

WO 2008/105441 A1



素株式会社内 Kanagawa (JP). 田中 秀幸 (TANAKA, Hideyuki) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 今田 智之 (KONDA, Tomoyuki) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 熊倉 禎男, 外(KUMAKURA, Yoshio et al.); 〒1008355 東京都千代田区丸の内 3 丁目 3 番 1 号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,

KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

リン吸収抑制活性を有するポリアミノ酸化合物及びリン吸収抑制剤 技術分野

[0001] 本発明は、ポリアミン骨格を有し、デンドリマー型化合物などを含む、リン吸収抑制活性を有するポリアミノ酸化合物、及び該化合物を含有する生体中のリン吸収抑制剤に関するものである。

[0002] (発明の背景)

ポリリジン又は架橋剤により架橋されたポリリジンを有効成分とする経口リン吸着剤及び食品が提案されている(特許文献1)。この経口リン吸着剤は、過剰摂取等されたリンを消化管内で吸着し、当該リンの糞中への排泄を促進させる作用に優れており、特に、リンの過剰摂取等に起因する種々の疾患、例えば高リン血症、腎不全、骨粗鬆症等の患者のリン摂取を緩和することができ、その予防及び治療用の医薬として有用であると記載されている。

一方、種々の世代のデンドリマー型ポリ(L-リジン)を合成して、その遺伝子形質転換試薬としての特性を調べた研究が報告されている(非特許文献1)。この研究では、ヘキサメチレンジアミンを出発コアとし、これにL-リジンを縮合させてデンドリマー型ポリ(L-リジン)を合成しているが、得られたポリ(L-リジン)が、生体中のリン吸収の抑制効果を有することについては全く記載されていない。

[0003] 特許文献1:特開2003-33651号公報

非特許文献1:Bioconjugate Chem. 13 (2002), pp. 510-517

発明の開示

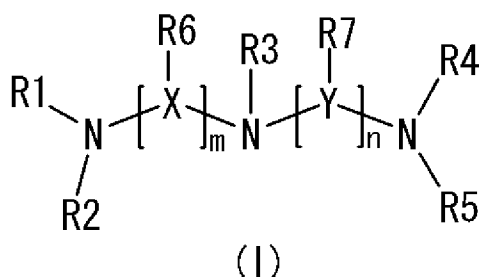
[0004] 本発明は、生体中のリン吸収に対する抑制効果を有し、水溶性である新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、上記リン吸収の抑制効果を有する新規化合物を含有するリン吸収抑制剤を提供することを目的とする。

[0005] 本発明は、分子中にアミノ窒素原子を少なくとも3つ有する特定の構造のポリアミンを骨格とし、これにアミノ酸などを縮合させると、上記課題を解決できる化合物が得ら

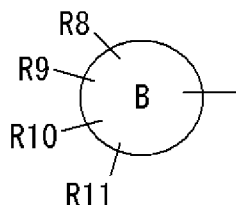
れるとの知見に基づいてなされてものである。

すなわち、本発明は、下記一般式(I)で表される水溶性化合物又はその塩を提供する。



(式中、

R1～R7は同一でも異なってもよく、それぞれ水素原子、アミノ基、置換基を有してもよいアミノアルキル基、置換基を有してもよいアルキル基、又は $R_x-[A]_p-$ (式中、Aは連結基、pは0又は1を表し、 R_x はアミノカルボン酸残基、置換基を有してもよいアミノアルキル基、置換基を有してもよいアルキル基、又は式(II)を示し、



(式(II)中、Bはアリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基、R8～R11は同一でも異なってもよく、水素原子、アミノ基、置換基を有してもよいアミノアルキル基、置換基を有してもよいアルキル基、 $R_y-[A1]_q-$ (式中、A1は連結基、qは0又は1を表し、 R_y はアミノカルボン酸残基、置換基を有してもよいアミノアルキル基、置換基を有してもよいアルキル基を表す。)))

を表し、

X及びYは同一でも異なってもよく、それぞれ $-N-$ 又は $-CH-$ を表し、

m及びnは同一でも異なってもよく、それぞれ2～7の整数を表し、

mが2のとき、Xは $-CH-$ を表し、mが3以上のとき、複数のX-R6は同一でも異なってもよいがN-R6が隣接することはない、

nが2のとき、Yは—CH—を表し、nが3以上のとき、複数のY—R7は同一でも異なっている（N—R7が隣接することはない。）

本発明は、又、上記化合物又はその塩を含有するリン吸収抑制剤を提供する。

[0006] 架橋型のポリマーは、水に溶けにくく、経口投与により生体内で水分などを吸収して膨潤する傾向にあり、便秘などを引き起こす蓋然性が高いが、本発明の化合物は非架橋型の水溶性化合物であるので、使用しやすいばかりではなく、経口投与により生体内で膨潤する傾向が少なく、消化管障害が少なく、便秘などを引き起こしにくいとの利点がある。

発明を実施するための最良の形態

[0007] 一般式(I)及び(II)中、置換基を有してもよいアミノアルキル基、及び置換基を有してもよいアルキル基におけるアルキル基としては、炭素数1～8、好ましくは炭素数1～3のアルキル基があげられる。これらは直鎖でも分岐鎖を有していてもよい。これらの置換基としては、塩素原子などのハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、ニトロ基などがあげられる。

一般式(II)中、アリアル基としては、フェニル基、ナフタレン基などが挙げられ、このうち、フェニル基が好ましい。ヘテロアリアル基としては、ヘテロ原子として、酸素原子、窒素原子、硫黄原子を環中に含む5員環又は6員環基が好ましく、例えば、チオフェニル基、ピリジル基、ピリミジン基、ピリダジニル基などが挙げられる。シクロアルキル基としては、4員環～6員環のシクロアルキル基が好ましく、例えば、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。置換基を有してもよいアミノアルキル基、及び置換基を有してもよいアルキル基におけるアルキル基としては、炭素数1～8、好ましくは炭素数1～3のアルキル基があげられる。これらは直鎖でも分岐鎖を有していてもよい。これらの置換基としては、塩素原子などのハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基などがあげられる。

[0008] 一般式(I)及び(II)中、アミノカルボン酸残基としては、各種アミノ酸残基、各種アミノ酸の重合体残基、グアニジノ酢酸残基などがあげられる。より具体的には、リジン、アルギニン、ジアミノブタン酸、オルニチンなどの塩基性脂肪族アミノ酸、グリシン、アラニン、シクロヘキシルアラニン、バリン、ロイシンなどの脂肪族モノアミノモノカルボン

酸、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシンなどの芳香族アミノ酸、アスパラギン酸などの酸性アミノ酸などの単独、又はこれらの重合体の残基があげられる。これらのうち塩基性脂肪族アミノ酸自体又はこれらのホモポリマーやコポリマーの残基が好ましく、特に、炭素数が5~8(最も好ましくは5又は6)の塩基性脂肪族アミノ酸自体又はこれらのホモポリマーやコポリマーの残基が好ましい。ホモポリマーやコポリマーの残基の場合には、2~6のアミノ酸、特に2~4のアミノ酸が重合したものの残基が好ましい。アミノ酸の重合は、 α 位のアミノ基とカルボン酸基を介して重合した α 型ポリマーでも、それ以外の β 、 γ 、 δ あるいは ϵ 位のアミノ基とカルボン酸基を介して重合した β 、 γ 、 δ あるいは ϵ 型ポリマーのいずれであってもよい。

[0009] 又、アリール基、ヘテロアリール基又はシクロアルキル基を有するアミノカルボン酸残基に、さらに、塩基性脂肪族アミノ酸、脂肪族モノアミノカルボン酸残基及び酸性アミノ酸残基からなる群から選ばれる少なくとも1つの非環状アミノ酸残基が結合してなるポリアミノ酸残基であるコポリマーも好ましい。このコポリマーとしては、アリール基又はヘテロアリール基を有するアミノカルボン酸が、フェニルアラニン又はトリプトファンであり、シクロアルキル基を有するアミノカルボン酸がシクロヘキシルアラニンであり、ポリアミノ酸残基の外側末端がフェニルアラニン残基、トリプトファン残基及びシクロヘキシルアラニン残基以外である脂肪族アミノ酸であるのが好ましい。例えば、フェニルアラニン残基に1つ又は2つ以上のオルニチン、リジン、ジアミノブタン酸、バリン又はロイシンが結合してなり、ポリアミノ酸残基の外側末端がフェニルアラニン残基以外のものがあげられる。このようなポリアミノ酸残基としては、一般式(I)中の主鎖の窒素原子、XやYに、連結基Aを介して、又は介さずに、結合するのがフェニルアラニン残基(ポリアミノ酸残基の1番目)であるのが好ましいが、フェニルアラニン残基に2つ以上のオルニチン、リジン、ジアミノブタン酸、バリン又はロイシンが結合する場合には、ポリアミノ酸残基の内部(2番目以降)にフェニルアラニン残基が位置しているのも好ましい。尚、フェニルアラニン残基の例として説明したが、トリプトファン残基及びシクロヘキシルアラニン残基の場合も同様である。

フェニルアラニン残基、トリプトファン残基及びシクロヘキシルアラニン残基に結合する非環状アミノ酸の数は、フェニルアラニン残基などの残基1つ当たり、1~5個であ

るのが好ましく、特に1、2又は3個であるのが好ましい。

上記アミノ酸は、L体、D体、D/L体のいずれでも良いが、L体が好ましい。

[0010] 連結基A、A1としては、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、または、置換基を有してもよい炭素数1～20のアルキレン基であり、その炭素原子の1～10個は $-O-$ 、または $-NRa-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)-$ で置き換えられていても良く(式中Raは、水素原子、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアシル基、置換基を有してもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有してもよいカルバモイル基、または置換基を有してもよいスルホニル基を示す。)、特にA、A1は $-(CH_2)_2-NH-C(=O)-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ が好ましい。又、炭素数1～6のアルキレン基が好ましく、特に炭素数1～3のアルキレン基が好ましい。これらのアルキレン基は置換基を有していてもよい。置換基の例としては、上述したものがあげられる。

一般式(I)中、R1又はR2の一方が水素原子で、他方が $Rx-[A]_p-$ 、R4又はR5の一方が水素原子で、他方が $Rx-[A]_p-$ である化合物が好ましい。

又、一般式(I)中、複数有る $-X(R6)-$ が同一でも異なってもよい $-CH(R6)-$ と $-N(R6)-$ の組み合わせである上記化合物が好ましい。

又、一般式(I)中、複数有る $-Y(R7)-$ が同一でも異なってもよい $-CH(R7)-$ と $-N(R7)-$ の組み合わせである上記化合物が好ましい。

[0011] 又、一般式(I)中、複数有る $-X(R6)-$ が同一でも異なってもよい $-CH(R6)-$ と $-N(R6)-$ の組み合わせであり、及び/又は複数有る $-Y(R7)-$ が同一でも異なってもよい $-CH(R7)-$ と $-N(R7)-$ の組み合わせであり、これらからもたらされる主鎖中の $-N-$ の数が1～4である上記化合物が好ましい。

又、一般式(I)中、複数有る $-X(R6)-$ が同一でも異なってもよい $-CH(R6)-$ であり、複数有る $-Y(R7)-$ が同一でも異なってもよい $-CH(R7)-$ である上記化合物が好ましい。

又、一般式(I)中、Rxがアミノ酸残基、pが0を表す上記化合物が好ましい。

又、一般式(I)中、R1～R7の全てが同時に水素原子とはならない上記化合物が好ましい。

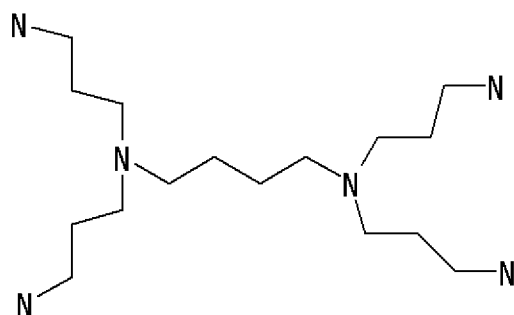
又、一般式(I)中、R1～R7の少なくとも1つが、 $R_x-[A]_p-$ （式中、 R_x のアミノカルボン酸残基が、アリール基又はヘテロアリール基を有するアミノカルボン酸残基に、さらに、塩基性脂肪族アミノ酸、脂肪族モノアミノカルボン酸残基及び酸性アミノ酸残基からなる群から選ばれる少なくとも1つのアミノ酸残基が結合してなるポリアミノ酸残基である）である上記化合物が好ましい。

又、一般式(I)中、アリール基又はヘテロアリール基を有するアミノカルボン酸が、フェニルアラニン又はトリプトファンであり、ポリアミノ酸残基の外側末端がフェニルアラニン残基及びトリプトファン残基以外である上記化合物が好ましい。

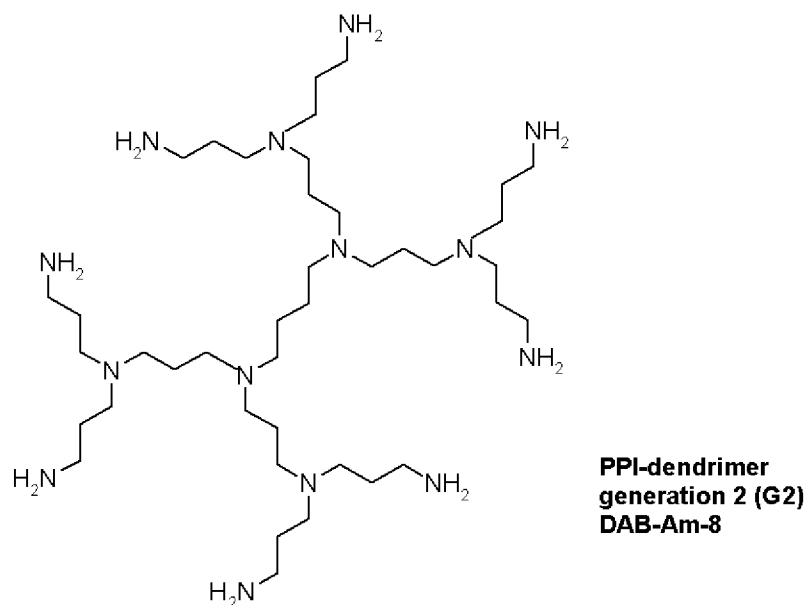
又、一般式(I)中、R1～R7の少なくとも1つが、 $R_x-[A]_p-$ であり、 R_x が、式(II)の基（式中、Bはアリール基、R8～R11の少なくとも1つは $R_y-[A1]_q-$ （式中、A1は連結基、qは0又は1を表し、 R_y はアミノカルボン酸残基又は置換基を有してもよいアミノアルキル基を表す）、pが1である上記化合物が好ましい。

[0012] さらに、本発明の一般式(I)で表される水溶性化合物又はその塩には、下記の化合物Dab-Am-4及びCAS No 154487-83-9の化合物やこれらの塩を含まないのが好ましい。

Dab-Am-4



[0013] CAS No 154487-83-9



[0014] 本発明の一般式(I)で表される化合物の分子量は特に限定されるものではないが、500～2,000,000の範囲と広範囲のものを使用することができ、好ましくは500～3,000である。

本発明の一般式(I)で表される化合物は、薬理学的に許容される塩の形態をとることができる。そのような塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、炭酸塩等の無機塩や、蟻酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、などの有機酸塩をあげることができる。

本発明の一般式(I)で表される化合物は、例えば、非特許文献1に記載された合成方法に準じて容易に製造することができる。

例えば、スperlミン(spermine:SPM)、スperlミジン(spermidine:SPD)、テトラエチレンペンタミン(TEPA)、ペンタエチレンヘキサミン(PEHA)などを出発コアとし、これにアミノ酸などを縮合させて合成する。

[0015] 合成条件としては、例えば、出発コアとして、例えば、スperlミン等と、保護アミノ酸に対して、溶媒として、例えば、ジメチルホルムアミド(DMF)等を用い、縮合剤として、例えば、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート(HBTU)等を用い、添加剤として、例えば、N-ヒドロキシベンゾト

リアゾール(HOBt)等を用い、塩基として、例えば、トリエチルアミン(TEA)等を用いて縮合反応を行うことにより、スペルミンに対して4当量の保護アミノ酸が縮合した化合物が合成出来る。適当な条件で脱保護を行うことにより、デンドリマー型化合物を合成した。一連の反応を繰り返し行うことにより、第二世代、第三世代のデンドリマー型化合物が合成可能であり、また、保護基を種々使い分けることにより、置換位置の異なるデンドリマー型化合物も合成出来る。

本発明の経口リン吸収抑制剤は、上記化合物を含有する。この経口リン吸収抑制剤は、経口投与形態であるのが好ましく、医薬品の形態や食品の形態であるのが特に好ましい。

本発明の経口リン吸収抑制剤は、特に、リンの過剰摂取等に起因する種々の疾患、例えば、高リン血症、腎不全、骨粗鬆症等の患者に対してリン摂取を緩和することができ、その予防及び治療用の医薬として極めて有用なものである。

[0016] 本発明の経口リン吸収抑制剤は、一般式(I)で表される化合物を通常の方法により各種の形態に加工することで製造できる。本発明の経口リン吸収抑制剤の形状は任意でよく、板状やフィルムのような平板状であってもよく、また粒子状であってもよく、例えば、固体状物、液状物、乳化状物、ペースト状物、ゼリー状物等の形態に加工して、医薬品として、また食品として製造することができる。

すなわち、本発明の経口リン吸収抑制剤は、医薬品の他に、食品として有効に適用することができる。本発明のリン吸収抑制剤には、そのまま直ちに食品として摂取し得るものとして、また、その他調理して摂取し得るもの、あるいは食品製造用のプレミックスされた材料として提供することができる。

本発明の経口リン吸収抑制剤を含有する食品としては、固形状、粉末状、顆粒状、固形状のいずれの形態であってもよい。具体的には、例えば、ビスケット、クッキー、ケーキ、スナック、煎餅などの各種の菓子類、パン、粉末飲料(粉末コーヒー、粉末ココアなど)が含まれるが、これらに限定されるものではない。

また、液状、乳化状、ペースト状、ゼリー状のものとしては、ジュース、炭酸飲料、乳酸菌飲料などの各種の飲料を挙げることができるが、これらに限定されない。なかでも、好ましくはペースト状、ゼリー状のものをあげることができる。

[0017] 本発明の経口リン吸収抑制剤を、特に医薬品として使用する場合には、錠剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、液剤等の形態である通常の製剤とすることができる。これらの製剤は、適宜製剤学的に許容される他の添加剤、例えば、賦形剤、結合剤、滑沢剤等の担体と共に、常法にしたがって、製剤化することができる。

また、甘味剤、着色剤等を添加して服用させることもできる。これらの製剤化にあたっては、日本薬局方の製剤総則に記載の方法によって行うことができる。

本発明の経口リン吸収抑制剤において、有効成分として使用する一般式(I)で表される化合物又はその塩は、そのリンの吸着能を標準として、1日約1～20g程度、好ましくは、2～10g程度を摂取するのがよく、一般的には、1日3回毎食直前に服用する有効成分の含有量を設定し、その用量を摂取する製剤として設計すればよい。

実施例

[0018] 以下本発明を実施例により詳細に説明するが、本発明は以下の実施例にのみ限定されるものではない。

先ず、実施例で用いる化合物の略語を次に示す。

TFA:トリフルオロアセチル基

Boc:t-ブトキシカルボニル基

Z:ベンジルオキシカルボニル基

DCHA:ジシクロヘキシルアミン

HBTU:2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート

HATU:(2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート)

HCTU:(2-(6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート)

HOBt: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HOAt:1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

CDI: 1,1'-カルボニルジイミダゾール

TEA:トリエチルアミン

DIEA:ジイソプロピルエチルアミン

SPM:スペルミン

SPD:スペルミジン

DETA:ジエチレントリアミン

TETA:トリエチレンテトラミン

TEPA:テトラエチレンペンタミン

TAA:トリス(2-アミノエチル)アミン

DMF:ジメチルホルムアミド

GAA:グアニジノ酢酸

Dab:ジアミノブタン酸

Ape:5-アミノペンタン酸

Cha:シクロヘキシルアラニン

[0019] 実施例1 SPM(Lys)₄ 塩酸塩

工程1. 縮合

Boc-Lys(Boc)OH・DCHA 2g(3.78mmol)、HBTU 1.4g(3.78mmol)、HOBt・H₂O 580mg(3.78mmol)にDMF 19mlを加え攪拌溶解した。その溶液にスペルミン201mg(0.947mmol)、TEA 580 μ l(4.16mmol)を加え室温で一晩攪拌した。反応終了後に酢酸エチル、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにより抽出した。得られた酢酸エチル相を0.1規定塩酸水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムを用い乾燥させ濾別した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量 807mg(0.53mmol) (収率 56%)

