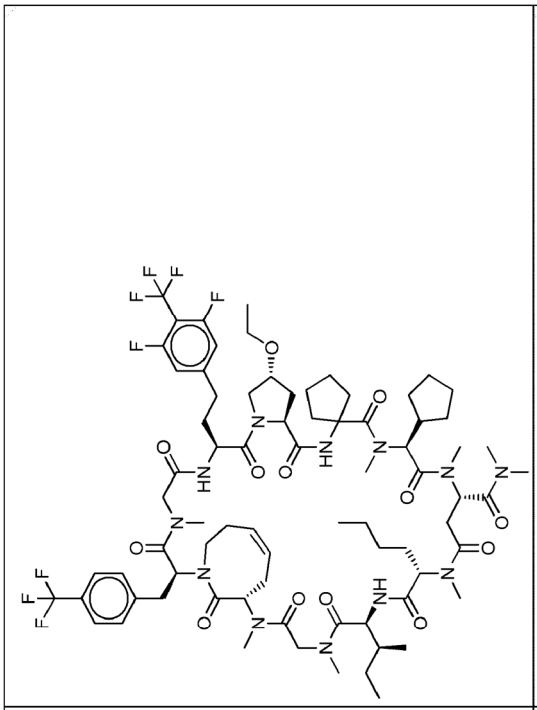
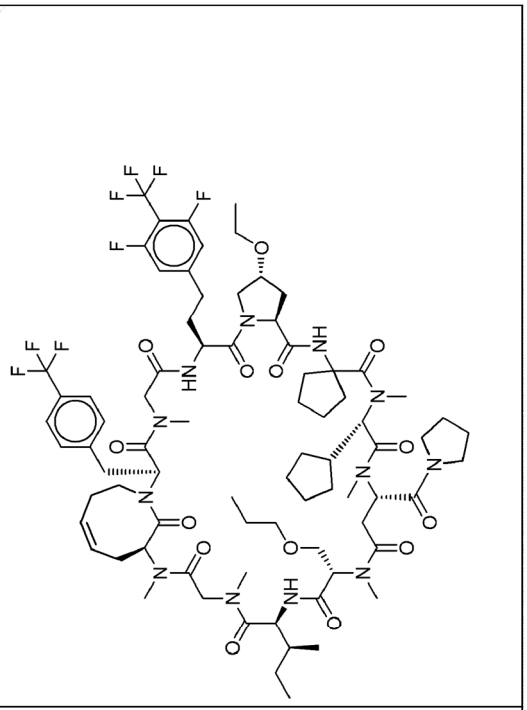
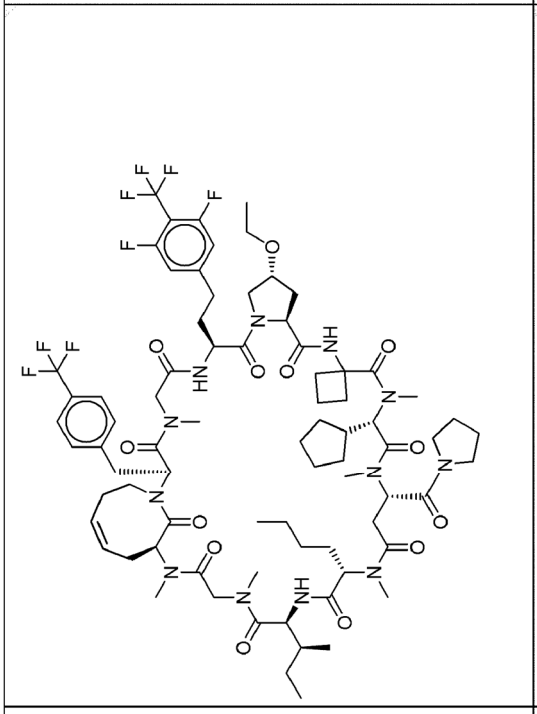
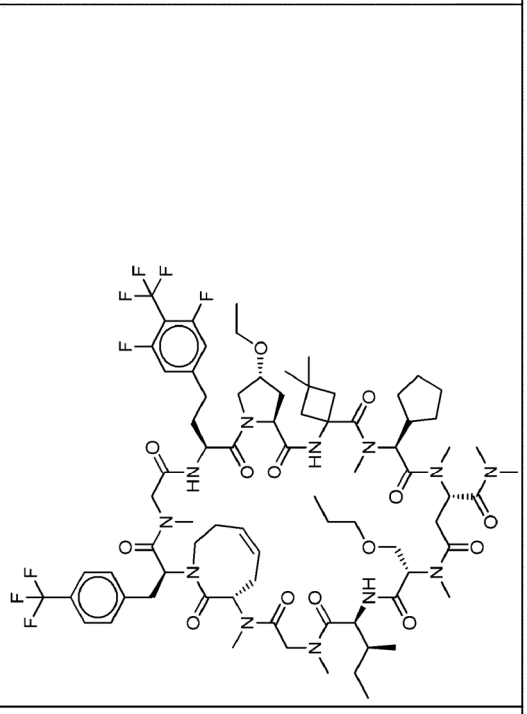
	
PP1 377	PP1 379
	
PP1 376	PP1 378

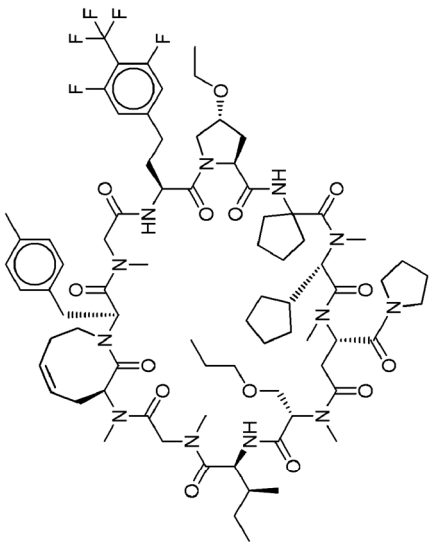
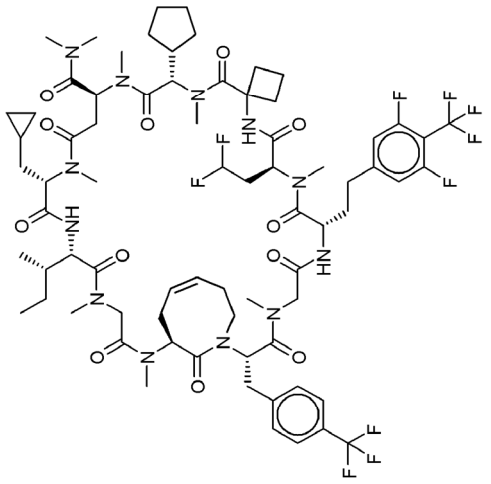
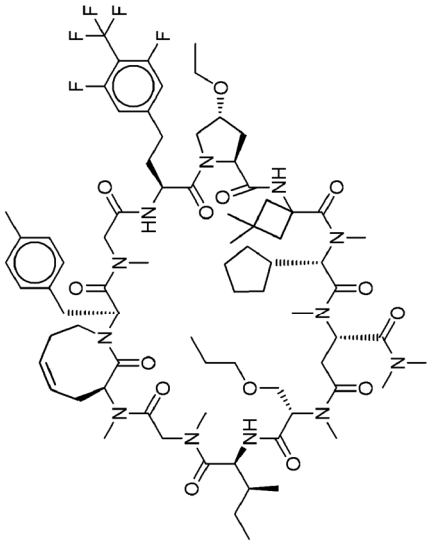
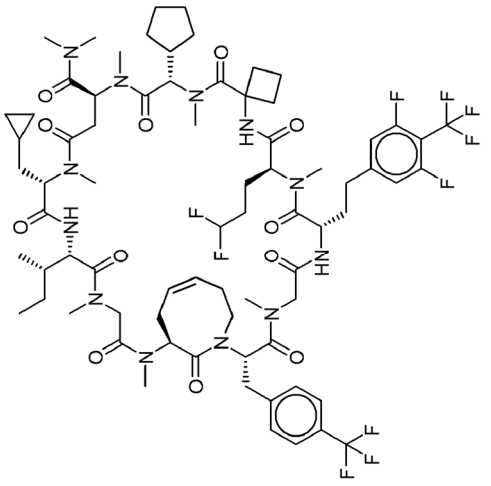
	
PP1 381	PP1 383
	
PP1 380	PP1 382

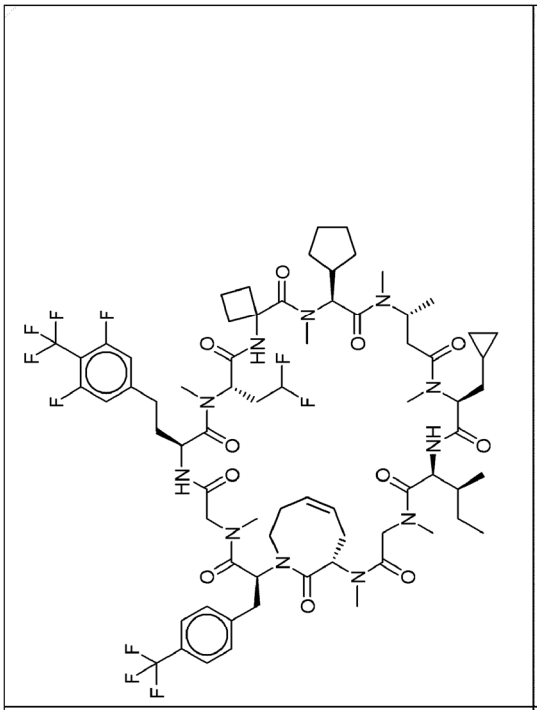
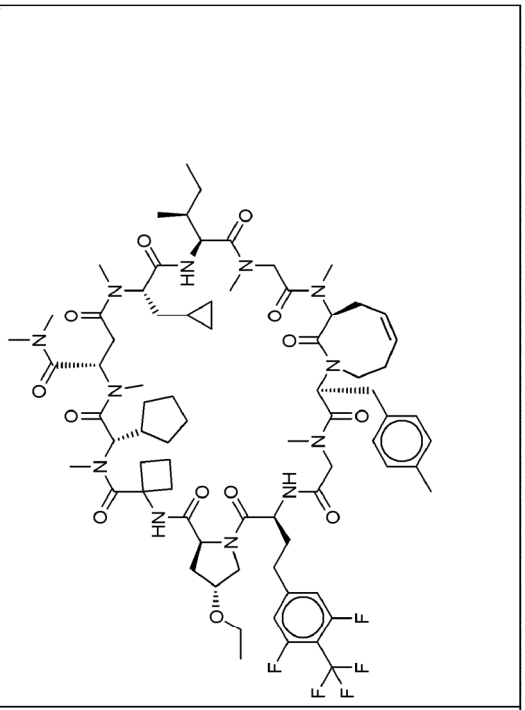
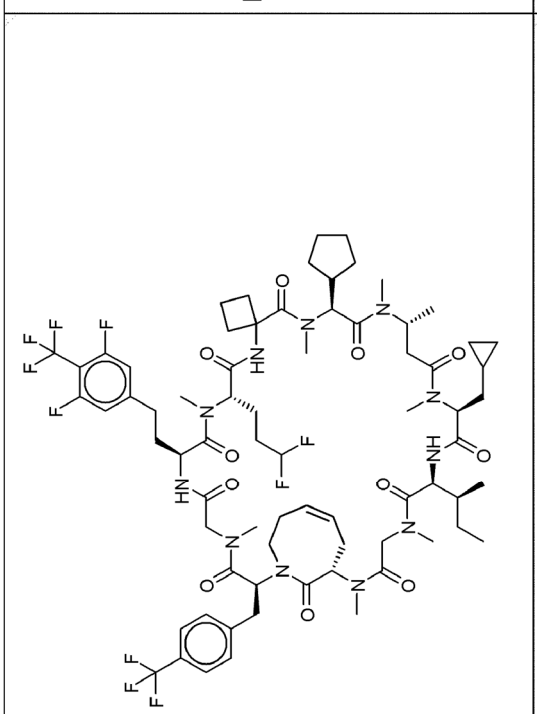
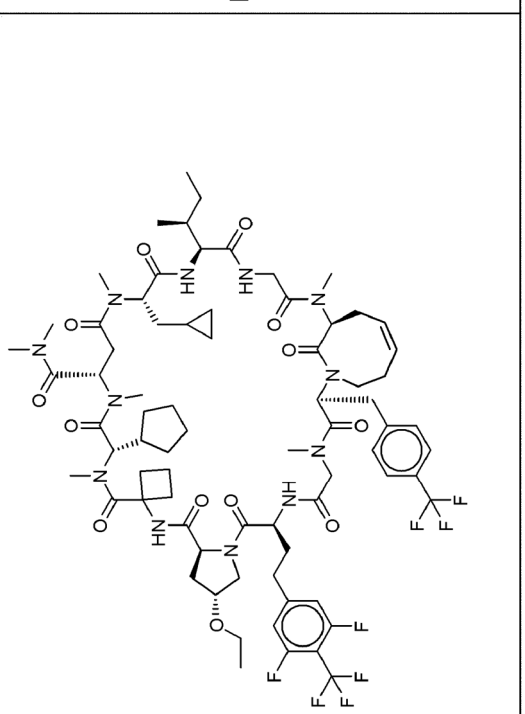
	
PP1 385	PP1 387
	
PP1 384	PP1 386

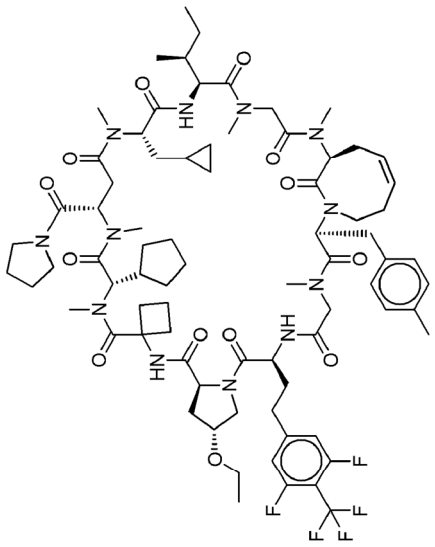
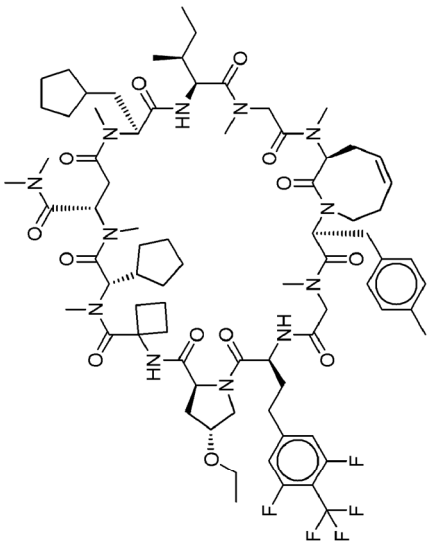
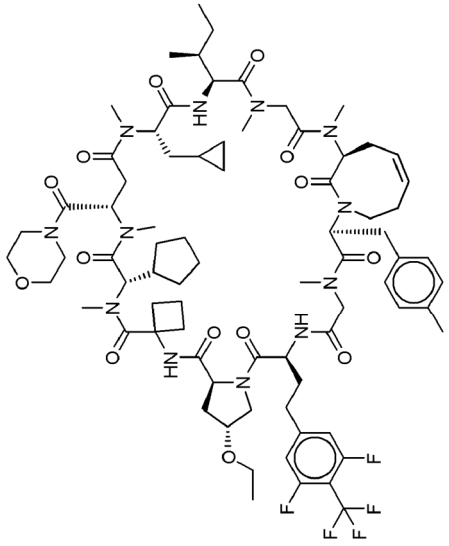
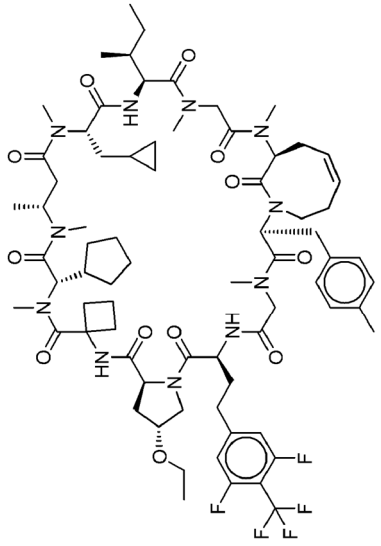
	
PP1 389	PP1 391
	
PP1 388	PP1 390

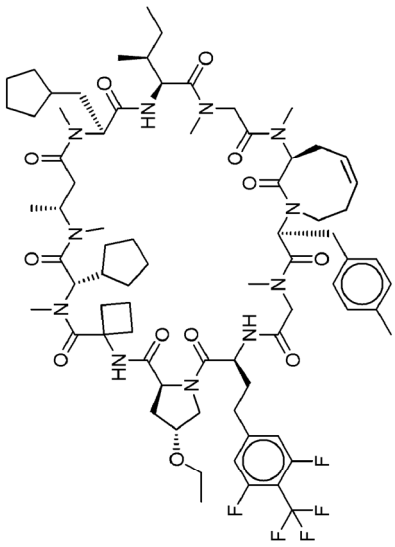
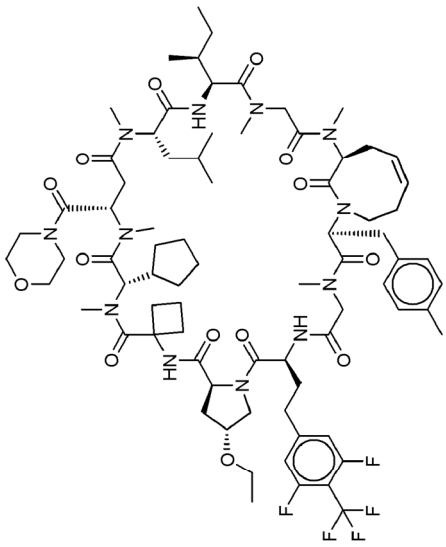
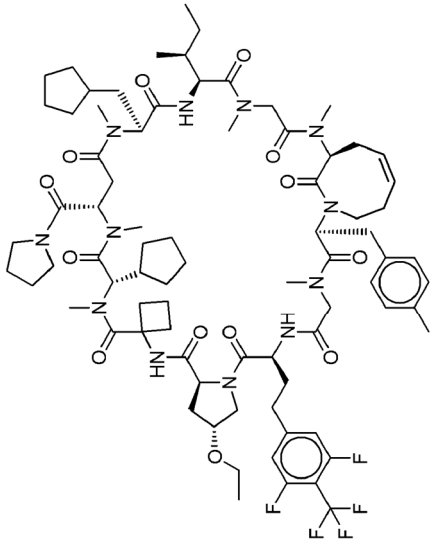
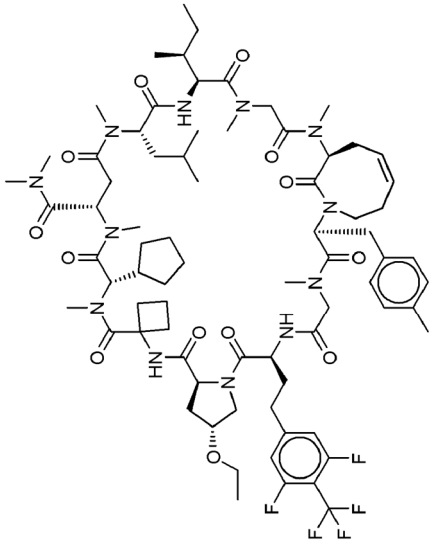
	
PP1 393	PP1 395
	
PP1 392	PP1 394

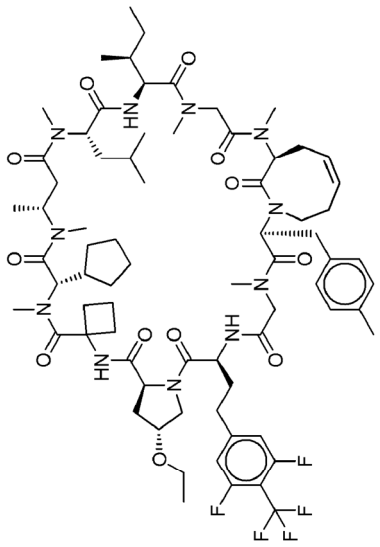
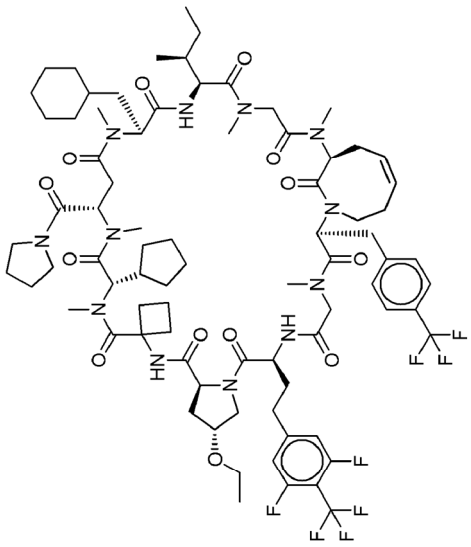
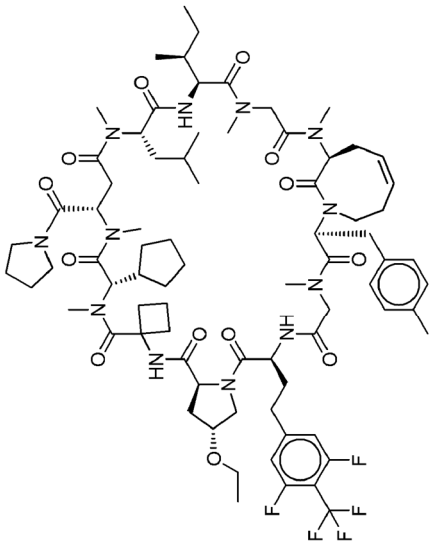
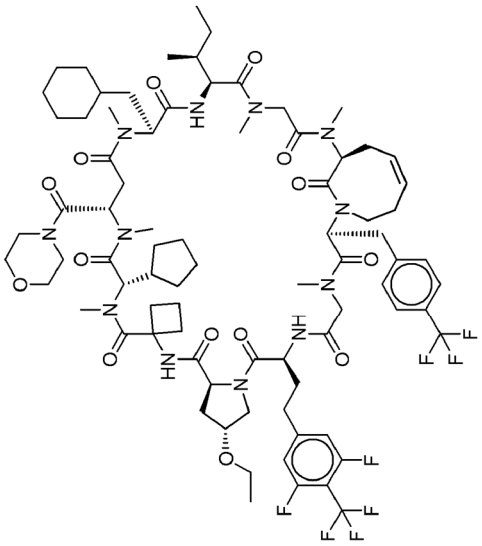
	
PP1 397	PP1 399
	
PP1 396	PP1 398

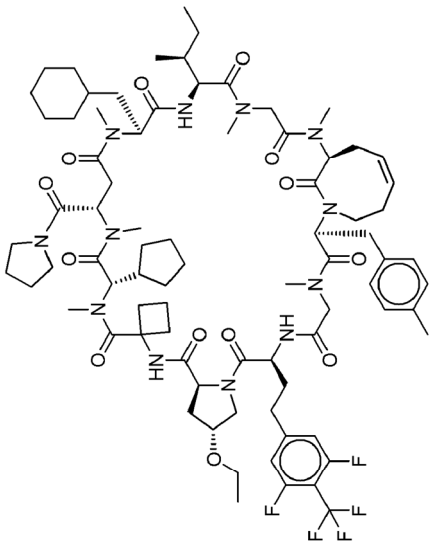
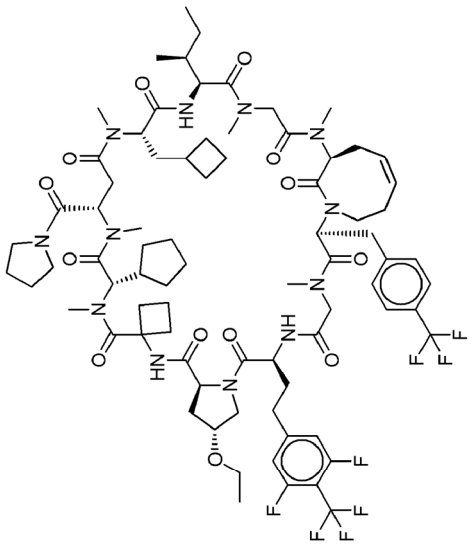
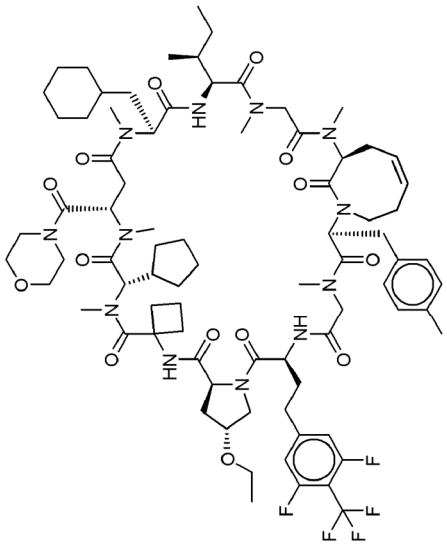
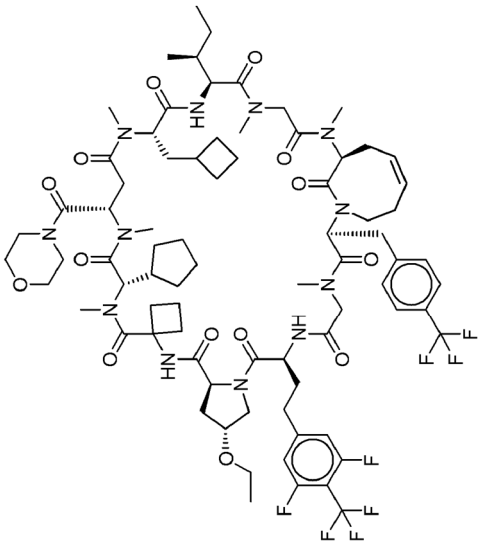
	
PP1 401	PP1 403
	
PP1 400	PP1 402

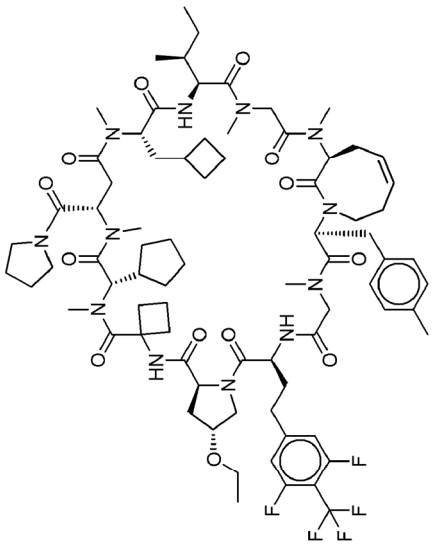
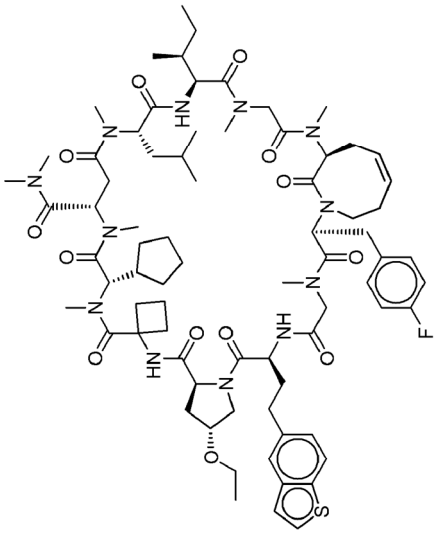
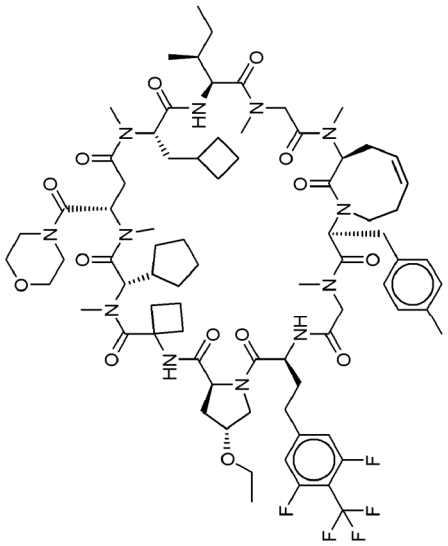
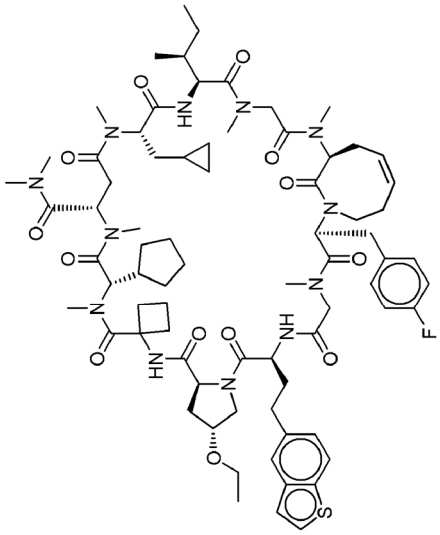
	
PP1 405	PP1 407
	
PP1 404	PP1 406

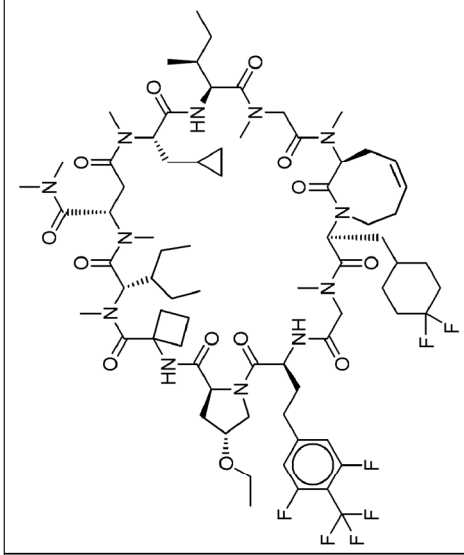
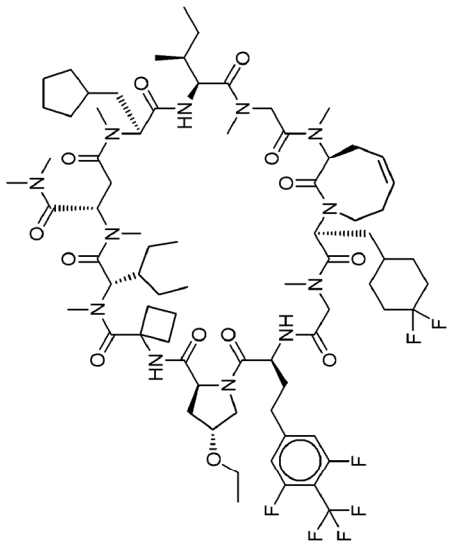
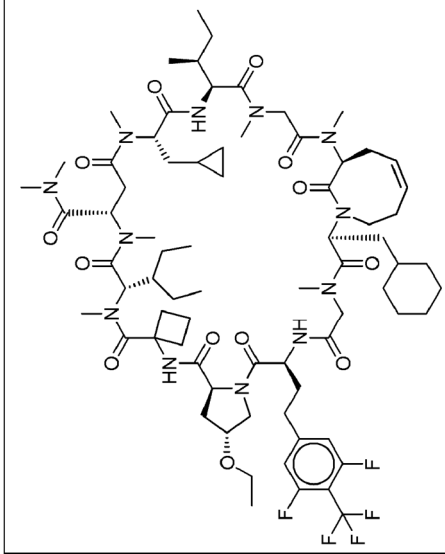
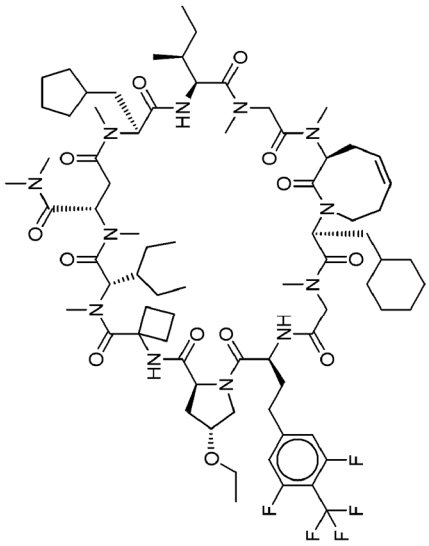
	
PP1 409	PP1 411
	
PP1 408	PP1 410

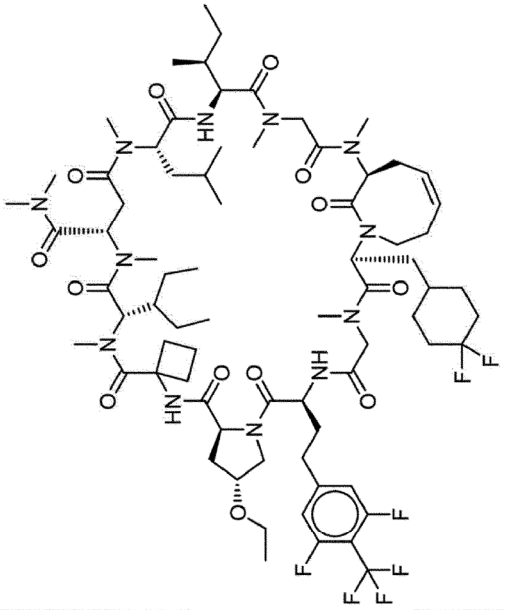
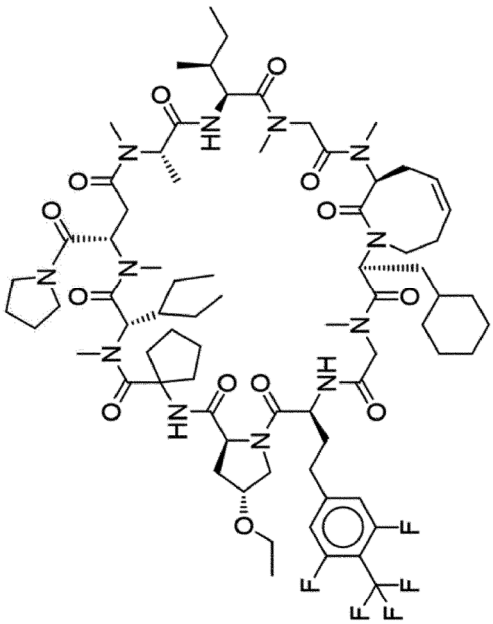
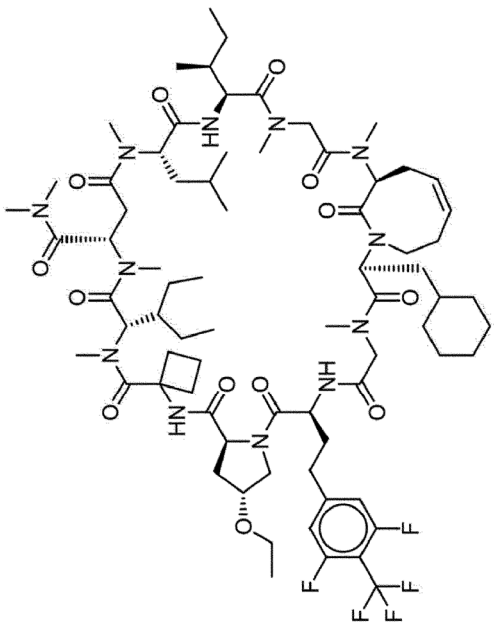
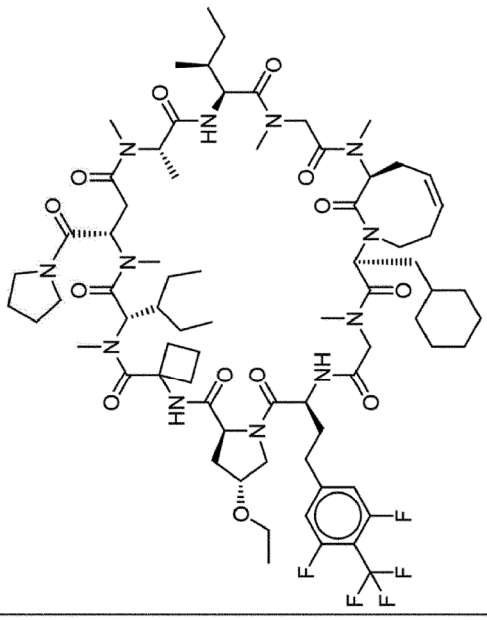
	
PP1 413	PP1 415
	
PP1 412	PP1 414

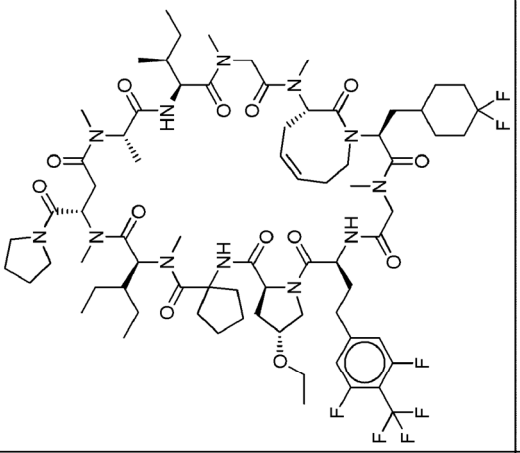
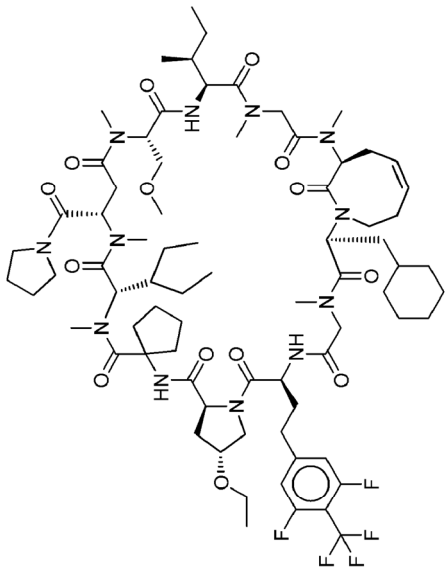
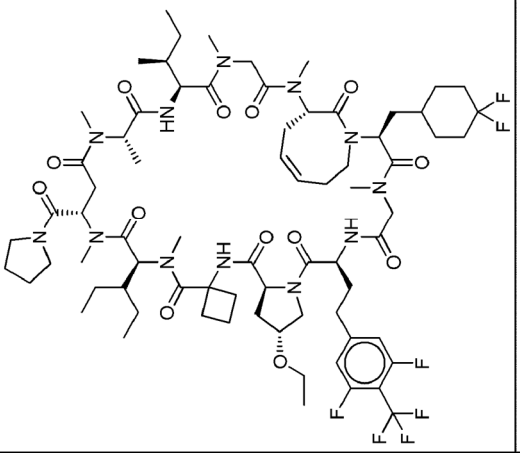
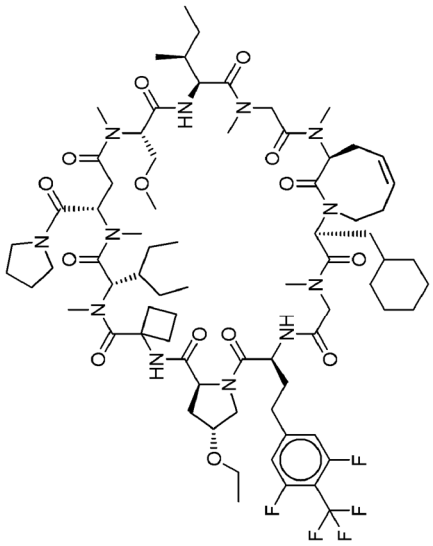
	
PP1 417	PP1 419
	
PP1 416	PP1 418

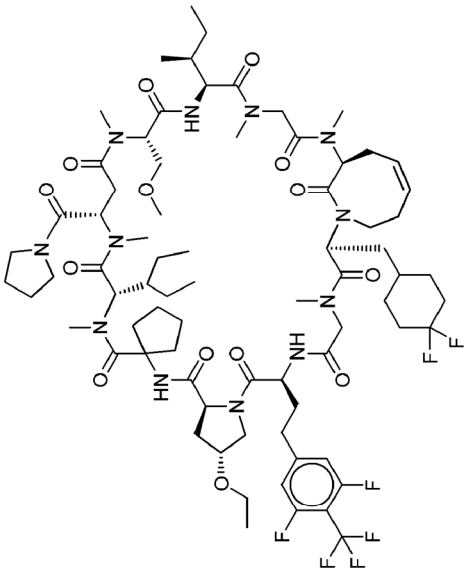
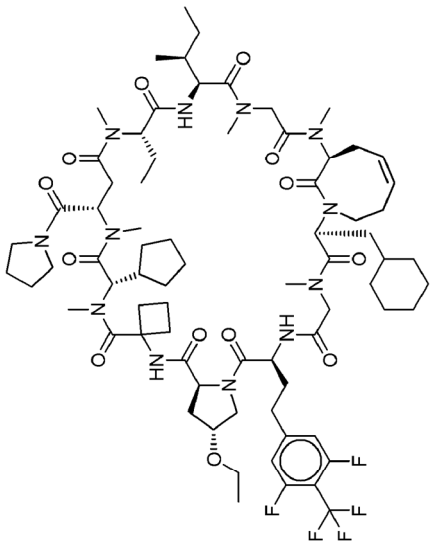
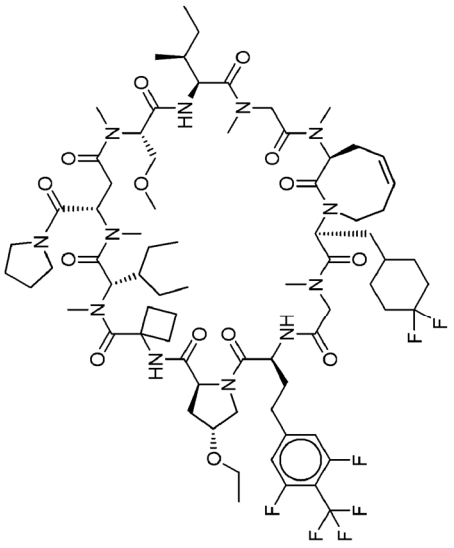
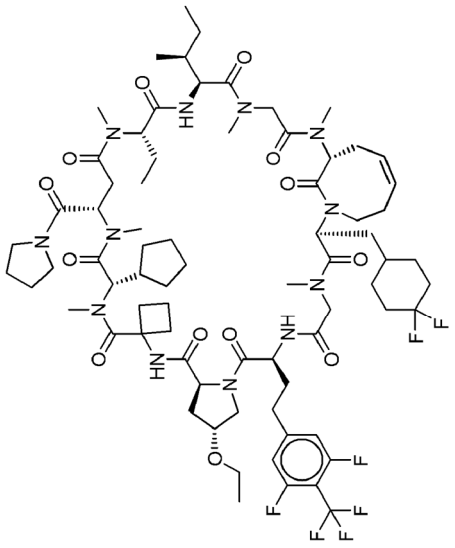
	
PP1 421	PP1 423
	
PP1 420	PP1 422

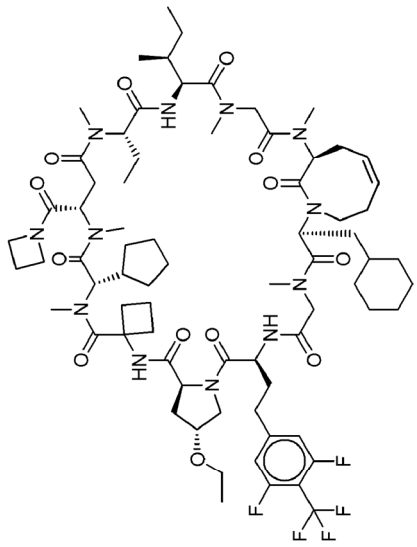
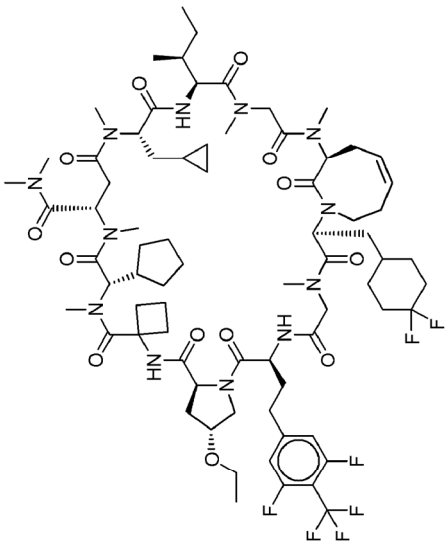
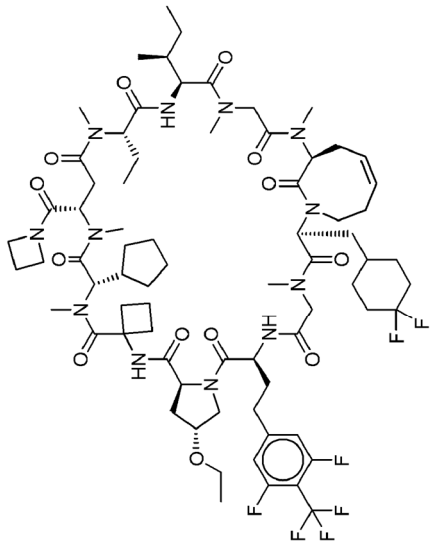
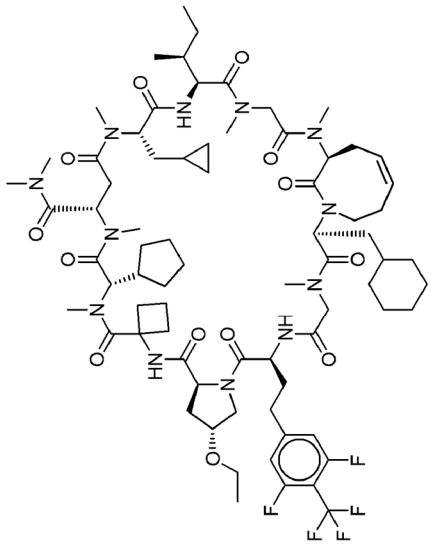
	
PP1 425	PP1 427
	
PP1 424	PP1 426

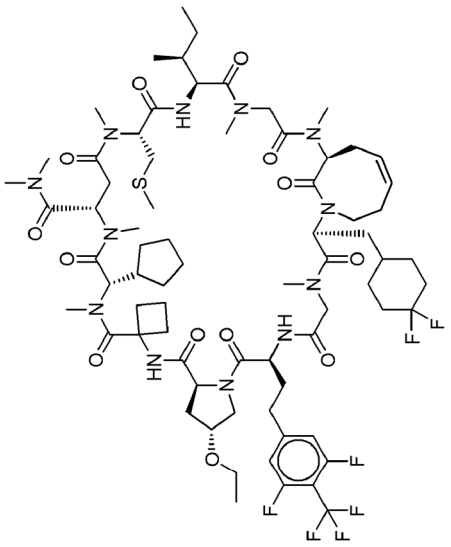
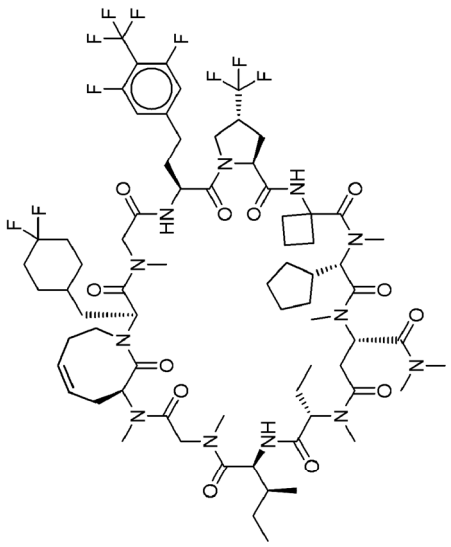
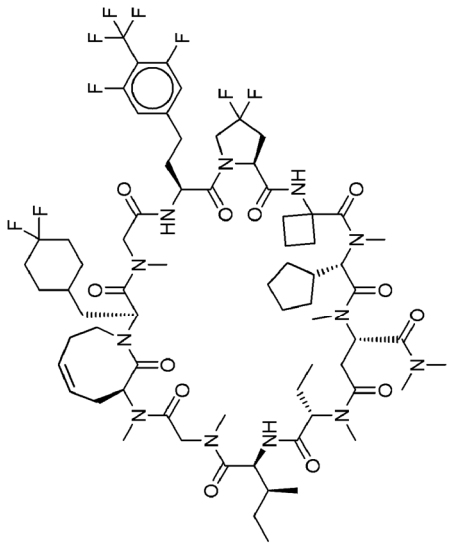
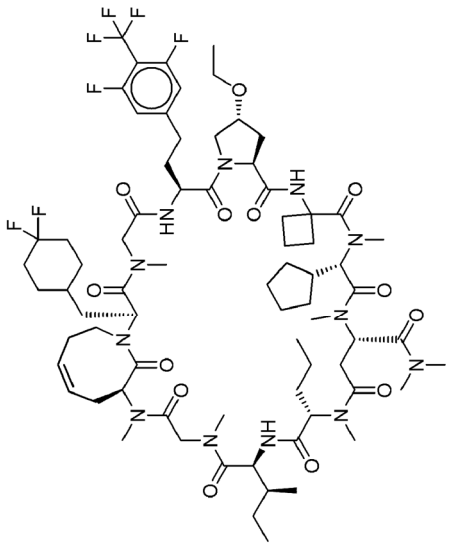
	
PP1 429	PP1 431
	
PP1 428	PP1 430

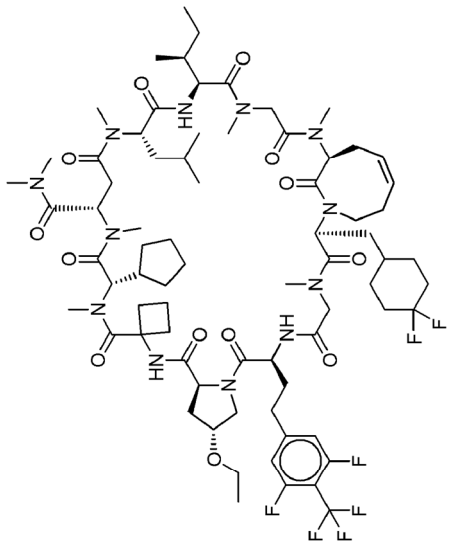
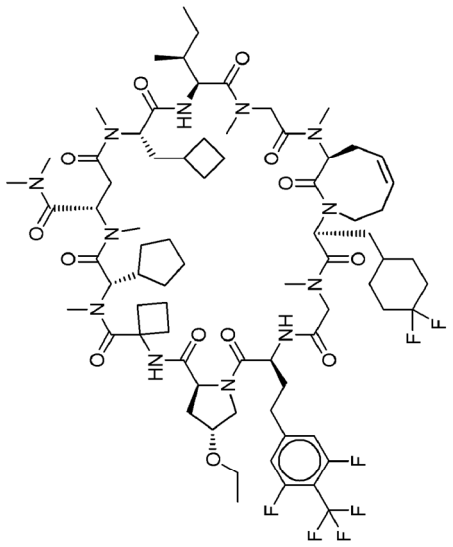
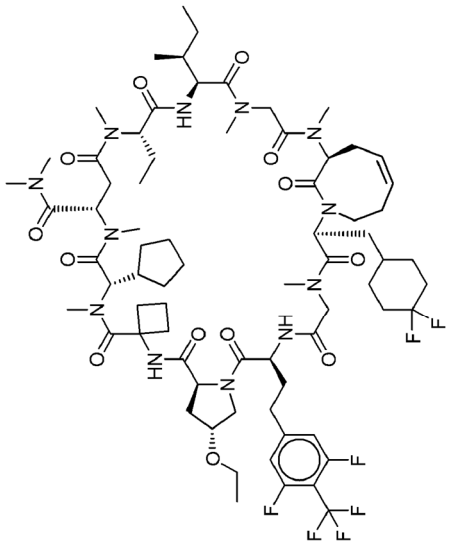
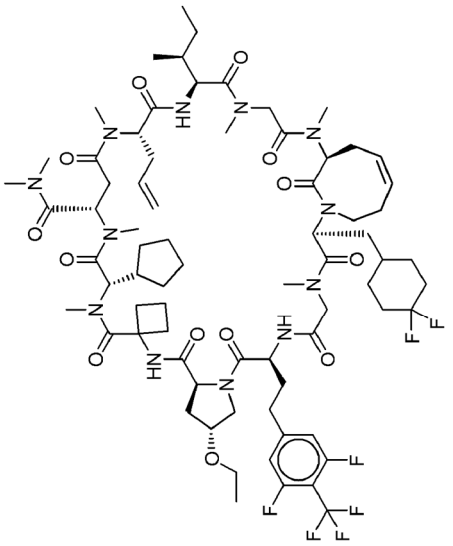
	
PP1 433	PP1 435
	
PP1 432	PP1 434

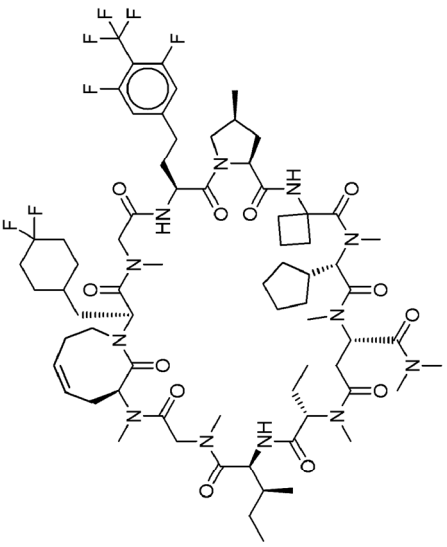
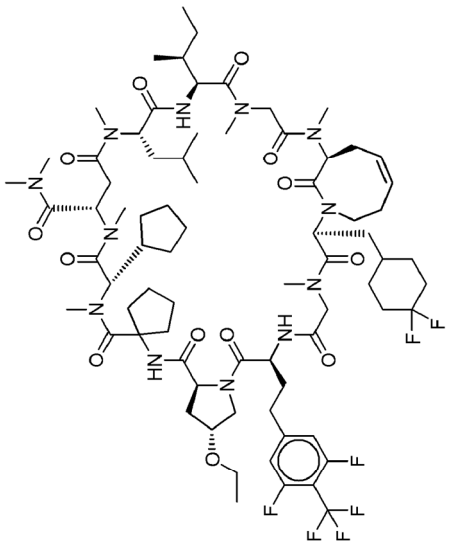
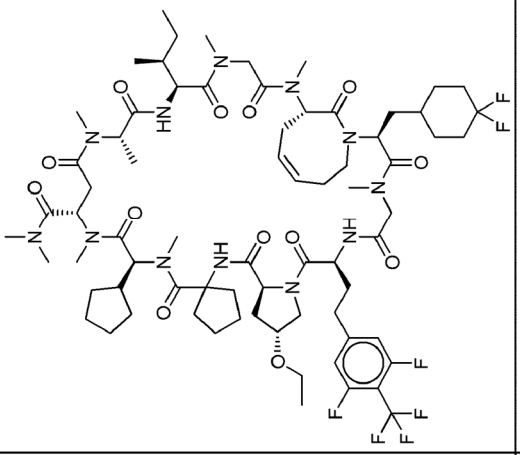
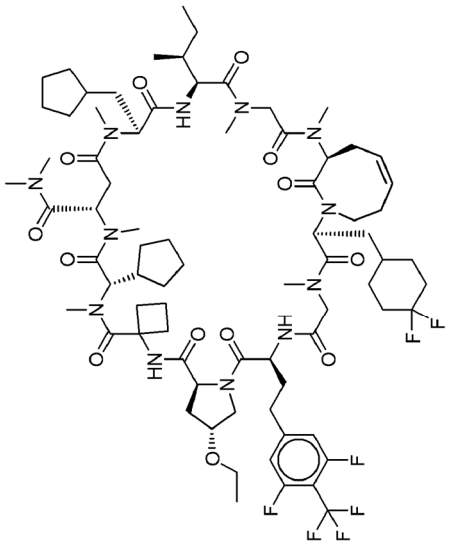
	
PP1 437	PP1 439
	
PP1 436	PP1 438

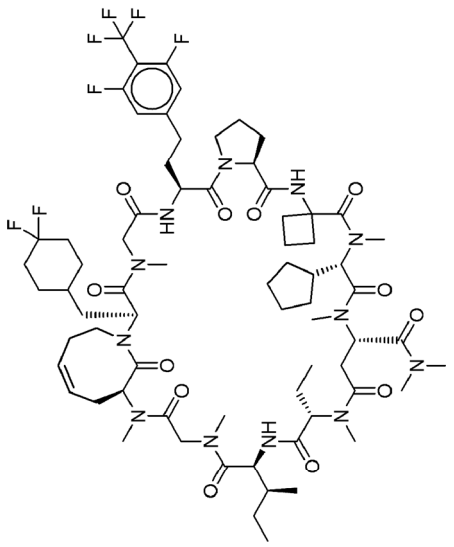
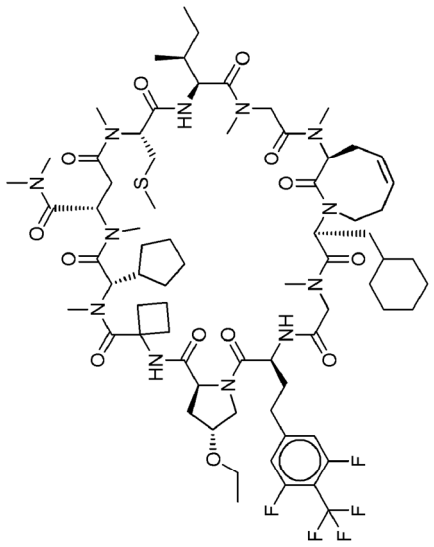
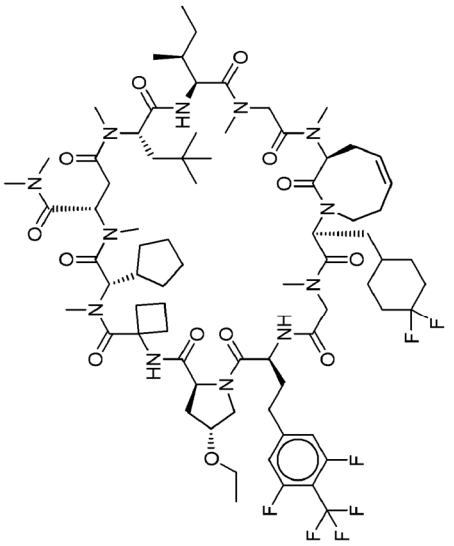
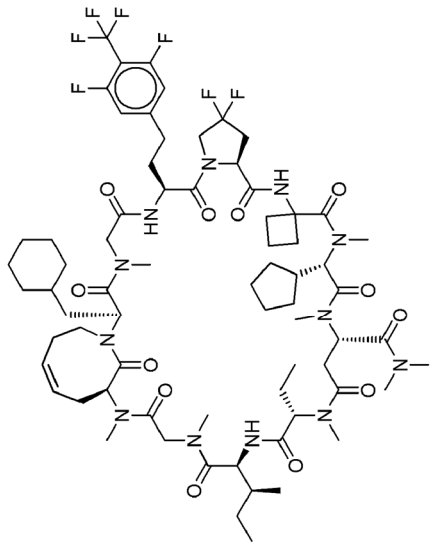
	
PP1 441	PP1 443
	
PP1 440	PP1 442

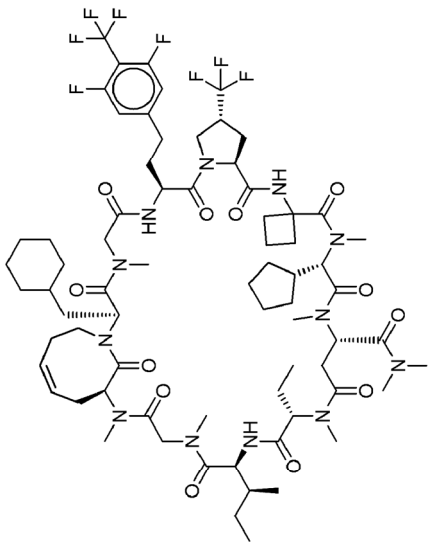
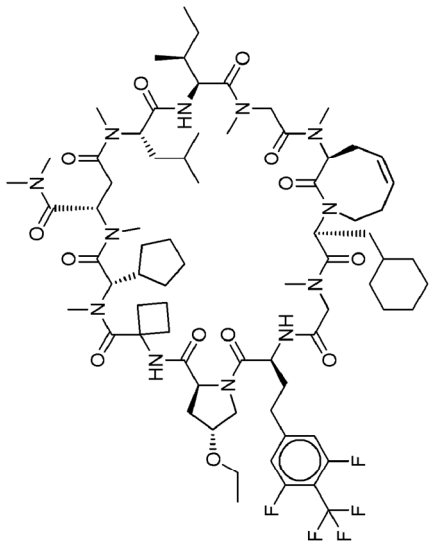
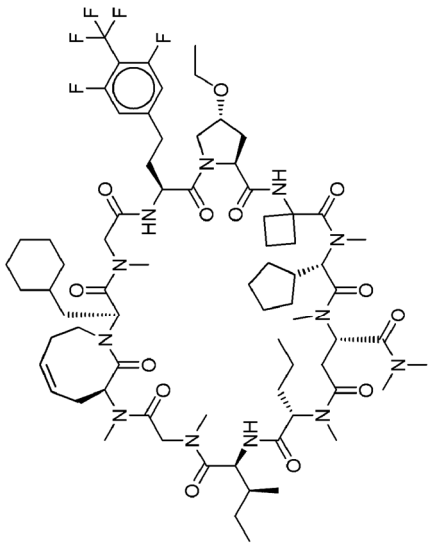
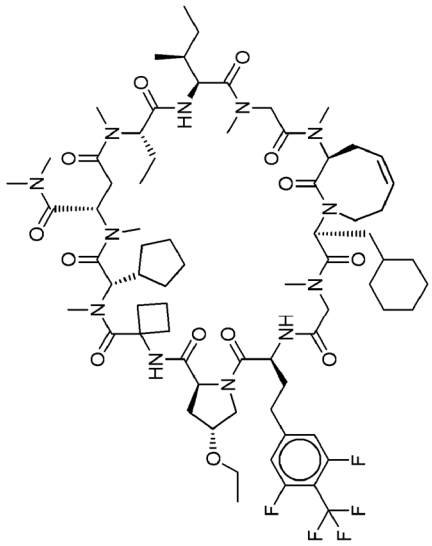
	
PP1 445	PP1 447
	
PP1 444	PP1 446

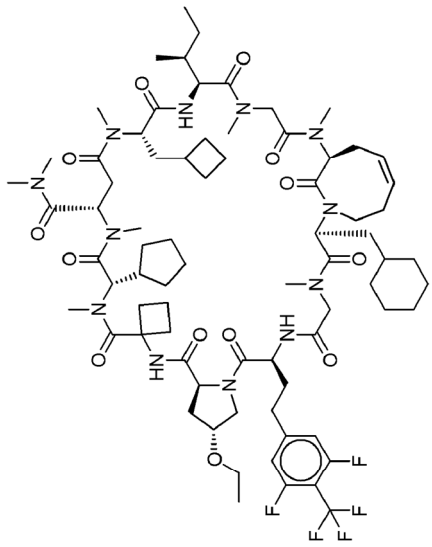
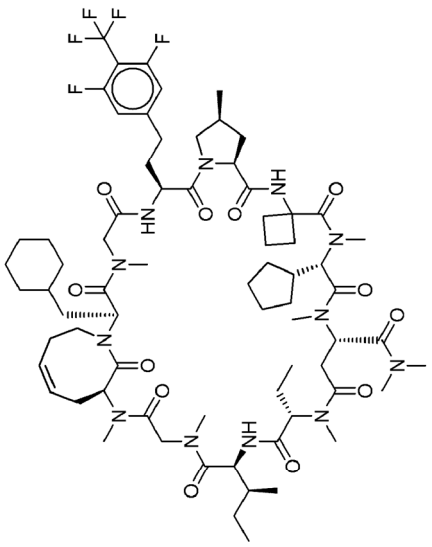
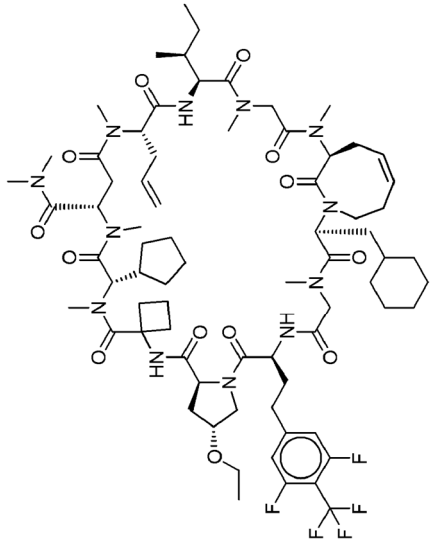
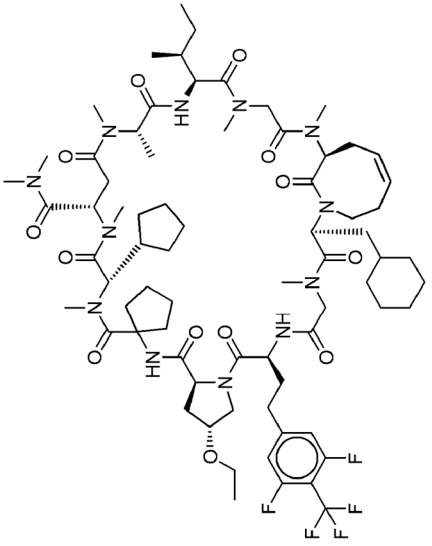
	
PP1 449	PP1 451
	
PP1 448	PP1 450

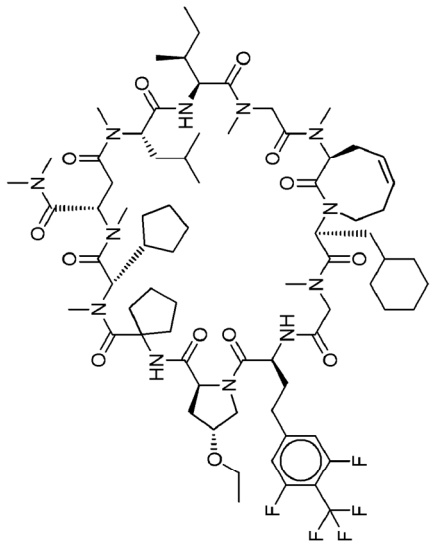
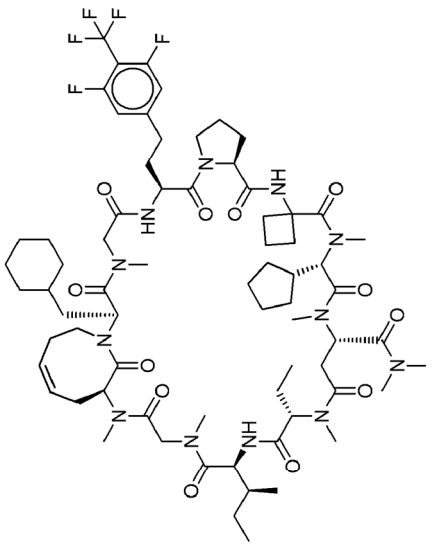
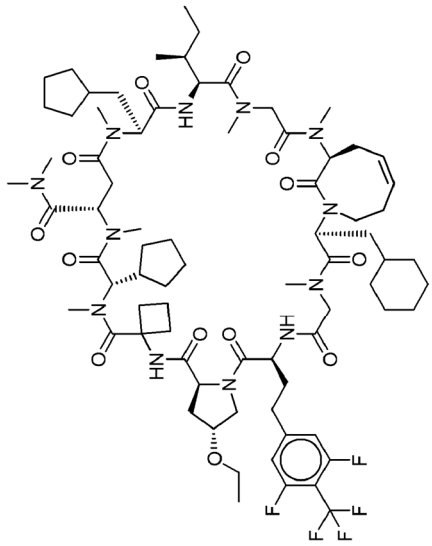
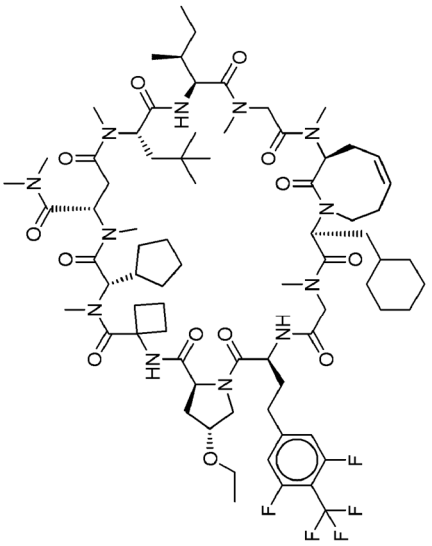
	
PP1 453	PP1 455
	
PP1 452	PP1 454

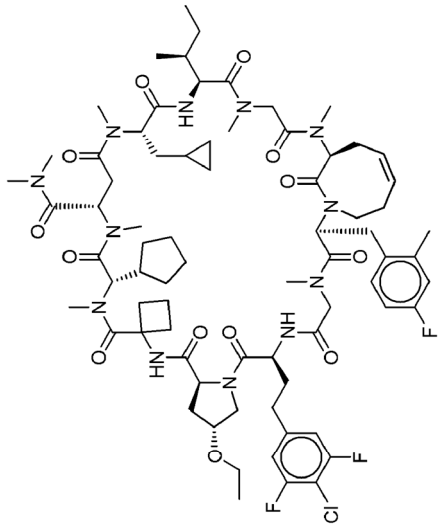
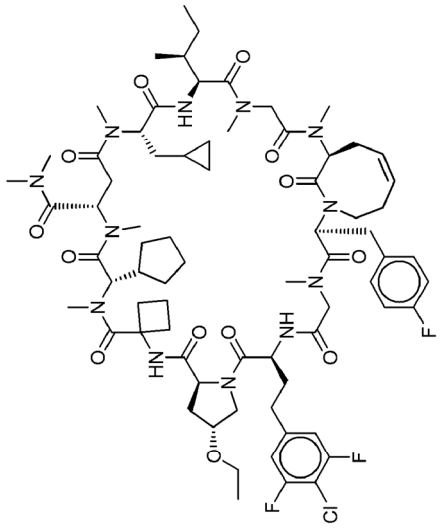
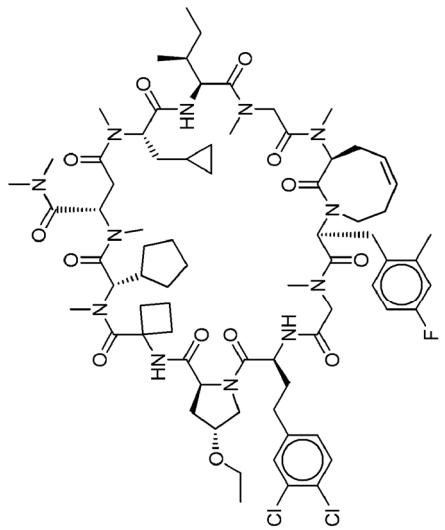
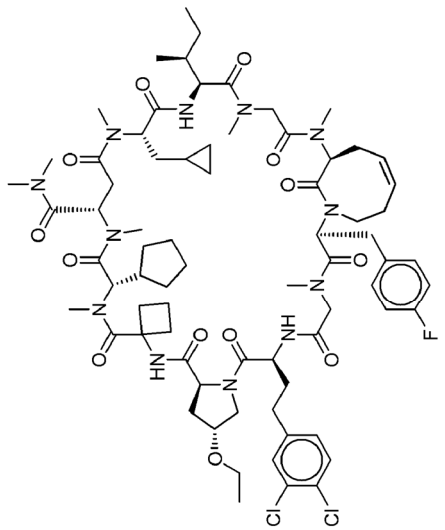
	
PP1 457	PP1 459
	
PP1 456	PP1 458

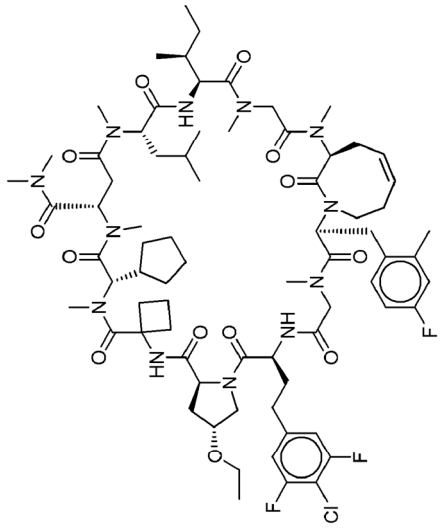
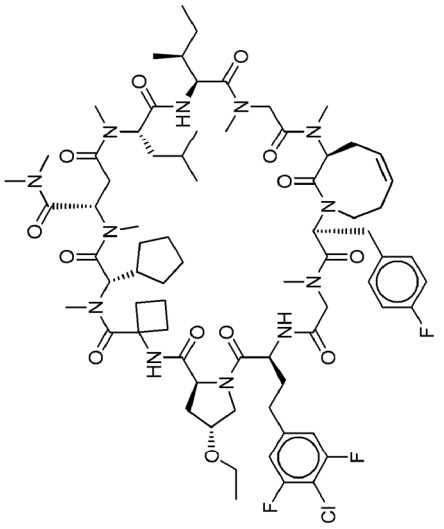
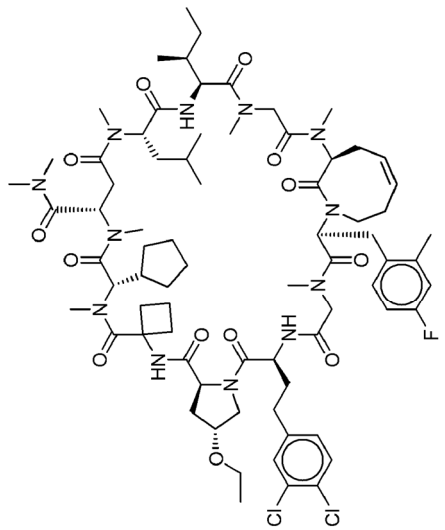
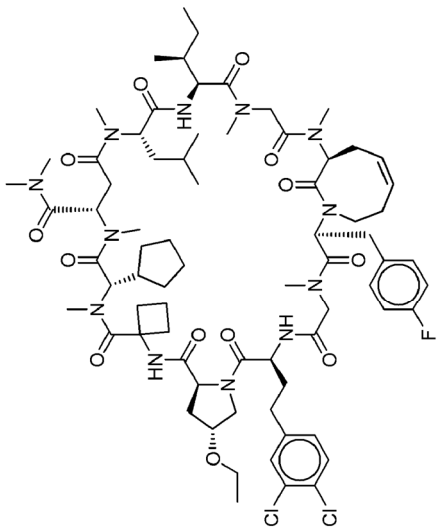
	
PP1 461	PP1 463
	
PP1 460	PP1 462

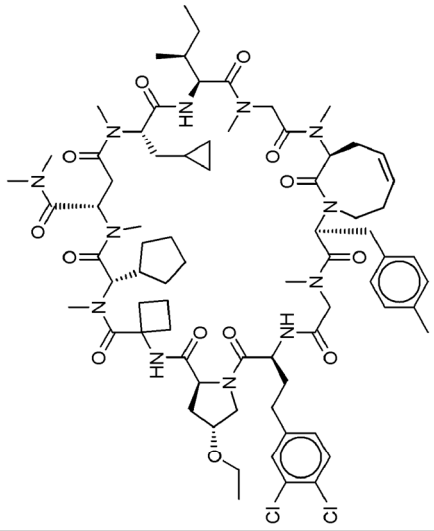
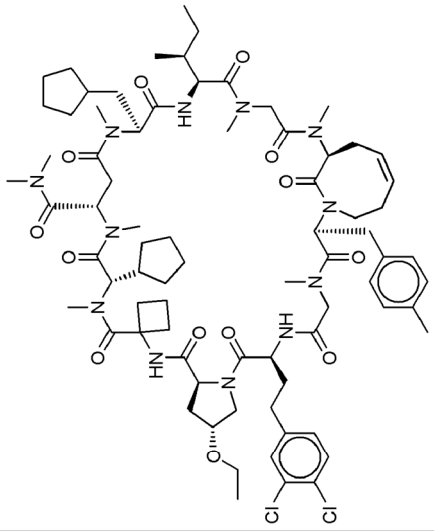
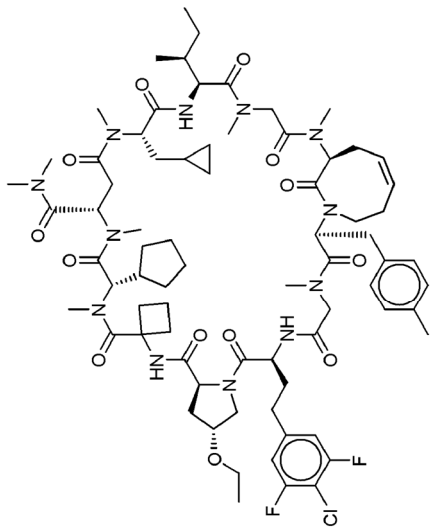
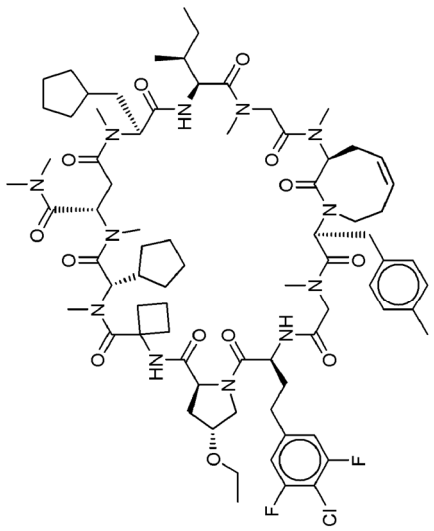
	
PP1 465	PP1 467
	
PP1 464	PP1 466

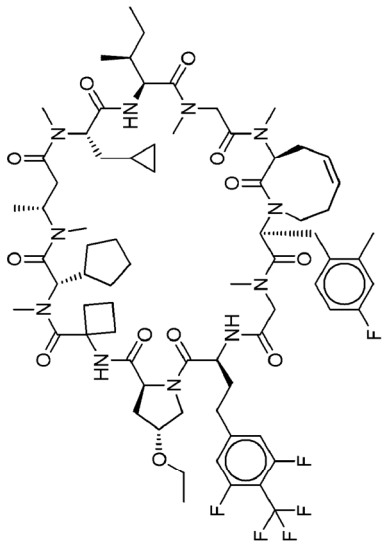
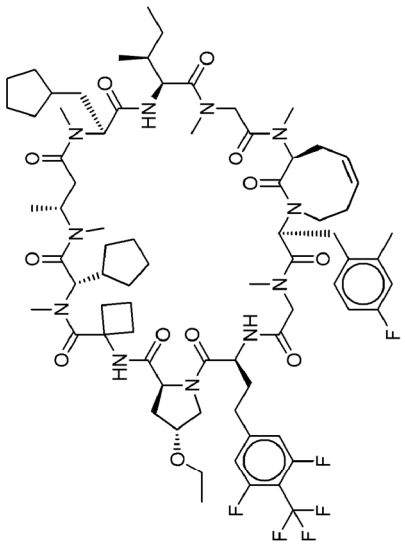
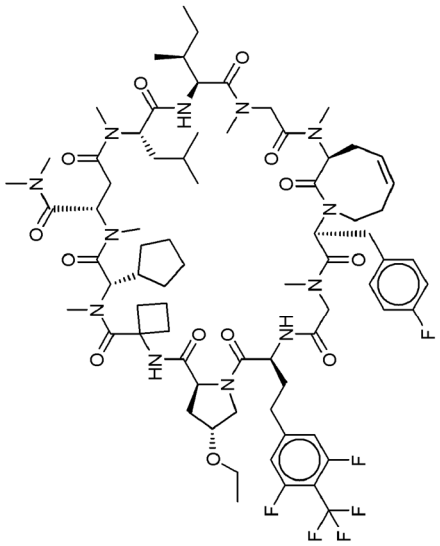
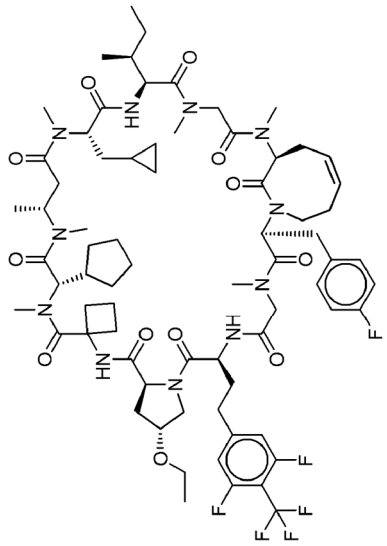
	
PP1 469	PP1 471
	
PP1 468	PP1 470

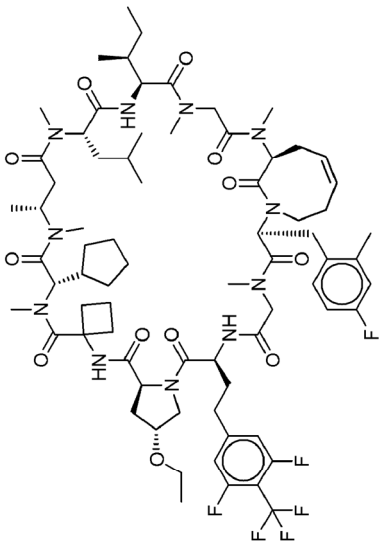
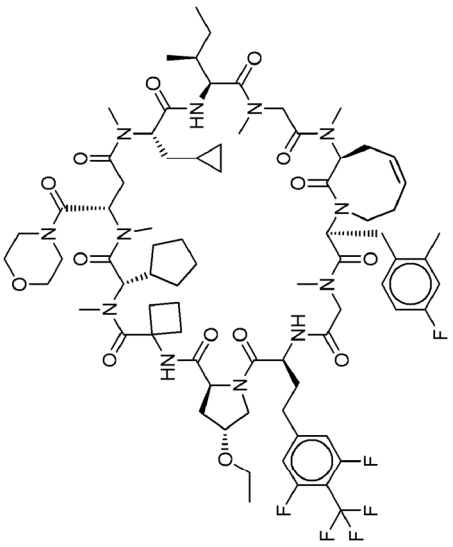
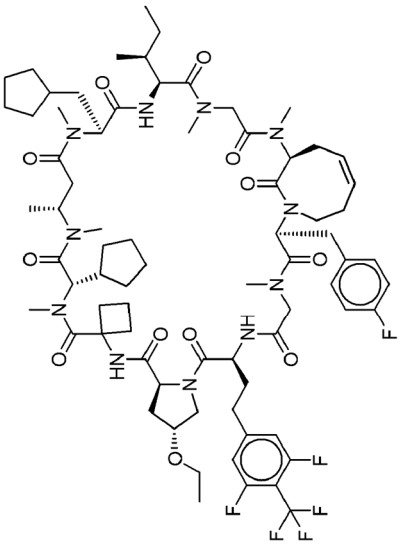
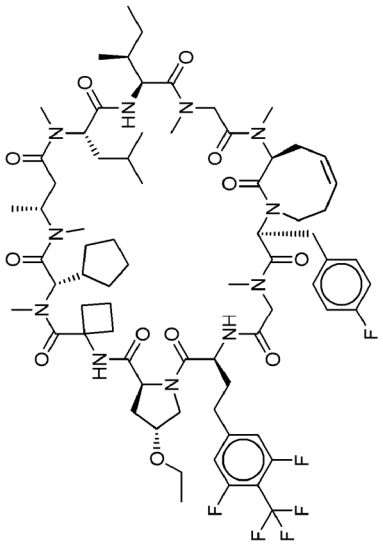
	
PP1 473	PP1 475
	
PP1 472	PP1 474

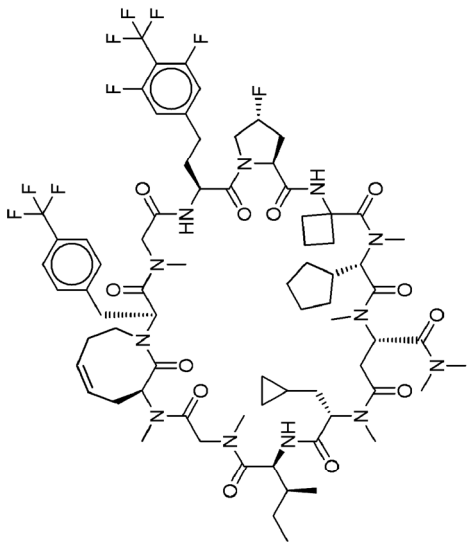
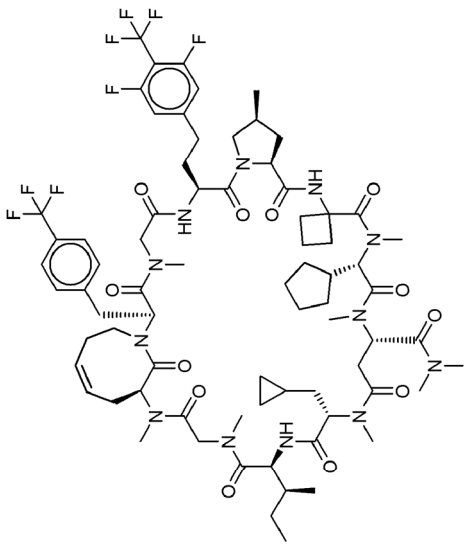
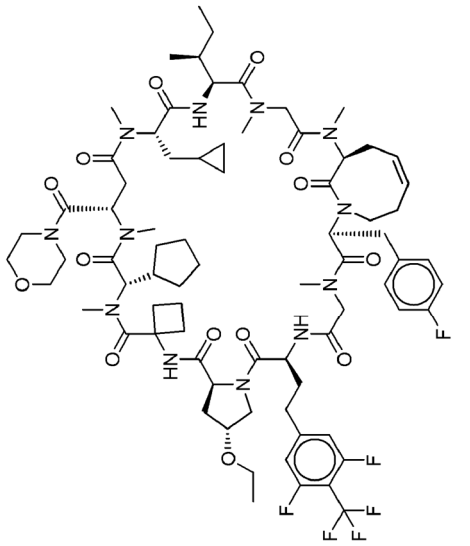
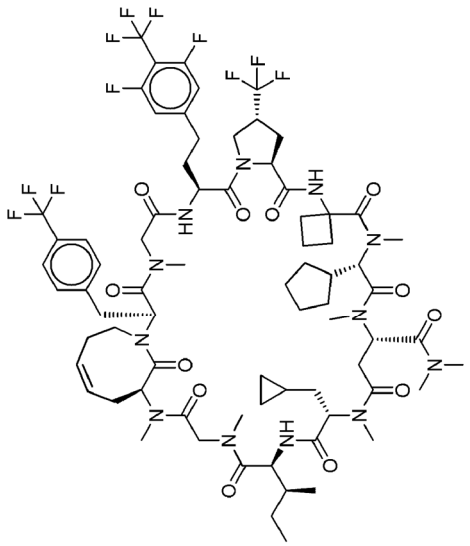
	
PP1 477	PP1 479
	
PP1 476	PP1 478

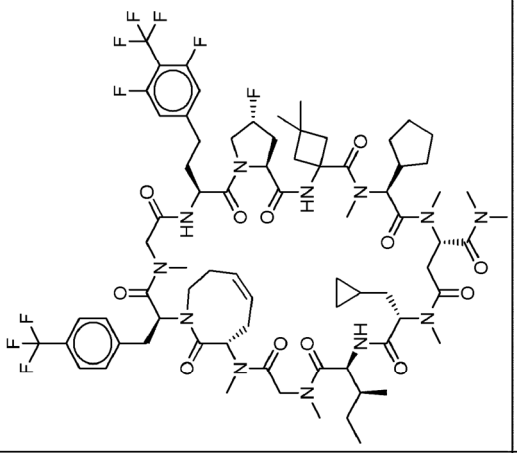
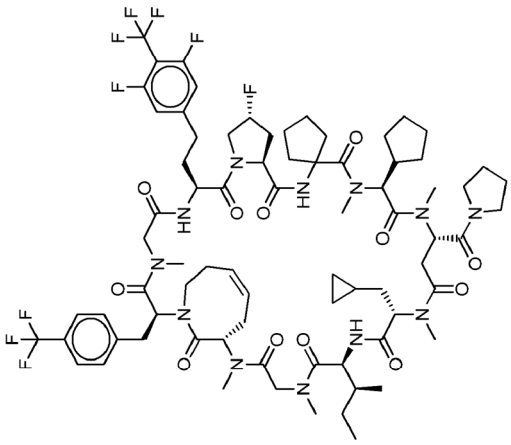
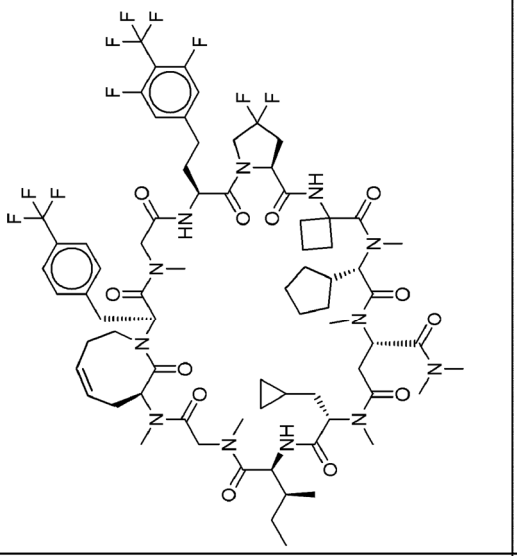
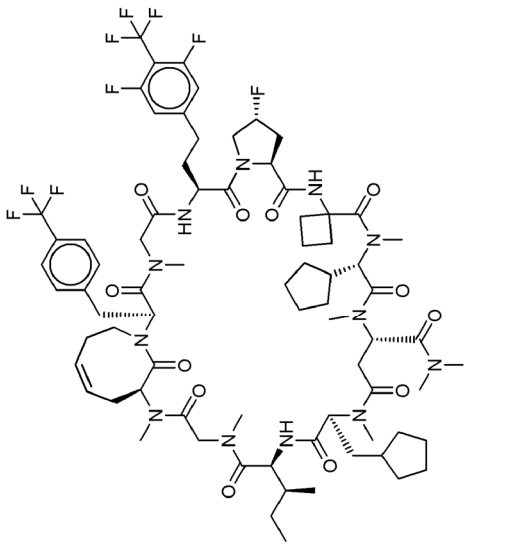
	
PP1 481	PP1 483
	
PP1 480	PP1 482

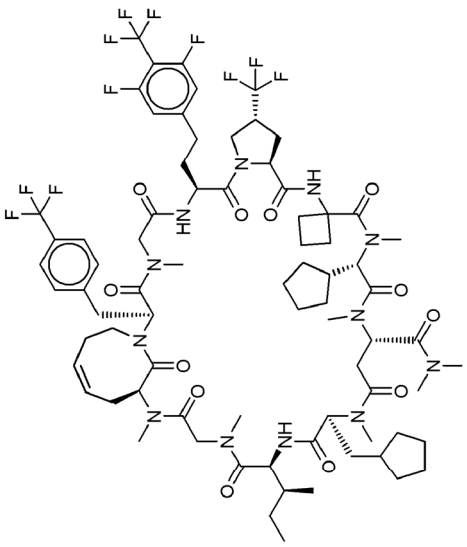
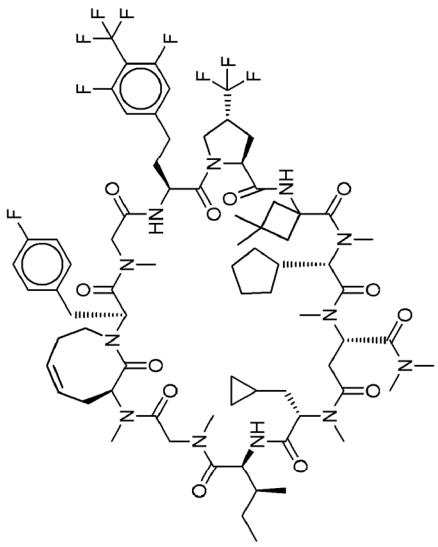
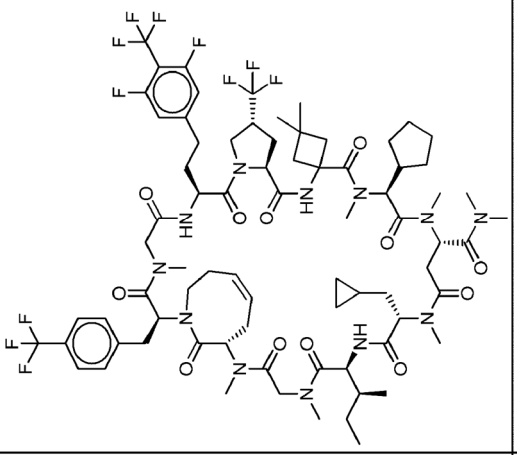
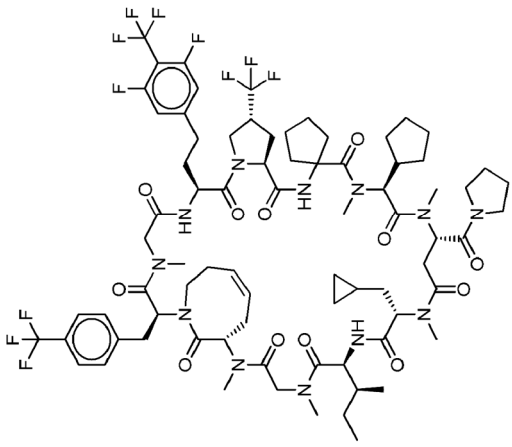
	
PP1 485	PP1 487
	
PP1 484	PP1 486

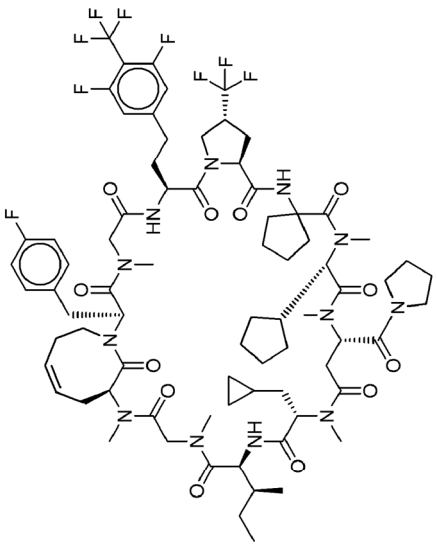
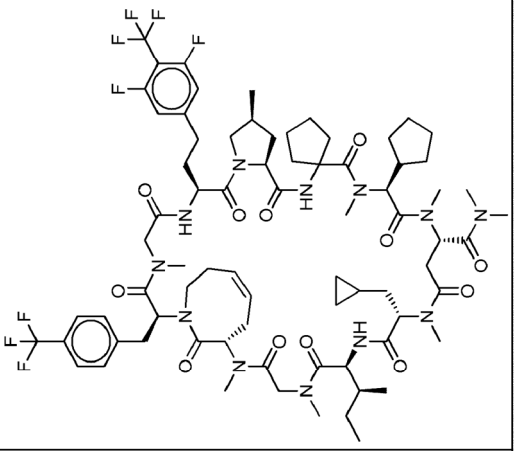
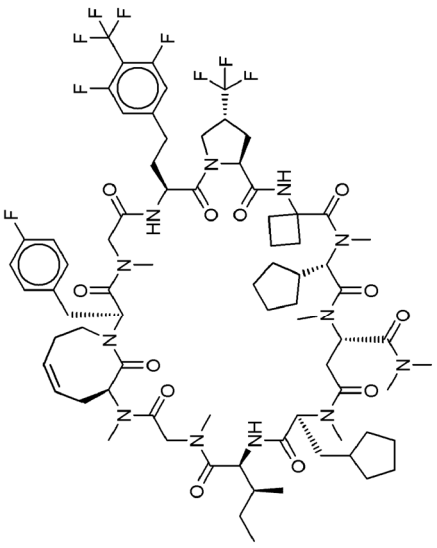
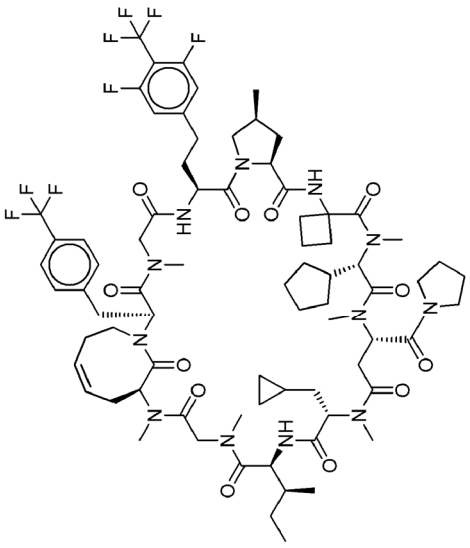
	
PP1 489	PP1 491
	
PP1 488	PP1 490

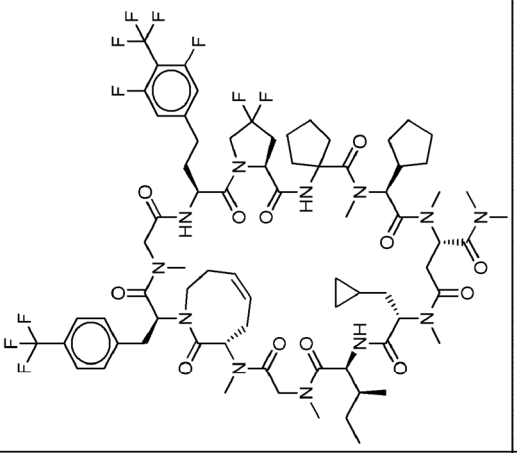
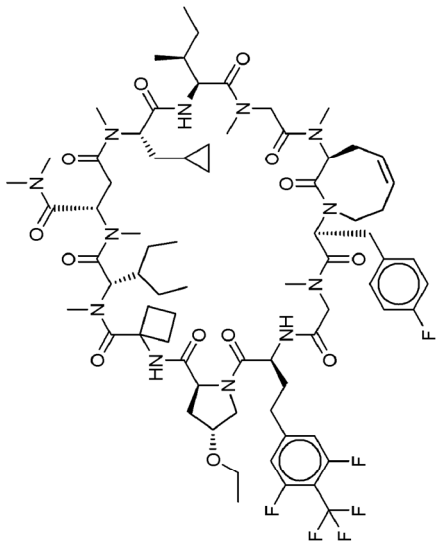
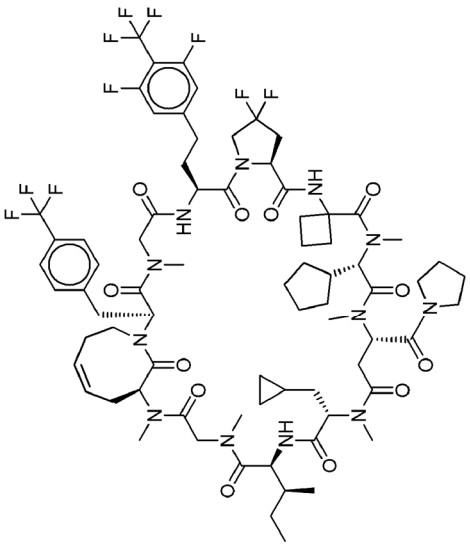
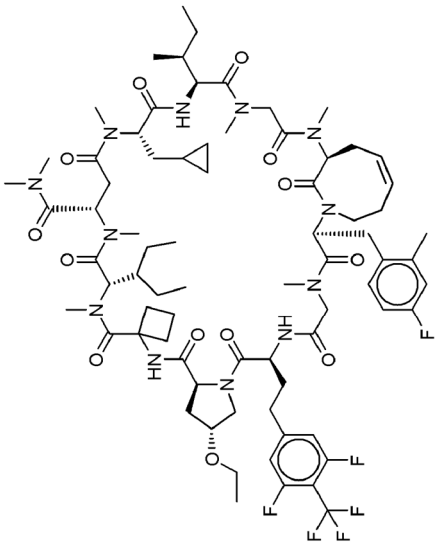
	
PP1 493	PP1 495
	
PP1 492	PP1 494

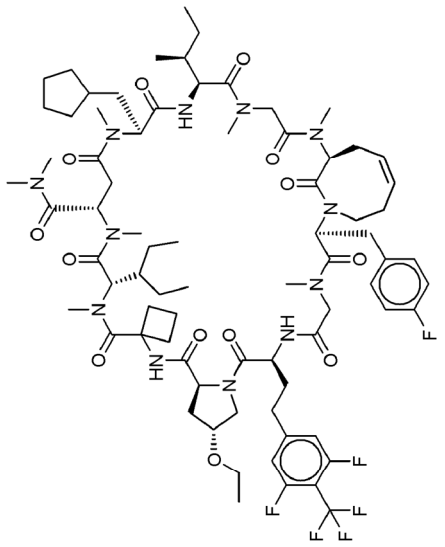
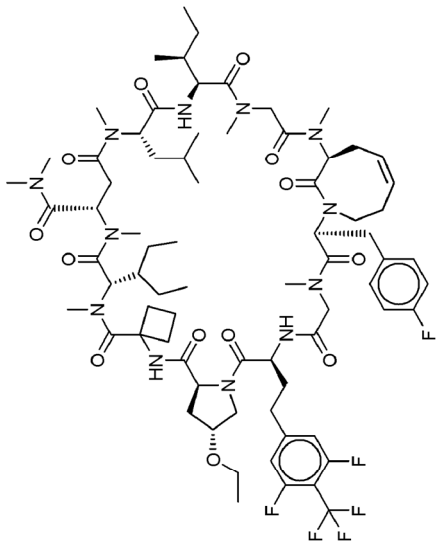
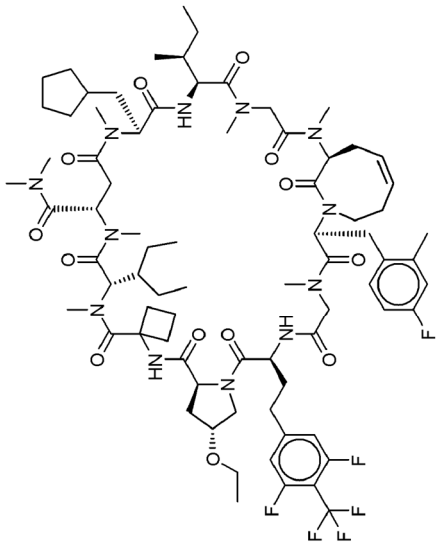
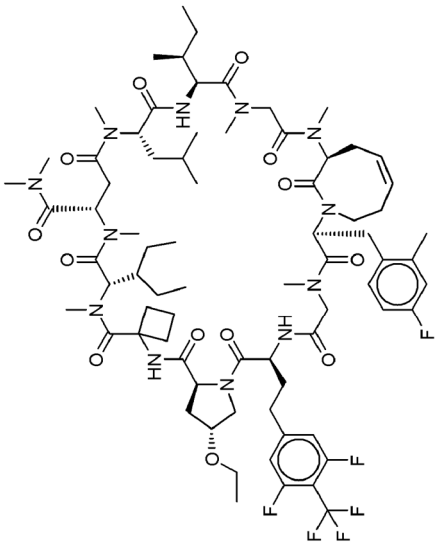
	
PP1 497	PP1 499
	
PP1 496	PP1 498

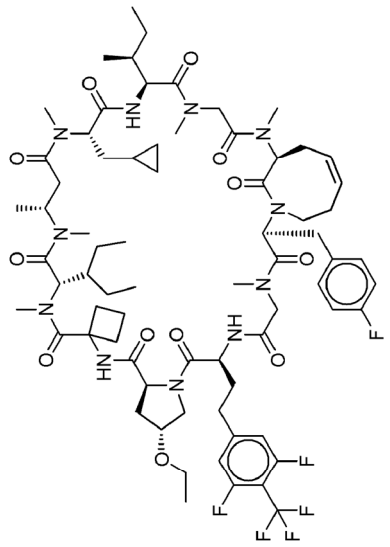
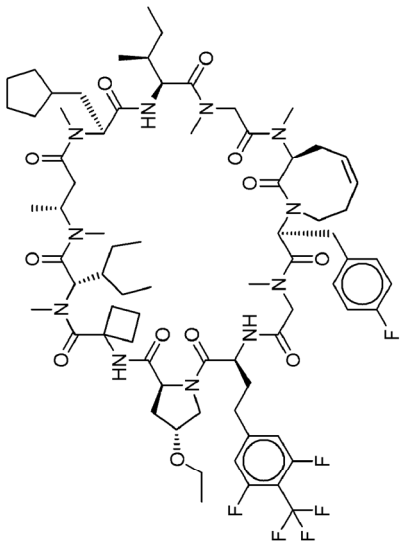
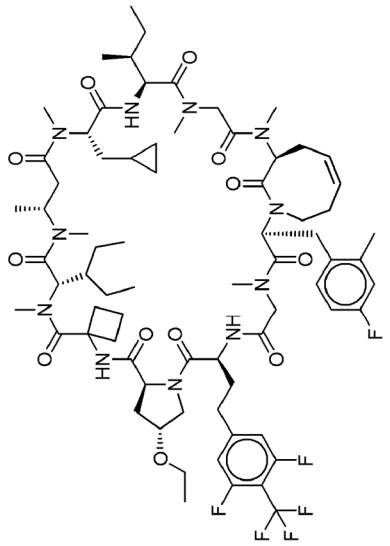
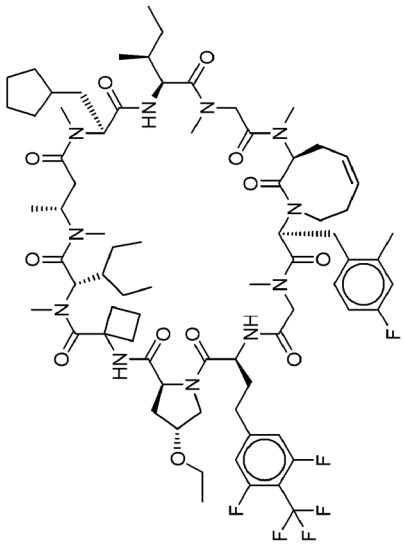
	
PP1 501	PP1 503
	
PP1 500	PP1 502

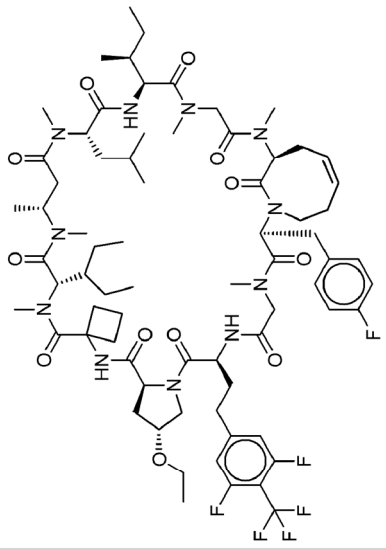
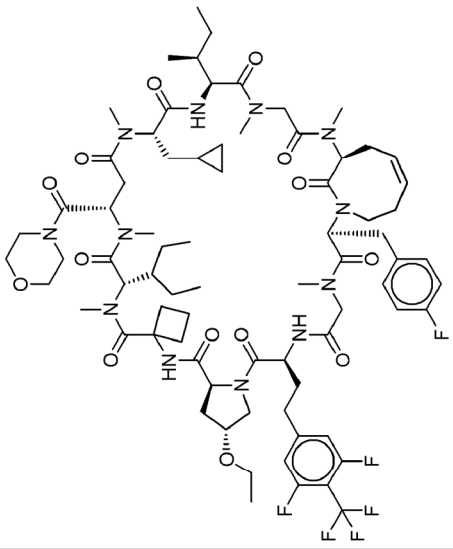
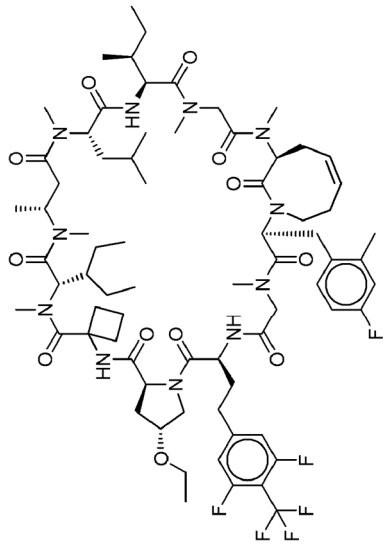
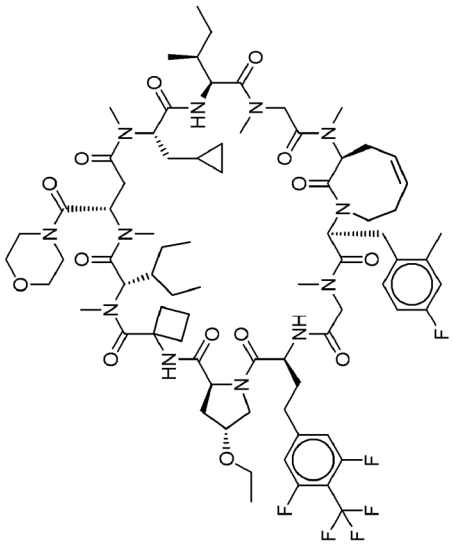
	
PP1 505	PP1 507
	
PP1 504	PP1 506

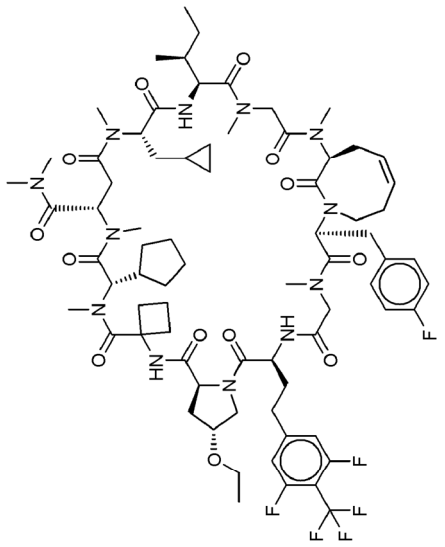
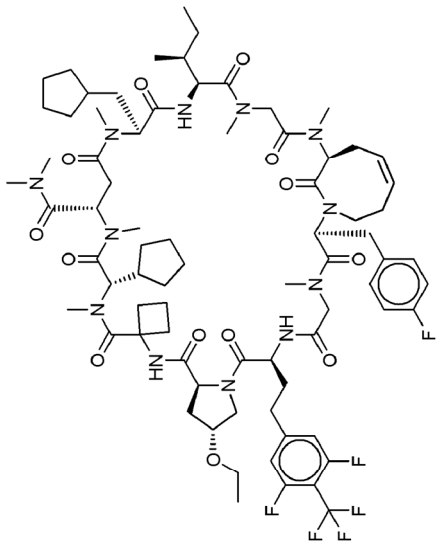
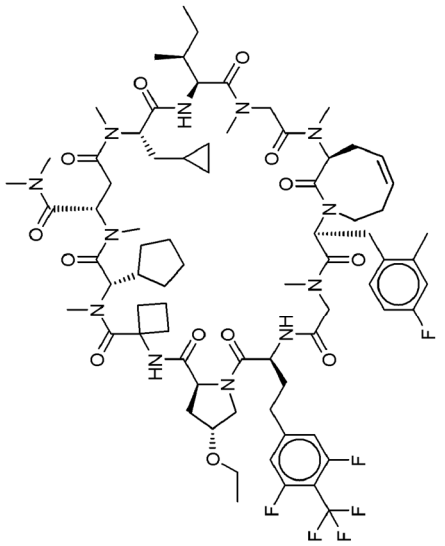
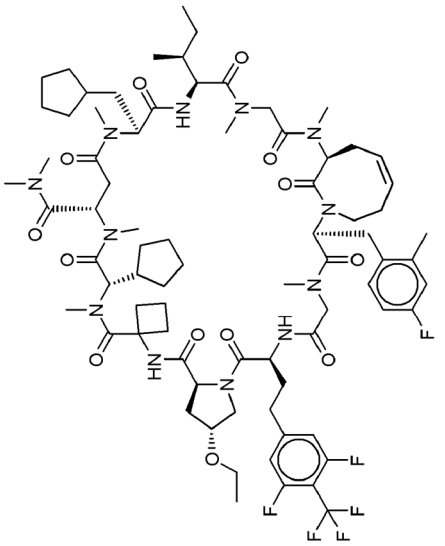
	
PP1 509	PP1 511
	
PP1 508	PP1 510

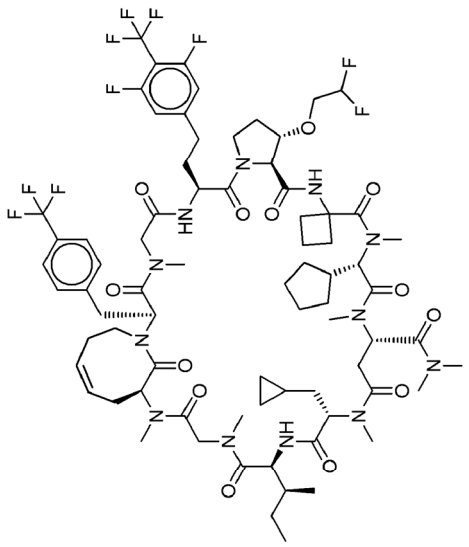
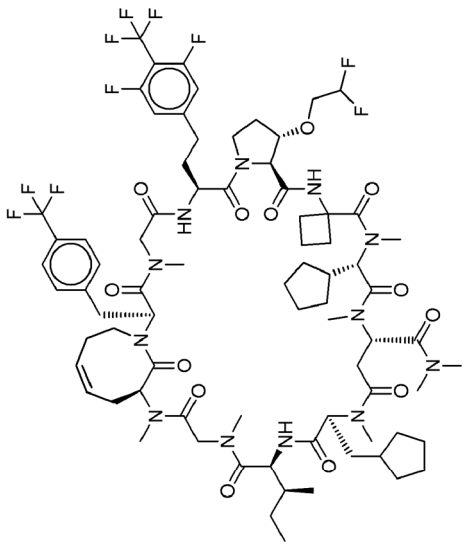
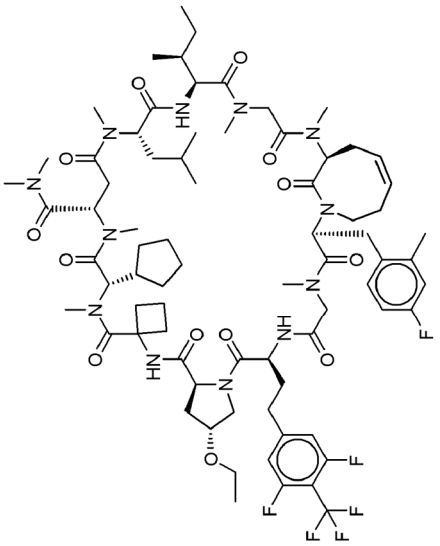
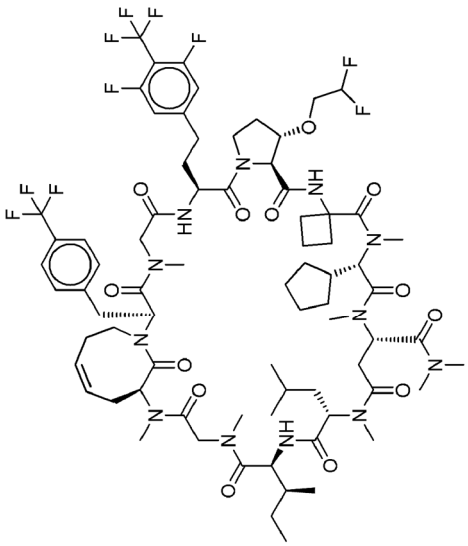
	
PP1 513	PP1 515
	
PP1 512	PP1 514

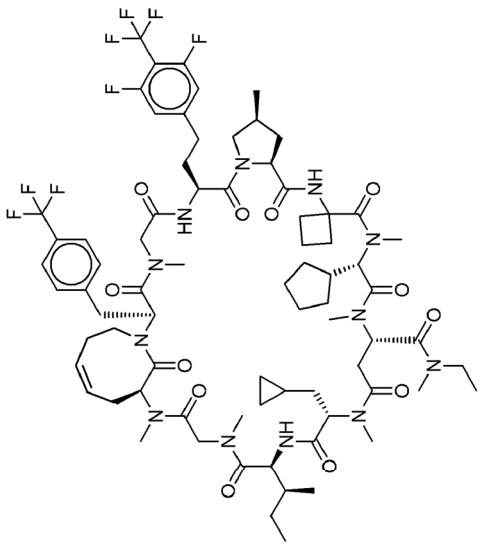
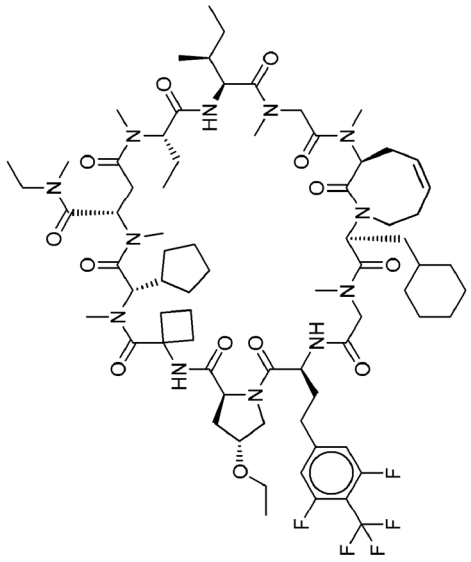
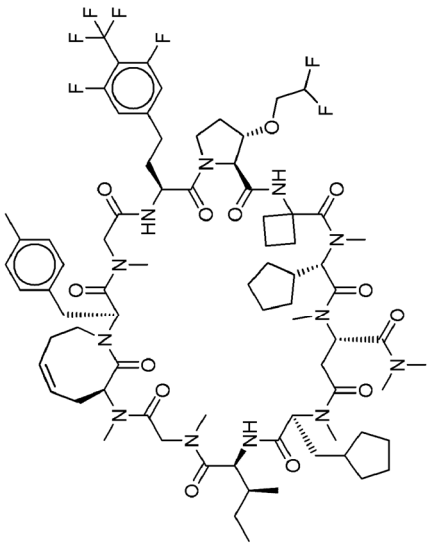
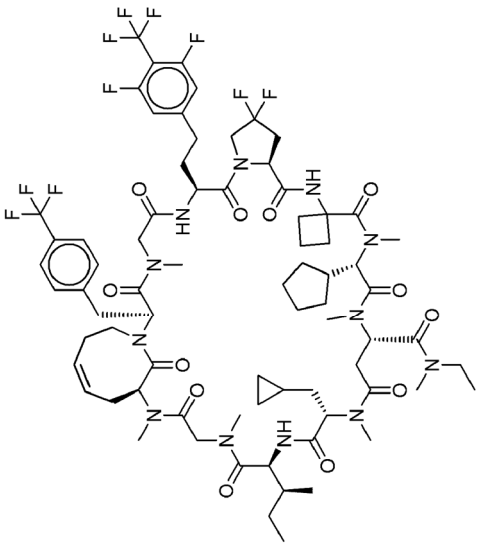
	
PP1 517	PP1 519
	
PP1 516	PP1 518

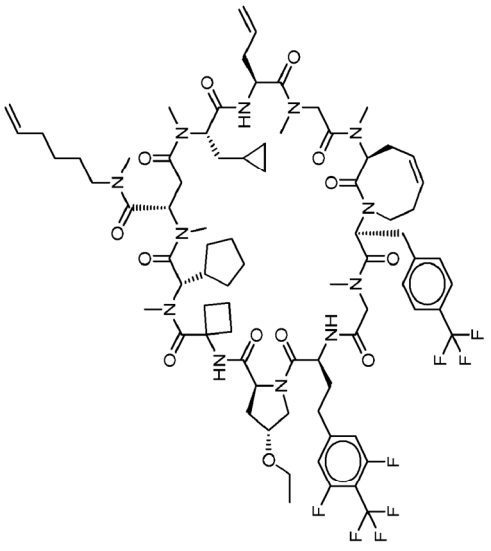
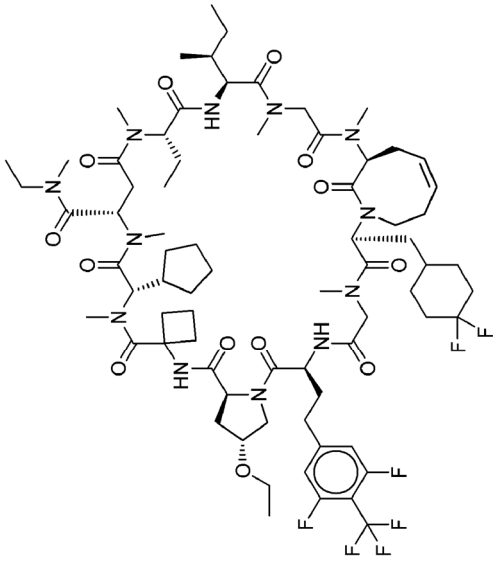
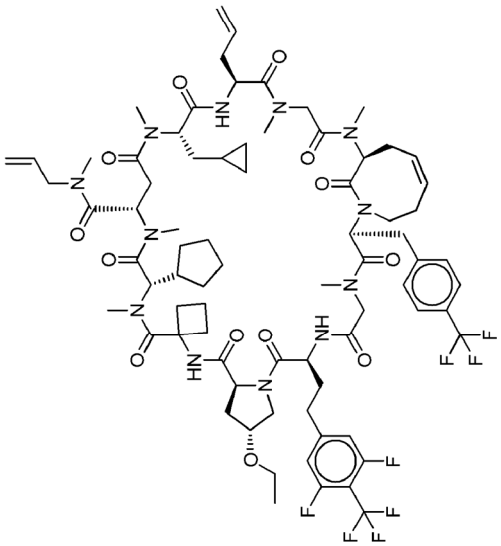
	
PP1 521	PP1 523
	
PP1 520	PP1 522

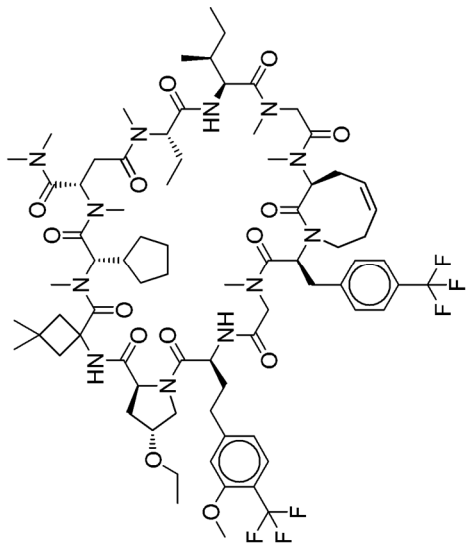
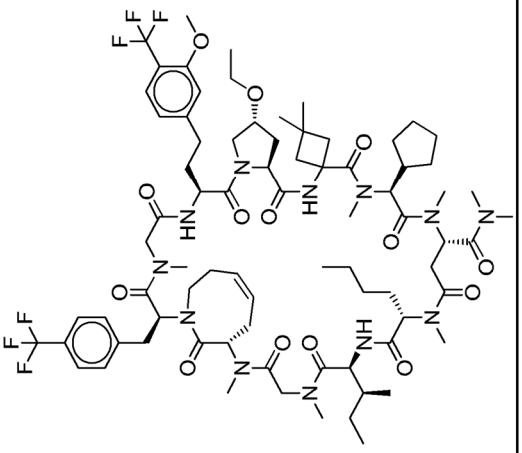
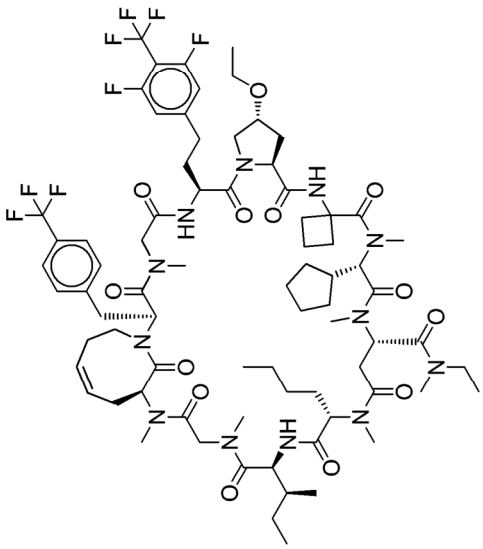
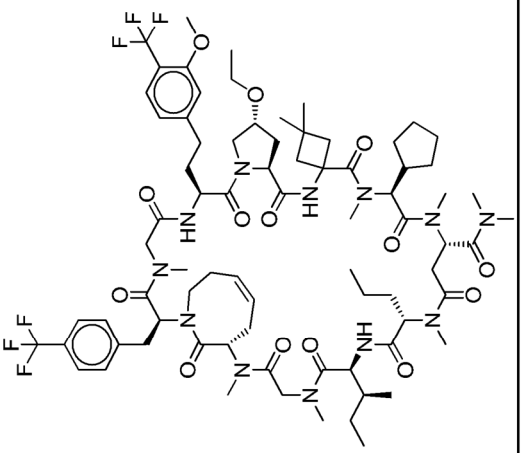
	
PP1 525	PP1 527
	
PP1 524	PP1 526

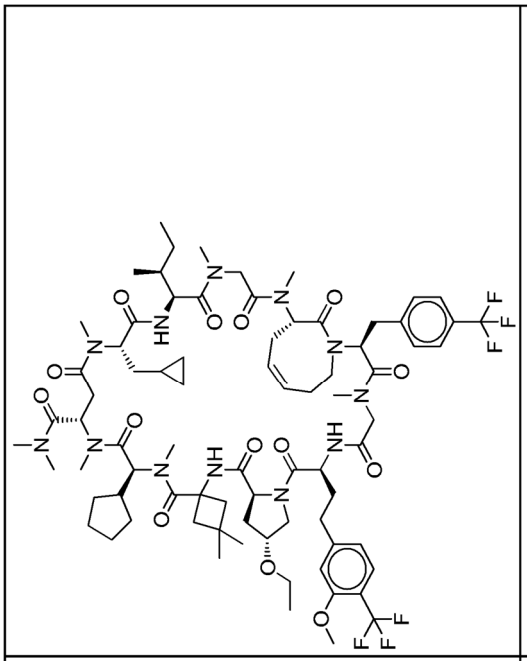
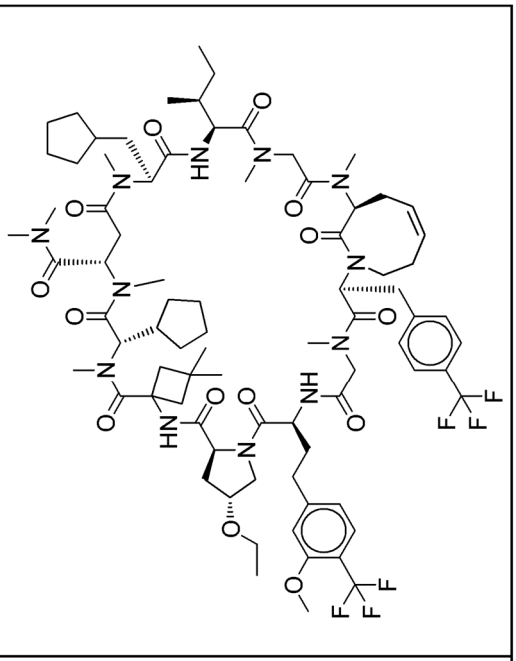
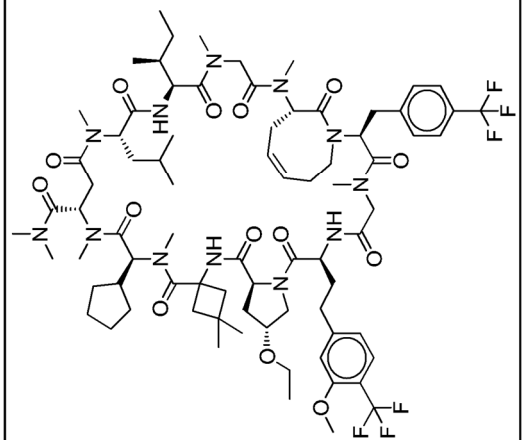
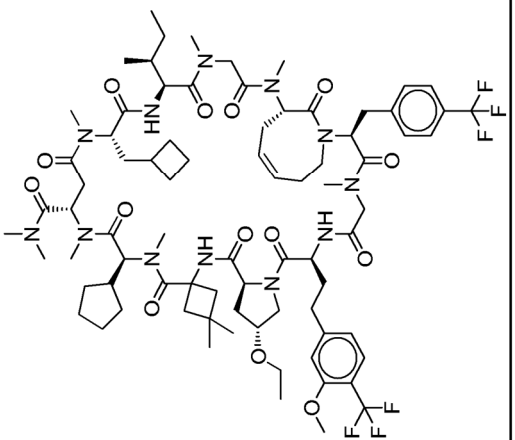
	
PP1 529	PP1 531
	
PP1 528	PP1 530

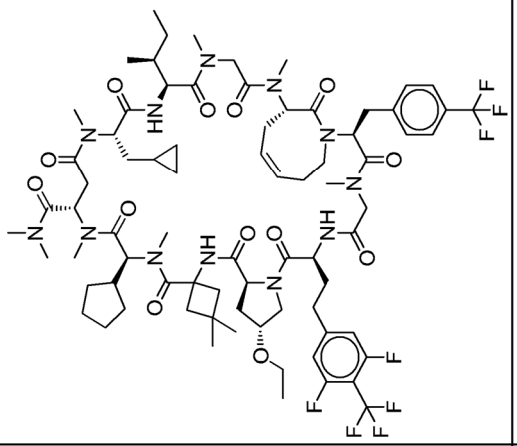
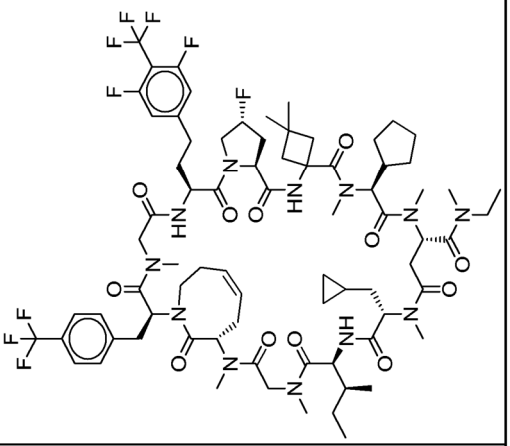
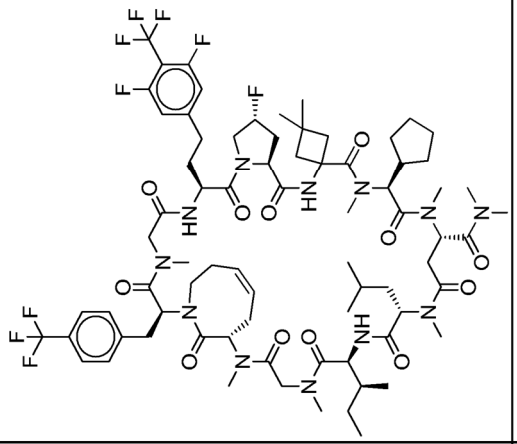
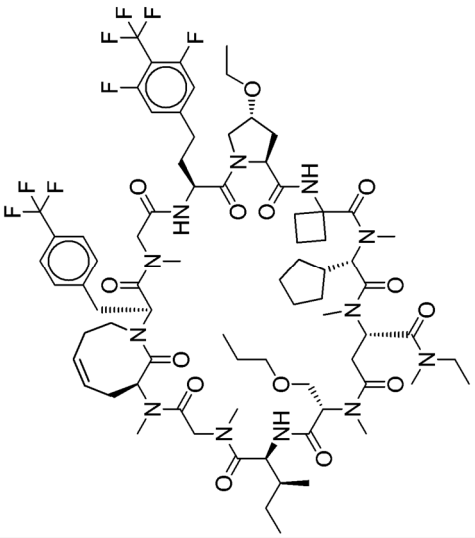
	
PP1 533	PP1 535
	
PP1 532	PP1 534

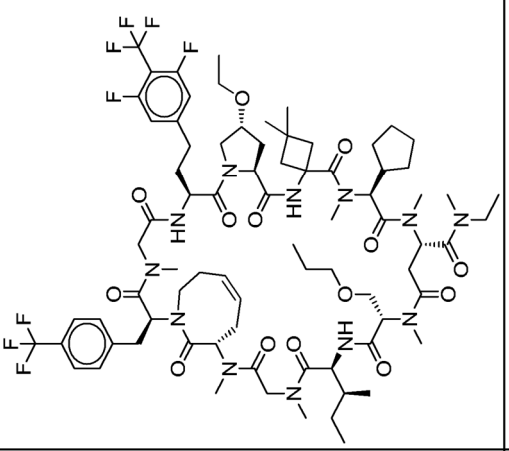
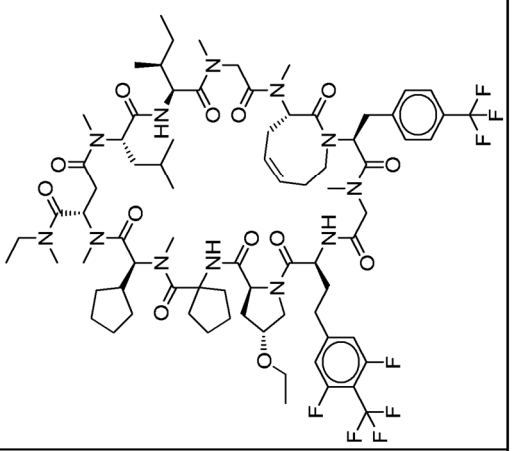
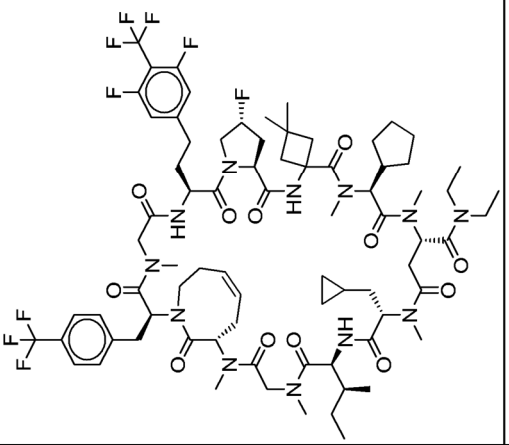
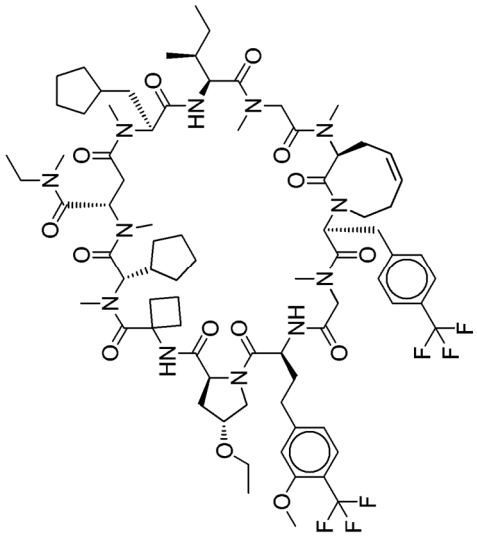
	
PP1 537	PP1 552
	
PP1 536	PP1 538

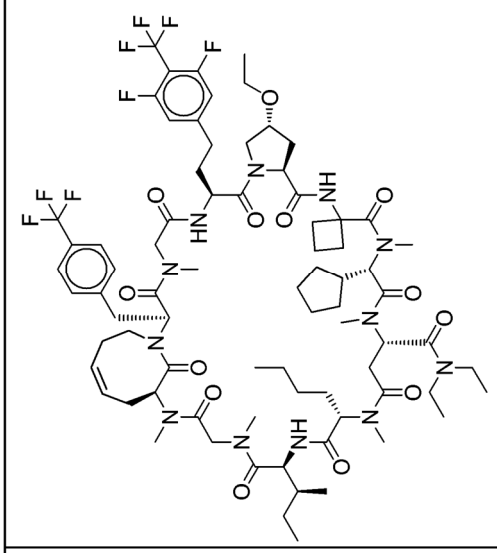
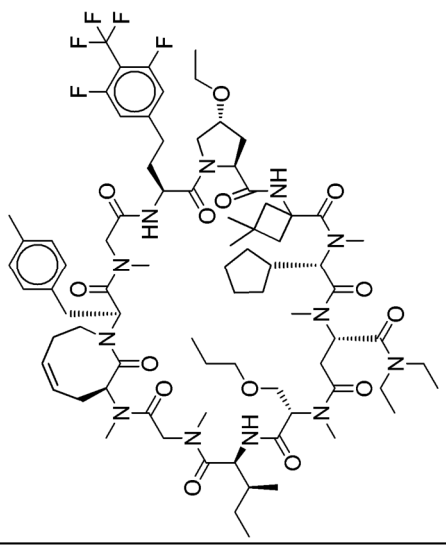
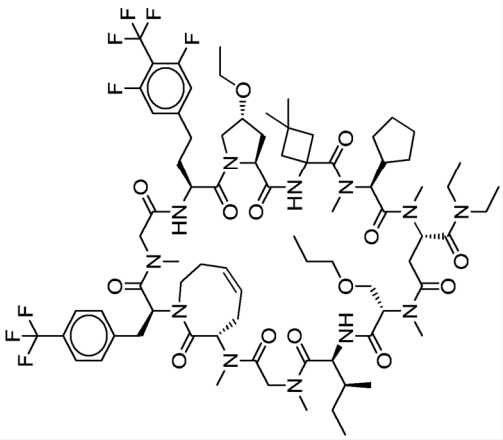
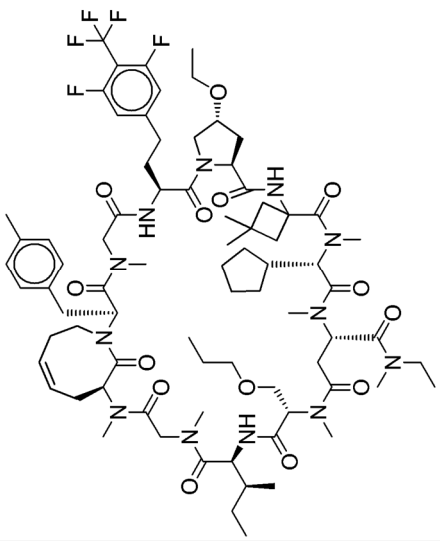
	
PP1 554	
	
PP1 553	PP1 557

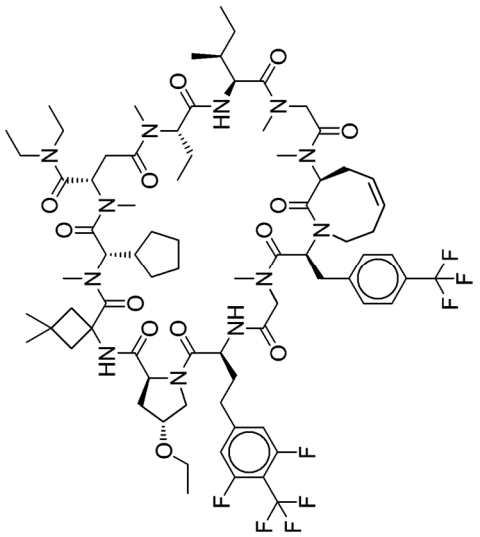
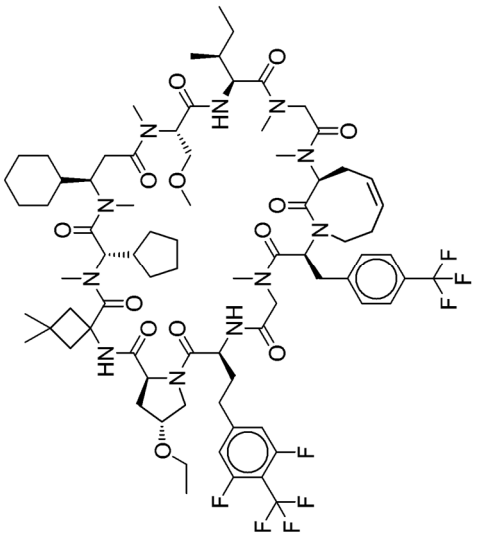
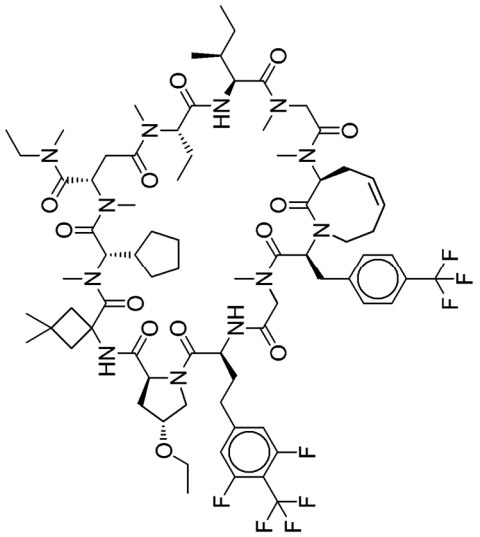
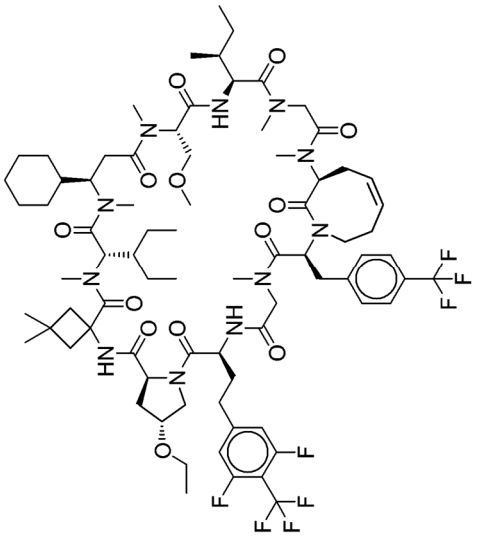
	
PP1559	PP1561
	
PP1558	PP1560

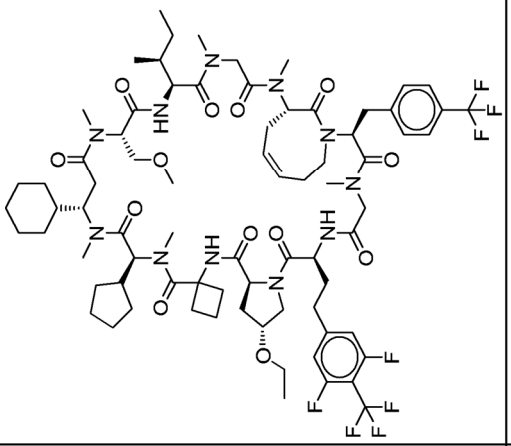
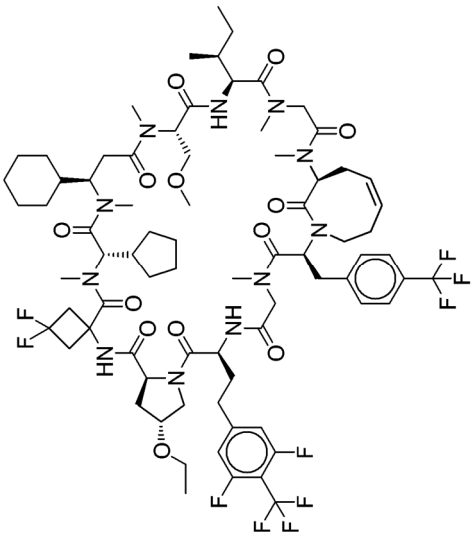
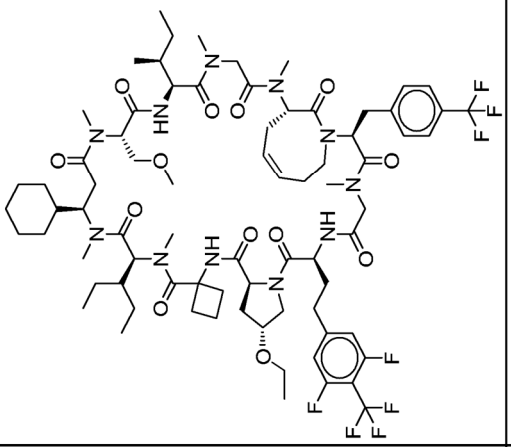
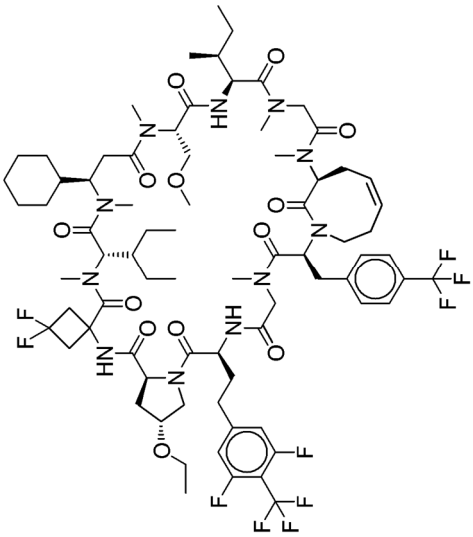
	
