

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6767459号  
(P6767459)

(45) 発行日 令和2年10月14日(2020.10.14)

(24) 登録日 令和2年9月23日(2020.9.23)

(51) Int.Cl.	F I
<b>C O 7 C 271/22</b> (2006.01)	C O 7 C 271/22 C S P
<b>C O 7 C 237/42</b> (2006.01)	C O 7 C 237/42
C O 7 K 1/02 (2006.01)	C O 7 K 1/02
C O 7 K 14/62 (2006.01)	C O 7 K 14/62 Z N A
C O 7 K 14/575 (2006.01)	C O 7 K 14/575

請求項の数 12 外国語出願 (全 114 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-210606 (P2018-210606)	(73) 特許権者	513042676
(22) 出願日	平成30年11月8日 (2018.11.8)		ケミカル アンド バイオフィーマシュー
(62) 分割の表示	特願2016-537416 (P2016-537416)		ティカル ラボラトリーズ オブ パトラ
	の分割		エス. エー.
原出願日	平成26年8月28日 (2014.8.28)		ギリシャ国, パトラ, ジーアール-260
(65) 公開番号	特開2019-43957 (P2019-43957A)		00, ビルディング スクエア 1, イン
(43) 公開日	平成31年3月22日 (2019.3.22)		ダストリアル エリア オブ パトラ
審査請求日	平成30年12月7日 (2018.12.7)	(74) 代理人	100099759
(31) 優先権主張番号	1315335.8		弁理士 青木 篤
(32) 優先日	平成25年8月29日 (2013.8.29)	(74) 代理人	100123582
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)		弁理士 三橋 真二
		(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一
		(74) 代理人	100141977
			弁理士 中島 勝

最終頁に続く

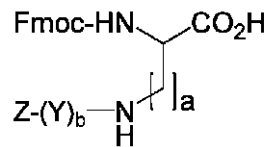
(54) 【発明の名称】 アミノ二酸含有ペプチド修飾剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1の化合物またはその塩：

【化1】



式 1

[ 式中、

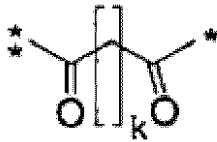
a は、4 であり；

b は、1、2 または 3 であり；

Z は、以下から選択される末端基であり：

( a ) 式 6 の基

【化 2】



式 6

{ 式中、

は、Y への取付点を意味し；

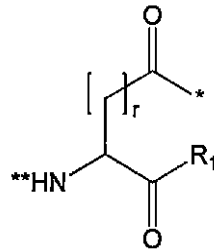
は、OH、OR、および  $\text{NR R}'$  から選択される基への結合を示し； $k$  は 0 ~ 25 の整数であり；そして

R および R' は、それぞれ独立に H、アルキルおよびアラルキルから選択される }；

各 Y は独立に、以下から選択される二価の基である；

( a ) 式 2' の基、

【化 3】



式 2'

{ 式中、

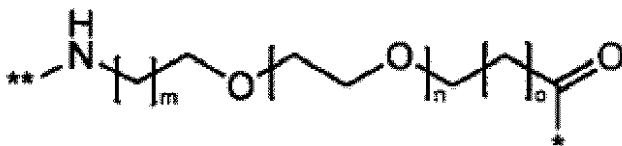
は、取付点を意味し；

は、先に規定した基 Z または別の基 Y への結合を示し；

 $r$  は、1 ~ 12 であり；そしてR<sub>1</sub> は、NH<sub>2</sub> または OR<sub>3</sub> ( 式中、R<sub>3</sub> は、H、アルキル、アリアルおよびアラルキルから選択される ) である }；および

( b ) 式 11' の基、

【化 4】



式 11'

{ 式中、

は、取付点を意味し；

は、先に規定した基 Z または別の基 Y への結合を意味し；そして

 $m$ 、 $n$ 、 $o$  は、それぞれ独立に 1 ~ 25 の整数である } ]。

【請求項 2】

10

20

30

40

50

Y が式 2' の基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

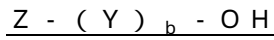
Y が式 11' の基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記 R<sub>1</sub> が、O-アルキルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

以下の式の化合物：



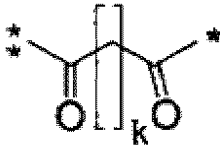
[式中、

b は 1、2 または 3 であり；

Z は、以下から選択される末端基であり；

(a) 式 6 の基

【化 5】



式 6

{ 式中、

は、Y への取付点を意味し；

は、OH、OR、および NRR' から選択される基への結合を示し；

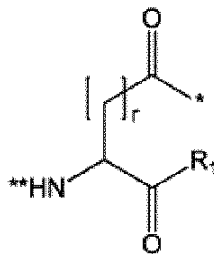
k は 0 ~ 25 の整数であり；そして

R および R' は、それぞれ独立に H、アルキルおよびアラルキルから選択される }；および

各 Y は独立に、以下から選択される二価の基である：

(a) 式 2' の基、

【化 6】



式 2'

{ 式中、

は、取付点を意味し；

は、先に規定した基 Z または別の基 Y への結合を示し；

r は、1 ~ 12 であり；そして

R<sub>1</sub> は、NH<sub>2</sub> または OR<sub>3</sub> (式中、R<sub>3</sub> は、H、アルキル、アリアルおよびアラルキルから選択される) である }；および

(b) 式 11' の基、

10

20

30

40

50

【化 7】



式 11'

{ 式中、

         は、取付点を意味し；         は、先に規定した基 Z または別の基 Y への結合を意味し；

そして

m、n、o は、それぞれ独立に 1 ~ 25 の整数である } ]。

【請求項 6】

Y が式 2' の基である、請求項 5 に記載の化合物。

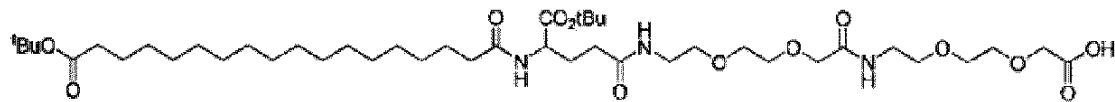
【請求項 7】

Y が式 11' の基である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

以下：

【化 8】



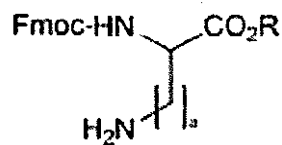
式 11-11

である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 9】

式 19：

【化 9】



式 19

の化合物を、式 Z - (Y)<sub>b</sub> - OH (Z、Y、R、a および b は、請求項 5 で定義したとおりである) の化合物と反応させることを含む、請求項 1 に記載の式 1 の化合物を調製するための方法。

【請求項 10】

式 22：

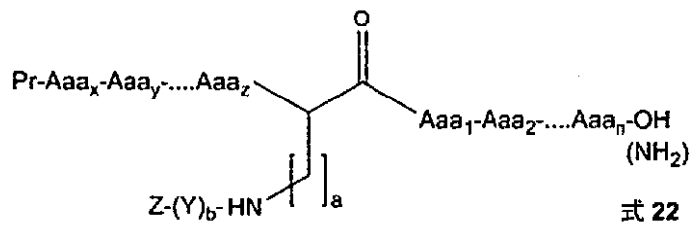
10

20

30

40

【化10】



10

[式中、Z、Y、Pr、aおよびbは、請求項1で定義したとおりであり、Aaa<sub>x</sub>-Aaa<sub>y</sub>-...-Aaa<sub>z</sub>、およびAaa<sub>1</sub>-Aaa<sub>2</sub>-...-Aaa<sub>n</sub>は、それぞれ独立に、1~100個の天然または合成アミノ酸残基を含む天然または合成ペプチドであり、そのそれぞれが、適宜保護される。]

のペプチド誘導体を調製するための方法であって、以下のステップ：

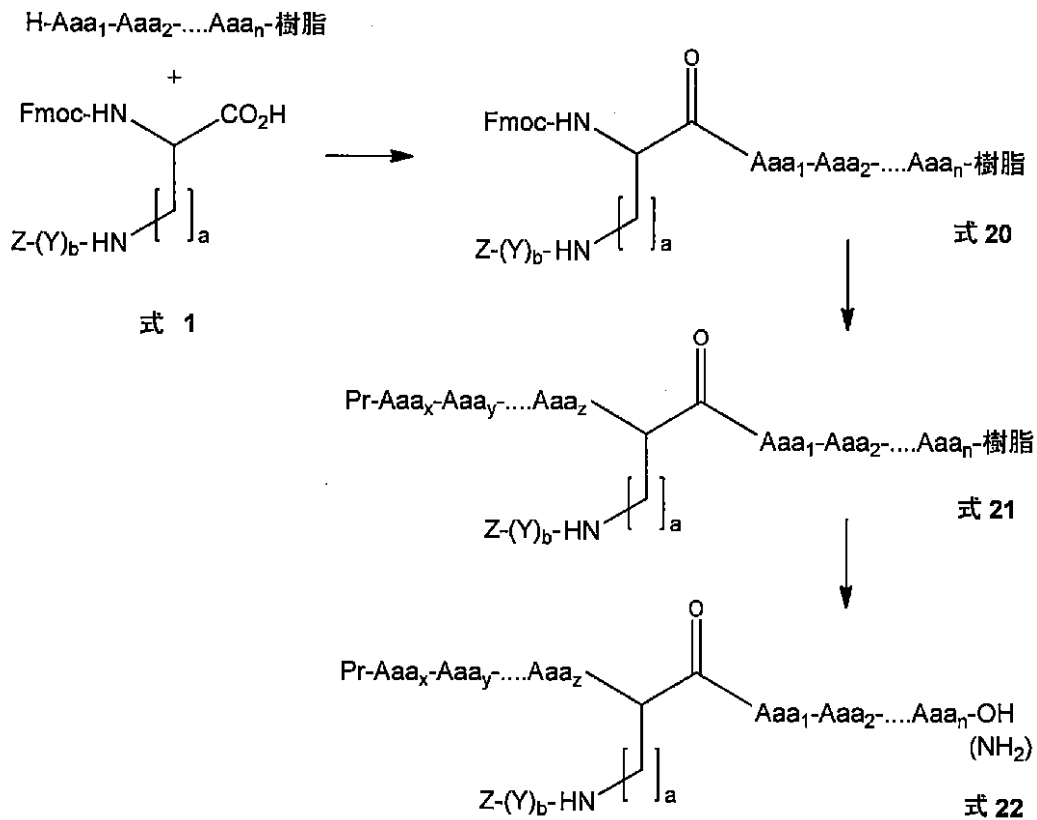
(i) 式H-Aaa<sub>1</sub>-Aaa<sub>2</sub>-...-Aaa<sub>n</sub>-樹脂の樹脂結合ペプチドを式1の化合物と反応させて、式20の化合物を形成し；

(ii) 式20の化合物から保護基を取り外し、少なくともN-末端保護アミノ酸または遊離もしくは活性化カルボン酸官能基を有するペプチドとカップリングし、そして、適宜このステップを繰り返して、式21の化合物を得；

(iii) 樹脂から式21の前記化合物を取り外して、式22の化合物を形成すること、

【化11】

20



30

40

を含む、方法。

【請求項11】

ペプチドまたはその断片の調製における、請求項1~8のいずれか1項に記載の化合物の使用。

50

## 【請求項 12】

請求項 9 または 10 に記載の方法を使用することを含み、ペプチドまたはペプチド断片を調製する方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、修飾ペプチド誘導体の合成に利用されるペプチド修飾剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

## 発明の背景

ペプチドは医薬品として広く使用され、そして、それらの利用はこれからも増加すると予想される。それらは、組換え DNA 技術または従前の化学合成によって作り出すことができる。

天然のペプチドまたはその類似体は一般に、高いクリアランスを有し、長期間の生物学的活性が望まれる場合には、そのことが問題となる。

## 【0003】

高いクリアランスを有する医薬ペプチドとしては、例えば、ACTH、アンジオテンシン、カルシトニン、インスリン、グルカゴン様ペプチド - 1、グルカゴン様ペプチド - 2、インスリン様成長因子の - 1、インスリン様成長因子 - 2、成長ホルモン放出因子、スロンボポエチン、エリスロポイエチン、視床下部放出因子、プロラクチン、PTH および関連ペプチド、エンドルフィン、エンケファリンおよび他のオピオイド、ヴァソプレッシン、オキシトシン、フゼオン (fuzeon) などが挙げられる。多くの場合、ペプチド鎖またはペプチドのアミノ酸側鎖を修飾することによってペプチドの放出特性および生物学的活性を修飾することが可能である。修飾はリジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、システインの側鎖、アミノ末端およびカルボキシル末端の官能基に導入されることが多い。

## 【0004】

アミノ酸側鎖またはアミノ末端の修飾は、線状ペプチドの合成後に、異なったアミノ酸側鎖の選択的脱保護、そして、修飾試薬の添加と、それに続く、ペプチド脱保護基および精製のステップによって通常おこなわれる。一例として、インスリン、GLP - 1 およびクロロトキシンの修飾は線状ペプチド合成完了後におこなわれる。多くの場合、修飾剤はグルタミン酸、アスパラギン酸などの二酸誘導体であり、そして、修飾官能基は、ジアミノ酸の側鎖アミノ官能基またはペプチドの N 末端官能基であってもよいアミノ官能基である。

## 【0005】

ペプチド修飾剤は、糖、ポリエチレングリコール、脂溶性 (lypophilic) 酸、脂溶性炭化水素、診断根拠のための発色団、ならびに抗体作製およびワクチン開発のための抗原などの、ペプチド、アミノ酸、例えば、グルタミン酸やその誘導体、システインやその誘導体など、および複合体分子を含めた任意の種類のものであってよい。修飾剤の複雑さの増大とともに、それらの合成も複雑さが増大する。

アミノ二酸が、ペプチドとペプチド修飾剤との間の好適なリンカーであることが判明した。代表的な例は、インスリンデグルデクや、ペプチド Liraglutide および Semaglutide のような修飾インスリンであり、ここでは、グルタミン酸がリジン側鎖上に結合されていて、その (gamma) カルボキシル官能基が脂溶性基とペプチドとのリンカーとして使用されている。残っている遊離カルボキシル官能基が修飾ペプチドの水溶性を増強するので、斯かる修飾は有利である。通常、ペプチド修飾は合成後におこなわれる。加えて、修飾は、好適な樹脂上へのペプチド鎖の構築、(リジンなどの) ペプチド配列に含まれたジアミノ酸の側鎖アミノ保護基の選択的除去とそれに続く修飾剤の樹脂上での導入後に導入される。

## 【0006】

本発明は、新ペプチド修飾剤およびその調製方法を提供しようとするものである。本発

10

20

30

40

50

明のペプチド修飾剤は、ペプチド誘導体、特に治療法に使用するためのもの、の合成に適用される。

【発明の概要】

【0007】

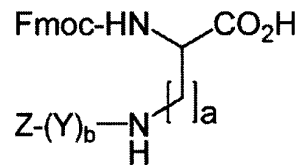
発明の説明

本発明の態様は、添付の特許請求の範囲に明記される。

第一の態様において、本発明は、以下の式1の化合物またはその塩に関する：

【0008】

【化1】



式 1

10

【0009】

[式中、

a は、1 ~ 10 の整数、より好ましくは 1 ~ 4、または 1 ~ 3 であり；

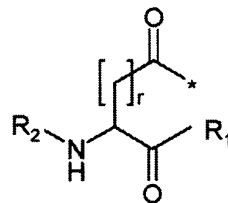
b は、0 ~ 7 の整数であり；

Z は、以下から選択される末端基であり：

(a) 式2の基

【0010】

【化2】



式 2

30

【0011】

{ 式中、

は、Y への取付点を意味し；

r は、1 ~ 12、より好ましくは 2 ~ 6 の整数であり；

R<sub>1</sub> は、NH<sub>2</sub> または OR<sub>3</sub> (式中、R<sub>3</sub> は、H、アルキル、アリールおよびアラルキルから選択される) であり；

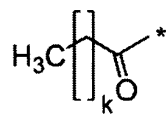
R<sub>2</sub> は、H または Pr (式中、Pr は、アミノ保護基、好ましくは Fmoc である) である }

(b) 式4または式5の基

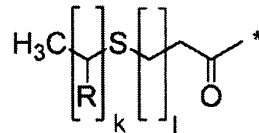
【0012】

40

## 【化3】



式 4



式 5

## 【0013】

10

{ 式中、

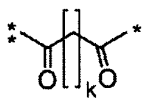
は、Yへの取付点を意味し；そして

kおよびlは、それぞれ独立に0～25の整数である}

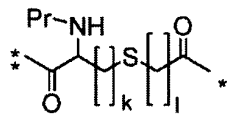
(c) 式6、7、8、または37の基

## 【0014】

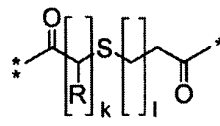
## 【化4】



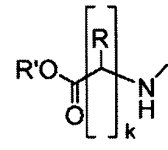
式 6



式 7

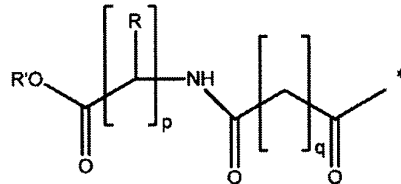


式 8



式 9

20



式 37

30

## 【0015】

{ 式中、

は、Yへの取付点を意味し；

は、OH、OR、NRR'および式9から選択される基への結合を示し；

Prはアミノ保護基であり；

kおよびlは、それぞれ独立に0～25の整数であり；そして

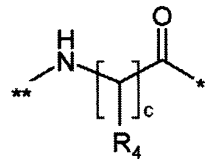
RおよびR'は、それぞれ独立にH、アルキルおよびアラルキルから選択される}

40

(d) 式10の基

## 【0016】

【化5】



式 10

10

【0017】

{ 式中、

は、Yへの取付点を意味し；

R<sub>4</sub>は、天然または非天然のアミノ酸の側鎖であり；

cは1～12の整数であり；そして

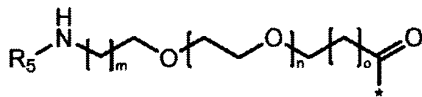
は、OH、OR、NR R'および式9から選択される基への結合を示す}

(e)式11または式12の基

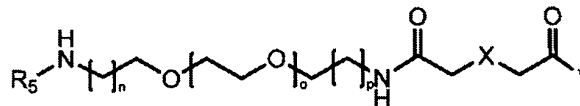
【0018】

【化6】

20



式 11



式 12

【0019】

{ 式中、

は、Yへの取付点を意味し；

Xは、不存在であるか、またはCH<sub>2</sub>、O、SおよびNR(式中、Rは、H、アルキルまたはアラルキルである)から選択され；

m、n、o、pは、それぞれ独立に1～25の整数であり；そして

R<sub>5</sub>は、HまたはPr(式中、Prはアミノ保護基であって、好ましくはFmoc、BocおよびTrtから選択される)である}

各Yは独立に、以下から選択される二価の基である：

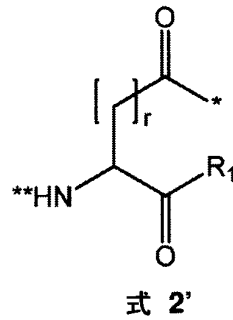
(a)式2'の基

【0020】

30

40

## 【化7】



10

## 【0021】

{ 式中、

は、(式1のNH基への)取付点を意味し；

は、先に規定した基Zまたは別の基Yへの結合を示し；

rは、1～12、より好ましくは2～6の整数であり；そして

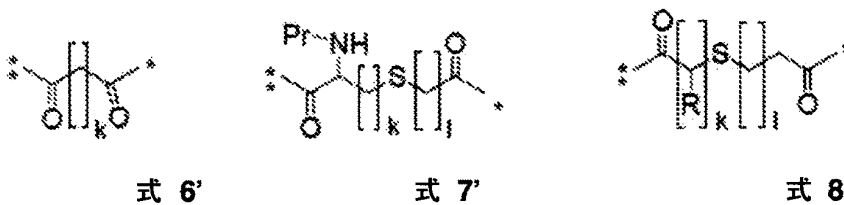
R<sub>1</sub>は、NH<sub>2</sub>またはOR<sub>3</sub>(式中、R<sub>3</sub>は、H、アルキル、アリールおよびアラルキルから選択される)である}

20

(b) 式6'、7'または8'の基

## 【0022】

## 【化8】



30

## 【0023】

{ 式中、

は、(式1のNH基への)取付点を意味し；

は、先に規定した基Zまたは別の基Yへの結合を示し；

kおよびlは、それぞれ独立に1～25の整数であり；

Prはアミノ保護基であり；そして

Rは、H、アルキルおよびアラルキルから選択される}

40

(c) 式10'の基

## 【0024】



【 0 0 2 9 】

[ 式中、

$R_1$  は、 $NH_2$  または  $OR_3$  ( 式中、 $R_3$  は、 $H$ 、アルキル、アリアルおよびアラルキルから選択される ) であり ;

$r$  は、 $1 \sim 12$ 、より好ましくは  $2 \sim 6$  の整数であり ;

樹脂は、 $tBu$  型の基の存在下、選択的に樹脂からの化合物の開裂を可能にする酸感受性樹脂であり ;

$b$  は  $0 \sim 7$  の整数であり ;

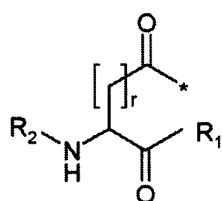
$Z$  は、以下から選択される末端基であり :

( a ) 式 2 の基

10

【 0 0 3 0 】

【 化 1 2 】



式 2

20

【 0 0 3 1 】

{ 式中、

$Y$  は、 $Y$  への取付点を意味し ;

$r$  は、 $1 \sim 12$ 、より好ましくは  $2 \sim 6$  の整数であり ;

$R_1$  は、 $NH_2$  または  $OR_3$  ( 式中、 $R_3$  は、 $H$ 、アルキル、アリアルおよびアラルキルから選択される ) であり ;

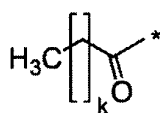
$R_2$  は、 $H$  または  $Pr$  ( 式中、 $Pr$  は、アミノ保護基、好ましくは  $Fmoc$  である ) である }

30

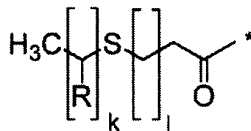
( b ) 式 4 または 式 5 の基

【 0 0 3 2 】

【 化 1 3 】



式 4



式 5

40

【 0 0 3 3 】

{ 式中、

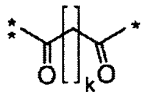
$Y$  は、 $Y$  への取付点を意味し ; そして

$k$  および  $l$  は、それぞれ独立に  $0 \sim 25$  の整数である }

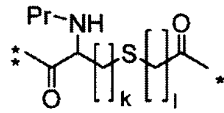
( c ) 式 6、7、8 または 37 の基

【 0 0 3 4 】

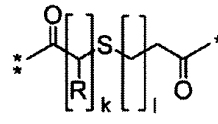
【化14】



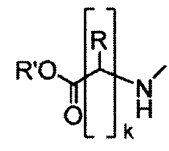
式 6



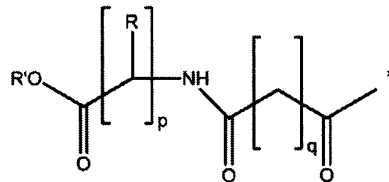
式 7



式 8



式 9



式 37

10

【0035】

{式中、

は、Yへの取付点を意味し；

は、OH、OR、NRR'および式9から選択される基への結合を示し；

Prはアミノ保護基であり；

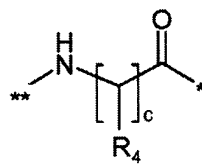
kおよびlは、それぞれ独立に0~25の整数であり；そして

RおよびR'は、それぞれ独立にH、アルキルおよびアラルキルから選択される}

(d)式10の基

【0036】

【化15】



式 10

30

【0037】

{式中、

は、Yへの取付点を意味し；

R<sub>4</sub>は、天然または非天然のアミノ酸の側鎖であり；

cは1~12の整数であり；そして

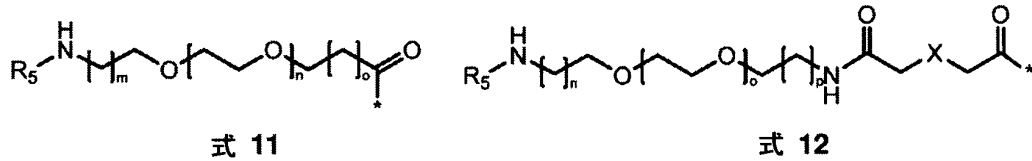
は、OH、OR、NRR'および式9から選択される基への結合を示す}

(e)式11または式12の基

【0038】

40

【化16】



10

【0039】

{式中、

は、Yへの取付点を意味し；

Xは、不存在であるか、またはCH<sub>2</sub>、O、SおよびNR（式中、Rは、H、アルキルまたはアラルキルである）から選択され；

m、n、o、pは、それぞれ独立に1～25の整数であり；そして

R<sub>5</sub>は、HまたはPr（式中、Prはアミノ保護基であって、好ましくはFmoc、BocおよびTrtから選択される）である}

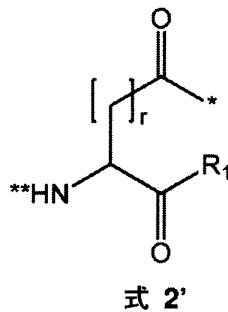
各Yは独立に、以下から選択される二価の基である：

(a) 式2'の基

20

【0040】

【化17】



30

【0041】

{式中、

は、(式1のNH基への)取付点を意味し；

は、先に規定した基Zまたは別の基Yへの結合を示し；

rは、1～12、より好ましくは2～6の整数であり；そして

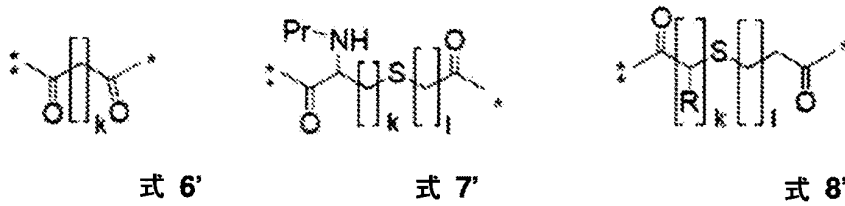
R<sub>1</sub>は、NH<sub>2</sub>またはOR<sub>3</sub>（式中、R<sub>3</sub>は、H、アルキル、アリアルおよびアラルキルから選択される）である}

40

(b) 式6'、7'または8'の基

【0042】

【化18】



10

【0043】

{ 式中、

は、(式1のNH基への)取付点を意味し；

は、先に規定した基Zまたは別の基Yへの結合を示し；

kおよびlは、それぞれ独立に1~25の整数であり；

Prはアミノ保護基であり；そして

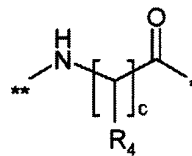
Rは、H、アルキルおよびアラルキルから選択される}

(c) 式10'の基

【0044】

【化19】

20



式 10'

【0045】

{ 式中、

R<sub>4</sub>は、天然または非天然アミノ酸の側鎖であり；

cは1~12の整数であり；

は、(式1のNH基への)取付点を意味し；そして

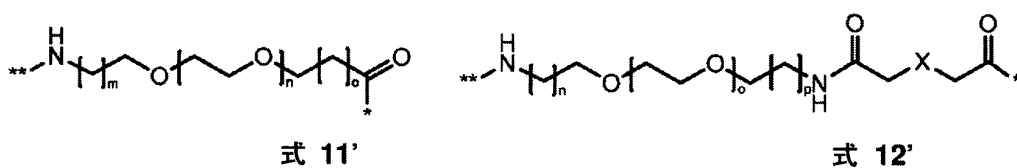
は、先に規定した基Zまたは別の基Yへの結合を示す}

(d) 式11'または式12'の基

【0046】

【化20】

40



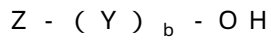
【0047】

{ 式中、

は、(式1のNH基への)取付点を意味し；

50

は、先に規定した基 Z または別の基 Y への結合を意味し；  
 X は、不存在であるか、または C H<sub>2</sub>、O、S および N R（式中、R は、H、アルキル  
 またはアラルキルである）から選択され；そして  
 m、n、o、p はそれぞれ独立に 1 ~ 25 の整数である } ]。  
 本発明の第三の態様は、以下の式の化合物（中間体）に関する：



[ 式中、

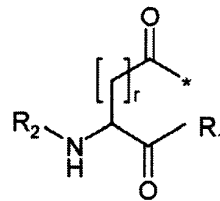
b は 0 ~ 7 の整数であり；

Z は、以下から選択される末端基であり：

( a ) 式 2 の基

【 0 0 4 8 】

【 化 2 1 】



式 2

10

20

【 0 0 4 9 】

{ 式中、

は、Y への取付点を意味し；

r は、1 ~ 12、より好ましくは 2 ~ 6 の整数であり；

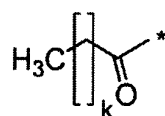
R<sub>1</sub> は、NH<sub>2</sub> または OR<sub>3</sub>（式中、R<sub>3</sub> は、H、アルキル、アリアルおよびアラルキ  
 ルから選択される）であり；

R<sub>2</sub> は、H または Pr（式中、Pr はアミノ保護基、好ましくは Fmoc である）であ  
 る }

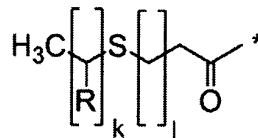
( b ) 式 4 または式 5 の基

【 0 0 5 0 】

【 化 2 2 】



式 4



式 5

30

40

【 0 0 5 1 】

{ 式中、

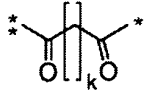
は、Y への取付点を意味し；そして

k および l は、それぞれ独立に 0 ~ 25 の整数である }

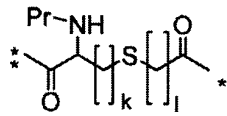
( c ) 式 6、7、8 または 37 の基

【 0 0 5 2 】

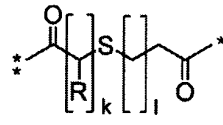
【化23】



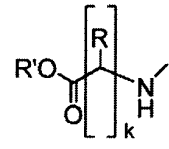
式 6



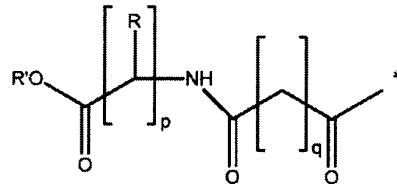
式 7



式 8



式 9



式 37

10

【0053】

{式中、

は、Yへの取付点を意味し；

は、OH、OR、NRR'および式9から選択される基への結合を示し；

Prはアミノ保護基であり；

kおよびlは、それぞれ独立に0～25の整数であり；

pは1～20の整数であり；

qは5～20の整数であり；そして

RおよびR'は、H、アルキルおよびアラルキルからそれぞれ独立に選択される}

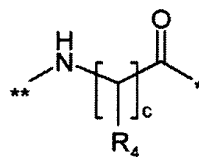
(d)式10の基

【0054】

【化24】

20

30



式 10

【0055】

{式中、

は、Yへの取付点を意味し；

R<sub>4</sub>は、天然または非天然のアミノ酸の側鎖であり；

cは1～12の整数であり；そして

は、OH、OR、NRR'および式9から選択される基への結合を示す}

(e)式11または式12の基

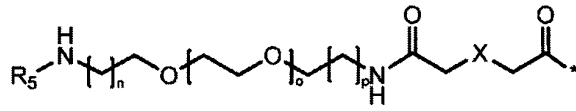
【0056】

40

【化25】



式 11



式 12

10

【0057】

{式中、

は、Yへの取付点を意味し；

Xは、不存在であるか、またはCH<sub>2</sub>、O、SおよびNR（式中、Rは、H、アルキルまたはアラルキルである）から選択され；

m、n、o、pは、それぞれ独立に1～25の整数であり；そして

R<sub>5</sub>は、HまたはPr（式中、Prはアミノ保護基であって、好ましくはFmoc、BocおよびTrtから選択される）である}

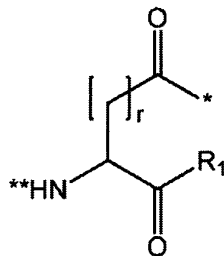
各Yは独立に、以下から選択される二価の基である：

(a) 式2'の基

20

【0058】

【化26】



式 2'

30

【0059】

{式中、

は、(OH基への)取付点を意味し；

は、先に規定した基Zまたは別の基Yへの結合を示し；

rは、1～12、より好ましくは2～6の整数であり；そして

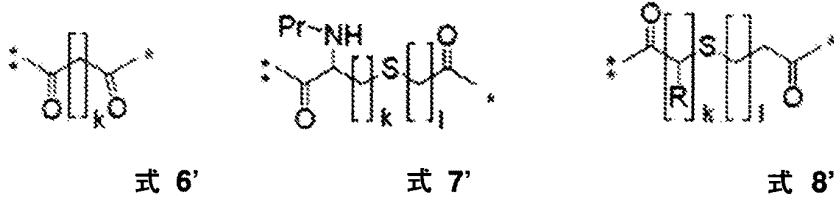
R<sub>1</sub>は、NH<sub>2</sub>またはOR<sub>3</sub>（式中、R<sub>3</sub>は、H、アルキル、アリアルおよびアラルキルから選択される）である}

40

(b) 式6'、7'または8'の基

【0060】

【化 2 7】



式 6'

式 7'

式 8'

10

【0061】

{ 式中、

は、(OH基への)取付点を意味し；

は、先に規定した基Zまたは別の基Yへの結合を示し；

kおよびlは、それぞれ独立に1~25の整数であり；

Prはアミノ保護基であり；そして

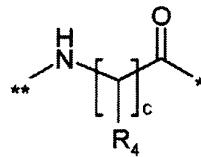
Rは、H、アルキルおよびアラルキルから選択される}

(c) 式10'の基

【0062】

【化 2 8】

20



式 10'

【0063】

{ 式中、

R<sub>4</sub>は、天然または非天然アミノ酸の側鎖であり；

cは1~12の整数であり；

は、(OH基への)取付点を意味し；そして

は、先に規定した基Zまたは別の基Yへの結合を示す}

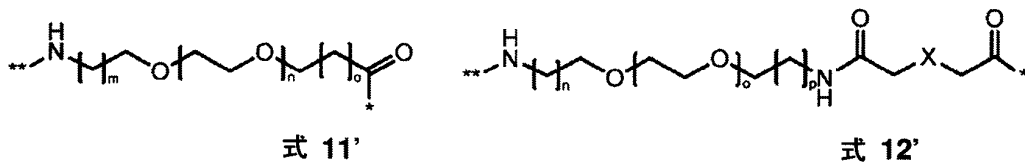
(d) 式11'または式12'の基

【0064】

【化 2 9】

30

40



式 11'

式 12'

【0065】

{ 式中、

は、(OH基への)取付点を意味し；

50

は、先に規定した基 Z または別の基 Y への結合を意味し；

X は、不存在であるか、または C H<sub>2</sub>、O、S および N R（式中、R は、H、アルキルまたはアラルキルである）から選択され；そして

m、n、o、p は、それぞれ独立に 1 ~ 25 の整数である } ]。

本発明の更なる態様は、式 1 の化合物の調製のための方法、ならびにペプチド誘導体の調製における式 1 の化合物およびその中間体の使用に関する。

例えば、本発明のもう 1 つの態様は、ペプチド、その断片、またはその変異体の調製における先に記載の化合物の使用に関する。

本発明のもう 1 つの態様は、ペプチド、その断片、またはその変異体の調製における先に記載の樹脂結合体の使用に関する。

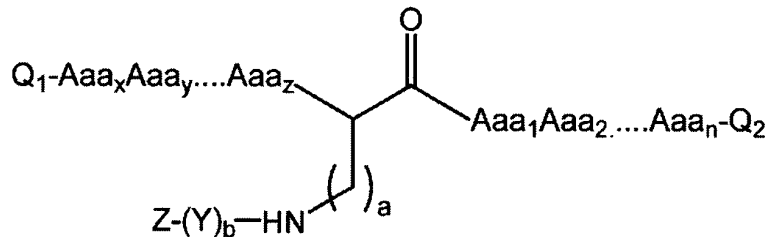
もう 1 つの態様は、ペプチド、その断片、またはその変異体を調製する方法に関し、その方法は、本発明による方法を使用することを含む。

本発明の更なる態様は、ペプチド、その断片、またはその変異体に関し、ここで、前記ペプチドまたはその断片の少なくとも 1 つのアミノ酸残基が Z - ( Y )<sub>b</sub> - O H 由来のペプチド修飾剤の側鎖取付によって修飾される。

従って、もう 1 つの態様において、本発明は、以下の式 38 のペプチド、その断片またはその変異体に関する：

【 0 0 6 6 】

【 化 3 0 】



式 38

【 0 0 6 7 】

[ 式中、

a、b、Z および Y は、先に規定したとおりであり；

Q<sub>1</sub> および Q<sub>2</sub> は、それぞれ独立に末端基であり；そして

A a a<sub>x</sub> A a a<sub>y</sub> . . . A a a<sub>z</sub> および A a a<sub>1</sub> A a a<sub>2</sub> . . . A a a<sub>n</sub> は、それぞれ独立に、1 ~ 100 個の天然または非天然のアミノ酸残基を含む天然または合成のペプチドであり、そのそれぞれが適宜保護される ]。

本発明のもう 1 つの態様は、薬における使用、または薬剤としての使用のための、本明細書中に記載したペプチド、その断片、またはその変異体に関する。

本発明のもう 1 つの態様は、医薬的に許容される賦形剤、希釈剤または担体と混合された本明細書中に記載のペプチド、またはその断片もしくはその変異体を含む医薬組成物に関する。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 6 8 】

詳細な説明

本明細書中に使用される場合、「アルキル」という用語は、（単または多）置換であってもまたは非置換であってもよい、飽和の直鎖および分岐アルキル基の両方を含む。好ましくは、アルキル基は C<sub>1-20</sub> アルキル基、より好ましくは C<sub>1-15</sub>、より一層好ましくは C<sub>1-12</sub> アルキル基、より一層好ましくは C<sub>1-6</sub> アルキル基、より好ましくは C<sub>1-3</sub> アルキル基である。特に好ましいアルキル基としては、例えばメチル、エチル、ブ