MS(ESI) m/z 758[M+2H]²⁺

[0020] 工程2. 脱保護

工程1で得られた化合物807mg(0.53mmol)にトリフルオロ酢酸3mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、

過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。

MS(ESI) m/z 358 $[M+2H]^{2+}$

^1H NMR(D_2O): δ 1.25–1.9(m, 32H), 2.8–3.0(m, 8H), 3.0–3.7(m, 12H), 3.8–3.9(m, 2H), 4.2–4.4(m, 2H)

工程3. 脱塩、塩酸塩化

陽イオン交換樹脂Amberlite IRA910を1規定水酸化ナトリウム水溶液で置換した後、洗液が中性になるまでミリポア水で置換した。その樹脂に工程2で得られた化合物の水溶液をチャージし、液性が中性になるまでミリポア水を流した。得られた水溶液を凍結乾燥した後、18重量%の塩酸塩になるように塩酸を加え、再度凍結乾燥することにより目的物を得た。

収量 231mg(0.32mmol) (収率 100%)

^1H NMR(D_2O): δ 1.1–1.8(m, 32H), 2.4–2.6(m, 8H), 3.0–3.7(m, 16H)

[0021] 実施例2 SPM(Lys)₁₂ 塩酸塩

工程1. 縮合

Boc-Lys(Boc)OH·DCHA 3g(5.75mmol)、HBTU 2.18g(5.75mmol)、HOBt· H_2O 881 mg(5.75mmol)にDMF 20mlを加え攪拌溶解した。その溶液に実施例1工程2で得られた中間体 1.17g(0.719mmol)、TEA 580 μl (4.16mmol)を加え室温で一晩攪拌した。実施例1の工程1と同様の後処理を行い、中間体を得た。

MS(ESI) m/z 1116 $[M+3H]^{3+}$

工程2. 脱保護

工程1で得られた化合物にトリフルオロ酢酸5mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーにより精製し中間体を得た。

収率1.12g(0.21mmol) (収率 30% 2steps)

MS(ESI) m/z 871 $[M+2H]^{2+}$

^1H NMR(D_2O): δ 1.1–1.9(m, 80H), 2.8–3.5(m, 32H), 3.75–3.95(m, 8H), 4.1–4.2(m, 4H)

工程3. 塩酸塩化

工程2で得られた化合物を実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得

た。

^1H NMR(D_2O): δ 1.1–1.9(m, 80H), 2.4–2.6(m, 16H), 2.8–3.4(m, 28H), 4.0–4.15(m, 4H)

[0022] 実施例3 SPM(Lys)₄(Arg)₈ 塩酸塩

工程1. 縮合

Boc-Orn(TFA)OH 2.4g(7.37mmol)、HBTU 2.8g(7.37mmol)、HOBt·H₂O 1.13g(7.37mmol)にDMF40mlを加え攪拌溶解した。その溶液に実施例1工程2で得られた中間体 1.5g(0.922mmol)、TEA 1.26ml(9.03mmol)を加え室温で一晩攪拌した。実施例1の工程1と同様の後処理、精製し、中間体を得た。

収率1.17g(0.37mmol) (収率 40%)

MS(ESI) m/z 1066 $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$

工程2. 脱保護

工程1で得られた化合物 1.17g(0.36mmol)に炭酸ナトリウム1.55g(14.7mol)を加え、メタノール8ml、水2mlの混合溶媒に溶解し室温で一晩攪拌後、炭酸カリウム2.03g (14.7mol)を添加し室温でさらに一晩攪拌した。不溶物を濾別、得られた濾液を塩酸で中和した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーにより精製し中間体を得た。

収率312mg(0.12mmol) (収率 26%)

工程3. グアニジノ化

工程2で得られた化合物 312mg(0.12mmol)をアセトニトリル7ml、メタノール3mlの混合溶媒に溶解させた。先の溶液に1H-ピラゾール-1-カルボキシ-アミジン塩酸塩166mg(1.13mmol)、TEA 313 μ l(2.25mmol)を加え室温で二晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーにより精製し中間体を得た。

収量 228mg(0.062mmol) (収率 48%)

工程4. 脱保護

工程3で得られた化合物228mg(0.062mmol)にトリフルオロ酢酸3mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。続いて、実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 122mg(0.062mmol) (収率 定量的)

MS(ESI) m/z 983[M+2H]²

¹H NMR(D₂O): δ 1.2-1.8(m,64H),2.9-3.4(m,44H),3.8-4.1(m,4H)

[0023] 実施例4 SPM(Orn)₄ 塩酸塩

工程1. 縮合

Boc-Orn(TFA)OH 2g(6.09mmol)、HATU 2.3g(6.09mmol)、HOAt 829mg(6.09mmol)にDMF 30mlを加え攪拌溶解した。その溶液にスぺルミン317mg(1.52mmol)、TEA 933μl(6.7mmol)を加え室温で一晩攪拌した。反応終了後実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い中間体を得た。

収量 628mg(0.42mmol) (収率 28%)

MS(ESI) m/z 722[M+2H]²⁺

工程2. 脱保護

工程1で得られた化合物644mg(0.44mmol)にメタノール8mlを加え完全溶解させた。その溶液に炭酸ナトリウム1.9g(17.8mmol)、水2mlを加え55℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後不溶物を濾別、濾液を塩酸水溶液を用い中性に合わせた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーにより精製し中間体を得た。

収量 588mg(0.38mmol) (収率 87%)

MS(ESI) m/z 530[M+2H]²⁺

¹H NMR(D₂O): δ 1.3(s,36H),1.4-1.8(m,24H),2.8-3.0(m,8H),3.0-3.9(m,12H),4.8-4.9(m,2H),4.2-4.4(m,2H)

工程3. 脱保護

工程2で得られた化合物420mg(0.27mmol)にトリフルオロ酢酸3mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、過剰なトリフルオロ酢酸を除去し、中間体を得た。

工程4. 脱塩、塩酸塩化

工程3で得られた化合物を実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 161mg(0.24mmol) (収率 88%)

MS(ESI) m/z 330 $[M+2H]^{2+}$

^1H NMR(D_2O): δ 1.2–1.8(m,24H),2.4–2.6(m,8H),3.0–3.7(m,16H)

[0024] 実施例5 SPM(Arg)₄ 塩酸塩

工程1. グアニジノ化

実施例4工程2で得られた化合物 320mg(0.21mmol)をアセトニトリル2ml、メタノール1mlの混合溶媒に溶解させた。先の溶液に1H-ピラゾール-1-カルボキシ-アミジン塩酸塩124mg(0.84mmol)、TEA 234 μ l(1.68mmol)を加え室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーにより精製し中間体を得た。

収量 213mg(0.12mmol) (収率59%)

工程2. 脱保護

工程1で得られた化合物 213mg(0.12mmol)にトリフルオロ酢酸2mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。次いで実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 104mg(0.12mmol) (収率100%)

^1H NMR(D_2O): δ 1.4–1.8(m,24H),3.0–3.8(m,24H)

[0025] 実施例6 SPM(Lys)₆ 塩酸塩

工程1 縮合

Boc-Lys(TFA)OH 1.73g(5.06mmol)、HBTU 1.92g(5.06mmol)、HOBt・1水和物774mg(5.06mmol)、 N^1,N^{12} -ジトリフルオロアセチルスぺルミン・2トリフルオロ酢酸塩1.5g(2.41mmol)にDMF23ml、TEA834 μ l(6.03mmol)を加え室温で一晩撹拌した。実施例1の工程1と同様の後処理を行い、中間体を得た。

収量 430mg

工程2 脱保護

工程1で得られた化合物 430mg(0.41mmol)にメタノール2mlを加え完全溶解させた。その溶液に炭酸一ナトリウム1.75g(17.8mmol)、水2mlを加え室温で一晩撹拌した。

不溶物を濾別した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を実施例1の工程1と同様の精製をすることにより中間体を得た。

収量 350mg

工程3 縮合

Boc-Lys(Boc)OH・DCHA 663mg(1.26mmol)、HATU 479mg(1.26mmol)、HOAt 171mg(1.26mmol)、工程2で得られた化合物350mg(0.31mmol)にDMF6ml、TEA261 μ l(1.88mmol)を加え室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、0.1M塩酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、得られた残渣を実施例1の工程1と同様の精製をすることにより中間体を得た。

工程4 脱保護

工程3で得られた化合物にトリフルオロ酢酸5mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られたに水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去した。続いて、実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物(218mg)を得た。

MS(ESI) m/z 486.4 $[M+2H]^{2+}$.

[0026] 実施例7 SPM(Lys)₆ 塩酸塩

工程1 縮合

Boc-Lys(Boc)OH DCHA 0.755g、HOBt・1水和物0.22gをDMF5mlに溶解させ、そこへHBTU 0.55g、TEA0.22mlを加え、5分撹拌した。さらにジベンジル 1, 4-ブタンジイルビス[(3-アミノプロピル)カルバメート]0.33 gのDMF溶液2mlを加え、終夜撹拌した。定法に従い後処理した後、中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100/0~80/20)で精製し、中間体を得た。

収量:0.71g

工程2 脱保護、脱塩、縮合

工程1で得られた化合物を、塩化メチレン:トリフルオロ酢酸=1:1混合溶媒6mlを加え1時間撹拌した後、溶媒を留去した。得られた残渣を陰イオン交換樹脂Amberlite IRA-910を用いて脱塩した。

得られた化合物、Boc-Lys(Boc)OH・DCHA 0.84g(1.60mmol)、HOBt・1水和物0.24g(1.60mmol)、HBTU0.61g(1.60mmol)、TEA0.28ml(2.00mmol)をDMF3mlに溶解さ

せ、終夜撹拌した。定法に従い後処理した後、中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100/0~80/20のグラジエント系)で精製した。得られた化合物に48% HBr酢酸溶液5mlを加え、1時間撹拌した。溶媒を留去した後、実施例1工程1と同様の方法で逆相高速液体クロマトグラフィーを用いて精製し、目的物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

収量 0.331g

工程3 脱塩、塩酸塩化

工程2で得られた化合物を実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 0.21g

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ : 4.06–4.12(m, 2H), 3.60–3.70(m, 8H), 2.79–3.12(m, 40H), 1.15–1.86(m, 80H)

MS(ESI) m/z 870 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$

[0027] 実施例8 SPM(Orn)₁₂ 塩酸塩

工程1. 縮合

Boc-Orn(Boc)OH 1.47g(4.44mmol)、HBTU 1.68g(4.44mmol)、HOBt 681mg(4.44mmol)にDMF 10mlを加え撹拌溶解した。その溶液に実施例4工程3で得られた化合物 860mg(0.55mmol)、TEA 760 μl (5.44mmol)を加え室温で一晩撹拌し、実施例1の工程1と同様の後処理を行い、中間体を得た。

MS(ESI) m/z 740 $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$

工程2. 脱保護、脱塩、塩酸塩化

工程1で得られた化合物にトリフルオロ酢酸3mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーにより精製後、実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 320mg(0.094mmol) (収率 17% 2steps)

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$: δ 1.3–1.9(m, 64H), 2.8–3.6(m, 28H), 3.8–4.2(m, 12H)

[0028] 実施例9 SPM(Orn)₄ 塩酸塩

工程1 縮合

ジベンジル 1, 4-ブタンジイルビス[(3-アミノプロピル)カルバメート] 0.227g(0.48mmol)、Boc-Orn(TFA)Orn(TFA)OH 573g(1.01mmol)、HBTU 382mg(1.01mmol)、HOBt 155mg(1.01mmol)にDMF10ml、TEA0.27ml(1.92mmol)を加え室温で一晩撹拌した。実施例1の工程1と同様の後処理を行い、中間体を得た。

工程2 脱保護

工程1で得られた化合物にメタノール30mlを加え完全溶解させた。その溶液に炭酸ナトリウム816mg(7.68mmol)、水6mlを加え室温で一晩撹拌した。不溶物を濾別した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を実施例1の工程1と同様の後処理を行い、中間体を得た。

工程3 脱保護

工程2で得られた化合物をメタノール30ml、触媒量の10%Pd/Cを加え、水素雰囲気下、終夜撹拌した。触媒を濾別した後、溶媒を留去、得られた残渣を実施例1の工程1と同様の精製を行い、中間体を得た。

工程4 脱保護、脱塩

工程3で得られた化合物にトリフルオロ酢酸3mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。続いて、実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物(148mg)を得た。

[0029] 実施例10 SPM(Lys)₂(Orn)₂ 塩酸塩

工程1 縮合

Boc-Lys(Boc)OH DCHA 1.06g(2.00mmol)、CDI 0.32g(2.00mmol)を塩化メチレン5mlに溶解し、1時間室温で撹拌した。そこへスペルミン0.20g(1.00mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、凍結乾燥することにより得られた化合物を陰イオン交換樹脂Amberlite IRA-910を用いて脱塩した。

収量:0.32g(0.37mmol)

工程2 縮合

Boc-Orn(Boc)OH 0.25g(0.75mmol)、HATU0.28g(0.75mmol)、HOAt0.10g(0.75

mmol)をDMF2mlに溶解し、TEA0.13ml(0.93mmol)を加えた。5分撹拌した後、工程1で得られた化合物0.32g(0.37mmol)を加え、終夜撹拌した。溶媒を留去し、逆相高速液体クロマトグラフィーで精製し、目的物を含むフラクションを回収し、凍結乾燥し中間体を得た。

収量:0.20g

工程3 脱保護

工程2で得られた化合物0.20gを塩化メチレン:トリフルオロ酢酸=1:1混合溶媒5mlに溶解し、1時間撹拌した。溶媒を留去した後逆相高速液体クロマトグラフィーで精製し、中間体を得た。

収量:定量的

工程4 脱塩、塩酸塩化

工程3で得られた化合物を実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量:101mg

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}): 1.20-1.90(\text{m}, 28\text{H}), 2.78-3.95(\text{m}, 20\text{H}), 4.00-4.30(\text{m}, 2\text{H})$

MS(ESI) m/z 687 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0030] 実施例11 SPM(Lys)₈ 塩酸塩

工程1 縮合

Boc-Lys(Boc)OH·DCHA 5.3g(10.1mmol)、HATU 3.84g(10.1mmol)、HOAt 1.37g(10.1mmol)、N1,N12-ジトリフルオロアセチルスぺルミン・2トリフルオロ酢酸塩2.0g(4.82mmol)にDMF30ml、TEA1.67ml(12.1mmol)を加え室温で一晩撹拌した。実施例1の工程1と同様の後処理を行い、中間体を得た。

工程2 脱保護

工程1で得られた化合物にトリフルオロ酢酸10mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去した。

工程3 縮合

工程2で得られた化合物、Boc-Lys(Boc)OH·DCHA 1.73g(3.28mmol)、HATU 1.25

g(3.28mmol)、HOAt 446mg(3.28mmol)にDMF15ml、TEA952 μ l(6.88mmol)を加え室温で一晩撹拌した。実施例1の工程1と同様の後処理を行い、中間体を得た。

収量 840mg

工程4 脱保護

工程3で得られた化合物 840mg(0.72mmol)にメタノール4mlを加え完全溶解させた。その溶液に炭酸ナトリウム3.0g(28.9mmol)、水4mlを加え室温で一晩撹拌した。不溶物を濾別した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をオクタドデシル基化学結合型シリカゲルを充填剤とする逆相高速液体クロマトグラフィーに付し、トリフルオロ酢酸を0.1%含有する(v/v)水とアセトニトリルの混合溶媒で溶出し目的物のフラクションを凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収量 700mg

工程5 縮合

工程4で得られた化合物(400mg)、Boc-Lys(Boc)OH•DCHA 238mg(0.45mmol)、HA TU 172mg(0.45mmol)、HOAt 61mg(0.45mmol)にDMF8ml、TEA94 μ l(0.68mmol)を加え室温で一晩撹拌した。実施例1の工程1と同様の後処理を行い、中間体を得た。

収量 385mg

工程6 脱保護

工程5で得られた化合物にトリフルオロ酢酸5mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去した。

工程7 脱塩、塩酸塩化

工程6で得られた化合物を実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 133mg

MS(ESI) m/z 614.6 $[M+2H]^{2+}$.

[0031] 実施例12 SPM(Lys)₆ 塩酸塩

工程1 脱保護

実施例11工程4で得られた化合物(300mg)にトリフルオロ酢酸5mlを加え室温で1時

間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去した。

収量 定量的

工程2 脱塩、塩酸塩化

工程1で得られた化合物を実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 124mg

MS(ESI) m/z 486.4 $[M+2H]^{2+}$.

[0032] 実施例13 SPM(Orn)₂(Lys)₂ 塩酸塩

実施例10工程1でBocLys(Boc)OH DCHAを用いる代わりにBocOrn(Boc)OHを用い、実施例10工程2でBocOrn(Boc)OHを用いる代わりにBocLys(Boc)OH DCHAを用い、実施例10と同様の操作を行うことで目的物を得た。

収量:308mg

¹H-NMR(D₂O) δ : 1.25-1.90(m, 28H), 2.79-3.90(m, 20H), 4.15-4.30(m, 2H)

MS(ESI) m/z 687 $[M+H]^+$

実施例14 SPM(Orn)₈ 塩酸塩

工程1. 縮合

Boc-Orn(Boc)OH 1.17g(3.53mmol)、HATU 1.34g(3.53mmol)、HOAt 480mg(3.53mmol)にDMF 12mlを加え攪拌溶解した。その溶液に実施例4の工程2と同様の操作で合成した化合物 935mg(0.88mmol)、TEA 541 μ l(3.88mmol)を加え室温で一晩攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い中間体を得た。

収量 758mg(0.32mmol) (収率 37%)

工程2. 脱保護、脱塩、塩酸塩化

工程1で得られた化合物 800mg(0.34mmol)にトリフルオロ酢酸5mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。次いで、実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 346mg(0.31mmol) (収率 89%)

^1H NMR(D_2O): δ 1.2–1.8(m, 40H), 2.4–2.6(m, 8H), 2.9–3.4(m, 26H), 3.5–3.8(m, 2H)

[0033] 実施例15 SPM(Lys)₈ 塩酸塩

工程1 縮合

Boc-Lys(TFA)OH 13.9g(40.6mmol)、HBTU 15.4g(40.6mmol)、HOBt 6.2g(40.6mmol)、スぺルミン2g(9.90mmol)にDMF30ml、TEA8.82ml(8.82mmol)を加え室温で一晩攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 1.6g

工程2 脱保護

工程1で得られた化合物 850mg(0.57mmol)にメタノール5mlを加え完全溶解させた。その溶液に炭酸ナトリウム2.4g(22.7mmol)、水5mlを加え室温で一晩攪拌した。不溶物を濾別した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を実施例1の工程1と同様の精製を行い、中間体を得た。

収量 800mg

工程3 縮合

工程2で得られた化合物、BocLys(TFA)OH 982mg(2.87mmol)、HATU 1.09g(2.87mmol)、HOAt 390mg(2.87mmol)にDMF15ml、TEA595 μ l(4.3mmol)を加え室温で一晩攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 920mg

工程4 脱保護

工程3で得られた化合物 920mgにメタノール50mlを加え完全溶解させた。その溶液に炭酸ナトリウム10g、水40mlを加え室温で一晩攪拌した。不溶物を濾別した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を実施例1の工程1と同様の精製を行い、中間体を得た。

収量 880mg

工程5 脱保護

工程4で得られた化合物(300mg)にトリフルオロ酢酸5mlを加え室温で1時間攪拌し

た。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去した。

収量 定量的

工程6 脱塩、塩酸塩化

工程5で得られた化合物を実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 135mg

MS(ESI) m/z 614.6 $[M+2H]^{2+}$.

[0034] 実施例16 SPM(Lys)₈ 塩酸塩

工程1 脱保護

実施例15工程1で得られた化合物(750mg)にトリフルオロ酢酸10mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去した。

収量 定量的

工程2 縮合

工程1で得られた化合物、BocLys(Boc)OH・DCHA 1.06g(2.0mmol)、HATU 760mg(2.0mmol)、HOAt 272mg(2.0mmol)にDMF15ml、TEA415 μ l(3.0mmol)を加え室温で一晩攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 970mg

工程3 脱保護

工程2で得られた化合物 920mgにメタノール70mlを加え完全溶解させた。その溶液に炭酸ナトリウム10g、水40mlを加え室温で一晩攪拌した。不溶物を濾別した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を実施例1の工程1と同様の精製を行い、中間体を得た。

工程4 脱保護

工程3で得られた化合物にトリフルオロ酢酸5mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を

除去した。

収量 定量的

工程5 脱塩、塩酸塩化

工程4で得られた化合物を実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 330mg

MS(ESI) m/z 614.6 $[M+2H]^{2+}$.

