



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I866995 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：109121462

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl. : C07C43/23 (2006.01)

C07B51/00 (2006.01)

C07K1/06 (2006.01)

(30)優先權：2019/06/28 日本

2019-122431

(71)申請人：日商富士軟片股份有限公司 (日本) FUJIFILM CORPORATION (JP)

日本

(72)發明人：山本陽介 YAMAMOTO, YOSUKE (JP)；金子和平 KANEKO, KAZUHEI (JP)；大

村浩文 OMURA, HIROFUMI (JP)；高橋基將 TAKAHASHI, MOTOMASA (JP)；

高橋真 TAKAHASHI, MAKOTO (JP)

(74)代理人：王彥評；賴碧宏

(56)參考文獻：

期刊 Murayama, K. Synthesis, Structure, and Photophysical/
Chiroptical Properties of Benzopicene-Based-Conjugated Molecules
J. Org. Chem. 82 ACS 2017 1136-1144

審查人員：陳依微

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 102 頁

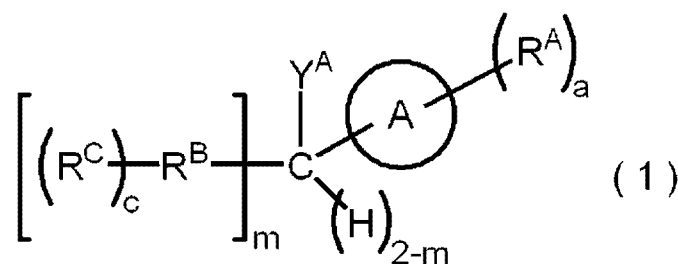
(54)名稱

肽化合物的製造方法、保護基形成用試藥及縮合多環芳香族烴化合物

(57)摘要

本發明提供一種包括使用式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物之步驟之肽化合物的製造方法、包含上述化合物之保護基形成用試藥及上述化合物。式(1)中，環 A 表示縮合多環芳香族烴環，Y^A 分別獨立地表示 -OH、-NHR、-SH 或 -X⁰，X⁰ 表示 Cl、Br 或 I，R^A 及 R^C 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基，R^B 分別獨立地表示 1 價的脂肪族烴基、(1+c)價的芳香族基或(1+c)價的雜芳香族基，在 a 及 c 一同為 0 之情況下，R^B 為 1 價的脂肪族烴基，至少一個上述脂肪族烴基的碳數為 12 以上。

特徵化學式：





I866995

【發明摘要】

公告本

【中文發明名稱】

肽化合物的製造方法、保護基形成用試藥及縮合多環芳香族烴化合物

【英文發明名稱】

METHOD FOR MANUFACTURING PEPTIDE COMPOUND, REAGENT FOR FORMING PROTECTING GROUP, AND CONDENSED POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBON COMPOUND

【中文】

本發明提供一種包括使用式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物之步驟之肽化合物的製造方法、包含上述化合物之保護基形成用試藥及上述化合物。式(1)中，環 A 表示縮合多環芳香族烴環， Y^A 分別獨立地表示 -OH、-NHR、-SH 或 $-X^0$ ， X^0 表示 Cl、Br 或 I， R^A 及 R^C 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基， R^B 分別獨立地表示 1 價的脂肪族烴基、 $(1+c)$ 價的芳香族基或 $(1+c)$ 價的雜芳香族基，在 a 及 c 一同為 0 之情況下， R^B 為 1 價的脂肪族烴基，至少一個上述脂肪族烴基的碳數為 12 以上。

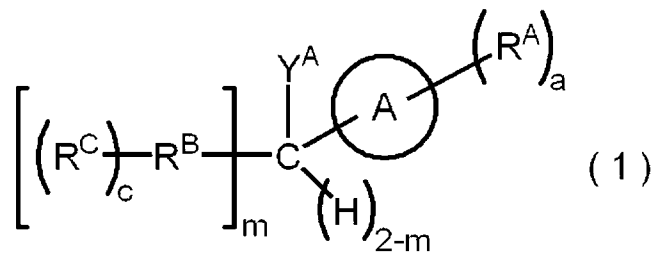
【指定代表圖】

無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

肽化合物的製造方法、保護基形成用試藥及縮合多環芳香族烴化合物

【英文發明名稱】

METHOD FOR MANUFACTURING PEPTIDE
COMPOUND, REAGENT FOR FORMING PROTECTING
GROUP, AND CONDENSED POLYCYCLIC AROMATIC
HYDROCARBON COMPOUND

【技術領域】

【0001】本揭示有關一種肽化合物的製造方法、保護基形成用試藥及縮合多環芳香族烴化合物。

【先前技術】

【0002】作為肽的製造方法，有固相法及液相等。

固相法的優點在於，僅藉由樹脂的清洗來進行反應後的單離及純化，但是本質上為不均勻相的反應，為了補償低之反應性而需要過量使用反應試藥，在反應的追跡及在載於載體上之狀態下分析反應產物的方面存在問題點。

另一方面，液相法反應性良好，且能夠在縮合反應之後，藉由抽取清洗及單離等來進行中間物肽的純化。但是，液相法在偶合反應及脫保護的各步驟中還存在課題。

【0003】作為先前的保護基形成用試藥，已知有專利文獻 1 中所記載之具有萸結構之化合物及專利文獻 2 中所記載之具有二苯基甲烷結構之化合物。

【0004】

[專利文獻 1]國際公開第 2010/104169 號

[專利文獻 2]國際公開第 2010/113939 號

【發明內容】

【0005】本發明的一實施形態所要解決之課題為提供一種產率優異之肽化合物的製造方法。

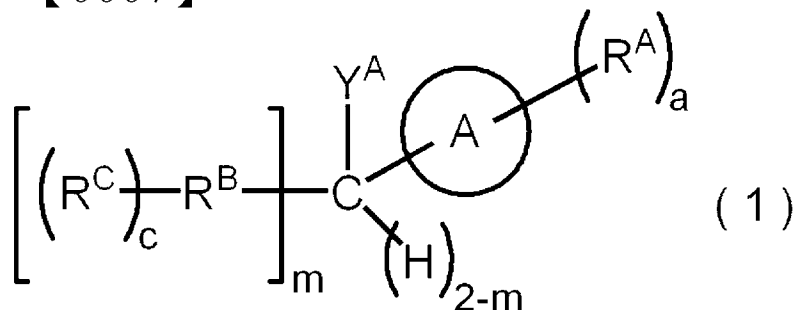
又，本發明的另一實施形態所要解決之課題為提供一種產率優異之保護基形成用試藥。

又，本發明的又一實施形態所要解決之課題為提供一種新穎的縮合多環芳香族烴化合物。

【0006】用於解決上述課題的方法包含以下態樣。

< 1 > 一種肽化合物的製造方法，其係包括使用下述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物之步驟。

【0007】



【0008】式(1)中，

環 A 表示縮合多環芳香族烴環，

Y^A 表示 -OH、-NHR、SH 或 $-X^0$ ，

R 表示氫原子、烷基、芳香族基取代烷基、雜芳香族基取代烷基或 9-芴基甲氧基羰基，

X^0 表示 Cl、Br 或 I，

R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團， R^B 分別獨立地表示 1 價的脂肪族烴基、 $(1+c)$ 價的芳香族基

或 $(1+c)$ 價的雜芳香族基， R^C 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，

m 表示1或2， a 表示0~5的整數， c 表示0~5的整數，在 a 及 c 一同為0之情況下， R^B 為1價的脂肪族烴基，

(R^A 、 R^B 及 R^C 中的)至少一個上述脂肪族烴基的碳數為12以上。

【0009】 <2> 如<1>所述之肽化合物的製造方法，其中，使用上述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物之步驟為藉由上述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物來保護胺基酸化合物或肽化合物的羧基或醯胺基之C末端保護步驟。

<3> 如<2>所述之肽化合物的製造方法，其中，上述C末端保護步驟中之胺基酸化合物或肽化合物為N末端被保護的胺基酸化合物或N末端被保護的肽化合物。

<4> 如<3>所述之肽化合物的製造方法，其係還包括：N末端脫保護步驟，係對在上述C末端保護步驟中所獲得之N末端被保護且C末端被保護的胺基酸化合物或N末端被保護且C末端被保護的肽化合物的N末端進行脫保護；及

肽鏈延長步驟，係使N末端被保護的胺基酸化合物或N末端被保護的肽化合物縮合至在上述N末端脫保護步驟中所獲得之C末端被保護的胺基酸化合物或C末端被保護的肽化合物的N末端中。

<5> 如<4>所述之肽化合物的製造方法，其係還包括使在上述肽鏈延長步驟中所獲得之N末端被保護且C末端被保護的肽化合物沉澱之沉澱步驟。

<6> 如<5>所述之肽化合物的製造方法，其係在上述沉

澱步驟之後，還包括 1 次以上之依下述順序的如下步驟：

對所獲得之 N 末端被保護且 C 末端被保護的肽化化合物的 N 末端進行脫保護之步驟；

使 N 末端被保護的胺基酸化合物或 N 末端被保護的肽化合物縮合至所獲得之 C 末端被保護的肽化化合物的 N 末端中之步驟；及

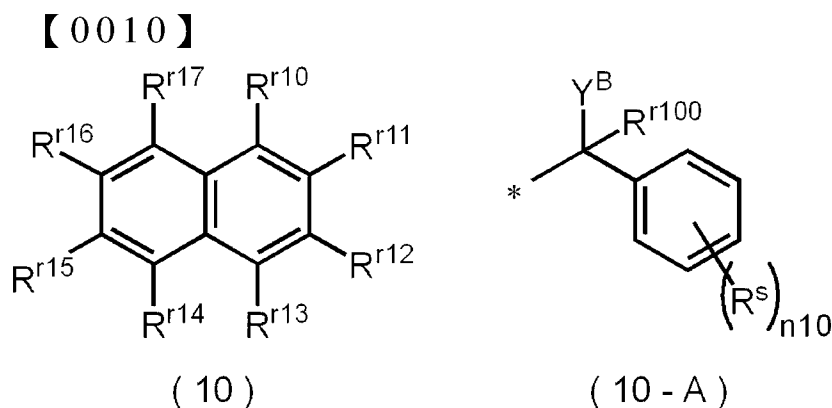
沉澱所獲得之 N 末端被保護且 C 末端被保護的肽化合物之步驟。

< 7 > 如 < 1 > ~ < 6 > 之任一項所述之肽化化合物的製造方法，其係還包括對 C 末端保護基進行脫保護之 C 末端脫保護步驟。

< 8 > 如 < 1 > ~ < 7 > 之任一項所述之肽化化合物的製造方法，其中，上述環 A 為萘環。

< 9 > 如 < 1 > ~ < 8 > 之任一項所述之肽化化合物的製造方法，其中，所有 R^A 、 R^B 及 R^C 所具有之所有脂肪族氫基的總碳數為 36 ~ 80。

< 10 > 如 < 1 > ~ < 9 > 之任一項所述之肽化化合物的製造方法，其中，上述式(1)所表示之縮合多環芳香族氫化合物為下述式(10)或式(20)中的任一個所表示之化合物。



【0011】式(10)及式(10-A)中，

Y^B 表示 -OH、-NHR、-SH 或 $-X^0$ ，

R 表示氫原子、烷基、芳香族基取代烷基、雜芳香族基取代烷基或 9-芴基甲氧基羰基(Fmoc 基)，

X^0 表示 Cl、Br 或 I，

R^{r100} 表示氫原子、芳基或雜芳基，

R^s 分別獨立地表示取代基或 R^A ，

n_{10} 表示 0~5 的整數，

相鄰之 R^s 可以經由取代基相互連結而形成環，

R^{r10} 及 R^{r11} 分別獨立地表示氫原子、取代基、上述式(10-A)所表示之基團或 R^A ，

R^{r10} 或 R^{r11} 中的任一者為上述式(10-A)所表示之基團，

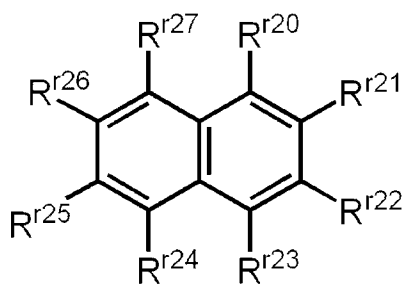
* 表示與 R^{r10} 或 R^{r11} 的連結位置，

$R^{r12} \sim R^{r17}$ 分別獨立地表示氫原子、取代基或 R^A ，

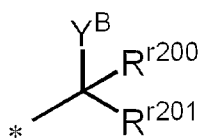
R^s 及 $R^{r10} \sim R^{r17}$ 中的至少一個為 R^A ，

R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，並且(至少一個 R^A 所具有之)至少一個上述脂肪族烴基的碳數為 12 以上。

【0012】



(20)



(20-A)

【0013】式(20)及式(20-A)中，

Y^B 表示 -OH、-NHR、-SH 或 $-X^0$ ，

R 表示氫原子、烷基、芳香族基取代烷基、雜芳香族基取代烷基或 9-芴基甲氧基羰基(Fmoc 基)，

X^0 表示 Cl、Br 或 I，

R^{r200} 表示氫原子、烷基、芳基或雜芳基，

R^{r201} 表示烷基，

R^{r20} 及 R^{r21} 分別獨立地表示氫原子、取代基、上述式(20-A)所表示之基團或 R^A ，

R^{r20} 或 R^{r21} 中的任一者為上述式(20-A)所表示之基團，

* 表示與 R^{r20} 或 R^{r21} 的連結位置，

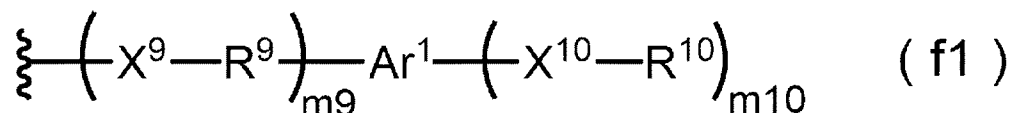
$R^{r22} \sim R^{r27}$ 分別獨立地表示氫原子、取代基或 R^A ，

R^{r201} 的碳數為 12 以上或者 $R^{r20} \sim R^{r27}$ 中的至少一個為 R^A ，

R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，並且(至少一個 R^A 所具有之)至少一個上述脂肪族烴基的碳數為 12 以上。

【0014】 < 11 > 如 < 10 > 所述之肽化化合物的製造方法，其中，上述式(10)或式(20)中之 R^A 分別獨立地為下述式(f1)或式(a1)所表示之基團。

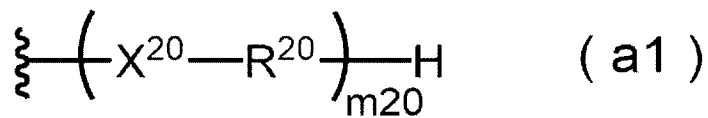
【0015】



【0016】 式(f1)中，波線部分表示與其他結構的鍵結位置， $m9$ 表示 1~3 的整數， X^9 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO- 或-

CONH-， R^9 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基， Ar^1 表示 $(m_{10}+1)$ 價的芳香族基或 $(m_{10}+1)$ 價的雜芳族基團， m_{10} 表示 1~3 的整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO- 或 -CONH-， R^{10} 分別獨立地表示一價的脂肪族烴基， R^{10} 中的至少一個為碳數 5 以上的一價的脂肪族烴基。

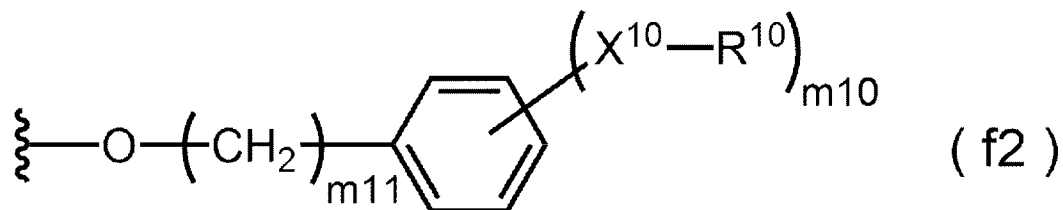
【0017】



【0018】式(a1)中，波線部分表示與其他結構的鍵結位置， m_{20} 表示 1~10 的整數， X^{20} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO- 或 -CONH-， R^{20} 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基， R^{20} 中的至少一個為碳數 5 以上的二價的脂肪族烴基。

【0019】<12> 如 <11> 所述之肽化化合物的製造方法，其中，上述式(f1)所表示之基團為下述式(f2)所表示之基團。

【0020】

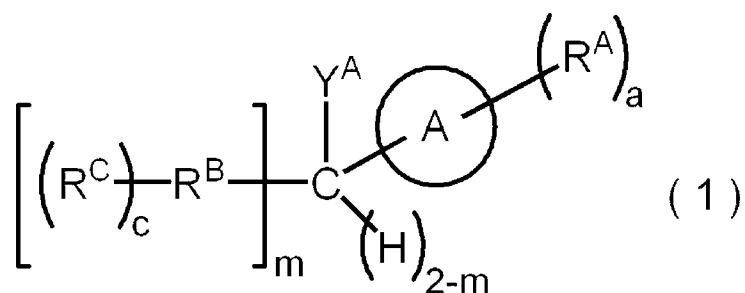


【0021】式(f2)中，波線部分表示與其他結構的鍵結位置， m_{10} 表示 1~3 的整數， m_{11} 表示 1~3 的整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO- 或 -CONH-， R^{10} 分別獨立地表示碳數 5 以上的一價的脂肪族烴基。

【0022】 < 13 > 如 < 11 > 所述之肽化合物的製造方法，其中，上述式(a1)中之 X^{20} 為 -O-。

< 14 > 一種保護基形成用試藥，其係包含下述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物。

【0023】



【0024】 式(1)中，

環 A 表示縮合多環芳香族烴環，

Y^A 表示 -OH、-NHR、SH 或 X^0 ，

R 表示氫原子、烷基、芳香族基取代烷基、雜芳香族基取代烷基或 9-芴基甲氧基羰基(Fmoc 基)，

X^0 表示 Cl、Br 或 I，

R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，

R^B 分別獨立地表示 1 價的脂肪族烴基、(1+c)價的芳香族基或(1+c)價的雜芳香族基，

R^C 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，

m 表示 1 或 2，

a 表示 0~5 的整數，

c 表示 0~5 的整數，

在 a 及 c 一同為 0 之情況下， R^B 為 1 價的脂肪族烴基，

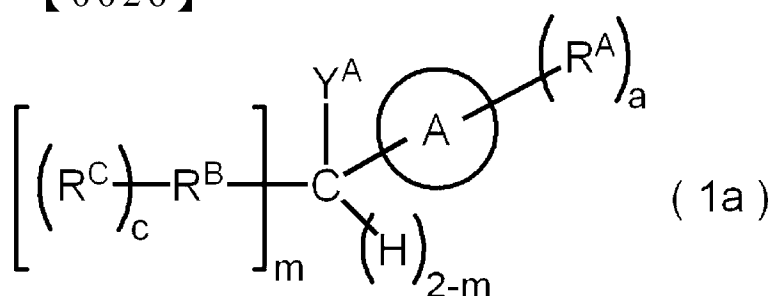
(R^A 、 R^B 及 R^C 中的)至少一個上述脂肪族烴基的碳數為 12 以上。

【0025】 < 15 > 如 < 14 > 所述之保護基形成用試藥，其中，上述保護基形成用試藥為用於形成羧基或醯胺基的保護基之試藥。

< 16 > 如 < 14 > 或 < 15 > 所述之保護基形成用試藥，其中，上述保護基形成用試藥為用於形成胺基酸化合物或肽化物的 C 末端保護基之試藥。

< 17 > 一種縮合多環芳香族烴化合物，其係由下述式(1a)表示。

【0026】



【0027】式(1a)中，

環 A 表示縮合多環芳香族烴環，

Y^A 表示 -OH、-NHR、-SH 或 $-X^0$ ，

R 表示氫原子、碳數 10 以下的烷基、芳香族基取代烷基、雜芳香族基取代烷基或 9-芴基甲氧基羰基(Fmoc 基)，

X^0 表示 Cl、Br 或 I，

R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，

R^B 分別獨立地表示 1 價的脂肪族烴基、 $(1+c)$ 價的芳香族基或 $(1+c)$ 價的雜芳香族基，

R^C 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，

m 表示 1 或 2，

a 表示 0~5 的整數，

c 表示 0~5 的整數，

在 a 及 c 一同為 0 之情況下， R^B 為 1 價的脂肪族烴基，

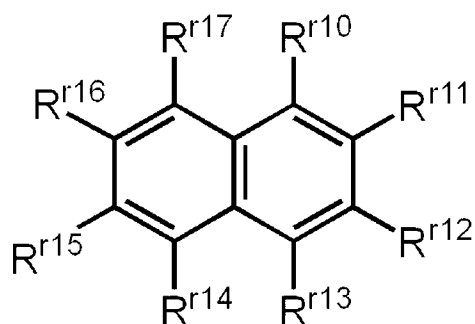
(R^A 、 R^B 及 R^C 中的)至少一個脂肪族烴基的碳數為 18 以上，

在 R^B 為 1 價的脂肪族烴基之情況下，包含碳數為 18 以上之直鏈的飽和脂肪族烴基。

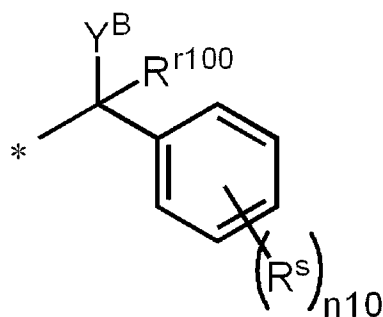
【0028】 < 18 > 如 < 17 > 所述之縮合多環芳香族烴化合物，其中，上述環 A 為萘環。

< 19 > 如 < 17 > 或 < 18 > 所述之縮合多環芳香族烴化合物，其中，上述式(1a)所表示之縮合多環芳香族烴化合物為下述式(10a)或式(20a)中的任一個所表示之化合物。

【0029】



(10a)



(10a - A)

【0030】式(10a)及式(10a-A)中，

Y^B 表示 -OH、-NHR、-SH 或 $-X^0$ ，

R 表示氫原子、碳數 10 以下的烷基、芳香族基取代烷基、

雜芳香族基取代烷基或 9-芴基甲氧基羰基(Fmoc 基)，

X^0 表示 Cl、Br 或 I，

R^{r100} 表示氫原子、芳基或雜芳基，

R^s 分別獨立地表示取代基或 R^A ， $n10$ 表示 0~5 的整數，
相鄰之 R^s 可以經由取代基相互連結而形成環，

R^{r10} 及 R^{r11} 分別獨立地表示氫原子、取代基、上述式(10a-A)所表示之基團或 R^A ，

R^{r10} 或 R^{r11} 中的任一者為上述式(10a-A)所表示之基團，

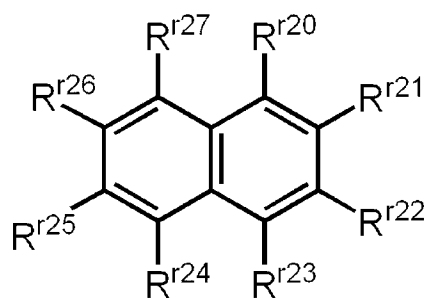
*表示與 R^{r10} 或 R^{r11} 的連結位置，

$R^{r12} \sim R^{r17}$ 分別獨立地表示氫原子、取代基或 R^A ，

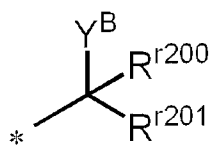
R^s 及 $R^{r10} \sim R^{r17}$ 中的至少一個為 R^A ，

R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，並且(至少一個 R^A 所具有之)至少一個上述脂肪族烴基的碳數為 18 以上。

【0031】



(20a)



(20a - A)

【0032】式(20a)及式(20a-A)中，

Y^B 表示 -OH、-NHR、-SH 或 $-X^0$ ，

R 表示氫原子、碳數 10 以下的烷基、芳香族基取代烷基、
雜芳香族基取代烷基或 9-芴基甲氧基羰基(Fmoc 基)，

X^0 表示 Cl、Br 或 I，

R^{r200} 表示氫原子、烷基、芳基或雜芳基，

R^{r201} 表示脂肪族烴基，

R^{r20} 及 R^{r21} 分別獨立地表示氫原子、取代基、上述式(20a-A)所表示之基團或 R^A ，

R^{r20} 或 R^{r21} 中的任一者為上述式(20a-A)所表示之基團，

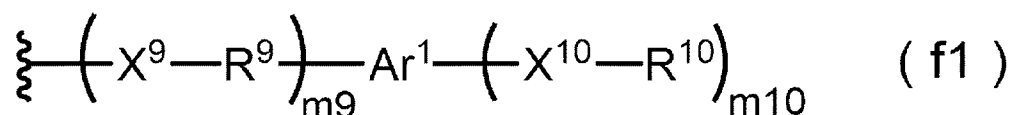
*表示與 R^{r20} 或 R^{r21} 的連結位置，

$R^{r22} \sim R^{r27}$ 分別獨立地表示氫原子、取代基或 R^A ，

在 R^B 為脂肪族烴基的情況下，包含碳數 18 以上且直鏈的飽和脂肪族烴基或者 $R^{r20} \sim R^{r27}$ 中的至少一個為 R^A ， R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，並且至少一個 R^A 所具有之至少一個上述脂肪族烴基的碳數為 18 以上。