10

20

30

40

50

ロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシルが挙げられる。好適な置換基としては、例えば、OH、O-アルキル、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、NH-アルキル、N-(アルキル)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COO-アルキル、COOH、CONH<sub>2</sub>、CO-NH-アルキル、CO-N(アルキル)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>およびSO<sub>2</sub>-NH-アルキルから選択される1若しくは複数の基が挙げられる。

【0069】

本明細書中で使用される場合、「アリアル」という用語は、(単または多)置換であってもまたは非置換であってもよい、C<sub>6-12</sub>芳香族基を指す。典型的な例としては、フェニルおよびナフチルなどが挙げられる。好適な置換基としては、例えばOH、O-アルキル、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、NH-アルキル、N-(アルキル)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COO-アルキル、COOH、CONH<sub>2</sub>、CO-NH-アルキル、CO-N(アルキル)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>およびSO<sub>2</sub>-NH-アルキルから選択される1若しくは複数の基が挙げられる。

10

「アラルキル」という用語は、先に示したアルキルやアリアルといった用語の連結詞として使用される。

【0070】

先に記載した本発明のすべての態様において、本発明は、適切な場合には、本発明の化合物の鏡像異性体および互変異性体すべてを含む。当業者であれば、光学特性(1種または複数のキラル炭素原子)または互変異性特性を有する化合物を認識するであろう。対応する鏡像異性体および/または互変異性体は、当技術分野で知られている方法により単離/調製することができる。

20

本発明の化合物のうちの数種は、立体異性体および/または幾何異性体として存在することがあり、例えば、これらは、1個または複数の不斉および/または幾何中心を有することがあるので、2種またはそれ以上の立体異性形態および/または幾何異性形態で存在しうる。本発明は、これら化合物の個々の立体異性体および幾何異性体ならびにこれらの混合物のすべての使用を考慮している。特許請求の範囲中で使用されている用語は、これらの形態を包含する。

【0071】

本発明はさらに、化合物またはその医薬的に許容される塩の適切な同位体変異すべてを含む。本発明の薬剤またはその医薬的に許容される塩の同位体変異は、少なくとも1個の原子が、同じ原子番号を有するが、自然に通常見られる原子質量とは異なる原子質量を有する原子によって置換されているものと定義される。本薬剤およびその医薬的に許容される塩に導入することができる同位体の例には、それぞれ<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>Fおよび<sup>36</sup>Clなどの水素、炭素、窒素、酸素、リン、イオウ、フッ素および塩素の同位体が含まれる。本薬剤およびその医薬的に許容される塩の一定の同位体変異、例えば、<sup>3</sup>Hまたは<sup>14</sup>Cなどの放射性同位体が導入されているものは、薬物および/または基質組織分布研究で使用することができる。トリチウム、即ち<sup>3</sup>Hおよび炭素-14、即ち<sup>14</sup>C同位体は、調製のその容易さおよび検出性において特に好ましい。さらに、ジウテリウム、即ち<sup>2</sup>Hなどの同位体で置換すると、比較的な大きな代謝安定性、例えば、高いin vivo半減期または低い用量要求により、一定の治療的有利さが得られ、したがって、環境によっては、好ましい。本発明の薬剤および本発明のその医薬的に許容される塩の同位体変異は通常、適切な試薬の適切な同位体変異を使用することにより、慣用の手順で調製することができる。

30

40

【0072】

本発明の化合物の医薬的に許容される塩には、適切な酸付加塩または塩基付加塩が含まれる。適切な薬学的塩に関する総説は、Berge et al, J Pharm Sci, 66, 1-19 (1977)で見ることができる。例えば、鉱酸、例えば、硫酸、リン酸またはハロゲン化水素酸などの強無機酸と；酢酸などの、1から4個の炭素原子を有する非置換または置換(例えばハロゲンで)のアルカンカルボン酸などの有機強カルボン酸と；飽和または不飽和ジカルボン

50

酸、例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸またはテトラフタル酸と；ヒドロキシカルボン酸、例えば、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸またはクエン酸と；アミノ酸、例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸と；安息香酸と；またはメタン - または p - トルエンスルホン酸などの非置換または置換（例えばハロゲンで）の（C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>） - アルキル - またはアリールスルホン酸などの有機スルホン酸と塩を形成する。

#### 【0073】

天然のアミノ酸としては、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンが挙げられる。本明細書で使用する場合、「非天然アミノ酸」という用語は、アミノ酸の誘導体に関し、例えば、 および - 二置換アミノ酸、N - アルキルアミノ酸、乳酸、天然アミノ酸のハロゲン化誘導体、例えばトリフルオロチロシン、p - Cl - フェニルアラニン、p - F - フェニルアラニン、p - Br - フェニルアラニン、p - NO<sub>2</sub> - フェニルアラニン、フェニルグリシン、サルコシン、ペニシラミン、D - 2 - メチルトリプトファン、ホスホセリン、ホスホトレオニン、ホスホチロシン、p - 1 - フェニルアラニン、L - アリル - グリシン、 - アラニン、 - アスパラギン酸、 - シクロヘキシルアラニン、シトルリン、ホモセリン、ホモシステイン、ピログルタミン酸、L - - アミノ酪酸、L - - アミノ酪酸、L - - アミノイソ酪酸、 - シクロヘキシルグリシン、ジアミノ酪酸、ジアミノピメリン酸、 - - ジニトロフェニルリジン、L - 1 - ナフチルアラニン、L - 2 - ナフチルアラニン、3 - (2 - ピリジル) L - アラニン、3 - (3 - ピリジル) - L - アラニン、3 - (4 - ピリジル) - L - アラニン、 - - メチル - リジン、 , - - ジメチル - リジン、 , , - - トリメチル - リジン、3 - メルカプトプロピオン酸、L - - アミノカプロン酸、7 - アミノヘプタン酸、6 - アミノヘキササン酸、L - メチオニンスルホン、オルニチン、L - ノルロイシン、L - ノルバリン、p - ニトロ - L - フェニルアラニン、L - ヒドロキシプロリン、 - グルタミン酸、 - アミノ酪酸、L - チオプロリンなど、フェニルアラニン (Phe) のメチル誘導体、例えば4 - メチル - Phe、ペンタメチル - Phe、L - Phe (4 - アミノ)、L - Tyr (メチル)、L - Phe (4 - イソプロピル)、L - Tic (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸)、L - ジアミノプロピオン酸 および L - Phe (4 - ベンジル) などが挙げられる。

#### 【0074】

本発明の化合物は、L型またはD型のアミノ酸を含んでもよい、すなわち1若しくは複数の残基、好ましくはすべての残基がL型であっても、またはD型であってもよい。

アミノ酸のための好適な保護基は、当業者によく知られている（例えばChem. Rev. 2009, 109, 2455-2504を参照のこと）。これらの保護基は、次のように3つの群に分類できる：

- ・ N 末端保護基
- ・ C 末端保護基
- ・ 側鎖保護基

#### 【0075】

好適なアミノ保護基は、2004年に報告された「Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach」W. C. Chan & P. D. White. Oxford University Press, 2000に記載されている。

好適なヒドロキシ保護基は、Green T.の「Protective Groups in Organic Synthesis」、Chapter 1, J. Wiley & Sons, Inc., 1991, 10-142に記載されている。精製された、個々のアミノ酸は、合成前にこれらの保護基と反応させ、次いで、ペプチド合成の特定のステップ中に選択的に取り外される。

本発明との関連において、「ペプチド断片」という用語は、完全長タンパク質由来のアミノ酸配列（またはその変異体）を指す。好ましくは、ペプチド断片は、完全長タンパク

10

20

30

40

50

質から1若しくは複数のアミノ酸残基が欠失されている。

【0076】

好ましくは、ペプチド断片は、完全長タンパク質から1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個のアミノ酸残基が欠失されている。別の好ましい実施形態において、ペプチド断片は、完全長配列の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%または少なくとも95%を含む。

【0077】

本明細書中で使用される場合、「変異体」という用語は、変形形態；(a) 1若しくは複数のアミノ酸残基が天然または非天然のアミノ酸残基によって置換される、(b) 2以上のアミノ酸残基の順序が逆転される、(c) (a)と(b)の両方が一緒に存在する、(d) スペーサ基が任意の2つのアミノ酸残基の間に存在する、(e) 1若しくは複数のアミノ酸残基がペプチド形態である、(f) ペプチドの1若しくは複数のアミノ酸残基の(N-C-C)骨格が修飾されている、あるいは(a)~(f)のいずれかの組み合わせ、のいずれかを含む。好ましくは、変異体は(a)、(b)または(c)のうちの一つから生じる。

より好ましくは、1または2つのアミノ酸残基が、1若しくは複数の他のアミノ酸残基によって置換される。より一層好ましくは、1つのアミノ酸残基が、別のアミノ酸残基によって置換される。好ましくは、置換は相同的である。

【0078】

相同的置換(置換および交換の両方は、本明細書では既存のアミノ酸残基と代替りの残基との交換を意味する)、即ち塩基性と塩基性、酸性和酸性、極性と極性、など似たもの同士での置換の生成が可能である。非相同的置換、即ち1つのクラスの残基から他への置換、あるいは非天然アミノ酸、例えばオルニチン(以下Zと称す)、ジアミノ酪酸オルニチン(以下Bと称す)、ノルロイシンオルニチン(以下Oと称す)、ピリルアラニン、チエニルアラニン、ナフチルアラニンおよびフェニルグリシンなどの混入を含めて生じる可能性もあり、そのより詳細な一覧を以下に示す。2以上のアミノ酸残基が一度に修飾されてもよい。

【0079】

本明細書中に使用される場合、アミノ酸は、(国際的に認められた一文字アミノ酸表記法を使用して)以下のクラスに従って分類され；

塩基性；H、K、R

酸性；D、E

無極性；A、F、G、I、L、M、P、V、W

極性；C、N、Q、S、T、Y

そして、相同的および非相同的置換は、これらのクラスを使用して規定される。これにより、相同的置換は、同じクラス内からの置換を指すのに使用され、それに対し、非相同的置換は、異なったクラスからまたは非天然アミノ酸による置換を指す。

【0080】

担体部分の2つの任意のアミノ酸残基間へ挿入することができる、好適なスペーサ基としては、グリシンまたは -アラニン残基などのアミノ酸スペーサに加えて、メチル基、エチル基またはプロピル基などのアルキル基が挙げられる。ペプチド形態の1つまたは複数のアミノ酸残基の存在を含む他の変形形態であるタイプ(e)は、当業者によく理解されよう。疑いを回避するために、「ペプチド形態」は、 -炭素置換基が -炭素ではなくその残基の窒素原子上にある変異アミノ酸残基を指すものとする。ペプチド形態のペプチドを調製する方法は、Simon RJ et al., PNAS (1992) 89(20), 9367-9371およびHorwell DC, Trends Biotechnol. (1995) 13(4), 132-134など、当技術分野で公知である。タイプ(f)修飾は、国際特許出願PCT/GB99/01855に記載の方法などの方法によって起こり得る。

【0081】

好ましくはタイプ(a)または(b)のアミノ酸変形形態にとって、任意の位置にて独

10

20

30

40

50

立に起こることが望ましい。先に触れたように、2以上の相同的または非相同的置換が同時に起こってもよい。配列内の多くのアミノ酸残基の配列を逆転することによって、更なる変形形態が起こり得る。

【0082】

一実施形態において、置換アミノ酸残基は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンの残基から選択される。

【0083】

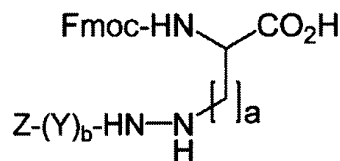
置換アミノ酸残基は、非天然アミノ酸から追加的に選択されてもよい。本発明との関連において使用され得る非天然アミノ酸誘導体としては、 $\alpha$ -および $\beta$ -二置換アミノ酸、N-アルキルアミノ酸、乳酸、トリフルオロチロシンなどの天然アミノ酸のハロゲン化誘導体、p-Cl-フェニルアラニン、p-Br-フェニルアラニン、p-I-フェニルアラニン、L-アリル-グリシン、 $\beta$ -アラニン、L- $\alpha$ -アミノ酪酸、L- $\beta$ -アミノ酪酸、L- $\alpha$ -アミノイソ酪酸、L- $\alpha$ -アミノカプロン酸<sup>#</sup>、7-アミノヘプタン酸、L-メチオニンスルホン<sup>#</sup>、L-ノルロイシン、L-ノルバリン、p-ニトロ-L-フェニルアラニン、L-ヒドロキシプロリン<sup>#</sup>、L-チオプロリン、4-メチル-Pheなどのフェニルアラニン(Phe)のメチル誘導体、ペンタメチル-Phe、L-Phe(4-アミノ)<sup>#</sup>、L-Tyr(メチル)、L-Phe(4-イソプロピル)、L-Tic(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸)、L-ジアミノプロピオン酸<sup>#</sup>およびL-Phe(4-ベンジル)が挙げられる。記号 $\alpha$ は先の議論での誘導体の疎水性を示すために使用され、<sup>#</sup>は誘導体の親水性を示すために使用され、 $\beta$ は両親媒性の特性を示す。

【0084】

先に触れたように、本発明は、式1の化合物に関する：

【0085】

【化31】



式 1

【0086】

[式中、a、b、Z、Yは、先に規定したとおりである]。

出願人は、あらかじめ修飾した式1のジアミノ酸誘導体をペプチド配列に導入することが非常に有利であり、そして、(例えばインスリンなどのように)他の無保護アミノ官能基の存在下での異なったアミノ官能基の選択的修飾が非常に難しいことが多い合成後修飾または樹脂上での修飾の通常副産物の低減につながることを実証した。

式1の誘導体のペプチド鎖内への導入は、当該技術分野で知られている任意の方法でおこなわれる。

例えば、本発明の1つの好ましい実施形態は、式22のペプチド誘導体を調製する方法に関し、前記方法は以下のステップを含む：

(i) 式H-Aa<sub>1</sub>-Aa<sub>2</sub>-...-Aa<sub>n</sub>-樹脂の樹脂結合ペプチドを式1の化合物と反応させて、式20の化合物を形成し；

10

20

30

40

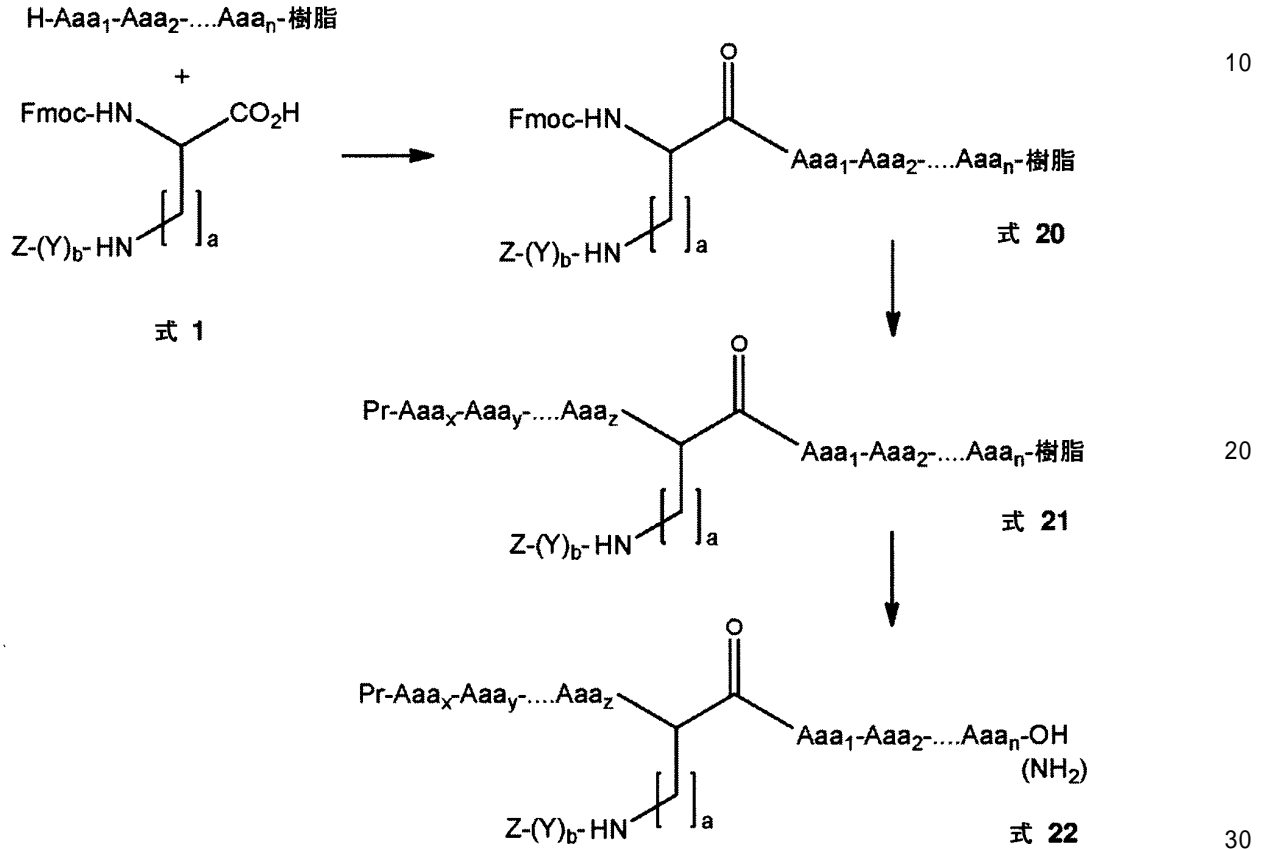
50

( i i ) 式 2 0 の化合物から保護基を取り外し、少なくとも N - 末端保護アミノ酸または遊離もしくは活性化カルボン酸官能基を有するペプチドとカップリングし、そして、適宜このステップを繰り返して、式 2 1 の化合物を得；

( i i i ) 樹脂から式 2 1 の前記化合物を取り外して、式 2 2 の化合物を形成する。

【 0 0 8 7 】

【 化 3 2 】



【 0 0 8 8 】

好ましくは、上記方法における第 1 ステップは、D I C / H O B t を使用したカップリング反応を伴う。

【 0 0 8 9 】

1 つの好ましい実施形態において、Z は式 2 の基である。

別の好ましい実施形態において、Z は式 4 の基である。

別の好ましい実施形態において、Z は式 5 の基である。

別の好ましい実施形態において、Z は式 6 の基である。

別の好ましい実施形態において、Z は式 7 の基である。

別の好ましい実施形態において、Z は式 8 の基である。

別の好ましい実施形態において、Z は式 3 7 の基である。

別の好ましい実施形態において、Z は式 1 0 の基である。

別の好ましい実施形態において、Z は式 1 1 の基である。

別の好ましい実施形態において、Z は式 1 2 の基である。

1 つの好ましい実施形態において、Y は式 2 ' の基である。

別の好ましい実施形態において、Y は式 6 ' の基である。

別の好ましい実施形態において、Y は式 7 ' の基である。

40

50

別の好ましい実施形態において、Yは式8'の基である。

別の好ましい実施形態において、Yは式10'の基である。

別の好ましい実施形態において、Yは式11'の基である。

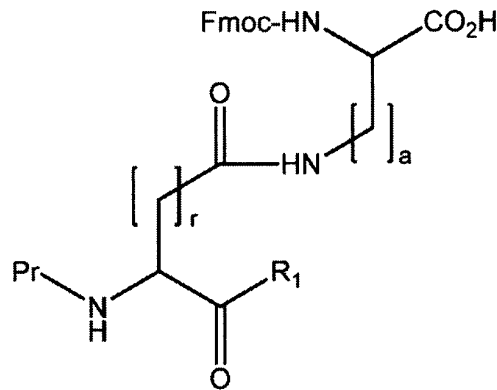
別の好ましい実施形態において、Yは式12'の基である。

【0090】

1つの好ましい実施形態において、ジアミノ酸誘導体は式13のものである：

【0091】

【化33】



式 13

【0092】

[式中、Prは保護基であり、そして、a、rおよびRは、先に規定したとおりである]。好ましくは、Prはトリチル型の酸感受性の強い基を表す。

より好ましくは、Prはトリチル(Trt)または2-クロロトリチルおよびRtBuを表す。これらの新しい二酸誘導体は1に類似したペプチド鎖内に容易に導入できる。

1つの好ましい実施形態において、R1はO-アルキルであり、より好ましくはOtBuである。

1つの好ましい実施形態において、bは、1、2または3であり、より好ましくは1または2であり、より一層好ましくは2である。

【0093】

別の好ましい実施形態において、bは0である、すなわち、Yが存在しない。

1つの好ましい実施形態において、aは、1~5の整数であり、より好ましくは2、3または4であり、より一層好ましくは2である。1つの非常に好ましい実施形態において、aは4である。

1つの好ましい実施形態において、Zは、式2、4、5、6、7、8、9、11および12から選択される基である。

1つの好ましい実施形態において、Zは、式2、5、6、7、8、9、11および12から選択される基である。

1つの好ましい実施形態において、各Yは独立に、式2'、11'および12'から選択される基である。

1つの好ましい実施形態において、各Yは独立に、式11'および12'から選択される基である。

【0094】

本発明の1つの好ましい実施形態は、式1の化合物またはその塩に関するが、但し、aが4であり、bが1であり、Yが式2'のものであるとき、rは2であり、およびR1はOR3(R3はアルキルである)であり、そして、Zは式4(kは11~19以外である)のものである。

10

20

30

40

50

本発明の1つの好ましい実施形態は、式1の化合物またはその塩に関するが、但し、aが4であり、bが1であり、Yが式2'のものであるとき、rは2であり、およびR<sub>1</sub>はOR<sub>3</sub>であり、そして、Zは式4(kは11~19以外である)のものである。

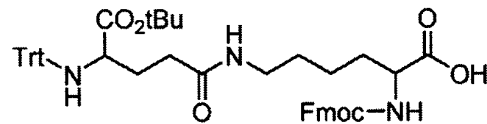
本発明の1つの好ましい実施形態は、式1の化合物またはその塩に関するが、但し、aが4であり、bが1であり、Yが式2'のものであるとき、rは2であり、およびR<sub>1</sub>は、O<sup>t</sup>Buであり、そして、Zは-C(O)C<sub>12-20</sub>-アルキル以外である。

本発明の1つの好ましい実施形態は、式1の化合物またはその塩に関するが、但し、aが4であり、bが1であり、Yが式2'のものであるとき、rは2であり、およびR<sub>1</sub>は、O<sup>t</sup>Buであり、そしてZは-C(O)-C<sub>15</sub>H<sub>33</sub>以外である。

1つの特に好ましい実施形態において、式1の化合物は、次のものから選択される：

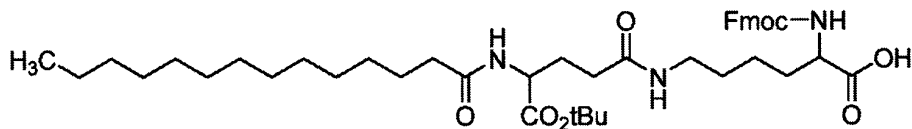
【0095】

【化34】

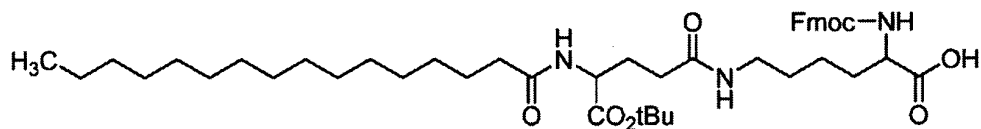


式 1-1

20

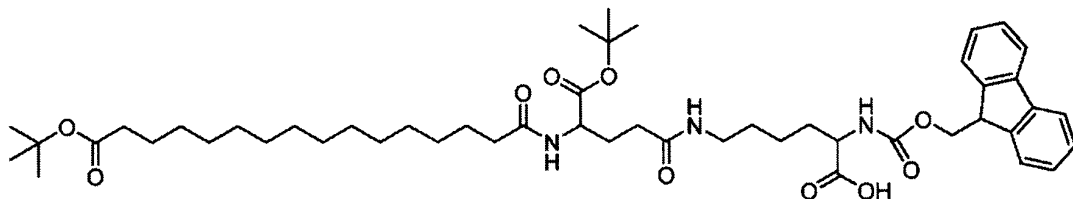


式 1-2



式 1-3

30

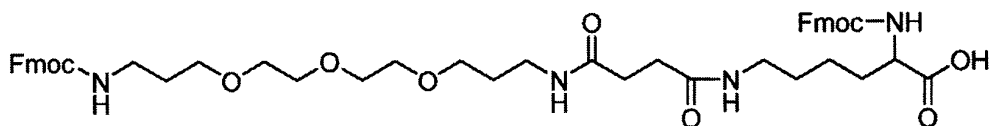


式 1-4

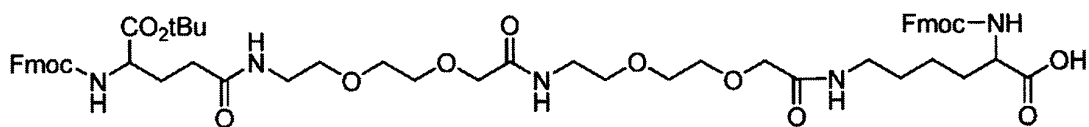
40

【0096】

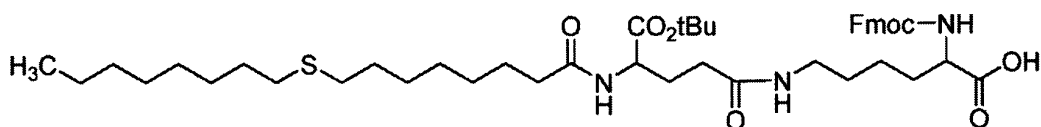
【化 3 5】



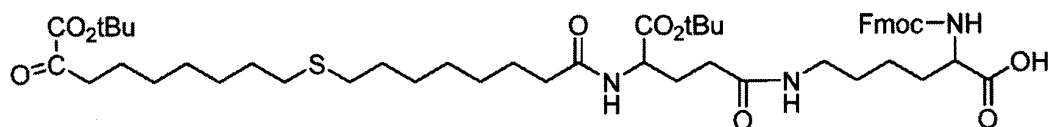
式 1-5



式 1-6



式 1-7



式 1-8

10

20

【 0 0 9 7 】

式 1 の化合物の好ましい特徴はまた、本発明の他の態様にも当てはまる。

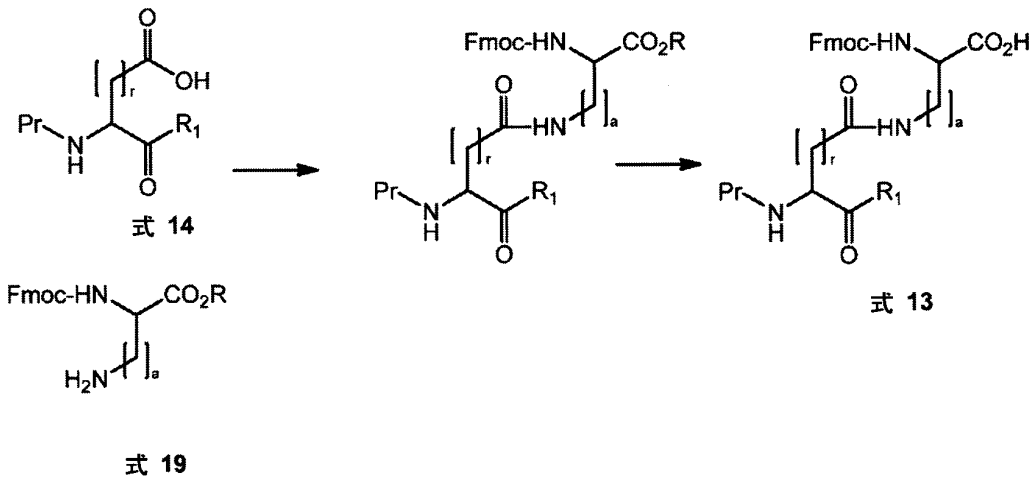
本発明の一態様は、先に規定した式 1 の化合物を調製するための方法に関し（実施例 1 および 2 を参照のこと）、前記方法は式 19 の化合物を式 Z - (Y)<sub>b</sub> - OH の化合物と反応させることを含む。

本発明の一実施形態において、式 13 の化合物は、以下に示すとおり、式 14 の新しいアミノ二酸誘導体をジアミノ酸誘導体とカップリングすることによって調製される。

【 0 0 9 8 】

30

## 【化36】



10

## 【0099】

従って、本発明の一実施形態は、式13の化合物の調製のための方法に関し、前記方法は以下のステップを含む：

20

(i) 式14の保護された二酸誘導体を式19のN-保護されたジアミノ酸誘導体とカップリングし；そして

(ii) 適宜、ステップ(i)で形成された生成物{式中、RはH以外である}を加水分解して、式13の化合物を形成する。

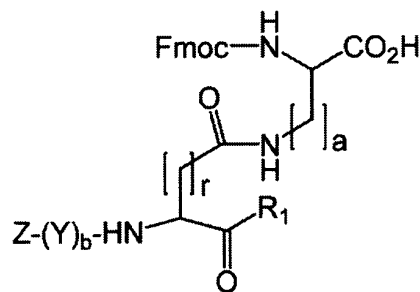
好ましくは、Prは、<sup>t</sup>Bu型の基の存在下で選択的に取り外すことができる酸感受性保護基である。好ましくは、Prはトリチル型の基、より一層好ましくはTrtまたはCltから選択される。

1つの非常に好ましい実施形態において、本発明の化合物は、式16の化合物である：

## 【0100】

## 【化37】

30



式 16

40

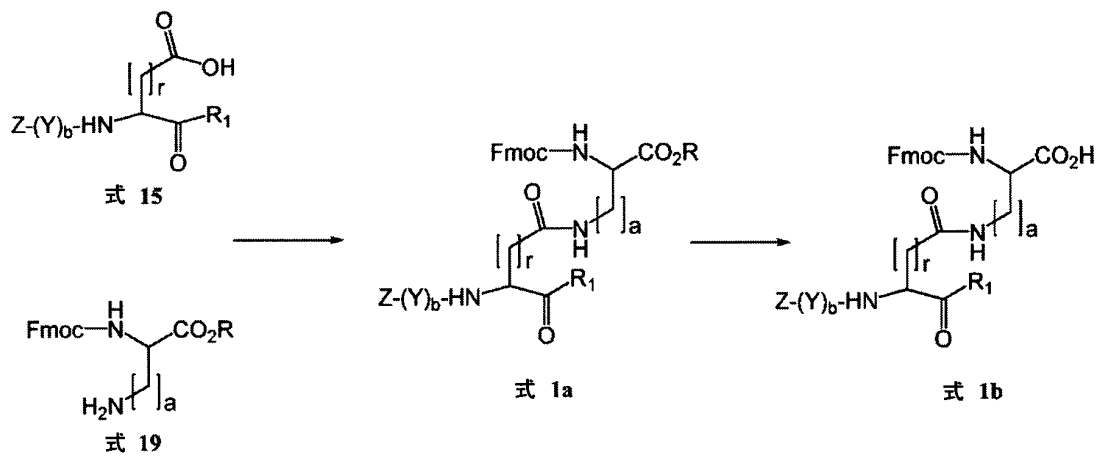
## 【0101】

{式中、Z、Y、a、b、rおよびR<sub>1</sub>は、先に規定したとおりである}。

一実施形態において、式16{式中、Yはアミノ二酸である}の化合物は、以下のスキームにより調製される。

## 【0102】

## 【化 3 8】



10

## 【 0 1 0 3】

従って、本発明の一実施形態は、式 1 6 の化合物の調製のための方法に関し、前記方法は以下のステップを含む：

( i ) 式 1 5 の保護された二酸誘導体を式 1 9 の N - 保護されたジアミノ酸誘導体とカップリングし；そして

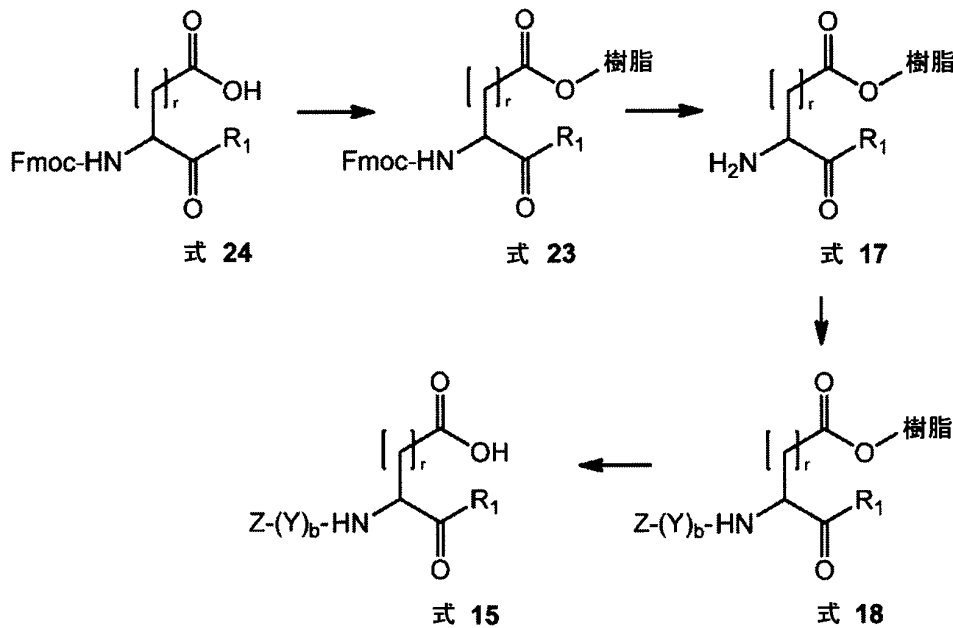
20

( i i ) 適宜、ステップ ( i ) で形成された生成物 { 式中、R は H 以外である } を加水分解して、式 1 6 の化合物を形成する。

別の実施形態において、基 Z - Y は、樹脂に結合したアミノ二酸から開始して、式 1 5 のアミノ二酸の N - 官能基に導入され、ここで、該二酸の側鎖カルボキシル官能基は酸感受性の強い樹脂に結合され、そして、該側鎖カルボキシル基は OR ' { 式中、R ' は、アルキル、アリアルまたはアラルキルである } として保護されるか、または NH<sub>2</sub> である。

## 【 0 1 0 4】

## 【化 3 9】



10

20

## 【 0 1 0 5】

従って、本発明の一実施形態は、式 1 5 { 式中、 $r$  は 1 ~ 1 2、より好ましくは 2 ~ 6 の整数である } の化合物を調製するための方法に関し、前記方法は以下のステップを含む：

( i ) 式 2 4 { 式中、 $R_1$  は、 $NH_2$  または  $OR_3$  ( 式中、 $R_3$  は、 $H$ 、アルキル、アリールおよびアラルキルから選択される ) である } の化合物を樹脂と反応させて樹脂に結合した式 2 3 の化合物を形成し；

( i i ) 前記式 2 3 の化合物を脱保護して、式 1 7 の化合物を形成し；

( i i i ) 前記式 1 7 の化合物を式  $Z-(Y)_b-OH$  の化合物と反応させることによって、式 1 8 の化合物に変換し；そして

( i v ) 弱酸で処理することによって、樹脂から式 1 8 の前記化合物を取り外して、式 1 5 の化合物を形成する。

好ましくは、ステップ ( i ) は、 $DCM$  または  $THF$  中で式 2 4 の化合物を樹脂と反応させることを含む。

好ましくは、ステップ ( i i ) は、塩基の存在下で、好ましくは  $DIPEA$  の存在下でおこなわれる。

## 【 0 1 0 6】

ステップ ( i i i ) は、複数のステップでおこなわれても、または単回の反応ステップでおこなわれてもよい。好ましくは、ステップ ( i v ) は弱酸の存在下でおこなわれる。

好ましくは、樹脂は、ジフェニルメチルまたはトリチル型の  $TFA$  開裂可能な樹脂である。

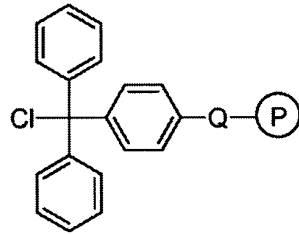
より一層好ましくは、樹脂は、以下に示すトリチル樹脂、2-クロロトリチル樹脂、4-メチルトリチル樹脂および4-メトキシトリチル樹脂 { 式中、 $Q$  は、不存在の可能性もあり、またはカルボキシル基などのトリチル基と重合体マトリックス  $P$  との間のリンカーである } から選択される。

## 【 0 1 0 7】

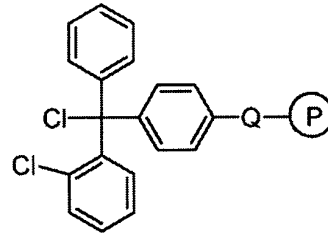
30

40

【化40】

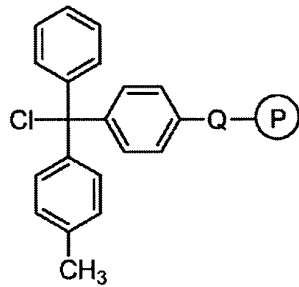
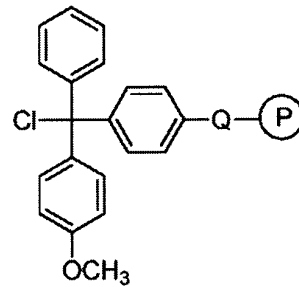