[0035] 実施例17 SPM(Orn)₂ 塩酸塩

工程1. 縮合

Boc-Orn(Boc)OH 997mg(3.0mmol)とCDI 486mg(3.0mmol)をジクロロメタン8mlに溶解し、室温で1時間攪拌した。その溶液にスペルミン303mg(1.5mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーにより精製し中間体を得た。

収量 1.14g(1.3mmol) (収率 87%)

MS(ESI) m/z 831 $[M+H]^+$

工程2. 脱保護、脱塩、塩酸塩化

工程1で得られた化合物370mg(0.35mmol)にトリフルオロ酢酸3mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。続いて、実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 150mg(0.35mmol) (収率 定量的)

MS(ESI) m/z 431 $[m+H]^+$

[0036] 実施例18 SPM(Arg)₂ 塩酸塩

工程1 縮合

Z-Arg(NO₂)-OH 1.41g(4.00mmol)、CDI 0.65g(4.00mmol)を塩化メチレン10ml、DMF3ml中1時間攪拌し、スペルミン0.40g(2mmol)を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し得られた残渣を実施例1の工程1と同様の精製を行い、中間体を得た。

収量:0.38g(0.41mmol)

工程2 脱保護

工程1で得られた化合物をメタノール10ml、濃塩酸50 μ l、触媒量の10%Pd/Cを加え、水素雰囲気下、終夜撹拌した。触媒を一度濾別した後、反応を仕込み直し終夜撹拌した。触媒を濾別した後、溶媒を留去、得られた残渣を実施例1の工程1と同様の精製を行い、中間体を得た。

工程3 脱塩、塩酸塩化

工程2で得られた化合物を実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量:111mg

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$: δ 3.87–3.92 (m, 2H), 2.98–3.26 (m, 16H), 1.42–1.88 (m, 16H)

MS(ESI) m/z 259 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$

[0037] 実施例19 SPM(Arg)₂(Lys)₂ 塩酸塩

工程1. 縮合

Boc-Orn(TFA)OH 4.84g(14.8mmol)、CDI 2.39g(14.8mmol)をジクロロメタン100mlに溶解し、室温で1時間撹拌した。スperlミン1.49g(7.4mmol)を加え、一晩撹拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の精製を行い、中間体を得た。

収量 3.7g(3.53mmol) (収率 48%)

工程2. 縮合

Boc-Lys(Boc)OH•DCHA 1.05g(2.0mmol)、HATU 760mg(2.0mmol)、HOAt 272mg(2.0mmol)にDMF12mlを加え溶解した溶液に、工程1で得られた化合物 1.05g(1.0mmol)、TEA 306 μ l(2.2mmol)を添加し室温で一晩撹拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 488mg(0.33mmol) (収率 33%)

MS(ESI) m/z 740 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$

工程3. 脱保護

工程2で得られた化合物 488mg(0.33mmol)にメタノール8mlを加え完全溶解させた。その溶液に炭酸ナトリウム1.39g(13.2mmol)、水2mlを加え55°Cで一晩撹拌した。室温まで冷却した後不溶物を濾別、濾液に塩酸水溶液を添加し中性に合わせた。減

圧下溶媒を留去し、得られた残渣を実施例1の工程1と同様の精製を行い、中間体を得た。

収量 321mg(0.24mmol) (収率 75%)

MS(ESI) m/z 644 $[M+2H]^{2+}$

工程4. グアニジノ化

工程3で得られた化合物321mg(0.24mmol)をメタノール3mlに完全溶解させた。その溶液に1H-ピラゾール-1-カルボキシ-アミジン塩酸塩73mg(0.5mmol)、TEA 139 μ l(1.0mmol)を加え室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を実施例1の工程1と同様の精製を行い、中間体を得た。

収量 296mg(0.17mmol) (収率74%)

MS(ESI) m/z 686 $[M+2H]^{2+}$

工程5. 脱保護、脱塩、塩酸塩化

工程4で得られた化合物296mg(0.17mmol) にトリフルオロ酢酸3mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。次いで、実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 131mg(0.17mmol) (収率 100%)

^1H NMR(D_2O): δ 1.0–1.8(m, 28H), 2.4–2.55(m, 4H), 2.8–3.7(m, H), 3.8–3.9(m, 20H)

[0038] 実施例20 SPM(Lys)₁₂ 塩酸塩

工程1 縮合

実施例15工程4で得られた化合物(2g)、BocLys(TFA)OH 1.35g(3.94mmol)、HATU 1.5g(3.94mmol)、HOAt 536mg(3.94mmol)にDMF50ml、TEA415 μ l(5.92mmol)を加え室温で一晩撹拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 475mg

工程2 脱保護

工程1で得られた化合物にトリフルオロ酢酸10mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢

酸を除去した。

収量 定量的

工程3 縮合

工程2で得られた化合物、BocLys(TFA)OH 271mg(0.79mmol)、HATU 302mg(0.79mmol)、HOAt 108mg(0.79mmol)にDMF10ml、TEA164 μ l(1.19mmol)を加え室温で一晩撹拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 500mg

工程4 脱保護

工程3で得られた化合物 500mgにメタノール30mlを加え完全溶解させた。その溶液に炭酸ナトリウム10g、水20mlを加え室温で一晩撹拌した。不溶物を濾別した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を実施例1の工程1と同様の精製を行い、中間体を得た。

収量 380mg

工程5

脱保護工程4で得られた化合物にトリフルオロ酢酸3mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去した。

収量 定量的

工程6 脱塩、塩酸塩化

工程5で得られた化合物を実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 202mg

MS(ESI) m/z 580.9 $[M+3H]^{3+}$, 436.0 $[M+4H]^{4+}$.

[0039] 実施例21 SPM(Gly)₄ 塩酸塩

工程1. 縮合

BocGlyOH 1.01g(5.79mmol)、HBTU 2.2g(5.79mmol)、スぺルミン293mg(1.45mmol)にDMF30ml、TEA0.89ml(6.37mmol)を加え室温で一晩撹拌した。反応終了後、実施

例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 285mg(0.34mmol) (収率 24%)

工程2. 脱保護、脱塩、塩酸塩化

工程1で得られた化合物を285mg(0.34mmol)にトリフルオロ酢酸3mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。次いで実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 132mg(0.30mmol) (収率 89%)

^1H NMR(D_2O): δ 1.35-1.55(m, 4 H), 1.55-1.8(m, 4H), 3.0-3.5(m, 20H)

[0040] 実施例22 SPM(Orn)₈ 塩酸塩

工程1 縮合

Boc-Orn(TFA)Orn(TFA)OH 6.38g(11.9mmol)、HATU 4.5g(11.9mmol)、HOAt 1.6g(11.9mmol)、スぺルミン600mg(2.96mmol)にDMF80ml、TEA2.5ml(2.50mmol)を加え室温で一晩攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 2.57g

工程2 脱保護

工程1で得られた化合物にメタノール90mlを加え完全溶解させた。その溶液に炭酸ナトリウム10g、水40mlを加え室温で一晩攪拌した。不溶物を濾別した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を実施例1の工程1と同様の精製を行い、中間体を得た。

収量 1.65g

工程3 脱保護

工程2で得られた化合物にトリフルオロ酢酸5mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去した。

収量 定量的

工程4 脱塩、塩酸塩化

工程3で得られた化合物を実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得

た。

収量 875mg

MS(ESI) m/z 558.4 $[M+2H]^{2+}$, 372.6 $[M+3H]^{3+}$, 279.8 $[M+4H]^{4+}$.

[0041] 実施例23 SPM(Lys)₂(Arg)₂ 塩酸塩

工程1. 縮合

Boc-Lys(Boc)OH·DCHA 2.11g(4.0mmol)とCDI 648mg(4.0mmol)をジクロロメタン10mlに溶解し、室温で1時間撹拌した。その溶液にスperlミン417mg(2.0mmol)を加え、室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーにより精製し中間体を得た。

収量 910mg(0.84mmol) (収率 42%)

¹H NMR(D₂O): δ 1.2–1.8(m, H), 2.9–3.0(t, H), 3.8–4.0(m, H)

工程2. 縮合

Boc-Orn(TFA)OH 328mg(1.0mmol)、HATU 380mg(1.0mmol)、HOAt 136mg(1.0mmol)にDMF 5mlを加え撹拌溶解した。その溶液に工程1で合成した化合物430mg(0.5mmol)、TEA 153 μl(1.1mmol)を加え室温で一晩撹拌した。次いで、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 154mg(0.1mmol) (収率 20%)

MS(ESI) m/z 740 $[M+2H]^{2+}$

工程3. 脱保護

工程2で得られた化合物514mg(0.34mmol)をメタノール12ml、水3mlの混合溶媒に溶解し、炭酸ナトリウム1.47g(13.9mmol)を加え55℃で一晩撹拌した。室温まで冷却した後不溶物を濾別、濾液に塩酸水溶液を添加し中性に合わせた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 349mg(0.26mmol) (収率 78%)

MS(ESI) m/z 644 $[M+2H]^{2+}$

工程4. グアニジノ化

工程3で得られた化合物349mg(0.26mmol)をアセトニトリル4ml、メタノール1mlの混

合溶媒に溶解した。その溶液に1H-ピラゾール-1-カルボキシ-アミジン塩酸塩77mg(0.53mmol)、TEA 147 μ l(1.06mmol)を加え室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーにより精製し中間体を得た。

収量 288mg(0.17mmol) (収率69%)

MS(ESI) m/z 686[M+2H]²⁺

工程5. 脱保護、脱塩、塩酸塩化

工程4で得られた化合物288mg(0.21mmol)をトリフルオロ酢酸3mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。次いで実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 151mg(0.19mmol) (収率 93%)

¹H NMR(D₂O): δ 1.0-1.8(m, 28H), 2.35-2.5(m, 4H), 2.8-3.45 (m, 20H), 3.5-3.7(m, 2H)

[0042] 実施例24 SPM(Arg)₂ 塩酸塩

工程1. 保護

スperlミン1.04g(5mmol)をDMF 5mlに溶解し、tブチルフェニルカーボネート2076 μ l(11mmol)を加え、室温で一晩撹拌した。反応終了後、氷浴を用い0°Cに冷却した反応液に塩酸水溶液を加え、pH3に調整した。ジクロロメタンで不純物を抽出した後水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整、次いでジクロロメタンで目的物を逆抽出をした。硫酸ナトリウムで乾燥したのち、濾別し得られた濾液を減圧下留去して表題化合物を得た。

収量 1.98g(4.9mmol) (収率 98%)

MS(ESI) m/z 403 [M+H]⁺

工程2. SPM(Boc)₂ [Boc-Orn(TFA)]₂ の合成

Boc-Orn(TFA)OH 656mg(2.0mmol)、HATU 760mg(2.0mmol)、HOAt 272mg(2.0mmol)にDMF 15mlを加え撹拌溶解した。その溶液に工程1で得られた化合物 402mg(1.0mmol)、TEA 306 μ l(2.2mmol)を加え室温で一晩撹拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い表題化合物を得た。

収量 416mg(0.4mmol) (収率 40%)

MS(ESI) m/z 1024 $[M+H]^+$

工程3. 脱保護

工程2で得られた化合物546mg(0.53mmol)をメタノール12mlで完全溶解させた。その溶液に炭酸ナトリウム2.26g(21.3mmol)、水3mlを加え55℃で一晩撹拌した。反応終了後、不溶物を濾別し得られた濾液を塩酸水溶液を用いて中性に調整した。減圧が溶媒を留去、得られた残渣を実施例1の工程1と同様の精製を行い表題化合物を得た。

収量 330mg(0.3mmol) (収率 58%)

MS(ESI) m/z 832 $[M+H]^+$

工程4. グアニジノ化

工程3で得られた化合物330mg(0.3mmol)をアセトニトリル3ml、メタノール1mlの混合溶媒に溶解し、その溶液に1H-ピラゾール-1-カルボキシ-アミジン塩酸塩91mg(0.62mmol)、TEA 173 μ l(1.24mmol)を加え室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を実施例1の工程1と同様の精製を行い表題化合物を得た。

収量 276mg(0.24mmol) (収率 80%)

MS(ESI) m/z 458 $[M+2H]^{2+}$

工程5. 脱保護、脱塩、塩酸塩化

工程4で得られた化合物 276mg(0.29mmol)にトリフルオロ酢酸4mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。次いで実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 117mg(0.24mmol) (収率 定量的)

^1H NMR(D_2O): δ 1.3-1.95(m,14H), 2.7-3.5(m,16H) , 3.6-3.8(m,2H)

[0043] 実施例25 SPM(GAA)₄ 塩酸塩

工程1. グアニジノ化、脱塩、塩酸塩化

実施例21工程2で得られた化合物のTFA塩 824mg(0.93mmol)をアセトニトリル5ml、メタノール5mlの混合溶媒に溶解した。その溶液に1H-ピラゾール-1-カルボキシ-アミジン塩酸塩550mg(3.75mmol)、TEA 1.04ml(7.51mmol)を加え室温で一晩撹拌した。

減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーにより精製し、得られた化合物を実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 632mg(0.59mmol) (収率64%)

MS(ESI) m/z 300[$M + 2H$]²⁺

¹H NMR(D₂O): δ 1.35-1.55(m, 4H), 1.55-1.8(m, 4H), 3.05-3.3(m, 12H), 3.87 (s, 4H), 4.05 (s, 4H)

[0044] 実施例26 SPM(Ape)₄ 塩酸塩

工程1. 縮合

BocApeOH 1.26g(5.79mmol)、HBTU 2.2g(5.79mmol)、スぺルミン293mg(1.45mmol)にDMF30ml、TEA0.89ml(6.37mmol)を加え室温で一晩撹拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 666mg(0.34mmol) (収率 46%)

工程2. 脱保護、脱塩、塩酸塩化

工程1で得られた化合物を666mg(0.34mmol)にトリフルオロ酢酸3mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。次いで実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 159mg(0.20mmol) (収率 59%)

[0045] 実施例27 SPM(Lys)₉ 塩酸塩

工程1 N-{3-[4-(3-アミノプロピルアミノ)-ブチルアミノ]-プロピル}-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの合成

(3-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-プロピル)-(4-{*t*-ブトキシカルボニル-[3-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)-プロピル]-アミノ}-ブチル)-カルバミン酸*tert*-ブチルエステル2.7g(4.52mmol)のジクロロメタン(12mL)溶液にトリフルオロ酢酸(12mL)を加え、室温で20時間撹拌した。減圧下にて溶媒を留去し、水を加え凍結乾燥することにより表題化合物を得た。

収率 定量的

¹H NMR(DMSO): δ 1.62 (4H, m), 1.86(4H, m), 2.91(10H, m), 3.29(2H, q, J=6.7Hz),

7.95–9.60(5H, m)

MS(ESI) m/z 299(M+H)⁺

工程2 BocLys(Boc)Lys[BocLys(Boc)]OMe

BocLys(Boc)OH DCHA 18.12g、HOBt 1水和物5.24gの混合物にDMF50mlを加え、溶解した。そこへ、HBTU13.00g、TEA 7.2ml、リジンメチルエステル2塩酸塩4.00gを加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を留去した後、定法に従い後処理、残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃:MeOH=99:1~85:15)で精製し、目的物を得た。

収量:7.70g

工程3 BocLys(Boc)Lys(BocLys(Boc))OH

工程1で得られた化合物を、テトラヒドロフラン30ml、メタノール15ml、水15mlに溶解し、そこへ水酸化リチウム1水和物0.51gを加え、室温で2時間撹拌した。おおよそ半分の溶媒を留去した後、定法に従い後処理、溶媒を留去することで目的物を得た。

収量:6.78g

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.12–2.13(m, 54H), 2.85–3.25(m, 6H), 4.10–5.05(m, 3H), 6.20–6.50(m, 3H), 7.35–7.85(m, 3H)

MS(ESI): m/z 803 [M+H]⁺

工程4 縮合

工程1で得られた化合物 1.71g(2.68mmol)、工程3で得られた化合物6.46g (8.04mmol)、HATU 3.06g(8.04mmol)、HOAt 1.09g(8.04mmol) のDMF 50mL溶液にTEA 3.74 mL(26.8mmol)を加え、室温で24時間撹拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 3.14g(1.18mmol) (収率 44%)

MS(ESI) m/z 885(M+3H)³⁺

工程5 脱保護

工程4で得られた化合物3.12g(1.18mmol)の水(20mL)およびメタノール(50mL)の混合液に、炭酸ナトリウム3gを加え、室温にて4時間撹拌した。メタノールで洗いこみな

がら、不溶物をろ過により除去し、減圧下メタノールを留去した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い中間体を得た。

収量 1.65g(0.65mmol) (収率 55%)

MS(ESI) m/z 853($M+3H$)³⁺

工程6 脱保護、脱塩、塩酸塩化

工程5で得られた化合物601mg(0.225mmol)のジクロロメタン5mL溶液にトリフルオロ酢酸5mLを加え、室温にて2時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去した後、得られた残渣を実施例1の工程1と同様の精製を行い、次いで、実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 246mg(0.184mmol) (収率 82%)

¹H NMR(D₂O): δ 1.12–1.80 (62H, m), 2.40–2.90(14H, m), 2.95–3.40(22H, m), 3.75–4.20(3H, m)

MS(ESI) m/z 453($M+3H$)³⁺

[0046] 実施例28 SPM(Orn)₁₂ 塩酸塩

工程1 BocOrn(TFA)Orn(TFA)Orn(TFA)OBn

BocOrn(TFA)OH 2.91g(8.88mmol)、N-メチルモルホリン 1.02ml(9.32mmol)、THF 6ml、DMF 60mlの混合物に、−40°Cの冷却下、クロロ蟻酸イソブチル 1.12ml(9.32mmol)のTHF (6ml)溶液を滴下した。同じ温度にて1時間攪拌した後、H-Orn(TFA)Orn(TFA)OBn・塩酸塩 5g(8.88mmol)、N-メチルモルホリン 1.95ml(17.8mmol)のDMF(20ml)溶液を加え、室温にて、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、0.1M塩酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し表題化合物を得た。

収量 7.0g

工程2 BocOrn(TFA)Orn(TFA)Orn(TFA)OH

工程1で得られた化合物に、10%パラジウム炭素(50%水分含有) 1.5g、メタノール(100ml)を加え、水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。反応液をセライトにてろ過し、溶媒を留去することにより、表題化合物を得た。

収量 6.2g

工程3 縮合

Boc-Orn(TFA)Orn(TFA)Orn(TFA)OH 6.2g(8.29mmol)、HATU 3.15g(8.29mmol)、HOAt 1.13g(8.29mmol)、スぺルミン419mg(2.07mmol)にDMF50ml、TEA2.5ml(14.4mmol)を加え室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、0.1M塩酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、得られた残渣を実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 900mg

工程4 脱保護

工程3で得られた化合物にメタノール80mlを加え完全溶解させた。その溶液に炭酸ナトリウム10g、水40mlを加え室温で一晩撹拌した。不溶物を濾別した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を実施例1の工程1と同様の精製を行い、中間体を得た。

収量 573mg

工程5 脱保護、脱塩、塩酸塩化

工程4で得られた化合物にトリフルオロ酢酸10mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去した。次いで実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 260mg

MS(ESI) m/z 524.8 $[M+3H]^{3+}$, 393.8 $[M+4H]^{4+}$.

[0047] 実施例29 SPM(Lys)₁₂ 塩酸塩

工程1 縮合

実施例15工程4で得られた化合物(2.75g)、BocLys(TFA)OH 1.86g(5.44mmol)、HATU 2.07g(5.44mmol)、HOAt 740mg(5.44mmol)にDMF60ml、TEA1.13ml(8.16mmol)を加え室温で一晩撹拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 2.5g

工程2 脱保護

工程1で得られた化合物 2.5gにメタノール80mlを加え完全溶解させた。その溶液に炭酸ナトリウム10g、水40mlを加え室温で一晩撹拌した。不溶物を濾別した後、減圧

下溶媒を留去し、得られた残渣を実施例1の工程1と同様の精製を行い、中間体を得た。

収量 1.92g

工程3 脱保護

工程2で得られた化合物にトリフルオロ酢酸10mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去した。

収量 定量的

工程4 脱塩、塩酸塩化

工程3で得られた化合物を実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 940mg

MS(ESI) m/z 580.9 $[M+3H]^{3+}$, 436.0 $[M+4H]^{4+}$.