【0033】 < 20 > 如 < 19 > 所述之縮合多環芳香族烴化合物，其中，上述式(10a)或式(20a)中之 R^A 分別獨立地為下述式(f1)或式(a1)所表示之基團。

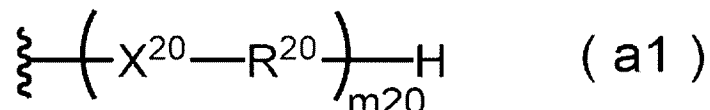
【0034】



式(f1)中，波線部分表示與其他結構的鍵結位置， $m9$ 表示 1~3 的整數， X^9 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^9 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基， Ar^1 表示($m10+1$)價的芳香族基或($m10+1$)價的雜芳族基團， $m10$ 表示 1~3 的整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{10} 分別獨立

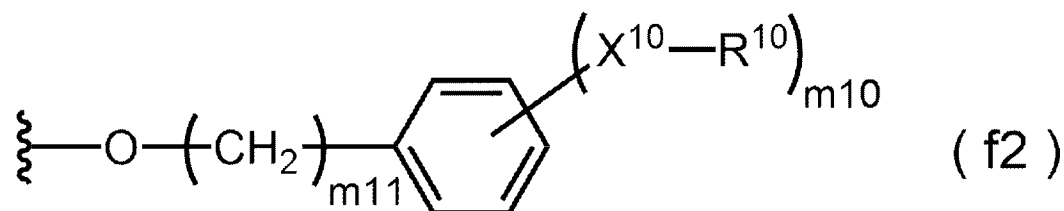
地表示一價的脂肪族烴基， R^{10} 中的至少一個為碳數 5 以上的一價的脂肪族烴基。

【0035】



【0036】式(a1)中，波線部分表示與其他結構的鍵結位置， $m20$ 表示 1~10 的整數， X^{20} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{20} 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基， R^{20} 中的至少一個為碳數 5 以上的二價的脂肪族烴基。

【0037】< 21 > 如 < 20 > 所述之縮合多環芳香族烴化合物，其中，上述式(f1)所表示之基團為下述式(f2)所表示之基團。



【0038】式(f2)中，波線部分表示與其他結構的鍵結位置， $m10$ 表示 1~3 的整數， $m11$ 表示 1~3 的整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{10} 分別獨立地表示碳數 5 以上的一價的脂肪族烴基。

【0039】< 22 > 如 < 20 > 所述之縮合多環芳香族烴化合物，其中，上述式(a1)中之 X^{20} 為 -O-。

[發明之效果]

【0040】依據本發明的一實施形態，能夠提供一種產率優異之肽化合物的製造方法。

又，依據本發明的另一實施形態，能夠提供一種產率優異之保護基形成用試藥。

又，依據本發明的又一實施形態，能夠提供一種新穎的縮合多環芳香族烴化合物。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

[用以實施發明的形態]

【0041】以下，對本揭示的內容進行詳細地說明。以下所記載之構成要件的說明有時基於本揭示的代表性實施態樣來進行，但是本揭示並不限定於該等實施態樣者。

在本說明書中，除非另有說明，則各術語具有如下含義。

使用“~”所表示之數值範圍表示將“~”前後所記載之數值作為下限值及上限值而包含之範圍。

在本說明書中階段性記載之數值範圍中，一個數值範圍內所記載之上限值或下限值可以替換成其他階段性記載的數值範圍內的上限值或下限值。又，在本說明書中所記載之數值範圍中，其數值範圍的上限值或下限值可以替換成實施例中所示之值。

“步驟”的術語不僅為獨立之步驟，而且即使在無法與其他步驟明確區分之下，只要實現步驟的所期望的目的，則亦包含在本術語中。

在本說明書中之基團(原子團)的標記中，未標有經取代及

未經取代之標記包含不具有取代基者，並且還包含具有取代基者。例如，“烷基”不僅包含不具有取代基之烷基(未經取代烷基)，還包含具有取代基之烷基(取代烷基)。

化學結構式有時記載為省略了氫原子之簡化結構式。

“質量%”與“重量%”的含義相同，且“質量份”與“重量份”的含義相同。

2 個以上的較佳態樣的組合為更佳態樣。

烷基可以為直鏈狀，亦可以為支鏈狀，並且亦可以經鹵素原子等取代。作為碳數(亦稱為“碳原子數”。)1~6 的烷基，可以舉出甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基及第三丁基等。

作為碳數 2~6 的烯基，可以舉出 1-丙烯基。

作為芳基，碳數 6~14 的芳基為較佳，可以舉出苯基、1-萘基、2-萘基、聯苯基及 2-蒽基等。其中，碳數 6~10 的芳基為更佳，苯基為特佳。

作為甲矽烷基，可以舉出三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、二甲基苯基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基及第三丁基二乙基矽烷基等。

作為鹵素原子，可以舉出氟原子、氯原子、溴原子及碘原子。

作為碳數 1~6 的烷氧基，可以舉出甲氧基、乙氧基及丙氧基等。

作為碳數 7~10 的芳烷基，可以舉出苄基。

作為碳數 1~6 的醯基，可以舉出乙醯基及丙醯基。

作為碳數 7~10 的芳烷基-羰基，可以舉出苄基羰基。

作為碳數 1~6 的烷氧基羰基，可以舉出甲氧基羰基、乙氧

基羰基及 Boc 基。Boc 基表示第三丁氧基羰基。

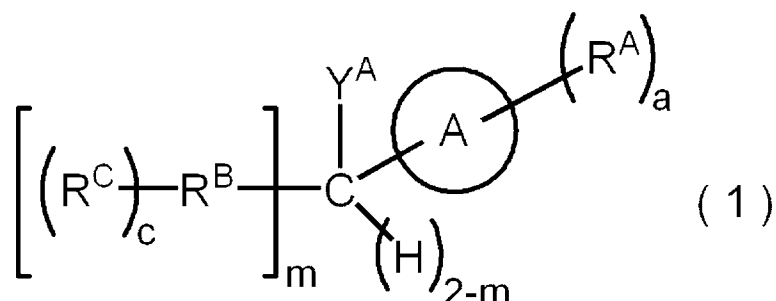
作為碳數 7~14 的芳烷氧基羰基，可以舉出苄氧基羰基及 Fmoc 基。Fmoc 基表示 9-芴基甲氧基羰基。

【0042】

(肽化合物的製造方法)

本揭示所涉及之肽化合物的製造方法包括使用下述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物之步驟。

【0043】



【0044】 式(1)中，

環 A 表示縮合多環芳香族烴環，

Y^A 表示 -OH、-NHR、SH 或 $-X^0$ ，

R 表示氫原子、烷基、芳香族基取代烷基、雜芳香族基取代烷基或 Fmoc 基，

X^0 表示 Cl、Br 或 I，

R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團， R^B 分別獨立地表示 1 價的脂肪族烴基、 $(1+c)$ 價的芳香族基或 $(1+c)$ 價的雜芳香族基， R^C 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，

m 表示 1 或 2，a 表示 0~5 的整數，c 表示 0~5 的整數，在 a 及 c 一同為 0 之情況下， R^B 為 1 價的脂肪族烴基，(R^A 、 R^B 及 R^C 中的)至少一個上述脂肪族烴基的碳數為 12 以上。

【0045】本揭示所涉及之式(1)所表示之化合物具有至少一個碳數 12 以上的脂肪族烴基，藉此被保護之化合物在疏水性的溶劑溶解性方面優異。進而，對於親水性溶劑，各 R^A 、 R^B 及 R^C 中的脂肪族烴基彼此凝集或藉由具有縮合多環芳香族烴環作為上述環 A 而在所獲得之肽化合物中產生基於縮合多環芳香族烴環彼此之 π - π 相互作用(π - π 堆疊)，從而結晶性優異且純化及可分離性亦優異。換言之，在將被保護之化合物用於反應之情況下，對作為反應溶劑之疏水性溶劑的溶劑溶解性優異，因此反應迅速進行且藉由在純化時添加作為不良溶劑之極性溶劑而目標物有效地被結晶純化，因此推測所獲得之化合物(肽化合物等)的產率優異。

又，藉由具有經由一取代或二取代亞甲基而與縮合多環芳香族烴環鍵結之 Y^A ，從而脫保護速度優異。認為這是因為，縮合多環芳香族烴環有助於電子供應性或陽離子穩定化。

【0046】又，關於本揭示所涉及之式(1)所表示之化合物，藉由上述結構來抑制副反應且能夠高純度地合成肽，從而在肽合成反應中較為穩定且容易脫保護(去除)。

進而，即使為如非天然肽的不易合成的肽，亦能夠抑制副反應且高純度地進行合成，其中，該非天然肽包含容易產生副反應之非天然胺基酸。

本揭示的製造方法中，即使在弱酸條件下亦能夠進行 C 末端保護基的脫保護，且能夠抑制所獲得之肽的副反應，從而有利於對酸弱的肽、例如具有 N-烷基醯胺結構之肽合成。

【0047】以下，對本揭示所涉及之肽化合物的製造方法進行詳細地說明。

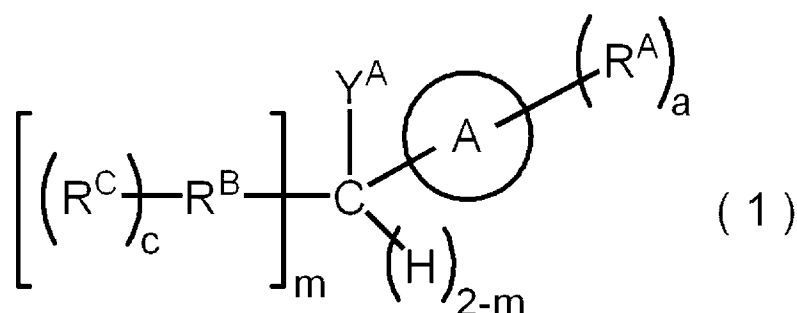
在本揭示所涉及之肽化合物的製造方法中，式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物不僅用於保護基的形成，而且亦能夠用於肽化合物的改質、對水或有機溶劑等的溶解度的調整、結晶化性的改良及多聚體化等。

其中，式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物用於保護基的形成為較佳，用於胺基酸化合物或肽化合物中之 C 末端保護基的形成為更佳。

【0048】 < 式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物 >

將本揭示所涉及之式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物(以下，簡稱為“式(1)所表示之化合物”。)示於以下中。

【0049】



【0050】 式(1)中，

環 A 表示縮合多環芳香族烴環，

Y^A 表示 -OH、-NHR、SH 或 $-X^0$ ，

R 表示氫原子、烷基、芳香族基取代烷基、雜芳香族基取代烷基或 Fmoc 基，

X^0 表示 Cl、Br 或 I，

R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團， R^B 分別獨立地表示 1 價的脂肪族烴基、 $(1+c)$ 價的芳香族基或 $(1+c)$ 價的雜芳香族基， R^C 分別獨立地表示脂肪族烴基或具

有脂肪族烴基之有機基團，

m 表示 1 或 2， a 表示 0~5 的整數， c 表示 0~5 的整數，在 a 及 c 一同為 0 之情況下， R^B 為 1 價的脂肪族烴基，(R^A 、 R^B 及 R^C 中的)至少一個上述脂肪族烴基的碳數為 12 以上。關於碳數 12 以上的脂肪族烴基，只要在化合物中具有至少一個即可。例如，在化合物中存在複數個 R^A 時，只要它們中的至少一個具有碳數 12 以上的脂肪族烴基即可。

【0051】式(1)中之環 A 表示 2 環以上的芳香族烴環縮合而成之縮合多環芳香族烴環，並且環 A 除了連結有 Y^A 及 R^B 之亞甲基以及 R^A 以外還可以具有取代基。

從脫保護速度、結晶性及產率的觀點考慮，環 A 為 2 環~4 環的縮合多環芳香族烴環為較佳，2 環或 3 環的縮合多環芳香族烴環為更佳，2 環的縮合多環芳香族烴環為特佳。

其中，從脫保護速度、結晶性及產率的觀點考慮，環 A 為萘環、蔥環、菲環、稠四苯環、聯三伸苯環、芘環或蒽環為較佳，萘環、蔥環或菲環為更佳，萘環為特佳。

又，從產率的觀點考慮，環 A 為至少具有萘環結構之環為較佳。

進而，環 A 可以具有取代基，如後述，亦可以 2 個以上的取代基鍵結而形成環結構，還可以為使脂肪族烴環、脂肪族雜環、雜芳香環等進一步與環 A 縮環而獲得之結構。

【0052】從脫保護速度、溶劑溶解性及產率的觀點考慮，式(1)中之 Y^A 為 $-OH$ 、 $-NHR$ 或 $-SH$ 為較佳， $-OH$ 或 $-NHR$ 為更佳。

作為 R 中之烷基，可以舉出碳數(亦稱為“碳原子數”。)1~

30 的烷基，碳數 1~10 的烷基為較佳，碳數 1~6 的烷基為更佳。其中，可以更佳地舉出甲基及乙基。

作為 R 中之芳香族基取代烷基，可以舉出碳數 7~30 的芳香族基取代烷基，碳數 7~20 的芳香族基取代烷基為較佳，可以更佳地舉出碳數 7~16 的芳烷基(例如，使碳數 1~6 的伸烷基與碳數 6~10 的芳香族基(芳基)鍵結而成之基團)。作為較佳的具體例，可以舉出苜基、1-苜基乙基、2-苜基乙基、1-苜基丙基、萘基甲基、1-萘基乙基及 1-萘基丙基等，可以更佳地舉出苜基。

作為 R 中之雜芳香族基取代烷基，可以舉出碳數 5~30 的雜芳香族基取代烷基，碳數 5~20 的雜芳香族基取代烷基為較佳，可以更佳地舉出碳數 5~16 的雜芳香族基取代烷基(例如，使碳數 1~6 的伸烷基與碳數 4~10 的雜芳香族基(雜芳基)鍵結而成之基團)。作為較佳的具體例，可以舉出吡啶基甲基、糠基、苯并呋喃基甲基、苯硫基甲基及苯并苯硫基甲基等。

其中，R 為氫原子、碳數 1~6 的烷基、碳數 7~16 的芳香族基取代烷基或 Fmoc 基為較佳，氫原子、甲基、乙基、苜基或 Fmoc 基為更佳，氫原子或 Fmoc 基為進一步較佳。在 R 為 Fmoc 基的情況下，藉由以後述之 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)等鹼對 Fmoc 基進行脫保護，Y^A 成為-NH₂，因此 R 為 Fmoc 基時與 R 為氫原子時能夠認為係等價。

又，式(1)所表示之化合物可以具有如下基團，亦即，具備作為環 A 上具有之取代基、R^B 上具有之取代基或 R^A 而具有連結有 Y^A 及 R^B 之亞甲基之環 A 之基團或具備具有連結有 Y^A 及 R^B 之亞甲基之環 A 及 Y^A 之基團。亦即，式(1)所表示之化合物

可以為二聚體等多聚體。從合成容易度的觀點考慮，作為多聚體，二聚體～六聚體為較佳，二聚體～四聚體為更佳，二聚體為特佳。

【0053】從脫保護速度、溶劑溶解性及產率的觀點考慮，作為式(1)中之環 A 上的 R^A 的取代數之 a 為 1～4 的整數為較佳，1～3 的整數為更佳，1 或 2 為特佳。

又，從脫保護速度、溶劑溶解性及產率的觀點考慮，作為式(1)中之 R^B 上的 R^C 的取代數之 c 為 0～4 的整數為較佳，0～2 的整數為更佳，0 或 1 為進一步較佳，0 為特佳。

進而，從脫保護速度、溶劑溶解性及產率的觀點考慮，式(1)中之 a+c 的值為 0 以上，1～6 的整數為較佳，1～4 的整數為更佳，1～3 為進一步較佳，1 為特佳。

【0054】 R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團。

又， R^C 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有上述脂肪族烴基之有機基團。

本說明書中，“具有脂肪族烴基之有機基團”為在其分子結構中具有脂肪族烴基之一價(具有一個鍵結鍵)的有機基團。

“脂肪族烴基”為直鏈、支鏈狀或環狀的飽和或不飽和的碳數 5 以上的脂肪族烴基，從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，碳數 5～60 的脂肪族烴基為較佳，碳數 5～30 的脂肪族烴基為更佳，碳數 10～30 的脂肪族烴基為特佳。

又，從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，“脂肪族烴基”為碳數 12 以上為較佳，碳數 14 以上為更佳，碳數 16 以上為進一步較佳，碳數 18 以上為特佳。

具有脂肪族烴基之有機基團中之脂肪族烴基的部位並無特別限定，可以存在於末端(一價基團)，亦可以存在於除此以外的部位(例如，二價基團)。

作為“脂肪族烴基”，可以舉出烷基、環烷基、烯基及炔基等，具體而言，可以舉出戊基、己基、辛基、癸基、十六烷基、十八烷基、二十基、二十二基、二十四基、月桂基、十三基、肉荳蔻基、油烯基及異硬脂基等一價的基團及從它們衍生之二價的基團(從上述一價的基團去除一個氫原子而獲得之二價的基團)或從各種甾基去除烴基等而獲得之基團等。

又，作為“烷基”，例如碳數 5~30 的烷基等為較佳，例如可以舉出戊基、己基、辛基、2-乙基己基、癸基、十六烷基、十八烷基、二十基、二十二基、二十四基、月桂基、十三基、肉荳蔻基及異硬脂基等，十八烷基、二十基、二十二基或二十四基為較佳，二十基、二十二基或二十四基為更佳。

作為“環烷基”，例如碳數 5~30 的環烷基等為較佳，例如可以舉出環戊基、環己基、異莰基及三環癸基等。又，該等可以反覆連結，亦可以為 2 環以上的縮環結構。

作為“烯基”，例如碳數 5~30 的烯基等為較佳，例如可以舉出戊烯基、己烯基及油烯基等。

作為“炔基”，例如碳數 5~30 的炔基等為較佳，例如可以舉出 4-戊炔基及 5-己炔基等。

作為“甾基”，例如，具有膽固醇結構之基團或具有雌二醇結構之基團等為較佳。

上述有機基團可以進一步經甲矽烷基、具有矽烷氧基結構之烴基及具有全氟烷基結構之有機基團取代。

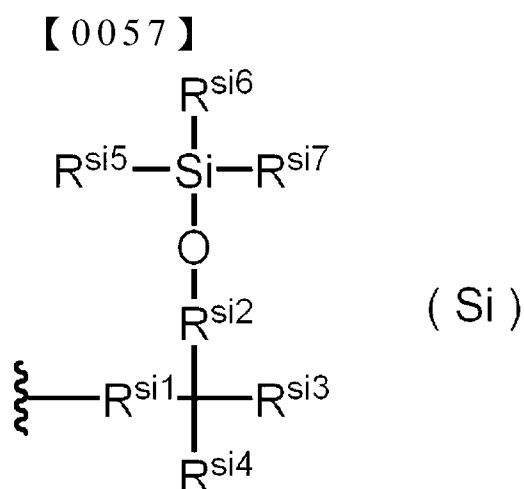
【0055】作為上述甲矽烷基，三烷基甲矽烷基為較佳，具有三個碳數 1~3 的烷基之甲矽烷基為更佳。

作為上述具有矽烷氧基結構之烴基中之矽烷氧基結構，三烷基矽烷氧基結構為較佳，具有三個碳數 1~3 的烷基之矽烷氧基結構為更佳。

又，上述具有矽烷氧基結構之烴基具有 1~3 個矽烷氧基結構為較佳。

進而，上述具有矽烷氧基結構之烴基的碳數為 10 以上為較佳，10~100 為更佳，16~50 為特佳。

【0056】作為上述具有矽烷氧基結構之烴基，可以較佳地舉出下述式(Si)所表示之基團。



【0058】式(Si)中， R^{si1} 表示單鍵或碳數 1~3 的伸烷基， R^{si2} 表示碳數 1~3 的伸烷基， R^{si3} 及 R^{si4} 分別獨立地表示氫原子、碳數 1~6 的烷基或 $-OSiR^{si5}R^{si6}R^{si7}$ ， $R^{si5} \sim R^{si7}$ 分別獨立地表示碳數 1~6 的烷基或芳基。

【0059】式(Si)中之 $R^{si5} \sim R^{si7}$ 分別獨立地為碳數 1~6 的烷基或苯基為較佳，碳數 1~6 的烷基為更佳，碳數 1~4 的直鏈或支鏈烷基為特佳。

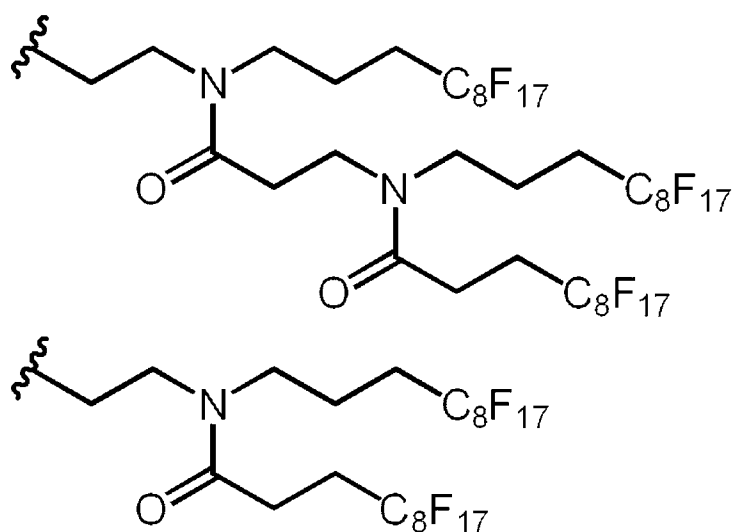
【0060】上述具有全氟烷基結構之有機基團中之全氟烷基結構為碳數 1~20 的全氟烷基結構為較佳，碳數 5~20 的全氟烷基結構為更佳，碳數 7~16 的全氟烷基結構為特佳。又，上述全氟烷基結構可以為直鏈狀，亦可以具有支鏈，還可以具有環結構。

上述具有全氟烷基結構之有機基團為全氟烷基、具有全氟烷基結構之烷基或在全氟烷基結構及烷鏈中具有醯胺鍵之烷基為較佳。

上述具有全氟烷基結構之有機基團的碳數為 5 以上為較佳，10 以上為更佳，10~100 為進一步較佳，16~50 為特佳。

作為上述具有全氟烷基結構之有機基團，例如可以較佳地舉出下述所示之基團。

【0061】



【0062】具有脂肪族烴基之有機基團中的除了脂肪族烴基以外的部位能夠任意地設定。例如可以具有 -O-、-S-、-COO-、-OCONH-、-CONH- 及除了“脂肪族烴基”以外的烴基(一價的基團或二價的基團)等部位。

作為除了脂肪族烴基以外的烴基，例如可以舉出碳數 1~4 的脂肪族烴基及芳香族烴基等，具體而言，例如可以使用碳數 1~4 的烷基及芳基等一價的基團以及從它們衍生之二價的基團。

“芳基”例如為碳數 6~14 的芳基等為較佳，例如可以舉出苯基、1-萘基、2-萘基、聯苯基及 2-蒽基等。其中，碳數 6~10 的芳基為更佳，苯基為特佳。

又，上述脂肪族烴基及除了上述脂肪族烴基以外的烴基可以經選自鹵素原子、氧代基等之取代基取代。

【0063】 在上述 R^A 中，具有脂肪族烴基之有機基團與環 A 的鍵結(取代)可以為經由存在於上述 R^A 中之脂肪族烴基或上述烴基者亦即直接以碳-碳鍵結的方式鍵結者，亦可以為經由存在於上述 R^A 中之-O-、-S-、-COO-、-OCONH-、-CONH-等部位者。較佳為，從化合物的合成容易度的觀點考慮，經由-O-、-S-、-COO-或-CONH-者為較佳，經由-O-者為特佳。

【0064】 在本揭示所涉及之式(1)所表示之化合物中，從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，所有 R^A 、 R^B 及 R^C 所具有之所有脂肪族烴基的總碳數為 24 以上為較佳，24~200 為更佳，32~100 為進一步較佳，34~80 為特佳，36~80 為最佳。

又，在本揭示所涉及之式(1)所表示之化合物中，從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，所有 R^A 所具有之所有脂肪族烴基的總碳數為 24 以上為較佳，24~200 為更佳，32~100 為進一步較佳，34~80 為特佳，36~80 為最佳。

又，本揭示所涉及之式(1)所表示之化合物為 R^A 、 R^B 及 R^C 中的至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上之化合物，從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，在至少一個 R^A 或 R^C 中具有

至少一個碳數 12 以上的脂肪族烴基之化合物為較佳，在至少一個 R^A 中具有至少一個碳數 12~100 的脂肪族烴基之化合物為更佳，具有至少一個碳數 18~40 的脂肪族烴基之化合物為進一步較佳，具有至少一個碳數 20~36 的脂肪族烴基之化合物為特佳。