Trt-クロリド樹脂



2-クロロトリチルクロリド樹脂

10

4-メチルトリチルクロリド樹脂  
Mtt-クロリド樹脂4-メトキシトリチルクロリド樹脂  
Mmt-クロリド樹脂

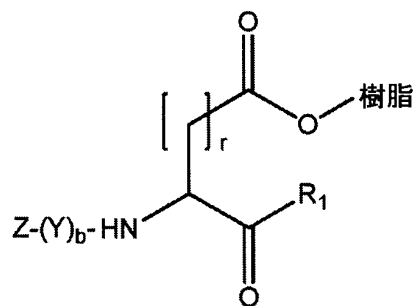
20

【0108】

本発明のもう1つの態様は、式18の化合物（または「樹脂結合体」）に関する：

【0109】

【化41】



式 18

30

【0110】

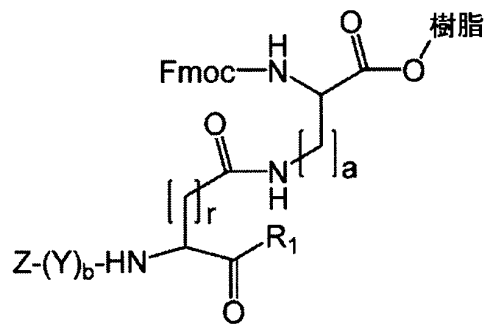
{ 式中、Z、Y、b、r、R<sub>1</sub> および樹脂は、先に規定したとおりである }。

本発明のもう1つの態様は、式19の化合物（または「樹脂結合体」）に関する：

【0111】

40

【化42】



式 19

10

【0112】

{式中、Z、Y、b、r、R<sub>1</sub> および樹脂は、先に規定したとおりである}。

1つの好ましい実施形態において、酸感受性樹脂は、トリチル樹脂、2-クロロトリチル樹脂、4-メチルトリチル樹脂および4-メトキシトリチル樹脂から選択され、より好ましくは、2-クロロトリチル樹脂である。

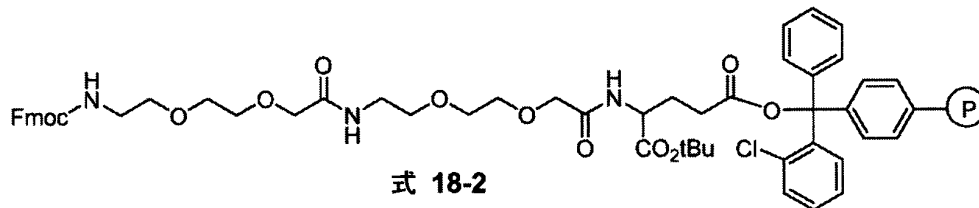
20

1つの非常に好ましい実施形態において、式18の化合物は、次のものから選択される

:

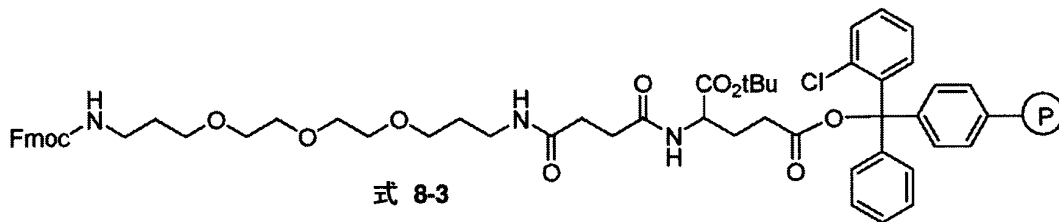
【0113】

【化43】



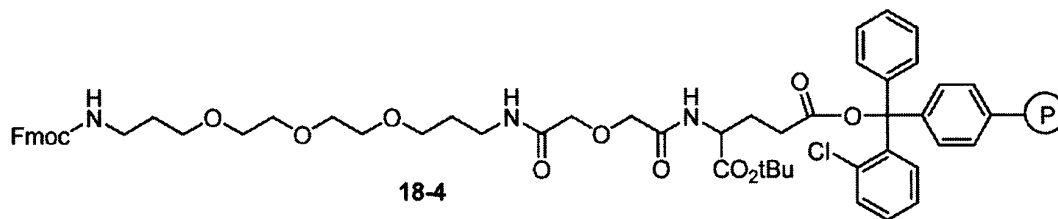
式 18-2

30



式 18-3

40



18-4

【0114】

{式中、Pは、重合体マトリックスである}。

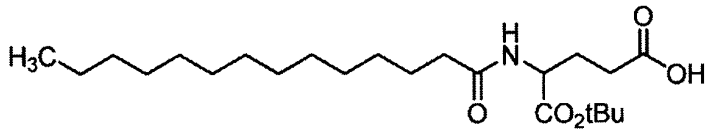
本発明のもう1つの態様は、先に規定した式Z-(Y)<sub>b</sub>-OHの化合物(または「中間体」)に関する。

50

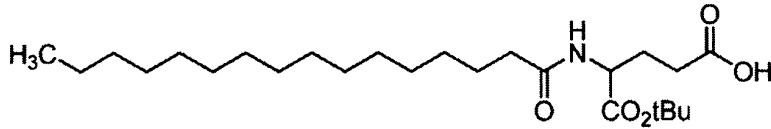
非常に好ましい式 Z - ( Y )<sub>b</sub> - O H の化合物としては、次のものが挙げられる：

【 0 1 1 5 】

【 化 4 4 】

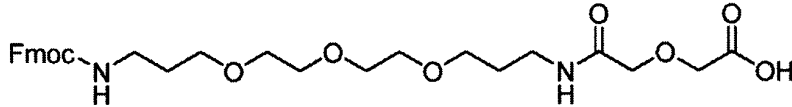


式 2'-2

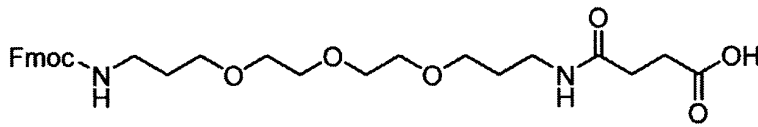


式 2'-3

10

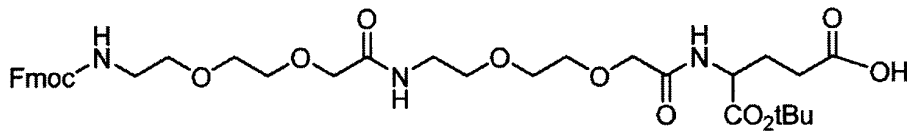


式 12-1

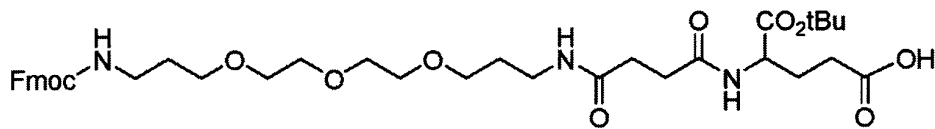


式 12-2

20

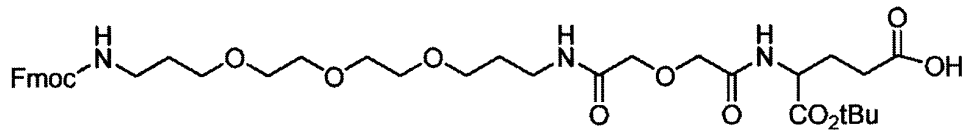


式 2'-4

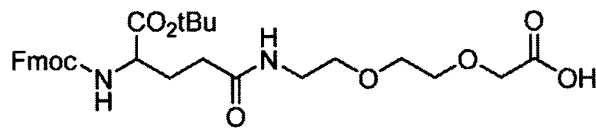


式 2'-5

30



式 2'-6

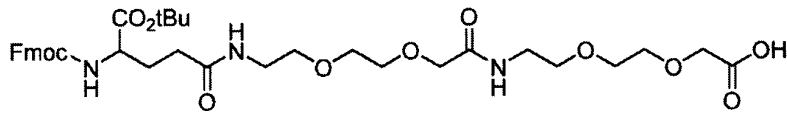


式 11-2

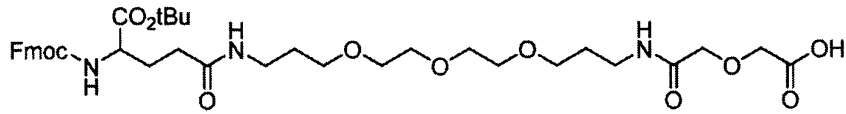
40

【 0 1 1 6 】

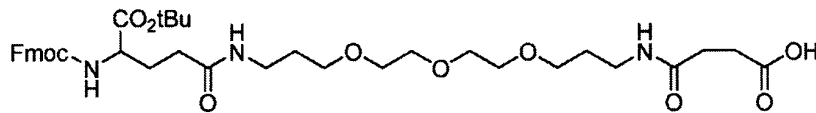
【化 4 5】



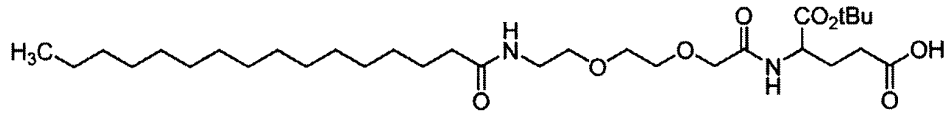
式 11-3



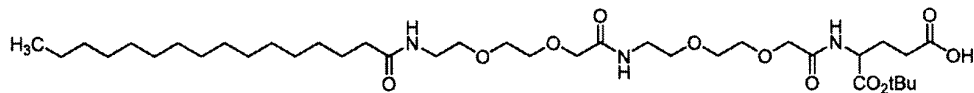
式 12-5



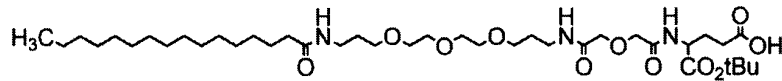
式 12-6



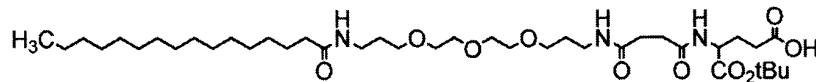
式 2'-7



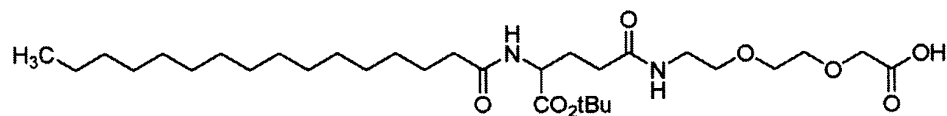
式 2'-8



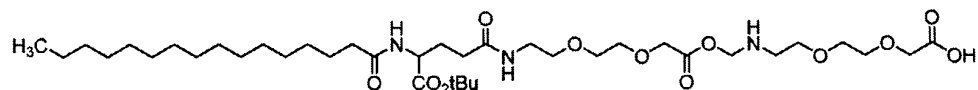
式 2'-9



式 2'-10



式 11-4



式 11-5

10

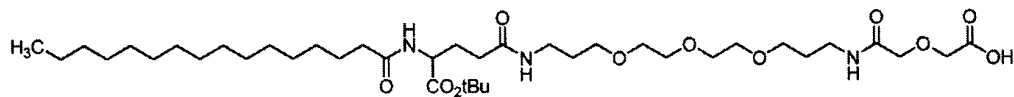
20

30

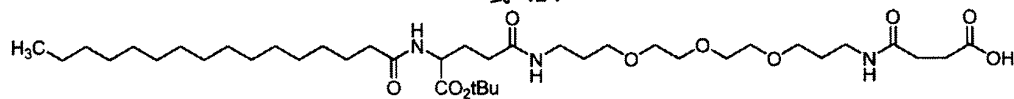
40

【 0 1 1 7 】

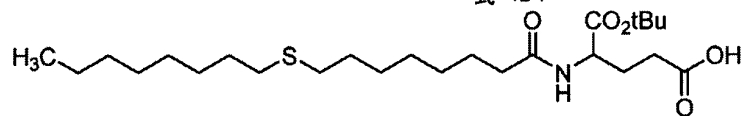
【化 4 6】



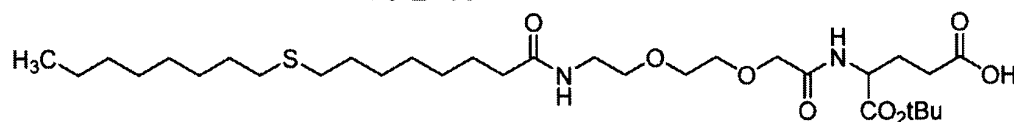
式 12-7



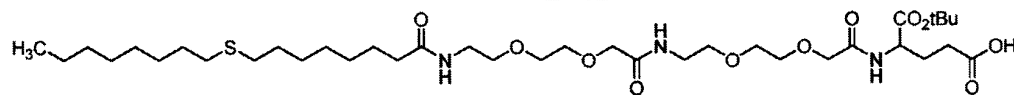
式 12-7



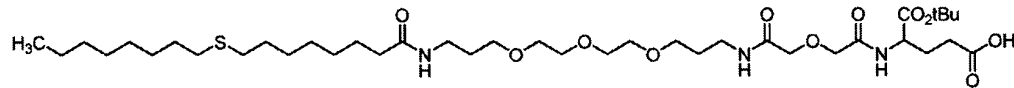
式 2'-11



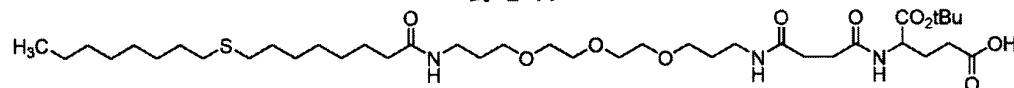
式 2'-12



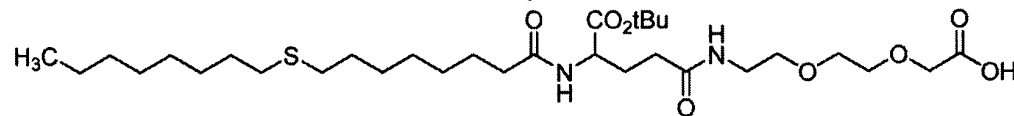
式 2'-13



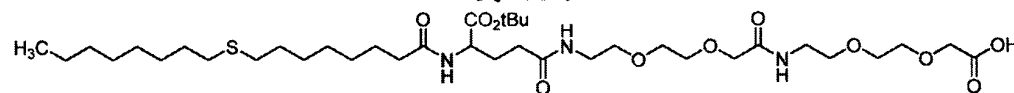
式 2'-14



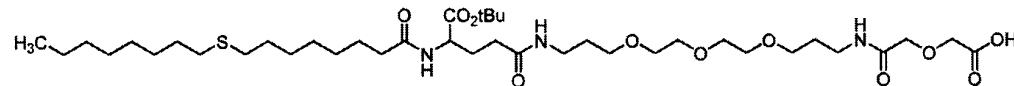
式 2'-15



式 11-6



式 11-7



式 12-9

10

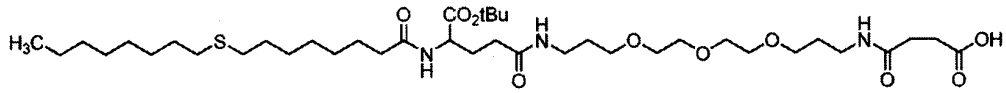
20

30

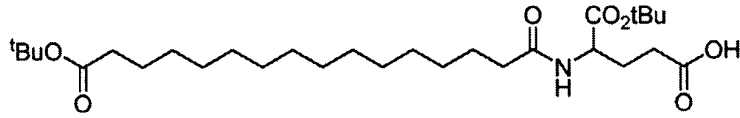
40

【 0 1 1 8 】

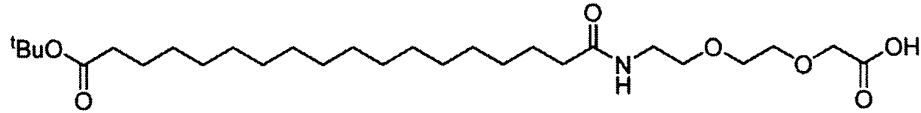
【化 4 7】



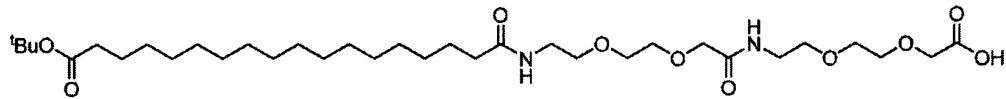
式 12-10



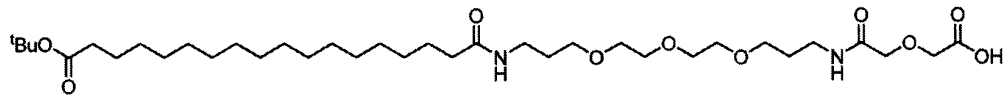
式 2'-16



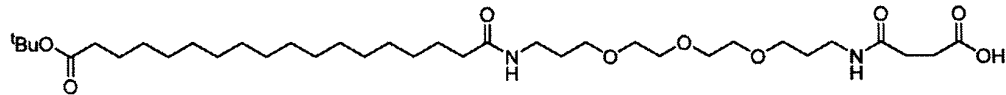
式 11-8



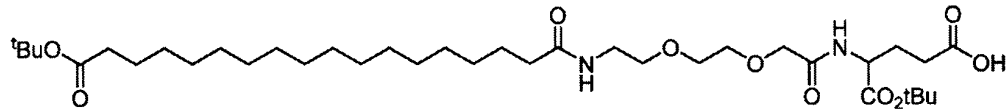
式 11-9



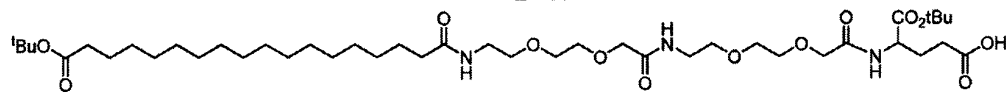
式 12-11



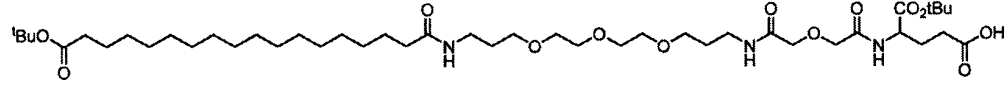
式 12-12



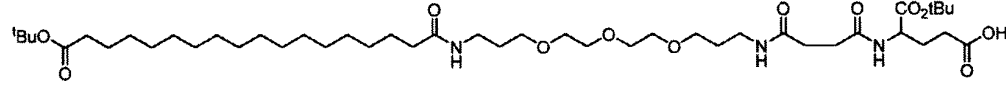
式 2'-17



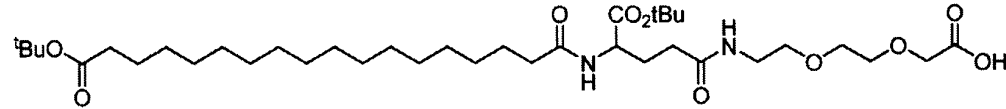
式 2'-18



式 2'-19



式 2'-20



式 11-10

10

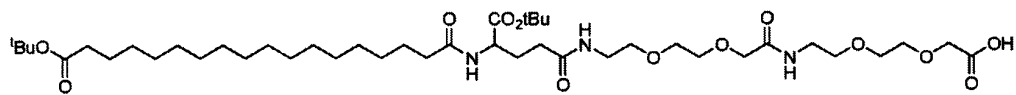
20

30

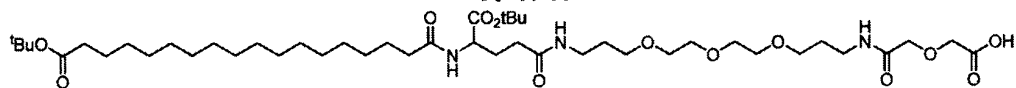
40

【 0 1 1 9 】

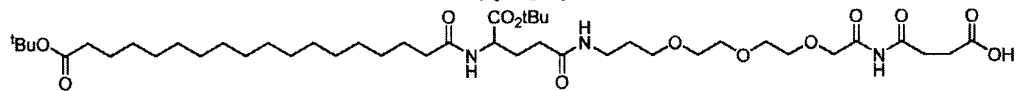
【化 4 8】



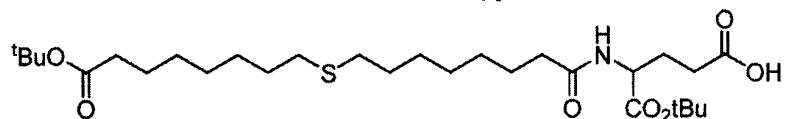
式 11-11



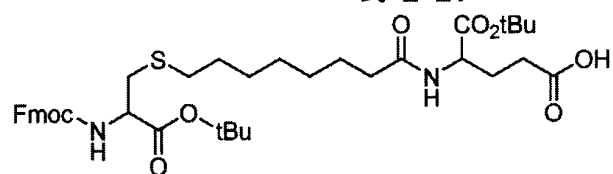
式 12-13



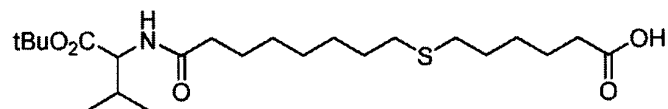
式 12-14



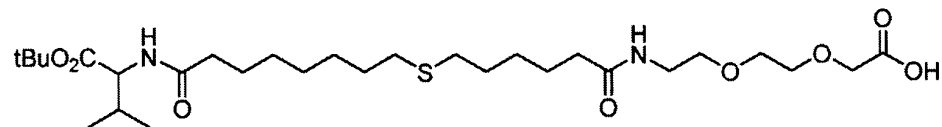
式 2'-21



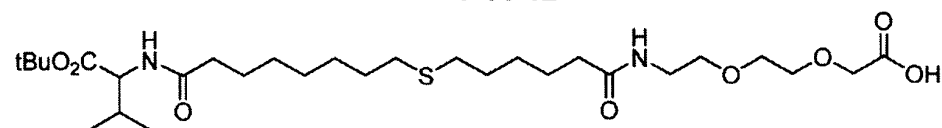
式 2'-22



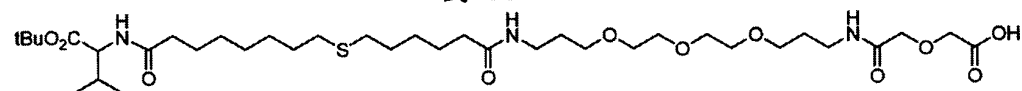
式 26-1



式 11-12



式 11-12



式 12-15

10

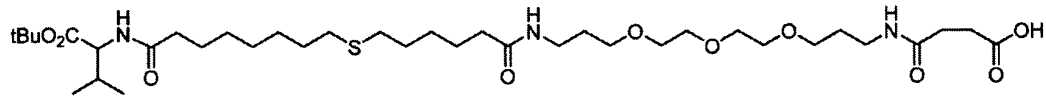
20

30

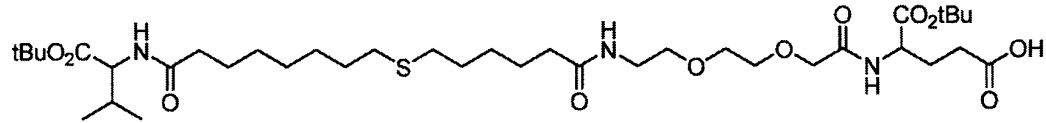
40

【 0 1 2 0 】

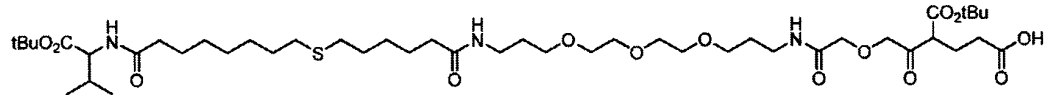
【化 4 9】



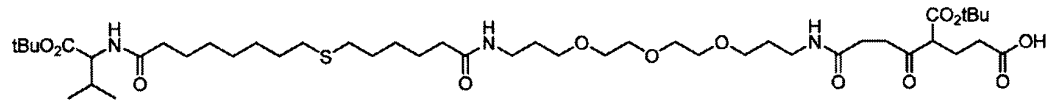
式 12-16



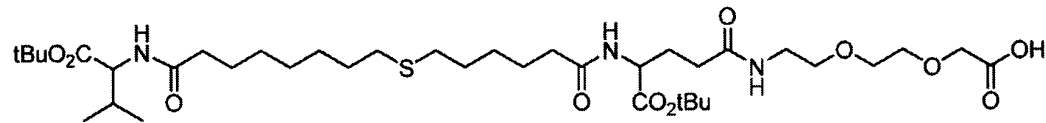
式 2'-23



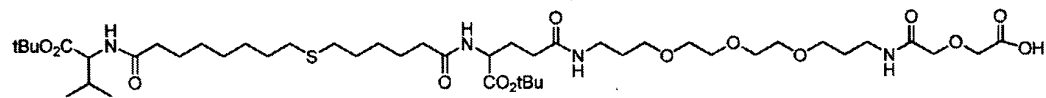
式 2'-24



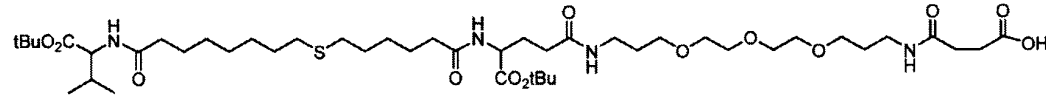
式 2'-25



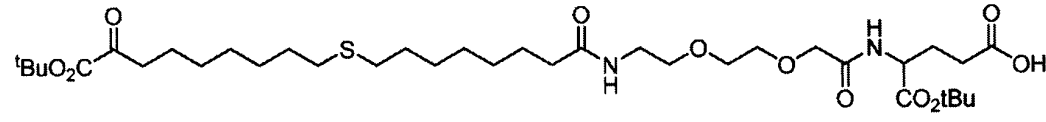
式 11-13



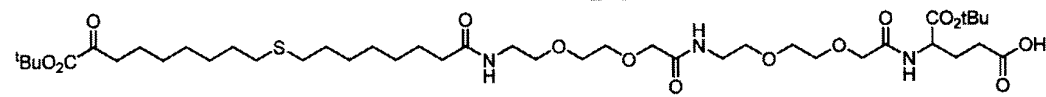
式 12-17



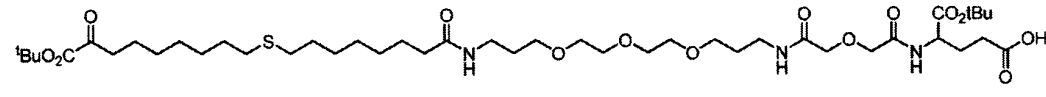
式 12-18



式 2'-26



式 2'-27



式 2'-28

【 0 1 2 1】

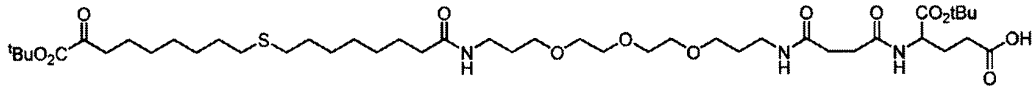
10

20

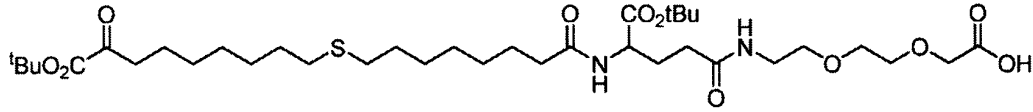
30

40

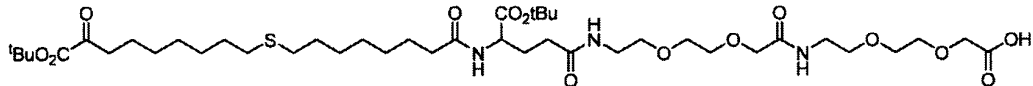
【化50】



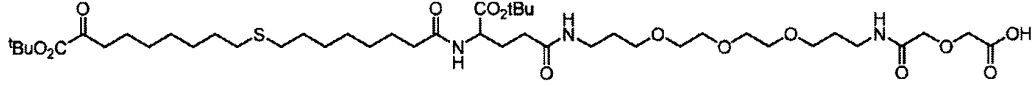
式 2'-29



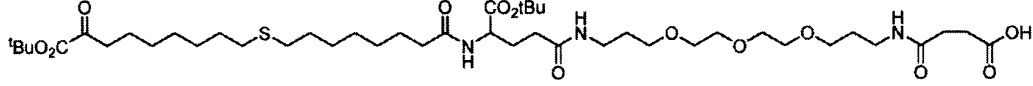
式 11-15



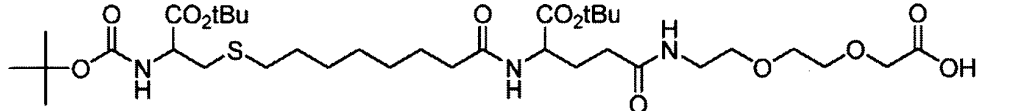
式 11-16



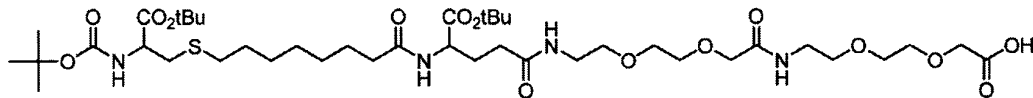
式 12-19



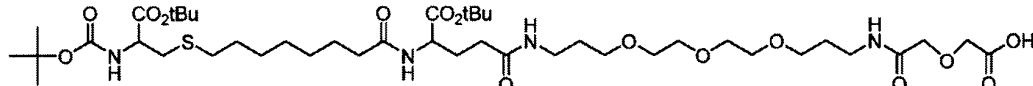
式 12-20



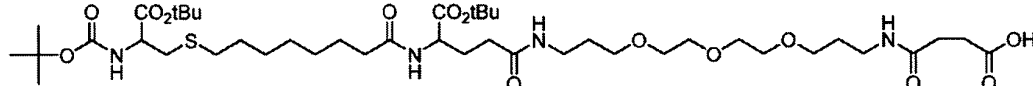
式 11-17



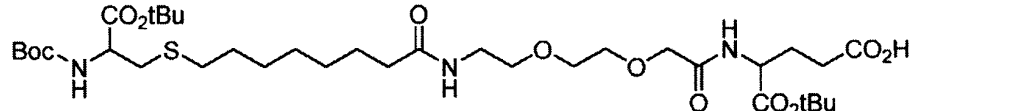
式 11-18



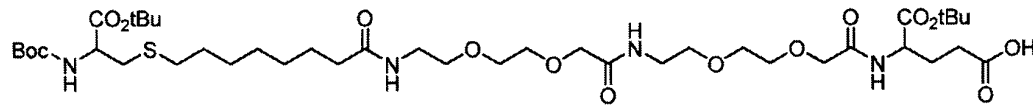
式 12-21



式 12-22



式 2'-30



式 2'-31

10

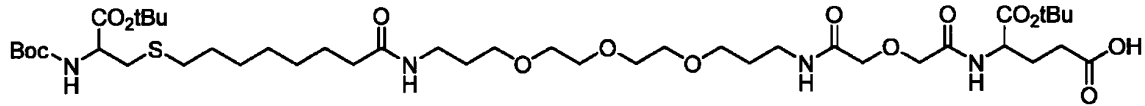
20

30

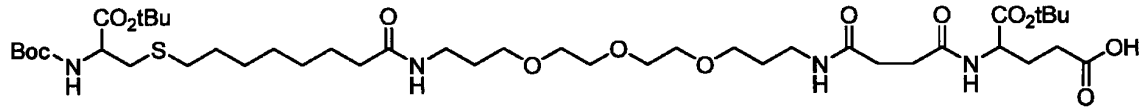
40

【0122】

## 【化51】



式 2'-32



式 2'-33

10

## 【0123】

先に記載した化合物などの式  $Z - (Y)_b - OH$  の化合物は、例えば、式 19 の化合物と反応させることによって、先に規定した式 1 の化合物を調製するのに使用されてもよい。

本発明のもう一つの態様は、ペプチド、その断片、またはその変異体の調製における、先に記載の化合物の使用に関する。

本発明のもう一つの態様は、ペプチド、その断片、またはその変異体の調製における、先に記載の樹脂結合体の使用に関する。

20

もう一つの態様は、ペプチド、その断片、またはその変異体を調製する方法に関し、その方法は、本発明による方法を使用することを含む。

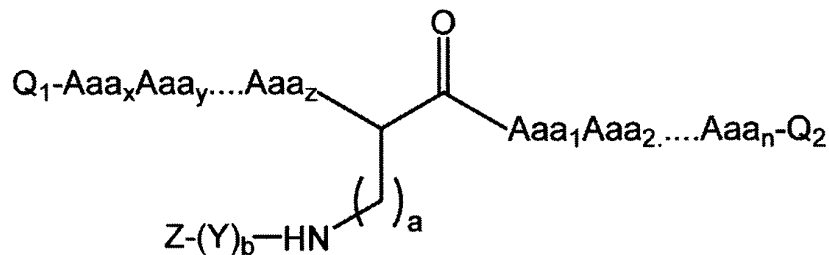
もう一つの態様は、ペプチド、その断片、またはその変異体に関し、ここで、前記ペプチドまたはその断片内の少なくとも一つのアミノ酸残基が、 $Z - (Y)_b - OH$  {式中、 $Z$ 、 $Y$  および  $b$  は、先に規定したとおりである} 由来のペプチド修飾剤の側鎖取付によって修飾される。好ましくは、 $Z - (Y)_b - OH$  由来のペプチド修飾剤は、リジン残基の側鎖を介して取り付けられる。

1つの好ましい実施形態において、ペプチド、あるいはその断片または変異体は、式 38 のものである：

30

## 【0124】

## 【化52】



式 38

40

## 【0125】

[式中、

$a$ 、 $b$ 、 $Z$  および  $Y$  は、先に規定したとおりであり；

$Q_1$  および  $Q_2$  は、それぞれ独立に、末端基であり；そして

$Aaa_x Aaa_y \dots Aaa_z$  および  $Aaa_1 Aaa_2 \dots Aaa_n$  は、それぞれ独立に 1 ~ 100 個の天然または非天然のアミノ酸残基を含む天然または合成ペプチドで

50

あって、そのそれぞれが、適宜保護される]。

好ましくは、 $Q_1$  はHまたは保護基である。

好ましくは、 $Q_2$  はOHまたは $NH_2$ である。

1つの非常に好ましい実施形態において、ペプチドまたはその断片は、次のものから選択される：

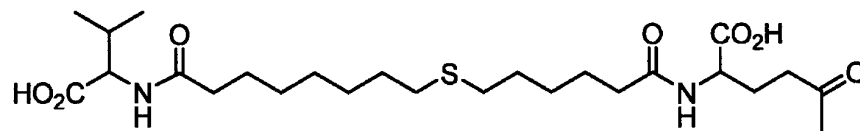
【 0 1 2 6 】

【 化 5 3 】

- (i) Boc-Phe-Val-Asn(Trt)-Gln(Trt)-His(Trt)-Leu-Cys(Trt)-Gly-Ser(tBu)-His(Trt)-  
Leu-Val-Glu(tBu)-Ala-Leu-Tyr(tBu)-Leu-Val-Cys(Trt)-Gly-Glu(tBu)-Arg(Pbf)-  
Gly-Phe-Phe-Tyr(tBu)-Thr(tBu)-Pro-Lys(H-Glu-OtBu)-OH

10

(ii)

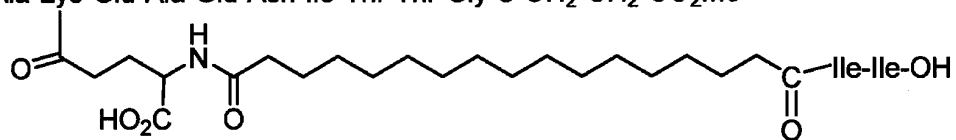


H-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-  
Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OH

20

(iii)

H-Ala-Pro-Pro-Arg-Leu-Ile-Cys-Asp-Ser-Arg-Val-Leu-Glu-Arg-Tyr-Leu-  
Leu-Glu-Ala-Lys-Glu-Ala-Glu-Asn-Ile-Thr-Thr-Gly-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me



- (iv) H-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-  
Ala-Ala-Lys(Palm-Glu-OH)-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly-O

30

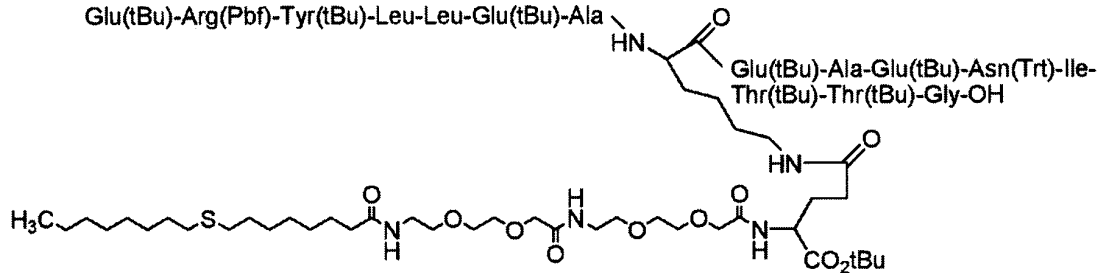
40

【 0 1 2 7 】

【化54】

(v)

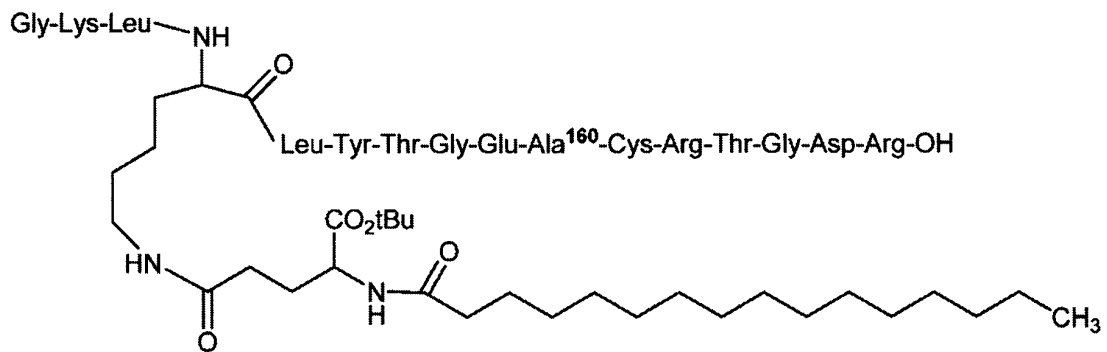
Boc-Ala-Pro-Pro-Arg(Pbf)-Leu-Ile-Cys(Trt)-Asp(tBu)-Ser(tBu)-Arg(Pbf)-Val-Leu-  
Glu(tBu)-Arg(Pbf)-Tyr(tBu)-Leu-Leu-Glu(tBu)-Ala