[0048] 実施例30 SPM(Orn)₂(Arg)₂ 塩酸塩

工程1. 縮合

Boc-Orn(TFA)OH 908mg(2.76mmol)、HATU 1.05g(2.76mmol)、HOAt 376mg(2.76mmol)にDMF 11mlを加え攪拌溶解した。その溶液に実施例17工程1で得られた化合物1.14g(1.3mmol)、TEA 424 μ l(3.04mmol)を加え室温で一晩攪拌した。実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 829mg(0.56mmol) (収率 41%)

MS(ESI) m/z 726 $[M+2H]^{2+}$

工程2. 脱保護

工程1で得られた化合物829mg(0.57mmol)をメタノール10ml、水2.5mlの混合溶媒に溶解し、炭酸ナトリウム2.4g(22.8mmol)を加え55°Cで一晩攪拌した。室温まで冷却した後不溶物を濾別、濾液に塩酸水溶液を添加し中性に合わせた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーにより精製し中間体を得た。

収量 659mg(0.43mmol) (収率 77%)

MS(ESI) m/z 630 $[M+2H]^{2+}$

工程3. グアニジノ化

工程2で得られた化合物878mg(0.59mmol) をアセトニトリル4ml、メタノール1mlの混合溶媒に溶解した。その溶液に1H-ピラゾール-1-カルボキシ-アミジン塩酸塩173mg(1.18mmol)、TEA 329 μ l(2.36mmol)を加え室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーにより精製し中間体を得た。

収量 848mg(0.53mmol) (収率91%)

MS(ESI) m/z 672[M+2H]²⁺

工程4. 脱保護、脱塩、塩酸塩化

工程3で得られた化合物848mg(0.53mmol) にトリフルオロ酢酸5mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。次いで、実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 357mg(0.47mmol) (収率 90%)

¹H NMR(D₂O): δ 1.2-1.8(m, 24H), 2.4-2.5(m, 4H), 2.85-3.5(m, 18H) , 3.6-3.75(m, 2H)

[0049] 実施例31 SPD(Orn)₃ 塩酸塩

工程1. 縮合

実施例1工程1のBoc-Lys(Boc)OH•DCHA をBoc-Orn(TFA)OH に、また、スペルミンをスペルミジンに変更することにより、中間体を得た。

工程2. 脱保護

工程1で得られた化合物800mg(0.74mmol)をメタノール9ml、水3mlの混合溶媒に溶解し、炭酸ナトリウム3.1g(29.7mmol)を加え55℃で一晩撹拌した。反応終了後、不溶物を濾別し得られた濾液を塩酸水溶液を用いて中性に調整した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーにより精製し目的物を得た。

収量 507mg(0.44mmol) (収率 60%)

MS(ESI) 789 [M+H]⁺

工程3. 脱保護・脱塩

工程2で得られた化合物200mg(0.17mmol) にトリフルオロ酢酸3mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、

過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。続いて実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 86mg(0.17mmol) (収率 定量的)

MS(ESI) 489 $[M + H]^+$

[0050] 実施例32 SPD(Arg)₃ 塩酸塩

工程1. グアニジノ化

実施例31工程2で得られた化合物 300mg(0.26mmol)をアセトニトリル1ml、メタノール4mlの混合溶媒に溶解し、その溶液に1H-ピラゾール-1-カルボキシ-アミジン塩酸塩116mg(0.79mmol)、TEA 222 μ l(1.59mmol)を加え室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーにより精製、凍結乾燥することにより目的物を得た。

収量 215mg(0.16mmol) (収率 63%)

MS(ESI) 472 $[M + 2H]^{2+}$

工程2. 脱保護・脱塩・塩酸塩化

工程1で得られた化合物215mg(0.16mmol)にトリフルオロ酢酸3mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。続いて実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 112mg(0.15mmol) (収率 91%)

^1H NMR(D₂O): δ 1.3-1.8(m, 18H), 2.8-3.95(m, 17H)

[0051] 実施例33 SPD(Orn)₂ 塩酸塩

工程1. 縮合

Boc-Orn(Boc)OH 9.95g(6mmol)とCDI 4.86g(6mmol)をジクロロメタン150mlに溶解し、室温で1時間撹拌した。その溶液にスペルミジン2.35ml(3mmol)を加え、室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーにより精製し中間体を得た。

収量 5.2g(10.7mmol) (収率 71%)

工程2. 脱保護・脱塩・塩酸塩化

工程1で得られた化合物250mg(0.28mmol)にトリフルオロ酢酸3mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。次いで、実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的物を得た。

収量 124mg(0.28mmol) (収率 定量的)

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$: δ 1.4–1.85(m, 14H), 2.8–3.4(m, 12H), 3.8–3.9(m, 2H)

[0052] 実施例34 $\text{TETA}(\text{Orn})_2[\text{Orn}(\text{Orn})_2]_2$ TFA塩

工程1. 縮合

Z-Orn(Z)OH 1.6g(4.00mmol)、CDI 648mg(4.00mmol)をジクロロメタン8mlに溶解し、1時間室温で攪拌した。そこへトリエチレンテトラミン298 μl (2.00mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより目的化合中間体を得た。

収量:1.29g(1.12mmol) (収率 56%)

MS(ESI) m/z 911[M+H] $^+$

工程2 縮合

Boc-Orn(Boc)OH 832mg(2.5mmol)、HATU 949mg(2.5mmol)、HOAt 340mg(2.5mmol)をDMF8mlに溶解した。その溶液に工程1で得られた化合物1.29g(1.12mmol)、TEA1.03ml(7.3mmol)を加え終夜攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の操作をし中間体を得た。

収量:1.15g(0.72mmol) (収率 65%)

MS(ESI) m/z 770[M+2H] $^{2+}$

工程3 脱保護

工程2で得られた化合物1.15g(0.72mmol)をトリフルオロ酢酸4mlに溶解し、1時間攪拌した。溶液を留去し、得られた残渣に水を加え化合物を溶解した後、凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:定量的

工程4 縮合

Boc-Orn(Boc)OH 1.1g(3.28mmol)、HATU 1.25g(3.28mmol)、HOAt 448mg(3.28

mmol)をDMF10mlに溶解した。その溶液に工程3で得られた化合物820mg(0.72mmol)、TEA1.35ml(9.71mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の操作を行い中間体を得た。

収量:1.45g(0.60mmol) (収率 81%)

MS(ESI) m/z 1198[M+2H]²⁺

工程5 脱保護

工程4で得られた化合物1.45g(0.60mmol)に10%Pd/C 145mgを加え、メタノール8mlに溶解した。水素置換後、室温で一晩撹拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:1.04g(0.45mmol) (収率 75%)

MS(ESI) m/z 930[M+2H]²⁺

工程6 脱保護

工程5で得られた化合物1.04g(0.45mmol)をトリフルオロ酢酸5mlに溶解し、1時間撹拌した。溶液を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより目的化合物を得た。

収量:768mg(0.31mmol) (収率 70%)

MS(ESI) m/z 530[M+2H]²⁺

¹H NMR(D₂O): δ 1.4-1.95(m,32H),2.85-4.0(m,36H)

[0053] 実施例35 TETA[Orn(Dab)]₂₄ TFA塩

工程1. 縮合

Z-Orn(Boc)OH 15.35g(41.9mmol)、CDI 6.8g(41.9mmol)をジクロロメタン200mlに溶解し、1時間室温で撹拌した。そこへトリエチレンテトラミン3.13ml(21mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の後処理を行った。

Z-Orn(Boc)OH 4.5g(12.3mmol)、HATU 4.7g(12.3mmol)、HOAt 1.67g(12.3mmol)をDMF30mlに溶解した。その溶液に工程3で得られた化合物4.7g(5.58mmol)、TEA3.3ml(23.7mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の後処理を行い、得られた残渣に10%Pd/Cを加え、メタノール100mlに溶解した。水

素置換後、室温で一晩撹拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量: 2.76g(2.75mmol)

工程2. 脱保護

工程1で得られた化合物730mg(0.5mmol)をトリフルオロ酢酸4mlに溶解し、1時間撹拌した。溶液を留去し、得られた残渣に水を加え化合物を溶解した後、凍結乾燥することにより中間体を得た。

工程3. 縮合

Boc-Dab(Boc)OH·DCHA 2.1g(4.4mmol)、HATU 1.66g(4.4mmol)、HOAt 598mg(4.4mmol)をDMF12mlに溶解した。その溶液に工程2で得られた化合物820mg(0.72mmol)、TEA1.88ml(13.5mmol)を加え終夜撹拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の操作を行い中間体を得た。

収率: 992mg(0.22mmol) (収率 44% 2steps)

MS(ESI) m/z 1002[M+3H]³⁺

工程4. 脱保護

工程3で得られた化合物992mg(0.22mmol)をトリフルオロ酢酸4mlに溶解し、1時間撹拌した。溶液を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収率: 699mg(0.21mmol) (収率 98%)

MS(ESI) m/z 468[M+3H]³⁺

¹H NMR(D₂O): δ 1.4-1.7(m, 16H), 2.05-2.25(m, 16H), 2.95-3.8(m, 36H), 3.8-4.3(m, 12H)

[0054] 実施例36 TETA[Orn(Orn)₂]₂(Orn)₂ TFA塩

工程1. 縮合

Boc-Orn(Boc)OH 1.33g(4.00mmol)、CDI 648mg(4.00mmol)をジクロロメタン8mlに溶解し、1時間室温で撹拌した。そこへトリエチレンテトラミン298 μl(2.00mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフ

ィーで精製し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:1.31g(1.3mmol) (収率 65%)

MS(ESI) m/z 775[M+H]⁺

工程2 縮合

Z-Orn(Z)OH 1.15g(2.89mmol)、HATU 1.1g(2.89mmol)、HOAt 393mg(2.89mmol)をDMF10mlに溶解した。その溶液に工程1で得られた化合物1.31g(1.3mmol)、TEA 1.19ml(8.54mmol)を加え終夜撹拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の処理を行い中間体を得た。

収量:1.35g(0.87mmol) (収率 67%)

MS(ESI) m/z 770[M+2H]²⁺⁺

工程3. 脱保護

工程2で得られた化合物1.35g(0.87mmol)をトリフルオロ酢酸4mlに溶解し、1時間撹拌した。溶液を留去し得られた残渣に水を加え化合物を溶解した後、凍結乾燥することにより中間体を得た。

工程4 縮合

Boc-Orn(Boc)OH 1.27g(3.83mmol)、HATU 1.45g(3.83mmol)、HOAt 521mg(3.83mmol)をDMF10mlに溶解した。その溶液に工程3で得られた化合物991mg(0.87mmol)、TEA 1.57ml(11.3mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の操作を行い中間体を得た。

収量:1.63g(0.67mmol) (収率 78% 2steps)

MS(ESI) m/z 1198[M+2H]²⁺

工程5 脱保護

工程4で得られた化合物1.63g(0.67mmol)に10%Pd/C 163mgを加え、メタノール8mlに溶解した。水素置換後、室温で一晩撹拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:1.15g(0.50mmol) (収率 75%)

MS(ESI) m/z 930[M+2H]²⁺

工程6 脱保護

工程5で得られた化合物1.15g(0.50mmol)をトリフルオロ酢酸5mlに溶解し、1時間攪拌した。溶液を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより目的化合物を得た。

収量:1.27g(0.52mmol) (収率 87%)

MS(ESI) m/z 530 $[M+2H]^{2+}$

^1H NMR(D_2O): δ 1.375–1.95(m,32H),2.8–3.0(m,12H),3.0–3.7(m,16H),3.8–3.9(t,2H),3.9–4.0(t,2H),4.05–4.2(m,2H),4.35–4.45(m,2H)

[0055] 実施例37 TETA(PheOrn)₂(OrnOrn)₂ 塩酸塩

工程1 縮合

CDI 0.97g(6.0mmol)、Z-L-Phe-OH 1.79g(6.0mmol)をジクロロメタン20mlに溶解し、30分室温で攪拌した。そこへトリエチレンテトラミン 0.447ml(3.0mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:2.1g(2.24mmol, 75%)

工程2 縮合

Z-Orn(Boc)-OH 1.64g(4.48mmol)、HOAt 0.67g(4.48mmol),HATU 1.87g(4.48mmol)をDMF 15mlに溶解し、TEA 1.25mlを加え、10分攪拌した。そこへ工程1で得られた化合物(2.1g)を加え、終夜攪拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の操作を行い中間体を得た。

収量:1.50g

工程3 脱保護および縮合

工程2で得られた化合物をメタノール 30ml に溶解し、触媒量の10%Pd/C存在下、水素雰囲気中で水素添加を行った。反応終了を確認後、Pd/Cを濾別、溶媒を留去し残渣を得た。Boc-Orn(Boc)-OH 1.53g (4.61mmol),HOAt 0.69g(4.61mmol),HATU 1.93g(4.61mmol)をDMF 10ml に溶解し、TEA 0.8mlを加え、10分攪拌した。そこへ先に得られた残渣を加え、終夜室温で攪拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の操作を行い中間体を得た。

工程4 脱保護

工程3で得られた化合物をトリフルオロ酢酸 20mlに溶解し、2時間攪拌した。溶液を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

工程5 イオン交換および塩酸塩化

実施例1工程3と同様の操作をし、目的化合物を得た。

収量:0.82g

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 7.15-7.41(m, 10H), 4.44-4.62(m, H), 3.88-4.13(m, 4H), 2.63-3.77(m, 28H), 1.54-2.02(m, 24H)

MS(ESI) m/z 1112 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0056] 実施例38 $\text{TETA}(\text{Orn})_2[\text{Orn}(\text{Orn})_2]_2$ 塩酸塩

工程1. イオン交換および塩酸塩化

実施例34で得られた化合物を実施例1の工程3と同様の操作をすることにより、目的化合物を得た。

収量 339mg(0.27mmol)

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$: δ 1.4-1.8(m,32H),2.8-3.0(m,12H),3.0-4.0(m,24H)

実施例39 $\text{TETA}[\text{Orn}(\text{Orn})_2]_2(\text{Orn})_2$ 塩酸塩

工程1. イオン交換および塩酸塩化

実施例36で得られた化合物を実施例1の工程3と同様の操作をすることにより、目的化合物を得た。

収量 614mg(0.49mmol)

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$: δ 1.35-1.8(m,32H),2.8-3.0(m,12H),3.0-3.7(m,20H),3.7-4.0(m,2H),4.1-4.3(m,2H)

[0057] 実施例40 $\text{TETA}(\text{Phe}-\delta\text{OrnOrn})_4$ 塩酸塩

工程1. 縮合

Z-Phe-OH 2.6g (8.8mmol)、HATU 3.3g (8.8mmol)、HOAt 1.2g (8.8mmol)をDMF15mlに溶解した。その溶液にトリエチレンテトラミン298 μl (2.0mmol)、TEA 3.0ml (22.0mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の操作を行

い中間体を得た。

収量:1.07g(0.84mmol) (収率 42%)

MS(ESI) m/z 636[M+2H]²⁺

工程2. 脱保護

工程1で得られた化合物1.07g(0.84mmol)に10%Pd/C 107mgを加え、メタノール15 mlに溶解した。水素置換後、室温で一晩攪拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:757mg(0.58mmol) (収率 70%)

MS(ESI) m/z 735[M+H]⁺

工程3. 縮合

Boc-Orn(Z)OH 1.20g(2.79mmol)、HATU 1.06g(2.79mmol)、HOAt 381mg(2.79mmol)をDMF10mlに溶解した。その溶液に工程2で得られた化合物757mg(0.58mmol)、TEA 975 μ l(6.99mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の操作を行い中間体を得た。

収量:1.13g(0.48mmol) (収率 84%)

MS(ESI) m/z 1064[M+2H]²⁺

工程4. 脱保護

工程3で得られた化合物1.13g(0.48mmol)に10%Pd/C 113mgを加え、メタノール6mlに溶解した。水素置換後、室温で一晩攪拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:841mg(0.37mmol) (収率 77%)

MS(ESI) m/z 796[M+H]⁺

工程5. 縮合

Boc-Orn(Z)OH 663mg(1.8mmol)、HATU 689mg(1.8mmol)、HOAt 246mg(1.8mmol)をDMF 8mlに溶解した。その溶液に工程4で得られた化合物841mg(0.37mmol)、TEA 630 μ l(4.52mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、実施例1工程1と

同様の操作を行い中間体を得た。

収量:1.01g(0.31mmol) (収率 84%)

MS(ESI) m/z 996[M+3H]³⁺

工程6. 脱保護

工程5で得られた化合物1.01g(0.31mmol)に10%Pd/C 101mgを加え、メタノール10mlに溶解した。水素置換後、室温で一晩撹拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:679mg(0.21mmol) (収率 68%)

MS(ESI) m/z 817[M+3H]³⁺

工程7. 脱保護

工程6で得られた化合物679mg(0.21mmol)をトリフルオロ酢酸4mlに溶解し、1時間撹拌した。溶液を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:585mg(0.19mmol) (収率 92%)

MS(ESI) m/z 824[M+2H]²⁺

工程8. イオン交換および塩酸塩化

工程7で得られた化合物585mg(0.19mmol)を実施例1の工程3と同様の操作をすることにより、目的化合物を得た。

収量 376mg(0.18mmol)

¹H NMR(D₂O): δ 1.3-1.85(m,32H),2.6-3.25(m,28H),3.6-3.95(m,8H),7.0-7.4(m,20H)

[0058] 実施例41 TETA[Orn(Dab)]₂₄ 塩酸塩

工程1. イオン交換および塩酸塩化

実施例35で得られた化合物を実施例1の工程3と同様の操作をすることにより、目的化合物を得た。

収量 301mg(0.18mmol) (収率 98%)

¹H NMR(D₂O): δ 1.3-2.0(m,32H),2.6-3.25(m,28H),3.6-3.95(m,8H),7.0-7.4(m,20H)

実施例42 TETA(TyrOrn)₂(OrnOrn)₂ TFA塩

実施例37において、工程1で使用したZ-L-Phe-OHをZ-L-Tyr(tBu)-OHに変更し、工程1～4と同様の操作を行い目的化合物を得た。

MS(ESI) m/z 1157 [M+H]⁺

¹H NMR (D₂O) δ : 6.97-7.31(m, 4H), 6.69-6.78(m, 4H), 4.28-4.53(m, 4H), 3.54-3.91(m, 4H), 2.60-3.54(m, 28H), 1.51-1.93(m, 24H)

[0059] 実施例43 TETA(PheOrn)₂[Orn(Orn)Orn]₂ 塩酸塩

工程1 脱保護、および縮合

実施例37工程2で得られた化合物1.36g(0.97mmol)をトリフルオロ酢酸 20mlに溶解した後、2時間攪拌した。溶液を留去した後、水-アセトニトリルに溶解し、凍結乾燥した。別の容器にBoc-Orn(Boc)-OH 650mg、HATU810mg、HOAt 290mgをDMF 10mlに溶解し、室温で10分攪拌した後、先に凍結乾燥した化合物を加え終夜攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の操作をし、中間体を得た。

収量:0.80g

工程2 脱保護および縮合

工程1で得られた化合物をメタノール 30mlに溶解して、触媒量のPd/C存在下、水素雰囲気中で終夜反応を行った。触媒を濾別した後溶媒を留去し、中間体を得た。別の容器にBoc-Orn(Boc)-OH 0.70g (2.10mmol)、HATU 0.88g (2.31mmol)、HOAt 0.31g (2.31mmol)をDMF 10mlに溶解し、そこへTEA0.37mlを加え、室温で10分攪拌した。その後、先ほど得られた中間体を加え終夜攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の操作をし、中間体を得た。

工程3 脱保護

工程2で得られた化合物をトリフルオロ酢酸 20mlで脱保護を行い溶液を留去した。得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:0.48g

工程4 イオン交換および塩酸塩化

工程3で得られたTFA塩に実施例1工程3と同様の操作を行い、目的化合物を得た

。

収量:0.45g

MS(ESI) m/z 677 $[M+2H]^{2+}$ $^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ : 7.14–7.38(m, 10H), 4.46–4.64(m, 4H), 3.83–4.11(m, 6H), 2.55–3.67(m, 32H), 1.49–1.95(m, 32H)[0060] 実施例44 TETA(PheOrn)₂(δ OrnOrn)₂ 塩酸塩

工程1 縮合

Boc-Orn(Z)-OH 1.59g、HATU 1.81g、HOAt 0.65gをDMFに溶解し、TEA 2.41mlを加えた。10分撹拌した後、実施例37工程1の化合物2.06gを加え、終夜撹拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の操作を行い中間体を得た。

収量:2.0g

工程2 脱保護および縮合

工程1で得られた化合物をメタノール 30mlに溶解して、触媒量のPd/C存在下、水素雰囲気中で終夜反応を行った。一度触媒を濾別した後、再度反応を仕込み直し終夜撹拌を行った後、触媒を濾別、溶媒を留去した。Boc-Orn(Boc)-OH 1.99g(6.0mmol)、HATU 2.51g(6.0mmol)、HOAt 0.90g(6.0mmol)をDMF 15mlに溶解し、TEA 1.05mlを加えた。10分撹拌した後、先の化合物を加え終夜撹拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の操作を行い中間体を得た。

工程3 脱保護

工程2で得られた化合物をトリフルオロ酢酸 20mlに溶解して、室温で1時間撹拌した。溶液を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

工程4 イオン交換ならびに塩酸塩化

実施例1工程3と同様にイオン交換樹脂を用いて脱塩した後、18重量%に相当する塩酸を加え、凍結乾燥させることにより目的化合物を得た。

収量:1.50g

MS(ESI) m/z 1112 $[M+H]^+$ $^1\text{H NMR}$ (D_2O) δ : 7.16–7.40(m, 10H), 4.23–4.57(m, 4H), 3.85–4.01(m, 4H), 2.82–3.