關於本揭示所涉及之式(1)所表示之化合物，若 R^A 、 R^B 及 R^C 中的至少一個脂肪族烴基的碳數較佳為 14 以上、更佳為 16 以上、進一步較佳為 18 以上、特佳為 20 以上，則發揮更加優異之效果。認為其原因係因為，由於碳數增加而使疏水性在分子整體中所佔之貢獻率變大，從而變得容易溶解於疏水性溶劑中，並且對於親水性溶劑，藉由碳數增加而凝集力進一步增加，從而變得容易進行結晶。

進而，從結晶性及產率的觀點考慮，上述脂肪族烴基為烷基為較佳，直鏈烷基為更佳。

又，從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，一個 R^A 、 R^B 或 R^C 的碳數分別獨立地為 12~200 為較佳，18~150 為更佳，18~100 為進一步較佳，20~80 為特佳。

而且，本揭示所涉及之式(1)所表示之化合物所具有之碳數 12 以上的脂肪族烴基包含於 R^A 、 R^B 及 R^C 中的至少一個中，從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，包含於 R^A 及 R^C 中的至少一個中為較佳，包含於 R^A 中的至少一個中為更佳。

【0065】從產率及肽縮合物的化合物穩定性的觀點考慮，式(1)中之 m 為 1 為較佳。又，從脫離性的觀點考慮，式(1)中之 m 為 2 為較佳。

從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，式(1)中之 R^B

分別獨立地為一價的脂肪族烴基或(1+c)價的芳香族基為較佳，碳數 1~30 的一價的烷基或碳數 6~30 的(1+c)價的芳香族基為更佳，碳數 1~26 的一價的烷基或碳數 6~20 的(1+c)價的芳香族基為進一步較佳，碳數 1~22 的一價的烷基或碳數 6~10 的(1+c)價的芳香族基為特佳。

R^B 中之一價的烷基、(1+c)價的芳香族基及(1+c)價的雜芳香族基可以具有取代基。作為上述取代基，並無特別限制，但是可以舉出烷氧基、芳氧基、鹵素原子、烷基、芳基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷硫基、芳硫基、 $R^{st}-CO-NR^{st}$ 、 $-CON(R^{st})_2$ 、二烷基胺基、烷基芳基胺基、二芳基胺基及將該等組合 2 個以上而獲得之基團等。再者， R^{st} 表示氫原子、烷基或芳基。

【0066】作為 R^B 中之(1+c)價的芳香族基，例如可以舉出苯基、氟苯基、二氟苯基、氯苯基、二氯苯基、三氯苯基、甲基苯基(甲苯基)、二甲基苯基(二甲苯基)、甲氧基苯基、二甲氧基苯基、三甲氧基苯基、伸苯基、苯三基、1-萘基、2-萘基、伸萘基及萘三基等。

其中，在 $m=1$ 且 Y^A 為 $-OH$ 時，從產率的觀點考慮，苯基、甲基苯基、二甲基苯基、甲氧基苯基、二甲氧基苯基或三甲氧基苯基為較佳，苯基、甲基苯基或甲氧基苯基為更佳。

在 $m=1$ 且 Y^A 為 $-NHR$ 時，從脫離性的觀點考慮，苯基、甲基苯基、二甲基苯基、甲氧基苯基、二甲氧基苯基或三甲氧基苯基為較佳，甲基苯基、二甲基苯基、甲氧基苯基、二甲氧基苯基或三甲氧基苯基為更佳。

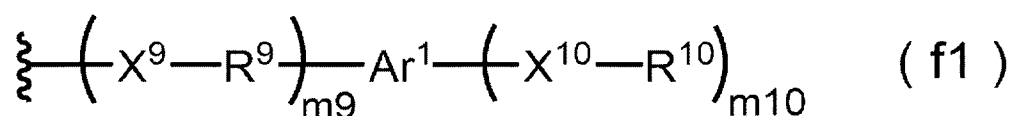
在 $m=2$ 且 Y^A 為 $-OH$ 時，從肽縮合物的化合物穩定性的觀

點考慮，苯基、氟苯基、二氟苯基、氯苯基、二氯苯基或三氯苯基為較佳，氟苯基、二氟苯基、氯苯基、二氯苯基或三氯苯基為更佳。

作為 R^B 中之 $(1+c)$ 價的雜芳香族基，可以舉出 $(1+c)$ 價的單環的含氮雜芳香族基、單環的含氧雜芳香族基、單環的含硫雜芳香族基、單環的含氮含氧雜芳香族基、單環的含氮含硫雜芳香族基、二環式含氮雜芳香族基、二環式含氧雜芳香族基、二環式含硫雜芳香族基、二環式含氮含氧雜芳香族基或二環式含氮含硫雜芳香族基等。具體而言，例如可以舉出吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶二基、吡啶三基、呋喃二基、噻吩二基、吡咯二基、苯并呋喃二基、苯并噻吩二基及吡啶二基等。

【0067】在式(1)中，從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，至少一個 R^A 或 R^C 為下述式(f1)、式(a1)、式(b1)或式(e1)中的任一個所表示之基團為較佳，下述式(f1)或式(a1)所表示之基團為更佳，下述式(f1)所表示之基團為特佳。

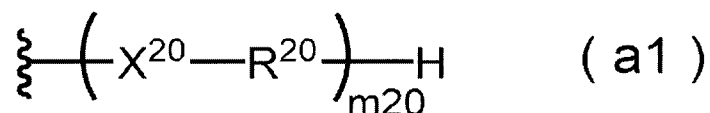
【0068】



【0069】式(f1)中，波線部分表示與其他結構的鍵結位置， $m9$ 表示 1~3 的整數， X^9 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO- 或 -CONH-， R^9 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基， Ar^1 表示 $(m10+1)$ 價的芳香族基或 $(m10+1)$ 價的雜芳族基團， $m10$ 表示 1~3 的整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-

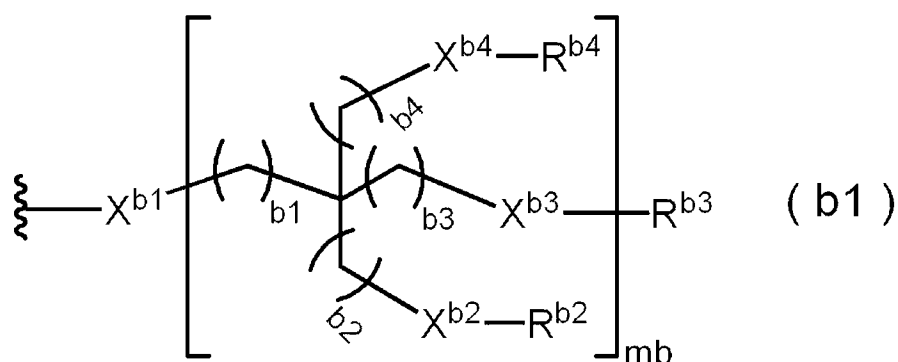
OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{10} 分別獨立地表示一價的脂肪族烴基， R^{10} 中的至少一個為碳數 5 以上的一價的脂肪族烴基。

【0070】



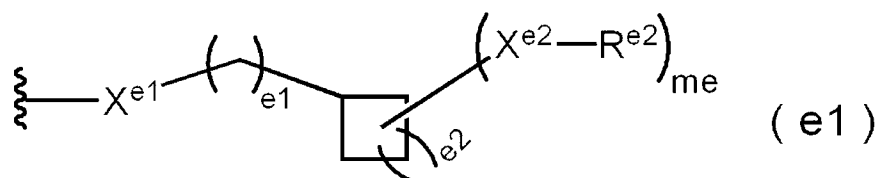
【0071】式(a1)中，波線部分表示與其他結構的鍵結位置， $m20$ 表示 1~10 的整數， X^{20} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{20} 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基， R^{20} 中的至少一個為碳數 5 以上的二價的脂肪族烴基。

【0072】



【0073】式(b1)中，波線部分表示與其他結構的鍵結位置， mb 表示 1 或 2， $b1 \sim b4$ 分別獨立地表示 0~2 的整數， $X^{b1} \sim X^{b4}$ 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCONH-或-CONH-， R^{b2} 及 R^{b4} 分別獨立地表示氫原子、甲基或碳數 5 以上的脂肪族烴基， R^{b3} 表示碳數 5 以上的脂肪族烴基。

【0074】



【0075】式(e1)中，波線部分表示與其他結構的鍵結位置， X^{e1} 表示單鍵、-O-、-S-、-NHCO-或-CONH-， m_e 表示0~15的整數， e_1 表示0~11的整數， e_2 表示0~5的整數， X^{e2} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{e2} 分別獨立地表示氫原子、甲基、具有碳數5以上的脂肪族烴基之有機基團。

【0076】式(f1)中之 m_9 為 1 或 2 為較佳，1 為更佳。

式(f1)中之 X^9 及 X^{10} 分別獨立地為 -O-、-S-、-COO-、-OCONH-或-CONH-為較佳，-O-為更佳。

式(f1)中之 R^9 分別獨立地為碳數 1~10 的伸烷基為較佳，碳數 1~4 的伸烷基為更佳，亞甲基為特佳。

式(f1)中之 R^{10} 分別獨立地為碳數 5~60 的一價的脂肪族烴基為較佳，碳數 12~50 的一價的脂肪族烴基為更佳，碳數 18~40 的一價的脂肪族烴基為進一步較佳，碳數 20~32 的一價的脂肪族烴基為特佳。又， R^{10} 分別獨立地為直鏈烷基或支鏈烷基為較佳，直鏈烷基為更佳。

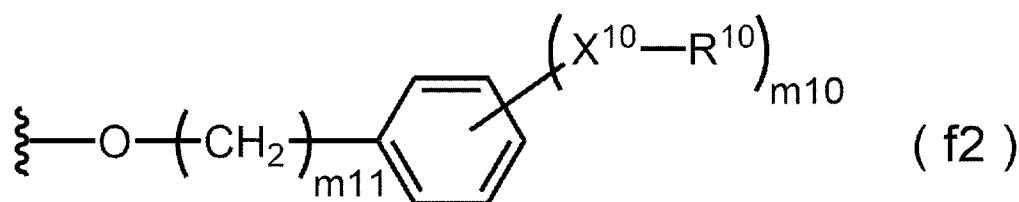
式(f1)中之 m_{10} 為 2 或 3 為較佳，2 為更佳。

式(f1)中之 Ar^1 為 $(m_{10}+1)$ 價的芳香族基為較佳，從苯去除 $(m_{10}+1)$ 個氫原子而獲得之基團或從萘去除 $(m_{10}+1)$ 個氫原子而獲得之基團為更佳，從苯去除 $(m_{10}+1)$ 個氫原子而獲得之基團為特佳。

【0077】又，從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，

上述式(f1)所表示之基團為下述式(f2)所表示之基團為較佳。

【0078】



【0079】式(f2)中，波線部分表示與其他結構的鍵結位置， m_{10} 表示 1~3 的整數， m_{11} 表示 1~3 的整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{10} 分別獨立地表示碳數 5 以上的一價的脂肪族烴基。

【0080】式(f2)中之 m_{10} 、 X^{10} 及 R^{10} 分別與式(f1)中之 m_{10} 、 X^{10} 及 R^{10} 的含義相同，較佳態樣亦相同。

式(f2)中之 m_{11} 為 1 或 2 為較佳，1 為更佳。

【0081】式(a1)中之 m_{20} 為 1 或 2 為較佳。

式(a1)中之 X^{20} 分別獨立地為 -O-、-S-、-COO-、-OCONH-或-CONH-為較佳，-O-為更佳。

式(a1)中之 R^{20} 為碳數 5 以上的二價的脂肪族烴基為較佳，碳數 5~60 的二價的脂肪族烴基為更佳，碳數 8~40 的二價的脂肪族烴基為進一步較佳，碳數 12~32 的二價的脂肪族烴基為特佳。又， R^{20} 為直鏈伸烷基為較佳。

【0082】式(b1)中之 m_b 為 1 為較佳。

式(b1)中之 $b_1 \sim b_4$ 分別獨立地為 1 或 2 為較佳，1 為更佳。

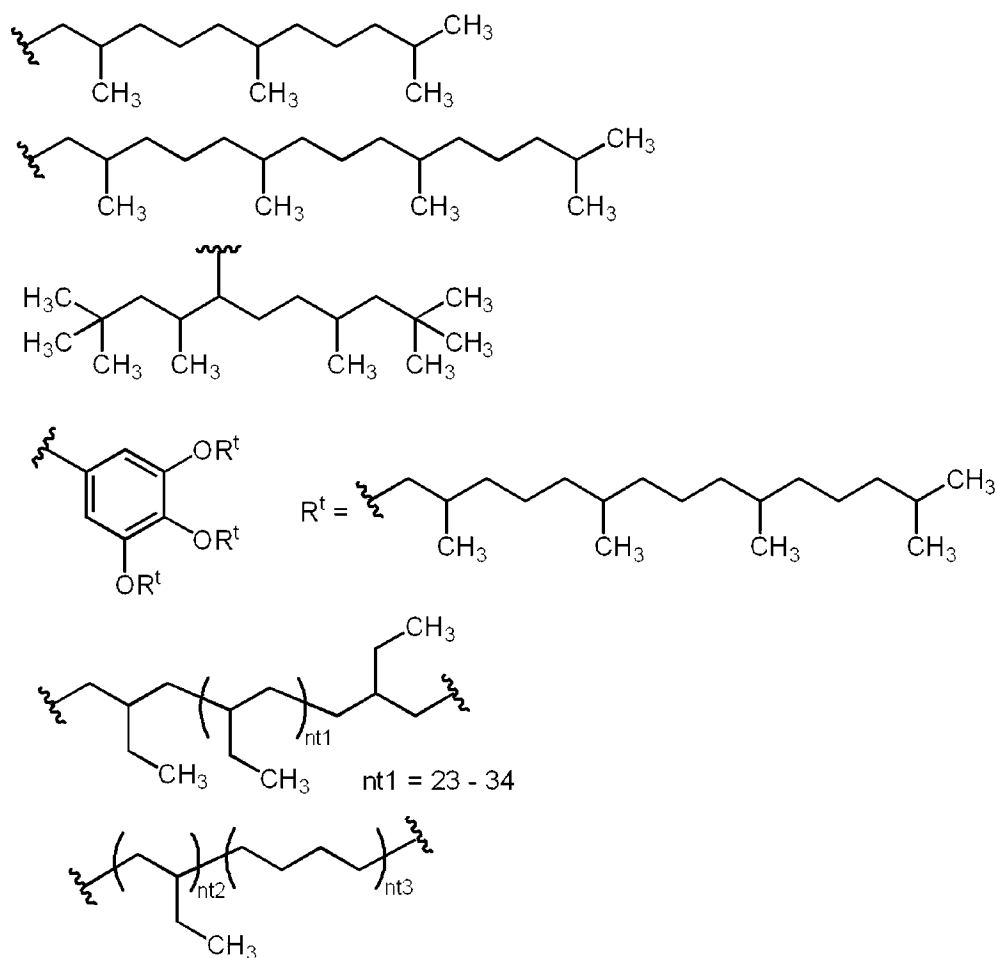
式(b1)中之 $X^{b_1} \sim X^{b_4}$ 分別獨立地為 -O-、-S-、-COO-、-OCONH-或-CONH-為較佳，-O-為更佳。

式(b1)中之 R^{b2} 及 R^{b4} 分別獨立地為氫原子、甲基或碳數 5 ~ 60 的脂肪族烴基為較佳，氫原子、甲基或碳數 8 ~ 40 的烷基為較佳，氫原子、甲基或碳數 12 ~ 32 的烷基為特佳。

式(b1)中之 R^{b3} 為碳數 5 ~ 60 的一價的脂肪族烴基為較佳，碳數 5 ~ 60 的一價的脂肪族烴基為更佳，碳數 8 ~ 40 的一價的脂肪族烴基為進一步較佳，碳數 12 ~ 32 的一價的脂肪族烴基為特佳。又， R^{b3} 為直鏈烷基為較佳。

【0083】 又，關於本揭示所涉及之式(1)所表示之化合物，從溶劑溶解性的觀點考慮，作為上述脂肪族烴基，可以較佳地舉出具有支鏈之脂肪族烴基，可以更佳地舉出以下所示之基團。再者，波線部分表示與其他結構的鍵結位置，nt2 表示 3 以上的整數，nt3 表示設定成下述基團的總碳數成為 14 ~ 300 之整數。

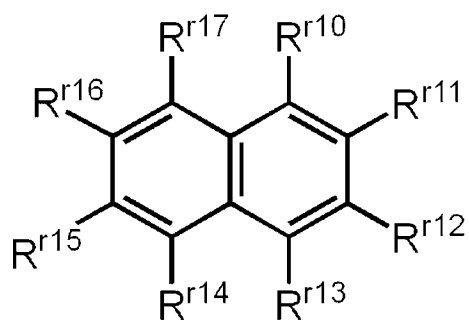
【0084】



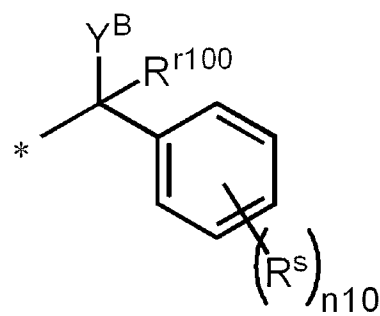
【0085】作為式(1)所表示之化合物在環 A 及 R^B 上可以具有之取代基，並無特別限制，但是可以舉出碳數 1~4 的烷基、烷氧基、芳氧基、鹵素原子、烷基、鹵化烷基、芳基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷硫基、芳硫基、 $R^{st}-CO-NR^{st}-$ 、 $-CON(R^{st})_2$ 、二烷基胺基、烷基芳基胺基、二芳基胺基及將該等組合 2 個以上而獲得之基團等。再者， R^{st} 表示氫原子、烷基或芳基。

【0086】從脫保護速度、結晶性、溶劑溶解性及產率的觀點考慮，上述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物為下述式(10)或式(20)所表示之化合物為較佳，下述式(10)所表示之化合物為更佳。

【0087】



(10)



(10-A)

【0088】式(10)及式(10-A)中，

Y^B 表示 $-OH$ 、 $-NHR$ 、 $-SH$ 或 $-X^0$ ，

R 表示氫原子、烷基、芳香族基取代烷基、雜芳香族基取代烷基或 $Fmoc$ 基，

X^0 表示 Cl 、 Br 或 I ，

R^{r100} 表示氫原子、芳基或雜芳基，

R^s 表示取代基或 R^A ， $n10$ 表示 $0 \sim 5$ 的整數，相鄰之 R^s 可以經由取代基相互連結而形成環，

R^{r10} 及 R^{r11} 分別獨立地表示氫原子、取代基、上述式(10-A)所表示之基團或 R^A ，

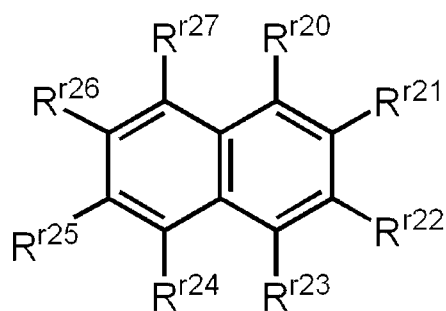
R^{r10} 或 R^{r11} 中的任一者為上述式(10-A)所表示之基團，* 表示與 R^{r10} 或 R^{r11} 的連結位置，

$R^{r12} \sim R^{r17}$ 分別獨立地表示氫原子、取代基或 R^A ，

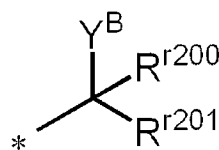
R^s 及 $R^{r10} \sim R^{r17}$ 中的至少一個為 R^A ，

R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，並且至少一個 R^A 所具有之至少一個上述脂肪族烴基的碳數為 12 以上。

【0089】



(20)



(20-A)

【0090】式(20)及式(20-A)中，

Y^B 表示 -OH、-NHR、-SH 或 -X⁰，

R 表示氫原子、烷基、芳香族基取代烷基、雜芳香族基取代烷基或 9-芴基甲氧基羰基(Fmoc 基)，

X⁰ 表示 Cl、Br 或 I，

R^{r200} 表示氫原子、烷基、芳基或雜芳基，

R^{r201} 表示烷基，

R^{r20} 及 R^{r21} 分別獨立地表示氫原子、取代基、上述式(20-A)所表示之基團或 R^A，

R^{r20} 或 R^{r21} 中的任一者為上述式(20-A)所表示之基團，

* 表示與 R^{r20} 或 R^{r21} 的連結位置，

R^{r22} ~ R^{r27} 分別獨立地表示氫原子、取代基或 R^A，

R^{r201} 的碳數為 12 以上或者 R^{r20} ~ R^{r27} 中的至少一個為 R^A，

R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，並且至少一個 R^A 所具有之至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上。

【0091】式(10)或式(20)中之 Y^B、R^A、R 及 X⁰ 分別與式(1)中之 Y^A、R^A、R 及 X⁰ 的含義相同，較佳態樣亦相同。

從脫保護速度、結晶性、溶劑溶解性及產率的觀點考慮，

式(10)中之 R^{r100} 為氫原子或芳基為較佳，進而，從肽縮合物的化合物穩定性的觀點考慮，氫原子為特佳。

作為式(10)的 R^s 中之取代基，並無特別限制，但是可以舉出烷氧基、芳氧基、鹵素原子、烷基、鹵化烷基、芳基、醯基、醯氧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、烷硫基、芳硫基、 R^{st} -CO-NRst-、-CON(Rst)₂、二烷基胺基、烷基芳基胺基、二芳基胺基、氰基及將該等組合 2 個以上而獲得之基團等。再者， R^{st} 表示氫原子、烷基或芳基。又， R^s 中之上述取代基為碳數 0 ~ 4 的基團為較佳。

其中，作為 R^s 中之上述取代基，烷氧基、芳氧基、鹵素原子、烷基、鹵化烷基或芳基為更佳，烷氧基或烷基為進一步較佳，烷氧基為特佳。

從脫保護速度的觀點考慮，式(10)中之 R^s 為取代基為較佳，烷基、烷氧基、芳氧基、鹵素原子、鹵化烷基或氰基為更佳。尤其，在 R^{r100} 為氫原子的情況下，從脫離速度的觀點考慮，烷基、烷氧基為進一步較佳，甲氧基為特佳。又，在 R^{r100} 為除了氫原子以外的取代基之情況下，從肽縮合物的化合物穩定性的觀點考慮， R^s 為鹵素原子為較佳，氟原子或氯原子為更佳。

式(10)中之 $n10$ 為 0 ~ 3 的整數為較佳，0 ~ 2 的整數為更佳。

【0092】 式(10)中之 R^{r10} 及 R^{r11} 分別獨立地為氫原子、上述式(10-A)所表示之基團或 R^A 為較佳，氫原子或上述式(10-A)所表示之基團為更佳。

又，式(10)中之 R^{r11} 為至少上述式(10-A)所表示之基團為

較佳， R^{r10} 為氫原子，並且 R^{r11} 為上述式(10-A)所表示之基團為更佳。

式(10)的 $R^{r10} \sim R^{r17}$ 中之取代基與上述 R^s 中之取代基的含義相同，較佳態樣亦相同。

式(10)中之 $R^{r12} \sim R^{r17}$ 為氫原子、烷氧基、芳氧基、鹵素原子、烷基、鹵化烷基、氰基或 R^A 為較佳，氫原子、烷氧基、鹵素原子、烷基或 R^A 為更佳，氫原子或 R^A 為特佳。

又，在式(10)中，至少一個 R^A 所具有之至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上，14 以上為較佳，16 以上為更佳，18 以上為進一步較佳，20 以上且 40 以下為特佳。

進而，在式(10)中， $R^{r14} \sim R^{r17}$ 中的至少一個為 R^A 為較佳， R^{r15} 為 R^A 為更佳。

又， $R^{r10} \sim R^{r17}$ 中之 R^A 的數為 1 或 2 為較佳，1 為更佳。

【0093】 從脫保護速度、結晶性、溶劑溶解性及產率的觀點考慮，式(20)中之 R^{r200} 為氫原子或烷基為較佳，氫原子為更佳。

從脫保護速度、結晶性、溶劑溶解性及產率的觀點考慮，式(20)中之 R^{r201} 為碳數 1~30 的烷基為較佳，碳數 8~30 的烷基為更佳，碳數 12~24 的烷基為特佳。

【0094】 式(20)中之 R^{r20} 及 R^{r21} 分別獨立地為氫原子、上述式(20-A)所表示之基團或 R^A 為較佳，氫原子或上述式(20-A)所表示之基團為更佳。

又，式(20)中之 R^{r21} 為至少上述式(20-A)所表示之基團為較佳， R^{r20} 為氫原子，並且 R^{r21} 為上述式(20-A)所表示之基團為更佳。

式(20)的 $R^{r20} \sim R^{r27}$ 中之取代基與上述 R^s 中之取代基的含義相同，較佳態樣亦相同。

式(20)中之 $R^{r22} \sim R^{r27}$ 為氫原子、烷氧基、芳氧基、鹵素原子、烷基、鹵化烷基、氰基或 R^A 為較佳，氫原子、烷氧基、鹵素原子、烷基或 R^A 為更佳，氫原子或 R^A 為特佳。