PP1563	PP1565
	
PP1562	PP1564

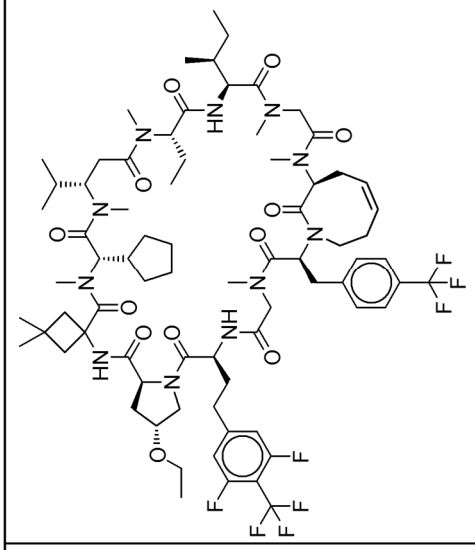
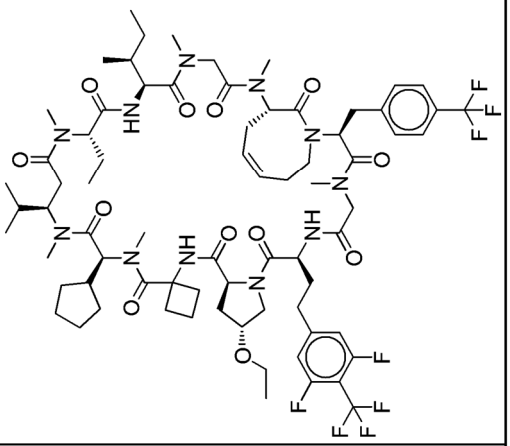
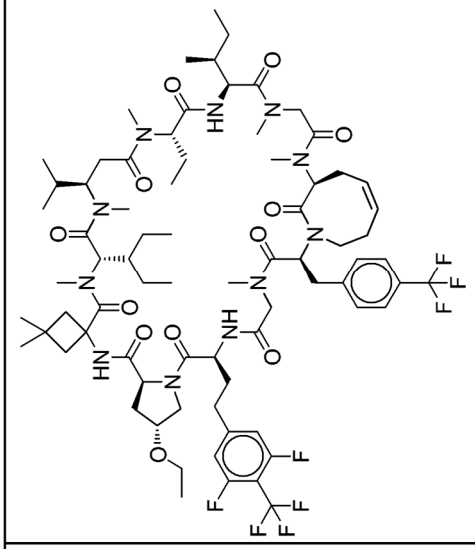
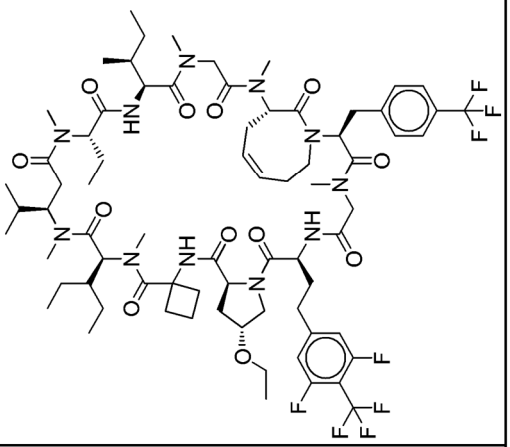
	
PP1568	PP1570
	
PP1566	PP1569

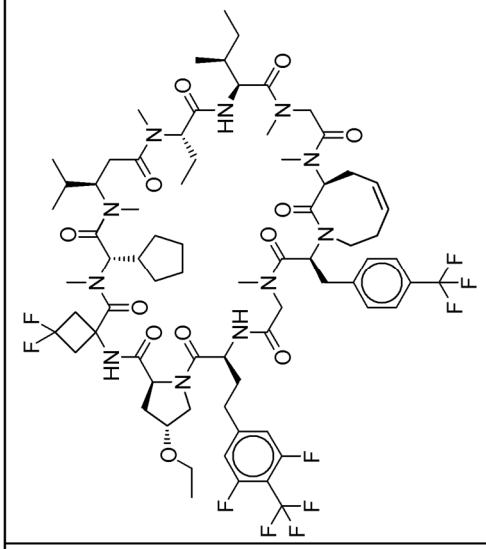
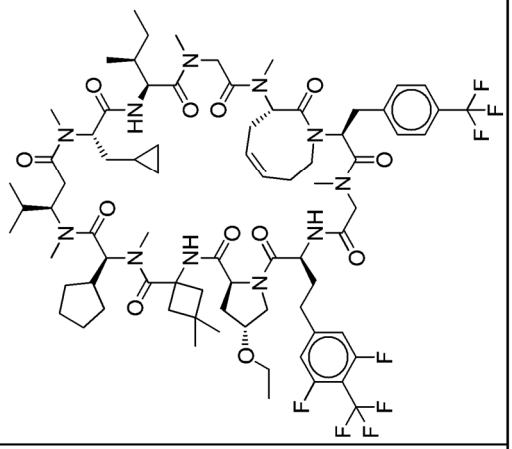
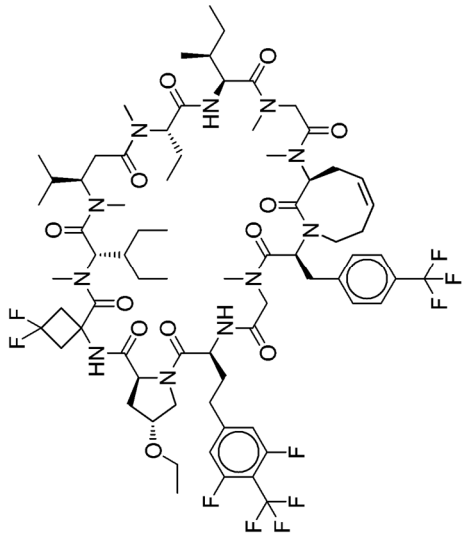
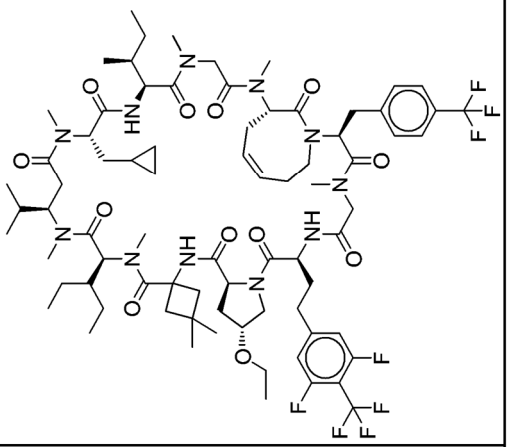
	
PP157 2	PP157 4
	
PP157 1	PP157 3

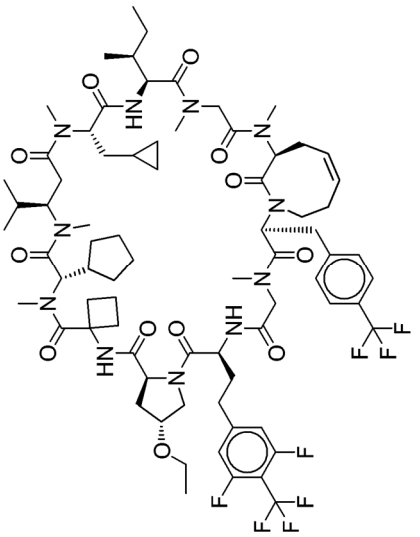
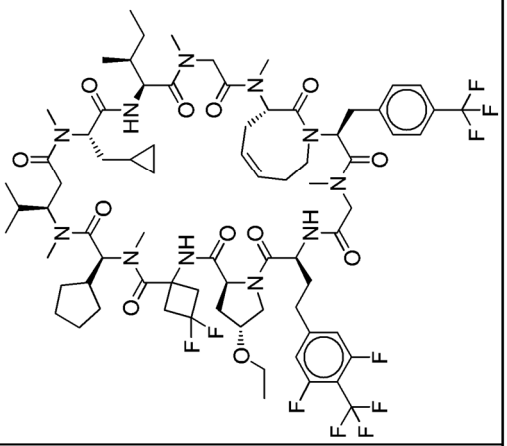
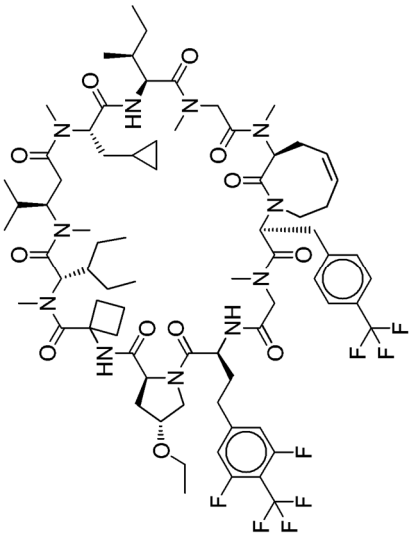
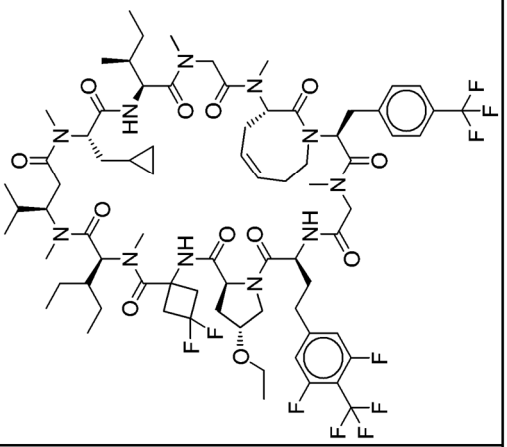
	
PP157 6	PP157 8
	
PP157 5	PP157 7

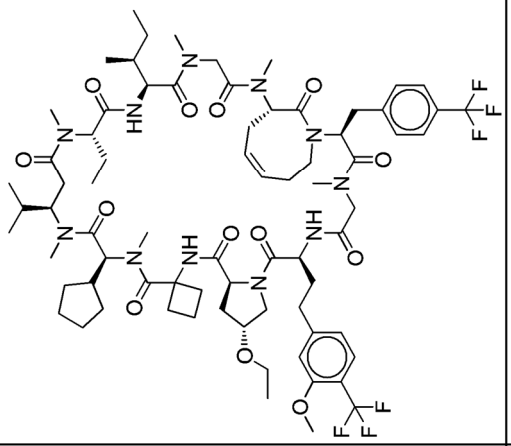
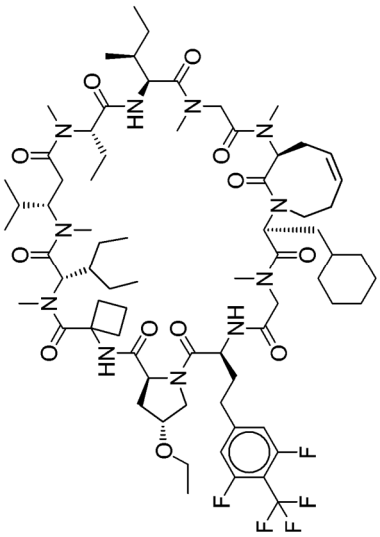
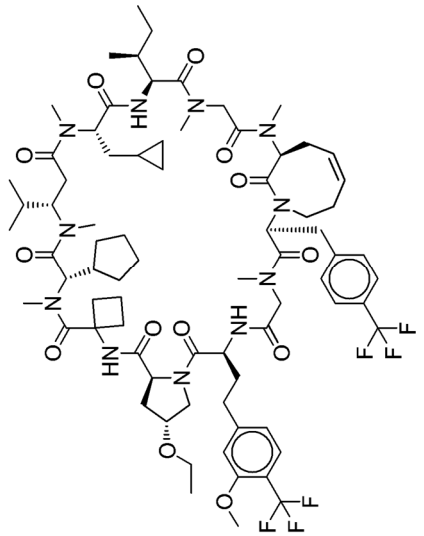
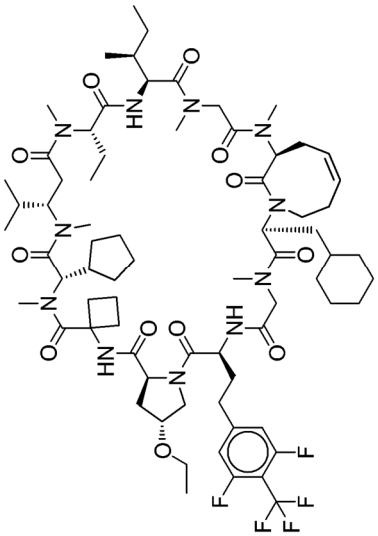
	
PP1580	PP1582
	
PP1579	PP1581

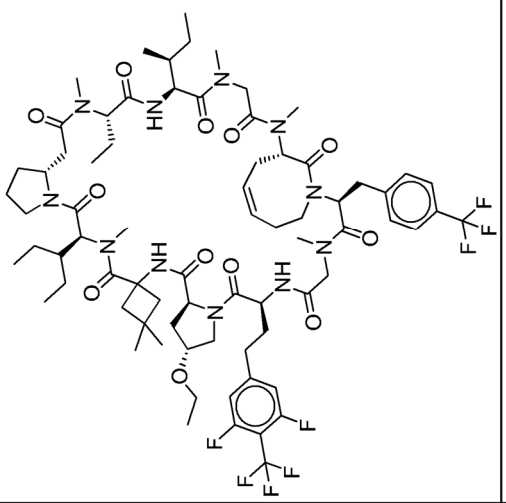
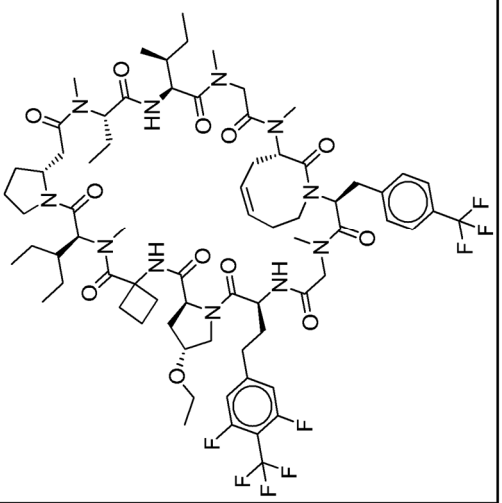
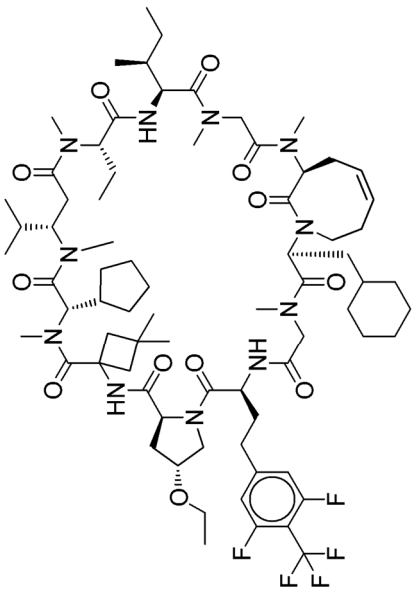
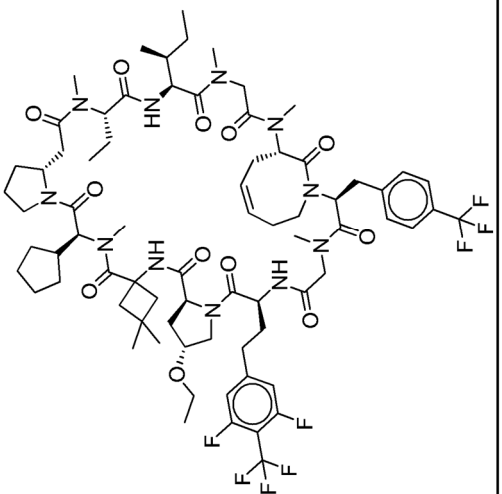
	
PP158 4	PP158 6
	
PP158 3	PP158 5

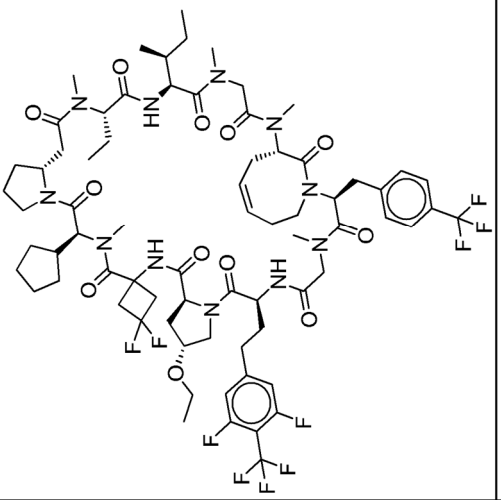
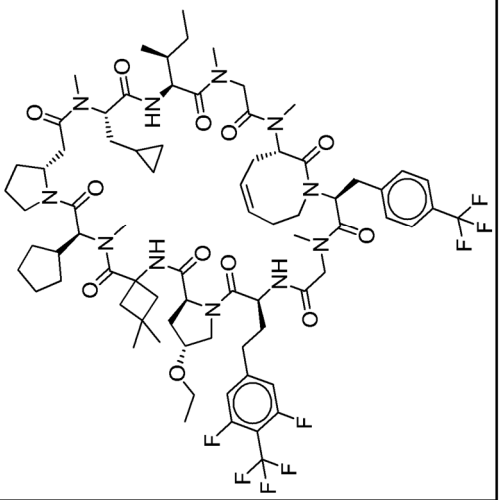
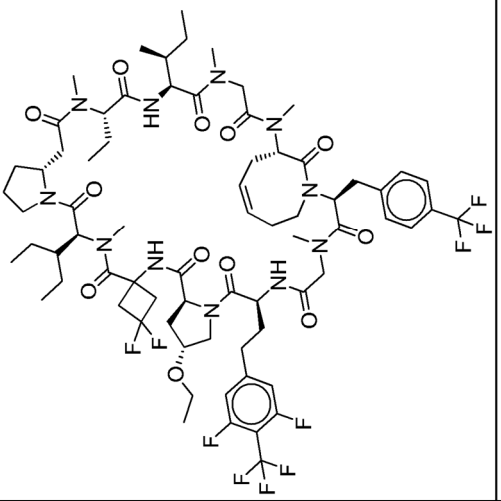
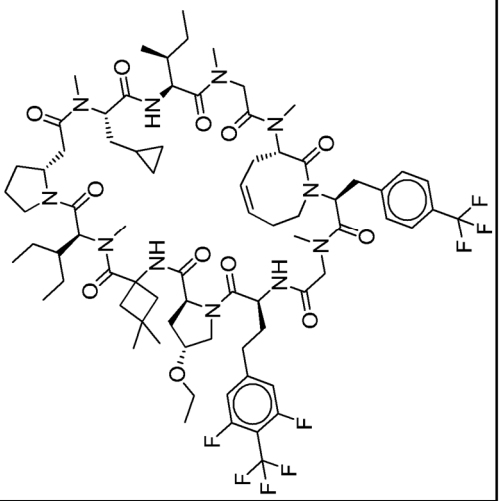
	
PP1588	PP1590
	
PP1587	PP1589

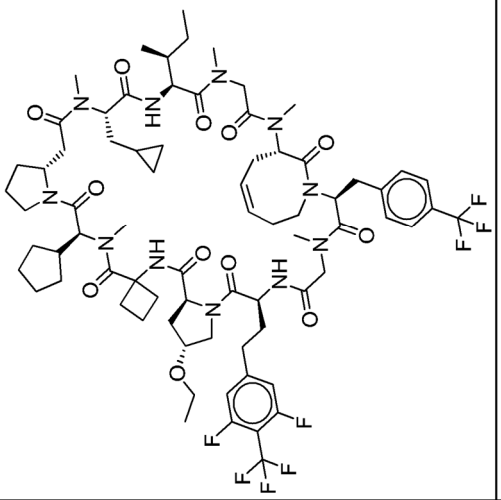
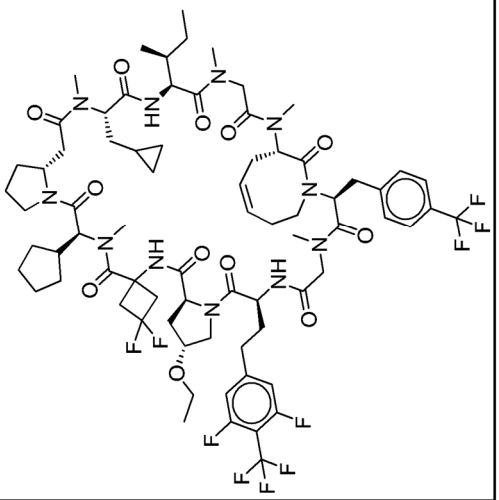
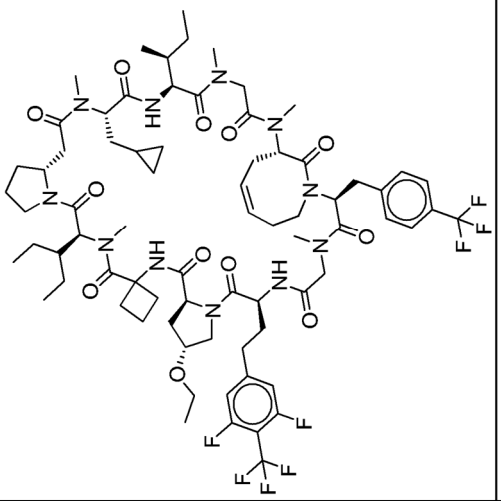
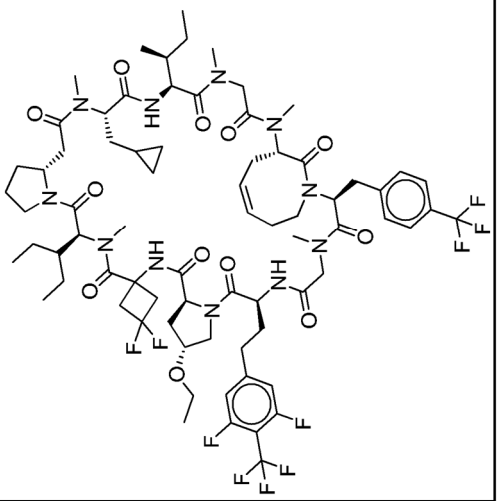
	
PP159 2	PP159 4
	
PP159 1	PP159 3

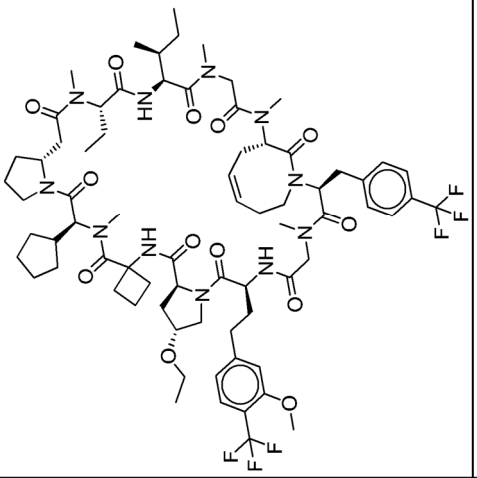
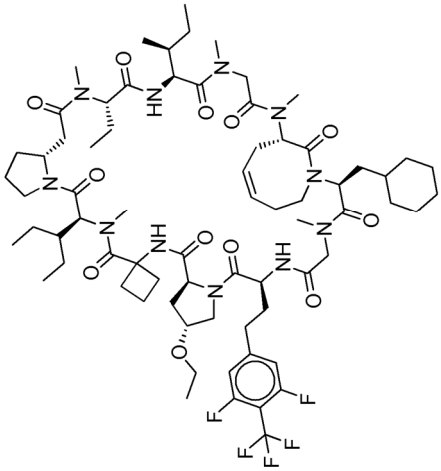
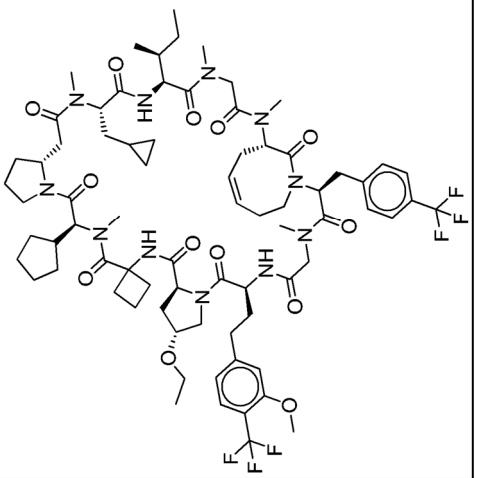
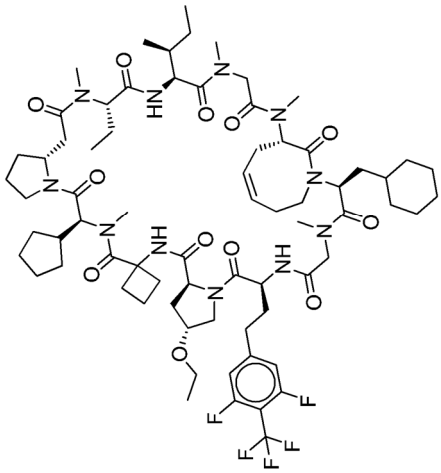
	
PP1596	PP1598
	
PP1595	PP1597

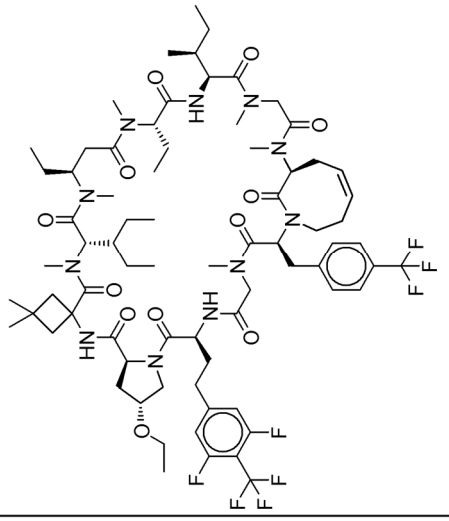
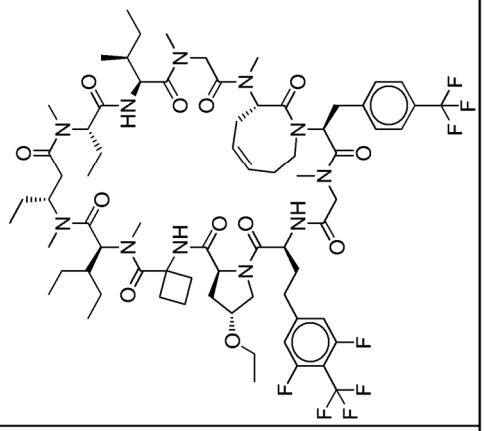
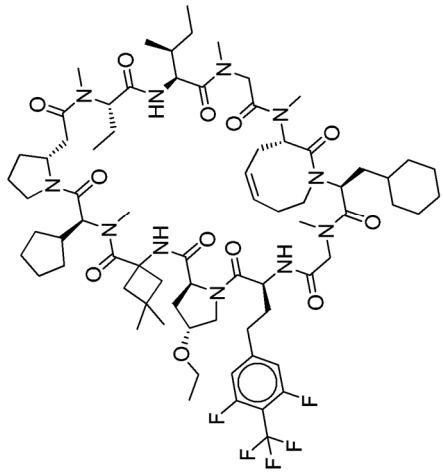
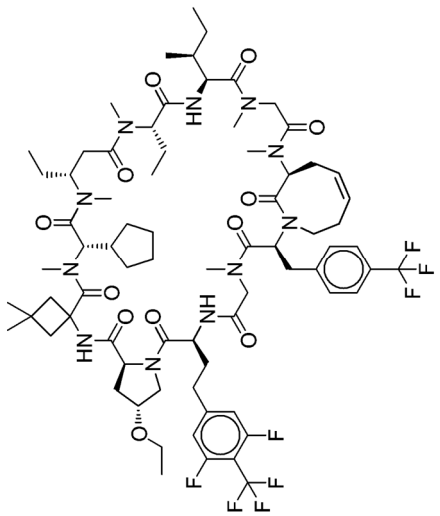
	
PP1600	PP1602
	
PP1599	PP1601

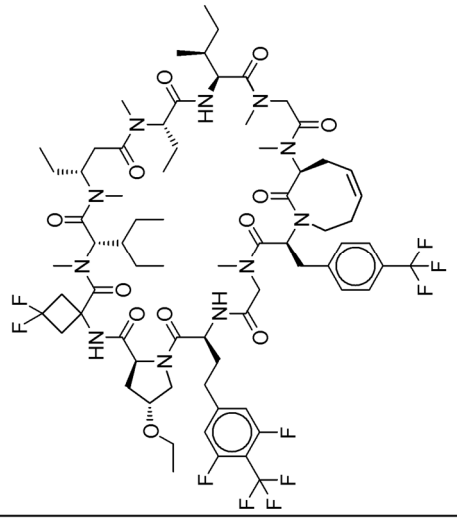
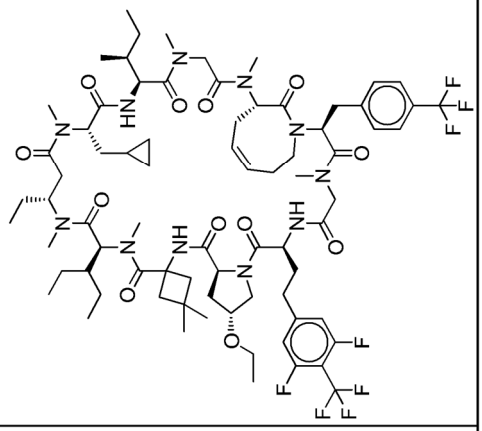
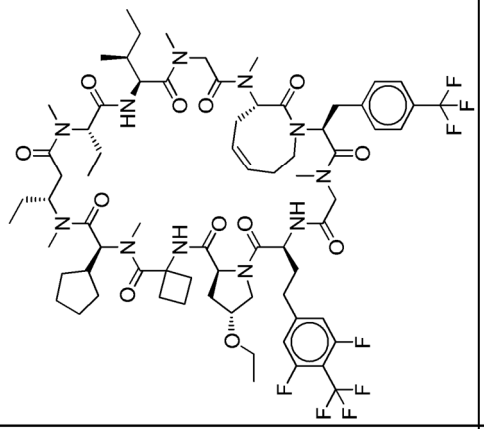
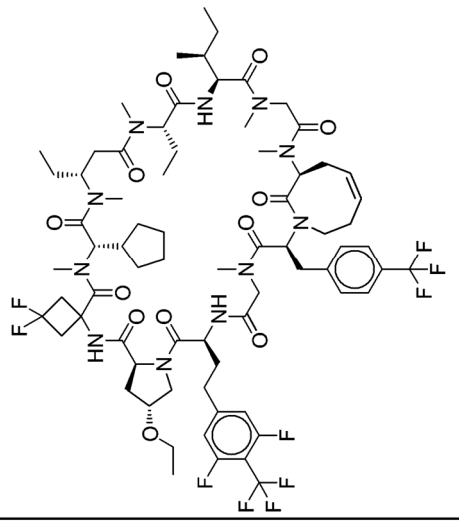
	
PP1605	PP1607
	
PP1603	PP1606

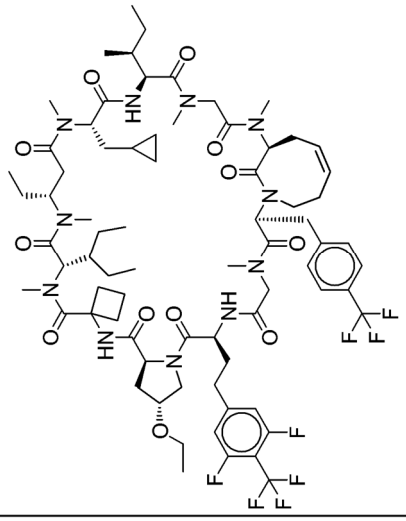
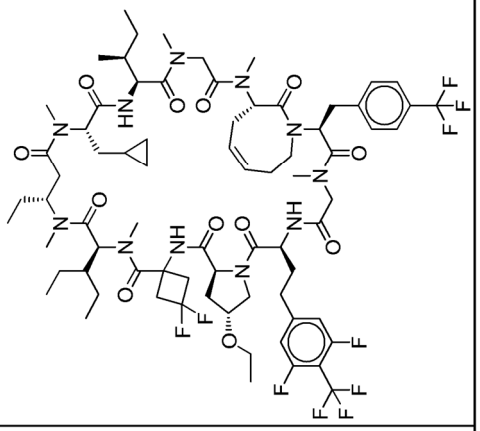
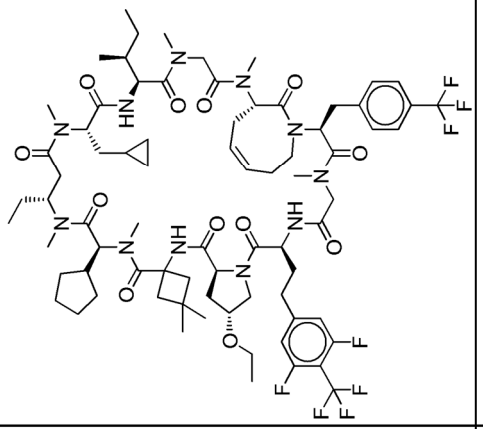
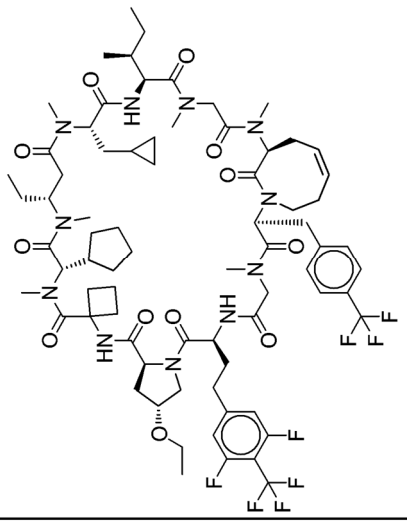
	
PP1609	PP1611
	
PP1608	PP1610

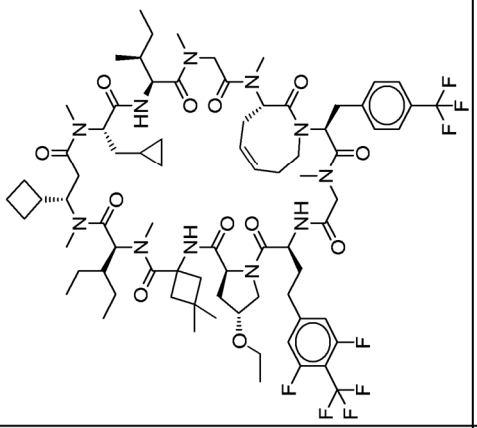
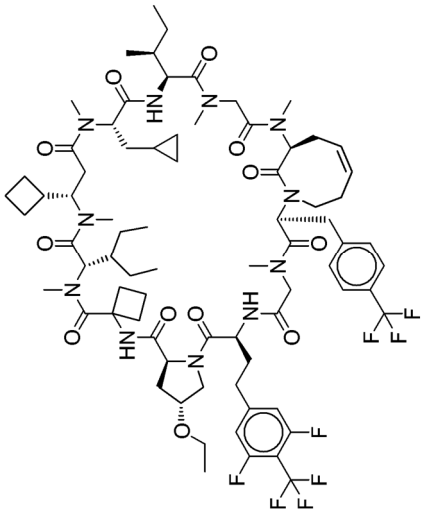
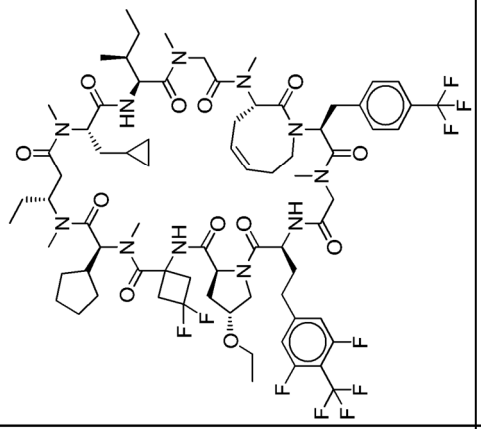
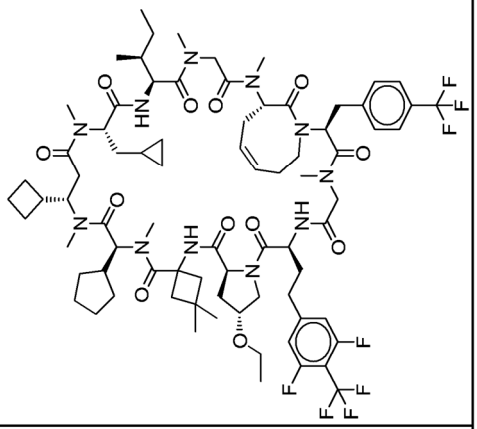
	
PP161 3	PP161 5
	
PP161 2	PP161 4

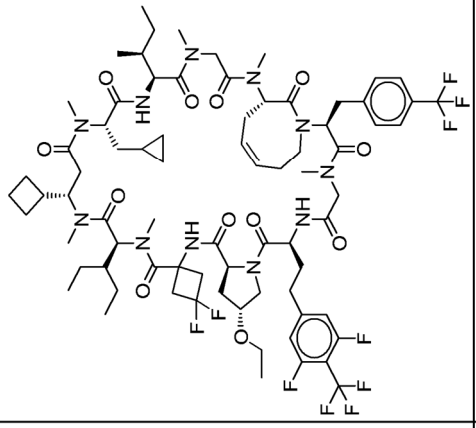
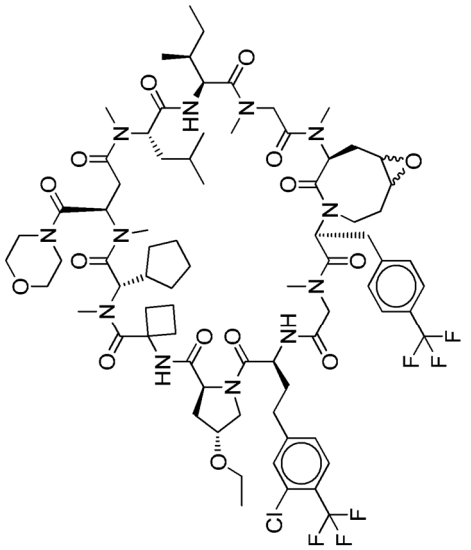
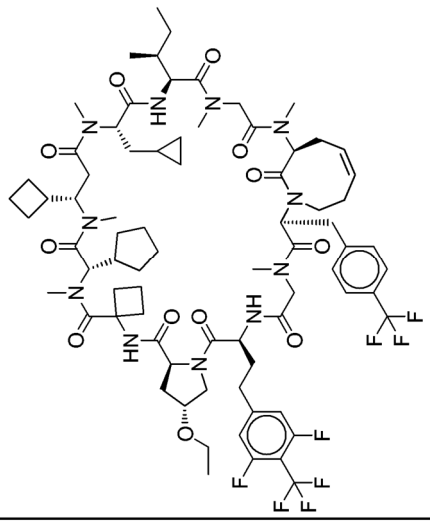
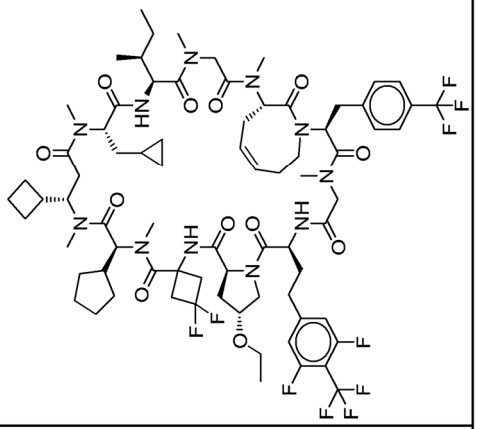
	
PP161 7	PP161 9
	
PP161 6	PP161 8

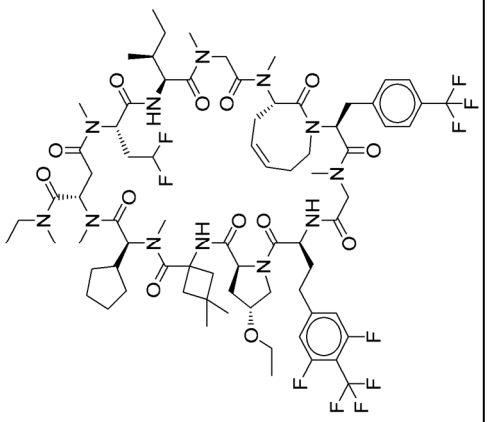
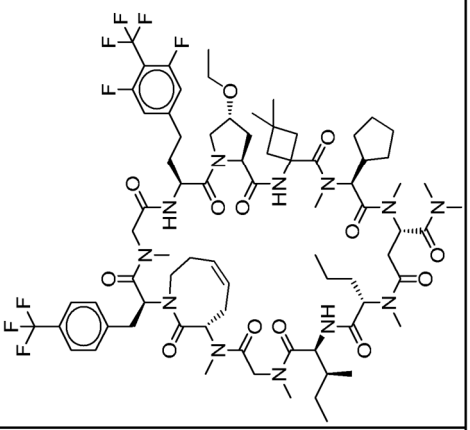
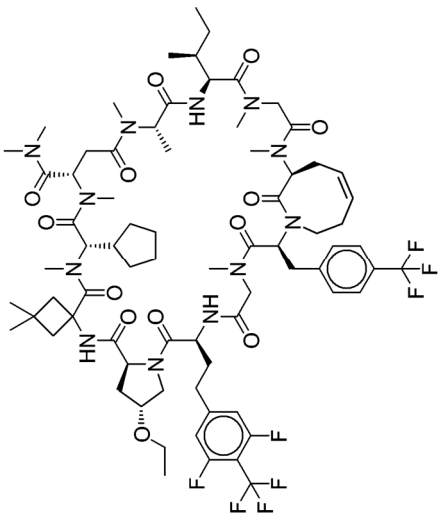
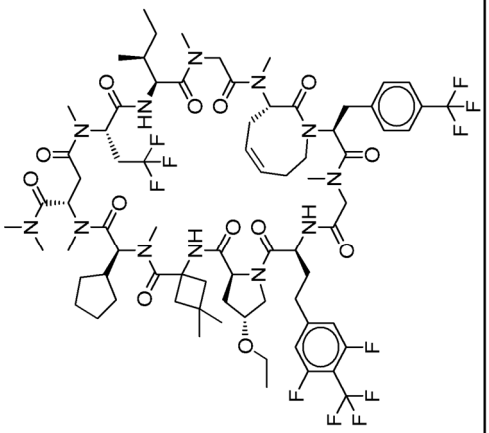
	
PP1622	PP1624
	
PP1620	PP1623

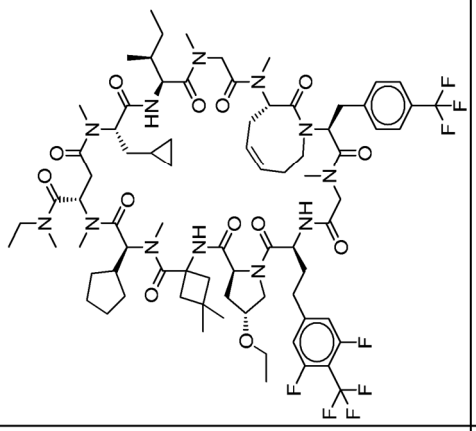
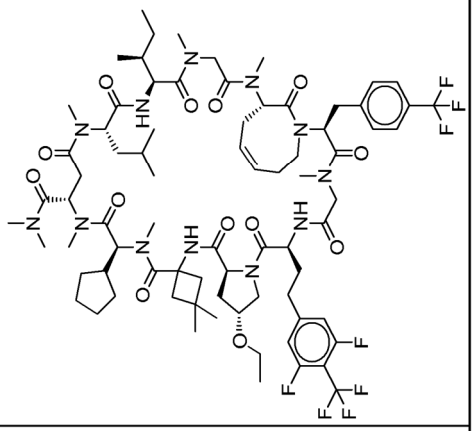
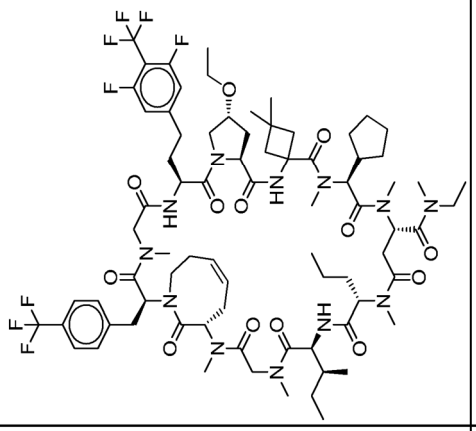
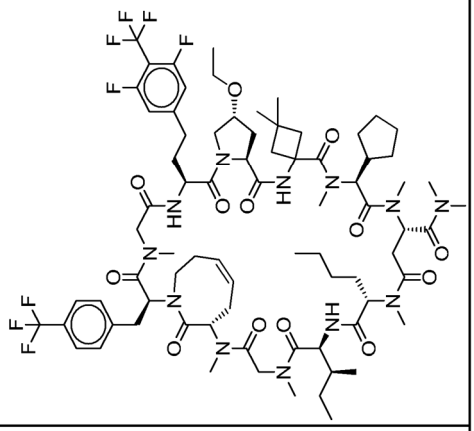
	
PP1626	PP1628
	
PP1625	PP1627

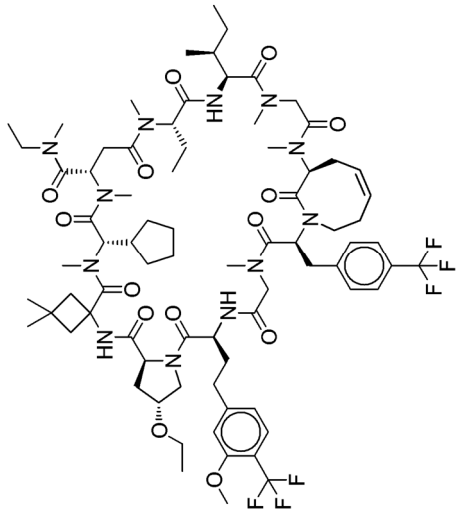
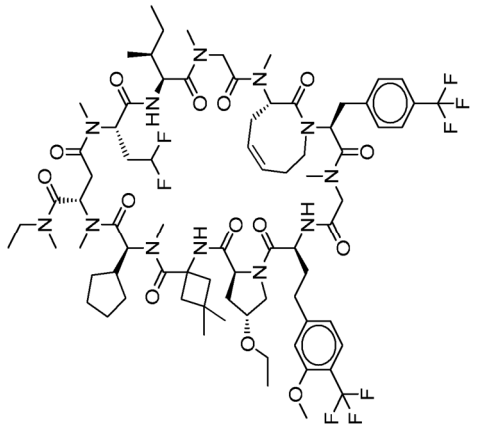
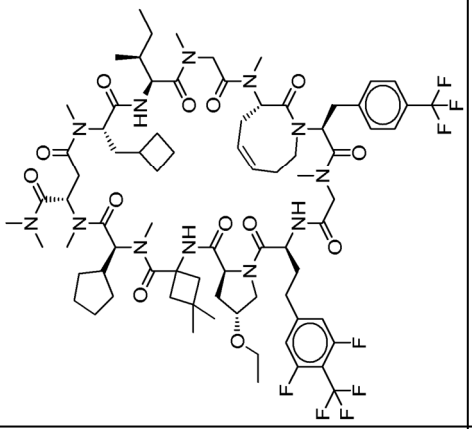
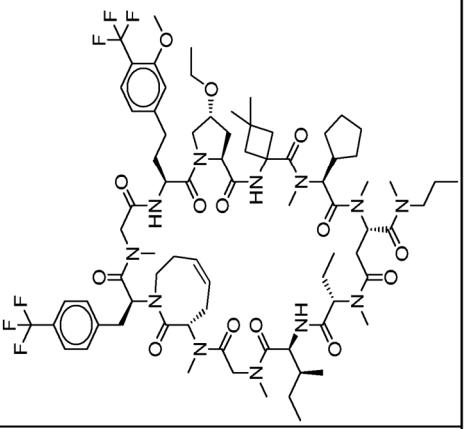
	
PP1630	PP1632
	
PP1629	PP1631

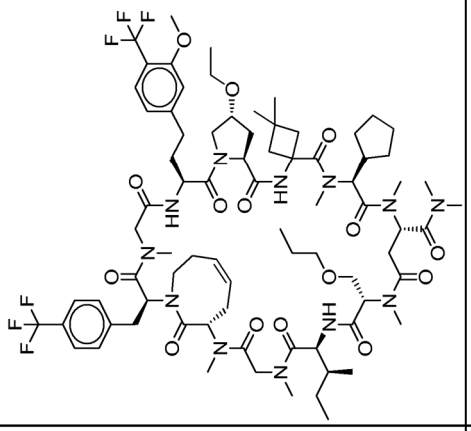
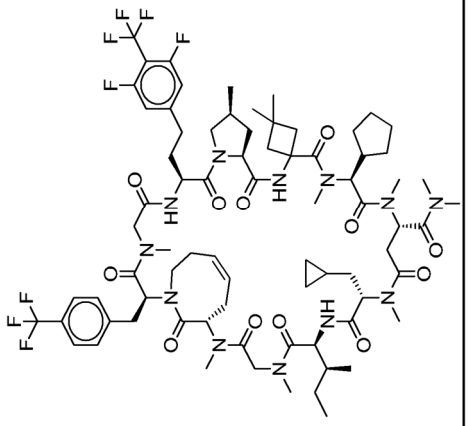
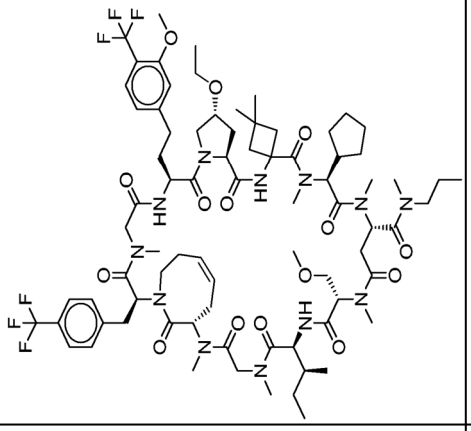
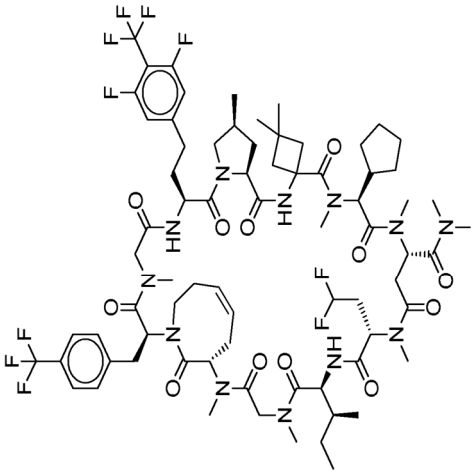
	
PP163 4	PP163 6
	
PP163 3	PP163 5

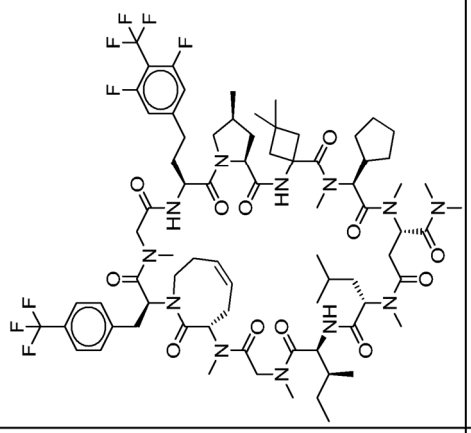
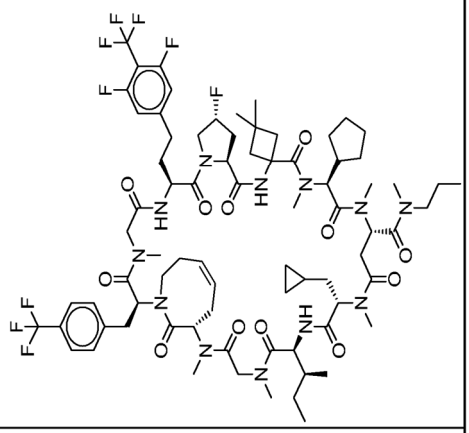
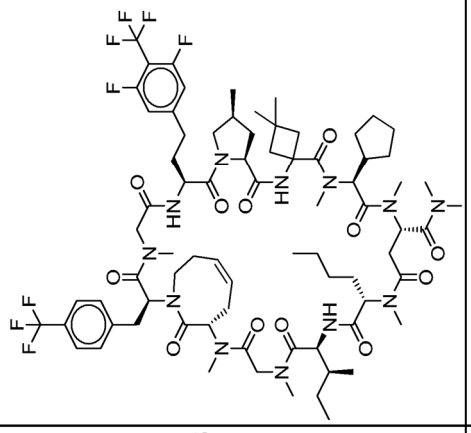
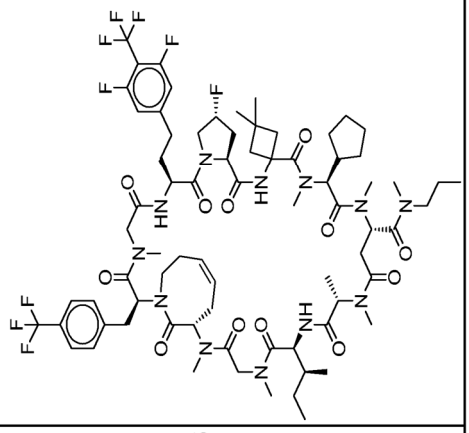
	
PP1638	PP1640
	
PP1637	PP1639

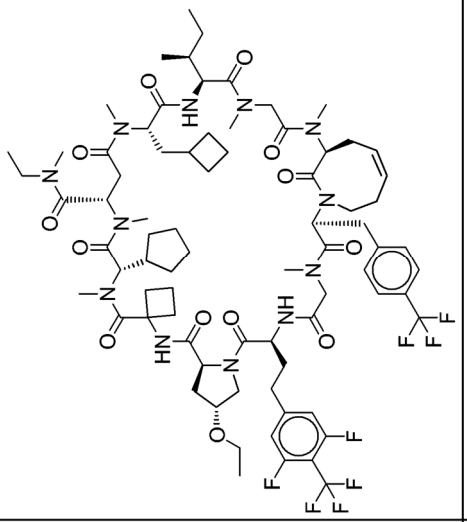
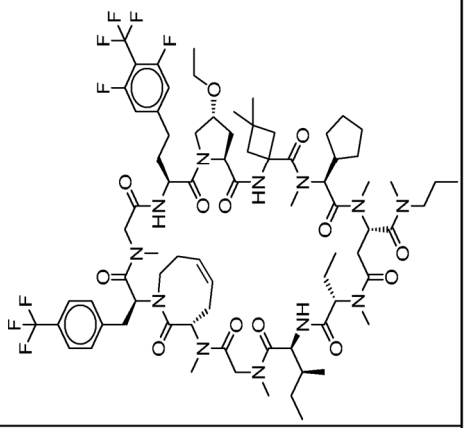
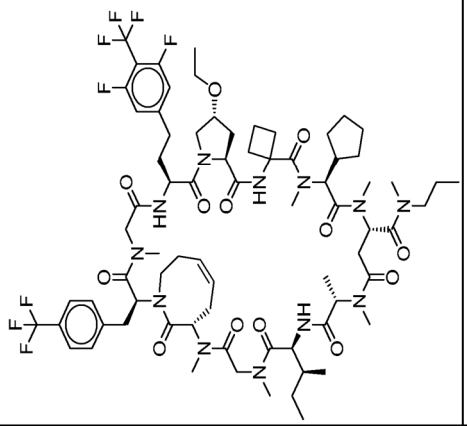
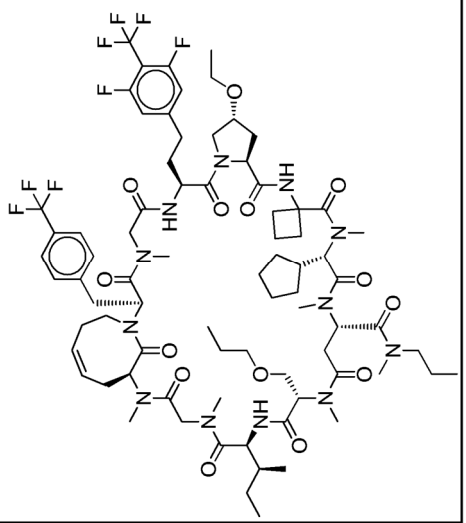
	
PP164 3	PP164 5
	
PP164 1	PP164 4

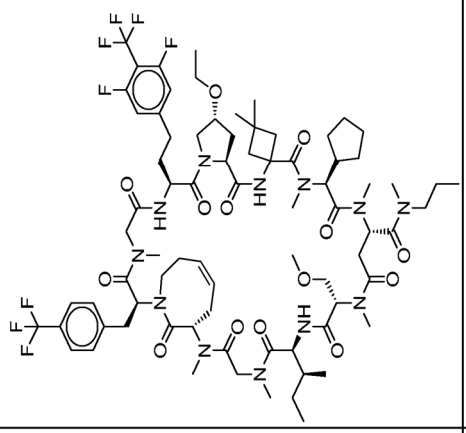
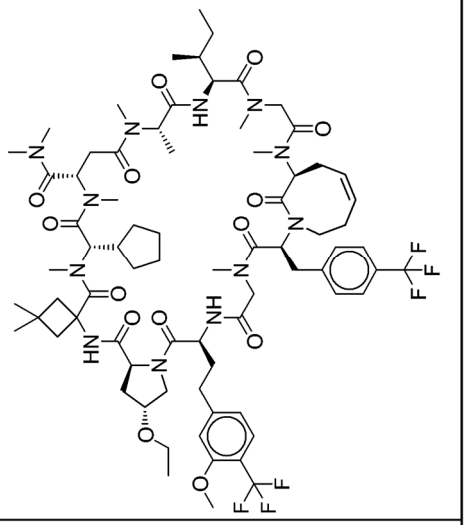
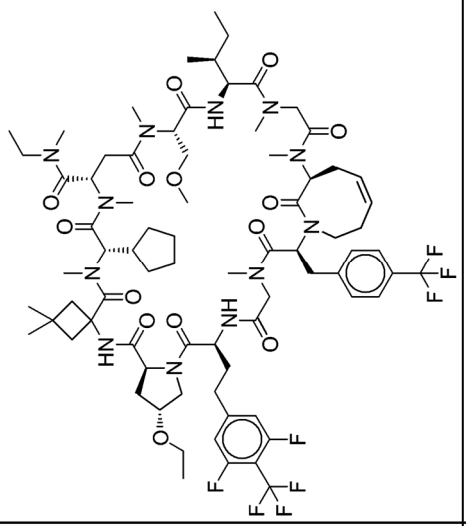
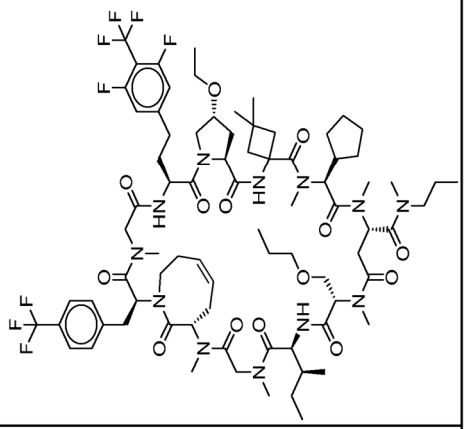
	
PP1648	PP1650
	
PP1646	PP1649

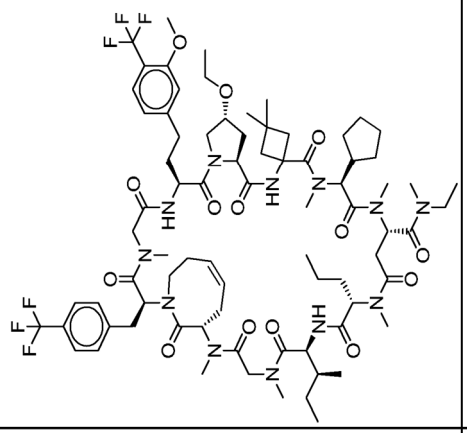
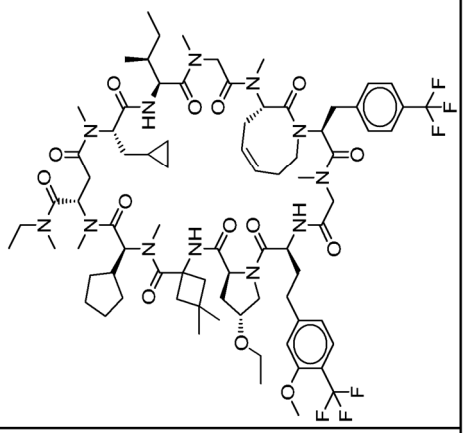
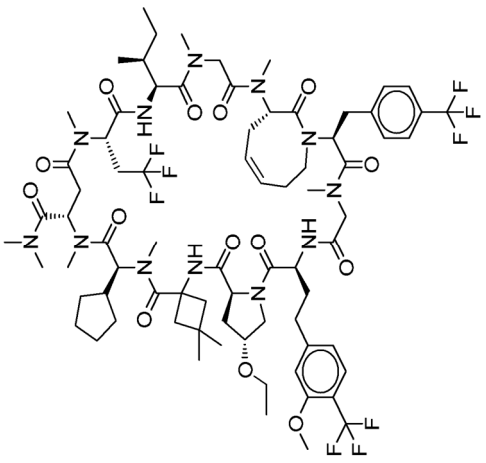
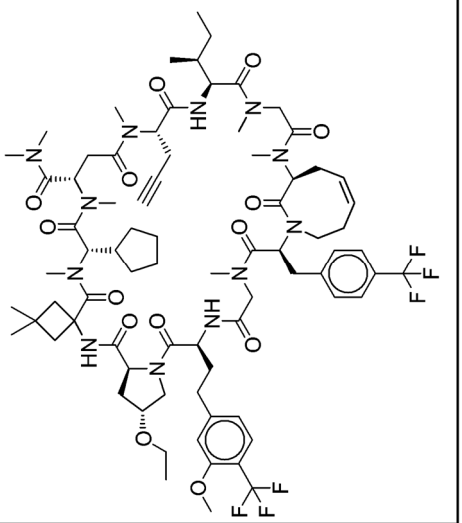
	
PP165 3	PP165 5
	
PP165 1	PP165 4

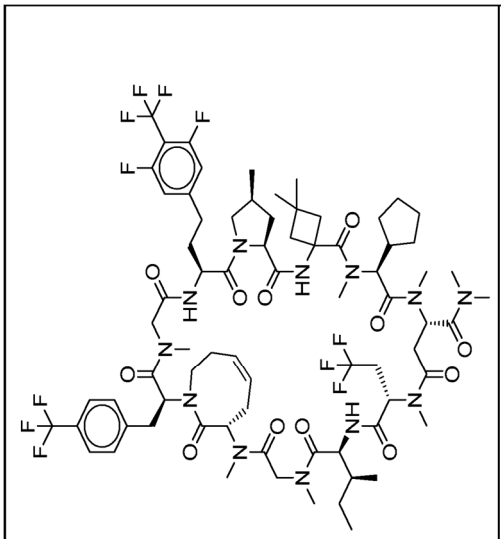
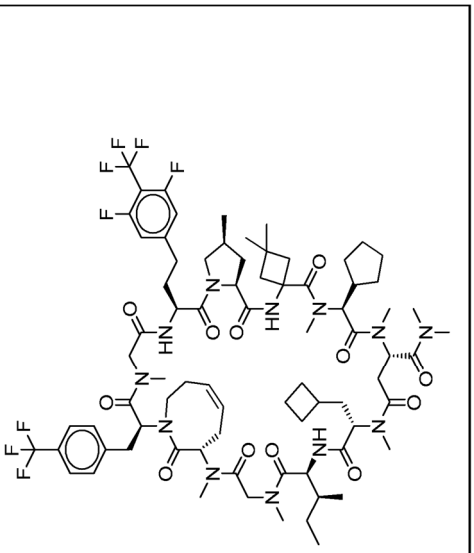
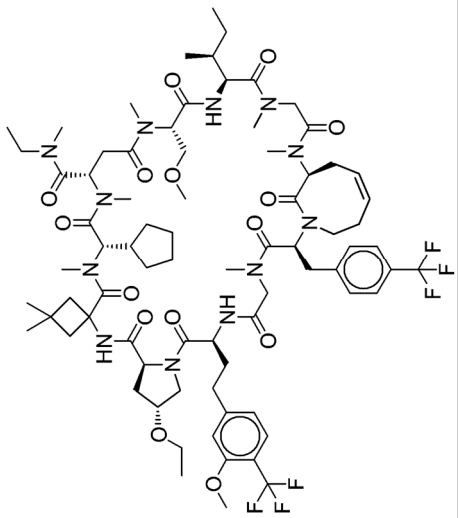
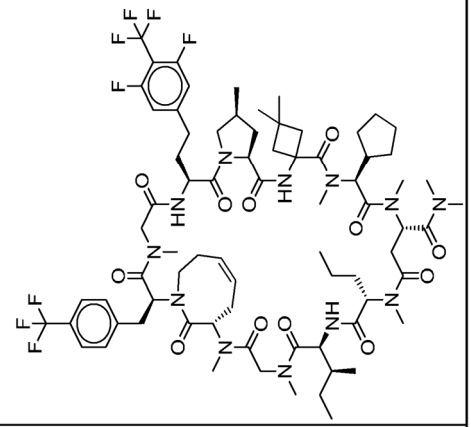
	
PP1657	PP1660
	
PP1656	PP1658

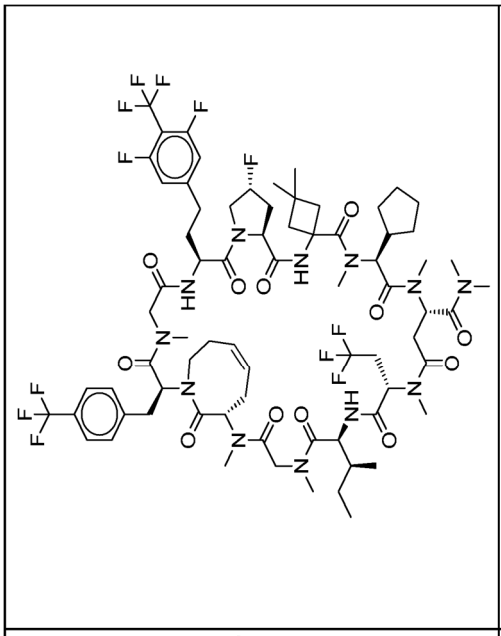
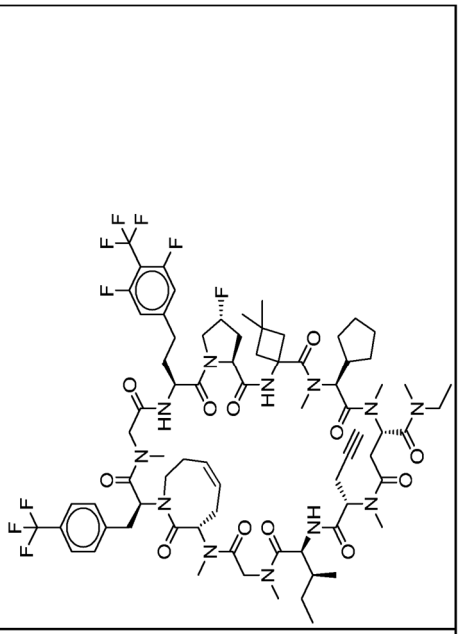
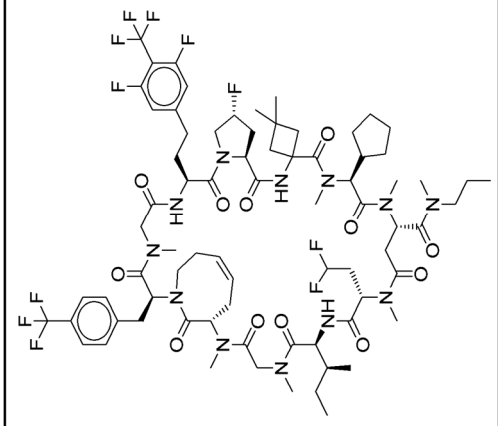
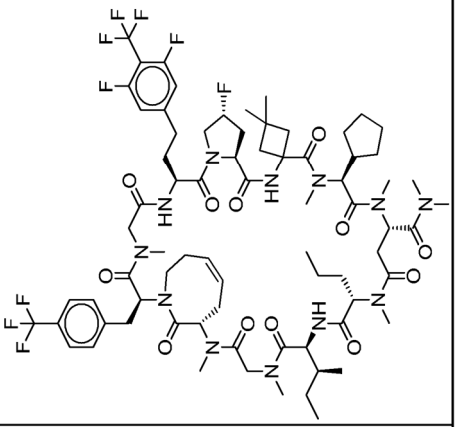
	
PP166 2	PP166 5
	
PP166 1	PP166 3

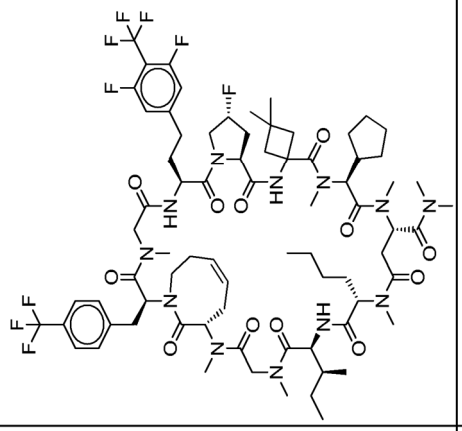
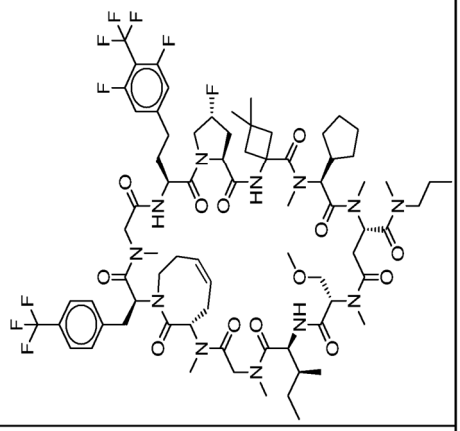
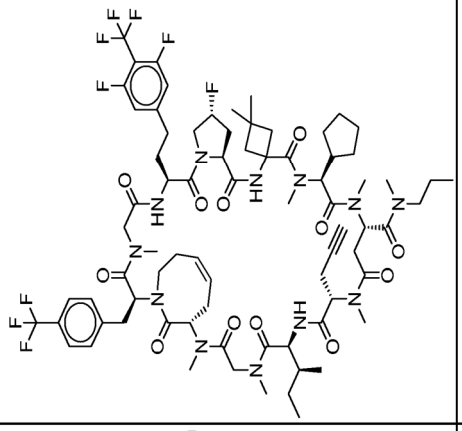
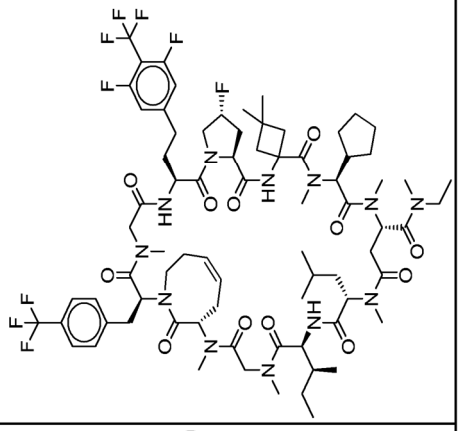
	
PP1667	PP1670
	
PP1666	PP1668

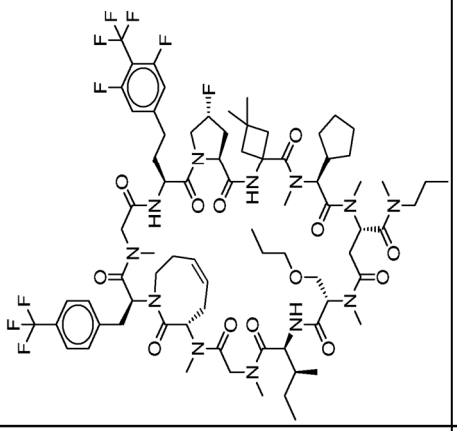
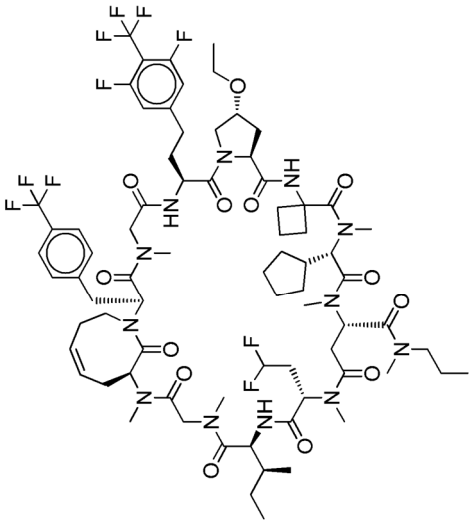
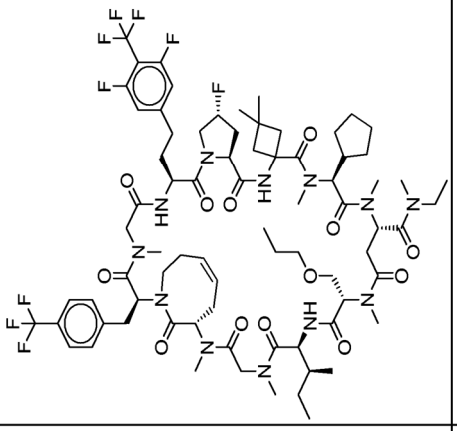
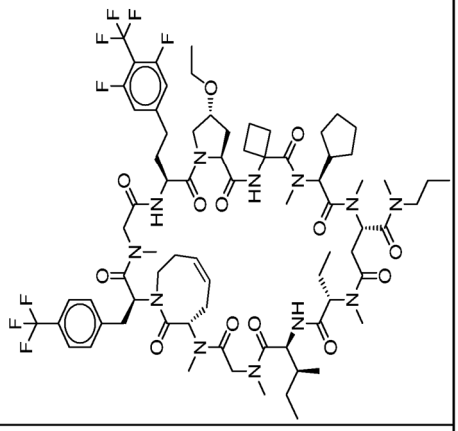
	
PP167 2	PP167 4
	
PP167 1	PP167 3

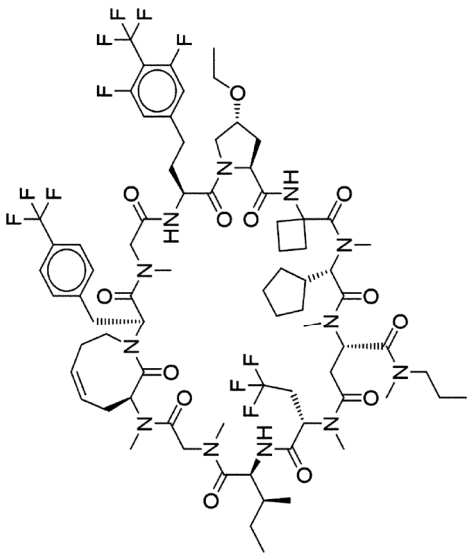
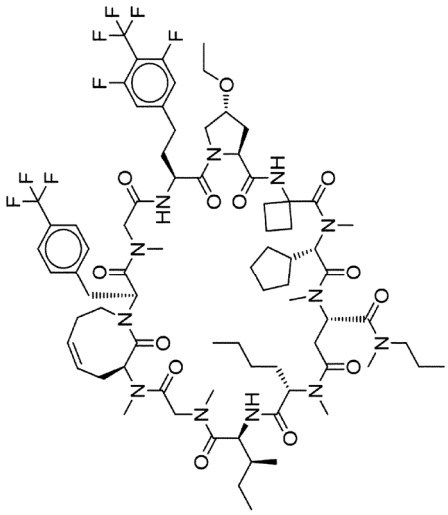
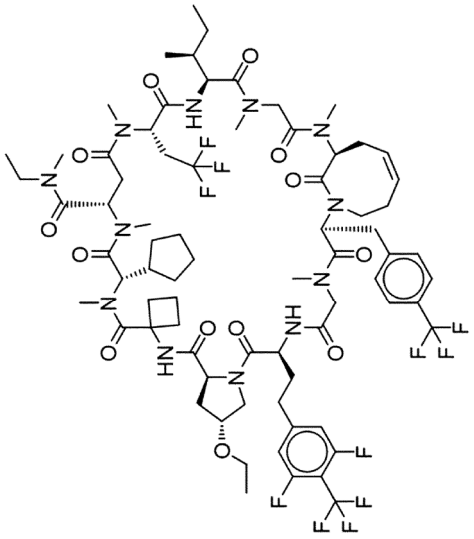
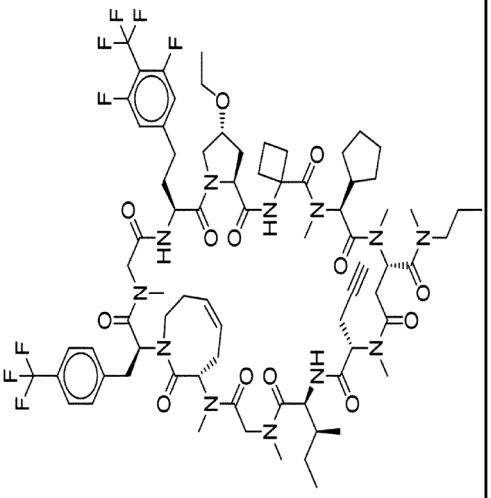
	
PP167 6	PP167 8
	
PP167 5	PP167 7

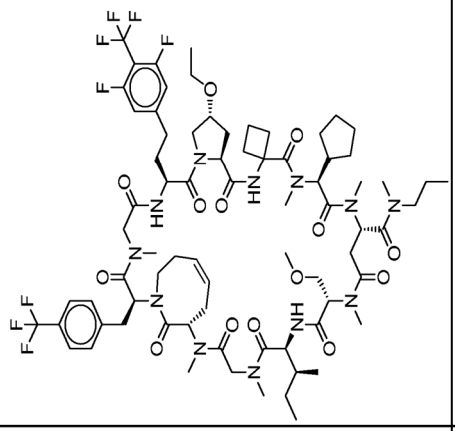
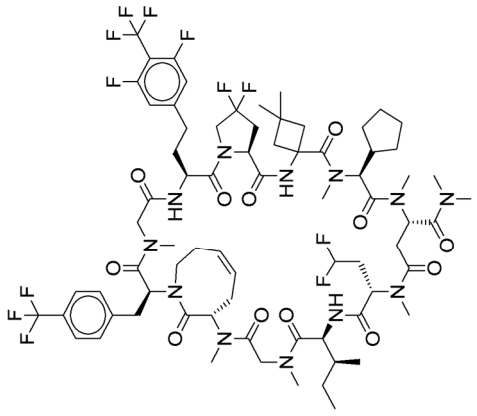
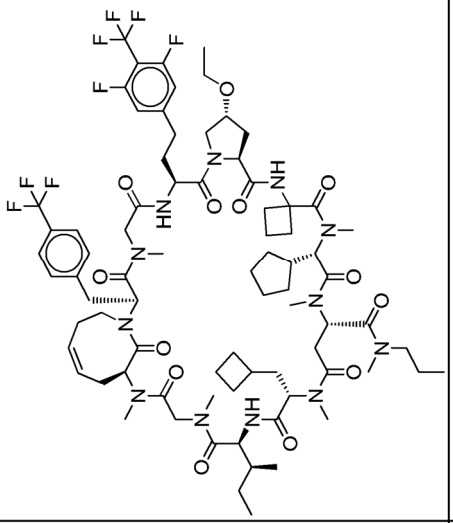
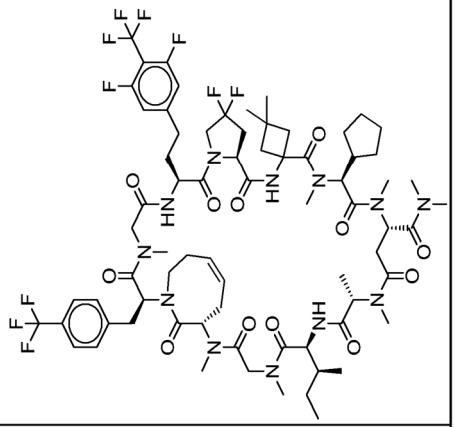
	
PP168 2	PP168 4
	
PP167 9	PP168 3

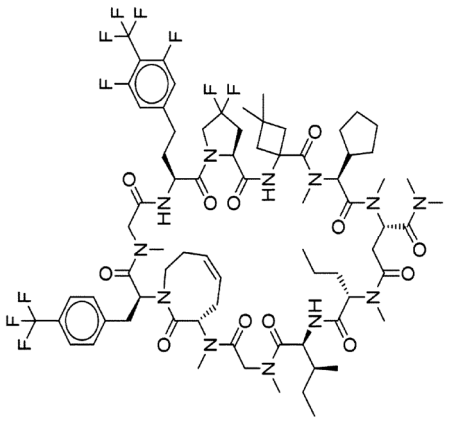
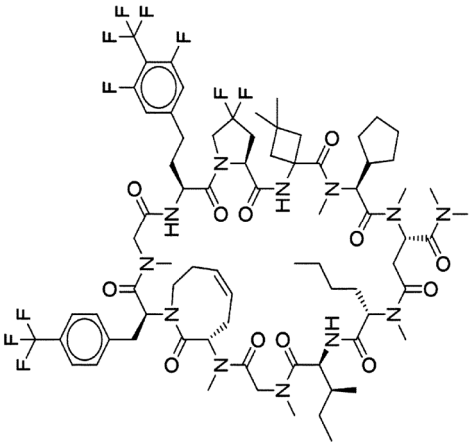
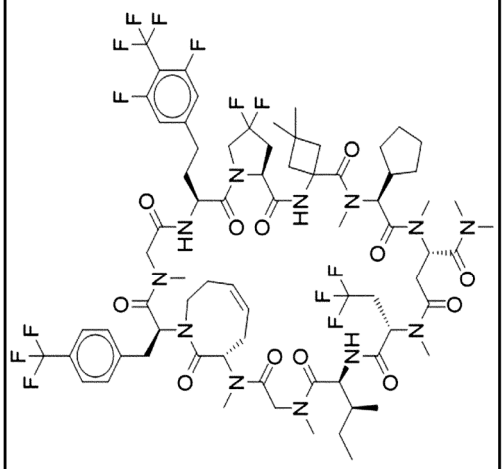
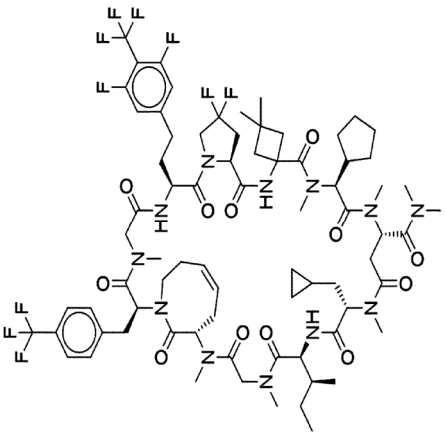
	
PP168 8	PP169 1
	
PP168 7	PP168 9

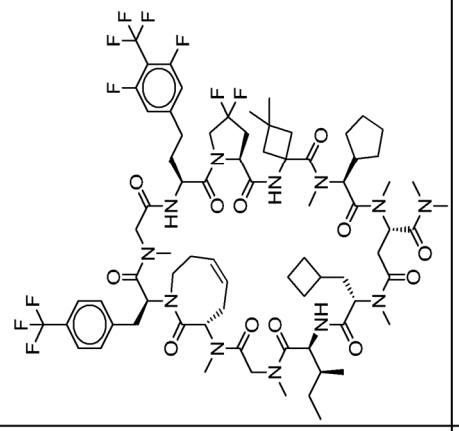
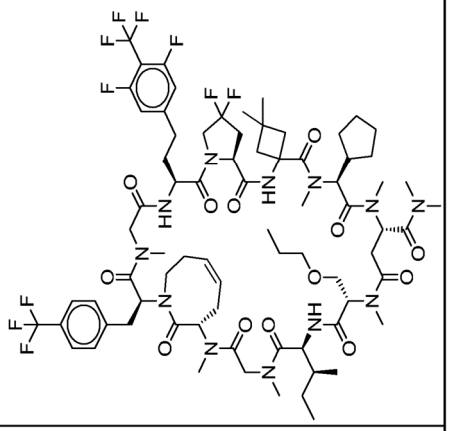
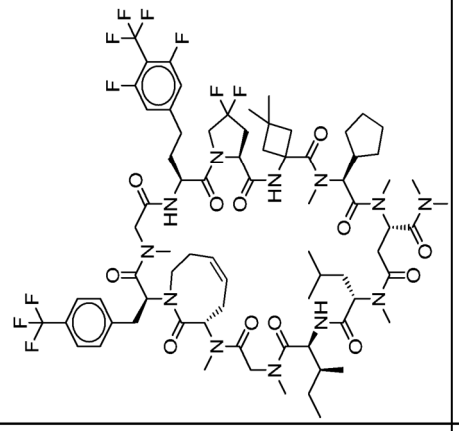
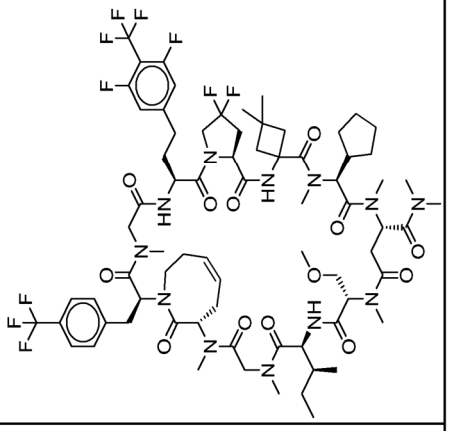
	
PP169 3	PP169 6
	
PP169 2	PP169 4

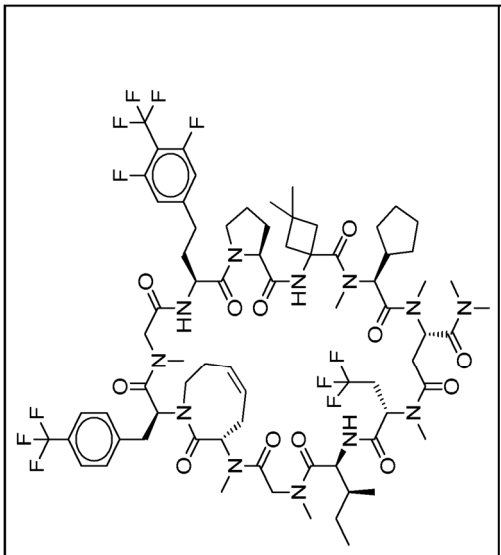
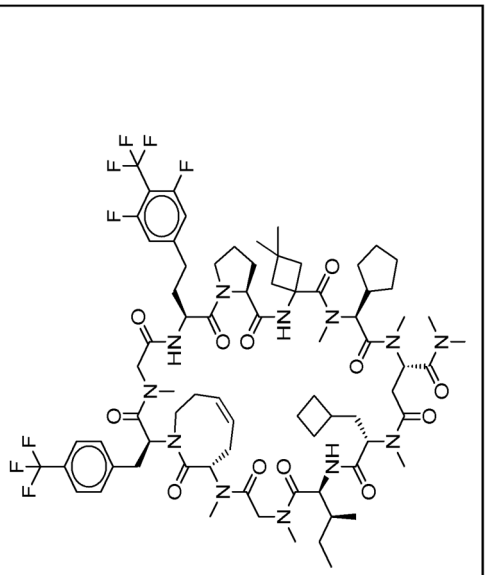
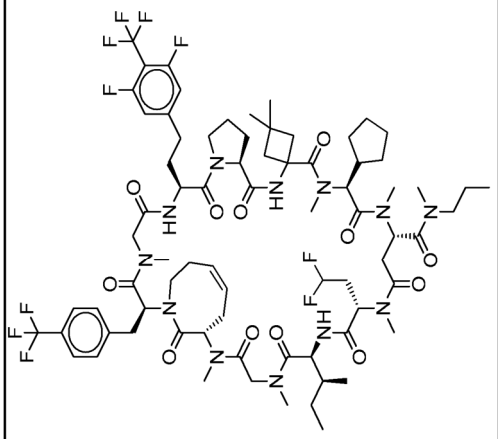
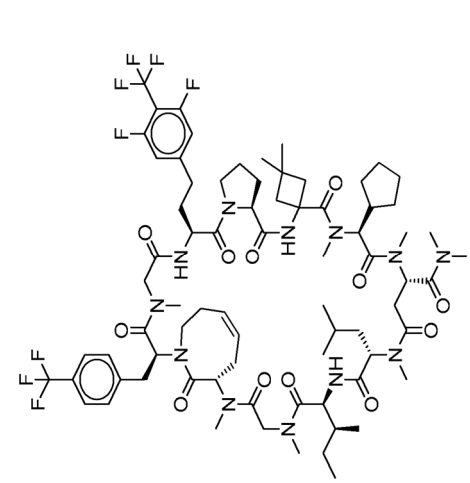
	
PP1698	PP1700
	
PP1697	PP1699

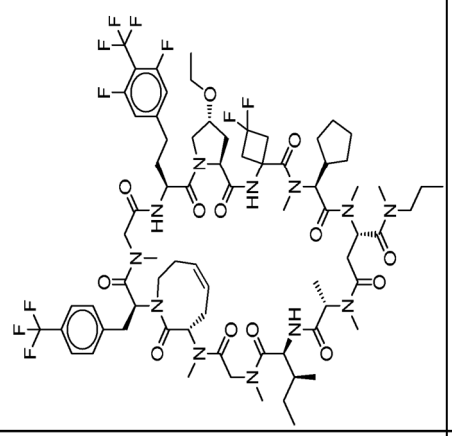
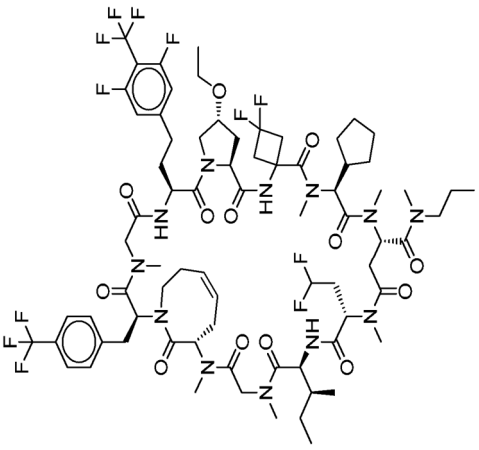
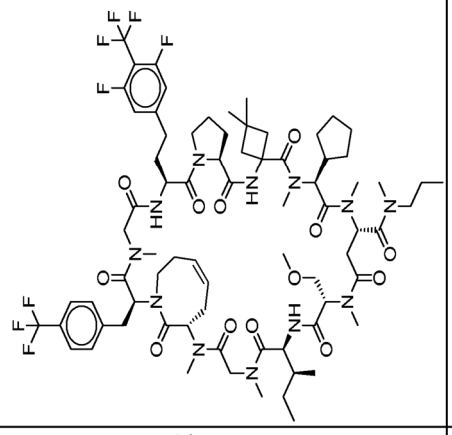
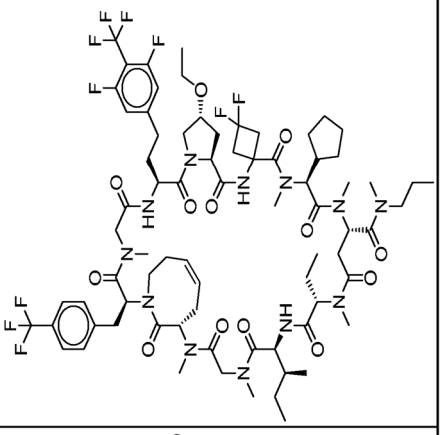
	
PP170 2	PP170 4
	
PP170 1	PP170 3

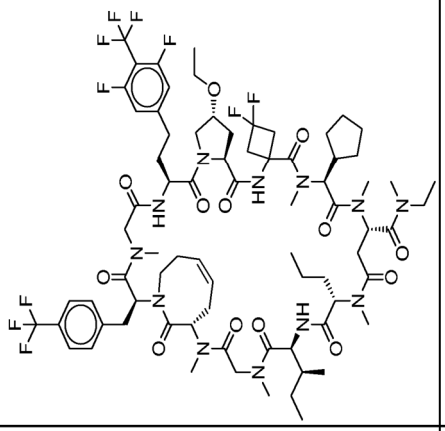
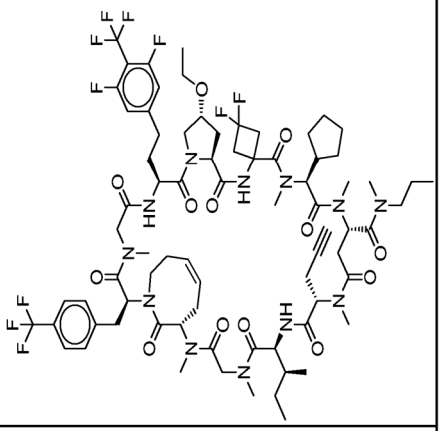
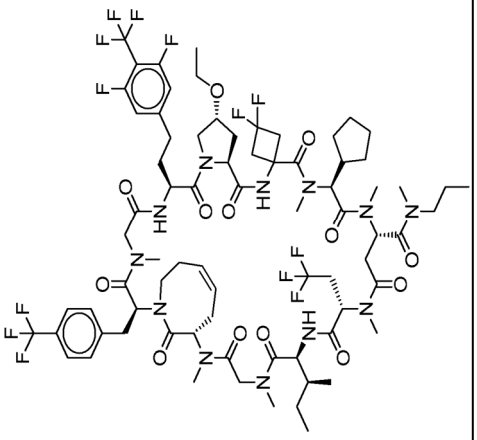
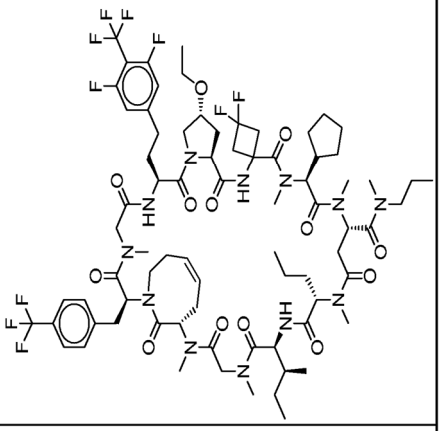
	
PP170 6	PP170 9
	
PP170 5	PP170 7

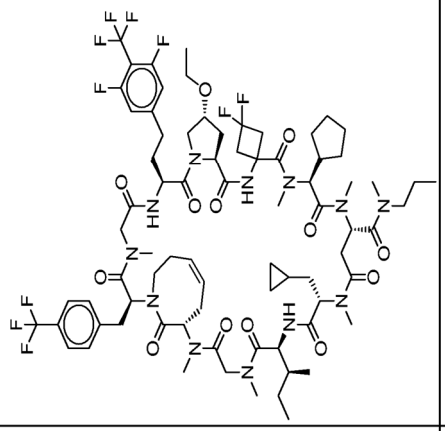
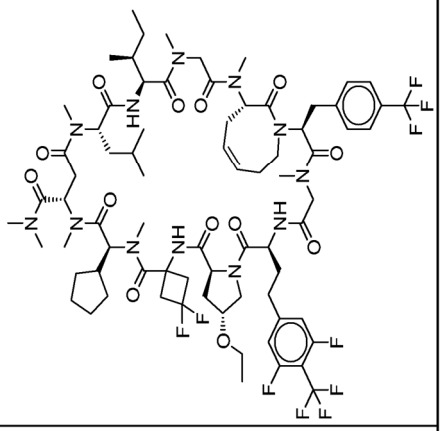
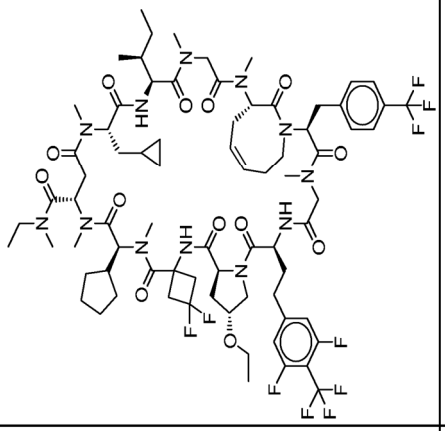
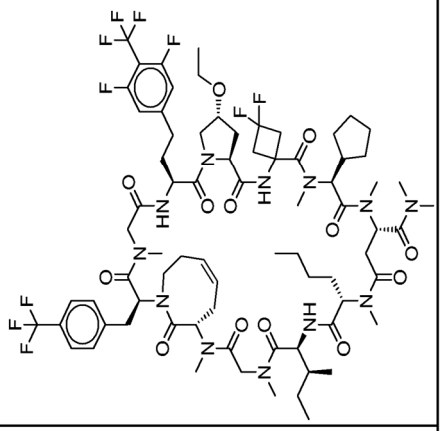
	
PP1711	PP1714
	
PP1710	PP1713

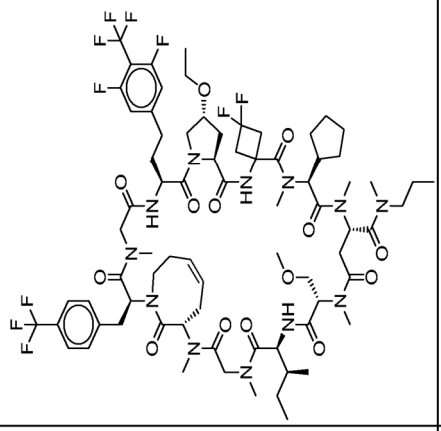
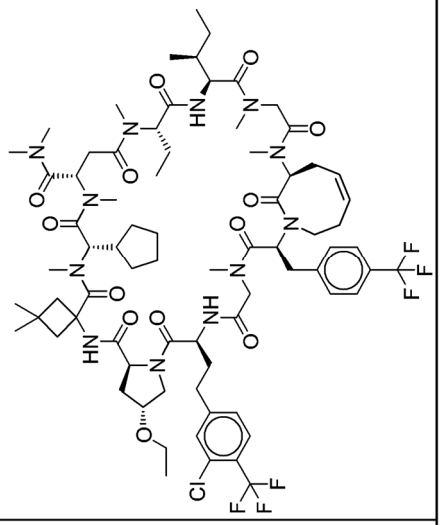
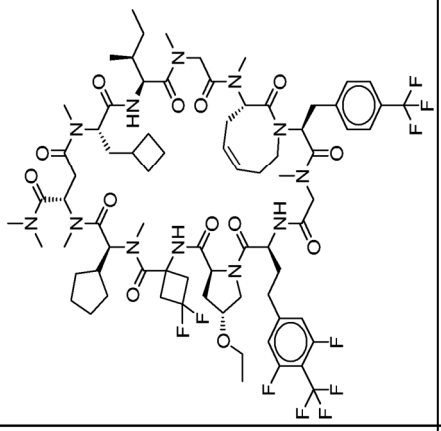
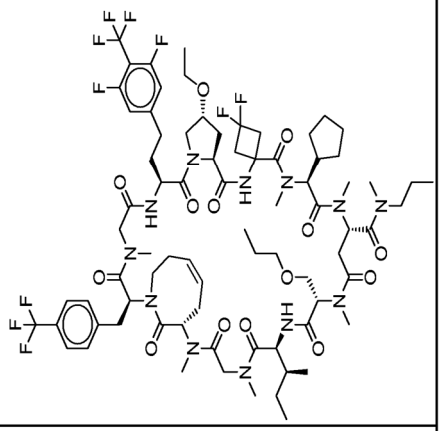
	
PP171 6	PP171 8
	
PP171 5	PP171 7

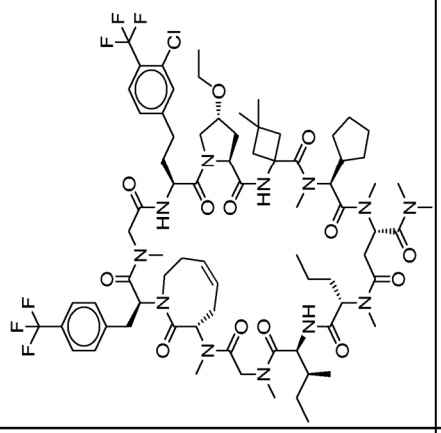
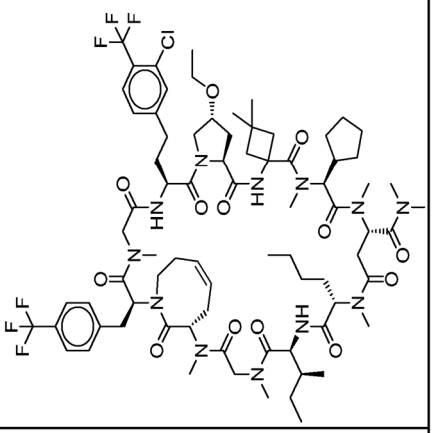
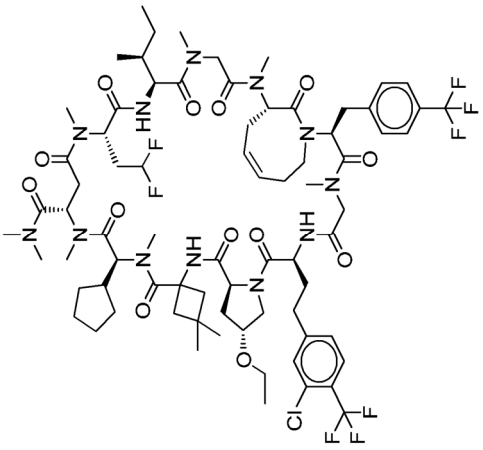
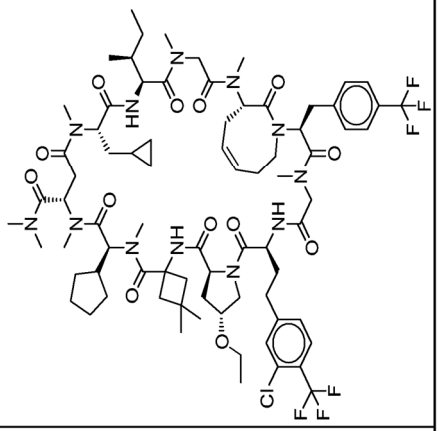
	
PP172 2	PP172 8
	
PP172 1	PP172 7

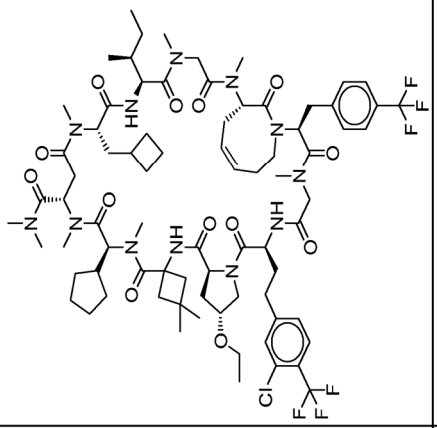
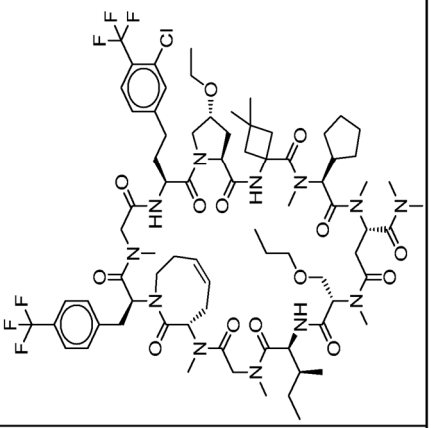
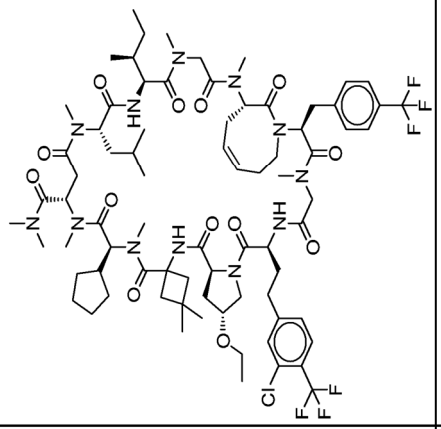
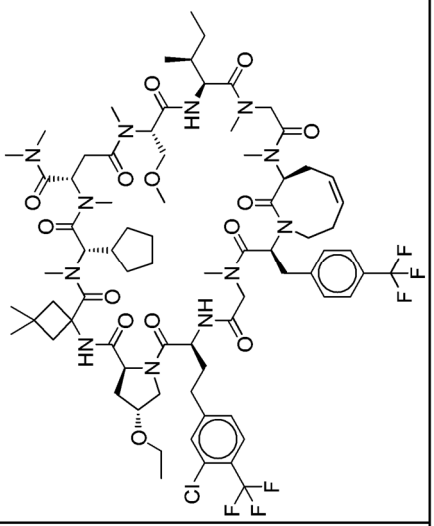
	
PP173 1	PP173 3
	
PP172 9	PP173 2

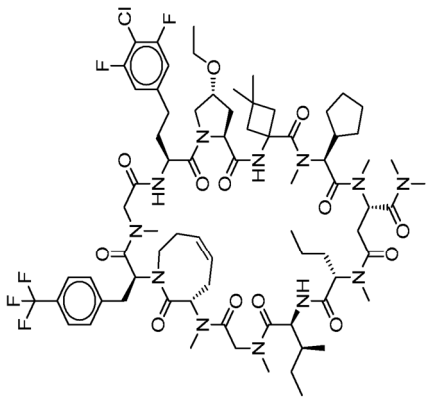
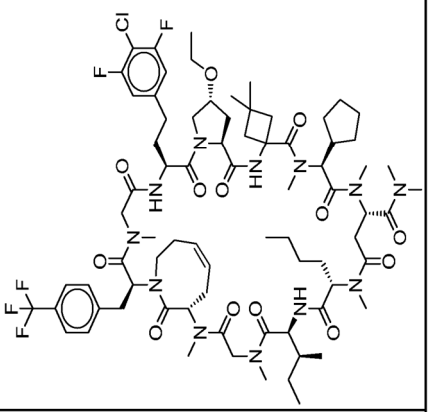
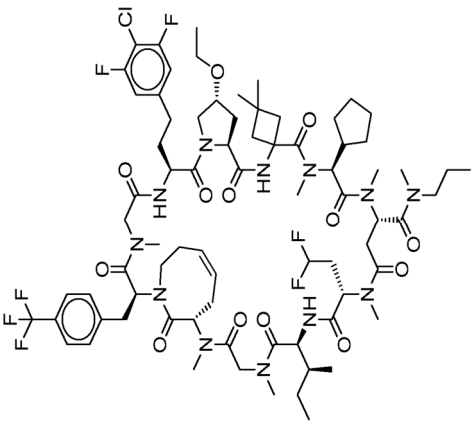
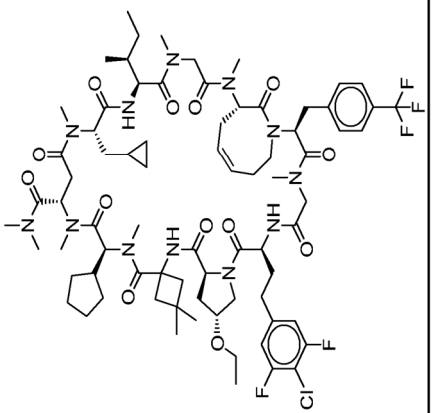
	
PP173 5	PP173 7
	
PP173 4	PP173 6

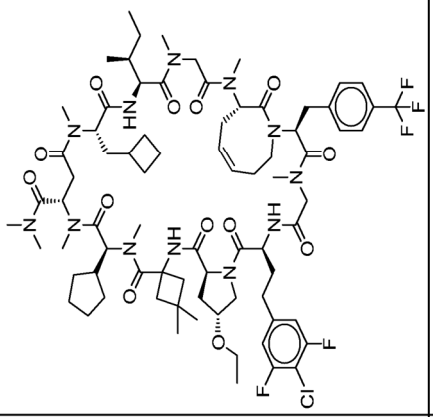
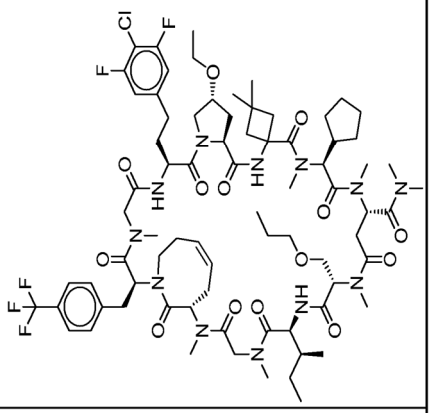
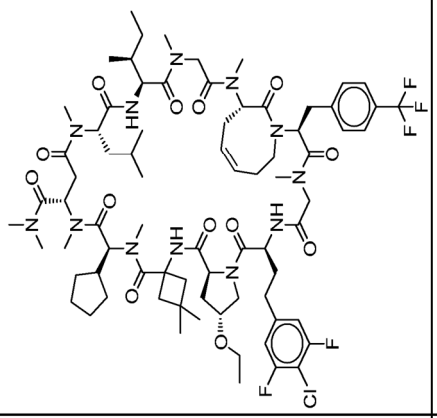
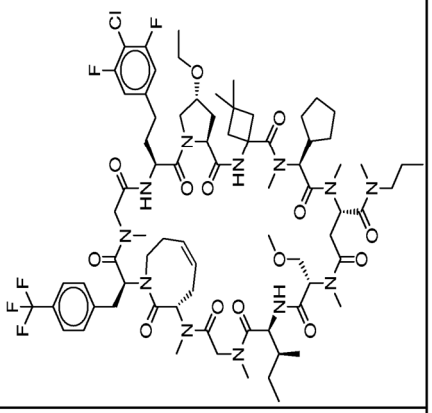
	
PP1739	PP1741
	
PP1738	PP1740

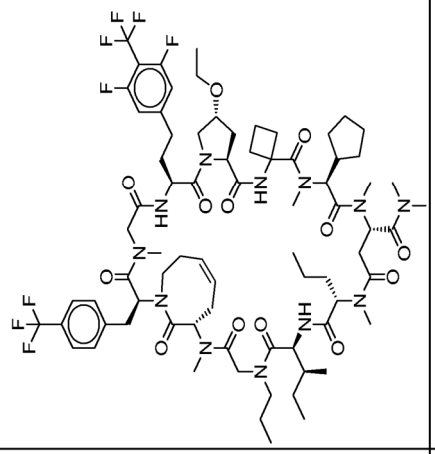
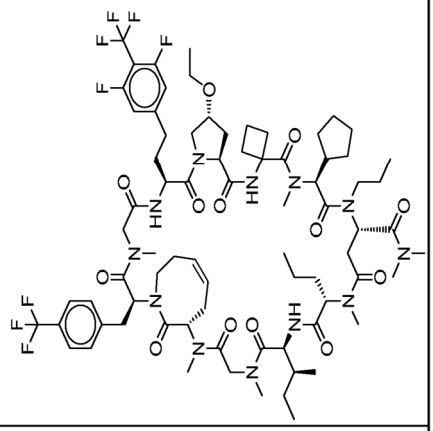
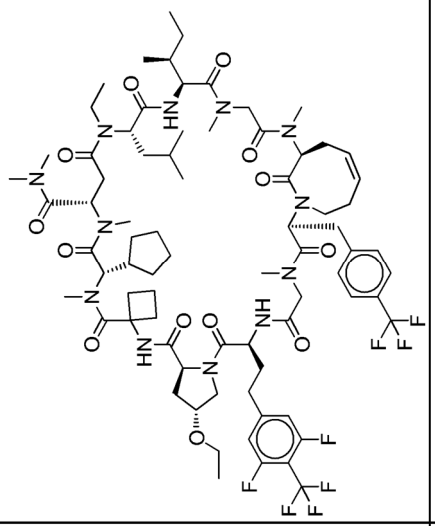
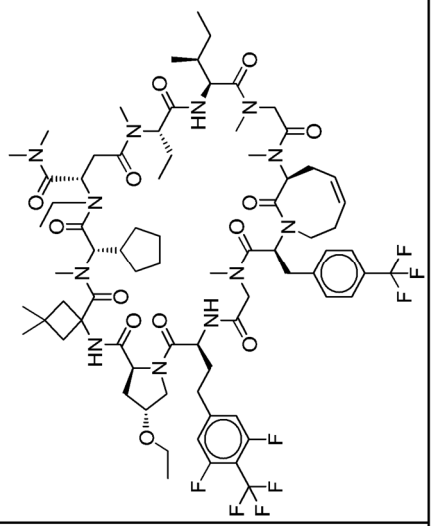
	
PP174 3	PP174 6
	
PP174 2	PP174 4

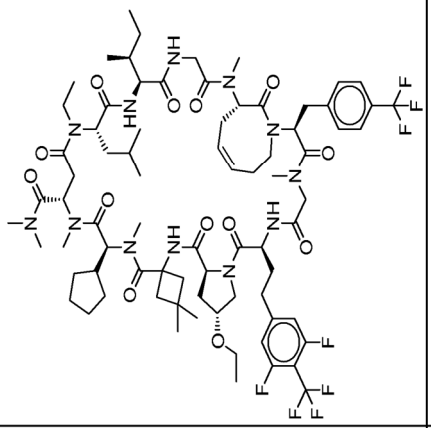
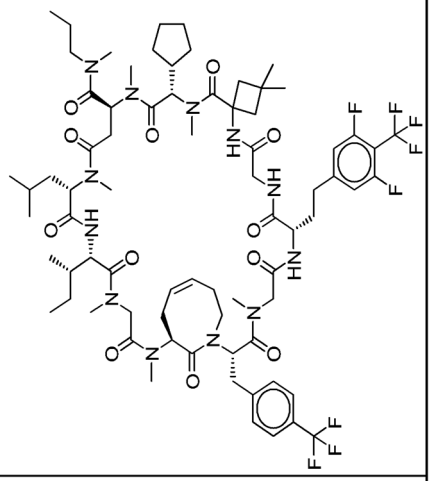
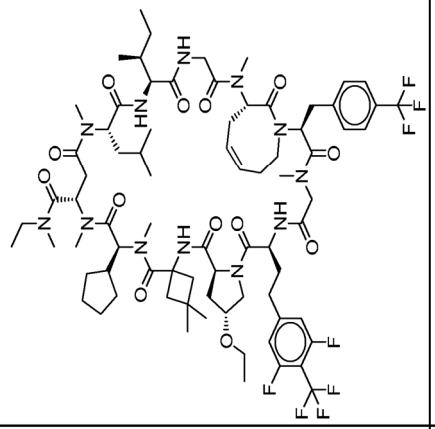
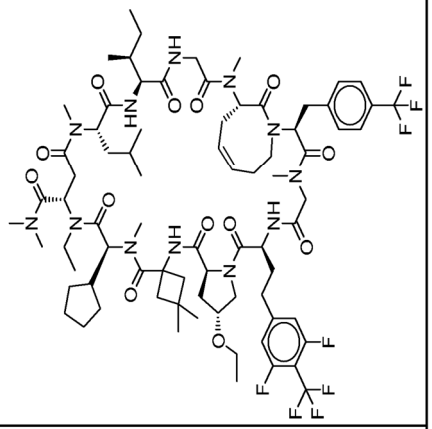
	
PP1748	PP1750
	
PP1747	PP1749

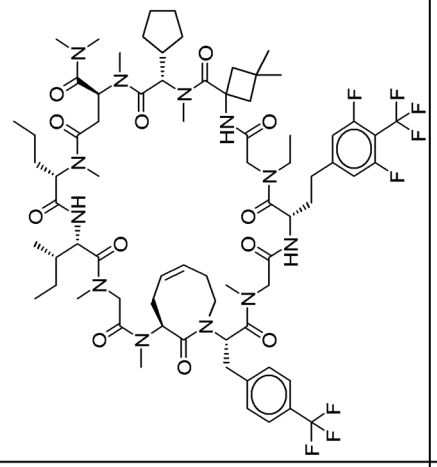
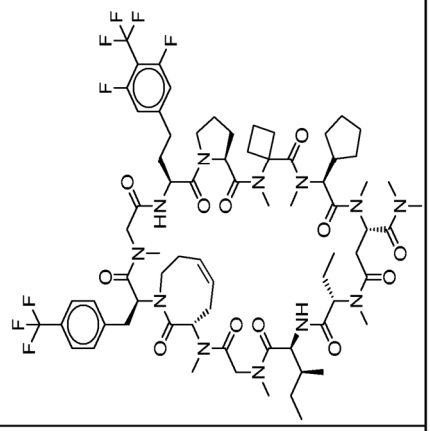
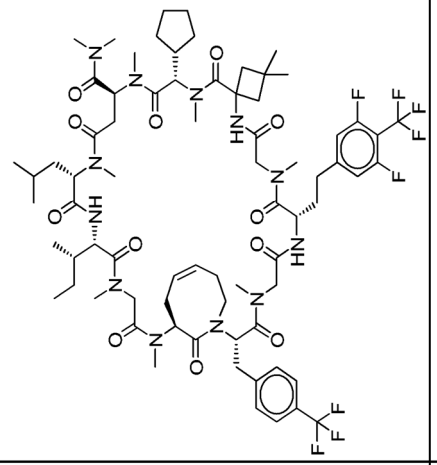
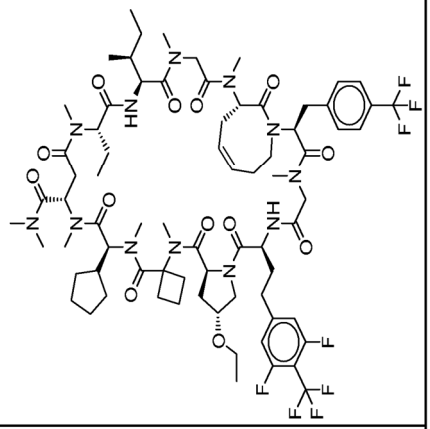
	
PP175 2	PP175 4
	
PP175 1	PP175 3

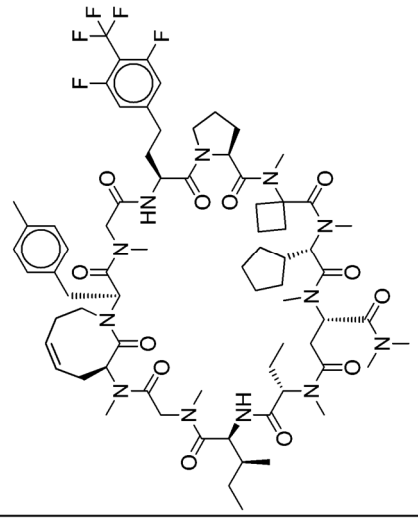
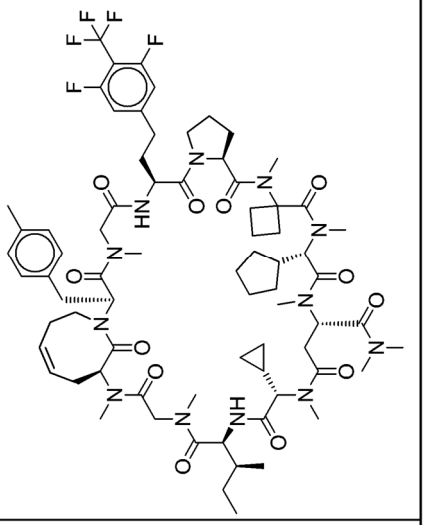
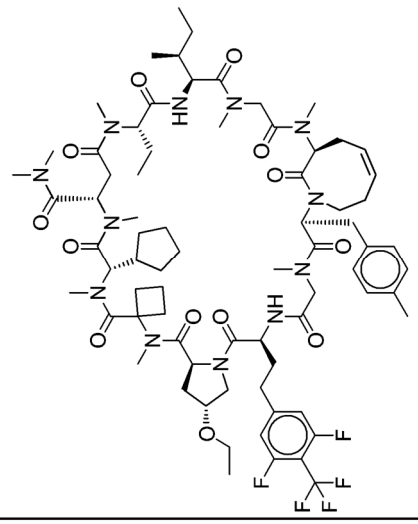
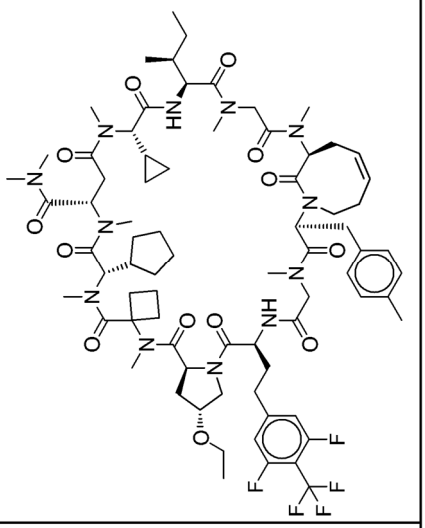
	
PP1758	PP1760
	
PP1757	PP1759

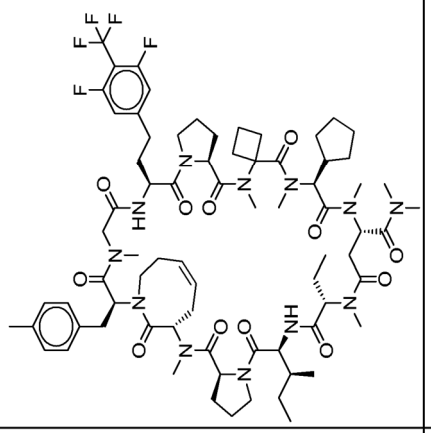
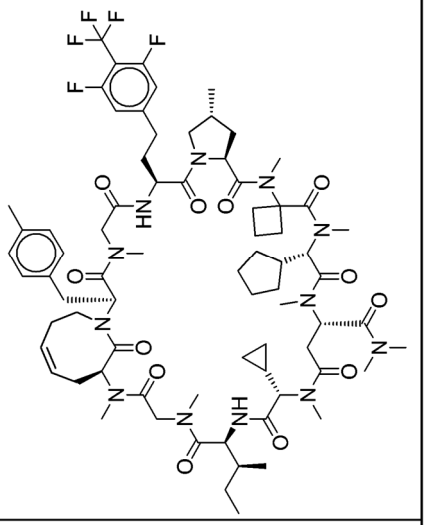
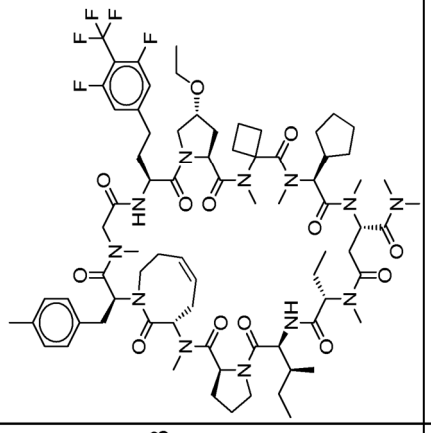
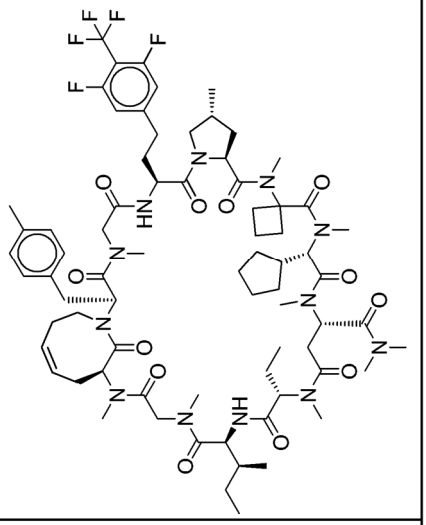
	
PP176 2	PP176 4
	
PP176 1	PP176 3

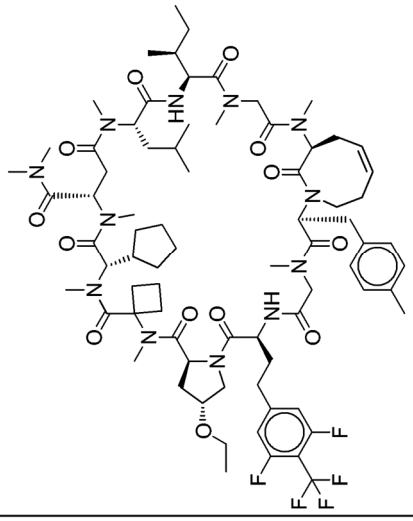
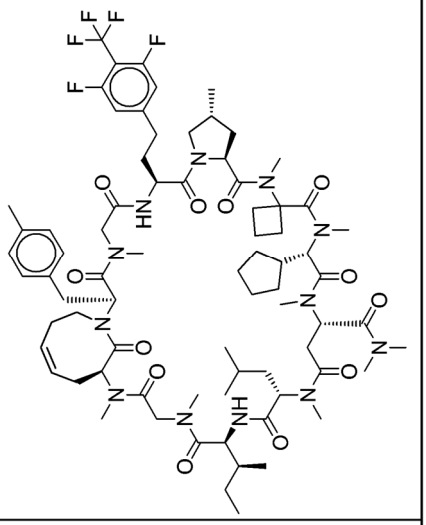
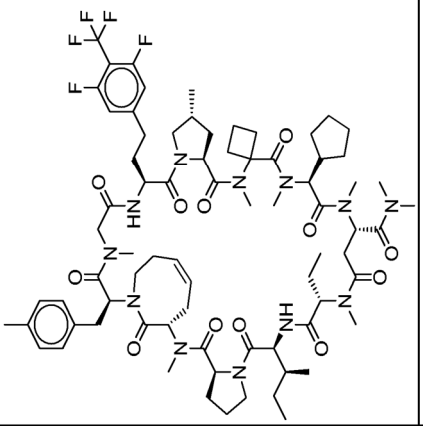
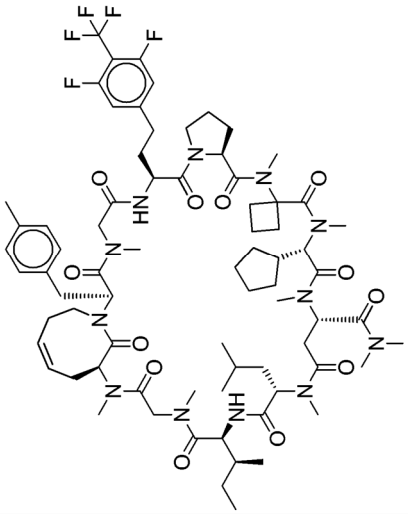
	
PP1767	PP1769
	
PP1765	PP1768

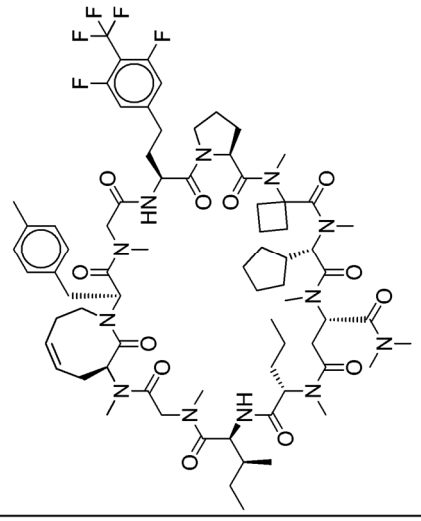
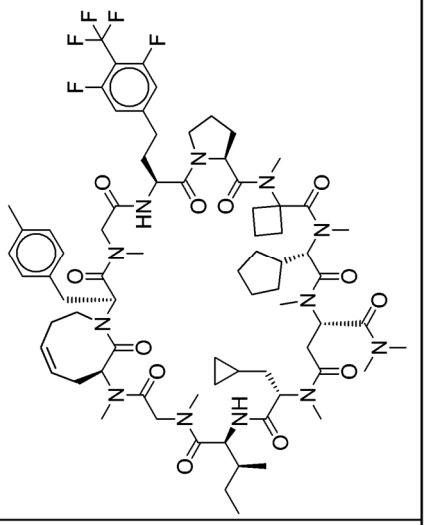
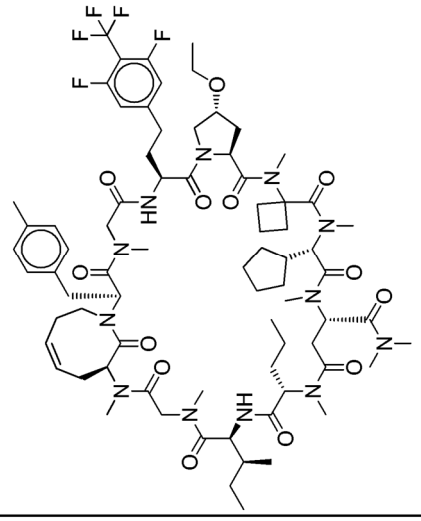
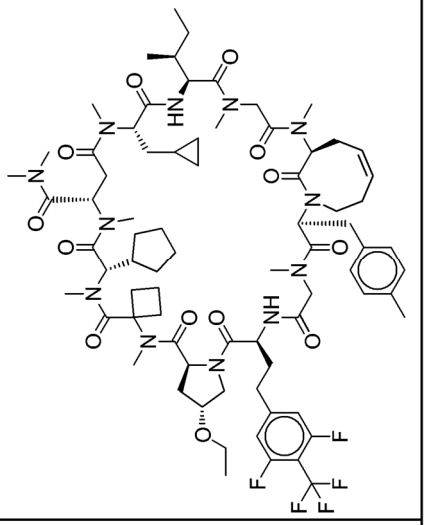
	
PP177 2	PP177 5
	
PP177 1	PP177 3

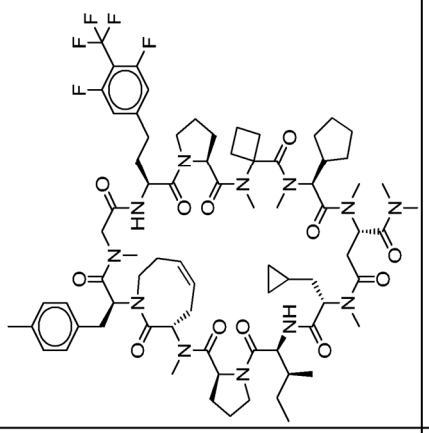
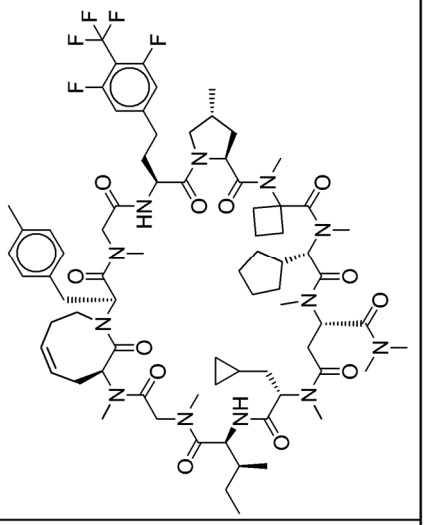
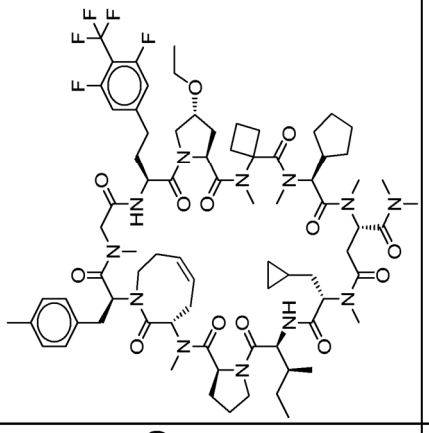
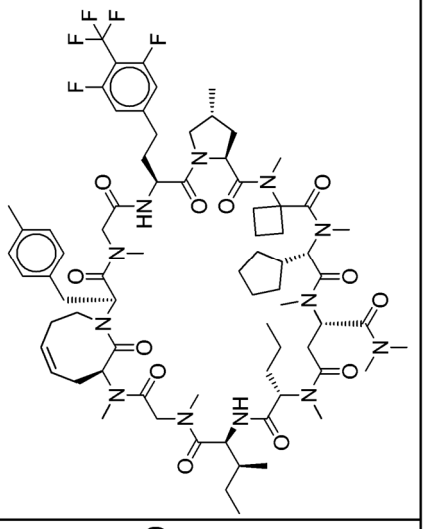
	
PP1777	PP1780
	
PP1776	PP1779

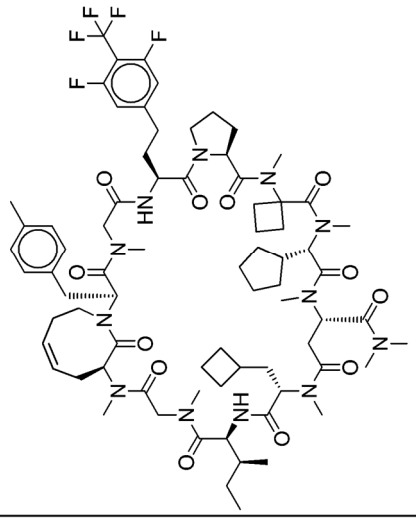
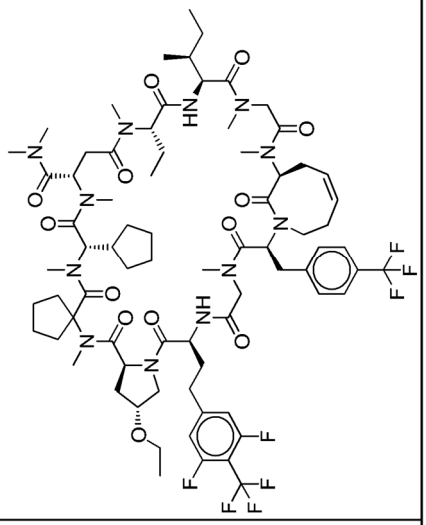
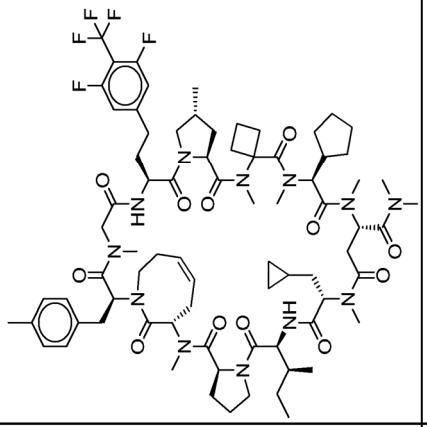
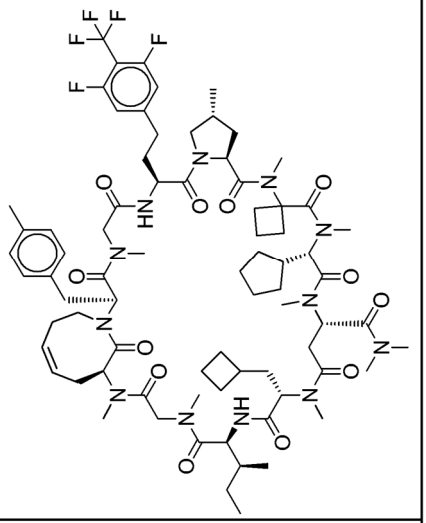
	
PP178 2	PP178 4
	
PP178 1	PP178 3

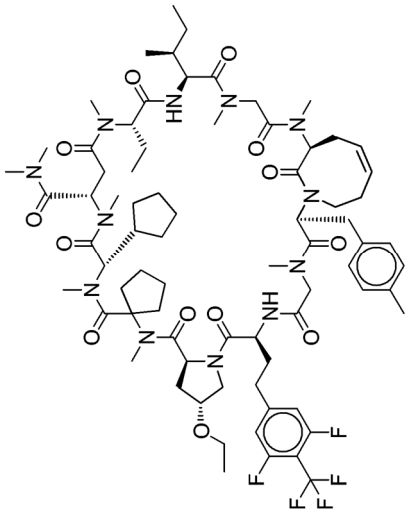
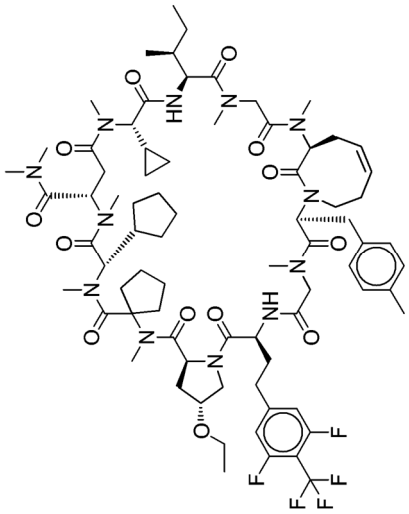
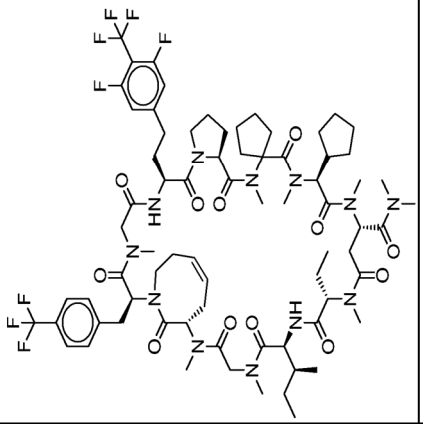
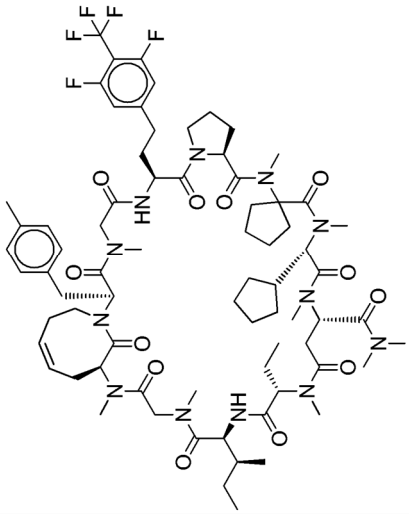
	
PP178 6	PP178 8
	
PP178 5	PP178 7

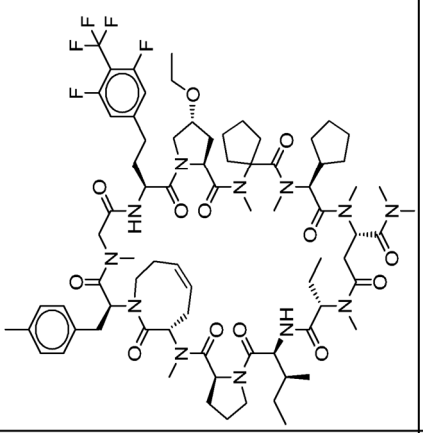
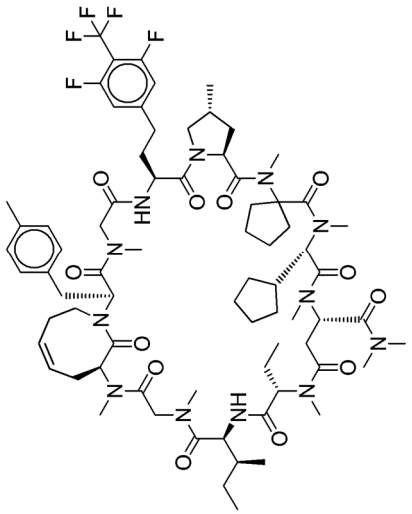
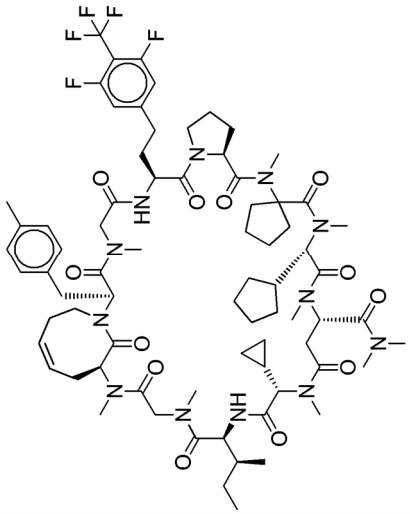
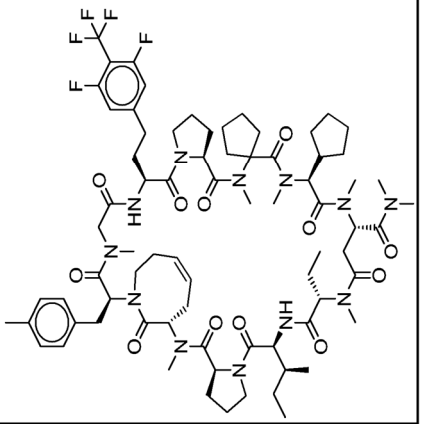
	
PP1790	PP1792
	
PP1789	PP1791

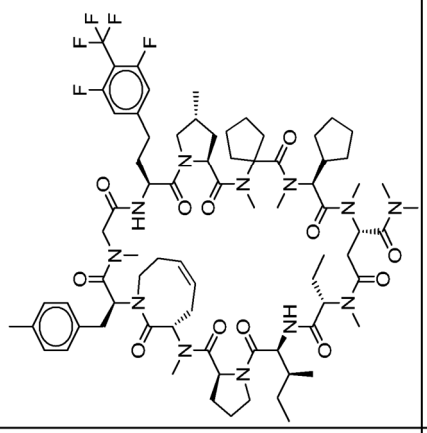
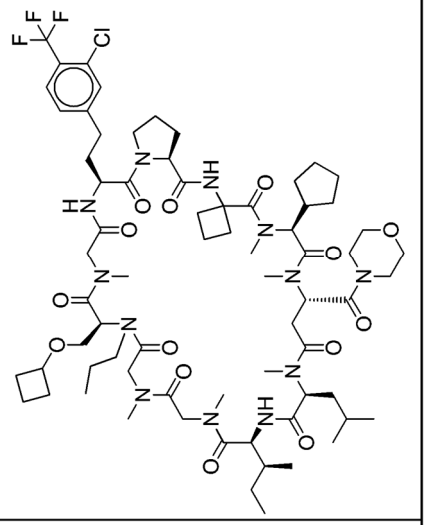
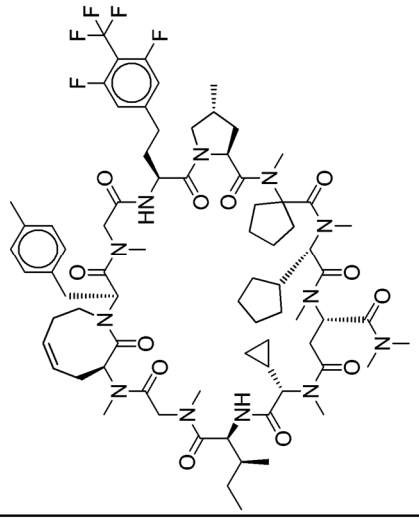
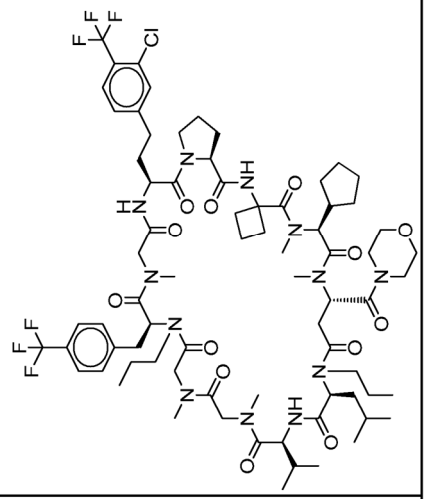
	
PP179 4	PP179 6
	
PP179 3	PP179 5

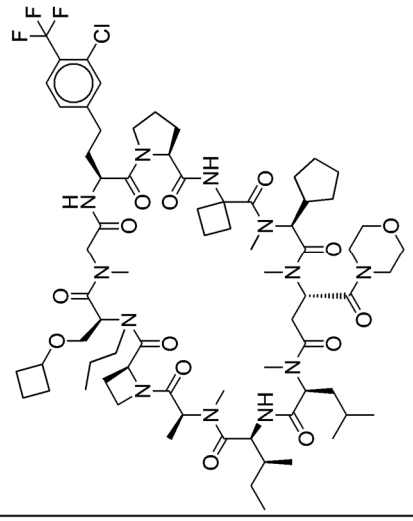
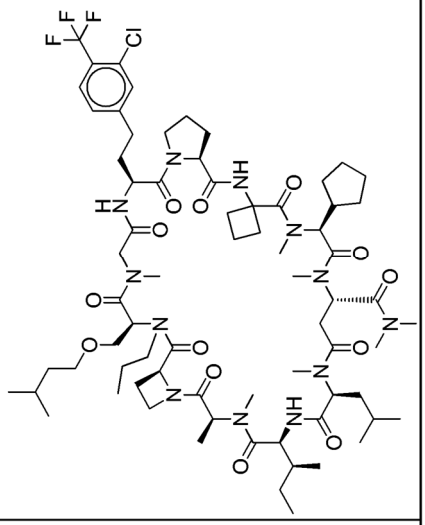
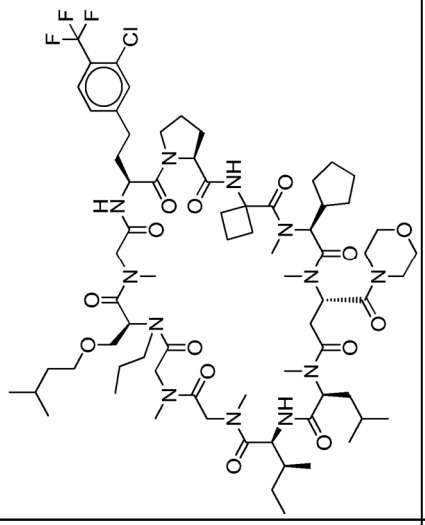
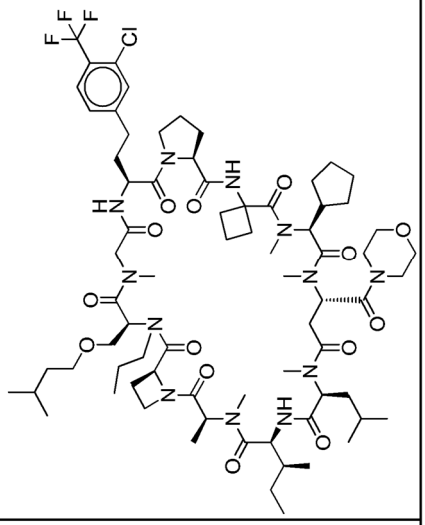
	