58(m, 28H), 1.48-1.98(m, 24H)

[0061] 実施例45 TEPA(Phe- δ OrnOrn)₅ 塩酸塩

工程1 縮合

テトラエチレンペンタミン474 μ l(2.5mmol)をジクロロメタン15mlに溶解し、Z-Phe-OSu1.98g(5mmol)を加え室温で一晩撹拌した。反応終了後溶媒を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:909mg(0.82mmol) (収率 33%)

MS(ESI) m/z 751[M+H]⁺

工程2. 縮合

Z-Phe-OH 821mg(2.74mmol)、HATU 1.04g(2.74mmol)、HOAt 373mg(2.74mmol)をDMF10mlに溶解した。その溶液に工程1で得られた化合物909mg(0.82mmol)、TEA955 μ l(6.85mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の操作を行い中間体を得た。

収量:837mg(0.51mmol) (収率 63%)

MS(ESI) m/z 798[M+2H]²⁺

工程3. 脱保護

工程2で得られた化合物837mg(0.51mmol)に10%Pd/C 84mgを加え、メタノール6mlに溶解した。水素置換後、室温で一晩撹拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:528mg(0.35mmol) (収率 68%)

MS(ESI) m/z 925[M+H]⁺

工程4. 縮合

Boc-Orn(Z)OH 712mg(1.94mmol)、HATU 737mg(1.94mmol)、HOAt 265mg(1.94mmol)をDMF10mlに溶解した。その溶液に工程3で得られた化合物528mg(0.35mmol)、TEA677 μ l(4.86mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の操作を行い目的化合物を得た。

収量:778mg(0.29mmol) (収率 83%)

MS(ESI) m/z 889[M+3H]³⁺

工程5. 脱保護

工程4で得られた化合物778mg(0.29mmol)に10%Pd/C 77mgを加え、メタノール6mlに溶解した。水素置換後、室温で一晩攪拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去し中間体を得た。

収量:578mg(0.29mmol)

MS(ESI) m/z 998[M+2H]²⁺

工程6. 縮合

Boc-Orn(Z)OH 712mg(1.94mmol)、HATU 737mg(1.94mmol)、HOAt 265mg(1.94mmol)をDMF10mlに溶解した。その溶液に工程3で得られた化合物578mg(0.29mmol)、TEA 677 μ l(4.86mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の操作を行い中間体を得た。

収量:578mg(0.15mmol) (収率 53%)

MS(ESI) m/z 935[M+4H]⁴⁺

工程7. 脱保護

工程6で得られた化合物578mg(0.15mmol)に10%Pd/C 57mgを加え、メタノール5mlに溶解した。水素置換後、室温で一晩攪拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去し中間体を得た。

MS(ESI) m/z 767[M+4H]⁴

工程8. 脱保護

工程7で得られた化合物459mg(0.15mmol)をトリフルオロ酢酸5mlに溶解し、1時間攪拌した。溶液を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:311mg(0.08mmol) (収率 55% 2steps)

MS(ESI) m/z 689[M+3H]³

工程9. イオン交換および塩酸塩化

工程8で得られた化合物311mg(0.08mmol)を実施例1工程3と同様にイオン交換樹脂

脂を用いて脱塩した後、18重量%に相当する塩酸を加え、凍結乾燥させることにより目的化合物を得た。

収量 187mg(0.07mmol)

[0062] 実施例46 TETA(DPheOrn)₂(OrnOrn)₂ 塩酸塩

工程1. 縮合

Z-D-Phe-OH 2.39g(8.0mmol)、CDI 1.30g(8.0mmol)をジクロロメタン10mlに溶解し、室温で1時間攪拌した。トリエチレンテトラミン 568mg(4.0mmol)を加え、一晩攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の精製を行い、中間体を得た。

収量 2.45g(2.61mmol) (収率 65%)

工程2. 縮合

Z-Orn(Boc)-OH 2.20g(6.0mmol)、HATU 2.28g(6.0mmol)、HOAt 816mg(6.0mmol)にDMF5mlを加え溶解した溶液に、工程1で得られた化合物 2.45g(2.61mmol)、DIEA 2.07ml(12mmol)を添加し室温で一晩攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 2.0g(1.42mmol) (収率 54%)

工程3. 脱保護

工程2で得られた化合物 2.0g(1.42mmol)に、10%Pd/C 1.0g、メタノール 40mlを加え、水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。反応液をセライトにてろ過し、溶媒を留去することにより中間体を得た。

収量 定量的

工程4. 縮合

Boc-Orn(Boc)-OH 2.10g(6.3mmol)、HATU 2.40g(6.3mmol)、HOAt 852mg(6.3mmol)にDMF5mlを加え溶解した溶液に、工程3で得られた化合物、DIEA 2.17ml(12mmol)を添加し室温で一晩攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 2.4g(1.39mmol) (収率 98%)

工程5 脱保護

工程4で得られた化合物にトリフルオロ酢酸5mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧

下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去した。

工程6 脱塩、塩酸塩化

工程5で得られた化合物を実施例1工程3と同様の処理を行うことにより目的化合物を得た。

収量 827mg

MS(ESI) m/z 563 $[M+2H]^{2+}$

[0063] 実施例47 TETA(TrpOrn)₂(OrnOrn)₂ 塩酸塩

工程1. 縮合

Z-Trp-OSu 3.85g(8.0mmol)をジクロロメタン10mlに溶解し、トリエチレンテトラミン 568mg(4.0mmol)を加え、一晩攪拌した。反応終了後、エーテルを加えて生じた沈殿をろ過し、エーテルで2回洗浄した。減圧下乾燥して、中間体を得た。

収量 定量的

工程2. 縮合

Z-Orn(Boc)-OH 2.93g(8.0mmol)、HATU 3.04g(8.0mmol)、HOAt 1.09g(8.0mmol)にDMF 7mlを加え溶解した溶液に、工程1で得られた化合物、DIEA 2.76ml(16mmol)を添加し室温で一晩攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 2.04g(1.30mmol) (収率 33%)

工程3. 脱保護

工程2で得られた化合物 2.04g(1.30mmol)に、10%Pd/C 1.0g、メタノール40mlを加え、水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。反応液をセライトにてろ過し、溶媒を留去することにより、中間体を得た。

収量 定量的

工程4. 縮合

Boc-Orn(Boc)-OH 1.90g(5.8mmol)、HATU 2.2g(5.8mmol)、HOAt 778mg(5.8mmol)にDMF 7mlを加え溶解した溶液に、工程3で得られた化合物、DIEA 2.0ml(11.6mmol)を添加し室温で一晩攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精

製を行い、中間体を得た。

収量 2.0g(0.97mmol) (収率 74%)

MS(ESI) m/z 1103 $[M+2H]^{2+}$

工程5 脱保護

工程4で得られた化合物にトリフルオロ酢酸 5mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去した。

工程6 イオン交換および塩酸塩化

工程5で得られた化合物に実施例1工程3と同様の操作を行い目的化合物を得た。

収量 379mg

MS(ESI) m/z 602 $[M+2H]^{2+}$

[0064] 実施例48 TAA(PheOrnOrn)3 塩酸塩

工程1 縮合、脱保護

CDI 1.49g(9.0mmol)、Z-L-Phe 2.69g(9.0mmol)を塩化メチレン(30ml)に溶解し、30分室温で攪拌した。そこへトリス(2-アミノエチル)アミン 0.450ml(3.0mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。水-アセトン混合溶媒で懸濁させた後、析出した固体を濾取した。

得られた固体をテトラヒドロフラン(30ml)、メタノール(30ml)に溶解し、触媒量のPd/Cを加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。反応終了後、触媒を濾別、溶媒を留去し中間体を得た。Z-Orn(Boc)-OH 1.35g(3.67mmol)、HOAt 0.55g, HATU 1.53gをDMF 15mlに溶解し、TEA 0.85mlを加え、10分攪拌した。DMF10mlに溶解した得られた中間体をそこへ加え、終夜攪拌した。酢酸エチル、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。1N-水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた固体をアセトンに懸濁させ、固体を濾取し中間体2.76gを得た。得られた固体2.76gを酢酸(30ml)、メタノール(20ml)の混合溶媒に溶解し、触媒量のPd/Cを加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。触媒を濾別した後、得られた残渣をメタノール(20ml)、水(20ml)の混合溶媒に溶解し、触媒量のPd/Cを加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。触媒を濾別、溶

媒を留去した。残渣を水に溶解した後、陰イオン交換樹脂を用いて脱塩、得られた水溶液を凍結乾燥し、中間体を得た。(1.82g)

Boc-Orn(Boc)-OH 1.69g(5.07mmol)、HOAt 0.76g、HATU 2.12g をDMF(10ml)に溶解し、TEA 0.94ml を加え、10分撹拌した。

そこへ、先に得られた中間体(1.82g)をDMF(5ml)に溶解した溶液を加え、終夜撹拌した。溶媒を留去後、残渣に酢酸エチル、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。1N-水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、実施例1工程1と同様に精製し、中間体を得た。

[0065] 工程2 脱保護

工程1で得られた化合物をトリフルオロ酢酸 20ml に溶解し、2時間撹拌した。実施例1工程1と同様に精製し、化合物を得た。

工程3 イオン交換、塩酸塩化

実施例1工程3と同様にイオン交換樹脂を用いて脱塩し、塩酸塩化し、表題化合物を得た。

収量:0.194g

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 7.35-7.13(m, 15H), 4.47-4.27(m, 6H), 4.06-3.89(m, 3H), 3.33-2.84(m, 30H), 2.50-1.53(24H)

[0066] 実施例49 TETA(Phe- α OrnOrn)₄ 塩酸塩

工程1 縮合

Z-Orn(Boc)OH 1.13g(3.1mmol)、HATU 1.17g(3.1mmol)、HOAt 422mg(3.1mmol) をDMF12mlに溶解した。その溶液に実施例40の工程4の化合物TETA[Phe-Orn(Boc)]₄・4TFA 1.44g(0.70mmol)、TEA1080 μ l(7.75mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の操作を行い中間体を得た。

収量:1.64g(0.55mmol) (収率 79%)

MS(ESI) m/z 995[M+3H]³⁺

工程2. 脱保護

工程1で得られた化合物1.64g(0.55mmol)に10%Pd/C 164mgを加え、メタノール15ml

に溶解した。水素置換後、室温で一晩撹拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより目的化合物を得た。

収量: 869mg(0.29mmol) (収率 54%)

MS(ESI) m/z 816[M+3H]³⁺

工程3. 脱保護

工程2で得られた化合物869mg(0.29mmol)をトリフルオロ酢酸8mlに溶解し、1時間撹拌した。溶液を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量: 773mg

MS(ESI) m/z 550[M+3H]³⁺

工程4. イオン交換および塩酸塩化

工程3で得られた化合物773mgに、実施例1工程3と同様の操作を行うことにより目的化合物を得た。

収量 470mg(0.24mmol)

[0067] 実施例50 TETA(OrnOrn)₂(PheOrn)₂ 塩酸塩

工程1. 縮合

Boc-(Orn(TFA))₂-OH 4.2g(7.81mmol)、CDI 1.265g(7.81mmol)をジクロロメタン50mlに溶解し、室温で1時間撹拌した。トリエチレンテトラミン 0.583ml(3.91mmol)を加え、一晩撹拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量 1.0g(0.55mmol) (収率 14%)

工程2. 縮合

Z-Phe-OH 412mg(1.375mmol)、HATU 522g(1.375mmol)、HOAt 190mg(1.375mmol)、DMF10ml中に、工程1で得られた化合物1.0g(0.55mmol)、TEA 0.46ml(3.3mmol)にDMF10mlを加え溶解した溶液を添加し室温で一晩撹拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い中間体を得た。

収量 800mg(0.46mmol) (収率 84%)

工程3. 脱保護、縮合、脱保護

工程2で得られた化合物800mg(0.46mmol)に、10%Pd/C 1g、メタノール20mlを加え、水素雰囲気下室温にて一晩撹拌した。反応液をセライトにてろ過し、溶媒を留去することにより中間体を得た。Boc-Orn(Boc)-OH 360mg(1.1mmol)、HATU 420mg(1.1mmol)、HOAt 150mg(1.1mmol)にDMF 5mlを加え溶解した溶液に、上記で得られた化合物TEA 0.64ml(2.3mmol)を添加し室温で一晩撹拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理後、炭酸ナトリウム780mg(7.36mmol)、メタノール20ml、水4mlを加え一晩撹拌した。溶媒を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

工程4 脱保護

工程3で得られた化合物にトリフルオロ酢酸 5mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去した。

工程5 イオン交換および塩酸塩化

工程4で得られた化合物に実施例1工程3と同様の操作を行うことにより目的化合物を得た。

収量 250mg

MS(ESI) m/z 376[M+3H]³⁺

[0068] 実施例51 TETA[Phe-Orn(Orn)]₂₄ 塩酸塩

工程1. 脱保護

実施例40の工程4の化合物TETA[Orn(Boc)]₄・4TFA 1.44g(0.7mmol)をトリフルオロ酢酸8mlに溶解し、1時間撹拌した。溶液を留去し、得られた残渣に水を加え化合物を溶解した後、凍結乾燥することにより目的化合物を得た。

工程2. 縮合

Z-Orn(Boc)OH 2.25g(6.16mmol)、HATU 2.33g(6.16mmol)、HOAt 838mg(6.16mmol)をDMF15mlに溶解した。その溶液に工程1で得られた化合物1.47g(0.7mmol)、TEA 2.14ml(15.4mmol)を加え終夜撹拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の

後処理を行い、単離精製することなく次の反応へ進んだ。

工程3. 脱保護

工程2で得られた混合物に10%Pd/Cを加え、メタノール15mlに溶解した。水素置換後、室温で一晩撹拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:1.35g(0.28mmol) (収率 41% 3steps)

MS(ESI) m/z 969[M+3H]³⁺

工程4. 脱保護

工程3で得られた化合物1.35g(0.28mmol)をトリフルオロ酢酸 8mlに溶解し、1時間撹拌した。溶液を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、凍結乾燥することにより目的化合物を得た。

収率:1.26g(0.32mmol)

MS(ESI) m/z 526[M+4H]⁴⁺

工程5. イオン交換および塩酸塩化

工程4で得られた化合物311mg(0.08mmol)に実施例1工程3と同様の操作を行うことにより目的化合物を得た。

収量 768mg(0.30mmol)

¹H NMR(D₂O): δ 1.375–2.0(m,48H),2.4–3.5(m,44H),3.6–4.6(m,16H),7.0–7.35(m,20H)

[0069] 実施例52 TETA(TyrOrn)₂(OrnOrn)₂ 塩酸塩

工程1. イオン交換および塩酸塩化

実施例34で得られた化合物に実施例1工程3と同様の操作を行うことにより目的化合物を得た。

収量:57mg

¹H NMR(D₂O) δ :7.15–7.30(m,4H), 6.82–6.96(m, 4H), 4.50–4.75(m,4H), 4.03–4.21(m, 4H), 2.75–3.92(m, 28H), 1.61–2.11(m, 24H)

実施例53 TETA[Dab(Dab)]₂ 塩酸塩

工程1. 縮合

Z-Dab(Boc)-OH 2.04g(5.8mmol)、CDI 940mg(5.8mmol)をジクロロメタン50mlに懸濁し、室温で1時間攪拌した。トリエチレンテトラミン 0.432ml(2.9mmol)を加え、一晩攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去した。Z-Dab(Boc)-OH 2.25g(6.38mmol)、HATU 2.42g(6.38mmol)、HOAt 8.68mg(6.38mmol)にDMF10ml中に、上記で得られた残渣をTEA 1.21ml(8.7mmol)、DMF10mlに溶解して加えた。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い中間体を得た。

収量 1.39g(0.94mmol) (収率 32%)

工程2. 脱保護、縮合

工程1で得られた化合物1.39g(0.94mmol)に10%Pd/Cを加え、メタノール50mlに溶解した。水素置換後、室温で一晩攪拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去した。Z-Dab(Boc)-OH 2.65g(7.52mmol)、HATU 2.86g(7.52mmol)、HOAt 1.0g(7.52mmol)にDMF10ml中に、上記で得られた残渣をTEA 2.1ml(15mmol)、DMF10mlに溶解して加えた。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理を行い中間体を得た。

工程3. 脱保護

工程1で得られた化合物1.39g(0.94mmol)に10%Pd/Cを加え、メタノール50mlに溶解した。水素置換後、室温で一晩攪拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去した。トリフルオロ酢酸5mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去した。

工程4. イオン交換および塩酸塩化

工程3で得られたに実施例1工程3と同様の操作を行うことにより目的化合物を得た。

収量 172mg(0.10mmol)

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O}): \delta$ 1.6–2.2(m, 24H), 2.8–3.9(m, 48H), 4.15–4.3(m, 4H)

[0070] 実施例54 TETA[Lys(Dab)]₂₄ TFA塩

工程1. 縮合

BocLys(Boc)OH DCHA 15.6g(29.49mmol)、HBTU 11.2g(29.49mmol)、HOBt/H₂O 4.5g(29.49mmol)にDMF 6mlを加え攪拌溶解した。その溶液にトリエチレンテトラミン

1.0ml(6.7mmol)、TEA 4.1ml(29.49mmol)を加え室温で一晩撹拌した。反応終了後実施例1工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量:6.01g(4.12mmol) (収率 62%)

工程2. 脱保護

工程1で得られた化合物をトリフルオロ酢酸 25mlに溶解し、1時間撹拌した。溶液を留去し、中間体を得た。

工程3. 縮合

Z-Dab(Boc)-OH 2.16g(6.15mmol)、HATU 2.34g(6.15mmol)、HOAt 836mg(6.15mmol)にDMF10ml中に、工程2で得られた化合物1.15g(0.732mmol)をTEA 1.6ml(11.5mmol)、DMF10mlに溶解して加えた。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理を行い、得られた残渣に10%Pd/Cを加え、メタノール50mlに溶解した。水素置換後、室温で一晩撹拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去した。実施例1工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

工程4. 脱保護

工程3で得られた520mg(0.16mmol)をトリフルオロ酢酸 5mlに溶解し、1時間撹拌した。溶液を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより目的化合物を得た。

収量:105mg(0.032mmol) (収率 20%)

MS(ESI) m/z 487[M+3H]³⁺

[0071] 実施例55 TETA(D-Phe-Orn-Orn)₄ 塩酸塩

工程1. 縮合

Z-D-Phe-OH 5.26g(17.6mmol)、HATU 6.69g(17.6mmol)、HOAt 2.39g(17.6mmol)をDMF 10mlに溶解し、室温で1時間撹拌した。TETA 568mg(4.0mmol)を加え、一晩撹拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の操作を行い中間体を得た。

収量 1.10g(0.87mmol) (収率 22%)

工程2. 脱保護

工程1で得られた化合物 1.10g(0.87mmol)に、10%Pd/C 0.5g、メタノール20mlを加え水素雰囲気下室温にて一晩撹拌した。反応液をセライトにてろ過し、溶媒を留去

することにより中間体を得た。

収量 定量的

工程3. 縮合

Z-Orn(Boc)-OH 1.66g(4.5mmol)、HATU 1.72g(4.5mmol)、HOAt 616mg(4.5mmol)にDMF 7mlを加え溶解した溶液に、工程2で得られた化合物、DIEA 781 μ l(9.0mmol)を添加し室温で一晩撹拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 1.14g(0.54mmol) (収率 62%)

工程4. 脱保護

工程3で得られた化合物 1.10g(0.87mmol)に、10%Pd/C 0.5g、メタノール20mlを加え、水素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液をセライトにてろ過し、溶媒を留去することにより、中間体を得た。

収量 809mg(0.51mmol) (収率 94%)

工程5. 縮合

Boc-Orn(Boc)-OH 743mg(2.23mmol)、HATU 850mg(2.23mmol)、HOAt 304mg(2.23mmol)にDMF 4mlを加え溶解した溶液に、工程4で得られた化合物、DIEA 769 μ l(4.46mmol)を添加し室温で一晩撹拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い中間体を得た。

収量 310mg(0.11mmol) (収率 21%)

工程6 脱保護

工程5で得られた化合物にトリフルオロ酢酸 5mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去した。

工程7 イオン交換および塩酸塩化

工程6で得られた化合物に実施例1工程3と同様の操作を行い目的物化合物を得た。

収量 100mg

MS(ESI) m/z 824[M+2H]²⁺

[0072] 実施例56 TETA(Trp-Orn-Dab)₄ 塩酸塩

工程1. 縮合

Z-Trp-OH 5.95g(17.6mmol)、HATU 6.69g(17.6mmol)、HOAt 2.39g(17.6mmol)をDMF 10mlに溶解し、室温で1時間攪拌した。トリエチレンテトラミン 568mg(4.0mmol)を加え、一晩攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の精製を行い、中間体を得た。