10

(vi)

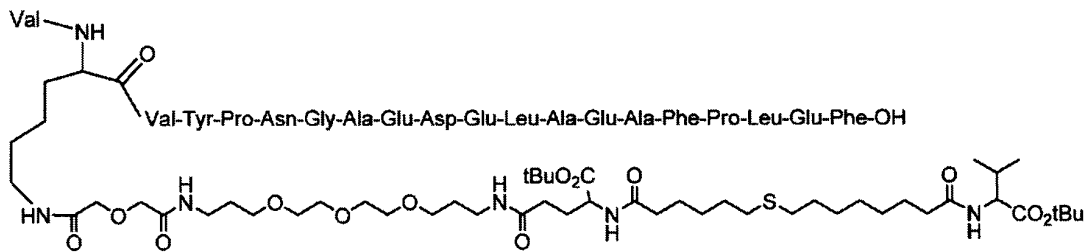
H-Ala<sup>114</sup>-Gln-Lys-Asp-Ala-Ile-Ser-Pro-Pro-Asp-Ala<sup>124</sup>-Ala-Ser-Ala-Ala-Pro-Leu-Arg-Thr-  
Ile-Thr<sup>134</sup>-Ala-Asp-Thr-Phe-Arg-Lys<sup>140</sup>-Leu-Phe-Arg-Val-Tyr-Ser-Asn-Phe-Leu-Arg<sup>150</sup>-



20

(vii)

H-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-



30

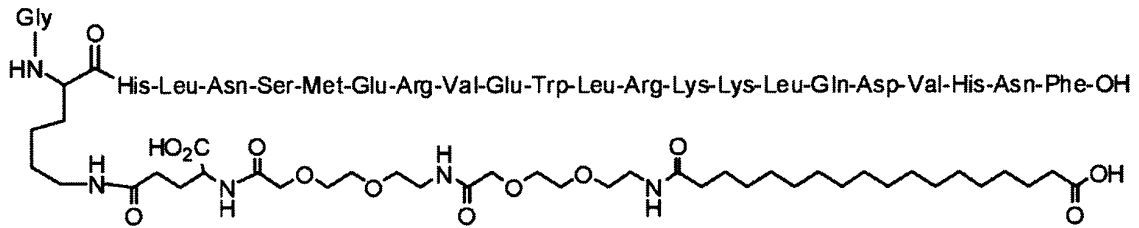
40

【0128】

【化 5 5】

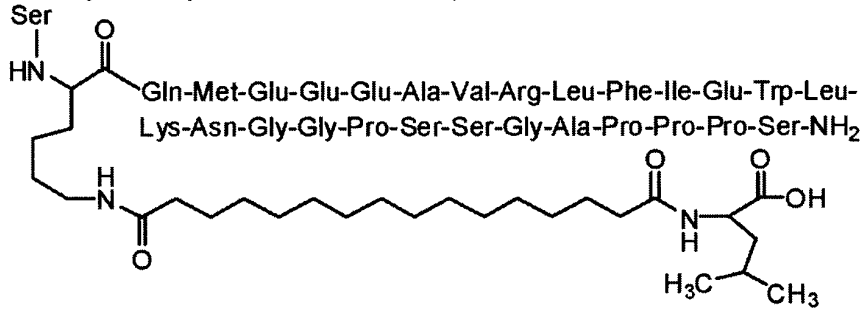
(viii)

H-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-



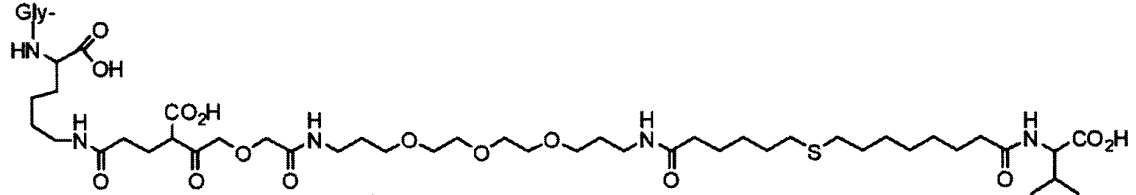
(ix)

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-



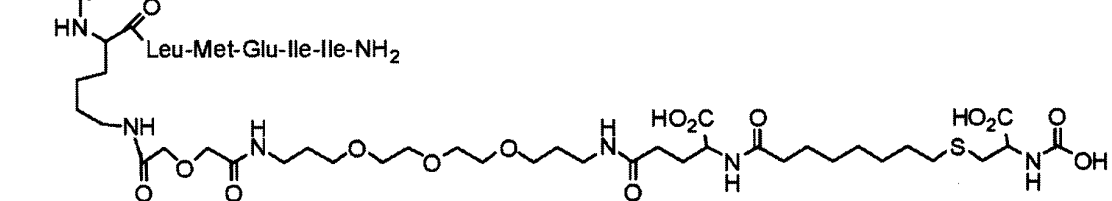
(x)

H-Met-Glu-Val-Gly-Trp-Tyr-Arg-Ser-Pro-Phe-Ser-Arg-Val-Val-His-Leu-Tyr-Arg-Asn-



(xi)

H-Ser-Glu-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-  
Met-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-Ser-  
Asn-Arg



【 0 1 2 9 】



## 【 0 1 3 7 】

適切な滑剤の例には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。

## 【 0 1 3 8 】

防腐剤、安定剤、染料、さらに着香剤を、医薬組成物中に加えてもよい。防腐剤の例には、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸および p - ヒドロキシ安息香酸のエステルが含まれる。酸化防止剤および懸濁剤を使用することもできる。

## 【 0 1 3 9 】

## 投与

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、腔、非経口、筋肉内、腹腔内、動脈内、くも膜下、気管支内、皮下、皮内、静脈内、鼻、頬または舌下の投与経路に適している。

10

## 【 0 1 4 0 】

経口投与では、個々の使用は、圧縮錠剤、丸薬、錠剤、ゲル剤 (gellules)、ドロップ剤およびカプセルによりおこなわれる。投与の他の形態には、静脈内、動脈内、クモ膜下、皮下、皮内、腹腔内または筋肉内注射することができ、滅菌されているか滅菌可能な溶液から調製される溶液またはエマルションが含まれる。本発明の医薬組成物はさらに、座薬、腔座薬、懸濁液、エマルション、ローション、軟膏、クリーム、ゲル、スプレー、溶液または散布剤の形態であってもよい。経皮投与の別の手段は、皮膚パッチの使用による。

## 【 0 1 4 1 】

組成物を、単位剤形に、即ち、1単位用量若しくは複数または小単位の単位用量を含有する別々のポーションの形態で処方することができる。

20

## 【 0 1 4 2 】

## 用量

当業者は、過度に実験しなくても、患者に投与するための本発明組成物の1つの適切な用量を簡単に決定することができる。通常、医師は、個々の患者に最も適した実際の用量を決定し、これは、使用される特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用長さ、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与方法および時間、排出速度、薬物の組み合わせ、特定の症状の重症度、個別におこなわれる治療を含む様々なファクターに左右される。本明細書に記載の用量は、平均的な症例の例である。勿論、より高いまたはより低い用量範囲が有利である個々の状況も存在し、そのような場合も、本発明の範囲内である。

30

## 【 0 1 4 3 】

以下の制限されることのない例によって、本発明をさらに説明する。

## 【実施例】

## 【 0 1 4 4 】

## 略語

D C M	ジクロロメタン	
H e x	ヘキサン	
T F A	トリフルオロ酢酸	40
R E	ロータリーエバポレーション	
R T	室温	
D M F	ジメチルホルムアミド	
M e O H	メタノール	
E t A c	酢酸エチル	
D M A P	ジメチルアミノピリジン	
D E E	ジエチルエーテル	
P E	石油エーテル	
I P A	イソプロピルアルコール	
N M P	N - メチルピロリドン	50

H O B t	ヒドロキシベンゾトリアゾール
D I C	N, N' - ジイソプロピルカルボジイミド
D T T	ジチオスレイトール
T E S	トリエチルシリル
H O S u	N - ヒドロキシスクシンイミド
D C C	N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド
D I P E A	N, N - ジイソプロピルエチルアミン

## 【0145】

実施例1：Fmoc-Lys-OHのアシル化による水性溶液中での一般式1を有する側鎖修飾ジアミノ酸誘導体の合成のための一般的な方法

18.4gのFmoc-Lys-OHに、200mlのDioxan/10%-NaHCO<sub>3</sub>(1:1)を加えた。次に、得られた混合物を0~5℃に冷やし、そして次に、100mlのジオキサン中の等モル量のZ-(Y)<sub>b</sub>-OHを加え、そして、混合物を0~5℃にて2時間、そして、RTにて2時間撹拌した。次に、混合物を0.1N-HClで希釈し、EtAcで抽出した。次に、有機層を、5%-NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O、0.1N-HCl、H<sub>2</sub>Oおよび塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、REにより濃縮した。得られた油状生成物を、DEE、石油エーテルまたは水の添加によって沈殿させた。得られた固形物を、濾過し、DEE、PEまたは水で洗浄し、真空乾燥させた。収率60~95%。

## 【0146】

実施例2：Fmoc-Lys-OHのアシル化による有機溶液中での一般式1を有する側鎖修飾ジアミノ酸誘導体の合成のための一般的な方法

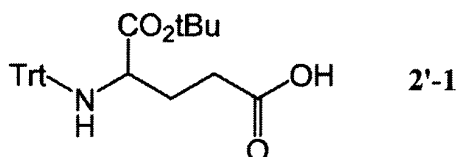
200mlのDCM中の18.4gのFmoc-Lys-OHの懸濁液に、5.4mlのMe<sub>3</sub>SiClを0℃にて加え、3時間撹拌した。次に、12.9mlのDIPEAを加え、更に30分間撹拌した。次に、100mlの無水DMF中の等モル量のZ-(Y)<sub>b</sub>-OH、EDAC・HClおよびHOSuの溶液を加え、そして、混合物を10~15℃にて4時間撹拌した。次に、混合物を、1N-HClで希釈し、EtAcで抽出した。次に、有機層を、5%-NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O、0.1N-HCl、H<sub>2</sub>Oおよび塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、REにより濃縮した。得られた油状生成物を、DEE、石油エーテルまたは水の添加によって沈殿させた。得られた固形物を、濾過し、DEEおよびヘキサンで洗浄し、真空乾燥させた。収率：65~95%。

## 【0147】

実施例3：N-トリチル-グルタミン酸 tert-ブチルエステル(Trt-Glu-OtBu)の合成。式番号2'-1。

## 【0148】

## 【化57】



## 【0149】

40.6gのH-Glu-(OtBu)を400mlのDCM中に懸濁し、0℃に冷やした。次に、21.7gのクロロトリメチルシランを滴下して加え、そして、混合物を透明な溶液が得られるまで撹拌した。次に、52gのDIPEAを加え、続いて56gのTrt-Clを加え、混合物を更に0℃で2時間撹拌し、RTまで加温し、更に2時間撹拌した。次に、20mlのMeOHを加え、混合物を真空中で濃縮し、次に、500mlの

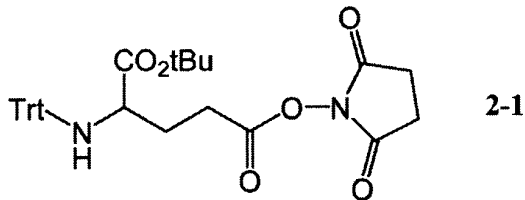
D E Eを加え、生成物を抽出し、酸性 - 塩基性抽出によって精製した。有機溶液を真空中で濃縮し、そしてT r t - G l u - O t B uをシロップとして得た。収率：86.0g (76.7%)。得られたシロップは、それを350mlのD E E中に溶解し、15gのD E Aの溶液に加えることによって、固形のジエチルアンモニウム塩に変換できる。

【0150】

実施例4：T r t - G l u ( O S u ) - O t B uの合成。式番号2-1。

【0151】

【化58】



【0152】

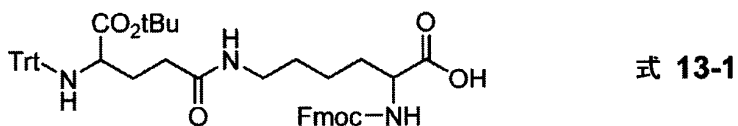
シロップ形態の44.0gのT r t - G l u - O t B uを、125gのT H F中に溶解し、10℃に冷やした。次に、125mlのT H F中の20.6gのD C Cを加え、そして、溶液をR Tにて3時間攪拌した。次に、0.5gのA c O Hおよび0.5mlのH<sub>2</sub>Oを加え、混合物を更に1時間攪拌し、濾過した。得られた溶液をR Eにより濃縮した。D E E / ヘキサンの添加によって沈殿した黄色がかった固形物を、濾過し、そして、真空中で乾燥させた。

【0153】

実施例5：F m o c - L y s - O Hから開始する2 - ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニルアミノ ) - 6 - ( 5 - t e r t - ブトキシ - 5 - オキソ - 4 - ( トリチルアミノ ) ペンタンアミド ) ヘキサン酸 [ F m o c - L y s ( T r t - G l u - O t B u ) - O H ]、式番号13-1の水溶液中での合成。

【0154】

【化59】



【0155】

18.4gのF m o c - L y s - O Hに、200mlのD i o x a n / 10% - N a H C O<sub>3</sub> (1:1)を加えた。次に、得られた混合物を0~5℃に冷やし、そして次に、100mlのジオキサン中の27.2gのT r t - G l u ( O S u ) - O t B uを加え、そして、混合物を0~5℃にて2時間、そして、R Tにて2時間攪拌した。次に、混合物を、5%のクエン酸で希釈し、E t A cで抽出した。次に、有機層を、5% - N a H C O<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O、3%のクエン酸、H<sub>2</sub>Oおよび塩水で洗浄し、無水N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub>上で乾燥させ、R Eにより濃縮した。得られた油状生成物をD E Eの添加によって沈殿させた。得られた固形物を、濾過し、D E Eおよびヘキサンで洗浄し、真空乾燥させた。収量34.7g = 87.3%。85~105℃の融解範囲(分解)。

【0156】

10

20

30

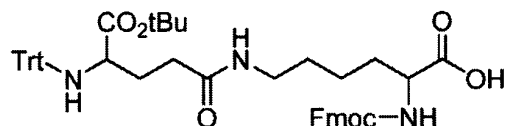
40

50

実施例 6 : Fmoc-Lys-OH から開始する 2 - ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニルアミノ ) - 6 - ( 5 - tert - ブトキシ - 5 - オキソ - 4 - ( トリチルアミノ ) ペンタンアミド ) ヘキサノ酸 [ Fmoc-Lys(Trt-Glu-OtBu)-OH ]、式番号 13 - 1 の有機溶液中での合成。

【 0 1 5 7 】

【 化 6 0 】



式 13-1

10

【 0 1 5 8 】

200 ml の DCM 中の 18.4 g の Fmoc-Lys-OH の懸濁液に、5.4 ml の  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  を 0 にて加え、3 時間攪拌した。次に、12.9 ml の DIPEA を加え、更に 30 分間攪拌した。次に、100 ml の無水 DMF 中の 27.2 g の Trt-Glu(OSu)-OtBu を加え、そして、混合物を 10 ~ 15 にて 4 時間攪拌した。次に、混合物を、5% のクエン酸で希釈し、EtAc で抽出した。次に、有機層を、5% -  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ 、3% のクエン酸、 $\text{H}_2\text{O}$ 、そして、塩水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、RE により濃縮した。得られた油状生成物を DEE の添加によって沈殿させた。得られた固形物を、濾過し、DEE およびヘキサンで洗浄し、真空乾燥させた。収量 35.7 g = 89.8%。85 ~ 105 の融解範囲 (分解)。

20

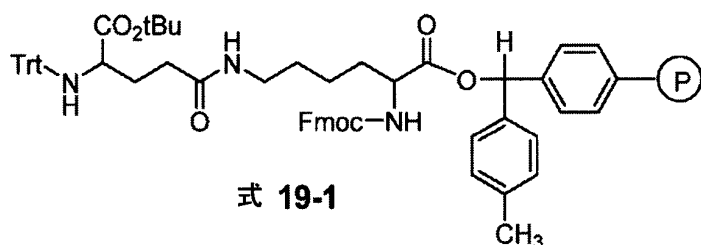
【 0 1 5 9 】

実施例 7 : ( 4 - ポリスチリルフェニル ) ( p - トリル ) メチル 2 - ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニルアミノ ) - 6 - ( 5 - tert - ブトキシ - 5 - オキソ - 4 - ( トリチルアミノ ) ペンタンアミド ) ヘキサノアート [ Fmoc-Lys(Trt-Glu-OtBu)-O-4-メチルベンズヒドリル-ポリスチリルエステル ]、式番号 19 - 1 の合成。

30

【 0 1 6 0 】

【 化 6 1 】



式 19-1

40

【 0 1 6 1 】

1 Lt の DME 中の 100 g ( 170 mmol ) 4 - メチルポリスチリル臭素樹脂の懸濁液に、80 g ( 100.0 mmol ) の Fmoc-Lys(Trt-Glu-OtBu)-OH および 56 g の DIPEA を加え、そして、混合物を RT にて 12 時間振盪した。次に、100 ml の MeOH を加え、そして、混合物を RT にて更に 4 時間振盪した。次に、得られた樹脂を、DCM / MeOH / DIPEA ( 85 : 10 : 5 )、DMF、iPrOH およびヘキサンで洗浄し、真空乾燥させた。分光光度測定で決定した 43.0 m

50

molのFmoc基の総添加量で収量143.4g(43%)。

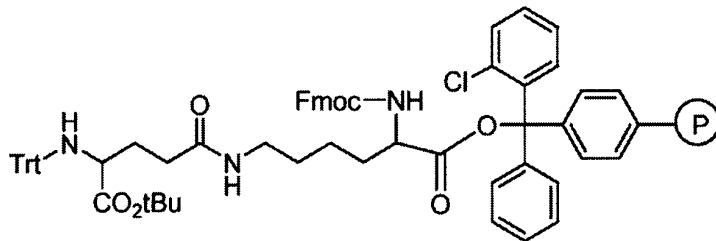
【0162】

実施例8：(2-クロロフェニル)(フェニル)(p-ポリスチリルフェニル)メチル2-( (9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-6-(5-tert-ブトキシ-5-オキソ-4-(トリチルアミノ)ペンタンアミド)ヘキサノアート[Fmoc-Lys(Trt-Glu-OtBu)-O-2-クロロトリチル-ポリスチリルエステル]、式番号19-2の合成。

【0163】

【化62】

10



式 19-2

【0164】

20

1.0LtのDCM中の100.0g(160mmol)の2-クロロトリチル-ポリスチリルクロライド樹脂の懸濁液に、80.0g(100mmol)のFmoc-Lys(Trt-Glu-OtBu)-OHおよび56gのDIPEAを加え、混合物をRTにて3時間振盪した。次に、50mlのMeOHを加え、そして、混合物をRTにて更に1時間振盪した。次に、得られた樹脂を、DCM/MeOH/DIPEA(85:10:5)、DMF、iPrOHおよびヘキサンで洗浄し、真空乾燥させた。分光光度測定で決定した0.65mmolのFmoc基の総添加量で収量170.1g(80%)。

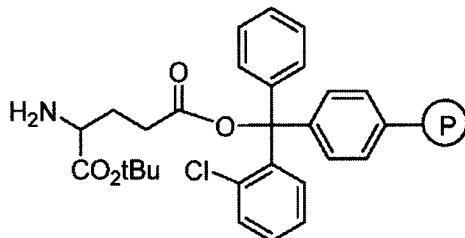
【0165】

実施例9：1-tert-ブチル5-(2-クロロフェニル)(フェニル)(p-ポリスチリルフェニル)メチル2-アミノペンタンジオアート[H-Glu(2-クロロトリチル-ポリスチリルエステル)-OtBu]、式番号18-1。

30

【0166】

【化63】



式 18-1

40

【0167】

1LtのDCM中の100g(160mmol)のCTC-クロライド樹脂を、標準的な条件下で43g(1.0mol)のFmoc-L-Glu-OtBuでエステル化し、それに続いてFmoc基を取り外した。分光光度測定で測定した81.2mmolのFmoc基の総添加量で収量130.3g(81%)。

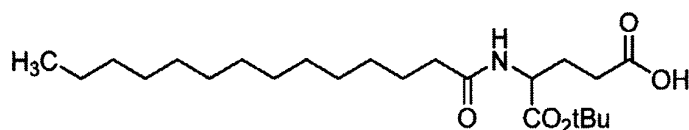
【0168】

実施例10：ミリストイル-Glu-OtBu、式番号2'-2の合成。

50

【 0 1 6 9 】

【 化 6 4 】



式 2'-2

10

【 0 1 7 0 】

6 ml の DMF 中の 0.78 g (0.63 mmol) の H-Glu (2-クロロトリチル-ポリスチリルエステル)-OtBu の懸濁液に、0.23 g (1 mmol) のミリスチン酸、0.15 g の DIC および 0.15 g の HOBt を加え、そして、混合物を RT にて 4 時間振盪した。次に、樹脂を、濾過し、DMF で 4 回、そして DCM で 6 回洗浄した。次に、樹脂を、1% の TFA で 6 回処理し、そして、集めた濾液を、水で抽出し、そして、ヘキサンでのゆるやかな添加を伴う RE により濃縮した。沈殿した生成物を、濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥させた。収量：0.28 g (95%) の非晶質固体。

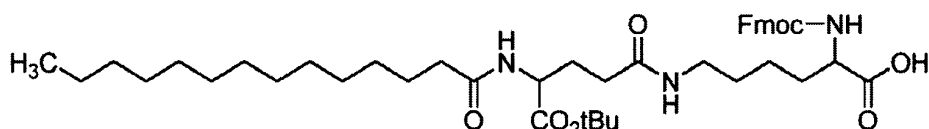
【 0 1 7 1 】

実施例 11 (A) : 2 - ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニルアミノ ) - 6 - ( 5 - tert - ブトキシ - 5 - オキソ - 4 - テトラデカンアミドペンタンアミド ) ヘキサン酸 [ Fmoc - Lys ( Myr - Glu - OtBu ) - OH ] 式番号 1 - 1。

20

【 0 1 7 2 】

【 化 6 5 】



式 1-1

30

【 0 1 7 3 】

20 ml の DMF 中の 5.39 g の 1-tert-ブチル 5-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) 2-テトラデカンアミドペンタンジオアートの混合物を、4.05 g (10 mmol) の 2 - ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニルアミノ ) - 6 - アミノヘキサン酸ヒドロクロライドおよび 2.58 g (20 mmol) の DIPEA と反応させ、RT にて 4 時間攪拌した。この生成物に、塩水と EtAc の混合物を加え、標準的なワークアップ後に 6.65 g (87%) の生成物を得た。

40

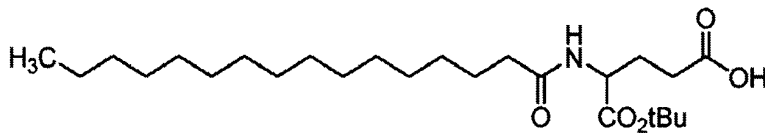
(B) : 2 - ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニルアミノ ) - 6 - ( 5 - tert - ブトキシ - 5 - オキソ - 4 - パルミトアミドペンタンアミド ) ヘキサン酸 [ Fmoc - Lys ( Pal - Glu - OtBu ) - OH ] 式 1 - 2。

【 0 1 7 4 】

実施例 12 : 5 - tert - ブトキシ - 5 - オキソ - 4 - パルミトアミドペンタン酸。式番号 2' - 3。(パルミトイル-Glu-OtBu) 分子量 : 441.6

【 0 1 7 5 】

## 【化66】



式 2'-3

## 【0176】

6 mlのDMF中の0.78 g (0.63 mmol)のH-Glu(2-クロロトリチル-ポリスチリルエステル)-OtBuの懸濁液に、0.26 g (1 mmol)のPALMITIC ACID、0.15 gのDICおよび0.15 gのHOBTを加え、そして、混合物をRTにて4時間振盪した。次に、樹脂を、濾過し、DMFで4回、そして、DCMで6回洗浄した。次に、樹脂を、1%のTFAで6回処理し、集めた濾液を、水で抽出し、ヘキサンのゆるやかな添加を伴ったREにより濃縮した。沈殿した生成物を、濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥させた。収量：0.28 g (95%)の非晶質固体。

10

## 【0177】

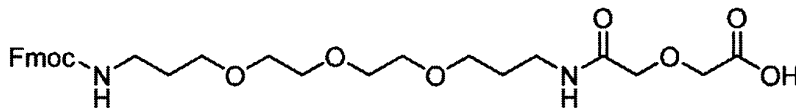
実施例13：1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,19-ジオキソ-2,8,11,14,21-ペンタオキサ-4,18-ジアザトリコサン-23-酸。式番号12-1。

20

分子量：558.6

## 【0178】

## 【化67】



式 12-1

30

## 【0179】

600 mlのDCM中の220.3 g (1 mol)の3,3'-(2,2'-オキシビス(エタン-2,1-ジイル)ビス(オキシ))ジプロパン-1-アミン(BASF)に、217.2 gのクロロトリメチルシランおよび258.0 gのDIPEAを5 にて加え、RTにて3時間攪拌した。得られた混合物を、3 で冷やし、次に、1200 mlのDCM中の175.0 g (676.5 mmol)のFmoc-クロライドの溶液を、2時間以内で滴下して加え、次に、RTにて更に3時間攪拌した。混合物を、REにより濃縮し、水とDEEの間で分配させた。水層を、もう1回DEEで抽出し、そして、DCM中に抽出される黄色がかった油状物質として形成された(9H-フルオレン-9-イル)メチル3-(2-(2-(3-アミノプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロピルカルバマートが分離されるまで、得られた水相に固形の炭酸ナトリウムおよび固形のNaClを加えた。次に、得られたDCM溶液を、REにより濃縮し、そして、油状残渣を750 mlのDMF中に溶解した。次に、58.5 g (0.5 mol)の1,4-ジオキサン-2,6-ジオン(グリコール酸無水物)および130 gのDIPEAを加え、混合物を、60 に加温し、3時間攪拌した。標準的なワークアップ後に、215.4 g (38.5%)の1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,19-ジオキソ-2,8,11,14,21-ペンタオキサ-4,18-ジアザトリコサン-23-酸を得た。

40

## 【0180】

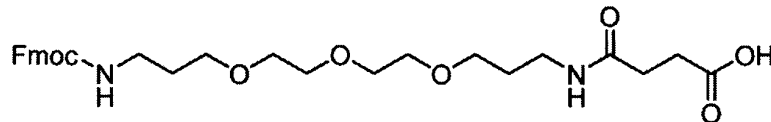
50

実施例 14 : 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 , 19 - ジオキソ - 2 , 8 , 11 , 14 - テトラオキサ - 4 , 18 - ジアザドコサン - 22 - 酸の新しい調製方法。式番号 12 - 2。

分子量 : 542.6

【 0181 】

【 化 68 】



式 12-2

10

【 0182 】

600 ml の DCM 中の 220.3 g ( 1 Mol ) の 3,3' - ( 2,2' - オキシビス (エタン - 2,1 - ジイル) ビス (オキシ) ) ジプロパン - 1 - アミン ( BASF ) に、217.2 g のクロロトリメチルシランおよび 258.0 g の DIPEA を 5 にて加え、RT にて 3 時間攪拌した。得られた混合物を、3 で冷やし、次に、1200 ml の DCM 中の 175.0 g ( 676.5 mmol ) の Fmoc - クロライドの溶液を、2 時間以内で滴下して加え、次に、RT にて更に 3 時間攪拌した。混合物を、RE により濃縮し、水と DEE の間で分配させた。水層を、もう 1 回 DEE で抽出し、そして、DCM 中に抽出される黄色がかかった油状物質として形成された ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メチル 3 - ( 2 - ( 2 - ( 3 - アミノプロポキシ ) エトキシ ) エトキシ ) プロピルカルバマートが分離されるまで、得られた水相に固形の炭酸ナトリウムおよび固形の NaCl を加えた。次に、得られた DCM 溶液を、RE により濃縮し、そして、油状残渣を 750 ml の DMF 中に溶解した。次に、50.0 g ( 0.5 Mol ) の 1 - ジヒドロフラン - 2,5 - ジオン (コハク酸無水物) および 130 g の DIPEA を加え、混合物を 60 に加温し、3 時間攪拌した。標準的なワークアップ後に、228.4 g ( 42.1% ) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3,19 - ジオキソ - 2,8,11,14 - テトラオキサ - 4,18 - ジアザドコサン - 22 - 酸を得た。

20

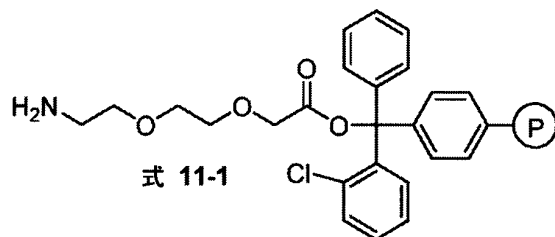
30

【 0183 】

実施例 15 : ( 2 - クロロフェニル ) ( フェニル ) ( ポリスチリル ) メチル 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 - オキソ - 2,7,10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - オアート。式番号 11 - 1。

【 0184 】

【 化 69 】



式 11-1

40

【 0185 】

1 Lt の DCM 中の 100.00 g ( 160 mmol ) の CTC - クロライド樹脂の懸濁液を、標準的な条件下で 38.5 g ( 100 mmol ) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9

50

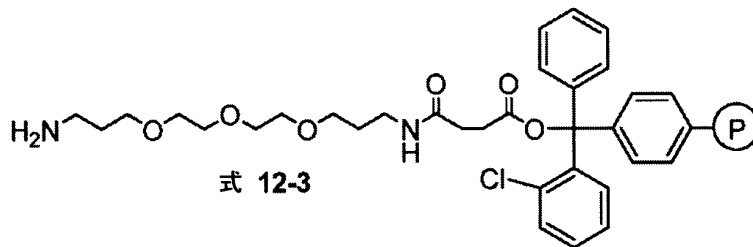
-イル)-3, 19-ジオキソ-2, 8, 11, 14, 21-ペンタオキサ-4, 18-ジアザトリコサン-23-酸を用いてエステル化し、それに続いてFmoc基を取り外した。収量：79 mmolの総添加量で115.5 g (79%)。

【0186】

実施例16：(2-クロロフェニル)(フェニル)(ポリスチリル)メチル1-アミノ-15-オキソ-4, 7, 10-トリオキサ-14-アザオクタデカン-18-オアート。式番号12-3。

【0187】

【化70】



10

20

【0188】

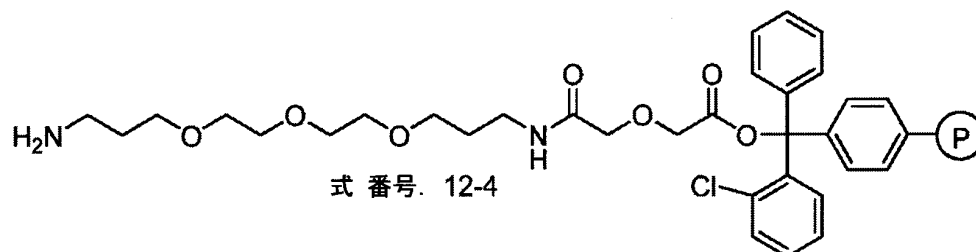
1 LtのDCM中の100.00 g (160 mmol)のCTC-クロライド樹脂の懸濁液を、標準的な条件下で54.3 g (100 mmol)の1-(9H-フルオレン-9-イル)-3, 19-ジオキソ-2, 8, 11, 14-テトラオキサ-4, 18-ジアザドコサン-22-酸を用いてエステル化し、それに続いてFmoc基を取り外した。収量：84 mmolの総添加量で117.7 g (79%)。

【0189】

実施例17：1-(9H-フルオレン-9-イル)-3, 19-ジオキソ-2, 8, 11, 14, 21-ペンタオキサ-4, 18-ジアザトリコサン-23-酸2-クロロトリチルエステルの合成。式番号12-4。

【0190】

【化71】



40

【0191】

1 LtのDCM中の100.00 g (160 mmol)のCTC-クロライド樹脂の懸濁液を、標準的な条件下で55.8 g (100 mmol)の1-(9H-フルオレン-9-イル)-3, 19-ジオキソ-2, 8, 11, 14, 21-ペンタオキサ-4, 18-ジアザトリコサン-23-酸を用いてエステル化し、それに続いてFmoc基を取り外した。収量：88 mmolの総添加量で128.0 g (88%)。

【0192】

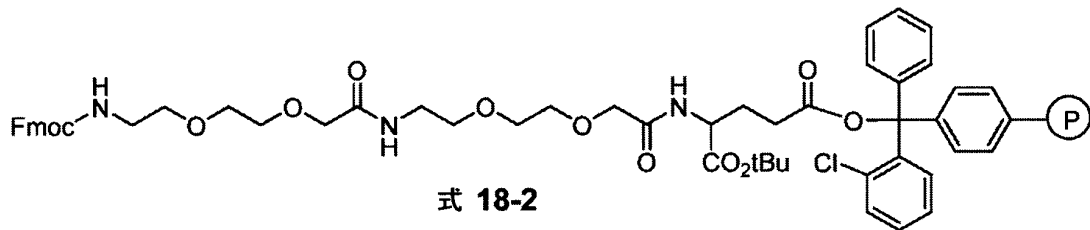
50

実施例 18 : 1 - tert - ブチル 5 - ( 2 - クロロフェニル ) ( フェニル ) ( 4 - ポリスチリルフェニル ) メチル 2 - ( 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 , 12 - ジオキソ - 2 , 7 , 10 , 16 , 19 - ペンタオキサ - 4 , 13 - ジアザヘニコサンアミド ) ペンタンジオアート。式番号 18 - 2。

5 ml の DMF 中の 1 . 00 g の H - Glu ( 2 - クロロトリチル - ポリスチリルエステル ) - OtBu ( 0 . 61 mmol ) の懸濁液を 0 . 38 g ( 1 mmol ) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 - オキソ - 2 , 7 , 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸とカップリングし、それに続いて従来どおり Fmoc 基を取り外し、そして、1 秒が、同じ量の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 - オキソ - 2 , 7 , 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸と第 2 のカップリングをおこなった。樹脂の標準的な洗浄および乾燥後に、0 . 58 mmol の総添加量によって 1 . 45 g を得た ( 95 % ) 。

【 0193 】

【 化 72 】



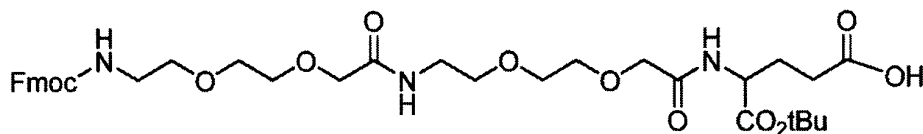
【 0194 】

実施例 19 : 23 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 , 12 , 21 - トリオキソ - 2 , 7 , 10 , 16 , 19 - ペンタオキサ - 4 , 13 , 22 - トリアザヘキサコサン - 26 - 酸。式番号 2' - 4。

分子量 : 715 . 8

【 0195 】

【 化 73 】



【 0196 】

先に記載した手順に従って得た 1 . 45 g ( 0 . 58 mmol ) の樹脂を、保護された修飾剤を得るために通常どおり処理し、そして、ワークアップした。収量 0 . 38 g ( 91 . 5 % ) 。

【 0197 】

実施例 20 : 1 - tert - ブチル 5 - ( 2 - クロロフェニル ) ( フェニル ) ( 4 - ポリスチリルフェニル ) メチル 2 - ( 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 , 19 - ジオキソ - 2 , 8 , 11 , 14 - テトラオキサ - 4 , 18 - ジアザドコサンアミド ) ペンタンジオアート。式番号 18 - 3。

【 0198 】

10

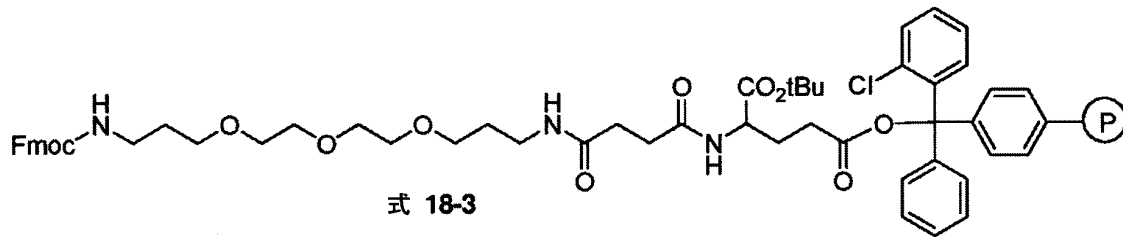
20

30

40

50

【化74】



式 18-3

10

【0199】

5 ml の DMF 中の 1.00 g の H - Glu ( 2 - クロロトリチル - ポリスチリルエステル ) - OtBu ( 0.61 mmol ) の懸濁液を、0.54 g ( 1 mmol ) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 , 19 - ジオキソ - 2 , 8 , 11 , 14 - テトラオキサ - 4 , 18 - ジアザドコサン - 22 - 酸とカップリングした。樹脂の標準的な洗浄および乾燥後に、0.59 mmol の総添加量によって 1.74 g を得た ( 96.7% ) 。