又，在式(20)中， R^{r201} 為碳數 12 以上或者 $R^{r20} \sim R^{r27}$ 中的至少一個為 R^A ，在具有 R^A 之情況下，至少一個 R^A 所具有之至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上， $R^{r20} \sim R^{r27}$ 中的至少一個為 R^A 且至少一個 R^A 所具有之至少一個脂肪族烴基的碳數為 12 以上為較佳。

上述脂肪族烴基的碳數為 14 以上為較佳，16 以上為更佳，18 以上為進一步較佳，20 以上且 40 以下為特佳。

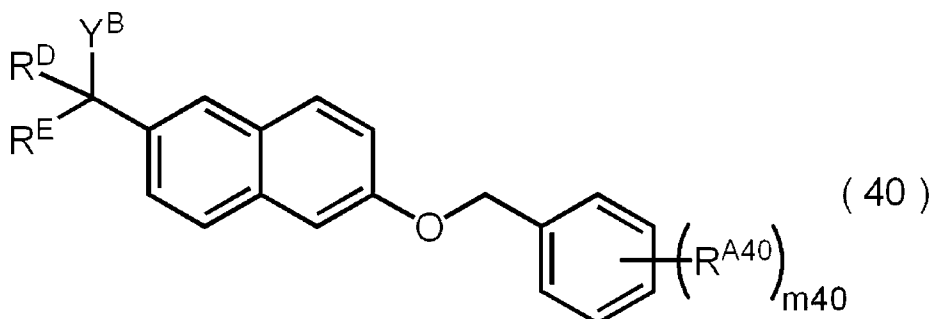
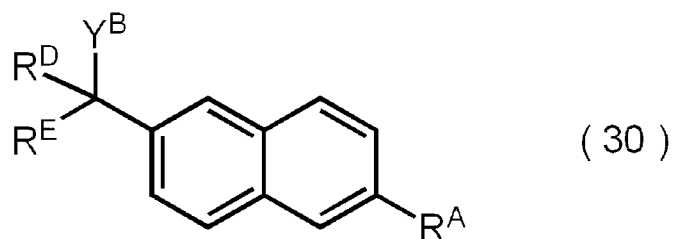
在式(20)中， $R^{r24} \sim R^{r27}$ 中的至少一個為 R^A 為較佳， R^{r25} 為 R^A 為更佳。

$R^{r20} \sim R^{r27}$ 中之 R^A 的數為 1 或 2 為較佳，1 為更佳。

【0095】 從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，式(10)或式(20)中之 R^A 為上述式(f1)、式(a1)、式(b1)或式(e1)中的任一個所表示之基團為較佳，上述式(f1)或式(a1)中的任一個所表示之基團為更佳，上述式(f1)所表示之基團為進一步較佳，上述式(f2)所表示之基團為特佳。

【0096】 又，從脫保護速度、結晶性、溶劑溶解性及產率的觀點考慮，上述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物為下述式(30)或式(40)所表示之化合物為進一步較佳，下述式(40)所表示之化合物為特佳。

【0097】



【0098】式(30)及式(40)中，

Y^B 表示 $-OH$ 、 $-NHR$ 、 $-SH$ 或 $-X^0$ ，

R 表示氫原子、烷基、芳香族基取代烷基、雜芳香族基取代烷基或 Fmoc 基，

X^0 表示 Cl 、 Br 或 I ，

R^D 表示烷基、芳基或雜芳基，

R^E 表示氫原子、烷基、芳基或雜芳基，

R^A 表示碳數 12 以上的脂肪族烴基或具有碳數 12 以上的脂肪族烴基之有機基團，

R^{A40} 分別獨立地表示碳數 12 以上的烷基或碳數 12 以上的烷氧基，

m_{40} 表示 1~3 的整數。

【0099】式(30)或式(40)中之 Y^B 、 R^A 、 R 及 X^0 分別與式(1)中之 Y^A 、 R^A 、 R 及 X^0 的含義相同，較佳態樣亦相同。

從脫保護速度、結晶性、溶劑溶解性及產率的觀點考慮，式(30)或式(40)中之 R^D 為烷基或芳基為較佳，芳基為更佳。尤其，在 R^E 為氫原子且 Y^B 為 $-OH$ 的情況下，苯基、烷基苯基或

烷氧基苯基為較佳，在 R^E 為氫原子且 Y^B 為 $-NHR$ 的情況下，烷基苯基、烷氧基苯基、二烷基苯基或二烷氧基苯基為較佳，二烷基苯基或二烷氧基苯基為更佳。

又， R^D 的碳數為 1~30 為較佳，5~30 為更佳，6~24 為特佳。

從脫保護速度、結晶性、溶劑溶解性及產率的觀點考慮，式(30)或式(40)中之 R^E 為氫原子、烷基或芳基為較佳，氫原子或芳基為更佳，從肽縮合物的化合物穩定性的觀點考慮，氫原子為特佳。

式(40)中之 R^{A40} 分別獨立地為碳數 12 以上的烷氧基為較佳。

又， R^{A40} 的碳數為 14 以上為較佳，16 以上為更佳，18 以上為進一步較佳，20 以上且 40 以下為特佳。

進而， R^{A40} 在苯環上的取代位置並無特別限制，但是在將上述苯環中之 OCH_2 基的鍵結位置設為 1 位之情況下，3 位~5 位中的任一個為較佳。

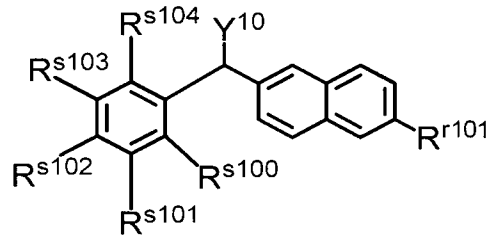
式(40)中之 $m40$ 為 1 或 2 為較佳，2 為更佳。

【0100】 式(1)所表示之化合物的分子量並無特別限制，但是從脫保護速度、結晶性、溶劑溶解性及產率的觀點考慮，340~3,000 為較佳，400~2,000 為更佳，500~1,500 為進一步較佳，800~1,300 為特佳。又，若分子量為 3,000 以下，則式(1)在目標物中所佔之比例適當，且對式(1)進行脫保護而獲得之化合物的比例不會變少，因此生產性優異。

【0101】 作為式(1)所表示之化合物的具體例，可以較佳地舉出下述所示之化合物，但是當然不限定於該等。再者，Me 表

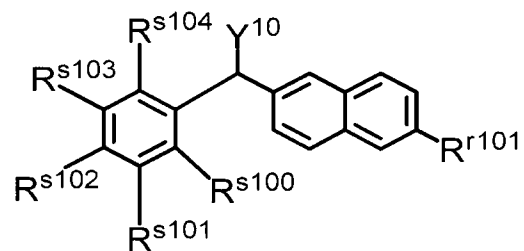
示甲基，Et 表示乙基。

【0102】



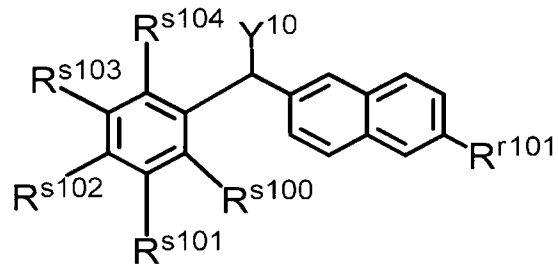
Y ¹⁰	R ^{s100}	R ^{s101}	R ^{s102}	R ^{s103}	R ^{s104}	R ^{r101}
OH	H	H	H	H	H	
OH	H	H	OMe	H	H	
OH	H	H	Me	H	H	
OH	OMe	H	H	H	H	
OH	Me	H	H	H	H	
OH	OMe	H	OMe	H	H	
OH	OMe	H	OMe	H	OMe	
OH	Me	H	Me	H	H	
OH	Me	H	Me	H	Me	
OH	H	H	C ₆ H ₁₃	H	H	
OH	H	H	OC ₁₂ H ₂₅	H	H	
OH	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	H	H	
OH	OMe	H	OC ₁₈ H ₃₇	H	H	
OH	OC ₁₈ H ₃₇	H	OC ₁₈ H ₃₇	H	H	
NH ₂	H	H	H	H	H	
NH ₂	H	H	OMe	H	H	
NH ₂	OMe	H	OMe	H	H	
NH ₂	OMe	H	OMe	H	OMe	
NH ₂	Me	H	Me	H	H	
NH ₂	Me	H	Me	H	Me	
NHEt	H	H	H	H	H	
NHEt	H	H	OMe	H	H	
NHEt	H	H	Me	H	H	
NHEt	OMe	H	H	H	H	
NHEt	Me	H	H	H	H	
NHEt	OMe	H	OMe	H	H	
NHEt	OMe	H	OMe	H	OMe	
NHEt	Me	H	Me	H	H	
NHEt	Me	H	Me	H	Me	
SH	H	H	H	H	H	
Cl	H	H	H	H	H	
Br	H	H	H	H	H	

【0103】



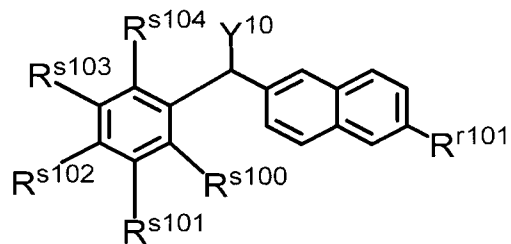
Y ¹⁰	R ^{s100}	R ^{s101}	R ^{s102}	R ^{s103}	R ^{s104}	R ^{r101}
OH	H	H	H	H	H	
OH	H	H	OMe	H	H	
OH	H	H	Me	H	H	
OH	OMe	H	H	H	H	
OH	Me	H	H	H	H	
OH	OMe	H	OMe	H	H	
OH	OMe	H	OMe	H	OMe	
OH	Me	H	Me	H	H	
OH	Me	H	Me	H	Me	
OH	H	H	C ₆ H ₁₃	H	H	
OH	H	H	OC ₁₂ H ₂₅	H	H	
OH	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	H	H	
OH	OMe	H	OC ₁₈ H ₃₇	H	H	
OH	OC ₁₈ H ₃₇	H	OC ₁₈ H ₃₇	H	H	
NH ₂	H	H	H	H	H	
NH ₂	H	H	OMe	H	H	
NH ₂	OMe	H	OMe	H	H	
NH ₂	OMe	H	OMe	H	OMe	
NH ₂	Me	H	Me	H	H	
NH ₂	Me	H	Me	H	Me	
NHEt	H	H	H	H	H	
NHEt	H	H	OMe	H	H	
NHEt	H	H	Me	H	H	
NHEt	OMe	H	H	H	H	
NHEt	Me	H	H	H	H	
NHEt	OMe	H	OMe	H	H	
NHEt	OMe	H	OMe	H	OMe	
NHEt	Me	H	Me	H	H	
NHEt	Me	H	Me	H	Me	
SH	H	H	H	H	H	
Cl	H	H	H	H	H	
Br	H	H	H	H	H	

【0104】



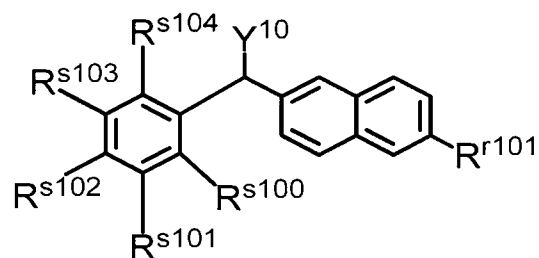
Y^{10}	R^{s100}	R^{s101}	R^{s102}	R^{s103}	R^{s104}	R^{r101}
OH	H	H	H	H	H	OC ₂₂ H ₄₅
OH	H	H	OMe	H	H	
OH	H	H	Me	H	H	
OH	OMe	H	H	H	H	
OH	Me	H	H	H	H	
OH	OMe	H	OMe	H	H	
OH	OMe	H	OMe	H	OMe	
OH	Me	H	Me	H	H	
OH	Me	H	Me	H	Me	
OH	H	H	C ₆ H ₁₃	H	H	
OH	H	H	OC ₁₂ H ₂₅	H	H	
OH	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	H	H	
OH	OMe	H	OC ₁₈ H ₃₇	H	H	
OH	OC ₁₈ H ₃₇	H	OC ₁₈ H ₃₇	H	H	
NH ₂	H	H	H	H	H	
NH ₂	H	H	OMe	H	H	
NH ₂	OMe	H	OMe	H	H	
NH ₂	OMe	H	OMe	H	OMe	
NH ₂	Me	H	Me	H	H	
NH ₂	Me	H	Me	H	Me	
NHEt	H	H	H	H	H	
NHEt	H	H	OMe	H	H	
NHEt	H	H	Me	H	H	
NHEt	OMe	H	H	H	H	
NHEt	Me	H	H	H	H	
NHEt	OMe	H	OMe	H	H	
NHEt	OMe	H	OMe	H	OMe	
NHEt	Me	H	Me	H	H	
NHEt	Me	H	Me	H	Me	
SH	H	H	H	H	H	
Cl	H	H	H	H	H	
Br	H	H	H	H	H	

【0105】



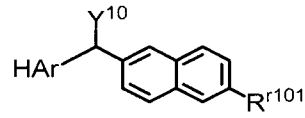
Y^{10}	R^{s100}	R^{s101}	R^{s102}	R^{s103}	R^{s104}	R^{r101}
OH	H	H	H	H	H	OC ₁₂ H ₂₄ OC ₂₂ H ₄₅
OH	H	H	OMe	H	H	
OH	H	H	Me	H	H	
OH	OMe	H	H	H	H	
OH	Me	H	H	H	H	
OH	OMe	H	OMe	H	H	
OH	OMe	H	OMe	H	OMe	
OH	Me	H	Me	H	H	
OH	Me	H	Me	H	Me	
OH	H	H	C ₆ H ₁₃	H	H	
OH	H	H	OC ₁₂ H ₂₅	H	H	
OH	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	H	H	
OH	OMe	H	OC ₁₈ H ₃₇	H	H	
OH	OC ₁₈ H ₃₇	H	OC ₁₈ H ₃₇	H	H	
NH ₂	H	H	H	H	H	
NH ₂	H	H	OMe	H	H	
NH ₂	OMe	H	OMe	H	H	
NH ₂	OMe	H	OMe	H	OMe	
NH ₂	Me	H	Me	H	H	
NH ₂	Me	H	Me	H	Me	
NHEt	H	H	H	H	H	
NHEt	H	H	OMe	H	H	
NHEt	H	H	Me	H	H	
NHEt	OMe	H	H	H	H	
NHEt	Me	H	H	H	H	
NHEt	OMe	H	OMe	H	H	
NHEt	OMe	H	OMe	H	OMe	
NHEt	Me	H	Me	H	H	
NHEt	Me	H	Me	H	Me	
SH	H	H	H	H	H	
Cl	H	H	H	H	H	
Br	H	H	H	H	H	

【0106】



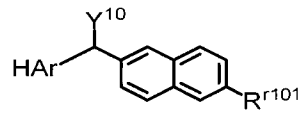
Y^{10}	R^{s100}	R^{s101}	R^{s102}	R^{s103}	R^{s104}	R^{r101}
OH	H	$OC_{12}H_{25}$	H	$OC_{12}H_{25}$	H	OMe
OH	H	$OC_{18}H_{37}$	H	$OC_{18}H_{37}$	H	H
OH	H	$OC_{22}H_{45}$	H	$OC_{22}H_{45}$	H	OMe
OH	H	$OC_{12}H_{25}$	$OC_{12}H_{25}$	$OC_{12}H_{25}$	H	H
OH	H	$OC_{18}H_{37}$	$OC_{18}H_{37}$	$OC_{18}H_{37}$	H	H
OH	H	$OC_{18}H_{37}$	$OC_{18}H_{37}$	$OC_{18}H_{37}$	H	OMe
OH	H	$OC_{22}H_{45}$	$OC_{22}H_{45}$	$OC_{22}H_{45}$	H	H
OH	H	$OC_{22}H_{45}$	$OC_{22}H_{45}$	$OC_{22}H_{45}$	H	OMe
OH	$OC_{22}H_{45}$	H	$OC_{22}H_{45}$	H	H	H
OH	$OC_{22}H_{45}$	H	$OC_{22}H_{45}$	H	H	OMe
OH	$OC_{22}H_{45}$	H	$OC_{22}H_{45}$	H	H	$OC_{22}H_{45}$
OH	OMe	H	$OC_{22}H_{45}$	H	H	$OC_{22}H_{45}$
OH	OMe	H	$OC_{22}H_{45}$	H	OMe	H
OH	OMe	H	$OC_{22}H_{45}$	H	OMe	$OC_{22}H_{45}$
NH_2	H	$OC_{12}H_{25}$	H	$OC_{12}H_{25}$	H	OMe
NH_2	H	$OC_{18}H_{37}$	H	$OC_{18}H_{37}$	H	H
NH_2	H	$OC_{18}H_{37}$	$OC_{18}H_{37}$	$OC_{18}H_{37}$	H	OMe
NH_2	H	$OC_{22}H_{45}$	$OC_{22}H_{45}$	$OC_{22}H_{45}$	H	H
NH_2	H	$OC_{22}H_{45}$	$OC_{22}H_{45}$	$OC_{22}H_{45}$	H	OMe
NH_2	$OC_{22}H_{45}$	H	$OC_{22}H_{45}$	H	H	H
NH ₂ Et	H	$OC_{12}H_{25}$	H	$OC_{12}H_{25}$	H	OMe
NH ₂ Et	H	$OC_{18}H_{37}$	H	$OC_{18}H_{37}$	H	H
NH ₂ Et	H	$OC_{22}H_{45}$	H	$OC_{22}H_{45}$	H	OMe
NH ₂ Et	H	$OC_{12}H_{25}$	$OC_{12}H_{25}$	$OC_{12}H_{25}$	H	H
NH ₂ Et	H	$OC_{18}H_{37}$	$OC_{18}H_{37}$	$OC_{18}H_{37}$	H	H
NH ₂ Et	H	$OC_{18}H_{37}$	$OC_{18}H_{37}$	$OC_{18}H_{37}$	H	OMe
NH ₂ Et	H	$OC_{22}H_{45}$	$OC_{22}H_{45}$	$OC_{22}H_{45}$	H	H
NH ₂ Et	H	$OC_{22}H_{45}$	$OC_{22}H_{45}$	$OC_{22}H_{45}$	H	OMe
NH ₂ Et	$OC_{22}H_{45}$	H	$OC_{22}H_{45}$	H	H	H
SH	H	$OC_{12}H_{25}$	H	$OC_{12}H_{25}$	H	OMe
Cl	H	$OC_{12}H_{25}$	H	$OC_{12}H_{25}$	H	OMe
Br	H	$OC_{12}H_{25}$	H	$OC_{12}H_{25}$	H	OMe

【0107】



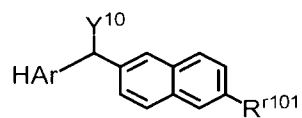
HAr	Y ¹⁰	R ^{r101}	HAr	Y ¹⁰	R ^{r101}
	OH			NH ₂	
	OH			NH ₂	
	OH			NH ₂	
	OH			NH ₂	
	OH			NH ₂	
	OH			NH ₂	
	OH			NH ₂	
	OH			NH ₂	
	OH			NH ₂	
	OH			NH ₂	
	OH			NH ₂	
	OH			NH ₂	
	OH			NH ₂	
	OH			NH ₂	
	OH			NH ₂	
	OH			NH ₂	

【0108】



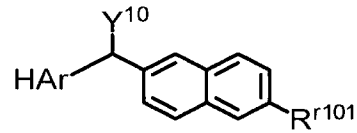
HAr	Y ¹⁰	R ^{r101}	HAr	Y ¹⁰	R ^{r101}
	NHEt			SH	
	NHEt			SH	
	NHEt			SH	
	NHEt			SH	
	NHEt			SH	
	NHEt			SH	
	NHEt			SH	
	NHEt			SH	
	NHEt			SH	
	NHEt			SH	
	NHEt			SH	
	NHEt			SH	
	NHEt			SH	
	NHEt			SH	
	NHEt			SH	

【0109】



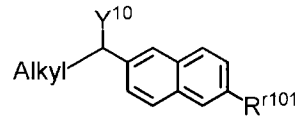
HAr	Y ¹⁰	R ^{r101}	HAr	Y ¹⁰	R ^{r101}
	Cl			Br	
	Cl			Br	
	Cl			Br	
	Cl			Br	
	Cl			Br	
	Cl			Br	
	Cl			Br	
	Cl			Br	
	Cl			Br	
	Cl			Br	
	Cl			Br	
	Cl			Br	
	Cl			Br	
	Cl			Br	
	Cl			Br	

【0110】



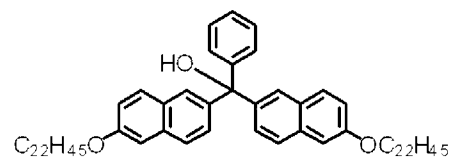
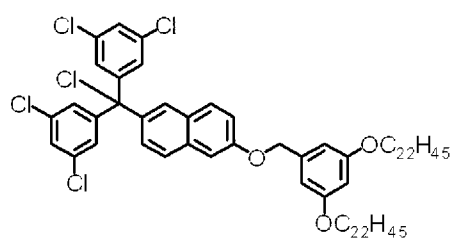
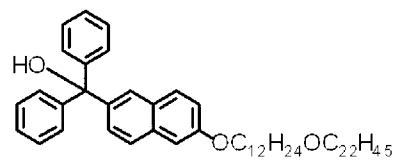
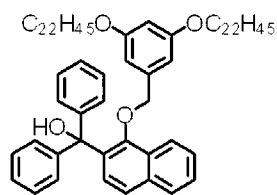
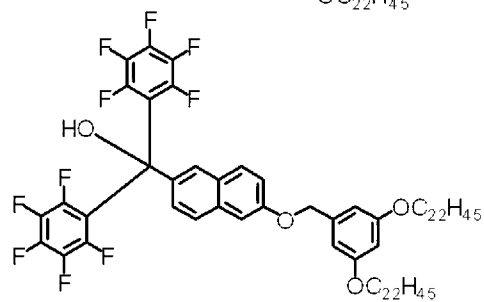
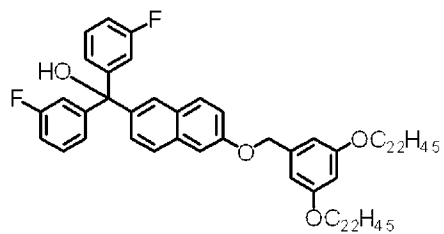
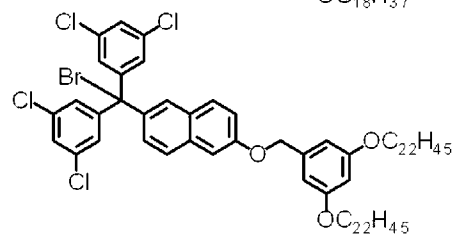
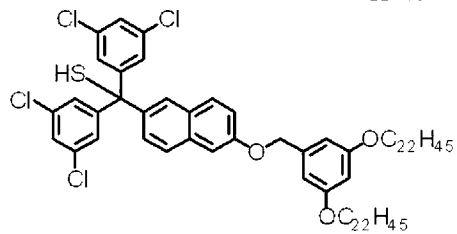
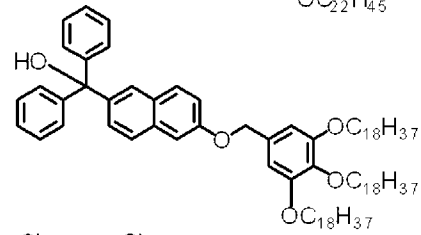
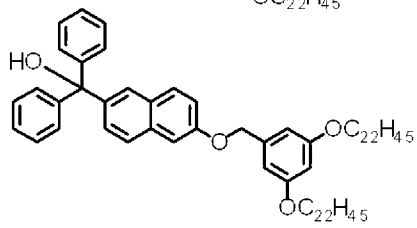
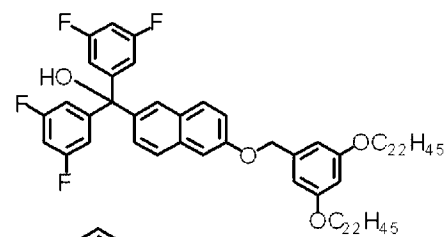
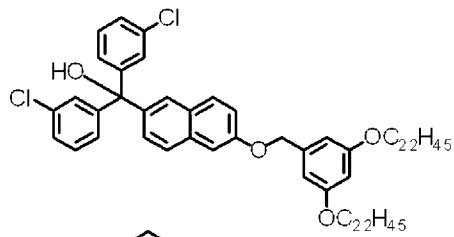
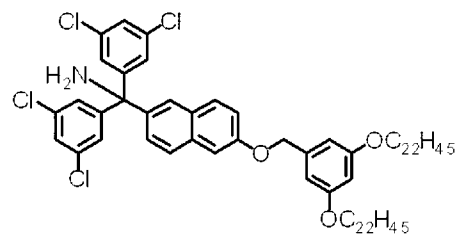
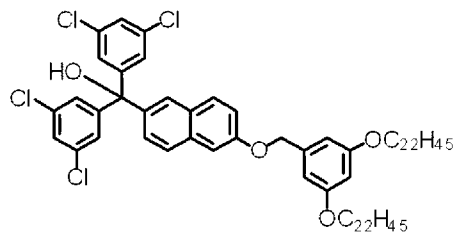
HAr	Y ¹⁰	R ^{r101}	HAr	Y ¹⁰	R ^{r101}
	OH	OMe		OH	OC ₂₂ H ₄₅
	OH	OMe		OH	OC ₂₂ H ₄₅
	OH	OMe		OH	OC ₂₂ H ₄₅
	OH	OMe		OH	OC ₂₂ H ₄₅
	OH	OMe		OH	OC ₂₂ H ₄₅
	OH	OMe		NH ₂	OMe
	OH	OC ₂₂ H ₄₅		NH ₂	OMe
	OH	OC ₂₂ H ₄₅		NH ₂	OMe
				NH ₂	OMe