収量 3.97g(2.78mmol) (収率 70%)

工程2. 脱保護

工程1で得られた化合物 3.97g(2.78mmol)に、10% Pd/C 2.0g、メタノール60mlを加え、水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。反応液をセライトにてろ過し、溶媒を留去することにより中間体を得た。

収量 2.01g(2.25mmol) (収率 81%)

工程3. 縮合

Z-Orn(Boc)-OH 3.62g(9.9mmol)、HATU 3.76g(9.9mmol)、HOAt 1.35g(9.9mmol)にDMF 10mlを加え溶解した溶液に、工程2で得られた化合物、DIEA 3.41ml(19.8mmol)を添加し室温で一晩攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 3.70g(1.62mmol) (収率 72%)

工程4. 脱保護

工程3で得られた化合物 3.70g(1.62mmol)に、10% Pd/C 1.5g、メタノール60mlを加え、水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。反応液をセライトにてろ過し、溶媒を留去することにより中間体を得た。

収量 2.80g(1.60mmol) (収率 99%)

工程5. 縮合

Boc-Dab(Boc)-OH 665mg(2.16mmol)、HATU 821mg(2.16mmol)、HOAt 294mg(2.16mmol)にDMF 7mlを加え溶解した溶液に、工程4で得られた化合物 782mg(0.45mmol)、DIEA 755 μ l(4.32mmol)を添加し室温で一晩攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 437mg(0.15mmol) (収率 34%)

工程6 脱保護

工程5で得られた化合物にトリフルオロ酢酸 5mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去した。

工程7 イオン交換および塩酸塩化

工程6で得られた化合物に実施例1工程3と同様の操作を行い目的化合物を得た。

収量 205mg

MS(ESI) m/z 874[M+2H]²⁺

[0073] 実施例57 TETA(PheOrn)₄ 塩酸塩

工程1. 縮合

BocOrn(Boc)OH 1.11g(3.34mmol)、HATU 1.39g(3.65mmol)、HOAt 489mg(3.59mmol)にDMF 8mlを加え撹拌溶解した。その溶液に実施例40の工程2の化合物TETA(Phe)₄ 600mg(0.817mmol)、TEA 570 μl(4.09mmol)を加え室温で一晩撹拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い中間体を得た。

収量 1.106g(0.55mmol) (収率 67.9%)

MS(ESI) m/z 997[M+2H]²⁺

工程2. 脱保護

工程1で得られた化合物1.106g(0.555mmol)にトリフルオロ酢酸 6mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を、逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

MS(ESI) m/z 596 [M+2H]²⁺

工程3. イオン交換および塩酸塩化

工程2で得られた化合物に実施例1工程3と同様の操作を行うことにより、目的化合物を得た。

収量 531.8mg(0.365mmol) (収率 65.9%)

MS(ESI) m/z 596 [M+2H]²⁺

[0074] 実施例58 TETA(OrnOrn)₂(ChaOrn)₂ 塩酸塩

工程1. 縮合

Z-Orn(Boc)-OH 3.22g(8.8mmol)、CDI 1.43g(8.8mmol)をジクロロメタン10mlに溶解し、室温で1時間攪拌した。TETA 568mg(4.0mmol)を加え、一晩攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、Z-Cha-OH・DCHA 4.3g(8.8mmol)、HATU 3.3g(8.8mmol)、HOAt 1.2g(8.8mmol)、DIEA 1.94ml(17.6mmol)にDMF30mlを加え溶解した溶液を添加し室温で一晩攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 2.27g(1.60mmol) (収率 40%)

工程2. 脱保護

工程1で得られた化合物 2.27g(1.60mmol)に、10%Pd/C 1.0g、メタノール40mlを加え、水素雰囲気下室温にて一晩攪拌した。反応液をセライトにてろ過し、溶媒を留去することにより中間体を得た。

収量 定量的

工程3. 縮合

Boc-Orn(Boc)-OH 1.32g(4.0mmol)、HCTU 1.65g(4.0mmol)、Cl-HOBt 676mg(4.0mmol)にDMF 10mlを加え溶解した溶液に、工程2で得られた化合物 800mg(0.91mmol)、DIEA 1.38ml(8.0mmol)を添加し室温で一晩攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理、精製を行い、中間体を得た。

収量 1.0g(0.47mmol) (収率 51%)

工程4 脱保護

工程3で得られた化合物にトリフルオロ酢酸 5mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去した。

工程5 イオン交換および塩酸塩化

工程4で得られた化合物に実施例1工程3と同様の操作を行うことにより目的化合物を得た。

収量 484mg

MS(ESI) m/z 569[M+2H]²⁺

[0075] 実施例59 TETA(Orn)₂[Dab(Dab)₂]₂ 塩酸塩

工程1. 縮合

Z-Orn(Z)OH 1.6g(4.00mmol)、CDI 648mg(4.00mmol)をジクロロメタン8mlに溶解し、1時間室温で撹拌した。そこへトリエチレンテトラミン298 μ l(2.00mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:1.22g(1.08mmol) (収率 54%)

MS(ESI) m/z 911[M+H]⁺

工程2. 縮合

Boc-Dab(Boc)OH 755mg(2.37mmol)、HATU 910mg(2.37mmol)、HOAt 323mg(2.37mmol)をDMF10mlに溶解した。その溶液に工程1で得られた化合物1.22g(1.08mmol)、TEA542 μ l(3.88mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の操作を行い中間体を得た。

収量:814mg(0.52mmol) (収率 49%)

MS(ESI) m/z 756[M+2H]²⁺

工程3. 脱保護

工程2で得られた化合物814mg(0.52mmol)をトリフルオロ酢酸2ml、ジクロロメタン5mlの混合溶媒に溶解し、1時間撹拌した。溶液を留去し得られた残渣に水を加え化合物を溶解した後、凍結乾燥することにより目的化合物を得た。

工程4. 縮合

Boc-Dab(Boc)OH 1.28g(4.02mmol)、HATU 1.52g(4.02mmol)、HOAt 548mg(4.02mmol)をDMF15mlに溶解した。その溶液に工程3で得られた化合物、TEA542 μ l(3.88mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の操作を行い中間体を得た。

収量:1.22g(0.52mmol) (収率 58%)

MS(ESI) m/z 771[M+3H]³⁺

工程5. 脱保護

工程4で得られた化合物1.22g(0.52mmol)に10%Pd/C 122mgを加え、メタノール6ml

に溶解した。水素置換後、室温で一晩撹拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:640mg(0.31mmol) (収率 61%)

MS(ESI) m/z 592[M+3H]³⁺

工程6. 脱保護

工程5で得られた化合物640mg(0.31mmol)をトリフルオロ酢酸5mlに溶解し、1時間撹拌した。溶液を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収率:307mg(0.13mmol) (収率 42%)

MS(ESI) m/z 488[M+2H]²⁺

工程7. イオン交換および塩酸塩化

工程6で得られた化合物307mg(0.13mmol)に実施例1工程3と同様の操作を行うことにより目的化合物を得た。

収量 155mg(0.12mmol) (収率 95%)

¹H NMR(D₂O): δ 1.4-1.8(m,24H),2.8-4.0(m,36H),7.1-7.35(m,10H)

[0076] 実施例60 TAA(TrpOrnOrn)₃ 塩酸塩

工程1. 縮合

Z-Trp-OH 5.57g(16.5mmol)、HBTU 6.25g(16.5mmol)、HOBt 2.52g(16.5mmol)をDMF 10mlに溶解し、室温で1時間撹拌した。トリス(2-アミノエチル)アミン 730mg(5mmol)を加え、一晩撹拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の精製を行い、中間体を得た。

収量 4.86g(4.39mmol) (収率 88%)

工程2. 脱保護

工程1で得られた化合物 4.86g(4.39mmol)に、10%Pd/C 2.0g、メタノール60mlを加え、水素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液をセライトにてろ過し、溶媒を留去することにより、中間体を得た。

収量 定量的

工程3. 縮合

Z-Orn(Boc)-OH 5.55g(15.2mmol)、HCTU 6.27g(15.2mmol)、Cl-HOBt 2.57g(15.2mmol)にDMF10mlを加え溶解した溶液に、工程2で得られた化合物、DIEA 5.24ml(30.4mmol)を添加し室温で一晩撹拌した。反応終了後、水を加えろ過したのち、得られた個体を酢酸エチル、エーテルの混合溶媒で洗浄した。減圧下乾燥して中間体を得た。

収量 6.70g(3.83mmol) (収率 87%)

工程4. 脱保護

工程3で得られた化合物 6.70g(3.83mmol)に、10%Pd/C 2.0g、メタノール60mlを加え、水素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液をセライトにてろ過し、減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、凍結乾燥することにより目的化合物を得た。

収量 2.75g(1.98mmol) (収率 52%)

工程5. 縮合

Z-Orn(Boc)-OH 789mg(2.4mmol)、HCTU 982mg(2.4mmol)、Cl-HOBt 402mg(2.4mmol)にDMF5mlを加え溶解した溶液に、工程4で得られた化合物 1.0g(0.72mmol)、DIEA 820 μ l(4.8mmol)を添加し室温で一晩撹拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水、0.1M塩酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた個体を酢酸エチル、エーテルの混合溶媒で洗浄した。減圧下乾燥して中間体を得た。

収量 定量的

工程6 脱保護

工程5で得られた化合物にトリフルオロ酢酸5mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去して中間体を得た。

工程7 イオン交換および塩酸塩化

工程6で得られた化合物に実施例1工程3と同様の操作を行い、目的化合物を得た。

収量 355mg

MS(ESI) m/z 695[M+2H]²⁺

[0077] 実施例61 TAA(TrpOrnDab)₃ 塩酸塩

工程1. 縮合

Z-Dab(Boc)-OH 756mg(2.4mmol)、HCTU 982mg(2.4mmol)、Cl-HOBt 402mg(2.4mmol)にDMF5mlを加え溶解した溶液に、実施例60の工程4で得られた化合物 1.0g(0.72mmol)、DIEA 820 μ l(4.8mmol)を添加し室温で一晩攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた個体を酢酸エチル、エーテルの混合溶媒で洗浄した。減圧下乾燥して中間体を得た。

収量 定量的

工程2 脱保護

工程1で得られた化合物にトリフルオロ酢酸5mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去した。

工程3 イオン交換および塩酸塩化

工程2で得られた化合物に実施例1工程3と同様の操作を行うことにより目的化合物を得た。

収量 389mg

MS(ESI) m/z 674[M+2H]²⁺

[0078] 実施例62 TETA(4-NH₂Bz)₄(Orn)₄(Orn)₈ 塩酸塩

工程1. 縮合、還元

トリエチレンテトラミン1.0ml(6.7mmol)、TEA4.1ml(29.5mmol)のジクロロメタン50ml溶液に4-ニトロベンゾイルクロライド 5.5g(29.5mmol)を滴下し、一晩攪拌した。析出した固体をろ取し、メタノール100mlに懸濁後、10% Pd/C 2g、を加え、水素雰囲気下、室温にて5時間攪拌した。反応液をセライトにてろ過し、溶媒を留去することにより中間体を得た。

収量 3.58g(5.76mmol) (収率 86%)

工程2. 縮合、脱保護

Z-Orn(Boc)-OH 7.2g(14.6mmol)、HATU 7.4g(14.6mmol)、HOAt 2.7g(14.6mmol)にDMF 50mlを加え溶解した溶液に、工程1で得られた化合物2.77g(4.45mmol)、TEA 5.4ml(38.8mmol)を添加し室温で一晩攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理を行い、得られた化合物に10% Pd/C 1.5g、メタノール60mlを加え、水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。反応液をセライトにてろ過し、溶媒を留去し、得られた残渣を、逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量 5.44g(2.81mmol) (収率 63%)

工程3. 脱保護、縮合、脱保護

工程2で得られた化合物 5.44g(2.81mmol) トリフルオロ酢酸5mlに溶解し、1時間攪拌し、溶液を留去した。Boc-Orn(Boc)-OH 7.78g(23.4mmol)、HBTU 8.9g(23.4mmol)、HOBt 3.6g(23.4mmol)にDMF 17mlを加え溶解した溶液に、上記で得られた化合物、TEA 6.7ml(48mmol)のDMF15ml溶液をを添加し室温で一晩攪拌した。反応終了後、実施例1の工程1と同様の後処理を行い、得られた残渣をトリフルオロ酢酸5mlに溶解し、1時間攪拌した。溶液を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、凍結乾燥することにより目的化合物を得た。

収率:1.03g(0.27mmol)(収率 10%)

工程4. イオン交換および塩酸塩化

工程3で得られた化合物1.03g(0.27mmol)に実施例1工程3と同様の操作を行うことにより、目的化合物を得た。

収量 700mg

[0079] 実施例63 TETA(PheDab)₄ 塩酸塩

工程1. 縮合

Boc-Dab(Boc)OH 700mg(2.2mmol)、HBTU 843mg(2.2mmol)、HOBt 337mg(2.2mmol)をDMF10mlに溶解した。その溶液に実施例40の工程2の化合物TETA(Phe)₄ 367mg(0.5mmol)、TEA460 μ l(3.3mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の後処理を行い、単離精製することなく次の反応へ進んだ。

工程2. 脱保護

工程1で得られた残渣をトリフルオロ酢酸5mlに溶解し、1時間攪拌した。溶液を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、凍結乾燥することにより目的化合物を得た。

収率: 528mg(0.25mmol) (収率 51%)

MS(ESI) m/z 568 $[M+2H]^{2+}$

工程3. イオン交換および塩酸塩化

工程2で得られた化合物528mg(0.25mmol)に実施例1工程3と同様の操作を行うことにより、目的化合物を得た。

収量 319mg

^1H NMR(D_2O): δ 1.95–2.4(m, 8H), 2.6–4.0(m, 36H), 7.0–7.4(m, 20H)

[0080] 実施例64 TEPA(PheOrn)₅ 塩酸塩

工程1. 縮合

Z-Phe-OSu 10.06g(25.38mmol)のジクロロメタン 50ml溶液に、テトラエチレンペンタミン 2.41ml(12.69mmol)を加え、同温にて終夜攪拌し、減圧下で溶媒を留去した。Z-Phe-OH 13.29g(44.4mmol)、HATU 16.9g(44.4mmol)、HOAt 6.0g(44.4mmol)をDMF 50mlに溶解した。その溶液に上記で得られた残渣を、TEA 12.2ml(88mmol)、DMF 50mlに溶解して加え、一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、水、0.2M水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥し、得られた化合物を10% Pd/C 2g、メタノール100mlを加え、水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。反応液をセライトにてろ過し、溶媒を留去することにより中間体を得た。

収量 4.5g(4.87mmol) (収率 38%)

工程2. 縮合

Boc-Orn(Boc)OH 914mg(2.75mmol)、HBTU 1043mg(2.75mmol)、HOBt 421mg(2.75mmol)をDMF 12mlに溶解した。その溶液にTEPA(Phe)₅ 462mg(0.5mmol)、TEA 575 μ l(4.12mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、実施例1工程1と同

様の後処理を行い、単離精製することなく次の反応へ進んだ。

MS(ESI) m/z 833 $[M+3H]^{3+}$

工程3. 脱保護

工程2で得られた残渣をトリフルオロ酢酸5mlに溶解し、1時間攪拌した。溶液を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収率: 727mg(0.27mmol) (収率 55%)

MS(ESI) m/z 749 $[M+2H]^{2+}$

工程4. イオン交換および塩酸塩化

工程3で得られた化合物727mg(0.27mmol)に実施例1工程3と同様の操作を行うことにより、目的化合物を得た。

収量 482mg

^1H NMR(D_2O): δ 1.4–1.85(m, 20H), 1.9–3.9(m, 46H), 7.0–7.4(m, 25H)

[0081] 実施例65 TETA(OrnOrnOrn)₂(ProOrnOrn)₂ 塩酸塩

工程1. 縮合

Z-Orn(Boc)OH 2.29g(6.26mmol)、CDI 1.01g(6.26mmol)にジクロロメタン 30mlを加え攪拌溶解した。その溶液にトリエチレンテトラミン 750mg(5.13mmol)を加え室温で一晩攪拌した。反応終了後に酢酸エチル、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにより抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムを用い乾燥させ濾別することで化合物を得た。

収量 2.15g(2.55 mmol) (収率 49.7%)

MS(ESI) m/z 843 $[M+2H]^{2+}$

工程2. 縮合

Z-ProOH 900mg(3.61mmol)、HATU 1.51g(3.97mmol)、HOAt 541mg(3.97mmol)にDMF 18mlを加え攪拌溶解した。その溶液に工程1で得られた化合物2.15g(0.181mmol)、TEA 760 μ l(5.42mmol)を加え室温で一晩攪拌した。反応終了後実施例1工程1と同様の後処理を行い、中間体を得た。

収量 1.14g(0.873mmol) (収率 48.3%)

MS(ESI) m/z 653 $[M+2H]^{2+}$

工程3. 脱保護

工程2で得られた化合物に、10%Pd/C 710mg、エタノール10mlを加え、水素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液をセライトにてろ過し、溶媒を留去することにより化合物を得た。

収量 560mg(0.728mmol) (収率 83.4%)

MS(ESI) m/z 385 $[M+2H]^{2+}$

工程4. 縮合

Z-Orn(Boc)OH 1.07g(2.92mmol)、HATU 1.16g(3.06mmol)、HOAt 417mg(3.06mmol)にDMF 10mlを加え撹拌溶解した。その溶液に工程3で得られた化合物 560mg(0.728mmol)、TEA 510 μ l(3.65mmol)を加え室温で一晩撹拌した。反応終了後実施例1工程1と同様の後処理を行い、中間体を得た。

収量 1.48g(0.683mmol) (収率 93.7%)

MS(ESI) m/z 1081 $[M+2H]^{2+}$

工程5. 脱保護

工程4で得られた化合物に、10% Pd/C 700mg、エタノール15mlを加え、水素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液をセライトにてろ過し、溶媒を留去することにより中間体を得た。

収量 1.24mg(0.760mmol) (収率 定量的)

MS(ESI) m/z 813 $[M+2H]^{2+}$

工程6. 縮合

Z-Orn(Boc)OH 532.8g(1.45mmol)、HATU 579.7g(1.52mmol)、HOAt 207.5mg(1.52mmol)にDMF 7mlを加え撹拌溶解した。その溶液に工程5で得られた化合物 591mg(0.363mmol)、TEA 253 μ l(1.82mmol)を加え室温で一晩撹拌した。反応終了後実施例1工程1と同様の後処理を行い、中間体を得た。

収量 779.6mg(0.258mmol) (収率 71.2%)

MS(ESI) m/z 1007 $[M+3H]^{3+}$

工程7. 脱保護

工程6で得られた化合物に、10%Pd/C 350mg、エタノール15mlを加え、水素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液をセライトにてろ過し、溶媒を留去することにより化合物を得た。

MS(ESI) m/z 828[M+H]⁺

工程8. 脱保護

工程7で得られた化合物にトリフルオロ酢酸 6mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を、逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、凍結乾燥することにより目的化合物を得た。

MS(ESI) m/z 494[M+3H]³⁺

工程9. イオン交換および塩酸塩化

工程8で得られた化合物に実施例1工程3と同様の操作を行うことにより、目的化合物を得た。

収量 373mg(0.206mmol) (収率 80.0%)

MS(ESI) m/z 494[M+3H]³⁺

[0082] 実施例66 TETA(ProOrnOrn)₂(OrnOrnOrn)₂ 塩酸塩

工程1. 縮合

Z-ProOH 1.47g(6.00mmol)、HATU 1.84g(6.60mmol)、HOAt 898mg(6.60mmol)にDMF 3mlを加え撹拌溶解した。その溶液にTETA 437mg(3.00mmol)、TEA 1.25ml(9.00mmol)を加え室温で一晩撹拌した。反応終了後反応終了後実施例1工程1と同様の後処理を行い、単離精製することなく次の反応へ用いた。

MS(ESI) m/z 609[M+H]⁺

工程2. 縮合

Z-Orn(Boc)OH 2.20g(6.00mmol)、HATU 2.51g(6.60mmol)、HOAt 898mg(6.60mmol)にDMF 30mlを加え撹拌溶解した。その溶液に工程1で得られた化合物 2.94g、TEA 1.25ml(9.00mmol)を加え室温で一晩撹拌した。反応終了後反応終了後実施例1工程1と同様の後処理を行い、中間体を得た。

収量 1.40g(0.108mmol) (収率 35.9%)

MS(ESI) m/z 653[M+2H]²⁺

工程3. 脱保護

工程2で得られた化合物に、10%Pd/C 700mg、エタノール10mlを加え、水素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液をセライトにてろ過し、溶媒を留去することにより、化合物を得た。

収量 946mg (収率 定量的)