PP1798	PP1800
	
PP1797	PP1799

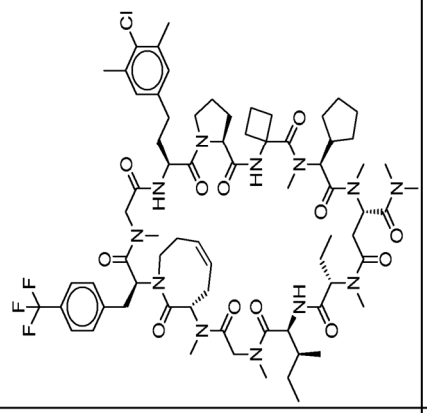
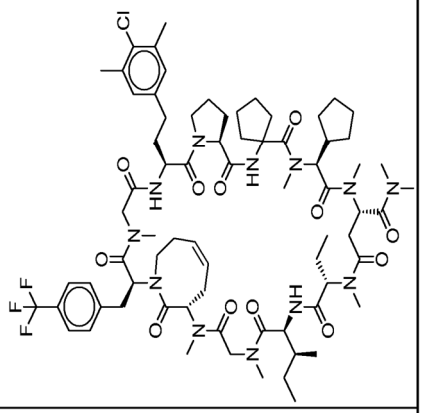
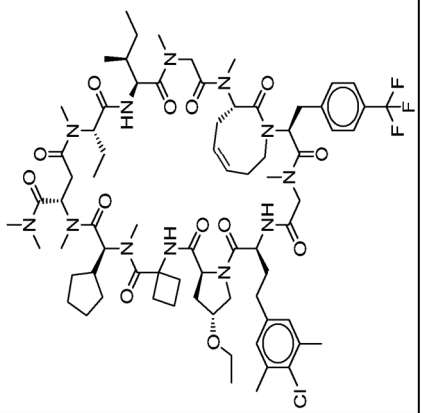
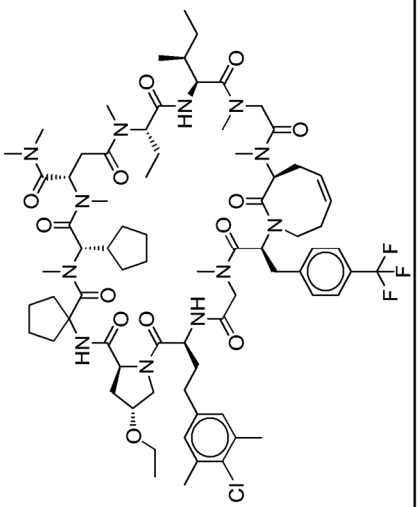
	
PP180 2	PP180 4
	
PP180 1	PP180 3

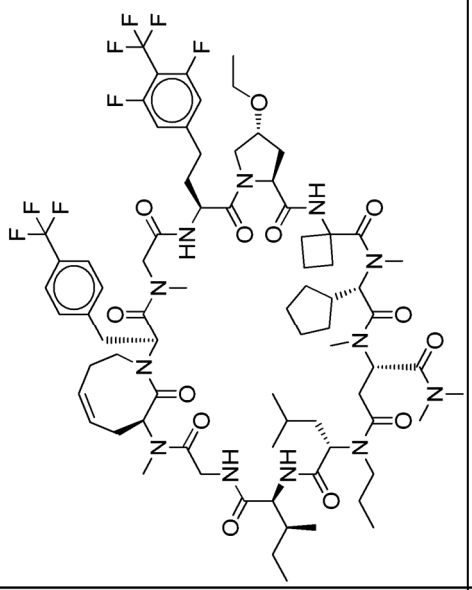
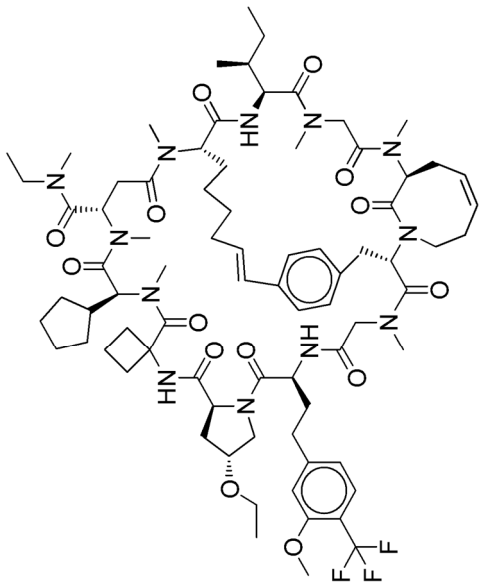
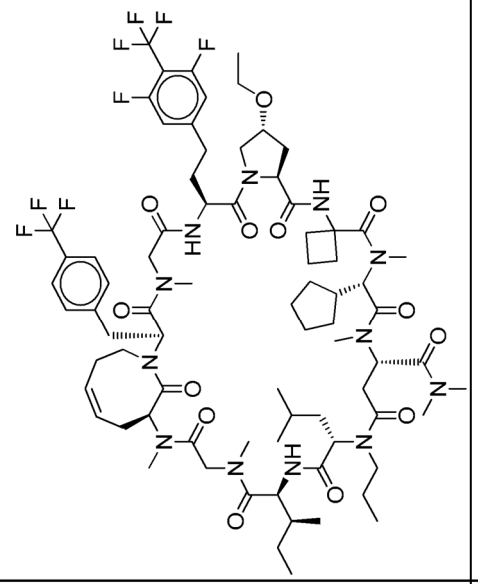
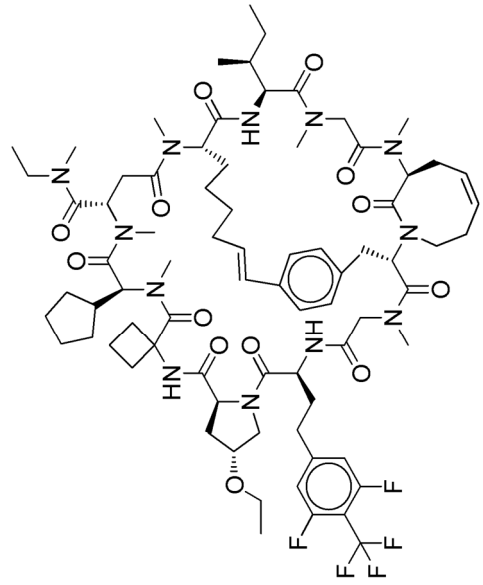
	
PP180 6	PP180 8
	
PP180 5	PP180 7

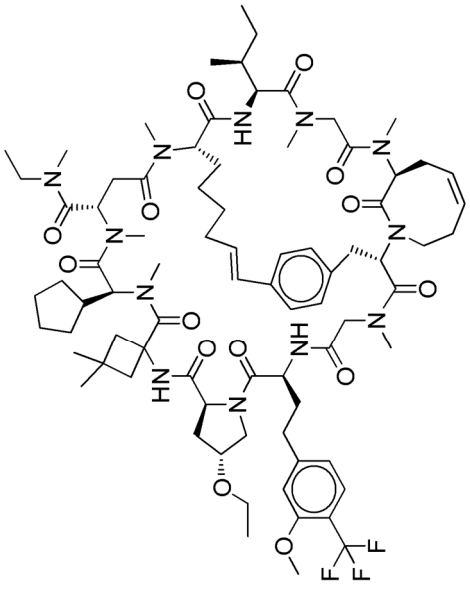
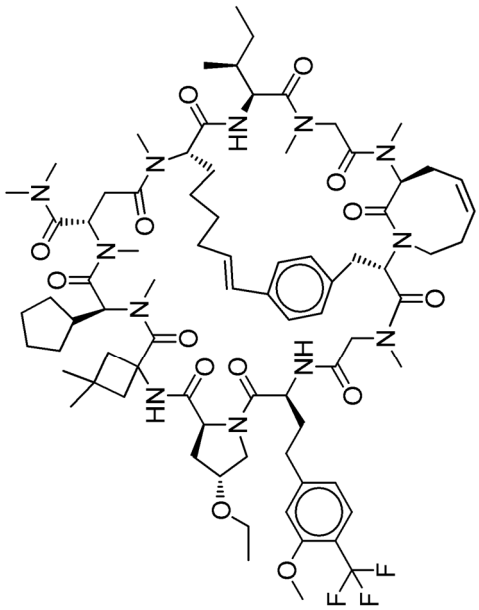
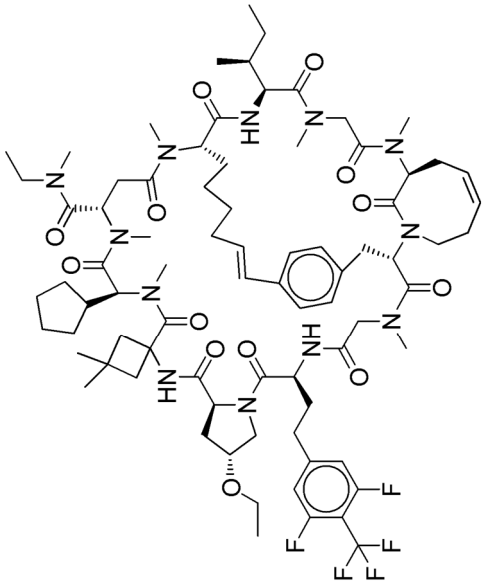
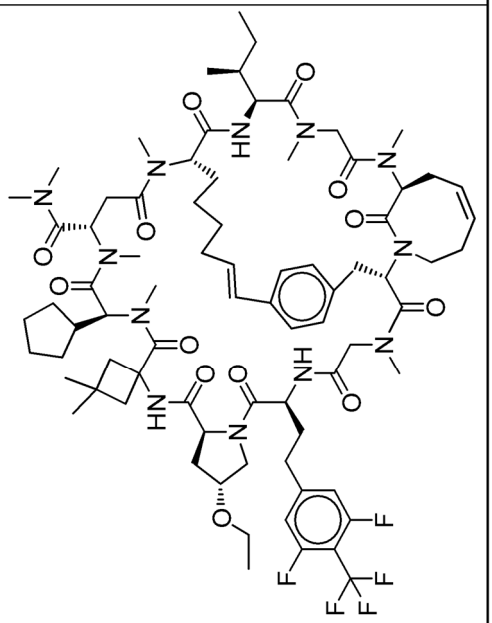
	
PP1810	PP1812
	
PP1809	PP1811

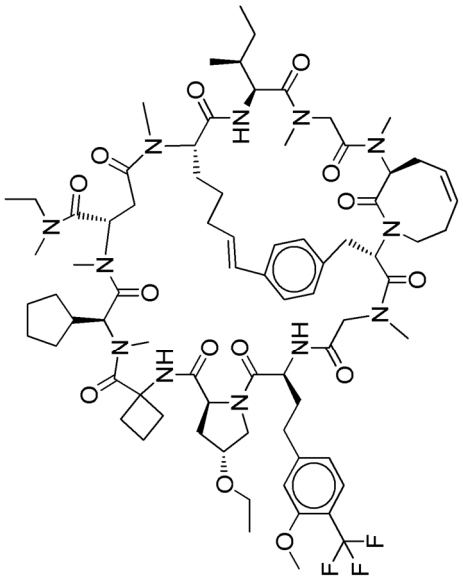
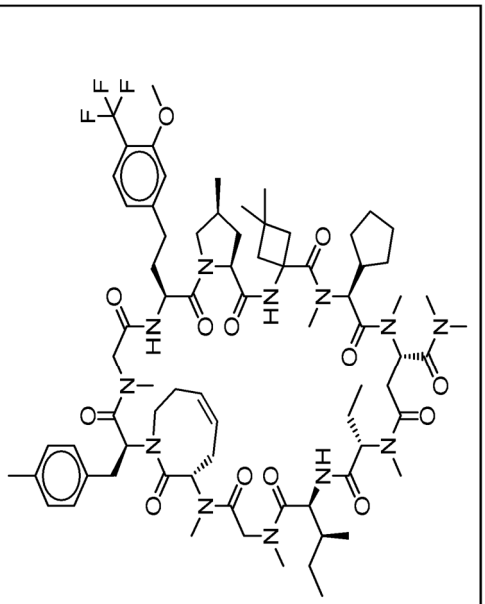
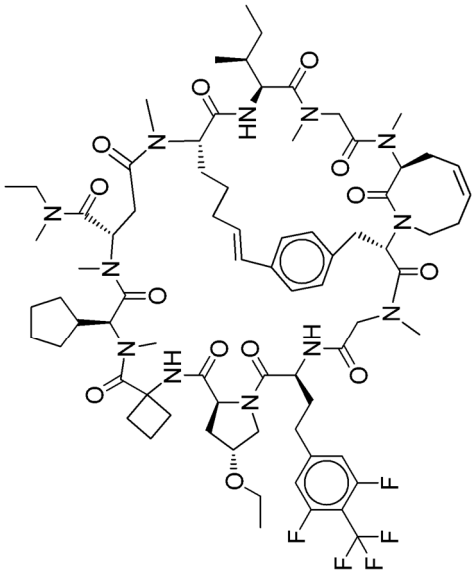
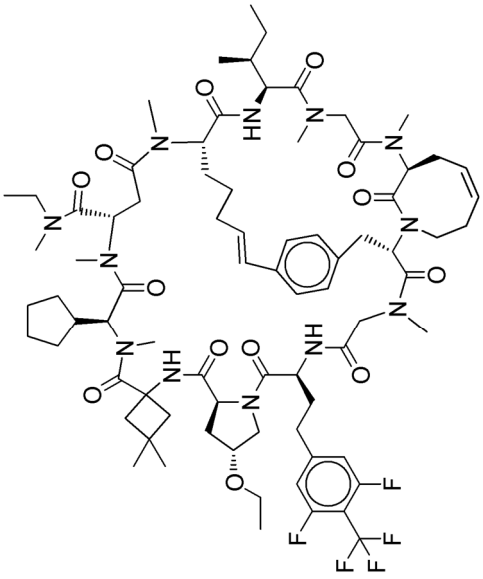
	
PP181 4	PP181 6
	
PP181 3	PP181 5

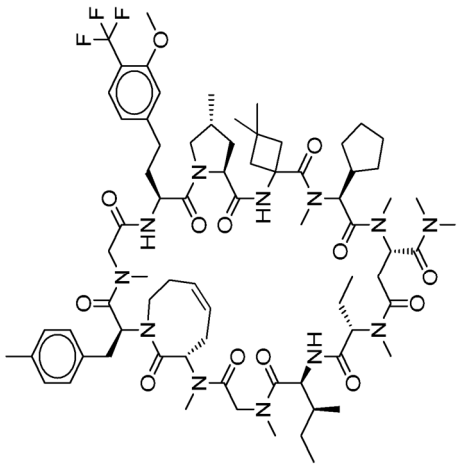
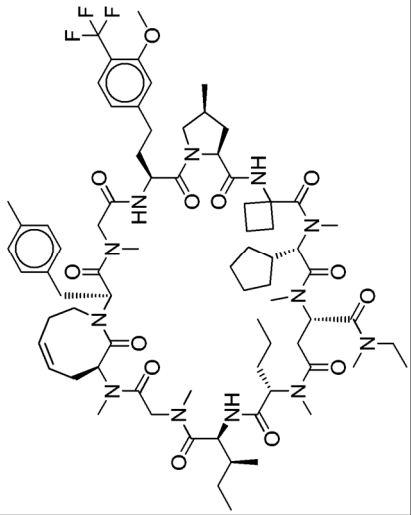
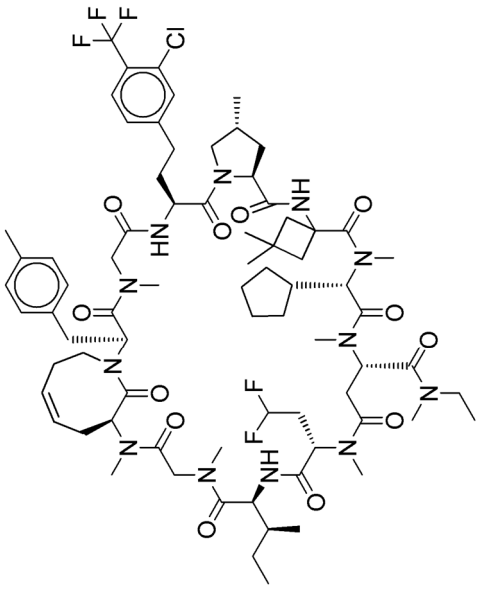
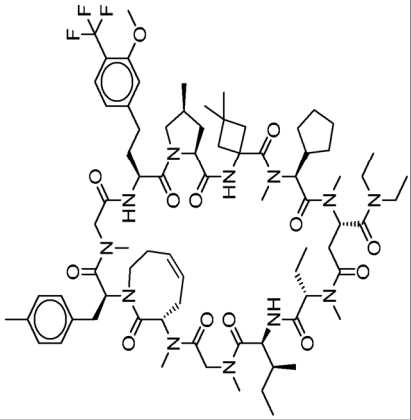
	
PP1818	PP1820
	
PP1817	PP1819

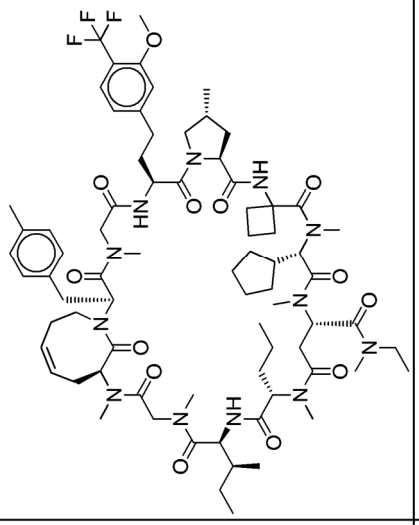
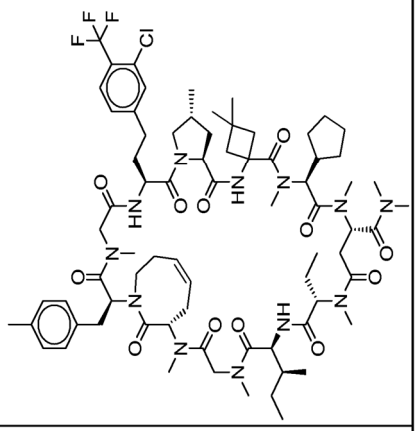
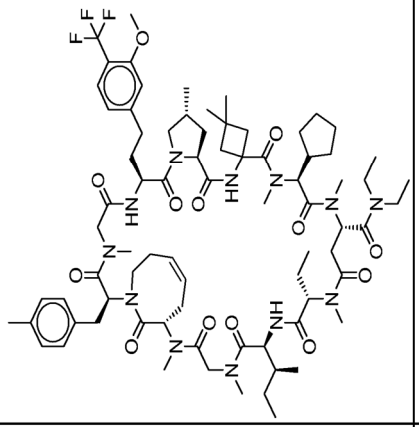
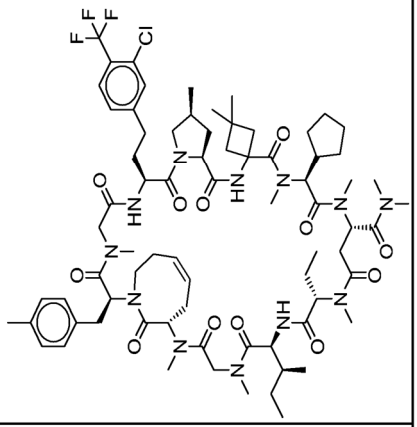
	
PP182 2	PP182 4
	
PP182 1	PP182 3

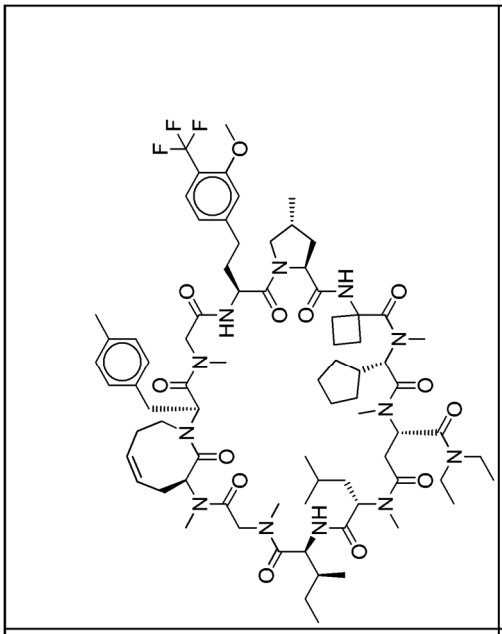
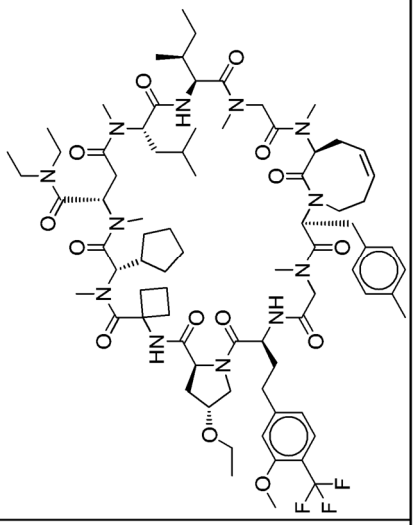
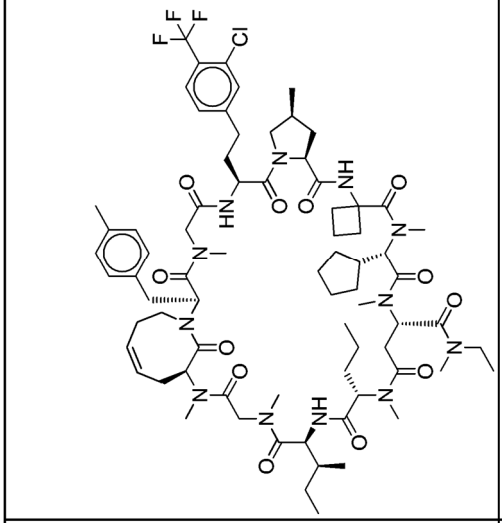
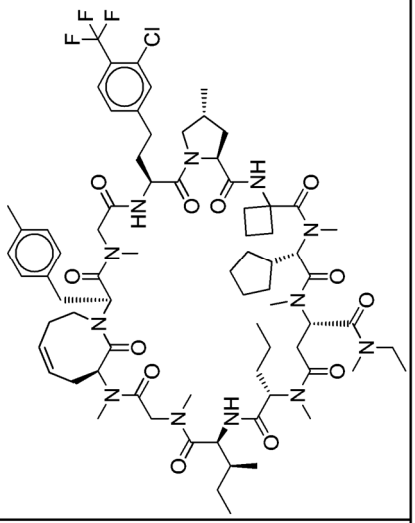
	
PP182 6	PP182 8
	
PP182 5	PP182 7

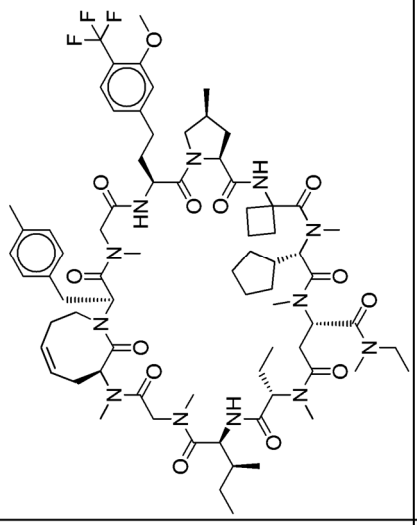
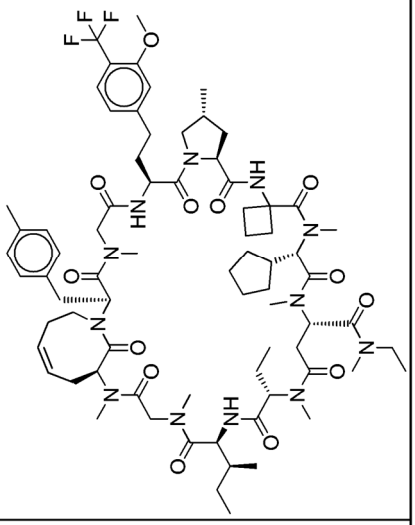
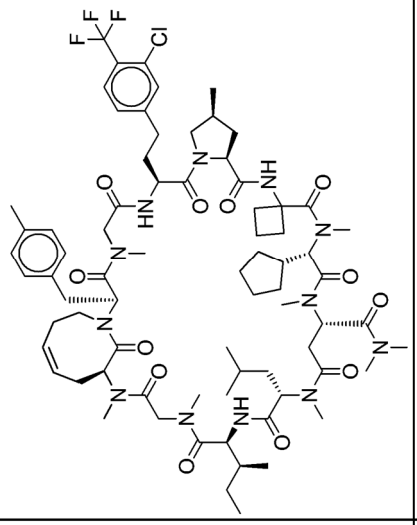
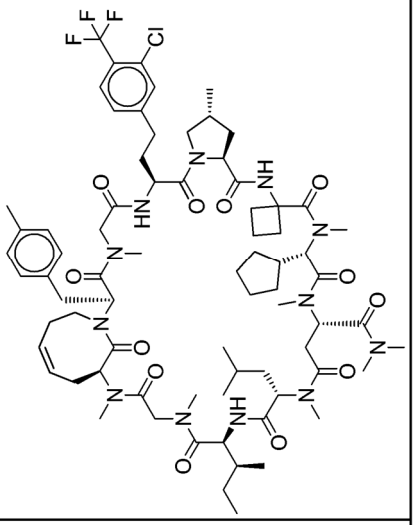
	
PP1830	PP1832
	
PP1829	PP1831

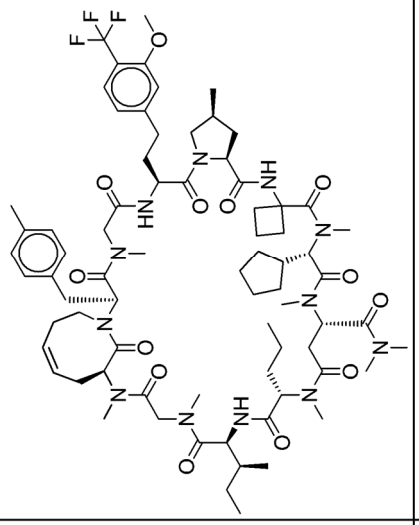
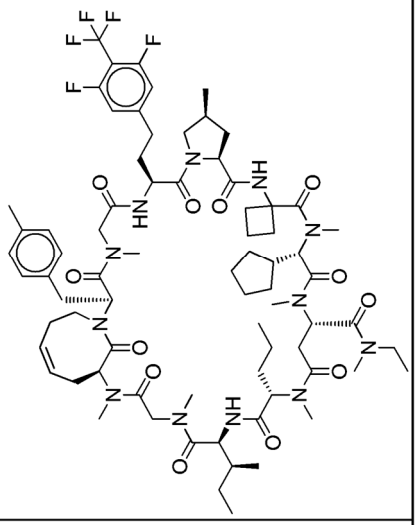
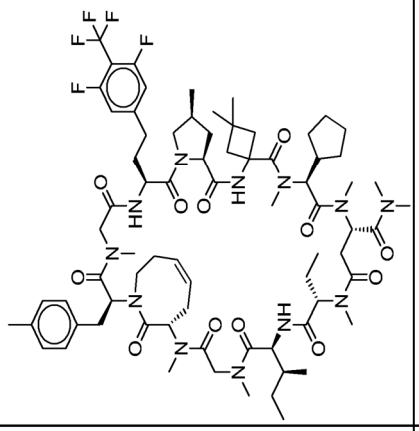
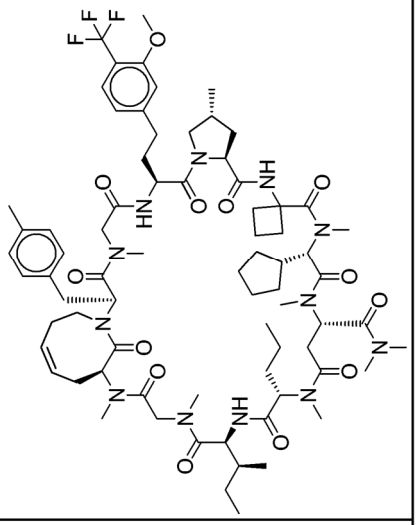
	
PP183 4	PP183 6
	
PP183 3	PP183 5

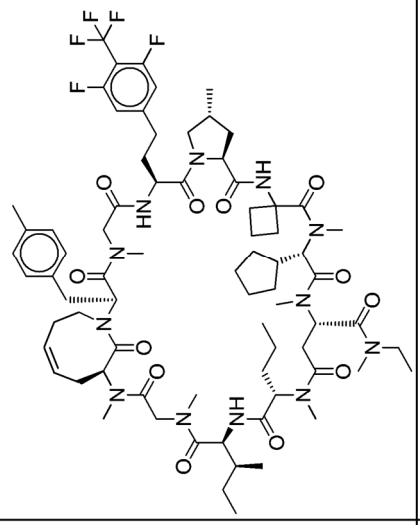
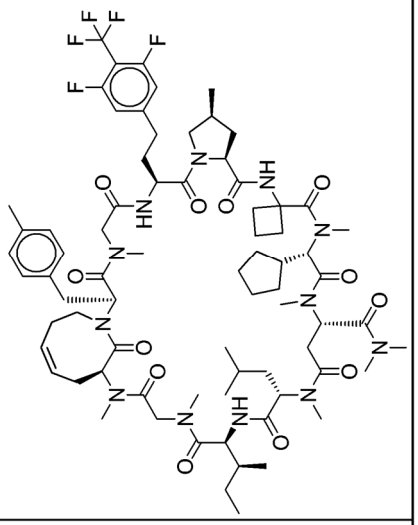
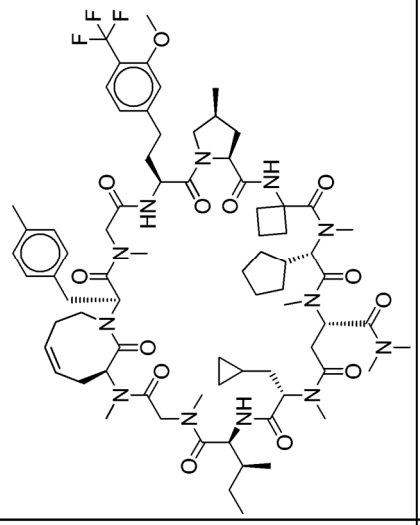
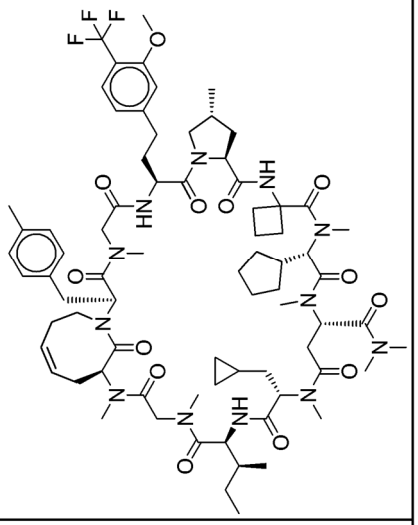
	
PP1838	PP1840
	
PP1837	PP1839

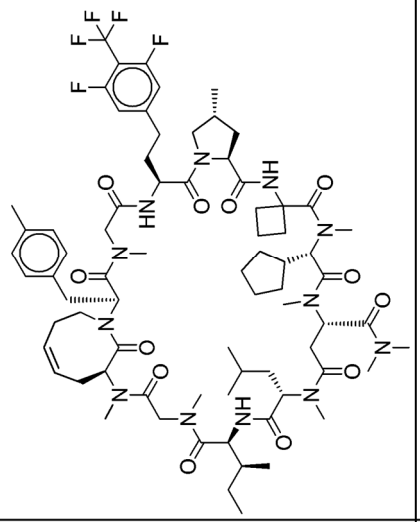
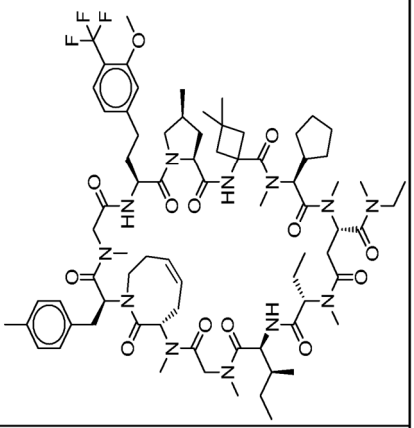
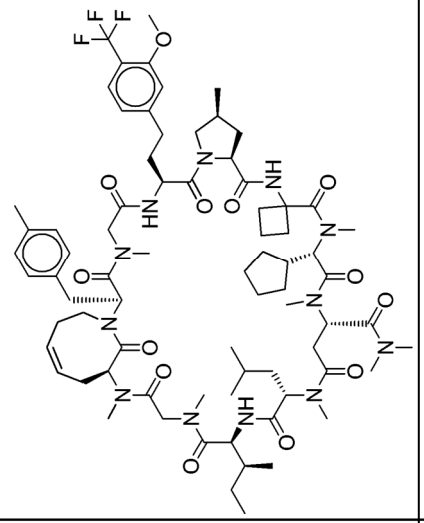
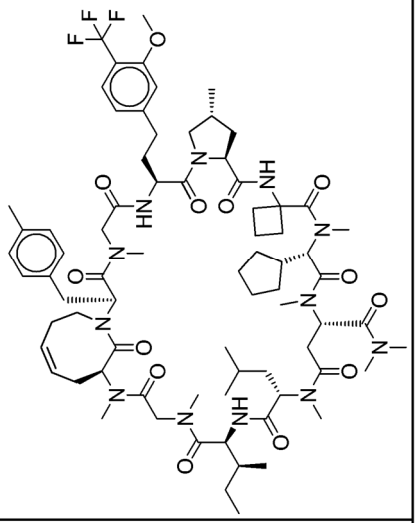
	
PP184 2	PP184 6
	
PP184 1	PP184 4

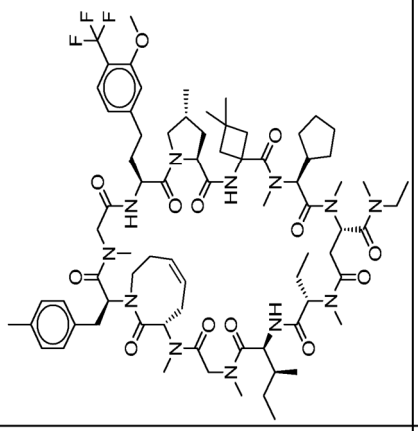
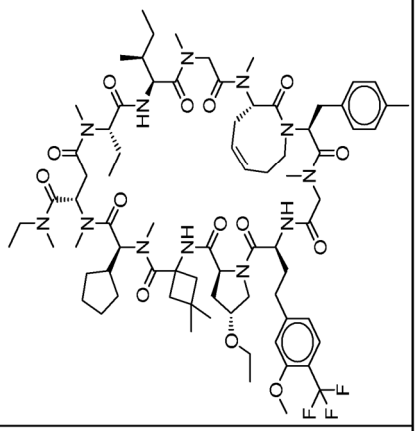
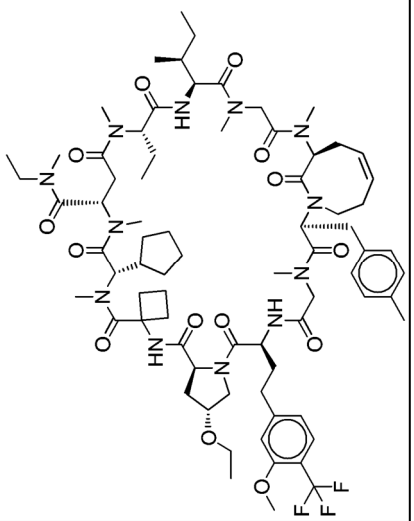
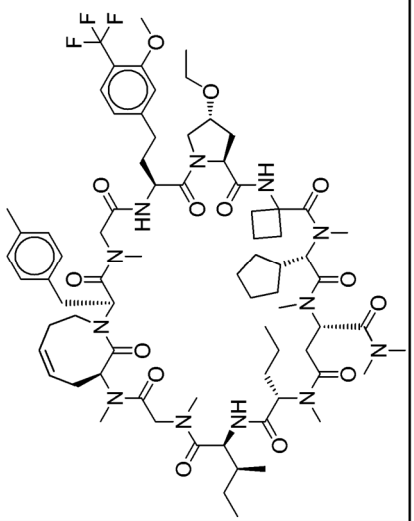
	
PP1849	PP1851
	
PP1848	PP1850

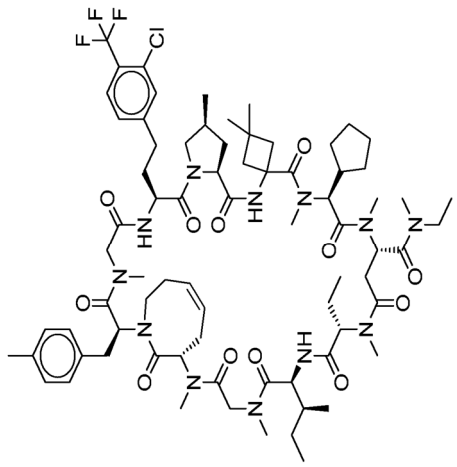
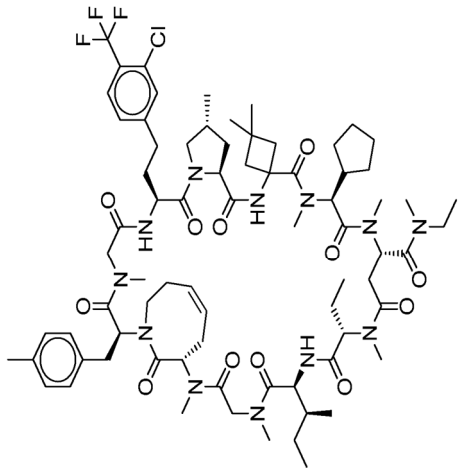
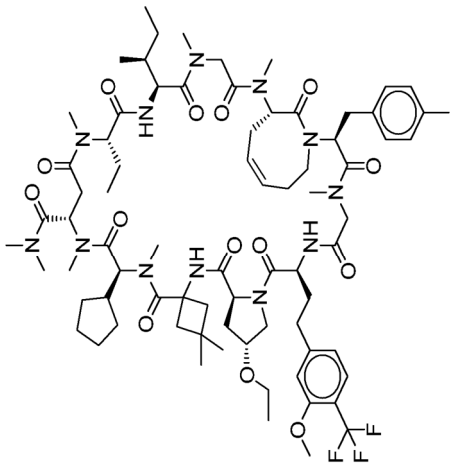
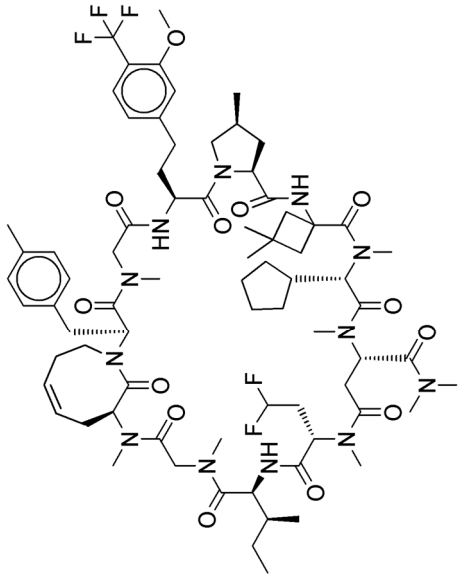
	
PP185 3	PP185 5
	
PP185 2	PP185 4

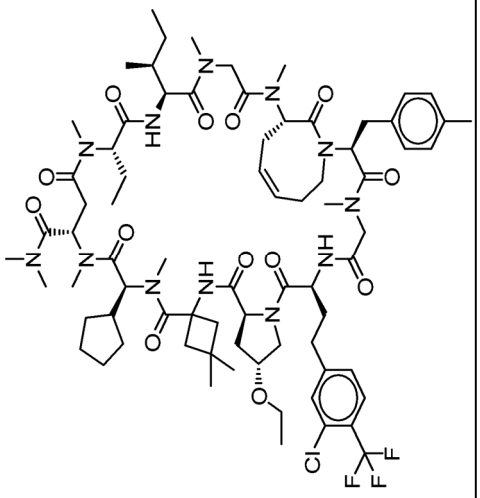
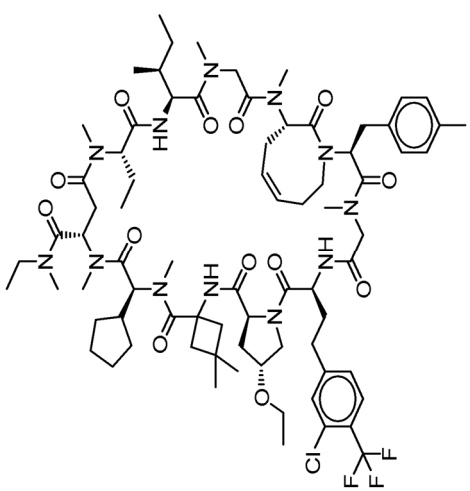
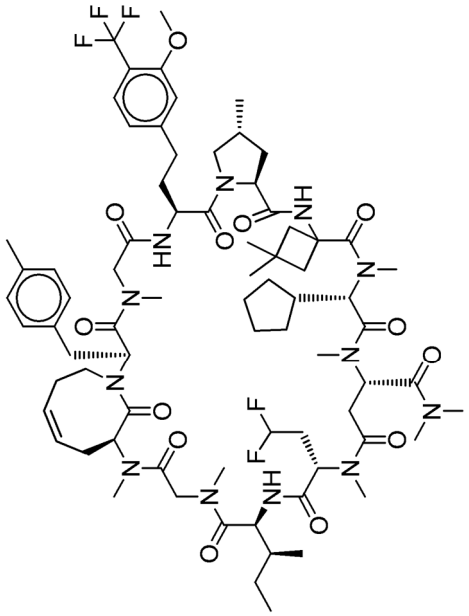
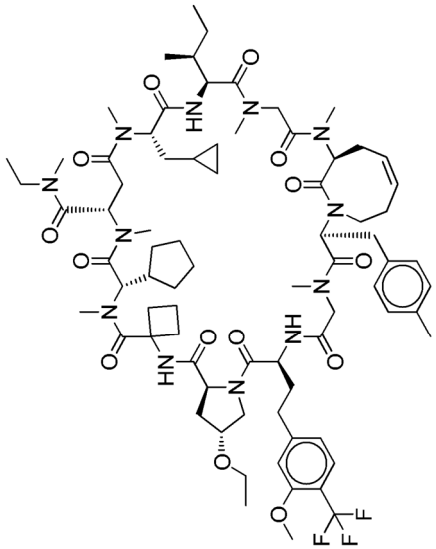
	
PP1857	PP1860
	
PP1856	PP1859

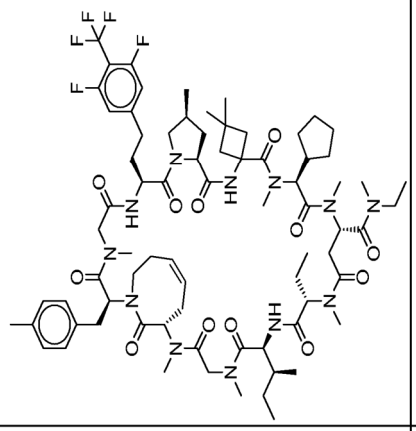
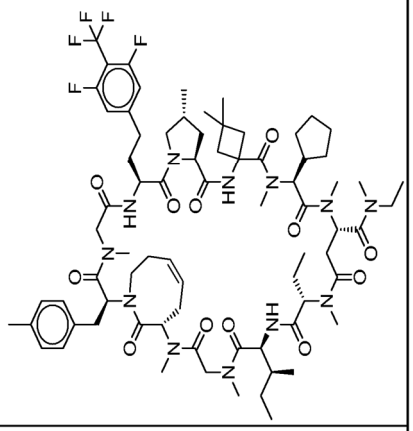
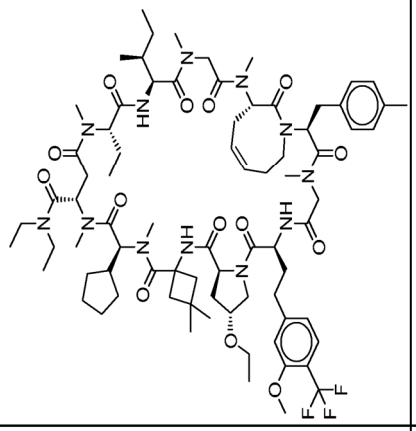
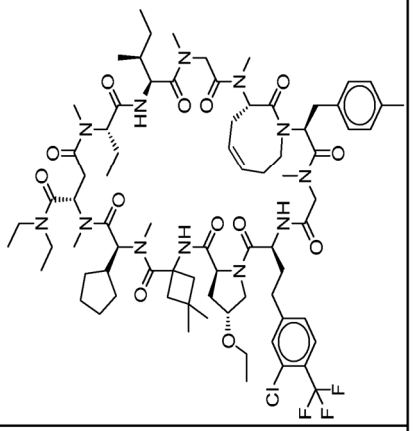
	
PP186 2	PP186 4
	
PP186 1	PP186 3

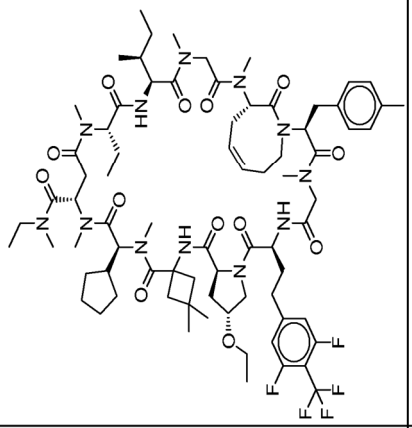
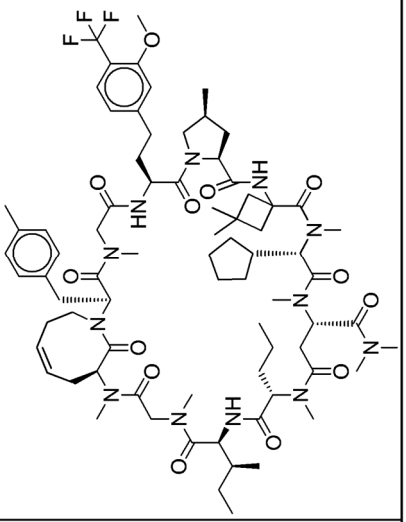
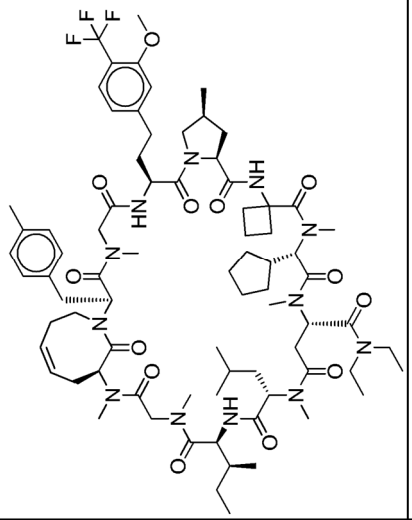
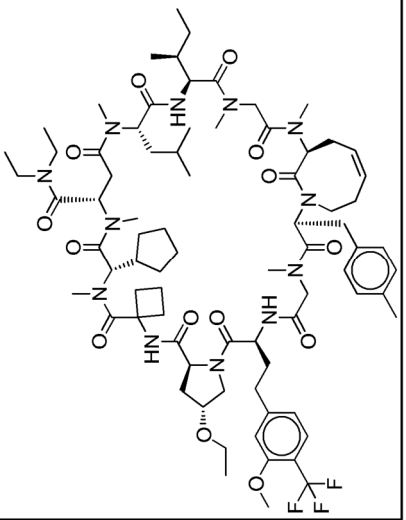
	
PP1866	PP1868
	
PP1865	PP1867

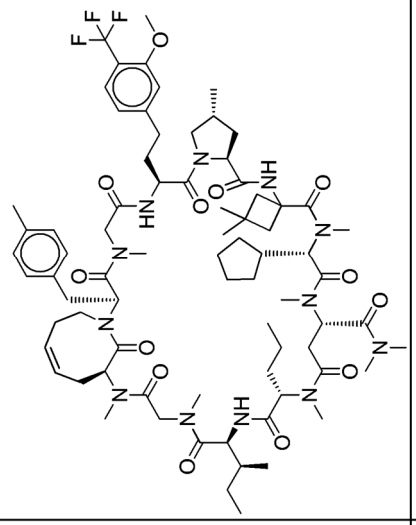
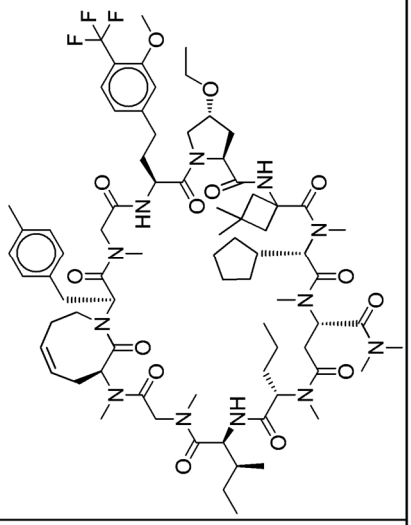
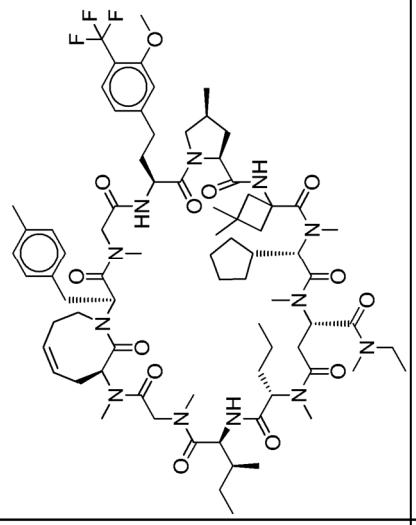
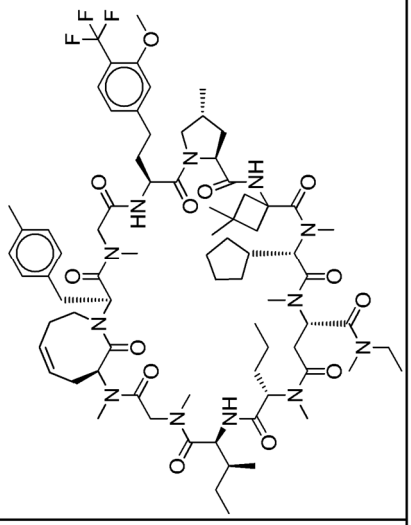
	
PP1870	PP1872
	
PP1869	PP1871

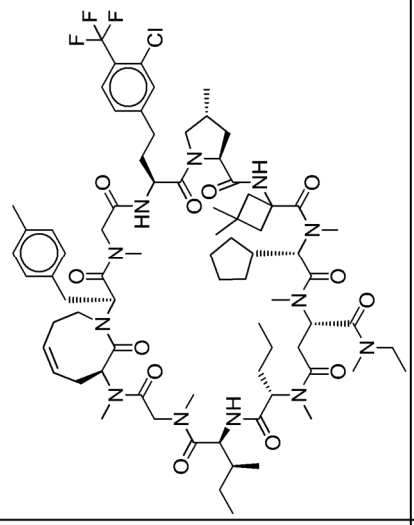
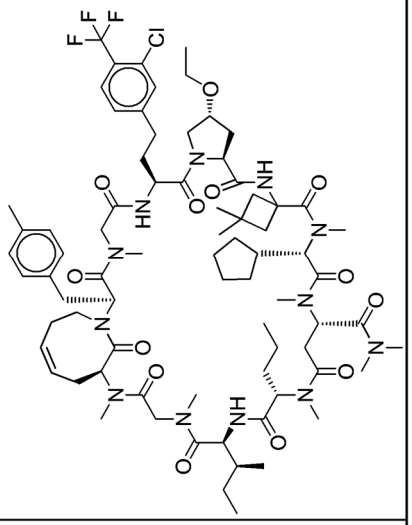
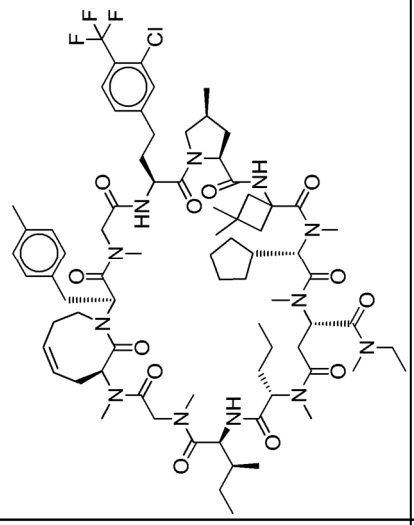
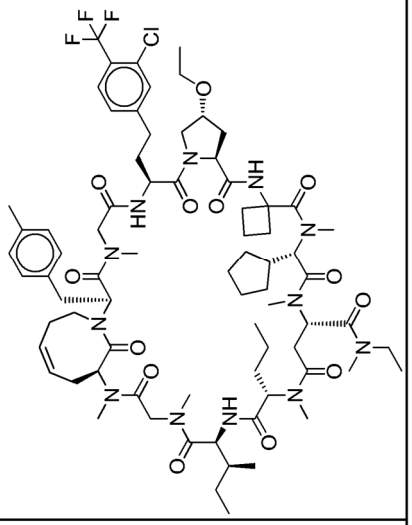
	
PP187 4	PP187 6
	
PP187 3	PP187 5

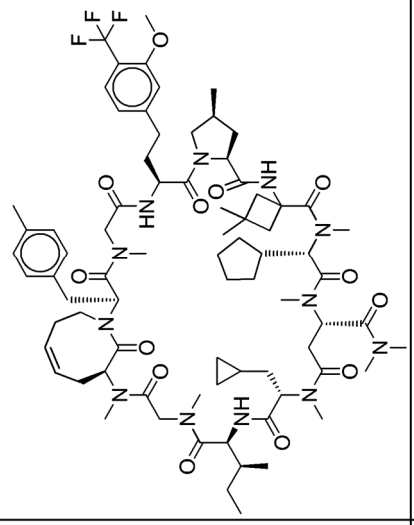
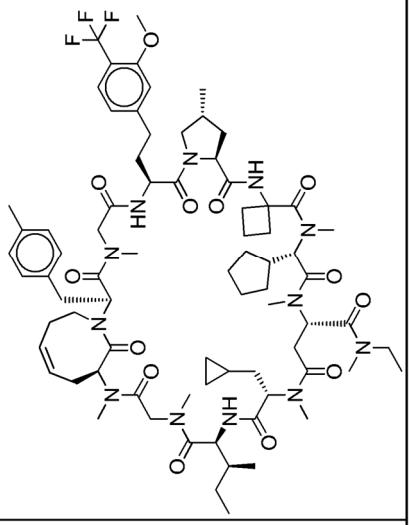
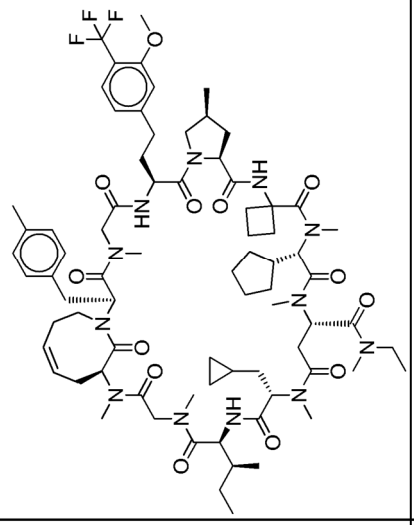
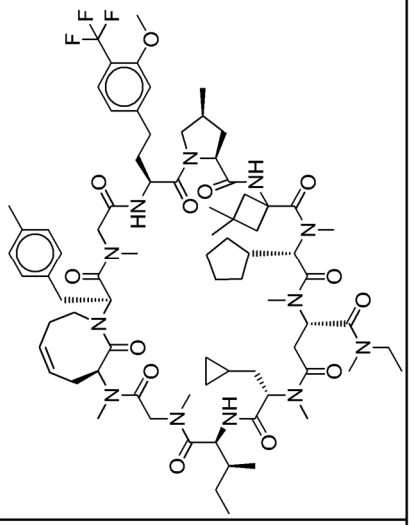
	
PP1878	PP1880
	
PP1877	PP1879

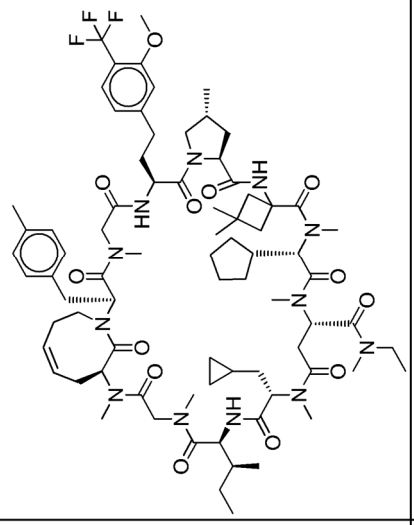
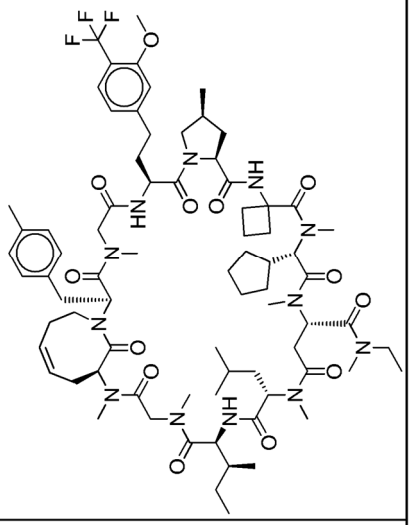
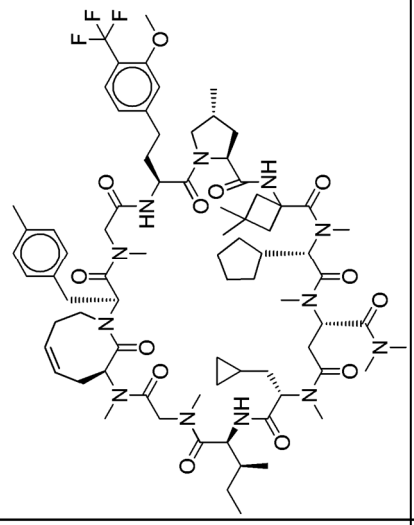
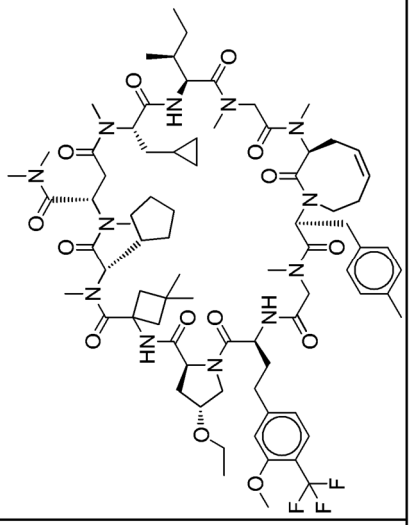
	
PP188 2	PP188 4
	
PP188 1	PP188 3

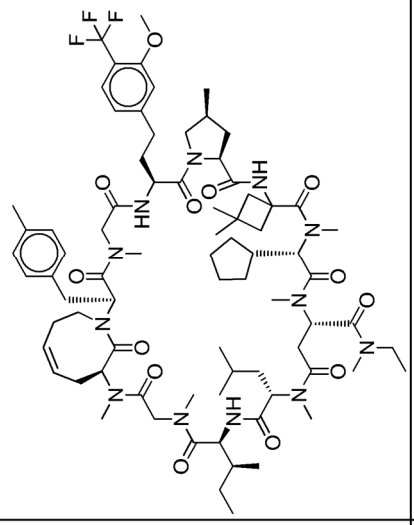
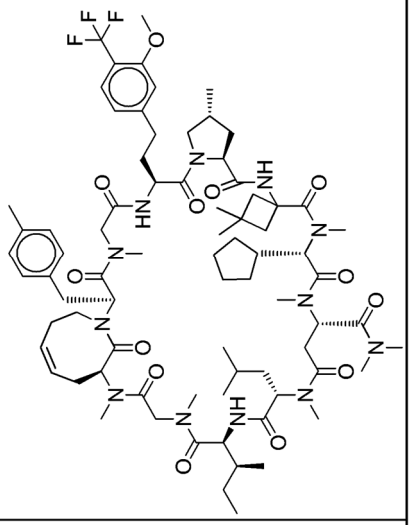
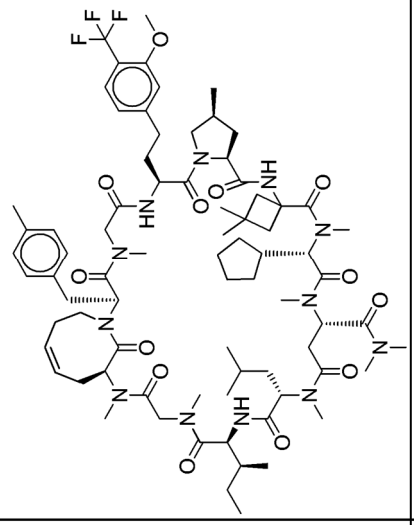
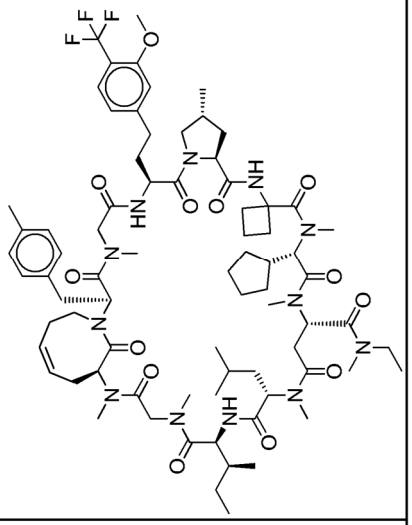
	
PP188 6	PP188 8
	
PP188 5	PP188 7

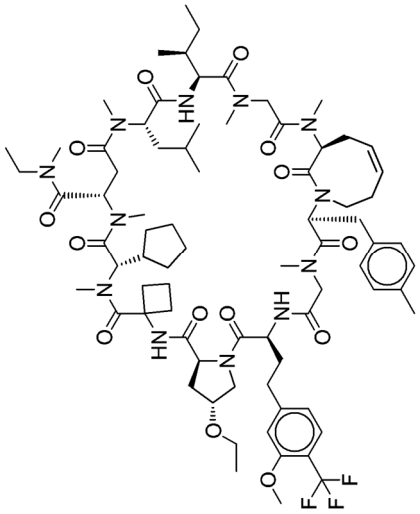
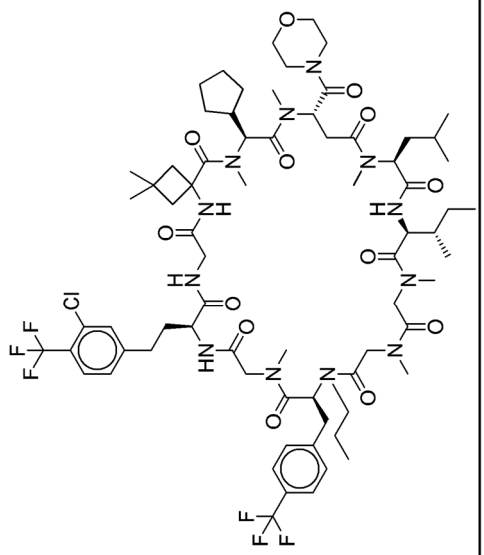
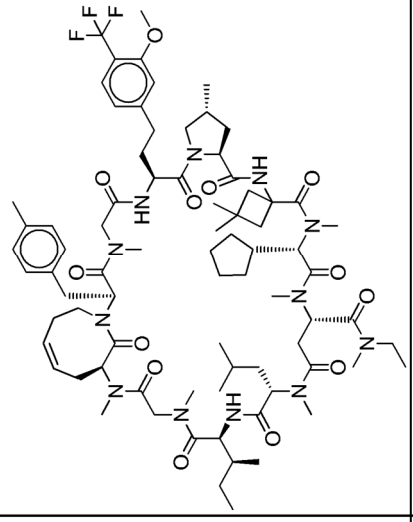
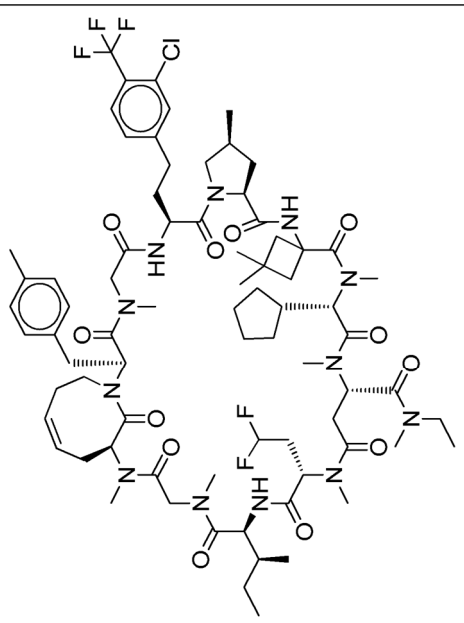
	
PP1890	PP1892
	
PP1889	PP1891

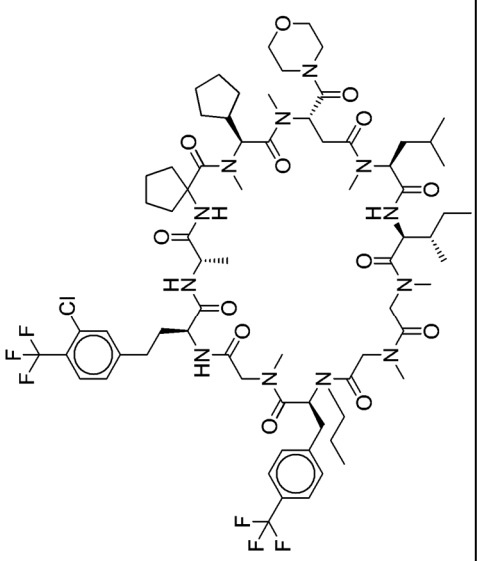
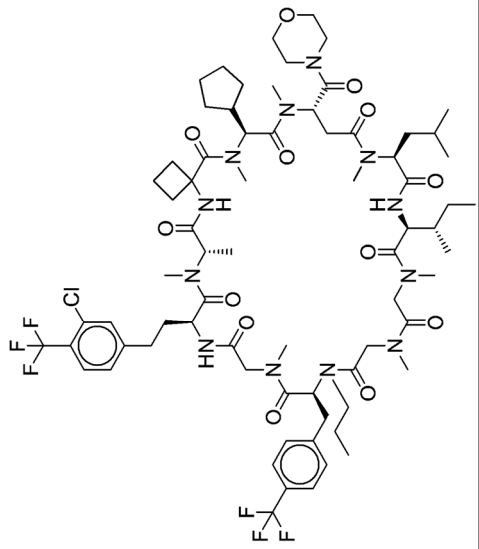
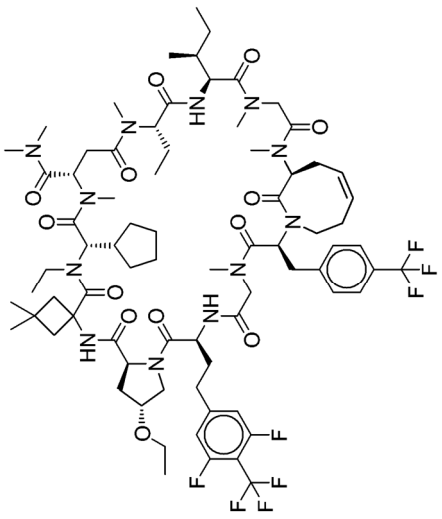
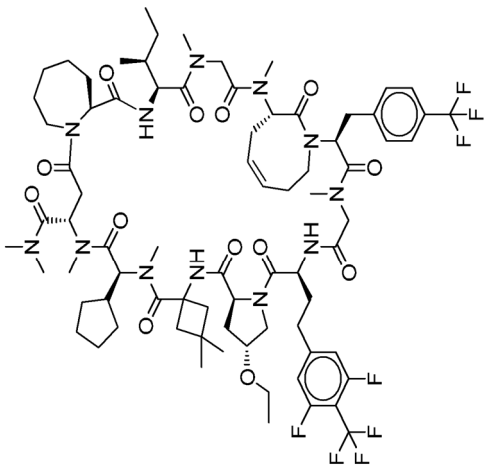
	
PP189 4	PP189 6
	
PP189 3	PP189 5

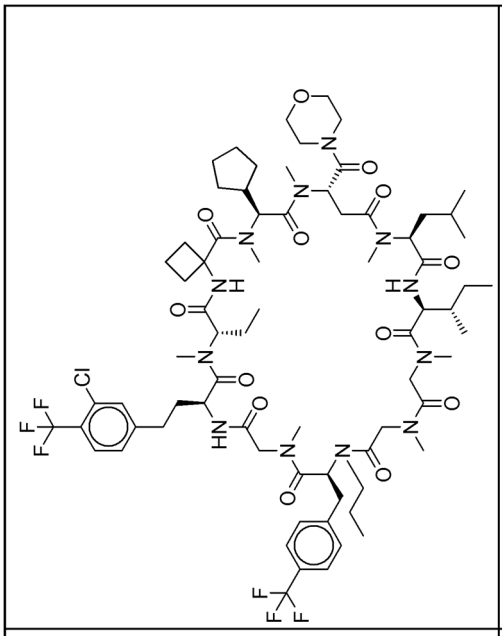
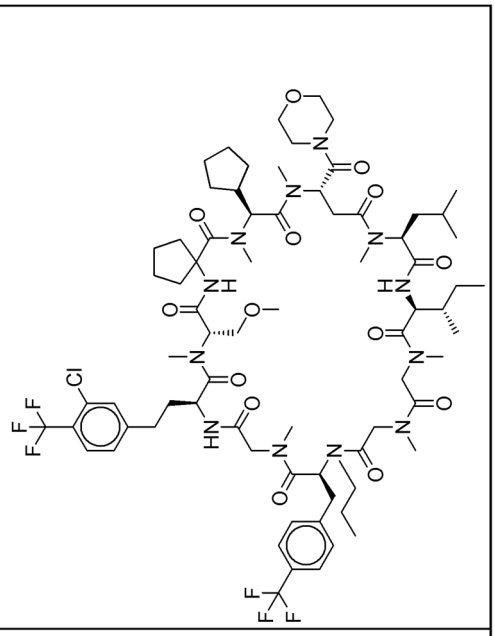
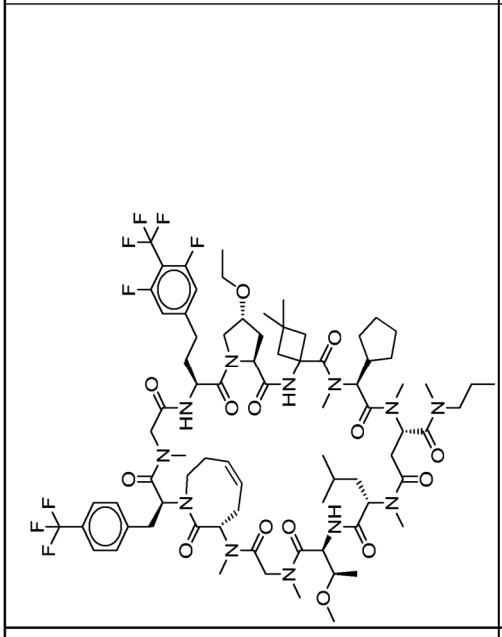
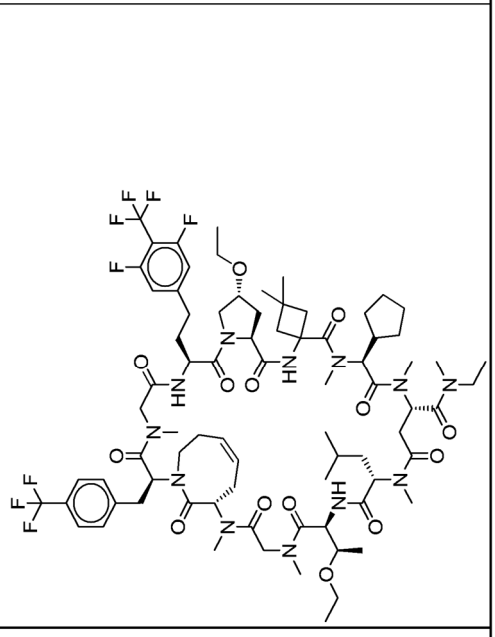
	
PP1898	PP1900
	
PP1897	PP1899

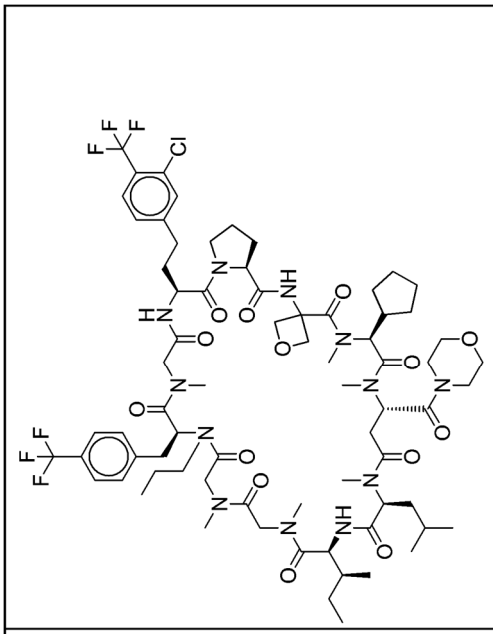
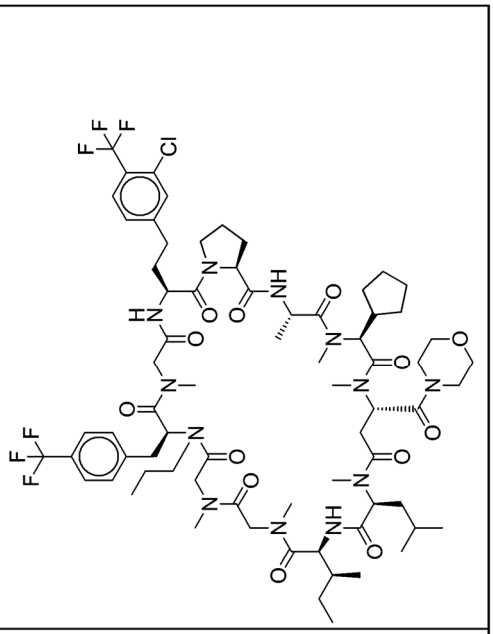
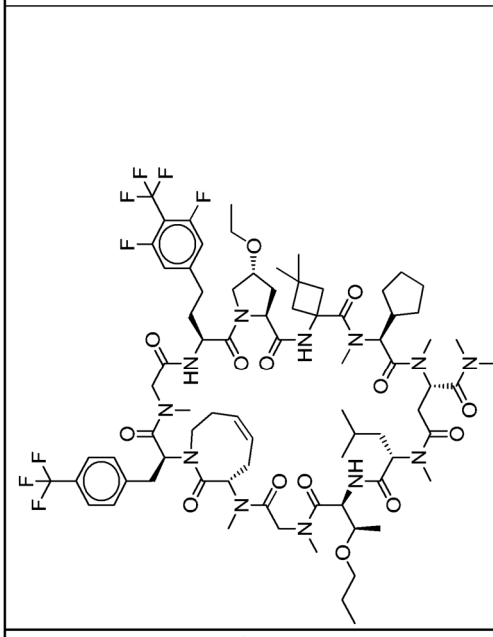
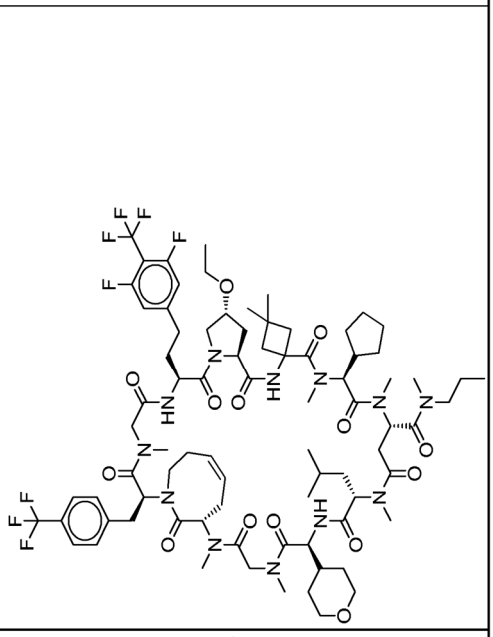
	
PP1902	PP1904
	
PP1901	PP1903

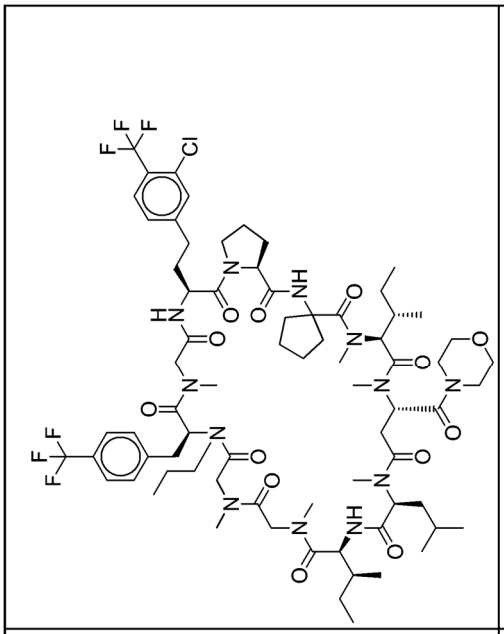
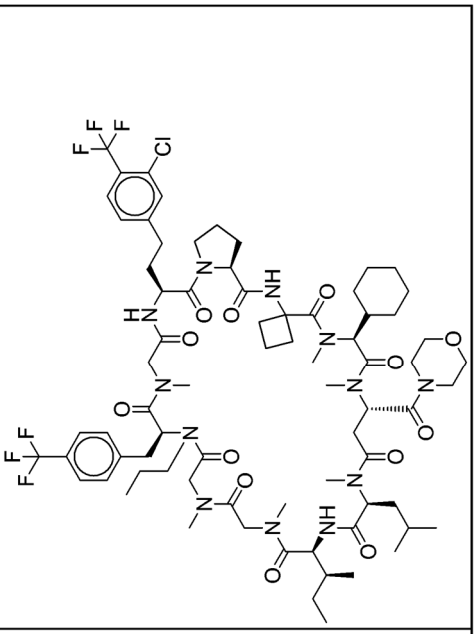
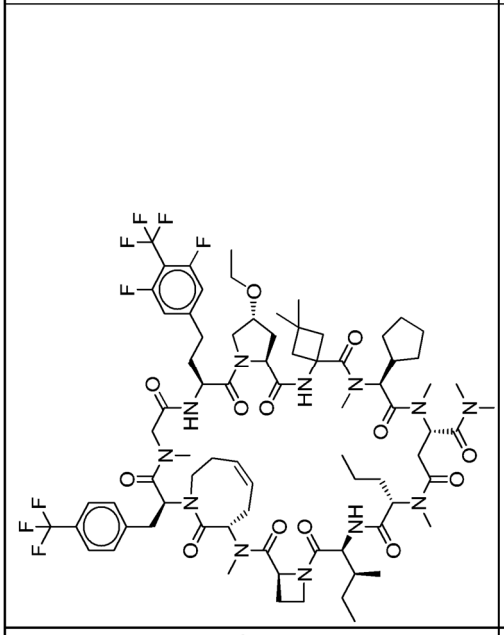
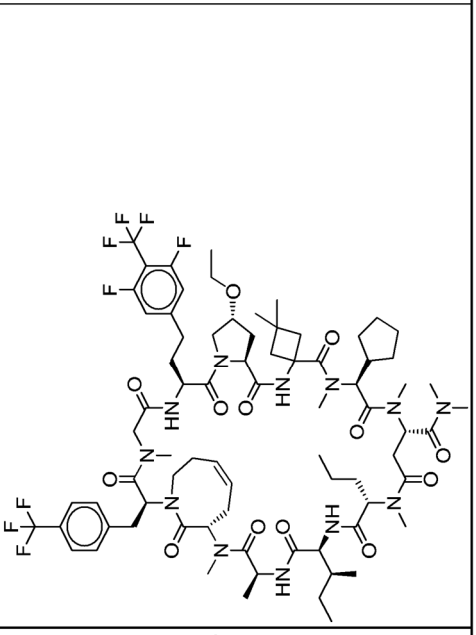
	
PP1906	PP1908
	
PP1905	PP1907

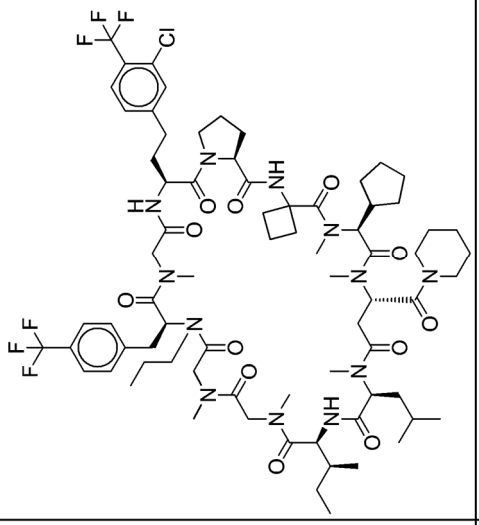
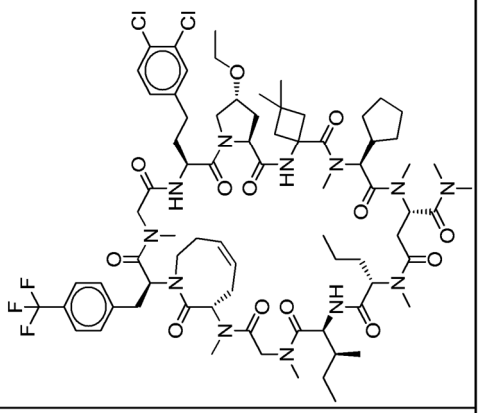
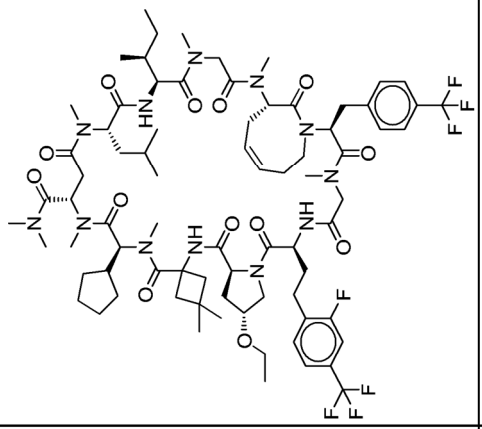
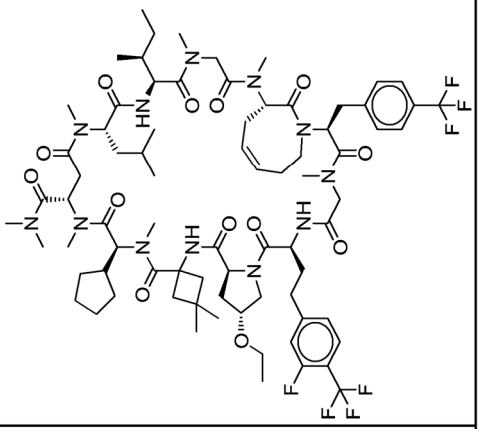
	
PP1910	PP1912
	
PP1909	PP1911

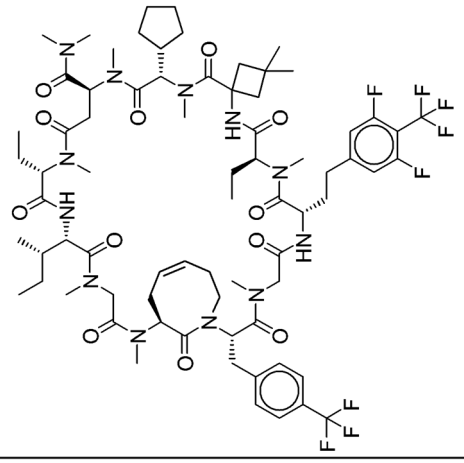
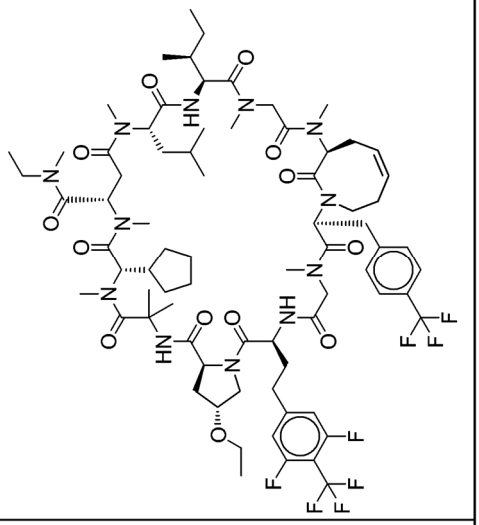
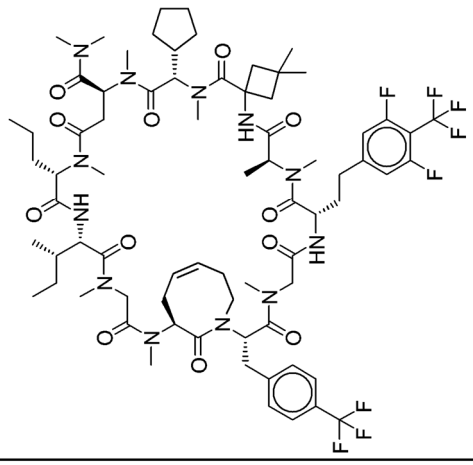
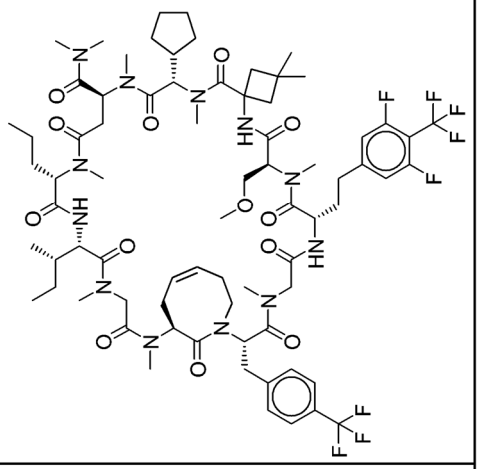
	
PP191 4	PP191 6
	
PP191 3	PP191 5

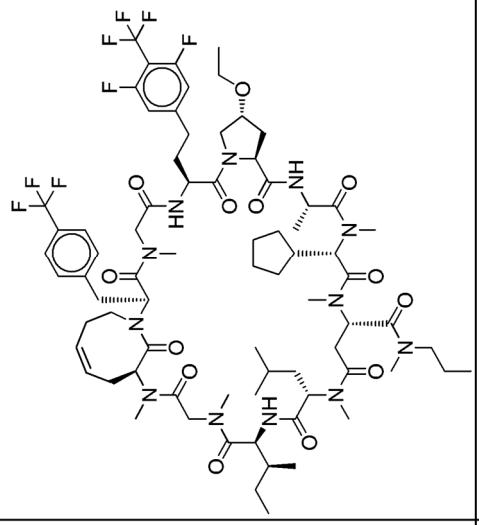
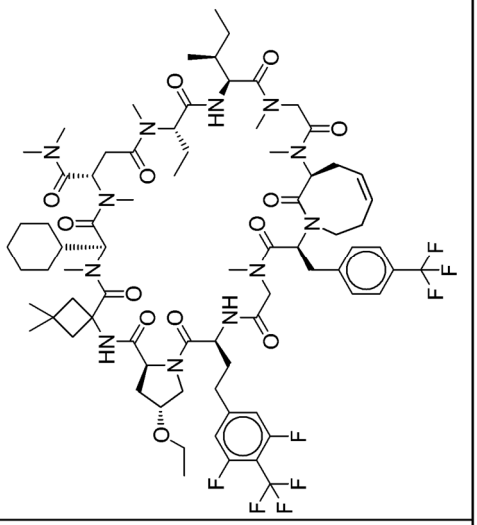
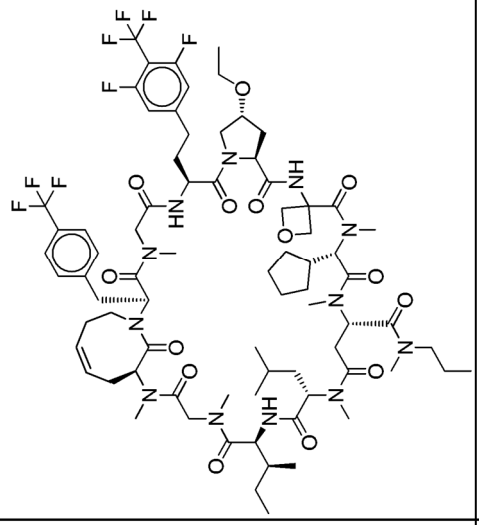
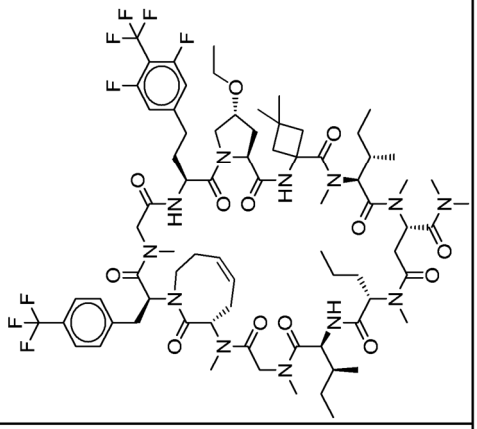
	
PP1918	PP1920
	
PP1917	PP1919

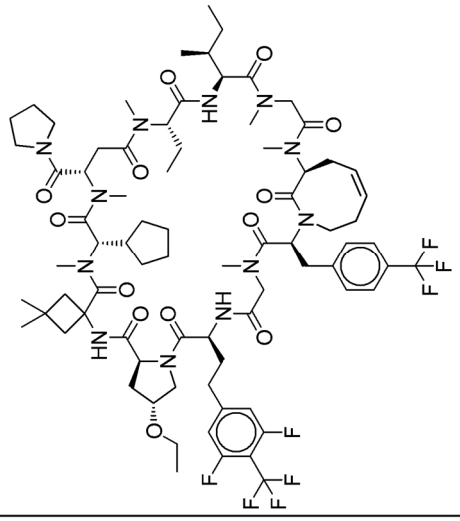
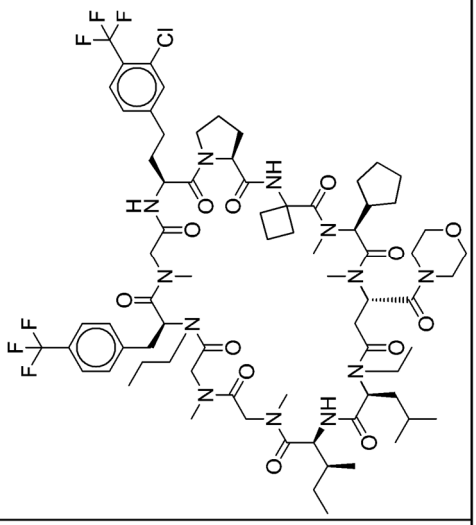
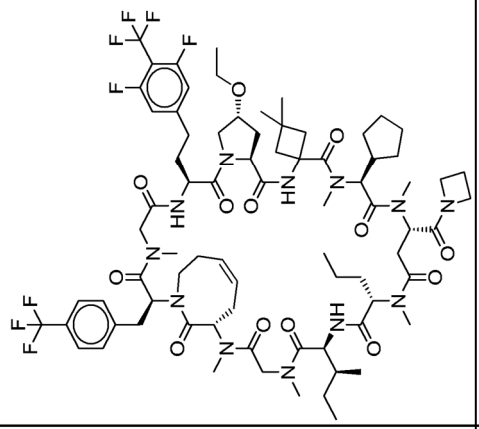
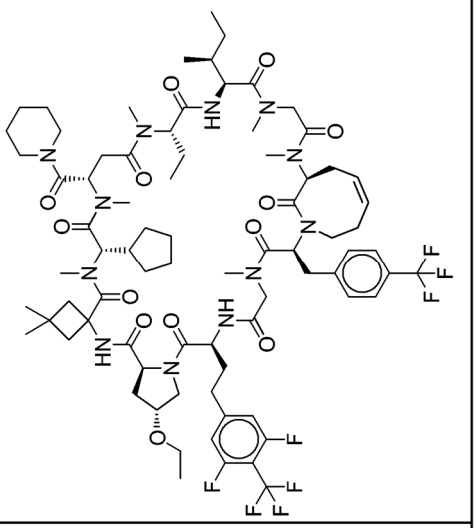
	
PP192 2	PP192 4
	
PP192 1	PP192 3

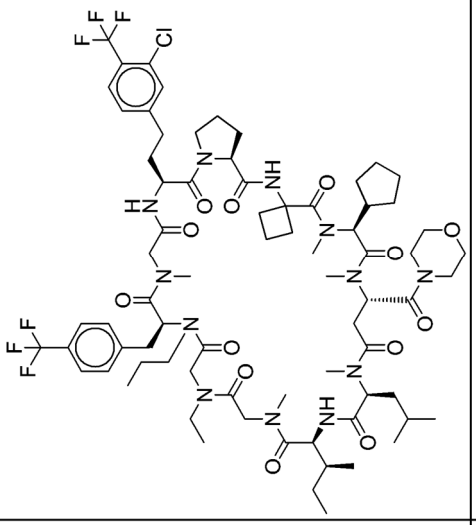
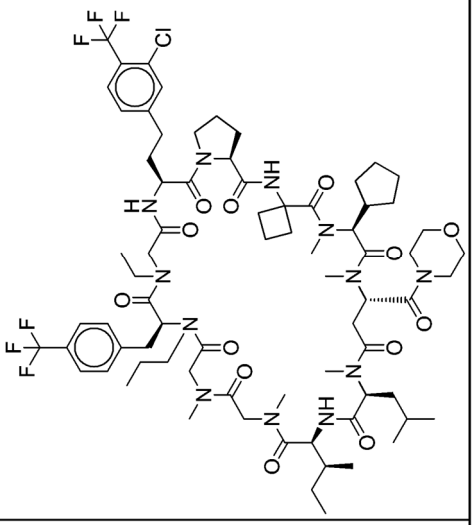
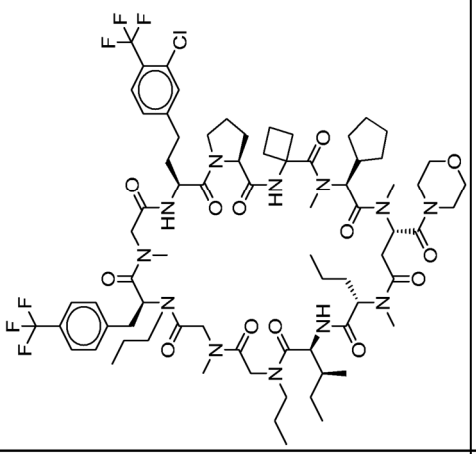
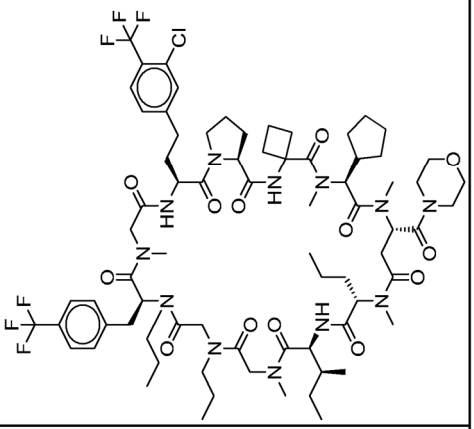
	
PP192 6	PP192 8
	
PP192 5	PP192 7

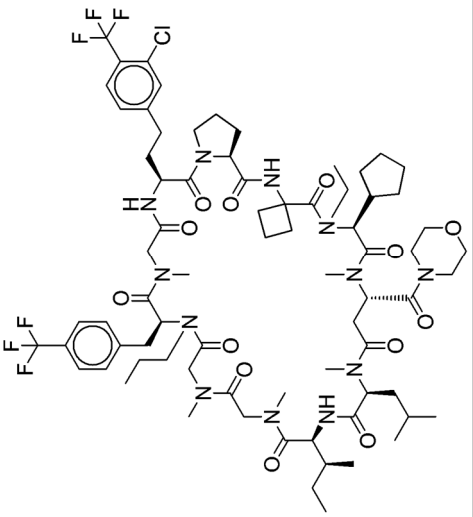
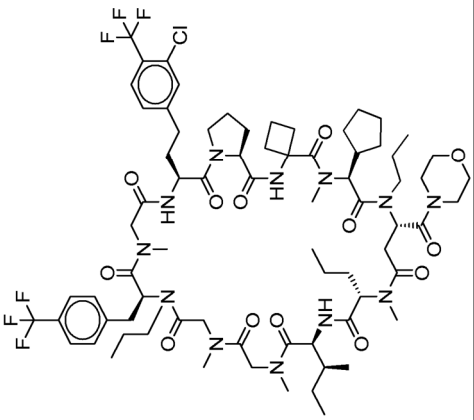
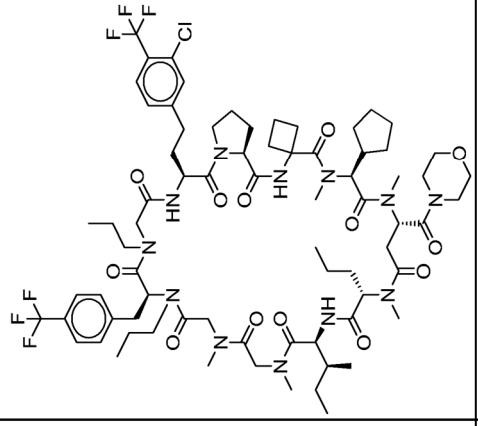
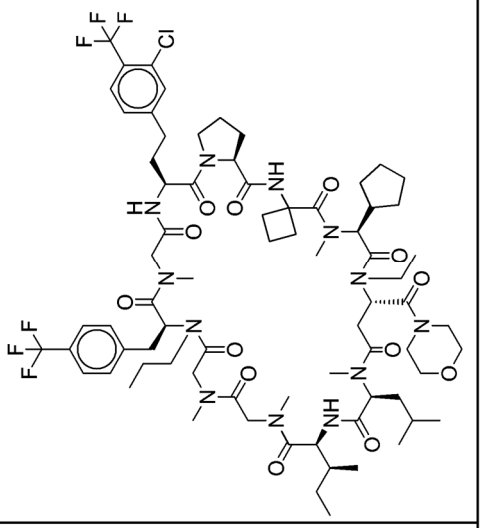
	
PP1930	PP1932
	
PP1929	PP1931

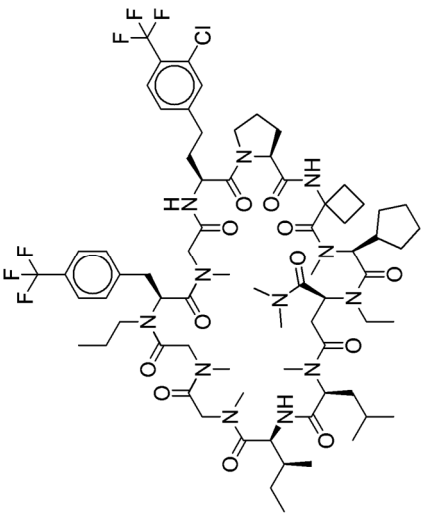
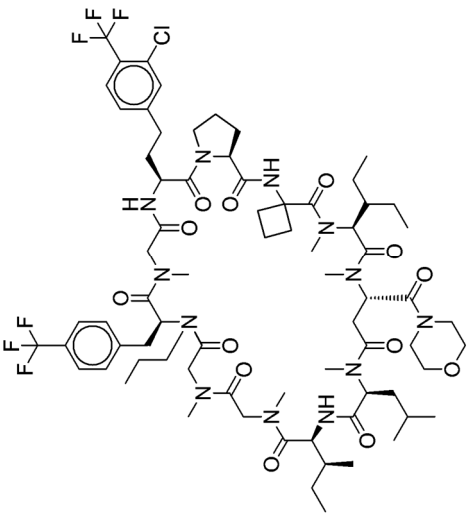
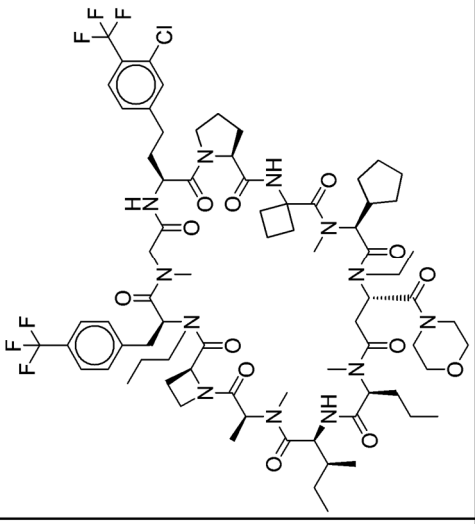
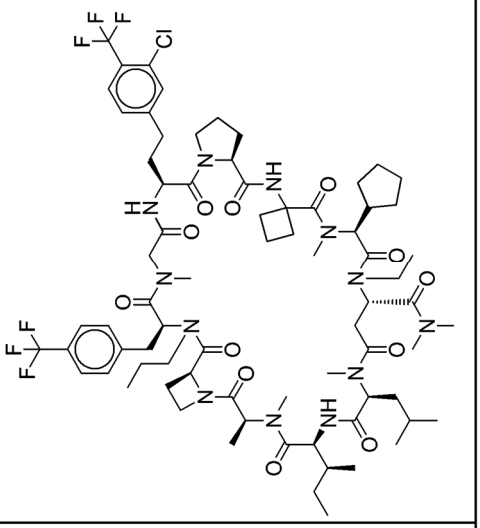
	
PP193 5	PP193 7
	
PP193 4	PP193 6

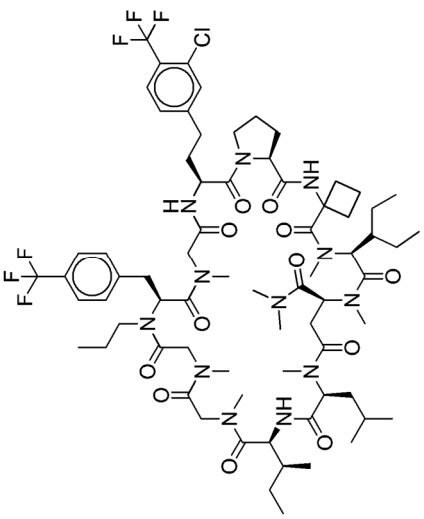
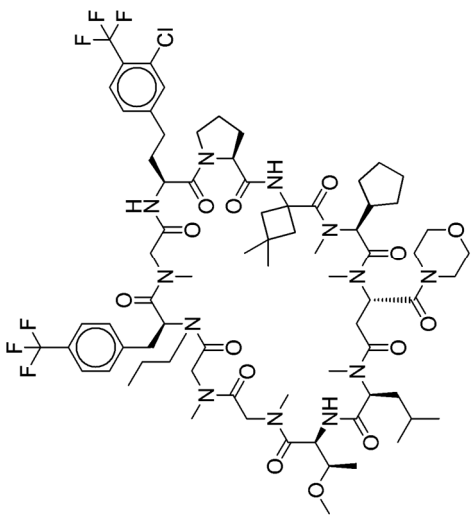
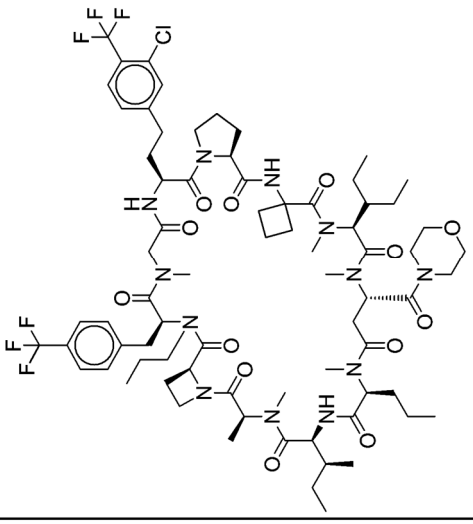
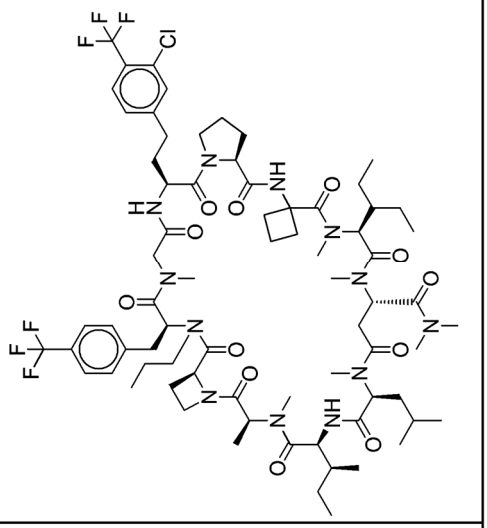
	
PP193 9	PP194 2
	
PP193 8	PP194 1

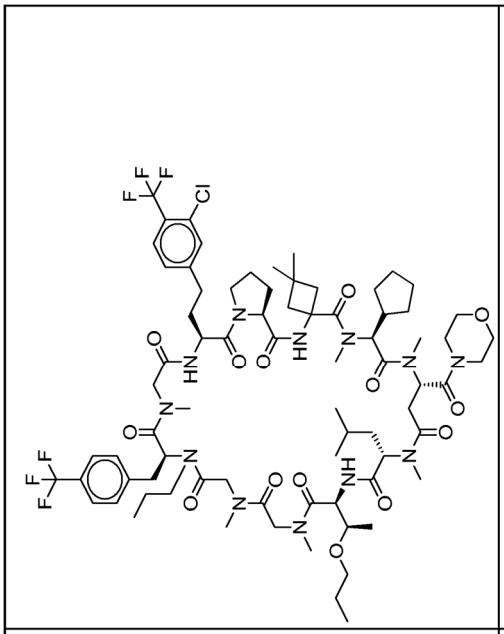
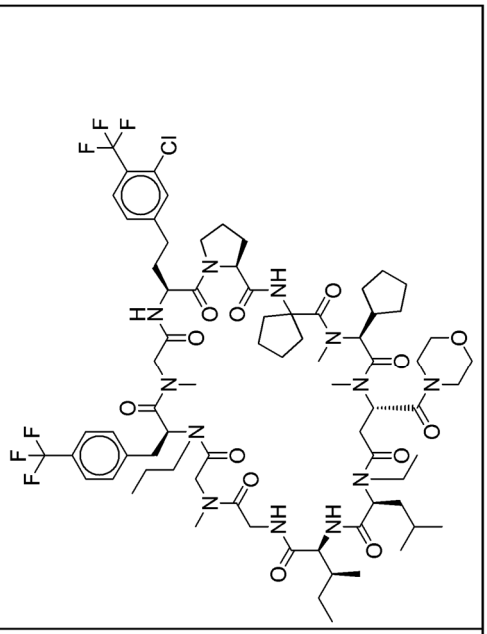
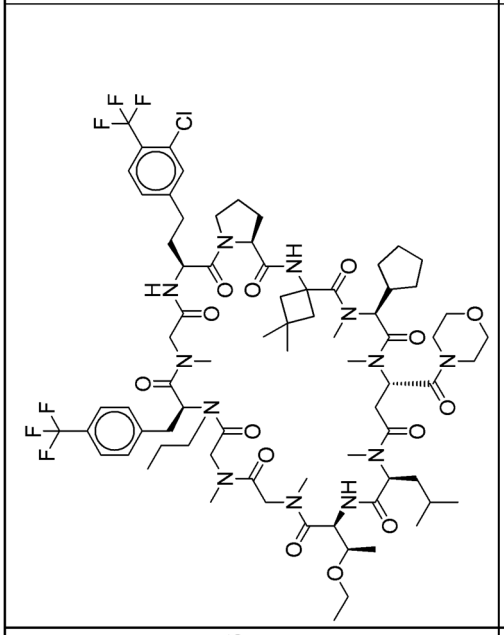
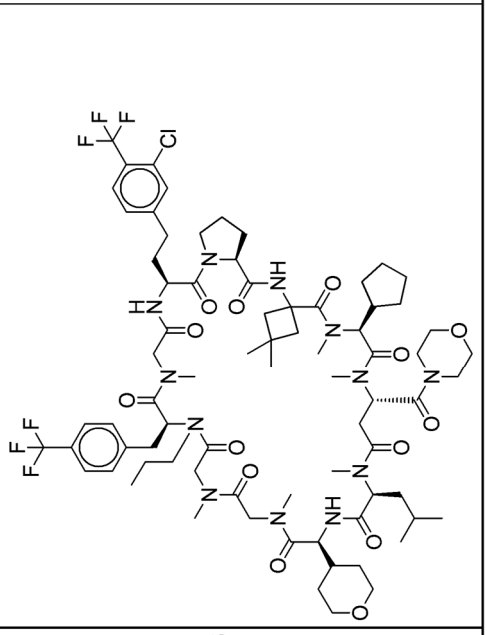
	
PP194 4	PP194 6
	
PP194 3	PP194 5

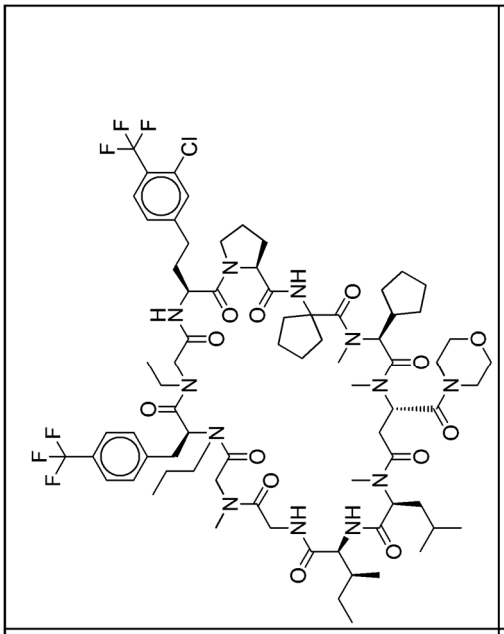
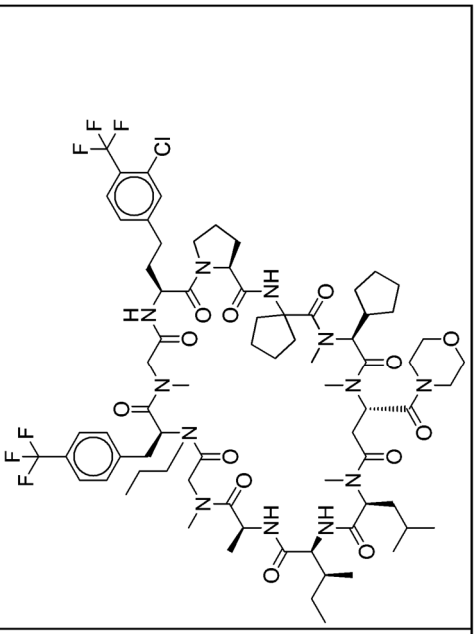
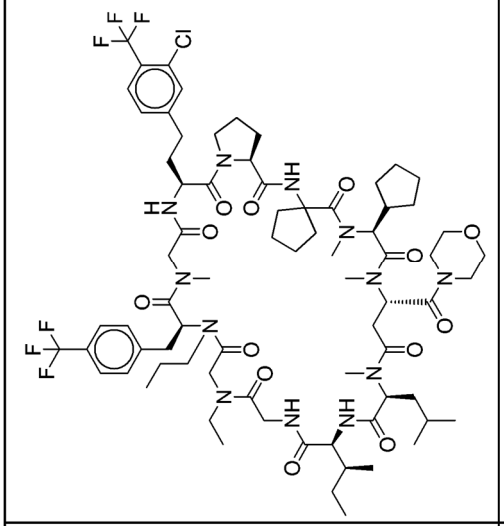
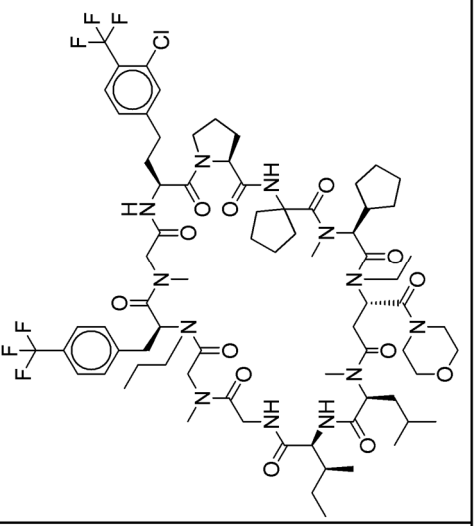
	
PP1948	PP1950
	
PP1947	PP1949

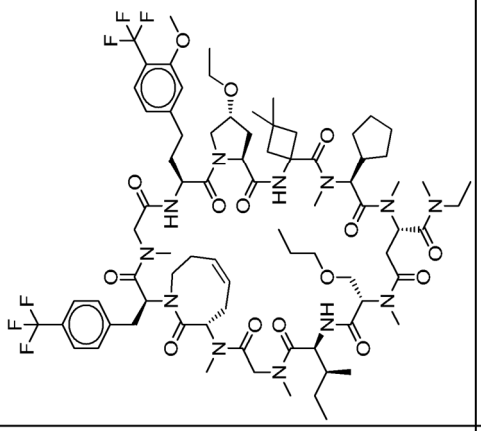
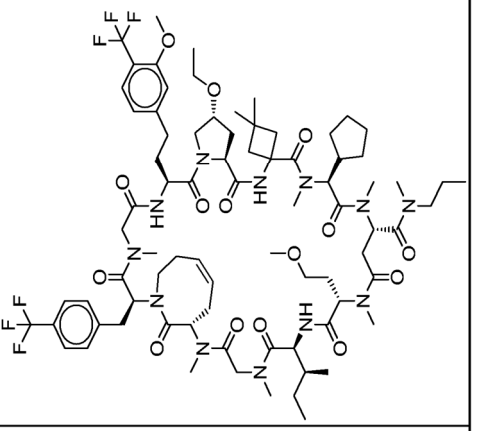
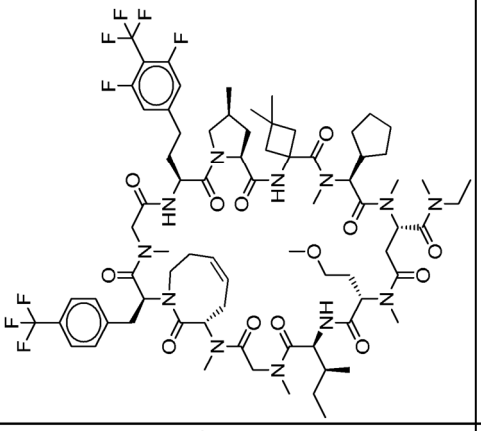
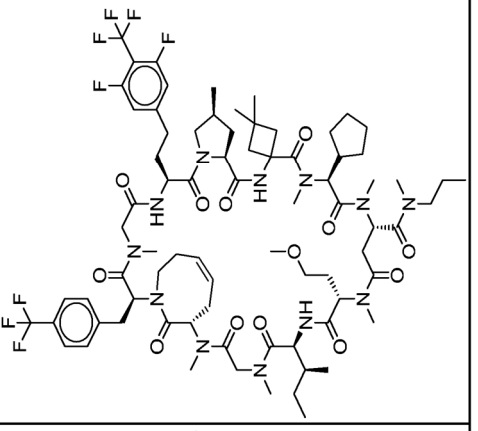
	
PP1952	PP1954
	
PP1951	PP1953

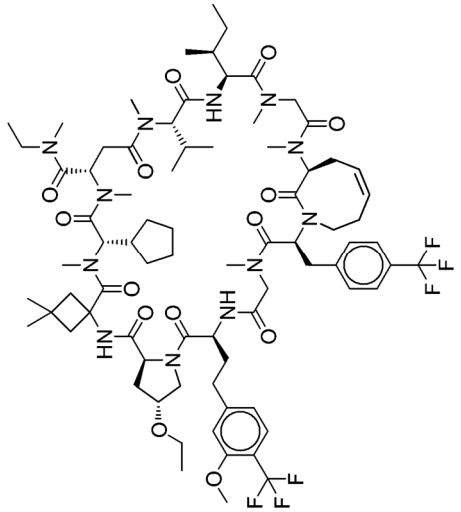
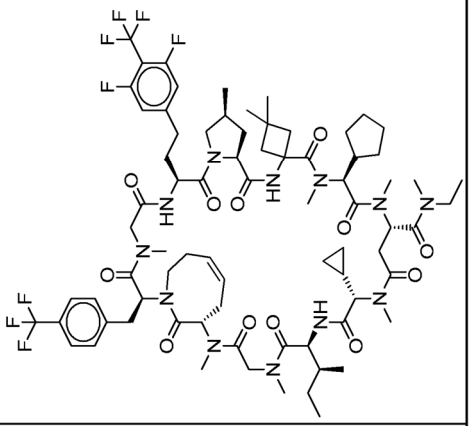
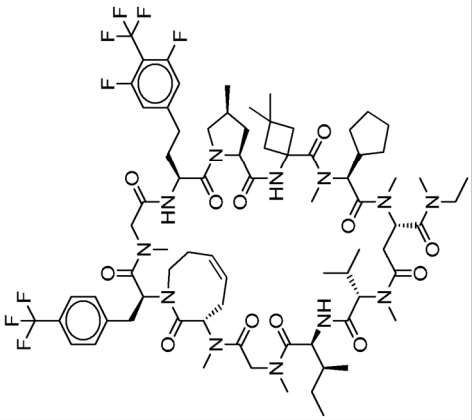
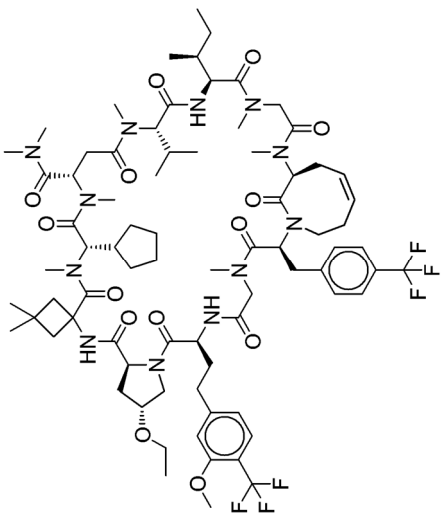
	
PP1956	PP1958
	
PP1955	PP1957

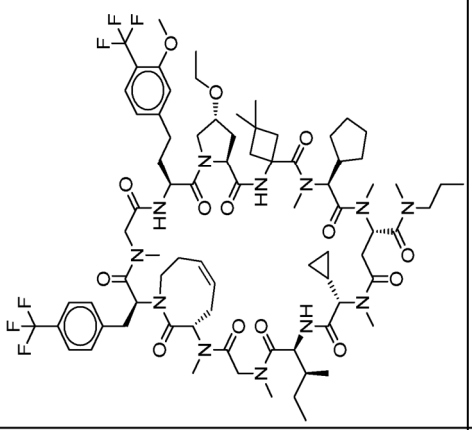
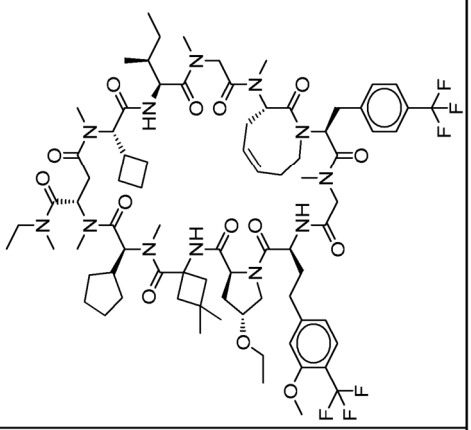
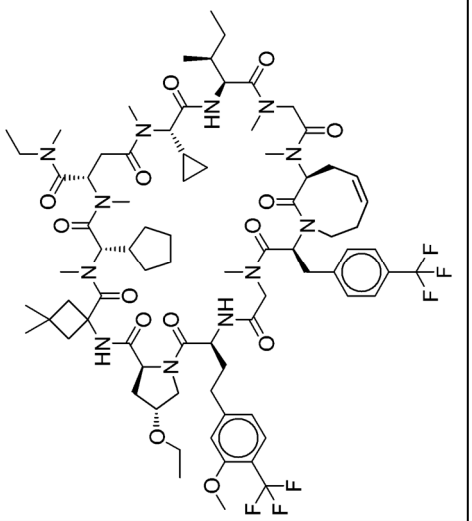
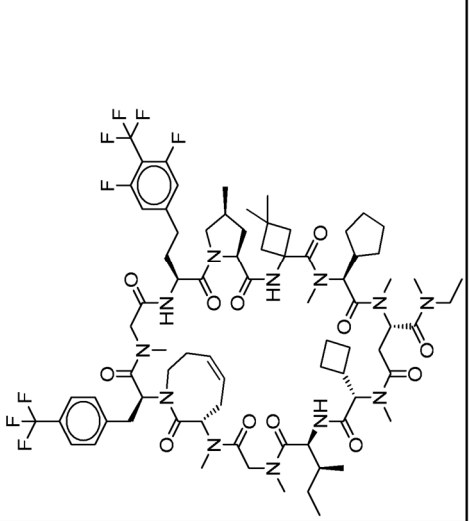
	
PP1960	PP1963
	
PP1959	PP1961

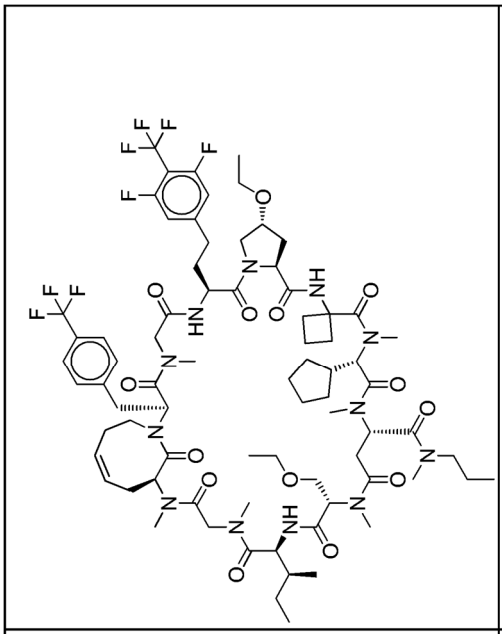
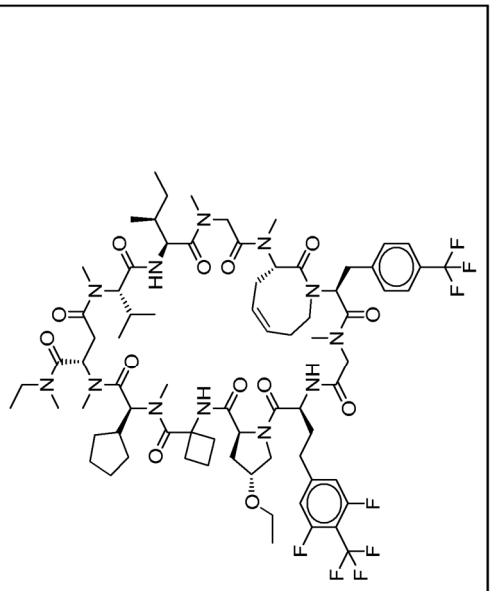
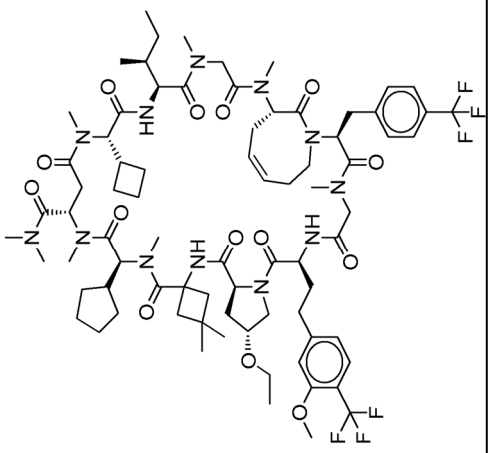
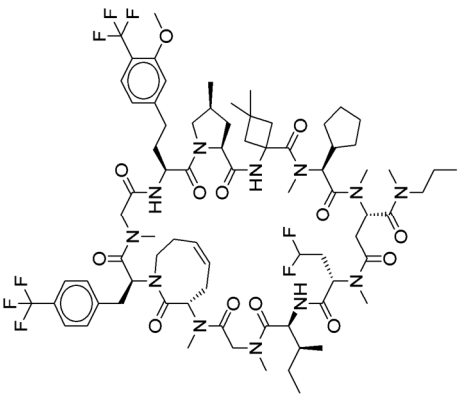
	
PP1965	PP1967
	
PP1964	PP1966

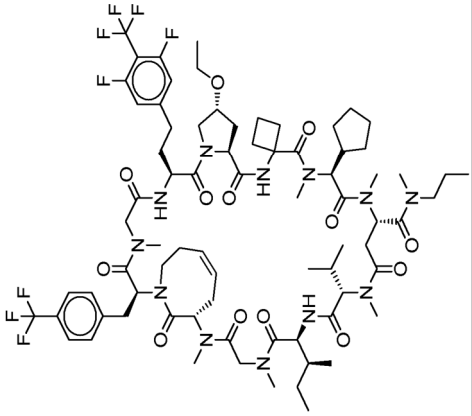
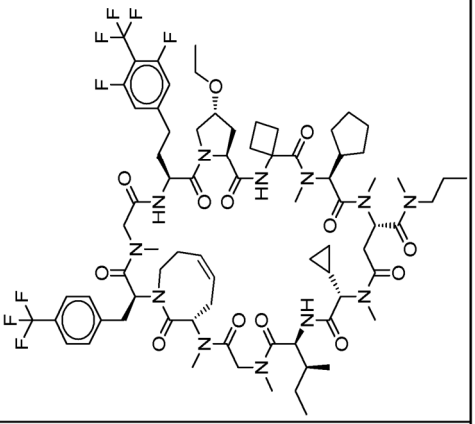
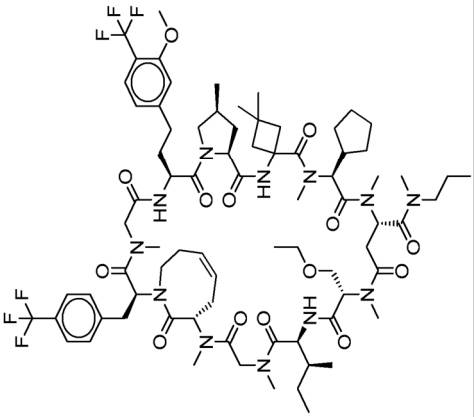
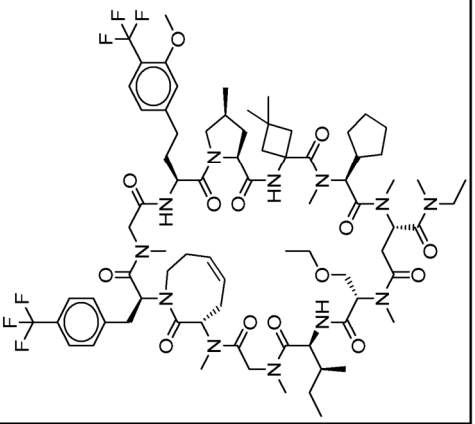
	
PP1969	PP1971
	
PP1968	PP1970

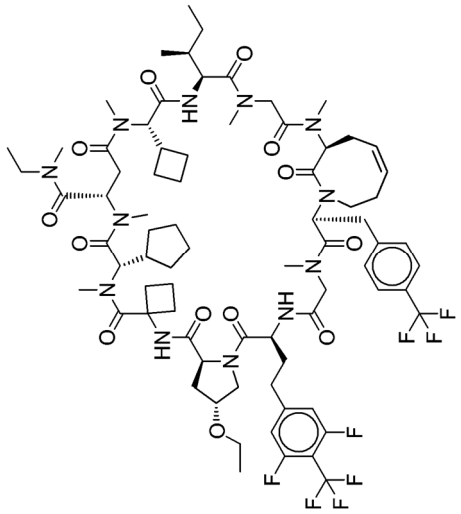
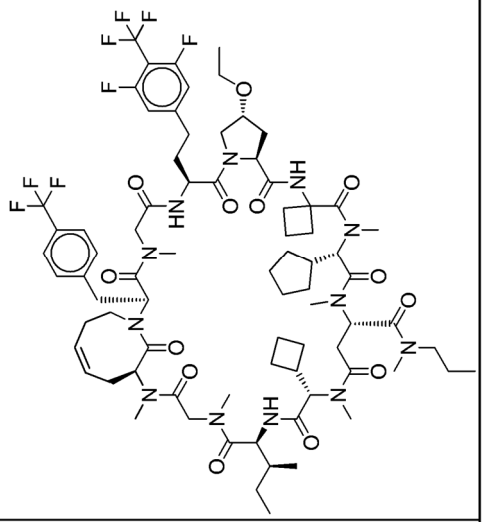
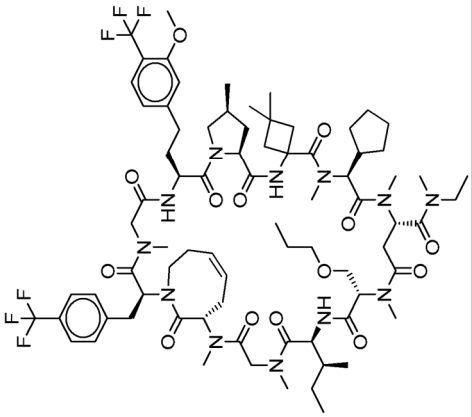
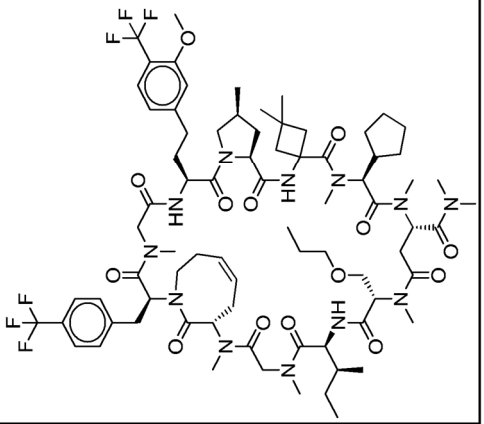
	
PP197 3	PP197 5
	
PP197 2	PP197 4

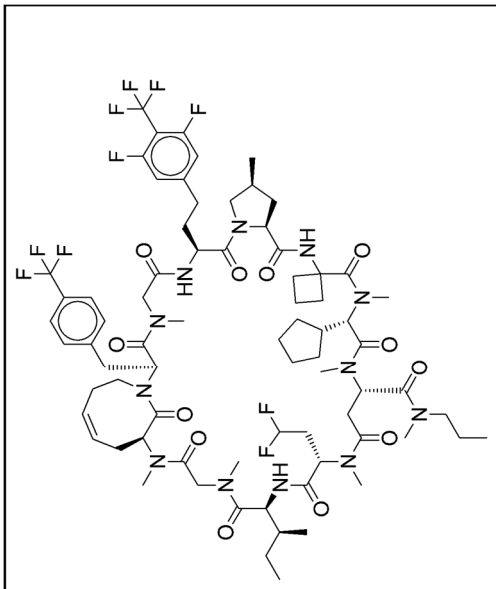
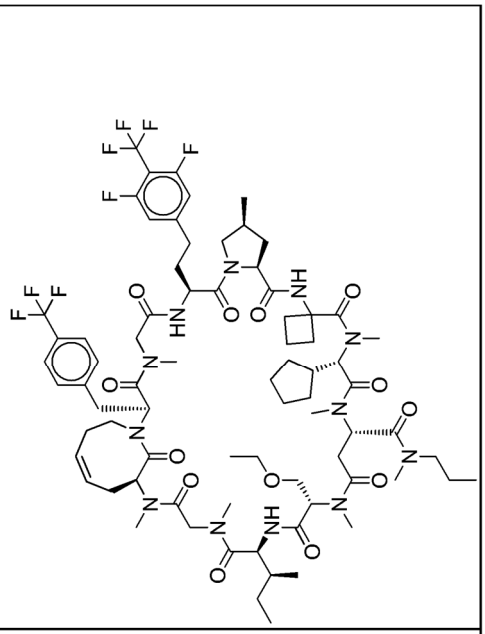
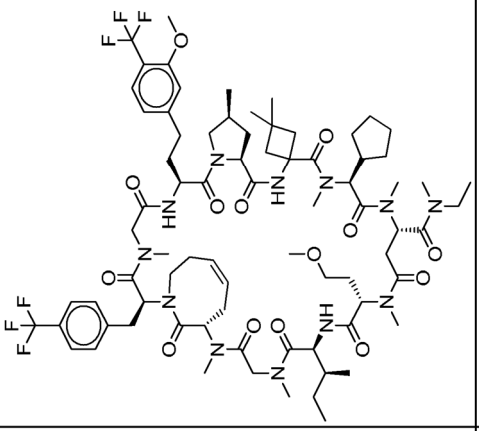
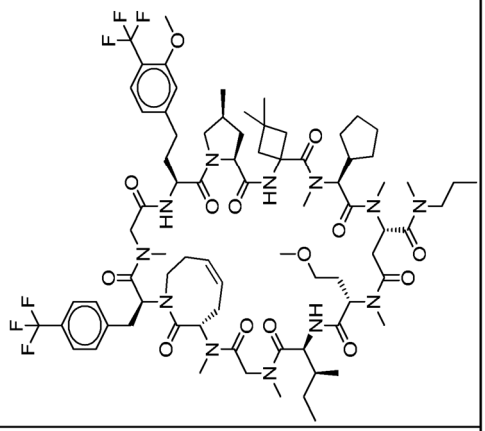
	
PP1977	PP1980
	
PP1976	PP1979

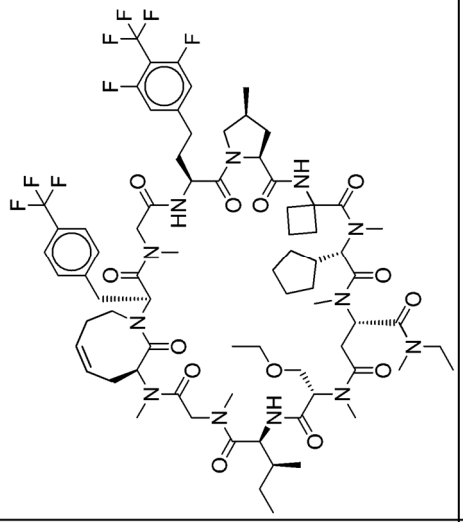
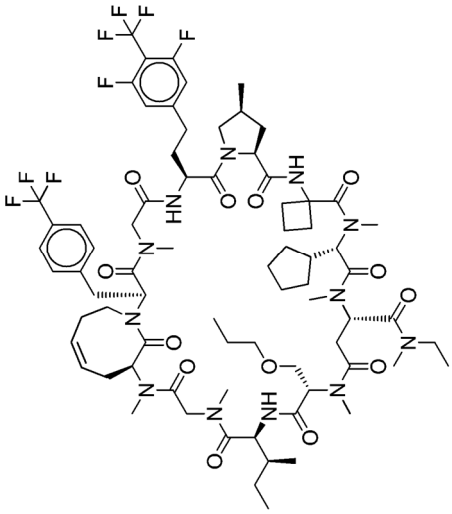
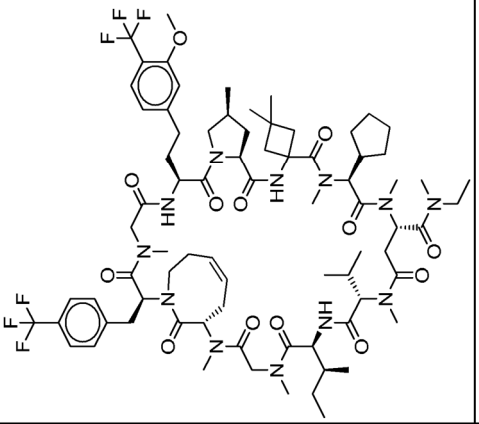
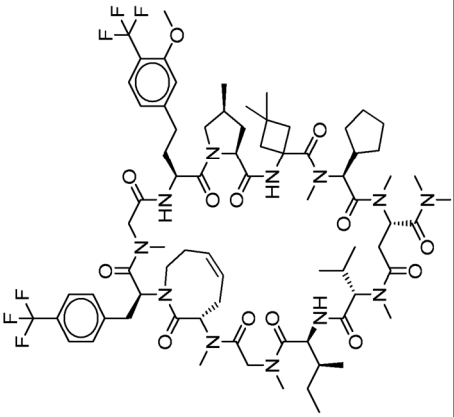
	
PP198 3	PP198 5
	
PP198 1	PP198 4

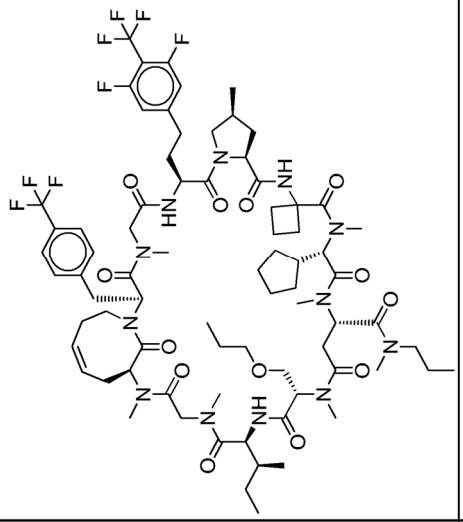
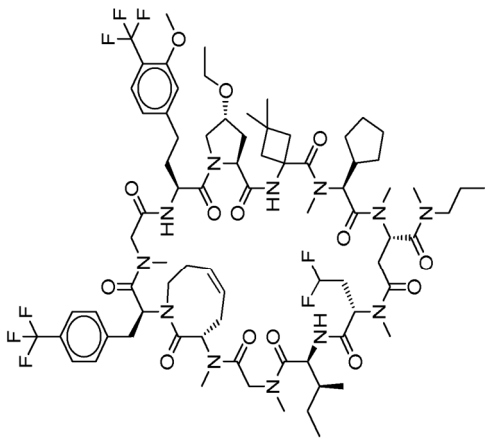
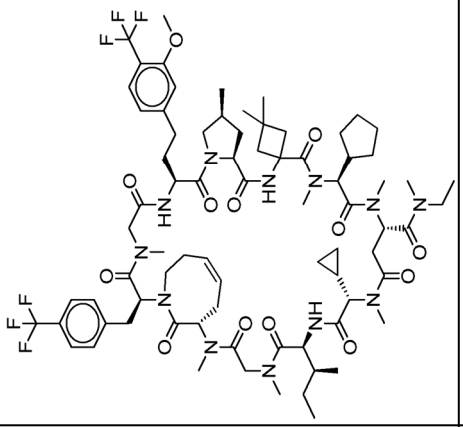
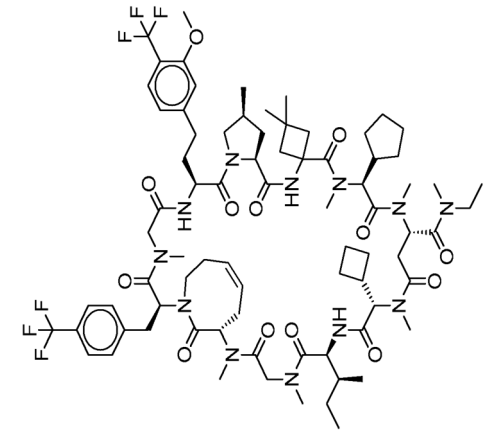
	
PP1988	PP1990
	
PP1987	PP1989

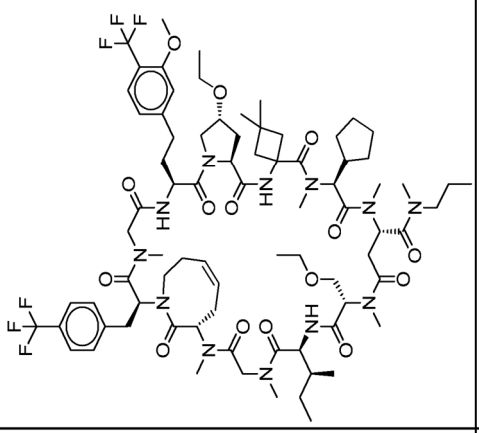
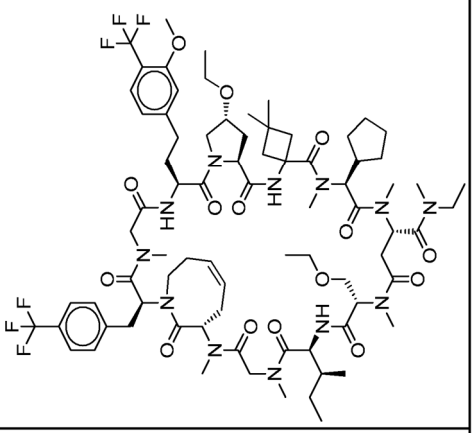
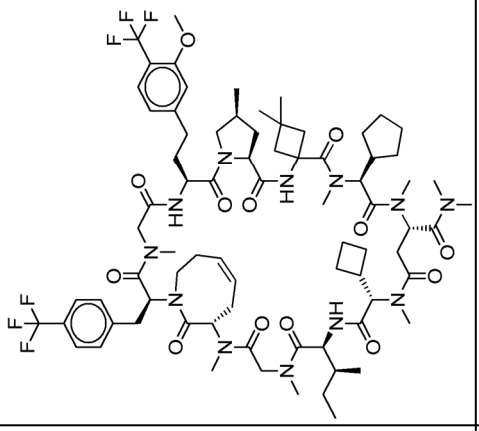
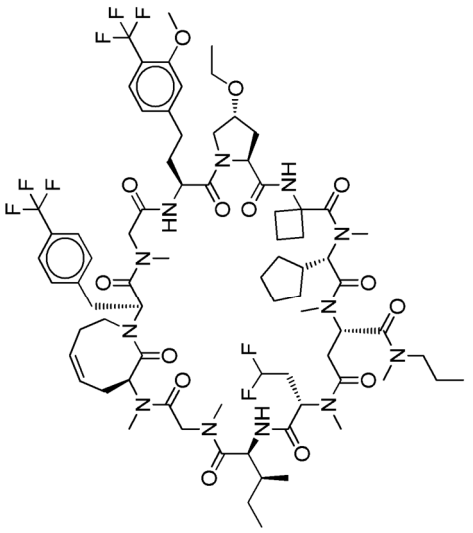
	
PP199 2	PP199 4
	
PP199 1	PP199 3

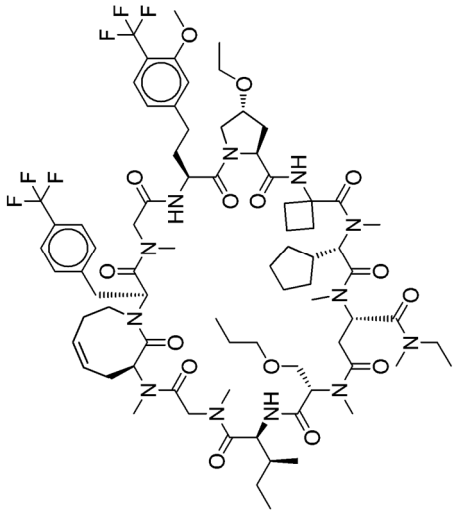
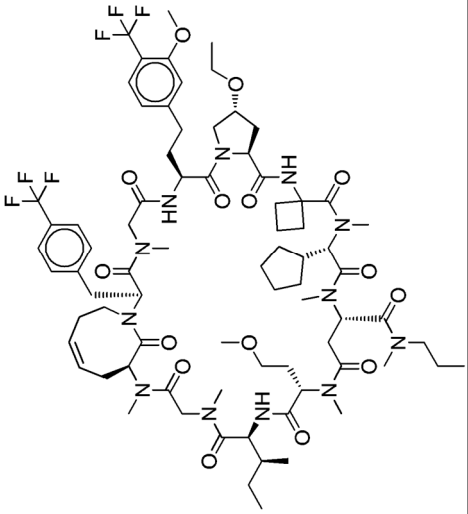
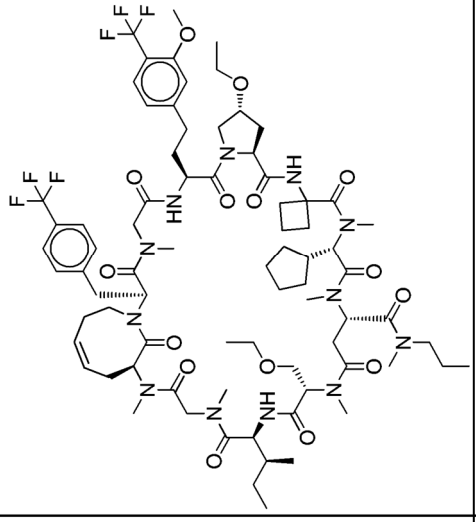
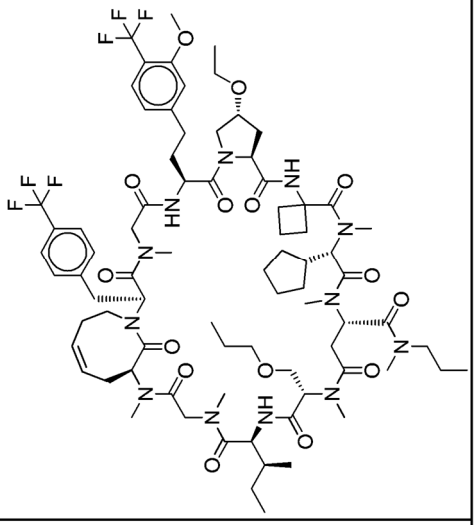
	