【0111】

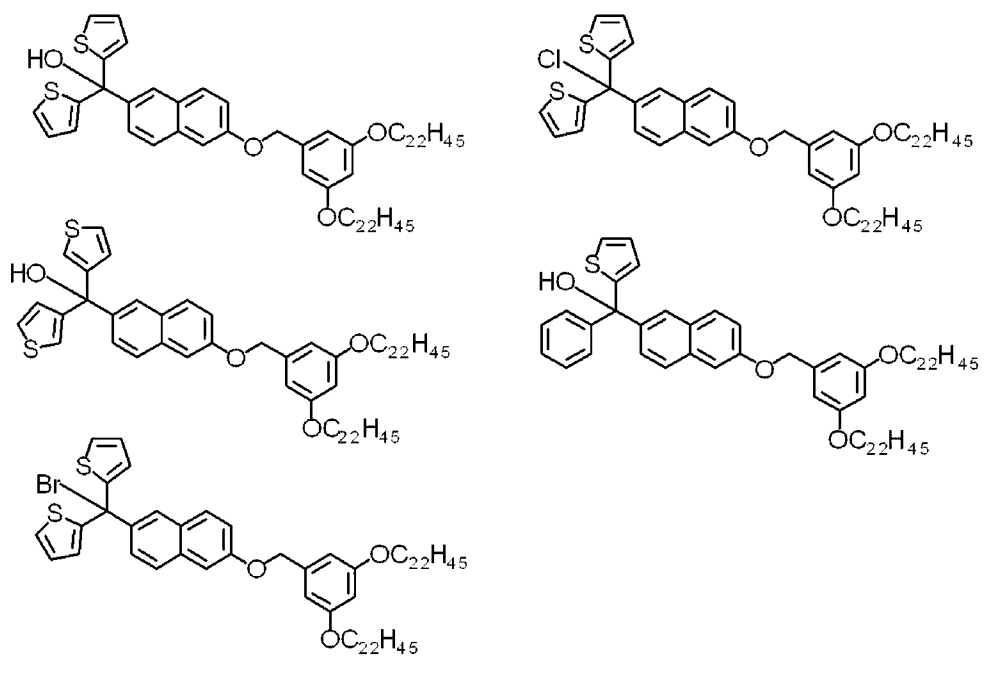


Alkyl	Y ¹⁰	R ^{r101}	Alkyl	Y ¹⁰	R ^{r101}	
CH ₃	OH		CH ₃	NHEt		
C ₂ H ₅	OH		C ₂₀ H ₄₁	NHEt		
C ₁₂ H ₂₅	OH		C ₂₂ H ₄₅	NHEt		
C ₁₆ H ₃₃	OH		C ₂₄ H ₄₉	NHEt		
C ₁₈ H ₃₇	OH			CH ₃	NHEt	
C ₂₀ H ₄₁	OH			C ₁₈ H ₃₇	NHEt	
C ₂₂ H ₄₅	OH			C ₂₂ H ₄₅	NHEt	
C ₂₄ H ₄₉	OH			C ₂₀ H ₄₁	NHEt	
CH ₃	OH			C ₂₀ H ₄₁	NHEt	OC ₂₀ H ₄₁
C ₁₈ H ₃₇	OH			C ₂₂ H ₄₅	NHEt	H
C ₂₂ H ₄₅	OH	CH ₃		SH		
C ₂₀ H ₄₁	OH	OC ₂₀ H ₄₁	SH			
C ₂₂ H ₄₅	OH	OC ₂₂ H ₄₅	C ₂₂ H ₄₅	SH	OC ₂₂ H ₄₅	
C ₂₄ H ₄₉	OH	OC ₂₄ H ₄₉	CH ₃	Cl		
C ₂₂ H ₄₅	OH	H	C ₂₂ H ₄₅	Cl		
C ₂₄ H ₄₉	OH	H	C ₂₄ H ₄₉	Cl		
CH ₃	NH ₂		CH ₃	Cl		
C ₂₀ H ₄₁	NH ₂		C ₁₈ H ₃₇	Cl		
C ₂₂ H ₄₅	NH ₂		C ₂₄ H ₄₉	Cl		OC ₂₂ H ₄₅
C ₂₄ H ₄₉	NH ₂		CH ₃	Br		
CH ₃	NH ₂	C ₂₂ H ₄₅	Br			
C ₂₂ H ₄₅	NH ₂		CH ₃	Br		
C ₂₀ H ₄₁	NH ₂		C ₁₈ H ₃₇	Br		
C ₂₂ H ₄₅	NH ₂		C ₂₀ H ₄₁	Br		
		OC ₂₀ H ₄₁	C ₂₂ H ₄₅	Br	OC ₂₂ H ₄₅	
		H				

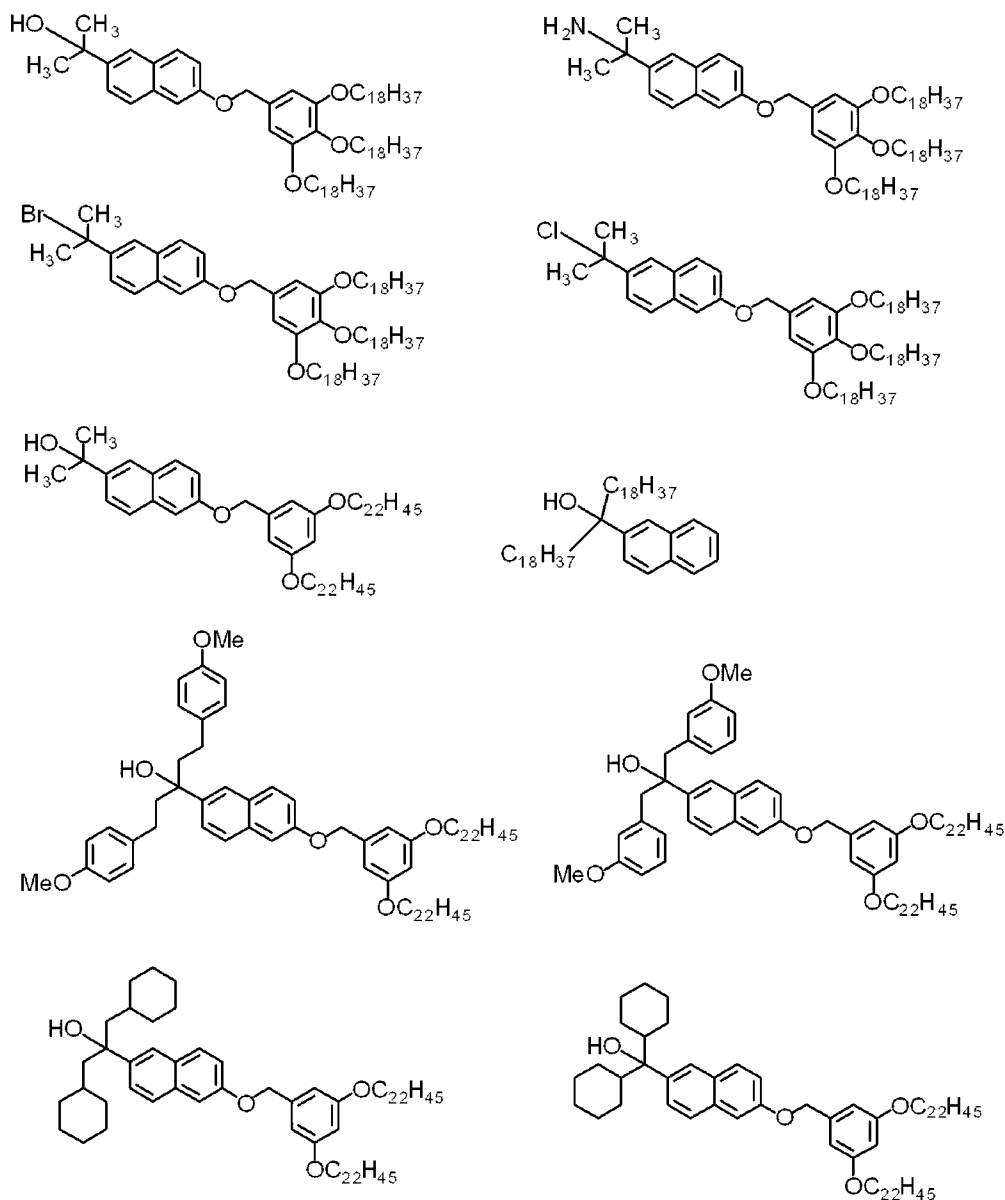
【0112】



【0113】



【0114】



【0115】

< 式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物的製造方法 >

作為式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物的製造方法，並無特別限定，但是能夠參閱公知的方法來進行製造。

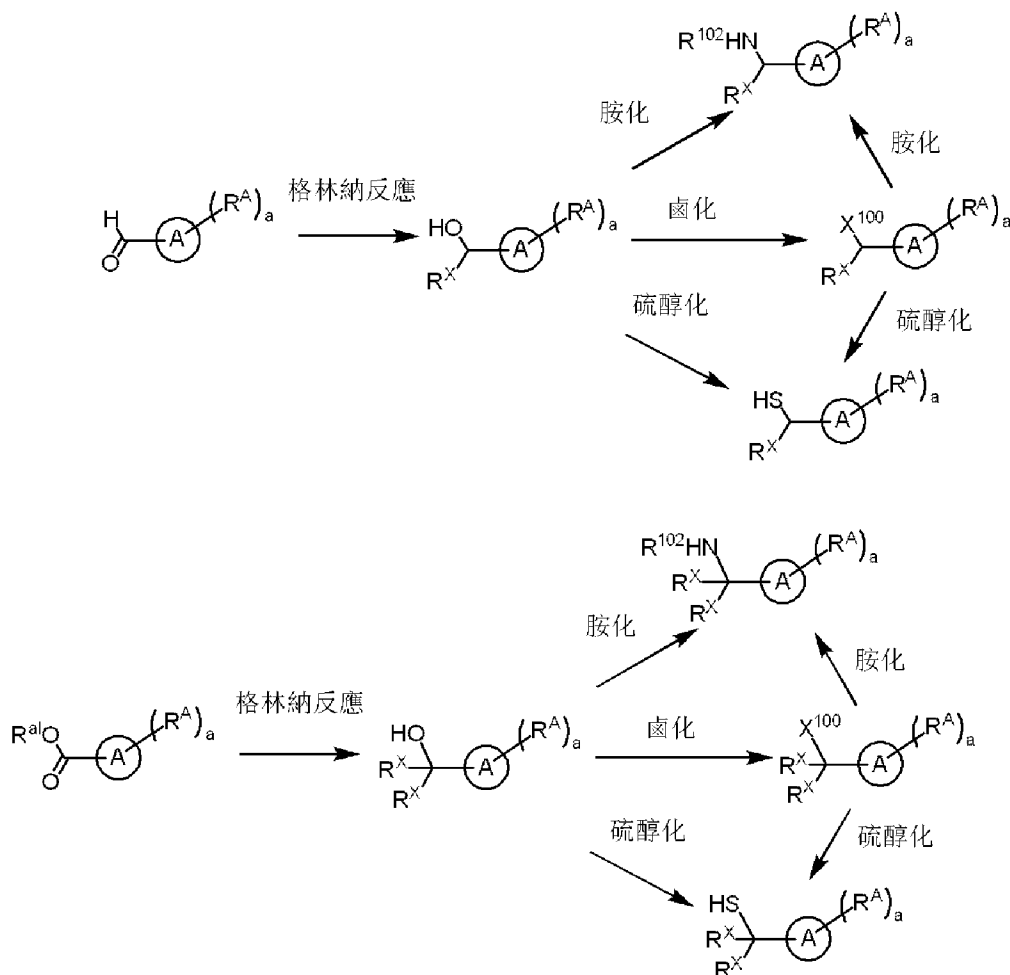
關於用於製造式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物之原料化合物，除非另有說明，則可以使用市售者，亦能夠按照本身公知的方法或基於該等之方法來進行製造。

又，依據需要，可以藉由公知的純化方法來純化所製造之式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物。例如，能夠進行藉由

再結晶、管柱層析法等來進行單離及純化之方法及藉由改變溶液溫度之方法或改變溶液組成之方法等來進行再沉澱純化之方法等。

【0116】式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物的合成方法並無特別限定，但是例如能夠按照以下方案來進行合成。又，亦能夠參閱國際公開第 2010/113939 號中所記載的合成方法來進行合成。

【0117】



【0118】 R^{a1} 表示烷基， R^X 表示烷基、芳基或雜芳基， R^{100} 表示氫原子或 OR^{101} ， R^{101} 表示烷基， X^{100} 表示 Cl、Br 或

I, R¹⁰² 表示氫原子、烷基或 Fmoc 基。

【0119】

(肽化合物的製造方法)

在本揭示所涉及之肽化合物的製造方法中，使用上述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物之步驟為藉由上述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物來保護胺基酸化合物或肽化合物的羧基或醯胺基之 C 末端保護步驟為較佳。

又，從肽化合物的合成容易性及產率的觀點考慮，本揭示所涉及之肽化合物的製造方法除了藉由上述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物來保護胺基酸化合物或肽化合物的羧基或醯胺基之 C 末端保護步驟以外，還包括對在上述 C 末端保護步驟中所獲得之 N 末端被保護且 C 末端被保護的胺基酸化合物或 N 末端被保護且 C 末端被保護的肽化合物的 N 末端進行脫保護之 N 末端脫保護步驟及使 N 末端被保護的胺基酸化合物或 N 末端被保護的肽化合物縮合至在上述 N 末端脫保護步驟中所獲得之 C 末端被保護的胺基酸化合物或 C 末端被保護的肽化合物的 N 末端中之肽鏈延長步驟為更佳，還包括使在上述肽鏈延長步驟中所獲得之 N 末端被保護且 C 末端被保護的肽化合物沉澱之沉澱步驟為進一步較佳，在上述沉澱步驟之後還包括 1 次以上之依下述順序的如下步驟為特佳，亦即，對所獲得之 N 末端被保護且 C 末端被保護的肽化合物的 N 末端進行脫保護之步驟、使 N 末端被保護的胺基酸化合物或 N 末端被保護的肽化合物縮合至所獲得之 C 末端被保護的肽化合物的 N 末端中之步驟及沉澱所獲得之 N 末端被保護且 C 末端被保護的肽化合物之步驟。

又，本揭示所涉及之肽化合物的製造方法還包括對 C 末端

保護基進行脫保護之 C 末端脫保護步驟為較佳。

進而，本揭示所涉及之肽化合物的製造方法在上述 C 末端保護步驟之前還包括將上述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物溶解於溶劑中之溶解步驟為較佳。

以下，對上述各步驟等進行詳細地說明。

【0120】

< 溶解步驟 >

本揭示所涉及之肽化合物的製造方法在上述 C 末端保護步驟之前包括將上述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物溶解於溶劑中之溶解步驟為較佳。

作為溶劑，能夠將通常的有機溶劑用於反應中，但是上述溶劑中之溶解度越高，能夠期待越優異之反應性，因此選擇式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物的溶解度高之溶劑為較佳。具體而言，可以舉出氯仿、二氯甲烷等鹵化烴類；1,4-二噁烷、四氫呋喃及環戊基甲醚等非極性有機溶劑等。該等溶劑可以以適當比例混合2種以上並進行使用。又，在上述鹵化烴類或非極性有機溶劑中，只要式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物能夠溶解，則可以以適當比例混合並使用苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類；乙腈、丙腈等腈類；丙酮、2-丁酮等酮類；N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮等醯胺類；二甲基亞砷等亞砷類。

又，可以使用 Organic Process Research & Development、2017、21、3、365-369 所述之溶劑。

【0121】

< C 末端保護步驟 >

本揭示所涉及之肽化合物的製造方法包括藉由上述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物來保護胺基酸化合物或肽化合物的羧基或醯胺基之 C 末端保護步驟為較佳。

作為在上述 C 末端保護步驟中所使用之胺基酸化合物或肽化合物，並無特別限制，能夠使用公知者，但是 N 末端被保護的胺基酸化合物或 N 末端被保護的肽化合物為較佳，Fmoc 保護胺基酸化合物或 Fmoc 保護肽化合物為更佳。

又，除了在上述 C 末端保護步驟中所使用之胺基酸化合物或肽化合物中之 C 末端部分以外的羥基、胺基、羰基、醯胺基、咪唑基、吡啶基、胍基、巰基等藉由後述之保護基等公知的保護基進行保護為較佳。

作為反應基質之胺基酸化合物或肽化合物的使用量相對於上述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物的 1 莫耳當量為 1 莫耳當量～10 莫耳當量為較佳，1 莫耳當量～5 莫耳當量為更佳，1 莫耳當量～2 莫耳當量為進一步較佳，1 莫耳當量～1.5 莫耳當量為特佳。

【0122】在使用式(1)中之 Y^A 為 -OH 或 -SH 之上述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物之情況下，可以較佳地舉出在不影響反應之溶劑中在縮合添加劑(縮合活化劑)的存在下添加縮合劑或者使其在酸觸媒中進行反應。

在使用式(1)中之 Y^A 為 -NHR 之上述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物之情況下，可以較佳地舉出在縮合添加劑(縮合活化劑)的存在下添加縮合劑或者使縮合劑與鹼進行反應。

縮合添加劑的使用量相對於上述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物的 1 莫耳當量為 0.05 莫耳當量～1.5 莫耳當量為

較佳。

【0123】作為縮合劑，在肽合成中通常使用之縮合劑在本揭示中亦能夠不受限制地使用，且並不限定於此，但是例如可以舉出 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三-2-基)-4-甲基嗎啉氯化物(DMT-MM)、O-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘六氟磷酸酯(HBTU)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘六氟磷酸酯(HATU)、O-(6-氯苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘六氟磷酸酯(HBTU(6-Cl))、O-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸鹽(TBTU)、O-(6-氯苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸鹽(TCTU)、(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代基亞乙基胺氧基)二甲基胺基嗎啉代碳鎘六氟磷酸鹽(COMU)、二環己碳二醯亞胺(DCC)、二異丙基碳二醯亞胺(DIC)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDC)、其鹽酸鹽(EDC·HCl)及六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基鎘(PyBop)等。

其中，DIC、EDC、EDC·HCl、DMT-MM、HBTU、HATU 或 COMU 為較佳。

縮合劑的使用量相對於上述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物的 1 莫耳當量為 1 莫耳當量～10 莫耳當量為較佳，1 莫耳當量～5 莫耳當量為更佳。

【0124】作為用於縮合反應之酸觸媒，能夠不受限制地使用在肽合成中通常使用之酸觸媒，例如可以舉出甲磺酸、三氟甲磺酸及對甲苯磺酸等。

其中，甲磺酸、對甲苯磺酸為較佳。

酸觸媒的使用量相對於上述式(1)所表示之縮合多環芳香族

烴化合物的 1 莫耳當量為超過 0 莫耳當量且 4.0 莫耳當量為較佳，0.05 莫耳當量～1.5 莫耳當量為更佳，0.1 莫耳當量～0.3 莫耳當量為進一步較佳。

【0125】在上述 C 末端保護步驟中，為了促進反應或抑制消旋反應(racemization)等副反應，添加縮合活化劑為較佳。

本揭示中之縮合活化劑為藉由與縮合劑共存而將胺基酸引導至相對應之活性酯、對稱酸酐等中來使其易於形成肽鍵結(醯胺鍵)之試藥。

作為縮合活化劑，能夠不受限制地使用在肽合成中通常使用之縮合活化劑，例如可以舉出 4-二甲基胺基吡啶、N-甲基咪唑、硼酸衍生物、1-羥基苯并三唑(HOBt)、乙基 1-羥基三唑-4-羧酸酯(HOCT)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAt)、3-羥基-1,2,3-苯并三吡啶-4(3H)-酮(HOObt)、N-羥基丁二醯亞胺(HOSu)、N-羥基琥珀醯亞胺(HOPht)、N-羥基-5-降莖烯-2,3-二羧基醯亞胺(HONb)、五氟苯酚及乙基(羥亞胺基)氰基乙酸酯(Oxyma)等。其中，4-二甲基胺基吡啶、HOBt、HOCT、HOAt、HOObt、HOSu、HONb 或 Oxyma 為較佳。

活化劑的使用量相對於胺基酸化合物或肽化合物為超過 0 莫耳當量且 4.0 莫耳當量為較佳，0.1 莫耳當量～1.5 莫耳當量為更佳。

【0126】作為鹼，能夠不受限制地使用在肽合成中通常使用之鹼，例如可以舉出二異丙基乙胺等第三胺等。

作為溶劑，能夠較佳地使用在上述溶解步驟中所述之溶劑。

反應溫度並無特別限制，但是-10℃～80℃為較佳，0℃～

40 °C 為更佳。反應時間並無特別限制，但是 1 小時 ~ 30 小時為較佳。

關於反應的進行的確認，能夠適用與通常的液相有機合成反應相同的方法。亦即，能夠使用薄層矽膠層析法、高效液相層析法及 NMR 等來追蹤反應。

【0127】又，藉由上述 C 末端保護步驟所獲得之 N 末端被保護且 C 末端被保護的胺基酸化合物或 N 末端被保護且 C 末端被保護的肽化合物可以進行純化。

例如，為了使所獲得之 N 末端被保護且 C 末端被保護的胺基酸化合物或 N 末端被保護且 C 末端被保護的肽化合物溶解於溶劑中，並在進行所期望的有機合成反應之後對所獲得之產物進行單離，可以較佳地舉出使溶解有 N 末端被保護且 C 末端被保護的胺基酸化合物或 N 末端被保護且 C 末端被保護的肽化合物之溶劑改變(例如，溶劑組成的變更、溶劑種類的變更)並使其再沉澱之方法。

具體而言，例如，在如 N 末端被保護且 C 末端被保護的胺基酸化合物或 N 末端被保護且 C 末端被保護的肽化合物溶解的條件下進行反應，並在反應後蒸餾去除溶劑之後進行溶劑取代，或者在反應後不蒸餾去除溶劑而向反應系統添加極性溶劑，藉此沉澱凝集物並去除雜質。作為取代溶劑，單獨或混合使用甲醇、乙腈、水等極性有機溶劑。亦即，在如 N 末端被保護且 C 末端被保護的胺基酸化合物或 N 末端被保護且 C 末端被保護的肽化合物溶解的條件下進行反應，並在反應後作為溶劑取代，例如對於溶解使用鹵化溶劑、THF 等而對於沉澱化使用甲醇、乙腈或水等極性有機溶劑。

【0128】**< N 末端脫保護步驟 >**

本揭示所涉及之肽化合物的製造方法包括對在上述 C 末端保護步驟中所獲得之 N 末端被保護且 C 末端被保護的胺基酸化合物或 N 末端被保護且 C 末端被保護的肽化合物的 N 末端進行脫保護之 N 末端脫保護步驟為較佳。

作為 N 末端的保護基，能夠使用肽化學等技術領域中通常使用之後述胺基的保護基，但是在本揭示中，可以較佳地使用 Boc 基、苄氧基羰基(以下，亦稱為 Cbz 基或 Z 基。)或 Fmoc 基。

【0129】 脫保護條件藉由該臨時保護基的種類進行適當選擇，但是能夠藉由與源自上述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物的保護基的去除不同之條件進行脫保護之基團為較佳。例如，在為 Fmoc 基的情況下，藉由鹼處理來進行，且在為 Boc 基的情況下，藉由酸處理來進行。該反應在不影響反應之溶劑中進行。

【0130】 作為鹼，可以舉出二甲胺、二乙胺等二級胺或 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]-5-壬烯(DBN)等沒有親核性之有機鹼等。

作為溶劑，能夠較佳地使用在上述溶解步驟中所述之溶劑。

【0131】**< 肽鏈延長步驟 >**

本揭示所涉及之肽化合物的製造方法包括使 N 末端被保護

的胺基酸化合物或 N 末端被保護的肽化合物縮合至在上述 N 末端脫保護步驟中所獲得之 C 末端被保護的胺基酸化合物或 C 末端被保護的肽化合物的 N 末端中之肽鏈延長步驟為較佳。