MS(ESI) m/z 385[M+2H]²⁺

工程4. 縮合

Z-Orn(Boc)OH 1.81g(4.94mmol)、HATU 1.97g(5.18mmol)、HOAt 705mg(5.18mmol)にDMF 25mlを加え撹拌溶解した。その溶液にTETAPro₂[Orn(Boc)]₂ 948mg(1.23mmol)、TEA 860 μl(6.17mmol)を加え室温で一晩撹拌した。反応終了後反応終了後実施例1工程1と同様の後処理を行い、目的化合物を得た。

収量 1.82g(0.842mmol) (収率 68.3%)

MS(ESI) m/z 1082.0[M+2H]²⁺

工程5. 脱保護

工程4で得られた化合物に、10%Pd/C 900mg、エタノール10mlを加え、水素雰囲気下、室温にて一晩撹拌した。反応液をセライトにてろ過し、溶媒を留去することにより、化合物を得た。

収量 1.50g(0.925mmol) (収率 定量的)

MS(ESI) m/z 813[M+2H]²⁺

工程6. 縮合

BocOrn(Boc)OH 616mg(1.85mmol)、HBTU 737mg(1.95mmol)、HOAt 265mg(1.95mmol)にDMF 7mlを加え撹拌溶解した。その溶液に工程5で得られた化合物 753mg(0.463mmol)、TEA 320 μl(2.32mmol)を加え室温で一晩撹拌した。反応終了後反応終了後実施例1工程1と同様の後処理を行い、中間体を得た。

MS(ESI) m/z 962[M+3H]³⁺

工程7. 脱保護

工程6で得られた化合物にトリフルオロ酢酸 7mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を、逆相高速液体クロマトグラフィー精製、目的物のフ

ラクシオンを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量 1.63g

MS(ESI) m/z 494 $[M+3H]^{3+}$

工程8. イオン交換および塩酸塩化

工程2で得られた化合物に実施例1工程3と同様の操作を行うことにより、目的化合物を得た。

収量 628mg(0.347mmol) (収率 75.0%)

MS(ESI) m/z 494 $[M+3H]^{3+}$

[0083] 実施例67 TETA(PheOrnDab)₄ 塩酸塩

工程1. 縮合

Z-Orn(Boc)OH 1.50g(4.09mmol)、HBTU 1.63g(4.29mmol)、HOBt/H₂O 657mg(4.29mmol)にDMF 15mlを加え攪拌溶解した。その溶液にTETA(Phe)₄ 750mg(1.02mmol)、TEA 710 μ l(5.11mmol)を加え室温で一晩攪拌した。反応終了後実施例1工程1と同様の後処理を行い、中間体を得た。

MS(ESI) m/z 1065 $[M+2H]^{2+}$

工程2. 脱保護

工程1で得られた化合物に、10%Pd/C 892mg、エタノール 10mlを加え、水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。反応液をセライトにてろ過し、溶媒を留去することにより、化合物を得た。

収量 1.63g(1.03mmol) (収率 定量的)

MS(ESI) m/z 796 $[M+2H]^{2+}$

工程3. 縮合

BocOrn(Boc)OH 400mg(1.26mmol)、HBTU 500mg(1.32mmol)、HOBt/H₂O 202mg(1.32mmol)にDMF 6mlを加え攪拌溶解した。その溶液に工程2で得られた化合物 500mg(0.314mmol)、TEA 220 μ l(1.57mmol)を加え室温で一晩攪拌した。反応終了後実施例1工程1と同様の後処理を行い、中間体を得た。

工程4. 脱保護

工程3で得られた化合物にトリフルオロ酢酸 6mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧

下溶媒を留去し得られた残渣を、逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量 517mg

MS(ESI) m/z 797[M+2H]²⁺

工程5. イオン交換および塩酸塩化

工程4で得られた化合物に実施例1工程3と同様の操作を行うことにより、目的化合物を得た。

収量 315mg(0.162mmol)

MS(ESI) m/z 797[M+2H]²⁺

[0084] 実施例68 TETA(PheOrn β-Ala)₄ 塩酸塩

工程1. 縮合

実施例40の工程4で得られた化合物TETA[PheOrn(Boc)]₄ 500mg(0.314mmol)、Boc-β-AlaOSu 360mg(1.26mmol)、TEA 350 μl(2.51mmol)にDMF 6mlを加え攪拌溶解した。その溶液に実施例40の工程2の化合物TETA(Phe)₄ 750mg(1.02mmol)、を加え室温で一晩攪拌した。反応終了後実施例1工程1と同様の後処理を行い、目的化合物を得た。

工程2. 脱保護

工程1で得られた化合物にトリフルオロ酢酸6mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を、逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、凍結乾燥することにより化合物を得た。

収量 445.1mg

MS(ESI) m/z 738.0[M+2H]²⁺

工程3. イオン交換および塩酸塩化

工程2で得られた化合物に実施例1工程3と同様の操作を行うことにより、目的化合物を得た。

収量 256mg(0.142mmol)

MS(ESI) m/z 738.0[M+2H]²⁺

[0085] 実施例69 TETA(OrnPheDab)₄ 塩酸塩

工程1 縮合、脱保護

Z-Orn(Boc)-OH 4.21g(11.5mmol)のジクロロメタン 30ml溶液に、CDI 1.86g(11.5mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応溶液にトリエチレンテトラミン 0.8g(5.47mmol)を加え、同温にて終夜攪拌し、後減圧下で溶媒を留去した後、酢酸エチルを加え、水、0.2M水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣にDMF 30mlを加えた後、Z-Orn(Boc)-OH 4g(10.9mmol)、HATU 4.16g(10.9mmol)、HOAt 1.49g(10.9mmol)、TEA 2.3ml(16.5mmol)を順次加え、室温にて終夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、0.2M塩酸、0.2M水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣にメタノール 50ml、10%Pd/C 0.6gを加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。反応溶液をセライト濾過した後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量 4.84g (3.49mmol) (収率 63.6%)

MS(ESI): m/z 502[M+2H]²⁺

工程2 縮合、脱保護

工程1で得られた化合物 3.45g(2.49mmol)のDMF溶液(40ml)に、Z-Phe-OH 3.13g(10.4mmol)、HBTU 3.96g(10.4mmol)、HOBt・H₂O 1.6g(10.4mmol)、TEA 3.47ml(24.9mmol)を順次加え、室温にて終夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、0.2M塩酸、0.2M水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣にメタノール 50ml、10% Pd/C 0.4gを加え、水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応溶液をセライト濾過した後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量 3.83g (1.94mmol) (収率 77.9%)

MS(ESI): m/z 796[M+2H]²⁺

工程3 縮合、脱保護

工程2で得られた化合物 2.0g(1.01mmol)のDMF(10ml)溶液に、Boc-Dab(Boc)-OH

1.36g(4.27mmol)、HBTU 1.61g(4.24mmol)、HOBT $\cdot$ H₂O 0.65g(4.24mmol)、TEA 1.41 ml(10.2mmol)を順次加え、室温にて終夜攪拌した。実施例1工程1と同様の後処理を行い、中間体を得た。その中間体にトリフルオロ酢酸6mlを加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を、逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、凍結乾燥することにより中間体を得た。

MS(ESI): m/z 531 [M+3H]³⁺

工程4 脱塩、塩酸塩化

陰イオン交換樹脂Amberlite IRA910を1規定水酸化ナトリウム水溶液で置換した後、洗液が中性になるまでミリポア水で置換した。その樹脂に工程3で得られた化合物の水溶液をチャージし、液性が中性になるまでミリポア水を流した。減圧下溶媒を留去し溶液量を減らした後、凍結乾燥した後、18重量%の塩酸塩になるように塩酸を加え、再度凍結乾燥することにより目的物を得た。

収量 695mg(0.358mmol) (収率 35% 4steps)

MS(ESI): m/z 531 [M+3H]³⁺

[0086] 実施例70 TETA(OrnPheOrn)₄ 塩酸塩

工程1 縮合、脱保護

実施例69の工程2で得られた化合物 1.9g(0.963mmol)のDMF溶液(10ml)に、Boc-Orn(Boc)-OH 1.34g(4.03mmol)、HBTU 1.53g(4.03mmol)、HOBT $\cdot$ H₂O 0.62g(4.05mmol)、TEA 1.34ml(9.61mmol)を順次加え、室温にて終夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、0.2M塩酸、0.2M水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣にトリフルオロ酢酸を加え室温で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

MS(ESI): m/z 550 [M+3H]³⁺

工程2 イオン交換および塩酸塩化

工程3で得られた化合物実施例1工程3と同様の操作を行うことにより、目的化合物を得た。

収量 703mg(0.350mmol) (収率 36% 2steps)

MS(ESI): m/z 550 $[M+3H]^{3+}$

[0087] 実施例71 TAA[PheDab(Dab)]₂₃ 塩酸塩

工程1 縮合、脱保護

Z-Phe-OH 4.64g(15.5mmol)のジクロロメタン 50ml溶液に、CDI 2.51g(15.5mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応溶液に、トリス(2-アミノエチル)アミン 0.73g(4.99mmol)を加え、同温にて終夜攪拌し、減圧下で溶媒を留去した後、酢酸エチルを加え、水、0.2M水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣にメタノール 100ml、THF 30ml、10%Pd/C 0.3gを加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、中間体の粗結晶を得た。

MS(ESI): m/z 588 $[M+H]^+$

工程2 縮合、脱保護

工程1で得られた粗結晶2.0g(3.41mmol)のDMF溶液(15ml)に、Boc-Orn(Boc)-OH 3.25g(10.2mmol)、HBTU 3.88g(10.2mmol)、HOBt $\cdot$ H₂O 1.56g(10.2mmol)、TEA 1.9ml(13.6mmol)を順次加え、室温にて終夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、0.2M塩酸、0.2M水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣にトリフルオロ酢酸を加え室温で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量 3.84g(2.62mmol) (収率 77%)

MS(ESI): m/z 445 $[M+2H]^{2+}$

工程3 縮合、脱保護

工程2で得られた化合物 1.5g(1.03mmol)のDMF溶液(20ml)に、Boc-Orn(Boc)-OH 2.0g(6.28mmol)、HBTU 2.4g(6.33mmol)、HOBt $\cdot$ H₂O 0.97g(6.33mmol)、TEA 2.14ml(15.4mmol)を順次加え、室温にて終夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、0.2M塩酸、0.2M水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣にトリフルオロ酢酸を加え室温

で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

MS(ESI): m/z 497 $[M+3H]^{3+}$

工程4 イオン交換および塩酸塩化

工程3で得られた化合物実施例1工程3と同様の操作を行うことにより、目的化合物を得た。

収量 620mg(0.342mmol) (収率 33% 4steps)

MS(ESI): m/z 497 $[M+3H]^{3+}$

[0088] 実施例72 TAA[3,5-NH₂Bz(Orn)₂]₃ 塩酸塩

工程1 縮合

Boc-Orn(Boc)-OH 11.47g(34.5mmol)のTHF溶液(100ml)に、CDI 5.86g(36.1mmol)を加えた。室温にて30分間攪拌した後、3,5-ジアミノ安息香酸 2.5g(16.4mmol)、TEA 5.04ml(36.1mmol)を順次加え、60℃にて終夜攪拌した。室温まで冷却後、減圧下で溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、水、0.2M塩酸、0.2M水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ヘキサンにてスラリー洗浄を行い、中間体を得た。

収量 11.0g (14.1mmol) (収率 86%)

MS(ESI): m/z 781 $[M+H]^+$

工程2 縮合、脱保護

工程1で得られた化合物8.0g(10.3mmol)、トリス(2-アミノエチル)アミン 0.49ml(3.27mmol)のDMF溶液(40ml)に、HATU 4.3g(11.3mmol)、HOAt 1.5g(11.0mmol)、TEA 1.57ml(11.3mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、0.2M塩酸、0.2M水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣にトリフルオロ酢酸を加え室温で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

MS(ESI): m/z 412 $[M+3H]^{3+}$

工程3 イオン交換および塩酸塩化

工程2で得られた化合物に実施例1工程3と同様の操作を行うことにより、目的化合物を得た。

収量 1.84g(1.22mmol) (収率 37% 4steps)

MS(ESI): m/z 412 $[M+3H]^{3+}$

[0089] 実施例73 TETA(OrnOrn)₂(LeuOrn)₂ 塩酸塩

工程1. 縮合

Z-Orn(Boc)-OH 5.1g(15.5mmol)のジクロロメタン 50ml溶液に、CDI 2.51g(15.5mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応溶液に、トリエチレンテトラミン 1.13g(7.75mmol)を加え、同温にて終夜攪拌し、減圧下で溶媒を留去した後、酢酸エチルを加え、水、0.2M水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。

工程2. 縮合

Z-Leu-OH 1.46g(5.5mmol)、HATU 2.08g(5.5mmol)、HOAt 6.2g(5.5mmol)を DMF 12mlに溶解した。その溶液に工程1で合成したTETA[Z-Orn(Boc)]₂ 2.1g(2.5mmol)、TEA 1150 μ l(8.25mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の後処理を行い、単離精製することなく次の反応へ進んだ。

MS(ESI) m/z 669 $[M+2H]^{2+}$

工程3. 脱保護

工程2で得られた残渣に10%Pd/C 350mgを加え、メタノール8mlに溶解した。水素置換後、室温で一晩攪拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:1.47g(1.17mmol) (収率 46% 2steps)

MS(ESI) m/z 801 $[M+H]^+$

工程4. 縮合

Z-Orn(Boc)-OH 1.88g(5.15mmol)、HBTU 1.95g(5.15mmol)、HOBt 789mg(5.15mmol)を DMF15mlに溶解した。その溶液に工程2で得られた化合物1.47g(1.17mmol)、

TEA 1077 μ l (7.73mmol)を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の後処理を行い、単離精製することなく次の反応へ進んだ。

MS(ESI) m/z 732[M+3H]³⁺

工程5. 脱保護

工程4で得られた残渣に10%Pd/C 300mgを加え、メタノール15mlに溶解した。水素置換後、室温で一晩撹拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:1.34g(0.63mmol) (収率 60% 2steps)

MS(ESI) m/z 829[M+2H]²⁺

工程6. 脱保護

工程5で得られた化合物1.34g(0.63mmol)をトリフルオロ酢酸5mlに溶解し、1時間撹拌した。溶液を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収率:1.14g(0.52mmol) (収率 83%)

MS(ESI) m/z 529[M+2H]²⁺

工程7. イオン交換および塩酸塩化

工程6で得られた化合物1.14g(0.52mmol)に実施例1工程3と同様の操作を行うことにより、目的化合物を得た。

収量 668mg

¹H NMR(D₂O): δ 0.6–0.85(m,12H),0.9–1.8(m,28H),2.7–3.1(m,12H),3.1–4.5(m,22H)

[0090] 実施例74 TETA[PheAsp(DETA)]₄ 塩酸塩

工程1. 縮合、脱保護

BocAsp(OBn)OH 1.36g(4.21mmol)、HBTU 1.63g(4.29mmol)、HOBT/H₂O 657mg(4.29mmol)にDMF 15mlを加え撹拌溶解した。その溶液にTETA(Phe)₄ 750mg(1.02mmol)、TEA 710 μ l(5.11mmol)を加え室温で一晩撹拌した。反応終了後実施例1工程1と同様の後処理を行い、得られた残渣に10%Pd/C 350mgを加え、メタノール18mlに溶解した。水素置換後、室温で一晩撹拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去し得られた

残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量: 970mg(0.61mmol) (収率 14% 2steps)

工程2. 縮合、脱保護

工程1で得られた化合物970mg(0.61mmol)、にHATU 1.0g(2.68mmol)、HOAt 364mg(2.68mmol)にDMF 15mlを加え攪拌溶解した。その溶液に2-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチルアミノ)エチル)カルバミン酸ベンジルエステル 994mg(2.68mmol)、TEA 746 μ l(5.11mmol)を加え室温で一晩攪拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

工程3. 脱保護、イオン交換および塩酸塩化

工程2で得られた化合物を残渣にトリフルオロ酢酸を加え室温で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。⁺得られた化合物に実施例1工程3と同様の操作を行うことにより、目的化合物を得た。

MS(ESI): m/z 513 [M+3H]³⁺

[0091] 実施例75 TETA(LeuOrn)₄ 塩酸塩

工程1. 縮合

Z-Leu-OH 5.3g(20.0mmol)、CDI 3.2g(20.0mmol)をジクロロメタン15mlに溶解し、室温で1時間攪拌した。そこへトリエチレンテトラミン1433 μ l(10.0mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量: 5.55g(6.4mmol) (収率 64%)

MS(ESI) m/z 641[M+H]⁺

工程2. 縮合

Z-Leu-OH 1.86g(7.0mmol)、HATU 2.66g(7.0mmol)、HOAt 958mg(7.0mmol)をDMF 25mlに溶解した。その溶液に工程1で得られた化合物2.78g(3.2mmol)、TEA 1.47ml(10.5mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応終了後、実施例1

工程1と同様の後処理を行い、逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:2.32g(3.96mmol) (収率 64%)

MS(ESI) m/z 1136[M+H]⁺

工程3. 脱保護

工程2で得られた化合物2.32g(3.96mmol)に10%Pd/C 232mgを加え、メタノール20mlに溶解した。水素置換後、室温で一晩撹拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去し、単離精製することなく次の反応へ進んだ。

MS(ESI) m/z 599[M+H]⁺

工程4. 縮合

Z-Orn(Boc)-OH 3.3g(9.02mmol)、HBTU 3.42g(9.02mmol)、HOBt 1.38g(9.02mmol)をDMF20mlに溶解した。その溶液に工程3で得られた残渣、TEA1.88ml(13.5mmol)を加え室温で終夜撹拌した。反応終了後、実施例1工程1と同様の後処理を行い、逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収量:3.04g(0.71mmol) (収率 74%)

MS(ESI) m/z 996[M+2H]²⁺

工程5. 脱保護

工程4で得られた化合物3.04g(0.71mmol)に10% Pd/C 304mgを加え、メタノール20mlに溶解した。水素置換後、室温で一晩撹拌した。Pd/Cを濾別後に溶媒を留去し、単離精製することなく次の反応へ進んだ。

MS(ESI) m/z 728[M+2H]²⁺

工程6. 脱保護

工程5で得られた残渣をトリフルオロ酢酸10mlに溶解し、室温で1時間撹拌した。溶液を留去し、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

収率:2.20g(1.12mmol) (収率 74% 2steps)

MS(ESI) m/z 528[M+2H]²⁺

工程7. イオン交換および塩酸塩化

工程6で得られた化合物2.20g(1.12mmol)に実施例1工程3と同様の操作を行うことにより、目的化合物を得た。

収量 1.46g

^1H NMR(D_2O): δ 0.75–0.9(m, 24H), 1–1.9(m, 28H), 2.8–3.0(m, 8H), 3.0–4.3(m, 20H)

[0092] 実施例76 TAA[(benzoyl-4-methylene)DETA]₃ 塩酸塩

工程1. 縮合

トリス(2-アミノエチル)アミン 730mg(5mmol)、TEA 4.20ml(30mmol) にDMF 5mlを加え溶解した溶液に、4-クロロメチルベンゾイルクロライド 3.2g (16.5mmol)を0°Cで添加し室温で一晩撹拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた個体をエーテルで洗浄した。減圧下乾燥して中間体を得た。

収量 1.32g(2.19mmol) (収率 44%)

工程2. 縮合

工程1で得られた化合物 1.0g(1.66mmol)、DIEA 943 μ l(5.47mmol) を加え溶解した溶液にを公知の技術(Organic Letters, 2000, 14(2), 2117)に準じて合成したDETA(Boc)₂ 1.66g(5.48mmol)を添加し室温で一晩撹拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた個体を酢酸エチル、エーテルの混合溶媒で洗浄した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィーで精製し、目的物のフラクションを凍結乾燥することにより中間体を得た。

工程3 脱保護

工程2で得られた化合物にトリフルオロ酢酸 5mlを加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加え凍結乾燥することにより、トリフルオロ酢酸を除去した。

工程4 イオン交換および塩酸塩化

工程3で得られた化合物に実施例1工程3と同様の操作を行い、目的化合物を得た

。

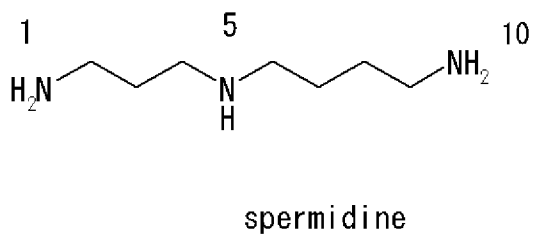
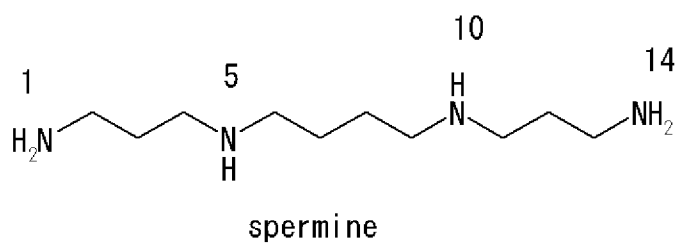
収量 179mg