PP1996	PP1998
	
PP1995	PP1997

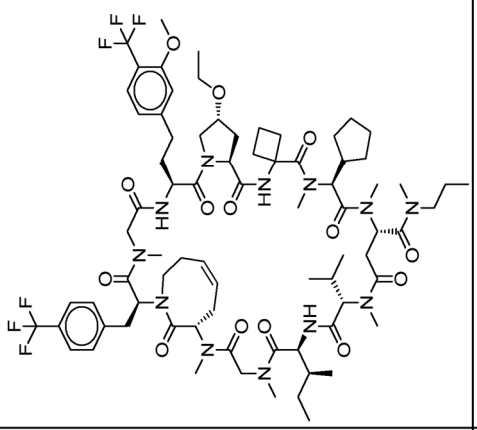
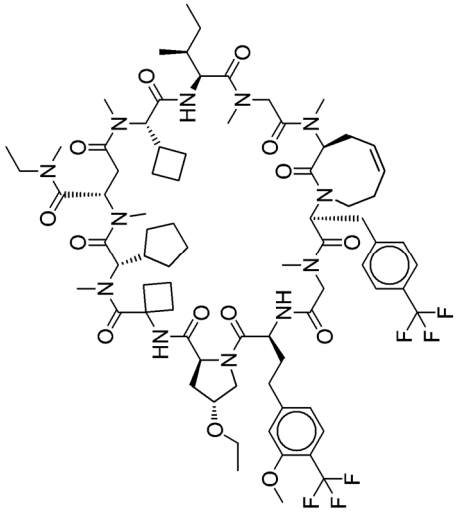
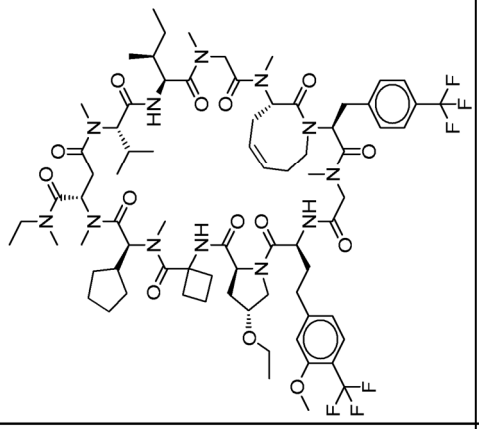
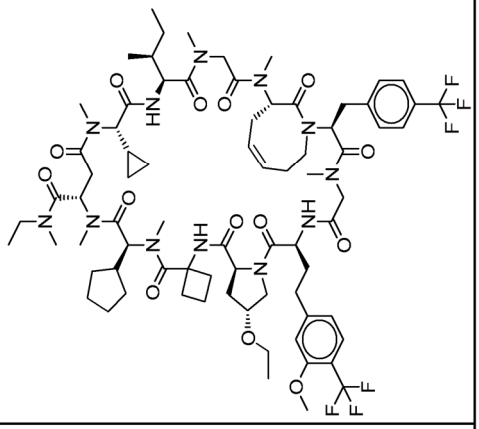
	
PP2000	PP2002
	
PP1999	PP2001

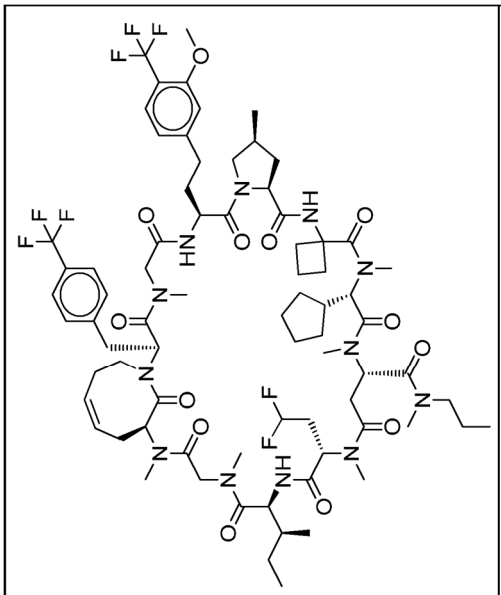
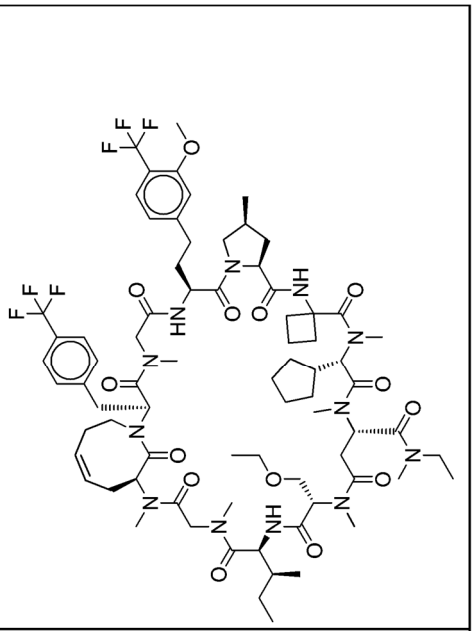
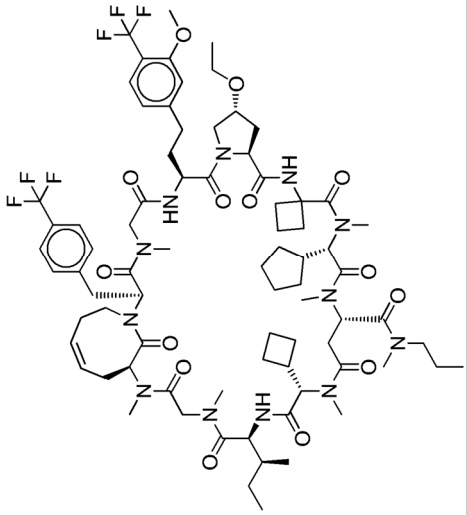
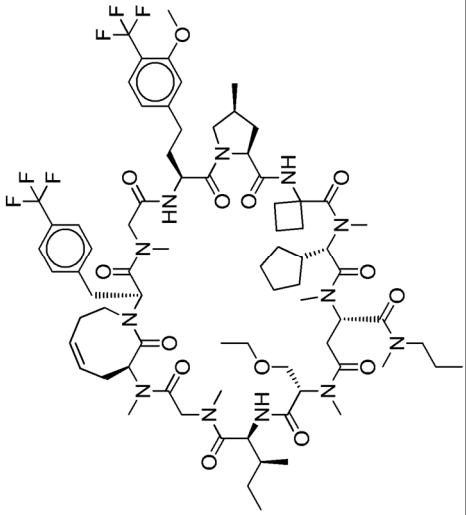
	
PP2004	PP2006
	
PP2003	PP2005

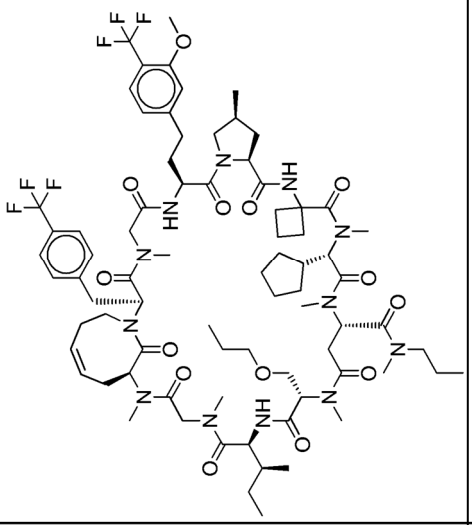
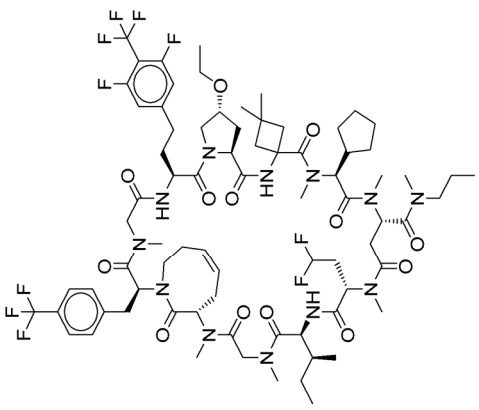
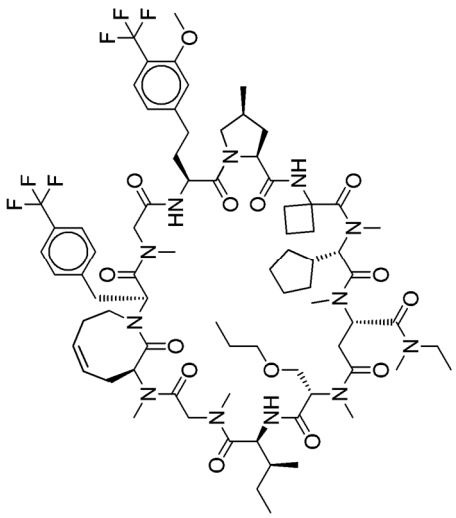
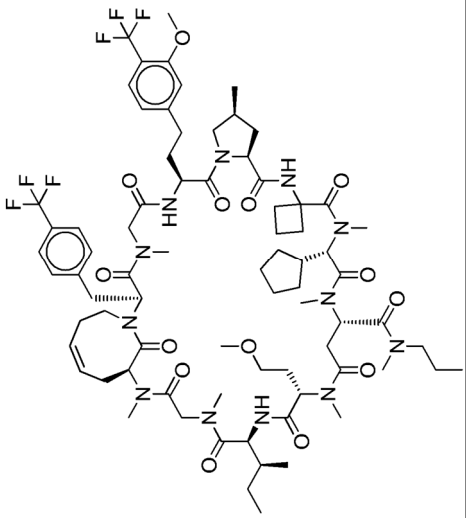
	
PP2008	PP2010
	
PP2007	PP2009

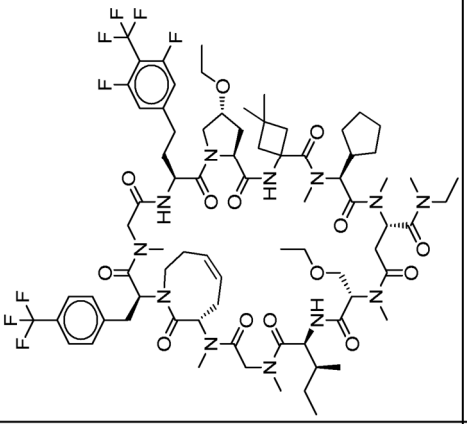
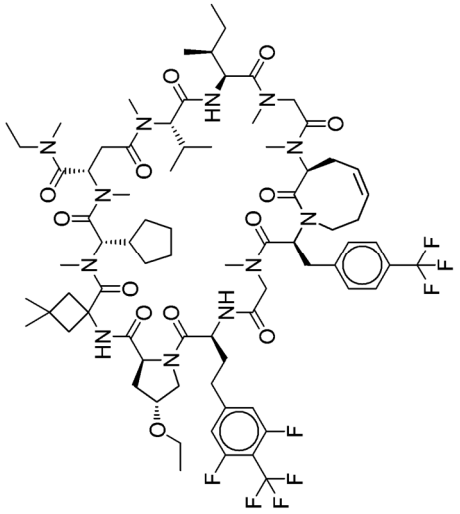
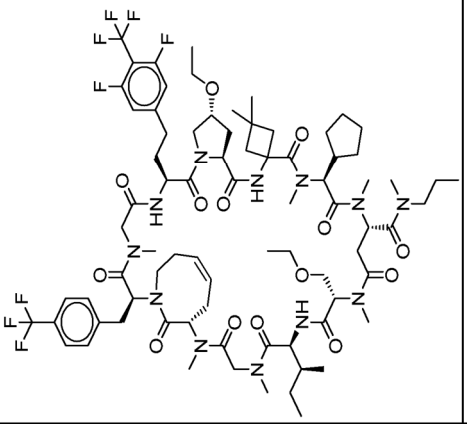
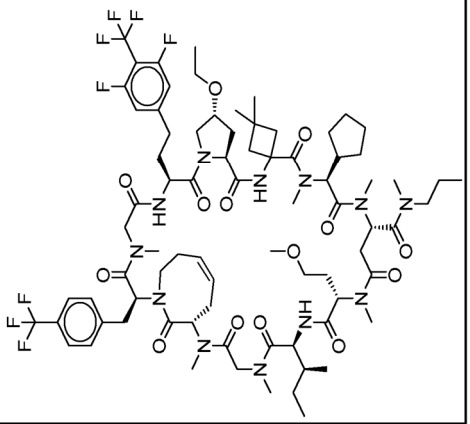
	
PP201 2	PP201 4
	
PP201 1	PP201 3

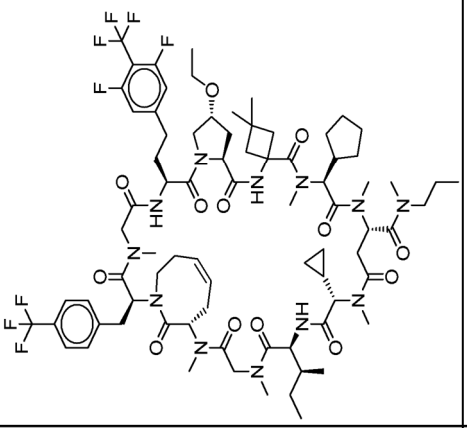
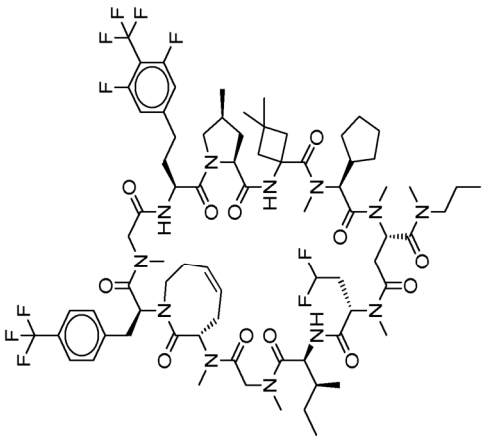
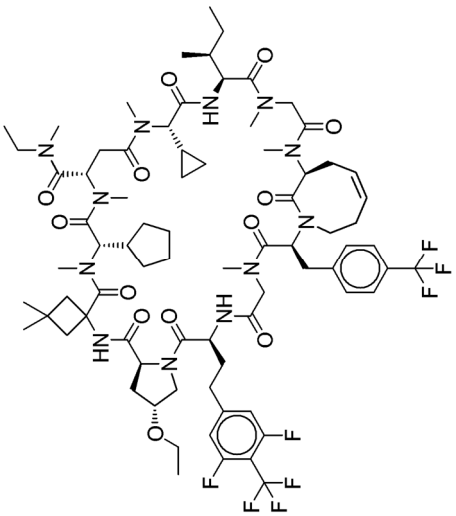
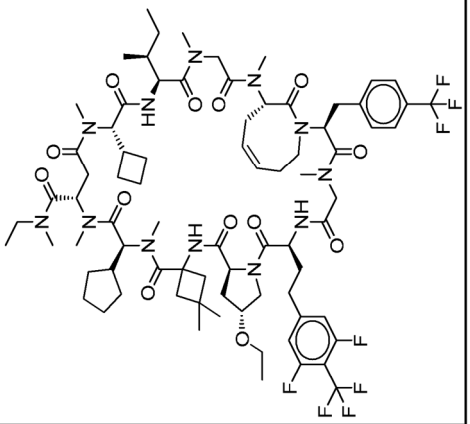
	
PP201 6	PP201 8
	
PP201 5	PP201 7

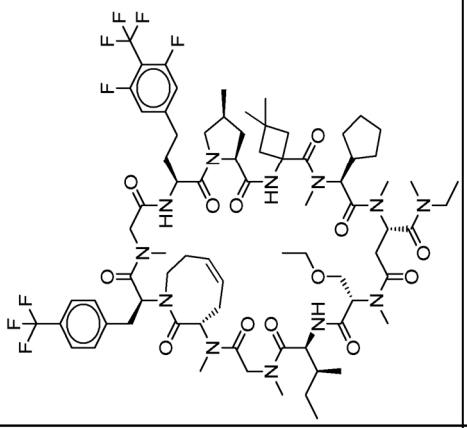
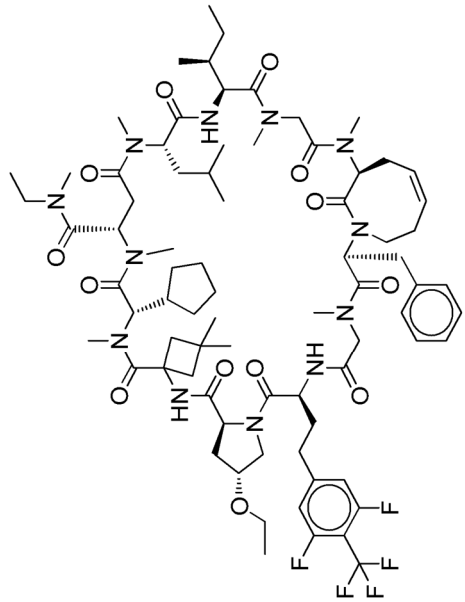
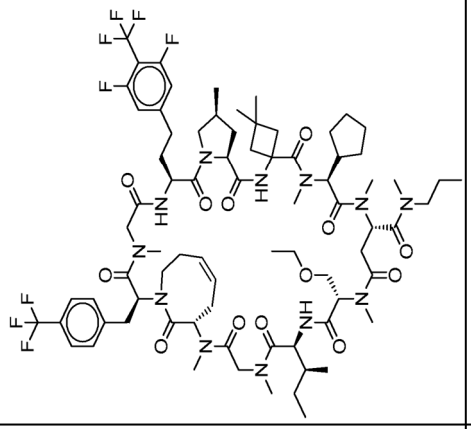
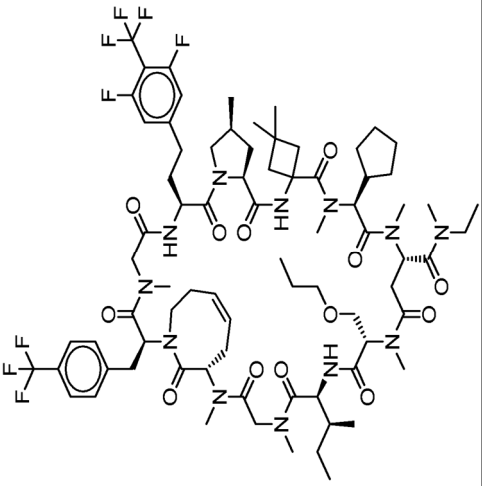
	
PP2020	PP2022
	
PP2019	PP2021

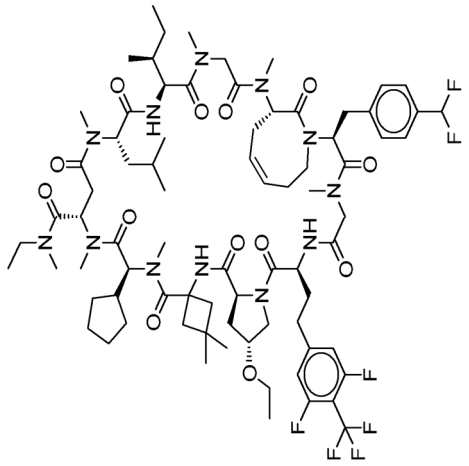
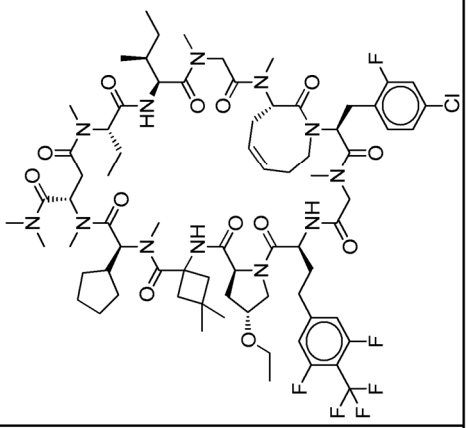
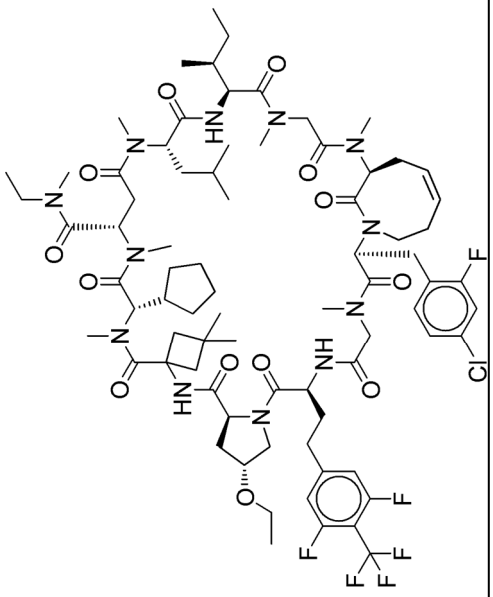
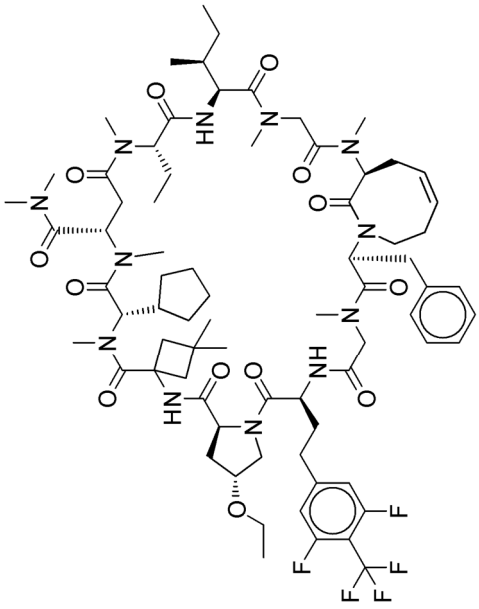
	
PP202 4	PP202 6
	
PP202 3	PP202 5

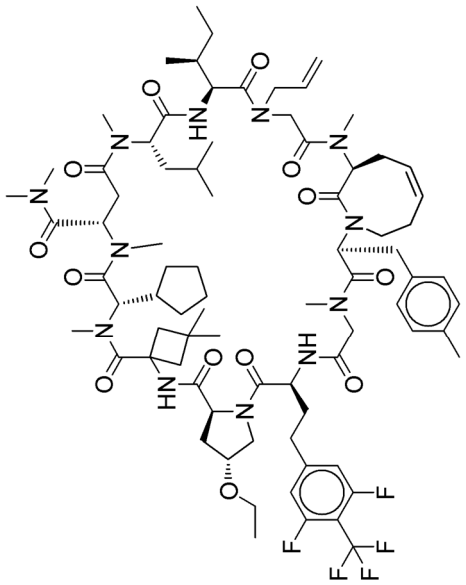
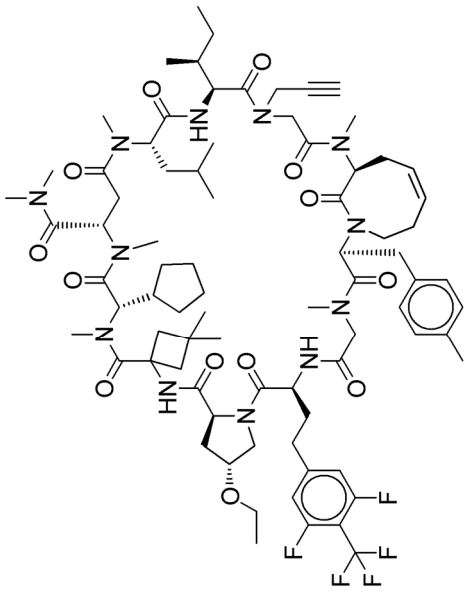
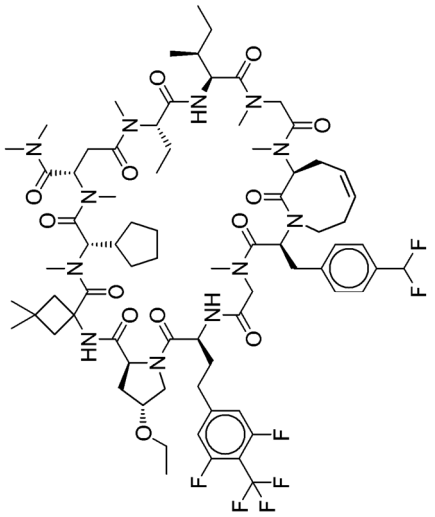
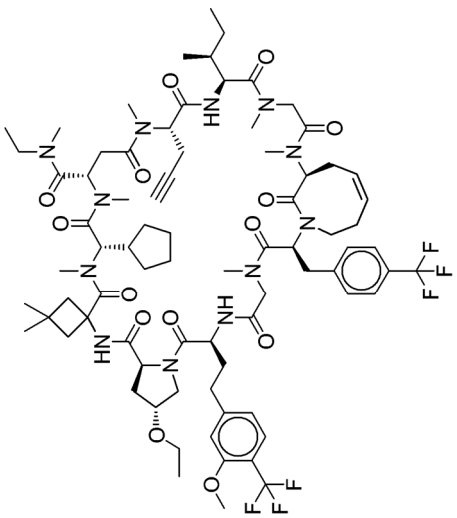
	
PP2028	PP2030
	
PP2027	PP2029

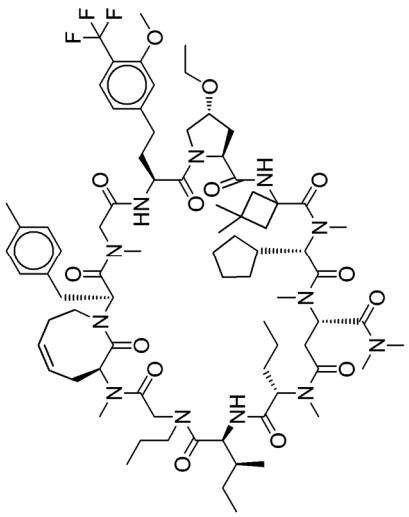
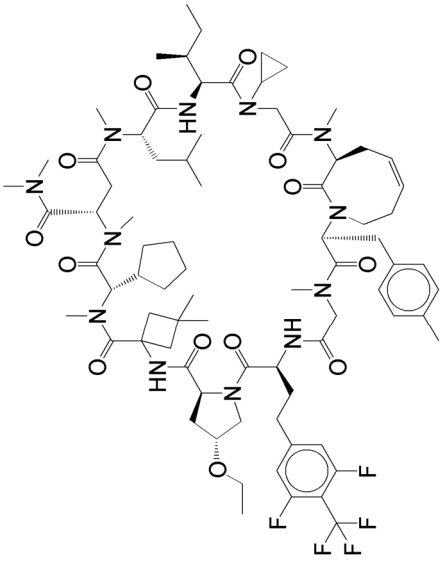
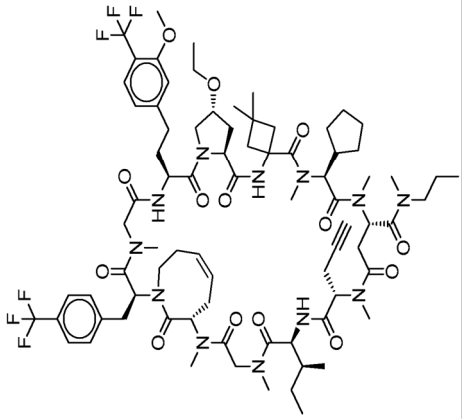
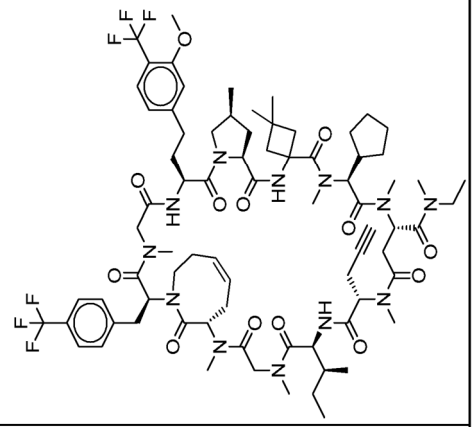
	
PP203 2	PP203 4
	
PP203 1	PP203 3

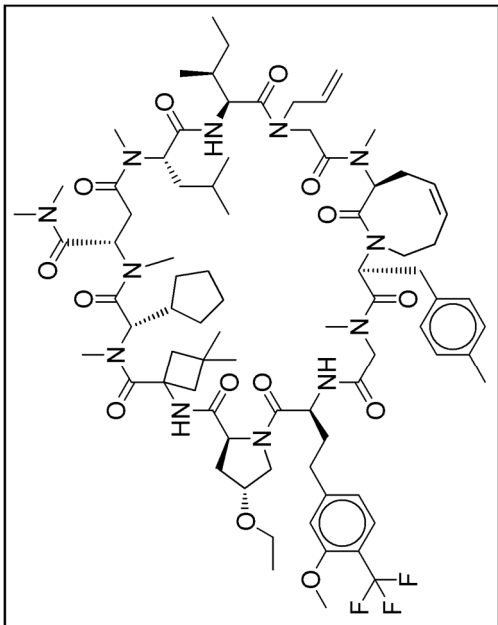
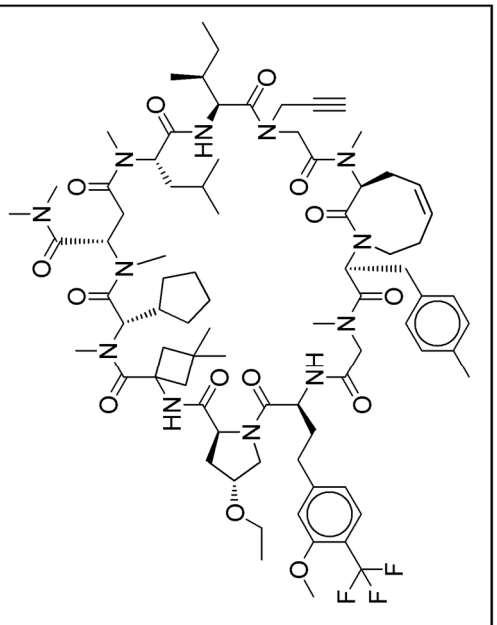
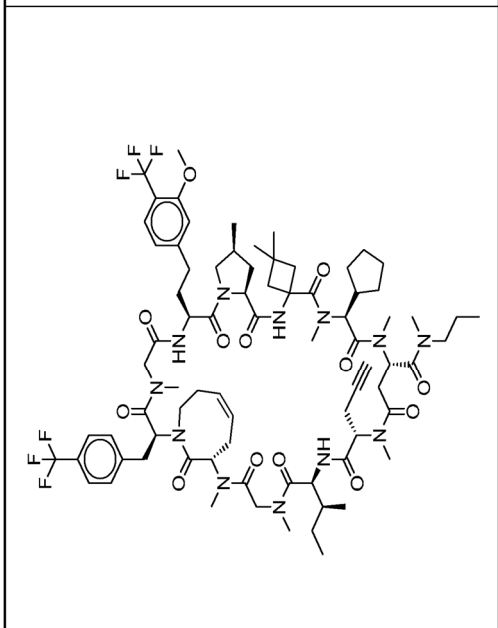
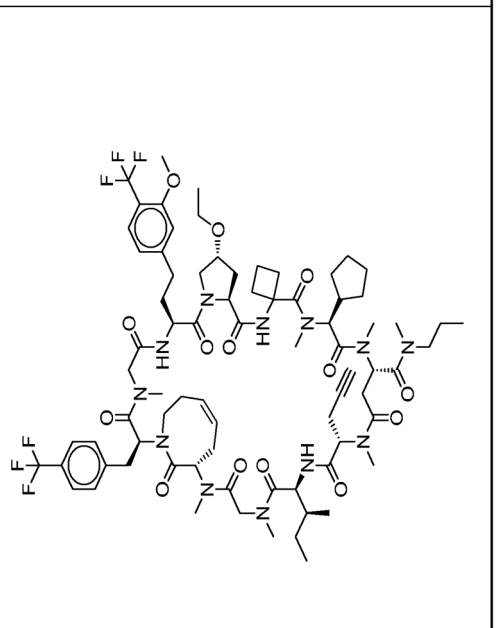
	
PP2037	PP2040
	
PP2036	PP2038

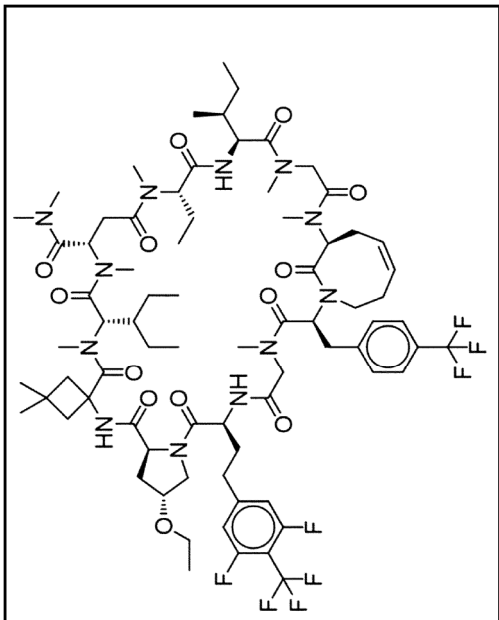
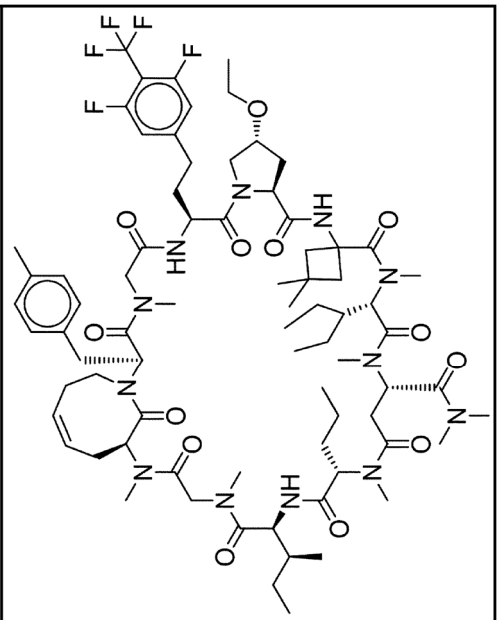
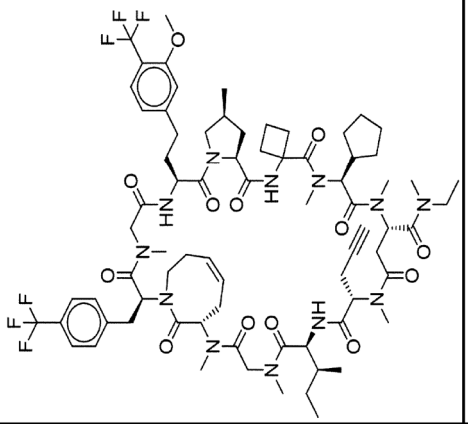
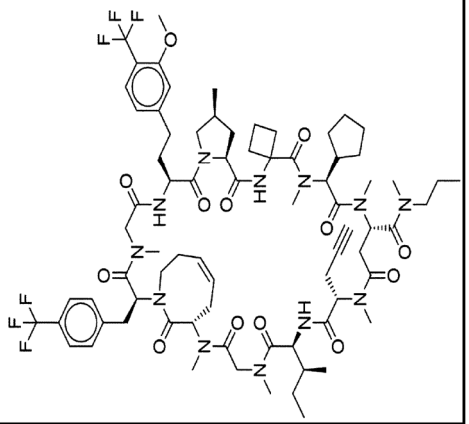
	
PP204 2	PP204 4
	
PP204 1	PP204 3

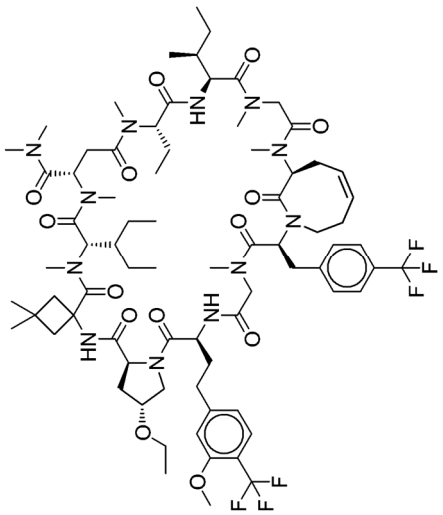
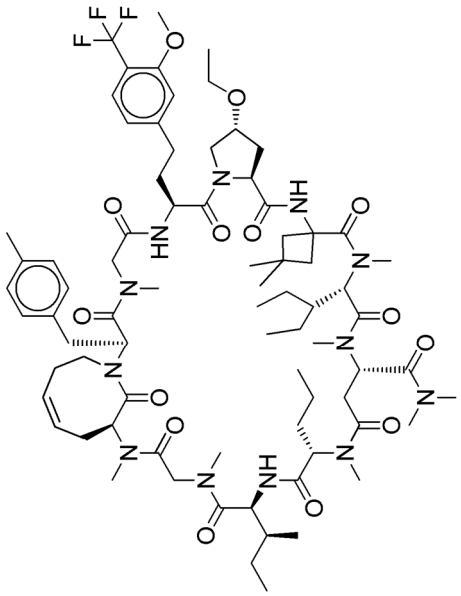
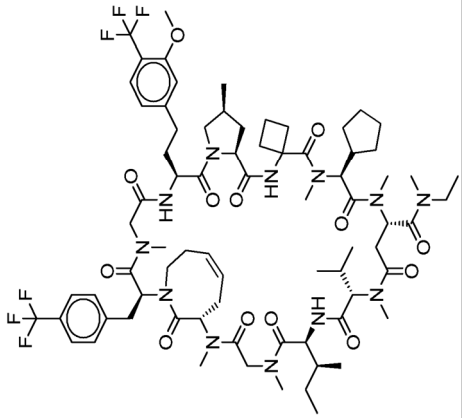
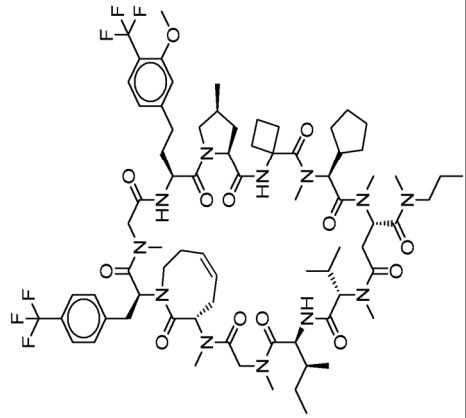
	
PP2046	PP2048
	
PP2045	PP2047

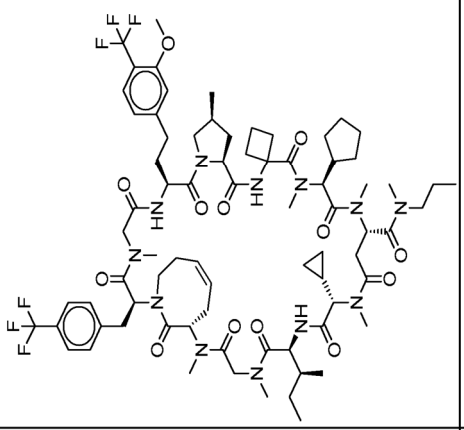
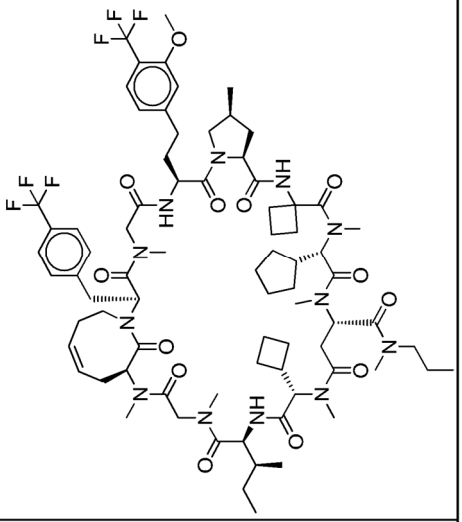
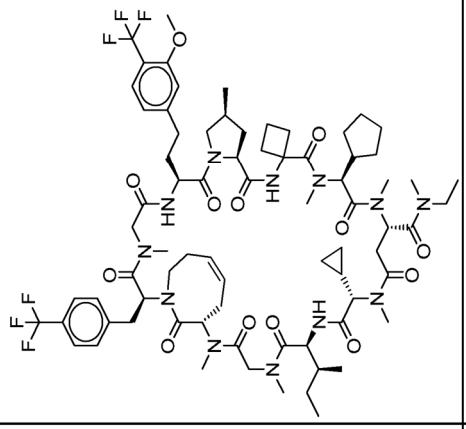
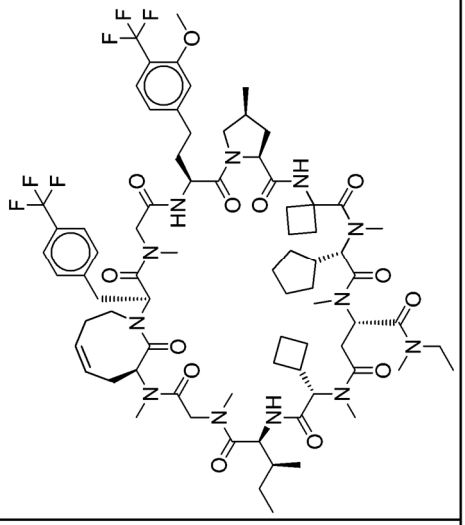
	
PP2050	PP2052
	
PP2049	PP2051

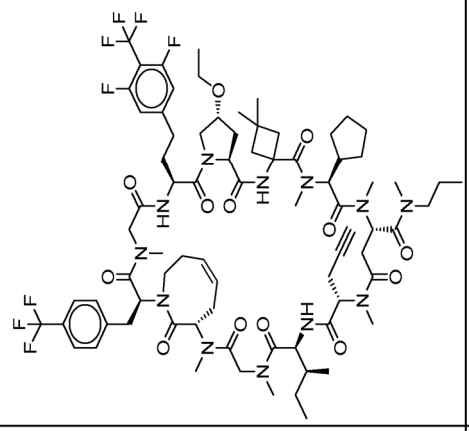
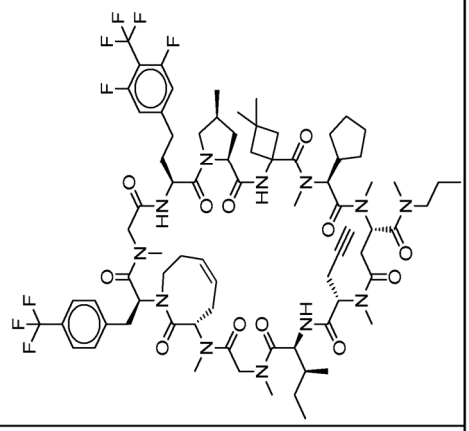
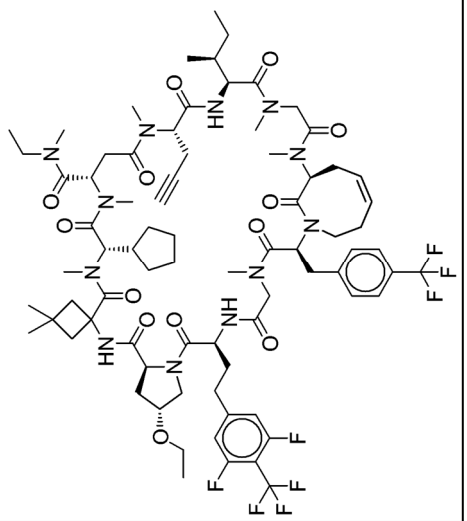
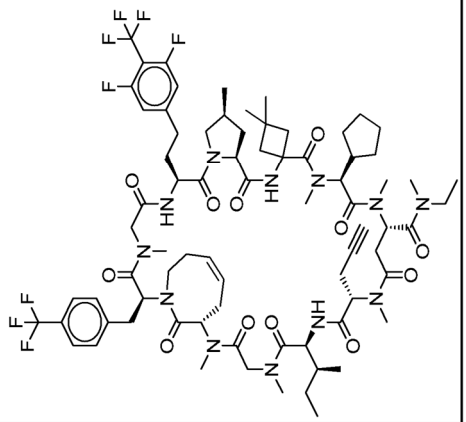
	
PP2054	PP2056
	
PP2053	PP2055

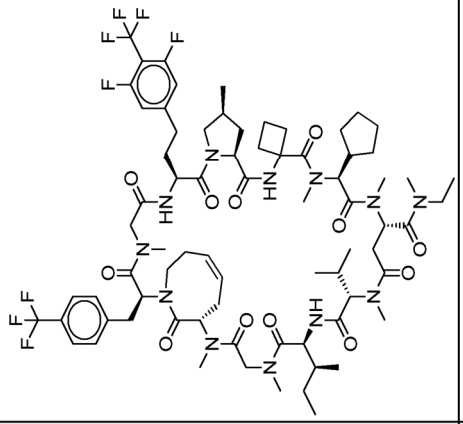
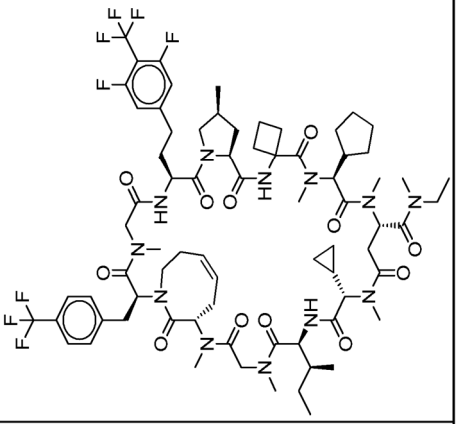
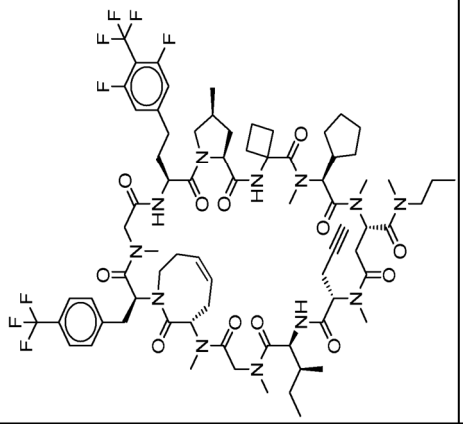
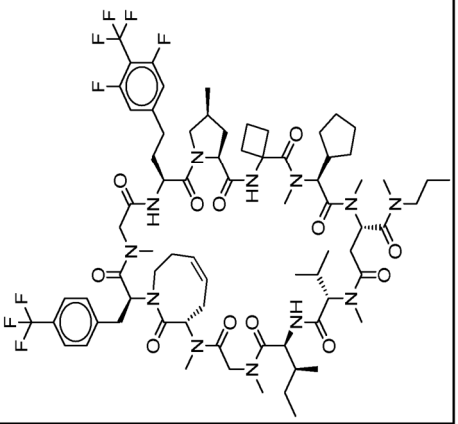
	
PP2058	PP2060
	
PP2057	PP2059

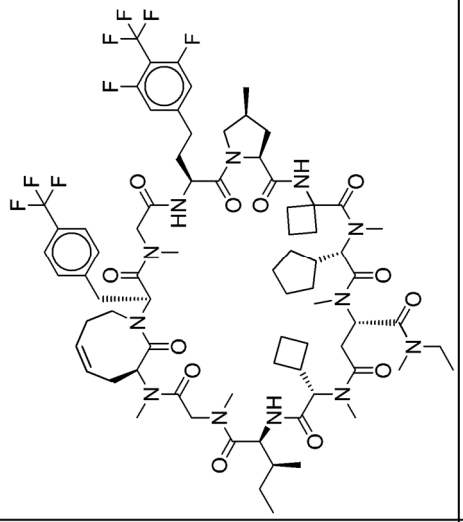
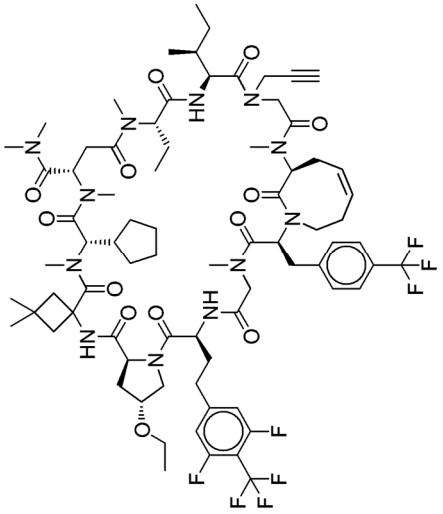
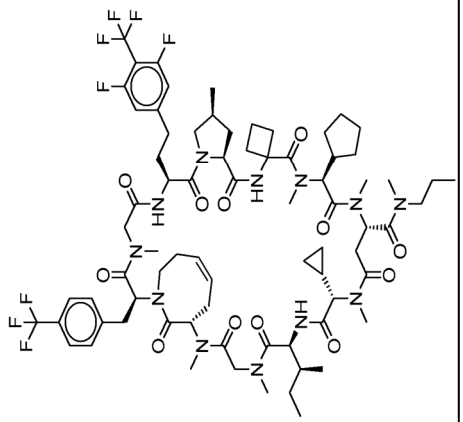
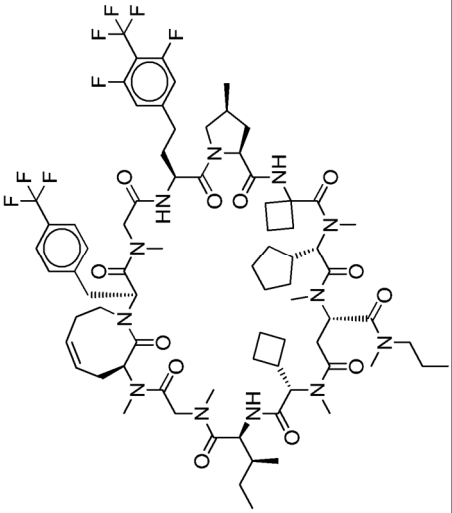
	
PP206 2	PP206 4
	
PP206 1	PP206 3

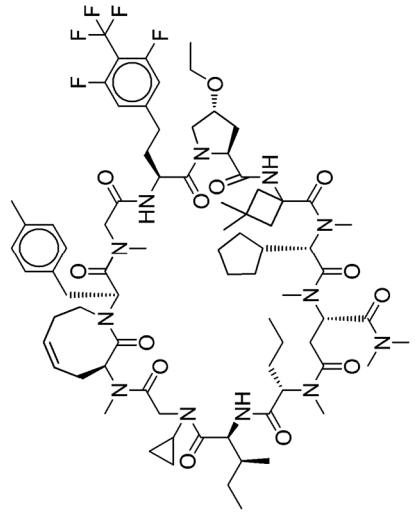
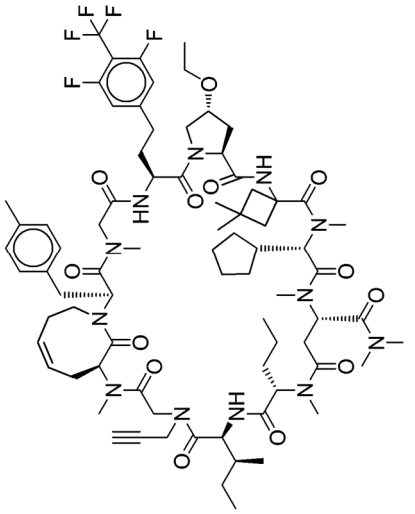
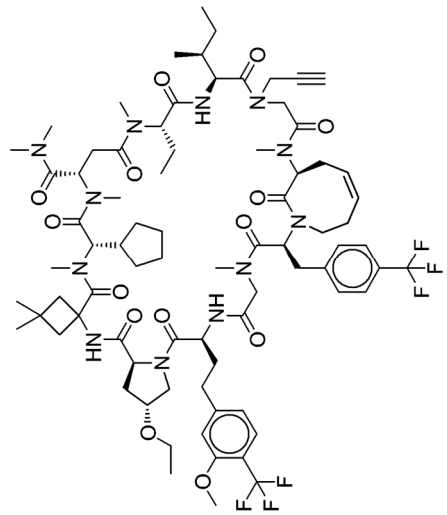
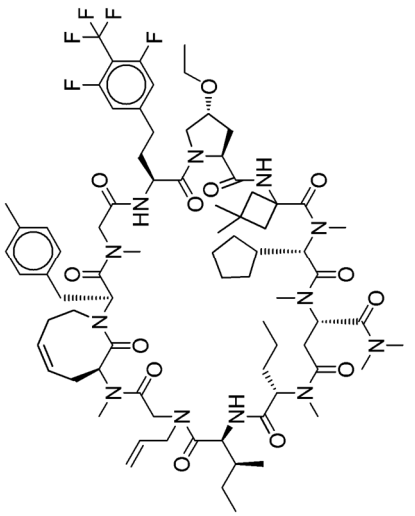
	
PP206 6	PP206 8
	
PP206 5	PP206 7

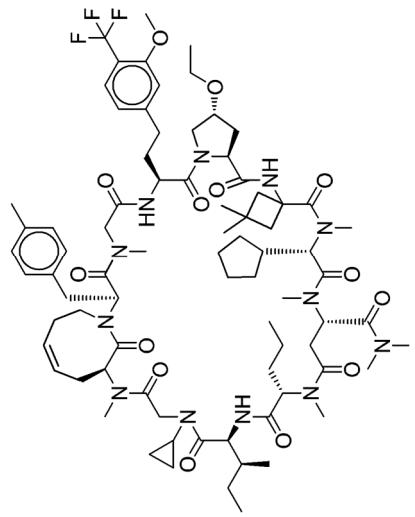
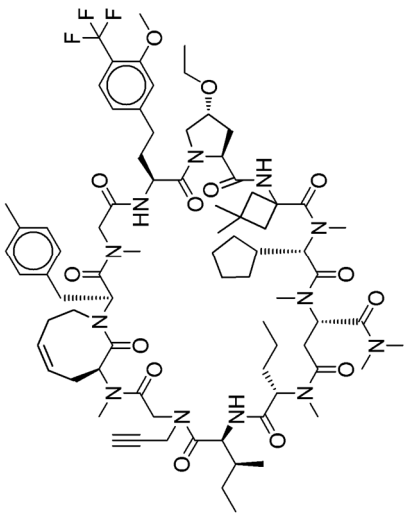
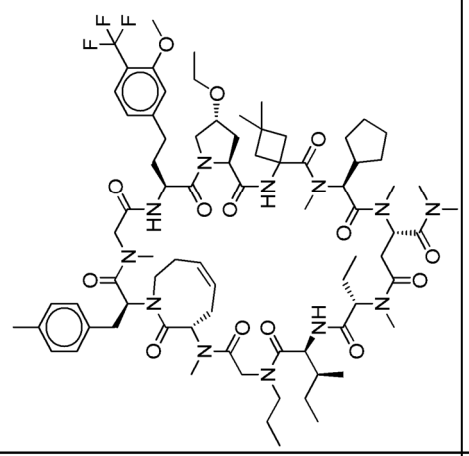
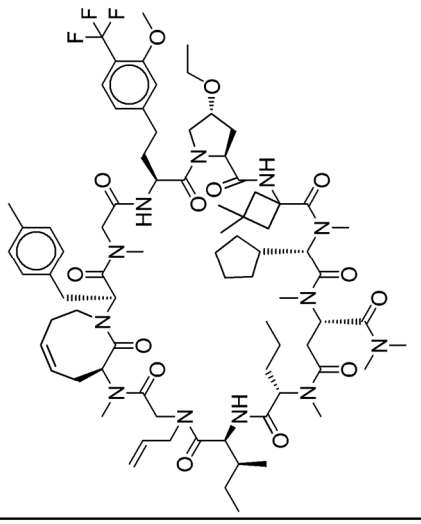
	
PP2070	PP2072
	
PP2069	PP2071

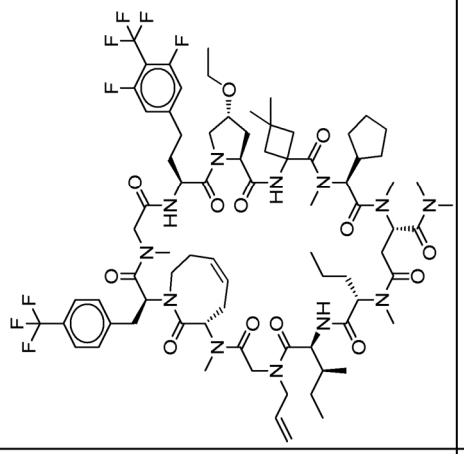
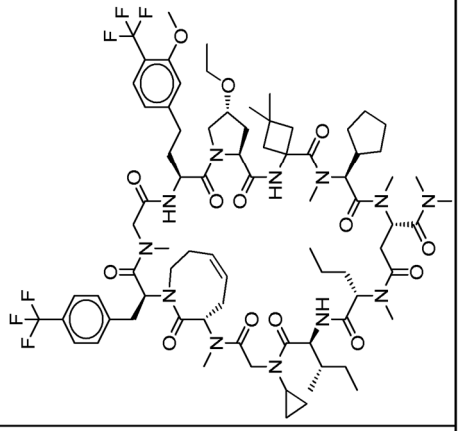
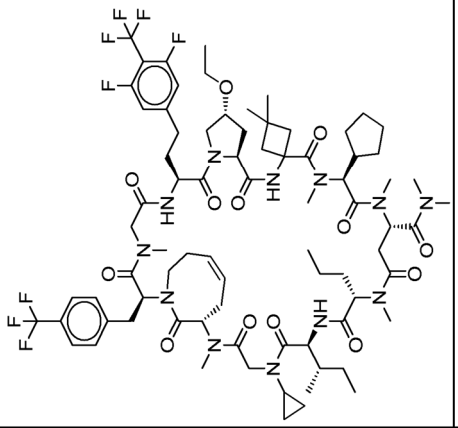
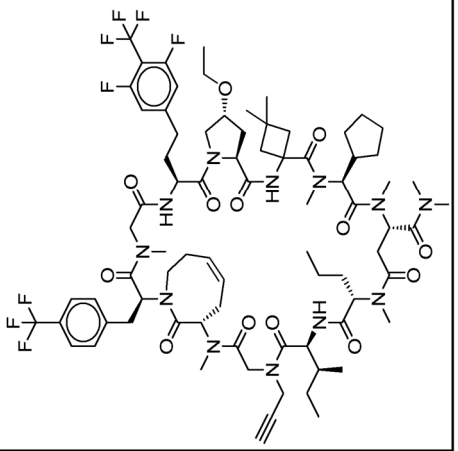
	
PP207 4	PP207 6
	
PP207 3	PP207 5

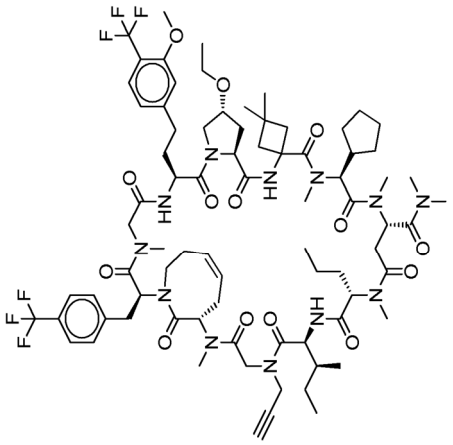
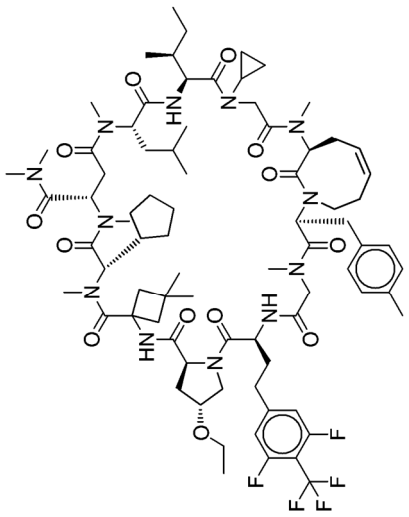
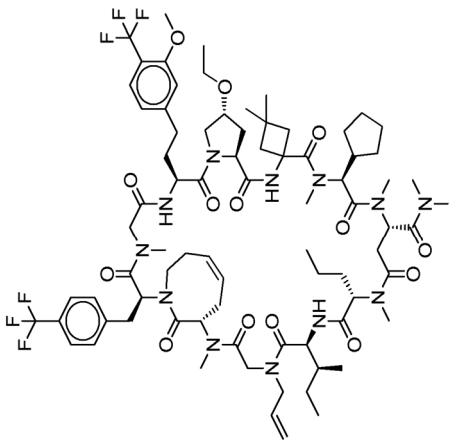
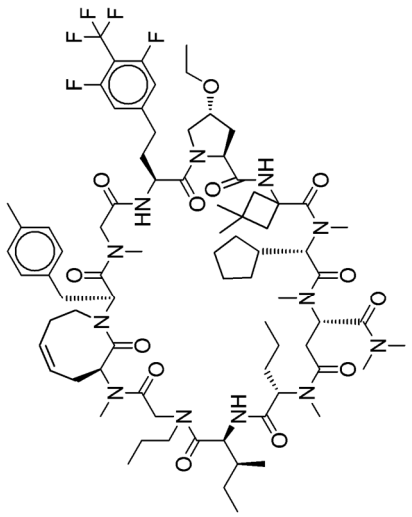
	
PP2078	PP2080
	
PP2077	PP2079

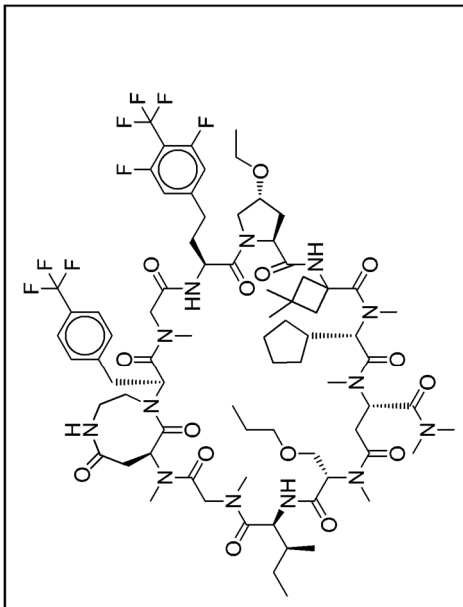
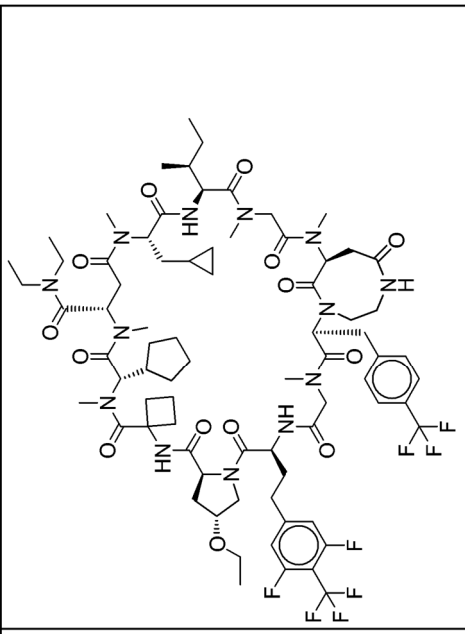
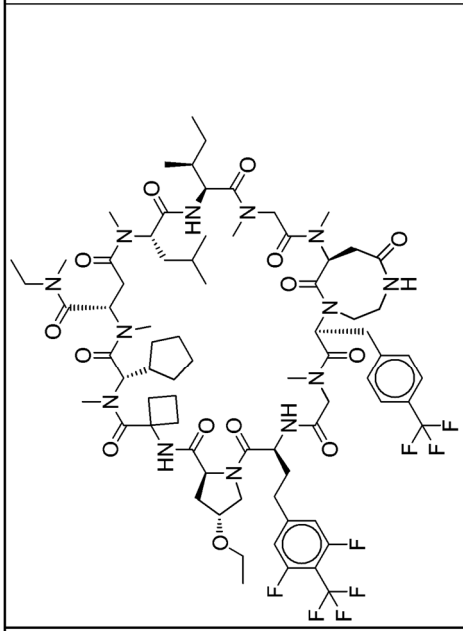
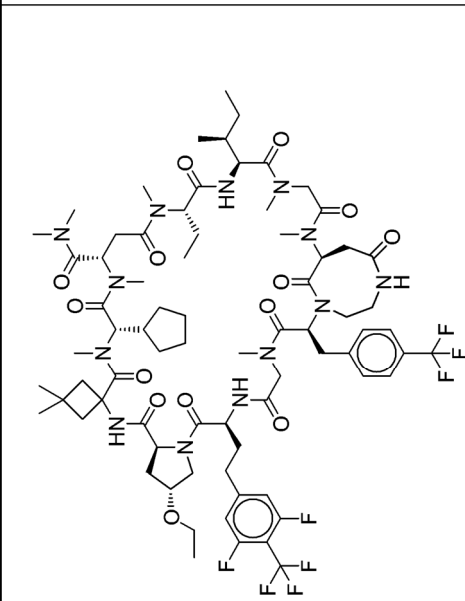
	
PP208 2	PP208 7
	
PP208 1	PP208 3

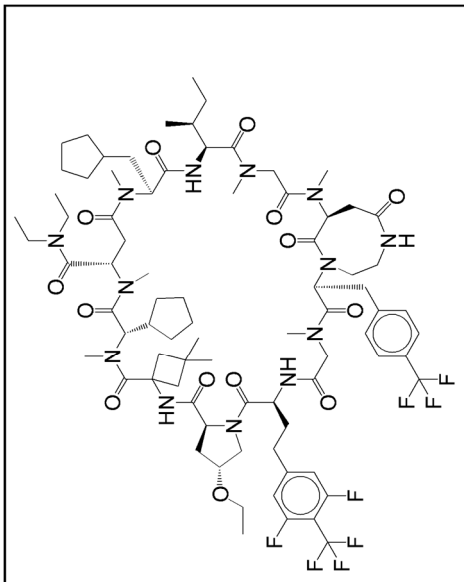
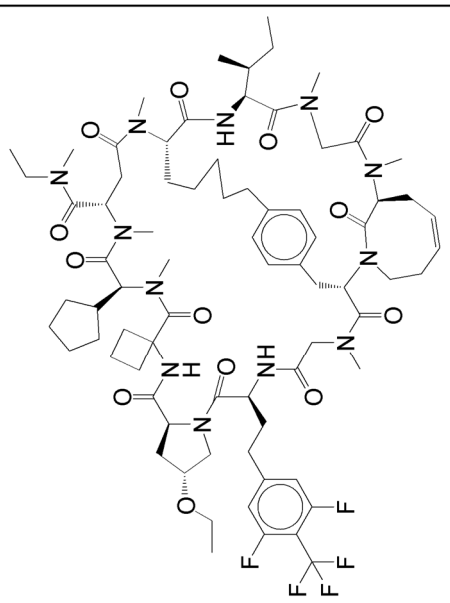
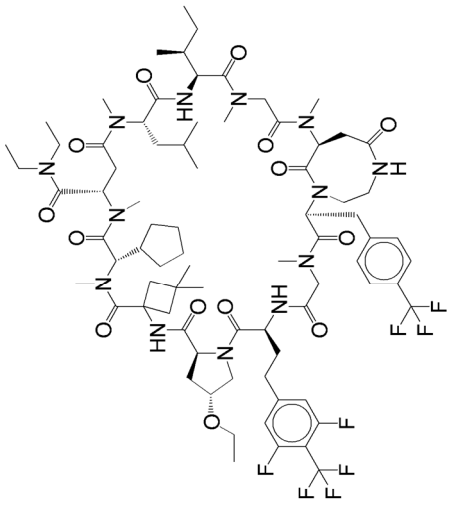
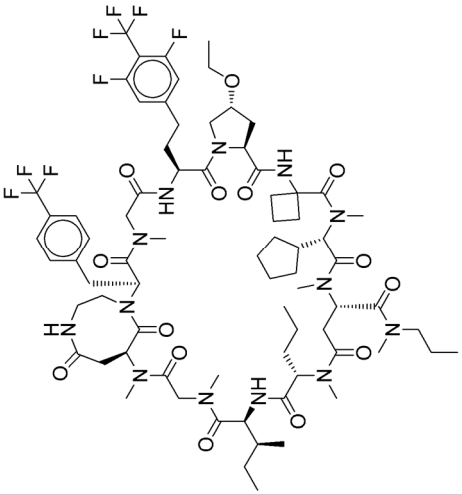
	
PP209 3	PP209 5
	
PP209 1	PP209 4

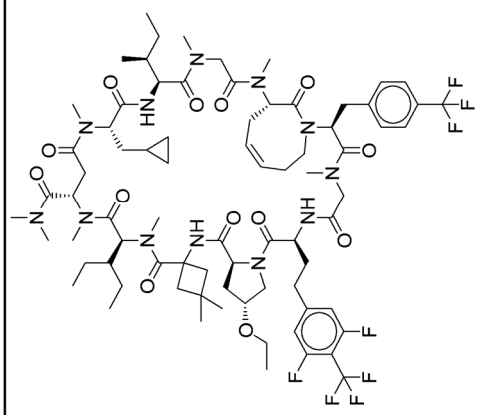
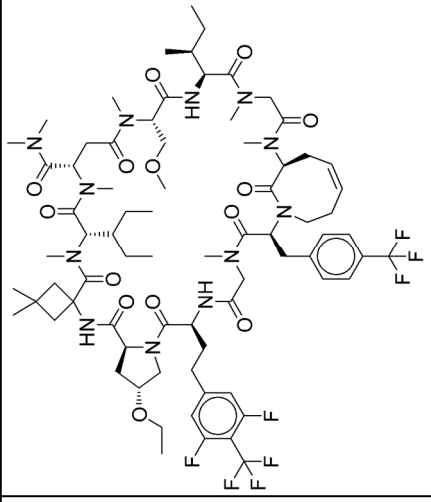
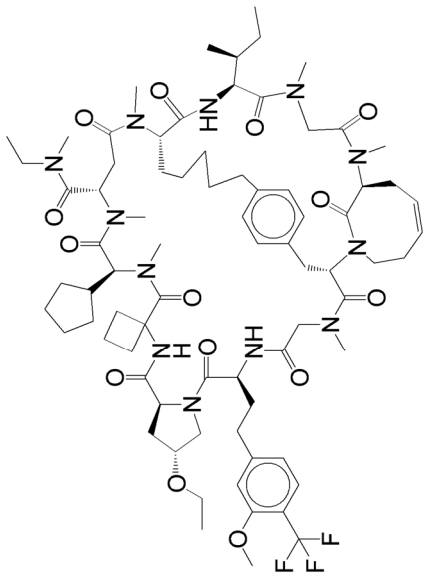
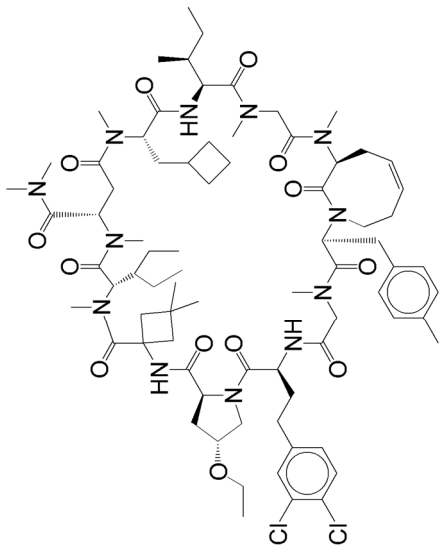
	
PP2097	PP2099
	
PP2096	PP2098

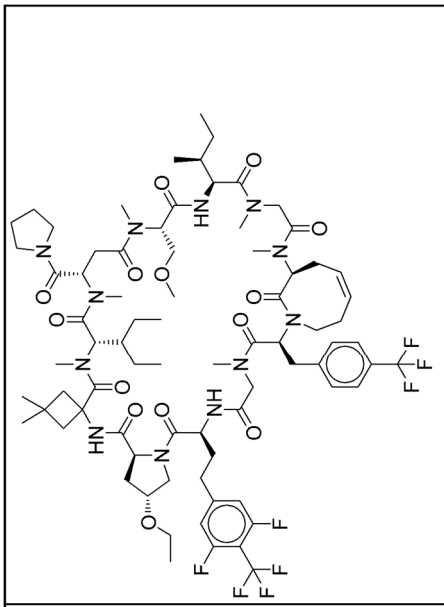
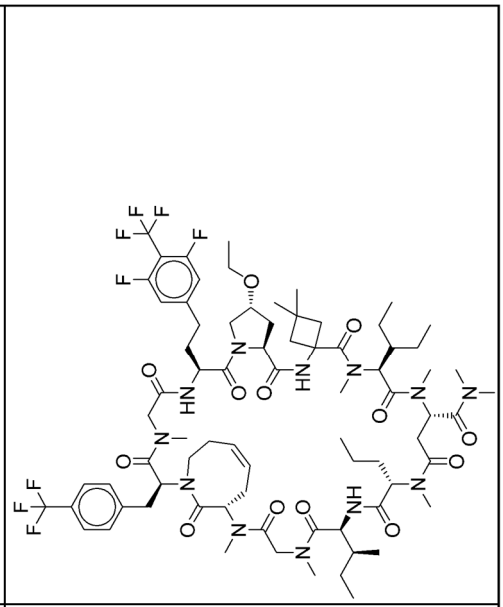
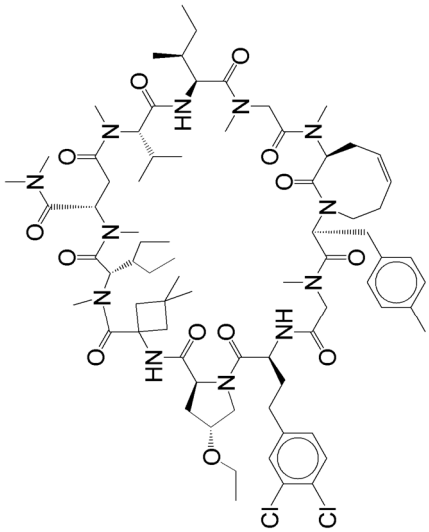
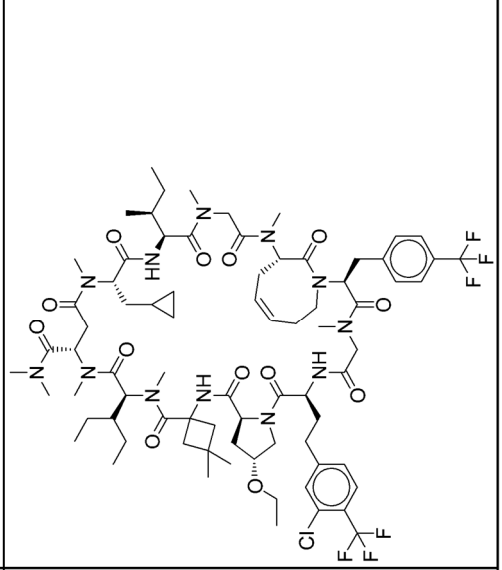
	
PP210 2	PP210 5
	
PP210 1	PP210 3

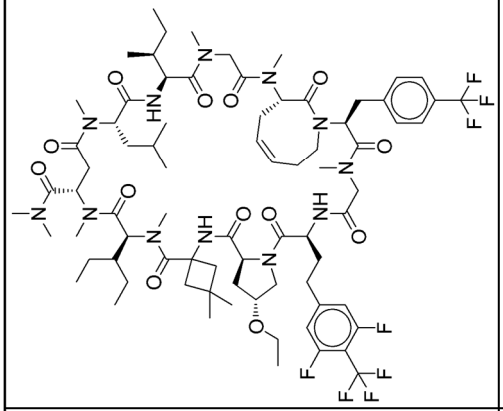
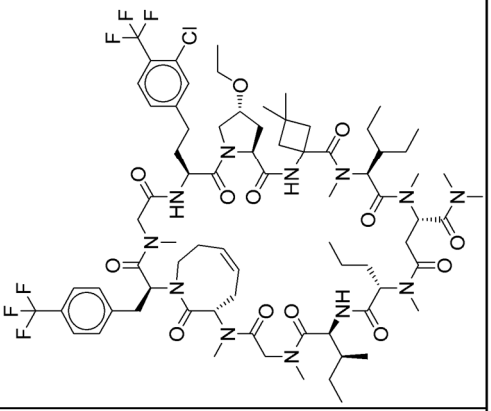
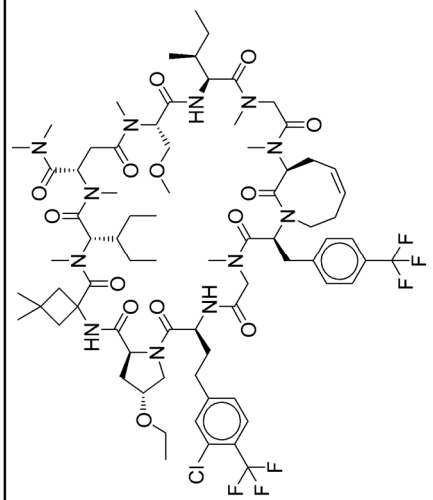
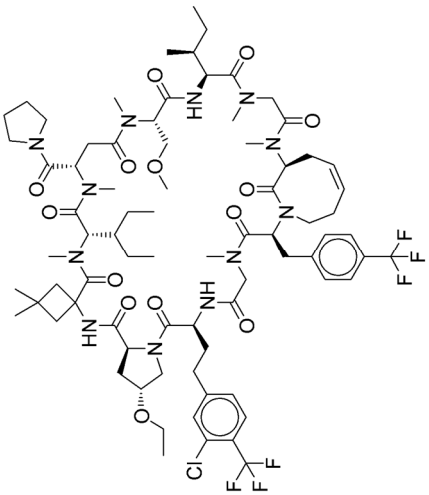
	
PP2107	PP2109
	
PP2106	PP2108

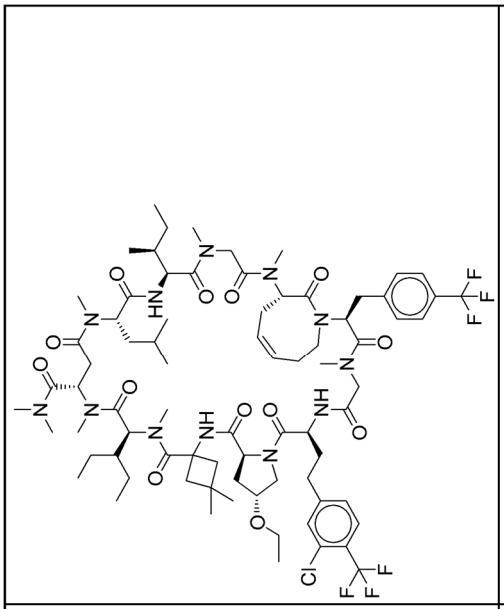
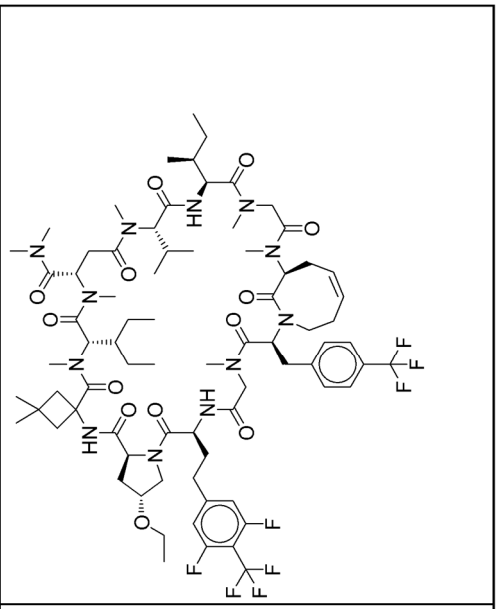
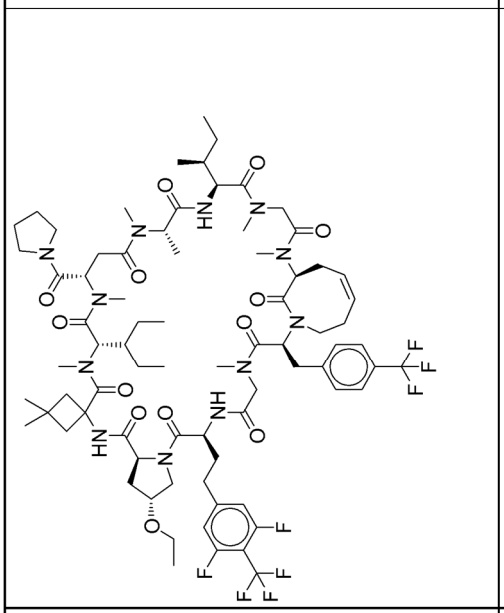
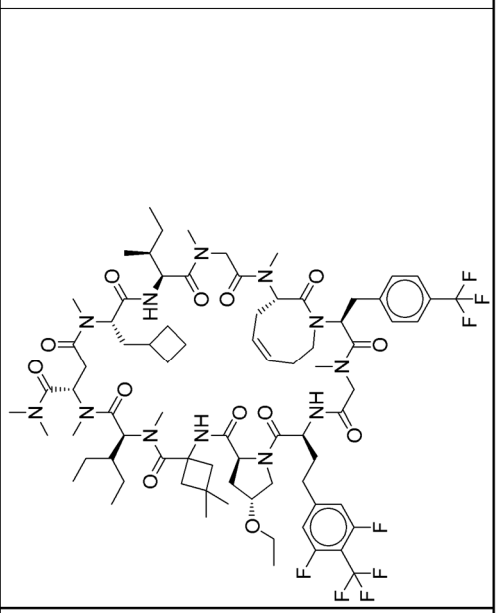
	
PP2111	PP2113
	
PP2110	PP2112

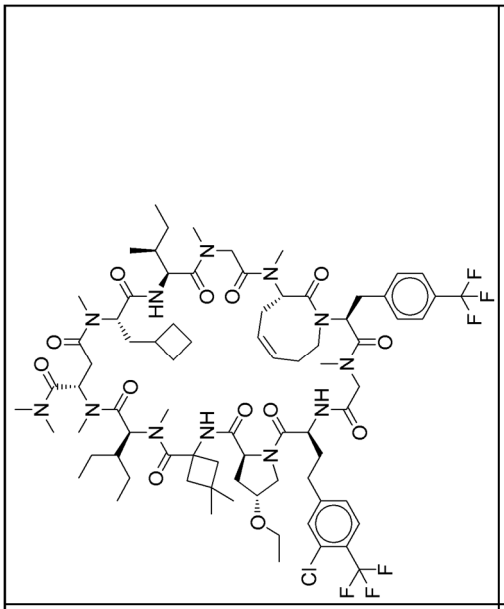
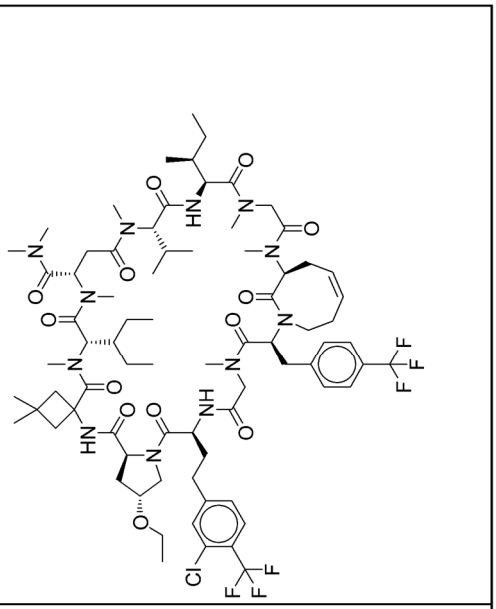
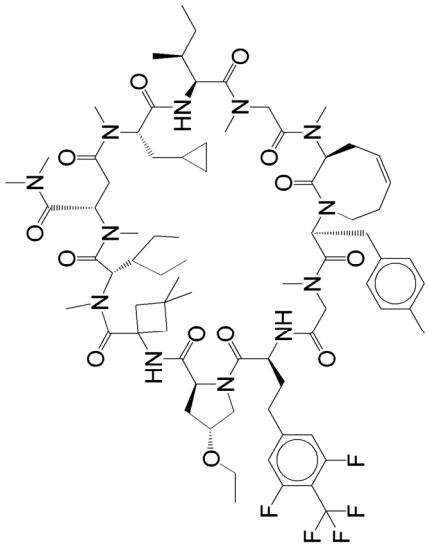
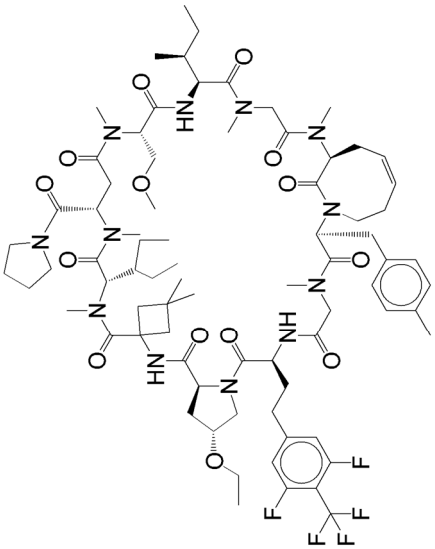
	
PP211 5	PP211 7
	
PP211 4	PP211 6

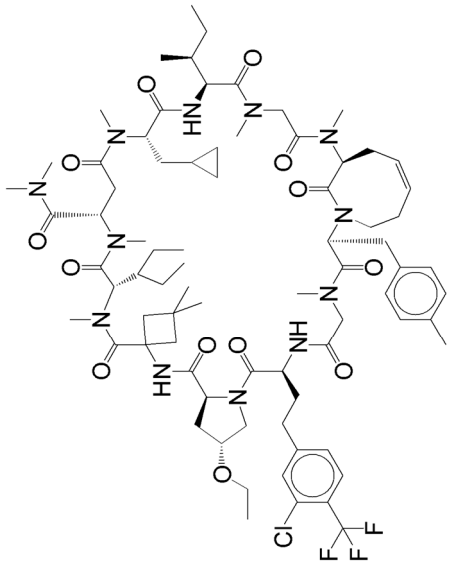
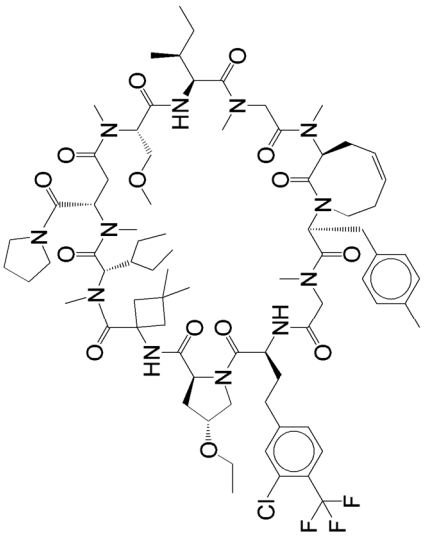
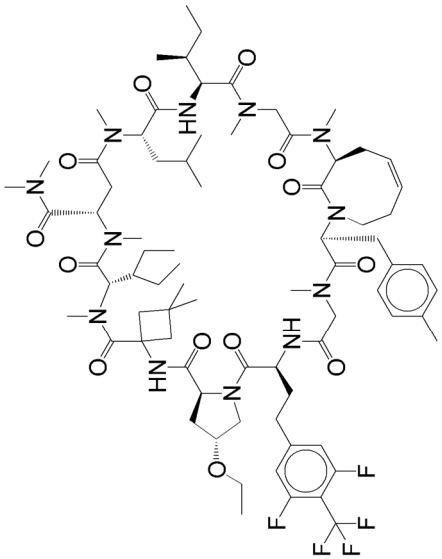
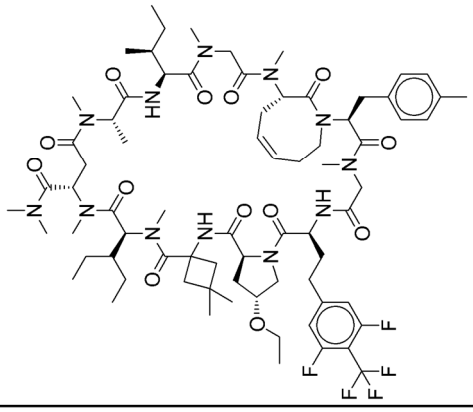
	
PP2119	PP2121
	
PP2118	PP2120

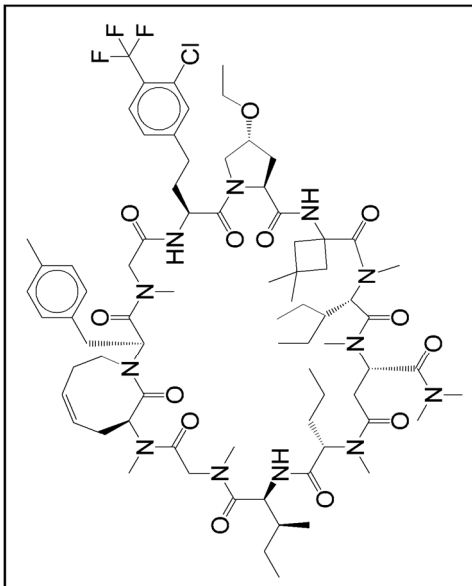
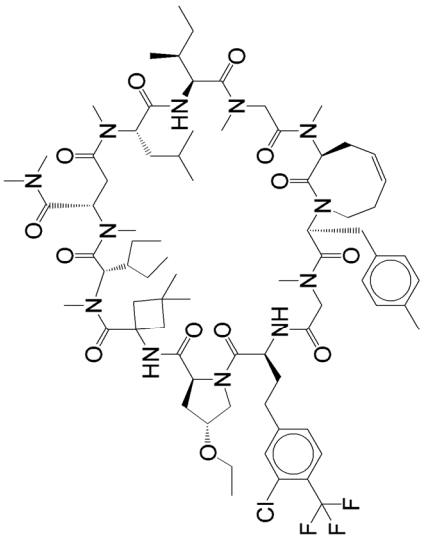
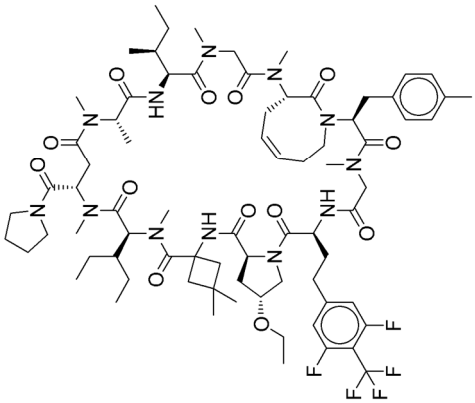
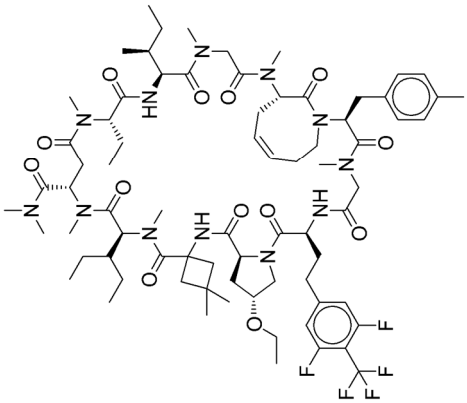
	
PP212 3	PP212 5
	
PP212 2	PP212 4

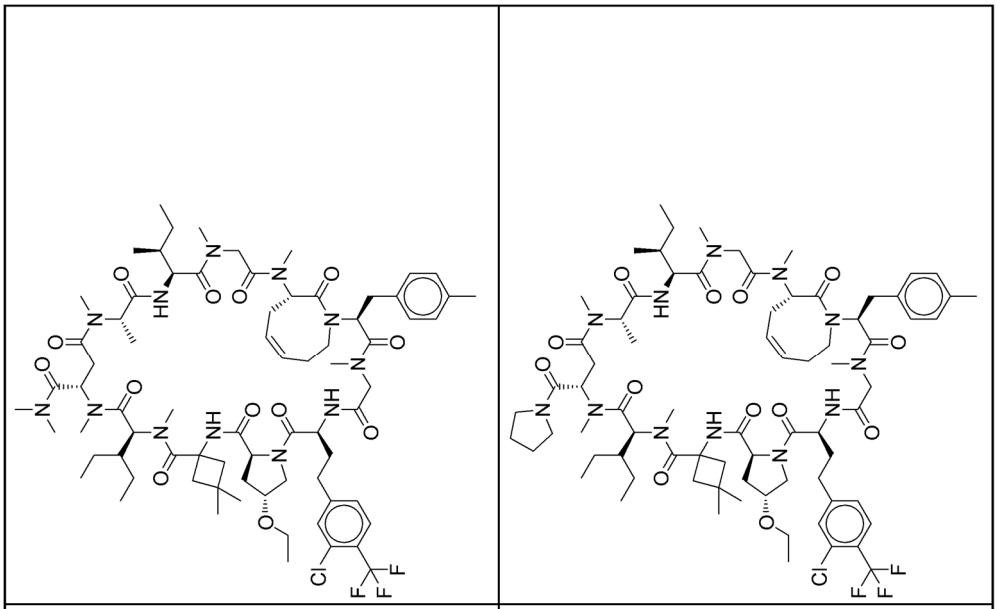
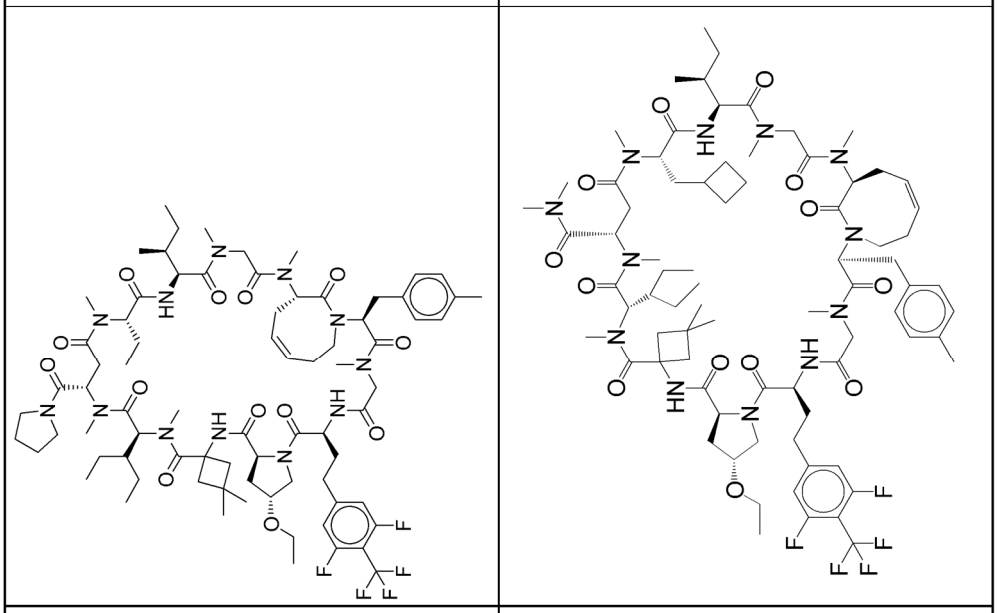
	
PP2127	PP2130
	
PP2126	PP2128

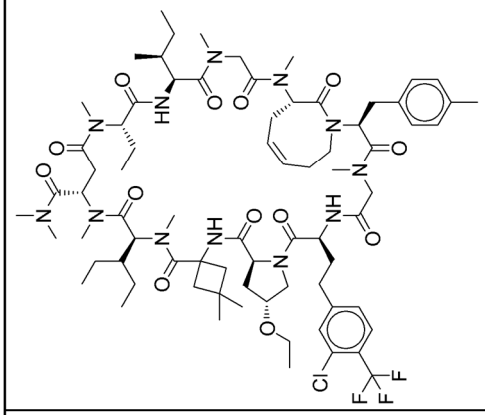
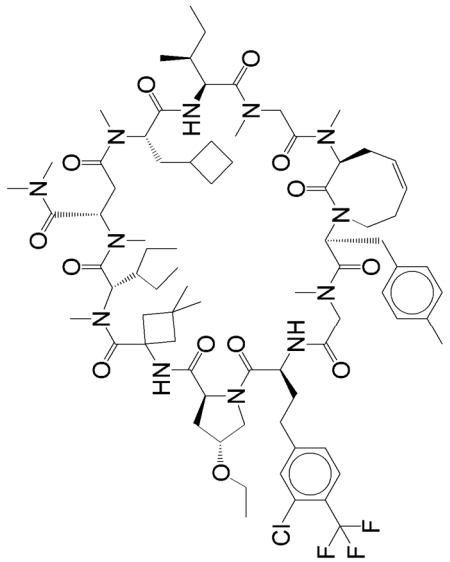
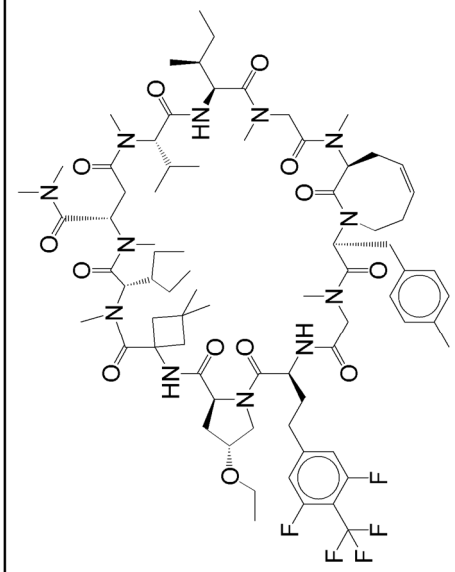
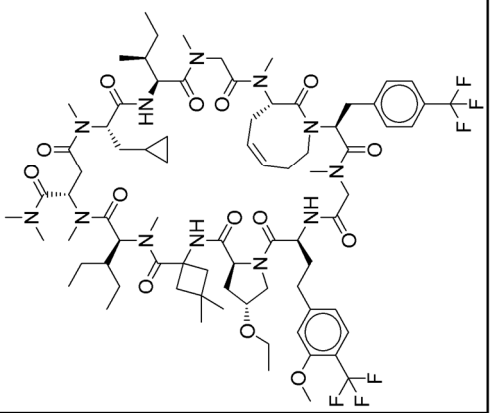
	
PP2132	PP2135
	
PP2131	PP2133

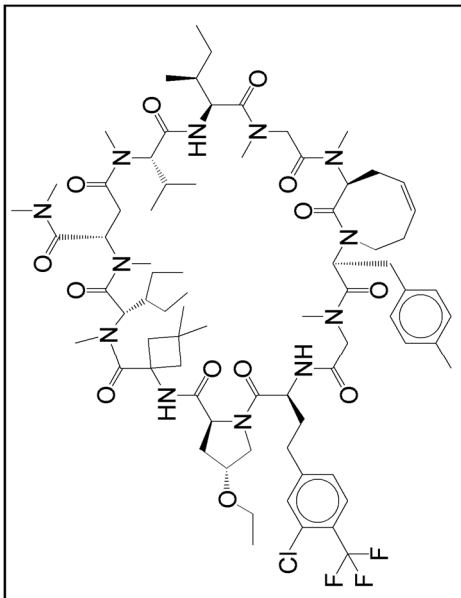
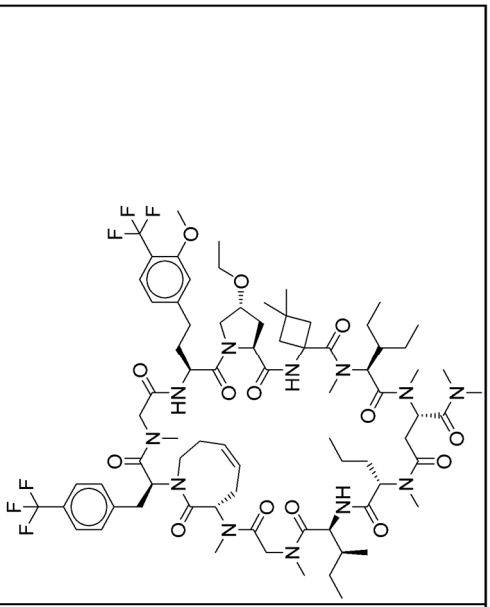
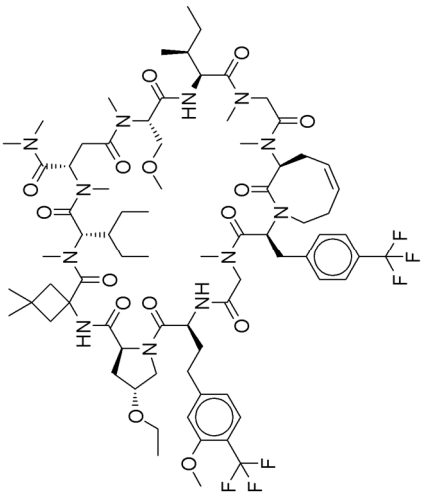
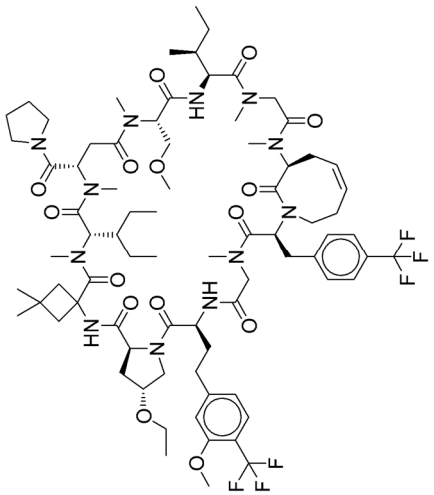
	
PP2138	PP2140
	
PP2137	PP2139

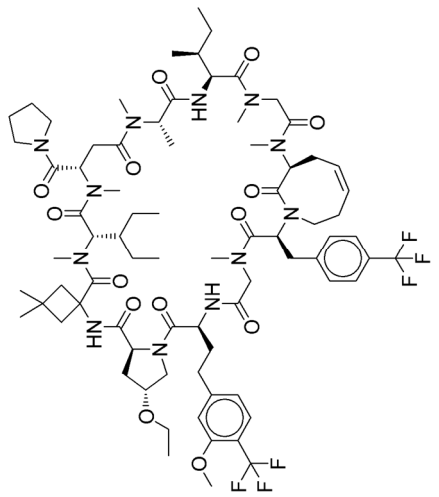
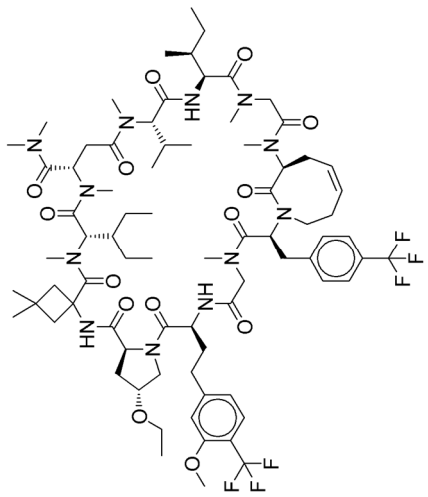
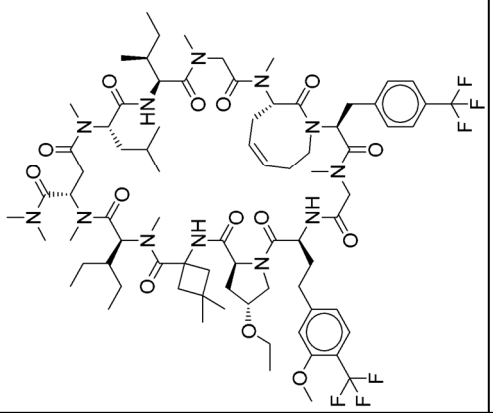
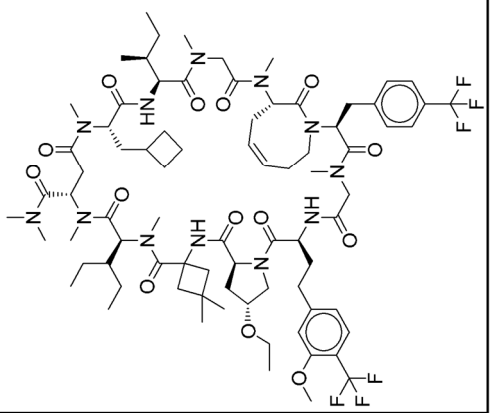
	
PP2142	PP2144
	
PP2141	PP2143

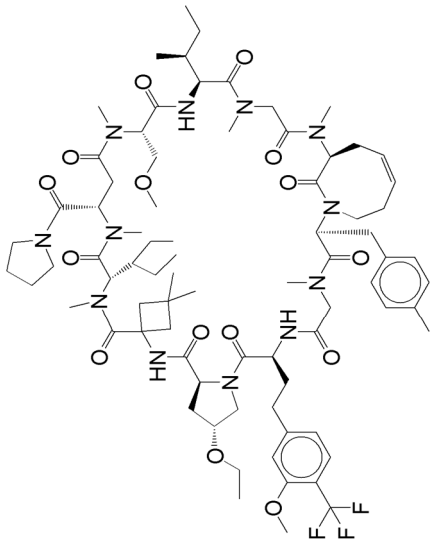
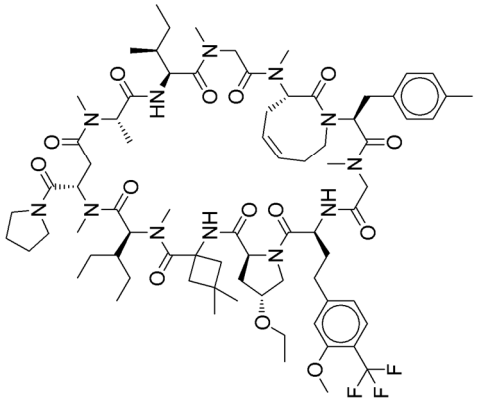
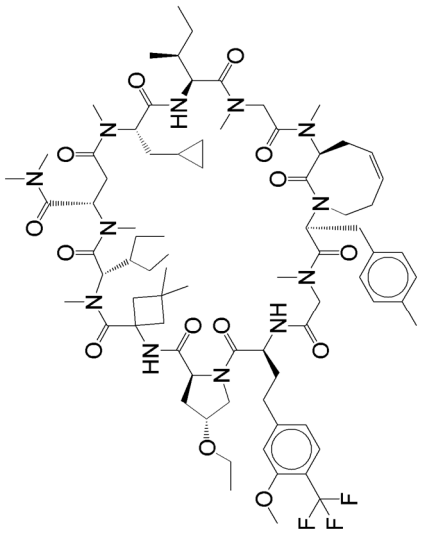
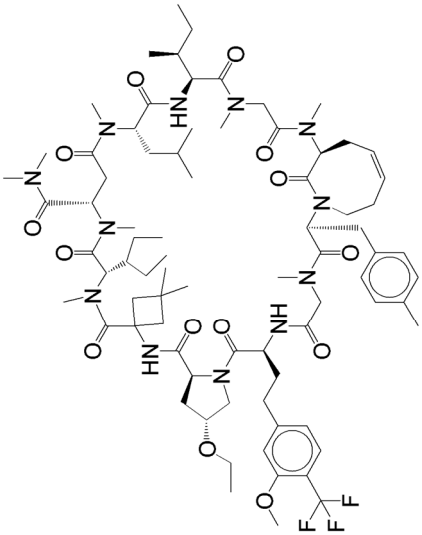
	
PP2146	PP2148
	
PP2145	PP2147

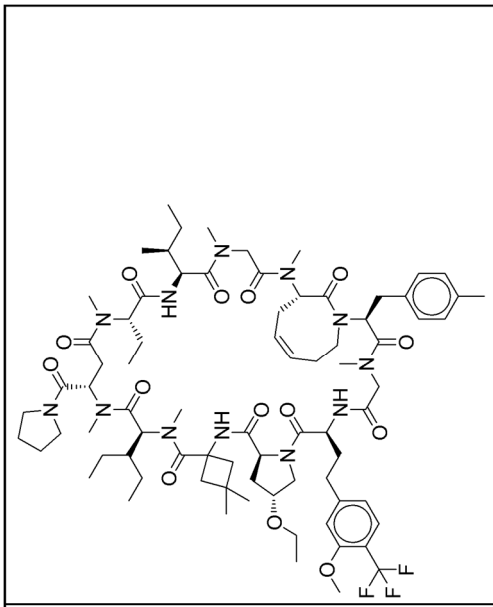
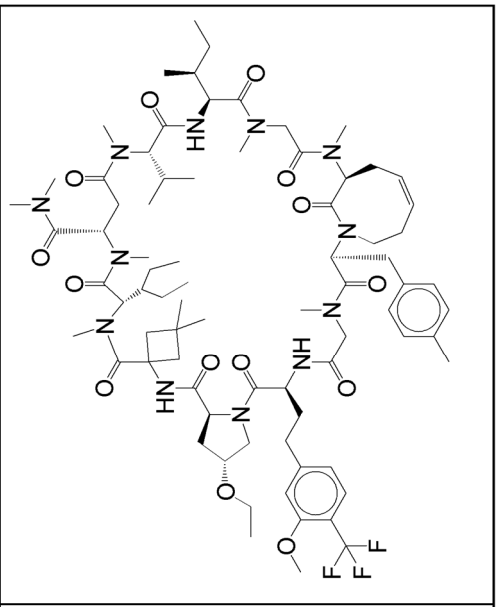
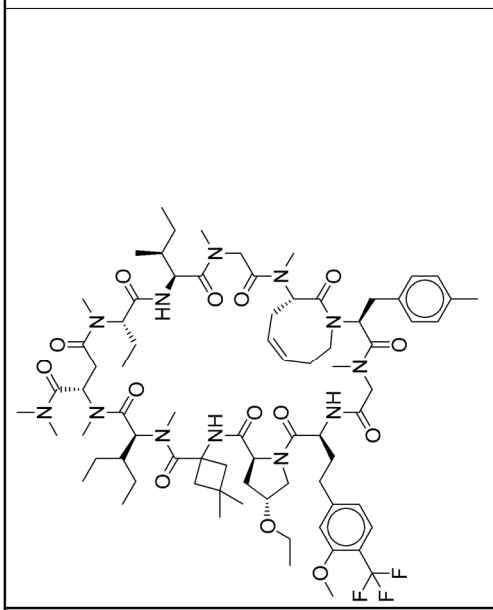
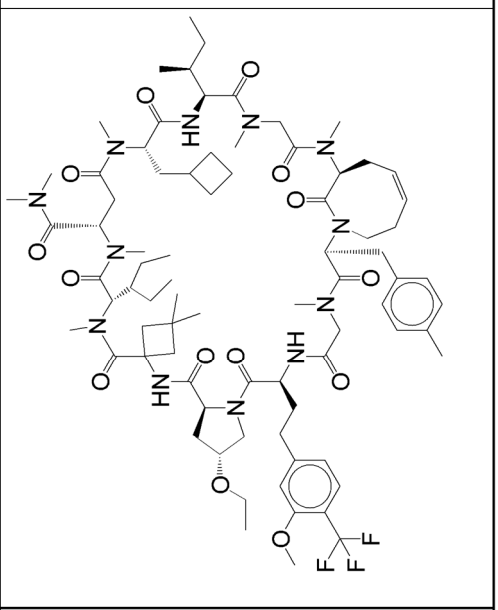
	
PP2150	PP2152
	
PP2149	PP2151

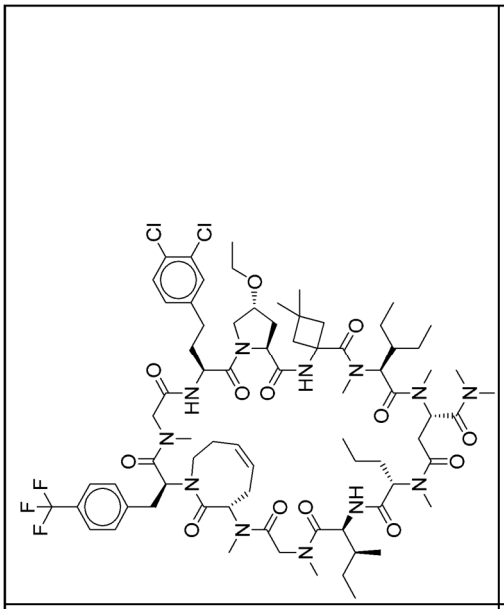
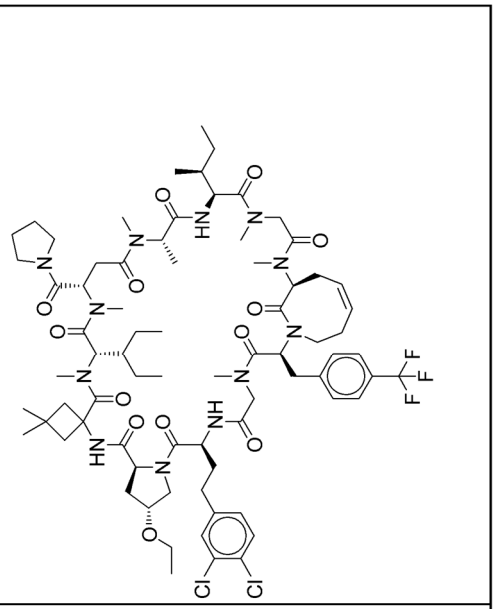
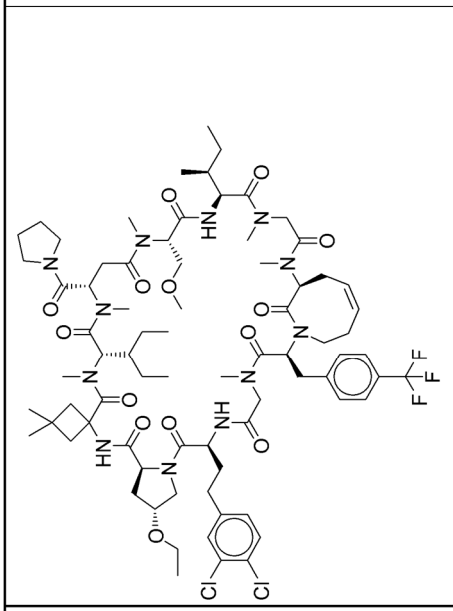
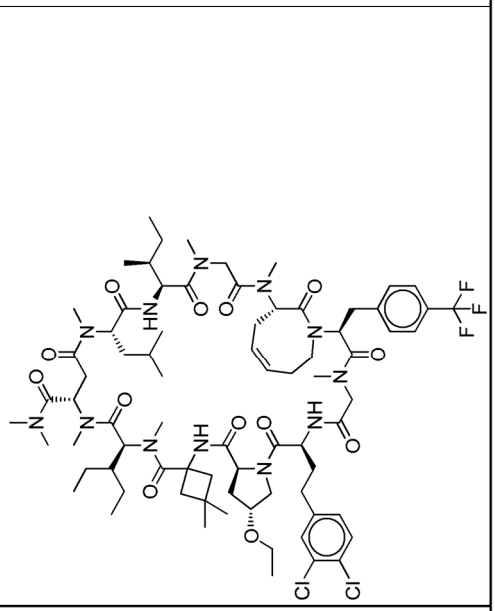
	
PP2154	PP2156
	
PP2153	PP2155

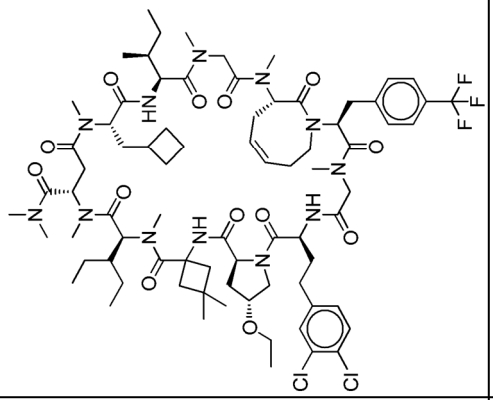
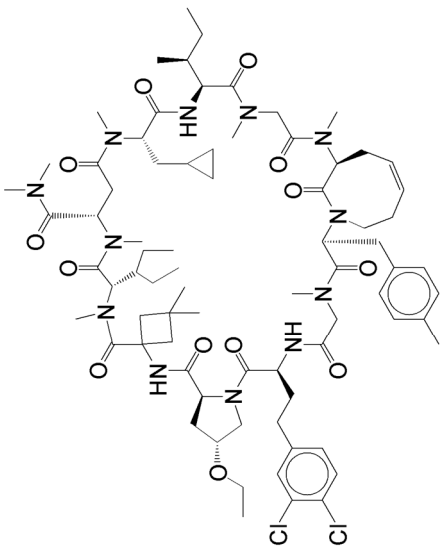
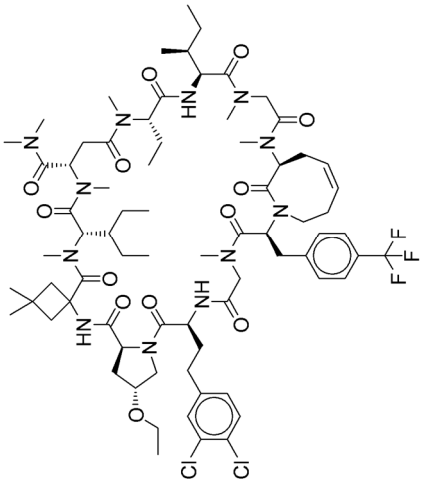
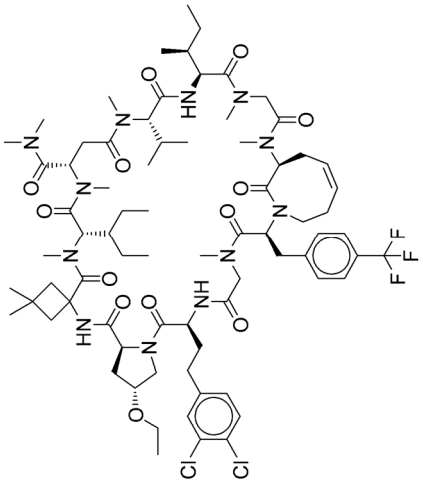
	
PP2158	PP2160
	
PP2157	PP2159

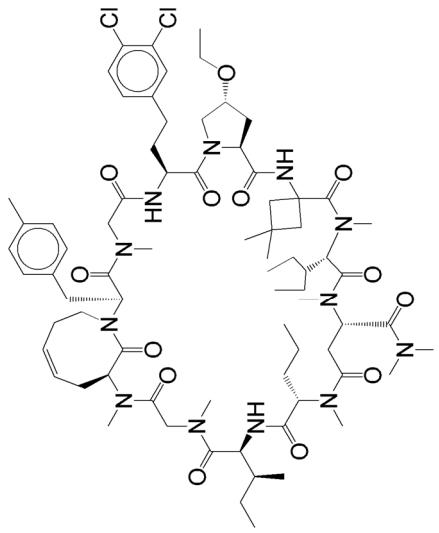
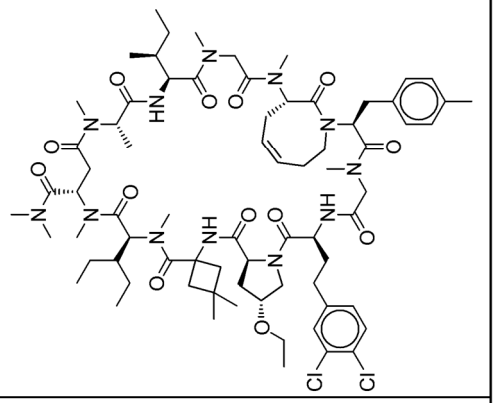
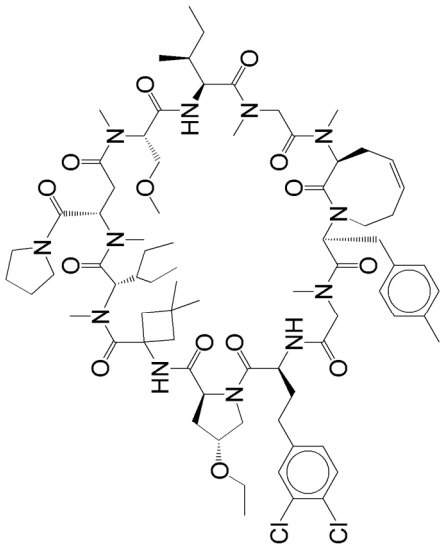
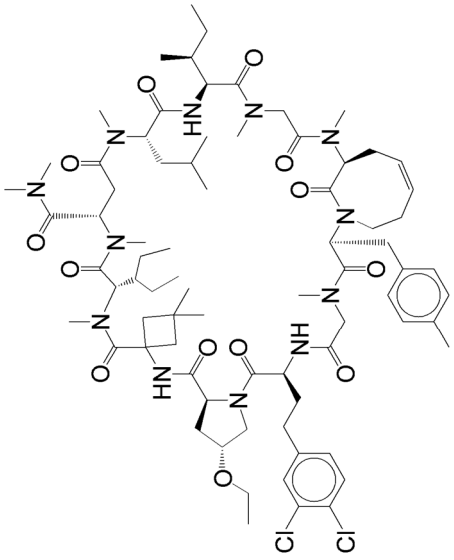
	
PP2163	PP2165
	
PP2161	PP2164

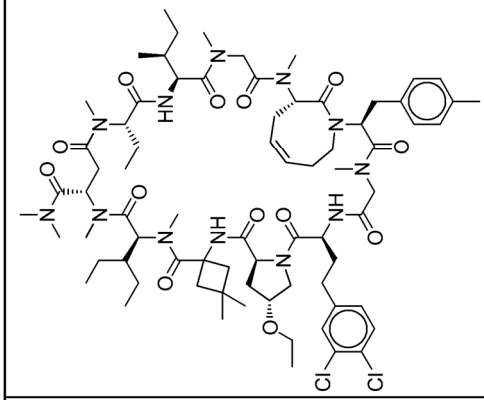
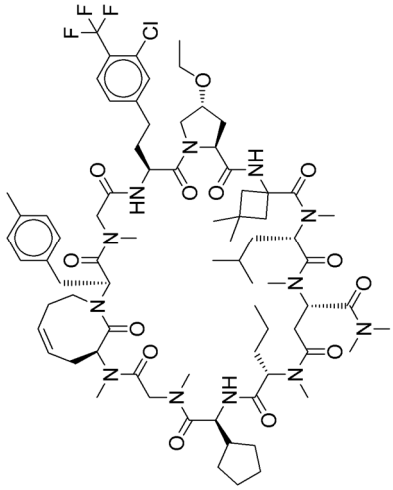
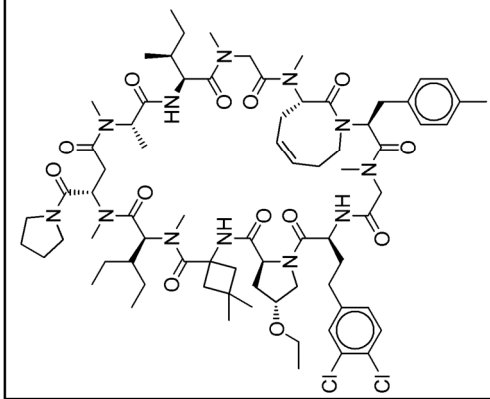
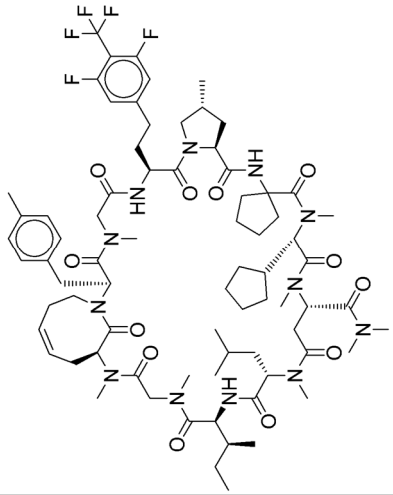
	
PP2167	PP2169
	
PP2166	PP2168

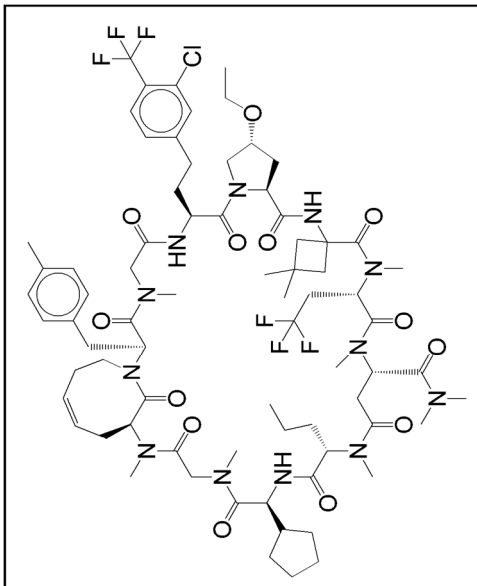
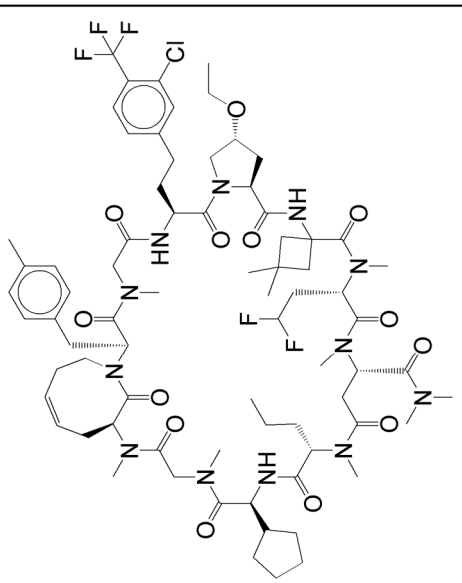
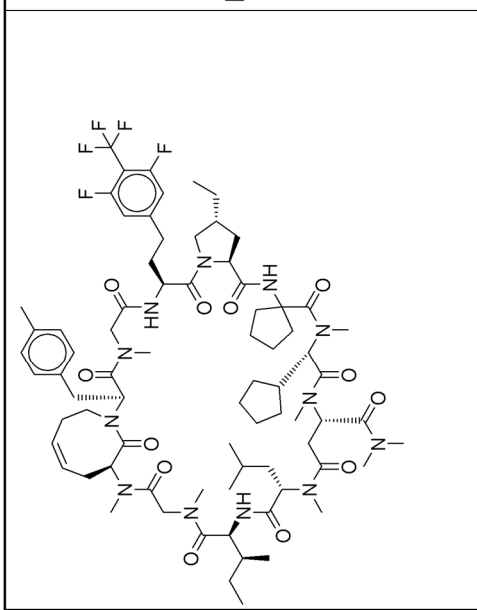
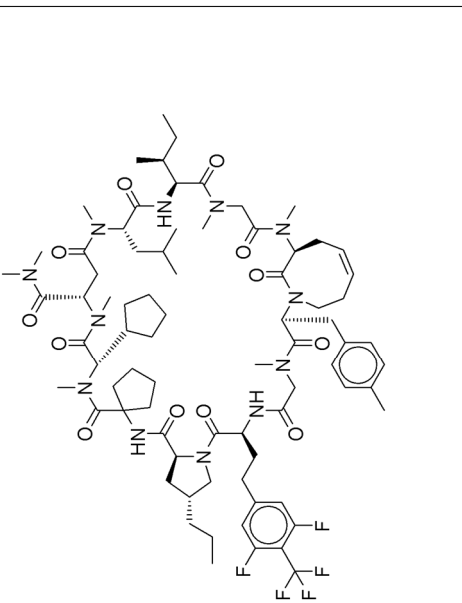
	
PP2171	PP2173
	
PP2170	PP2172

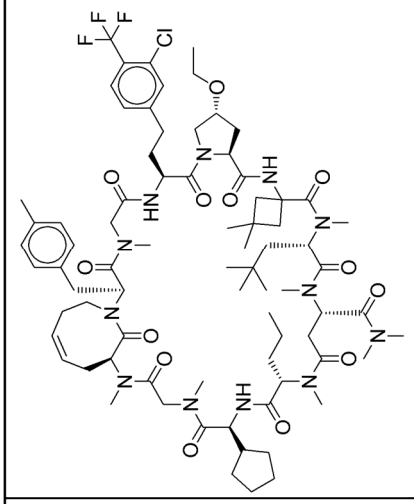
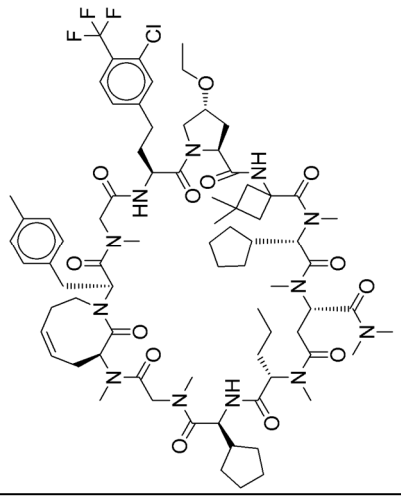
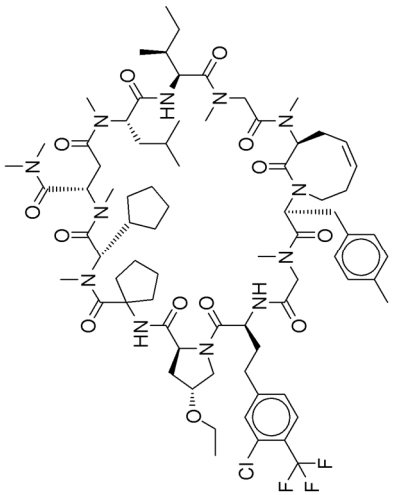
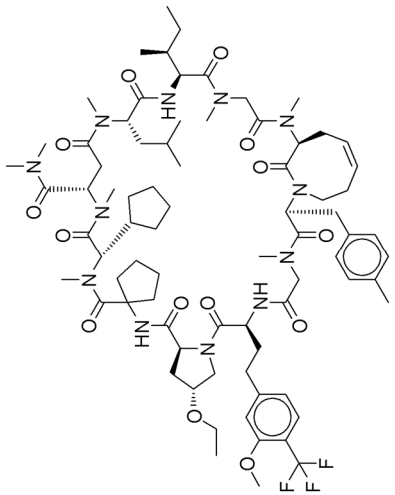
	
PP2175	PP2178
	
PP2174	PP2176

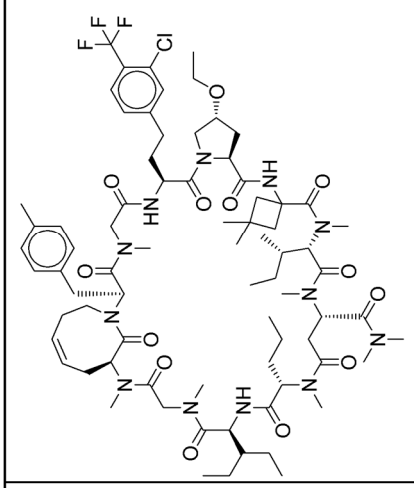
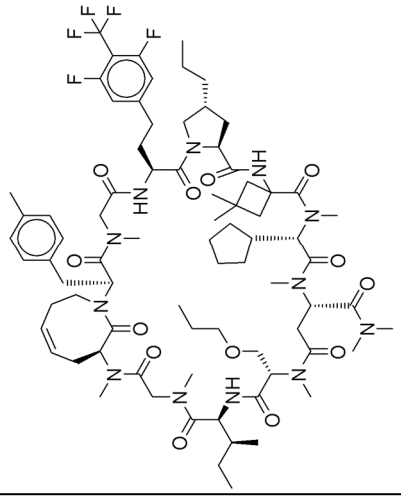
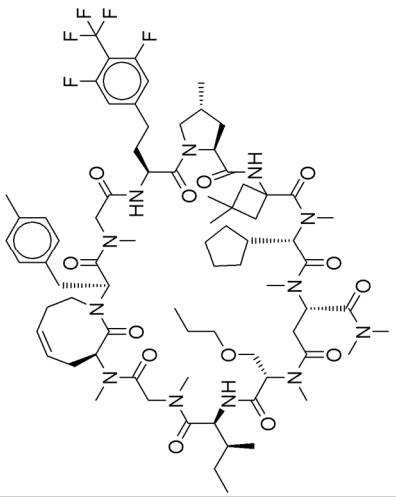
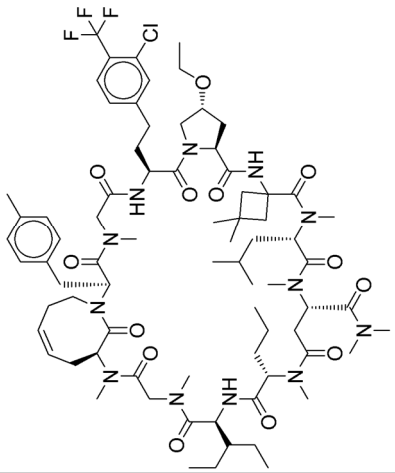
	
PP2180	PP2182
	
PP2179	PP2181

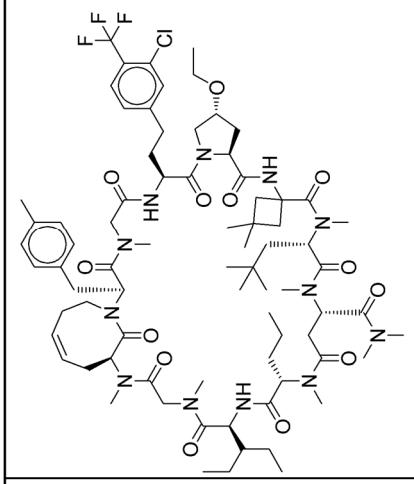
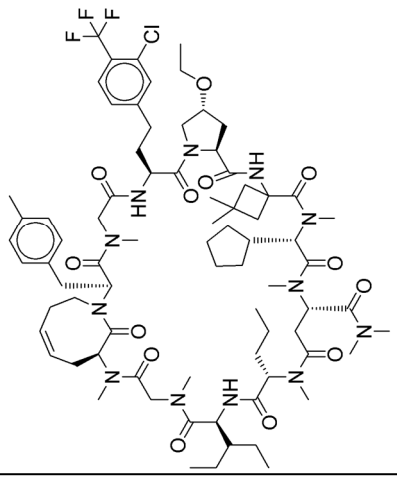
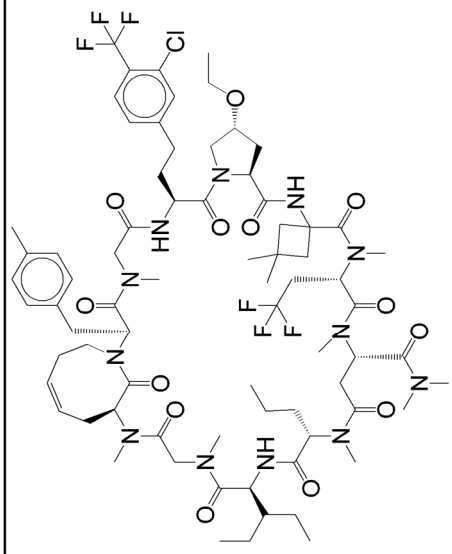
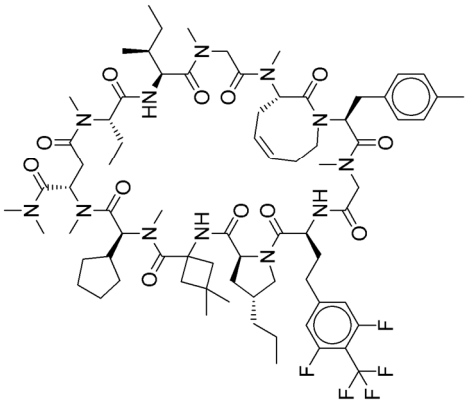
	
PP2184	PP2186
	
PP2183	PP2185

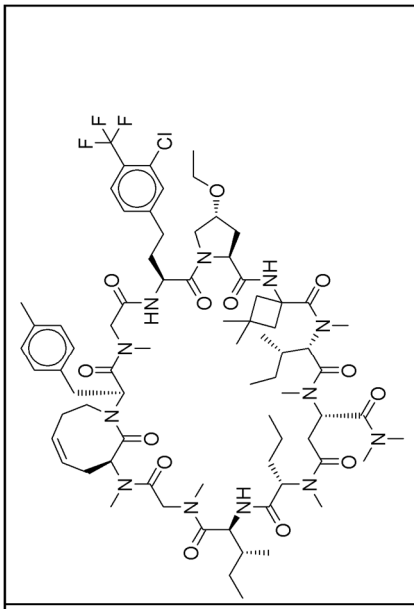
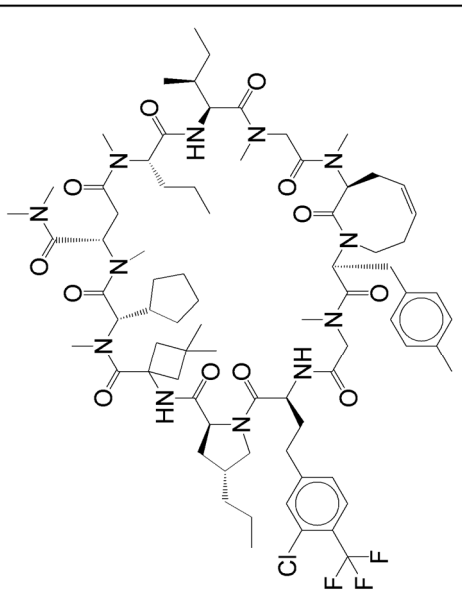
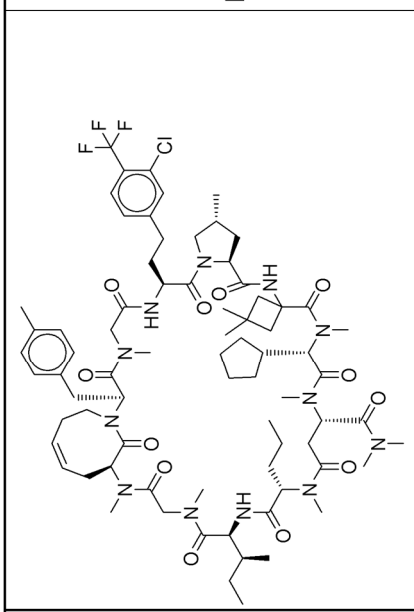
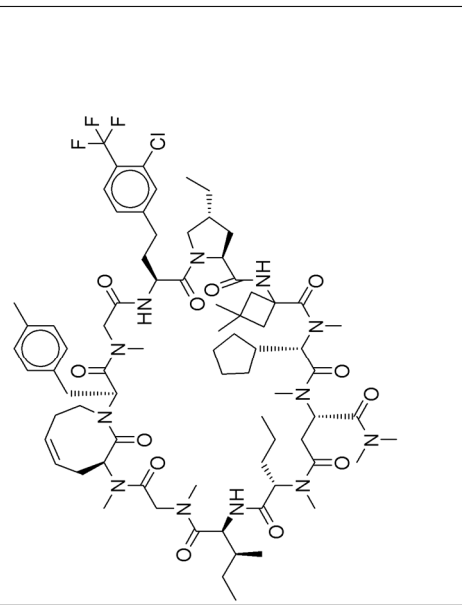
	
PP2188	PP2190
	
PP2187	PP2189

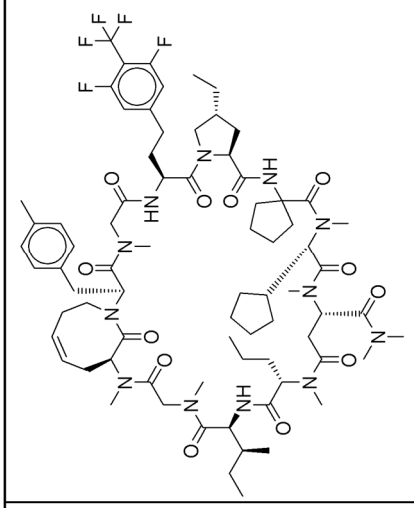
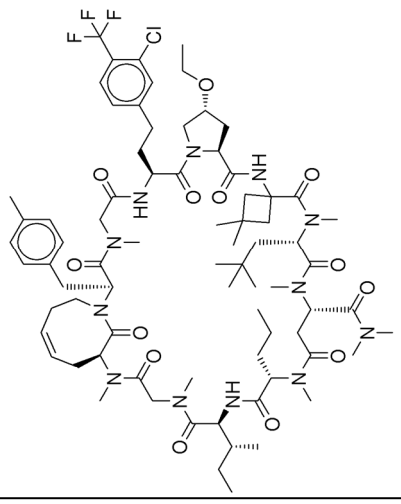
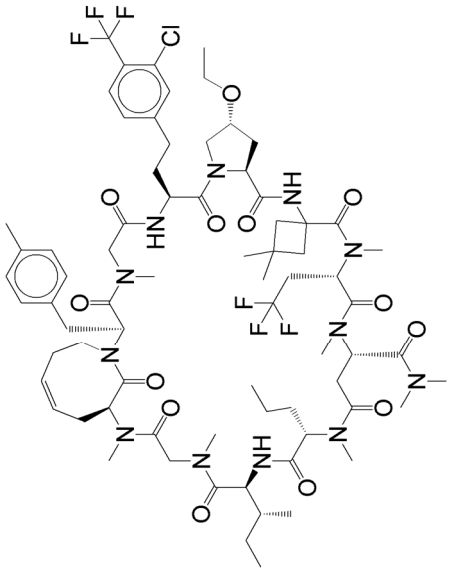
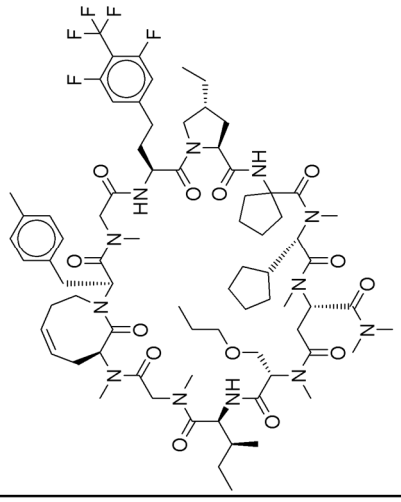
	
PP2192	PP2194
	
PP2191	PP2193

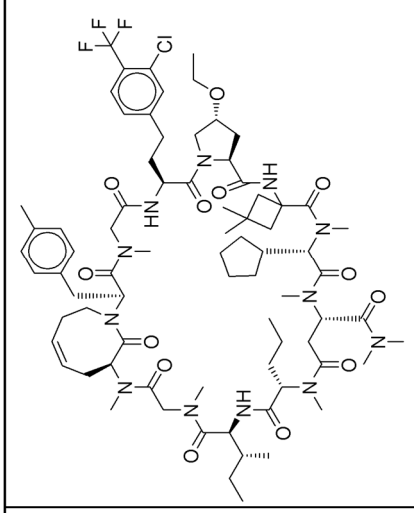
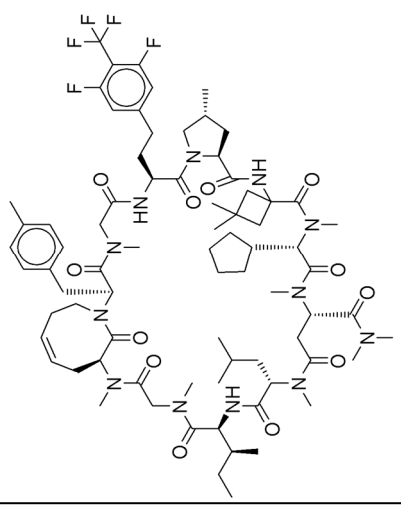
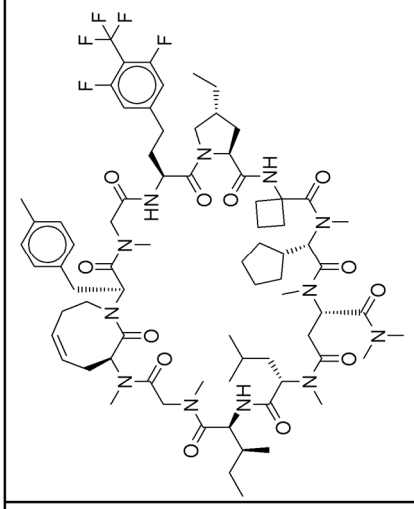
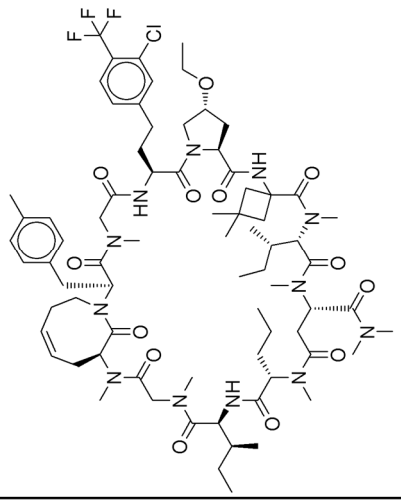
	