【0200】

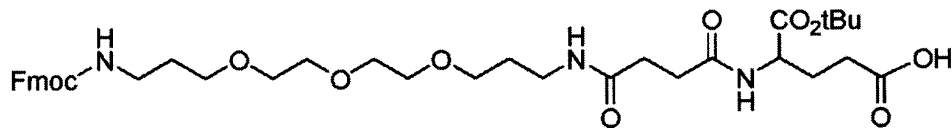
実施例 21 : 24 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 , 19 , 22 - トリオキソ - 2 , 8 , 11 , 14 - テトラオキサ - 4 , 18 , 23 - トリアザヘプタコサン - 27 - 酸。式番号 2' - 5 。

20

分子量 : 727.8

【0201】

【化75】



式 2'-5

30

【0202】

先に記載した手順に従って得た 1.74 g ( 0.59 mmol ) の樹脂を、保護された修飾剤を得るために通常どおり処理し、そして、ワークアップした。収量 0.42 g ( 96.6% ) 。

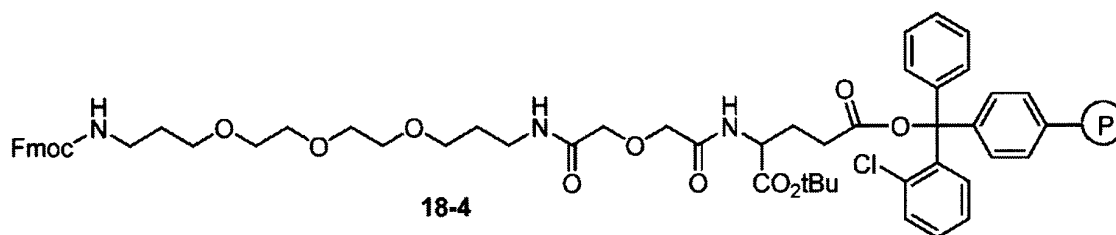
【0203】

実施例 22 : 1 - tert - ブチル 5 - ( 2 - クロロフェニル ) ( フェニル ) ( 4 - ポリスチリルフェニル ) メチル 2 - ( 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 , 19 - ジオキソ - 2 , 8 , 11 , 14 , 21 - ペンタオキサ - 4 , 18 - ジアザトリコサンアミド ) ペンタンジオアート。式番号 18 - 4

40

【0204】

## 【化76】



10

## 【0205】

5 ml の DMF 中の 1.00 g の H - G l u ( O C T C - 樹脂 - O t B u ( 0.61 mmol ) の懸濁液を、0.56 g ( 1 mmol ) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 , 19 - ジオキソ - 2 , 8 , 11 , 14 , 21 - ペンタオキサ - 4 , 18 - ジアザトリコサン - 23 - 酸とカップリングした。樹脂の標準的な洗浄および乾燥後に、0.54 mmol ( 88.5% ) の総添加量によって 1.61 g を得た。

## 【0206】

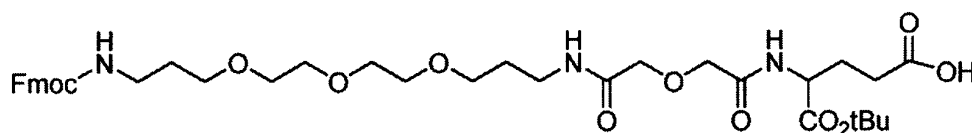
実施例 23 : 25 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 , 19 , 23 - トリオキソ - 2 , 8 , 11 , 14 , 21 - ペンタオキサ - 4 , 18 , 24 - トリアザオクタコサン - 28 - 酸。式番号 2' - 6。

20

分子量 : 743.8

## 【0207】

## 【化77】



式 2'-6

30

## 【0208】

1.60 g ( 1 mmol ) の H - G l u ( O C T C - 樹脂 ) - O t B u を、1.12 g ( 2 mmol ) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 , 19 - ジオキソ - 2 , 8 , 11 , 14 , 21 - ペンタオキサ - 4 , 18 - ジアザトリコサン - 23 - 酸とカップリングした。標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量 : 0.71 g ( 95.46% ) 。

## 【0209】

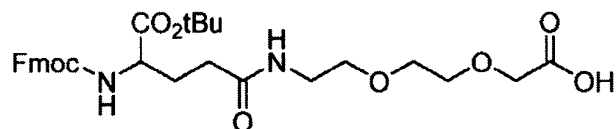
実施例 24 : 5 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 , 8 - ジオキソ - 2 , 12 , 15 - トリオキサ - 4 , 9 - ジアザヘプタデカン - 17 - 酸。式番号 11 - 2。

40

分子量 : 570.6

## 【0210】

## 【化78】



式 11-2

10

## 【0211】

先に記載の 1.45 g (1.0 mmol) の得られた (2-クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) アセタートを、0.85 g (2 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu とカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を得るために樹脂を処理した。収量 0.52 g (91.1%)。

## 【0212】

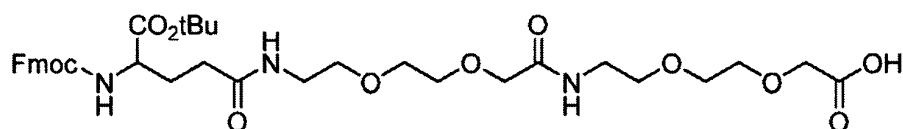
実施例 25 : 5 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 3, 8, 17 - トリオキソ - 2, 12, 15, 21, 24 - ペンタオキサ - 4, 9, 18 - トリアザヘキサコサン - 26 - 酸。式番号 11 - 3。

20

分子量 : 715.8

## 【0213】

## 【化79】



式 11-3

30

## 【0214】

先に記載の 1.45 g (1.0 mmol) の得られた (2-クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) アセタートを、0.77 g (2 mmol) の 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 3 - オキソ - 2, 7, 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸とカップリングした。次に、Fmoc 基を取り外し、そして、樹脂を 0.85 (2 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu とカップリングした。そして、樹脂を一般手法に従って処理して、保護された修飾剤を得た。収量 : 0.69 g (96.4%)。

40

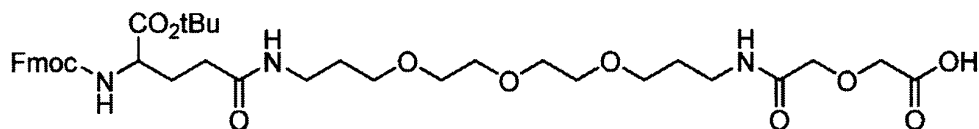
## 【0215】

実施例 26 : 5 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 3, 8, 24 - トリオキソ - 2, 13, 16, 19, 26 - ペンタオキサ - 4, 9, 23 - トリアザオクタコサン - 28 - 酸。式番号 12 - 5。

分子量 : 743.8

## 【0216】

【化 8 0】



式 12-5

10

【 0 2 1 7 】

Fmoc基を取り外すために、上記の実施例に従って調製した1.67g(1mmol)の樹脂をピペリジンによって処理した。次に、得られた樹脂を、0.85gのFmoc-Glu-OtBuとカップリングし、そして、ワークアップして、保護された修飾剤を得た。収量：0.65g(87.4%)。

【 0 2 1 8 】

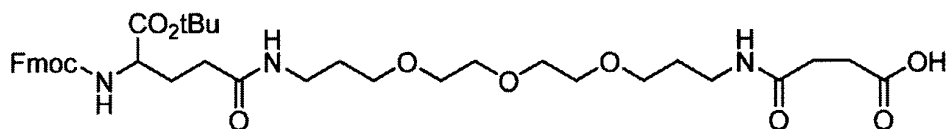
実施例27：5-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,8,24-トリオキソ-2,13,16,19-テトラオキサ-4,9,23-トリアザヘプタコサン-27-酸。式番号12-6。

分子量：727.8

20

【 0 2 1 9 】

【化 8 1】



式 12-6

30

【 0 2 2 0 】

1.40g(1mmol)の(2-クロロフェニル)(フェニル)(ポリスチリル)メチル1-アミノ-15-オキソ-4,7,10トリオキサ-14-アザオクタデカン-18-オアートを、0.85(2mmol)gのFmoc-Glu-OtBuとカップリングし、そして、ワークアップして、保護された修飾剤を得た。収量：0.69g(94.8%)。

【 0 2 2 1 】

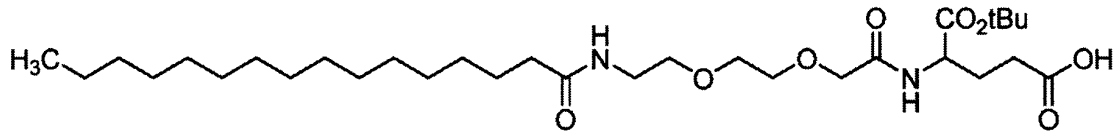
実施例28：4-(tert-ブトキシカルボニル)-6,15-ジオキソ-8,11-ジオキサ-5,14-ジアザトリアコンタン-1-酸。式番号2'-7。

分子量：586.8

40

【 0 2 2 2 】

【化 8 2】



式 2'-7

10

【0223】

1.60 g (1 mmol) の H-Glu (OCTC-樹脂)-OtBu を、0.72 g (2 mmol) の 1-(9H-フルオレン-9-イル)-3-オキソ-2,7,10-トリオキサ-4-アザドデカン-12-酸、そして、0.51 g のパルミチン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.53 g (89.83%)。

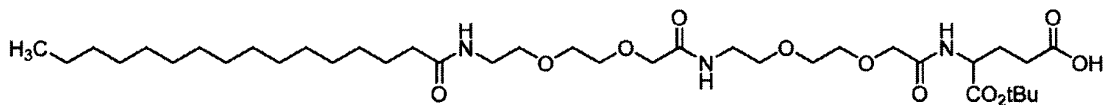
【0224】

実施例 29：4-(tert-ブトキシカルボニル)-6,15,24-トリオキソ-8,11,17,20-テトラオキサ-5,14,23-トリアザノナトリアコンタン-

20

【0225】

【化 8 3】



式 2'-8

30

【0226】

1.60 g (1 mmol) の H-Glu (OCTC-樹脂)-OtBu を、0.72 g (2 mmol) の 1-(9H-フルオレン-9-イル)-3-オキソ-2,7,10-トリオキサ-4-アザドデカン-12-酸、そして、0.72 g (2 mmol) の 1-(9H-フルオレン-9-イル)-3-オキソ-2,7,10-トリオキサ-4-アザドデカン-12-酸、そして、0.51 g のパルミチン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.71 g (97.00%)。

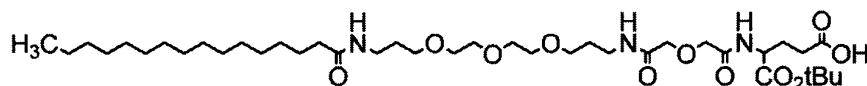
40

【0227】

実施例 30：4-(tert-ブトキシカルボニル)-6,10,26-トリオキソ-8,15,18,21-テトラオキサ-5,11,25-トリアザヘンテトラコンタン-

【0228】

## 【化84】



式 2'-9

## 【0229】

10

1.60 g (1.0 mmol) の H-Glu (OCTC-樹脂) - OtBu を、1.12 g (2.0 mmol) の 1-(9H-フルオレン-9-イル)-3-オキソ-2,7,10-トリオキサ-4-アザドデカン-12-酸、そして、0.51 g のパルミチン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.68 g (89.47%)。

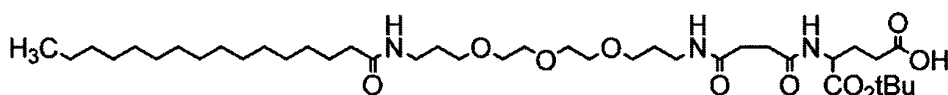
## 【0230】

実施例 31：4-(tert-ブトキシカルボニル)-6,9,25-トリオキソ-14,17,20-トリオキサ-5,10,24-トリアザテトラコンタン-1-酸。式番号 2'-10。

## 【0231】

20

## 【化85】



式 2'-10

30

## 【0232】

1.60 g (1.0 mmol) の H-Glu (OCTC-樹脂) - OtBu を、1.09 g (2.0 mmol) の 1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,19-ジオキソ-2,8,11,14-テトラオキサ-4,18-ジアザドコサン-22-酸、そして、0.51 g のパルミチン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.71 g (95.43%)。

## 【0233】

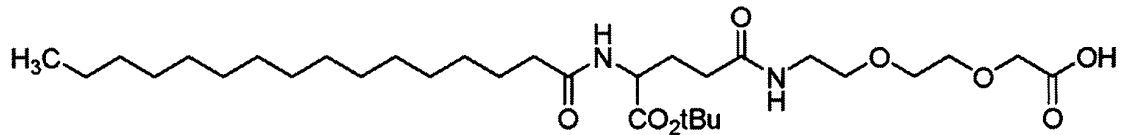
実施例 32：13-(tert-ブトキシカルボニル)-10,15-ジオキソ-3,6-ジオキサ-9,14-ジアザトリアコンタン-1-酸。式番号 11-4。

分子量：586.8

40

## 【0234】

【化 8 6】



式 11-4

10

【0 2 3 5】

1.45 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) アセタートを、0.85 g (2.0 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu、そして、0.51 g (2.00 mmol) のパルミチン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.51 g (86.91%)。

【0 2 3 6】

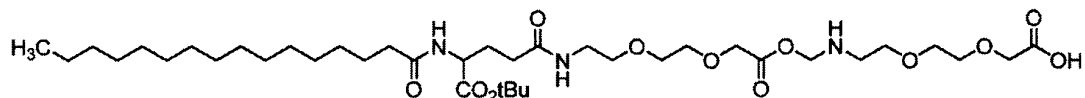
実施例 33：24 - (tert - ブトキシカルボニル) - 12, 21, 26 - トリオキソ - 3, 6, 11, 14, 17 - ペンタオキサ - 9, 20, 25 - トリアザヘンテトラコンタン - 1 - 酸。式番号 11 - 5。

20

分子量：762.0

【0 2 3 7】

【化 8 7】



式 11-5

30

【0 2 3 8】

1.45 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) アセタートを、0.77 g (2 mmol) の 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 3 - オキソ - 2, 7, 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸、0.85 g (2.0 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu、そして、0.51 g (2.00 mmol) のパルミチン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.72 g (94.49%)。

40

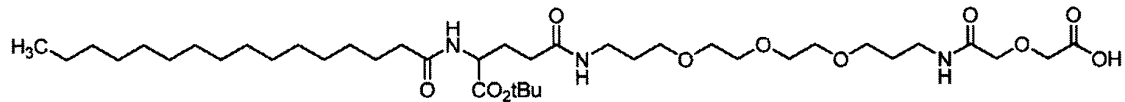
【0 2 3 9】

実施例 34：24 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5, 21, 26 - トリオキソ - 3, 10, 13, 16 - テトラオキサ - 6, 20, 25 - トリアザヘンテトラコンタン - 1 - 酸。式番号 12 - 7。

分子量：760.0

【0 2 4 0】

## 【化 8 8】



式 12-7

## 【 0 2 4 1】

10

1.65 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 3, 19 - ジオキソ - 2, 8, 11, 14, 21 - ペンタオキサ - 4, 18 - ジアザトリコサン - 23 - オアートを、0.85 g (2 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu、そして、0.51 g のパルミチン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.69 g (90.79%)。

## 【 0 2 4 2】

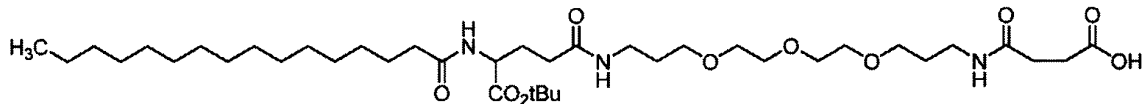
実施例 35：23 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4, 20, 25 - トリオキソ - 9, 12, 15 - トリオキサ - 5, 19, 24 - トリアザテトラコンタン - 1 - 酸。式番号 12 - 8。

20

分子量：744.0

## 【 0 2 4 3】

## 【化 8 9】



式 12-7

30

## 【 0 2 4 4】

1.40 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 1 - アミノ - 15 - オキソ - 4, 7, 10 - トリオキサ - 14 - アザオクタデカン - 18 - オアートを、0.85 g (2 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu、そして、0.51 g のパルミチン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.69 g (92.74%)。

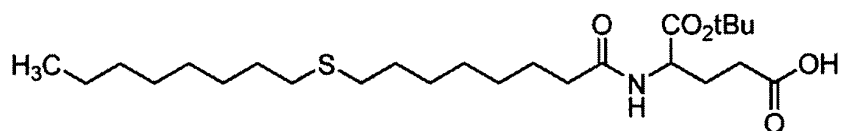
## 【 0 2 4 5】

実施例 36：5 - tert - ブトキシ - 4 - (8 - (オクチルチオ)オクタンアミド) - 5 - オキソペンタン酸。式番号 2' - 11。

40

## 【 0 2 4 6】

【化90】



式 2'-11

10

【0247】

1.6 g (1,00) の H - G l u ( O C T C - 樹脂 ) - O t B u を、1 - オクタンチオールおよび 8 - ブロモオクタン酸の反応によって得た 0.29 g (1 mmol) の 8 - (オクチルチオ)オクタン酸とカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.39 g (82.38%)。

【0248】

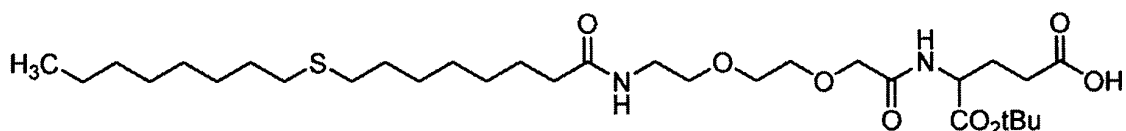
実施例 37：4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 6, 15 - ジオキソ - 8, 11 - ジオキサ - 23 - チア - 5, 14 - ジアザヘントリアコンタン - 1 - 酸。式番号 2' - 12。

分子量：618.9

20

【0249】

【化91】



式 2'-12

30

【0250】

1.60 g (1 mmol) の H - G l u ( O C T C - 樹脂 ) - O t B u を、0.77 g (2 mmol) の 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 3 - オキソ - 2, 7, 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸、そして、0.58 g (2 mmol) の 8 - (オクチルチオ)オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.58 g (93.71%)。

【0251】

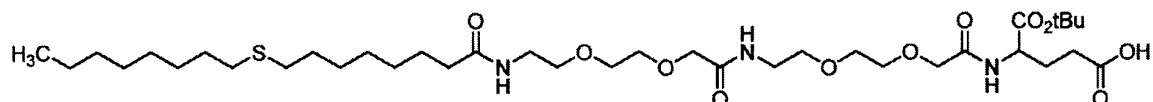
実施例 38：4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 6, 15, 24 - トリオキソ - 8, 11, 17, 20 - テトラオキサ - 32 - チア - 5, 14, 23 - トリアザテトラコンタン - 1 - 酸。式番号 2' - 13。

分子量：764.0

40

【0252】

## 【化92】



式 2'-13

## 【0253】

10

1.60 g (1 mmol) の H-Glu (OCTC-樹脂) - OtBu を、0.77 g (2 mmol) の 1-(9H-フルオレン-9-イル)-3-オキソ-2,7,10-トリオキサ-4-アザドデカン-12-酸、0.77 g (2 mmol) の 1-(9H-フルオレン-9-イル)-3-オキソ-2,7,10-トリオキサ-4-アザドデカン-12-酸、そして、0.58 g (2 mmol) の 8-(オクチルチオ)オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.75 g (98.17%)。

## 【0254】

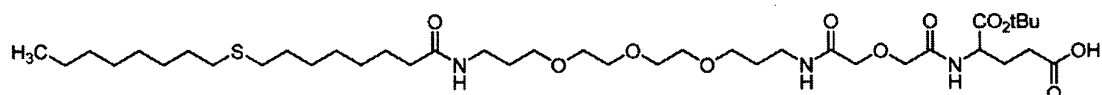
実施例 39：4-(tert-ブトキシカルボニル)-6,10,26-トリオキソ-8,15,18,21-テトラオキサ-34-チア-5,11,25-トリアザドテトラコンタン-1-酸。式番号 2'-14。

20

分子量：792.1

## 【0255】

## 【化93】



式 2'-14

30

## 【0256】

1.60 g (1 mmol) の H-Glu (OCTC-樹脂) - OtBu を、1.12 g (2 mmol) の 1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,19-ジオキソ-2,8,11,14,21-ペンタオキサ-4,18-ジアザトリコサン-23-酸、そして、0.58 g (2 mmol) の 8-(オクチルチオ)オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.79 g (92.16%)。

## 【0257】

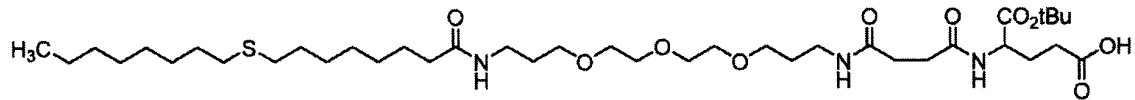
40

実施例 40：4-(tert-ブトキシカルボニル)-6,9,25-トリオキソ-14,17,20-トリオキサ-33-チア-5,10,24-トリアザヘンテトラコンタン-1-酸。式番号 2'-15。

分子量：776.1

## 【0258】

## 【化94】



式 2'-15

## 【0259】

10

1.60 g (1 mmol) の H-Glu (OCTC-樹脂) - OtBu を、1.08 g (2 mmol) の 1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,19-ジオキソ-2,8,11,14-テトラオキサ-4,18-ジアザドコサン-22-酸、そして、0.58 g (2 mmol) の 8-(オクチルチオ)オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.79 g (92.16%)。

## 【0260】

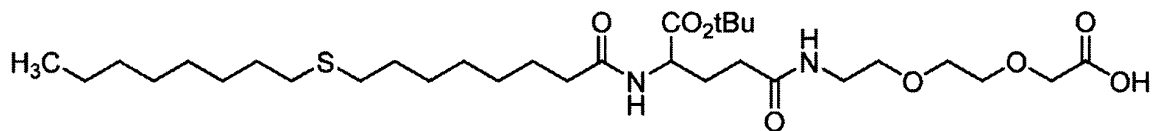
実施例 41：13-(tert-ブトキシカルボニル)-10,15-ジオキソ-3,6-ジオキサ-23-チア-9,14-ジアザヘントリアコンタン-1-酸。式番号 11-6。

20

分子量：618.9

## 【0261】

## 【化95】



式 11-6

30

## 【0262】

1.46 g (1 mmol) の (2-クロロフェニル)(フェニル)(ポリスチリル)メチル 2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)アセタートを、0.85 g の Fmoc-Glu-OtBu (2 mmol)、そして、0.58 g (2 mmol) の 8-(オクチルチオ)オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.55 g (89.00%)。

## 【0263】

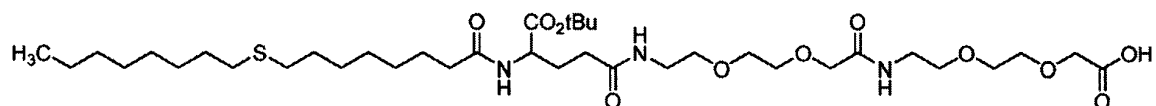
実施例 42：22-(tert-ブトキシカルボニル)-10,19,24-トリオキソ-3,6,12,15-テトラオキサ-32-チア-9,18,23-トリアザテトラコンタン-1-酸。式番号 11-7。

40

分子量：764.0

## 【0264】

## 【化96】



式 11-7

## 【0265】

10

1.46 g (1 mmol) の (2-クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) アセタートを、0.77 g (2 mmol) の 1 - (9H-フルオレン-9-イル) - 3 - オキソ - 2, 7, 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸、そして、0.85 g (2 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu、そして、0.58 g (2 mmol) の 8 - (オクチルチオ) オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.70 g (93.83%)。

## 【0266】

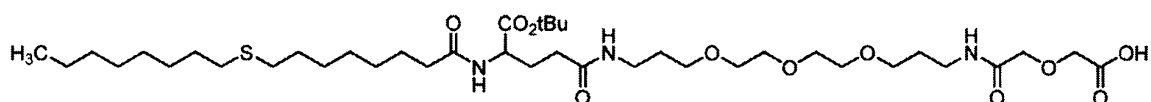
実施例 43：24 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5, 21, 26 - トリオキソ - 3, 10, 13, 16 - テトラオキサ - 34 - チア - 6, 20, 25 - トリアザドテトラコンタン - 1 - 酸。式番号 12 - 9。

20

分子量：792.1

## 【0267】

## 【化97】



式 12-9

30

## 【0268】

1.45 g (1 mmol) の (2-クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 19 - アミノ - 5 - オキソ - 3, 10, 13, 16 - テトラオキサ - 6 - アザノナデカン - 1 - オアートを、0.85 g (2 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu、そして、0.58 g (2 mmol) の 8 - (オクチルチオ) オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.77 g (97.21%)。

## 【0269】

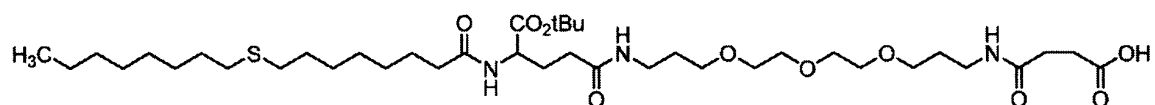
40

実施例 44：23 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4, 20, 25 - トリオキソ - 9, 12, 15 - トリオキサ - 33 - チア - 5, 19, 24 - トリアザヘンテトラコンタン - 1 - 酸。式番号 12 - 10。

分子量：776.1

## 【0270】

## 【化98】



式 12-10

10

## 【0271】

1.40 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 1 - アミノ - 15 - オキソ - 4, 7, 10 - トリオキサ - 14 - アザオクタデカン - 18 - オートを、0.85 g (2 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu、そして、0.58 g の 8 - (オクチルチオ) オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.73 g (93.99%)。

## 【0272】

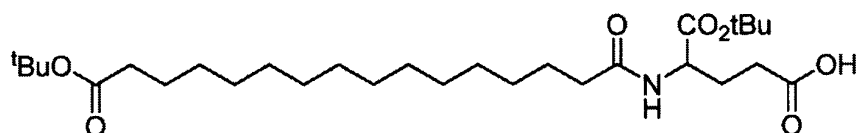
実施例 45：5 - tert - ブトキシ - 4 - (16 - tert - ブトキシ - 16 - オキソヘキサデカンアミド) - 5 - オキソペンタン酸。式番号 2' - 16。

20

分子量：527.7

## 【0273】

## 【化99】



式 2'-16

30

## 【0274】

6 ml の DMF 中の 1 g (0.7 mmol) の L - グルタミン酸 - (2 - クロロトリチル - ポリスチリル) エステルを、0.34 g (1.00 mmol) の tert - ブチルオキシカルボニルデカペンタン酸 (対応するモノメチルエステルの tert - ブチル化と、それに続く鹸化によって調製した)、0.15 g の DIC、そして、0.15 g の HOBt と反応させた。混合物を RT にて 4 時間攪拌した。次に、樹脂を、濾過し、DMF で 4 回、そして、DCM で 6 回洗浄した。次に、樹脂を、1% の TFA で 6 回処理し、集めた濾液を、水で抽出し、そして、ヘキサンのゆるやかな添加を伴った RE により濃縮した。沈殿した生成物を、濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥させた。収量：0.32 g (86.2%) の非晶質固体。

40

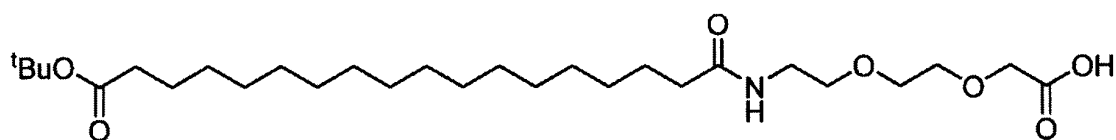
## 【0275】

実施例 46：29, 29 - ジメチル 10, 27 - ジオキソ - 3, 6, 28 - トリオキサ - 9 - アザトリアコンタン - 1 - 酸。式番号 11 - 8。

分子量：515.7

## 【0276】

【化100】



式 11-8

【0277】

1.46 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) アセタートを、0.74 g (2 mmol) の 18 - tert - ブトキシ - 18 - オキソオクタデカン酸とカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.44 g (85.02%)。

10

【0278】

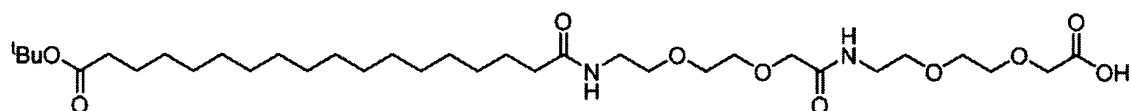
実施例 47：38, 38 - ジメチル - 10, 19, 36 - トリオキソ - 3, 6, 12, 15, 37 - ペンタオキサ - 9, 18 - ジアザノナトリアコンタン - 1 - 酸。式番号 11 - 9。

分子量：660.9

20

【0279】

【化101】



式 11-9

30

【0280】

1.46 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) アセタートを、0.77 g (2 mmol) の 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 3 - オキソ - 2, 7, 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸、そして、0.74 g (2 mmol) の 18 - tert - ブトキシ - 18 - オキソオクタデカン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.66 g (92.03%)。

【0281】

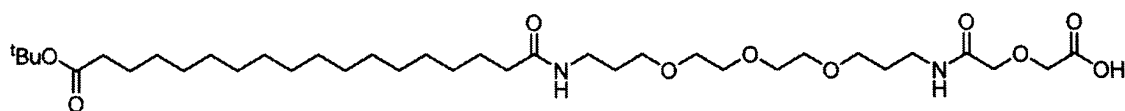
実施例 48：40, 40 - ジメチル - 5, 21, 38 - トリオキソ - 3, 10, 13, 16, 39 - ペンタオキサ - 6, 20 - ジアザヘンテトラコンタン - 1 - 酸。式番号 12 - 11。

分子量：688.9

40

【0282】

【化102】



式 12-11

【0283】

1.45 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 19 - アミノ - 5 - オキソ - 3, 10, 13, 16 - テトラオキサ - 6 - アザノナデカン - 1 - オアートを、0.74 g (2 mmol) の 18 - tert - ブトキシ - 18 - オキソオクタデカン酸とカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.65 g (94.35%)。

10

【0284】

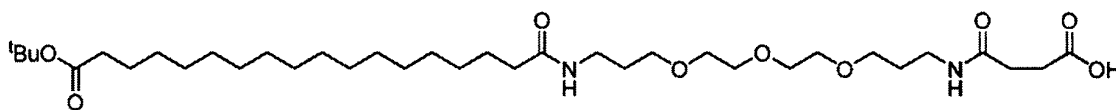
実施例 49：2, 2 - ジメチル - 4, 21, 37 - トリオキソ - 3, 26, 29, 32 - テトラオキサ - 22, 36 - ジアザテトラコンタン - 40 - 酸。式番号 12 - 12。

分子量：672.9

【0285】

【化103】

20



式 12-12

【0286】

1.40 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 1 - アミノ - 15 - オキソ - 4, 7, 10 - トリオキサ - 14 - アザオクタデカン - 18 - オアートを、0.74 g (2 mmol) の 18 - tert - ブトキシ - 18 - オキソオクタデカン酸とカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.63 g (93.62%)。

30

【0287】

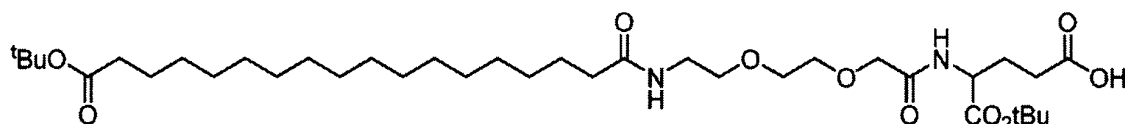
実施例 50：32 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2, 2 - ジメチル - 4, 21, 30 - トリオキソ - 3, 25, 28 - トリオキサ - 22, 31 - ジアザペントリアコンタン - 35 - 酸。式番号 2' - 17。

分子量：700.9

【0288】

【化104】

40



式 2'-17

【0289】

50

1.60 g (1 mmol) の H - G l u ( O C T C - 樹脂 ) - O t B u を、0.77 g (2 mmol) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 - オキソ - 2 , 7 , 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸、そして、0.74 g (2 mmol) の 18 - t e r t - ブトキシ - 18 - オキソオクタデカン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.65 g (92.74%)。

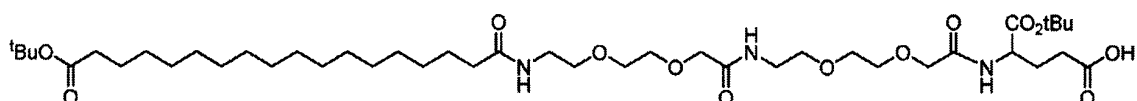
【0290】

実施例 51：41 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 , 21 , 30 , 39 - テトラオキソ - 3 , 25 , 28 , 34 , 37 - ペンタオキサ - 22 , 31 , 40 - トリアザテトラテトラコンタン - 44 - 酸。式番号 2' - 18。

分子量：846.1

【0291】

【化105】



式 2'-18

【0292】

1.60 g (1 mmol) の H - G l u ( O C T C - 樹脂 ) - O t B u を、0.77 g (2 mmol) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 - オキソ - 2 , 7 , 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸、0.77 g (2 mmol) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 - オキソ - 2 , 7 , 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸、そして、0.74 g (2 mmol) の 18 - t e r t - ブトキシ - 18 - オキソオクタデカン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.82 g (96.92%)。

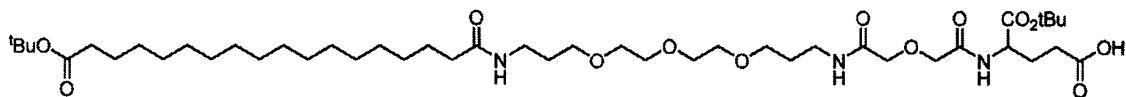
【0293】

実施例 52：43 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 , 21 , 37 , 41 - テトラオキソ - 3 , 26 , 29 , 32 , 39 - ペンタオキサ - 22 , 36 , 42 - トリアザヘキサテトラコンタン - 46 - 酸。式番号 2' - 19。

分子量：874.2

【0294】

【化106】



式 2'-19

【0295】

1.60 g (1 mmol) の H - G l u ( O C T C - 樹脂 ) - O t B u を、1.12 g (2 mmol) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 , 19 - ジオキソ - 2 , 8 , 11 , 14 , 21 - ペンタオキサ - 4 , 18 - ジアザトリコサン - 23 - 酸、そして、0.74 g (2 mmol) の 18 - t e r t - ブトキシ - 18 - オキソオクタデカン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.79 g (90.37%)。

【0296】

10

20

30

40

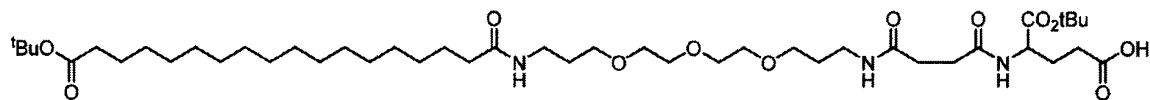
50

実施例 53 : 42 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 , 21 , 37 , 40 - テトラオキソ - 3 , 26 , 29 , 32 - テトラオキサ - 22 , 36 , 41 - トリアザペンタテトラコンタン - 45 - 酸。式番号 2' - 20。

分子量 : 858.2

【0297】

【化107】



式 2'-20

10

【0298】

1.60 g (1 mmol) の H - Glu (OCTC - 樹脂) - OtBu を、1.08 g (2 mmol) の 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 3 , 19 - ジオキソ - 2 , 8 , 11 , 14 - テトラオキサ - 4 , 18 - ジアザドコサン - 22 - 酸、そして、0.74 g (2 mmol) の 18 - tert - ブトキシ - 18 - オキソオクタデカン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離れた。収量 : 0.82 g (92.05%)。

20

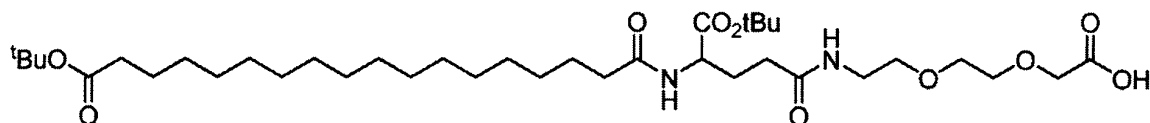
【0299】

実施例 54 : 13 - (tert - ブトキシカルボニル) - 34 , 34 - ジメチル - 10 , 15 , 32 - トリオキソ - 3 , 6 , 33 - トリオキサ - 9 , 14 - ジアザペンタトリアコンタン - 1 - 酸。式番号 11 - 10。

分子量 : 700.9

【0300】

【化108】



式 11-10

30

【0301】

1.46 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) アセタート、0.85 g (2 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu g、そして、0.74 g (2 mmol) の 18 - tert - ブトキシ - 18 - オキソオクタデカン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離れた。収量 : 0.64 g (91.31%)。

40

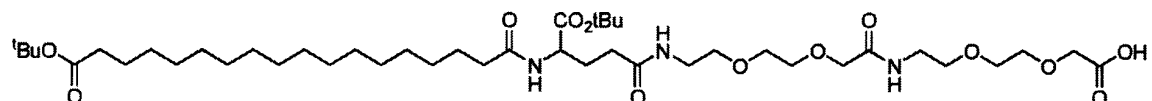
【0302】

実施例 55 : 22 - (tert - ブトキシカルボニル) - 43 , 43 - ジメチル - 10 , 19 , 24 , 41 - テトラオキソ - 3 , 6 , 12 , 15 , 42 - ペンタオキサ - 9 , 18 , 23 - トリアザテトラテトラコンタン - 1 - 酸。式番号 11 - 11。