在上述肽鏈延長步驟中使用上述縮合劑及縮合添加劑等，且在肽化學領域中通常使用之肽合成條件下較佳地進行。

作為 N 末端被保護的胺基酸化合物或 N 末端被保護的肽化合物，並無特別限制，能夠使用所期望者，但是能夠較佳地使用 Fmoc 保護胺基酸化合物或 Fmoc 保護肽化合物。

又，除了 N 末端被保護的胺基酸化合物或 N 末端被保護的肽化合物中之 C 末端部分以外的羥基、胺基、羰基、醯胺基、咪唑基、吡啶基、胍基、巰基等藉由後述之保護基等公知的保護基進行保護為較佳。

【0132】

< 沉澱步驟 >

本揭示所涉及之肽化合物的製造方法包括使在上述肽鏈延長步驟中所獲得之 N 末端被保護且 C 末端被保護的肽化合物沉澱之沉澱步驟為較佳。

上述沉澱步驟能夠以與上述之可以在上述 C 末端保護步驟之後進行之純化中之沉澱方法相同的方式進行。

【0133】

< 鏈延長 >

本揭示所涉及之肽化合物的製造方法在上述沉澱步驟之後還包括 1 次以上之依下述順序的如下步驟為較佳，亦即，對所獲得之 N 末端被保護且 C 末端被保護的肽化合物的 N 末端進行脫保護之步驟、使 N 末端被保護的胺基酸化合物或 N 末端被保護

的肽化合物縮合至所獲得之 C 末端被保護的肽化合物的 N 末端中之步驟及沉澱所獲得之 N 末端被保護且 C 末端被保護的肽化合物之步驟。

藉由反覆進行上述 3 步驟，能夠容易地進行所獲得之肽化合物的鏈延長。

上述 3 步驟中之各步驟能夠以與上述相對應之各步驟相同的方式進行。

【0134】

< C 末端脫保護步驟 >

本揭示所涉及之肽化合物的製造方法還包含對 C 末端保護基進行脫保護之 C 末端脫保護步驟為較佳。

在上述 C 末端脫保護步驟中，去除具有所期望的胺基酸殘基數之 C 末端被保護的肽化合物中之藉由上述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物所形成之 C 末端保護基，從而能夠獲得作為最終目標物之肽化合物。

作為 C 末端保護基的去除方法，可以較佳地舉出使用了酸性化合物之脫保護方法。

例如，可以舉出添加酸觸媒之方法或使用金屬觸媒並添加氫之方法。作為酸觸媒，可以舉出三氟乙酸(TFA)、鹽酸、三氟乙醇(TFE)、六氟異丙醇(HFIP)及乙酸等，對於不會被強酸分解的肽，TFA 為較佳，對於被強酸分解之肽，TFE、HFIP 或乙酸為較佳。關於酸的濃度，能夠依據所延伸之胺基酸的側鏈保護基及脫保護條件來進行適當選擇，且相對於所使用之溶劑的總質量可以舉出 1 質量%~100 質量%。

又，TFA 的濃度為 70 質量%以下為較佳，50 質量%以下為

更佳，30 質量%以下為進一步較佳，10 質量%以下為特佳。

TFA 的濃度相對於所使用之溶劑的總體積為 10 體積%以下為較佳，5 體積%以下為更佳，1 體積%以下為特佳。下限值為 0.01 體積%為較佳，0.1 體積%為更佳，0.5 體積%為進一步較佳。

脫保護時間為 5 小時以下為較佳，3 小時以下為更佳，1 小時以下為進一步較佳。

在本揭示中，即使在弱酸條件下亦能夠進行 C 末端保護基的脫保護，且能夠抑制所獲得之肽的副反應。

【0135】關於藉由本揭示所涉及之肽化合物的製造方法所獲得之作為最終目標物之肽化合物，能夠按照肽化學中常用之方法來進行單離純化。例如，藉由對反應混合物進行抽取清洗、結晶、層析等，能夠對作為最終目標物之肽化合物進行單離純化。

藉由本揭示所涉及之肽化合物的製造方法所製造之肽的種類並無特別限定，但是肽化合物的胺基酸殘基數例如為數十以下左右為較佳。與現有的或未知的合成肽或天然肽相同地，藉由本揭示所涉及之肽化合物的製造方法所獲得之肽能夠利用於各種各樣的領域，例如能夠利用於藥劑、食品、化妝品、電子材料及生物感測器等領域，但是並不限定於此。

本揭示所涉及之肽化合物的製造方法亦能夠在不影響下一步驟的反應之範圍內適當省略上述沉澱步驟。

【0136】在本揭示所涉及之肽化合物的製造方法中所使用之胺基酸化合物及肽化合物具有羥基、胺基、羧基、羰基、胍基及巰基等之情況下，在該等基團中可以導入有如在肽化學等

中通常使用的保護基，並在反應後依據需要去除保護基，藉此能夠獲得目標化合物。

【0137】作為羥基的保護基，例如可以舉出碳數 1~6 的烷基、芳基、三苯甲基、碳數 7~10 的芳烷基、甲醯基、碳數 1~6 的醯基、苯甲醯基、碳數 7~10 的芳烷基-羰基、2-四氫吡喃基、2-四氫呋喃基、甲矽烷基及碳數 2~6 的烯基等。該等基團可以經選自包括鹵素原子、碳數 1~6 的烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基)及硝基之群組中的 1 個~3 個取代基取代。

【0138】作為胺基的保護基，例如可以舉出甲醯基、碳數 1~6 的醯基、碳數 1~6 的烷氧基羰基、苯甲醯基、碳數 7~10 的芳烷基-羰基、碳數 7~14 的芳烷氧基羰基、三苯甲基、單甲氧基三苯甲基、1-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohex-1-ylidene)-3-methylbutyl 基(1-(4,4-二甲基-2,6-二氧環己烯-1-亞基)-3-甲基丁基)、鄰苯二甲醯基、N,N-二甲胺基亞甲基、甲矽烷基及碳數 2~6 的烯基等。該等基團可以經選自包括鹵素原子、碳數 1~6 的烷氧基及硝基之群組中的 1 個~3 個取代基取代。

【0139】作為羧基的保護基，例如可以舉出上述羥基的保護基及三苯甲基等。

【0140】作為羰基的保護基，例如可以舉出環狀縮醛(例如，1,3-二噁烷)及非環狀縮醛(例如，二(碳數 1~6 的烷基)縮醛)等。

作為胍基的保護基，例如可以舉出 2,2,4,6,7-五甲基二氫苯并呋喃-5-磺醯基、2,3,4,5,6-五甲基苯磺醯基、甲苯磺醯基及硝基等。

作為巰基(硫醇基)的保護基，例如可以舉出三苯甲基、4-甲基苄基、乙醯胺基甲基、第三丁基及第三丁硫基等。

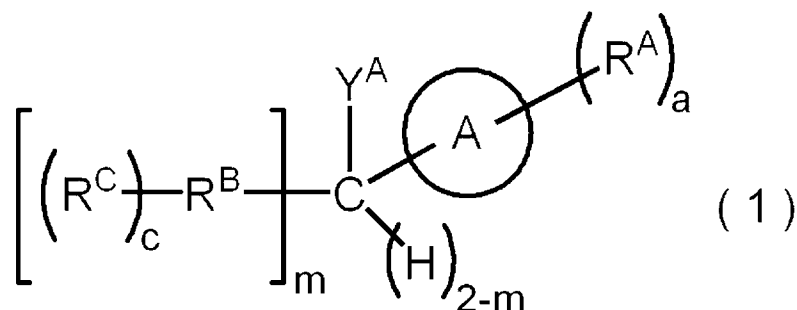
該等保護基的去除方法只要基於公知的方法、例如，**Protective Groups in Organic Synthesis**, John Wiley and Sons 刊(1980)中所記載的方法等進行即可。例如，可以利用使用酸、鹼、紫外光、肼、苯基肼、N-甲基二硫胺甲酸鈉、四丁基氟化銨、乙酸鈣、三烷基矽烷基鹵化物等之方法、還元法等。

【0141】

(保護基形成用試藥)

本揭示所涉及之保護基形成用試藥包含下述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物。

【0142】



【0143】 式(1)中，

環 A 表示縮合多環芳香族烴環，

Y^A 表示 -OH、-NHR、SH 或 $-X^0$ ，

R 表示氫原子、烷基、芳香族基取代烷基或雜芳香族基取代烷基或者 9-苄基甲氧基羰基(Fmoc 基)，

X^0 表示 Cl、Br 或 I，

R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基

團， R^B 分別獨立地表示 1 價的脂肪族烴基、 $(1+c)$ 價的芳香族基或 $(1+c)$ 價的雜芳香族基， R^C 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，

m 表示 1 或 2， a 表示 0~5 的整數， c 表示 0~5 的整數，在 a 及 c 一同為 0 之情況下， R^B 為 1 價的脂肪族烴基， R^A 、 R^B 及 R^C 中的至少一個上述脂肪族烴基的碳數為 12 以上。

【0144】本揭示所涉及之保護基形成用試藥為羧基或醯胺基的保護基形成用試藥為較佳，胺基酸化合物或肽化合物的 C 末端保護基形成用試藥為更佳。

【0145】本揭示所涉及之保護基形成用試藥中之式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物的較佳態樣與上述本揭示所涉及之式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物的較佳態樣相同。

本揭示所涉及之保護基形成用試藥可以為固體狀試藥，亦可以為液體狀試藥。

本揭示所涉及之保護基形成用試藥中之式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物的含量並無特別限制，但是相對於保護基形成用試藥的總質量為 0.1 質量%~100 質量%為較佳，1 質量%~100 質量%為更佳，3 質量%~100 質量%為進一步較佳。

【0146】本揭示所涉及之保護基形成用試藥可以包含除了式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物以外的其他成分。

作為其他成分，能夠包含公知的成分。例如可以舉出水、有機溶劑、抗氧化劑及 pH 調節劑等。

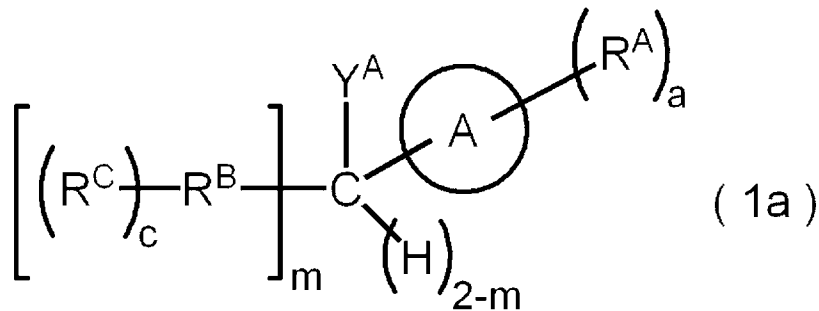
【0147】

(式(1a)所表示之縮合多環芳香族烴化合物)

本揭示所涉及之化合物為下述式(1a)所表示之縮合多環芳

香族烴化合物。

【0148】



【0149】式(1a)中，

環 A 表示縮合多環芳香族烴環，

Y^A 表示 -OH、-NHR、-SH 或 $-X^0$ ，

R 表示氫原子、碳數 10 以下的烷基、芳香族基取代烷基或雜芳香族基取代烷基或者 9-芴基甲氧基羰基(Fmoc 基)，

X^0 表示 Cl、Br 或 I，

R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，

R^B 分別獨立地表示 1 價的脂肪族烴基、 $(1+c)$ 價的芳香族基或 $(1+c)$ 價的雜芳香族基，

R^C 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，

m 表示 1 或 2，

a 表示 0~5 的整數，

c 表示 0~5 的整數，

在 a 及 c 一同為 0 之情況下， R^B 為 1 價的脂肪族烴基，

R^A 、 R^B 及 R^C 中的至少一個上述脂肪族烴基的碳數為 18 以上，

在 R^B 為 1 價的脂肪族烴基之情況下，包含碳數為 18 以上之直鏈的飽和脂肪族烴基。

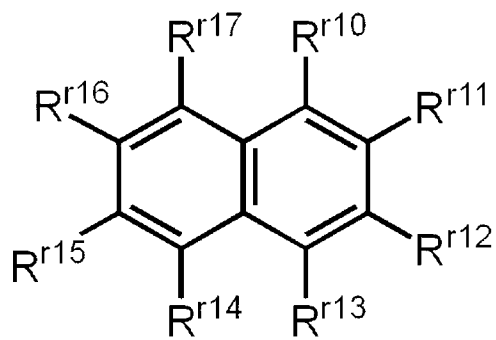
【0150】作為本揭示所涉及之化合物之式(1a)所表示之縮合多環芳香族烴化合物為新穎的化合物，且能夠較佳地用於肽化合物的製造中。其中，能夠較佳地用作保護基形成用試藥，能夠更佳地用作羧基或醯胺基的保護基形成用試藥，能夠特佳地用作胺基酸化合物或肽化合物的 C 末端保護基形成用試藥。

【0151】關於本揭示所涉及之化合物中之式(1a)所表示之縮合多環芳香族烴化合物，在至少一個 R^A 、 R^C 或 R^B 為烷基的情況下，至少一個 R^A 所具有之至少一個脂肪族烴基的碳數為 18 以上，除此以外，與在本揭示所涉及之肽化合物的製造方法中所述之式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物相同，且除了後述較佳態樣以外的較佳態樣亦相同。

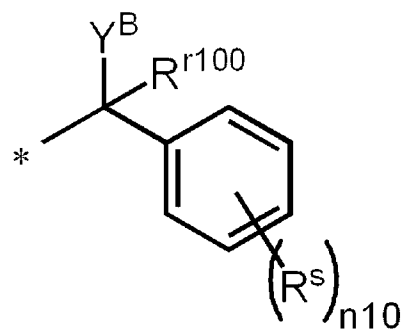
【0152】關於上述式(1a)所表示之縮合多環芳香族烴化合物，在至少一個 R^A 、 R^C 或 R^B 為烷基的情況下， R^B 或 R^C 所具有之至少一個脂肪族烴基的碳數為 18 以上，從溶劑溶解性、結晶性及產率的觀點考慮，在至少一個 R^A 中， R^B 或 R^C 所具有之至少一個脂肪族烴基的碳數為 18~100 為較佳， R^B 或 R^C 所具有之至少一個脂肪族烴基的碳數為 18~40 為更佳， R^B 或 R^C 所具有之至少一個脂肪族烴基的碳數為 20~36 為進一步較佳。

【0153】從脫保護速度、結晶性、溶劑溶解性及產率的觀點考慮，上述式(1a)所表示之縮合多環芳香族烴化合物為下述式(10a)或式(20a)所表示之化合物為較佳，下述式(10a)所表示之化合物為更佳。

【0154】



(10a)



(10a - A)

【0155】式(10a)及式(10a-A)中，

Y^B 表示 -OH、-NHR、-SH 或 -X⁰，

R 表示氫原子、碳數 10 以下的烷基、芳香族基取代烷基或雜芳香族基取代烷基或者 9-芴基甲氧基羰基(Fmoc 基)，

X⁰ 表示 Cl、Br 或 I，

R^{r100} 表示氫原子、芳基或雜芳基，

R^s 分別獨立地表示取代基或 R^A，n₁₀ 表示 0~5 的整數，相鄰之 R^s 可以經由取代基相互連結而形成環，

R^{r10} 及 R^{r11} 分別獨立地表示氫原子、取代基、上述式(10a-A)所表示之基團或 R^A，

R^{r10} 或 R^{r11} 中的任一者為上述式(10a-A)所表示之基團，

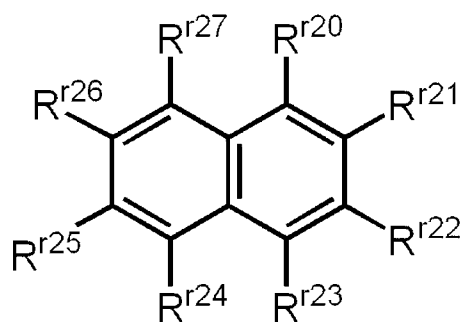
* 表示與 R^{r10} 或 R^{r11} 的連結位置，

R^{r12}~R^{r17} 分別獨立地表示氫原子、取代基或 R^A，

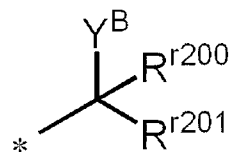
R^s 及 R^{r10}~R^{r17} 中的至少一個為 R^A，

R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，並且至少一個 R^A 所具有之至少一個前述脂肪族烴基的碳數為 18 以上。

【0156】



(20a)



(20a - A)

【0157】式(20a)及式(20a-A)中，

Y^B 表示 -OH、-NHR、-SH 或 -X⁰，

R 表示氫原子、碳數 10 以下的烷基、芳香族基取代烷基或雜芳香族基取代烷基或者 9-芴基甲氧基羰基(Fmoc 基)，

X⁰ 表示 Cl、Br 或 I，

R^{r200} 表示氫原子、烷基、芳基或雜芳基，

R^{r201} 表示脂肪族烴基，

R^{r20} 及 R^{r21} 分別獨立地表示氫原子、取代基、上述式(20a-A)所表示之基團或 R^A，

R^{r20} 或 R^{r21} 中的任一者為上述式(20a-A)所表示之基團，

* 表示與 R^{r20} 或 R^{r21} 的連結位置，

R^{r22} ~ R^{r27} 分別獨立地表示氫原子、取代基或 R^A，

在 R^B 為脂肪族烴基的情況下，包含碳數 18 以上且直鏈的飽和脂肪族烴基或者 R^{r20} ~ R^{r27} 中的至少一個為 R^A，R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，並且至少一個 R^A 所具有之至少一個上述脂肪族烴基的碳數為 18 以上。

【0158】關於上述式(10a)所表示之化合物，至少一個 R^A 所具有之至少一個脂肪族烴基的碳數為 18 以上，除此以外，與

在上述本揭示所涉及之肽化化合物的製造方法中所述之式(10)所表示之化合物相同，且除了後述較佳態樣以外的較佳態樣亦相同。

關於上述式(20a)所表示之化合物，至少一個 R^A 所具有之至少一個脂肪族烴基的碳數為 18 以上，除此以外，與在上述本揭示所涉及之肽化化合物的製造方法中所述之式(20)所表示之化合物相同，且除了後述較佳態樣以外的較佳態樣亦相同。

上述式(10a)或式(20a)中的任一個所表示之化合物中之 R^A 與上述式(1a)所表示之縮合多環芳香族烴化合物中之 R^A 的含義相同，較佳態樣亦相同。

又，上述式(1a)所表示之縮合多環芳香族烴化合物能夠以與上述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物相同的方式進行合成。

[實施例]

【0159】 以下，舉出實施例對本發明的實施形態進行進一步具體地說明。關於以下的實施例所示之材料、使用量、比例、處理內容及處理順序等，只要不脫離本發明的實施形態的宗旨，則能夠進行適當地變更。從而，本發明的實施形態的範圍並不限定於以下所示之具體例。再者，除非另有說明，則“份”、“%”為質量基準。

【0160】 除非另有說明，則基於管柱層析法之純化使用自動純化裝置 ISOLERA(Biotage 公司製)或中壓液相層析法 YFLC-Wprep2XY.N(YAMAZEN CORPORATION 製)。

除非另有說明，則二氧化矽管柱層析法中之載體使用 SNAPKP-Sil Cartridge(Biotage 公司製)、HI-FLASH

COLUMNSW001 、 W002 、 W003 、 W004 或 W005(YAMAZEN CORPORATION.製)。

用於管柱層析法之洗提液中之混合比為體積比。例如，“己烷:乙酸乙酯的梯度洗提=50:50~0:100”表示使 50%己烷/50%乙酸乙酯的洗提液最終變成 0%己烷/100%乙酸乙酯的洗提液。

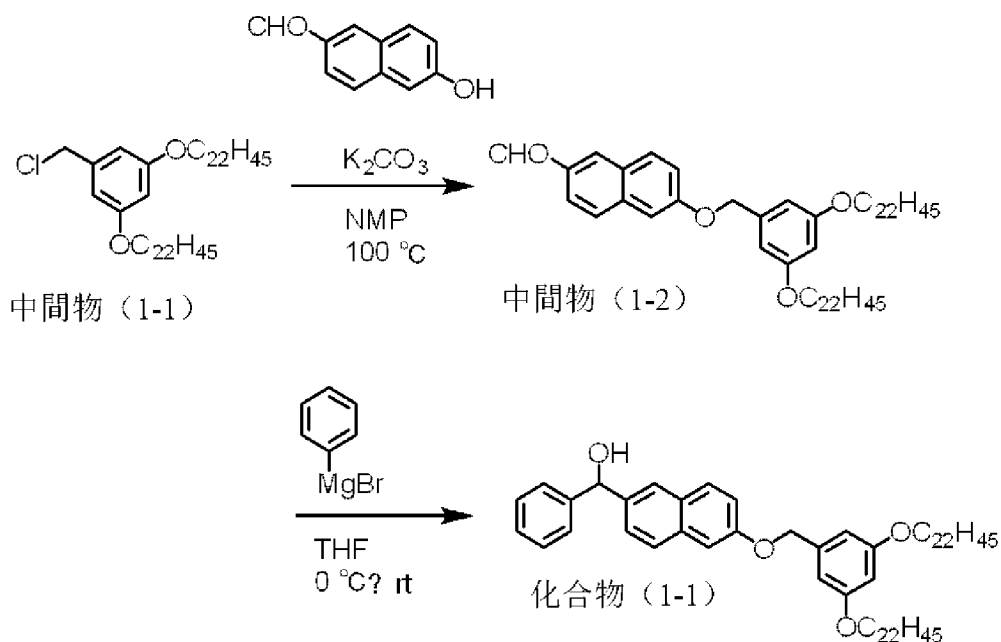
又，例如，“己烷:乙酸乙酯的梯度洗提=50:50~0:100、甲醇:乙酸乙酯的梯度洗提=0:100~20:80”表示使 50%己烷/50%乙酸乙酯的洗提液變成 0%己烷/100%乙酸乙酯的洗提液之後，最終變成 20%甲醇/80%乙酸乙酯的洗提液。

【0161】關於 MS 光譜，使用 ACQUITY SQD LC/MS System(Waters Corporation. 製、離子化法：ESI(ElectroSpray Ionization、電噴灑離子化)法)進行了測定。

關於 NMR 光譜，使用四甲矽烷作為內部基準，且使用 Bruker AV300(Bruker 公司製、300MHz) 或 Bruker AV400(Bruker 公司製、400MHz)進行測定，並將所有 δ 值均以 ppm 表示。

【0162】

<保護基形成用試藥(化合物(1-1))的合成>



【0163】關於中間物(1-1)，藉由歐洲專利申請公開第2518041號說明書中所記載的方法進行了合成。

將中間物(1-1)(3.00g、3.87mmol)、6-羥基-2-萘甲醛(1.33g、7.72mmol)、碳酸鉀(2.14g、15.5mmol)、N-甲基吡咯啉酮(NMP、40mL)進行混合，並在氮氣氣氛下以 $100^\circ C$ 攪拌了6小時。將反應溶液降溫至室溫($25^\circ C$ 、以下相同)，並藉由環戊基甲醚及水進行了抽取。將藉由在所獲得之有機層中添加甲醇而析出之固體進行過濾並使其減壓乾燥，從而獲得了中間物(1-2)(3.06g、產率86.8%)。

在氮氣氣氛下，將中間物(1-2)(912mg、1.00mmol)、四氫呋喃(THF、10mL)進行混合並降溫至 $0^\circ C$ 之後，滴加了苯基溴化鎂四氫呋喃溶液(1.0mol/L)(2.0mL、2.00mmol)。將反應溶液升溫至室溫(rt)，並攪拌了2小時。進而，在降溫至 $0^\circ C$ 之後，緩慢地滴加水(0.5mL)，並藉由環戊基甲醚及飽和氯化銨水溶液進行了抽取。進行分液，並將藉由在所獲得之有機層中

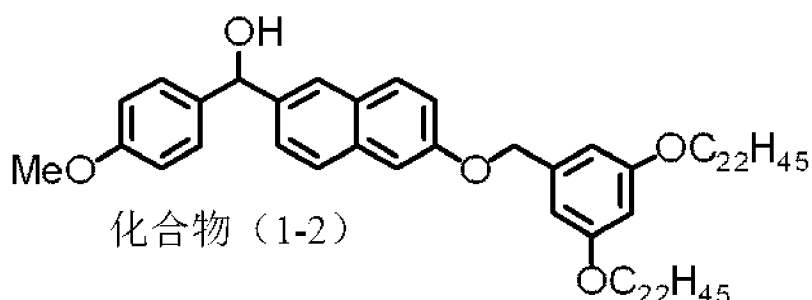
添加甲醇而析出之固體進行過濾並使其乾燥，從而獲得了化合物(1-1)(917mg、產率 92.6%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})\delta=0.88(6\text{H}, \text{t}), 1.19-1.80(80\text{H}, \text{m}), 2.27(1\text{H}, \text{d}), 3.94(4\text{H}, \text{t}), 5.09(2\text{H}, \text{s}), 5.98(1\text{H}, \text{d}), 6.41(1\text{H}, \text{t}), 6.60(2\text{H}, \text{d}), 7.17(1\text{H}, \text{d}), 7.23(1\text{H}, \text{dd}), 7.22(1\text{H}, \text{dd}), 7.28(1\text{H}, \text{dd}), 7.34(2\text{H}, \text{t}), 7.39(1\text{H}, \text{d}), 7.42(2\text{H}, \text{d}), 7.67(1\text{H}, \text{d}), 7.74(1\text{H}, \text{d}), 7.81(1\text{H}, \text{s})$.