PP219 6	PP219 8
	
PP219 5	PP219 7

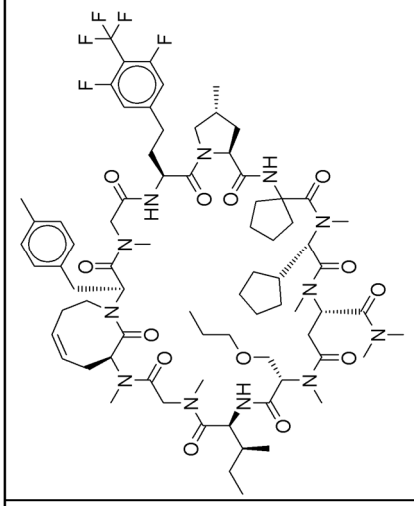
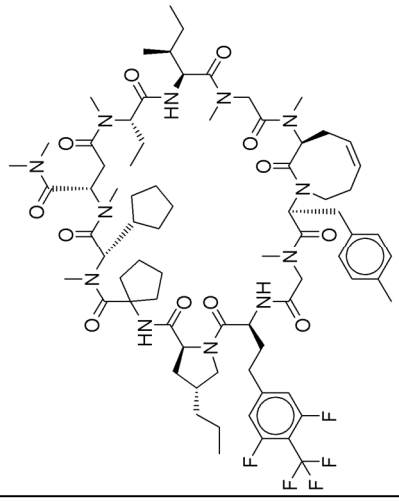
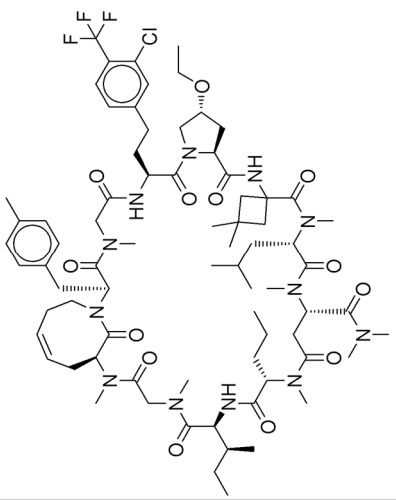
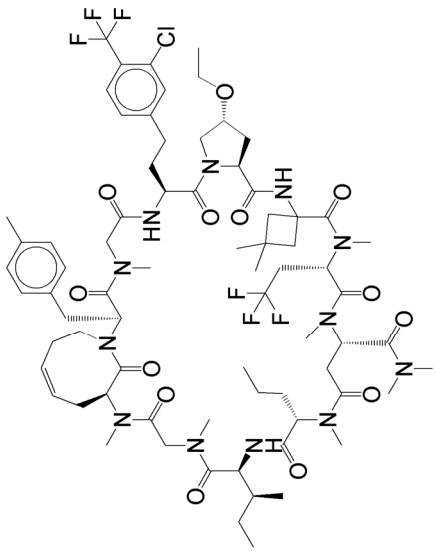
	
PP2200	PP2203
	
PP2199	PP2202

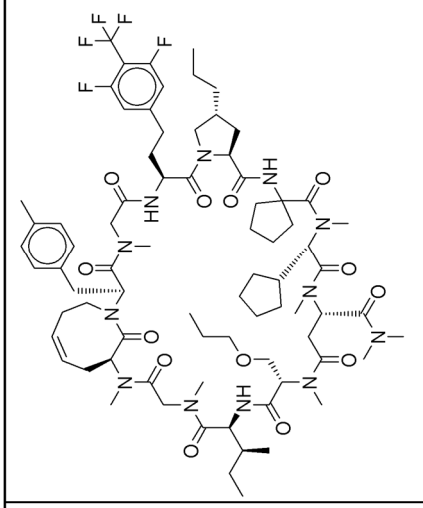
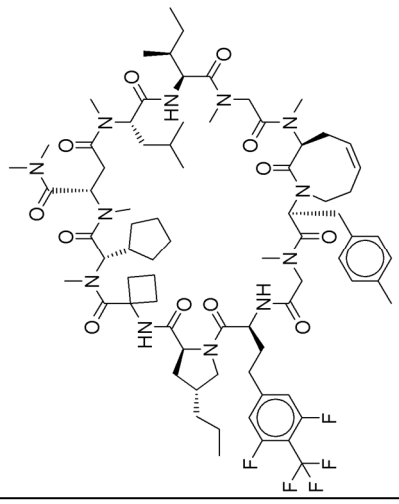
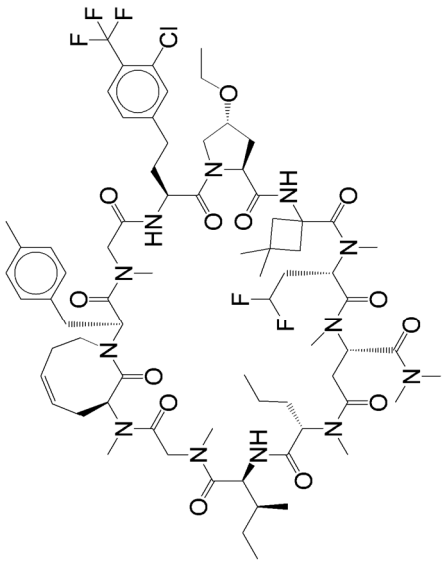
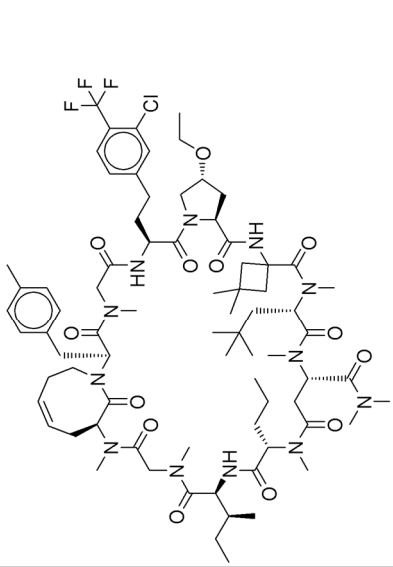
	
PP2207	PP2209
	
PP2204	PP2208

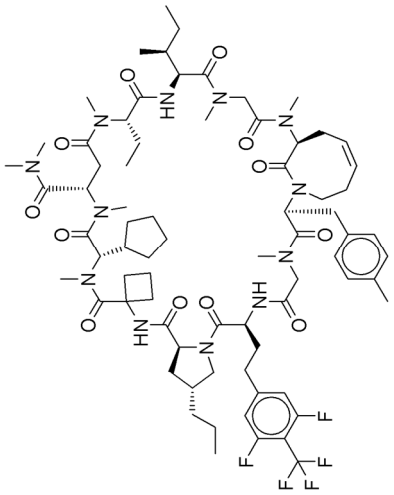
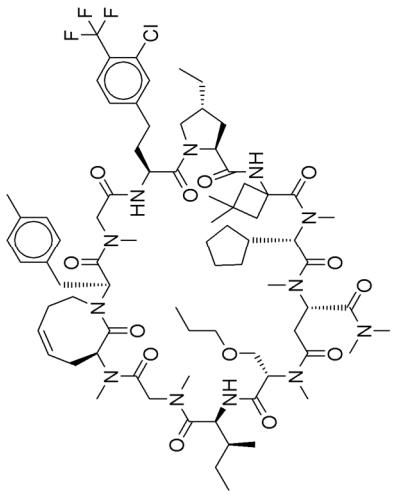
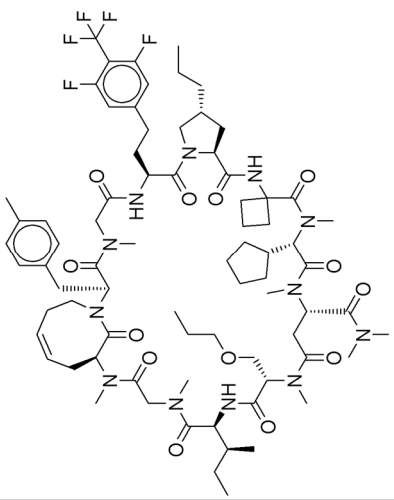
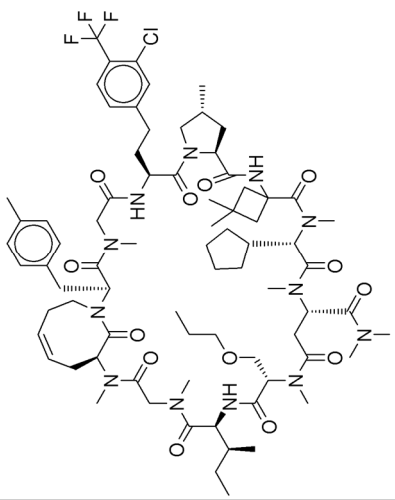
	
PP2211	PP2214
	
PP2210	PP2212

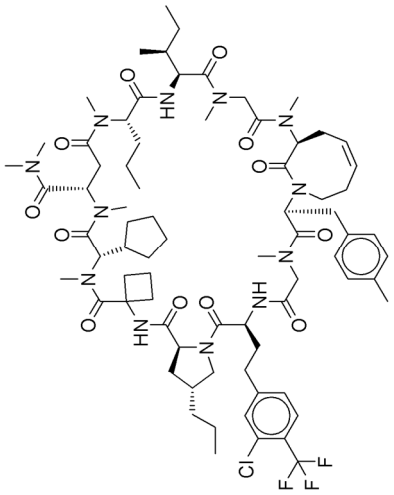
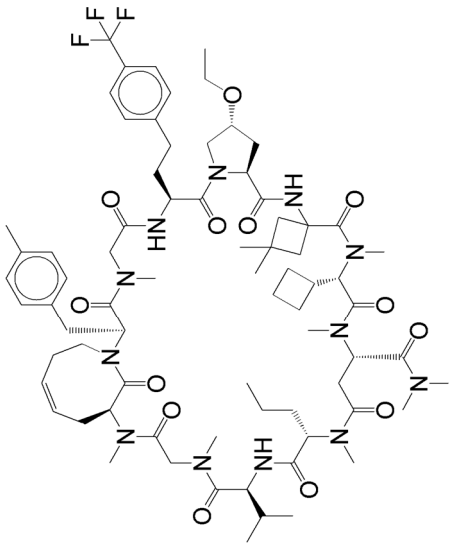
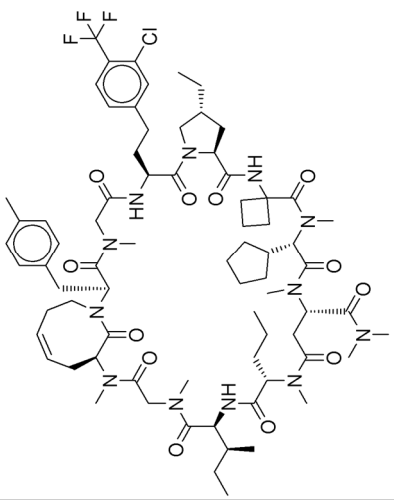
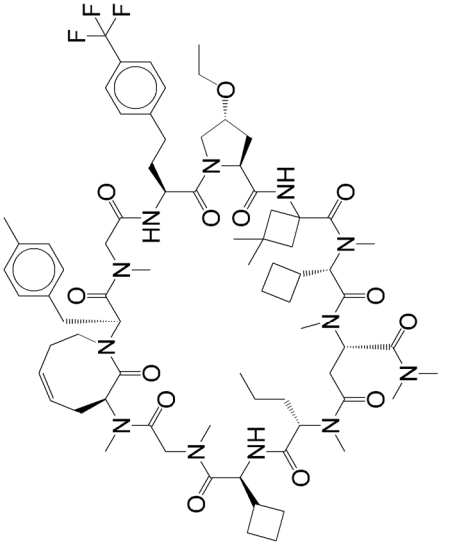
	
PP2216	PP2219
	
PP2215	PP2218

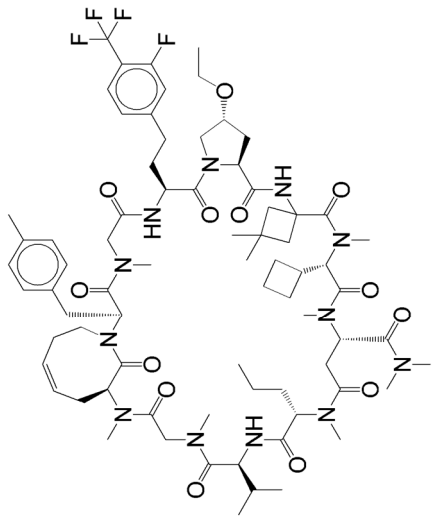
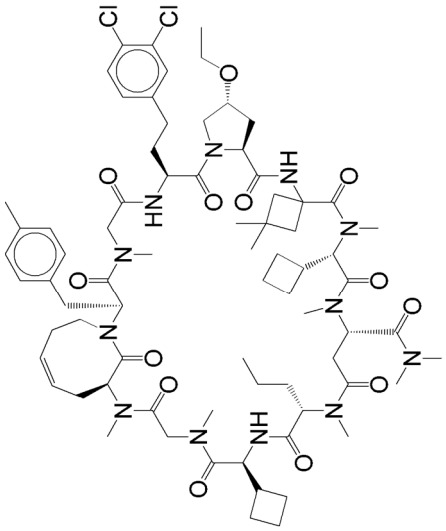
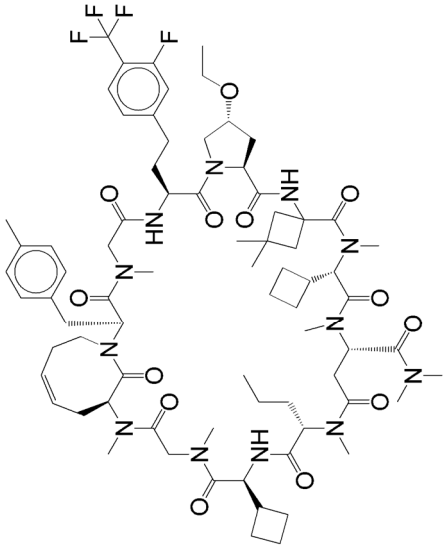
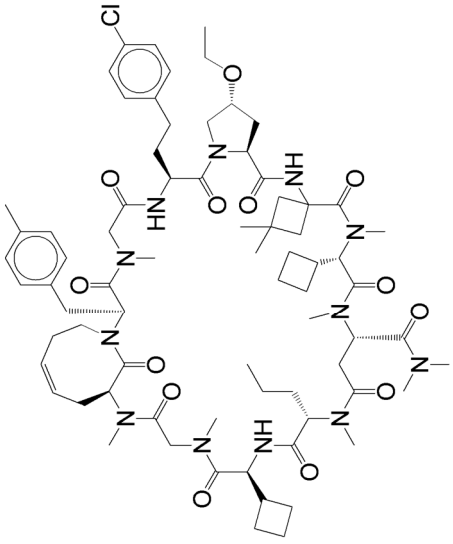
	
PP2221	PP2223
	
PP2220	PP2222

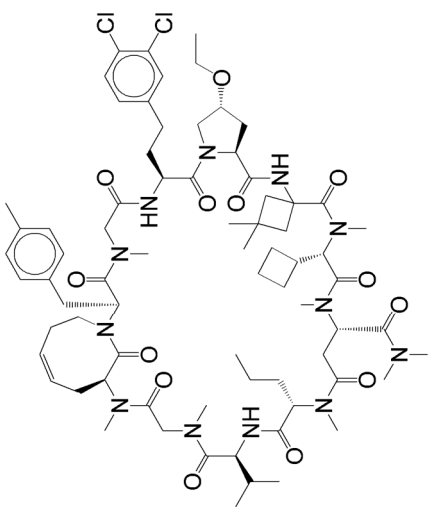
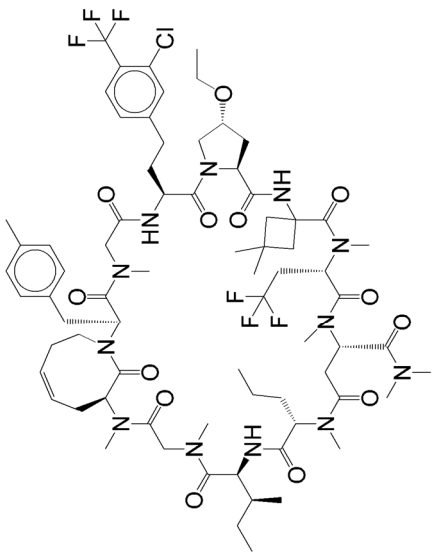
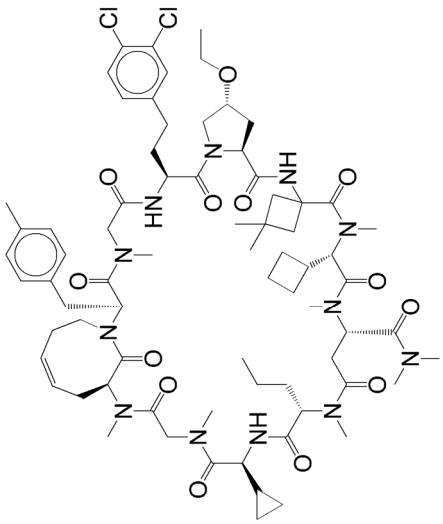
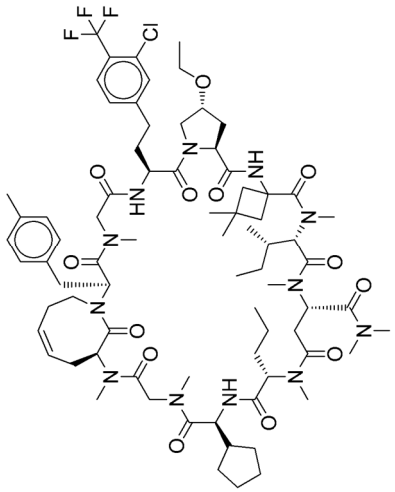
	
PP2225	PP2227
	
PP2224	PP2226

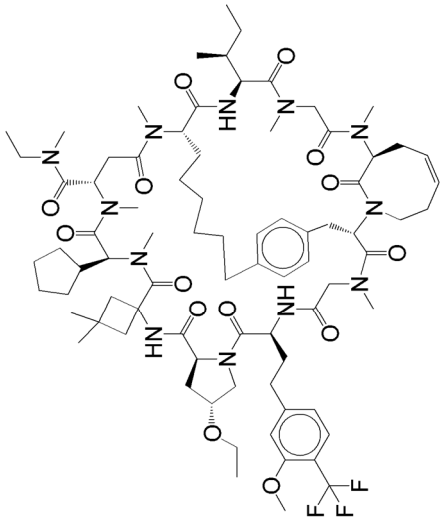
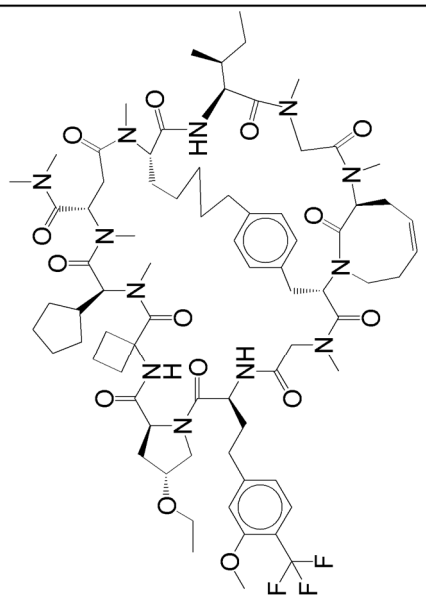
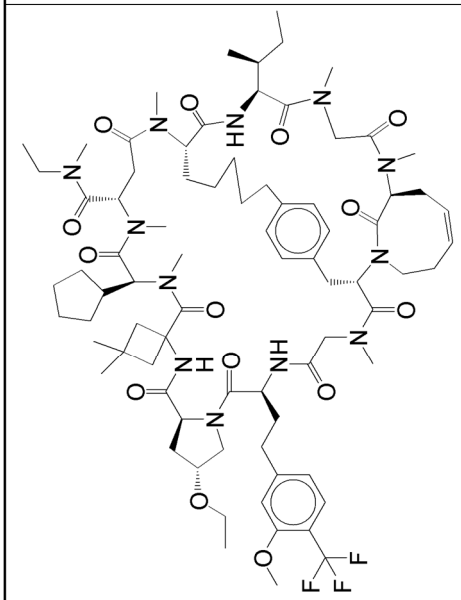
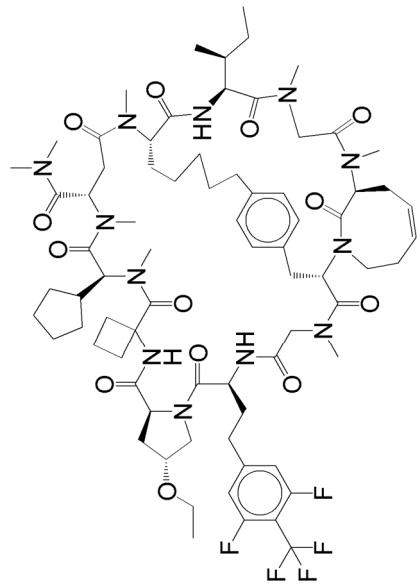
	
PP2229	PP2231
	
PP2228	PP2230

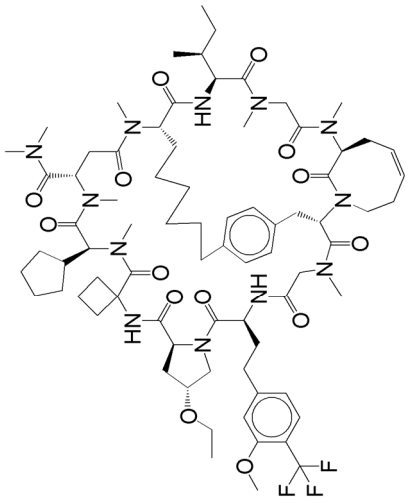
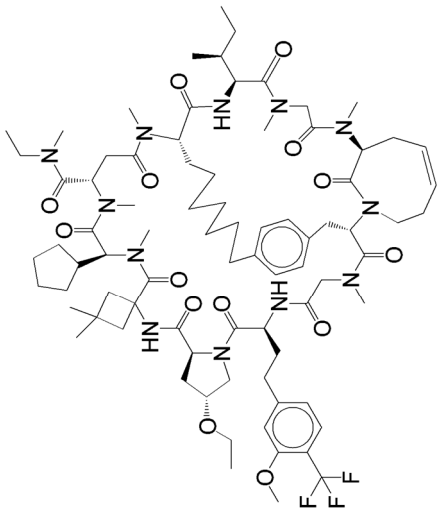
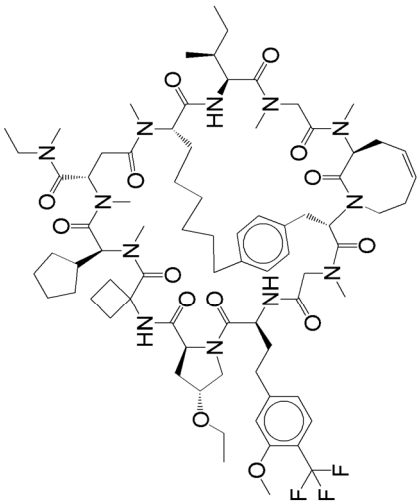
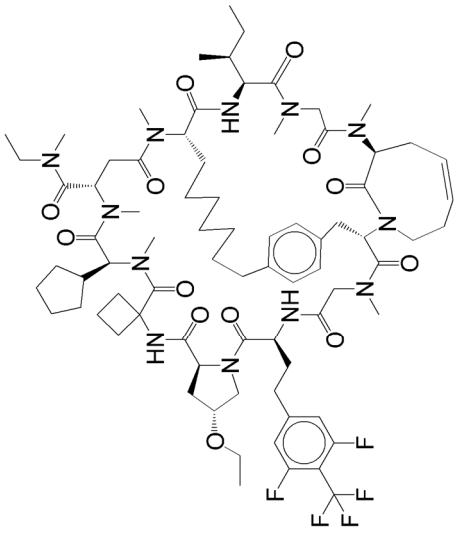
	
PP223 3	PP223 5
	
PP223 2	PP223 4

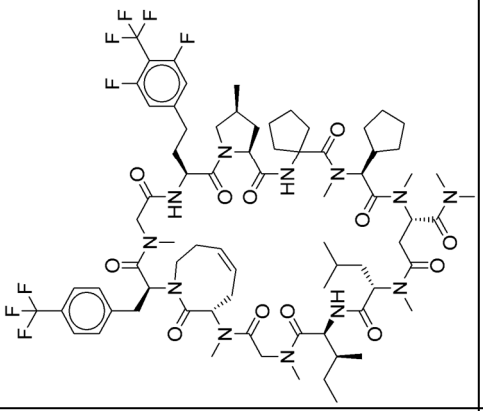
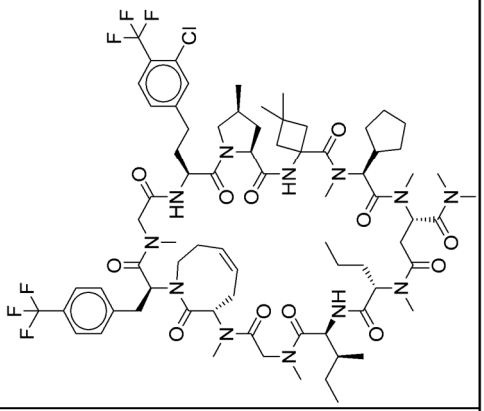
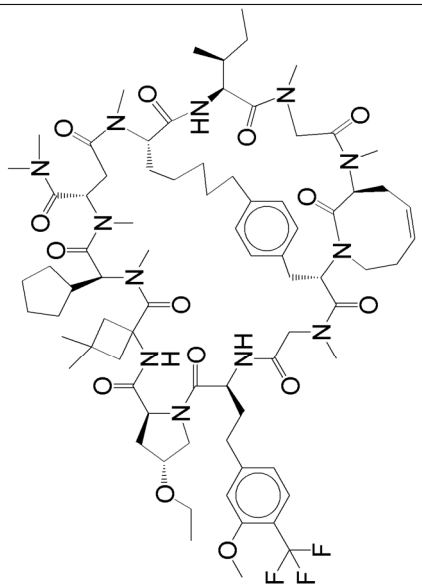
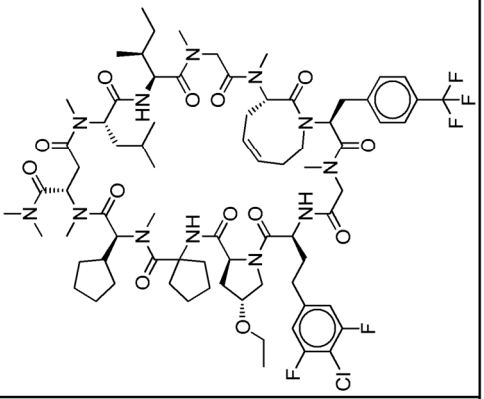
	
PP223 8	PP224 1
	
PP223 7	PP223 9

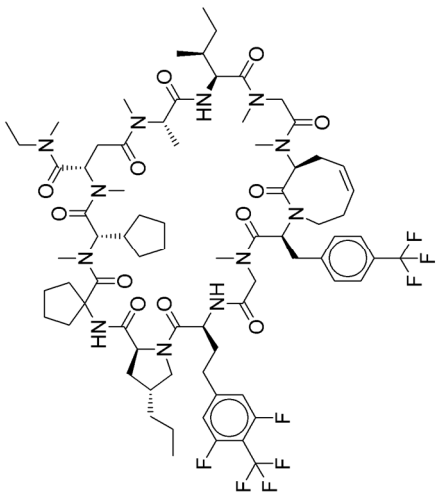
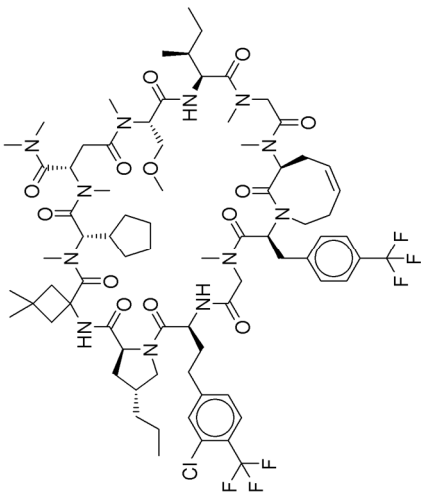
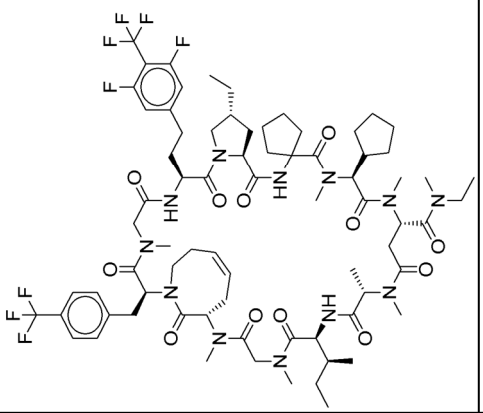
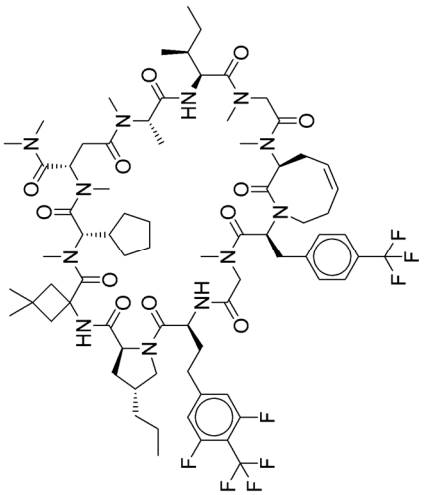
	
PP2244	PP2248
	
PP2242	PP2245

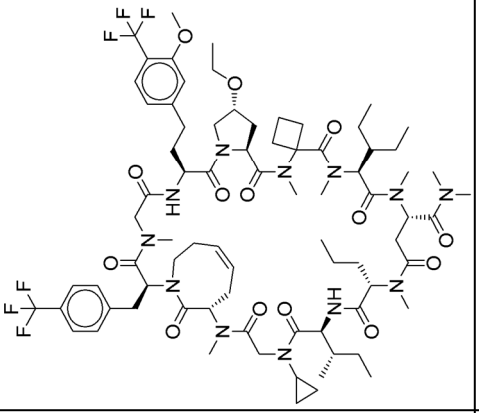
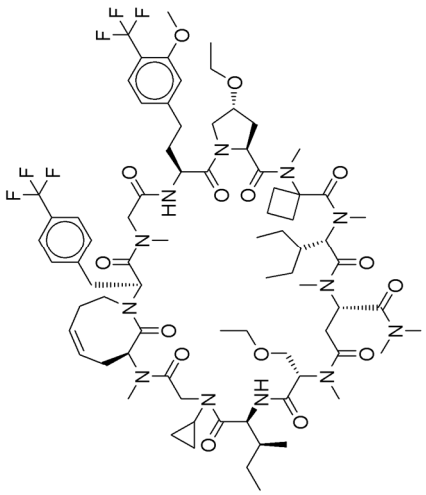
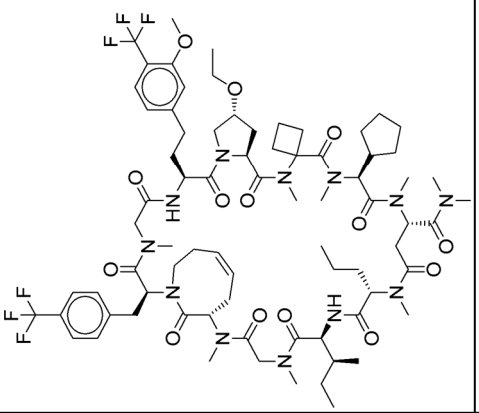
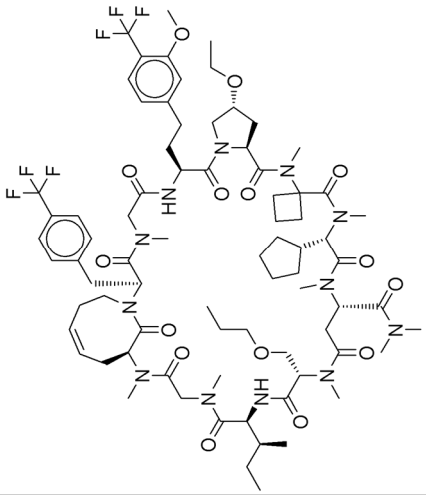
	
PP2250	PP2258
	
PP2249	PP2257

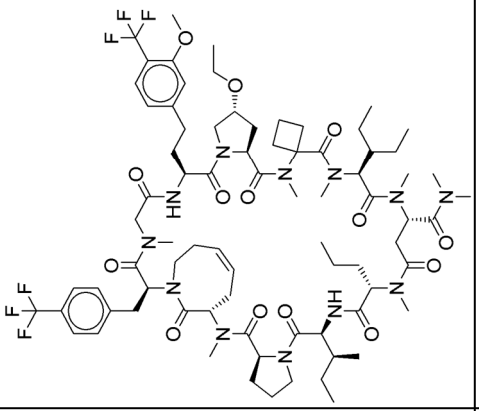
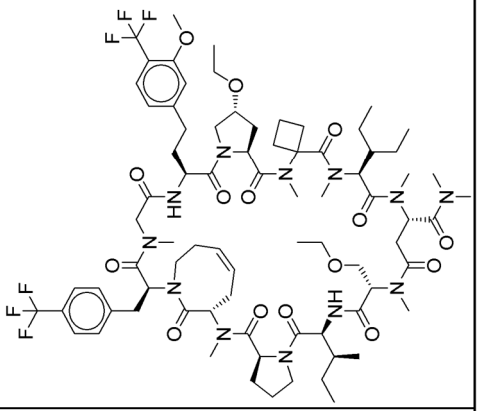
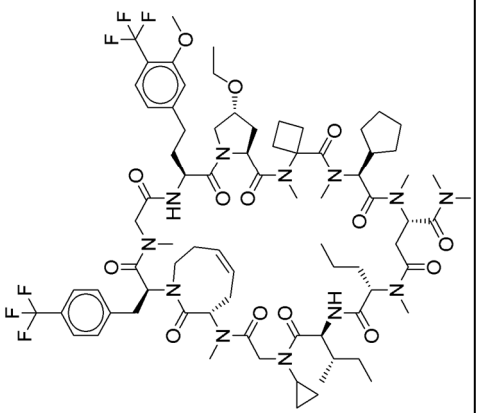
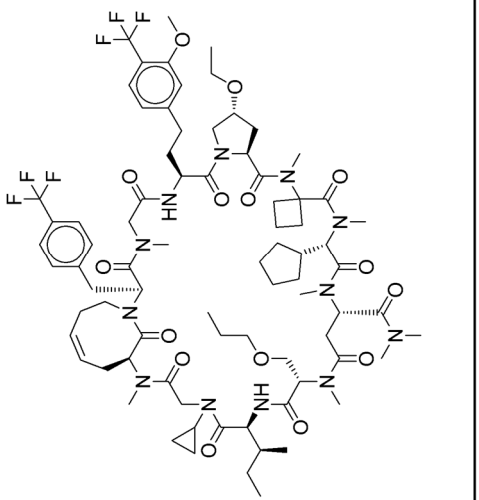
	
PP2260	PP2262
	
PP2259	PP2261

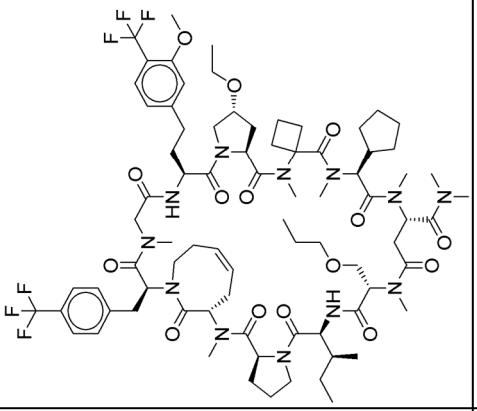
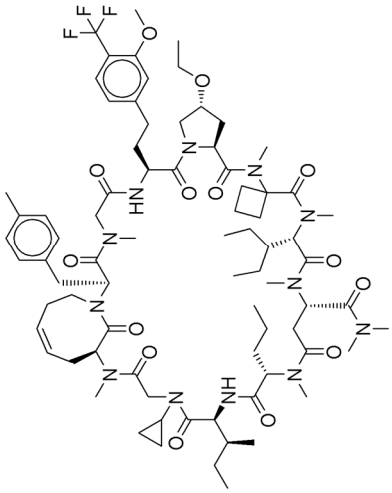
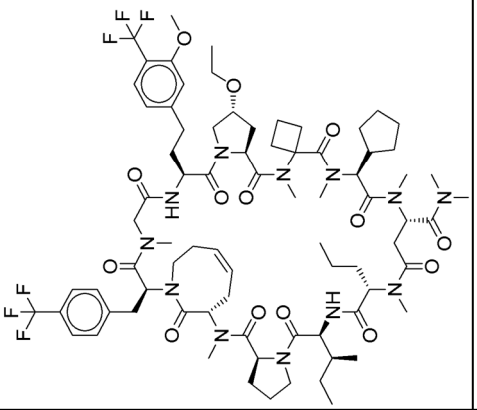
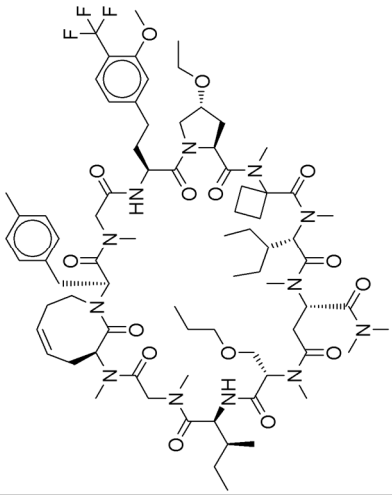
	
PP2264	PP2266
	
PP2263	PP2265

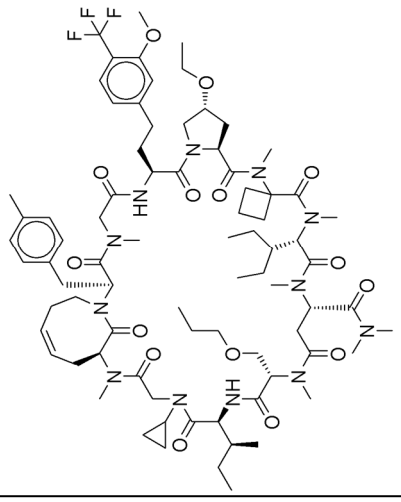
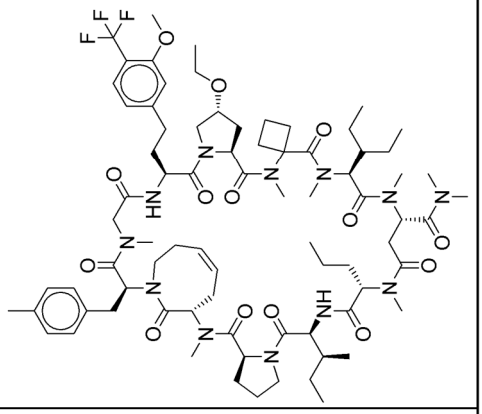
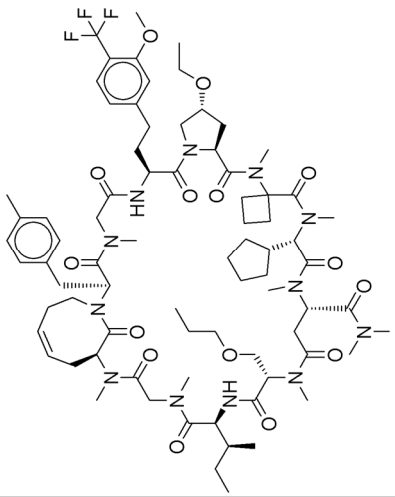
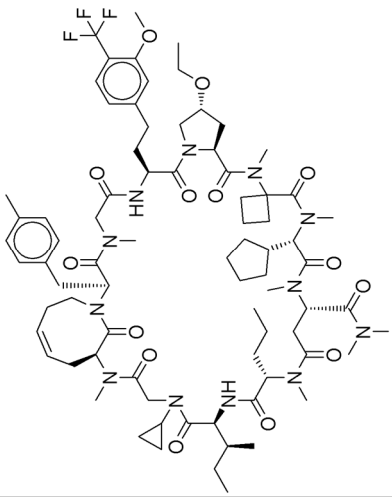
	
PP2268	PP2270
	
PP2267	PP2269

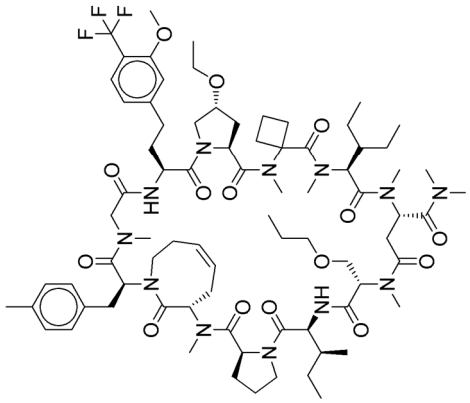
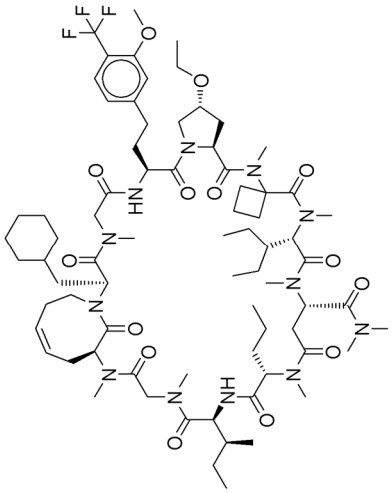
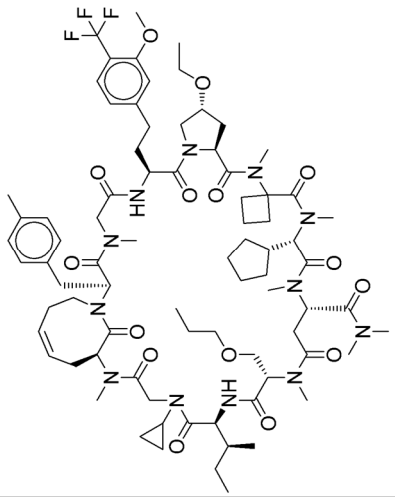
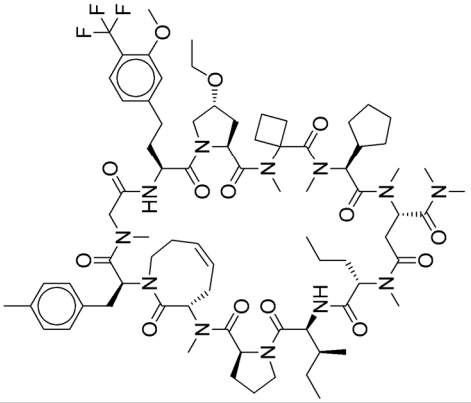
	
PP227 2	PP227 5
	
PP227 1	PP227 3

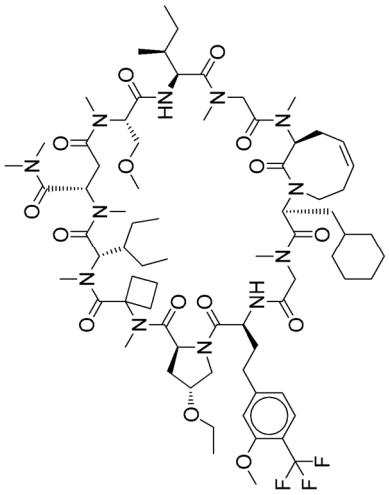
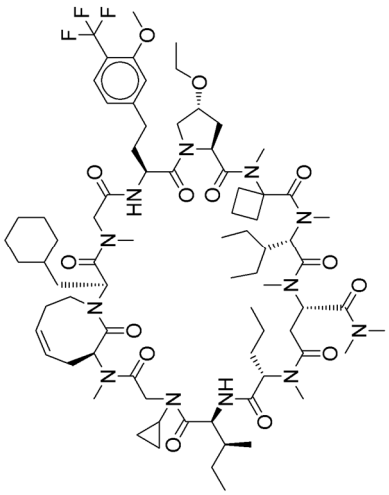
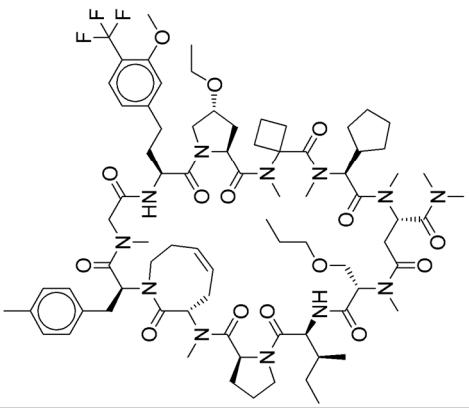
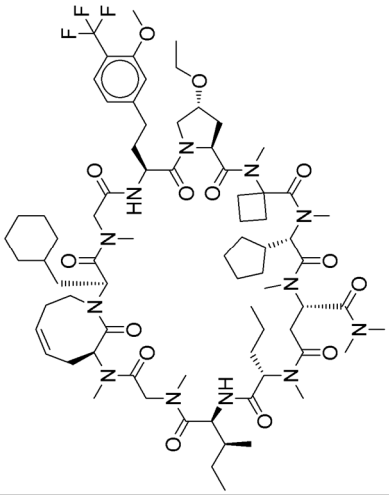
	
PP2313	PP2315
	
PP2312	PP2314

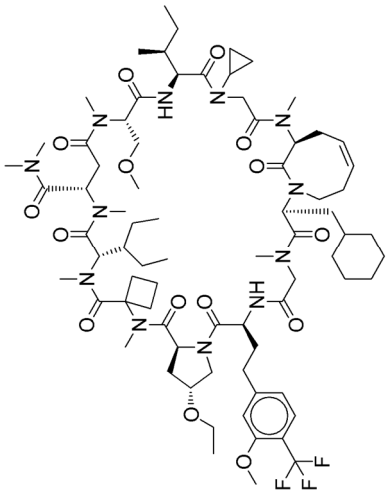
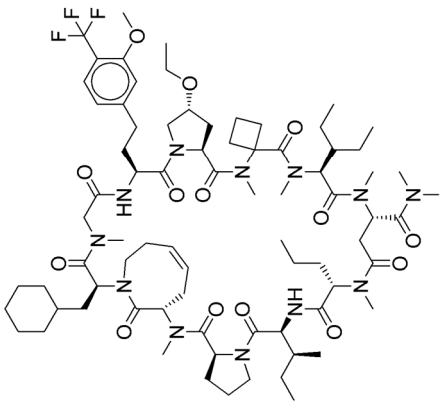
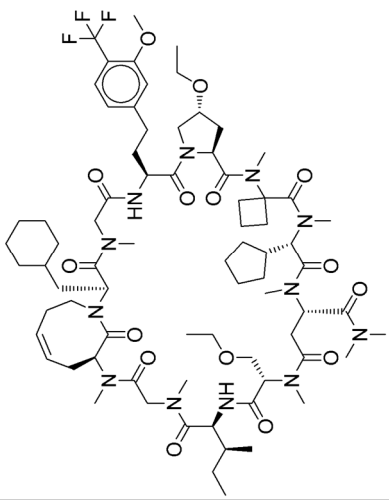
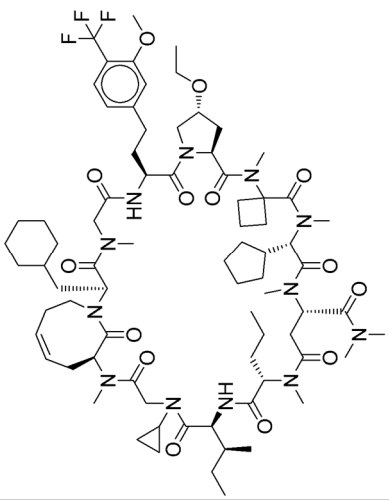
	
PP2317	PP2319
	
PP2316	PP2318

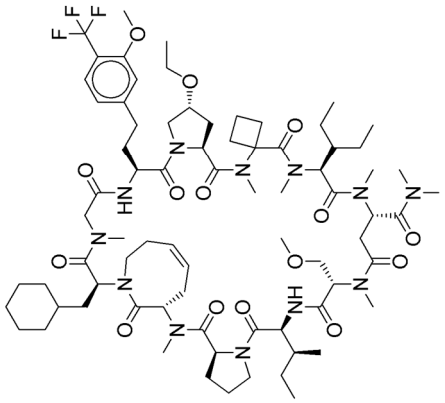
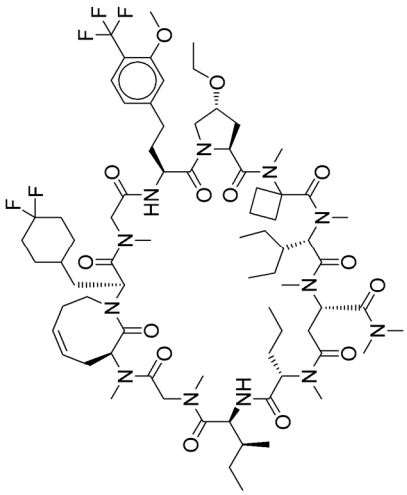
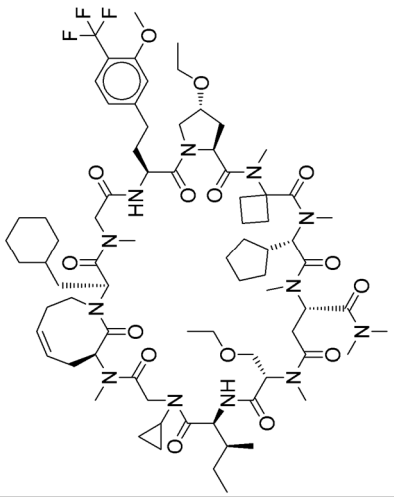
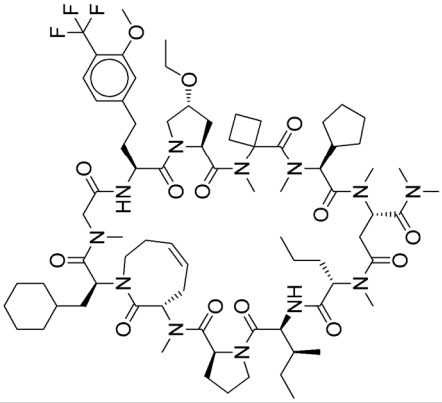
	
PP2322	PP2325
	
PP2320	PP2323

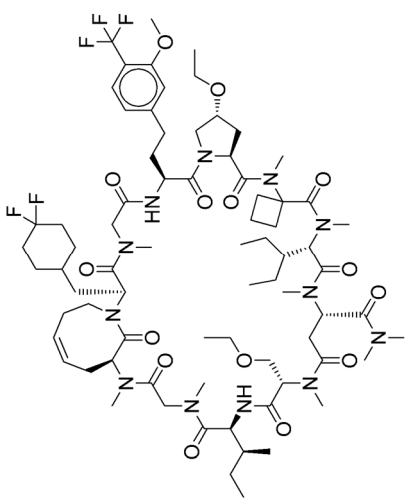
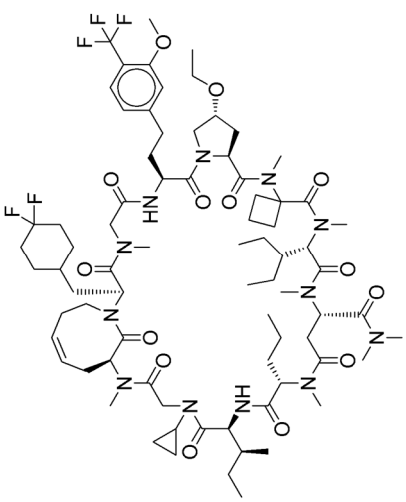
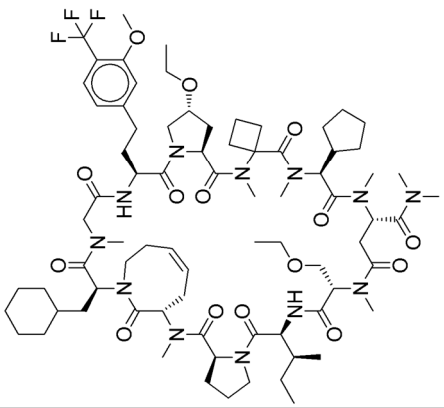
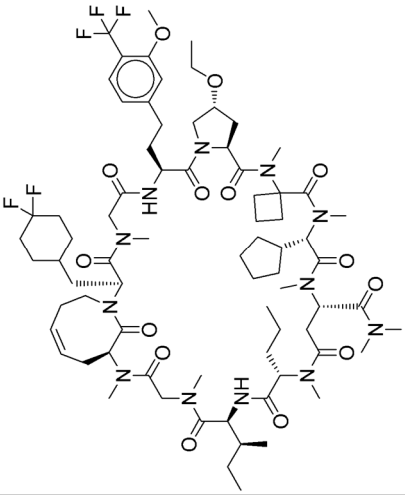
	
PP232 7	PP232 9
	
PP232 6	PP232 8

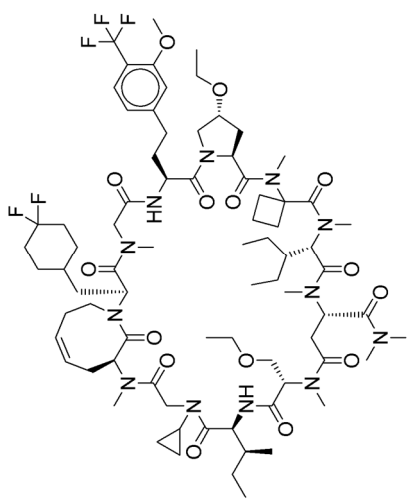
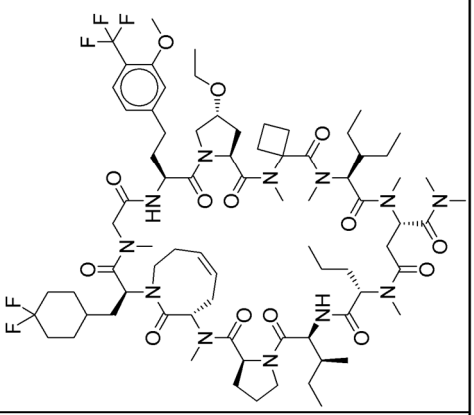
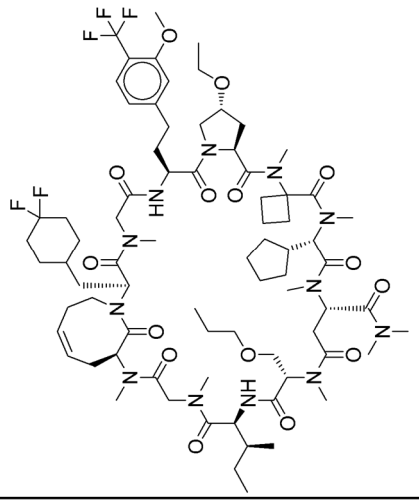
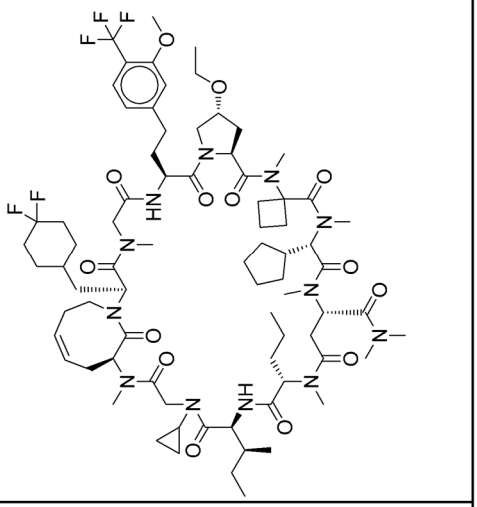
	
PP2331	PP2333
	
PP2330	PP2332

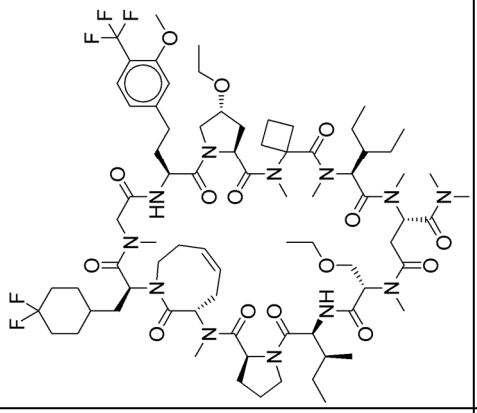
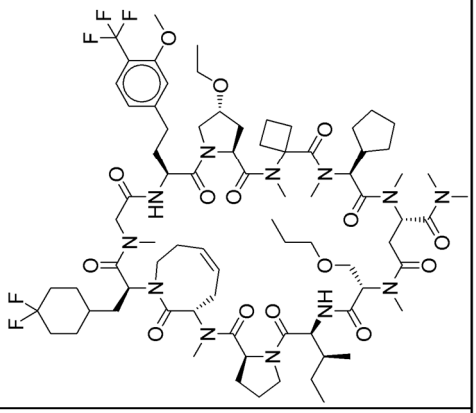
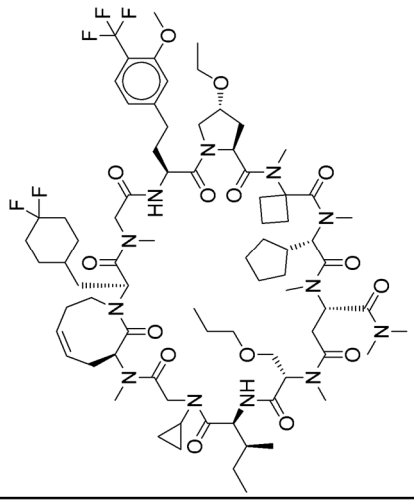
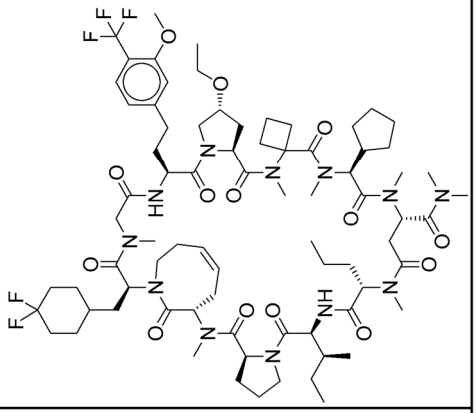
	
PP2335	PP2337
	
PP2334	PP2336

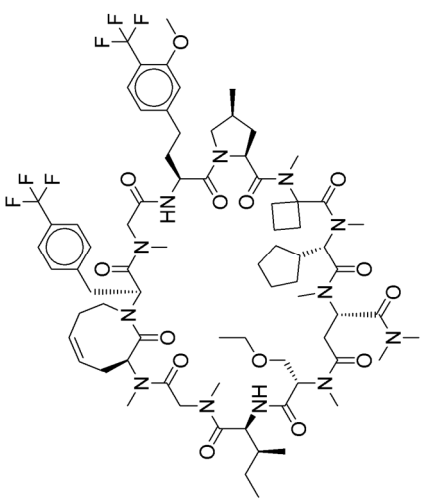
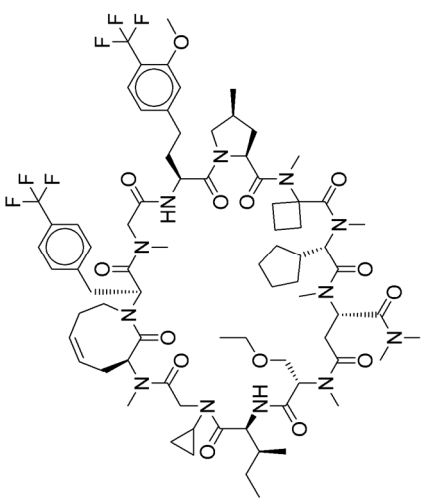
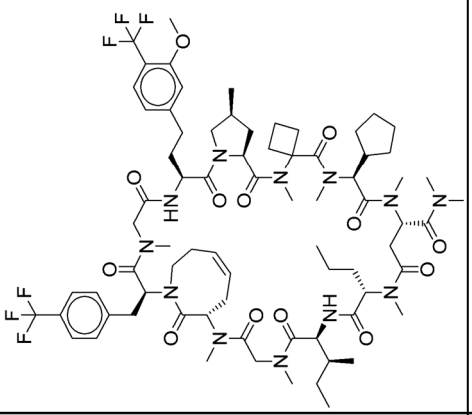
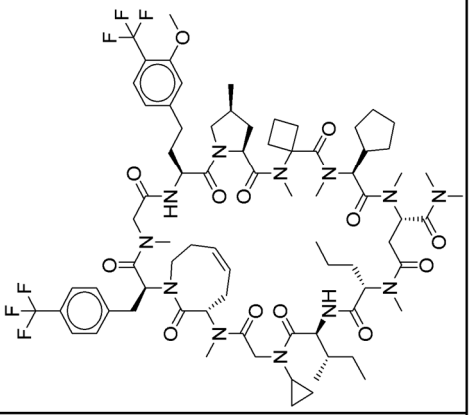
	
PP2339	PP2341
	
PP2338	PP2340

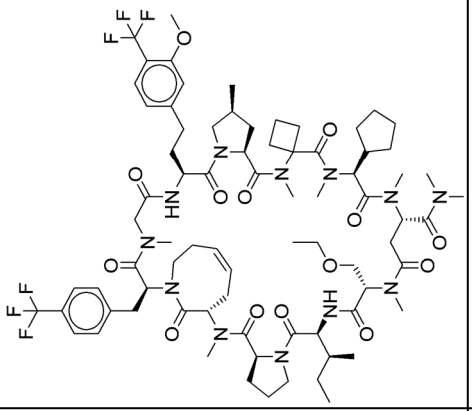
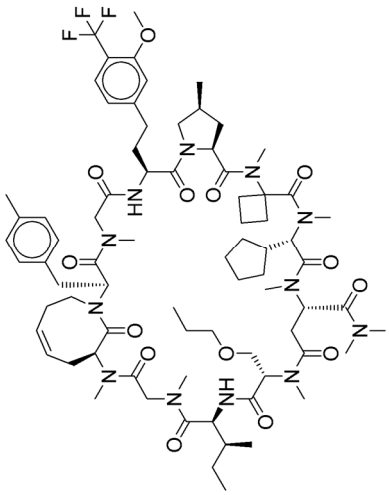
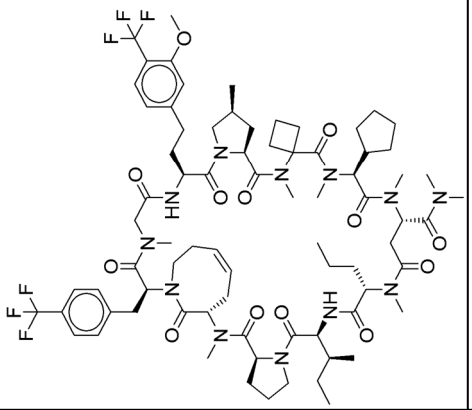
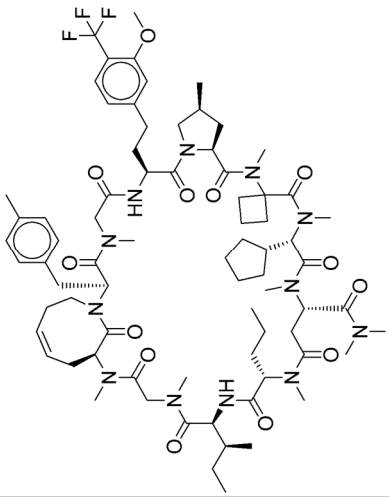
	
PP2343	PP2345
	
PP2342	PP2344

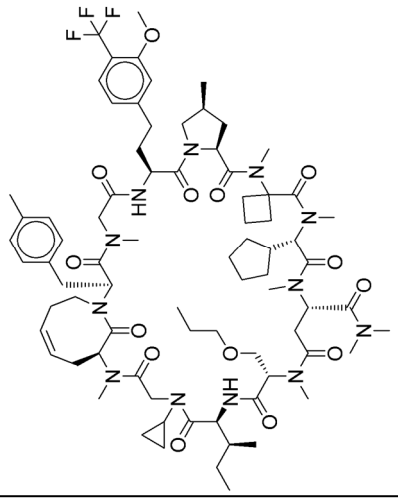
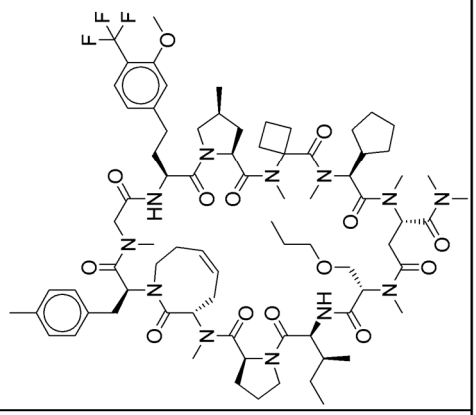
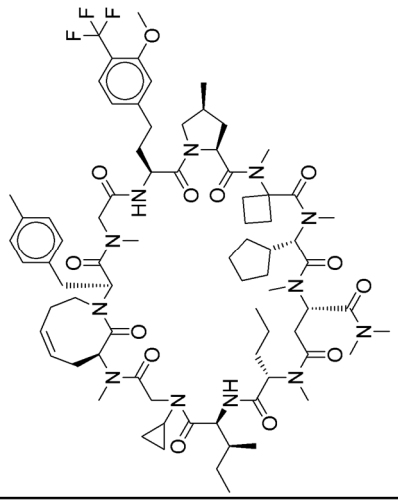
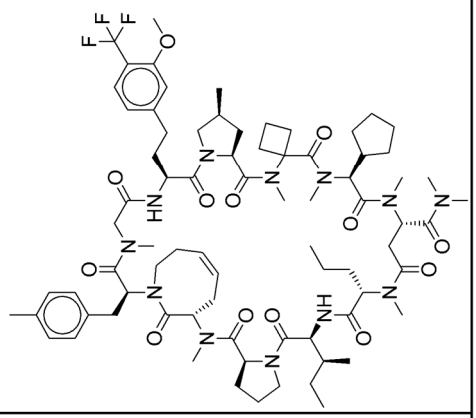
	
PP2347	PP2349
	
PP2346	PP2348

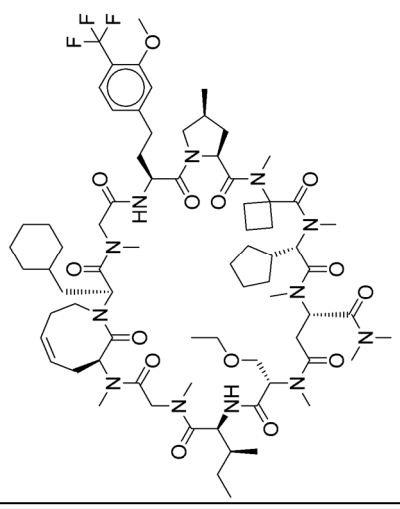
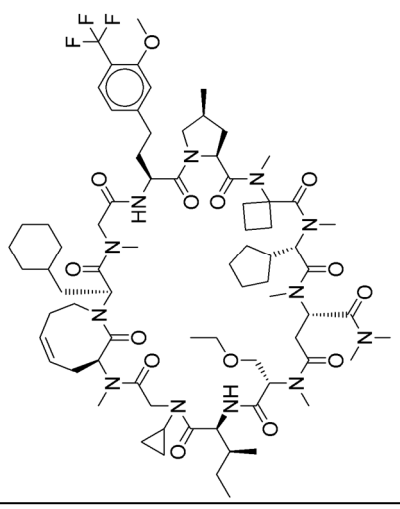
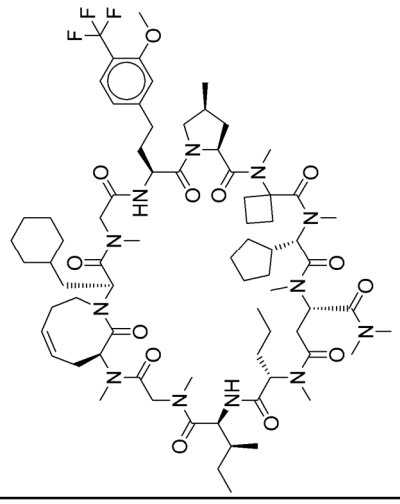
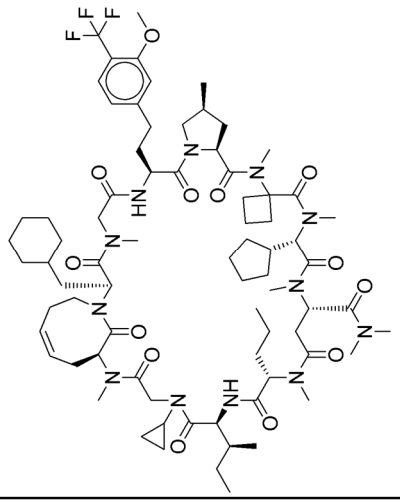
	
PP2351	PP2353
	
PP2350	PP2352

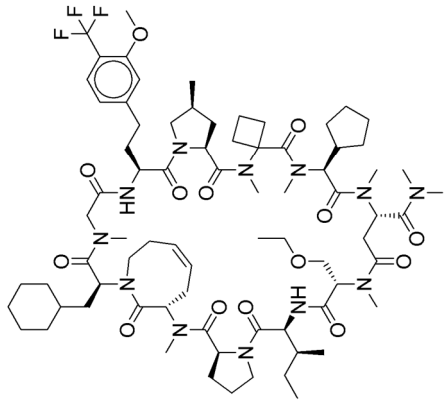
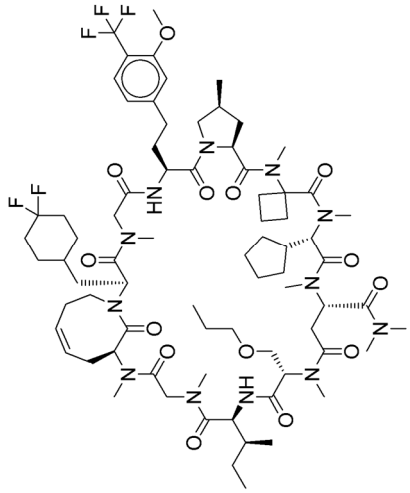
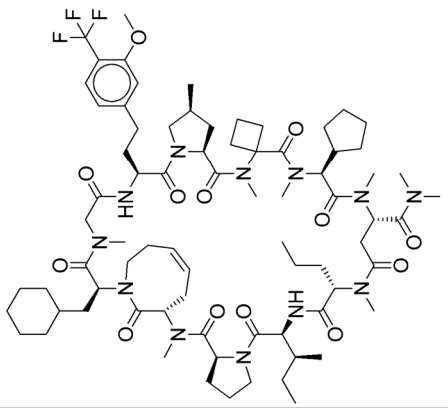
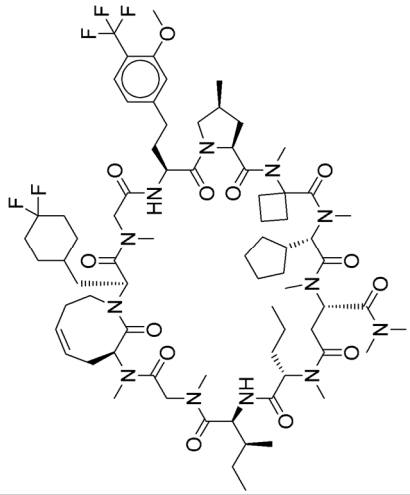
	
PP2355	PP2357
	
PP2354	PP2356

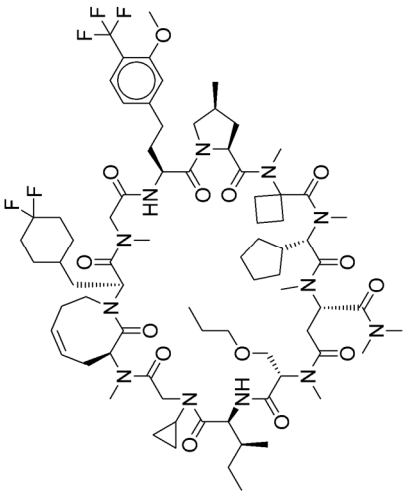
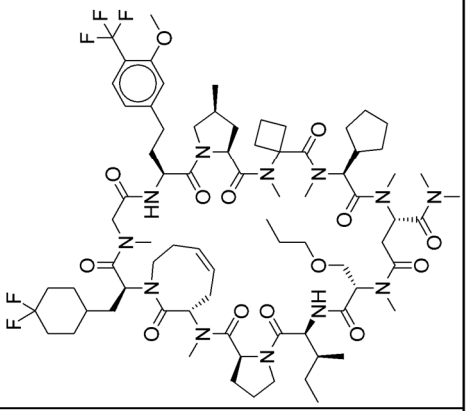
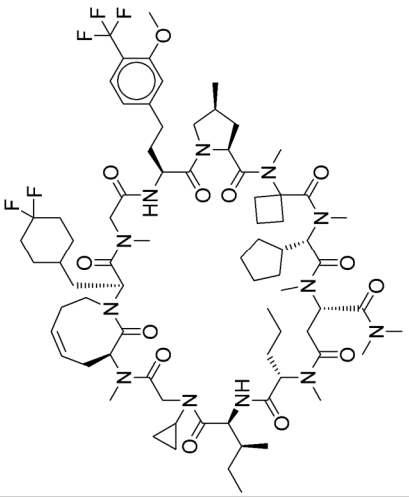
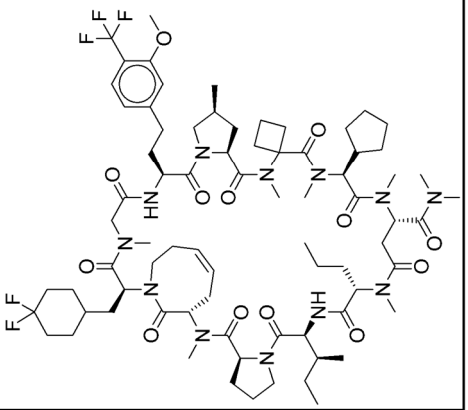
	
PP2359	PP2361
	
PP2358	PP2360

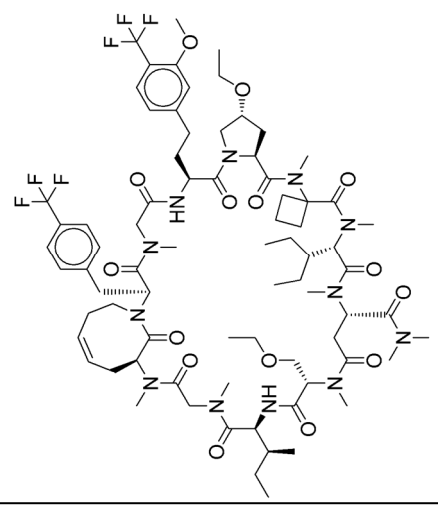
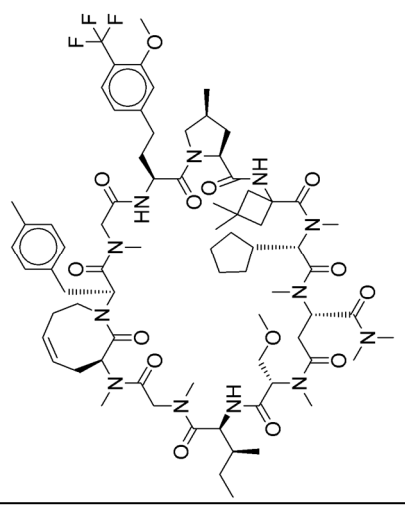
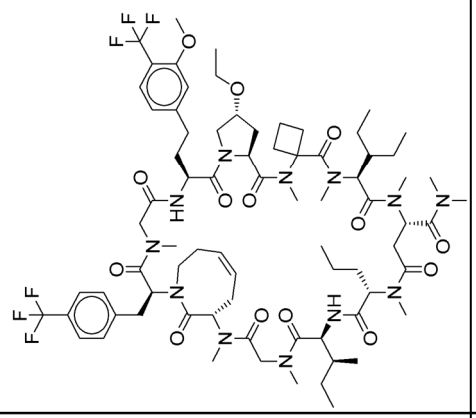
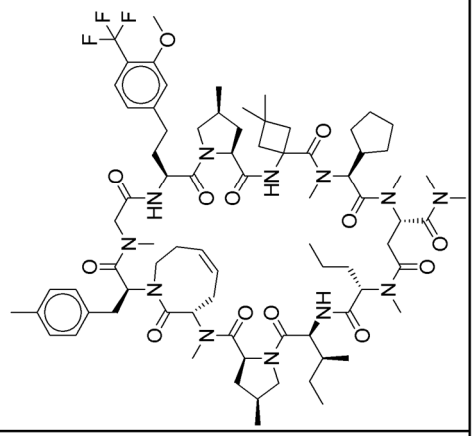
	
PP2363	PP2365
	
PP2362	PP2364

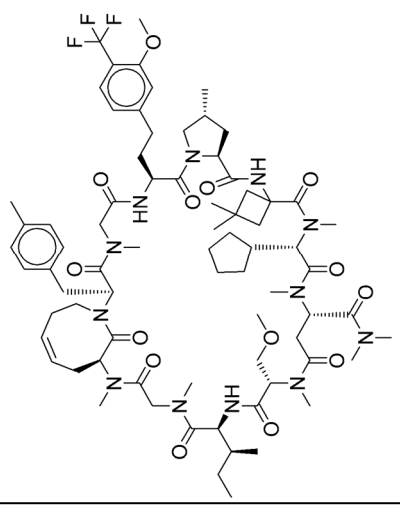
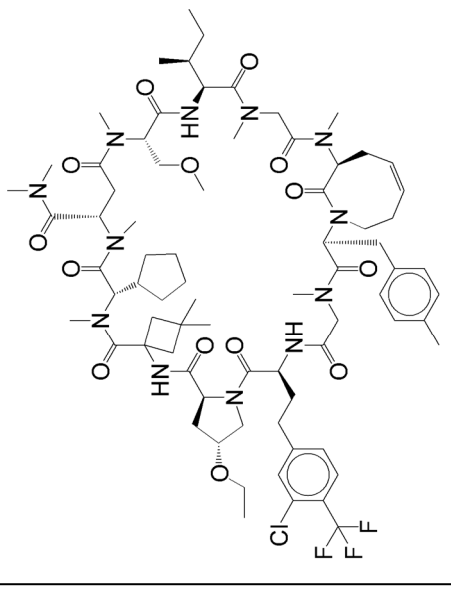
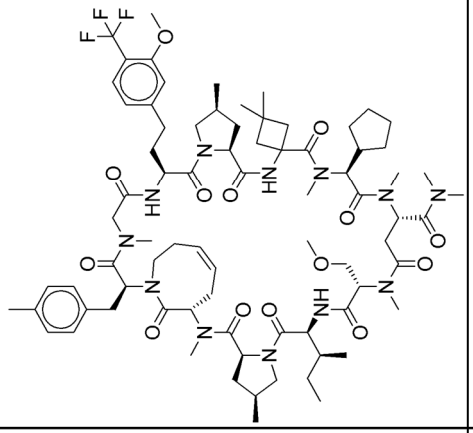
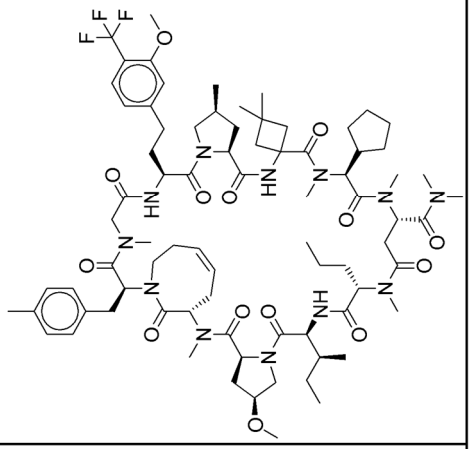
	
PP2367	PP2369
	
PP2366	PP2368

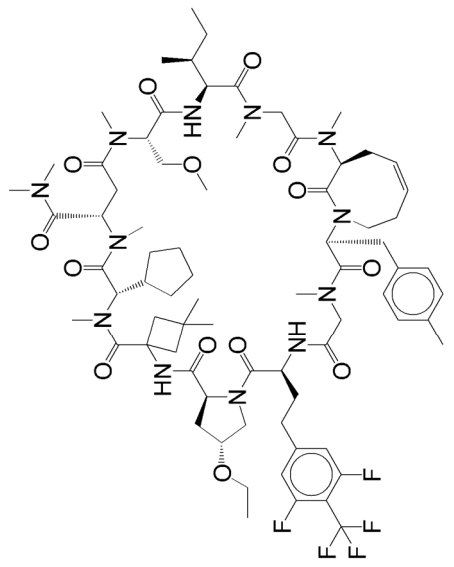
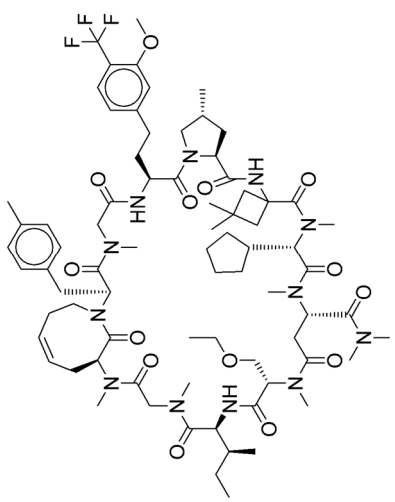
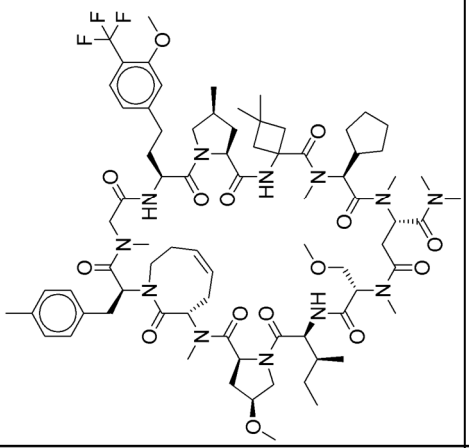
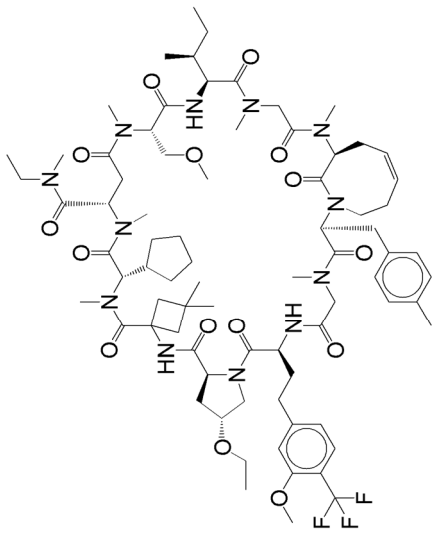
	
PP2371	PP2373
	
PP2370	PP2372

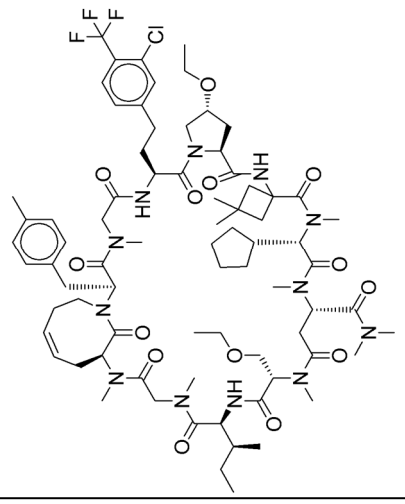
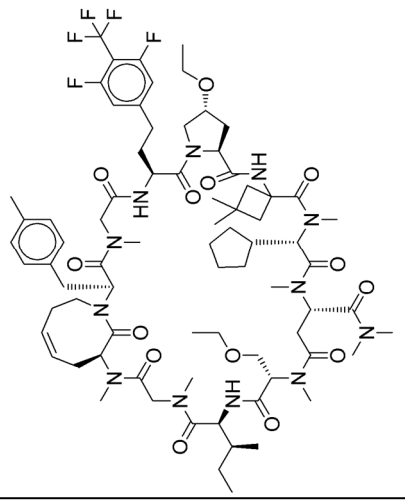
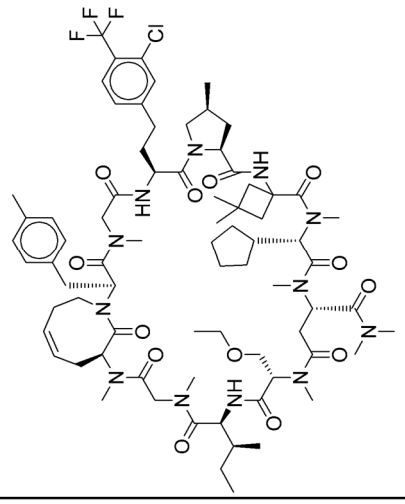
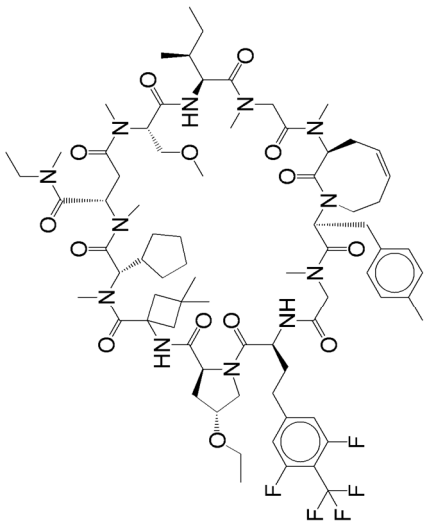
	
PP2375	PP2377
	
PP2374	PP2376

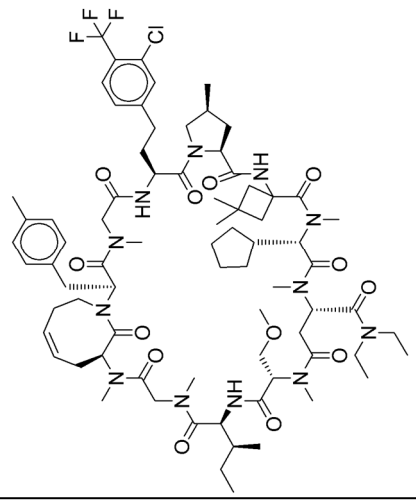
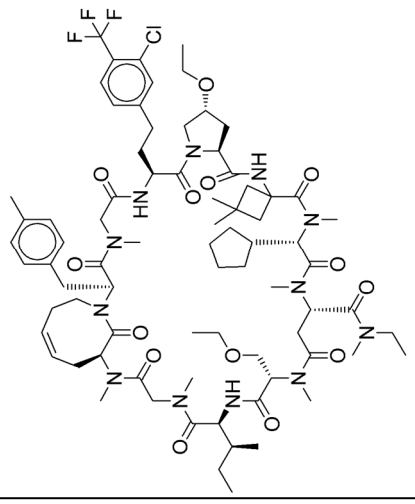
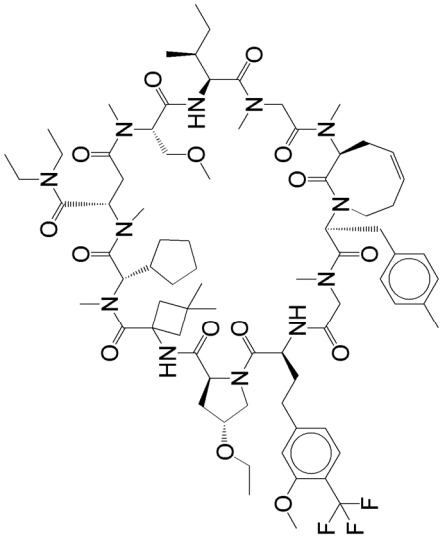
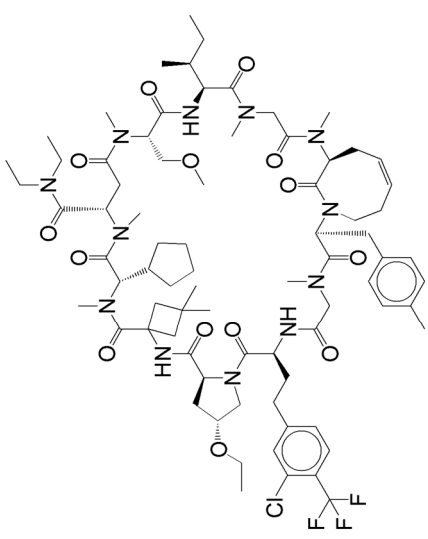
	
PP2379	PP2381
	
PP2378	PP2380

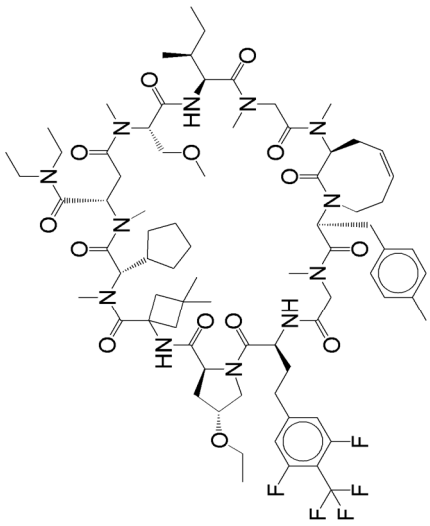
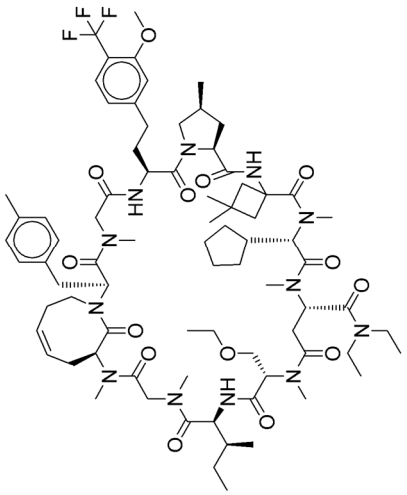
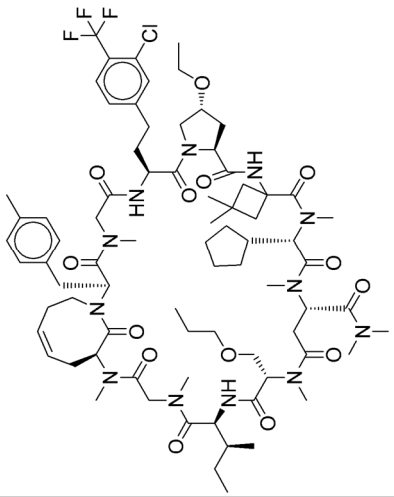
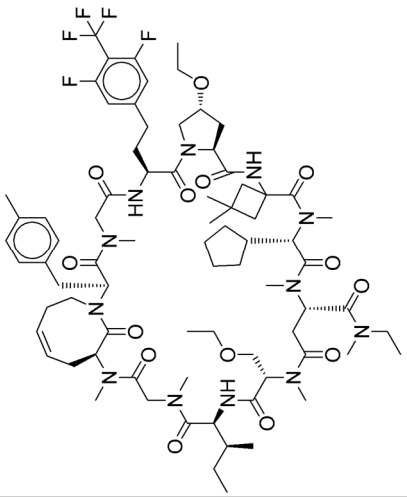
	
PP2383	PP2385
	
PP2382	PP2384

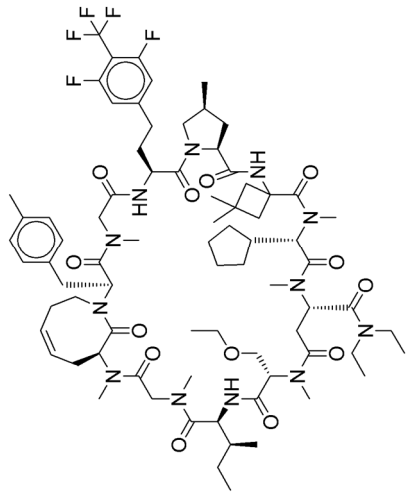
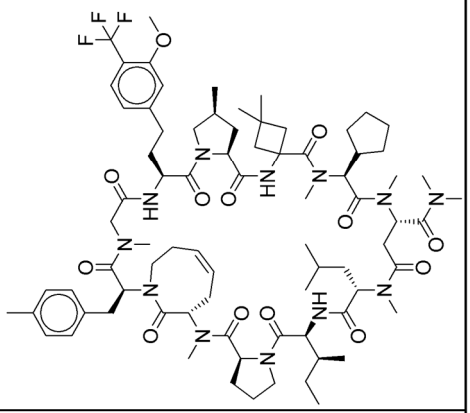
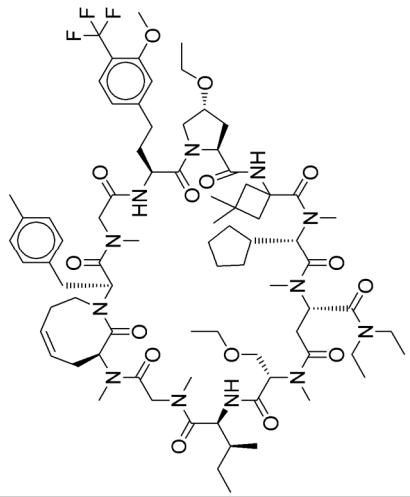
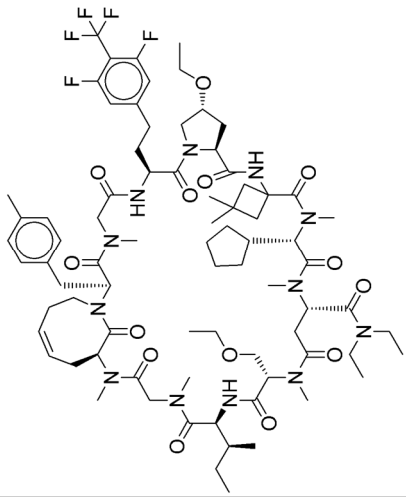
	
PP2387	PP2389
	
PP2386	PP2388

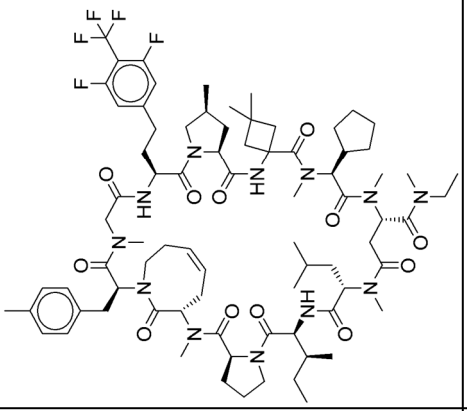
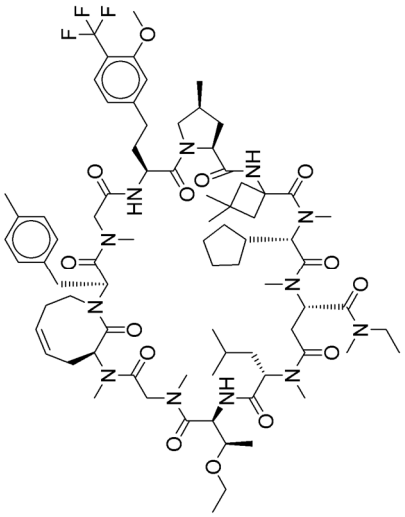
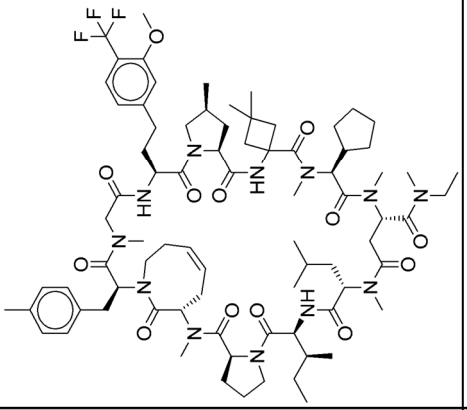
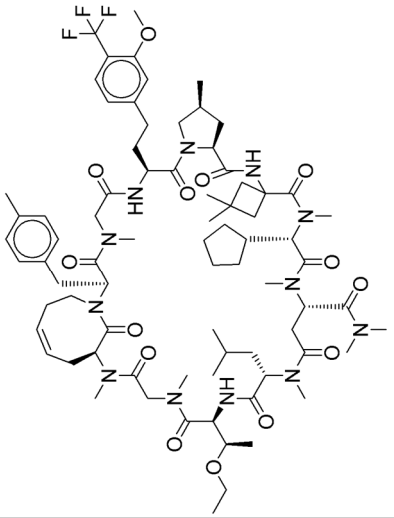
	
PP2391	PP2393
	
PP2390	PP2392

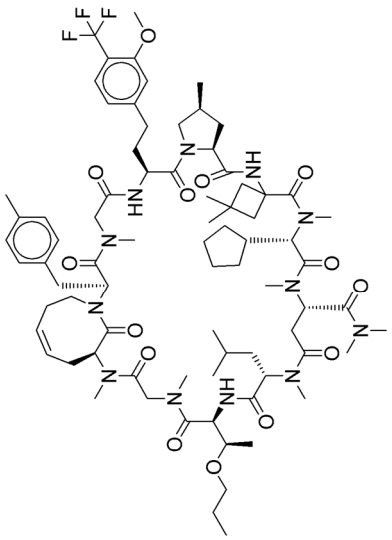
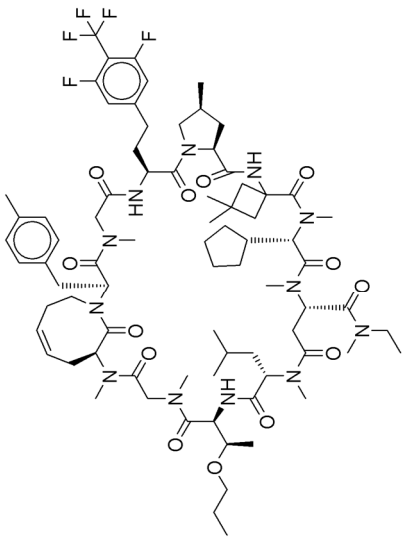
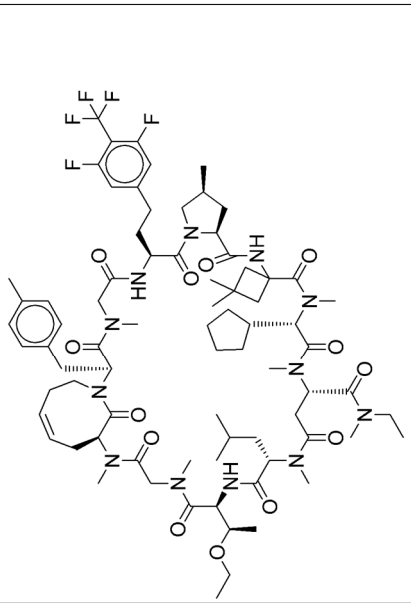
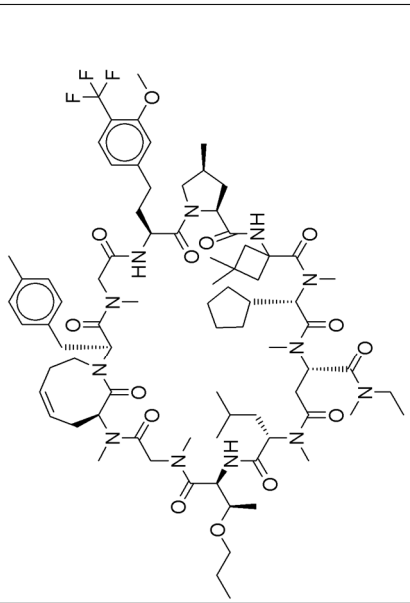
	
PP2395	PP2397
	
PP2394	PP2396

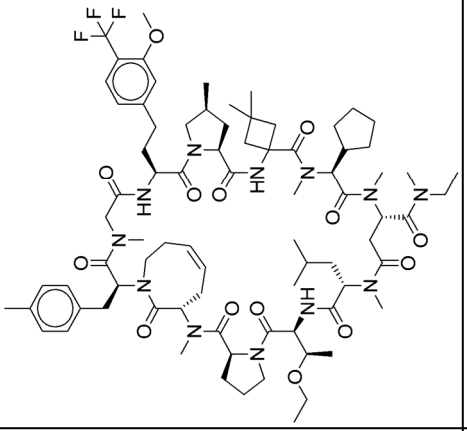
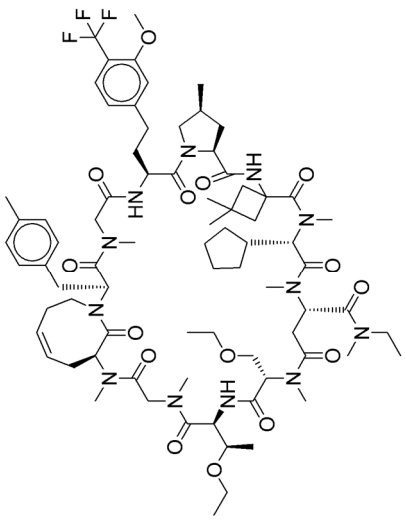
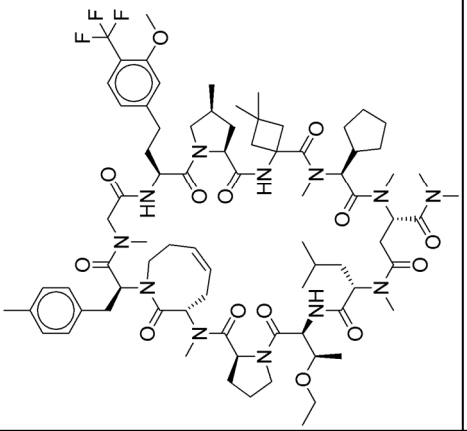
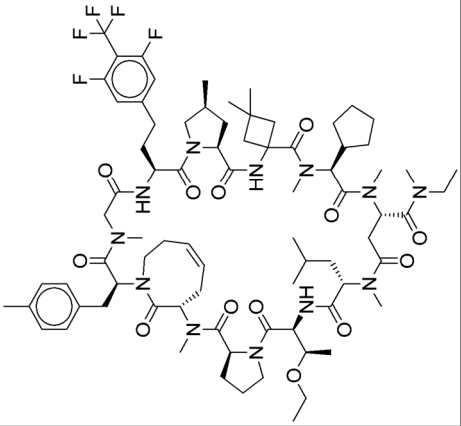
	
PP2399	PP2401
	
PP2398	PP2400

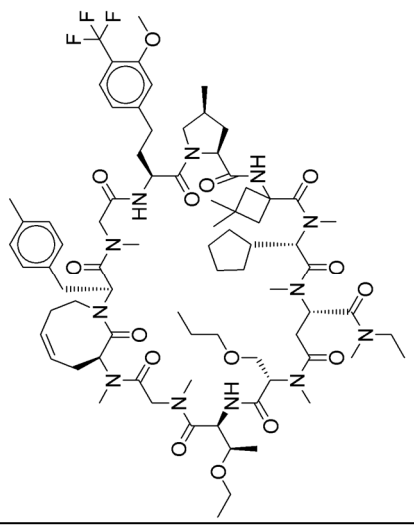
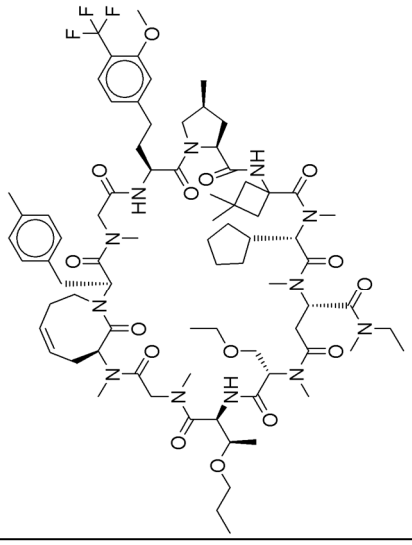
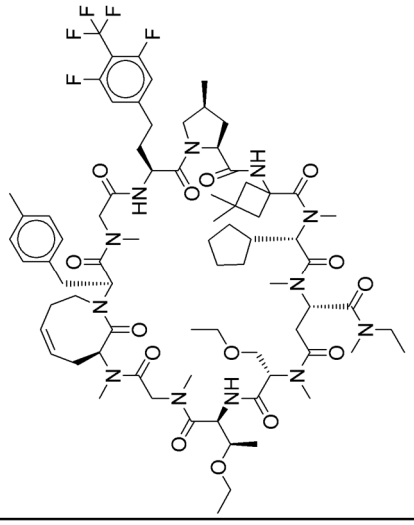
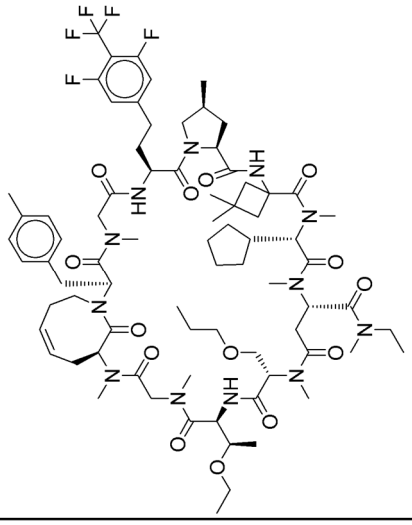
	
PP240 3	PP240 5
	
PP240 2	PP240 4

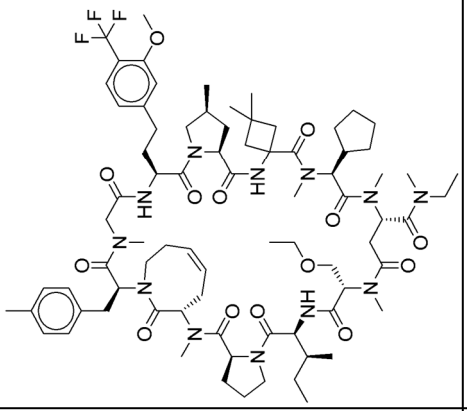
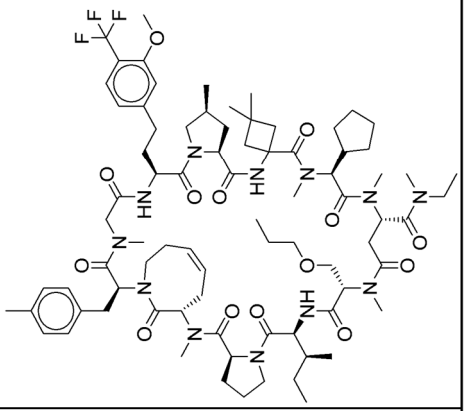
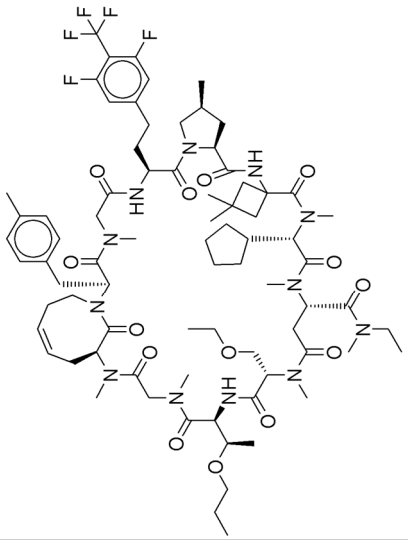
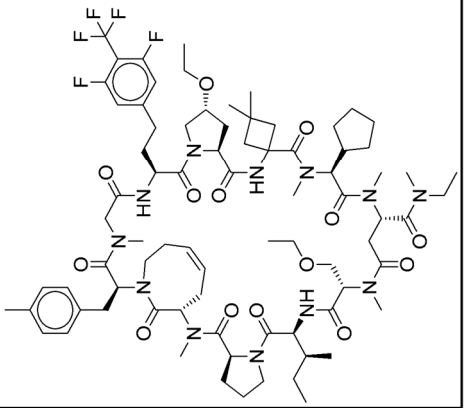
	
PP2407	PP2409
	
PP2406	PP2408

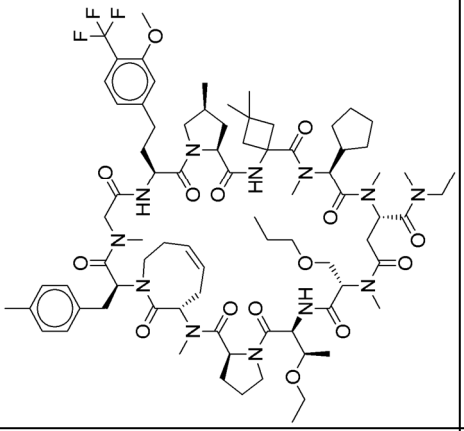
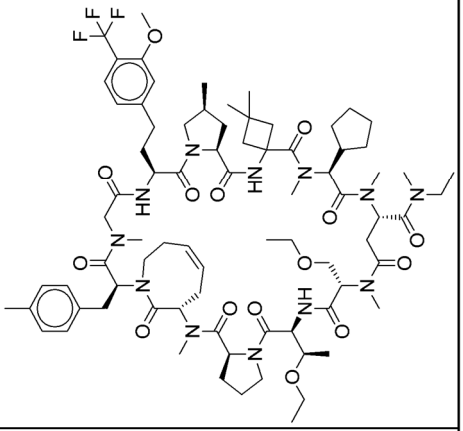
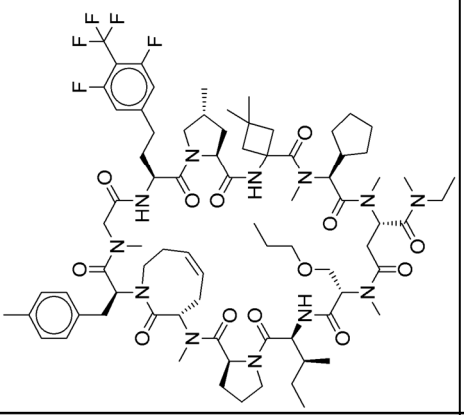
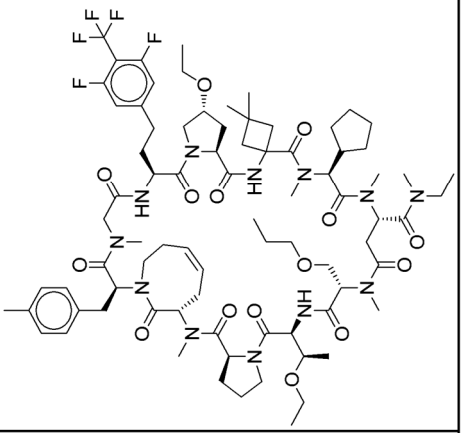
	
PP2411	PP2413
	
PP2410	PP2412

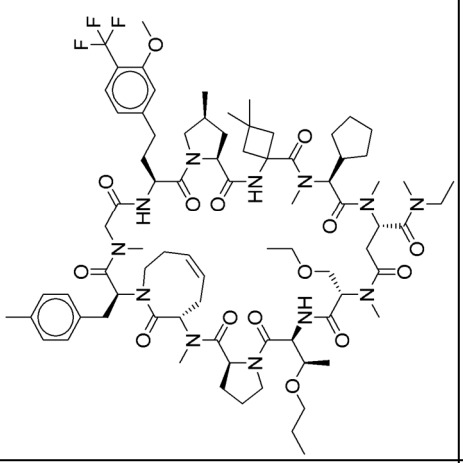
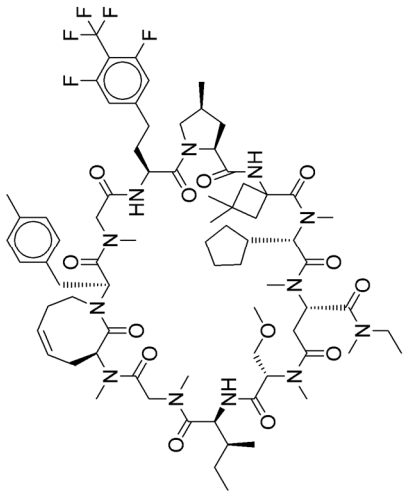
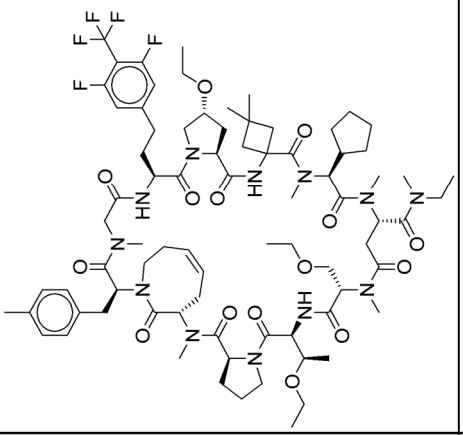
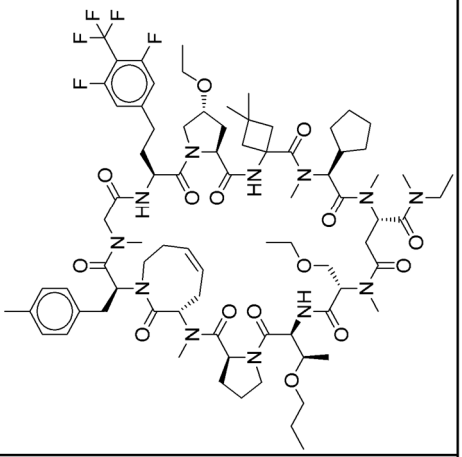
	
PP2415	PP2417
	
PP2414	PP2416

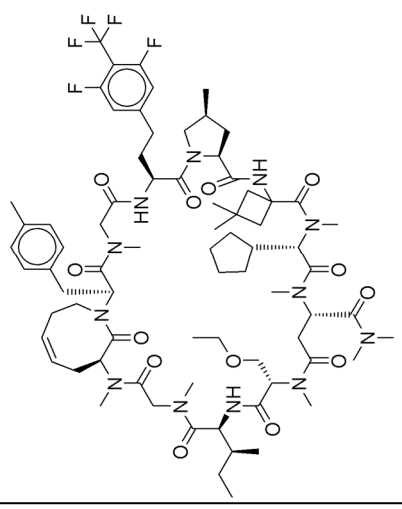
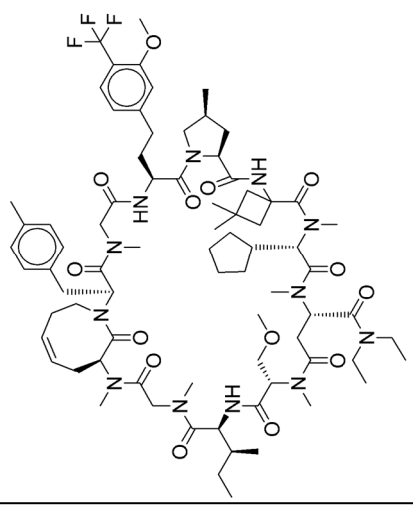
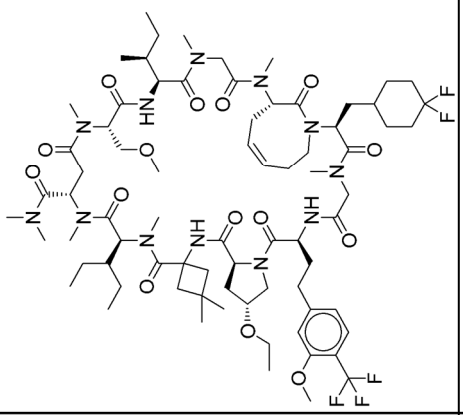
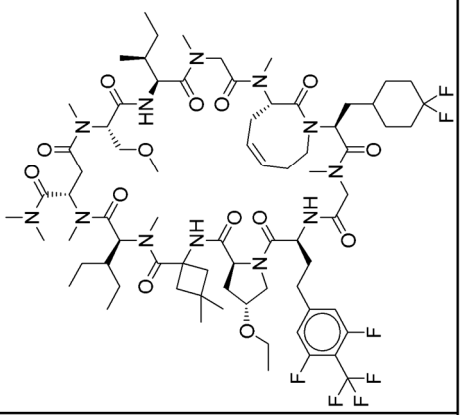
	
PP2419	PP2421
	
PP2418	PP2420

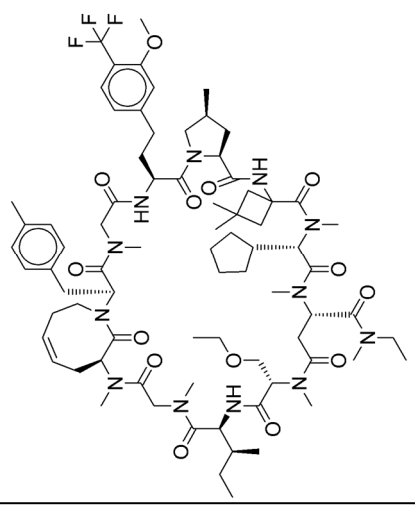
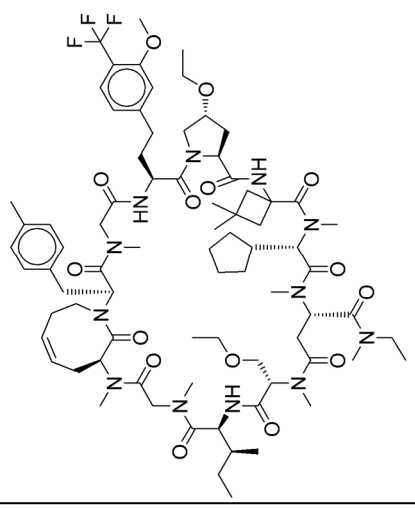
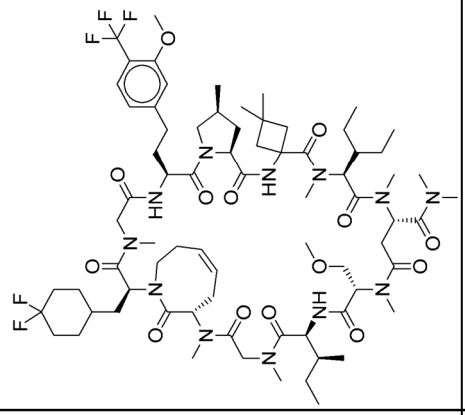
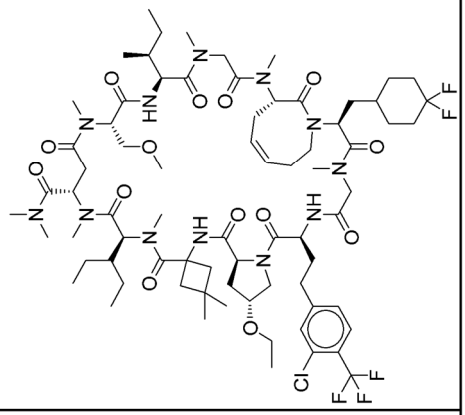
	
PP242 3	PP242 5
	
PP242 2	PP242 4

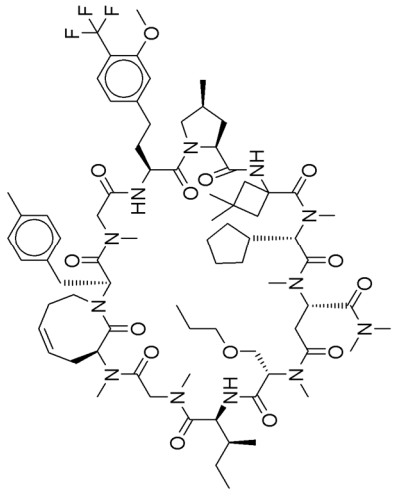
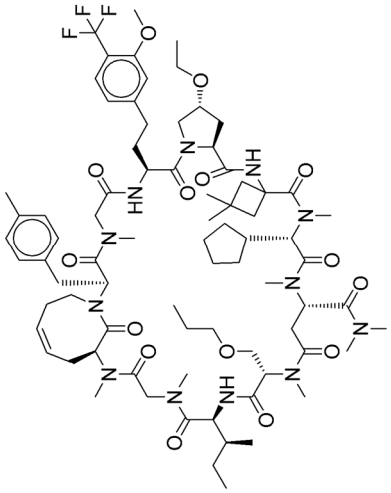
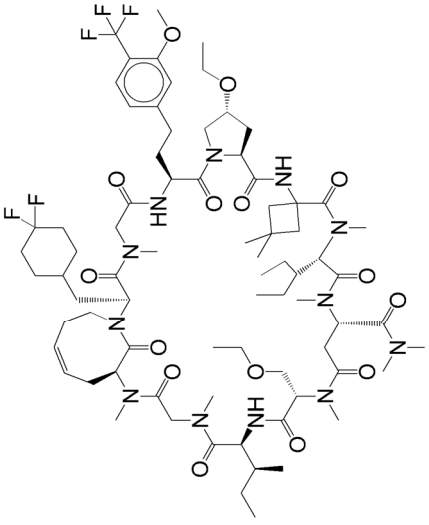
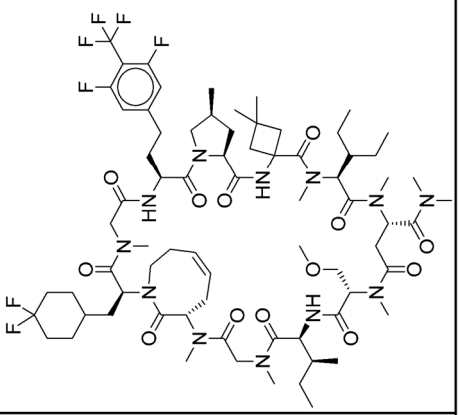
	
PP242 7	PP242 9
	
PP242 6	PP242 8

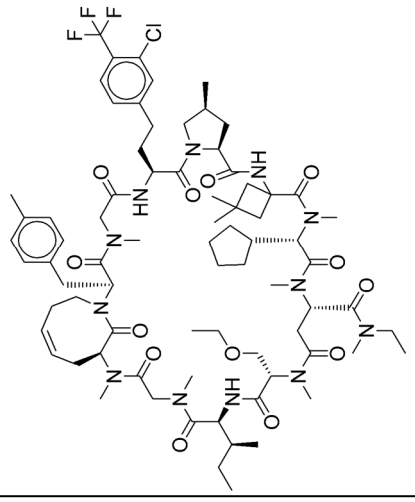
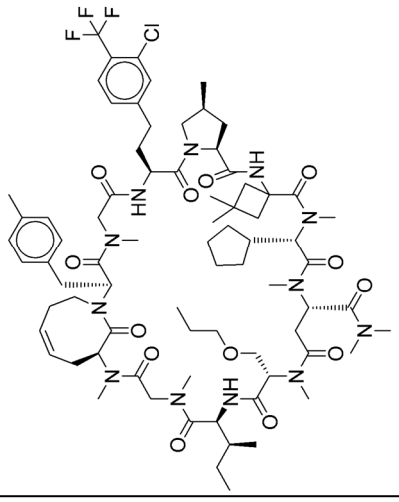
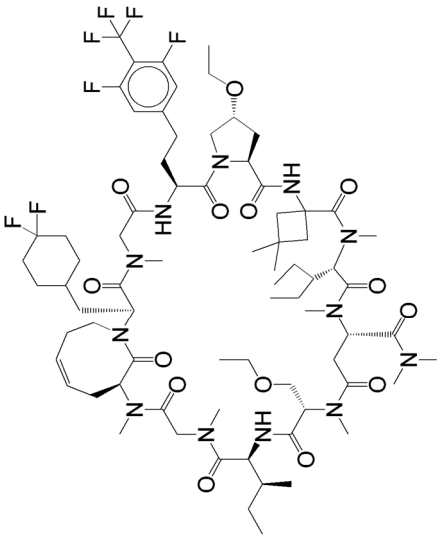
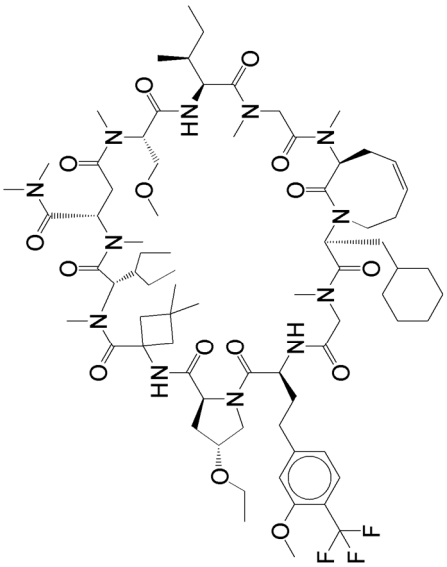
	
PP2431	PP2433
	
PP2430	PP2432

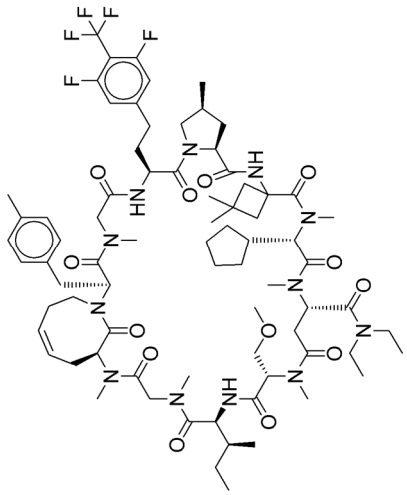
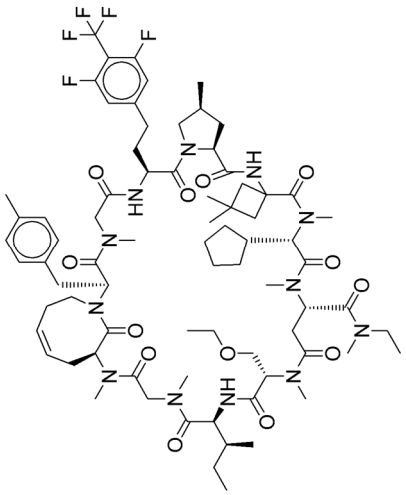
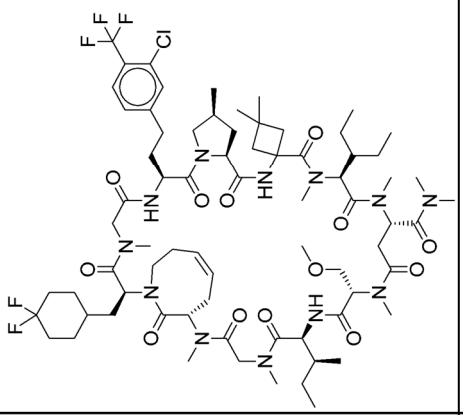
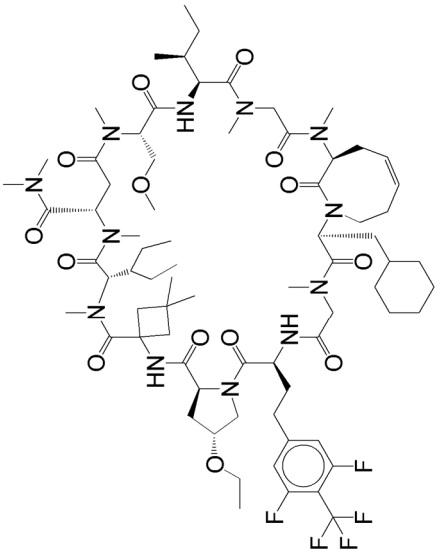
	
PP2435	PP2437
	
PP2434	PP2436

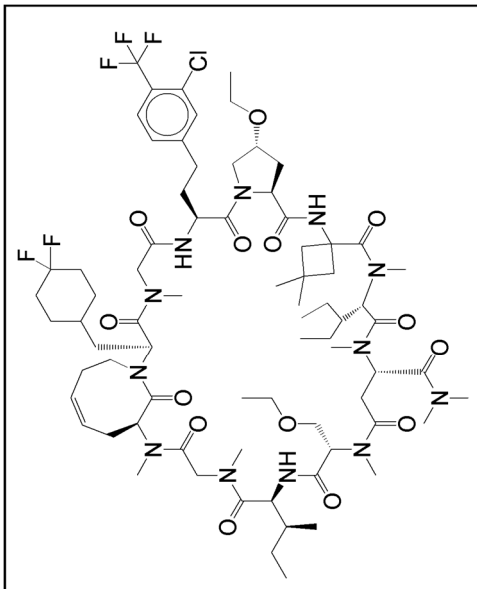
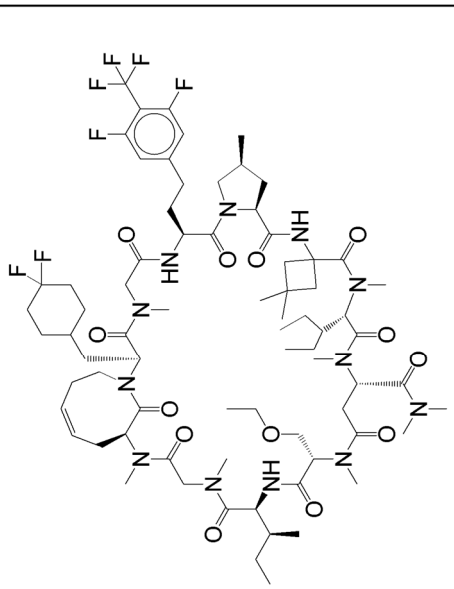
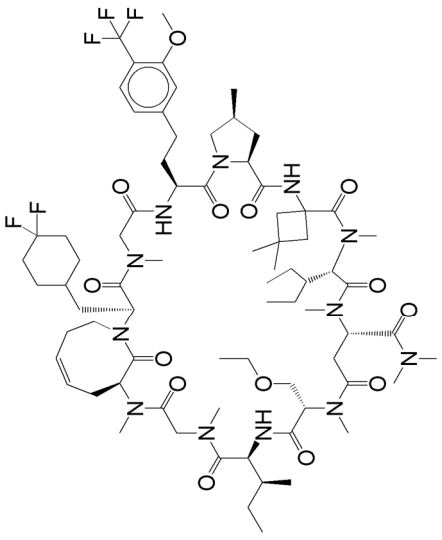
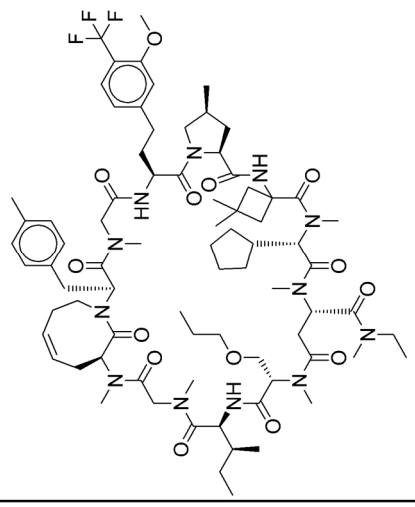
	
PP2439	PP2441
	
PP2438	PP2440

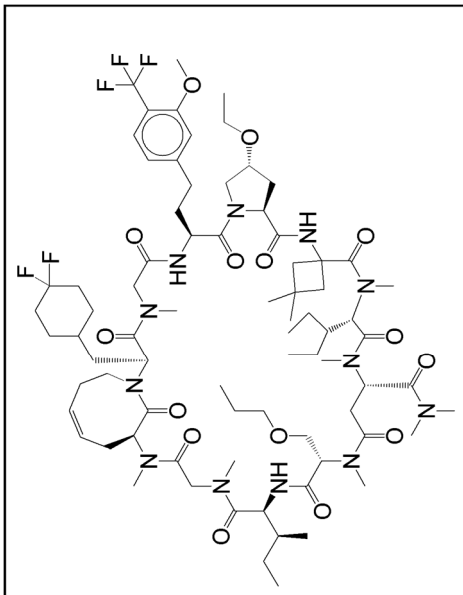
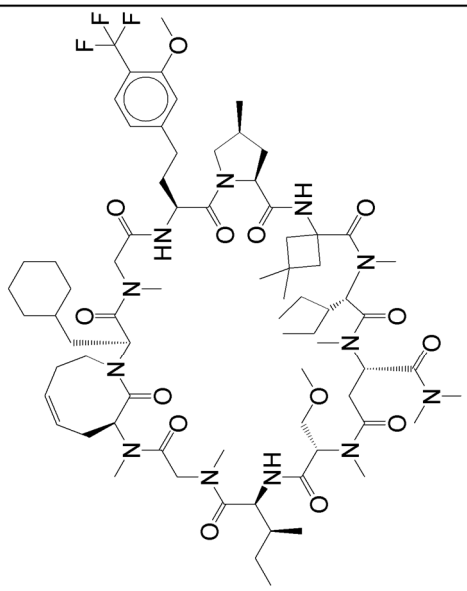
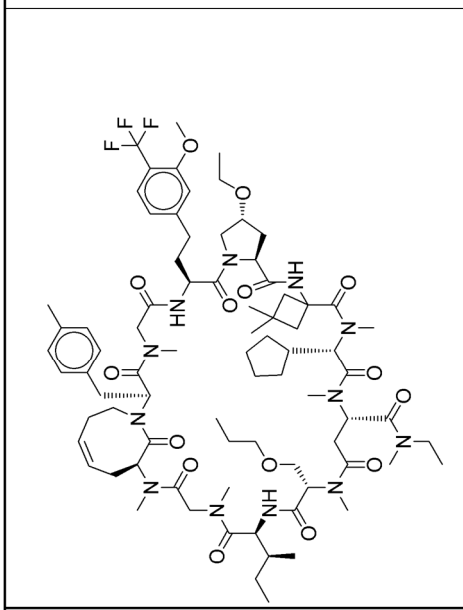
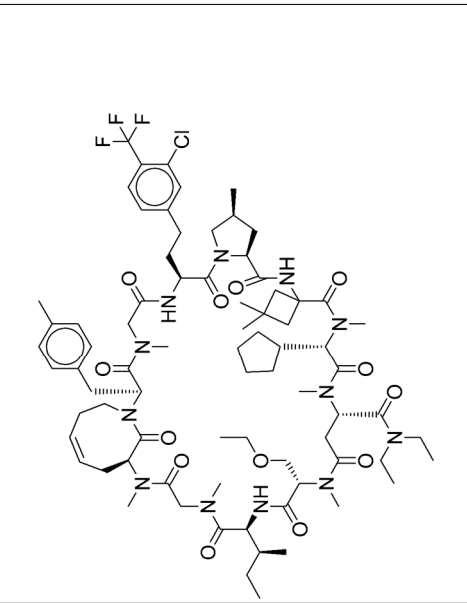
	
PP2443	PP2445
	
PP2442	PP2444

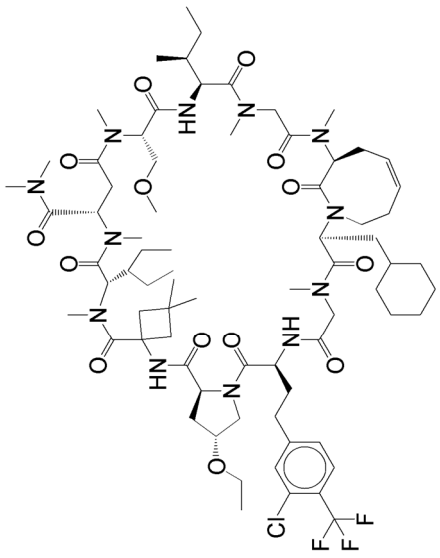
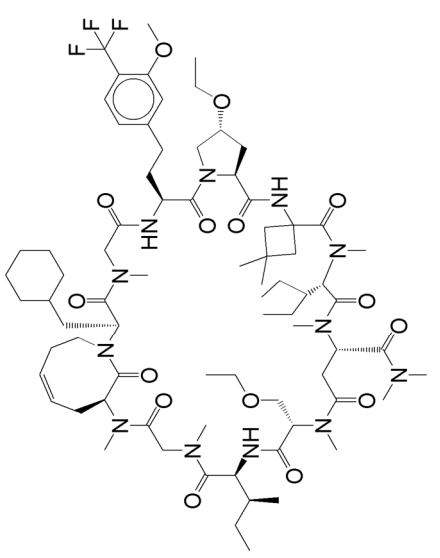
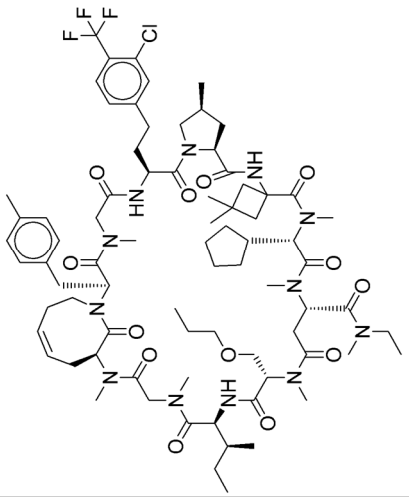
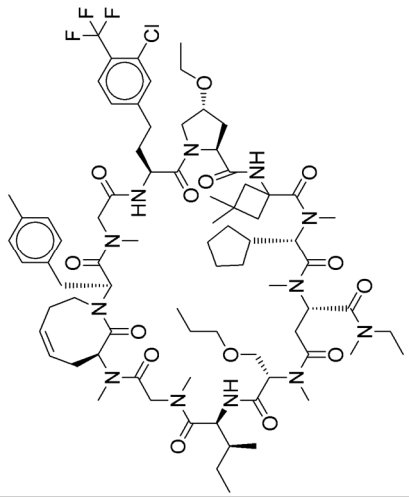
	
PP2447	PP2449
	
PP2446	PP2448

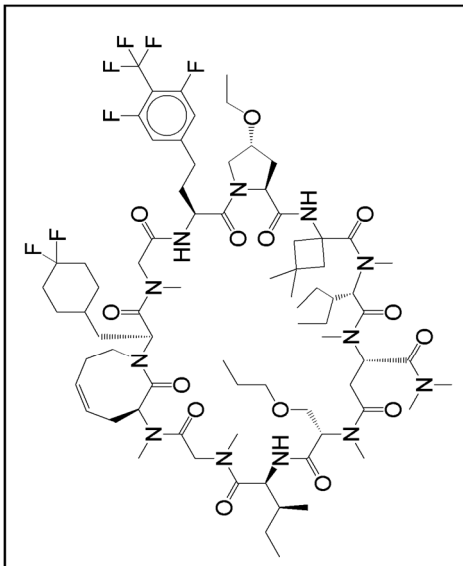
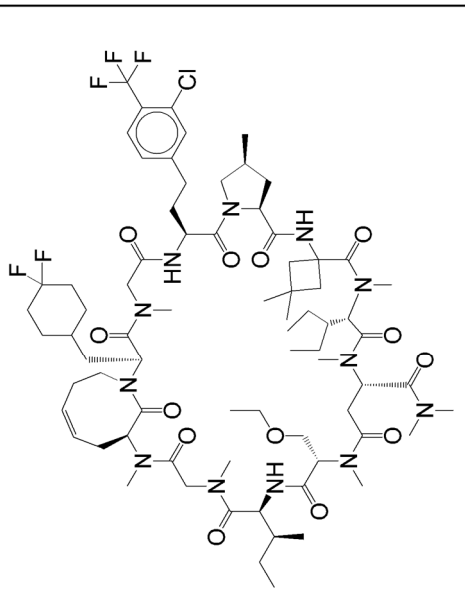
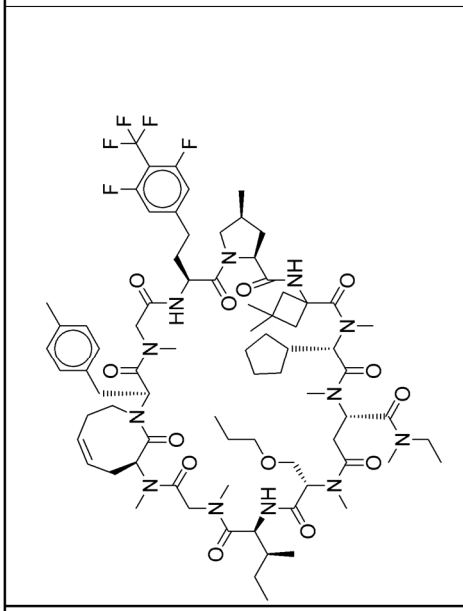
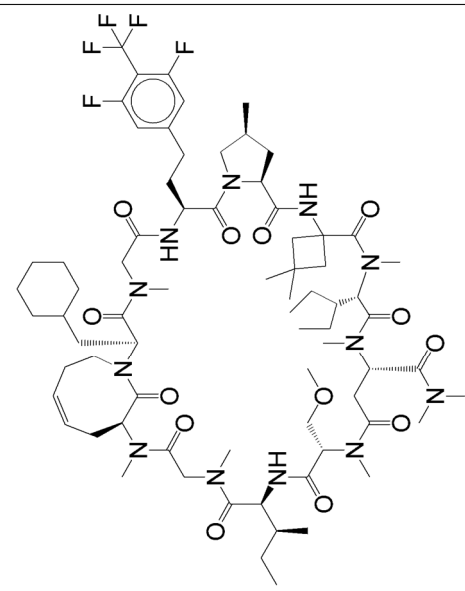
	
PP2451	PP2453
	
PP2450	PP2452

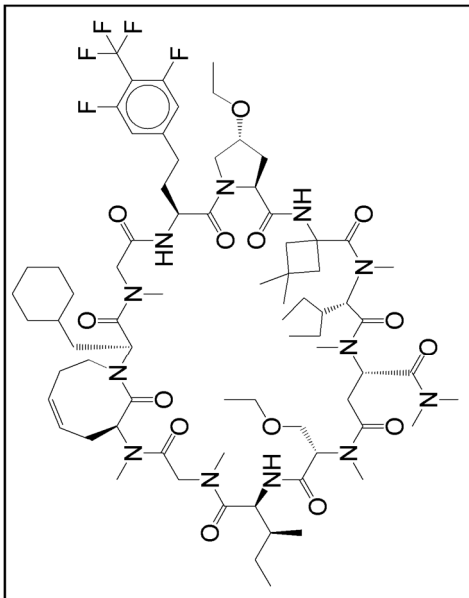
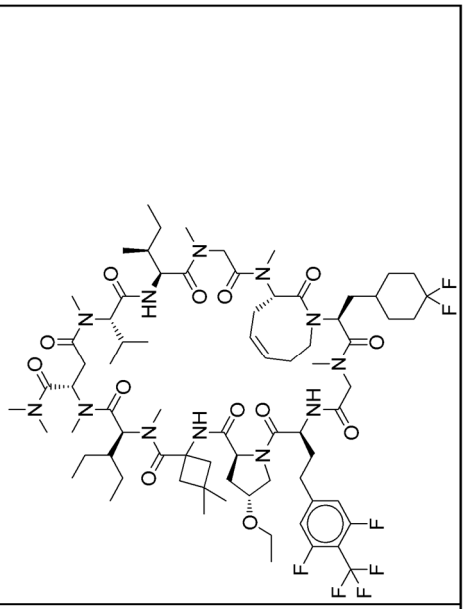
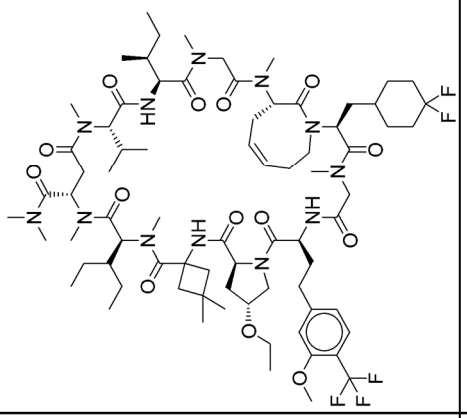
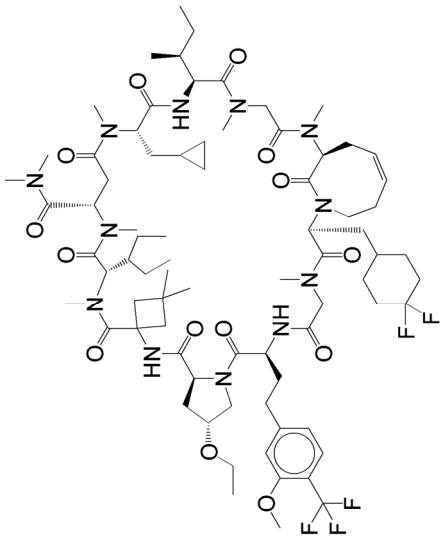
	