分子量 : 846.1

【0303】

## 【化109】



式 11-11

## 【0304】

1.46 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) アセタートを、0.77 g (2 mmol) の 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 3 - オキソ - 2, 7, 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸、0.85 g (2 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu g、そして、0.74 g (2 mmol) の 18 - tert - ブトキシ - 18 - オキソオクタデカン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.82 g (96.92%)。

10

## 【0305】

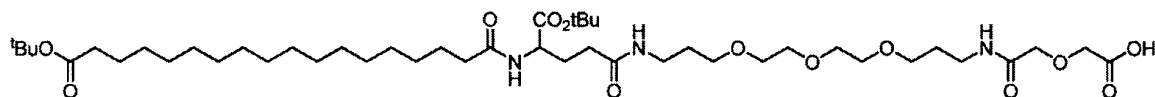
実施例 56：24 - (tert - ブトキシカルボニル) - 45, 45 - ジメチル - 5, 21, 26, 43 - テトラオキソ - 3, 10, 13, 16, 44 - ペンタオキサ - 6, 20, 25 - トリアザヘキサテトラコンタン - 1 - 酸。式番号 12 - 13。

20

分子量：874.2

## 【0306】

## 【化110】



式 12-13

30

## 【0307】

1.45 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 19 - アミノ - 5 - オキソ - 3, 10, 13, 16 - テトラオキサ - 6 - アザノナデカン - 1 - オアートを、0.85 g (2 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu g、そして、0.74 g (2 mmol) の 18 - tert - ブトキシ - 18 - オキソオクタデカン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.77 g (88.08%)。

## 【0308】

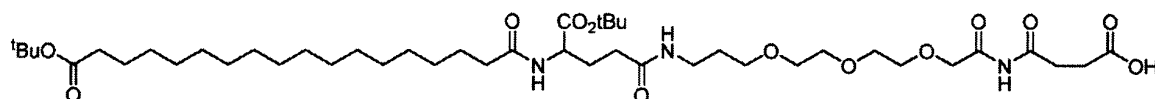
実施例 57：23 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2, 2 - ジメチル - 4, 21, 26, 39, 41 - ペンタオキソ - 3, 31, 34, 37 - テトラオキサ - 22, 27, 40 - トリアザテトラテトラコンタン - 44 - 酸。式番号 12 - 14。

40

分子量：858.1

## 【0309】

【化 1 1 1】



式 12-14

【 0 3 1 0 】

10

1.40 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 1 - アミノ - 15 - オキソ - 4, 7, 10 - トリオキサ - 14 - アザオクタデカン - 18 - オアートを、0.77 g (2 mmol) の 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 3 - オキソ 2, 7, 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸、0.85 g の Fmoc - Glu - OtBu、そして、0.74 g (2 mmol) の 18 - tert - ブトキシシ - 18 - オキソオクタデカン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.76 g (88.57%)。

【 0 3 1 1 】

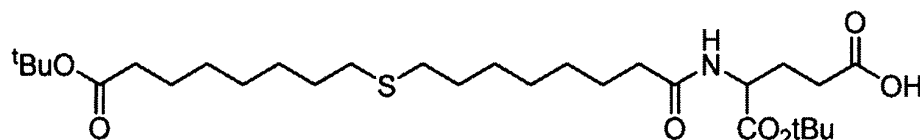
実施例 58：5 - tert - ブトキシ - 4 - (8 - (8 - tert - ブトキシ - 8 - オキソオクチルチオ) オクタンアミド) - 5 - オキソペンタン酸。式番号 2' - 21。

20

分子量：559.8

【 0 3 1 2 】

【化 1 1 2】



式 2'-21

30

【 0 3 1 3 】

1.6 g (1 mmol) の H - Glu (OCTC - 樹脂) - OtBu を、0.75 g (2 mmol) の 8 - (8 - tert - ブトキシ - 8 - オキソオクチルチオ) オクタン酸とカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.48 g (85.74%)。

【 0 3 1 4 】

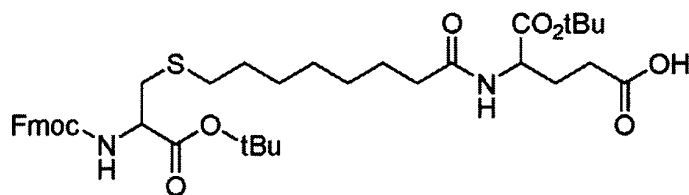
実施例 59：5, 17 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 3, 15 - ジオキソ - 2 - オキサ - 7 - チア - 4, 16 - ジアザイコサン - 20 - 酸。式番号 2' - 22。

40

分子量：726.9

【 0 3 1 5 】

【化 1 1 3】



式 2'-22

10

【0 3 1 6】

Fmoc基を取り外すために、0.78g(0.63mmol)のH-Glu(2-クロロトリチル-ポリスチリルエステル)-OtBuの懸濁液に、DMF中の25%のピペリジン10mlを加え、RTにて30分間振盪した。次に、樹脂を、DMFで8回洗浄した。次に、6mlのDMFを加え、そして、この混合物に、0.54g(1mmol)のGmoc-Cys(オクタン酸)-OtBu(Fmoc-Cys-OtBuと8-プロモオクタン酸との反応によって得た)、0.15gのDICおよび0.15gのHOBTを加え、そして、混合物をRTにて4時間攪拌した。次に、樹脂を、濾過し、DMFで4回、そして、DCMで6回洗浄した。次に、樹脂を、1%のTFAで6回処理し、集めた濾液を、水で抽出し、ヘキサンのゆるやかな添加を伴ったREにより濃縮した。沈殿した生成物を、濾過し、DEEおよびヘキサンで洗浄し、真空乾燥させた。収量：0.42g(92%)の非晶質固体。

20

【0 3 1 7】

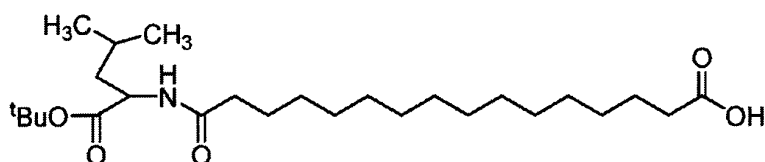
実施例60：16-(1-tert-ブトキシ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルアミノ)-16-オキソヘキサデカン酸。式番号5'-1。

分子量：455.7

【0 3 1 8】

【化 1 1 4】

30



式 5'-1

【0 3 1 9】

400mlのDMF/DCM(1:3)中の28.6gのテトラデカン二酸を、0に冷やした。次に、20.6gのDCCを加え、そして、混合物を0にて2時間、そして、RTにて2時間攪拌した。次に、25.0gのL-ロイシンtert-ブチルエステルハイドロクロライドを加え、続いて、25gのDIPEAおよび12.2gのDMAPを加えた。混合物を、RTにて2時間攪拌し、REにより濃縮し、次に、65にて4時間加熱した。得られた混合物に、塩水とEtAcを加え、続いて、標準的な酸性/塩基性抽出をおこなった。生成物を含む有機層を、REにより濃縮し、そして次に、溶離液としてクロロホルム/MeOH/AcOH(9/0.9/0.1)の混合物を使用したカラムクロマトグラフィーによって生成物を精製した。生成物を含む画分を真空中で濃縮した。収量：31.85gの無色のシロップを得、そして、それ自体を更なる反応に使用した。

40

50

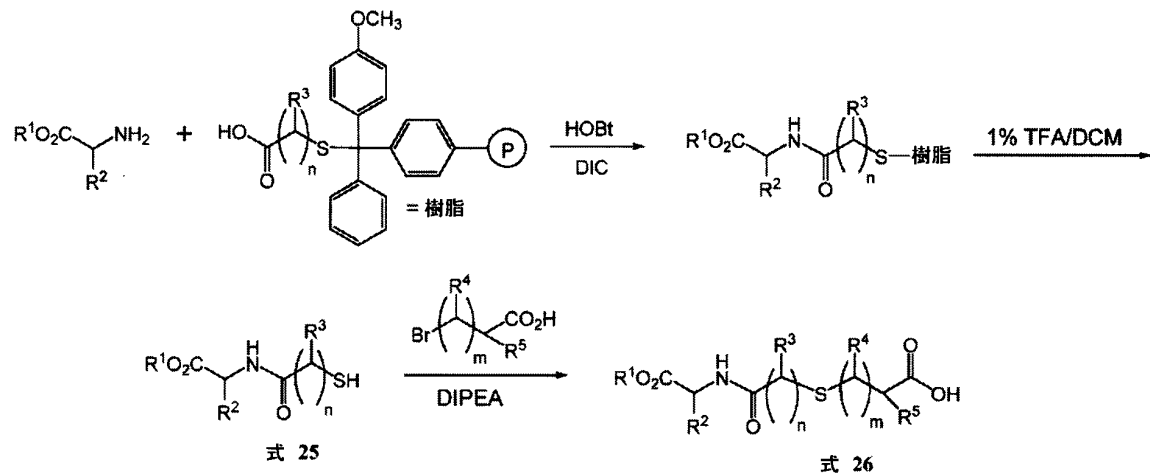
## 【 0 3 2 0 】

実施例 6 1 : 式 2 5 の樹脂に結合したメルカプト酸から開始する N - ( (カルボキシアルキルチオ) アルカン酸 ) アミノ酸および一般式 2 6 のペプチドエステルの合成。

樹脂に結合したメルカプト酸から開始して以下のスキームに従って、一般式 2 6 の化合物を得た。

## 【 0 3 2 1 】

## 【 化 1 1 5 】



$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 = H, \text{メチル}$  又は  $\text{エチル}$ ;  $n, m = 0-16$

## 【 0 3 2 2 】

(Spyros Mourtas, Dimitrios Gatos, Manolis Karavoltsos, Christina Katakalous and Kleomenis Barlos, Resin-bound mercapto acids: synthesis and application, Tetrahedron Letters 43 (2002) 3419-3421) に従って得られる式 2 5 の N - メルカプトアシル - アミノ酸またはペプチドエステルを、DMF 中の 1 N 溶液となるように溶解し、1.2 モル過剰のプロモアルカン酸で RT にて 1 ~ 4 時間処理した。次に、4 モル過剰のシステアミンを加え、そして、混合物を RT にて更に 1 時間攪拌した。得られた混合物に、EtAc および塩水を加え、そして、得られた溶液を 1 N - HCl で pH = 2.5 ~ 3 に酸性化した。標準的な抽出および RE による濃縮後に、我々は油状物質または非晶質粉末として N - ( (カルボキシアルキルチオ) アルカン酸 ) アミノ酸を得た。得られた収量は、80 ~ 95 % であった。

## 【 0 3 2 3 】

実施例 6 2 : 6 - ( 8 - ( 1 - tert - ブトキシ - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルアミノ ) - 8 - オキソオクチルチオ ) ヘキサン酸。式番号 2 6 - 1。

分子量 : 445.7

## 【 0 3 2 4 】

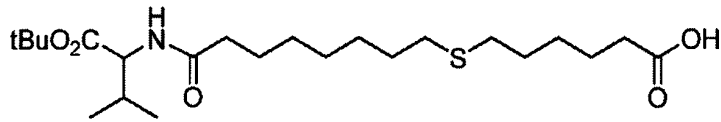
10

20

30

40

【化 1 1 6】



式 26-1

10

【 0 3 2 5】

10 ml の DMF 中の 1.38 g (1.0 mmol) の 8 - ( ( 4 - メトキシフェニル ) ( フェニル ) ( p - ポリスチリル ) メチルチオ ) オクタン酸の懸濁液を、140 mg の HOBt および 125 mg の DIC で 2 回処理した。得られた樹脂を、6 ml の DMF で 5 回洗浄し、そして、濾過した。次に、4 ml の DMF 中の tert - ブチル 2 - アミノ - 3 - メチルブタノート [ 420 mg ( 2.0 mmol ) の tert - ブチル 2 - アミノ - 3 - メチルブタノートヒドロクロライドのアルカリ抽出によって得られる ] の溶液を加え、そして、混合物を RT にて 3 時間振盪した。樹脂を、濾過し、DMF で 3 回、そして、DCM で 6 回洗浄した。次に、樹脂を、DCM 中の 5 % の TFA 5 ml で 6 回処理し、そして、集めた濾液を、水および塩水で抽出し、そして、DCM 溶液を RE により濃縮した。得られた油状物質を、5 ml の DMF 中に溶解した、そして、得られた溶液に、5 ml の DMF 中の 260 mg の DIPEA および 195 mg の 6 - プロモヘキサン酸を 5 にて加えた。混合物を 5 にて更に 1 時間、そして、RT にて 3 時間攪拌した。次に、260 mg の DIPEA および 254 mg の 3 - アミノプロパン - 1 チオールヒドロクロライド ( システアミンヒドロクロライド ) を加え、そして、混合物を RT にて更に 2 時間攪拌した。次に、得られた DMF 溶液に、EtAc および塩水を加え、そして、EtAc 層を 5 % のクエン酸および水で 3 回抽出し、有機層を、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、そして、RE により濃縮した。収量：0.37 g の黄色がかったオイル ( 83 % )。

20

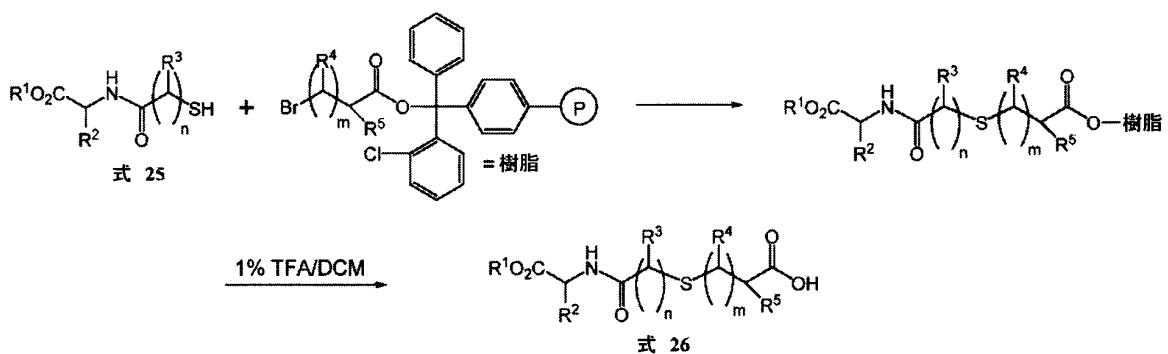
【 0 3 2 6】

実施例 63：樹脂に結合したハロゲノ酸から開始する N - ( ( カルボキシアシルチオ ) アルカン酸 ) アミノ酸および一般式 26 のペプチドエステルの合成。

樹脂に結合したハロゲノ酸 ( CBL-Patras, Merck ) から開始して、以下のスキームに従って、一般式 26 の化合物を得た。

【 0 3 2 7】

【化 1 1 7】



40

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> = H, アルキル又はアリール; n, m = 0-16

50

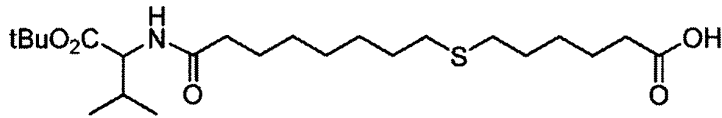
【 0 3 2 8 】

実施例 6 4 : 6 - ( 8 - ( 1 - tert - ブトキシ - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イルアミノ ) - 8 - オキシオクチルチオ ) ヘキサン酸。式番号 2 6 - 1。

分子量 : 4 4 5 . 7

【 0 3 2 9 】

【 化 1 1 8 】



10

式 26-1

【 0 3 3 0 】

4 0 m l の D M F 中 の 7 4 . 0 g ( 5 0 . 0 m m o l ) の 6 - ブロモヘキサン酸 2 - クロロトリチルエステル ( 一般的なエステル化手順に従って得られる ) の懸濁液を、 1 5 g の tert - ブチル 2 - ( 8 - メルカプトオクタンアミド ) - 3 - メチルブタノアート ( 上記の実施例に記載したように得られる ) および 2 6 g の D I P E A で処理し、そして、混合物を R T にて 3 時間振盪した。次いで、D E E の添加による沈殿後に、樹脂を、標準的な手順に従って処理して、8 2 ~ 9 7 の融解範囲を有する非晶質粉末として保護された修飾剤を得た。収量 1 9 . 0 g ( 9 1 . 3 % ) 。

20

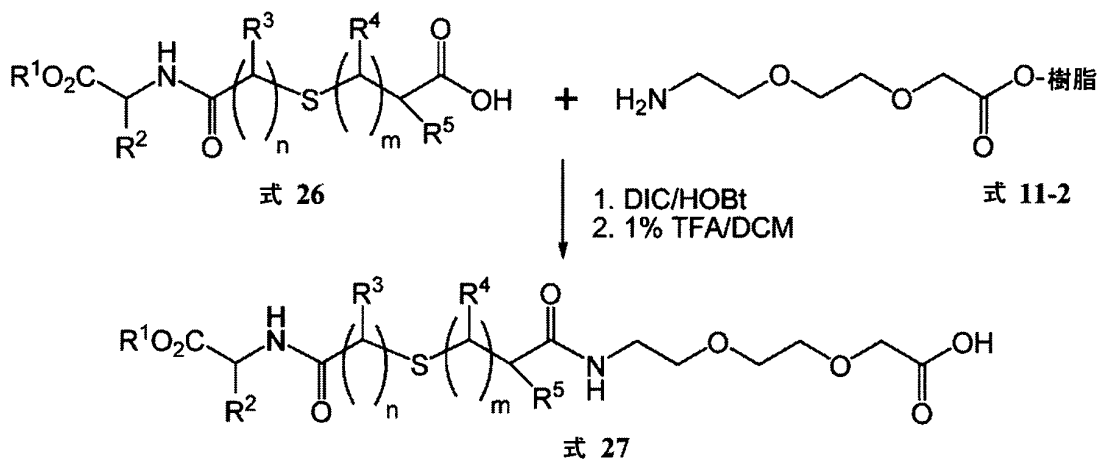
【 0 3 3 1 】

実施例 6 5 : 一般式 2 7 のオリゴエチレングリコール誘導体の合成。式 1 1 - 1 の樹脂に結合したオリゴエチレングリコール誘導体 ( C B L Patras ) および実施例 6 3 で先に記載したようにを得た一般式 2 6 の酸から開始する以下のスキームに従って、一般式 2 7 の化合物を得た。標準的な手順に従って、カップリングおよび樹脂からの 2 7 の切り離しをおこなった。収量 8 0 ~ 9 5 % 。

【 0 3 3 2 】

【 化 1 1 9 】

30



40

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 = H, \text{アルキル又はアラルキル}; n, m = 0-16$

【 0 3 3 3 】

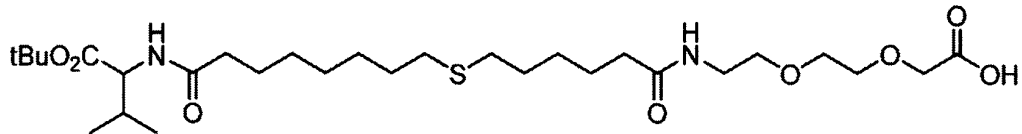
50

実施例 66 : 26 - イソプロピル - 29 , 29 - ジメチル - 10 , 24 , 27 - トリオキソ - 3 , 6 , 28 - トリオキサ - 16 - チア - 9 , 25 - ジアザトリアコンタン - 1 - 酸。式番号 11 - 12。

分子量 : 590.8

【0334】

【化120】



10

式 11-12

【0335】

1.45 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) アセタートを、先に記載したように得た 0.89 g (2 mmol) の 6 - (8 - (1 - tert - ブトキシ - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルアミノ) - 8 - オキソオクチルチオ) ヘキサン酸とカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量 : 0.53 g (89.7%)。

20

【0336】

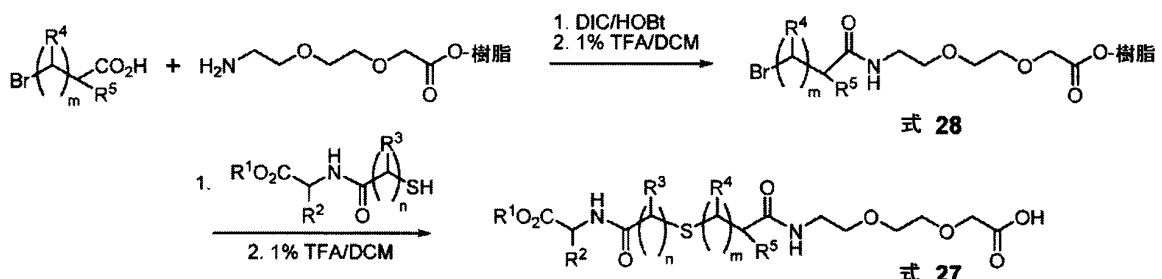
実施例 67 : 一般式 27 のオリゴエチレングリコール誘導体の合成のための代替の一般的なスキーム

標準的なカップリング手順に従って、1.45 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) アセタートを、2 mmol の八口アルカン酸とカップリングした。次に、得られた式 28 の樹脂に結合したペグ化八口アルカン酸を、1.5 モル過剰の式 27 のチオールと反応させた。次に、得られたエステルを樹脂から切り離して、85 ~ 95 % の式 27 の生成物を得た。

30

【0337】

【化121】



40

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 = H, \text{メチル}$  又は  $\text{75}$   $\text{メチル}$ ;  $n, m = 0-16$

【0338】

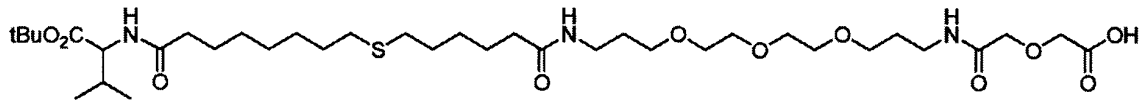
実施例 68 : 26 - イソプロピル - 29 , 29 - ジメチル - 10 , 24 , 27 - トリオキソ - 3 , 6 , 28 - トリオキサ - 16 - チア - 9 , 25 - ジアザトリアコンタン - 1 - 酸。式番号 11 - 12。

分子量 : 590.8

50



【化 1 2 4】



式 12-15

10

【 0 3 4 5】

1.67 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 1 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - 3, 19 - ジオキソ - 2, 8, 11, 14, 21 - ペンタオキサ - 4, 18 - ジアザトリコサン - 23 - オアートを、先に記載したように得た 0.89 g (2 mmol) の 6 - (8 - (1 - tert - ブトキシ - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルアミノ) - 8 - オキソオクチルチオ) ヘキサン酸とカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.71 g (92.9%)。

【 0 3 4 6】

実施例 71：一般式 30 のオリゴエチレングリコール誘導体の合成。

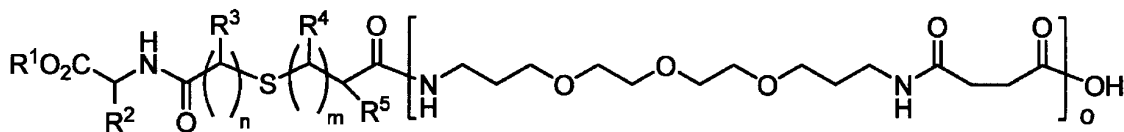
20

標準的なカップリング手順に従って、1.40 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 1 - アミノ - 15 - オキソ - 4, 7, 10 トリオキサ - 14 - アザオクタデカン - 18 - オアートを、2 mmol のハロアルカン酸とカップリングした。次いで、得られた樹脂に結合したペグ化ハロアルカン酸を、実施例 61 に記載したように得た 1.5 モル過剰の式 25 のチオールと反応させた。次いで、得られたエステルを樹脂から切り離して、80 ~ 90% の式 30 の生成物を得た。

【 0 3 4 7】

【化 1 2 5】

30



式 30

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 = H, \text{アルキル}$  又は  $\text{アラルキル}$ ;  $n, m, o = 0-16$

【 0 3 4 8】

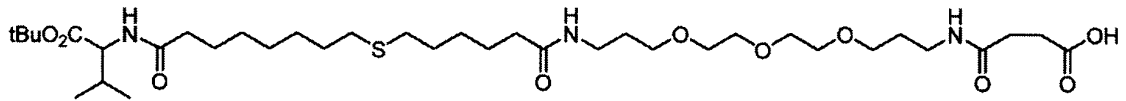
実施例 72：5 - イソプロピル - 2, 2 - ジメチル - 4, 7, 21, 37 - テトラオキソ - 3, 26, 29, 32 - テトラオキサ - 15 - チア - 6, 22, 36 - トリアザテトラコタン - 40 - 酸。式番号 12 - 16。

40

分子量：748.0

【 0 3 4 9】

【化 1 2 6】



式 12-16

10

【 0 3 5 0】

1.40 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 1 - アミノ - 15 - オキソ - 4, 7, 10 - トリオキサ - 14 - アザオクタデカン - 18 - オートを、先に記載したように得た 0.89 g (2 mmol) の 6 - (8 - (1 - tert - ブトキシ - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルアミノ) - 8 - オキソオクチルチオ) ヘキサ酸とカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.70 g (93.6%)。

【 0 3 5 1】

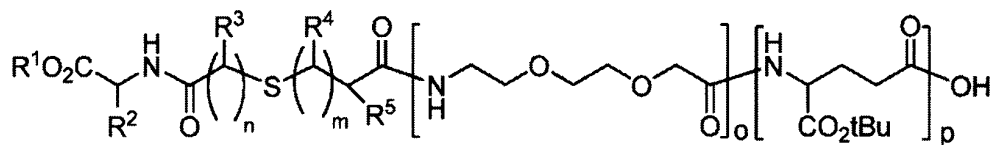
実施例 7 3：一般式 3 1 のアミノ酸チオアルカン酸ペグ化誘導体の合成。

1.60 g (1 mmol) の H - Glu (OCTC - 樹脂) - OtBu を、0.77 g (2 mmol) の 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 3 - オキソ - 2, 7, 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸 (2.0 mmol)、そして、実施例 6 3 で先に記載したように得た 2 mmol のチオアルカン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：85 ~ 95%。

20

【 0 3 5 2】

【化 1 2 7】



30

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 = H, \text{アルキル又はアラルキル}; n, m = 0-16; o, p = 0-12$

式 31

【 0 3 5 3】

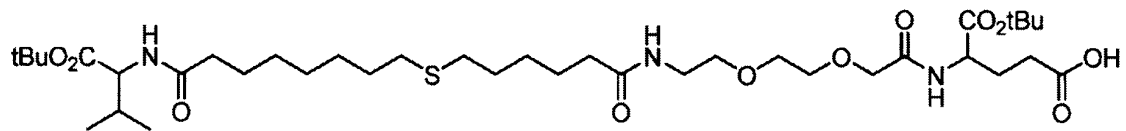
実施例 7 4：3 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - イソプロピル - 2, 2 - ジメチル - 4, 7, 2 1, 3 0 - テトラオキソ - 3, 2 5, 2 8 - トリオキサ - 1 5 - チア - 6, 2 2, 3 1 - トリアザペンタトリアコンタン - 3 5 - 酸。式番号 2' - 2 3。

40

分子量：776.0

【 0 3 5 4】

【化128】



式 2'-23

10

【0355】

1.60 g (1 mmol) の H - G l u ( O C T C - 樹脂 ) - O t B u を、0.77 g (2 mmol) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 - オキソ - 2, 7, 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸 ( 2.0 mmol )、そして、実施例 64 で先に記載したように得た 0.89 g (2 mmol) の 6 - ( 8 - ( 1 - tert - ブトキシ - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルアミノ ) - 8 - オキソオクチルチオ ) ヘキサン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.74 g (95.4%)。

【0356】

実施例 75：一般式 32 のアミノ酸チオアルカン酸ペグ化誘導体の合成。

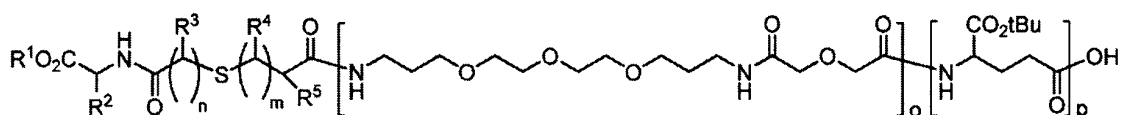
20

1.60 g (1 mmol) の H - G l u ( O C T C - 樹脂 ) - O t B u を、1.12 g (2 mmol) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3, 19 - ジオキソ - 2, 8, 11, 14, 21 - ペンタオキサ - 4, 18 - ジアザトリコサン - 23 - 酸、そして、1.5 mmol の、実施例 63 で先に記載したように得た式 26 のチオアルカン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：85 ~ 97%。

【0357】

【化129】

30



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> = H, アルキル又は  
アリール; n, m = 0-16; o, p = 0-12

式 32

【0358】

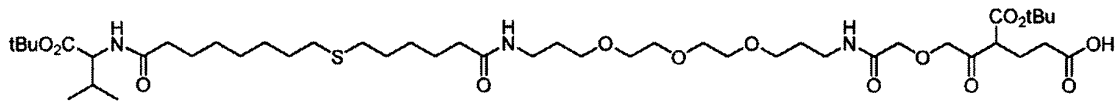
実施例 76：42 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 5 - イソプロピル - 2, 2 - ジメチル - 4, 7, 21, 37, 41 - ペンタオキソ - 3, 26, 29, 32, 39 - ペンタオキサ - 15 - チア - 6, 22, 36 - トリアザペンタテトラコンタン - 45 - 酸。  
式番号 2' - 24。

40

分子量：934.2

【0359】

## 【化 1 3 0】



式 2-24

## 【 0 3 6 0】

10

1.60 g (1 mmol) の H - G l u ( O C T C - 樹脂 ) - O t B u を、 1.12 g ( 2 mmol ) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 , 19 - ジオキソ - 2 , 8 , 11 , 14 , 21 - ペンタオキサ - 4 , 18 - ジアザトリコサン - 23 - 酸、そして、実施例 6 4 で先に記載したように得た 0.89 g ( 2 mmol ) の 6 - ( 8 - ( 1 - tert - ブトキシ - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルアミノ ) - 8 - オキソオクチルチオ ) ヘキサン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.88 g ( 94.2% )。

## 【 0 3 6 1】

実施例 7 7：一般式 3 3 のアミノ酸チオアルカン酸ペグ化誘導体の合成。

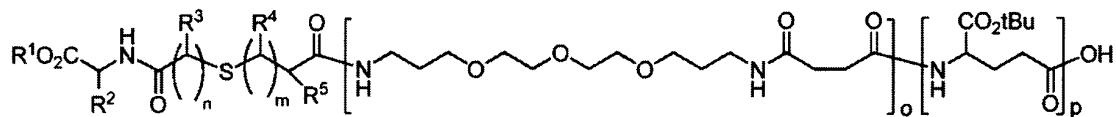
1.60 g (1 mmol) の H - G l u ( O C T C - 樹脂 ) - O t B u を、 1.08 g ( 2 mmol ) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 , 19 - ジオキソ - 2 , 8 , 11 , 14 - テトラオキサ - 4 , 18 - ジアザドコサン - 22 - 酸、そして、実施例 6 4 で先に記載したように得た 0.89 g ( 2 mmol ) の 6 - ( 8 - ( 1 - tert - ブトキシ - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルアミノ ) - 8 - オキソオクチルチオ ) ヘキサン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.88 g ( 94.2% )。

20

## 【 0 3 6 2】

## 【化 1 3 1】

30



$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 = H, \text{アルキル}$  又は  $\text{アルキル}$ ;  $n, m = 0-16$ ;  $o, p = 0-12$

式 33

## 【 0 3 6 3】

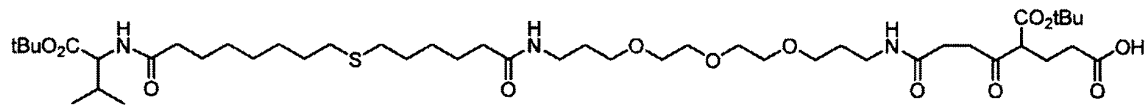
実施例 7 8：41 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 5 - イソプロピル - 2 , 2 - ジメチル - 4 , 7 , 21 , 37 , 40 - ペンタオキソ - 3 , 26 , 29 , 32 - テトラオキサ - 15 - チア - 6 , 22 , 36 - トリアザテトラテトラコンタン - 44 - 酸。式番号 2' - 25

40

分子量：918.2

## 【 0 3 6 4】

## 【化 1 3 2】



式 2'-25

## 【 0 3 6 5】

10

1.60 g (1 mmol) の H - G l u ( O C T C - 樹脂 ) - O t B u を、1.08 g (2 mmol) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 , 19 - ジオキソ - 2 , 8 , 11 , 14 - テトラオキサ - 4 , 18 - ジアザドコサン - 22 - 酸、そして、実施例 64 で先に記載したように得た 0.89 g (2 mmol) の 6 - ( 8 - ( 1 - tert - ブトキシ - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルアミノ ) - 8 - オキソオクチルチオ ) ヘキサン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.83 g (90.4%)。

## 【 0 3 6 6】

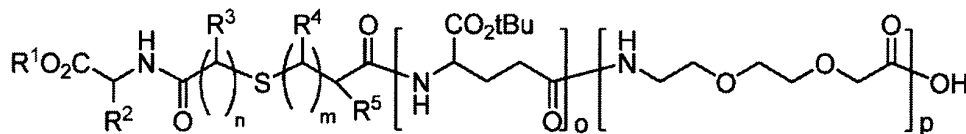
実施例 79：一般式 34 のアミノ酸チオアルカン酸ペグ化誘導体の合成。

1.45 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 2 - ( 2 - ( 2 - アミノエトキシ ) エトキシ ) アセタートを、0.85 g (2.0 mmol) の F m o c - G l u - O t B u、そして、実施例 63 に記載のように得た 2 mmol の式 26 のチオアルカン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：85 ~ 95%。

20

## 【 0 3 6 7】

## 【化 1 3 3】



$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 = H, \text{アルキル又はアラルキル}; n, m = 0-16; o, p = 0-12$

式 33

30

## 【 0 3 6 8】

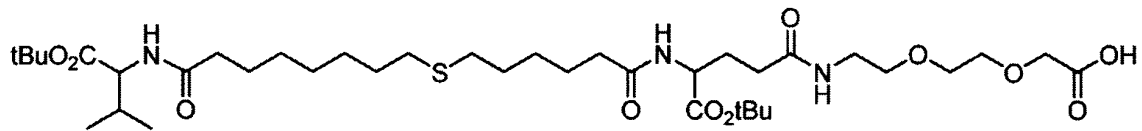
実施例 80：13 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 31 - イソプロピル - 34 , 34 - ジメチル - 10 , 15 , 29 , 32 - テトラオキソ - 3 , 6 , 33 - トリオキサ - 21 - チア - 9 , 14 , 30 - トリアザペンタトリアコンタン - 1 - 酸。式番号 11 - 13。

40

分子量：776.0

## 【 0 3 6 9】

## 【化134】



式 11-13

10

## 【0370】

1.45 g (1 mmol) の (2-クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) アセタートを、0.85 g (2.0 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu、そして、実施例 64 で先に記載したように得た 0.89 g (2 mmol) の 6 - (8 - (1-tert-ブトキシ-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルアミノ) - 8 - オキソオクチルチオ) ヘキサン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.71 g (91.5%)。

## 【0371】

実施例 81：一般式 35 のアミノ酸チオアルカン酸ペグ化誘導体の合成。

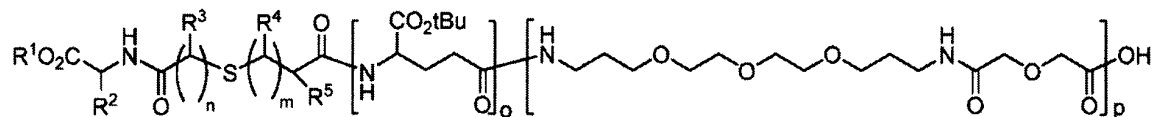
20

1.67 g (1 mmol) の (2-クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 1 - (9H-フルオレン-9-イル) - 3, 19 - ジオキソ - 2, 8, 11, 14, 21 - ペンタオキサ - 4, 18 - ジアザトリコサン - 23 - オアートを、0.85 g (2.0 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu、そして、実施例 63 で先に記載したように得たチオヘキサン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：89.7%。

## 【0372】

## 【化135】

30



$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 = H, \text{メチル}$  又は  $\text{75}$ ;  $n, m = 0-16$ ;  $o, p = 0-12$

式 35

## 【0373】

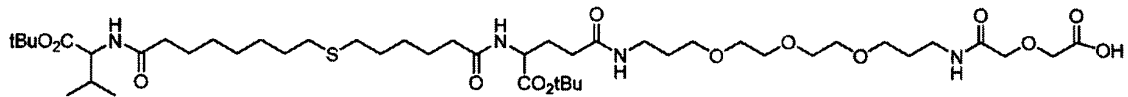
実施例 82：24 - (tert-ブトキシカルボニル) - 42 - イソプロピル - 45, 45 - ジメチル - 5, 21, 26, 40, 43 - ペンタオキソ - 3, 10, 13, 16, 44 - ペンタオキサ - 32 - チア - 6, 20, 25, 41 - テトラアザヘキサテトラコンタン - 1 - 酸。式番号 12 - 17。

40

分子量：949.2

## 【0374】

## 【化136】



式 12-17

## 【0375】

10

1.67 g (1 mmol) の (2-クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 1 - (9H-フルオレン-9-イル) - 3, 19 - ジオキソ - 2, 8, 11, 14, 21 - ペンタオキサ - 4, 18 - ジアザトリコサン - 23 - オアートを、0.85 g (2.0 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu、そして、先に記載したように得た 0.89 g (2 mmol) の 6 - (8 - (1-tert-ブトキシ - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルアミノ) - 8 - オキソオクチルチオ) ヘキサン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.87 g (91.6%)。