【0164】

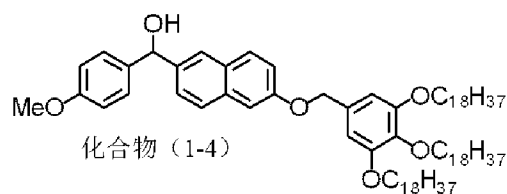
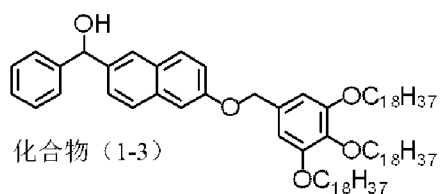
<保護基形成用試藥(化合物(1-2))的合成>

以與上述化合物(1-1)相同的方式進行合成，從而獲得了下述化合物(1-2)。



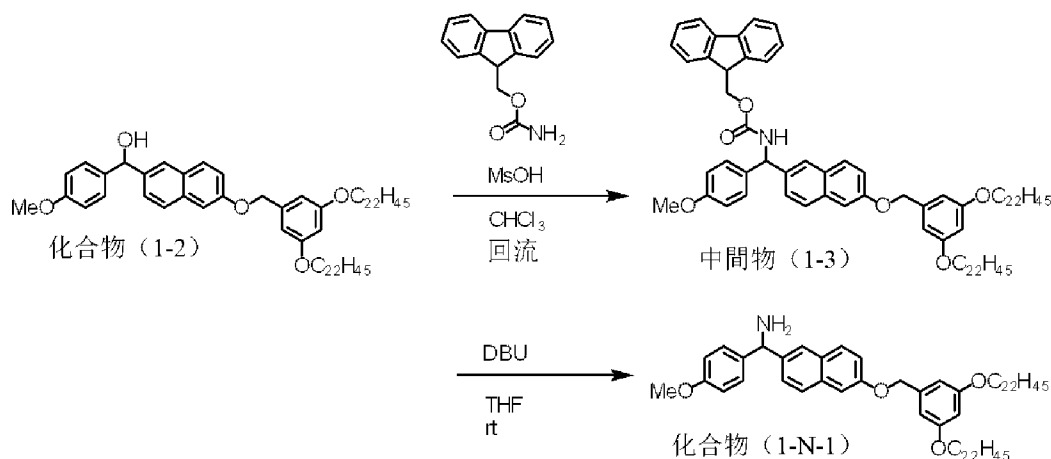
【0165】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})\delta=0.88(6\text{H}, \text{t}), 1.19-1.80(80\text{H}, \text{m}), 2.21(1\text{H}, \text{d}), 3.79(3\text{H}, \text{s}), 3.94(4\text{H}, \text{t}), 5.08(2\text{H}, \text{s}), 5.95(1\text{H}, \text{d}), 6.41(1\text{H}, \text{t}), 6.60(2\text{H}, \text{d}), 6.87(2\text{H}, \text{d}), 7.17(1\text{H}, \text{d}), 7.22(1\text{H}, \text{dd}), 7.32(2\text{H}, \text{d}), 7.37(1\text{H}, \text{dd}), 7.66(1\text{H}, \text{d}), 7.73(1\text{H}, \text{d}), 7.80(1\text{H}, \text{s})$.

【0166】能夠以與上述化合物(1-2)相同的方法來合成下述化合物(1-3)及化合物(1-4)。



【0167】

< 保護基形成用試藥(化合物(1-N-1))的合成 >



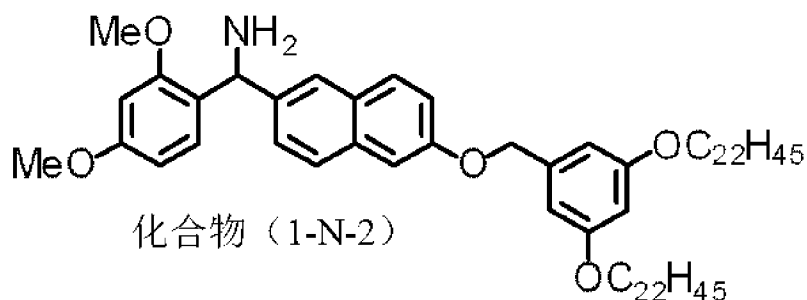
【0168】將化合物(1-2)(1.02g、1.00mmol)、(9H-芴-9-基甲氧基)羧醯胺(1.20g、5.00mmol)、氯仿(15mL)進行混合並升溫至 50°C 之後，向反應溶液滴加了在氯仿(5mL)中稀釋甲磺酸(MsOH、10.3 μ L、0.15mmol)而獲得之溶液。使反應溶液加熱回流並攪拌了 2 小時。將溶液降溫至室溫，藉由氯仿及飽和碳酸氫鈉水溶液進行抽取之後，藉由硫酸鈉將所獲得之有機層進行乾燥並過濾，並且將濾液減壓濃縮。將藉由在所獲得之粗產物中添加甲醇而析出之固體進行過濾並使其減壓乾燥，從而獲得了中間物(1-3)(770mg、產率 62.0%)。

將中間物(1-3)(1.09g、0.806mmol)、四氫呋喃(8mL)進行混合之後，加入二氮雜雙環十一碳烯(DBU、245 μ L、1.61mmol)，並在室溫下攪拌了 2 小時。在反應結束後，加入

乙腈(80mL)並進行攪拌，且將沉澱物進行過濾並使其減壓乾燥，從而獲得了化合物(1-N-1)(810mg、產率 98.7%)。

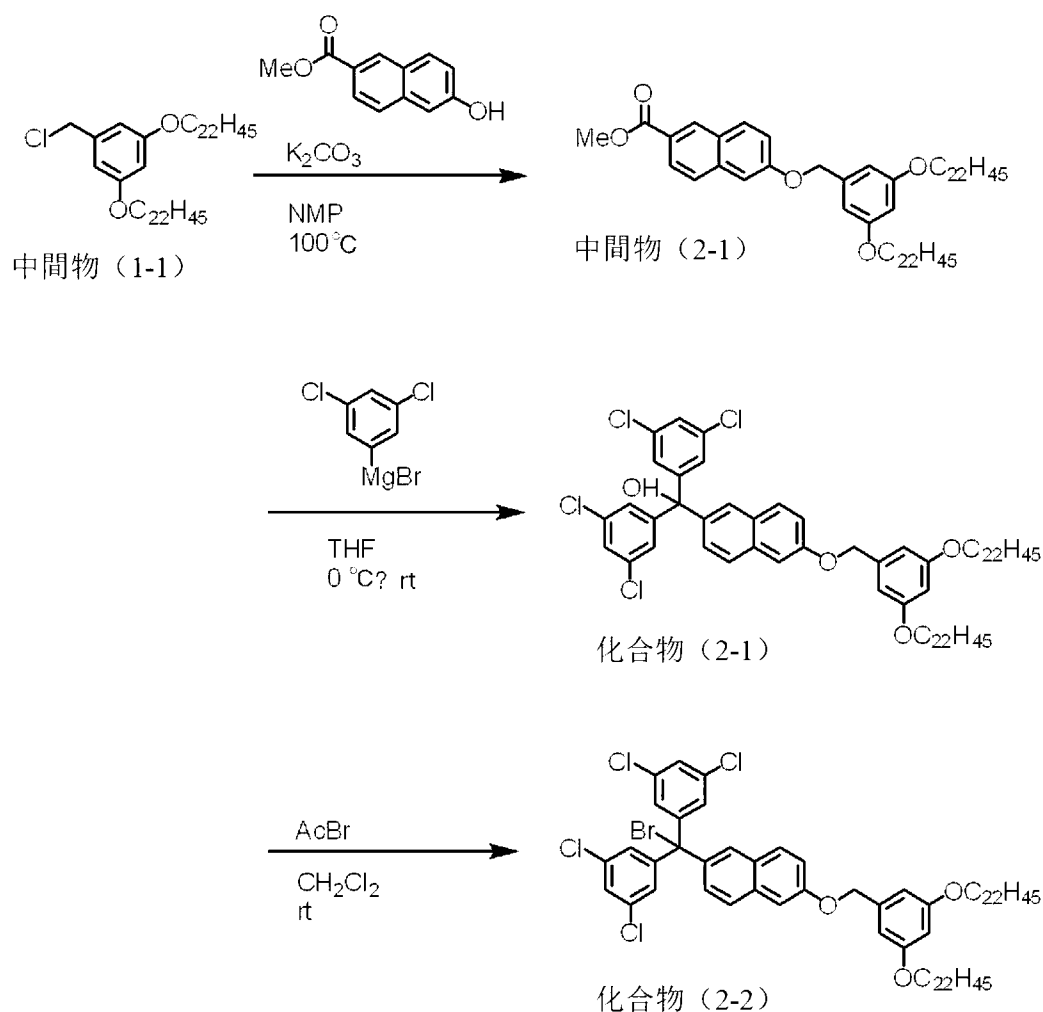
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})\delta=0.88(6\text{H}, \text{t}), 1.19-1.80(80\text{H}, \text{m}), 3.78(3\text{H}, \text{s}), 3.94(4\text{H}, \text{t}), 5.08(2\text{H}, \text{s}), 5.30(1\text{H}, \text{s}), 6.40(1\text{H}, \text{t}), 6.60(2\text{H}, \text{d}), 6.85(2\text{H}, \text{d}), 7.16(1\text{H}, \text{d}), 7.22(1\text{H}, \text{dd}), 7.31(2\text{H}, \text{d}), 7.36(1\text{H}, \text{dd}), 7.64(1\text{H}, \text{d}), 7.73(1\text{H}, \text{d}), 7.80(1\text{H}, \text{s})$.

【0169】能夠以與上述化合物(1-N-1)相同的方法來合成下述化合物(1-N-2)。



【0170】

<保護基形成用試藥(化合物(2-1)、化合物(2-2))的合成>



【0171】將中間物(1-1)(12.0g、15.5mmol)、6-羥基-2-萘甲酸甲酯(6.26g、30.9mmol)、碳酸鉀(8.55g、61.9mmol)、N-甲基吡咯啉酮(NMP、155mL)進行混合，並在氮氣氣氛下以 $100^\circ C$ 攪拌了4小時。將反應溶液降溫至室溫，並藉由環戊基甲醚及水進行了抽取。將藉由在所獲得之有機層中添加甲醇而析出之固體進行過濾並使其減壓乾燥，從而獲得了中間物(1-2)(13.8g、產率94.6%)。

在氮氣氣氛下，將中間物(2-1)(2.50g、2.66mmol)、四氫呋喃(5mL)進行混合並降溫至 $0^\circ C$ 之後，滴加了3,5-二氯苯基溴化鎂四氫呋喃溶液(0.5mol/L)(21.2mL、10.6mmol)。將反應溶液升溫至室溫，並攪拌了2小時。進而，在降溫至 $0^\circ C$ 之後，

緩慢地滴加水(0.5 mL)，並藉由環戊基甲醚及飽和氯化銨水溶液進行了抽取。藉由硫酸鈉將所獲得之有機層進行乾燥並過濾，並且將濾液減壓濃縮。藉由將所獲得之粗產物用於管柱層析法(己烷:乙酸乙酯=19:1~9:1)來進行純化，從而獲得了化合物(2-1)(2.78 g、產率 87.0%)。

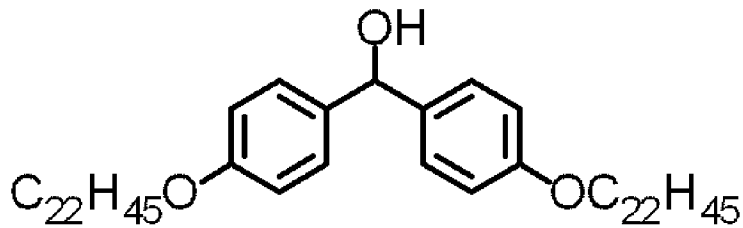
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})\delta=0.88(6\text{H}, \text{t}), 1.21-1.80(80\text{H}, \text{m}), 2.86(1\text{H}, \text{s}), 3.94(4\text{H}, \text{t}), 5.11(2\text{H}, \text{s}), 6.42(1\text{H}, \text{t}), 6.61(2\text{H}, \text{s}), 7.20(1\text{H}, \text{d}), 7.23(4\text{H}, \text{d}), 7.25 \sim 7.28(2\text{H}, \text{m}), 7.33(2\text{H}, \text{t}), 7.47(1\text{H}, \text{d}), 7.69(1\text{H}, \text{d}), 7.73(1\text{H}, \text{d})$.

【0172】將化合物(2-1)(1.50 g、1.25 mmol)、二氯甲烷(12.5 mL)進行混合之後，滴加乙酸溴化物(279 μL 、3.74 mmol)，並在 30°C 下攪拌了 3 小時。在將反應溶液進行減壓濃縮之後，將乙腈加入到殘渣中，且將所產生之析出物進行過濾並使其減壓乾燥，從而獲得了化合物(2-2)(1.58 g、產率 100%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})\delta=0.88(6\text{H}, \text{t}), 1.21-1.80(80\text{H}, \text{m}), 3.94(4\text{H}, \text{t}), 5.12(2\text{H}, \text{s}), 6.42(1\text{H}, \text{t}), 6.61(2\text{H}, \text{d}), 7.18(1\text{H}, \text{d}), 7.20 \sim 7.28(6\text{H}, \text{m}), 7.36(2\text{H}, \text{t}), 7.54(1\text{H}, \text{dd}), 7.63(1\text{H}, \text{d}), 7.73(1\text{H}, \text{d})$.

【0173】

<用於比較的保護基形成用試藥(比較化合物(1-1))的合成>

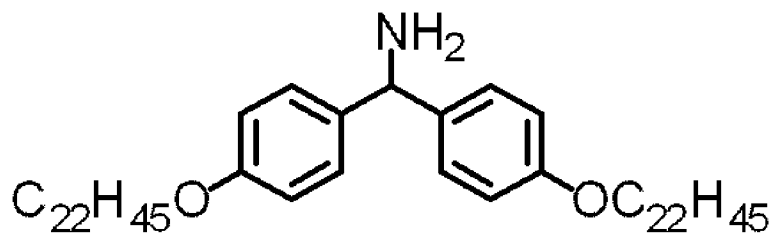


比較化合物 (1-1)

【0174】關於比較化合物(1-1)，藉由國際公開第 2010/113939 號說明書中所記載的方法進行了合成。

【0175】

<用於比較的保護基形成用試藥(比較化合物(1-N-1))的合成>

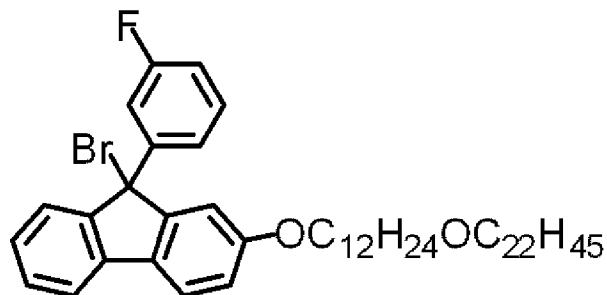


比較化合物 (1-N-1)

【0176】關於比較化合物(1-N-1)，亦相同地藉由國際公開第 2010/113939 號說明書中所記載的方法進行了合成。

【0177】

<用於比較的保護基形成用試藥(比較化合物(2-1))的合成>



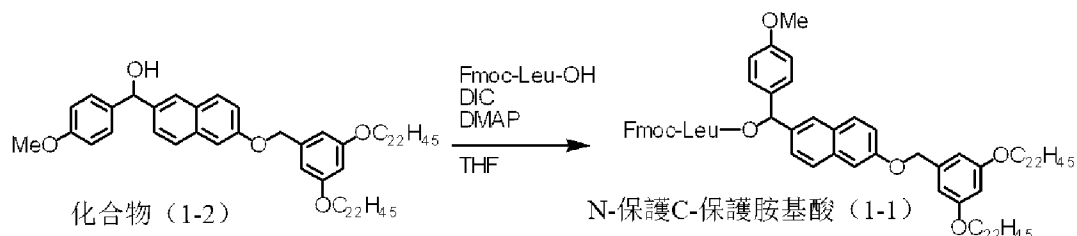
比較化合物 (2-1)

【0178】關於比較化合物(2-1)，藉由國際公開第 2010/104169 號說明書中所記載的方法進行了合成。

【0179】

(實施例 1)

<保護胺基酸化合物(N末端被保護且C末端被保護的胺基酸(1-1))的合成>



【0180】在室溫下，將化合物 (1-2)(306mg、0.30mmol)、N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-白胺酸(Fmoc-Leu-OH、159mg、0.45mmol)、四氫呋喃(1.5mL)進行混合，並添加了 4-二甲基胺基吡啶(DMAP、7.0mg、0.06mmol)、二異丙基碳二醯亞胺(69.7 μ L、0.45mmol)。將反應溶液攪拌 1 小時之後，將藉由添加甲醇(15mL)而析出之固體進行過濾並使其減壓乾燥，從而獲得了 N-保護 C-保護胺基酸(1-1)(380mg、95.5%)。

再者，Fmoc 表示 9-芴基甲氧基羰基，Leu 表示白胺酸殘基。

【0181】

(實施例 2 及比較例 1)

與獲得 N-保護 C-保護胺基酸(1-1)之方法相同地，使化合物(1-1)、比較化合物(1-1)與 N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-白胺酸進行縮合，從而合成了相對應之 N-保護 C-保護胺基酸。

【0182】

〔評價 1〕

< 溶液穩定性 >

使所獲得之 N-保護 C-保護胺基酸(10mg)及 2,6-二-第三丁基-4-甲苯酚(內部標準：8mg)分別溶解於四氫呋喃溶液(20mL)及乙酸(2mL)中，在室溫下經過 3 天之後，求出殘餘之 N-保護 C-保護胺基酸之量，並依據下述基準進行了評價。將其結果示於表 1 中。

【0183】關於溶液穩定性的評價，將“B”以上的情況設為合格。將結果示於表 1 中。

再者，溶液穩定性越高，肽的穩定性越高，從而可以說能夠抑制副反應且產率優異。

【0184】

-評價基準-

“A”：殘餘率為 99% 以上。

“B”：殘餘率為 97% 以上且小於 99%。

“C”：殘餘率為 95% 以上且小於 97%。

“D”：殘餘率小於 95%。

【0185】[表 1]

	化合物	溶液穩定性
實施例 1	化合物(1-2)	A
實施例 2	化合物(1-1)	A
比較例 1	比較化合物(1-1)	C

【0186】依據表 1，與比較例 1 中所示出之化合物相比，實施例 1 或實施例 2 中所使用之式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物的溶液穩定性優異，因此肽化合物的產率優異。

【0187】〔評價 2〕

< 脫保護速度 >

關於在上述中所合成之 N-保護 C-保護胺基酸(1-1)，以如下順序進行所保護之羧酸部位的脫保護。

將 Fmoc-Leu-OTag(使用了 N 末端被保護且 C 末端被保護的胺基酸(1-1)之 N 末端被保護且 C 末端被保護的胺基酸)100mg 和與 Fmoc-Leu-OTag 等莫耳量的 Fmoc-Gly-OH(內部標準)進行混合之後，添加二氯甲烷/三氟乙醇/三氟乙酸(100/10/1 : vol%)使得以 Fmoc-Leu-OTag 為基準基質濃度成為 0.026M，並在 30°C 下進行了攪拌。

將反應溶液 5 μ L 溶解於 MeOH(甲醇)：400 μ L 中，並使用 Ultra Performance LC(超高效液相層析法、Waters Corporation. 製、型號：ACQUITY)，定量對 Fmoc-Leu-OTag 進行脫保護而生成之 Fmoc-Leu-OH 與 Fmoc-Gly-OH 的比率，從而求出脫保護率(%)，並求出直至脫保護完成為止的時間。

N-保護 C-保護胺基酸(1-1)中，可知脫保護在 10 分鐘內完成。

【0188】再者，關於超高效液相層析法中所使用之管柱及測定條件，如下所示。

管柱：Waters Corporation. 製、型號：BEH C18
1.7 μ m、2.1mm \times 30mm

流量：0.5mL/min

溶劑：A 液：0.1%甲酸-水、B 液：0.1%甲酸-乙腈

梯度循環：0.00min(A 液/B 液=95/5)、2.00min(A 液/B 液=5/95)、3.00min(A 液/B 液=95/5)

檢測波長：254nm

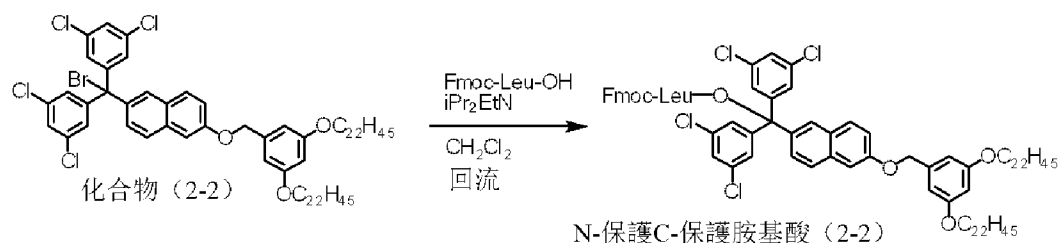
【0189】依據上述，可知實施例 1 中所使用之式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物的脫保護速度亦迅速，在實際應用上沒有問題。結合溶液穩定性的結果，能夠兼備溶液穩定性及脫保護速度(脫離性)。

【0190】

(實施例 3)

<保護胺基酸化合物(N末端被保護且C末端被保護的胺基酸(1-1))的合成>

【0191】



【0192】在室溫下，將化合物(2-2)(500mg、0.39mmol)、N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-白胺酸(419mg、1.18mmol)、二氯甲烷(4mL)進行混合，並添加了二異丙基乙胺($i\text{Pr}_2\text{EtN}$ 、207 μL 、1.18mmol)。使反應溶液加熱回流並攪拌 20 小時之後，將藉由添加乙腈(20mL)而析出之固體進行過濾並使其減壓乾燥，從而獲得了 N-保護 C-保護胺基酸(2-2)(550mg、82.3%)。

【0193】

(比較例 2)

與獲得 N-保護 C-保護胺基酸(2-2)之方法相同地，使比較化合物(2-1)與 N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-白胺酸進行縮合，其結果，回收率為 62%。又，以 NMR 換算，回收率為

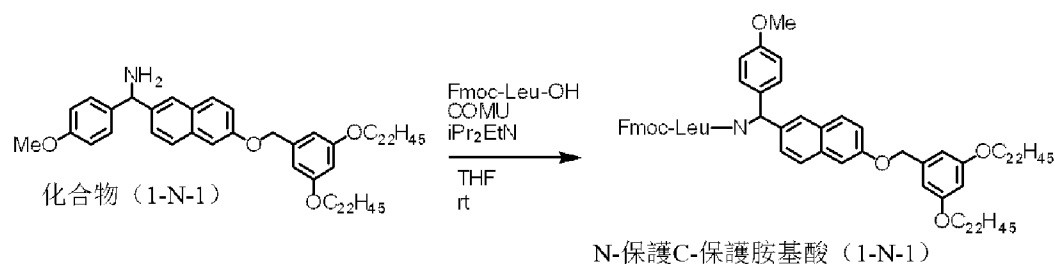
62%的目標物的含有率約為 80 莫耳%，且原料殘餘約 20 莫耳%。

依據上述，實施例 3 中所使用之式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物以高產率進行胺基酸的負載，因此肽化化合物的產率優異。

【0194】

(實施例 4)

<保護胺基酸化合物(N末端被保護且C末端被保護的胺基酸(1-N-1))的合成>



【0195】在室溫下，將化合物 (1-N-1)(500mg、0.49mmol)、N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-白胺酸(260mg、0.49mmol)、四氫呋喃(2.5mL)進行混合，並添加了二異丙基乙胺(337 μ L、0.74mmol)、(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代基亞乙基胺氧基)二甲基胺基嗎啉代碳鎊六氟磷酸鹽(COMU)(315mg、0.74mmol)。將反應溶液攪拌 1 小時之後，將藉由添加乙腈(25mL)而析出之固體進行過濾並使其減壓乾燥，從而獲得了 N-保護 C-保護胺基酸(1-N-1)(637mg、95.9%)。

【0196】

(比較例 3)

與獲得 N-保護 C-保護胺基酸(1-N-1)之方法相同地，使比

較化合物(1-N-1)與 N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-白胺酸進行縮合，其結果，產率為 85%。

【0197】 依據上述，實施例 4 中所使用之式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物以高產率進行胺基酸的負載，因此肽化物的產率優異。