PP2455	PP2457
	
PP2454	PP2456

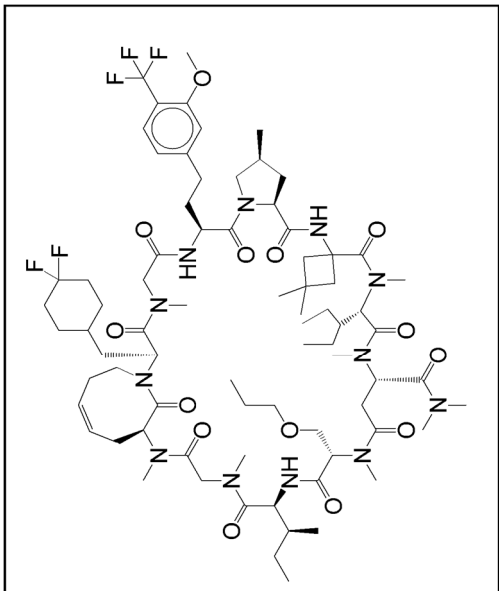
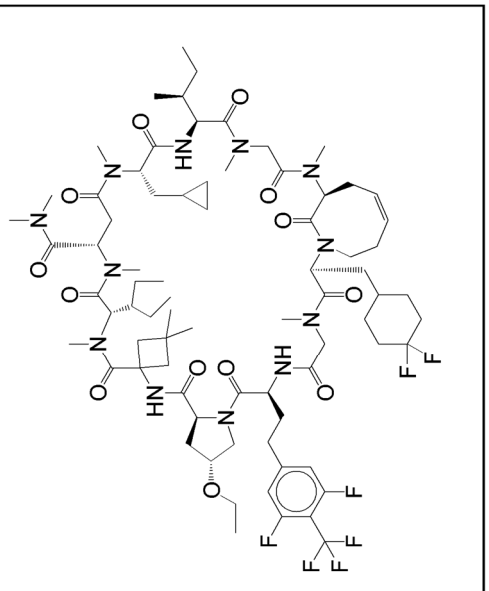
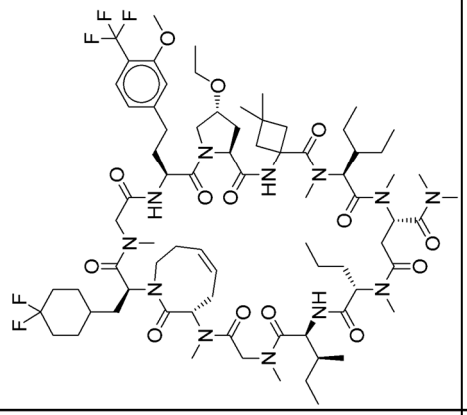
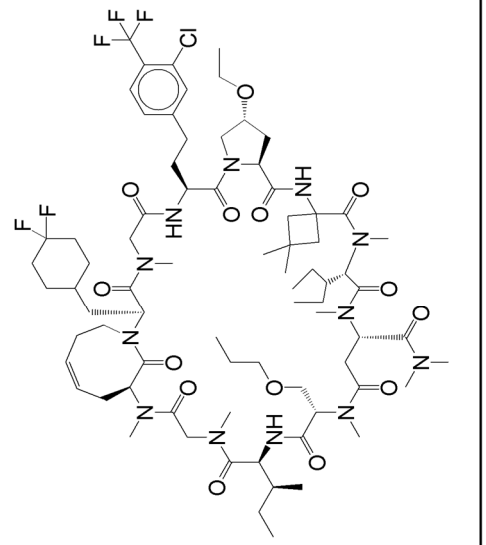
	
PP2460	PP2462
	
PP2458	PP2461

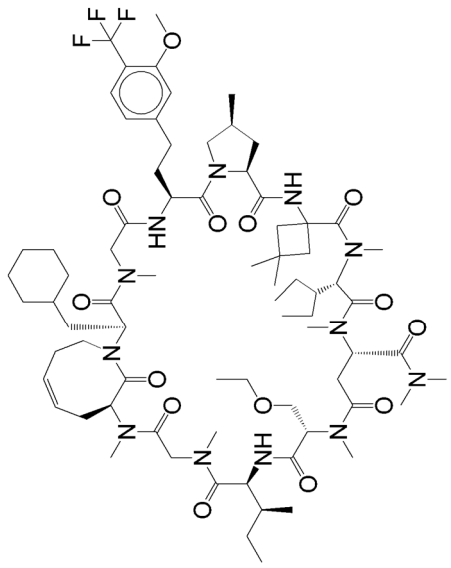
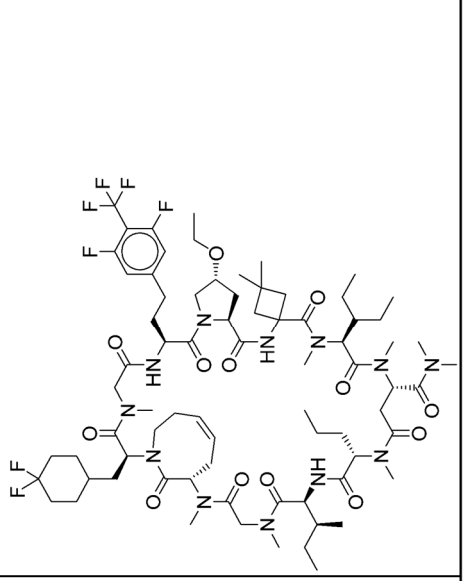
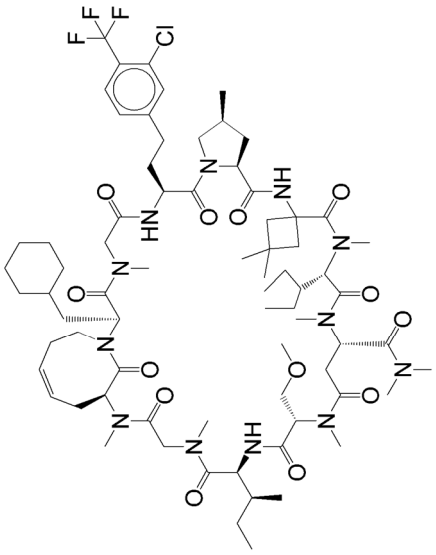
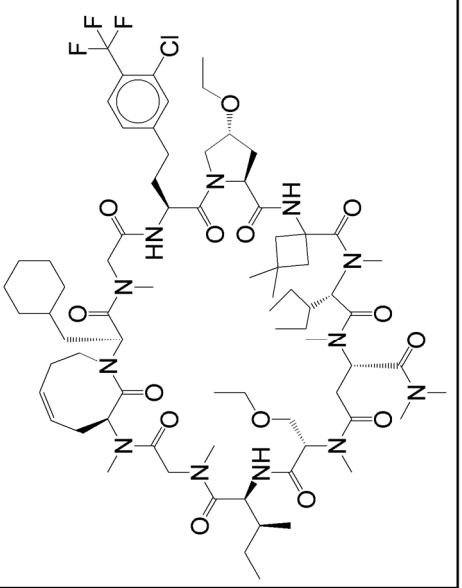
	
PP2464	PP2466
	
PP2463	PP2465

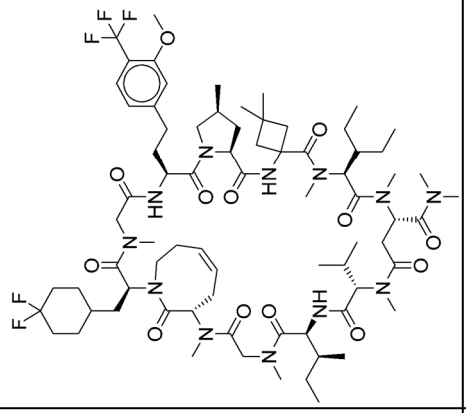
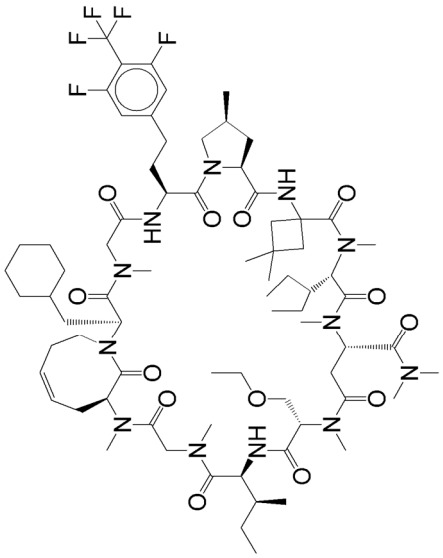
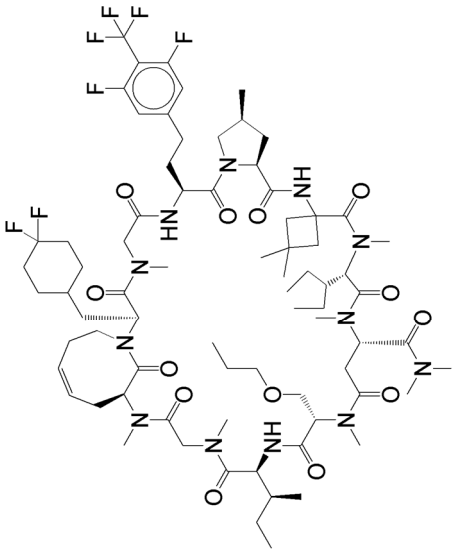
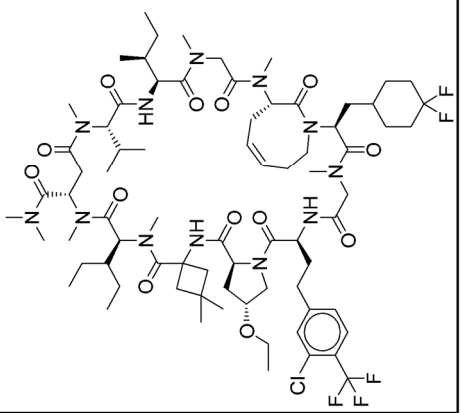
	
PP2468	PP2470
	
PP2467	PP2469

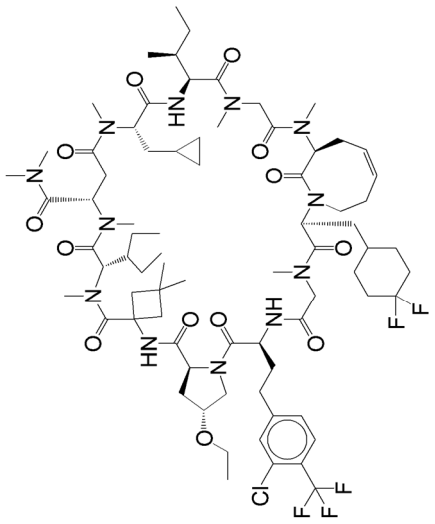
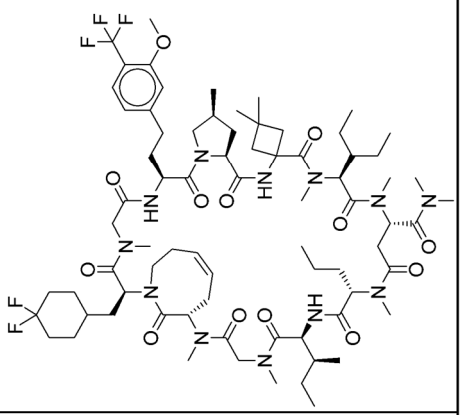
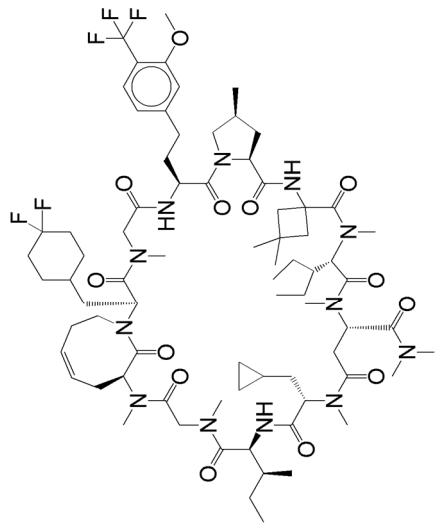
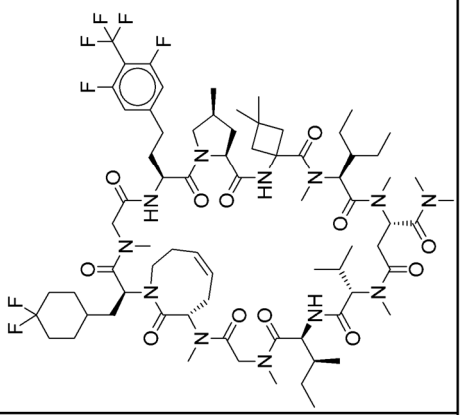
	
PP2472	PP2475
	
PP2471	PP2473

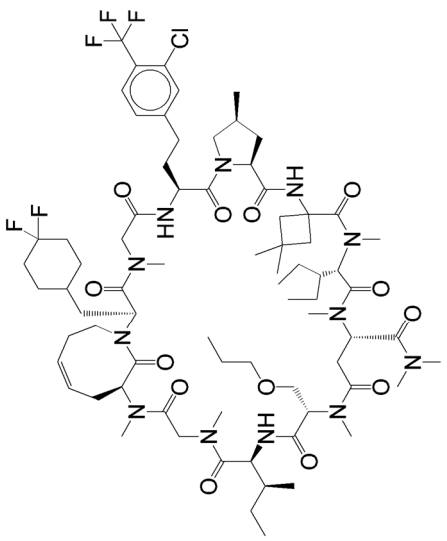
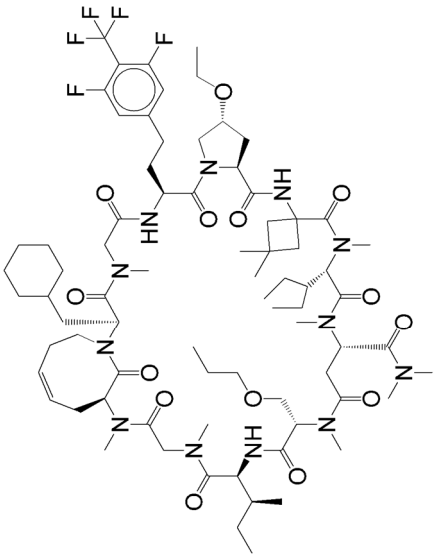
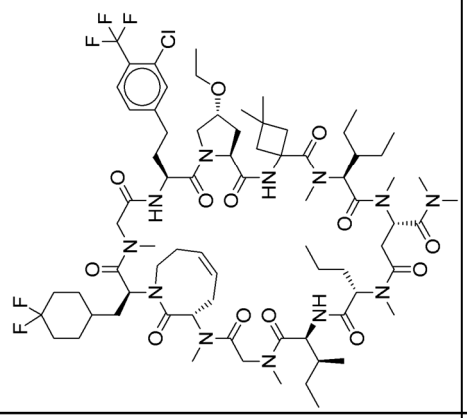
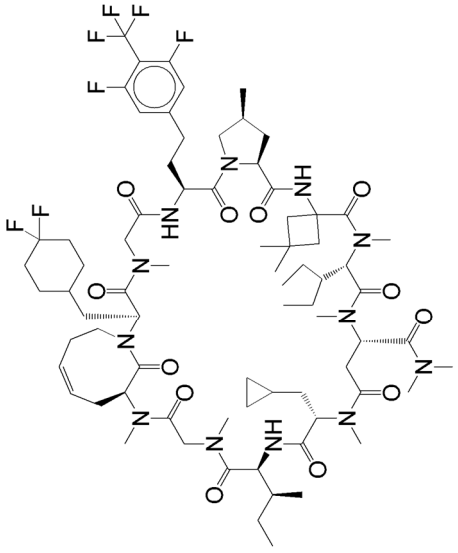
	
PP2479	PP2481
	
PP2477	PP2480

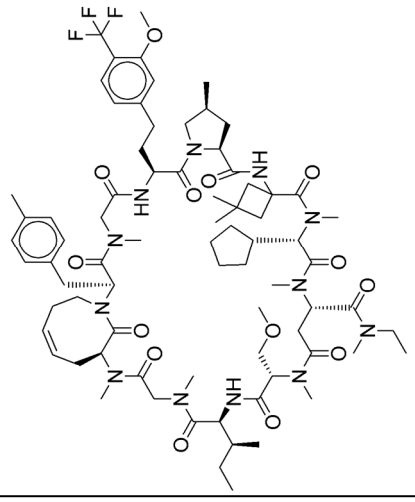
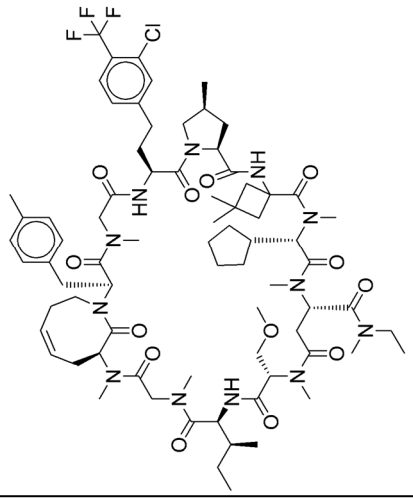
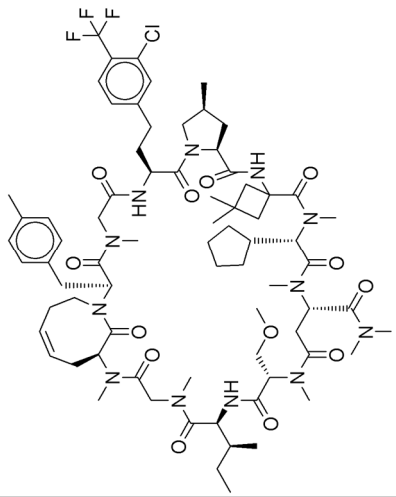
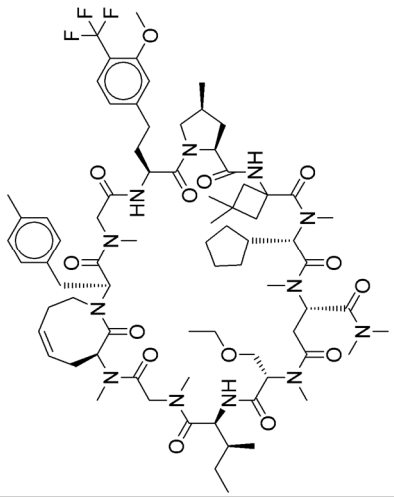
	
PP2483	PP2485
	
PP2482	PP2484

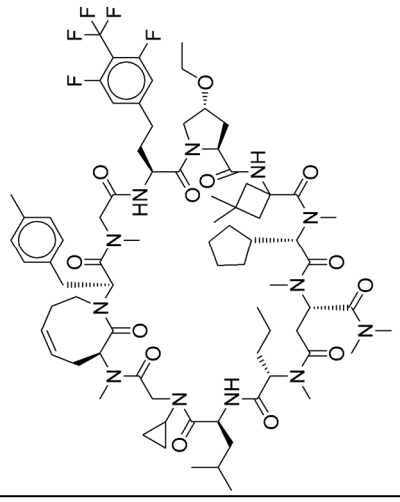
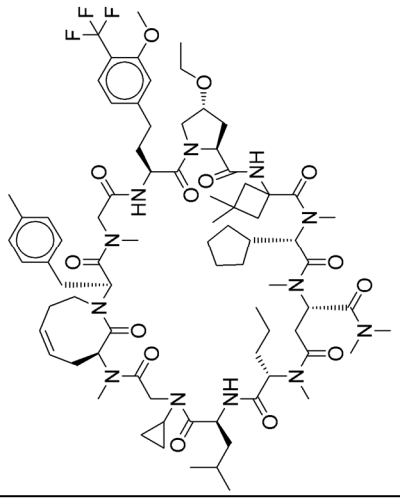
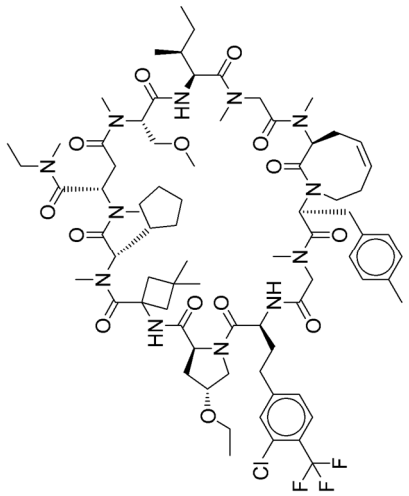
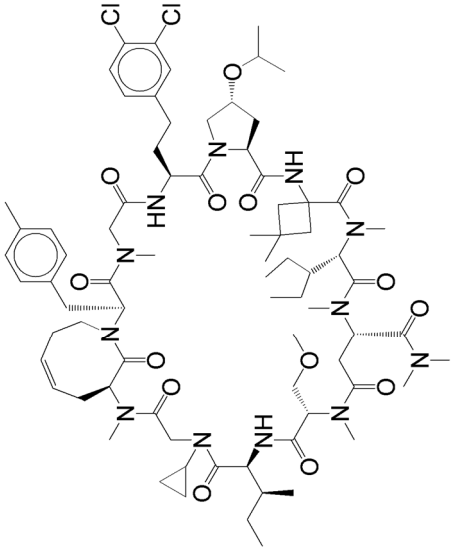
	
PP2487	PP2489
	
PP2486	PP2488

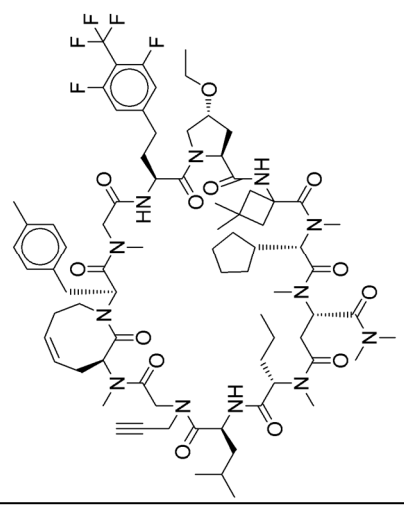
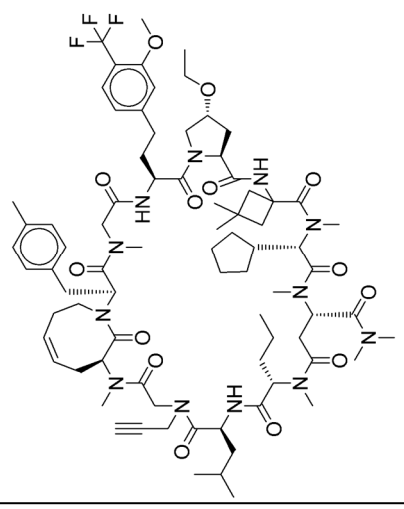
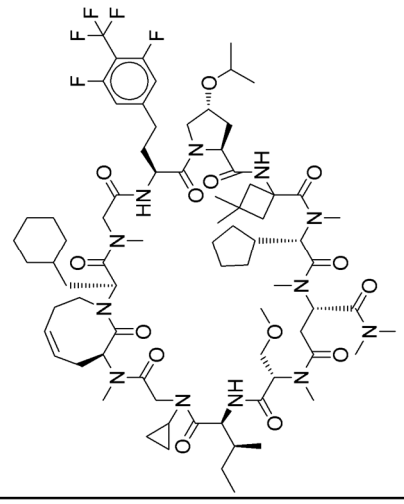
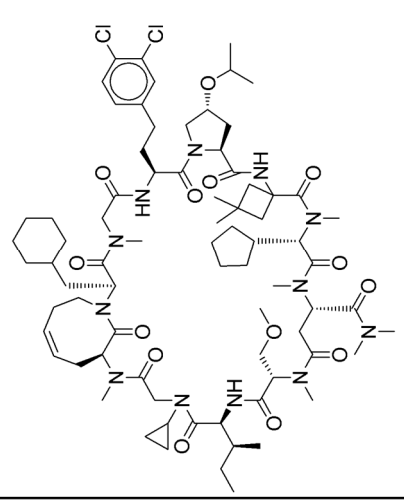
	
PP2491	PP2493
	
PP2490	PP2492

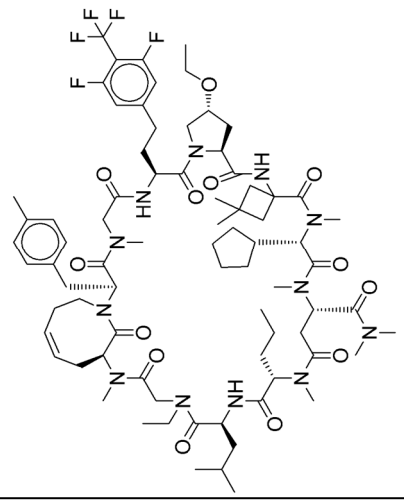
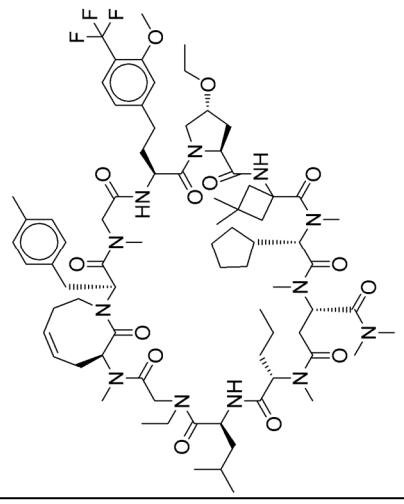
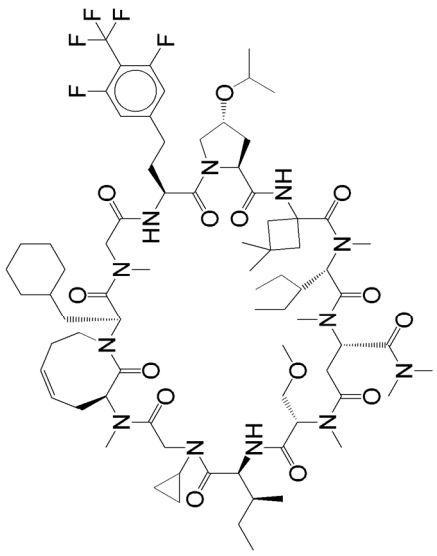
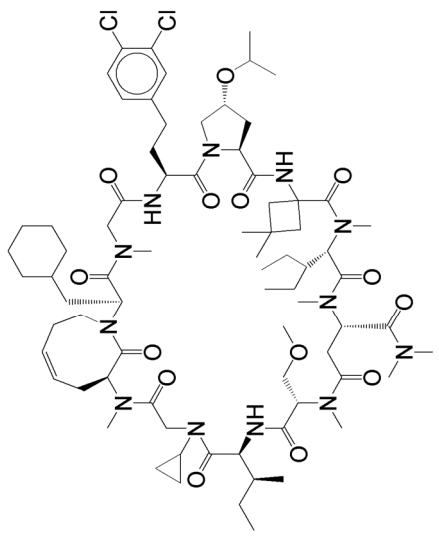
	
PP2495	PP2497
	
PP2494	PP2496

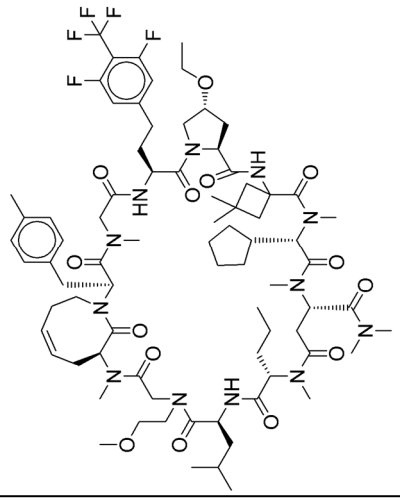
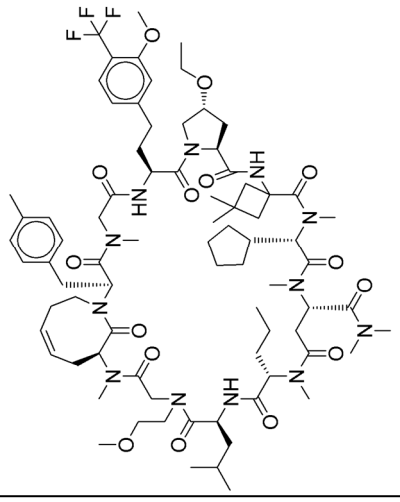
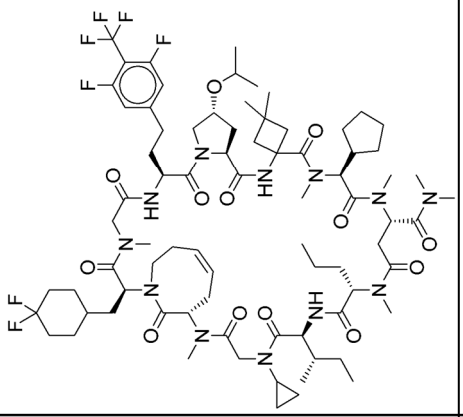
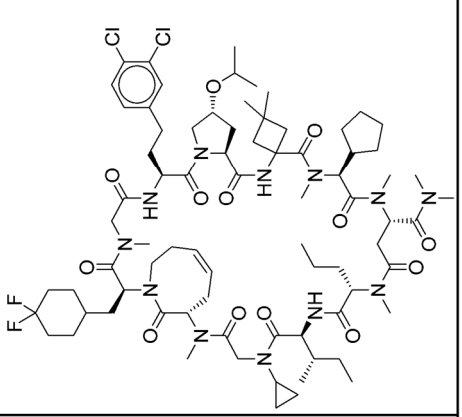
	
PP2499	PP2501
	
PP2498	PP2500

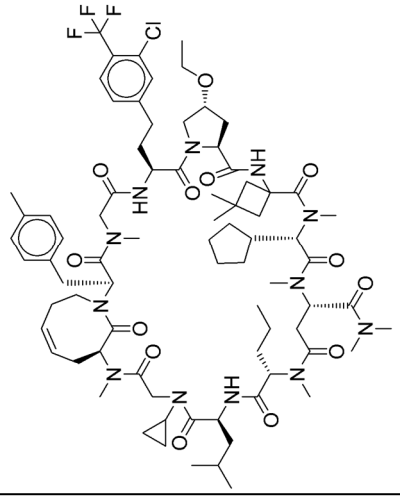
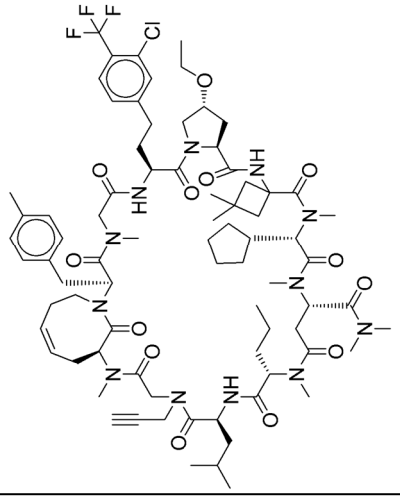
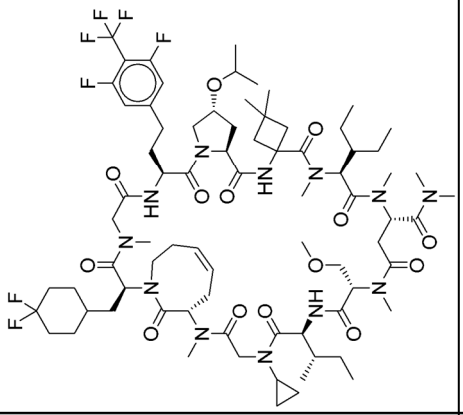
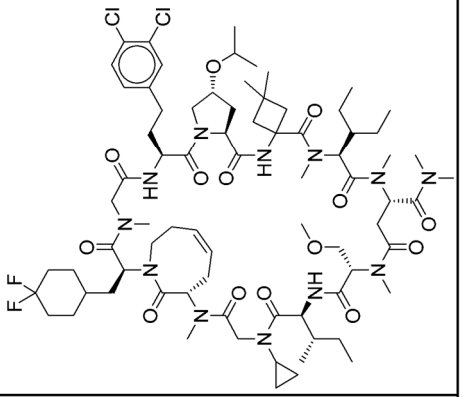
	
PP2504	PP2506
	
PP2502	PP2505

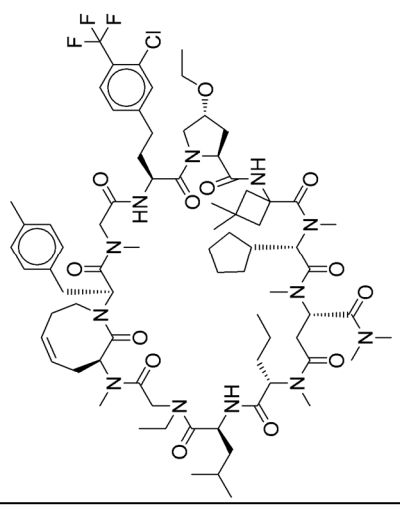
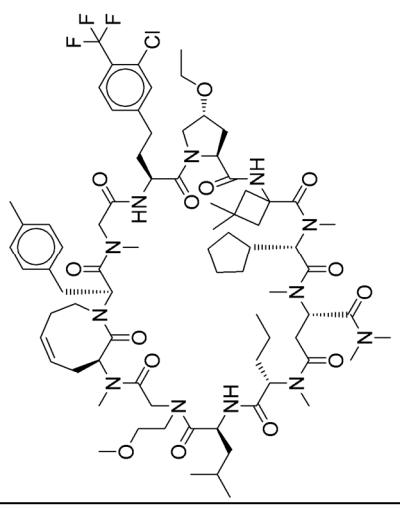
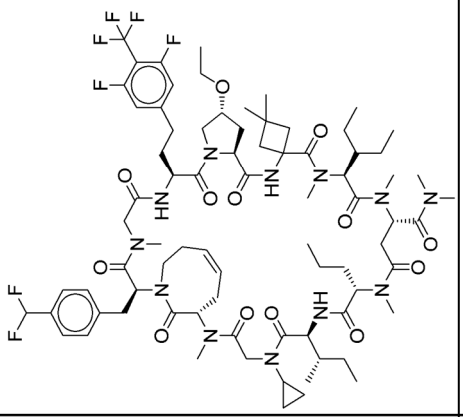
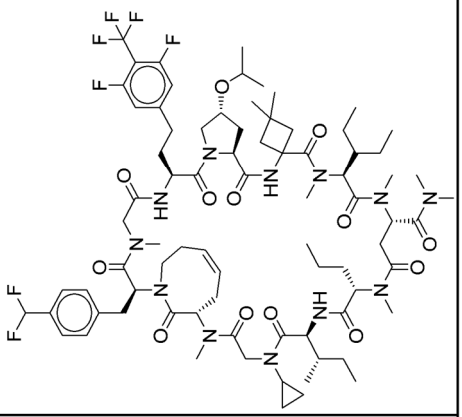
	
PP2508	PP2510
	
PP2507	PP2509

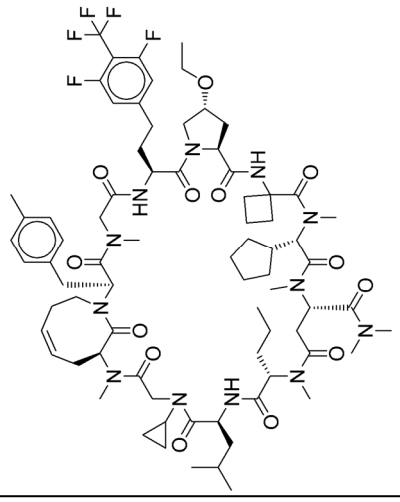
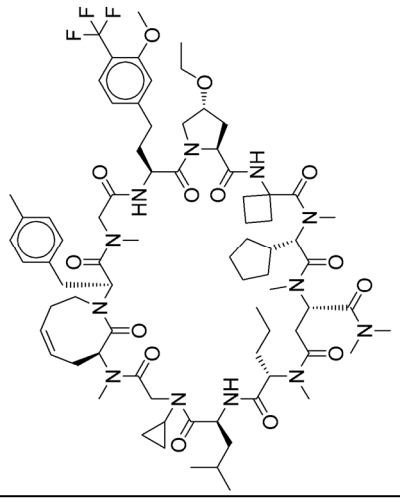
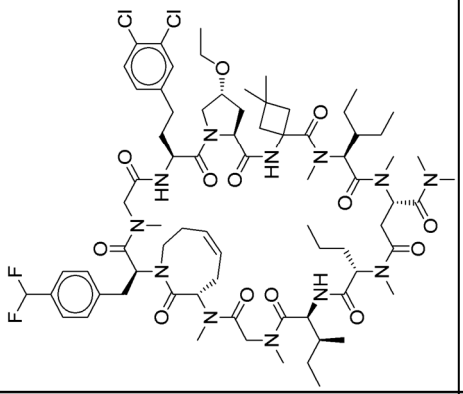
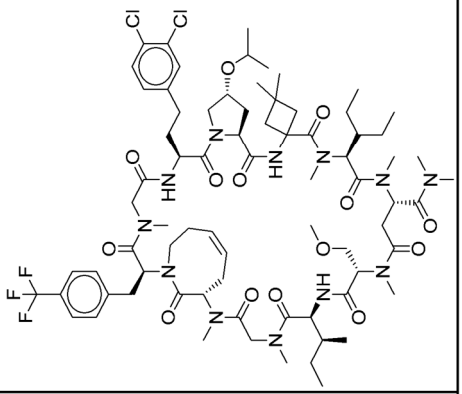
	
PP2512	PP2514
	
PP2511	PP2513

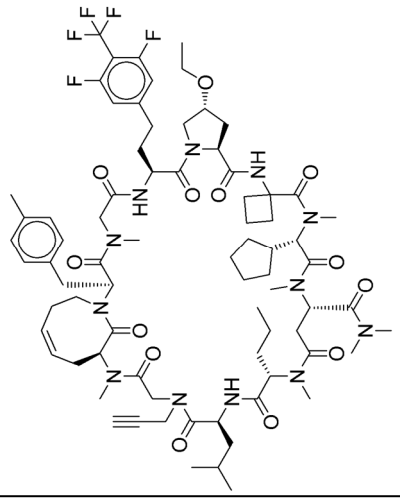
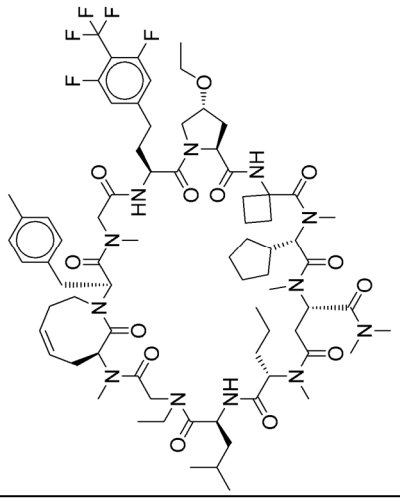
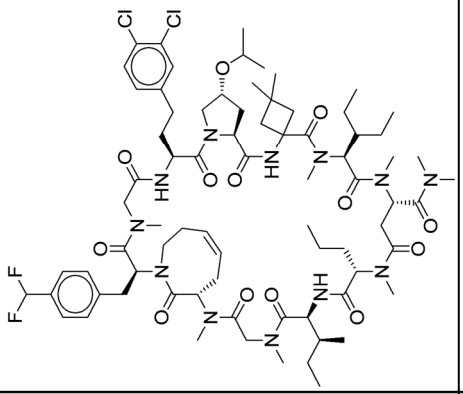
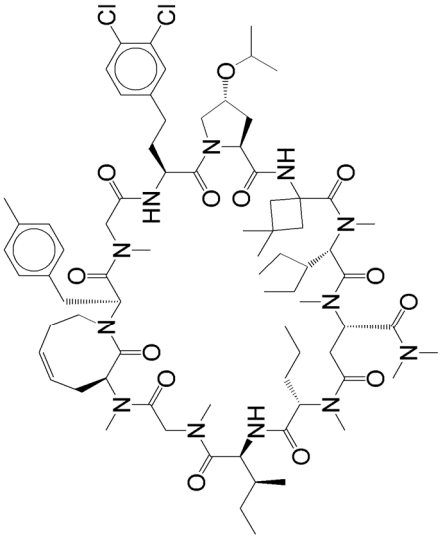
	
PP2516	PP2518
	
PP2515	PP2517

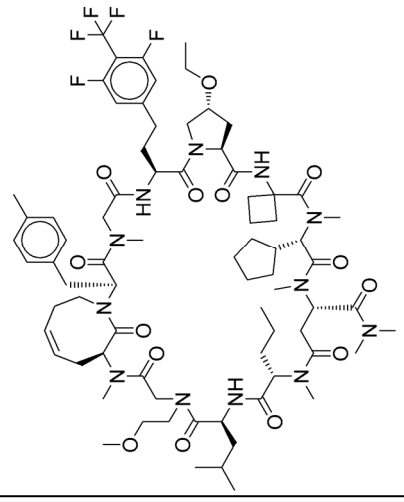
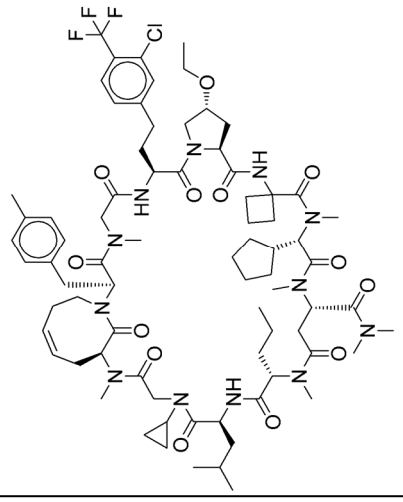
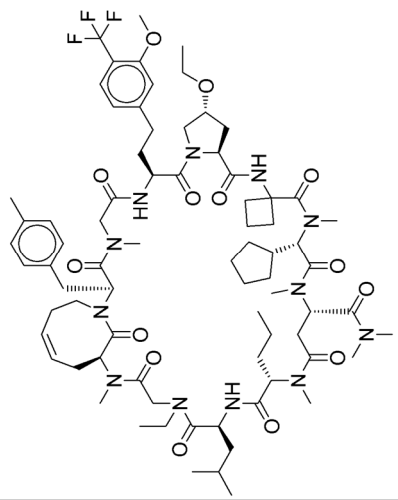
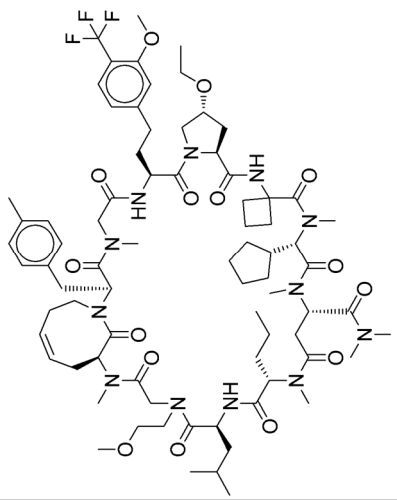
	
PP2520	PP2522
	
PP2519	PP2521

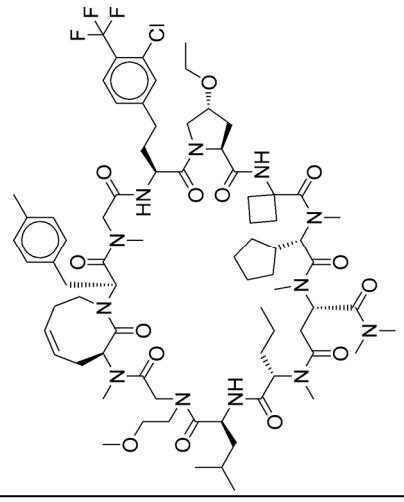
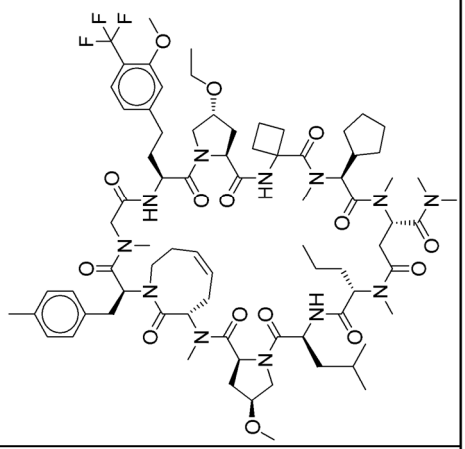
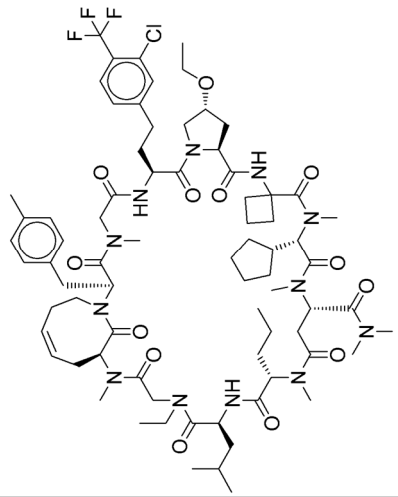
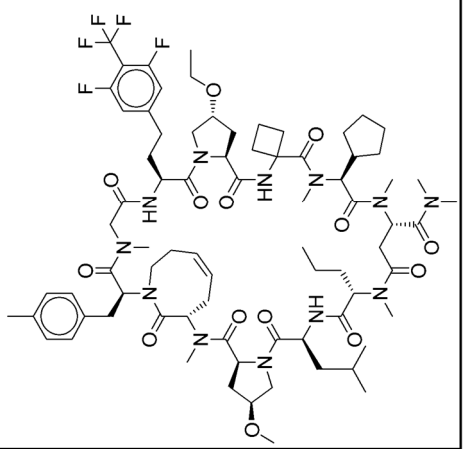
	
PP252 4	PP252 6
	
PP252 3	PP252 5

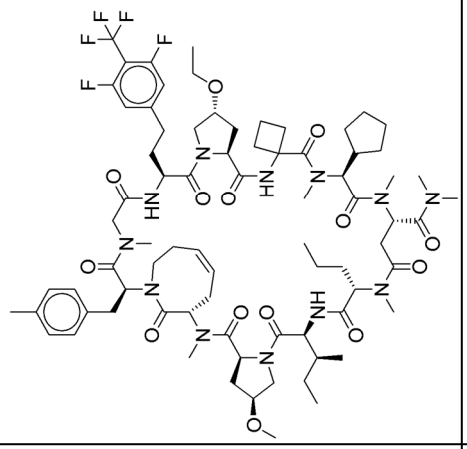
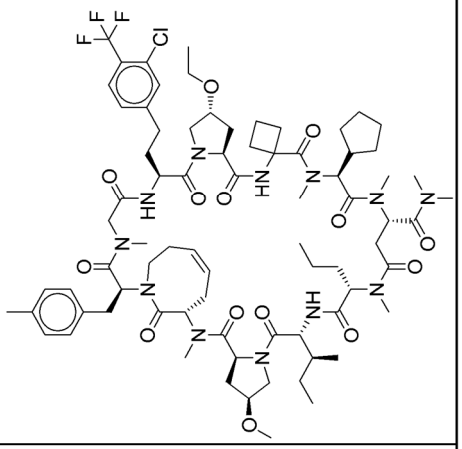
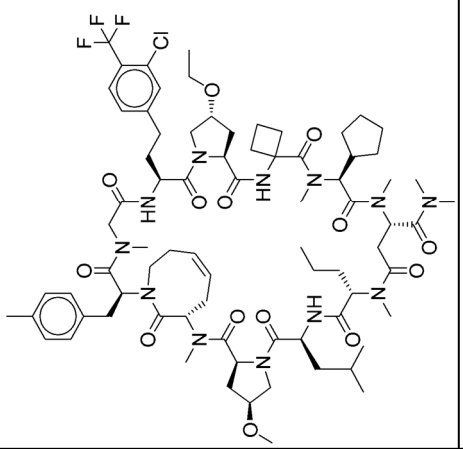
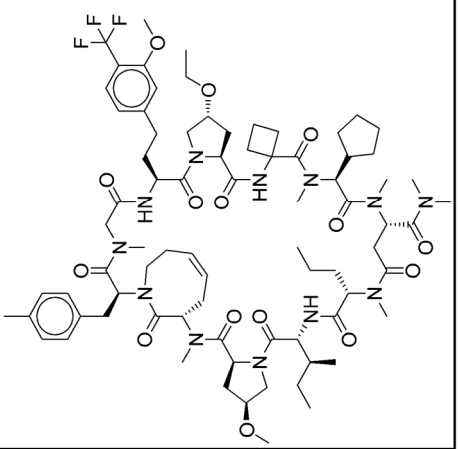
	
PP2528	PP2530
	
PP2527	PP2529

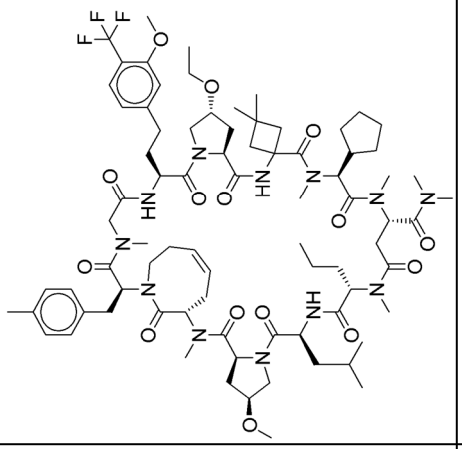
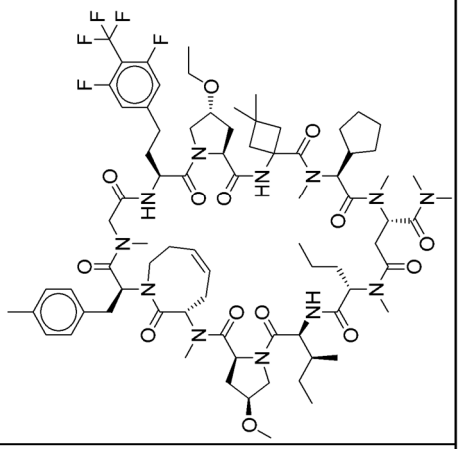
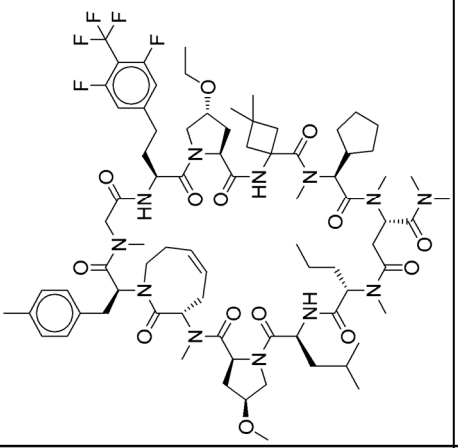
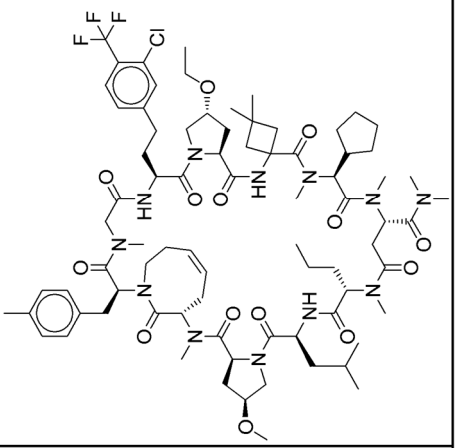
	
PP2532	PP2534
	
PP2531	PP2533

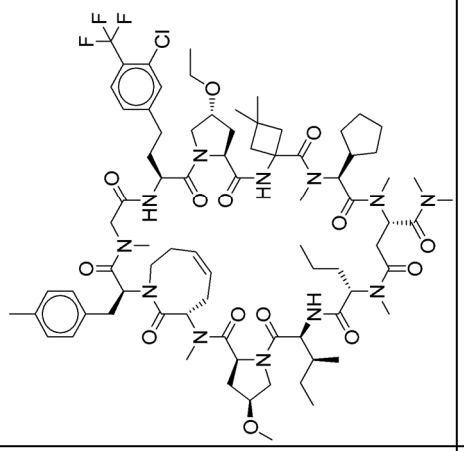
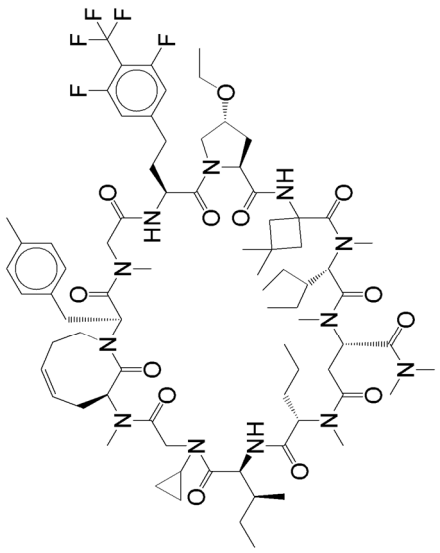
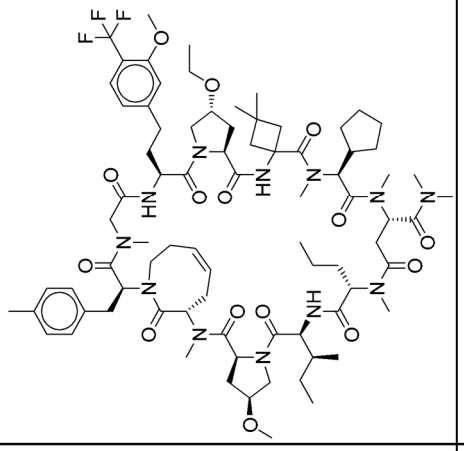
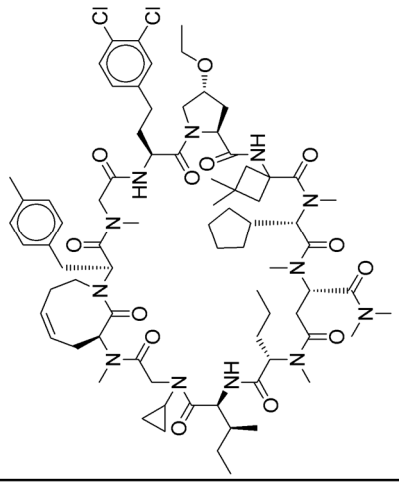
	
PP2536	PP2539
	
PP2535	PP2537

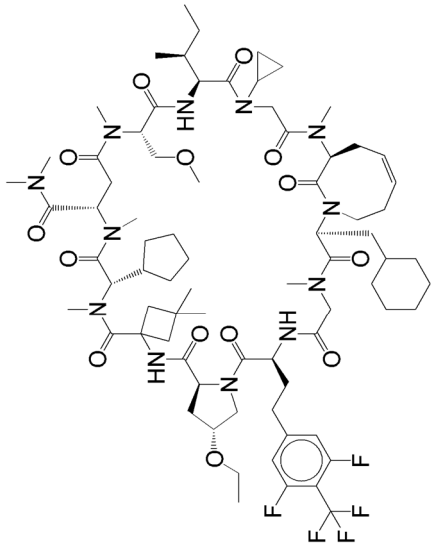
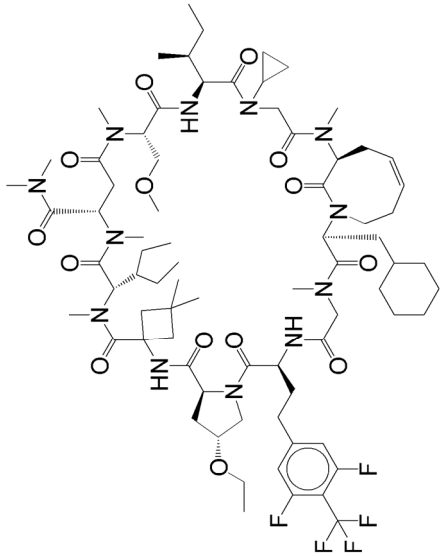
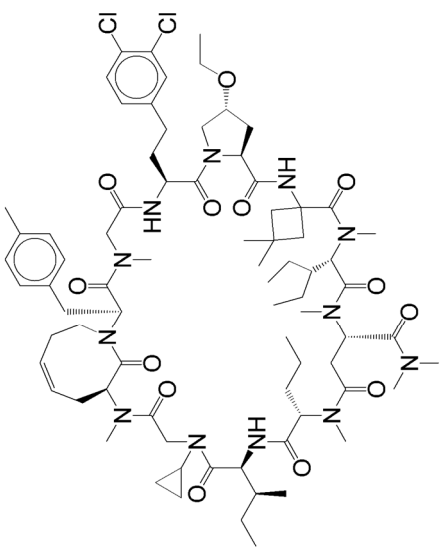
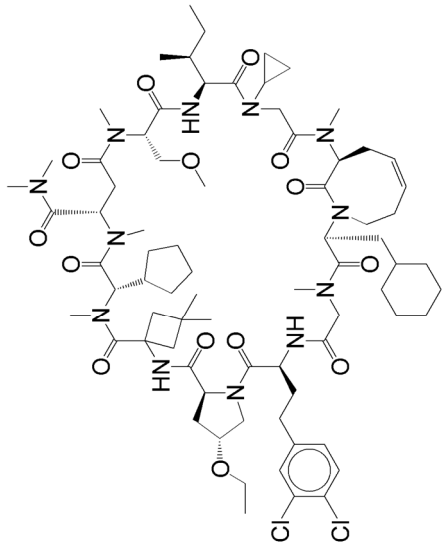
	
PP2541	PP2543
	
PP2540	PP2542

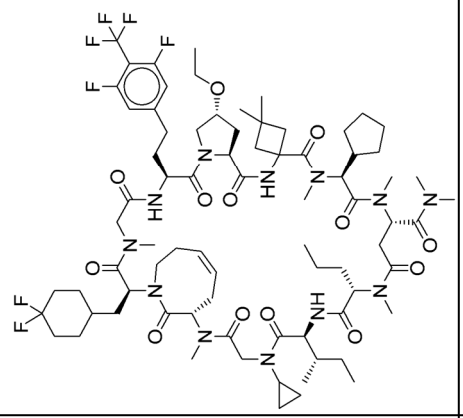
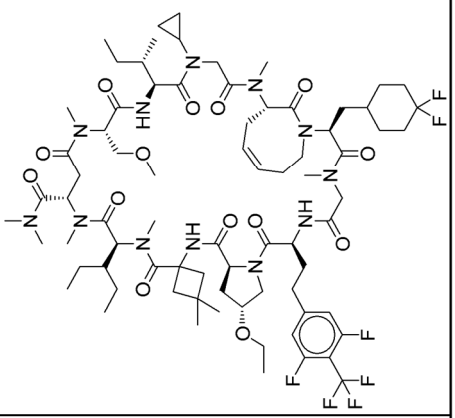
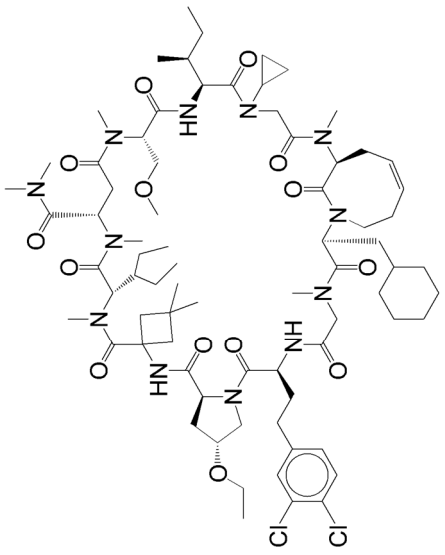
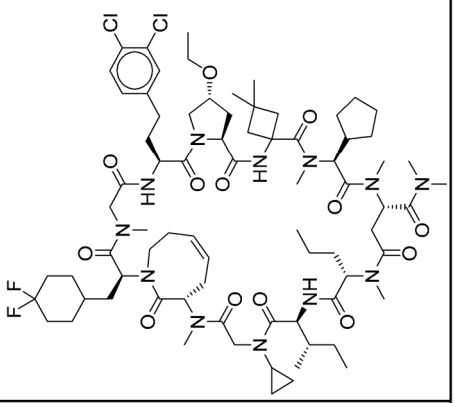
	
PP2546	PP2548
	
PP2545	PP2547

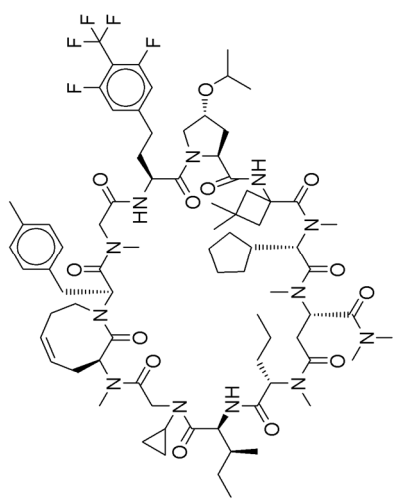
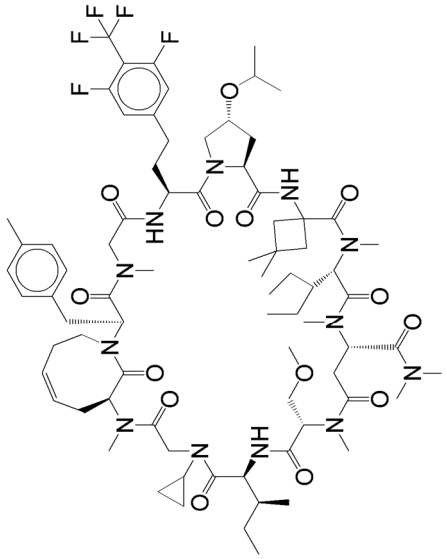
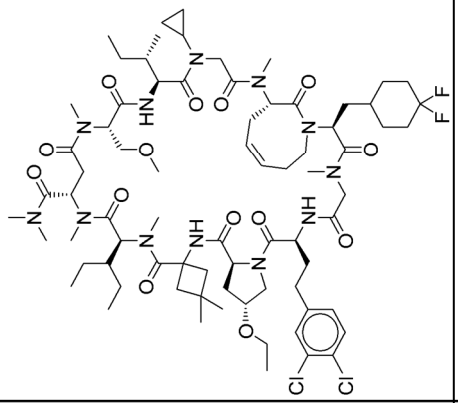
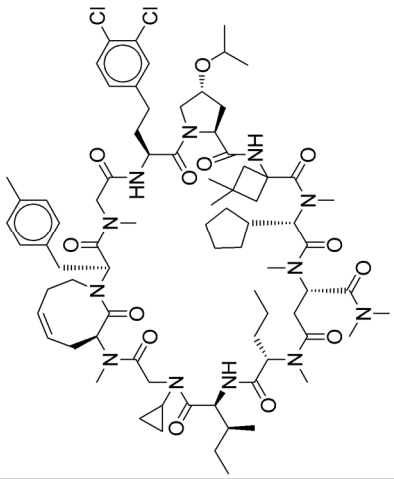
	
PP2550	PP2552
	
PP2549	PP2551

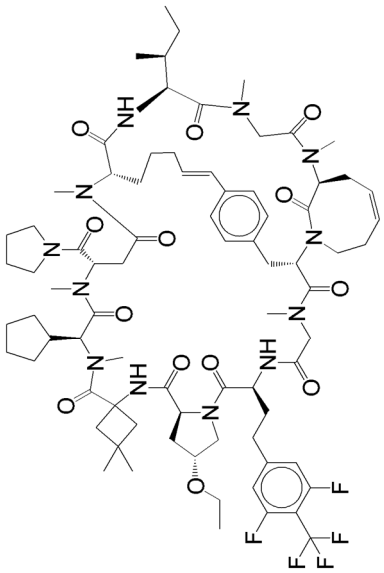
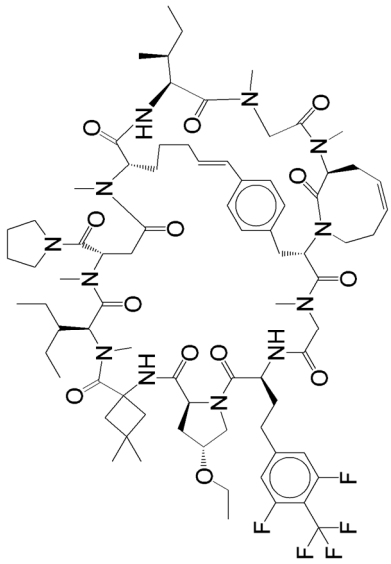
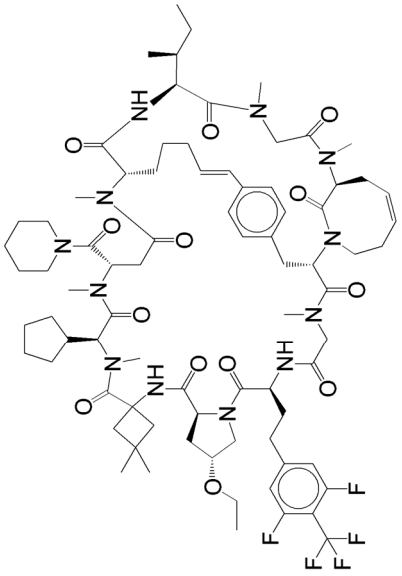
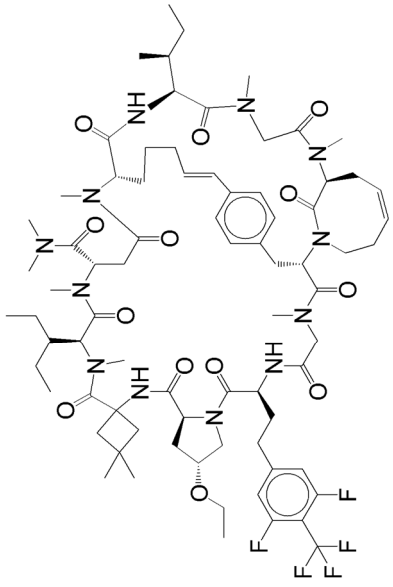
	
PP2554	PP2556
	
PP2553	PP2555

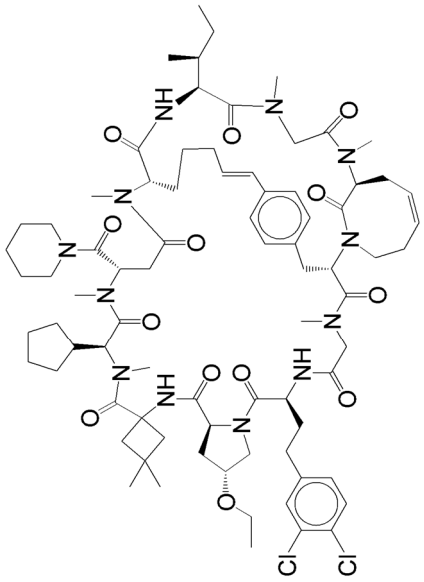
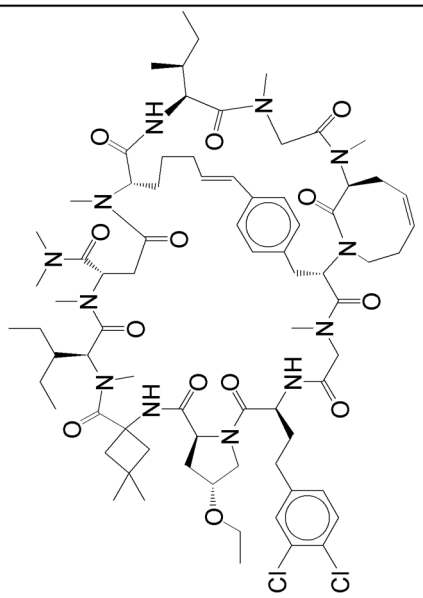
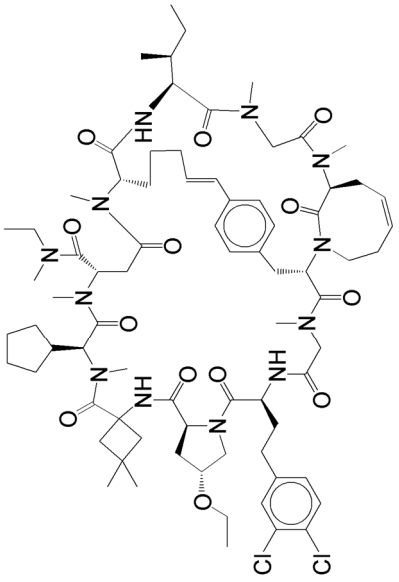
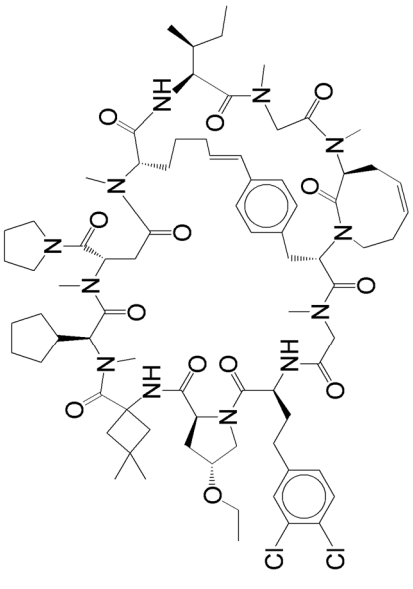
	
PP2558	PP2560
	
PP2557	PP2559

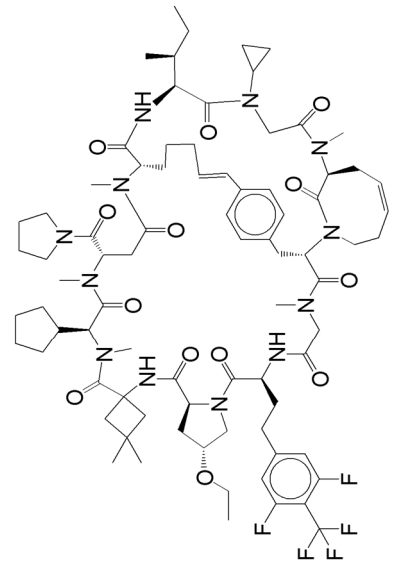
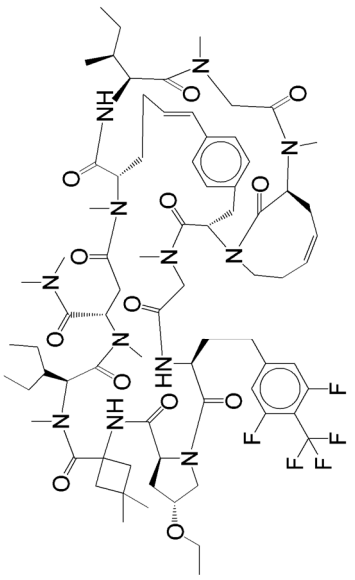
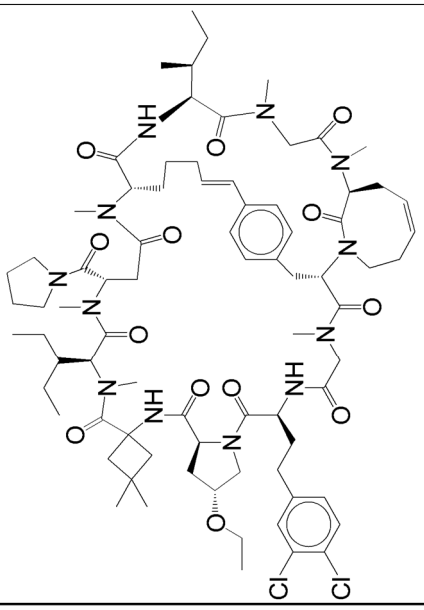
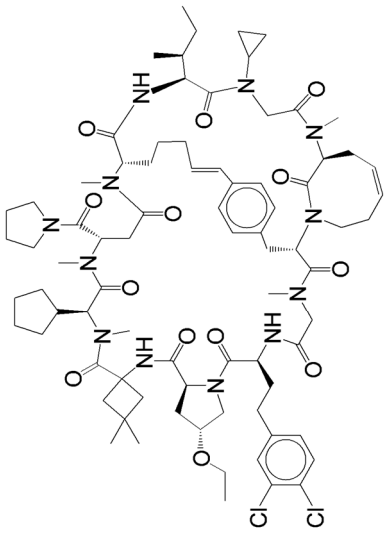
	
PP256 2	PP256 4
	
PP256 1	PP256 3

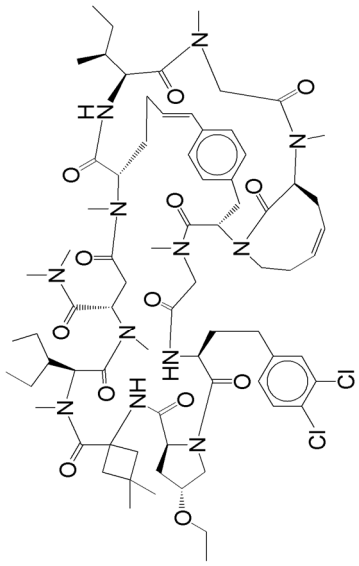
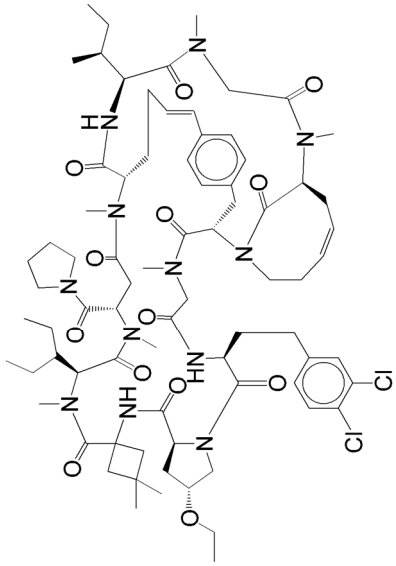
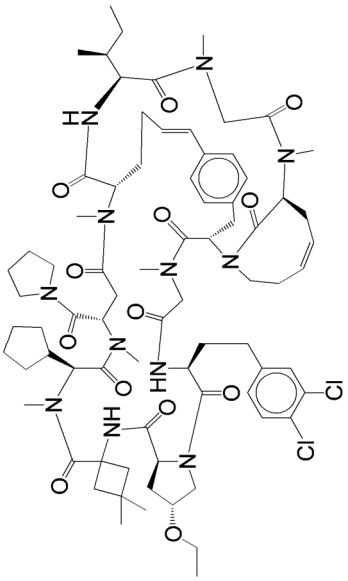
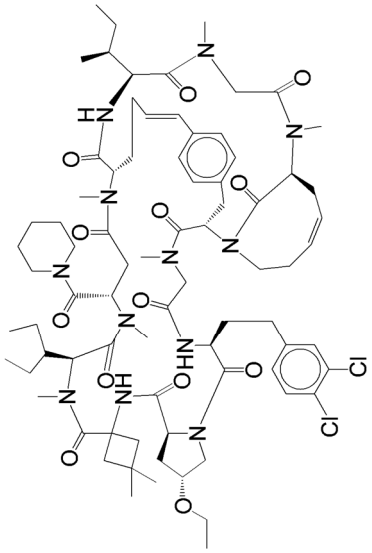
	
PP256 6	PP256 8
	
PP256 5	PP256 7

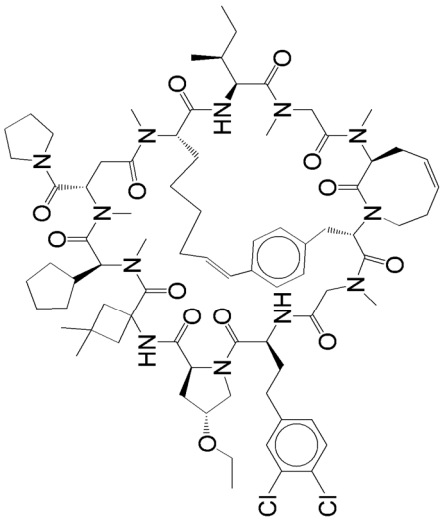
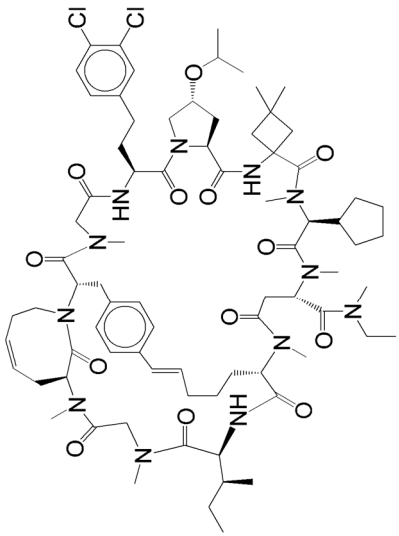
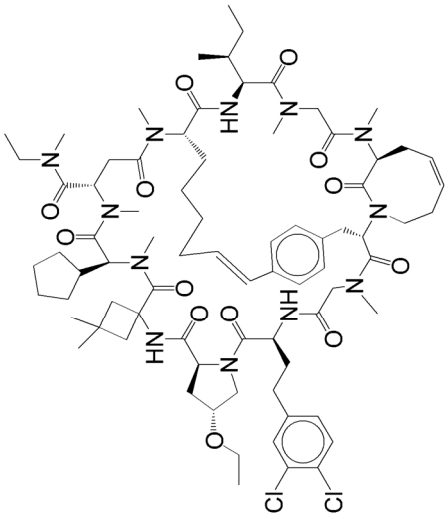
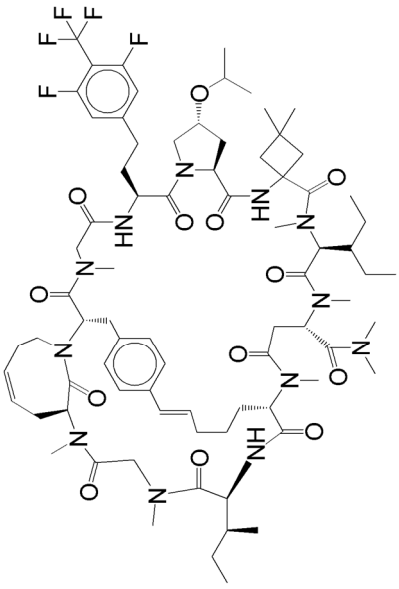
	
PP2570	PP2572
	
PP2569	PP2571

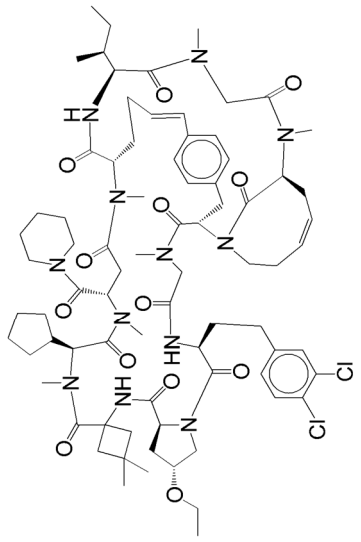
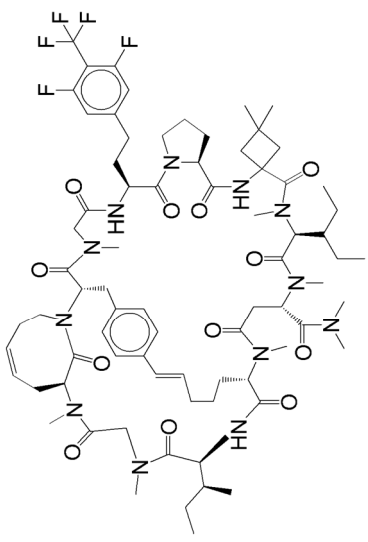
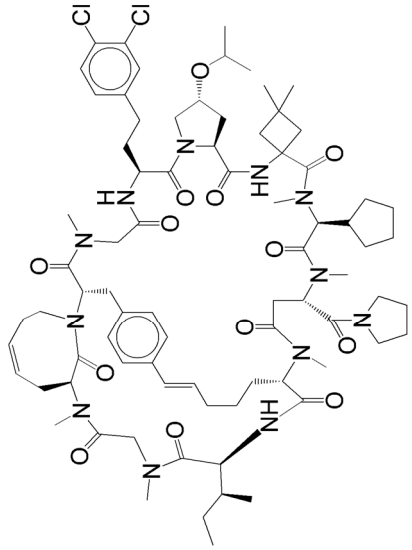
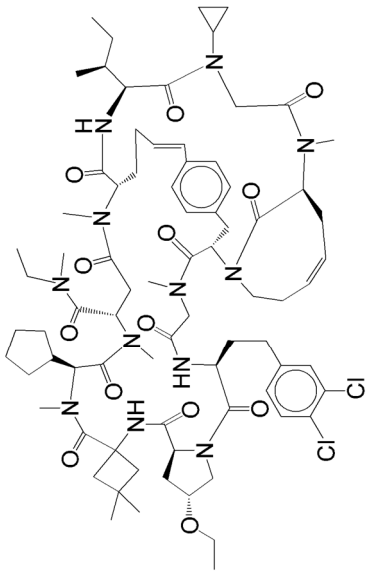
	
PP2574	PP2576
	
PP2573	PP2575

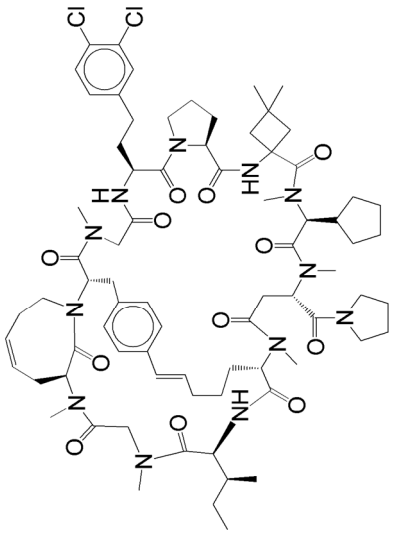
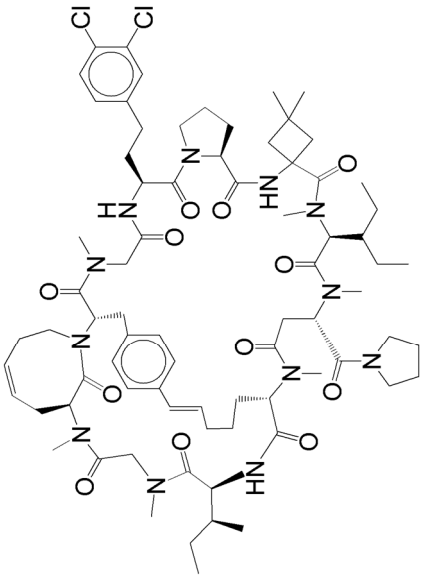
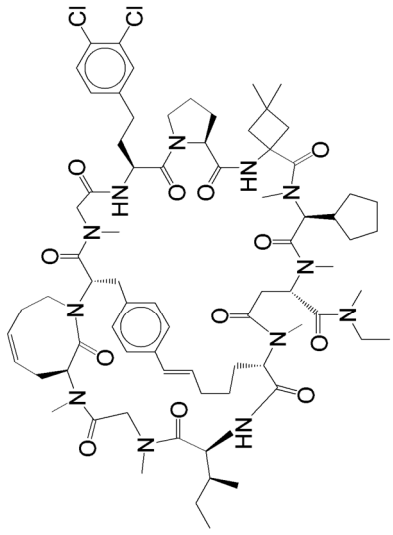
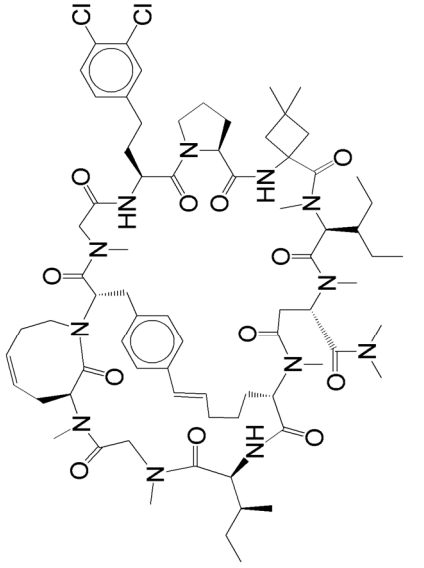
	
PP2578	PP2580
	
PP2577	PP2579

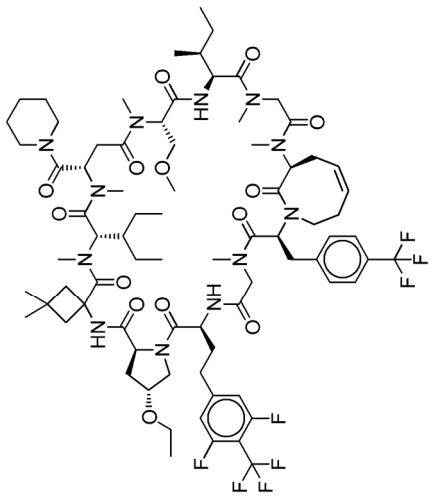
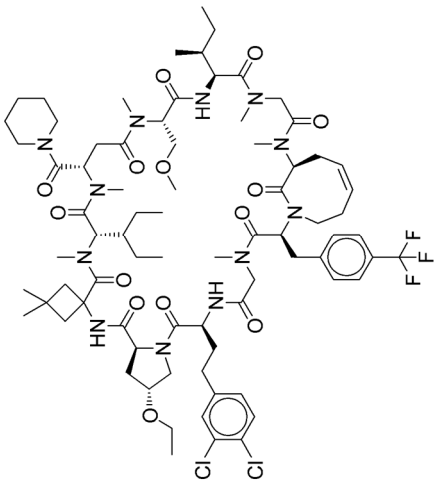
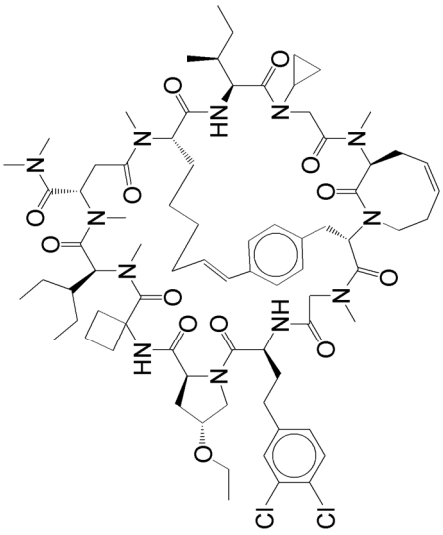
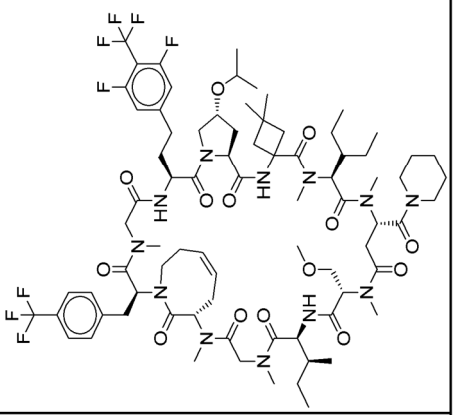
	
PP2583	PP2586
	
PP2581	PP2585

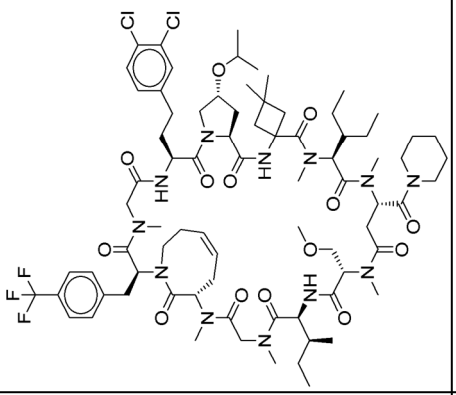
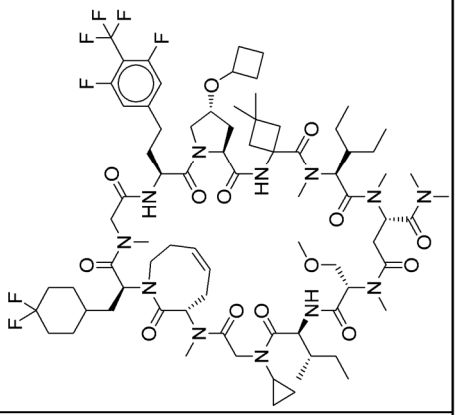
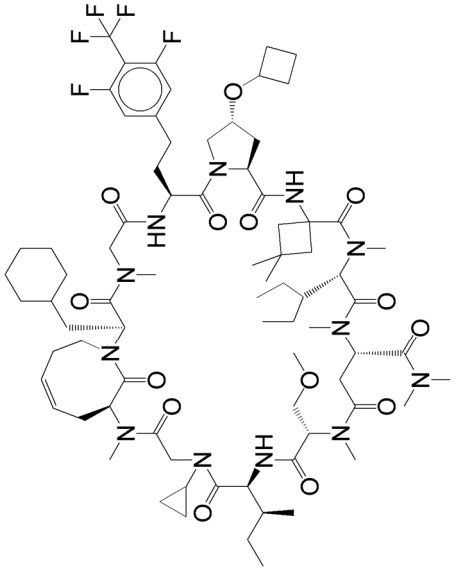
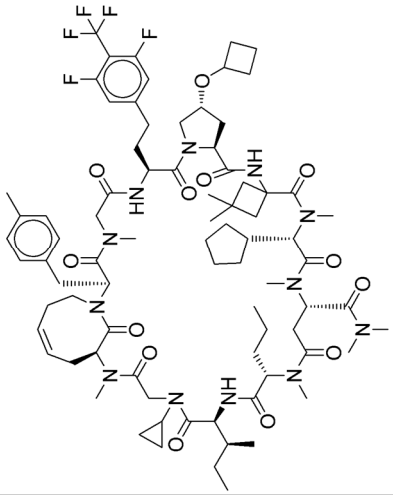
	
PP2589	PP2591
	
PP2588	PP2590

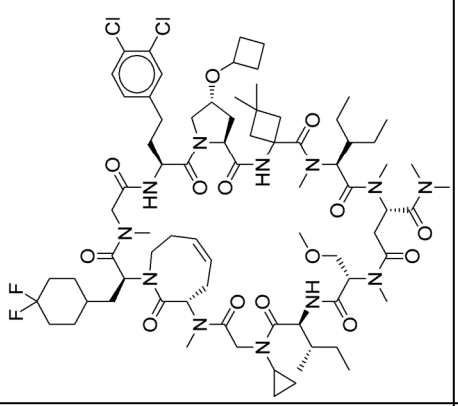
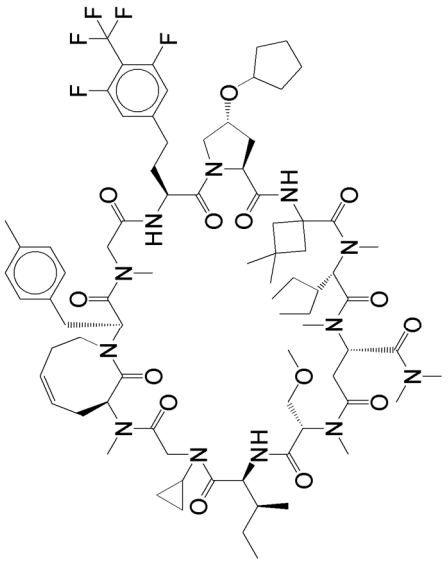
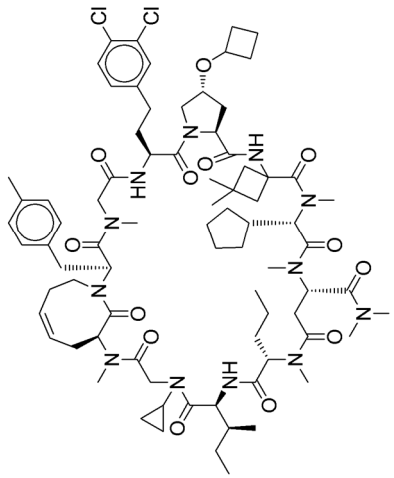
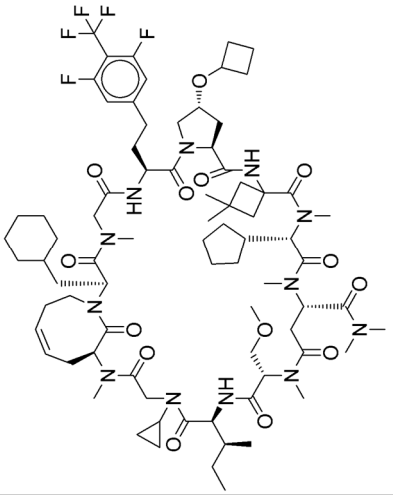
	
PP2593	PP2595
	
PP2592	PP2594

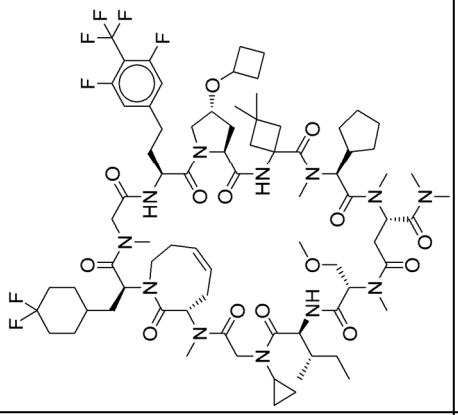
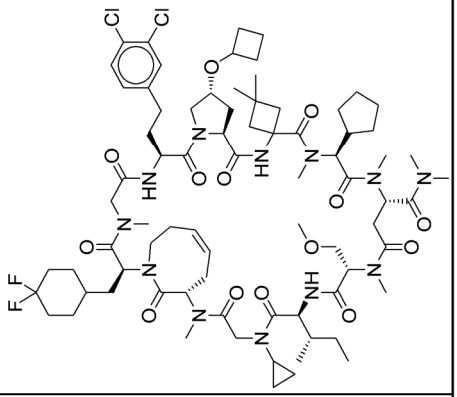
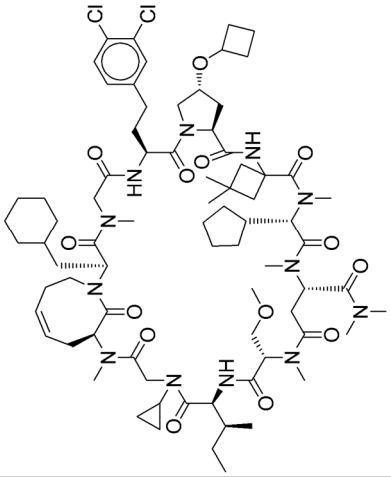
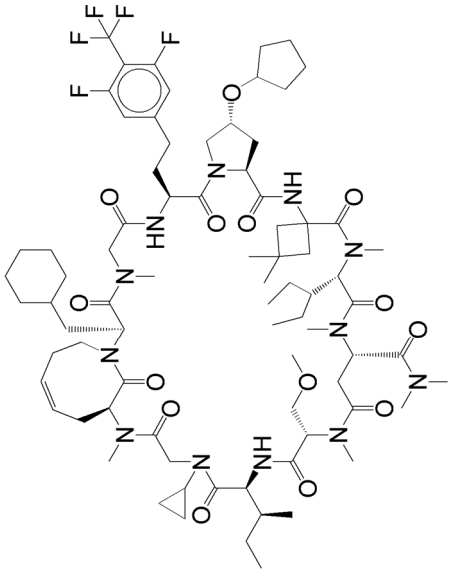
	
PP2597	PP2600
	
PP2596	PP2598

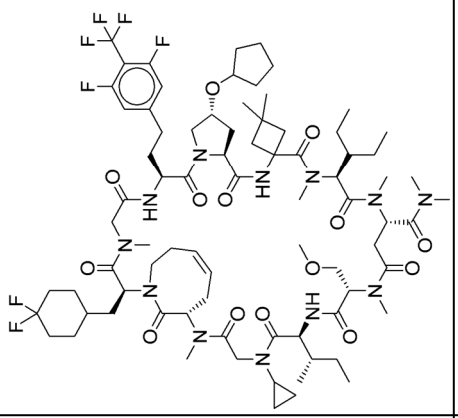
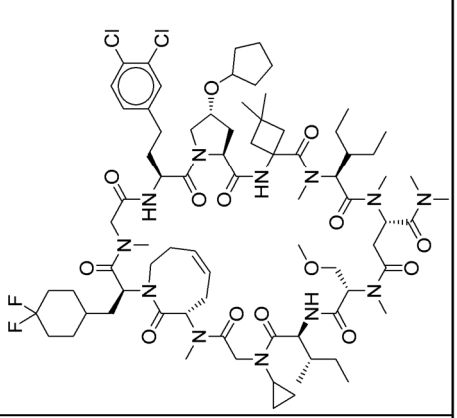
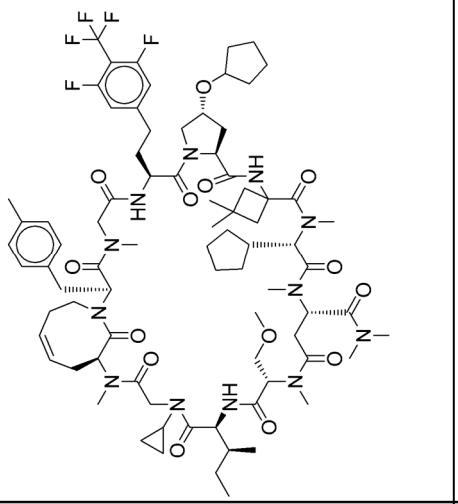
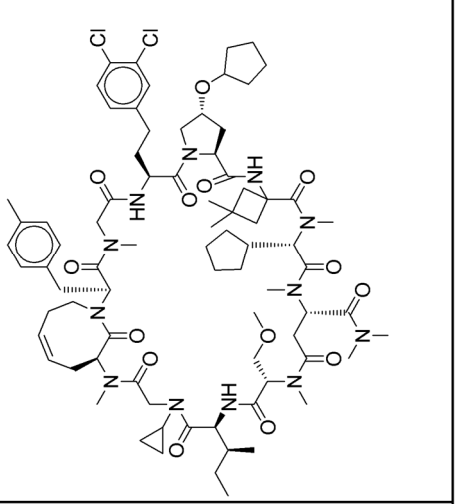
	
PP2602	PP2604
	
PP2601	PP2603

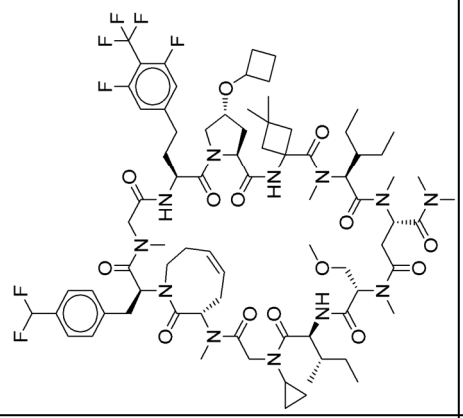
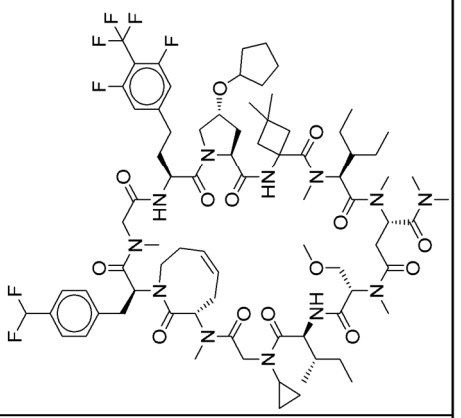
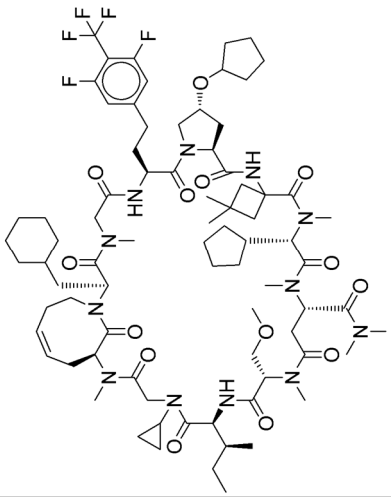
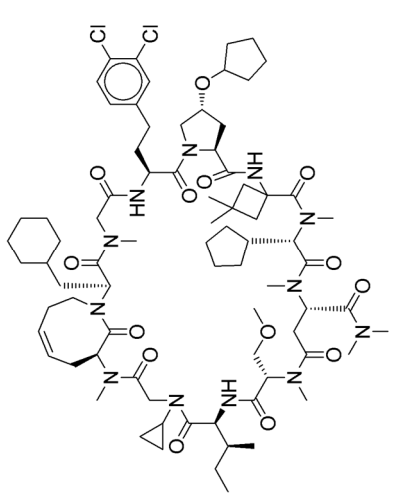
	
PP2606	PP2610
	
PP2605	PP2608

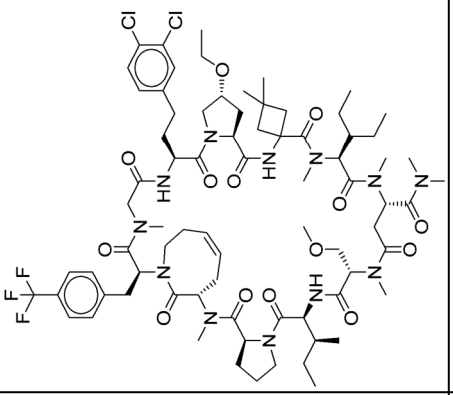
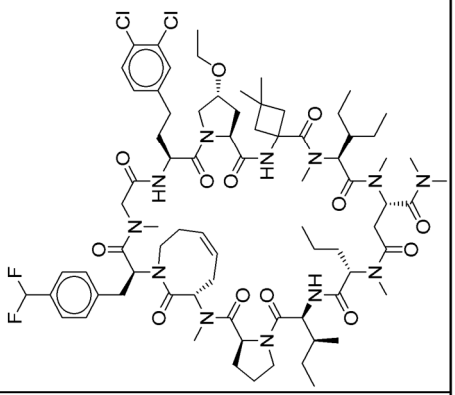
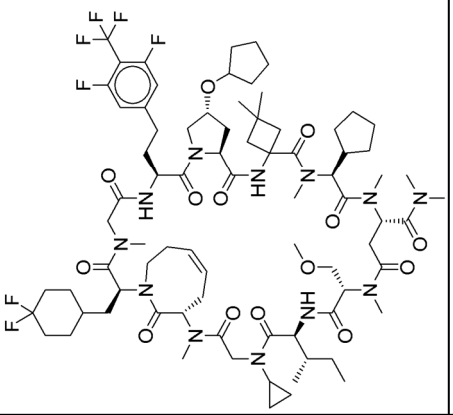
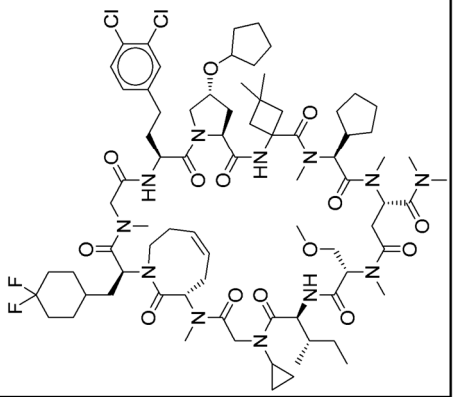
	
PP2612	PP2615
	
PP2611	PP2614

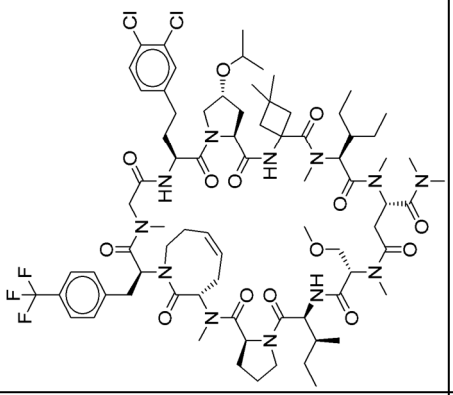
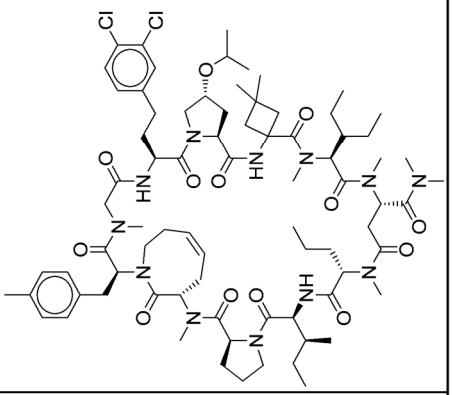
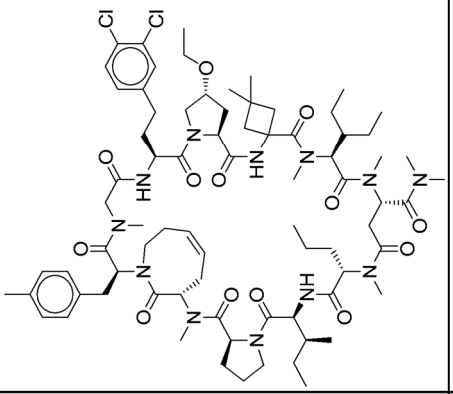
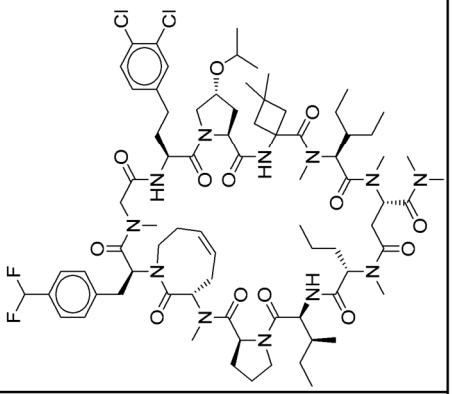
	
PP2617	PP2619
	
PP2616	PP2618

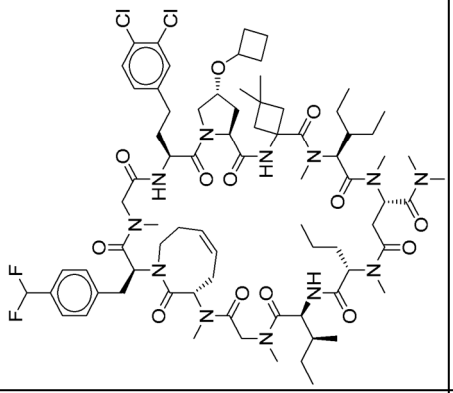
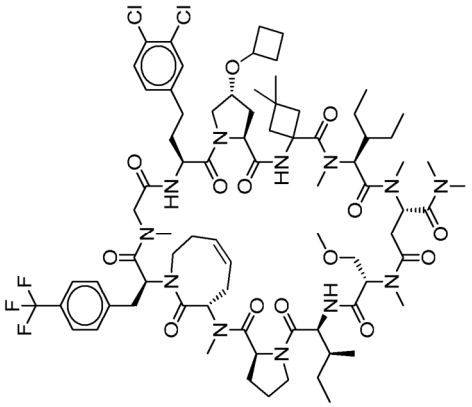
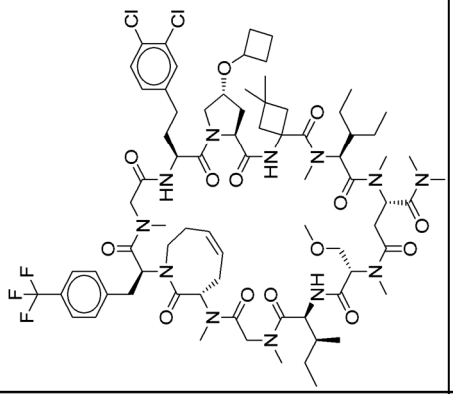
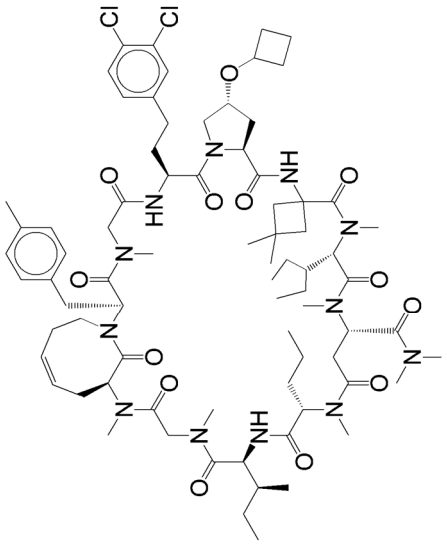
	
PP2622	PP2624
	
PP2620	PP2623

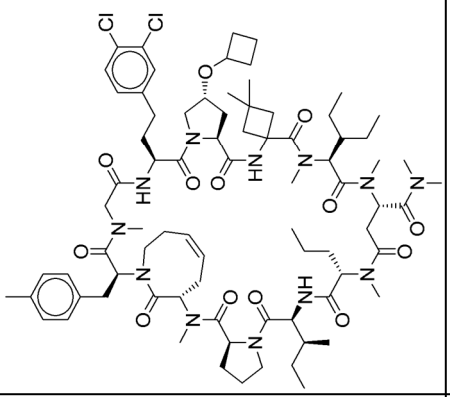
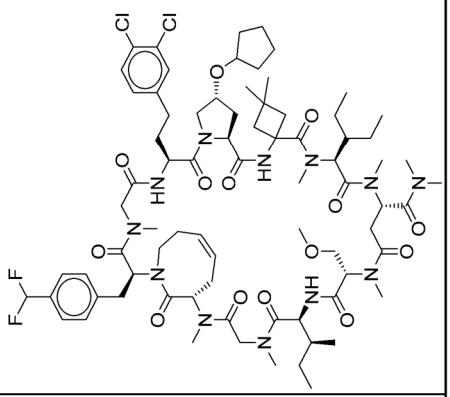
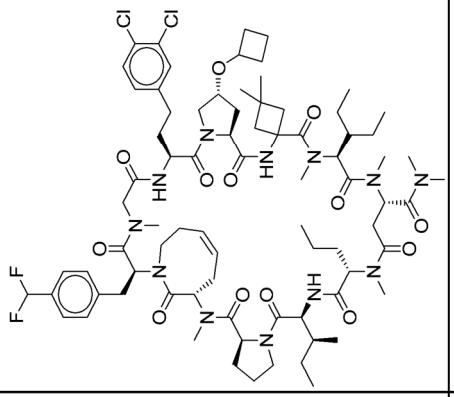
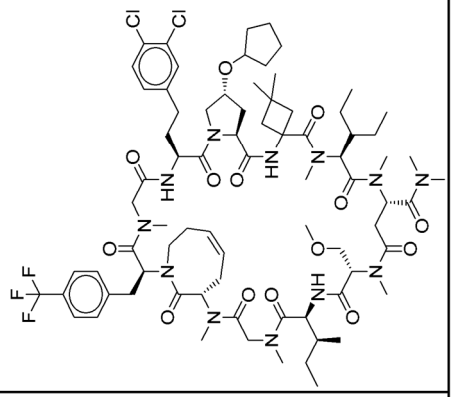
	
PP262 7	PP262 9
	
PP262 6	PP262 8

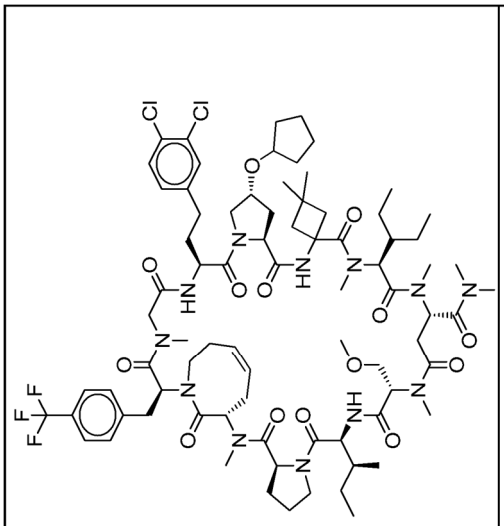
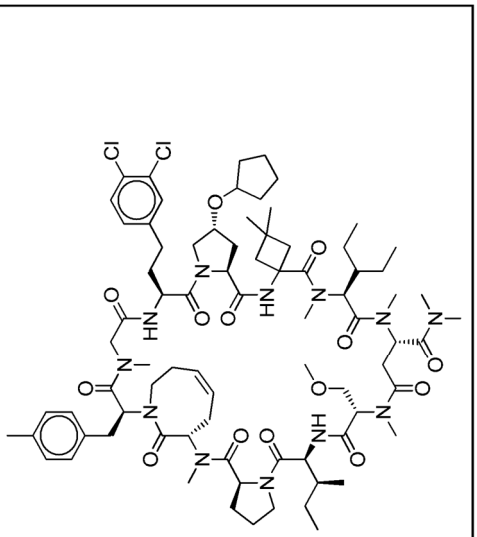
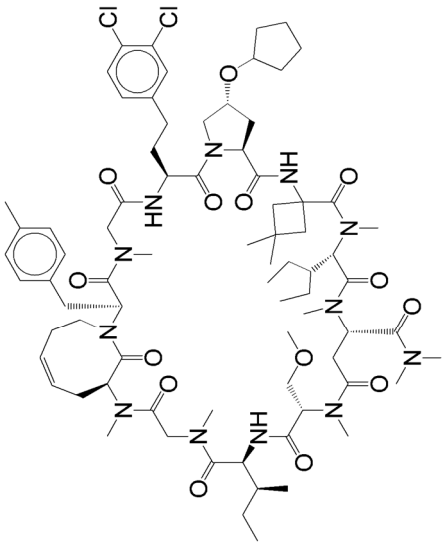
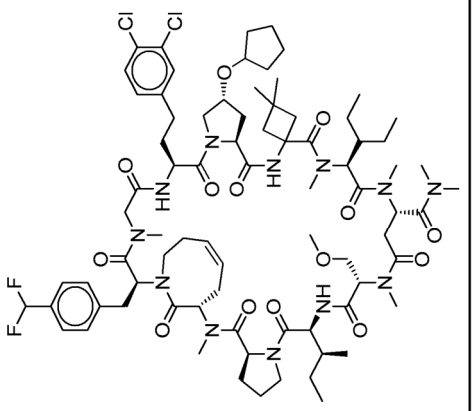
	
PP2631	PP2633
	
PP2630	PP2632

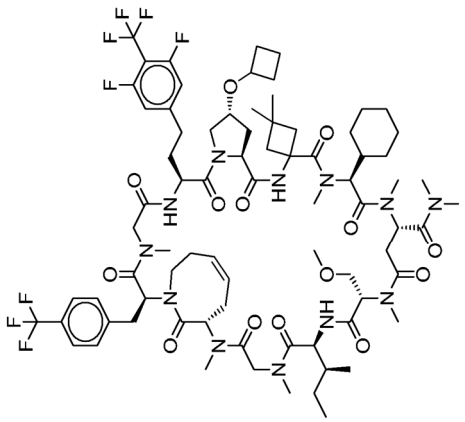
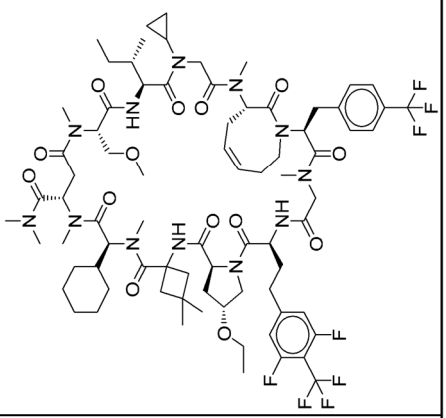
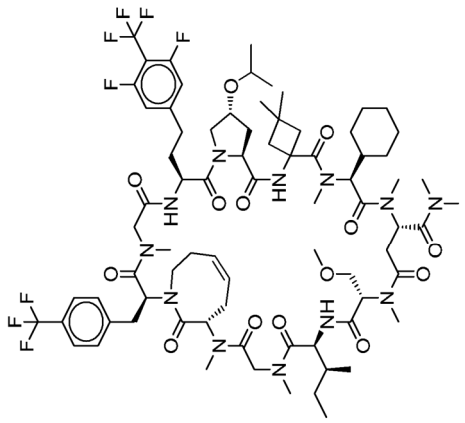
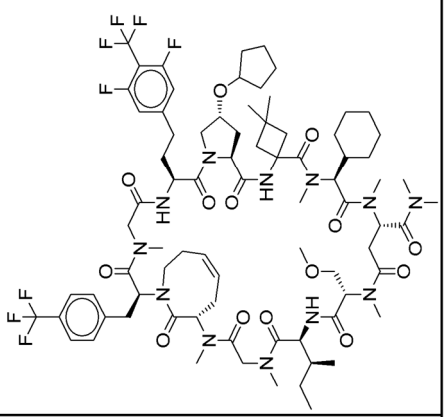
	
PP2635	PP2637
	
PP2634	PP2636

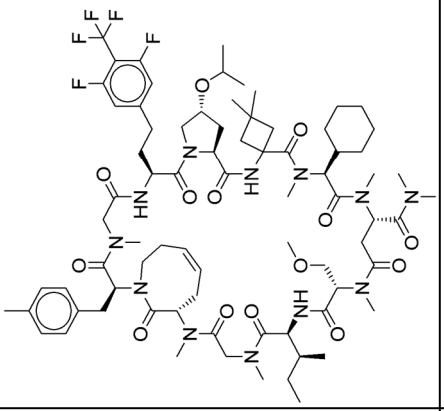
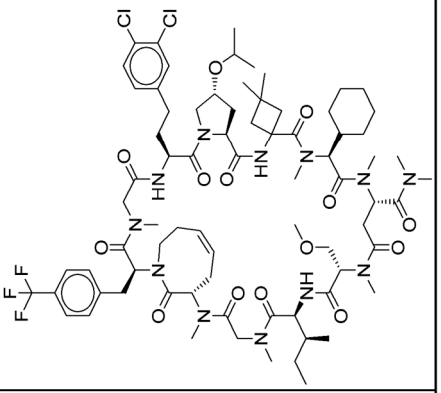
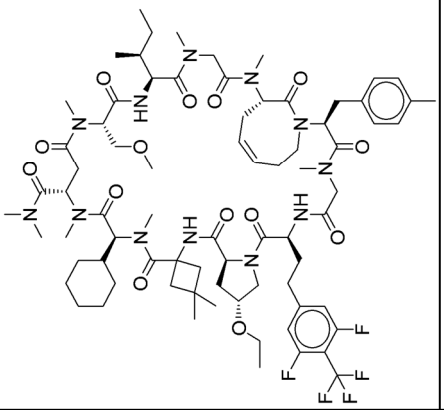
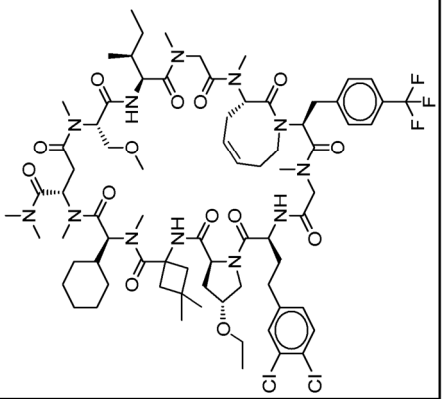
	
PP2639	PP2641
	
PP2638	PP2640

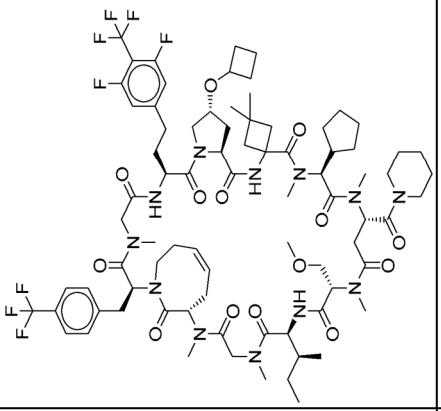
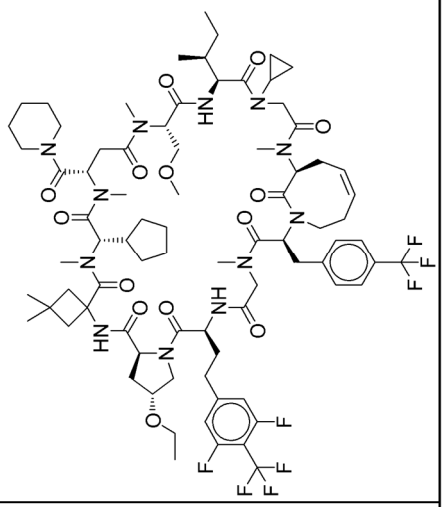
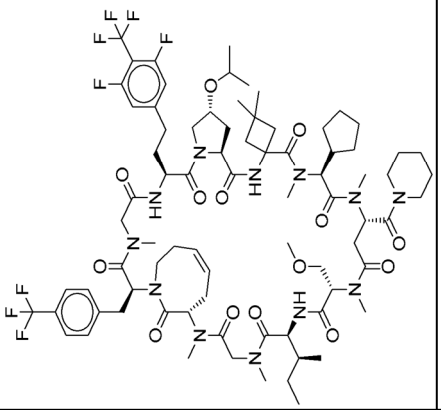
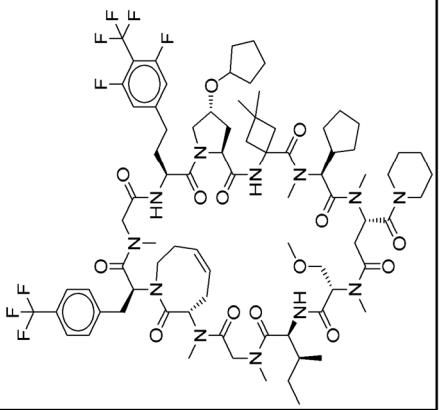
	
PP2643	PP2645
	
PP2642	PP2644

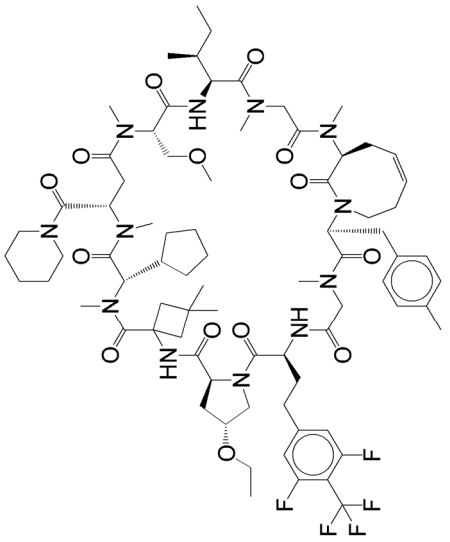
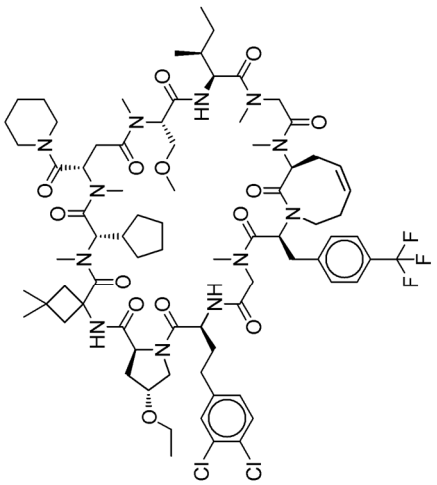
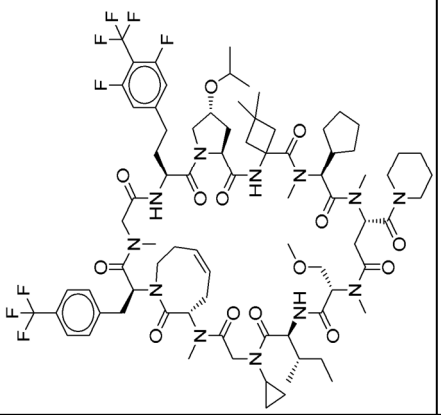
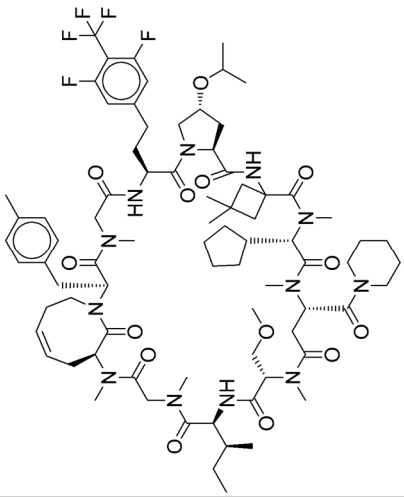
	
PP2647	PP2649
	
PP2646	PP2648

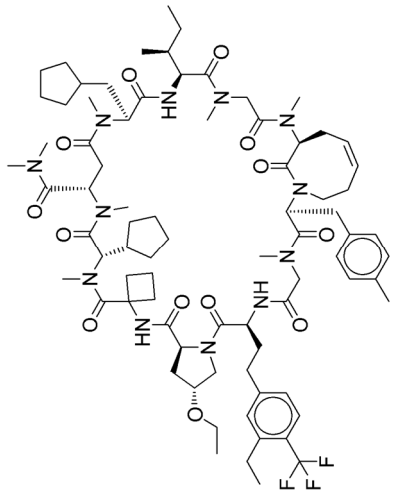
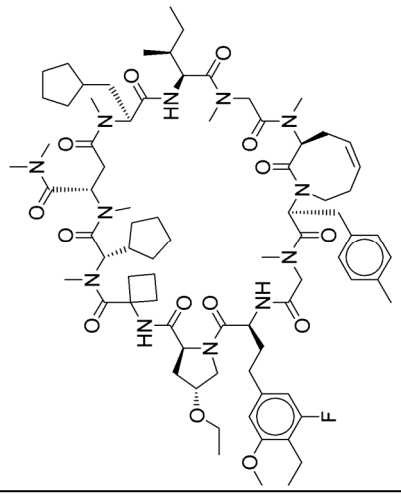
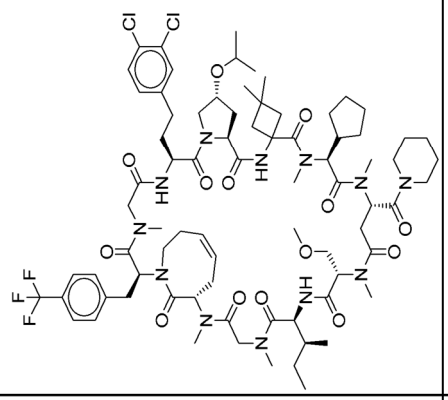
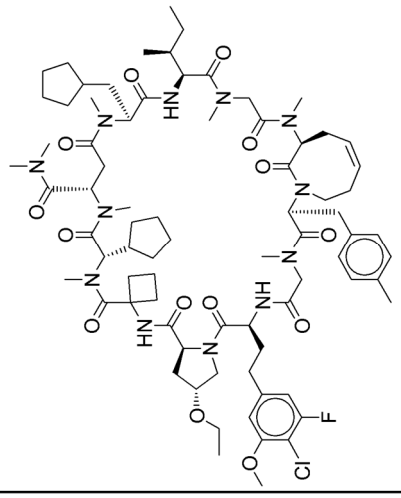
	
PP2651	PP2653
	
PP2650	PP2652

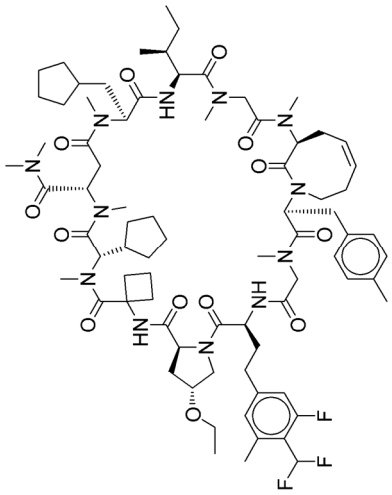
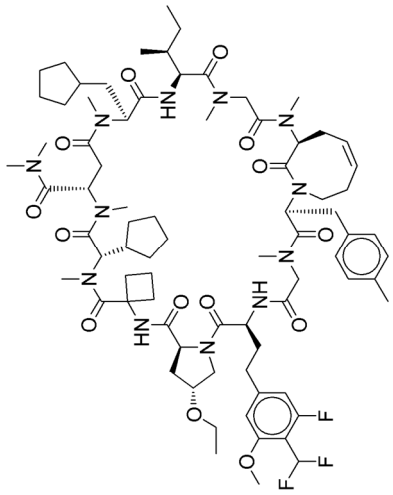
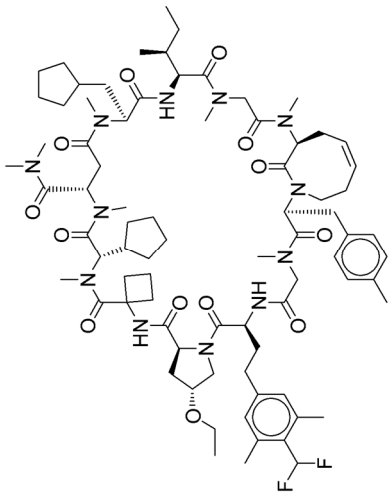
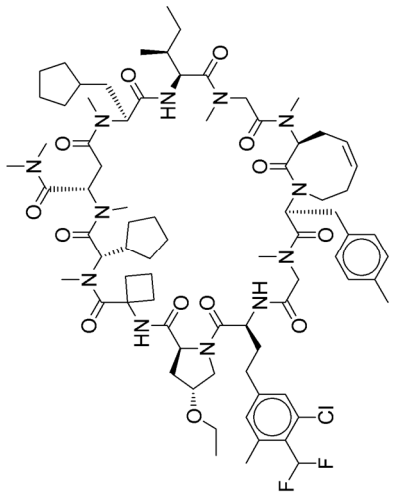
	
PP2655	PP2657
	
PP2654	PP2656

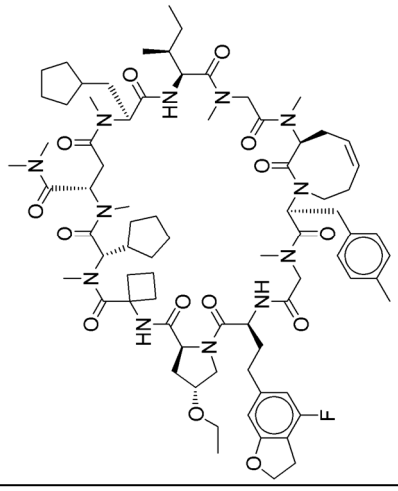
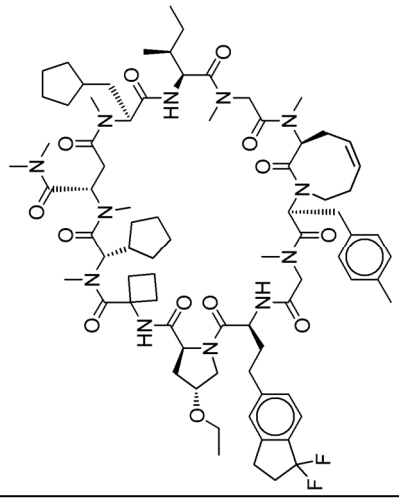
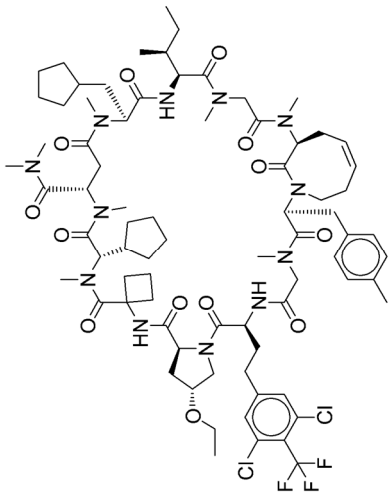
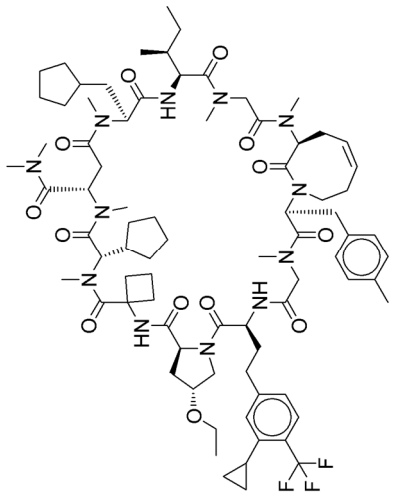
	
PP2660	PP2662
	
PP2659	PP2661

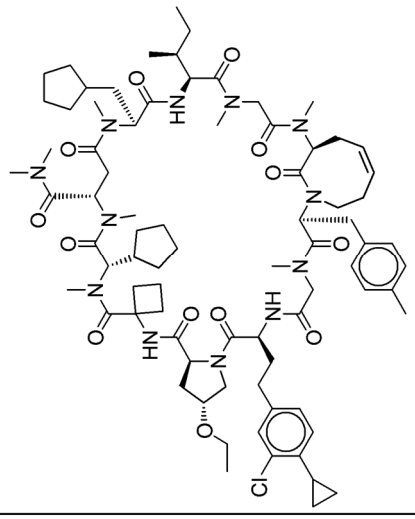
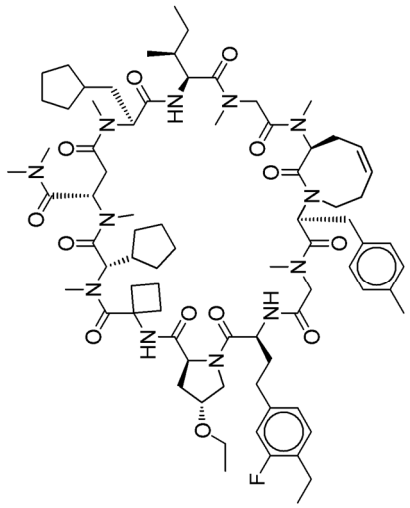
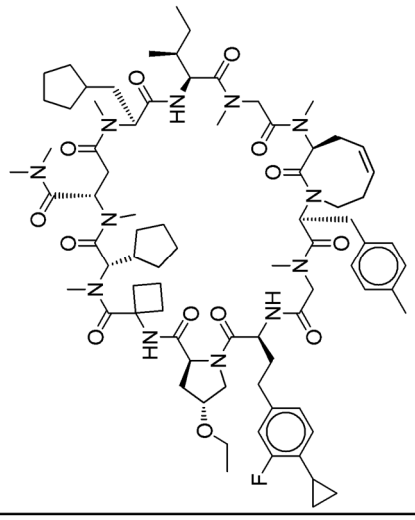
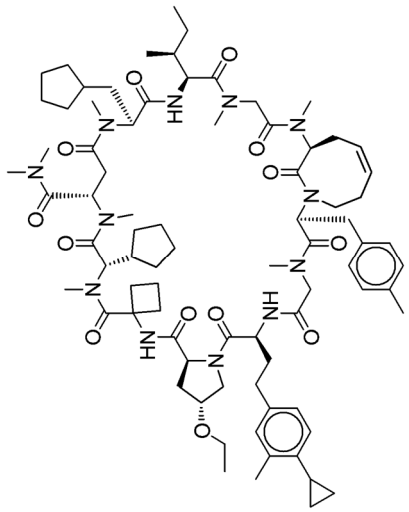
	
PP2664	PP2666
	
PP2663	PP2665

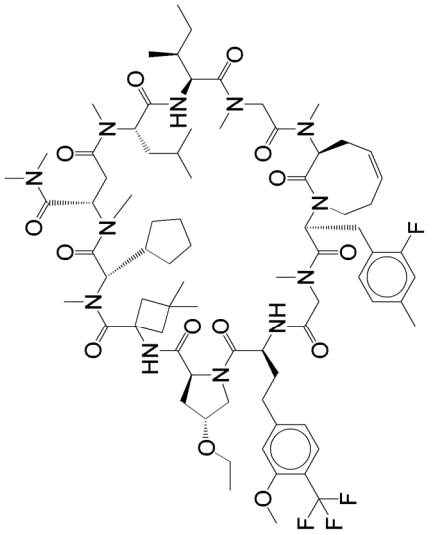
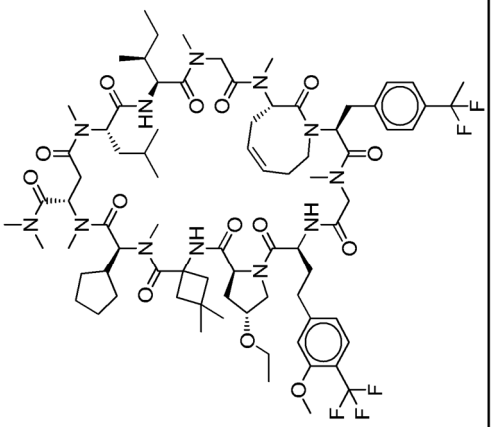
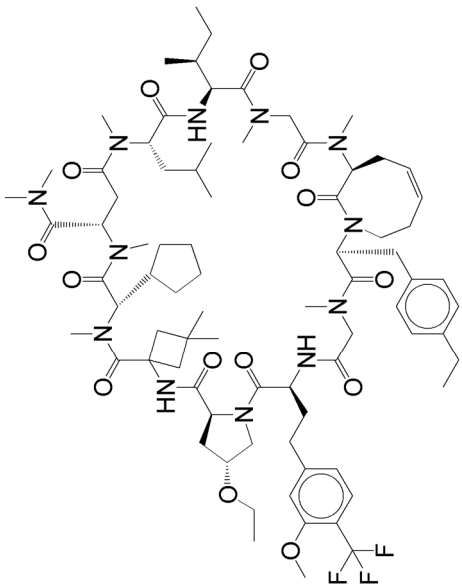
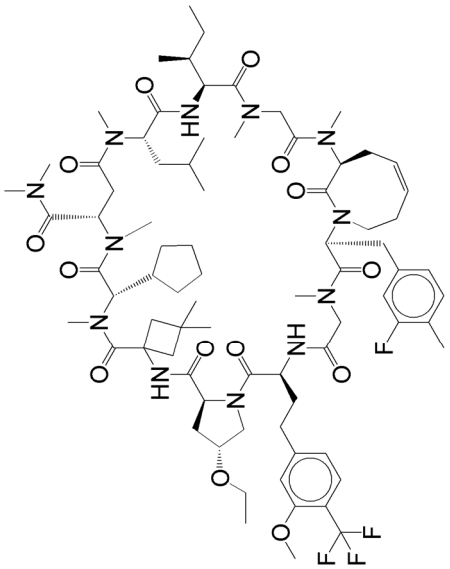
	
PP2668	PP2670
	
PP2667	PP2669

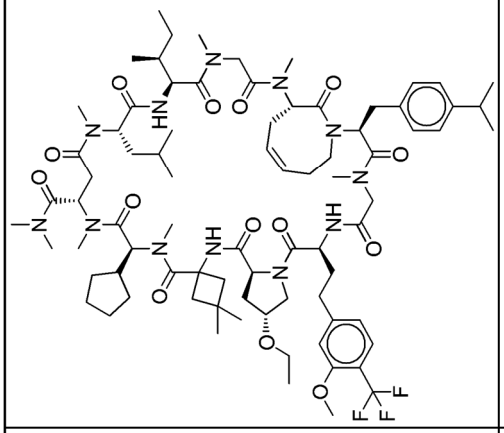
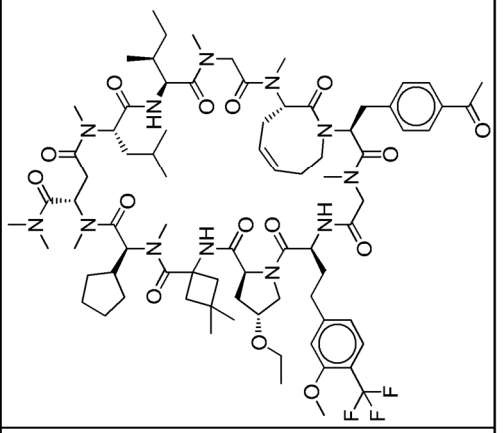
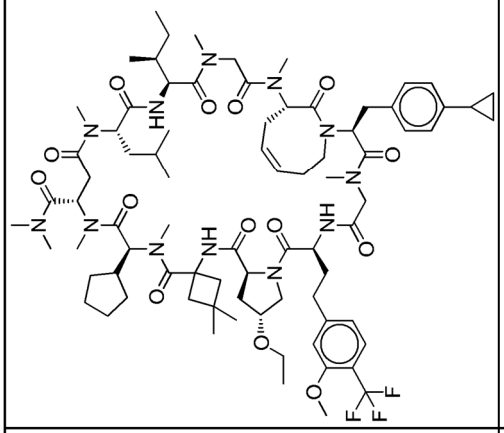
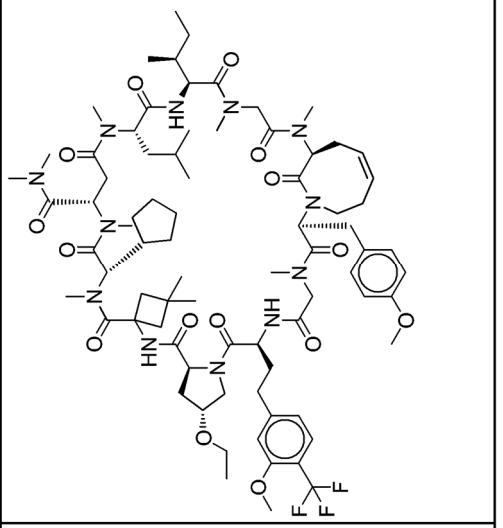
	
PP2672	PP2674
	
PP2671	PP2673

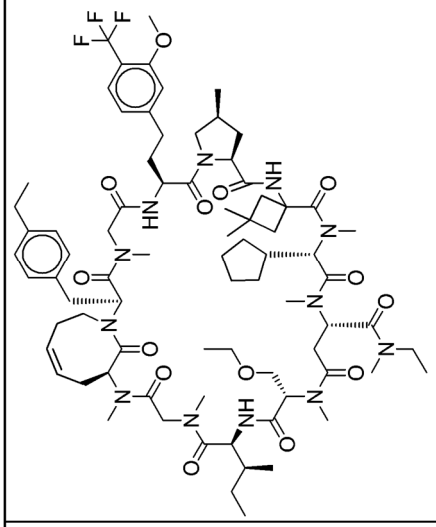
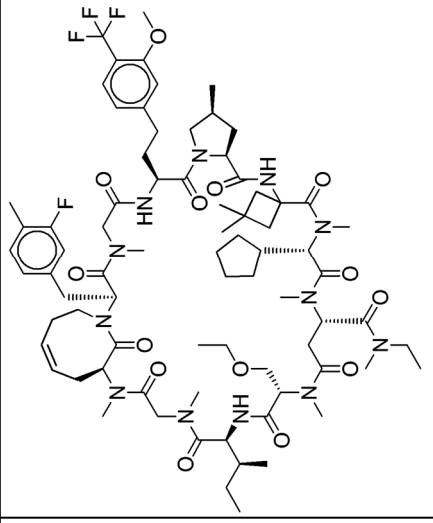
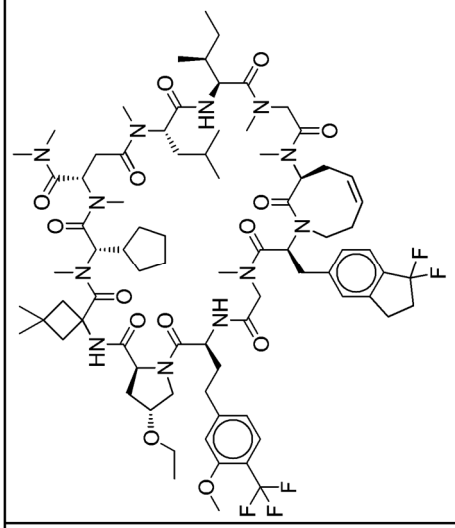
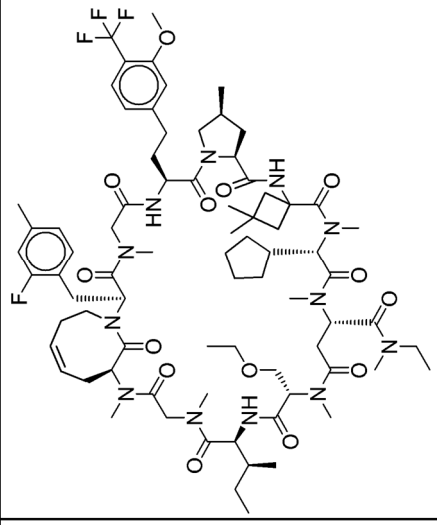
	
PP2676	PP2678
	
PP2675	PP2677

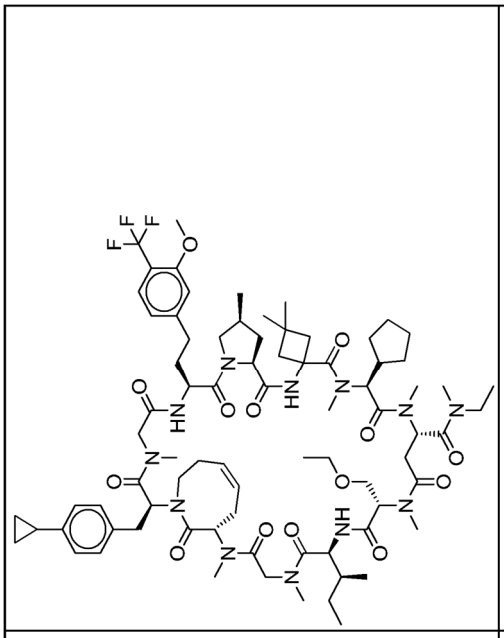
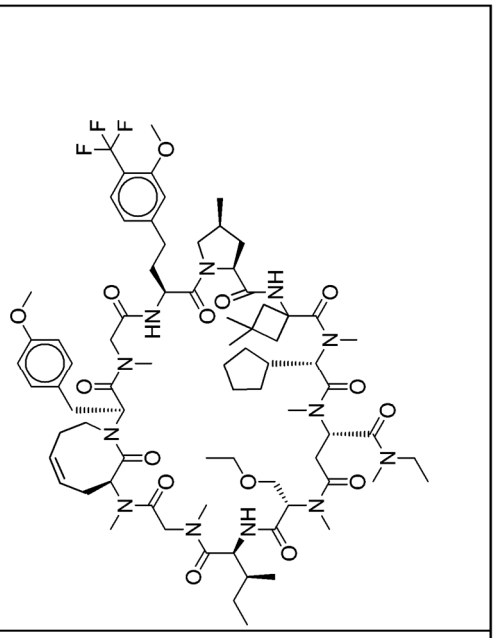
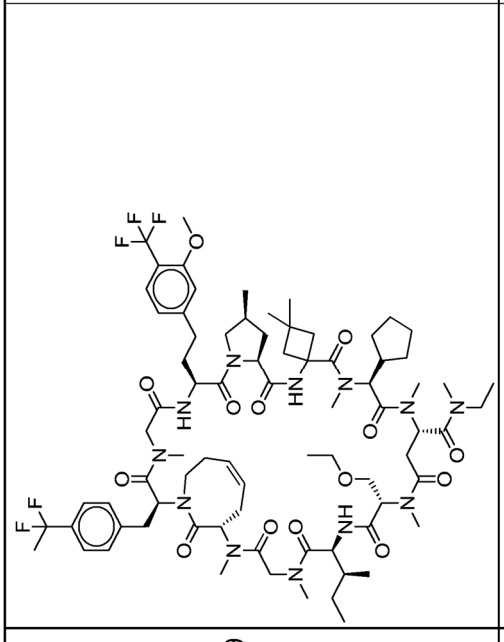
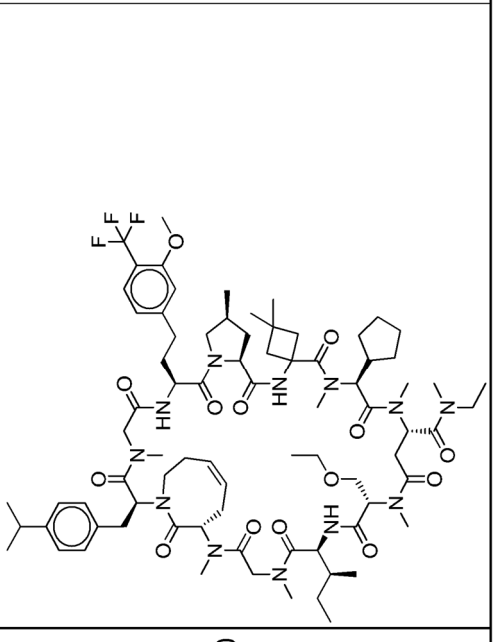
	