## 【0376】

20

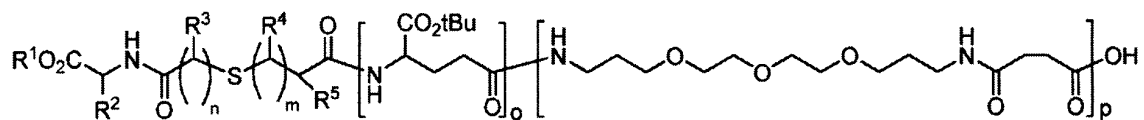
実施例 83：一般式 36 のアミノ酸チオアルカン酸ペグ化誘導体の合成。

1.40 g (1 mmol) の (2-クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 1 - アミノ - 15 - オキソ - 4, 7, 10 - トリオキサ - 14 - アザオクタデカン - 18 - オアートを、0.85 g (2.0 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu、そして、(2 mmol) 実施例 63 で先に記載したように得たチオアルカン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：80 ~ 95%。

## 【0377】

## 【化137】

30



$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 = H, \text{メチル}$  又は  $\text{75メチル}$ ;  $n, m = 0-16$ ;  $o, p = 0-12$

式 36

## 【0378】

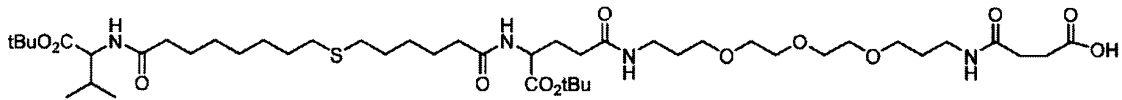
40

実施例 84：23 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - イソプロピル - 2, 2 - ジメチル - 4, 7, 21, 26, 42 - ペンタオキソ - 3, 31, 34, 37 - テトラオキサ - 15 - チア - 6, 22, 27, 41 - テトラアザペンタテトラコンタン - 45 - 酸。式番号 12 - 18。

分子量：933.2

## 【0379】

## 【化138】



式 12-18

10

## 【0380】

1.40 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 1 - アミノ - 15 - オキソ - 4, 7, 10 - トリオキサ - 14 - アザオクタデカン - 18 - オートを、0.85 g (2.0 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu、そして、先に記載したように得た 0.89 g (2 mmol) の 6 - (8 - (1 - tert - ブトキシ - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルアミノ) - 8 - オキソオクチルチオ) ヘキサン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.81 g (86.8%)。

## 【0381】

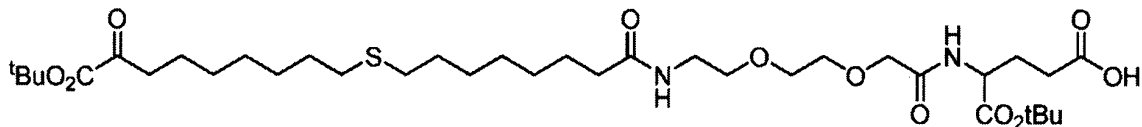
実施例 85：32 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2, 2 - ジメチル - 4, 5, 21, 30 - テトラオキソ - 3, 25, 28 - トリオキサ - 13 - チア - 22, 31 - ジアザペントリアコンタン - 35 - 酸。式番号 2' - 26。

分子量：733.0

## 【0382】

## 【化139】

20



式 2'-26

30

## 【0383】

1.60 g (1 mmol) の H - Glu (OCTC - 樹脂) - OtBu を、0.77 g (2 mmol) の 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 3 - オキソ - 2, 7, 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸、そして、0.8 g (2 mmol) の 8 - (9 - tert - ブトキシ - 8, 9 - ジオキソノニルチオ) オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.67 g (91.4%)。

## 【0384】

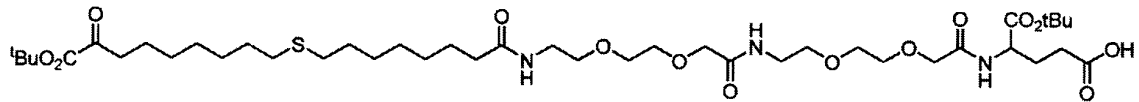
実施例 86：41 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2, 2 - ジメチル - 4, 5, 21, 30, 39 - ペンタオキソ - 3, 25, 28, 34, 37 - ペンタオキサ - 13 - チア - 22, 31, 40 - トリアザテトラテトラコンタン - 44 - 酸。式番号 2' - 27。

分子量：878.1

## 【0385】

40

## 【化140】



式 2'-27

## 【0386】

10

1.60 g (1 mmol) の H - G l u ( O C T C - 樹脂 ) - O t B u を、0.77 g (2 mmol) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 - オキソ - 2 , 7 , 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸、0.77 g (2 mmol) の 1 - ( 9 H - フルオレン 9 - イル ) - 3 - オキソ - 2 , 7 , 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸、そして、0.8 g (2 mmol) の 8 - ( 9 - tert - ブトキシ - 8 , 9 - ジオキソノニルチオ ) オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.80 g (91.11%)

## 【0387】

実施例 87：43 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 , 5 , 21 , 37 , 41 - ペンタオキソ - 3 , 26 , 29 , 32 , 39 - ペンタオキサ - 13 -

20

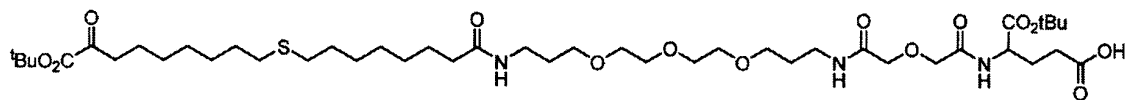
チア - 22 , 36 , 42 - トリアザヘキサテトラコンタン - 46 - 酸。式番号 2' - 28

。

分子量：906.2

## 【0388】

## 【化141】



式 2'-28

30

## 【0389】

1.60 g (1 mmol) の H - G l u ( O C T C - 樹脂 ) - O t B u を、1.12 g (2 mmol) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 , 19 - ジオキソ - 2 , 8 , 11 , 14 , 21 - ペンタオキサ - 4 , 18 - ジアザトリコサン - 23 - 酸、そして、0.8 g (2 mmol) の 8 - ( 9 - tert - ブトキシ - 8 , 9 - ジオキソノニルチオ ) オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.81 g (91.01%)。

40

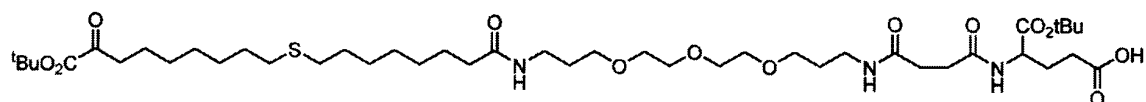
## 【0390】

実施例 88：42 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 , 5 , 21 , 37 , 40 - ペンタオキソ - 3 , 26 , 29 , 32 - テトラオキサ - 13 - チア - 22 , 36 , 41 - トリアザペンタテトラコンタン - 45 - 酸。式番号 2' - 29。

分子量：890.2

## 【0391】

## 【化 1 4 2】



式 2'-29

## 【 0 3 9 2】

10

1.60 g (1 mmol) の H - G l u ( O C T C - 樹脂 ) - O t B u を、 1.08 g ( 2 mmol ) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 , 19 - ジオキソ - 2 , 8 , 11 , 14 - テトラオキサ - 4 , 18 - ジアザドコサン - 22 - 酸、そして、 0.8 g ( 2 mmol ) の 8 - ( 9 - tert - ブトキシ - 8 , 9 - ジオキソノニルチオ ) オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量： 0.81 g ( 91.01% )。

## 【 0 3 9 3】

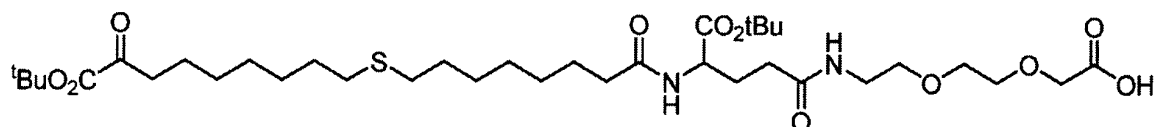
実施例 89： 13 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 34 , 34 - ジメチル - 10 , 15 , 31 , 32 - テトラオキソ - 3 , 6 , 33 - トリオキサ - 23 - チア - 9 , 14 - ジアザペンタトリアコンタン - 1 - 酸。式番号 11 - 15。

20

分子量： 733.0

## 【 0 3 9 4】

## 【化 1 4 3】



式 11-15

30

## 【 0 3 9 5】

1.45 g (1 mmol) の ( 2 - クロロフェニル ) ( フェニル ) ( ポリスチリル ) メチル 2 - ( 2 - ( 2 - アミノエトキシ ) エトキシ ) アセタート を、 0.85 g ( 2.0 mmol ) の Fmoc - G l u - O t B u、そして、 0.8 g ( 2.00 mmol ) の 8 - ( 9 - tert - ブトキシ - 8 , 9 - ジオキソノニルチオ ) オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量： 0.67 g ( 91.41% )。

## 【 0 3 9 6】

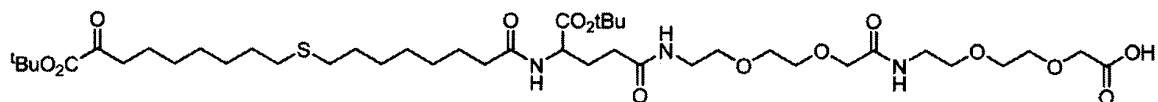
40

実施例 90： 22 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 43 , 43 - ジメチル - 10 , 19 , 24 , 40 , 41 - ペンタオキソ - 3 , 6 , 12 , 15 , 42 - ペンタオキサ - 32 - チア - 9 , 18 , 23 - トリアザテトラテトラコンタン - 1 - 酸。式番号 11 - 16。

分子量： 878.1

## 【 0 3 9 7】

## 【化144】



式 11-16

## 【0398】

10

1.45 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) アセタートを、0.77 g (2 mmol) の 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 3 - オキソ - 2, 7, 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸、0.85 g (2.0 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu、そして、0.8 g (2.00 mmol) の 8 - (9 - tert - ブトキシ - 8, 9 - ジオキソノニルチオ) オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.81 g (97.94%)

## 【0399】

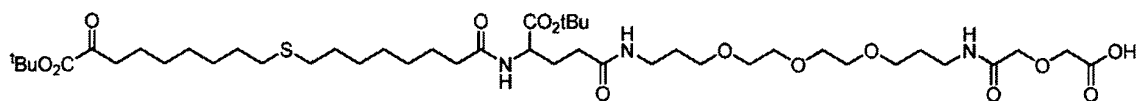
20

実施例 91：24 - (tert - ブトキシカルボニル) - 45, 45 - ジメチル - 5, 21, 26, 42, 43 - ペンタオキソ - 3, 10, 13, 16, 44 - ペンタオキサ - 34 - チア - 6, 20, 25 - トリアザヘキサテトラコンタン - 1 - 酸。式番号 12 - 19。

分子量：906.2

## 【0400】

## 【化145】



式 12-19

30

## 【0401】

1.67 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 3, 19 - ジオキソ - 2, 8, 11, 14, 21 - ペンタオキサ - 4, 18 - ジアザトリコサン - 23 - オアートを、0.85 g (2.0 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu、そして、0.8 g (2.00 mmol) の 8 - (9 - tert - ブトキシ - 8, 9 - ジオキソノニルチオ) オクタン酸と連続して

40

カップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.86 g (94.9%)。

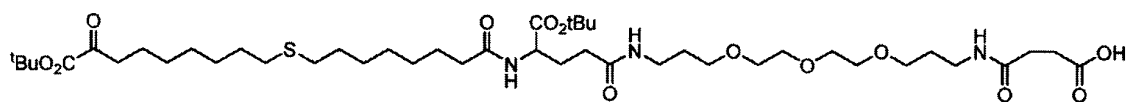
## 【0402】

実施例 92：23 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2, 2 - ジメチル - 4, 5, 21, 26, 42 - ペンタオキソ - 3, 31, 34, 37 - テトラオキサ - 13 - チア - 22, 27, 41 - トリアザペンタテトラコンタン - 45 - 酸。式番号 12 - 20。

分子量：890.2

## 【0403】

## 【化146】



式 12-20

## 【0404】

1.40 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 1 - アミノ - 15 - オキソ - 4, 7, 10 - トリオキサ - 14 - アザオクタデカン - 18 - オアートを、0.85 g (2.0 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu、そして、0.8 g (2.00 mmol) の 8 - (9 - tert - ブトキシ - 8, 9 - ジオキソノニルチオ) オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.89 g (93.26%)。

10

## 【0405】

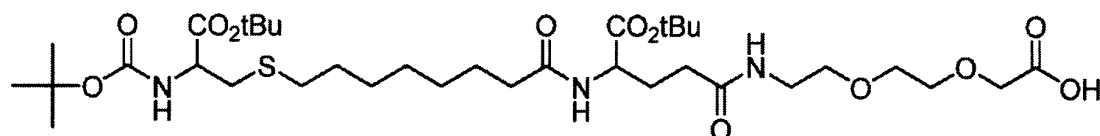
実施例 93 : 6, 18 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 2, 2 - ジメチル - 4, 16, 21 - トリオキソ - 3, 25, 28 - トリオキサ - 8 - チア - 5, 17, 22 - トリアザトリアコンタン - 30 - 酸。式番号 11 - 17。

分子量：750.0

20

## 【0406】

## 【化147】



式 11-17

30

## 【0407】

1.45 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) アセタートを、0.85 g (2.0 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu、そして、0.84 g (2.00 mmol) の 8 - (3 - tert - ブトキシ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - オキソプロピルチオ) オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.68 g (90.67%)。

## 【0408】

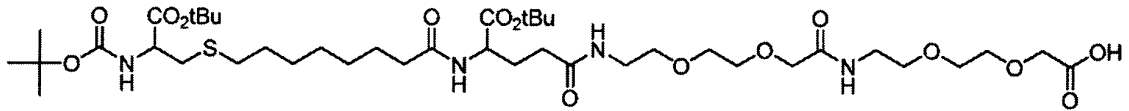
実施例 94 : 6, 18 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 2, 2 - ジメチル - 4, 16, 21, 30 - テトラオキソ - 3, 25, 28, 34, 37 - ペンタオキサ - 8 - チア - 5, 17, 22, 31 - テトラアザノナトリアコンタン - 39 - 酸。式番号 11 - 18。

分子量：895.1

40

## 【0409】

## 【化148】



式 11-18

## 【0410】

10

1.45 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) アセタートを、0.77 g (2 mmol) の 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 3 - オキソ - 2, 7, 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸、0.85 g (2.0 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu、そして、0.84 g (2.00 mmol) の 8 - (3 - tert - ブトキシ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - オキソプロピルチオ) オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.84 g (93.84%)。

## 【0411】

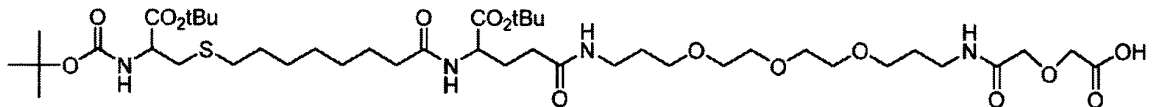
20

実施例 95：6, 18 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 2, 2 - ジメチル - 4, 16, 21, 37 - テトラオキソ - 3, 26, 29, 32, 39 - ペンタオキサ - 8 - チア - 5, 17, 22, 36 - テトラアザヘンテトラコンタン - 41 - 酸。式番号 12 - 21。

分子量：923.2

## 【0412】

## 【化149】



式 12-21

30

## 【0413】

1.67 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 3, 19 - ジオキソ - 2, 8, 11, 14, 21 - ペンタオキサ - 4, 18 - ジアザトリコサン - 23 - オアートを、0.85 g (2.0 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu、そして、0.84 g (2.00 mmol) の 8 - (3 - tert - ブトキシ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - オキソプロピルチオ) オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.82 g (88.84%)。

40

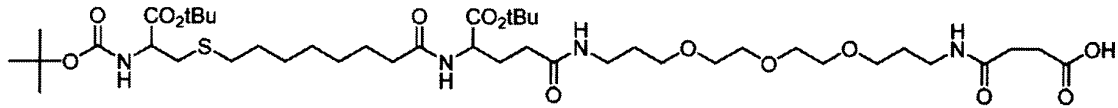
## 【0414】

実施例 96：6, 18 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 2, 2 - ジメチル - 4, 16, 21, 37 - テトラオキソ - 3, 26, 29, 32 - テトラオキサ - 8 - チア - 5, 17, 22, 36 - テトラアザテトラコンタン - 40 - 酸。式番号 12 - 22。

分子量：907.2

## 【0415】

## 【化150】



式 12-22

## 【0416】

10

1.40 g (1 mmol) の (2 - クロロフェニル) (フェニル) (ポリスチリル) メチル 1 - アミノ - 15 - オキソ - 4, 7, 10 - トリオキサ - 14 - アザオクタデカン - 18 - オアートを、0.85 g (2.0 mmol) の Fmoc - Glu - OtBu、そして、0.84 g (2.00 mmol) の 8 - (3 - tert - ブトキシ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - オキソプロピルチオ) オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.87 g (95.92%)。

## 【0417】

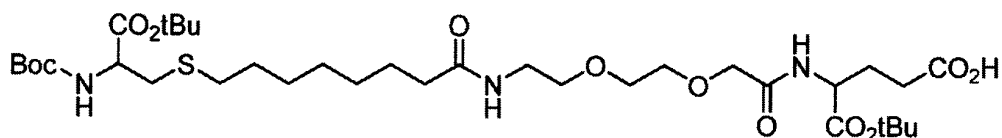
実施例 97：6, 27 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 2, 2 - ジメチル - 4, 16, 25 - トリオキソ - 3, 20, 23 - トリオキサ - 8 - チア - 5, 17, 26 - トリアザトリアコンタン - 30 - 酸。式番号 2' - 30。

20

分子量：750.0

## 【0418】

## 【化151】



式 2'-30

30

## 【0419】

1.60 g (1 mmol) の H - Glu (OCTC - 樹脂) - OtBu を、0.77 g (2 mmol) の 1 - (9H - フルオレン - 9 - イル) - 3 - オキソ - 2, 7, 10 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 12 - 酸、そして、0.84 g (2.00 mmol) の 8 - (3 - tert - ブトキシ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - オキソプロピルチオ) オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.65 g (86.67%)。

## 【0420】

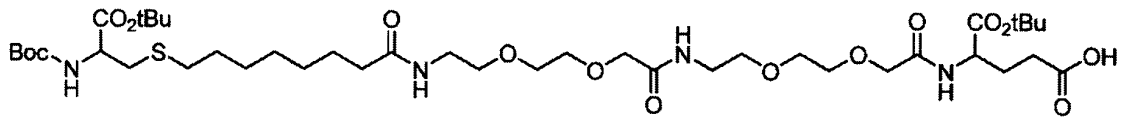
40

実施例 98：6, 36 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 2, 2 - ジメチル - 4, 16, 25, 34 - テトラオキソ - 3, 20, 23, 29, 32 - ペンタオキサ - 8 - チア - 5, 17, 26, 35 - テトラアザノナトリアコンタン - 39 - 酸。式番号 2' - 31。

分子量：895.1

## 【0421】

## 【化 1 5 2】



式 2'-31

## 【 0 4 2 2 】

10

1.60 g (1 mmol) の H - G l u ( O C T C - 樹脂 ) - O t B u を、 0.77 g ( 2 mmol ) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 - オキソ - 2 , 7 , 1 0 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 1 2 - 酸、 0.77 g ( 2 mmol ) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 - オキソ - 2 , 7 , 1 0 - トリオキサ - 4 - アザドデカン - 1 2 - 酸、そして、 0.84 g ( 2.00 mmol ) の 8 - ( 3 - tert - ブトキシ - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - オキソプロピルチオ ) オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量： 0.86 g ( 96.08% )。

## 【 0 4 2 3 】

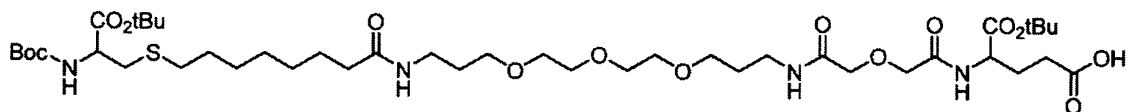
実施例 99 : 6 , 3 8 - ビス ( tert - ブトキシカルボニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 , 1 6 , 3 2 , 3 6 - テトラオキソ - 3 , 2 1 , 2 4 , 2 7 , 3 4 - ペンタオキサ - 8 - チア - 5 , 1 7 , 3 1 , 3 7 - テトラアザヘンテトラコンタン - 4 1 - 酸。式番号 2 ' - 3 2。

20

分子量： 9 2 3 . 2

## 【 0 4 2 4 】

## 【化 1 5 3】



式 2'-32

30

## 【 0 4 2 5 】

1.60 g (1 mmol) の H - G l u ( O C T C - 樹脂 ) - O t B u を、 1.12 g ( 2 mmol ) の 1 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - 3 , 1 9 - ジオキソ - 2 , 8 , 1 1 , 1 4 - テトラオキサ - 4 , 1 8 - ジアザドコサン - 2 2 - 酸、そして、 0.84 g の 8 - ( 3 - tert - ブトキシ - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - オキソプロピルチオ ) オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量： 0.82 g ( 88.82% )。

40

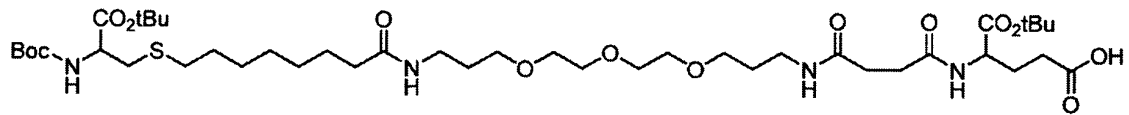
## 【 0 4 2 6 】

実施例 100 : 6 , 3 7 - ビス ( tert - ブトキシカルボニル ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 , 1 6 , 3 2 , 3 5 - テトラオキソ - 3 , 2 1 , 2 4 , 2 7 - テトラオキサ - 8 - チア - 5 , 1 7 , 3 1 , 3 6 - テトラアザテトラコンタン - 4 0 - 酸。式番号 2 ' - 3 3。

分子量： 9 0 7 . 2

## 【 0 4 2 7 】

## 【化154】



式 2'-33

## 【0428】

10

1.60 g (1 mmol) の H-Glu (OCTC-樹脂) - OtBu を、1.08 g (2 mmol) の 1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,19-ジオキソ-2,8,11,14-テトラオキサ-4,18-ジアザドコサン-22-酸、そして、0.84 g の 8-(3-tert-ブトキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-オキソプロピルチオ)オクタン酸と連続してカップリングした。次いで、標準的な手順に従って、保護された修飾剤を樹脂から切り離した。収量：0.88 g (97.00%)。

## 【0429】

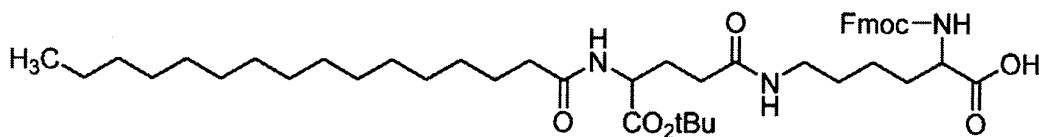
実施例 101：2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-6-(5-tert-ブトキシ-5-オキソ-4-パルミトアミドペンタンアミド)ヘキサン酸、式 1-3。

20

分子量：792.1

## 【0430】

## 【化155】



式 1-3

30

## 【0431】

3.68 g の Fmoc-Lys-OH (10.0 mmol, CBL-Patras) を、実施例 2 に記載のように 4.41 g (10.0 mmol) の 5-tert-ブトキシ-5-オキソ-4-パルミトアミドペンタン酸 [化合物 2'-3 (Pal-Glu-OtBu)、実施例 12 に記載] と反応させた。DEE の添加による沈殿物。収量：6.12 g (77.3%)。

## 【0432】

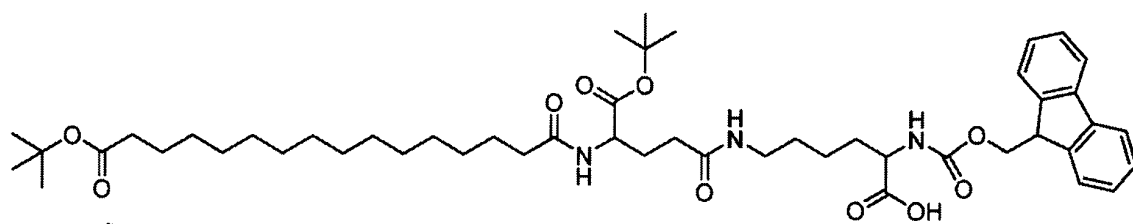
実施例 102：2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-6-(5-tert-ブトキシ-4-(16-tert-ブトキシ-16-オキソヘキサデカンアミド)-5-オキソペンタンアミド)ヘキサン酸。式 1-4。

40

分子量：878.1

## 【0433】

## 【化 1 5 6】



式 1-4

10

## 【 0 4 3 4】

368 mg の Fmoc-Lys-OH (1.0 mmol, CBL-Patras) を、実施例 2 に記載のように、527 mg (1.0 mmol) の 5-tert-ブトキシ-4-(16-tert-ブトキシ-16-オキソヘキサデカン-アミド)-5-オキソペンタン酸 [実施例 45 に記載の化合物 2'-16] と反応させた。DEE/Hex の添加による沈殿物。収量：677 mg (77.1%)。

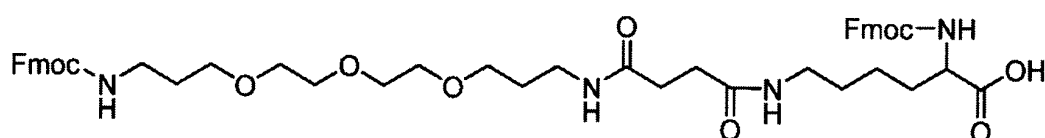
## 【 0 4 3 5】

実施例 103：28-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,19,22-トリオキソ-2,8,11,14-テトラオキサ-4,18,23-トリアザノコサン-29-酸。式 1-5。  
分子量：893.0

20

## 【 0 4 3 6】

## 【化 1 5 7】



式 1-5

30

## 【 0 4 3 7】

368 mg の Fmoc-Lys-OH (1.0 mmol, CBL-Patras) を、実施例 2 に記載のように 542 mg (1.0 mmol) の 1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,19-ジオキソ-2,8,11,14-テトラオキサ-4,18-ジアザドコサン-22-酸と反応させた。Hex の添加による沈殿物。収量：785 mg (87.9%)。

## 【 0 4 3 8】

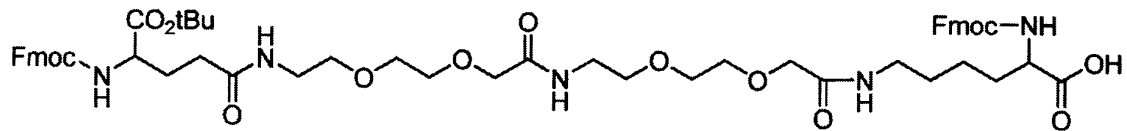
実施例 104：32-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,8,17,26-テトラオキソ-2,12,15,21,24-ペンタオキサ-4,9,18,27-テトラアザトリトリアコンタン-33-酸。式 1-6。

40

分子量：1066.2

## 【 0 4 3 9】

## 【化158】



式 1-6

10

## 【0440】

368 mg の Fmoc-Lys-OH (1.0 mmol, CBL-Patras) を、実施例 2 に記載のように 715 mg (1.0 mmol) の 5-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,8,17-トリオキソ-2,12,15,21,24-ペンタオキサ-4,9,18-トリアザヘキサコサン-26-酸と反応させた。DEE の添加による沈殿物。収量: 818 mg (76.7%)。

## 【0441】

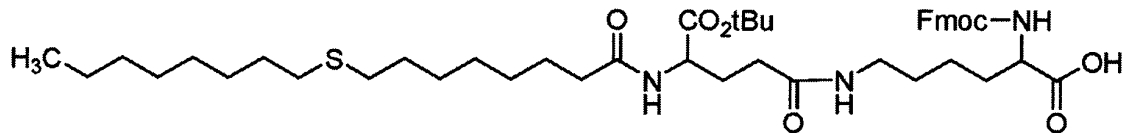
実施例 105: 2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-6-(5-tert-ブトキシ-4-(8-(オクチルチオ)オクタンアミド)-5-オキソペンタンアミド)ヘキサン酸。式 1-7。

分子量: 824.1

## 【0442】

## 【化159】

20



式 1-7

30

## 【0443】

368 mg の Fmoc-Lys-OH (1.0 mmol, CBL-Patras) を、実施例 2 に記載のように 474 mg (1.0 mmol) の 5-tert-ブトキシ-4-(8-(オクチルチオ)オクタンアミド)-5-オキソペンタン酸と反応させた。DEE の添加による沈澱物。収量: 713 mg (86.5%)。

## 【0444】

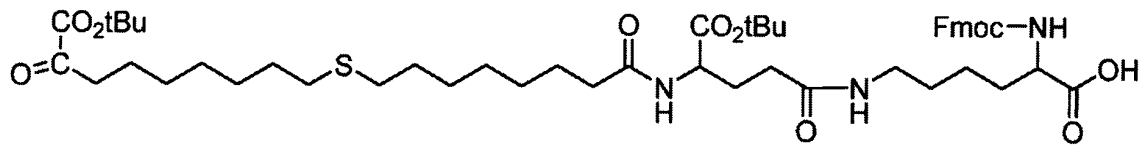
実施例 106: 32-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-23-(tert-ブトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-4,5,21,26-テトラオキソ-3-オキサ-13-チア-22,27-ジアザトリトリアコンタン-33-酸。式 1-8。

分子量: 938.2

## 【0445】

40

【化160】



式 1-8

10

【0446】

3.68 g の Fmoc-Lys-OH (10.0 mmol, CBL-Patras) を、実施例 1 に記載のように 6.85 g (10 mmol) の 1-tert-ブチル 5-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) 2-(8-(9-tert-ブトキシ-8,9-ジオキソニルチオ)オクタンアミド)ペンタンジオアート [実施例 58 に記載の 2'-21 のスクシンイミジルエステル] と反応させた。DEE の添加による沈殿物。収量: 8.42 g (89.8%)

【0447】

実施例 107: ペプチドおよびそれらの保護されたセグメントの固相合成  
一般的手順

20

A1. 負荷された 2-クロロトリチル樹脂の調製、一般的手順

2-クロロトリチルクロリド樹脂 (CTC-Cl) (100 g; 負荷 1.6 mmol/g) (CBL-Patras) を、2 L のペプチド合成反応器に入れ、そして 700 mL のジクロロメタン (DCM) により 25 にて 30 分間膨潤させた。樹脂を濾過し、そして 500 mL の DCM 中 100 mmol の Fmoc-アミノ酸および 300 mmol のジイソプロピルエチルアミン (DIEA) の溶液を添加した。この混合物を 25 にて 2 時間窒素の下で撹拌した。次に、2-CTC 樹脂の残っている活性部位を、10 mL のメタノール (MeOH) の添加および 1 時間の反応により中和した。樹脂を濾過し、そして 400 mL の DMF により 2 回洗浄した。樹脂を濾過し、そして DMF 中 25 体積% のピペリジン 500 mL により 30 分間で 2 回洗浄した。次に樹脂を、500 mL の DMF により 4 回処理

30

した。樹脂を、500 mL のイソプロパノール (IPA) による 3 回の洗浄によって解膨潤した。樹脂を恒量まで乾燥させた。使用したアミノ酸の mmol の 70~95% が、この樹脂に結合した。

【0448】

A2. 負荷された MBH 樹脂の調製、一般的方法

MBH-Br 樹脂 (100 g; 190 mmol) を、2 L のペプチド合成反応器に入れ、そして 700 mL の DCM により 25 にて 30 分間膨潤させた。樹脂を濾過した、そして 500 mL の DCM 中の Fmoc-アミノ酸および DIEA の溶液を添加した。この混合物を 25 にて 6 時間窒素の下で撹拌した。次に、MBH 樹脂の残っている活性部位を、10 mL の MeOH の添加および 24 時間の撹拌により結合した。樹脂を濾過し、そして 400 mL の DMF により 2 回洗浄した。樹脂を濾過し、そして、DMF 中 25 体積% のピペリジン溶液 500 mL により 30 分間で 2 回反応させた。次に樹脂を、500 mL の DMF により 4 回洗浄した。樹脂を、500 mL の IPA による 3 回の洗浄によって解膨潤した。次に、樹脂を減圧下で恒量まで乾燥させた (15 torr, 25)。使用したアミノ酸の mmol の 60~90% が、この樹脂に結合した。

40

【0449】

B. 固相合成、一般的プロトコール

実施例 1 のパート A に記載したように、CTC または MBH 樹脂にエステル化された 1.0 g のアミノ酸を用いて、24 にて固相合成を実施した。合成全般にわたり、下記のプロトコールを使用した。

50

## 【 0 4 5 0 】

## B 1 . 樹脂の膨潤

樹脂を 1 5 m l の反応器に入れ、そして 7 m l の N M P により 2 回処理し、次に濾過した。

## 【 0 4 5 1 】

## B 2 . アミノ酸の活性化

アミノ酸 ( 3 . 0 当量 ) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 4 . 0 当量 ) を秤り取り、そしてそれらの 2 . 5 体積を有する N M P に反応器中で溶解し、そして 0 に冷却した。次に、D I C を添加し ( 3 . 0 当量 ) 、そしてこの混合物を 1 5 分間攪拌した。

## 【 0 4 5 2 】

## B 3 . カップリング

次に、B 2 で調製された溶液を B 1 の反応器に添加した。反応器を 1 体積の D C M により 1 回洗浄し、そしてこの反応器に加え、これを 2 5 ~ 3 0 において 1 ~ 3 時間攪拌した。サンプルにおいてカイゼルテスト ( Kaiser Test ) を行うことにより、反応の完結を決定した。3 時間後にカップリング反応が完結していない場合 ( カイゼルテスト陽性 ) 、反応混合物を濾過し、そして活性化されたアミノ酸の新たな溶液を用いて再カップリングを行った。カップリングの完結の後、反応混合物を濾過し、そして N M P ( 洗浄当たり 5 体積 ) により 4 回洗浄した。

## 【 0 4 5 3 】

## B 4 . F m o c - 基の取り外し

B 3 において得られた樹脂を濾過し、そして次に、2 5 体積 % のピペリジンを含む 5 m l の溶液により 3 0 分間処理した。次にこの樹脂を 5 m l の N M P により 3 回洗浄した。

## 【 0 4 5 4 】

## B 5 . ペプチド鎖の伸長

各アミノ酸の導入の後、工程 B 1 ~ B 5 を、ペプチド鎖の完成まで反復した。

各個々のアミノ酸の導入のため次の F m o c - アミノ酸を使用した : Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Val-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Met-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Asp(tBu)-OH、Fmoc-Glu(tBu)-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Lys(Mmt)-OH、Fmoc-Lys(Mtt)-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Ser(Trt)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Thr(Trt)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Tyr(Clt)-OH、Fmoc-Asn-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-Gln-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-His(Trt)-OH、Fmoc-Cys(Trt)-OH、Fmoc-Cys(Mmt)-OH および Fmoc-Cys(Acm)-OH および以下の B o c - アミノ酸 : Boc-Phe-OH、および Boc-Gly-OH。

## 【 0 4 5 5 】

C . それらの N 末端に F m o c または B o c 基を含み、且つ、個々のリジン、オルニチンまたは任意の他のジアミノ酸側鎖にて、あるいはその側鎖カルボキシル基によってジアミノ酸の側鎖に結合しているグルタミン酸、アスパラギン酸または任意の他のアミノ酸の N - 官能基にて、選択的に脱保護される、部分的に保護されたペプチドならびにそれらの保護されたセグメントの C T C 樹脂からの開裂のための一般的方法

## 【 0 4 5 6 】

上記 B 1 ~ B 5 において記載されたようにして製造され、そして、L y s、O r n、または M m t もしくは M t t を有する任意の他のジアミノ酸側鎖にて保護された、あるいは特定の L y s、O r n、または T r t - G l u - O R、T r t - A s p - O R もしくはその他の T r t - A a a - O H を有する任意の他のジアミノ酸側鎖にて置換された樹脂の結合したペプチドまたはペプチドセグメントを、5 m l の N M P により 4 回、5 m l の I P A により 3 回そして最後に 7 m l の D C M により 5 回洗浄することにより、すべての残留 N M P または他の塩基性成分を完全に除去した。次に、樹脂を 0 に冷却し、D C M から濾過し、そして D C M / T E S ( 9 5 : 5 ) 中の 1 . 0 ~ 1 . 5 % T F A 溶液 1 0 m l により 6 回、5 にて処理した。次にこの混合物を 0 にて 2 0 分間攪拌し、そして濾過した。次に樹脂を 1 0 m l の D C M により 3 回洗浄した。次に、濾液にピリジンを添加 ( T

10

20

30

40

50

F Aに対して1.3当量)してT F Aを中和した。次に、D C M中の開裂溶液を同体積の水と混合する。得られた混合物を減圧下で蒸留してD C Mを除去した(28にて350 torr)。D C Mの除去後にペプチドまたはペプチドセグメントが沈殿した。次に、得られたペプチドを水およびエーテルで洗浄し、そして15 Torrの真空の下で30~35にて乾燥させた。あるいは、D C Mを真空中で除去し、そして、部分的に保護されたペプチドをエーテルの添加によって沈殿させた。

**【0457】**

## 実施例108

リジン側鎖にて選択的にアシル化したペプチドの合成。一般的手順。

L y s側鎖にて選択的に脱保護されたペプチド1mmolを、15mlのDMF中に溶解した。次に、1.2mmolのD I P E Aを添加し、次に、1当量の修飾剤の活性エステルと混合物をRTにて1~12時間撹拌した。次に、1mmolのエタノールアミンの添加、そして、RTにて更に20分間の撹拌によって、反応を停止させた。次に、混合物を氷冷水中に注ぎ入れ、そして、得られた沈殿物を、水およびエーテルで洗浄し、実施例107に記載したように脱保護し、H P L Cで精製した。