【0198】

< 保護肽 (5 殘基肽：Fmoc-MeNle-MeNle-Arg(Pbf)-Cys(Trt)-Gly-NH-保護基)的合成 >

再者，將除了上述以外的各縮寫的詳細內容示於以下。

MeNle：N-甲基正白胺酸殘基

Arg(Pbf)：Pbf 保護精胺酸殘基

Pbf：2,2,4,6,7-五甲基二氫苯并呋喃-5-磺醯基

Cys(Trt)：Trt 保護半胱胺酸殘基

Trt：三苯甲基

Gly：甘胺酸殘基

【0199】

(實施例 5：Fmoc-Gly-O-2NaphTAG(1)的合成)

添加上述化合物(1-2)(亦標記為“2NaphTAG(1)”。)(2.00g、1.96mmol)、Fmoc-Gly-OH(1.5 莫耳當量)、四氫呋喃(9.8mL)、4-二甲基胺基吡啶(0.2 莫耳當量)、二異丙基碳二醯亞胺(1.5 莫耳當量)並進行了攪拌。在縮合反應結束後，加入乙腈(98mL)並進行攪拌，將沉澱物進行過濾並藉由乙腈進行清洗之後使其減壓乾燥，從而獲得了 Fmoc-Gly-O-2NaphTAG(1)(2.54g、產率 99.7%)。

【0200】

(實施例 6：Fmoc-Cys(Trt)-Gly-O-2NaphTAG(1)的合成)

使 Fmoc-Gly-O-2NaphTAG(1)(2.30g、1.77mmol)溶解於四氫呋喃(8.9mL)中，且加入二氮雜雙環十一碳烯(DBU、2.0 莫耳當量)並進行了攪拌。在脫保護反應結束後，依序加入 N-甲基嗎福林(2.05 莫耳當量)和甲磺酸(2.0 莫耳當量)之後，添加 Fmoc-Cys(Trt)-OH(1.25 莫耳當量)、(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代基亞乙基胺氧基)二甲基胺基嗎啉代碳鎊六氟磷酸鹽(COMU、1.25 莫耳當量)並進行了攪拌。在縮合反應結束後，加入乙腈(89mL)並進行攪拌，將沉澱物進行過濾並藉由乙腈進行清洗之後使其減壓乾燥，從而獲得了 Fmoc-Cys(Trt)-Gly-O-2NaphTAG(1)(2.87g、產率 98.6%)。

【0201】

(實施例 7：Fmoc-Arg(Pbf)-Cys(Trt)-Gly-O-2NaphTAG(1)的合成)

使 Fmoc-Cys(Trt)-Gly-NH-2NaphTAG(1)(2.00g、1.22mmol)溶解於四氫呋喃(6.1mL)中，且加入二氮雜雙環十一碳烯(DBU、2.0 莫耳當量)並進行了攪拌。在脫保護反應結束後，依序加入 N-甲基嗎福林(2.05 莫耳當量)和甲磺酸(2.0 莫耳當量)之後，添加 Fmoc-Arg(Pbf)-OH(1.25 莫耳當量)、(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代基亞乙基胺氧基)二甲基胺基嗎啉代碳鎊六氟磷酸鹽(COMU、1.25 莫耳當量)並進行了攪拌。在縮合反應結束後，加入乙腈(61mL)並進行攪拌，將沉澱物進行過濾並藉由乙腈進行清洗之後使其減壓乾燥，從而獲得了 Fmoc-Arg(Pbf)-Cys(Trt)-Gly-O-2NaphTAG(1)(2.22g、產率 88.9%)。

【0202】

(實施例 8 : Fmoc-MeNle-Arg(Pbf)-Cys(Trt)-Gly-NH-O-2NaphTAG(1)的合成)

使 Fmoc-Arg(Pbf)-Cys(Trt)-Gly-O-2NaphTAG(1)(1.60g、0.78mmol)溶解於四氫呋喃(3.9mL)中，且加入二氮雜雙環十一碳烯(DBU、2.0 莫耳當量)並進行了攪拌。在脫保護反應結束後，依序加入 N-甲基嗎福林(2.05 莫耳當量)和甲磺酸(2.0 莫耳當量)之後，添加 Fmoc-MeNle-OH(1.25 莫耳當量)、(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代基亞乙基胺氧基)二甲基胺基嗎啉代碳鎘六氟磷酸鹽(COMU、1.25 莫耳當量)並進行了攪拌。在縮合反應結束後，加入乙腈(39mL)並進行攪拌，將沉澱物進行過濾並藉由乙腈進行清洗之後使其減壓乾燥，從而獲得了 Fmoc-MeNle-Arg(Pbf)-Cys(Trt)-Gly-O-2NaphTAG(1)(1.64g、產率 96.5%)。

【0203】

(實施例 9 : Fmoc-MeNle-MeNle-Arg(Pbf)-Cys(Trt)-Gly-O-2NaphTAG(1)的合成)

使 Fmoc-MeNle-Arg(Pbf)-Cys(Trt)-Gly-O-2NaphTAG(1)(1.50g、0.69mmol)溶解於四氫呋喃(3.4mL)中，且加入二氮雜雙環十一碳烯(DBU、2.0 莫耳當量)並進行了攪拌。在脫保護反應結束後，依序加入 N,N-二異丙基乙胺(6.05 莫耳當量)、甲磺酸(2.0 莫耳當量)之後，添加 Fmoc-MeNle-OH(2.0 莫耳當量)、(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉基鎘六氟磷酸鹽(PyAOP、2.0 莫耳當量)並進行了攪拌。在縮合反應結束後，加入乙腈(34mL)並進行攪拌，將沉澱物進行過濾並藉由乙腈進

行清洗之後使其減壓乾燥，從而獲得了 Fmoc-MeNle-MeNle-Arg(Pbf)-Cys(Trt)-Gly-O-2NaphTAG(1)(1.58g、產率 99.4%)。

【0204】如實施例 5～實施例 9 所示，關於式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物，所獲得之肽化合物的產率優異。

又，如實施例 5～實施例 9 所示，可知式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物在任一例中產率均高，即使是總產率，產率亦優異。依據本揭示所涉及之肽化合物的製造方法，亦能夠適用於具有 N-烷基醯胺結構之環肽化合物的製造中。即使在弱酸條件下亦能夠進行 C 末端保護基的脫保護，且能夠抑制所獲得之肽的副反應，從而純度高且產率高。

【0205】2019 年 6 月 28 日所申請之日本專利申請第 2019-122431 號的揭示的其整體被作為參閱而編入本說明書中。

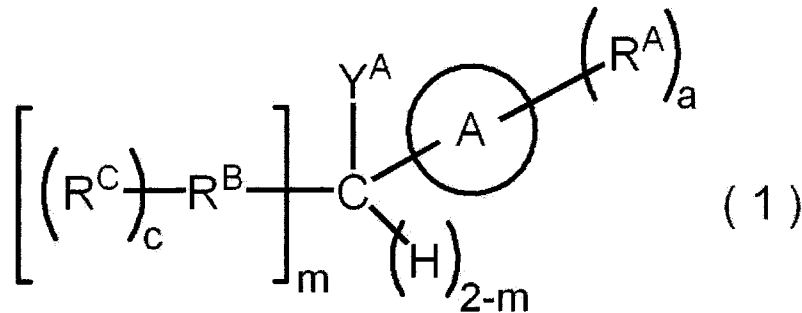
本說明書中所記載之所有文獻、專利申請及技術規格與具體且單獨記載每個文獻、專利申請及技術規格被作為參閱而編入之情況相同程度地，作為參閱而編入本說明書中。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種肽化合物的製造方法，其係包括使用下述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物之步驟，



式(1)中，

環 A 表示萘環，

Y^{A} 表示 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NHR}$ 、 SH 或 $-\text{X}^0$ ，

R 表示氫原子、烷基、芳香族基取代烷基、雜芳香族基取代烷基或 9-萘基甲氧基羰基，

X^0 表示 Cl、Br 或 I，

R^{A} 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，

R^{B} 分別獨立地表示 1 價的脂肪族烴基、 $(1+c)$ 價的芳香族基或 $(1+c)$ 價的雜芳香族基，

R^{C} 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，

m 表示 1 或 2，

a 表示 0~5 的整數，

c 表示 0~5 的整數，

在 a 及 c 一同為 0 之情況下， R^{B} 為 1 價的脂肪族烴基，

至少一個前述脂肪族烴基的碳數為 12 以上。

【請求項 2】如請求項 1 之肽化合物的製造方法，其中

使用前述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物之步驟為藉由前述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物來保護胺基酸化合物或肽化合物的羧基或醯胺基之 C 末端保護步驟。

【請求項 3】如請求項 2 之肽化合物的製造方法，其中

前述 C 末端保護步驟中之胺基酸化合物或肽化合物為 N 末端被保護的胺基酸化合物或 N 末端被保護的肽化合物，該製造方法還包括：

N 末端脫保護步驟，係對在前述 C 末端保護步驟中所獲得之 N 末端被保護且 C 末端被保護的胺基酸化合物或 N 末端被保護且 C 末端被保護的肽化合物的 N 末端進行脫保護；

肽鏈延伸步驟，係使 N 末端被保護的胺基酸化合物或 N 末端被保護的肽化合物縮合至在前述 N 末端脫保護步驟中所獲得之 C 末端被保護的胺基酸化合物或 C 末端被保護的肽化合物的 N 末端中；及

沉澱步驟，係使在前述肽鏈延伸步驟中所獲得之 N 末端被保護且 C 末端被保護的肽化合物沉澱。

【請求項 4】如請求項 3 之肽化合物的製造方法，其係在前述沉澱步驟之後，還包括 1 次以上之依下述順序的如下步驟：

對所獲得之 N 末端被保護且 C 末端被保護的肽化合物的 N 末端進行脫保護之步驟；

使 N 末端被保護的胺基酸化合物或 N 末端被保護的肽化合物縮合至所獲得之 C 末端被保護的肽化合物的 N 末端中之步驟；及

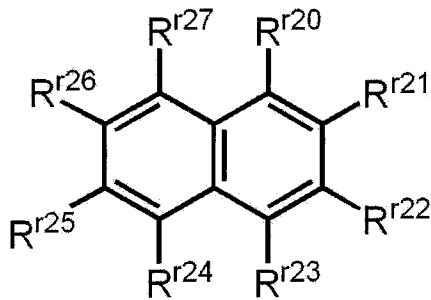
沉澱所獲得之 N 末端被保護且 C 末端被保護的肽化合物之

*表示與 R^{r10} 或 R^{r11} 的連結位置，

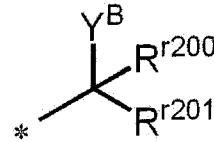
$R^{r12} \sim R^{r17}$ 分別獨立地表示氫原子、取代基或 R^A ，

R^s 及 $R^{r10} \sim R^{r17}$ 中的至少一個為 R^A ，

R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，並且至少一個前述脂肪族烴基的碳數為 12 以上，



(20)



(20-A)

式(20)及式(20-A)中，

Y^B 表示 $-OH$ 、 $-NHR$ 、 $-SH$ 或 $-X^0$ ，

R 表示氫原子、烷基、芳香族基取代烷基、雜芳香族基取代烷基或 9-萸基甲氧基羰基，

X^0 表示 Cl 、 Br 或 I ，

R^{r200} 表示氫原子、烷基、芳基或雜芳基，

R^{r201} 表示烷基，

R^{r20} 及 R^{r21} 分別獨立地表示氫原子、取代基、上述式(20-A)所表示之基團或 R^A ，

R^{r20} 或 R^{r21} 中的任一者為上述式(20-A)所表示之基團，

*表示與 R^{r20} 或 R^{r21} 的連結位置，

$R^{r22} \sim R^{r27}$ 分別獨立地表示氫原子、取代基或 R^A ，

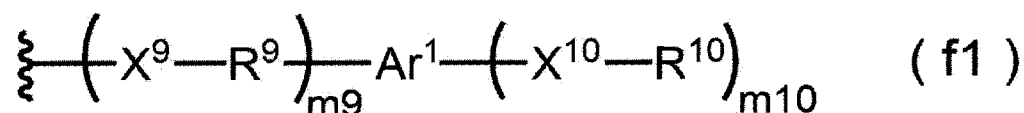
R^{r201} 的碳數為 12 以上或者 $R^{r20} \sim R^{r27}$ 中的至少一個為 R^A ，

R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基

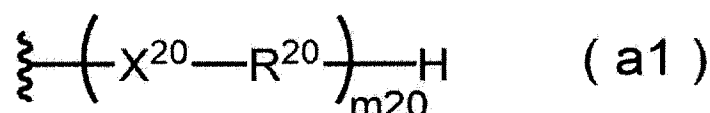
團，並且至少一個前述脂肪族烴基的碳數為 12 以上。

【請求項 8】如請求項 7 之肽化合物的製造方法，其中

前述式(10)或式(20)中之 R^A 分別獨立地為下述式(f1)或式(a1)所表示之基團，



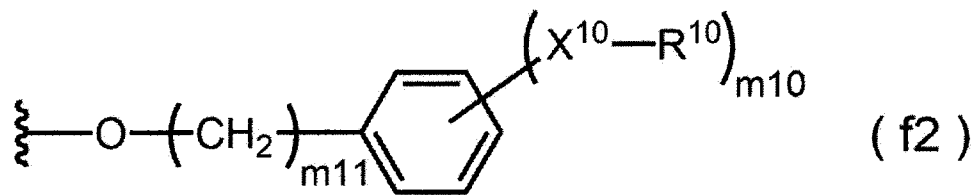
式(f1)中，波線部分表示與其他結構的鍵結位置， $m9$ 表示 1~3 的整數， X^9 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^9 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基， Ar^1 表示($m10+1$)價的芳香族基或($m10+1$)價的雜芳族基團， $m10$ 表示 1~3 的整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{10} 分別獨立地表示一價的脂肪族烴基， R^{10} 中的至少一個為碳數 5 以上的一價的脂肪族烴基，



式(a1)中，波線部分表示與其他結構的鍵結位置， $m20$ 表示 1~10 的整數， X^{20} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{20} 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基， R^{20} 中的至少一個為碳數 5 以上的二價的脂肪族烴基。

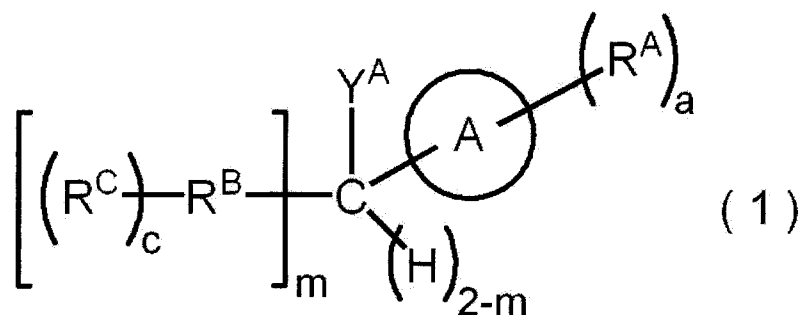
【請求項 9】如請求項 8 之肽化合物的製造方法，其中

前述式(f1)所表示之基團為下述式(f2)所表示之基團，



式(f2)中，波線部分表示與其他結構的鍵結位置， $m10$ 表示 1~3 的整數， $m11$ 表示 1~3 的整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{10} 分別獨立地表示碳數 5 以上的一價的脂肪族烴基。

【請求項 10】一種保護基形成用試藥，其係包含下述式(1)所表示之縮合多環芳香族烴化合物，



式(1)中，

環 A 表示萘環，

Y^{A} 表示 -OH、-NHR、SH 或 X^0 ，

R 表示氫原子、烷基、芳香族基取代烷基、雜芳香族基取代烷基或 9-萘基甲氧基羰基，

X^0 表示 Cl、Br 或 I，

R^{A} 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，

R^{B} 分別獨立地表示 1 價的脂肪族烴基、 $(1+c)$ 價的芳香族基或 $(1+c)$ 價的雜芳香族基，

R^{C} 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基

團，

m 表示 1 或 2，

a 表示 0~5 的整數，

c 表示 0~5 的整數，

在 a 及 c 一同為 0 之情況下， R^B 為 1 價的脂肪族烴基，

至少一個前述脂肪族烴基的碳數為 12 以上。

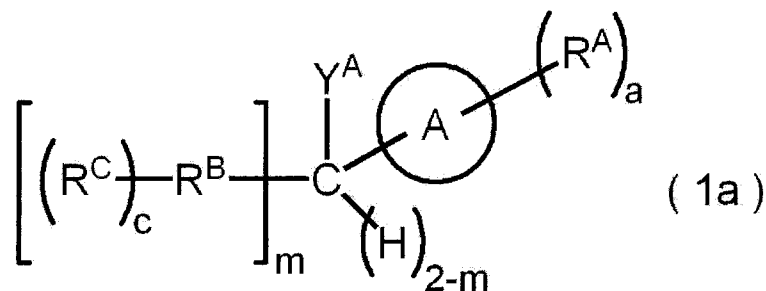
【請求項 11】如請求項 10 之保護基形成用試藥，其中

前述保護基形成用試藥為用於形成羧基或醯胺基的保護基之試藥。

【請求項 12】如請求項 10 或 11 之保護基形成用試藥，其中

前述保護基形成用試藥為用於形成胺基酸化合物或肽化合物的 C 末端保護基之試藥。

【請求項 13】一種縮合多環芳香族烴化合物，其係由下述式 (1a) 表示，



式(1a)中，

環 A 表示萘環，

Y^A 表示 -OH、-NHR、-SH 或 $-X^0$ ，

R 表示氫原子、碳數 10 以下的烷基、芳香族基取代烷基、雜芳香族基取代烷基或 9-萘基甲氧基羰基，

X^0 表示 Cl、Br 或 I，

R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基

團，

R^B 分別獨立地表示 1 價的脂肪族烴基、 $(1+c)$ 價的芳香族基或 $(1+c)$ 價的雜芳香族基，

R^C 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，

m 表示 1 或 2，

a 表示 0~5 的整數，

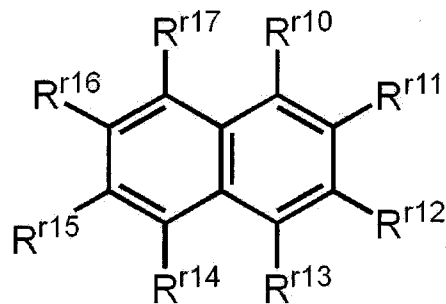
c 表示 0~5 的整數，

在 a 及 c 一同為 0 之情況下， R^B 為 1 價的脂肪族烴基，

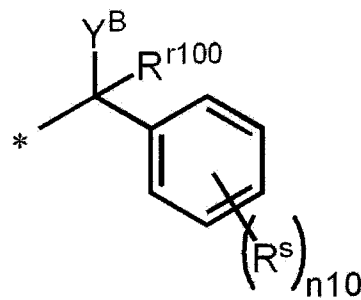
至少一個前述脂肪族烴基的碳數為 18 以上，

在 R^B 為 1 價的脂肪族烴基之情況下，該縮合多環芳香族烴化合物包含碳數為 18 以上之直鏈的飽和脂肪族烴基。

【請求項 14】如請求項 13 之縮合多環芳香族烴化合物，其中前述式 (1a) 所表示之縮合多環芳香族烴化合物為下述式 (10a) 或式 (20a) 中的任一個所表示之化合物，



(10a)



(10a-A)

式(10a)及式(10a-A)中，

Y^B 表示 $-OH$ 、 $-NHR$ 、 $-SH$ 或 $-X^0$ ，

R 表示氫原子、碳數 10 以下的烷基、芳香族基取代烷基、雜芳香族基取代烷基或 9-萸基甲氧基羰基，

X^0 表示 Cl 、 Br 或 I ，

R^{r100} 表示氫原子、芳基或雜芳基，

R^s 分別獨立地表示取代基或 R^A ， $n10$ 表示 0~5 的整數，
相鄰之 R^s 可以經由取代基相互連結而形成環，

R^{r10} 及 R^{r11} 分別獨立地表示氫原子、取代基、上述式(10a-A)所表示之基團或 R^A ，

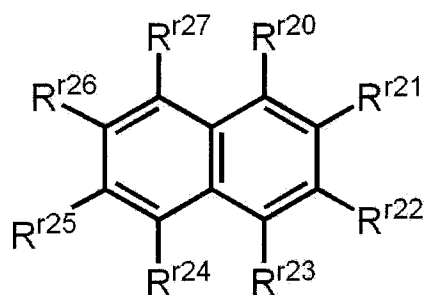
R^{r10} 或 R^{r11} 中的任一者為上述式(10a-A)所表示之基團，

*表示與 R^{r10} 或 R^{r11} 的連結位置，

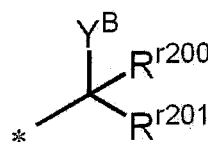
$R^{r12} \sim R^{r17}$ 分別獨立地表示氫原子、取代基或 R^A ，

R^s 及 $R^{r10} \sim R^{r17}$ 中的至少一個為 R^A ，

R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，並且至少一個前述脂肪族烴基的碳數為 18 以上，



(20a)



(20a-A)

式(20a)及式(20a-A)中，

Y^B 表示 $-OH$ 、 $-NHR$ 、 $-SH$ 或 $-X^0$ ，

R 表示氫原子、碳數 10 以下的烷基、芳香族基取代烷基、雜芳香族基取代烷基或 9-萘基甲氧基羰基，

X^0 表示 Cl 、 Br 或 I ，

R^{r200} 表示氫原子、烷基、芳基或雜芳基，

R^{r201} 表示脂肪族烴基，

R^{r20} 及 R^{r21} 分別獨立地表示氫原子、取代基、上述式(20a-A)所表示之基團或 R^A ，

R^{r20} 或 R^{r21} 中的任一者為上述式(20a-A)所表示之基團，

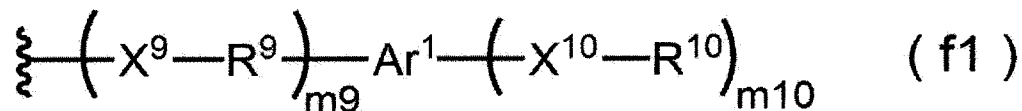
*表示與 R^{r20} 或 R^{r21} 的連結位置，

$R^{r22} \sim R^{r27}$ 分別獨立地表示氫原子、取代基或 R^A ，

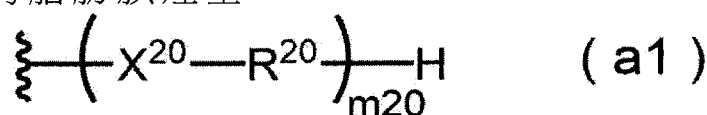
在 R^B 為脂肪族烴基的情況下，該縮合多環芳香族烴化合物包含碳數 18 以上且直鏈的飽和脂肪族烴基或者 $R^{r20} \sim R^{r27}$ 中的至少一個為 R^A ， R^A 分別獨立地表示脂肪族烴基或具有脂肪族烴基之有機基團，並且至少一個前述脂肪族烴基的碳數為 18 以上。

【請求項 15】如請求項 14 之縮合多環芳香族烴化合物，其中

前述式(10a)或式(20a)中之 R^A 分別獨立地為下述式(f1)或式(a1)所表示之基團，



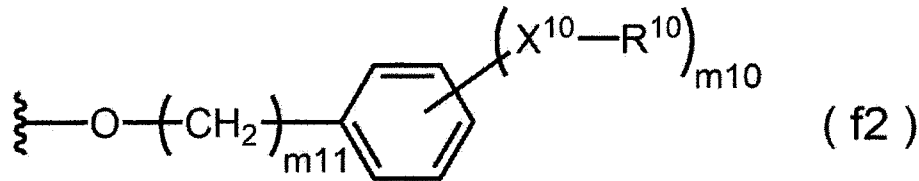
式(f1)中，波線部分表示與其他結構的鍵結位置， $m9$ 表示 1~3 的整數， X^9 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^9 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基， Ar^1 表示($m10+1$)價的芳香族基或($m10+1$)價的雜芳族基團， $m10$ 表示 1~3 的整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{10} 分別獨立地表示一價的脂肪族烴基， R^{10} 中的至少一個為碳數 5 以上的一價的脂肪族烴基，



式(a1)中，波線部分表示與其他結構的鍵結位置， $m20$ 表示 1~10 的整數， X^{20} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-

COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO- 或 -CONH-， R^{20} 分別獨立地表示二價的脂肪族烴基， R^{20} 中的至少一個為碳數 5 以上的二價的脂肪族烴基。

【請求項 16】如請求項 15 之縮合多環芳香族烴化合物，其中前述式(f1)所表示之基團為下述式(f2)所表示之基團，



式(f2)中，波線部分表示與其他結構的鍵結位置， m_{10} 表示 1~3 的整數， m_{11} 表示 1~3 的整數， X^{10} 分別獨立地表示單鍵、-O-、-S-、-COO-、-OCO-、-OCONH-、-NHCONH-、-NHCO-或-CONH-， R^{10} 分別獨立地表示碳數 5 以上的一價的脂肪族烴基。