PP2680	PP2682
	
PP2679	PP2681

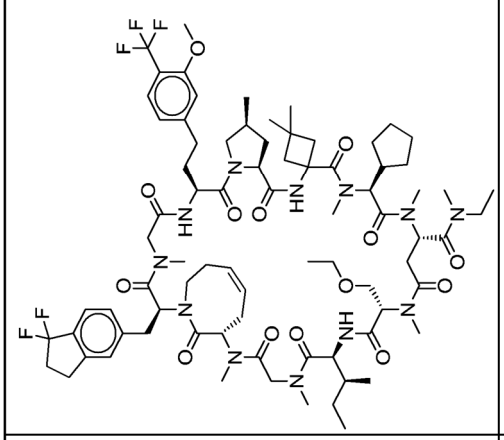
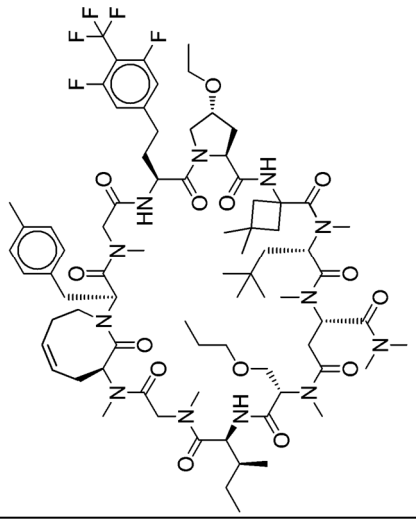
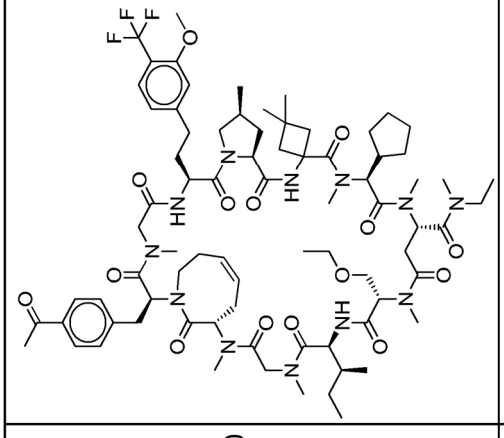
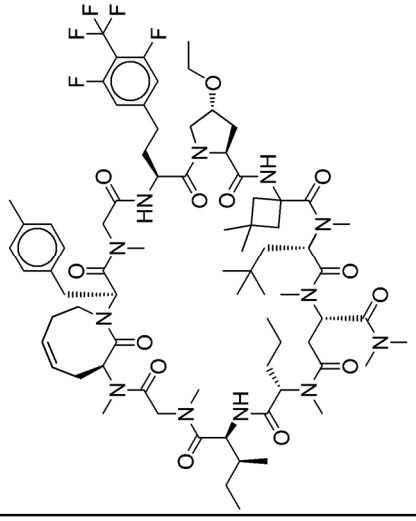
	
PP268 4	PP268 6
	
PP268 3	PP268 5

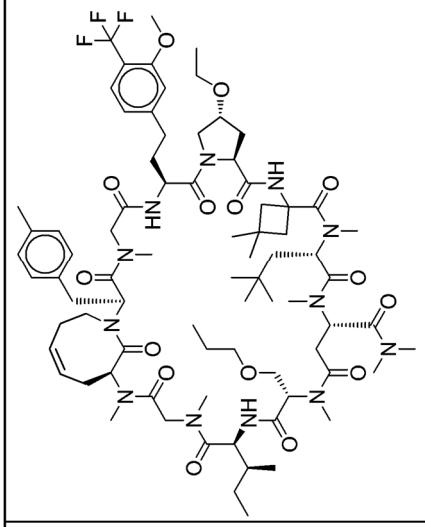
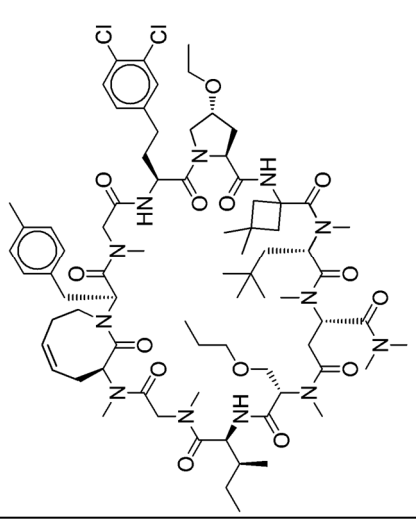
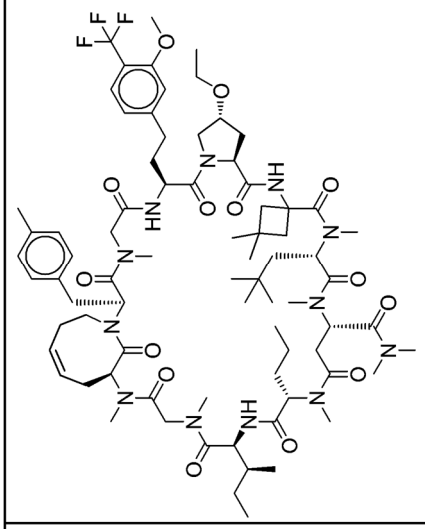
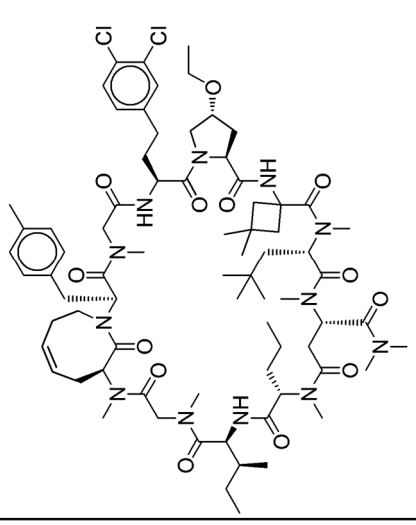
	
PP2688	PP2690
	
PP2687	PP2689

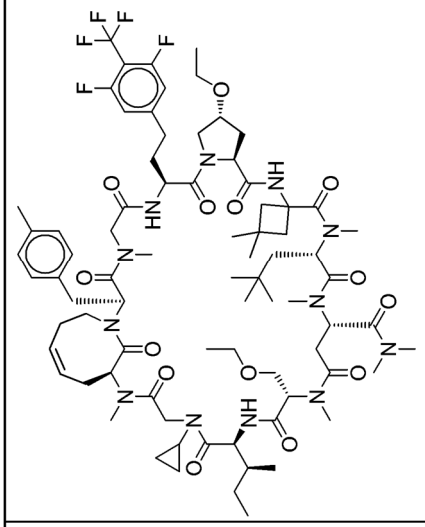
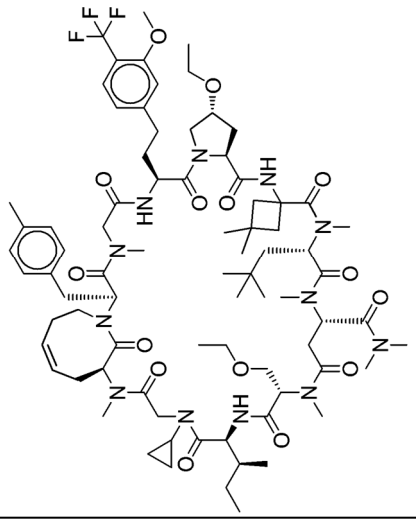
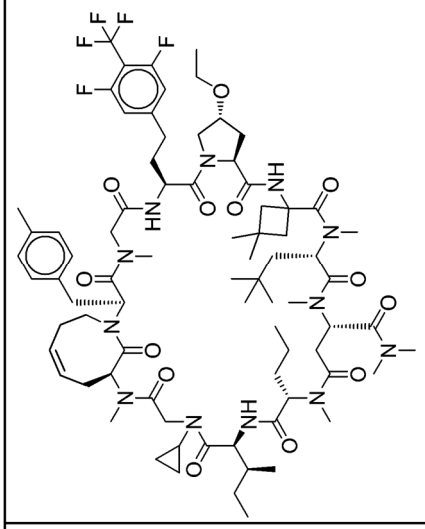
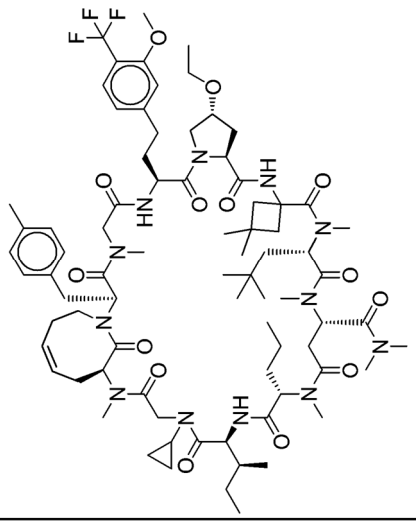
	
PP269 2	PP269 4
	
PP269 1	PP269 3

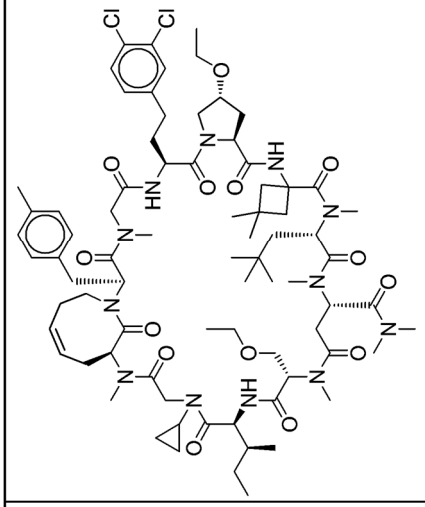
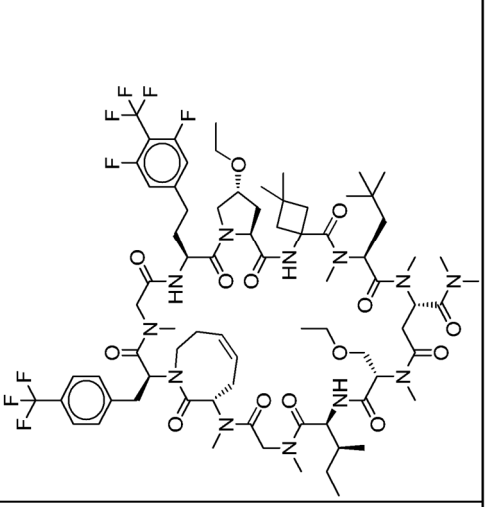
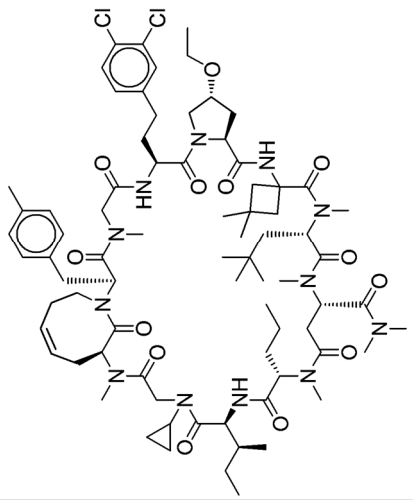
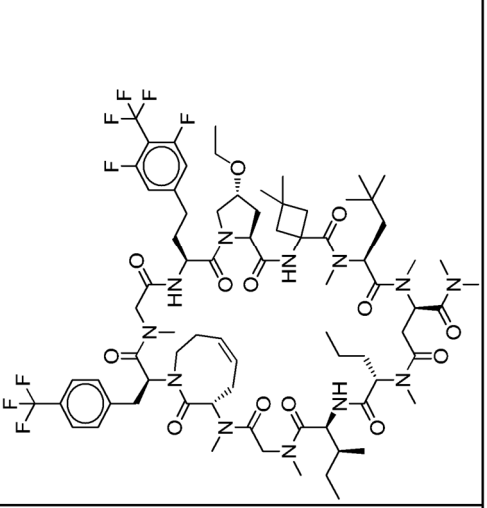
	
PP269 6	PP269 8
	
PP269 5	PP269 7

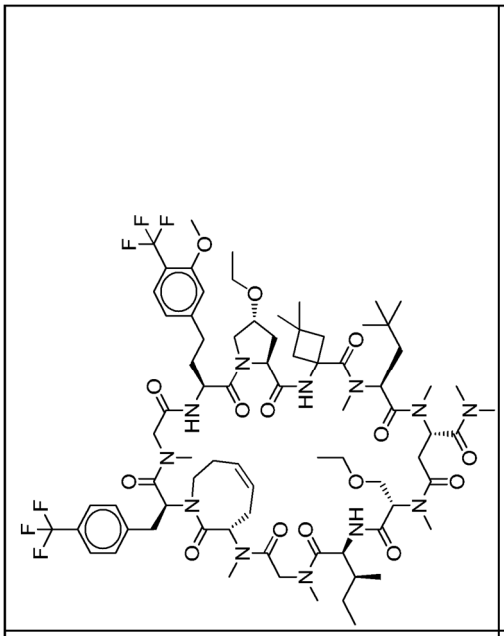
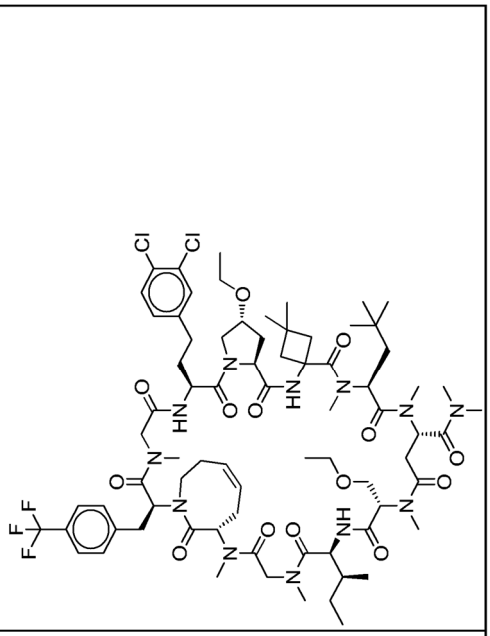
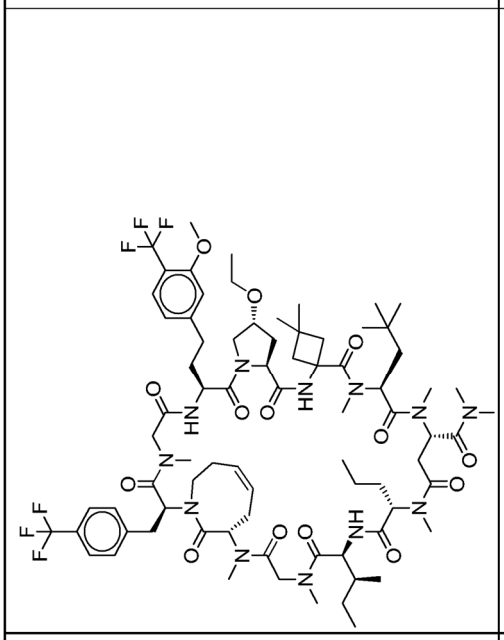
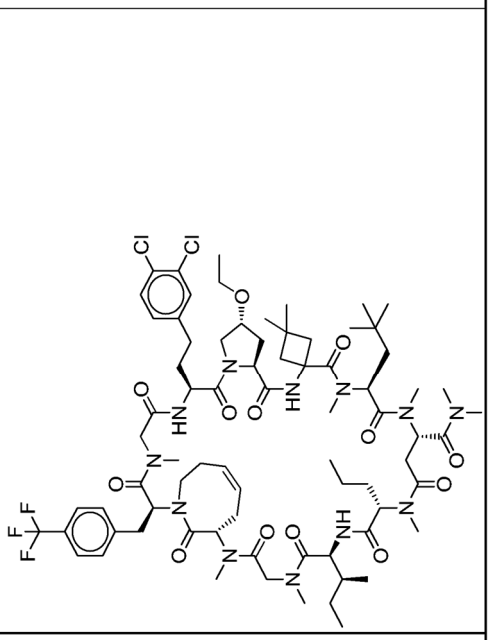
	
PP2700	PP2702
	
PP2699	PP2701

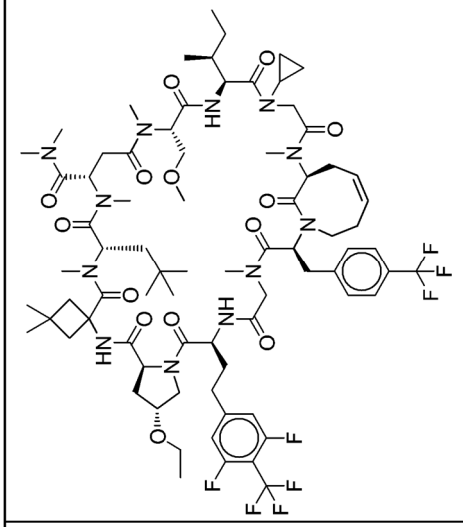
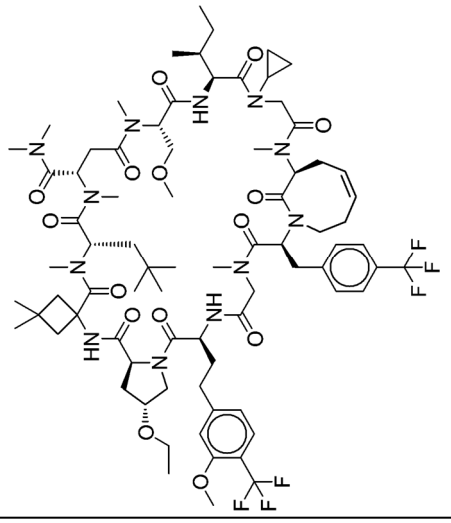
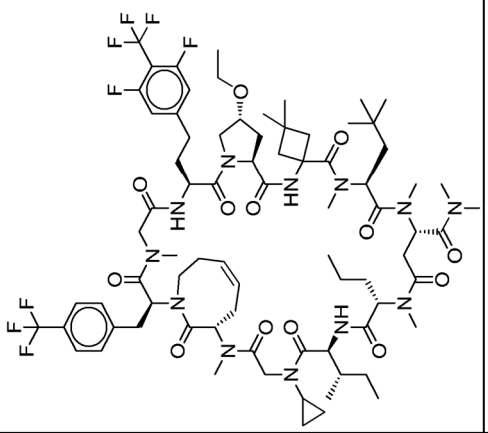
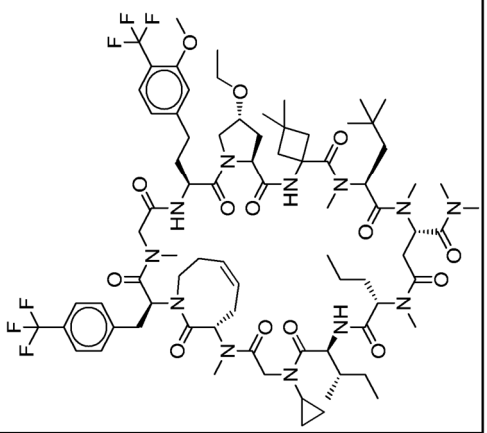
	
PP270 4	PP270 8
	
PP270 3	PP270 6

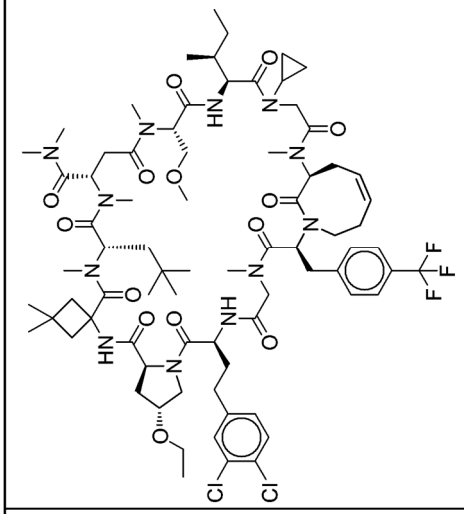
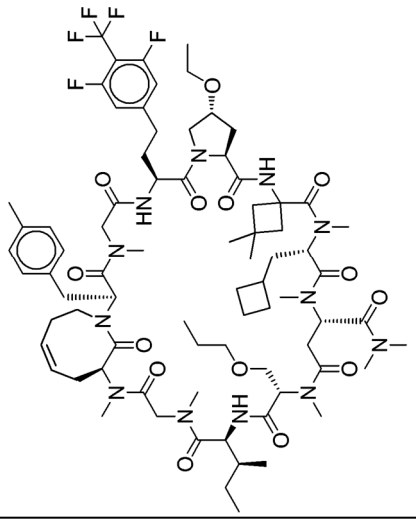
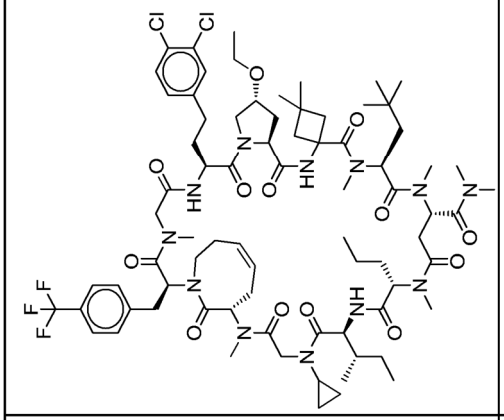
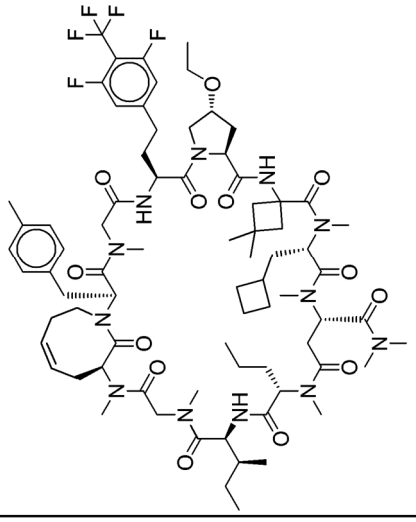
	
PP2712	PP2716
	
PP2710	PP2714

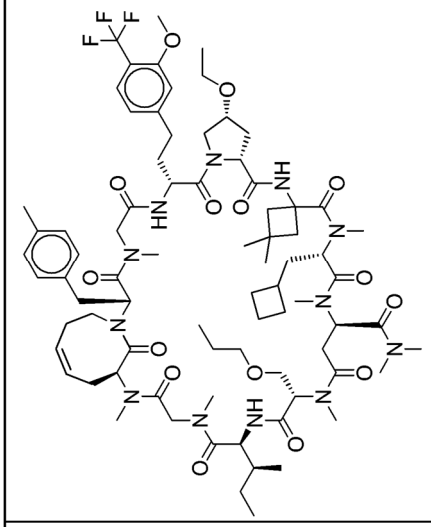
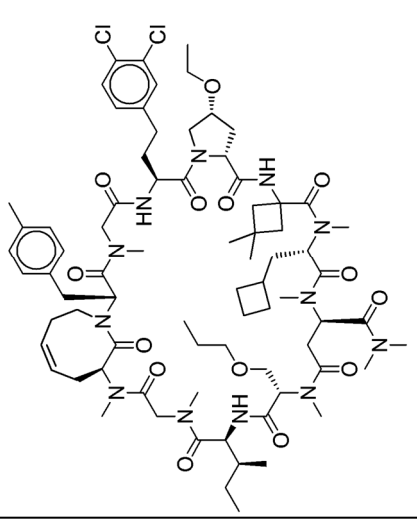
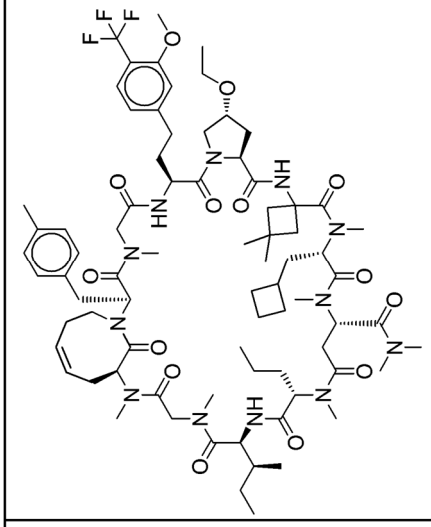
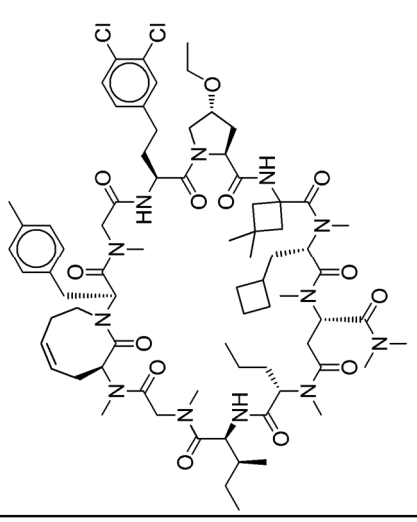
	
PP2720	PP2724
	
PP2718	PP2722

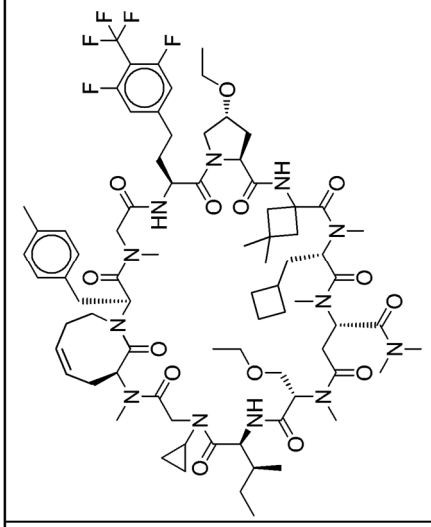
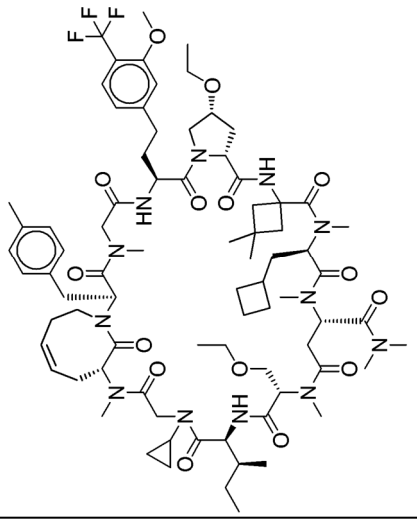
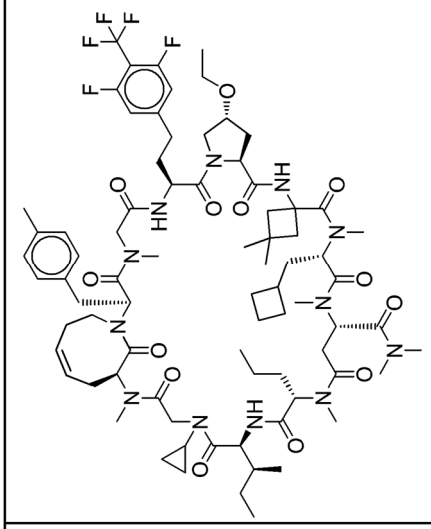
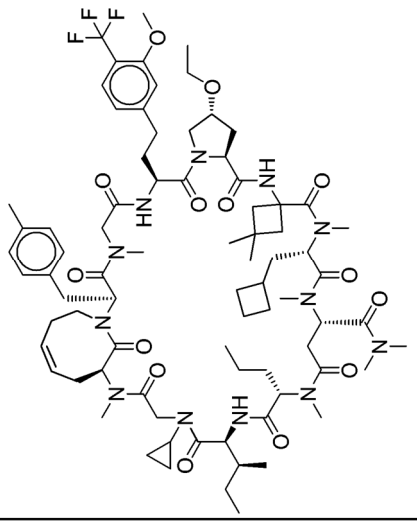
	
PP2728	PP2732
	
PP2726	PP2730

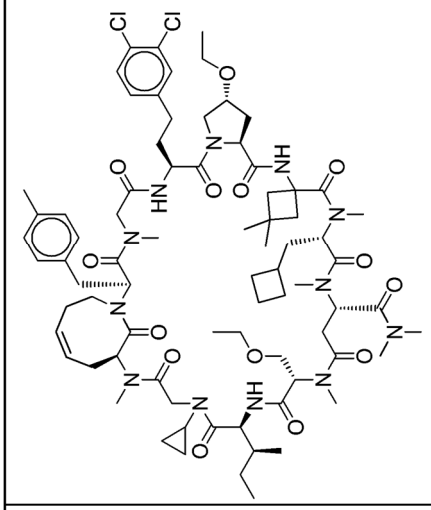
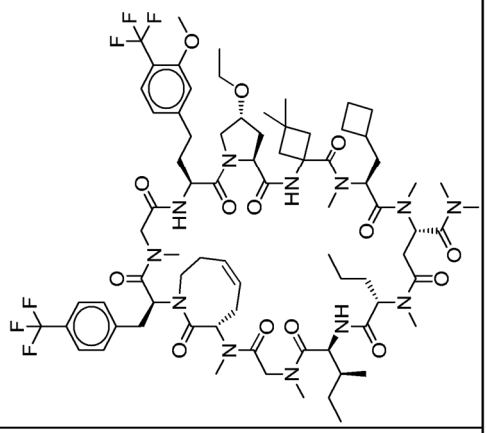
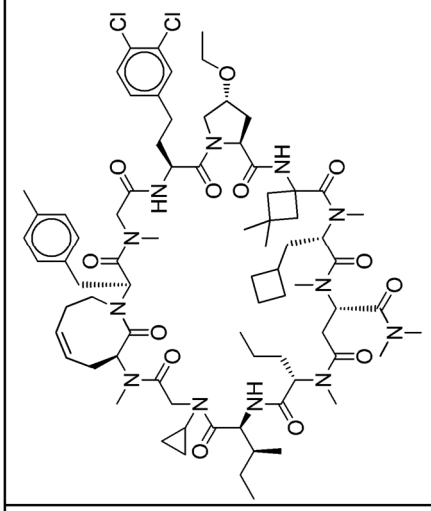
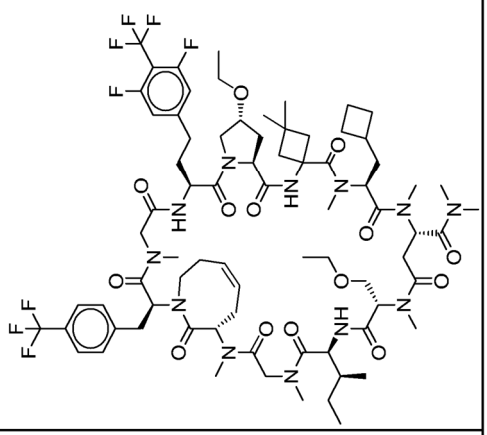
	
PP2736	PP2740
	
PP2734	PP2738

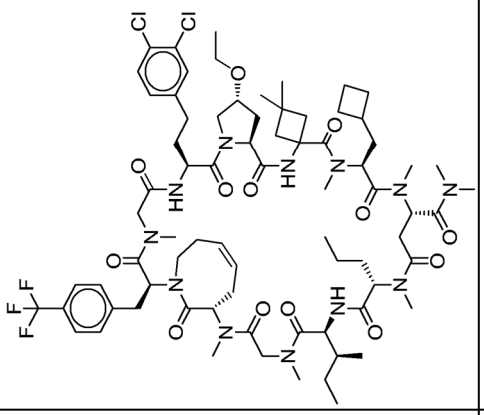
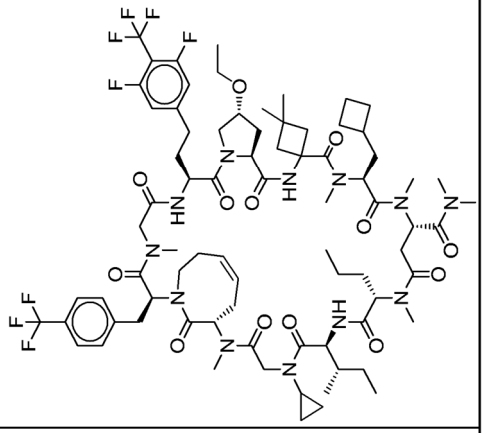
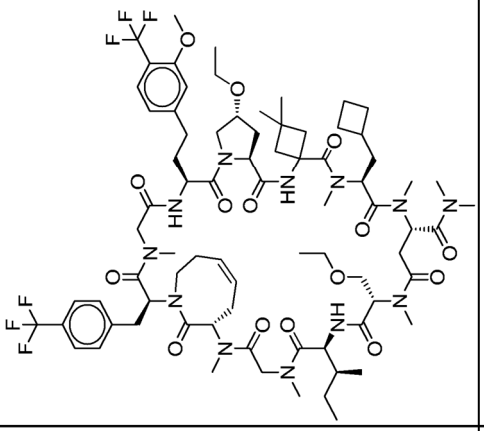
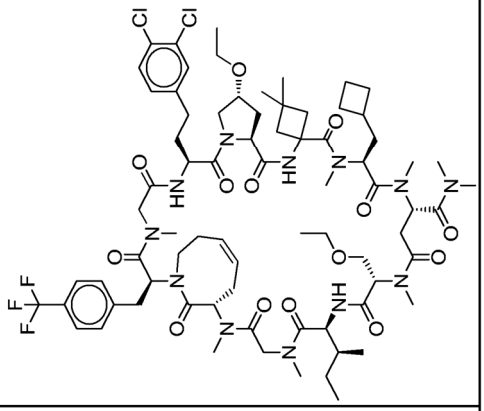
	
PP274 4	PP274 8
	
PP274 2	PP274 6

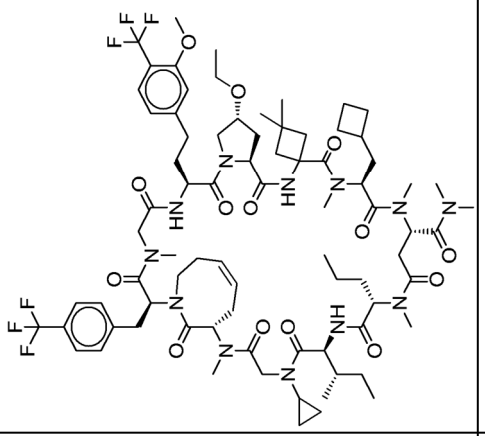
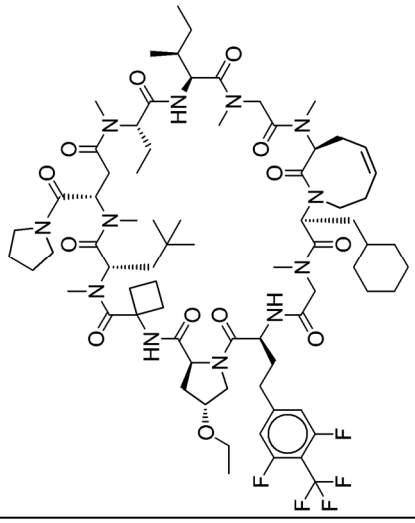
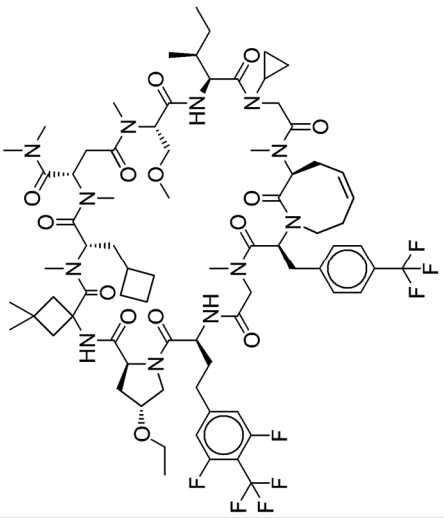
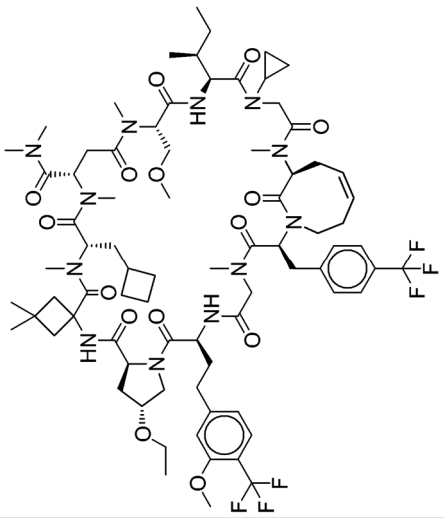
	
PP2750	PP2752
	
PP2749	PP2751

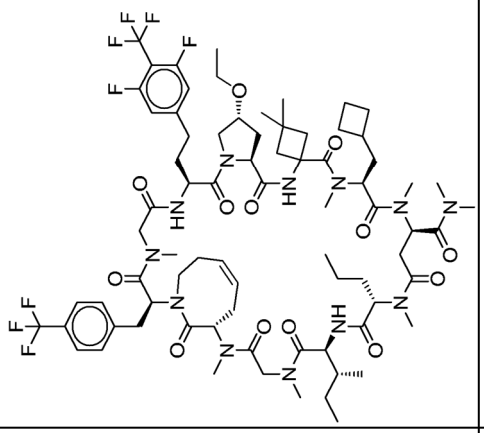
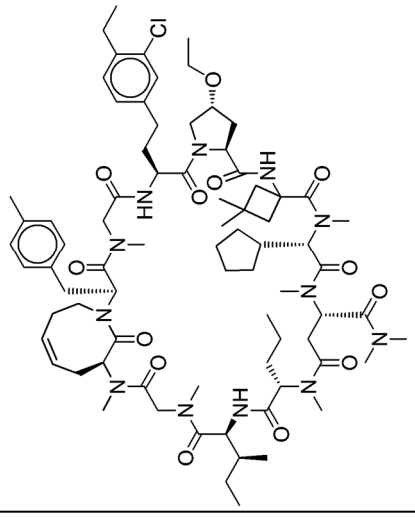
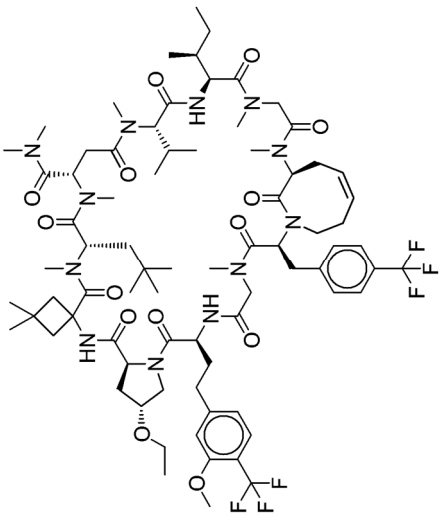
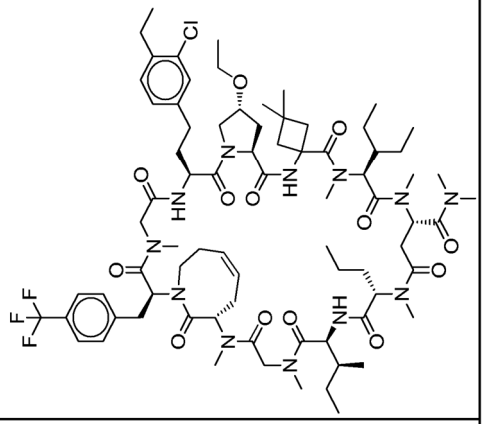
	
PP2754	PP2756
	
PP2753	PP2755

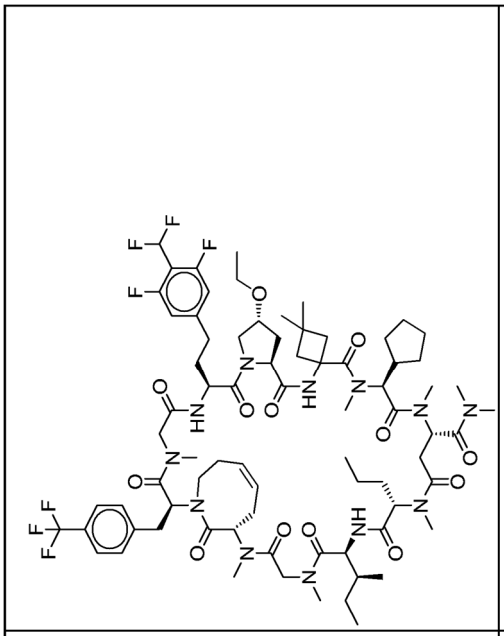
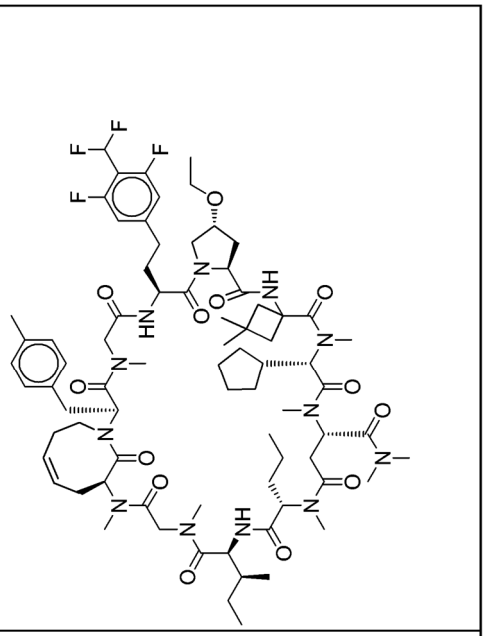
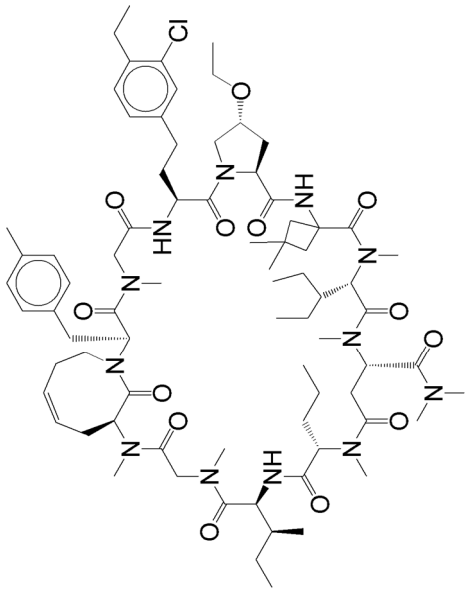
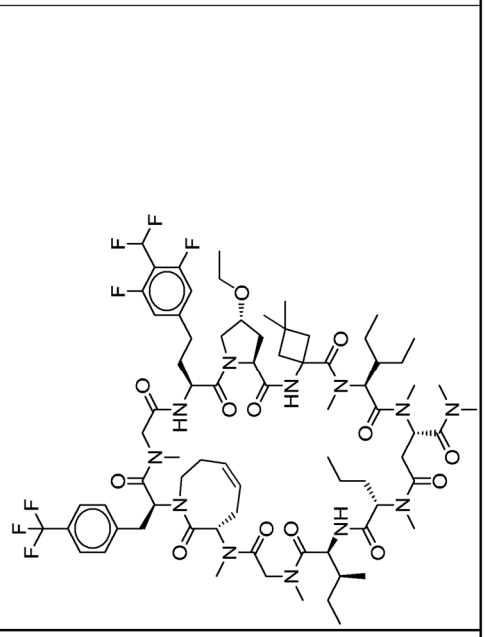
	
PP2758	PP2760
	
PP2757	PP2759

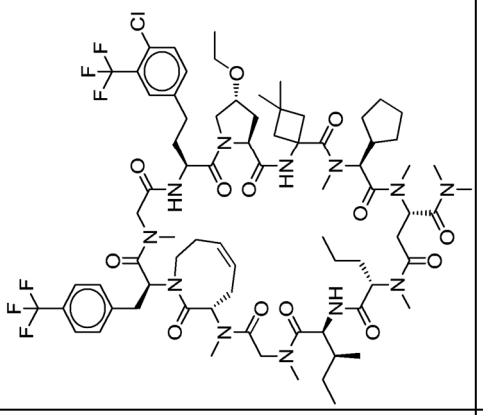
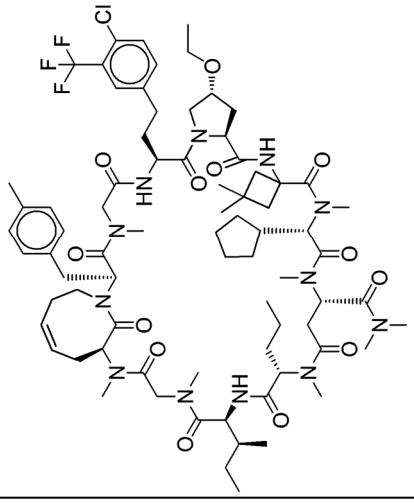
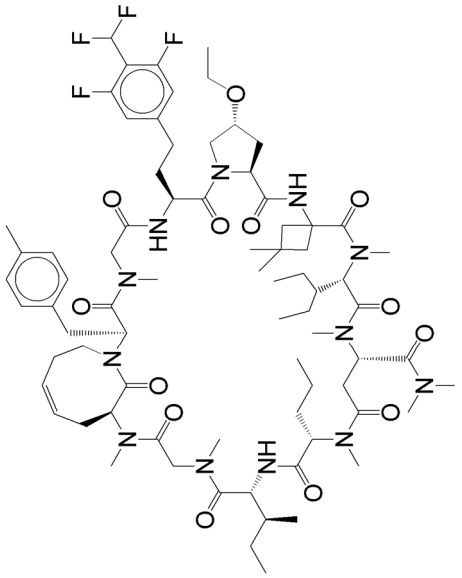
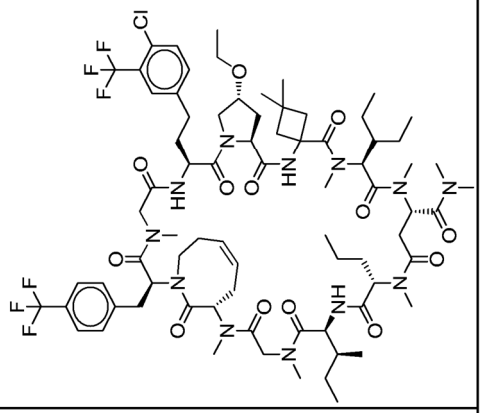
	
PP2762	PP2764
	
PP2761	PP2763

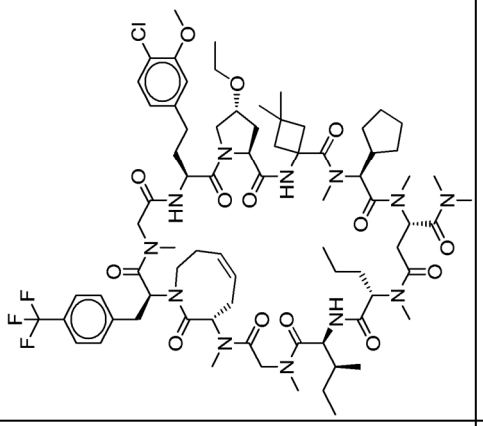
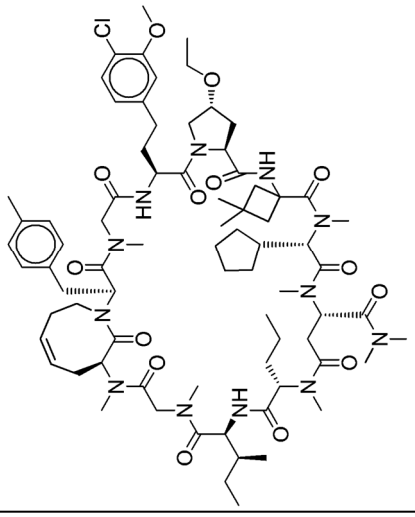
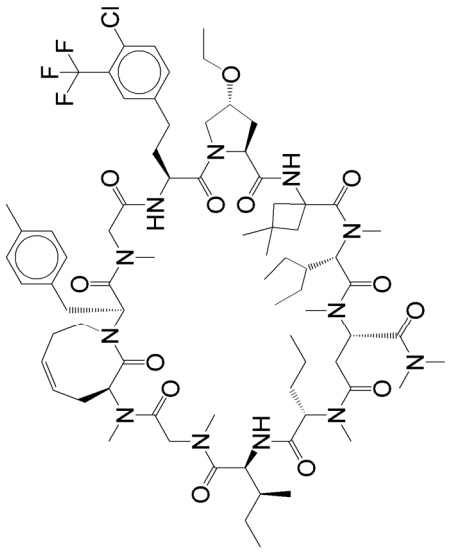
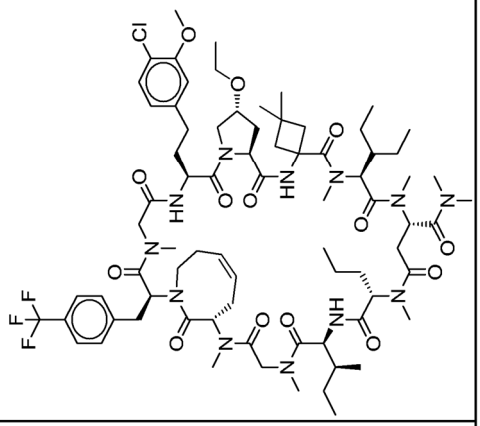
	
PP2766	PP2768
	
PP2765	PP2767

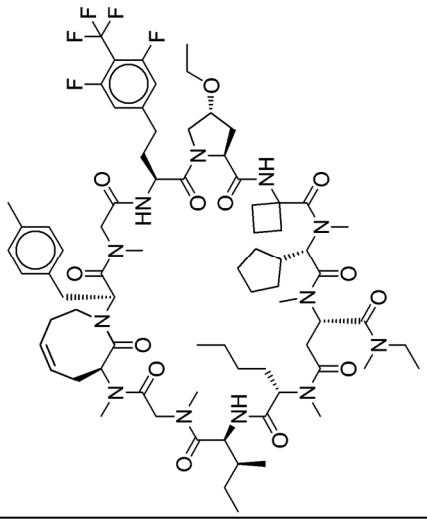
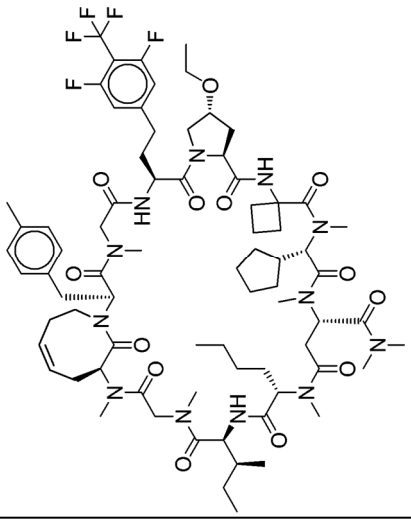
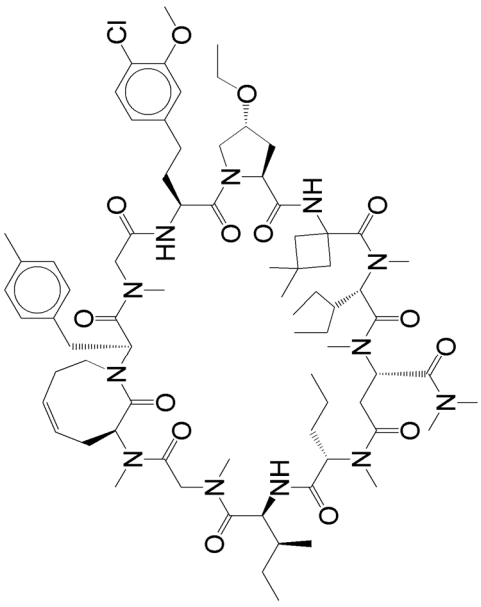
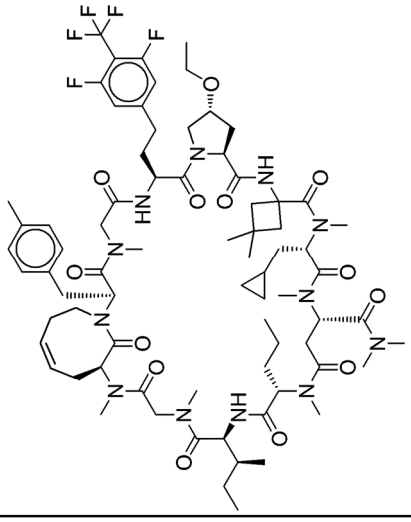
	
PP2770	PP2772
	
PP2769	PP2771

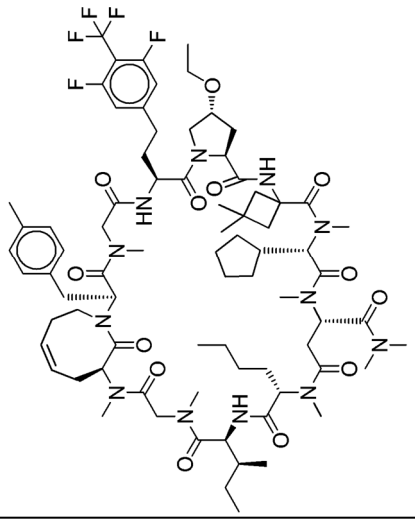
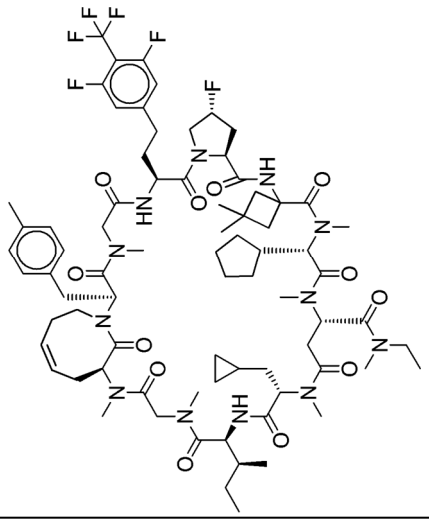
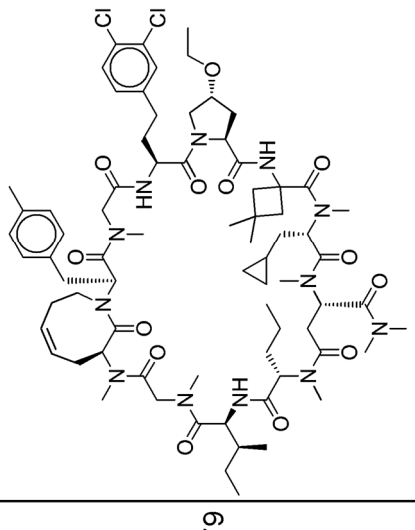
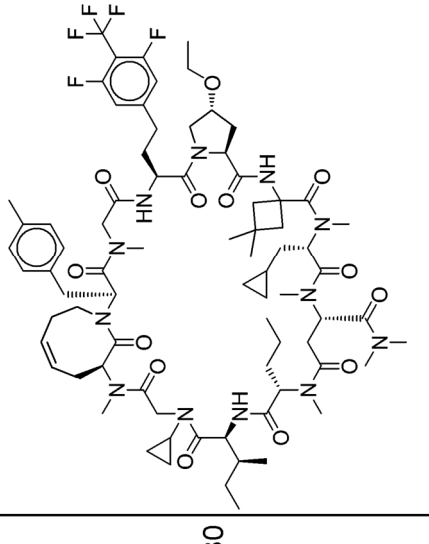
	
PP277 6	PP277 8
	
PP277 3	PP277 7

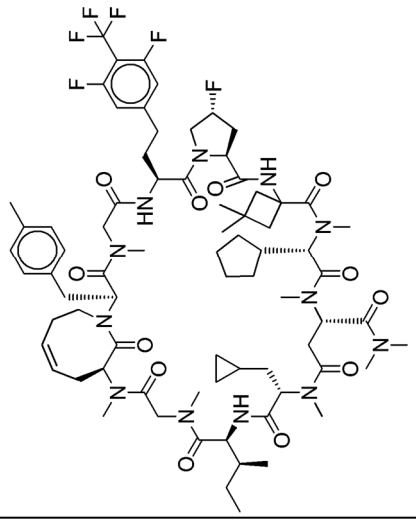
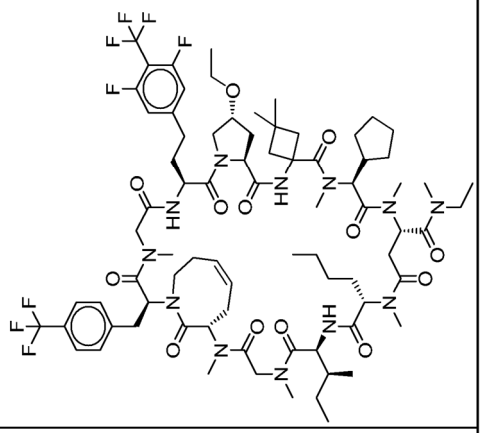
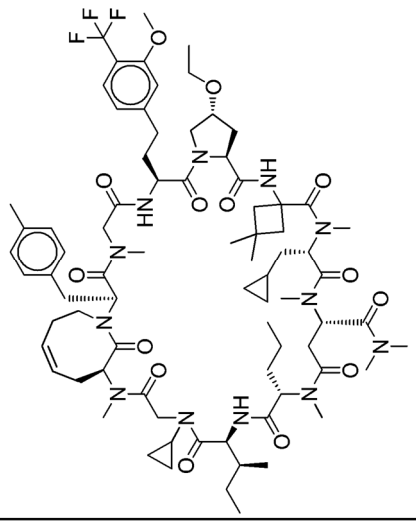
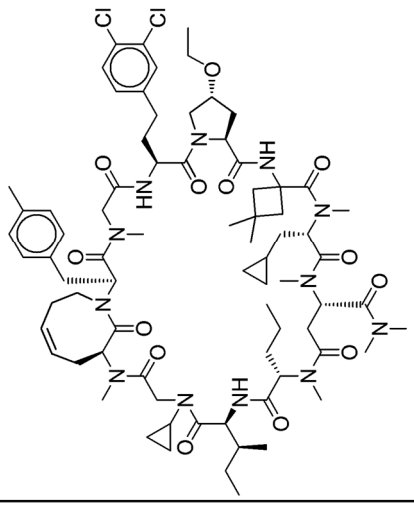
	
PP2780	PP2782
	
PP2779	PP2781

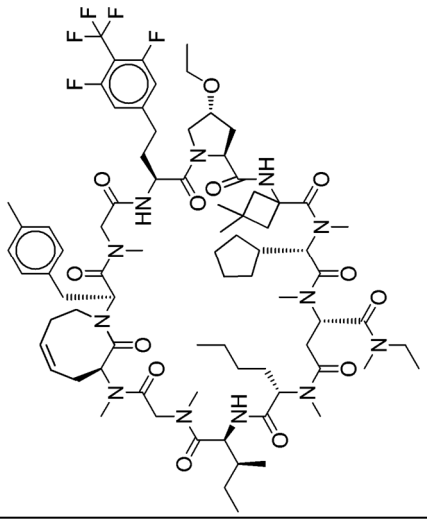
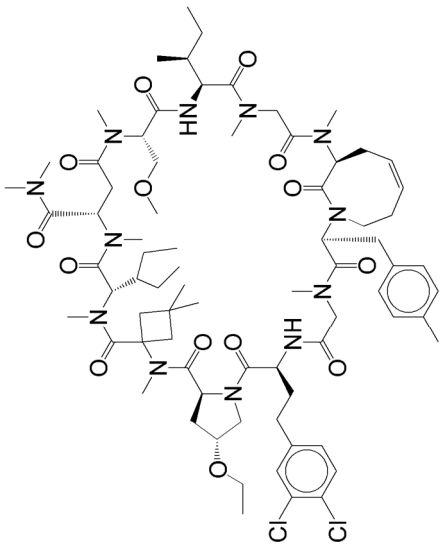
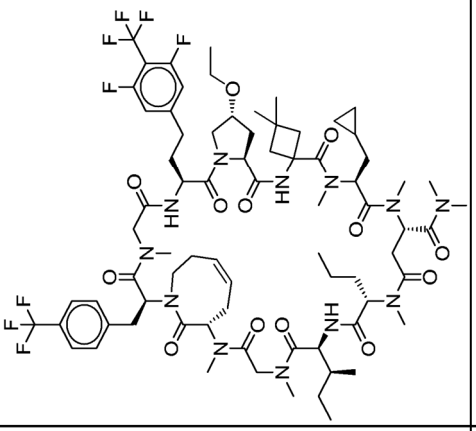
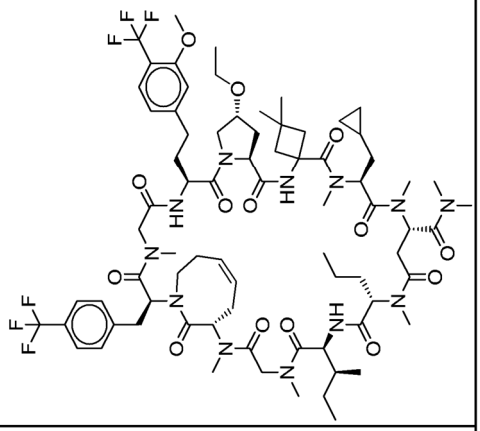
	
PP278 4	PP278 6
	
PP278 3	PP278 5

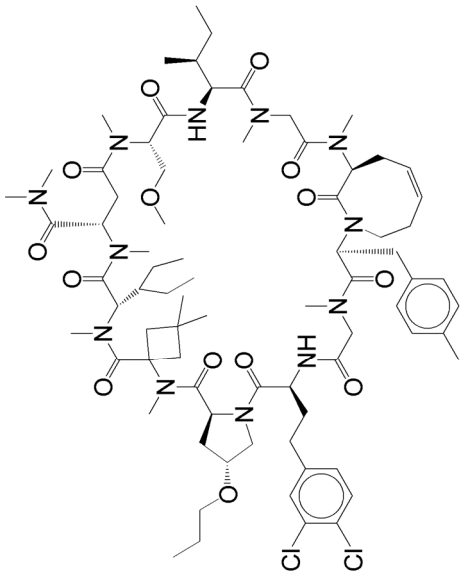
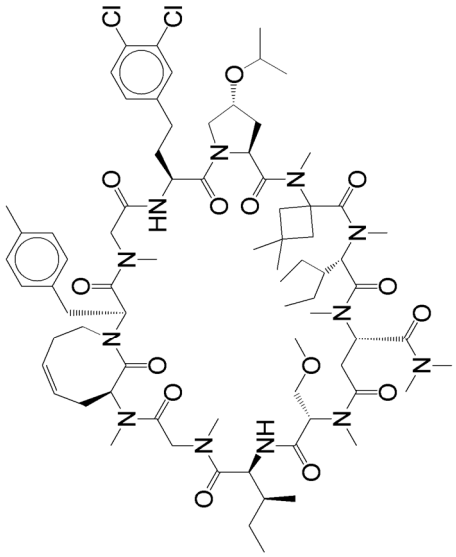
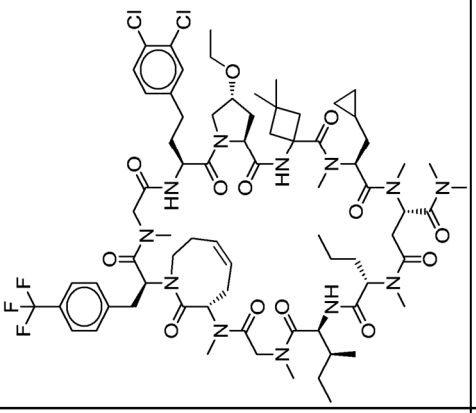
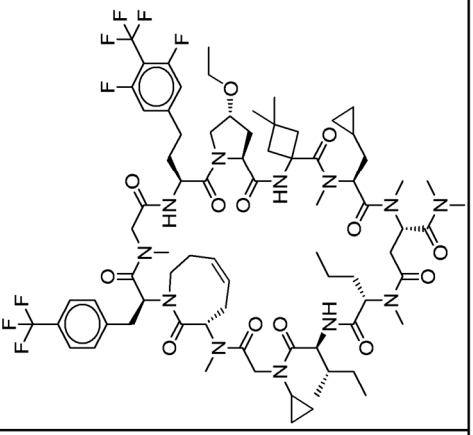
	
PP2788	PP2790
	
PP2787	PP2789

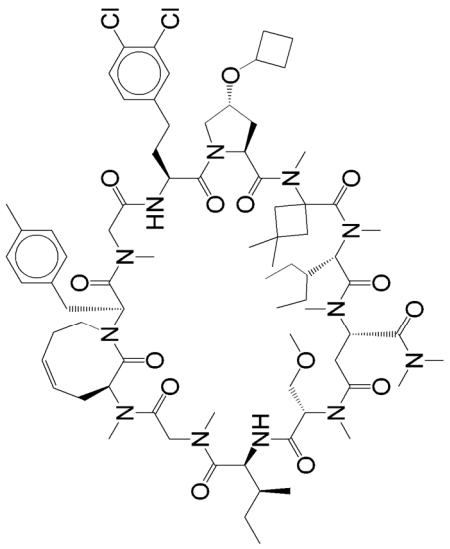
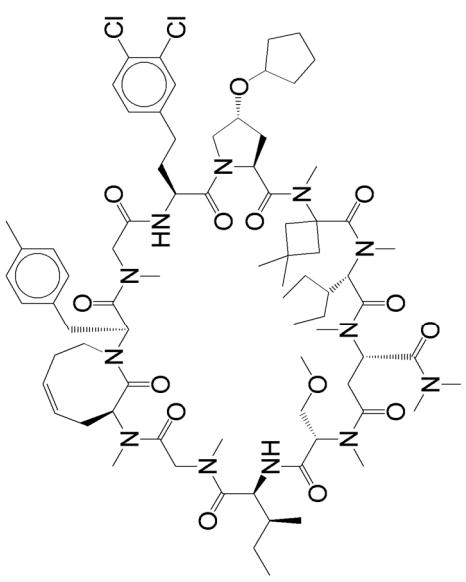
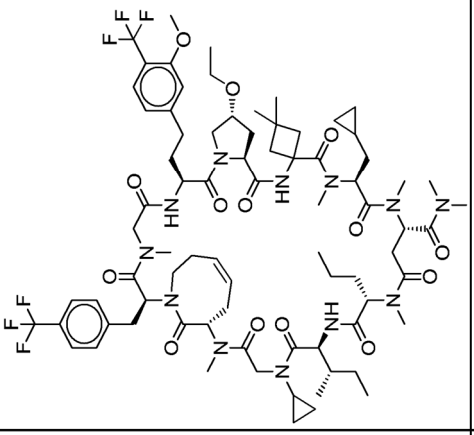
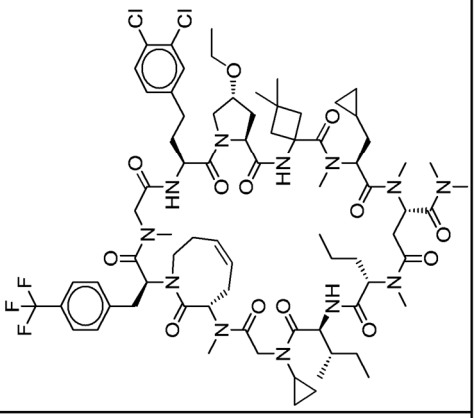
	
PP279 6	PP279 8
	
PP279 1	PP279 7

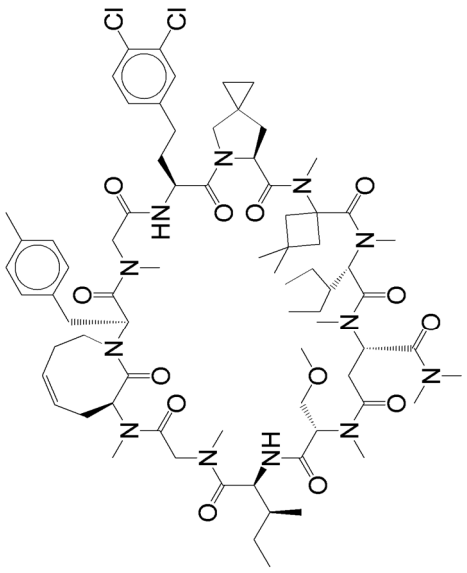
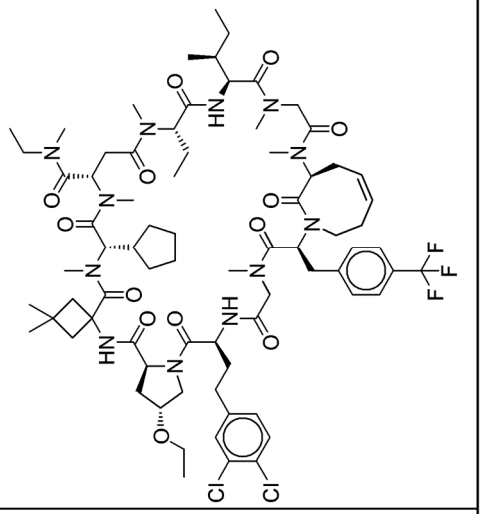
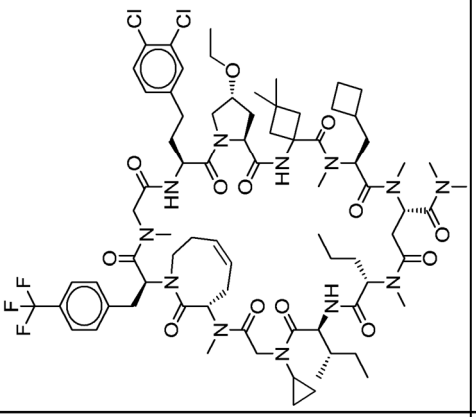
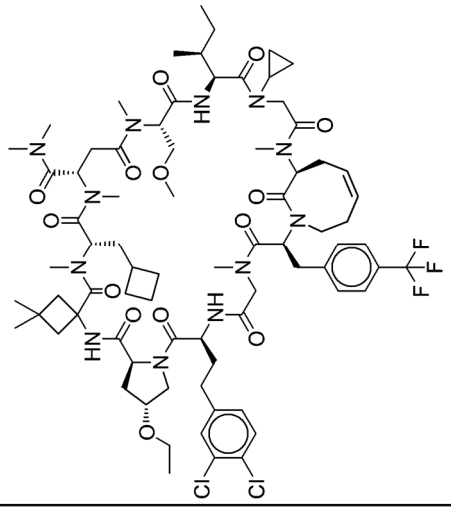
	
PP2800	PP2802
	
PP2799	PP2801

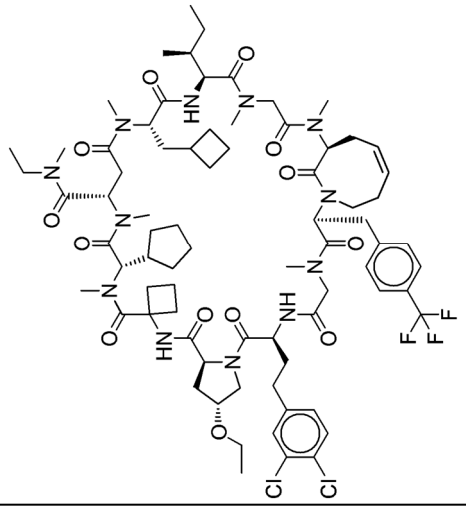
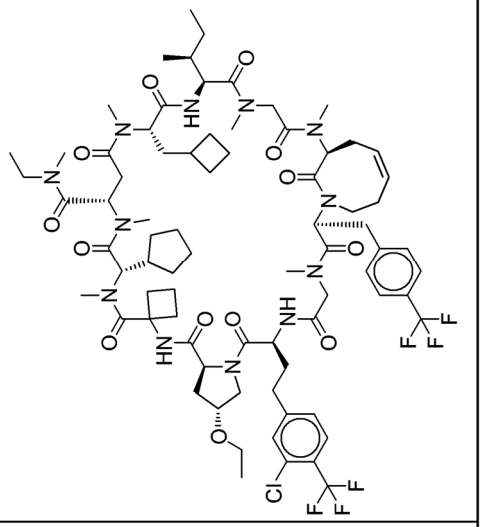
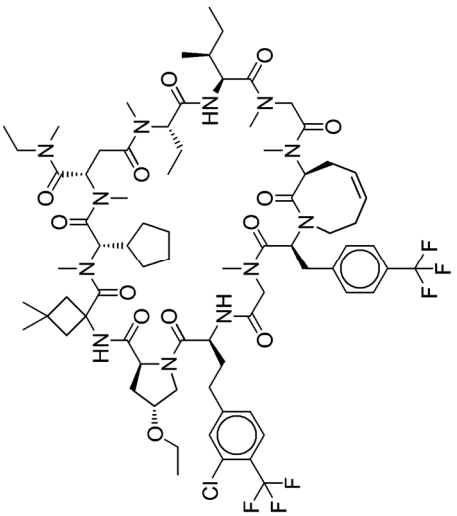
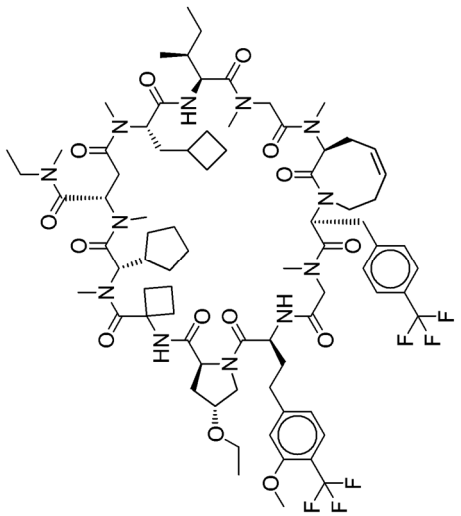
	
PP280 4	PP280 6
	
PP280 3	PP280 5

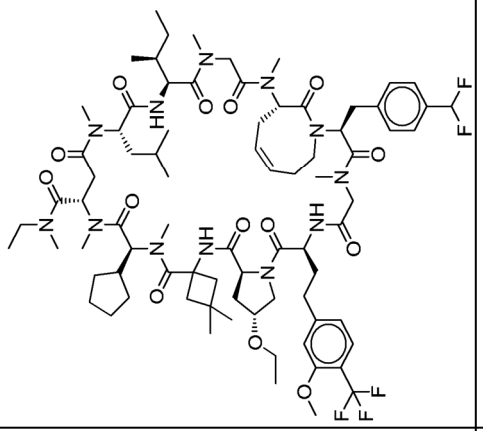
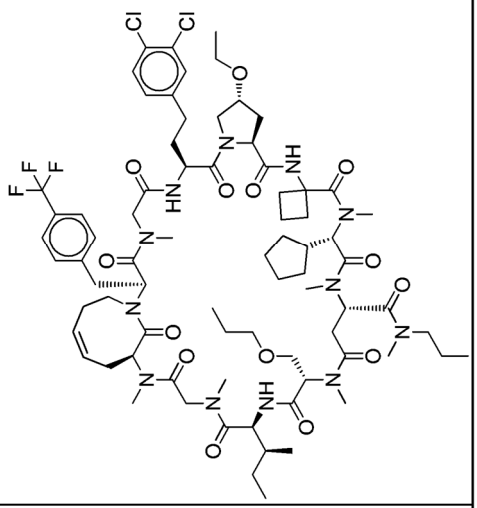
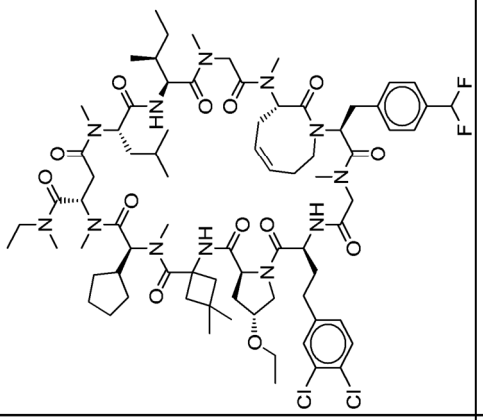
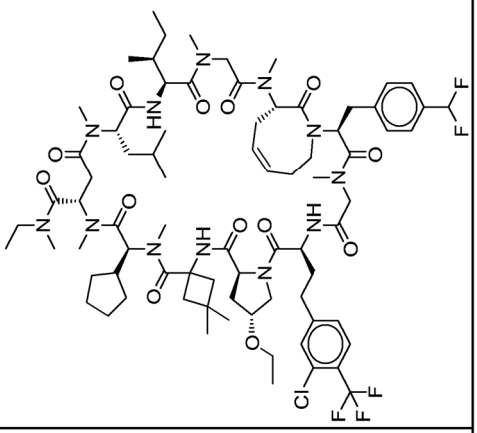
	
PP2808	PP2810
	
PP2807	PP2809

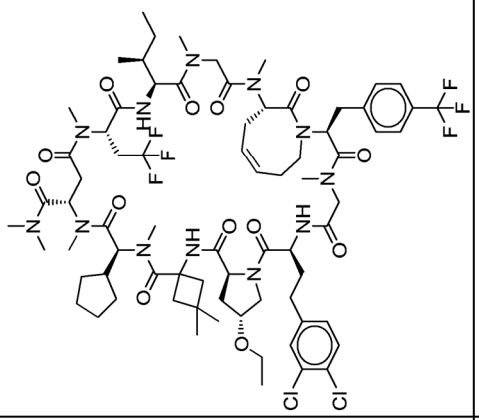
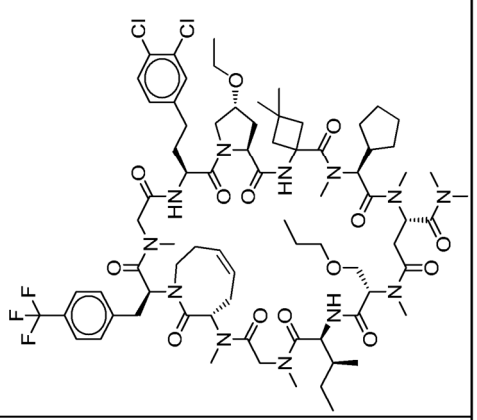
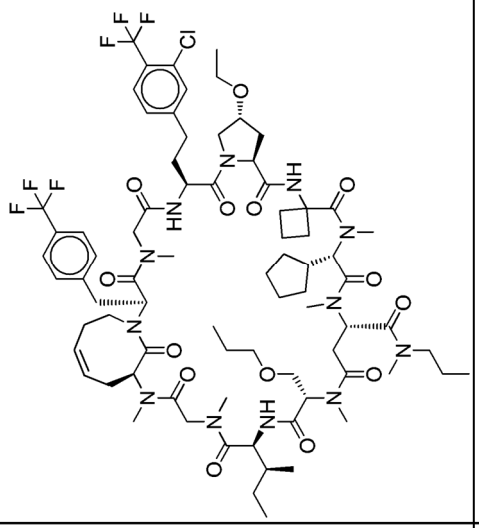
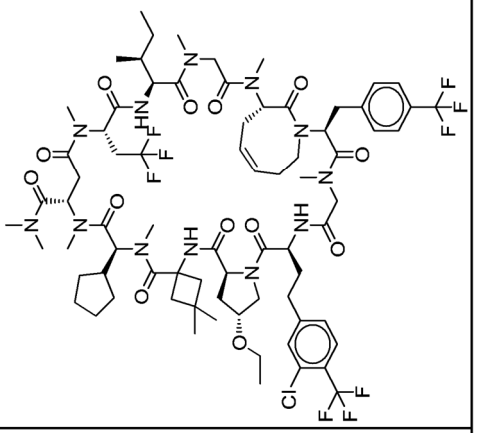
	
PP281 2	PP281 4
	
PP281 1	PP281 3

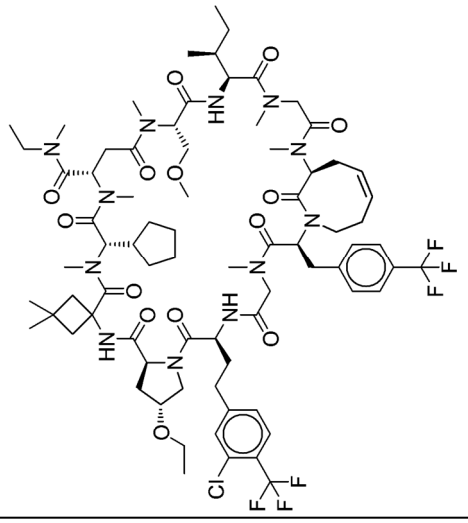
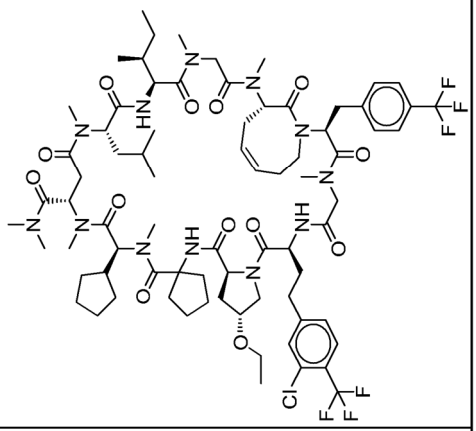
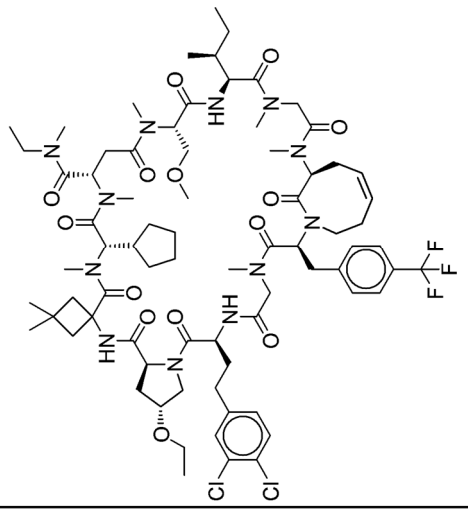
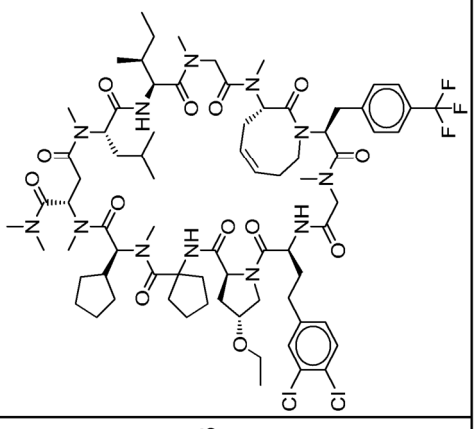
	
PP281 6	PP281 8
	
PP281 5	PP281 7

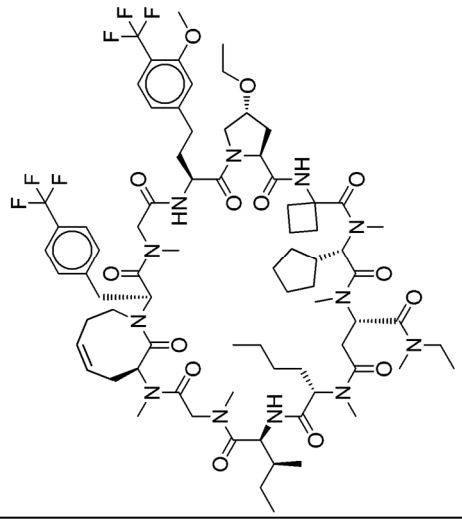
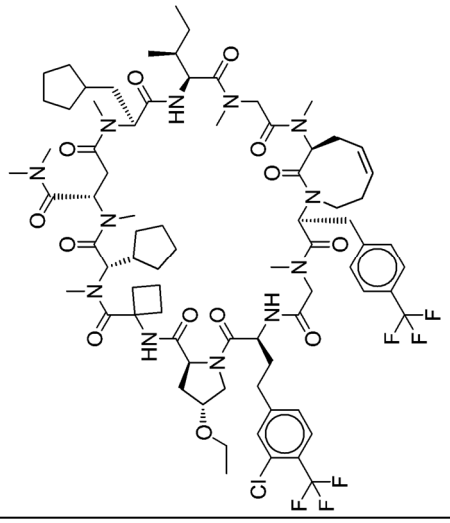
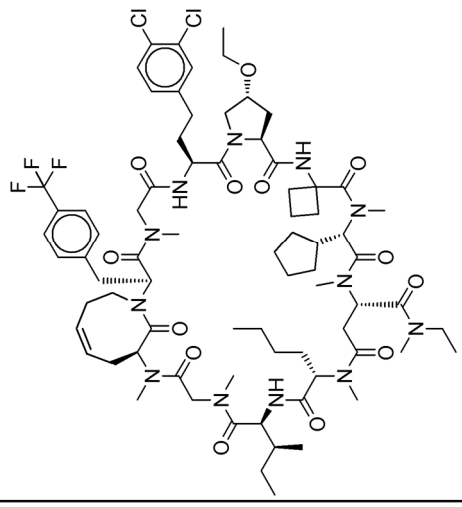
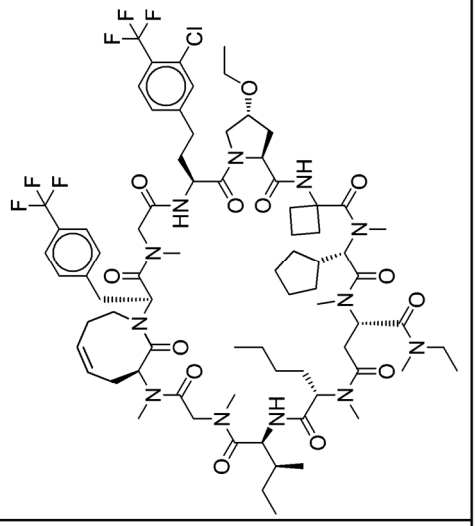
	
PP2820	PP2822
	
PP2819	PP2821

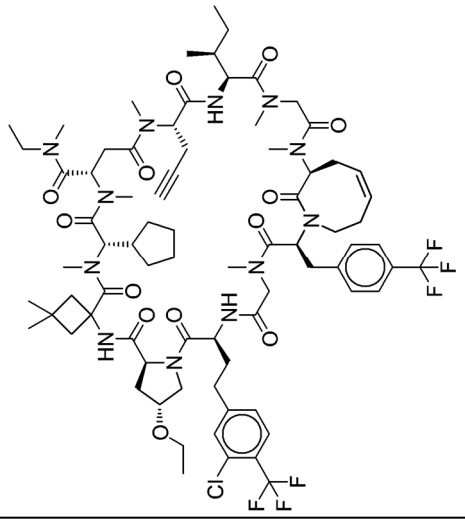
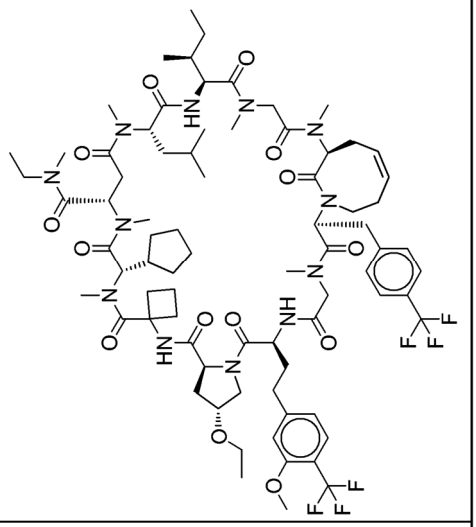
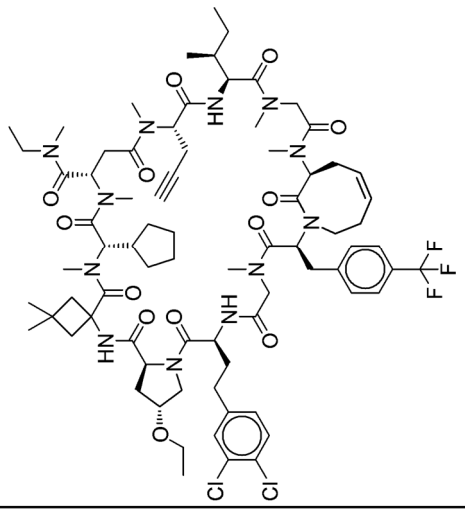
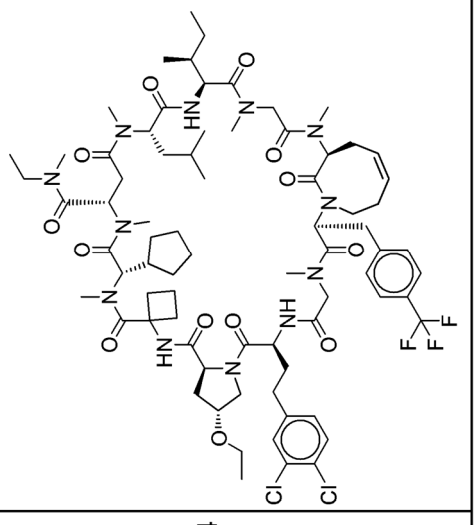
	
PP282 4	PP282 6
	
PP282 3	PP282 5

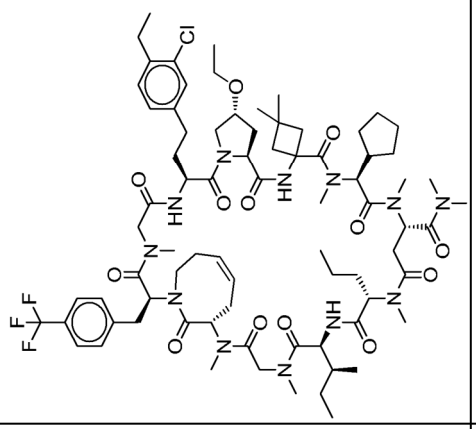
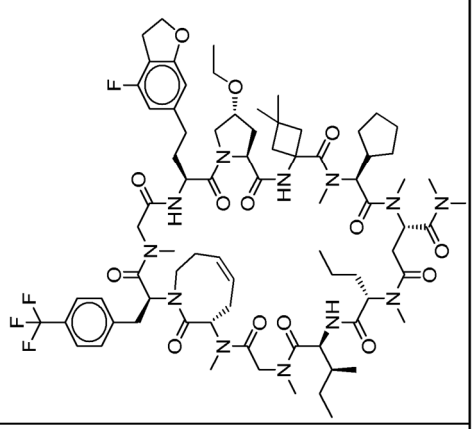
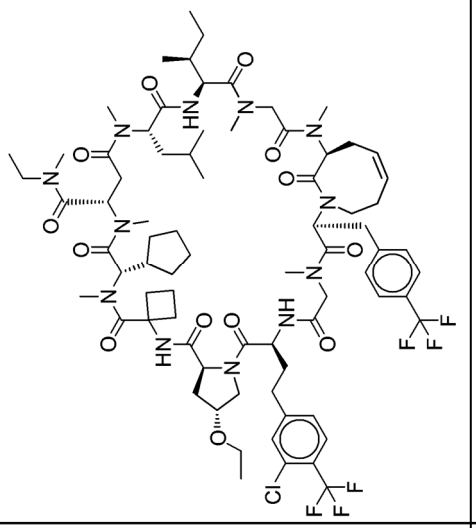
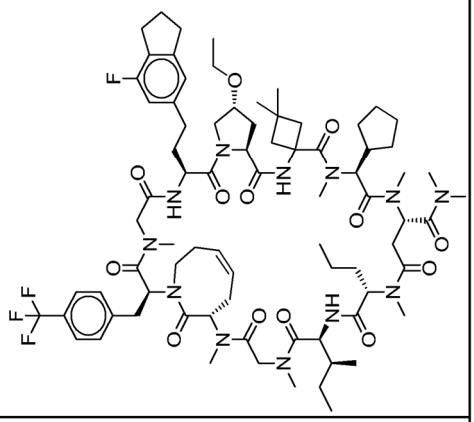
	
PP2828	PP2830
	
PP2827	PP2829

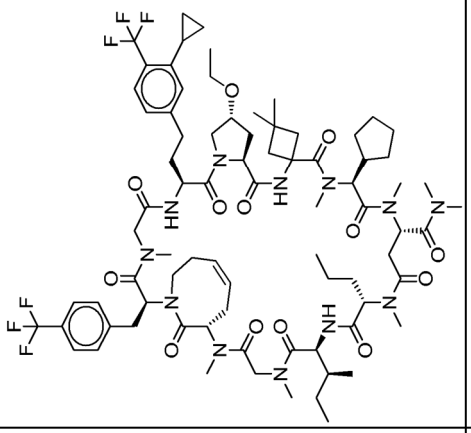
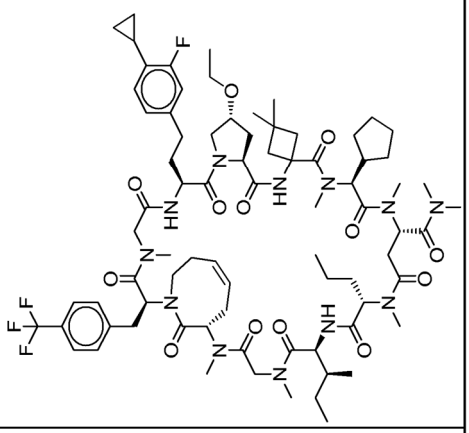
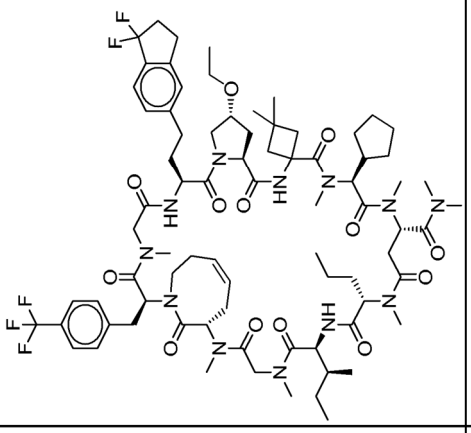
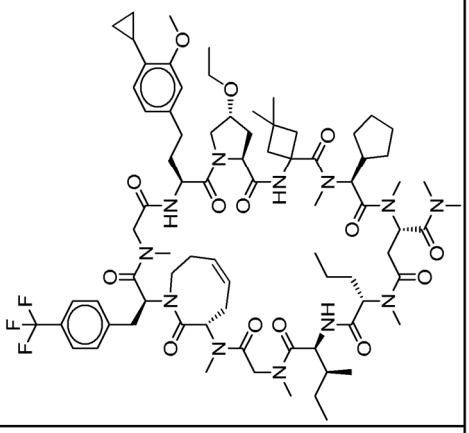
	
PP283 2	PP283 4
	
PP283 1	PP283 3

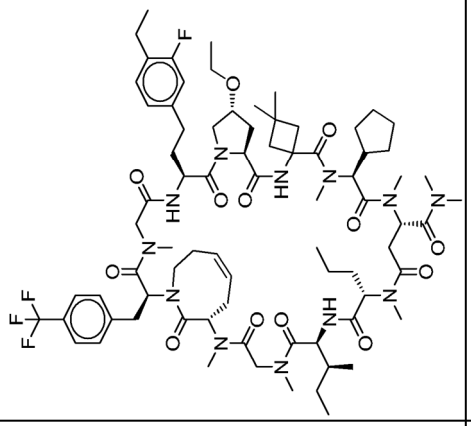
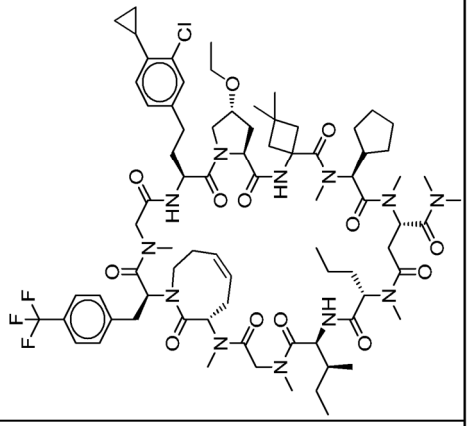
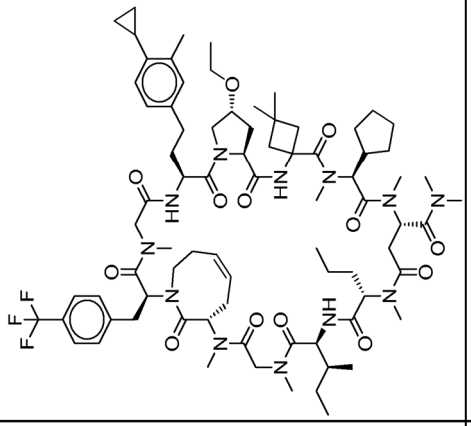
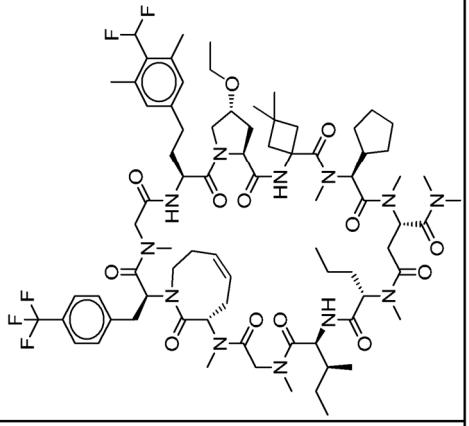
	
PP283 6	PP283 8
	
PP283 5	PP283 7

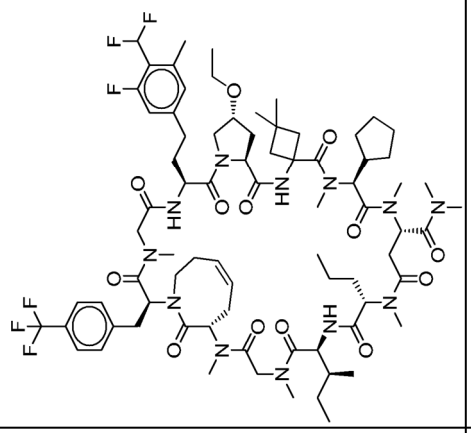
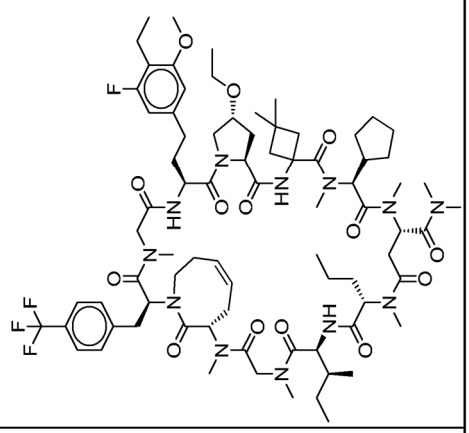
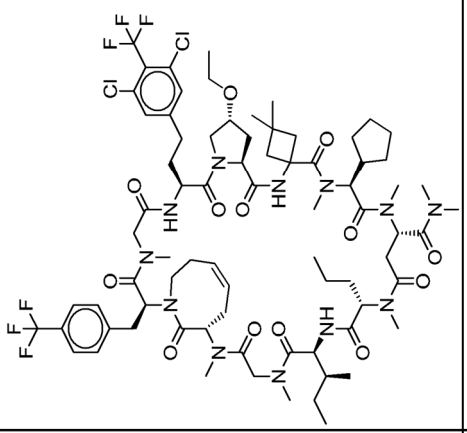
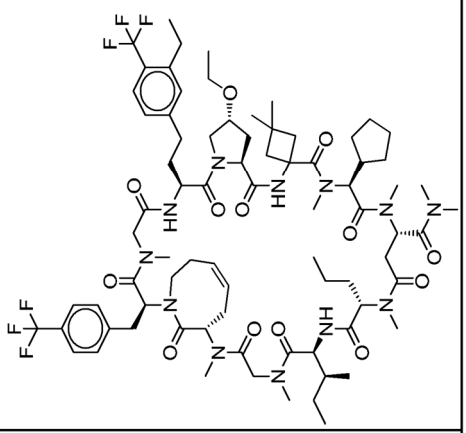
	
PP2840	PP2842
	
PP2839	PP2841

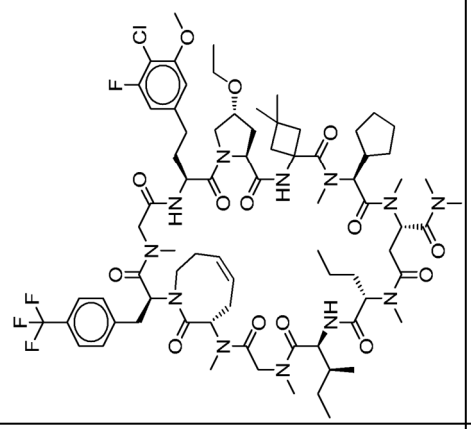
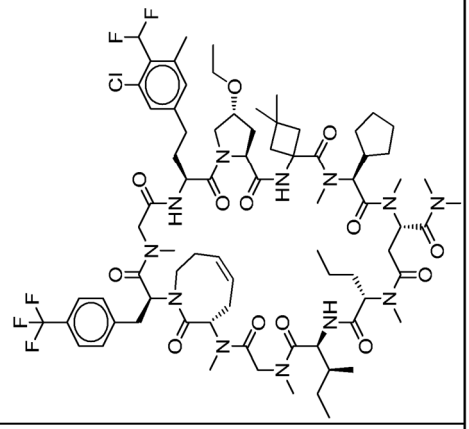
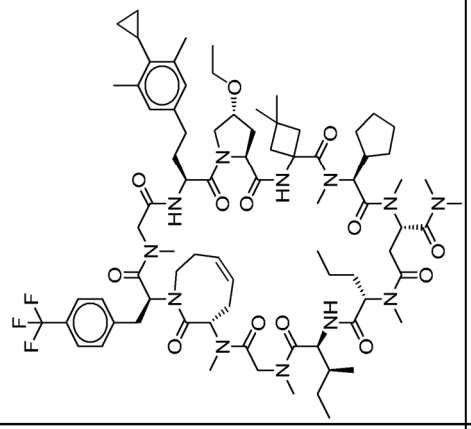
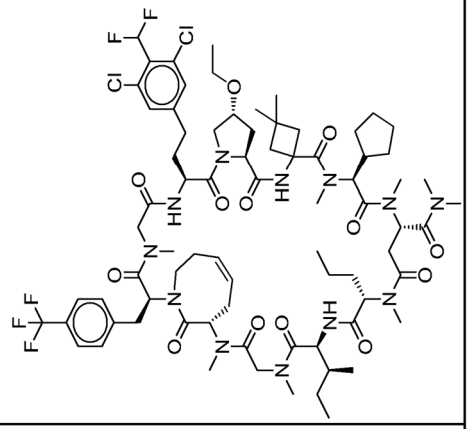
	
PP284 4	PP284 6
	
PP284 3	PP284 5

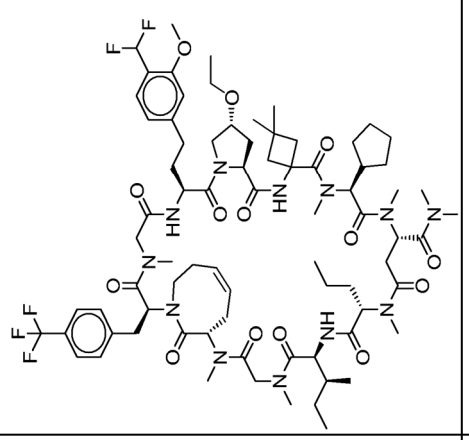
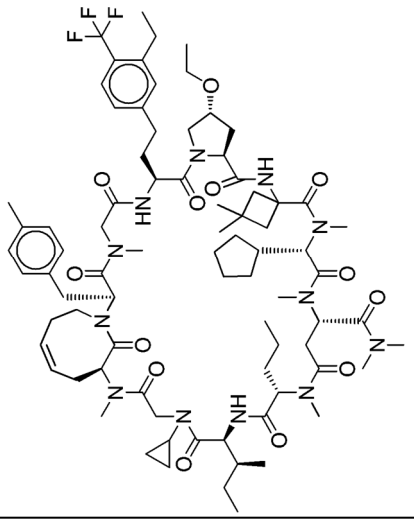
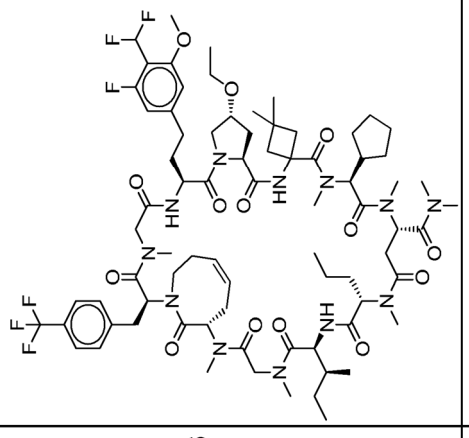
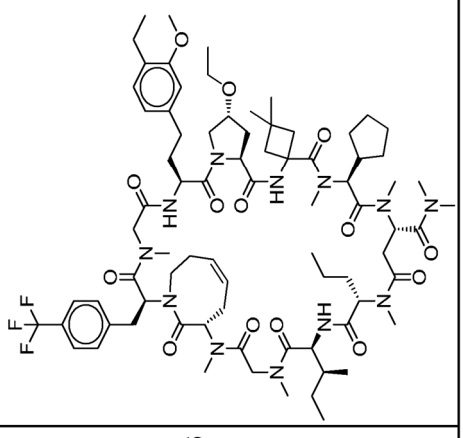
	
PP2848	PP2850
	
PP2847	PP2849

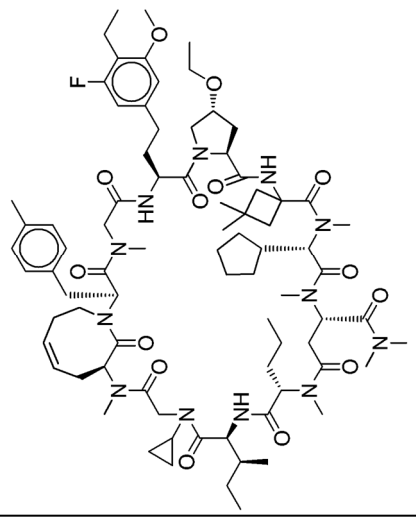
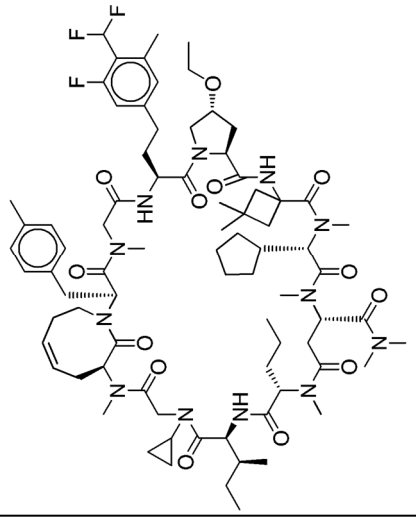
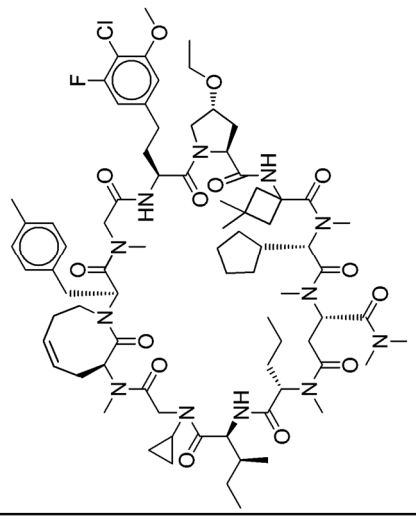
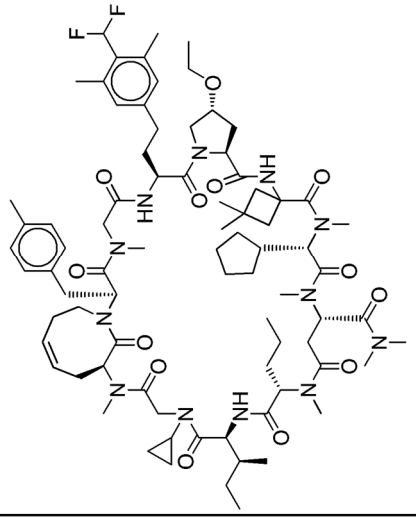
	
PP285 2	PP285 4
	
PP285 1	PP285 3

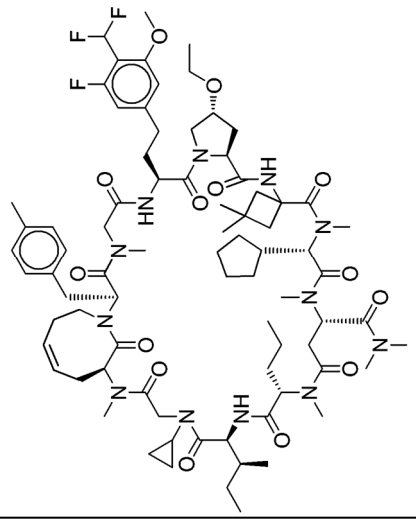
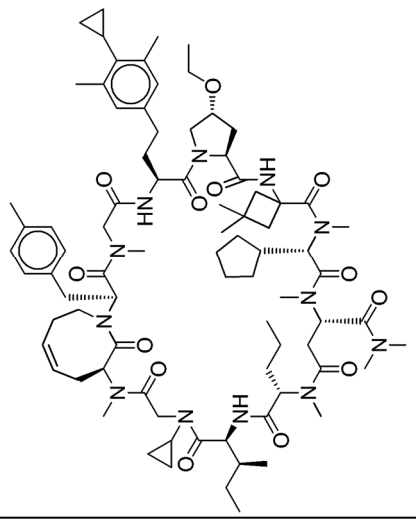
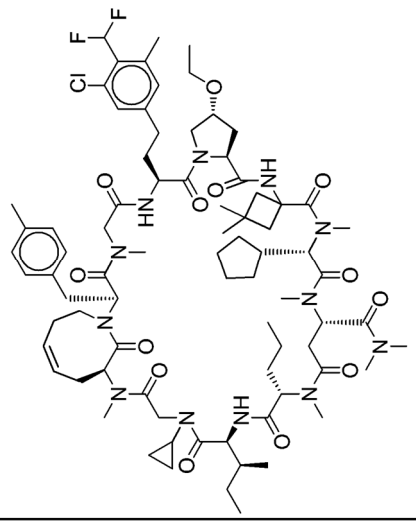
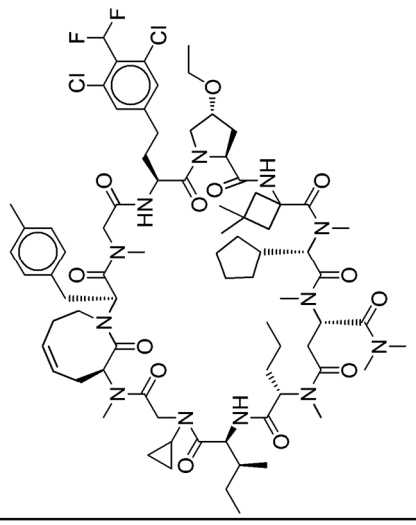
	
PP2856	PP2858
	
PP2855	PP2857

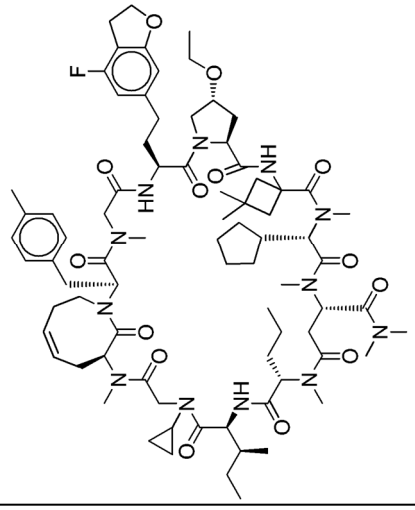
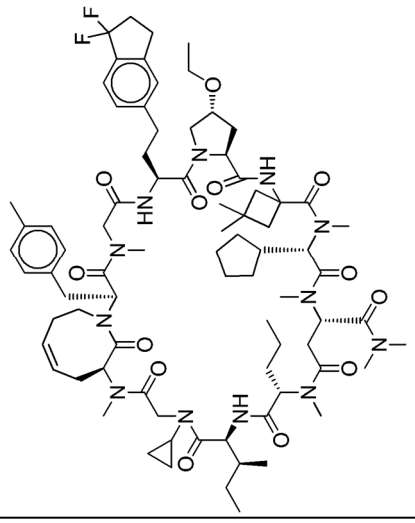
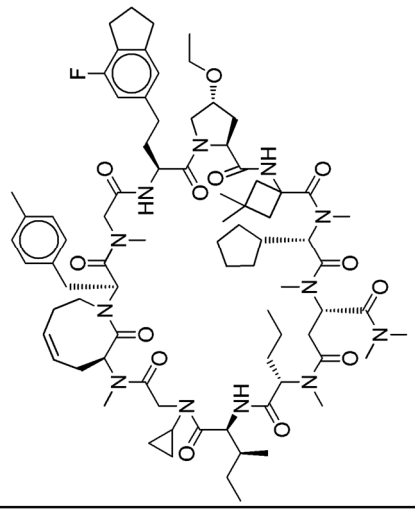
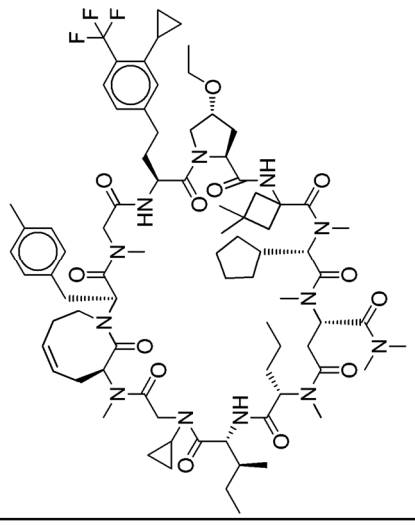
	
PP2860	PP2862
	
PP2859	PP2861

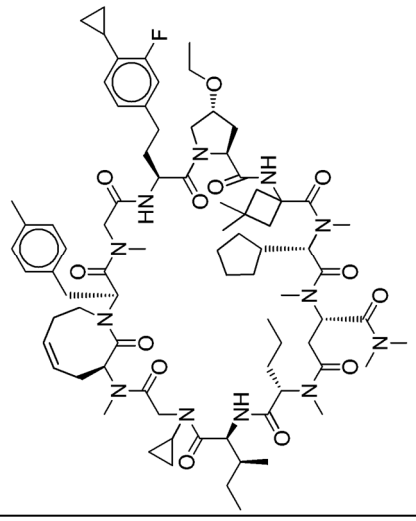
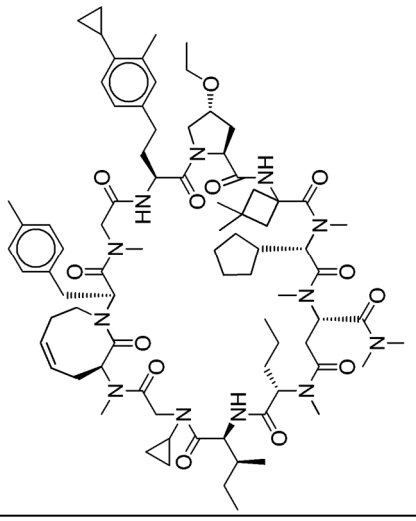
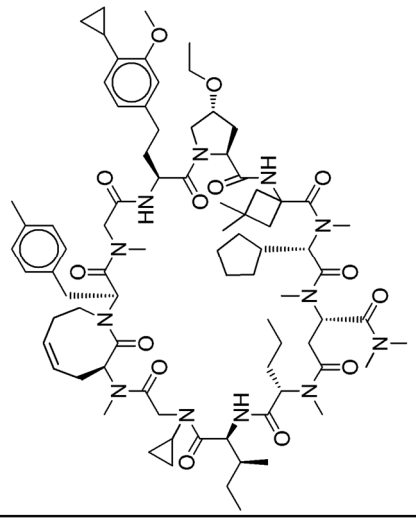
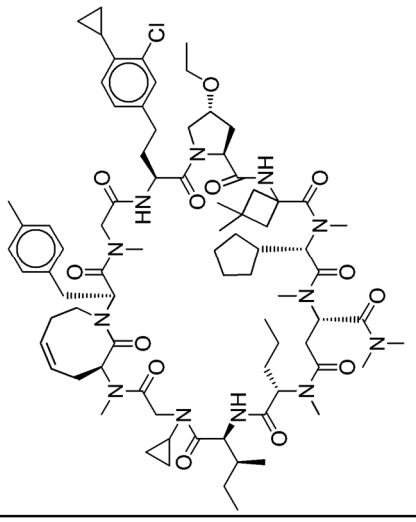
	
PP286 4	PP286 6
	
PP286 3	PP286 5

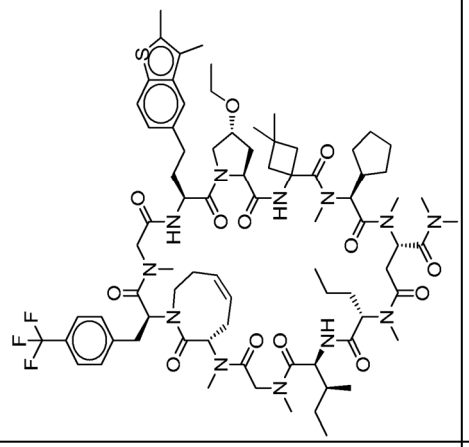
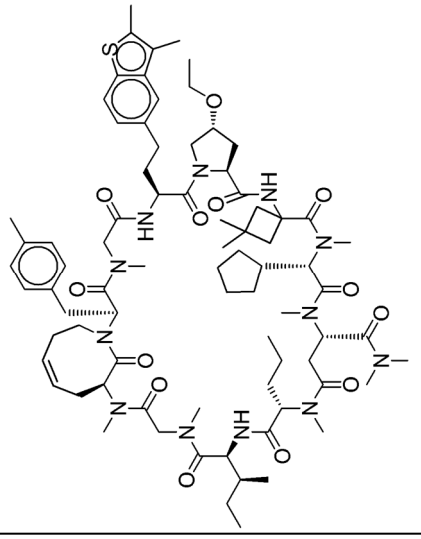
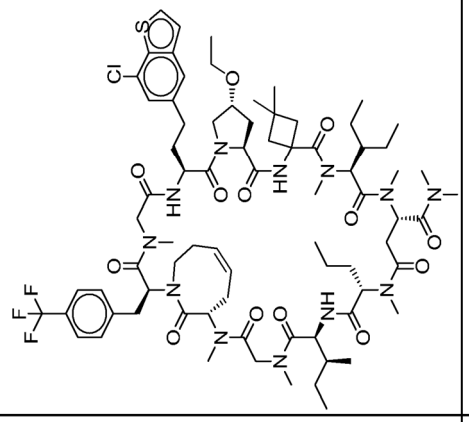
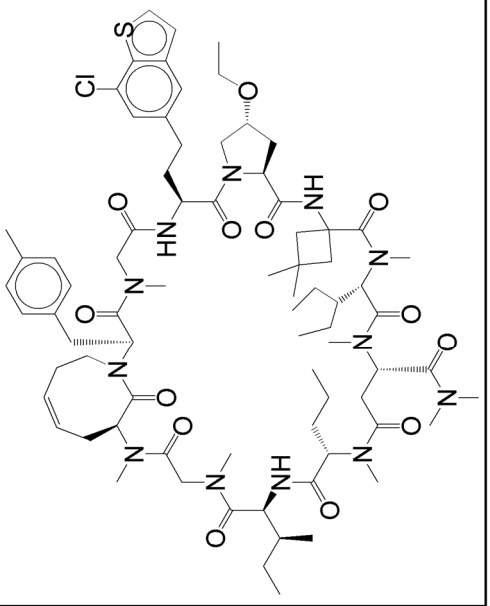
	
PP2868	PP2870
	
PP2867	PP2869

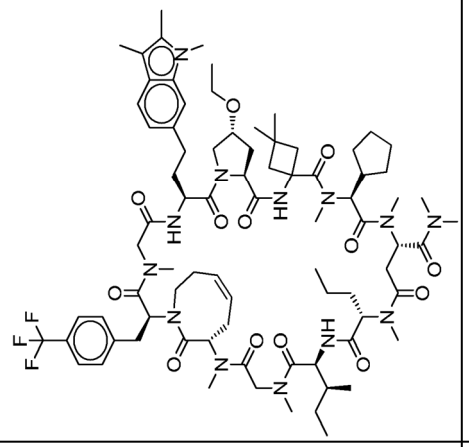
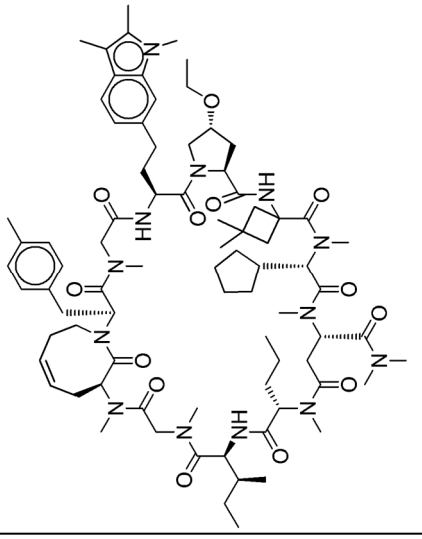
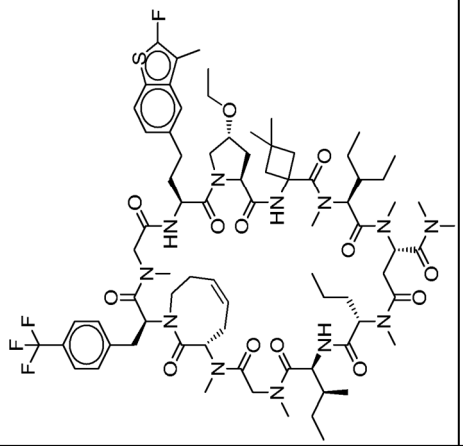
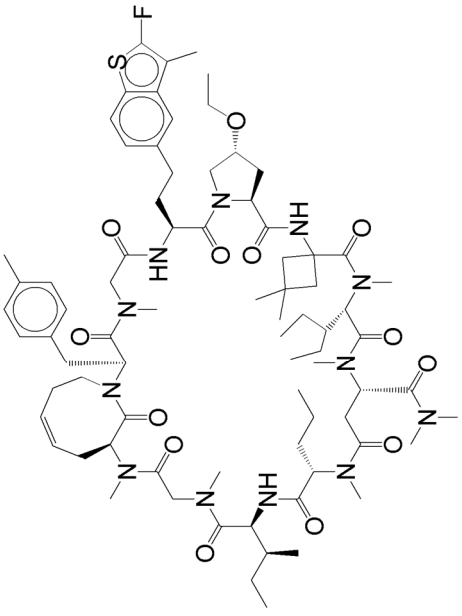
	
PP287 2	PP287 4
	
PP287 1	PP287 3

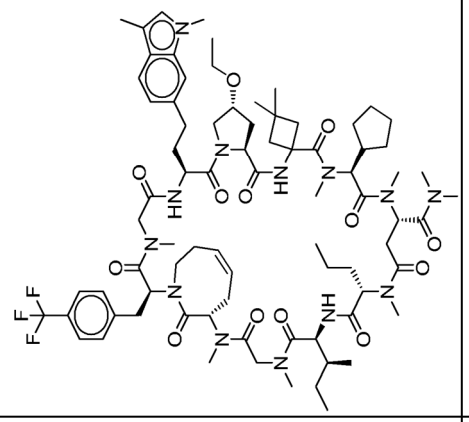
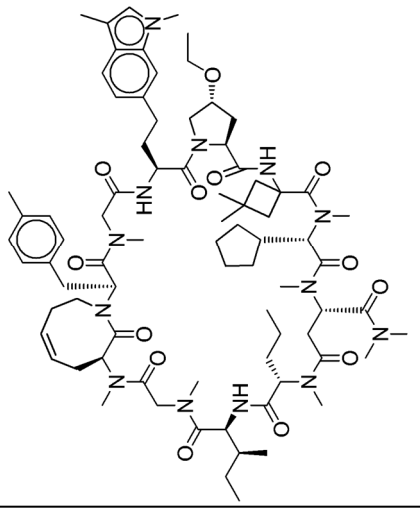
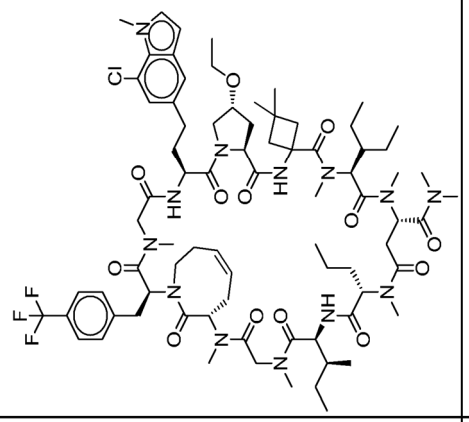
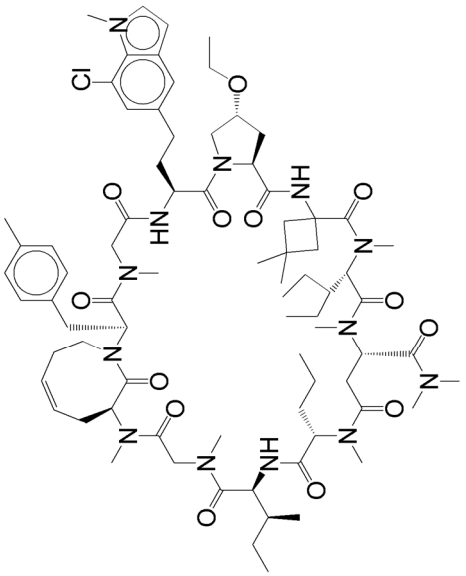
	
PP2876	PP2878
	
PP2875	PP2877

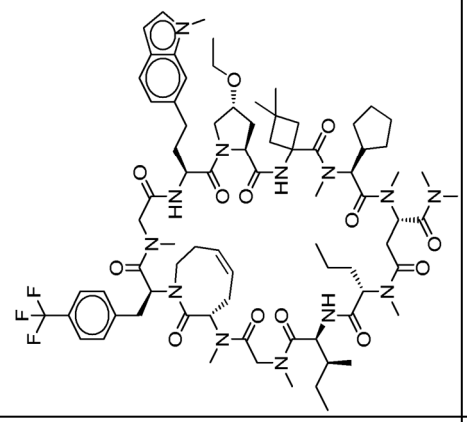
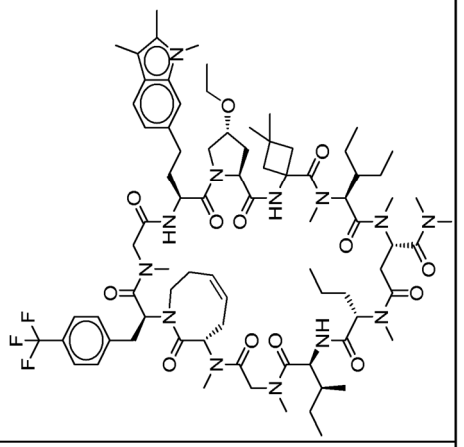
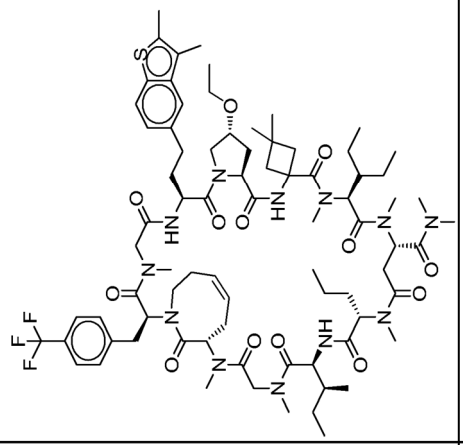
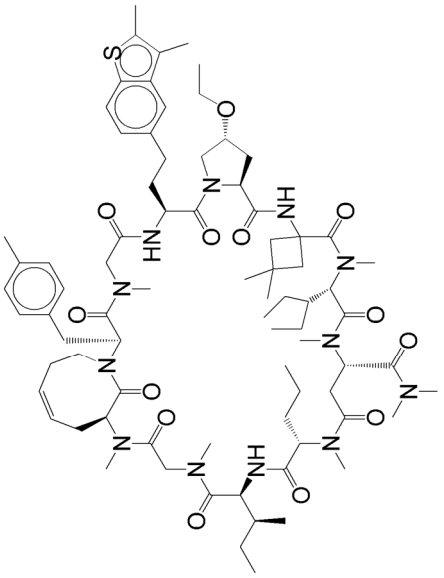
	
PP2880	PP2882
	
PP2879	PP2881

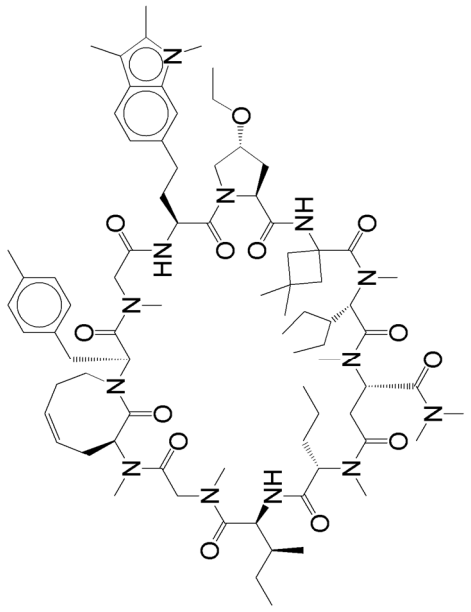
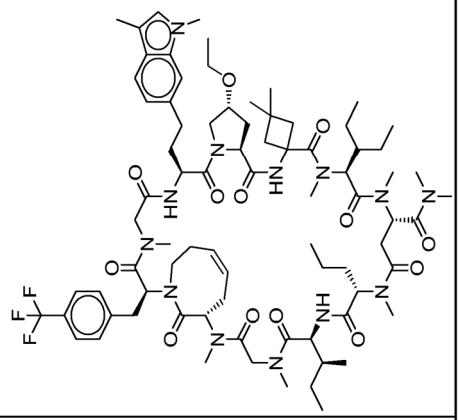
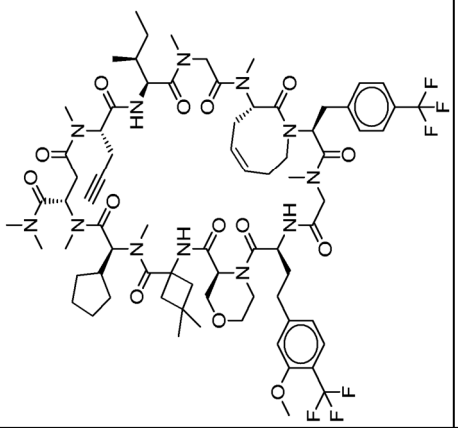
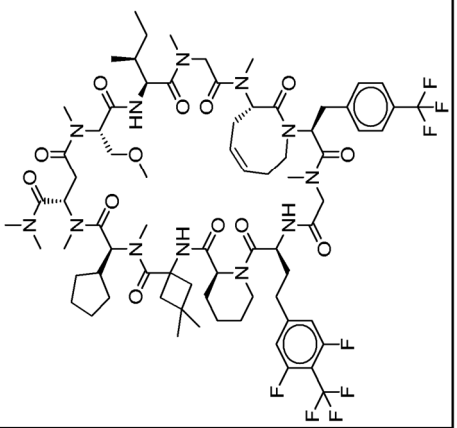
	
PP2884	PP2886
	
PP2883	PP2885

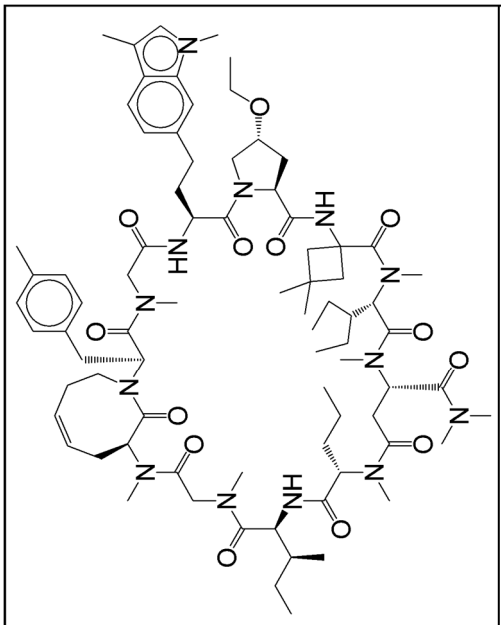
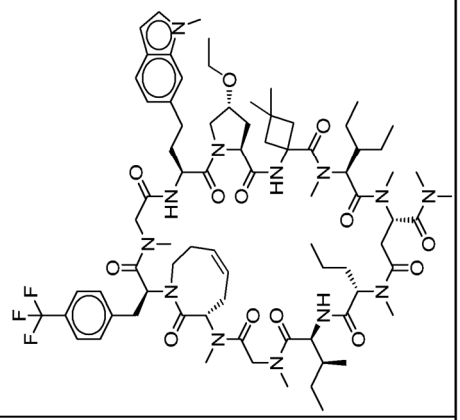
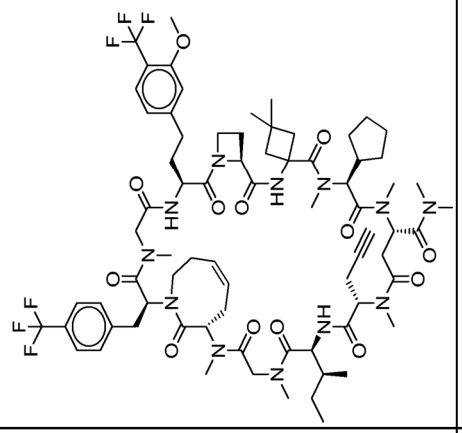
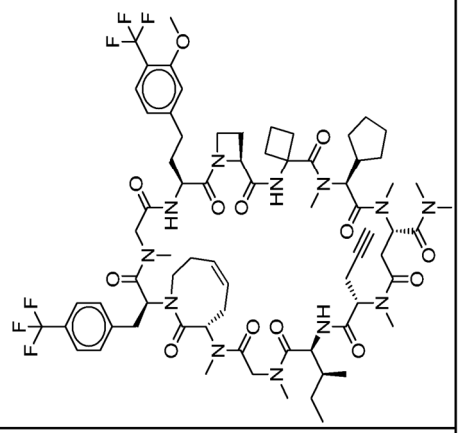
	
PP2889	PP2891
	
PP2888	PP2890

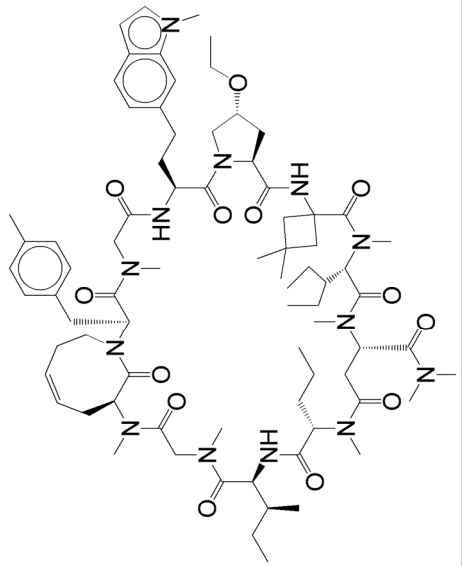
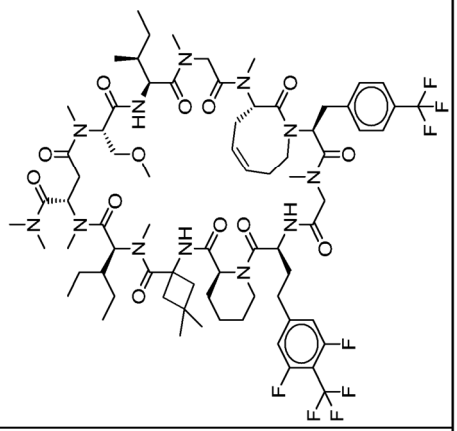
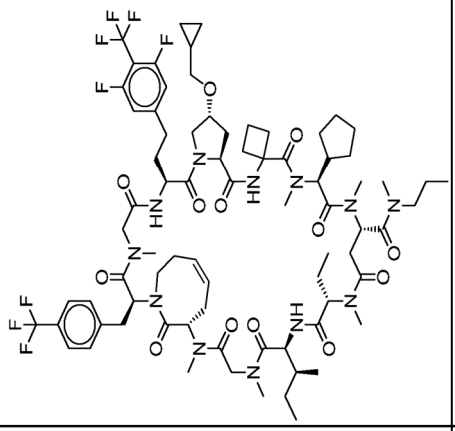
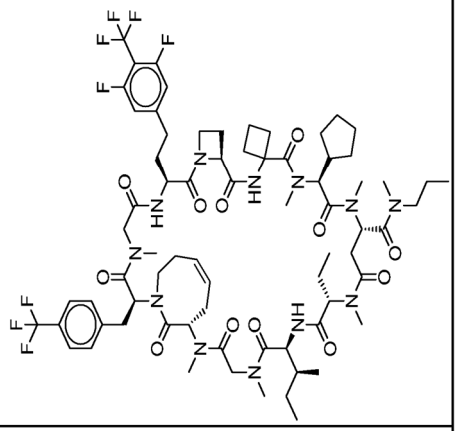
	
PP289 3	PP289 5
	
PP289 2	PP289 4

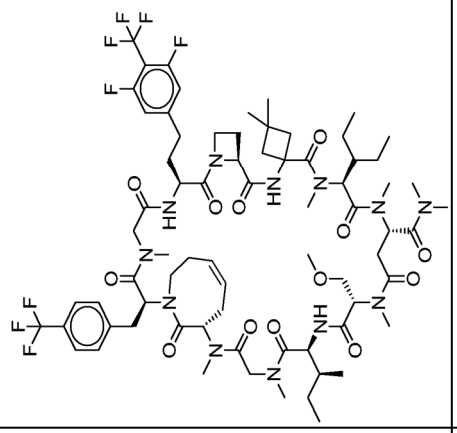
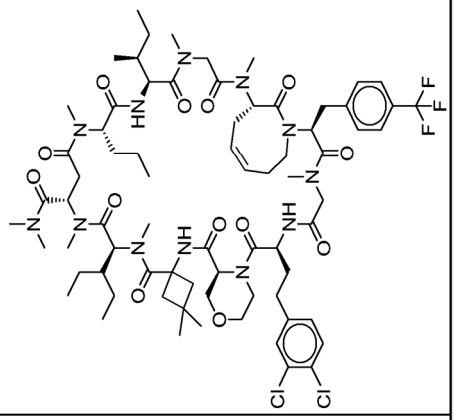
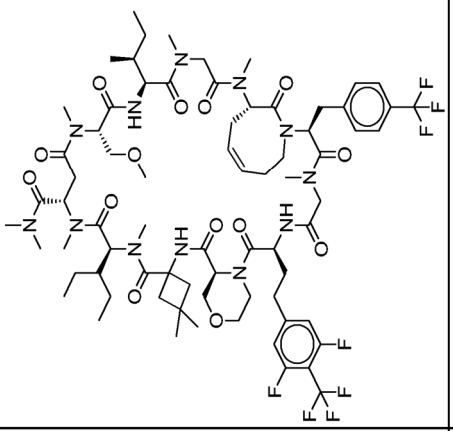
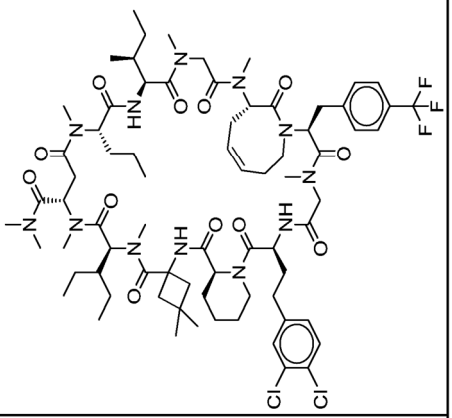
	
PP2897	PP2899
	
PP2896	PP2898

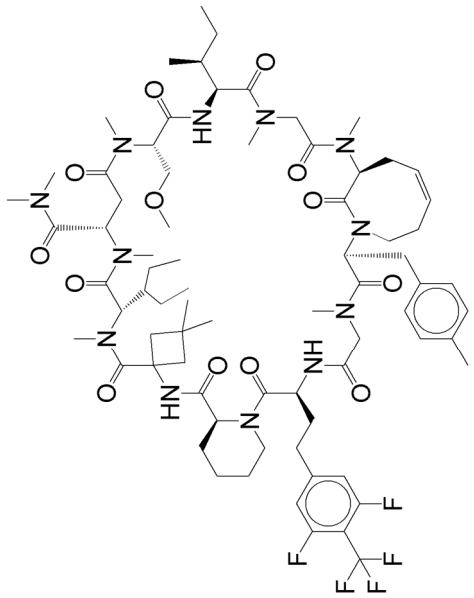
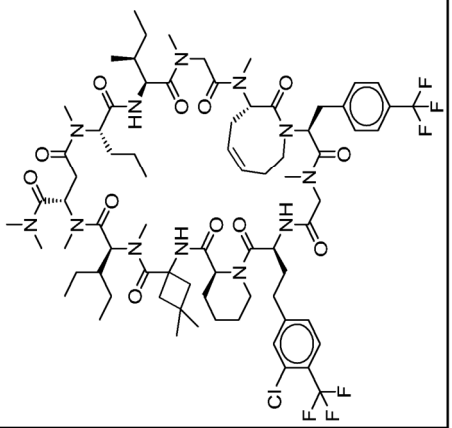
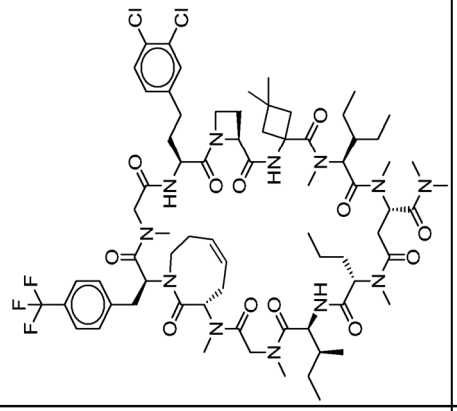
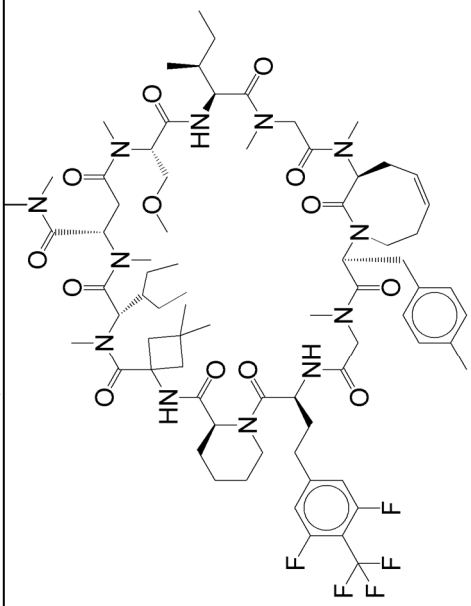
	