10

**【0458】**

## 実施例109：ペプチドの脱保護 - 一般的方法

上記のようにして得られた部分的に保護されたペプチド(0.01~0.005mmol)を、10mLのT F A / T E S / チオアニソール / 水(85:5:5:5)またはT F A / D T T / 水(90:5:5)により5にて3時間、そして、15にて1時間処理した。得られた溶液を真空濃縮し、そして次に、脱保護されたペプチドをD E Eまたはジイソプロピルエーテルの添加により沈澱させ、そして10mLのD E Eまたはジイソプロピルエーテルにより3回洗浄した。得られた固体を、恒量まで真空乾燥(25、1~10Torr)した。

20

**【0459】**

実施例110：B30ヒトインスリンB鎖の部分的に保護されたN<sup>B29</sup> - (H - G l u - O t B u)の合成

実施例8に記載のように製造した1.0g(0.45mmol)のF m o c - L y s (T r t - G l u - O t B u) - O - C T C - 樹脂を利用し、合成および樹脂からの開裂を、一般的方法および以下のスキームに従って、実施例107に記載のようにおこなった。

30

**【0460】**

【化 1 6 1】

Fmoc-Lys(Trt-Glu-OtBu)-OH + CTC- クロリド樹脂 + DIPEA



Fmoc-Lys(Trt-Glu-OtBu)-O-CTC-樹脂

10



固相合成

Boc-Phe-Val-Asn(Trt)-Gln(Trt)-His(Trt)-Leu-Cys(Trt)-Gly-Ser(tBu)-His(Trt)-Leu-Val-Glu(tBu)-Ala-Leu-Tyr(tBu)-Leu-Val-Cys(Trt)-Gly-Glu(tBu)-Arg(Pbf)-Gly-Phe-Phe-Tyr(tBu)-Thr(tBu)-Pro-Lys(Trt-Glu-OtBu)-O-CTC-樹脂

20



1% TFA の DCM

Boc-Phe-Val-Asn(Trt)-Gln(Trt)-His(Trt)-Leu-Cys(Trt)-Gly-Ser(tBu)-His(Trt)-Leu-Val-Glu(tBu)-Ala-Leu-Tyr(tBu)-Leu-Val-Cys(Trt)-Gly-Glu(tBu)-Arg(Pbf)-Gly-Phe-Phe-Tyr(tBu)-Thr(tBu)-Pro-Lys(H-Glu-OtBu)-OH

CTC =2-クロロトリチル; DIPEA =ジイソプロピルエチルアミン

【 0 4 6 1】

30

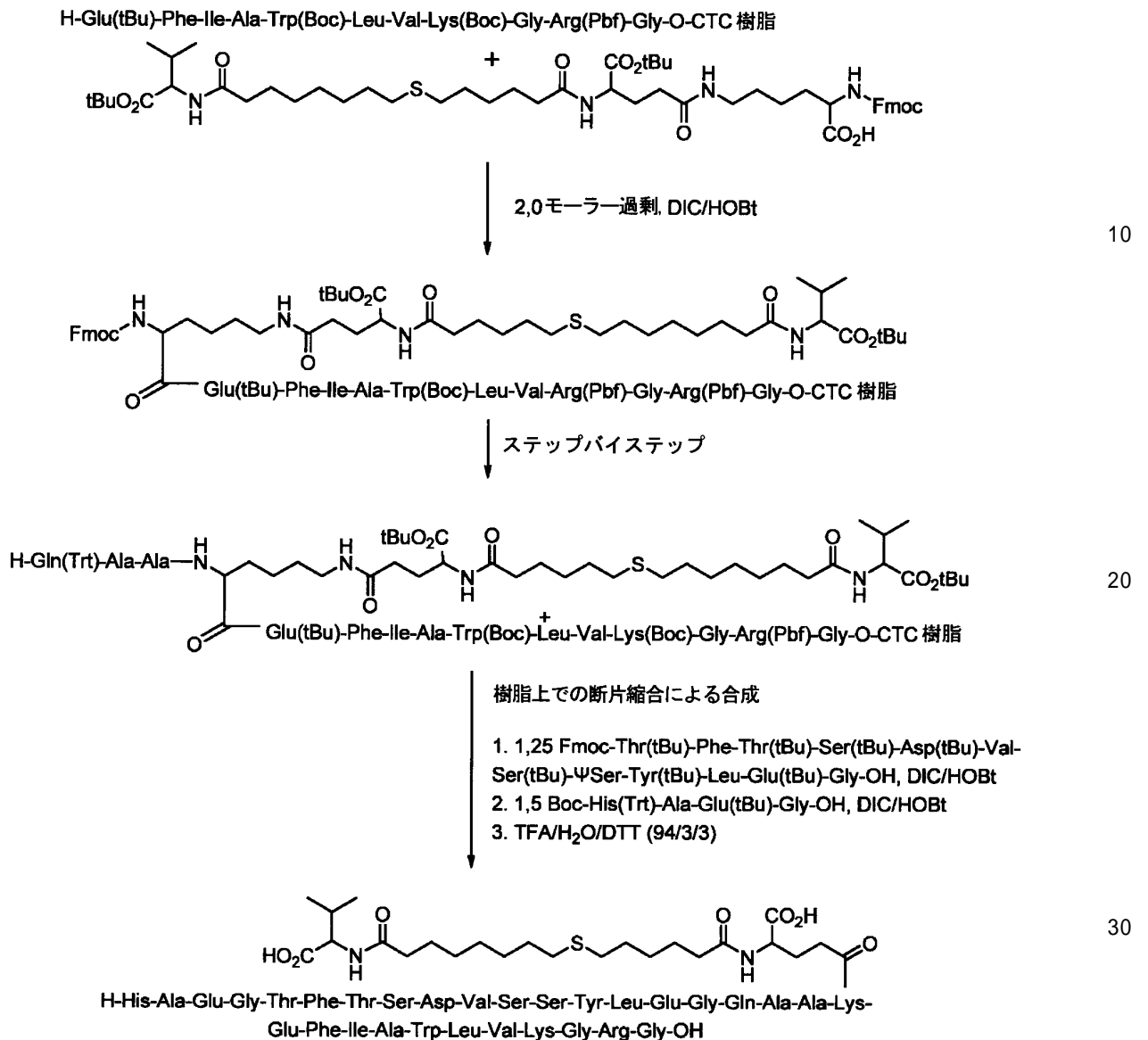
実施例 8 と同様に製造した 1.0 g (0.24 mmol) の Fmoc-Lys(Trt-Glu-OtBu)-O-CTC-樹脂を利用し、合成および樹脂からの開裂を、一般的方法および上記のスキームに従って、実施例 107 に記載のようにおこなった。収量 1.24 g、83.2%。

【 0 4 6 2】

実施例 111: 2-(6-(8-(1-カルボキシ-2-メチルプロピルアミノ)-8-オキソオクチルチオ)ヘキサンアミド)ペンタン二酸を用いて側鎖の Lys<sup>26</sup>にて修飾した GLP-1(7-37)の合成

【 0 4 6 3】

【化162】



【0464】

4.0gのH-Gly-OCTC樹脂(1.0mmol)を、2倍モル過剰のDIC/HOBtおよびアミノ酸Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Val-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Trp(Boc)-OH、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Phe-OHおよびFmoc-Glu(tBu)-OHと連続してカップリングした。全てのカップリング後に、NMP中の15%ピペリジンでの処理によってFmoc基を取り外した。次に、20mlのNMP中の等モル量のDIC/HOBtで予め活性化した20mlのDMF中の1.96g(2.0mmol)の32-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-23-(tert-ブトキシカルボニル)-5-イソプロピル-2,2-ジメチル-4,7,21,26-テトラオキソ-3-オキサ-15-チア-6,22,27-トリアザトリトリアコンタン-33-酸を加え、そして、カップリングをRTにて24時間続けた。次いで、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Ala-OHおよびFmoc-Gln(Trt)-OHを、アミノ酸、DICおよびHOBtに対して5倍モル過剰を使用して、連続してカップリングした。Fm

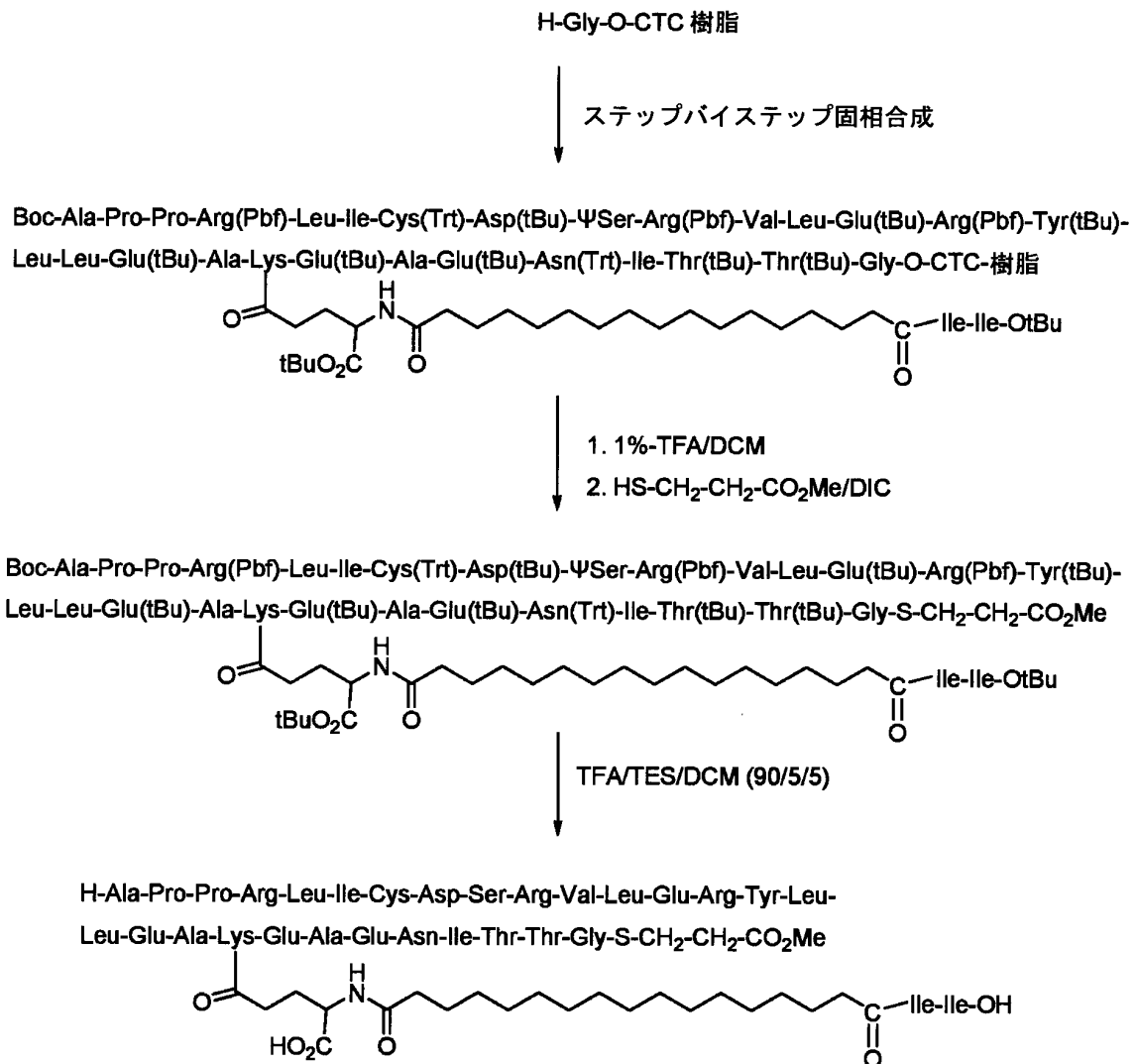
oc基の取り外し後に、樹脂に結合したペプチドを、1.25および1.5モル過剰の1-Fmoc-Thr(tBu)-Phe-Hr(tBu)-Ser(tu)-sp(tu)-Val-Ser(tu)-Ser-yr(tu)-Leu-Glu(tu)-Gly-および2. Boc-His(Trt)-Ala-Glu(tBu)-Gly-OH, DIC/HOBtと連続してカップリングした。次いで、樹脂をTFA/H<sub>2</sub>O/DTT(94/3/3)で処理して、樹脂からペプチドを開裂し、同時にそれを脱保護した。得られた未精製のペプチドは77%の純度があって、そして、それをRP-HPLCで精製し、凍結乾燥し、そして、乾燥させて、更に精製した。収量：99.6%のHPLC純度で2.51g(63%)。

【0465】

実施例112：2-オキソ-5-(17-オキソオクタデカンアミド)ヘキサンジオールIle-Ileを用いてチオエステル修飾したエリスロポエチン1-28の合成

【0466】

【化163】



【0467】

3g(1.0mmol)のGly-O-CTC樹脂を、Fmoc-アミノ酸、そして、Boc-Ala-OHと連続してカップリングした。利用したアミノ酸の側鎖を、Pbf(Arg)、Trt(Cys、Asn)、tBu(Asp、Glu、TyrおよびThr

10

20

30

40

50

)で保護した。次いで、得られた樹脂に結合した保護されたエリスロポイエチン1-27を、DCM中の1% TFAを用いた6×6分の処理によって樹脂から取り外した。次に、集めた濾液を、水で抽出し、25mlまで濃縮した。この溶液に、1.25mmolのメチル3-メルカプトプロパノートおよびDICを加え、そして、混合物をRTにて4時間撈拌した。得られた混合物を、真空中で濃縮し、次に、チオエステルをDEEの添加によって沈殿させ、DEEで4回洗浄し、そして、恒量まで真空乾燥させた。次いで、得られた未精製の保護されたチオエステルを、50mlのTFA/TEES/DCM(90/5/5)でRTにて4時間処理することによって脱保護した。次に、脱保護溶液を真空中で濃縮し、脱保護チオエステルを、DEEの添加によって沈殿させ、DEEで洗浄し、真空乾燥させた。収量：HPLCによって測定される82%の純度の未精製チオエステル3.13g(96.4%)

10

## 【0468】

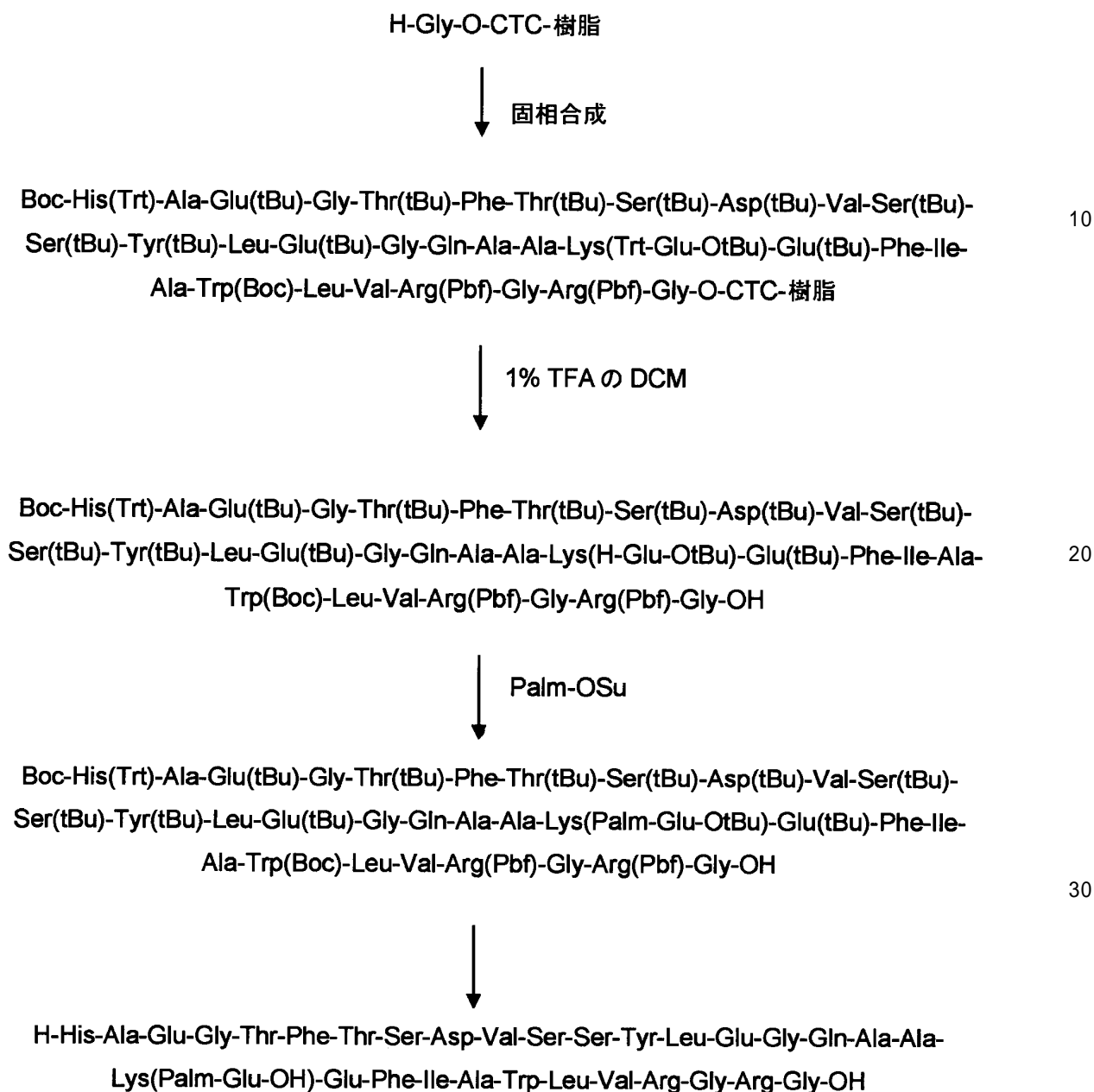
実施例113：溶液のパルミトイル化によるLys(Palm-Glu-OH)<sup>26</sup>, Arg<sup>34</sup>-GLP-1(7-37)の合成

一般的手順に従って1.0mmolスケールで合成をおこなった。Glu残基で既に修飾したLys<sup>20</sup>残基を、以下のスキームに従って1.6g(2.0mmol)の14-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-3,11-ジオキソ-16,16,16-トリフェニル-2-オキサ-4,10,15-トリアザヘキサデカン-5-カルボン酸を使用して導入した。パルミチン酸を、EDAC/HOSuで活性化した。収量：1.51g(44.9%)。

20

## 【0469】

【化 1 6 4】



【0470】

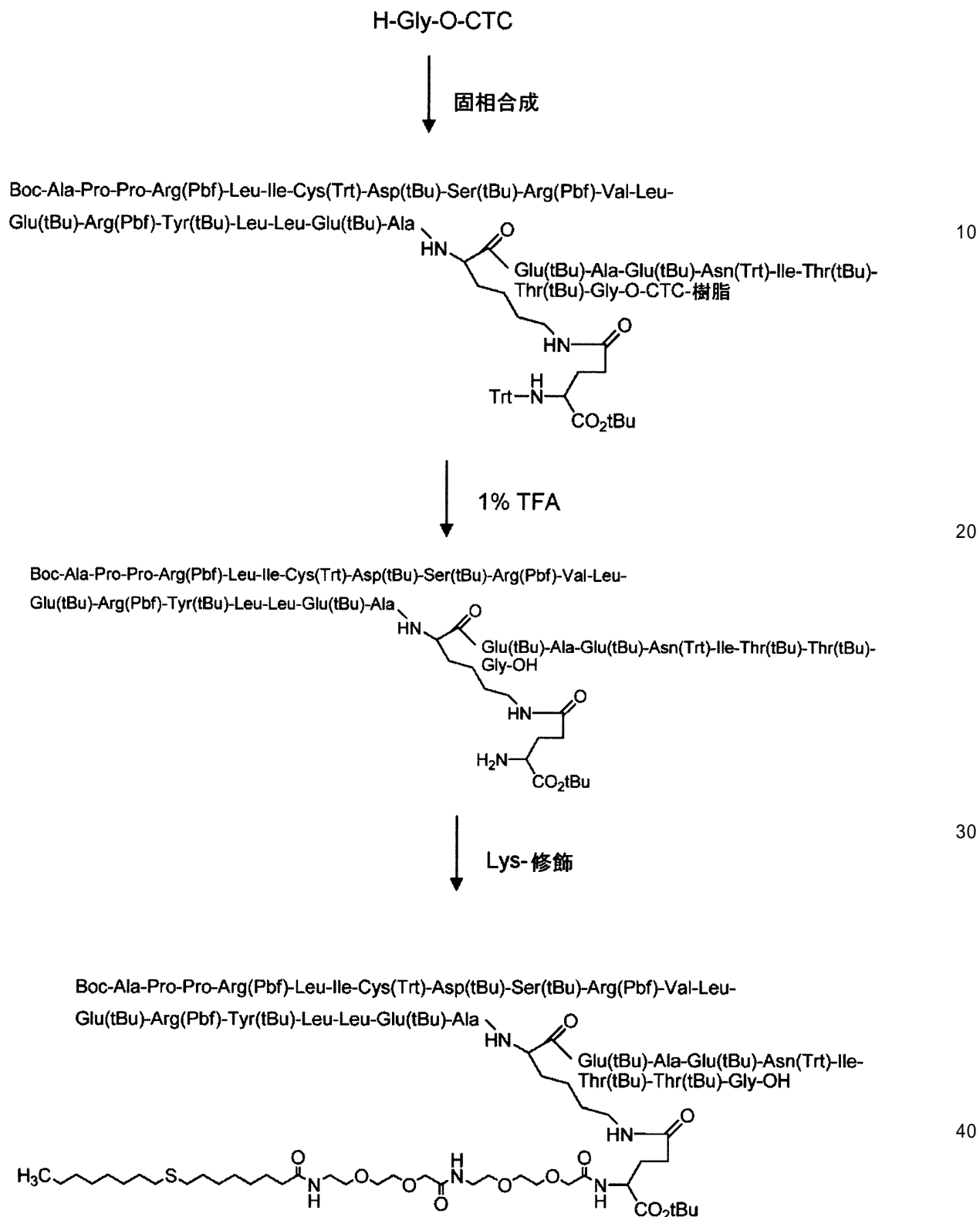
実施例 114 : Lys<sup>20</sup> 修飾された部分的に保護されたエリスロポイエチン 1 - 28  
の合成 40

修飾剤 : 4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 6 , 15 , 24 - トリオキソ - 8 ,  
11 , 17 , 20 - テトラオキサ - 32 - チア - 5 , 14 , 23 - トリアザ - テトラコン  
タン - 1 - 酸

以下に示すようにおこなわれる合成を、1.00 g (0.25 mmol) の H - Gly  
- O - CTC - 樹脂から開始した。Lys 残基を、2 当量の Fmoc - Lys (Trt -  
Glu - OtBu) - OH を用いて導入した。部分的に保護されたペプチドを、EDAC  
/ HOSu で活性化した 190 mg 修飾剤を使用して、溶液中で修飾した。収量 1.34  
g (88.5%)。

【0471】

【化 1 6 5】



【 0 4 7 2】

実施例 1 1 5 : L y s <sup>5 4</sup> 修飾エリスロポエチン 1 1 4 - 1 6 6 の合成。2 - ( ( ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) メトキシ ) カルボニルアミノ ) - 6 - ( 5 - tert - ブトキシ - 5 - オキソ - 4 - パルミトアミドペンタンアミド ) ヘキサン酸を使用して修飾剤を導入した。

分子量 : 7 9 2 . 1

50

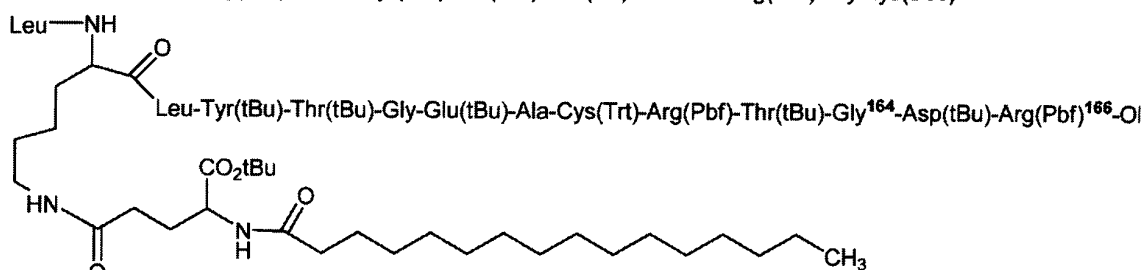
【 0 4 7 3 】

【 化 1 6 6 】

H-Arg(Pbf)-O-CTC-樹脂

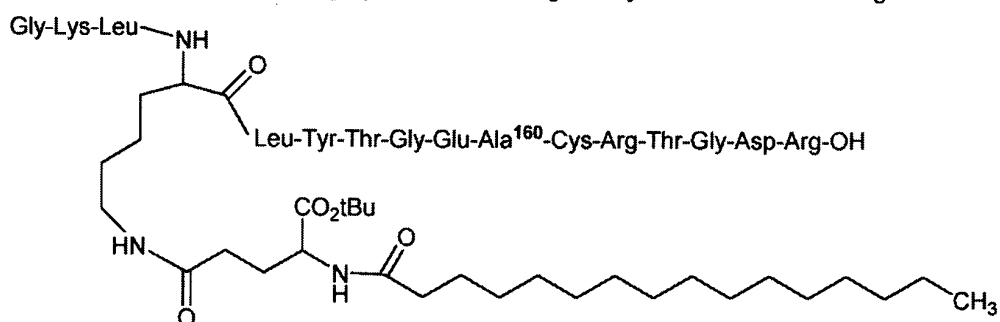
↓  
1. 固相合成  
2. 1% TFA

H-Ala<sup>114</sup>-Gln(Trt)-Lys(Boc)-Asp(tBu)-Ala-Ile-Ser(tBu)-Pro-Pro-Asp(tBu)-Ala<sup>124</sup>-Ala-Ser(tBu)-  
Ala-Ala-Pro-Leu-Arg(Pbf)-Thr(tBu)-Ile-Thr(tBu)<sup>134</sup>-Ala-Asp(tBu)-Thr(tBu)-Phe-Arg(Pbf)-  
Lys(Boc)-Leu-Phe-Arg(Pbf)-Val<sup>144</sup>-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Asn(Trt)-Phe-Leu-Arg(Pbf)-Gly-Lys(Boc)-



↓  
脱保護

H-Ala<sup>114</sup>-Gln-Lys-Asp-Ala-Ile-Ser-Pro-Pro-Asp-Ala<sup>124</sup>-Ala-Ser-Ala-Ala-Pro-Leu-Arg-Thr-  
Ile-Thr<sup>134</sup>-Ala-Asp-Thr-Phe-Arg-Lys<sup>140</sup>-Leu-Phe-Arg-Val-Tyr-Ser-Asn-Phe-Leu-Arg<sup>150</sup>-



【 0 4 7 4 】

実施例 116 : Lys<sup>21</sup>にて修飾されたACTHの合成

1.00mmolスケールで合成をおこなった。2.6g(2.0mmol)のtert-ブチル5-アセチル-34-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(9H-フル  
オレン-9-イル)-52-イソプロピル-3,11,15,31,36,50-ヘキサ  
オキソ-2,13,20,23,26-ペンタオキサ-42-チア-4,10,16,3  
0,35,51-ヘキサアザトリペンタコンタン-53-オアートを用いて修飾剤を導入  
した。収量:1.65g(33.3%)。

【 0 4 7 5 】

10

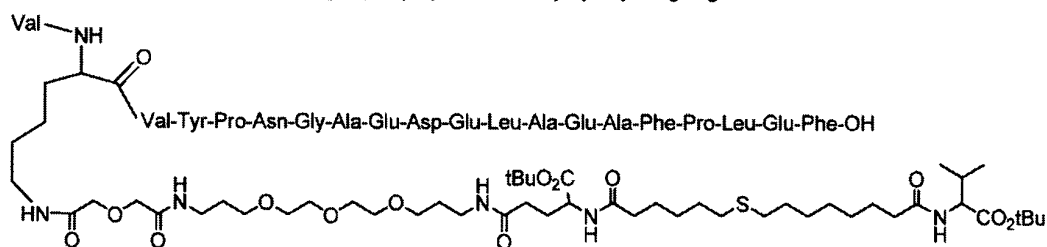
20

30

40

## 【化167】

H-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-



10

## 【0476】

実施例117: Lys<sup>13</sup>にて修飾されたヒトPTH1-34の合成

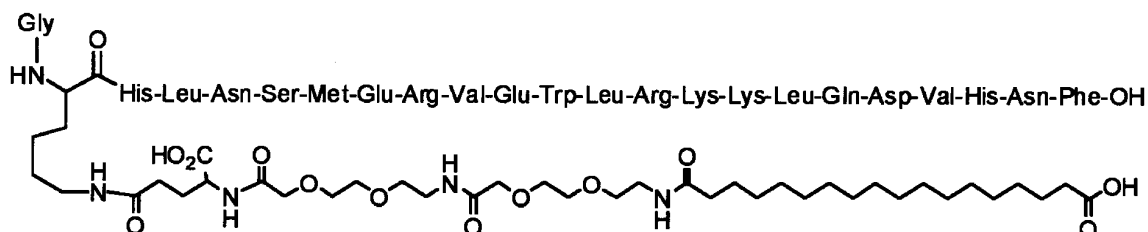
1.0 mmolスケールで合成をおこなった。2.4 g (2.0 mmol)の50-( (9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-41-(tert-ブトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-4,21,30,39,44-ペントオキソ-3,25,28,34,37-ペントオキサ-22,31,40,45-テトラアザヘンペンタコンタン-51-酸を使用して修飾剤を導入した。収量: 1.06 g (22.3%)。

20

## 【0477】

## 【化168】

H-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-



30

## 【0478】

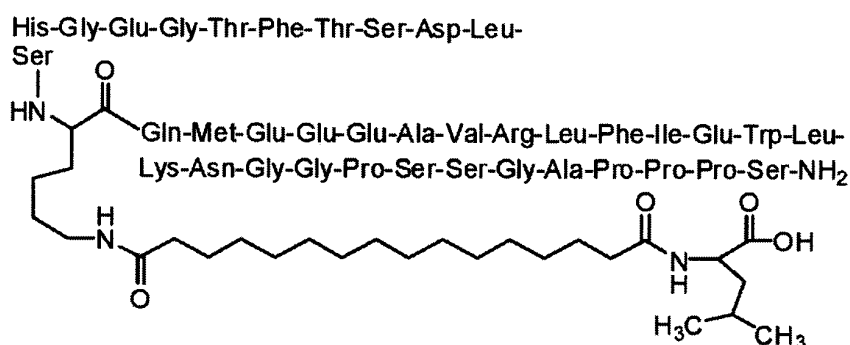
実施例118: Lys<sup>12</sup>にて修飾されたエクセナチド酢酸の合成

Fmoc-Ser(CTC-樹脂)-NH<sub>2</sub>に対して10 mmolスケールで合成をおこなった。16.0 g (20.0 mmol)のtert-ブチル5-アセチル-1-(9H-フルオレン-9-イル)-28-イソブチル-3,11,26-トリオキソ-2-オキサ-4,10,27-トリアザノナコサン-29-オアートを使用して修飾剤を導入した。Leu<sup>10</sup>~Ser<sup>11</sup>残基を、対応する疑似プロリンを用いて導入した。収量: 29.7 g (31.4%)。

40

## 【0479】

【化169】



10

【0480】

実施例119: Lys<sup>21</sup>にて修飾されたMOG(35-55)の合成

1.0 mmolスケールで合成をおこなった。EDACおよびペンタフルオロフェノールで活性化した2当量の51-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-42-カルボキシ-5-イソプロピル-2,2-ジメチル-4,7,21,37,41,45-ヘキサオキソ-3,26,29,32,39-ペンタオキサ-15-チア-6,22,36,46-テトラアザドペンタコンタン-52-酸(2.46g)を

20

正確な質量: 1075.67

分子量: 1076.43

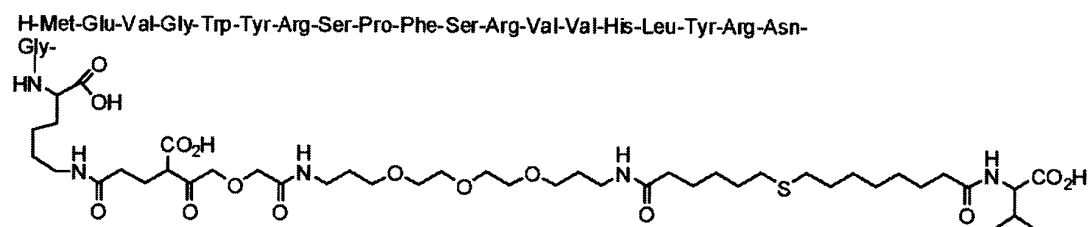
m/z: 1075.67(100.0%)、1076.67(60.5%)、1077.68(17.1%)、1077.67(9.2%)、1078.68(5.2%)、1078.67(3.1%)、1076.68(1.1%)、1079.68(1.1%)

【0481】

【化170】

H-Met-Glu-Val-Gly-Trp-Tyr-Arg-Ser-Pro-Phe-Ser-Arg-Val-Val-His-Leu-Tyr-Arg-Asn-Gly-Lys-OH

30



40

【0482】

実施例120: Lys<sup>36</sup>にて修飾されたヒトCRFの合成

【0483】



4, 10, 16, 30, 35 - ペンタアザヘキサペンタコンタン - 5 - カルボン酸を使用して導入した。

EP 1 071 442 89に従って、溶液中での3つの保護された断片の縮合によって0.1 mmolスケールで合成をおこなった。使用した断片は、以下に示すとおりであった：

【0489】

断片1：N-アセチル-Tyr(tBu)-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Leu-Ile-His(Trt)-Ser(tBu)-Leu-Ile-Glu(tBu)-Gln(tBu)-Ser(tBu)-Gln(Trt)-Asn(Trt)-Glu(Trt)-Gln-OH。

断片2：Fmoc-Glu(tBu)-Lys(X)-Asn(Trt)-Glu(tBu)-Gln(Trt)-Glu(tBu)-Leu-Leu-Glu(tBu)-Leu-OH；X = 34 - (tert-ブトキシカルボニル) - 1 - (9H-フルオレン-9-イル) - 55, 55 - ジメチル - 3, 11, 15, 31, 36, 53 - ヘキサオキソ - 2, 13, 20, 23, 26, 54 - ヘキサオキサ - 44 - チア - 4, 10, 16, 30, 35 - ペンタアザ - ヘキサペンタコンタン - 5 - カルボニル。

断片3：Fmoc-Asp(tBu)-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Ala-Ser(tBu)-Leu-Trp(Boc)-Asn(Trt)-Trp(Boc)-Phe-NH<sub>2</sub>。

収量 178.4 mg (32%)。

【0490】

本発明の範囲および趣旨を逸脱することなく、本発明の記載されている態様について種々の修飾および変形形態は当業者に明らかとなる。具体的な好ましい実施形態との関連で本発明を記載してきたが、特許請求されたとおりの本発明は、このような具体的な実施形態に過度に限定されるべきではないことを理解すべしである。実際に、本発明を行う、記載されている様式の、当業者には明白である種々の修飾は、以下の特許請求の範囲内であることが意図される。

10

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
C 0 7 K	14/505	(2006.01)	C 0 7 K	14/505	
C 0 7 K	14/695	(2006.01)	C 0 7 K	14/695	
C 0 7 K	14/635	(2006.01)	C 0 7 K	14/635	
C 0 7 K	14/46	(2006.01)	C 0 7 K	14/46	
C 0 7 K	14/47	(2006.01)	C 0 7 K	14/47	

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100134784

弁理士 中村 和美

(72)発明者 クレオメニス バルロス

ギリシャ国, パトラ, ジーアール - 2 6 0 0 0 , ビルディング スクエア 1 , インダストリアル  
 エリア オブ パトラ, シー/オー ケミカル アンド バイオフィーマシューティカル ラボ  
 ラトリーズ オブ パトラ エス.エー.

(72)発明者 デイミトリオス ガトス

ギリシャ国, パトラ, ジーアール - 2 6 0 0 0 , ビルディング スクエア 1 , インダストリアル  
 エリア オブ パトラ, シー/オー ケミカル アンド バイオフィーマシューティカル ラボ  
 ラトリーズ オブ パトラ エス.エー.

(72)発明者 コスタス ケー バルロス

ギリシャ国, パトラ, ジーアール - 2 6 0 0 0 , ビルディング スクエア 1 , インダストリアル  
 エリア オブ パトラ, シー/オー ケミカル アンド バイオフィーマシューティカル ラボ  
 ラトリーズ オブ パトラ エス.エー.

(72)発明者 ゴイ バシレイウ

ギリシャ国, パトラ, ジーアール - 2 6 0 0 0 , ビルディング スクエア 1 , インダストリアル  
 エリア オブ パトラ, シー/オー ケミカル アンド バイオフィーマシューティカル ラボ  
 ラトリーズ オブ パトラ エス.エー.

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 中国特許出願公開第103242200(CN, A)

国際公開第2013/092703(WO, A1)

特表2011-519348(JP, A)

国際公開第2012/088268(WO, A1)

国際公開第2012/006391(WO, A1)

国際公開第2012/083046(WO, A1)

国際公開第2009/051397(WO, A1)

国際公開第2004/062553(WO, A1)

米国特許出願公開第2005/0124548(US, A1)

特表2003-505347(JP, A)

国際公開第2003/045418(WO, A1)

国際公開第2013/171135(WO, A1)

特表2012-507487(JP, A)

国際公開第2001/036003(WO, A1)

Journal of Medicinal Chemistry, 2009年, 52(18), p.5662-5672

Structure (Cambridge, MA, United States), 2005年, 13(4), p.629-636

Chemical &amp; Pharmaceutical Bulletin, 2009年, 57(3), p.240-244

Journal of Medicinal Chemistry, 2009年, 52(5), p.1310-1316

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07C 271/00

C07C 237/00

C07K 1/00

C07K 14/00

CAplus/REGISTRY(STN)