PP2901	PP2904
	
PP2900	PP2902

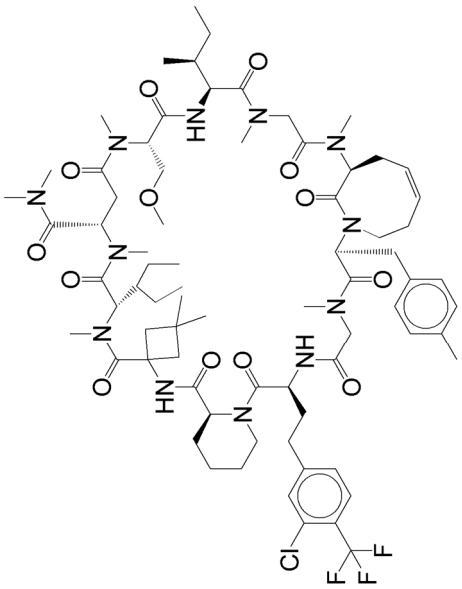
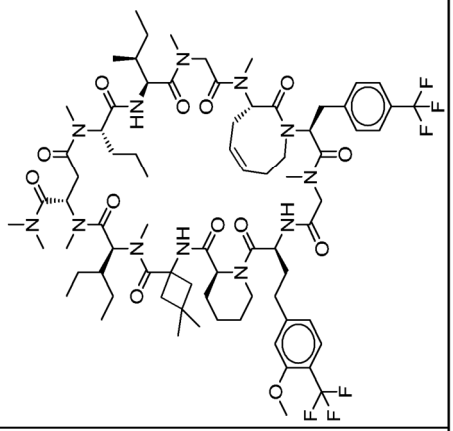
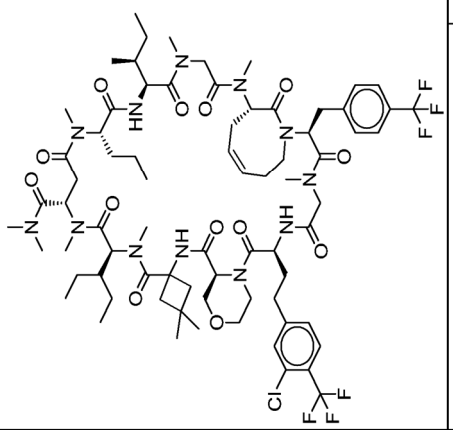
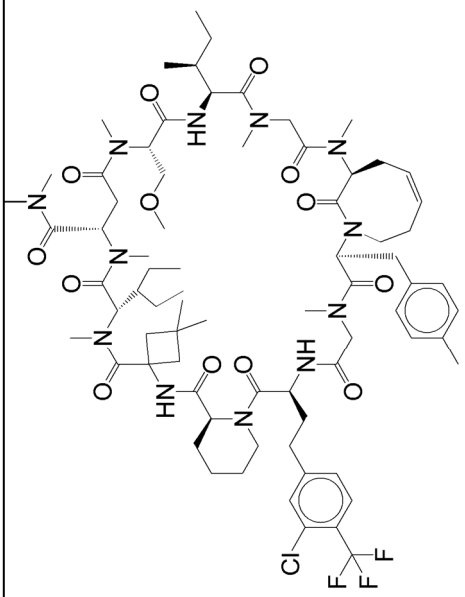
	
PP2906	PP2908
	
PP2905	PP2907

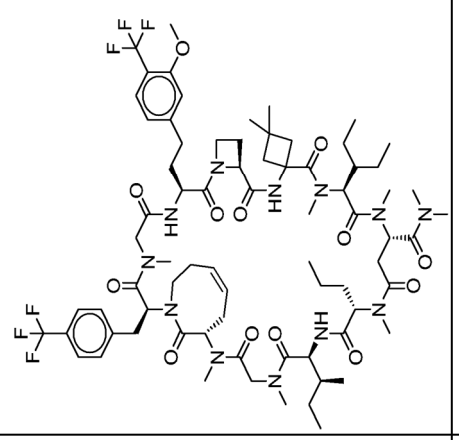
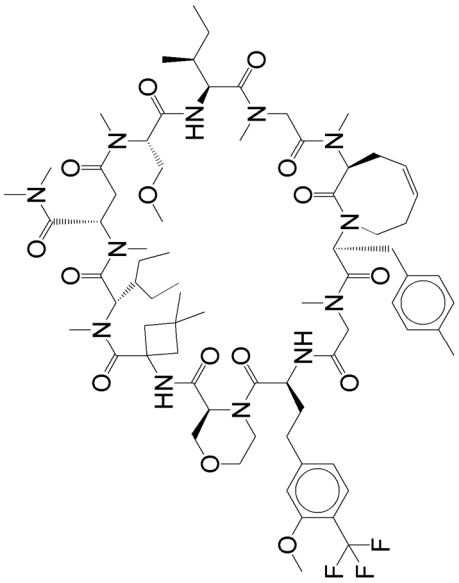
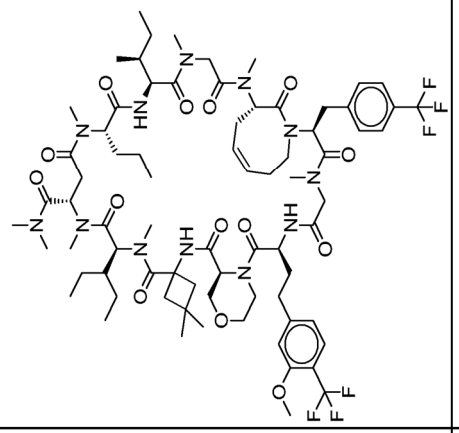
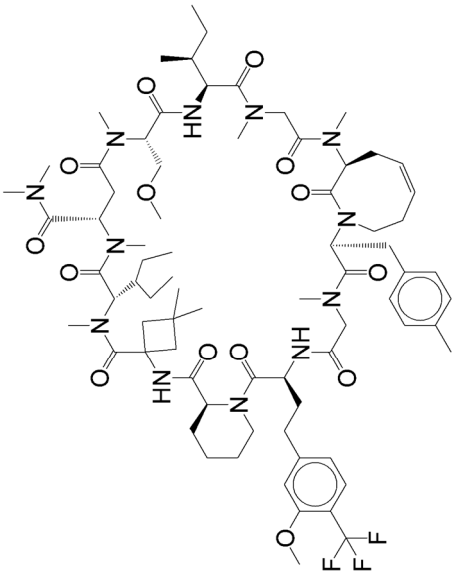
	
PP2910	PP2912
	
PP2909	PP2911

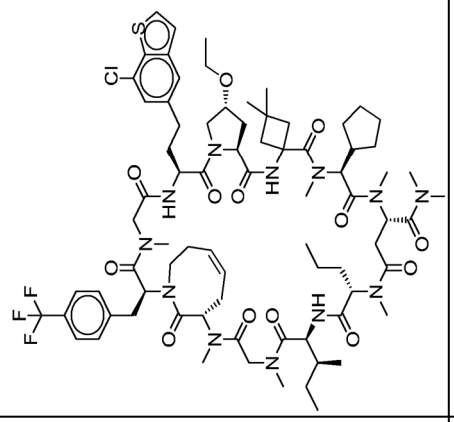
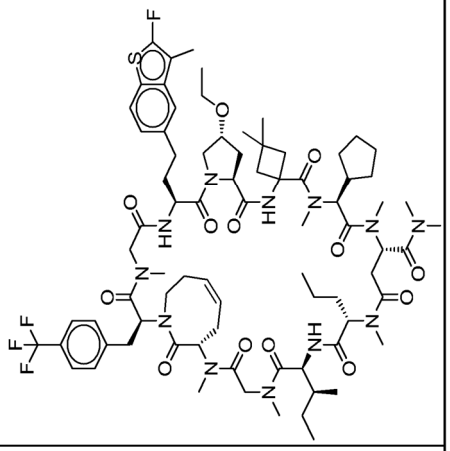
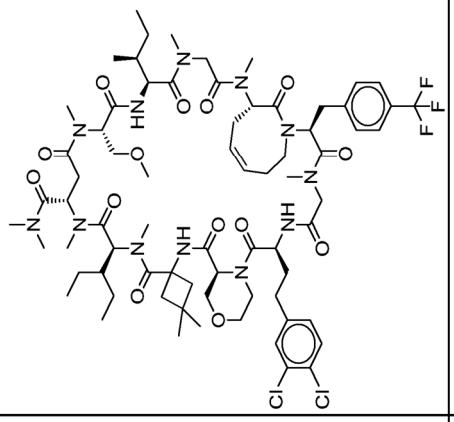
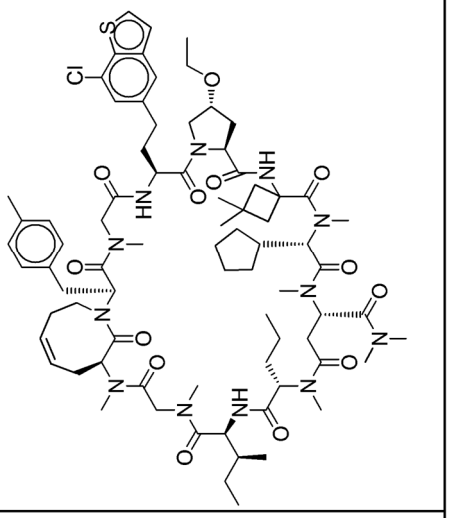
	
PP2914	PP2916
	
PP2913	PP2915

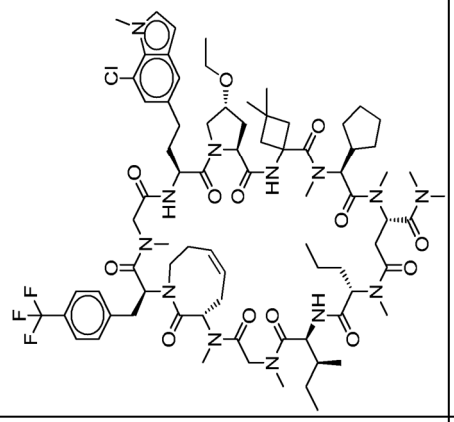
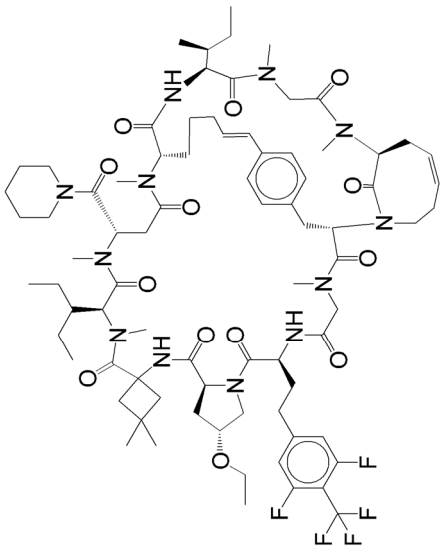
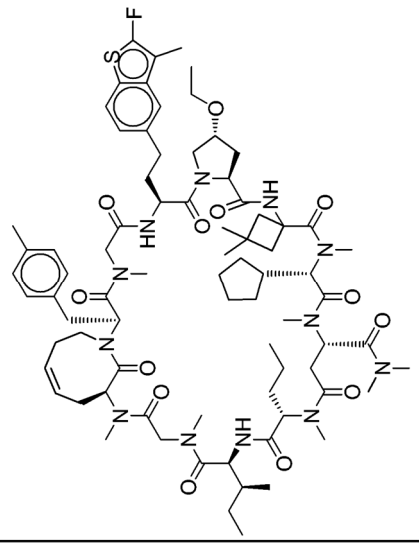
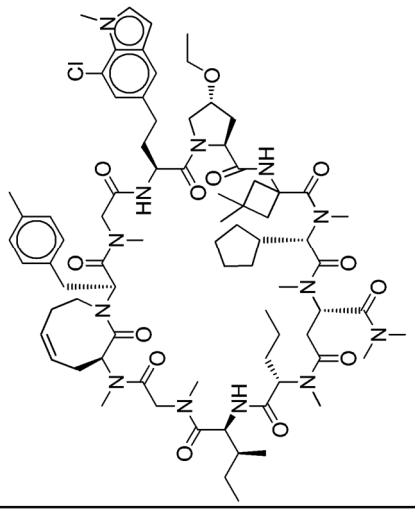
	
PP2918	PP2920
	
PP2917	PP2919

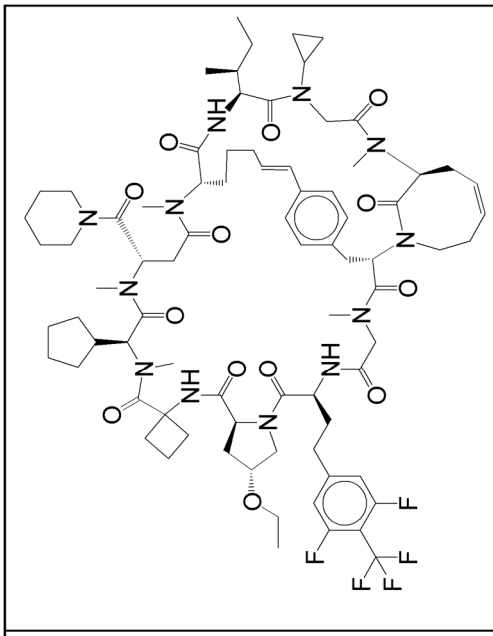
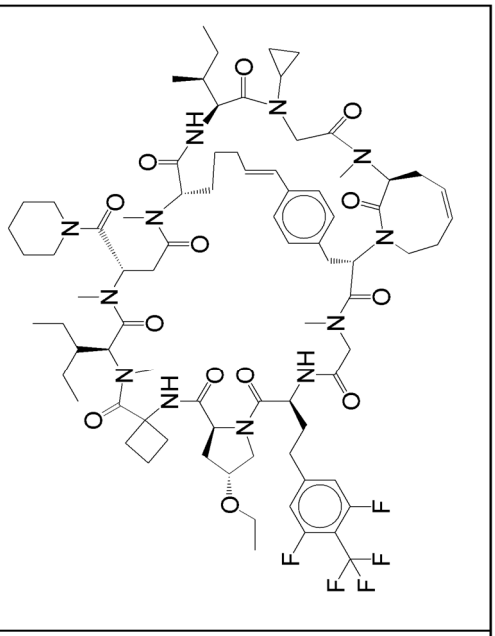
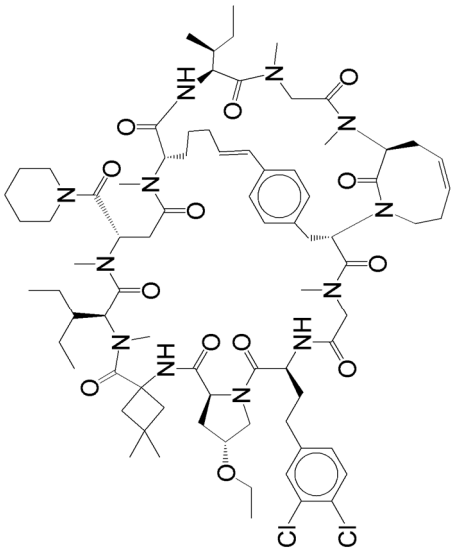
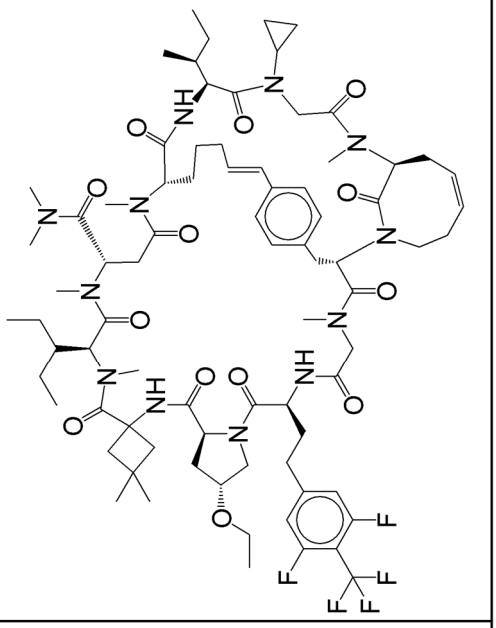
	
PP292 2	PP292 8
	
PP292 1	PP292 3

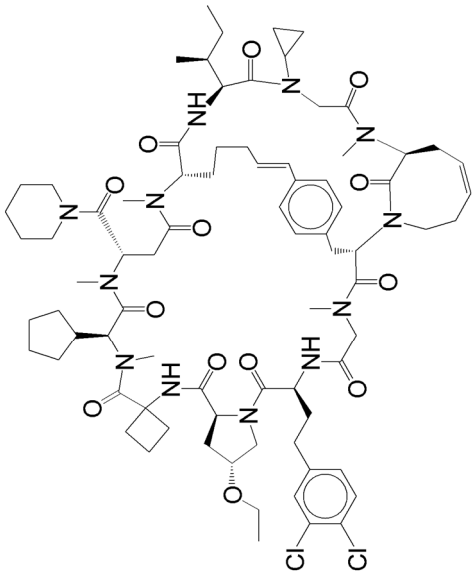
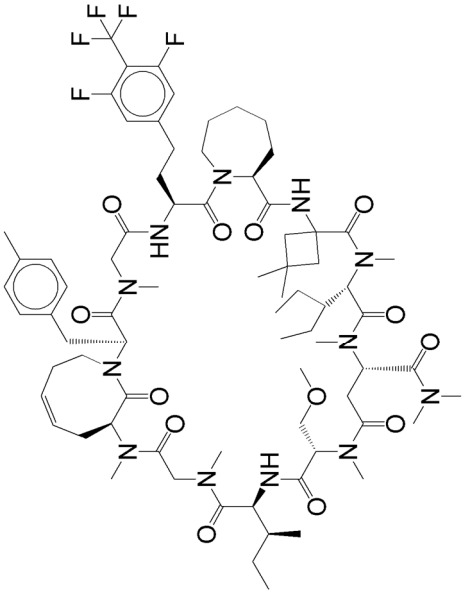
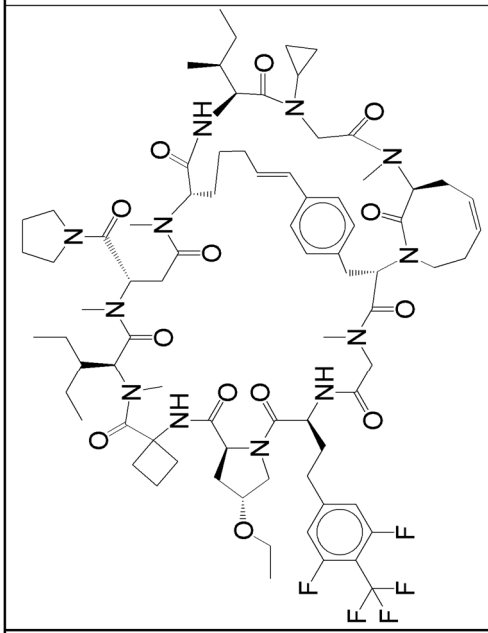
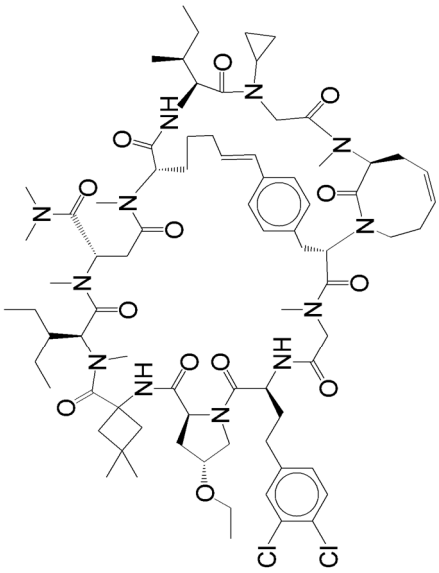
	
PP293 1	PP293 4
	
PP292 9	PP293 2

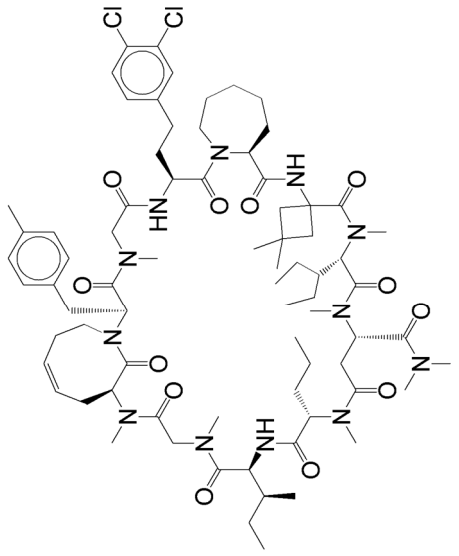
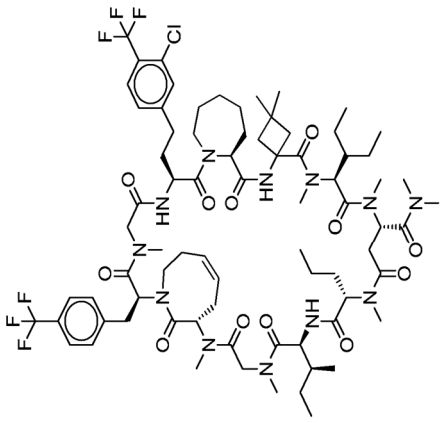
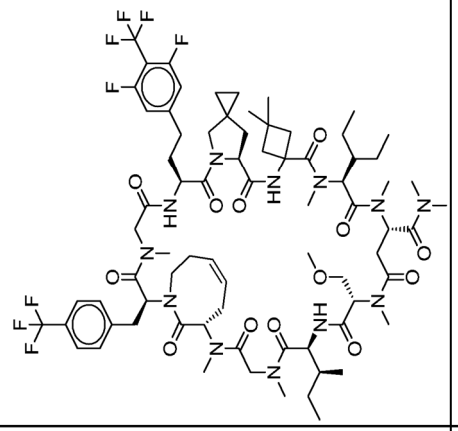
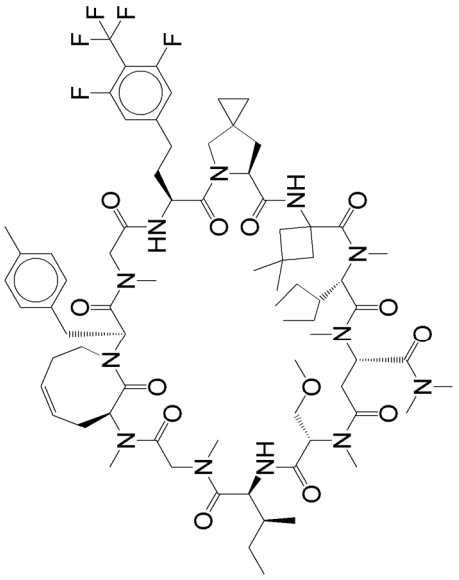
	
PP293 6	PP293 8
	
PP293 5	PP293 7

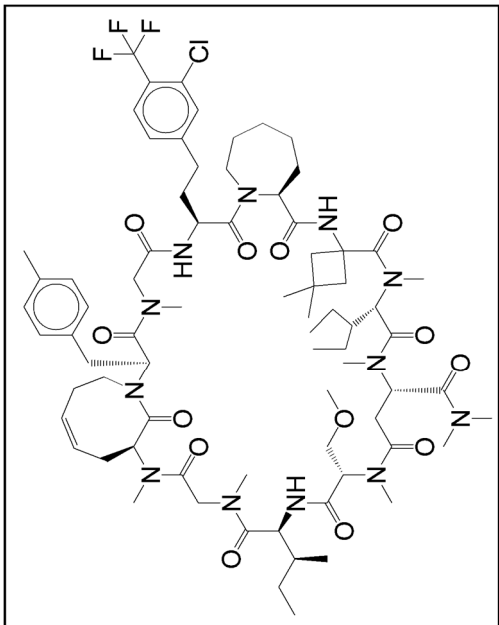
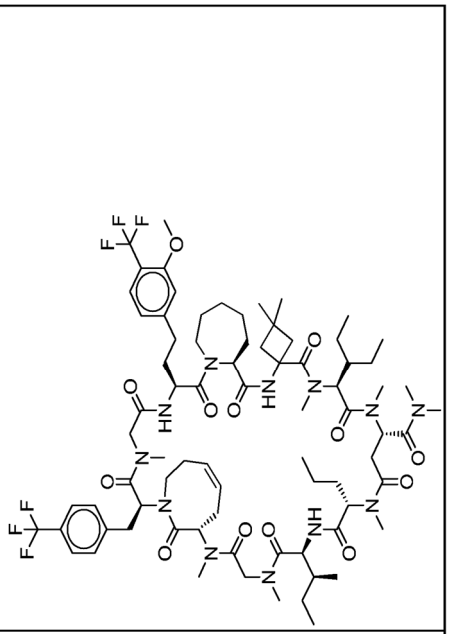
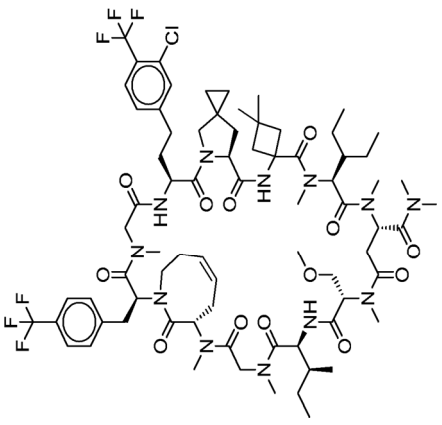
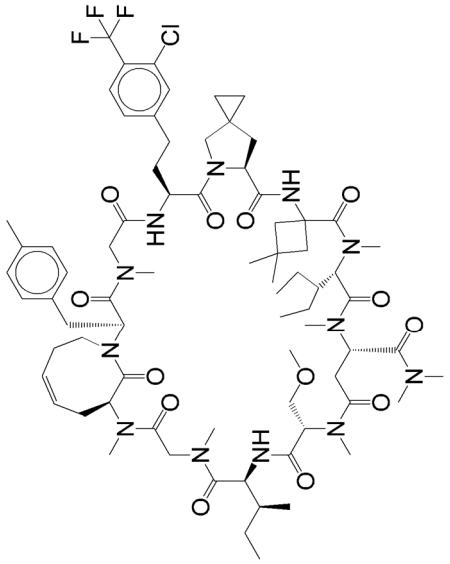
	
PP294 6	PP294 8
	
PP294 1	PP294 7

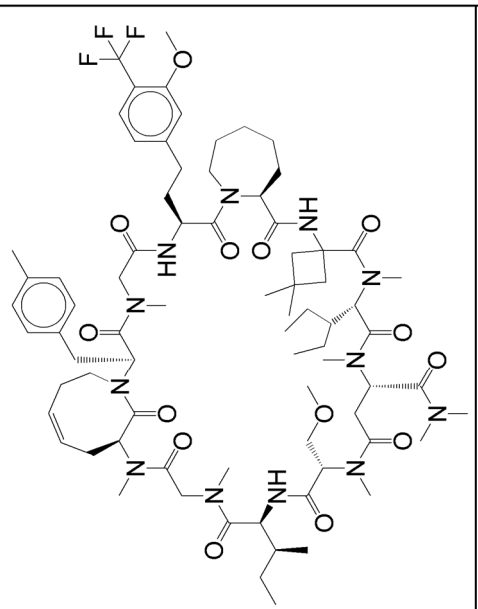
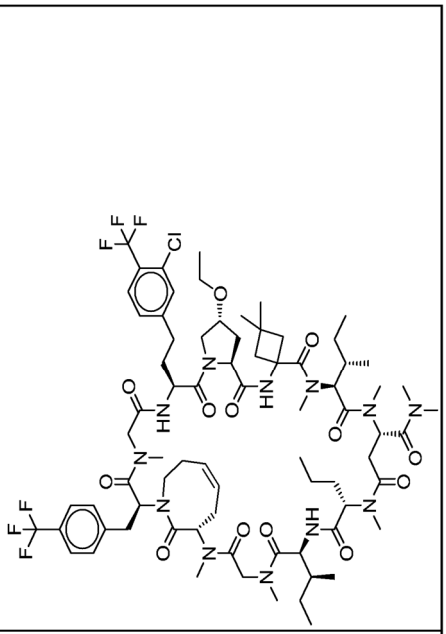
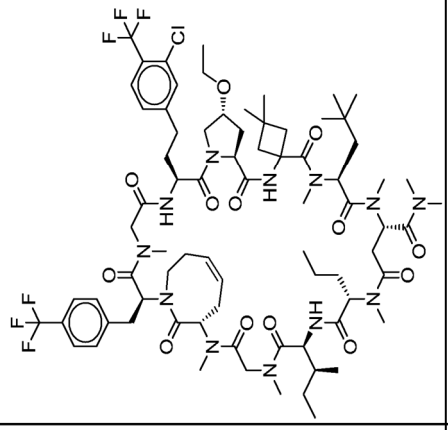
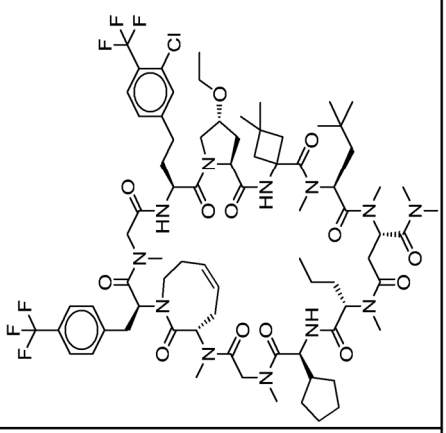
	
PP2950	PP2952
	
PP2949	PP2951

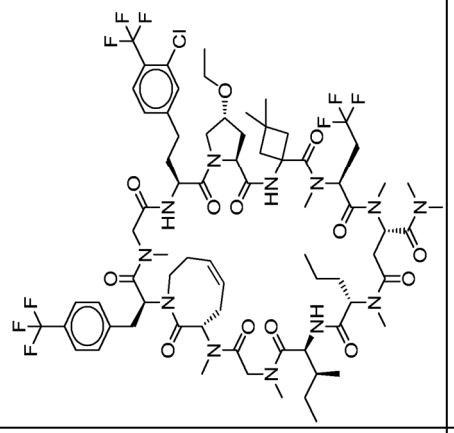
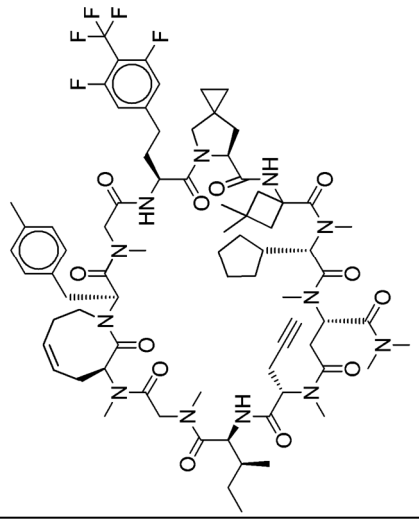
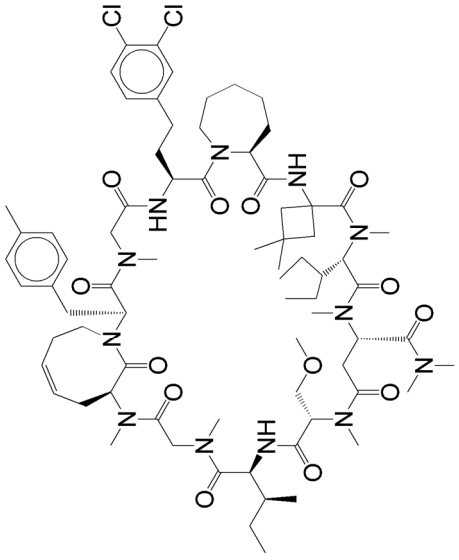
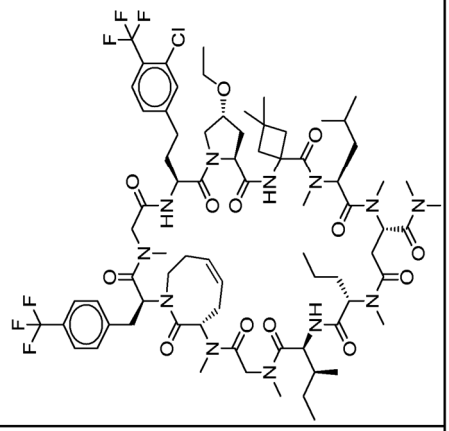
	
PP2954	PP2956
	
PP2953	PP2955

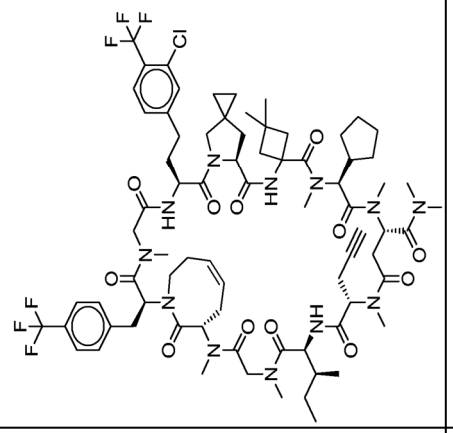
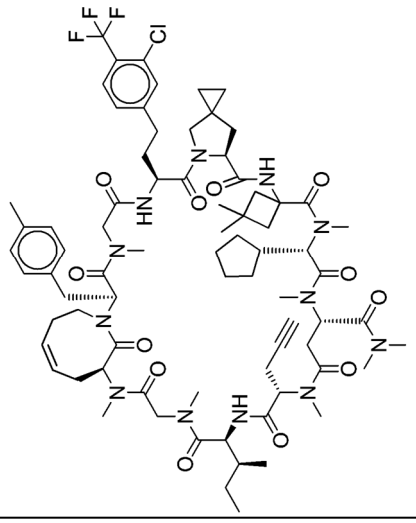
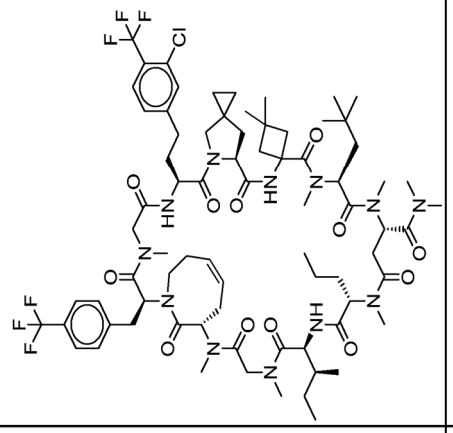
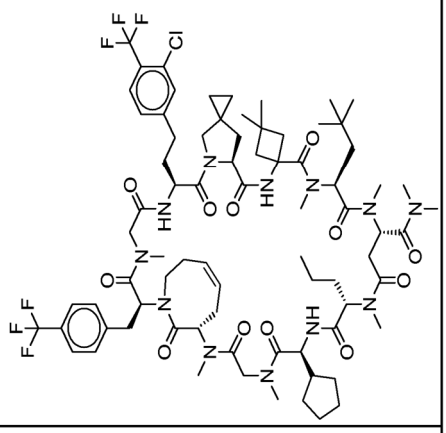
	
PP2958	PP2960
	
PP2957	PP2959

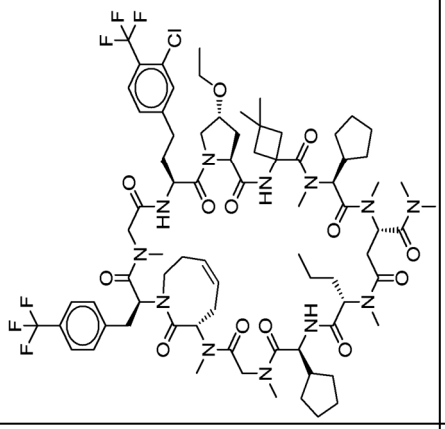
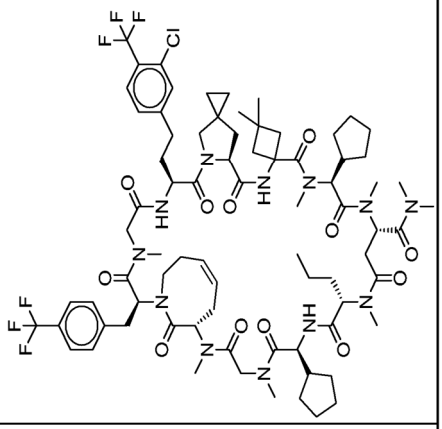
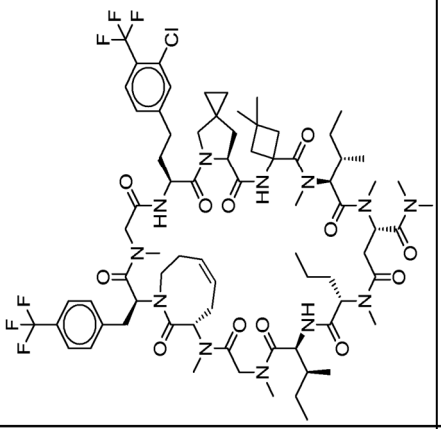
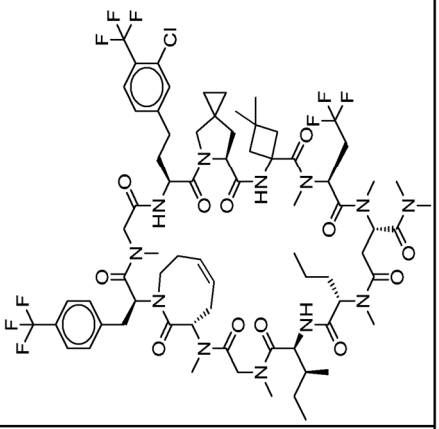
	
PP296 2	PP296 4
	
PP296 1	PP296 3

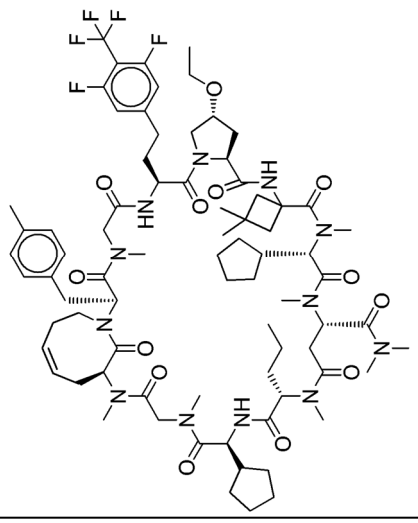
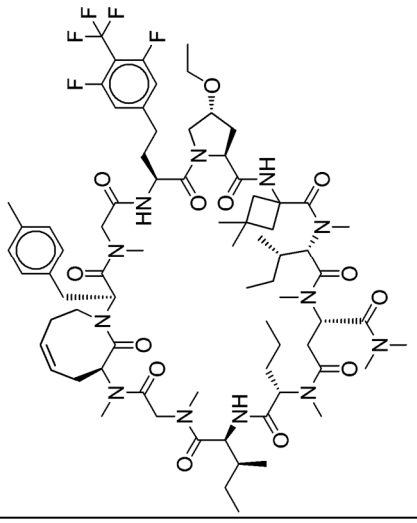
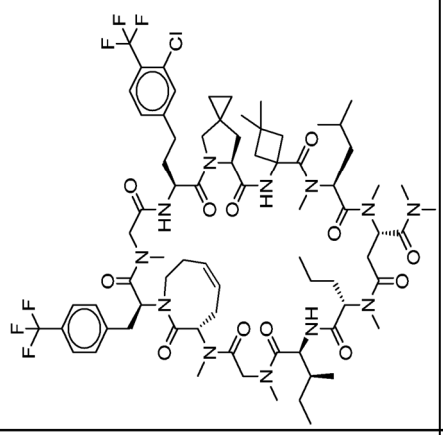
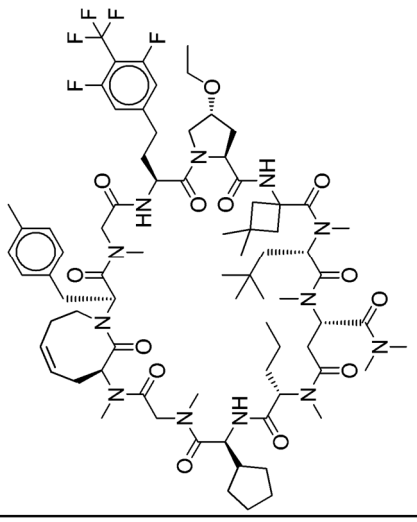
	
PP296 6	PP296 8
	
PP296 5	PP296 7

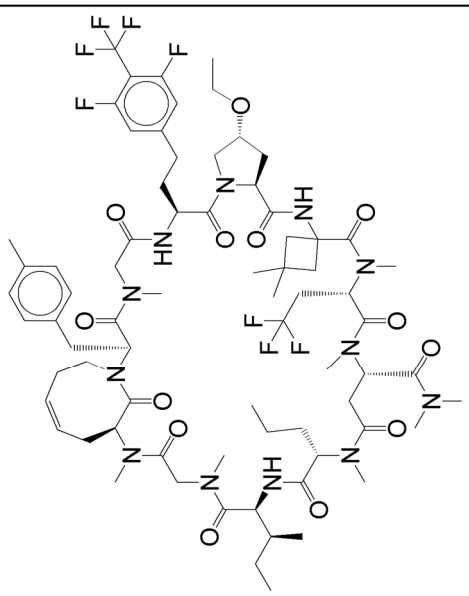
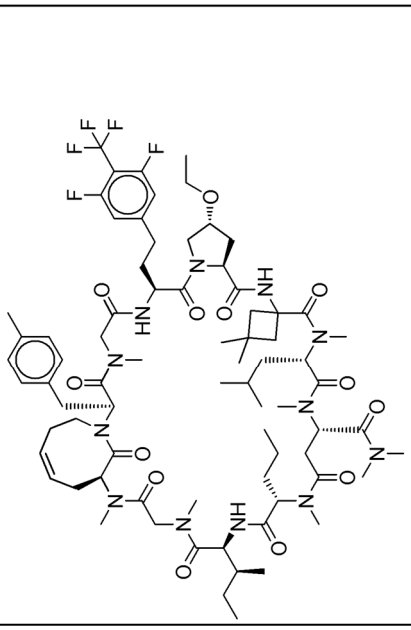
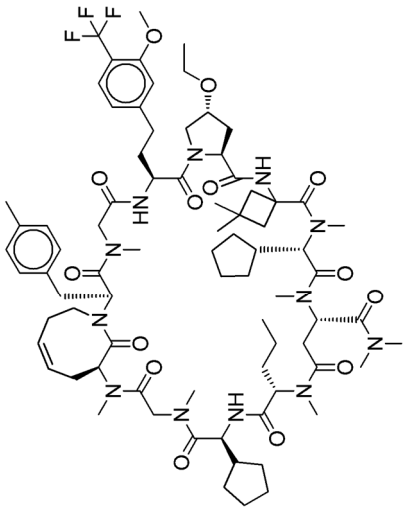
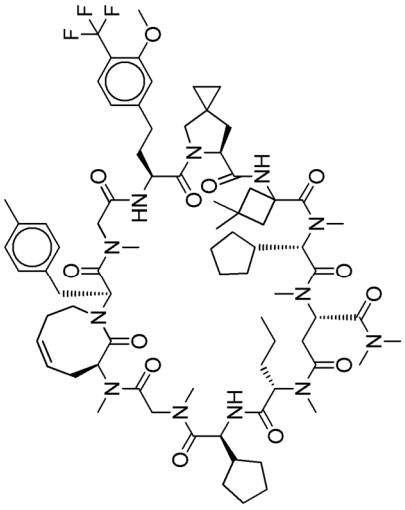
	
PP2970	PP2973
	
PP2969	PP2971

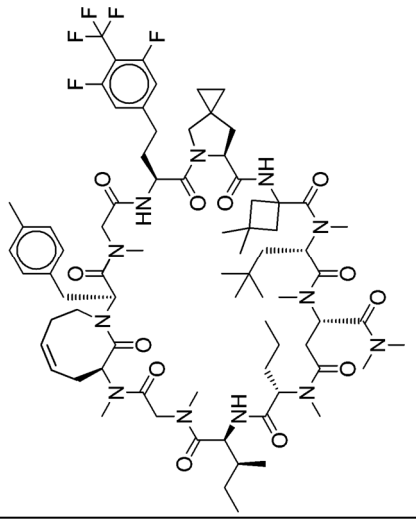
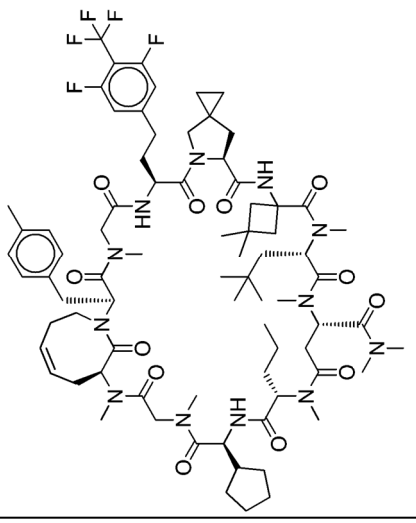
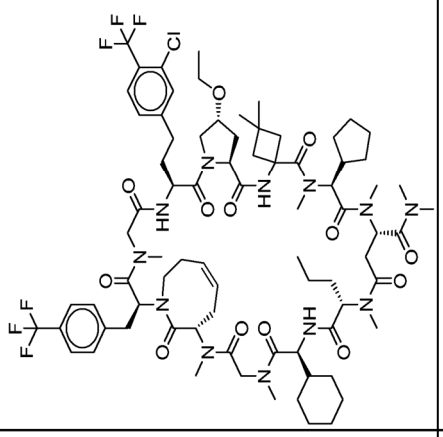
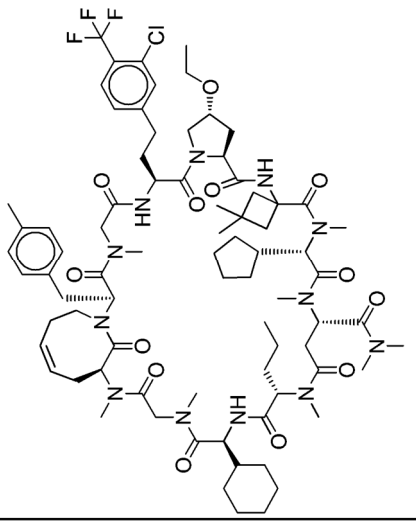
	
PP297 5	PP297 8
	
PP297 4	PP297 7

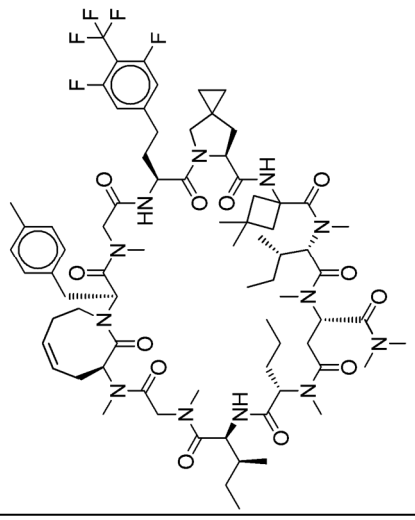
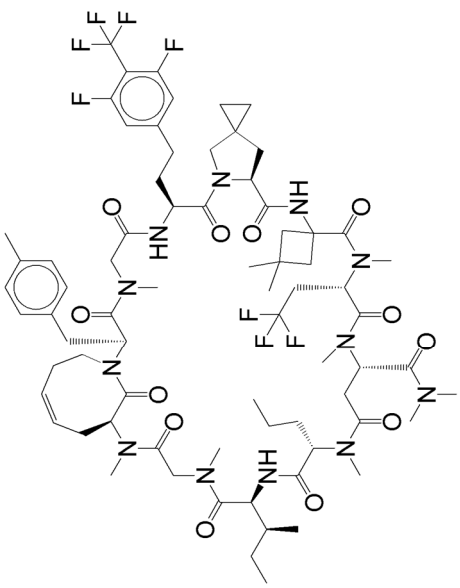
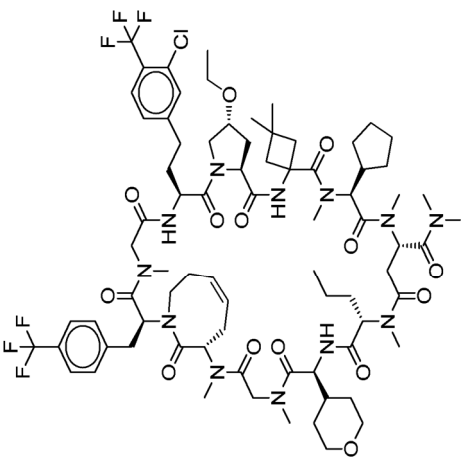
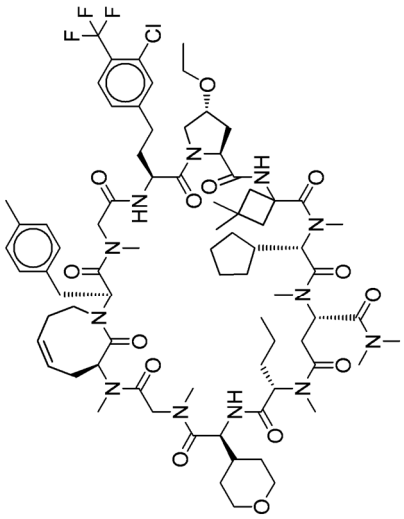
	
PP2980	PP2982
	
PP2979	PP2981

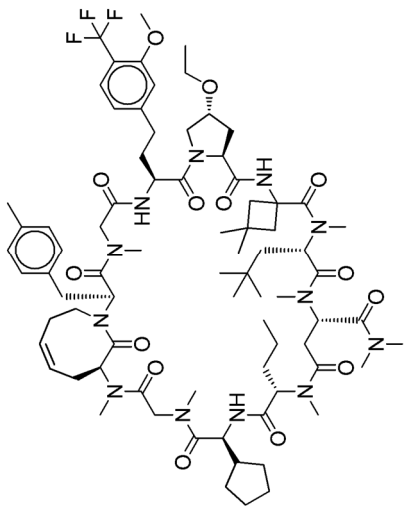
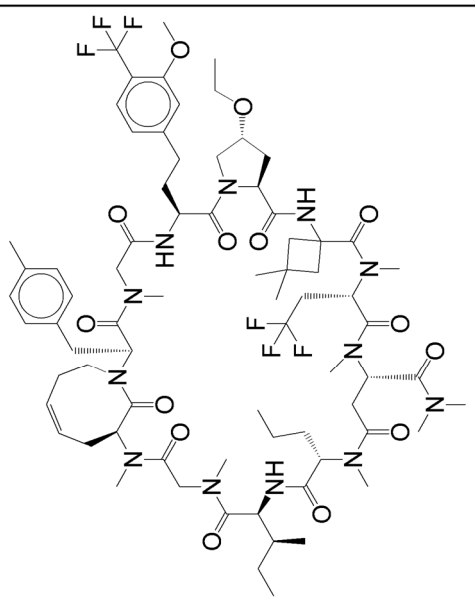
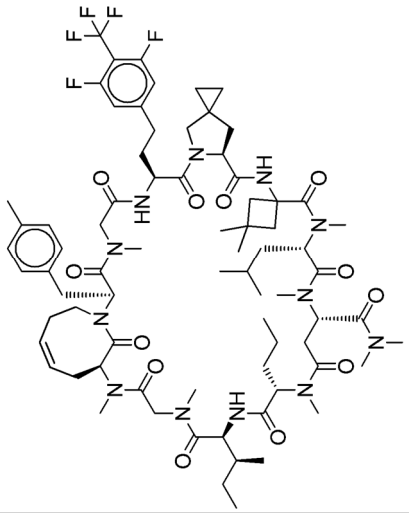
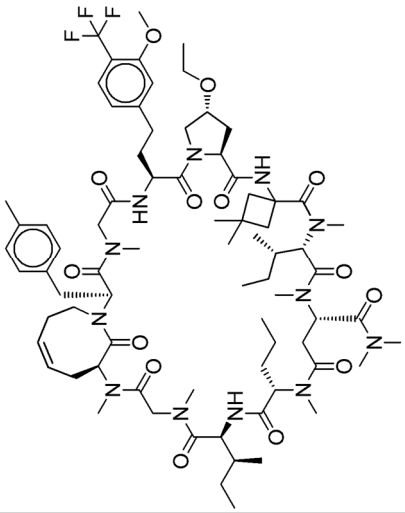
	
PP298 4	PP298 6
	
PP298 3	PP298 5

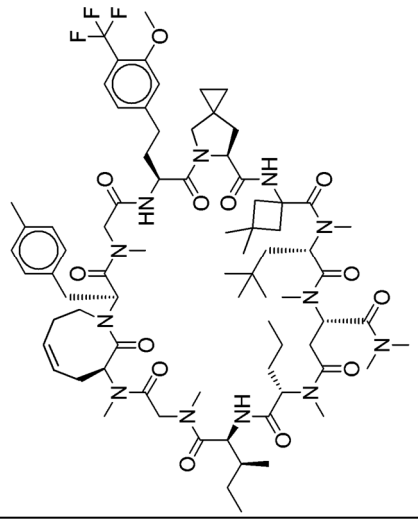
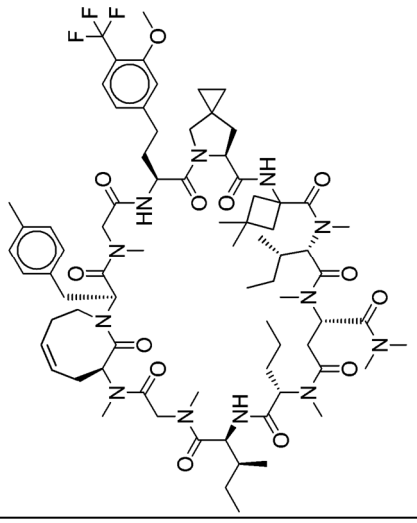
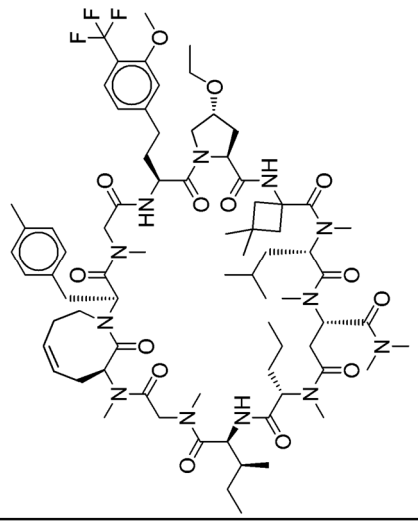
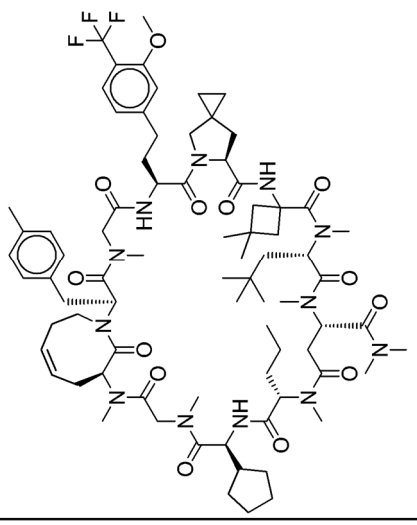
	
PP298 8	PP299 1
	
PP298 7	PP298 9

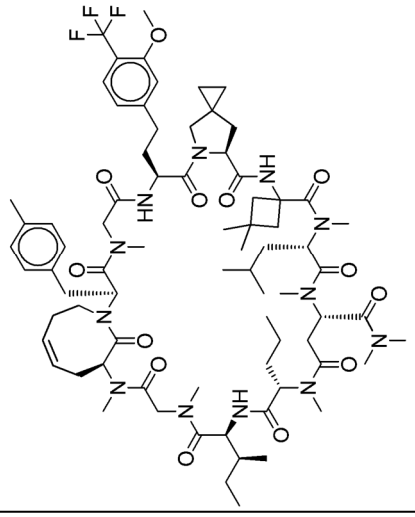
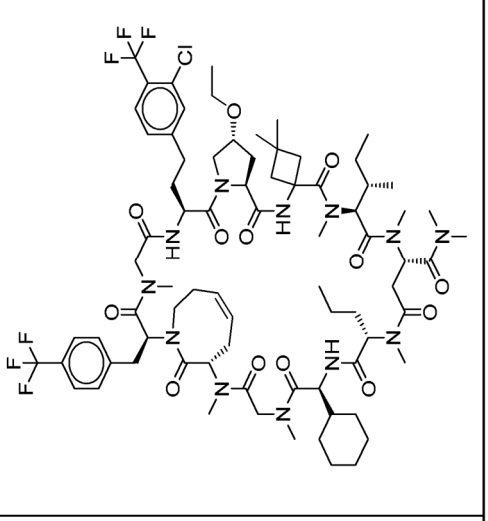
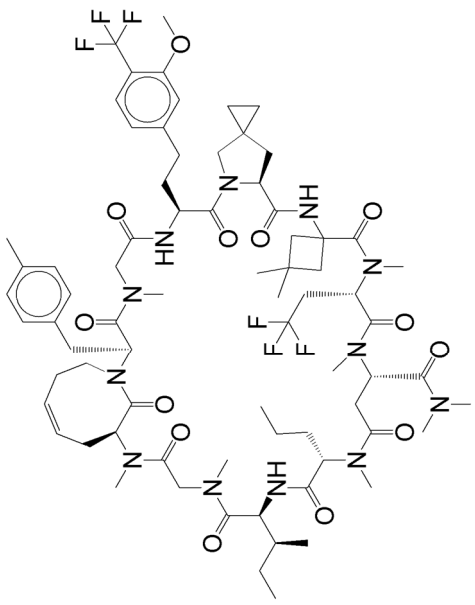
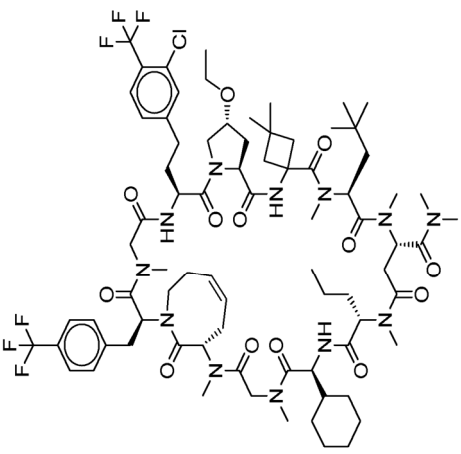
	
PP299 3	PP299 5
	
PP299 2	PP299 4

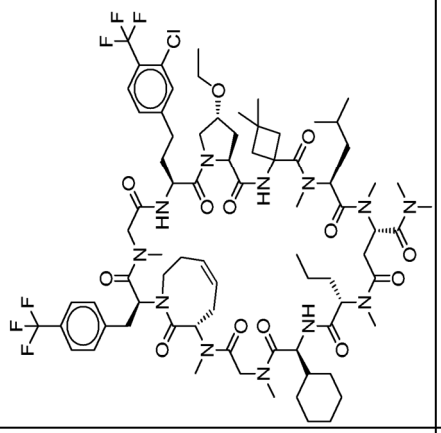
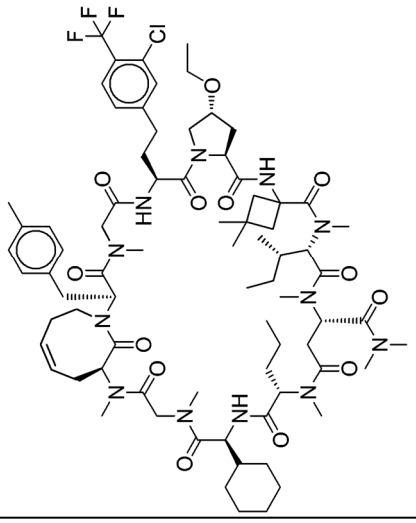
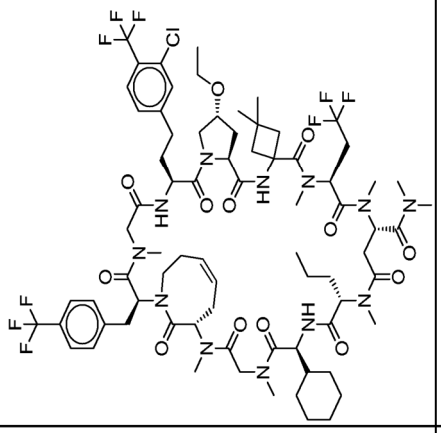
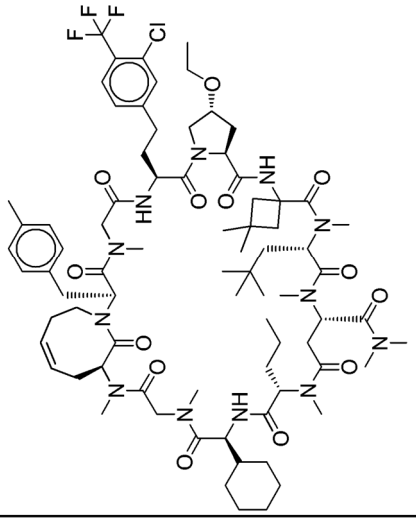
	
PP2997	PP2999
	
PP2996	PP2998

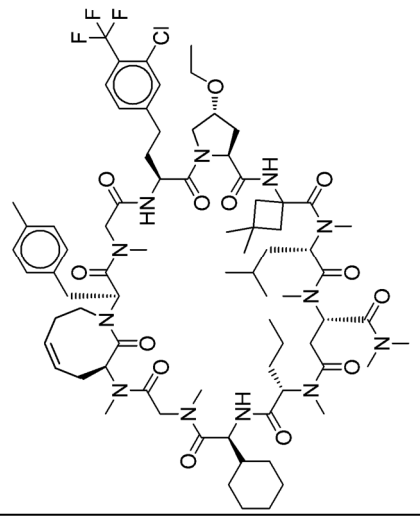
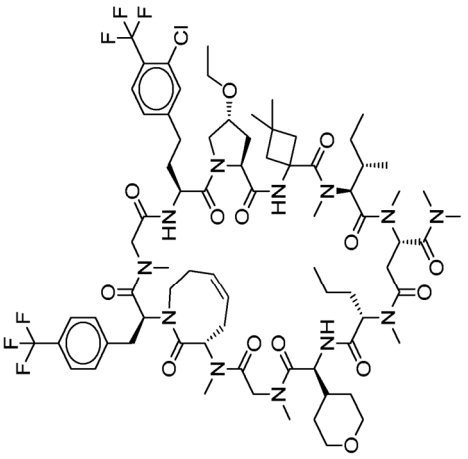
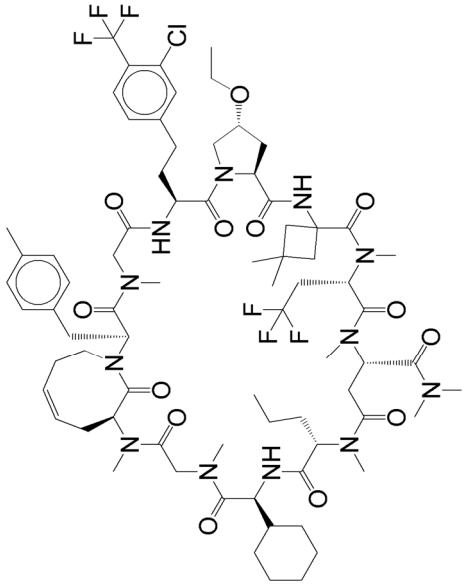
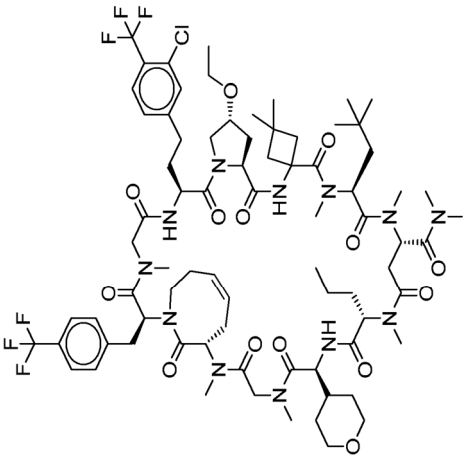
	
PP3001	PP3003
	
PP3000	PP3002

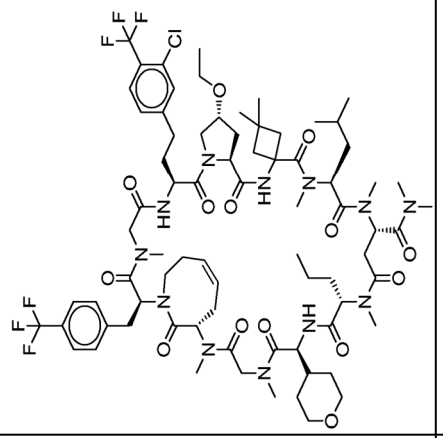
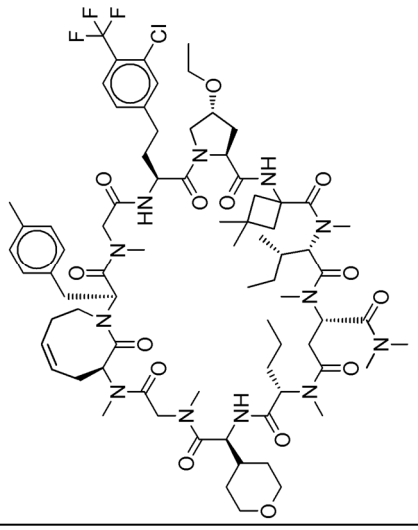
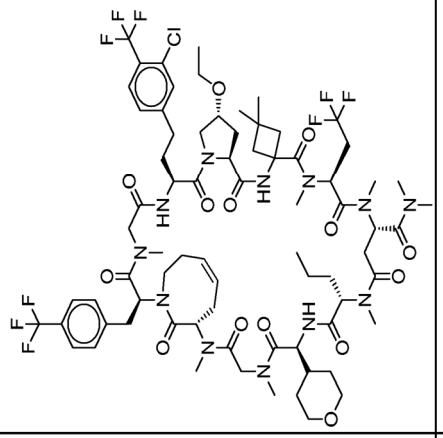
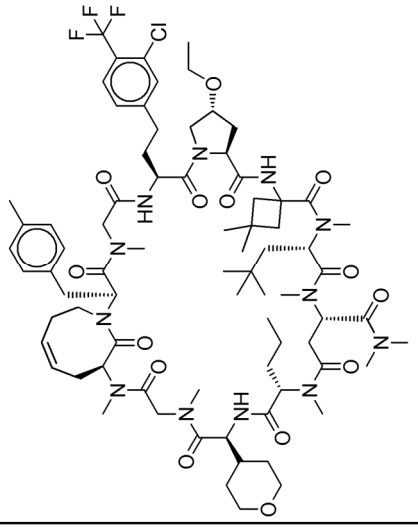
	
PP3005	PP3007
	
PP3004	PP3006

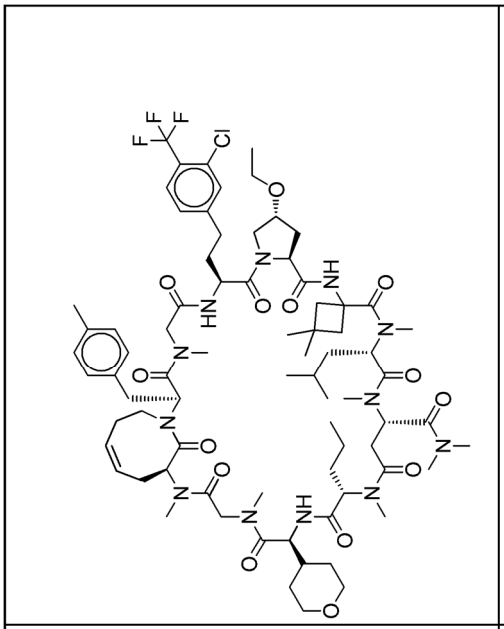
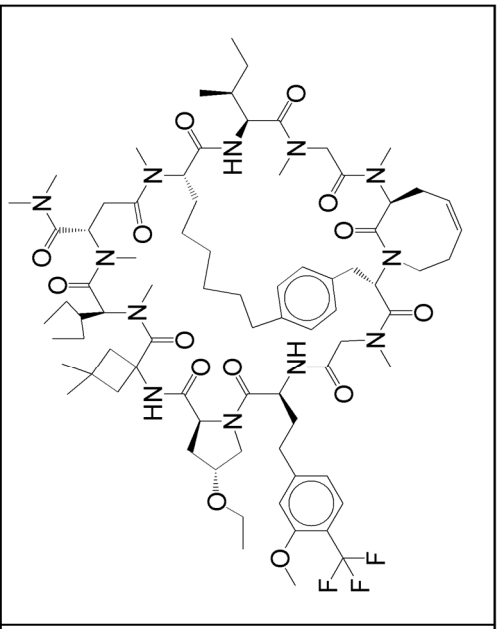
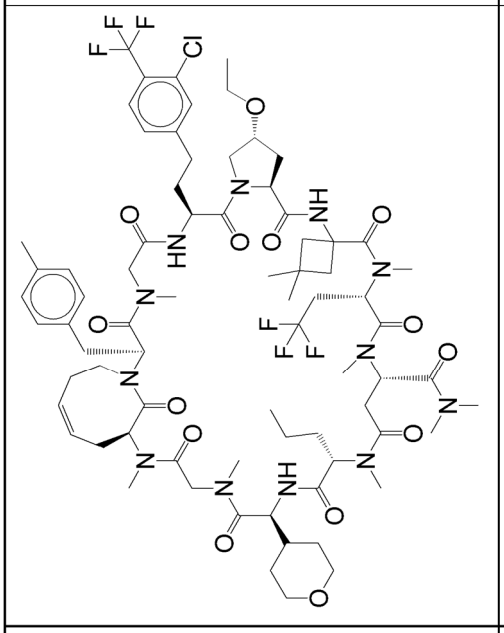
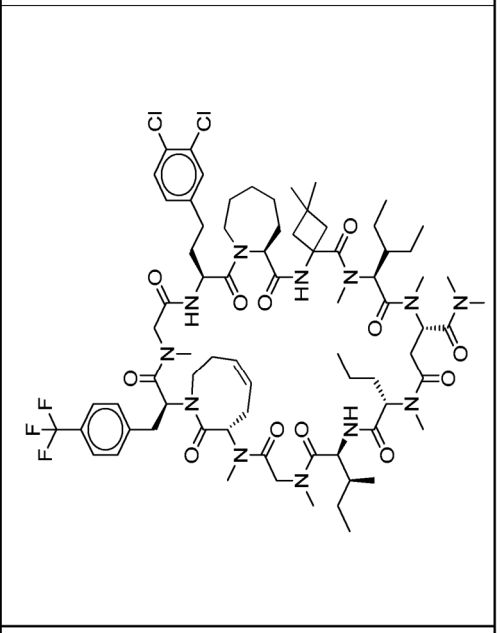
	
PP3009	PP3011
	
PP3008	PP3010

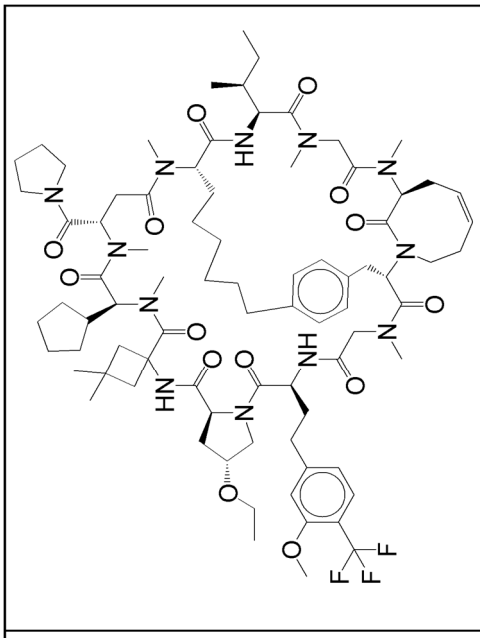
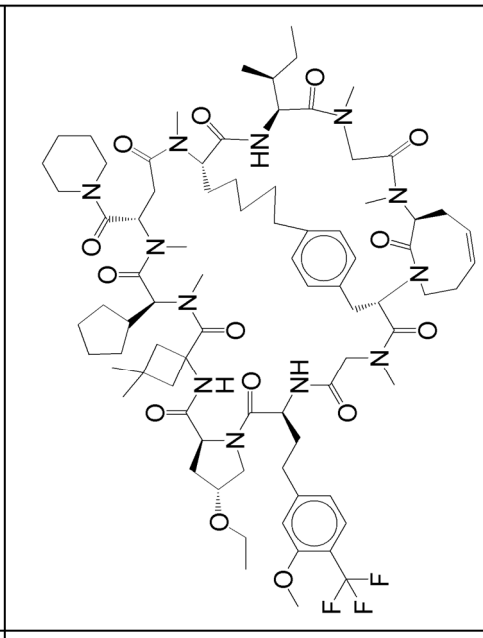
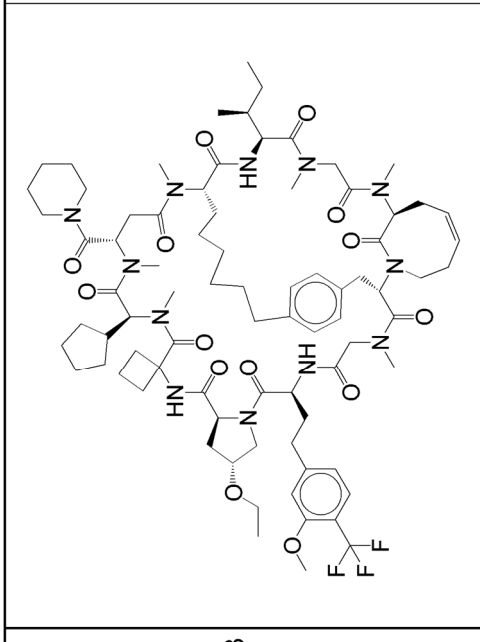
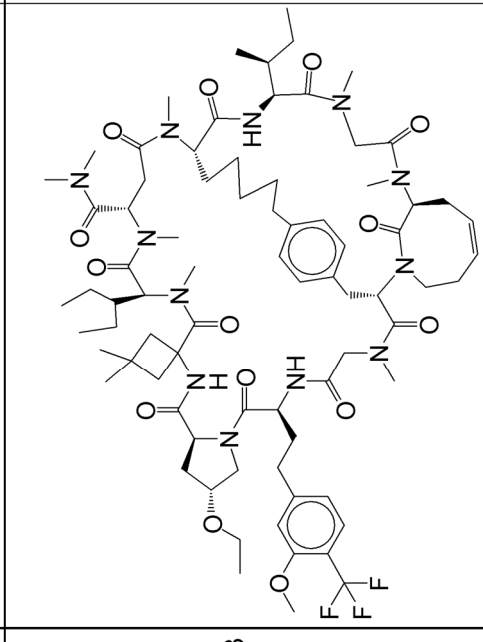
	
PP301 3	PP301 5
	
PP301 2	PP301 4

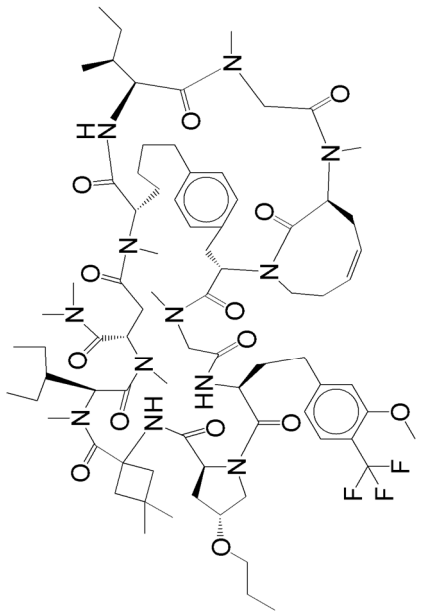
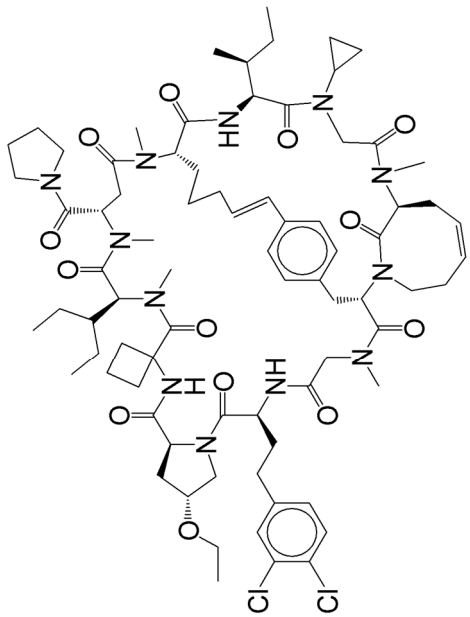
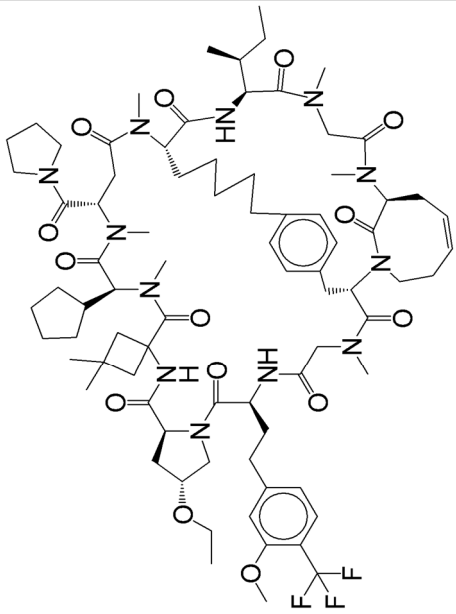
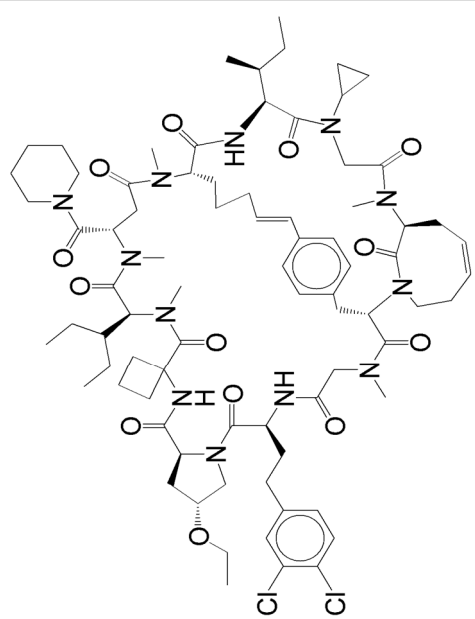
	
PP301 7	PP301 9
	
PP301 6	PP301 8

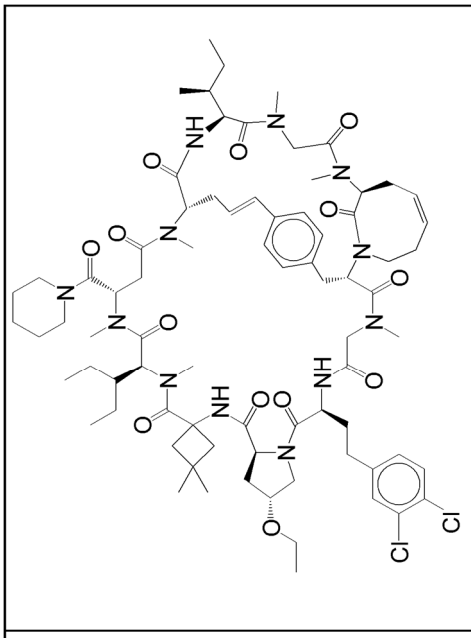
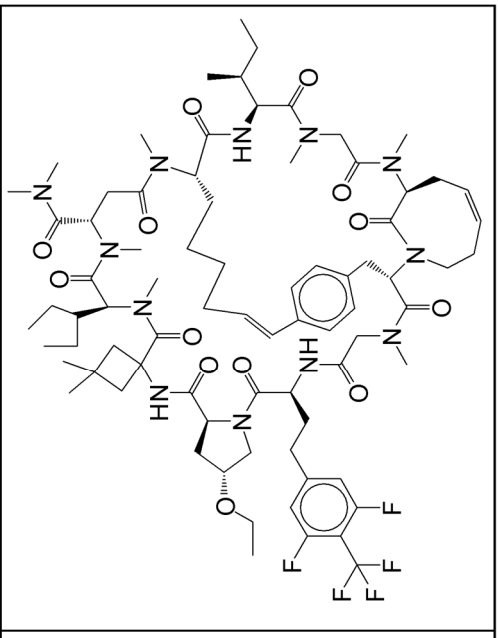
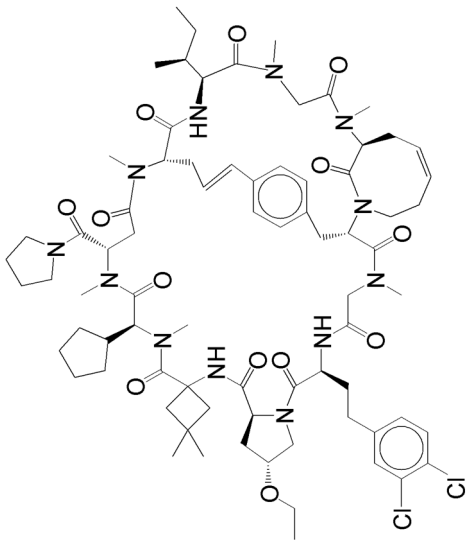
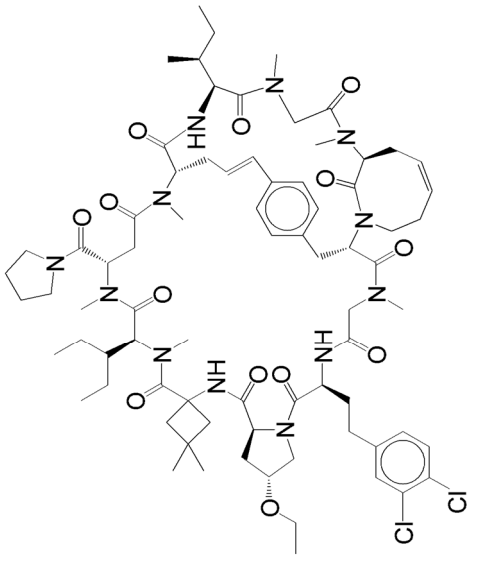
	
PP302 1	PP302 3
	
PP302 0	PP302 2

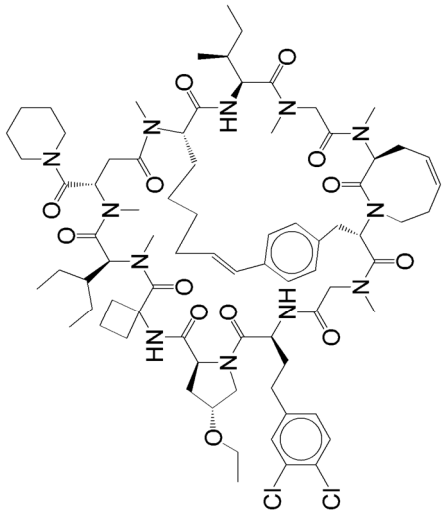
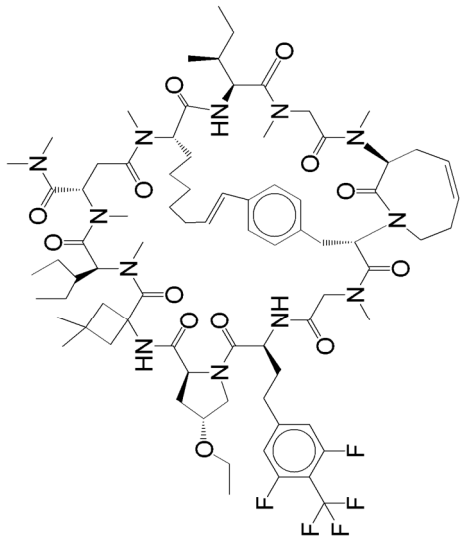
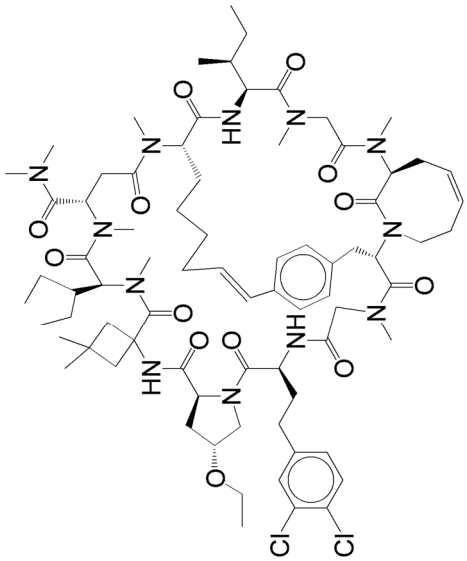
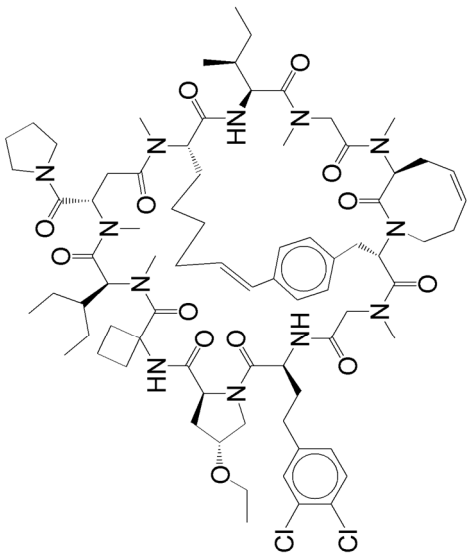
	
PP302 5	PP302 7
	
PP302 4	PP302 6

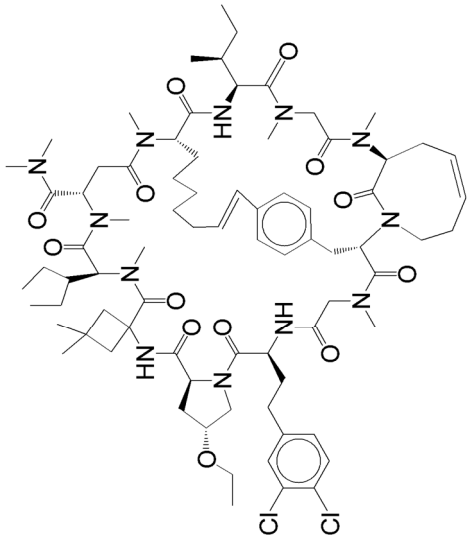
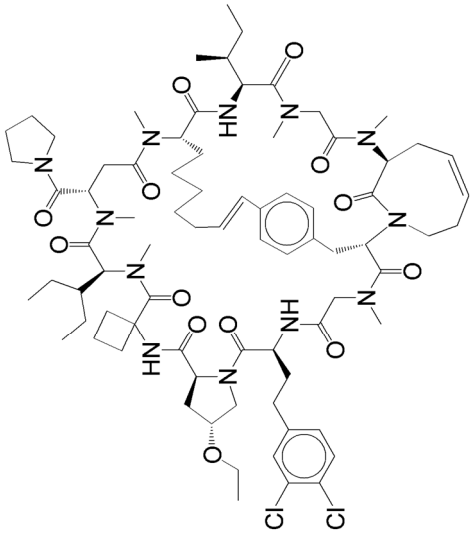
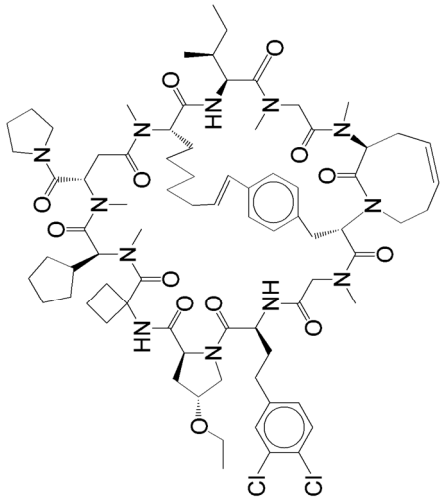
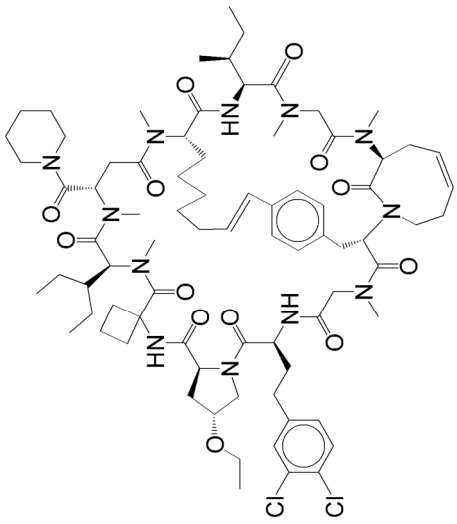
	
PP302 9	PP303 2
	
PP302 8	PP303 1

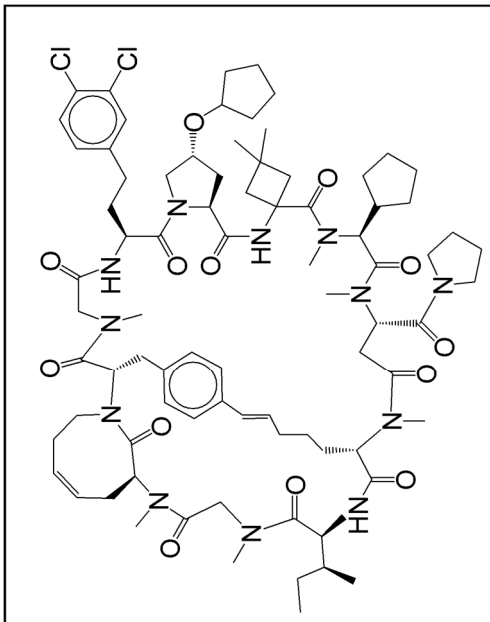
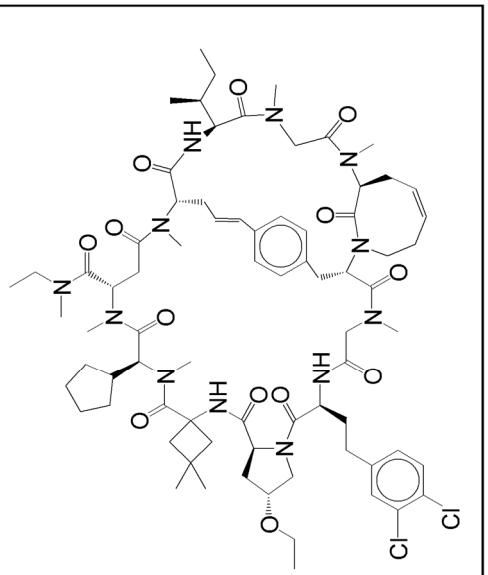
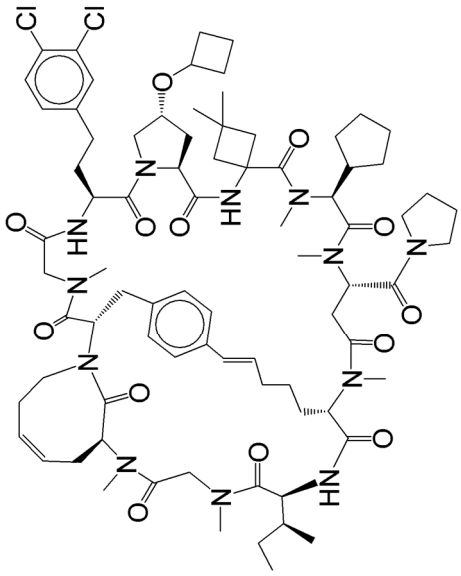
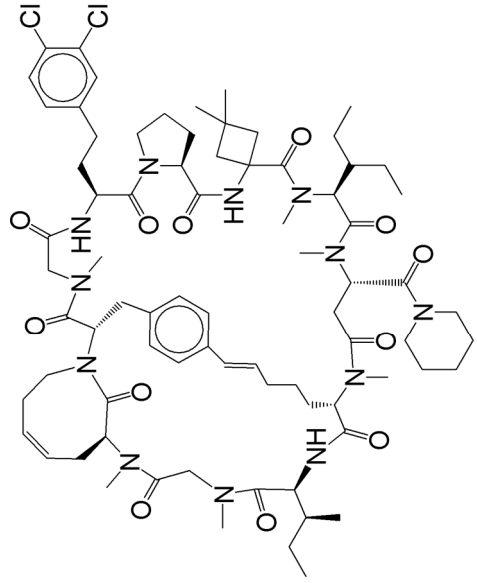
	
PP303 4	PP303 6
	
PP303 3	PP303 5

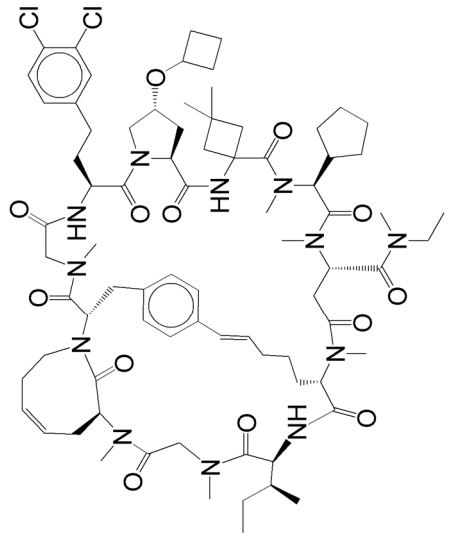
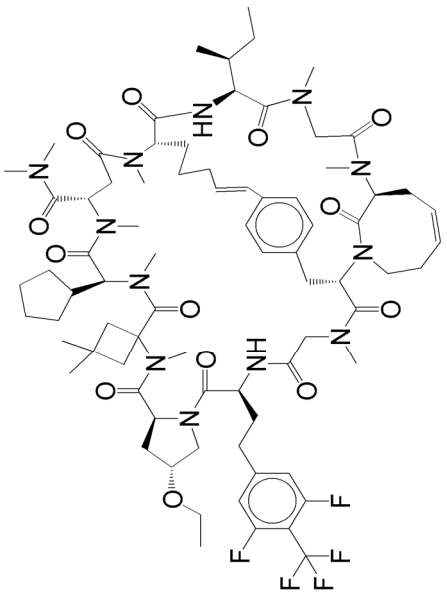
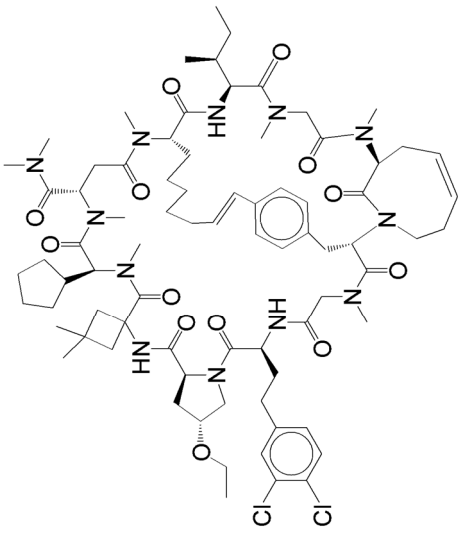
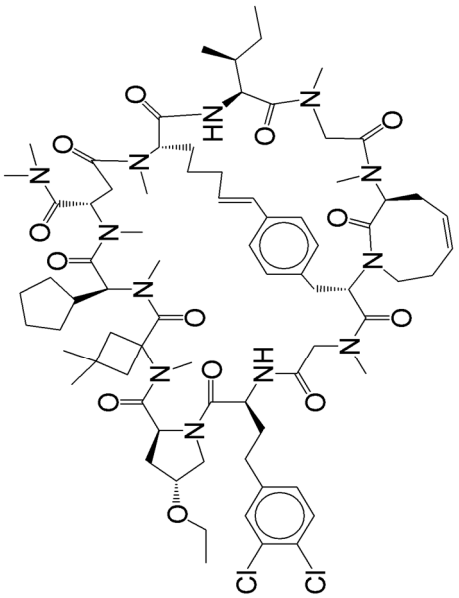
	
PP3038	PP3040
	
PP3037	PP3039

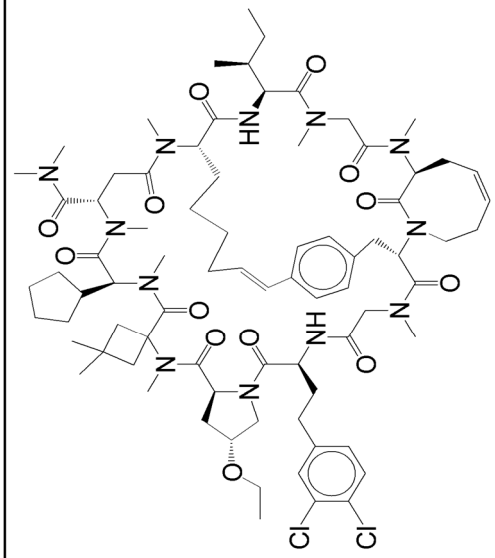
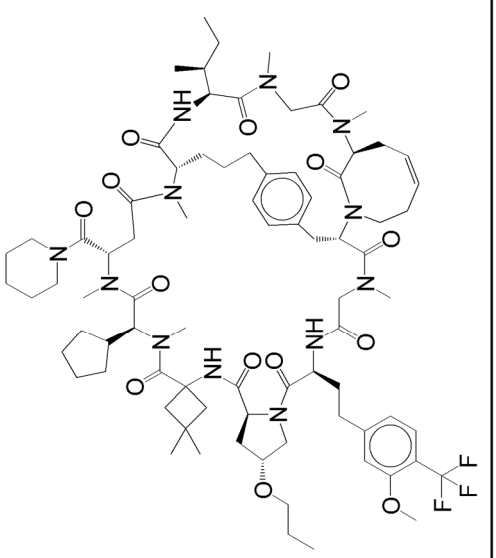
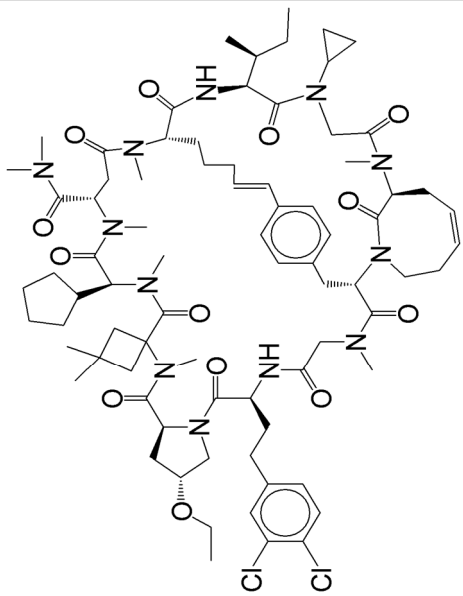
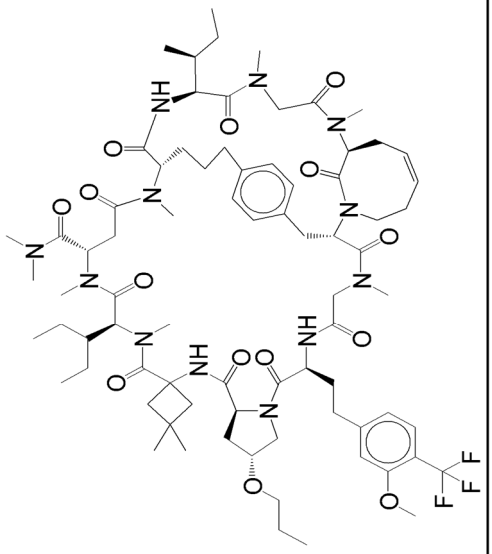
	
PP304 2	PP304 4
	
PP304 1	PP304 3

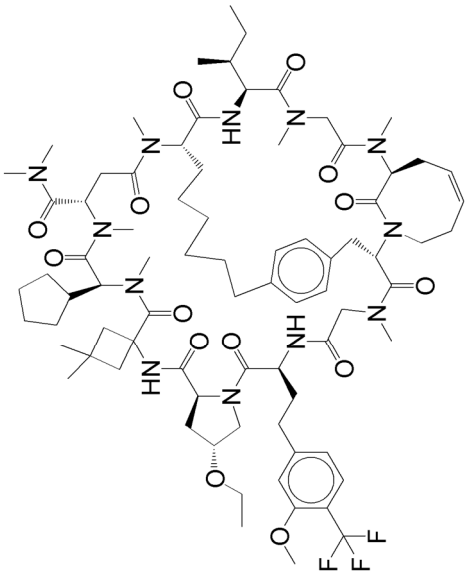
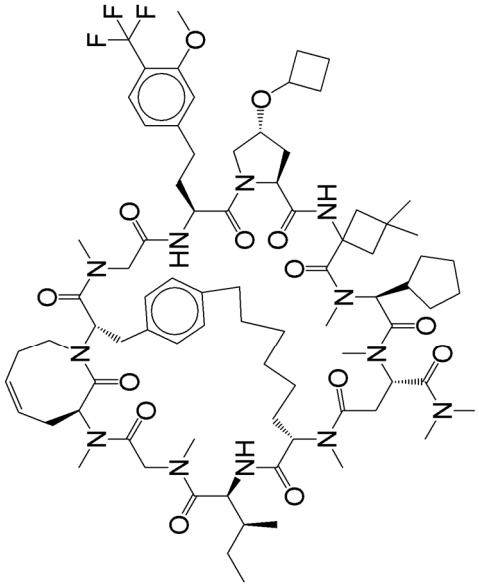
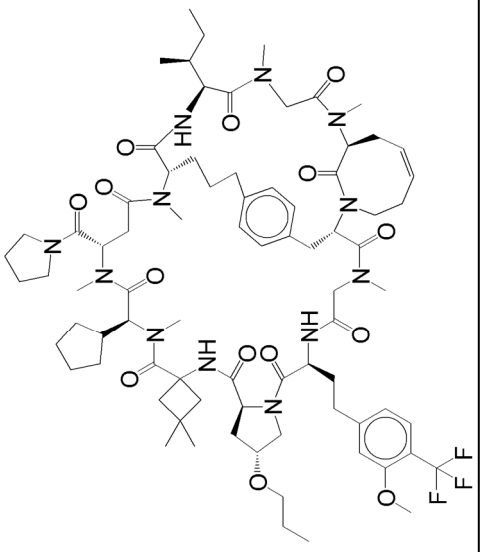
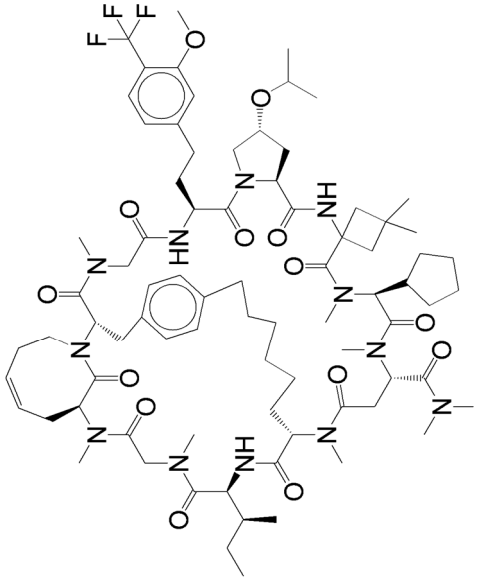
	
PP304 6	PP304 8
	
PP304 5	PP304 7

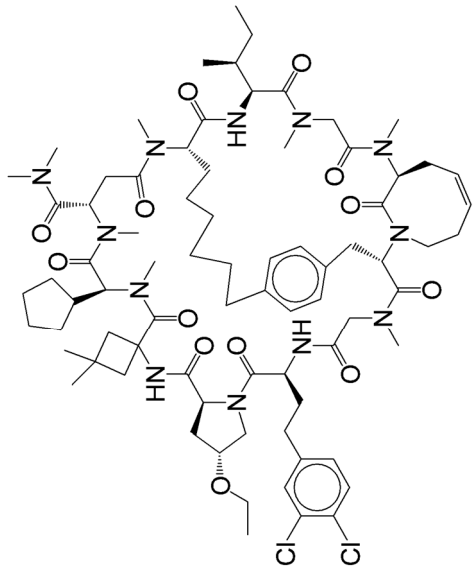
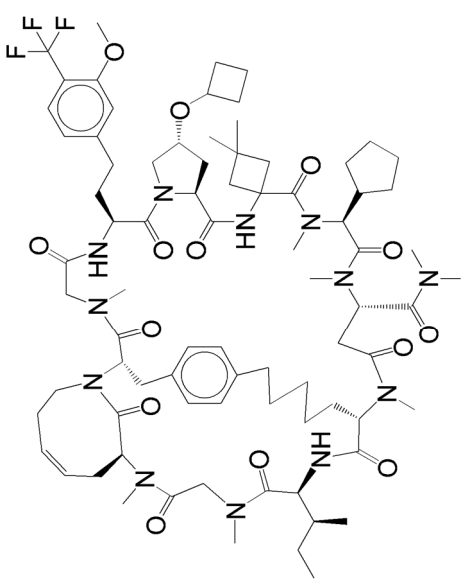
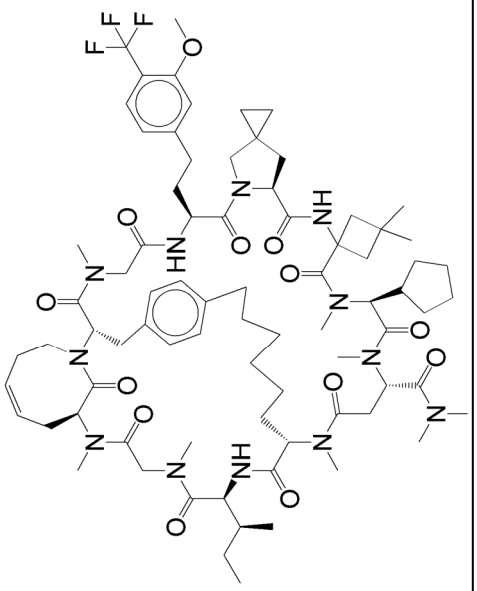
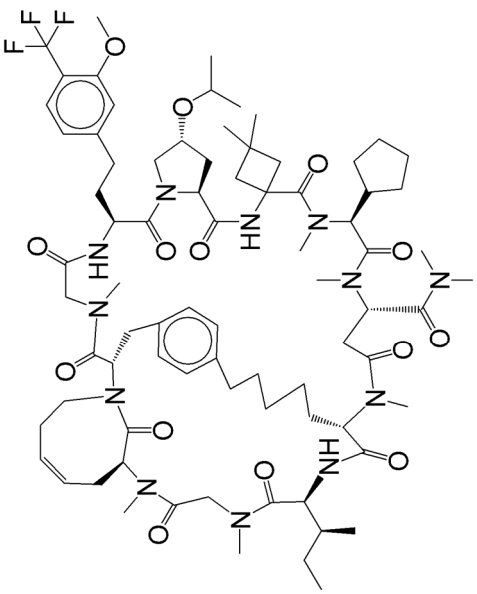
	
PP3050	PP3052
	
PP3049	PP3051

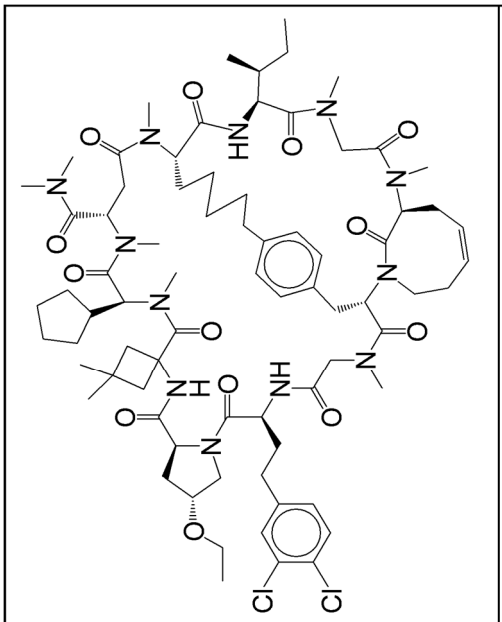
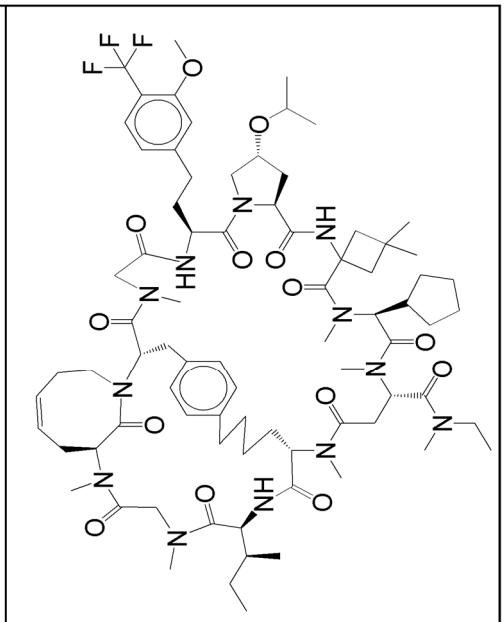
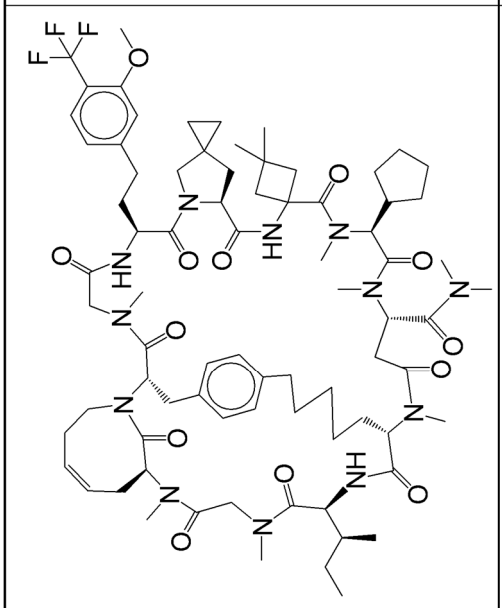
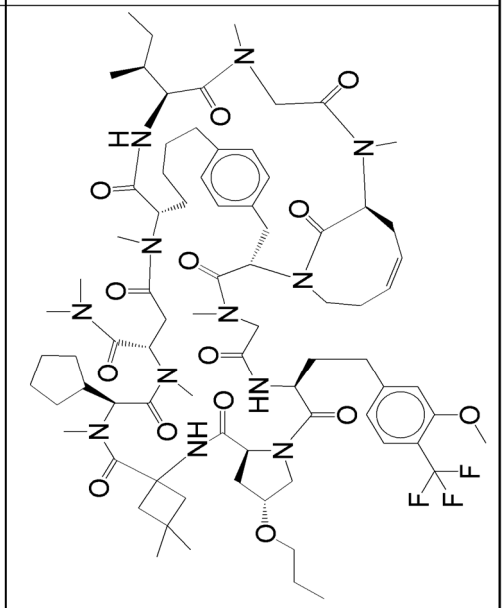
	
PP3054	PP3056
	
PP3053	PP3055

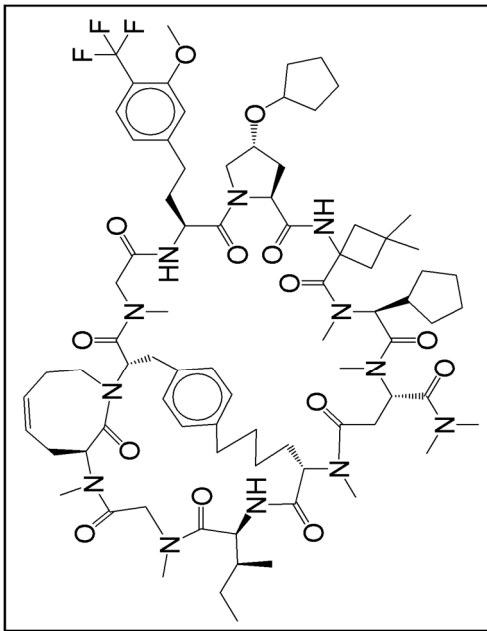
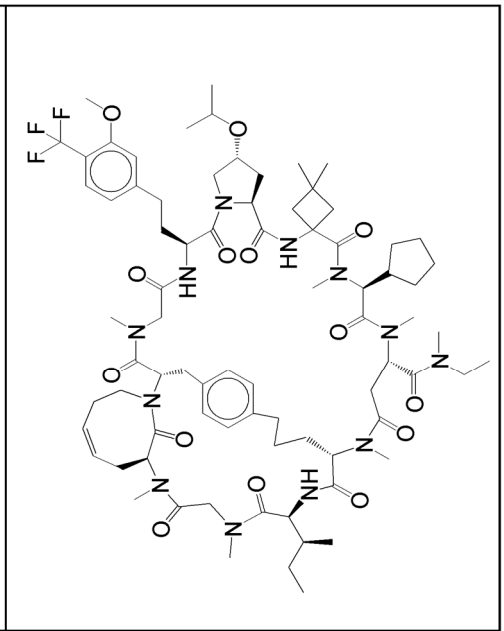
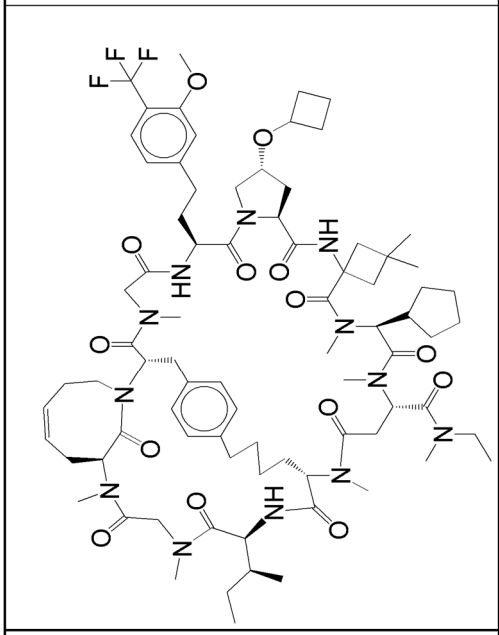
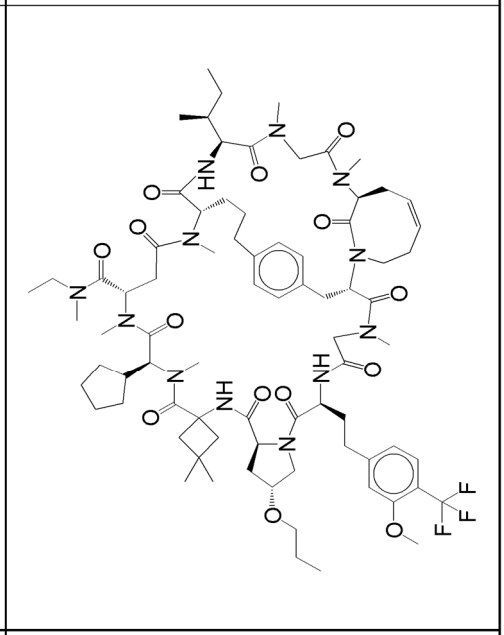
	
PP3058	PP3060
	
PP3057	PP3059

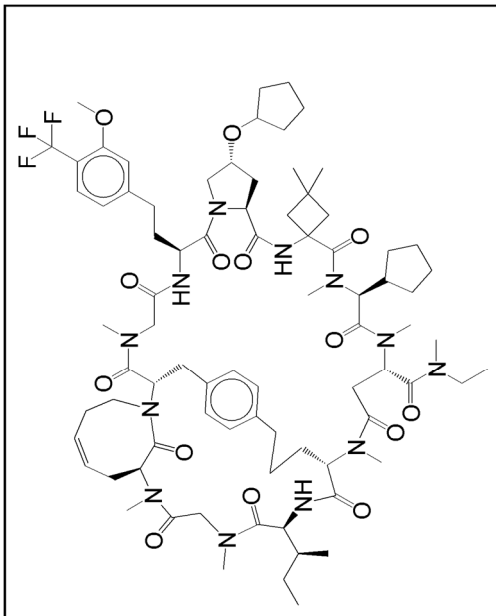
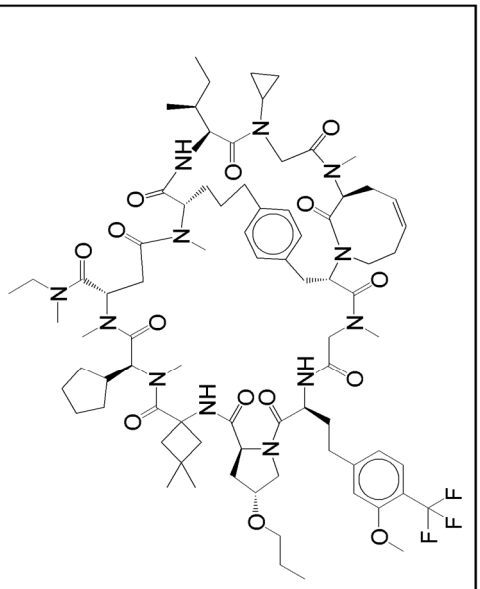
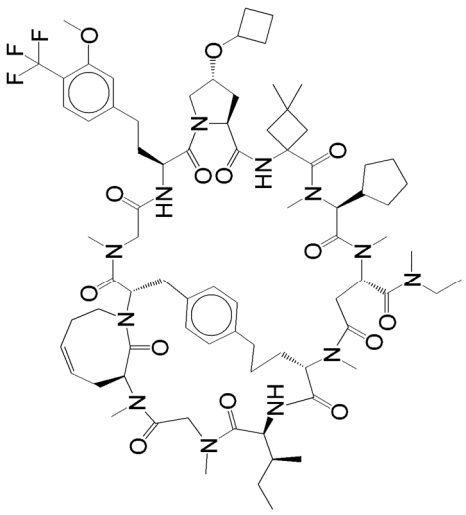
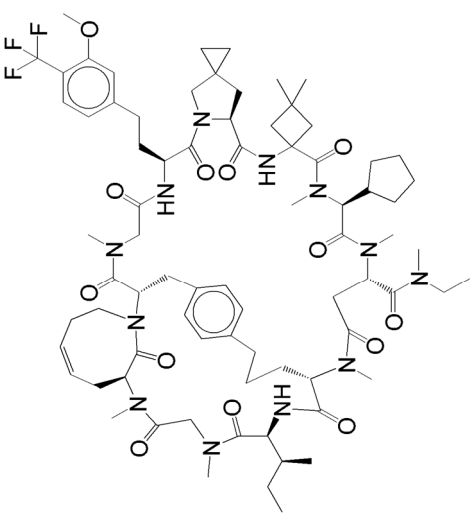
	
PP306 2	PP306 4
	
PP306 1	PP306 3

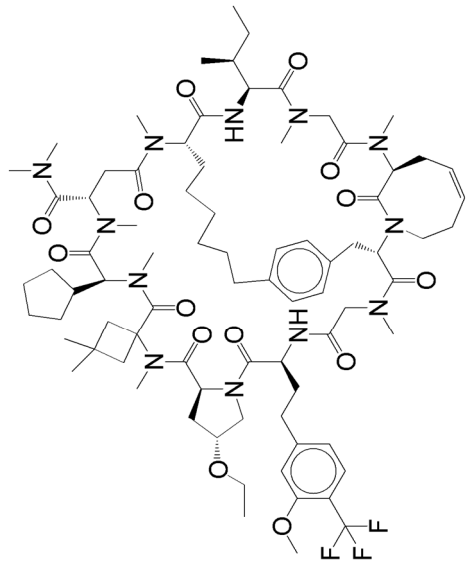
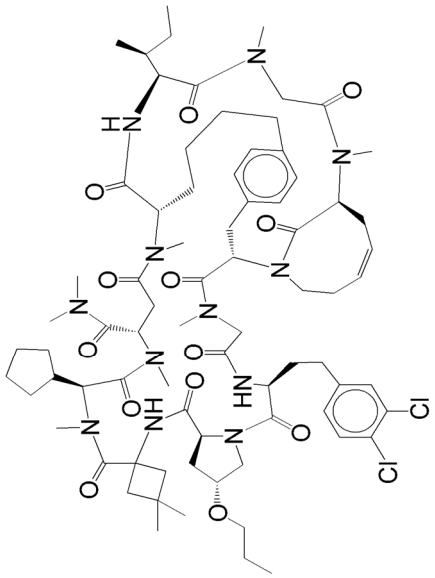
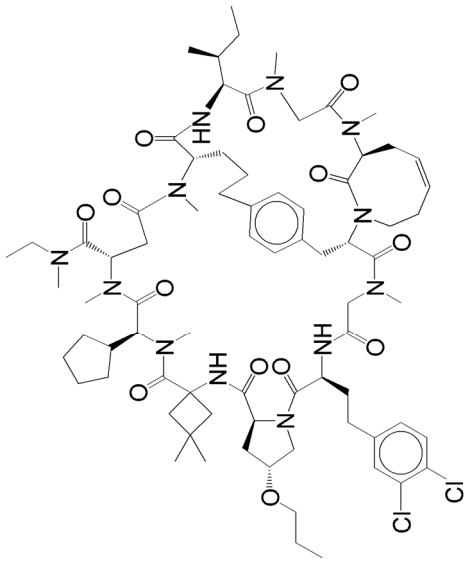
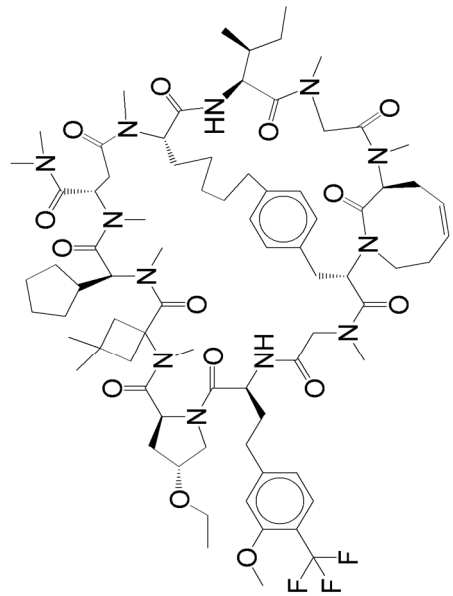
	
PP3066	PP3068
	
PP3065	PP3067

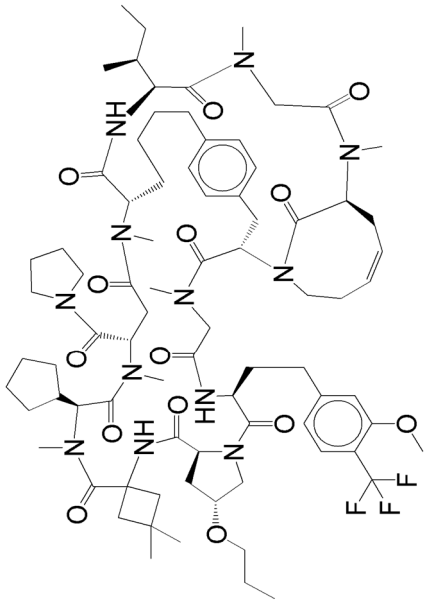
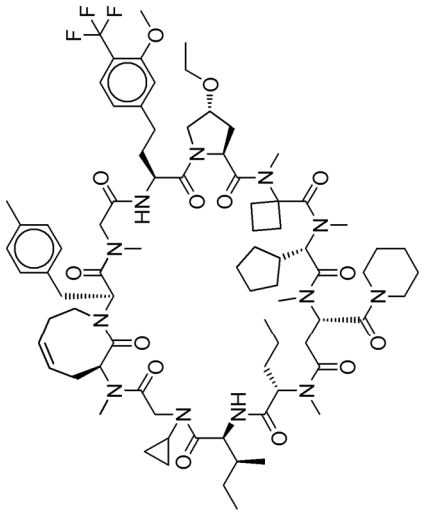
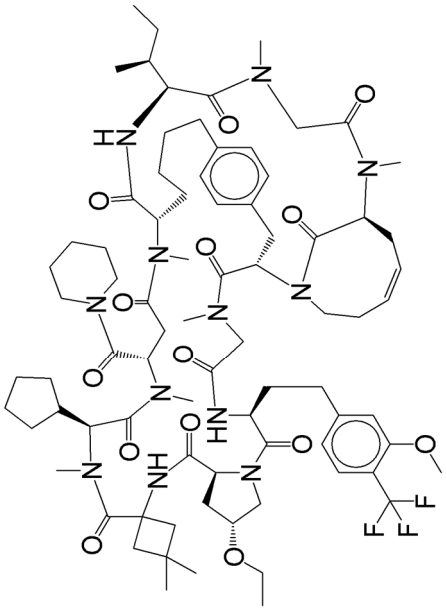
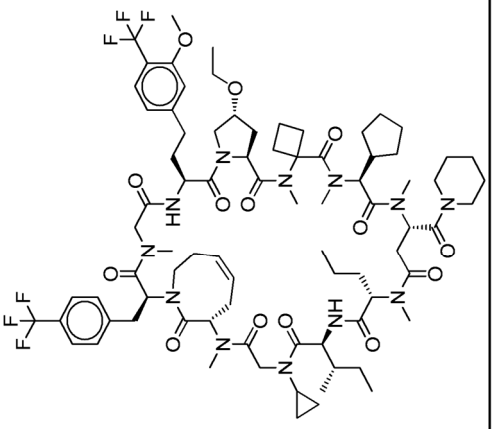
	
PP307 1	PP307 3
	
PP306 9	PP307 2

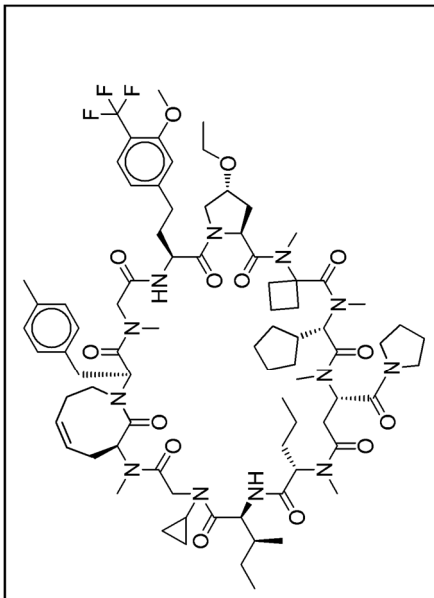
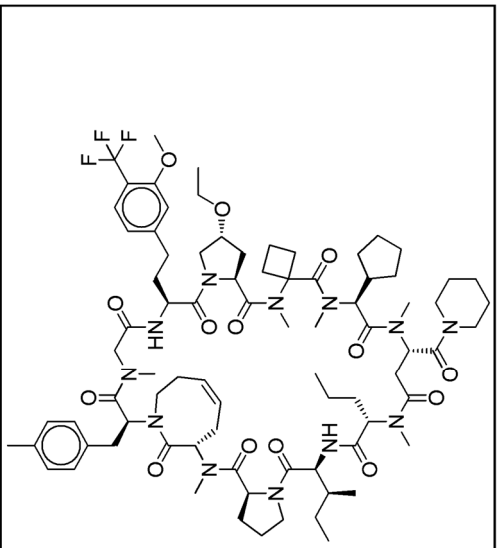
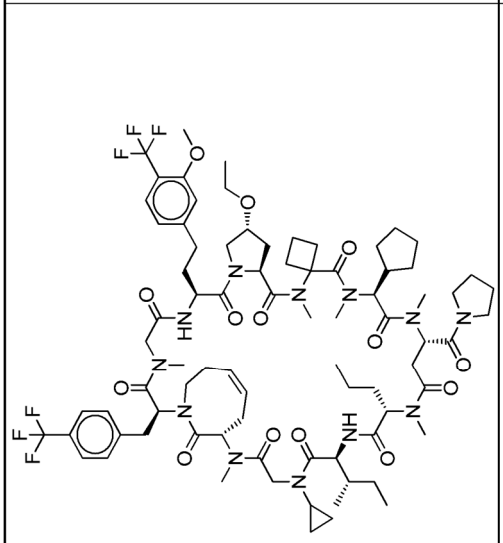
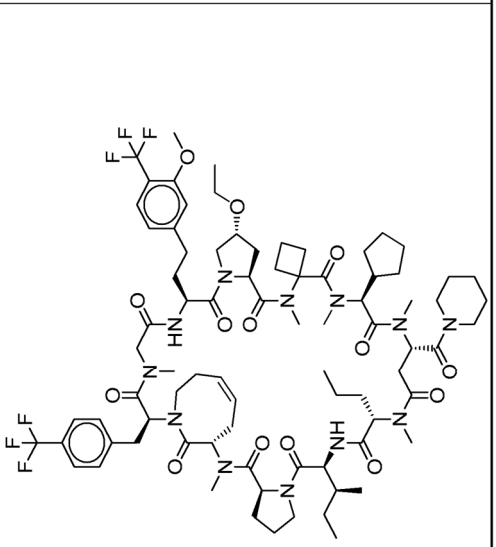
	
PP307 6	PP307 8
	
PP307 4	PP307 7

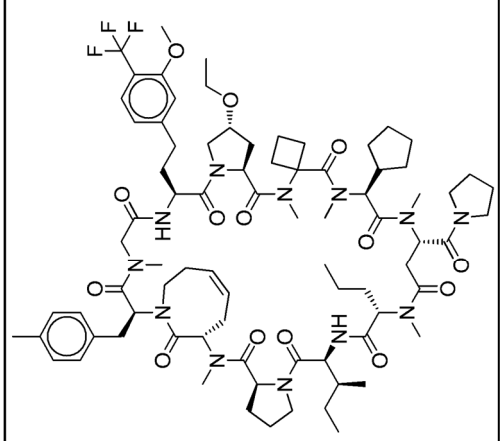
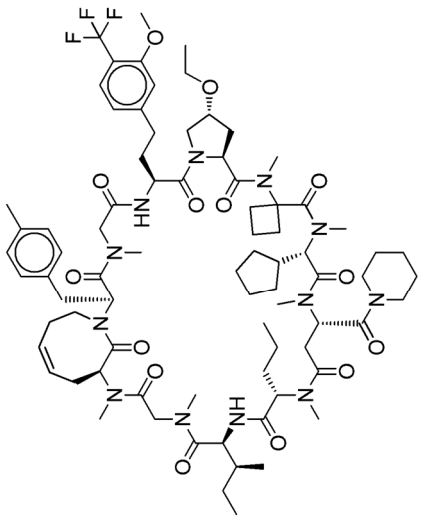
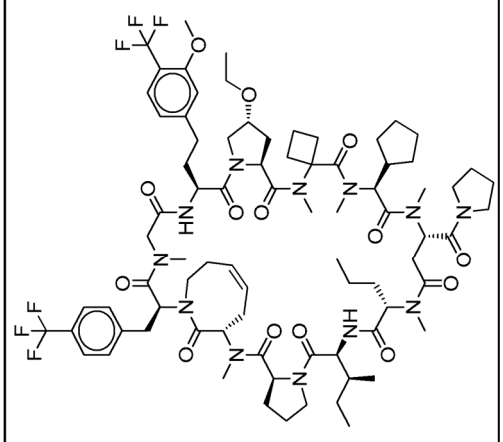
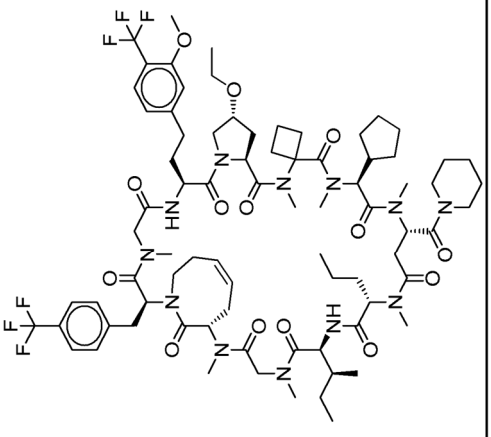
	
PP3080	PP3084
	
PP3079	PP3083

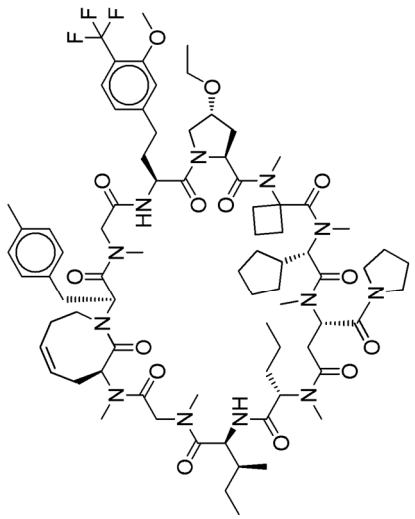
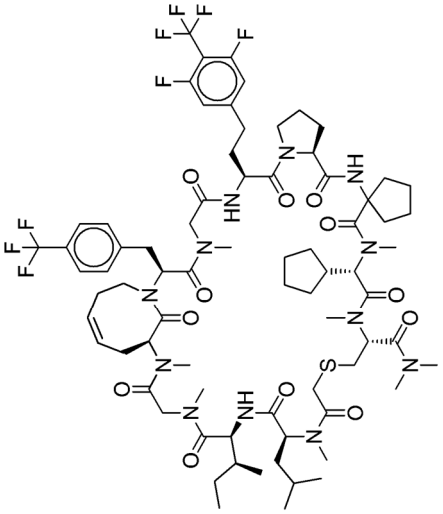
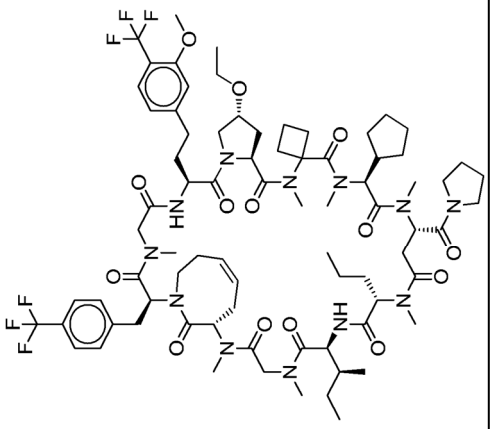
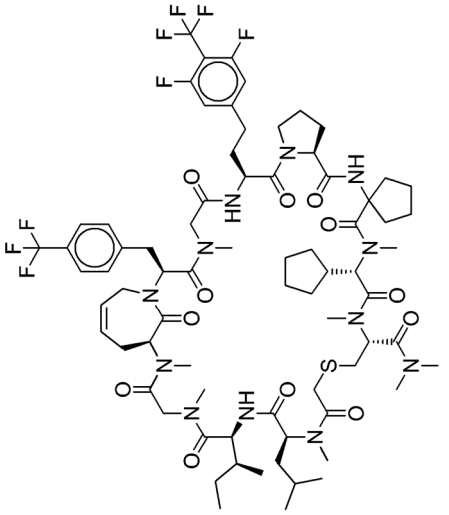
	
PP3086	PP3088
	
PP3085	PP3087

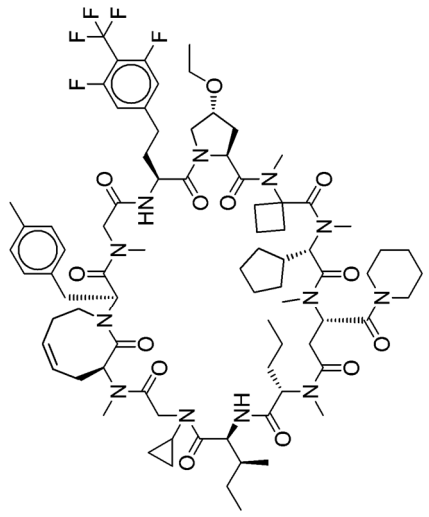
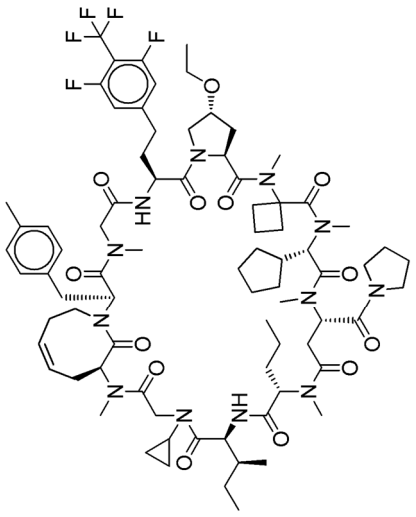
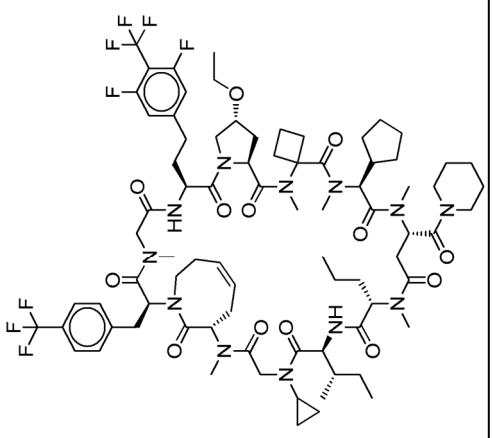
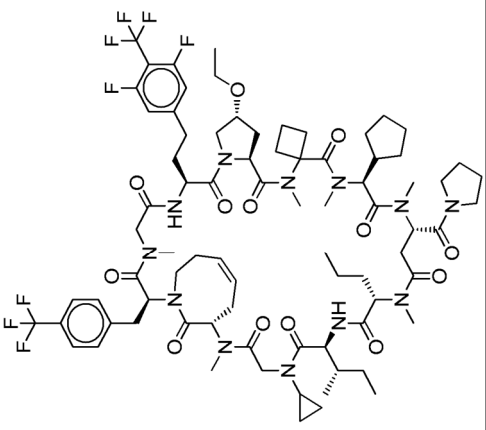
	
PP3090	PP3092
	
PP3089	PP3091

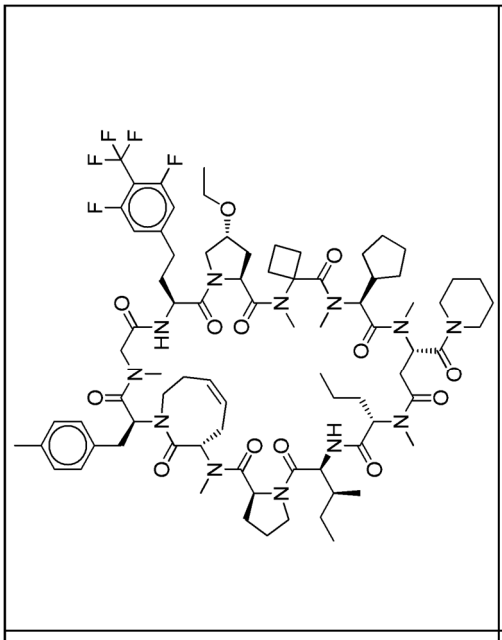
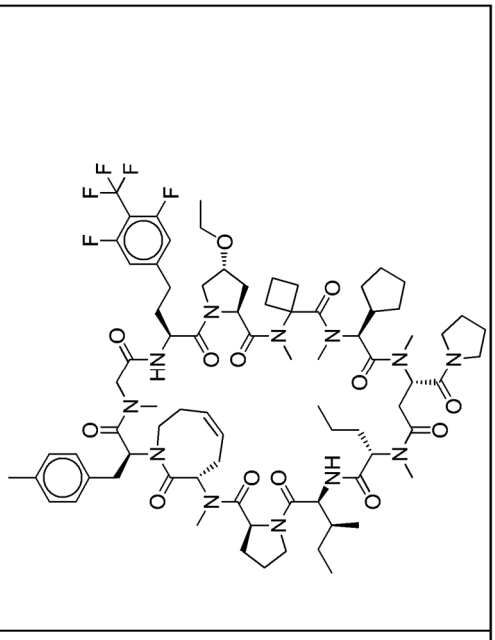
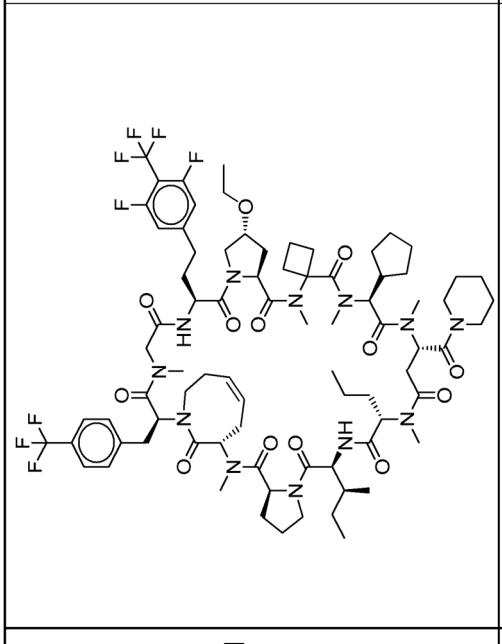
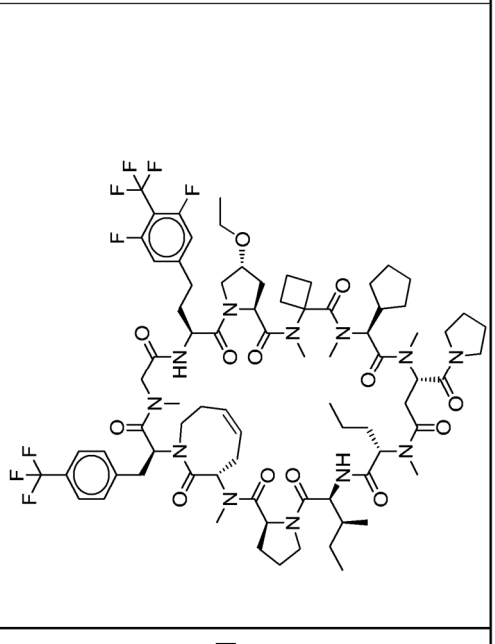
	
PP309 4	PP309 6
	
PP309 3	PP309 5

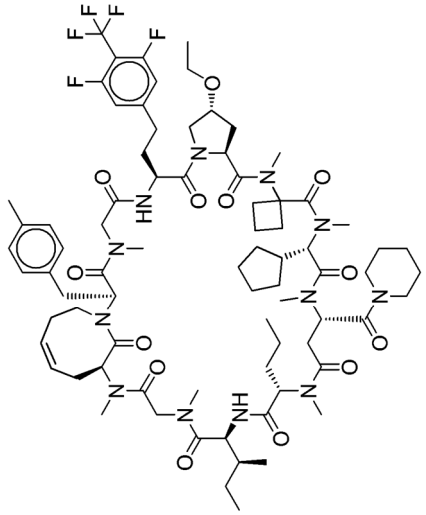
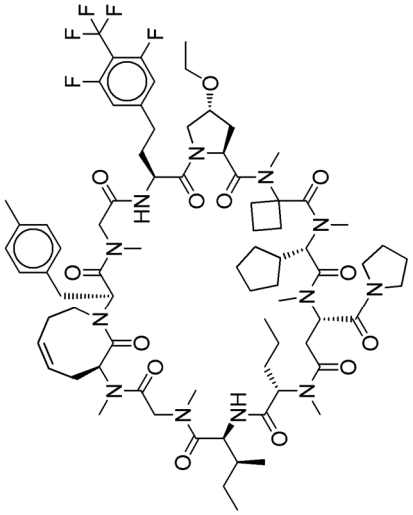
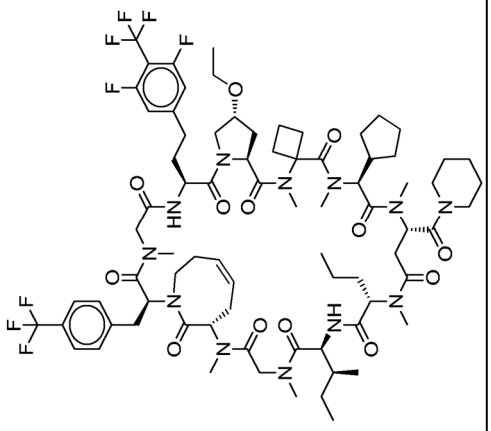
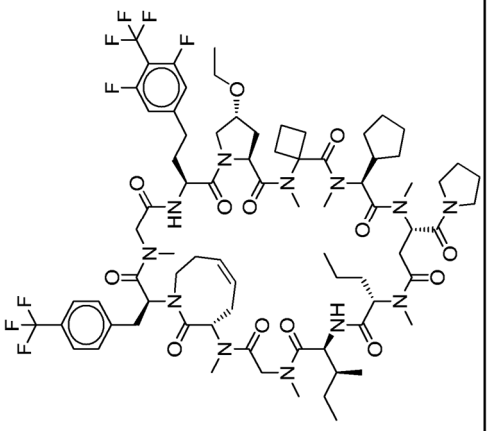
	
PP3098	PP3100
	
PP3097	PP3099

	
PP3102	PP3104
	
PP3101	PP3103

	
PP3106	PP3109
	
PP3105	PP3108

	
PP3111	PP3113
	
PP3110	PP3112

	
PP311 5	PP311 7
	
PP311 4	PP311 6

	
PP3119	PP3121
	
PP3118	PP3120

[Aplicación industrial]

[1168]

La presente invención proporciona compuestos cíclicos que inhiben selectivamente KRAS.

LISTADO DE SECUENCIAS

<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN" "ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing dtdVersion="V1_3" fileName="FP23-0332-00WO-CGS_SQ.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-04-06">
<ApplicantFileReference>4630WO00</ApplicantFileReference>
<EarliestPriorityApplicationIdentification>
<IPOfficeCode>JP</IPOfficeCode>
<ApplicationNumberText>2022-076449</ApplicationNumberText>
<FilingDate>2022-05-06</FilingDate>
</EarliestPriorityApplicationIdentification>
<ApplicantName languageCode="ja">中外製薬株式会社</ApplicantName>
<ApplicantNameLatin>CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA</ApplicantNameLatin>
<InventionTitle languageCode="ja">ＨＲＡＳおよびＮＲＡＳに対して選択的なＫＲＡＳ阻害作用を有する環状化合物</InventionTitle>
<InventionTitle languageCode="en">COMPUESTO CÍCLICO QUE TIENE ACCIÓN INHIBITORIA SELECTIVA SOBRE KRAS POR ENCIMA DE HRAS Y NRAS</InventionTitle>
<SequenceTotalQuantity>3</SequenceTotalQuantity>
<SequenceData sequenceIDNumber="1">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>189</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..189</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

<INSDQualifier id="q1">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQ
VVIDGETCLLDILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNSKSFADINLYREQIKR
VKDSDDVPMVLVGNKCDLPTRTVDTKQAHELAKSYGIPFIETSAKTRQGVEDAFYTLV
REIRQYRMKKLNSSDDGTQGCMGLPCVVM</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>189</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..189</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q2">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQ
VVIDGETCLLDILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHQYREQIKR
VKDSDDVPMVLVGNKCDLAARTVESRQAQDLARSYGIPYIETSAKTRQGVEDAFYTLV
REIRQHKLRKLNPPDESGPGCMSCKCVLS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>189</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..189</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q3">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQ
VVIDGETCLLDILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHHYREQIKR
VKDSEDVPMVLVGNKCDLPSRTVDTKQAQDLARSYGIPFIETSAKTRQRVEDAFYTLV
REIRQYRLKKISKEEKTPGCVKIKKCIIM</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>