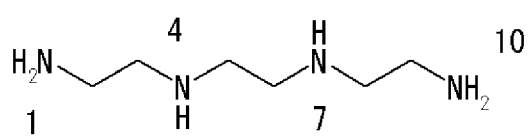
MS(ESI) m/z 402 $[M+2H]^{2+}$

[0093] 実施例1～76において合成したポリマーの構造式をまとめて表1～表8に示す。

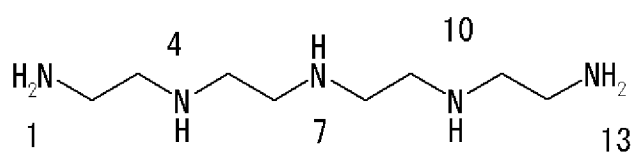
なお、表中のスペルミン、スペルミジン、トリエチレンテトラミン、テトラエチレンペンタミン、トリス(2-アミノエチル)アミンのアミノ基の置換位置を便宜上、以下のように示す。

[0094]

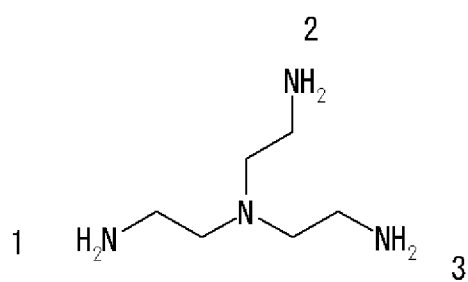




TETA



TETA



TAA

[0095] 表1

実施例				Spermine	
	1			5	
1	SPM(Lys)4	1st	Lys	Lys	
2	SPM(Lys)12	1st	Lys	Lys	
		2nd	α ϵ Lys Lys	α ϵ Lys Lys	
3	SPM(Lys)4(Arg)8	1st	Lys	Lys	
		2nd	α ϵ Arg Arg	α ϵ Arg Arg	
4	SPM(Orn)4	1st	Orn	Orn	
5	SPM(Arg)4	1st	Arg	Arg	
6	SPM(Lys)6	1st	Lys	Lys	
		2nd	α ϵ	α ϵ Lys	
7	SPM(Lys)6	1st	Lys		
		2nd	α ϵ Lys Lys		
8	SPM(Orn)12	1st	Orn	Orn	
		2nd	α δ Orn Orn	α δ Orn Orn	
9	SPM(Orn)4	1st	Orn		
		2nd	α δ Orn	α δ	
10	SPM(Lys)2(Orn)2	1st	Lys	Orn	
11	SPM(Lys)8	1st	Lys	Lys	
		2nd	α ϵ	α ϵ Lys Lys	
12	SPM(Lys)6	1st		Lys	
		2nd		α ϵ Lys Lys	
13	SPM(Lys)2(Orn)2	1st	Orn	Lys	
14	SPM(Orn)8	1st	Orn	Orn	
		2nd	α δ Orn	α δ Orn	
15	SPM(Lys)8	1st	Lys	Lys	
		2nd	α ϵ Lys	α ϵ Lys	

[0096] 表1(続き)

実施例		10	14
1	SPM(Lys)4	1st Lys	Lys
2	SPM(Lys)12	1st Lys 2nd α Lys ϵ Lys	Lys α Lys ϵ Lys
3	SPM(Lys)4(Arg)8	1st Lys 2nd α Arg ϵ Arg	Lys α Arg ϵ Arg
4	SPM(Orn)4	1st Orn	Orn
5	SPM(Arg)4	1st Arg	Arg
6	SPM(Lys)6	1st Lys 2nd α ϵ Lys	Lys α ϵ
7	SPM(Lys)6	1st Lys 2nd α ϵ Lys	Lys α ϵ Lys
8	SPM(Orn)12	1st Orn 2nd α Orn δ Orn	Orn α Orn δ Orn
9	SPM(Orn)4	1st Orn 2nd α Orn	Orn α Orn
10	SPM(Lys)2(Orn)2	1st Orn	Lys
11	SPM(Lys)8	1st Lys 2nd α Lys ϵ Lys	Lys α ϵ
12	SPM(Lys)6	1st Lys 2nd α Lys ϵ Lys	
13	SPM(Lys)2(Orn)2	1st Lys	Orn
14	SPM(Orn)8	1st Orn 2nd α δ Orn	Orn α δ Orn
15	SPM(Lys)8	1st Lys 2nd α ϵ Lys	Lys α ϵ Lys

[0097] 表2

実施例			Spermine	
			1	5
16	SPM(Lys)8	1st	Lys	Lys
		2nd	α Lys ϵ	α Lys ϵ
17	SPM(Orn)2	1st	Orn	
18	SPM(Arg)2	1st	Arg	
19	SPM(Lys)2(Arg)2	1st	Arg	Lys
20	SPM(Lys)12	1st	Lys	Lys
		2nd	α Lys ϵ	α Lys ϵ
		3 r d	α ϵ Lys	α ϵ Lys
21	SPM(Gly)4	1st	Gly	Gly
22	SPM(Orn)8	1st	Orn	Orn
		2nd	α Orn δ	α Orn δ
23	SPM(Lys)2(Arg)2	1st	Lys	Arg
24	SPM(Arg)2	1st		Arg
25	SPM(Gaa)4	1st	Gaa	Gaa
26	SPM(Ape)4	1st	Ape	Ape
27	SPM(Lys)9	1st	Lys	Lys
		2nd	α Lys ϵ Lys	α Lys ϵ Lys
28	SPM(Orn)12	1st	Orn	Orn
		2nd	α Orn δ	α Orn δ
		3 r d	α δ Orn	α δ Orn
29	SPM(Lys)12	1st	Lys	Lys
		2nd	α Lys ϵ	α Lys ϵ
		3 r d	α ϵ Lys	α ϵ Lys
30	SPM(Orn)2(Arg)2	1st	Orn	Arg

[0098] 表2(続き)

実施例			10	14
16	SPM(Lys)8	1st	Lys	Lys
		2nd	α Lys ϵ	α Lys ϵ
17	SPM(Orn)2	1st		Orn
18	SPM(Arg)2	1st		Arg
19	SPM(Lys)2(Arg)2	1st	Lys	Arg
20	SPM(Lys)12	1st	Lys	Lys
		2nd	α Lys ϵ	α Lys ϵ
		3 r d	α Lys ϵ	α Lys ϵ
21	SPM(Gly)4	1st	Gly	Gly
22	SPM(Orn)8	1st	Orn	Orn
		2nd	α Orn δ	α Orn δ
23	SPM(Lys)2(Arg)2	1st	Arg	Lys
24	SPM(Arg)2	1st	Arg	
25	SPM(Gaa)4	1st	Gaa	Gaa
26	SPM(Ape)4	1st	Ape	Ape
27	SPM(Lys)9	1st	Lys	
		2nd	α Lys ϵ Lys	
28	SPM(Orn)12	1st	Orn	Orn
		2nd	α Orn δ	α Orn δ
		3 r d	α Orn δ	α Orn δ
29	SPM(Lys)12	1st	Lys	Lys
		2nd	α Lys ϵ Lys	α Lys ϵ Lys
		3 r d	α Lys ϵ Lys	α Lys ϵ Lys
30	SPM(Orn)2(Arg)2	1st	Arg	Orn

[0099] 表3

実施例		SPD		
		1	5	10
31	SPD(Orn)3	Orn	Orn	Orn
32	SPD(Arg)3	Arg	Arg	Arg
33	SPD(Orn)2	Orn		Orn

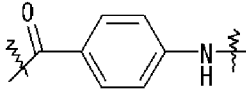
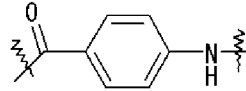
[0100] 表4

実施例			TETA	
			1	4
37	TETA(PheOrn) ₂ (OrnOrn) ₂	1st 2nd	Phe α Orn	Orn α Orn δ
38	TETA(Orn) ₂ [Orn(Orn) ₂] ₂	1st 2nd	Orn α δ	Orn α δ Orn Orn
39	TETA[Orn(Orn) ₂] ₂ (Orn) ₂	1st 2nd	Orn α δ Orn Orn	Orn α δ
40	TETA(Phe- δ Orn) ₄	1st 2nd 3rd	Phe α Orn α δ Orn	Phe α Orn α δ Orn
41	TETA(Orn) ₄ [Dab(Dab) ₂] ₄	1st 2nd	Orn α δ Dab Dab	Orn α δ Dab Dab
43	TETA(PheOrn) ₂ [Orn(Orn) ₂] ₂	1st 2nd	Phe α Orn	Orn α δ Orn Orn
44	TETA(PheOrn) ₂ (δ OrnOrn) ₂	1st 2nd	Phe α Orn	Orn α δ Orn
46	TETA(DPheOrn) ₂ (OrnOrn) ₂	1st 2nd	D-Phe α Orn	Orn α δ Orn
47	TETA(TrpOrn) ₂ (OrnOrn) ₂	1st 2nd	Trp α Orn	Orn α δ Orn
49	TETA(Phe- α Orn) ₄	1st 2nd 3rd	Phe α Orn α δ Orn	Phe α Orn α δ Orn
50	TETA(OrnOrn) ₂ (PheOrn) ₂	1st 2nd	Orn α δ Orn	Phe α Orn
51	TETA[Phe-Orn(Orn) ₂] ₄	1st 2nd 3rd	Phe α Orn α δ Orn Orn	Phe α Orn α δ Orn Orn

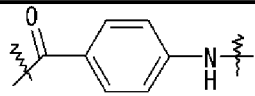
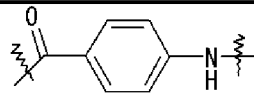
[0101] 表4(続き)

実施例			TETA	
			7	10
37	TETA(PheOrn)2 (OrnOrn)2	1st 2nd	Orn α Orn δ	Phe α Orn
38	TETA(Orn)2[Orn(Orn)2]2	1st 2nd	Orn α Orn δ Orn	Orn α δ
39	TETA[Orn(Orn)2]2(Orn)2	1st 2nd	Orn α δ	Orn α Orn δ Orn
40	TETA(Phe- δ OrnOrn)4	1st 2nd 3rd	Phe α Orn α δ Orn	Phe α Orn α δ Orn
41	TETA(Orn)4[Dab(Dab)2]4	1st 2nd	Orn α Dab δ Dab	Orn α Dab δ Dab
43	TETA(PheOrn)2[Orn(Orn)2]2	1st 2nd	Orn α Orn δ Orn	Phe α Orn
44	TETA(PheOrn)2(δ OrnOrn)2	1st 2nd	Orn α δ Orn	Phe α Orn
46	TETA(DPheOrn)2(OrnOrn)2	1st 2nd	Orn α Orn δ	D-Phe α Orn
47	TETA(TrpOrn)2(OrnOrn)2	1st 2nd	Orn α Orn δ	Trp α Orn
49	TETA(Phe- α OrnOrn)4	1st 2nd 3rd	Phe α Orn α δ Orn	Phe α Orn α δ Orn
50	TETA(OrnOrn)2(PheOrn)2	1st 2nd	Phe α Orn	Orn α Orn δ
51	TETA[Phe-Orn(Orn)2]4	1st 2nd 3rd	Phe α Orn α δ Orn Orn	Phe α Orn α δ Orn Orn

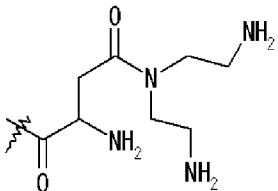
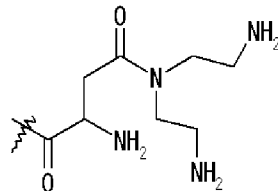
[0102] 表5

実施例			TETA	
			1	4
52	TETA(TyrOrn)2(OrnOrn)2	1st 2nd	Tyr α Orn	Orn α Orn δ
53	TETA(Dab)4[Dab(Dab)2]4	1st 2nd	Dab α Dab δ Dab	Dab α Dab δ Dab
54	TETA(Lys)4[Dab(Dab)2]4	1st 2nd	Lys α Dab ϵ Dab	Lys α Dab ϵ Dab
55	TETA(D-Phe- α OrnOrn)4	1st 2nd 3rd	D-Phe α Orn α δ Orn	D-Phe α Orn α δ Orn
56	TETA(TrpOrnDab)4	1st 2nd 3rd	Trp α Orn α δ Dab	Trp α Orn α δ Dab
57	TETA(PheOrn)4	1st 2nd	Phe α Orn	Phe α Orn
58	TETA(OrnOrn)2(ChaOrn)2	1st 2nd	Orn α Orn δ	Cha α Orn
59	TETA(Orn)2[Dab(Dab)2]2	1st 2nd	Orn α Orn δ	Dab α Dab γ Dab
62	TETA(4-NH ₂ Bz)4[Orn(Orn)2]4	1st 2nd 3rd	 Orn α Orn δ Orn	 Orn α Orn δ Orn
63	TETA(PheDab)4	1st 2nd	Phe α Dab	Phe α Dab
65	TETA(OrnOrnOrn)2(ProOrnOrn)2	1st 2nd 3rd	Orn α Orn δ α δ Orn	Pro α Orn α Orn δ Orn

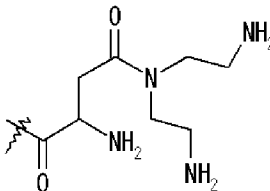
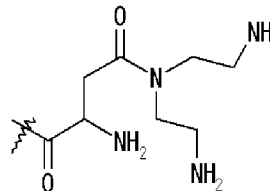
[0103] 表5(続き)

実施例			TETA	
			7	10
52	TETA(TyrOrn)2(OrnOrn)2	1st 2nd	Orn α Orn δ	Tyr α Orn
53	TETA(Dab)4[Dab(Dab)2]4	1st 2nd	Dab α Dab δ Dab	Dab α Dab δ Dab
54	TETA(Lys)4[Dab(Dab)2]4	1st 2nd	Lys α Dab ϵ Dab	Lys α Dab ϵ Dab
55	TETA(D-Phe- α OrnOrn)4	1st 2nd 3rd	D-Phe α Orn α δ Orn	D-Phe α Orn α δ Orn
56	TETA(TrpOrnDab)4	1st 2nd 3rd	Trp α Orn α δ Dab	Trp α Orn α δ Dab
57	TETA(PheOrn)4	1st 2nd	Phe α Orn	Phe α Orn
58	TETA(OrnOrn)2(ChaOrn)2	1st 2nd	Cha α Orn	Orn δ α Orn
59	TETA(Orn)2[Dab(Dab)2]2	1st 2nd	Dab α Dab γ Dab	Orn δ α
62	TETA(4-NH2Bz)4[Orn(Orn)2]4	1st 2nd 3rd	 Orn α Orn δ Orn	 Orn α Orn δ Orn
63	TETA(PheDab)4	1st 2nd	Phe α Dab	Phe α Dab
65	TETA(OrnOrnOrn)2(ProOrnOrn)2	1st 2nd 3rd	Pro α Orn α Orn δ Orn	Orn δ α Orn α δ Orn

[0104] 表6

実施例			TETA	
			1	4
66	TETA(ProOrnOrn) 2(OrnOrnOrn) 2	1st 2nd 3rd	Pro α Orn α Orn δ	Orn α δ Orn α δ Orn
67	TETA(PheOrnDab) 4	1st 2nd 3rd	Phe α Orn α δ Dab	Phe α Orn α δ Dab
68	TETA(PheOrnb-Ala) 4	1st 2nd 3rd	Phe α Orn α δ b-Ala	Phe α Orn α δ b-Ala
69	TETA(OrnPheDab) 4	1st 2nd 3rd	Orn α δ Phe α Dab	Orn α δ Phe α Dab
70	TETA(OrnPheOrn) 4	1st 2nd 3rd	Orn α δ Phe α Orn	Orn α δ Phe α Orn
73	TETA(OrnOrn) 2(LeuOrn) 2	1st 2nd	Orn α δ Orn	Leu α Orn
74	TETA[PheAsp(D-ETA)] 4	1st 2nd,3rd	Phe α 	Phe α 
75	TETA(LeuOrn) 4	1st 2nd	Leu α Orn	Leu α Orn

[0105] 表6(続き)

実施例			TETA	
			7	10
66	TETA(ProOrnOrn) 2(OrnOrnOrn) 2	1st 2nd 3rd	Orn α Orn α δ Orn	Pro α Orn α δ Orn
67	TETA(PheOrnDab) 4	1st 2nd 3rd	Phe α Orn α δ Dab	Phe α Orn α δ Dab
68	TETA(PheOrnb-Ala) 4	1st 2nd 3rd	Phe α Orn α δ b-Ala	Phe α Orn α δ b-Ala
69	TETA(OrnPheDab) 4	1st 2nd 3rd	Orn α Phe α Dab	Orn α Phe α Dab
70	TETA(OrnPheOrn) 4	1st 2nd 3rd	Orn α Phe α Orn	Orn α Phe α Orn
73	TETA(OrnOrn)2(LeuOrn)2	1st 2nd	Leu α Orn	Orn α δ Orn
74	TETA[PheAsp(D-ETA)] 4	1st 2nd,3rd	Phe α 	Phe α 
75	TETA(LeuOrn)4	1st 2nd	Leu α Orn	Leu α Orn

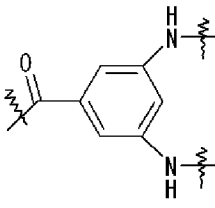
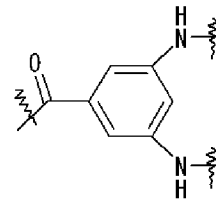
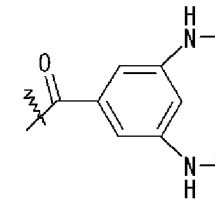
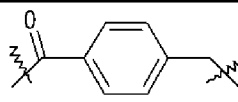
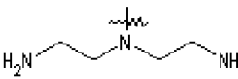
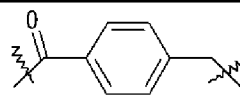
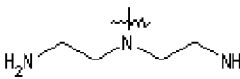
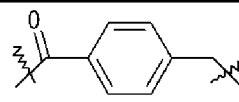
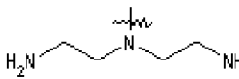
[0106] 表7

実施例			TEPA		
			1	4	7
45	TEPA(Phe- α Orn)5	1st	Phe	Phe	Phe
		2nd	α	α	α
		3rd	Orn	Orn	Orn
64	TEPA(PheOrn)5	1st	α	α	α
		2nd	δ	δ	δ
		3rd	Orn	Orn	Orn

[0107] 表7(続き)

実施例			TEPA	
			10	13
45	TEPA(Phe- α Orn)5	1st	Phe	Phe
		2nd	α	α
		3rd	Orn	Orn
64	TEPA(PheOrn)5	1st	α	α
		2nd	δ	δ
		3rd	Orn	Orn

[0108] 表8

実施例		TAA		
		1	2	3
48	TAA(-Phe OrnOrn)3	1st Phe 2nd α Orn 3rd α δ Orn	Phe α Orn α δ Orn	Phe α Orn α δ Orn
60	TAA(Trp OrnOrn)3	1st Trp 2nd α Orn 3rd α δ Orn	Trp α Orn α δ Orn	Trp α Orn α δ Orn
61	TAA(Trp OrnDab)3	1st Trp 2nd α Orn 3rd α δ Dab	Trp α Orn α δ Dab	Trp α Orn α δ Dab
71	TAA[Phe Dab(Dab) 2]3	1st Phe 2nd α Dab 3rd α γ Dab Dab	Phe α Dab α γ Dab Dab	Phe α Dab α γ Dab Dab
72	TAA[3,5-NH ₂ Bz(Orn)2]3	1st  2nd Orn Orn	 Orn Orn	 Orn Orn
76	TAA[(benzoyl-4-methylene) DETA]3	1st  2nd 	 2nd 	 2nd 

[0109] 実施例77 合成した化合物のリン吸収抑制剤としての薬効評価

実験動物は7週齢の雄性SD系ラット(三協ラボサービス(株))を、普通食(固形CRF-1、オリエンタル酵母(株)製)で馴化飼育し、一夜絶食して用いた。注射用蒸留水(大塚製薬(株))に溶解した被験物質(合成した化合物)100mg/5mL/kg、もしくは、50

mg/5mL/kgを動物に経口投与し、その5分後に ^{32}P (PerkinElmer社製)を含む $\text{NaH}_2\text{P}_4\text{O}_4$ 溶液3mg/3mL/kg、1MBq/kgを経口投与した。その後、経時的に尾静脈より採血を行って血清を採取し、血清40 μL 中の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。得られた測定値より阻害率(%)を以下の式にて求めた。

阻害率(%) = $100 \times \{1 - \text{被験物質群のAUC (0-120min)} / \text{対照群のAUC (0-120min)}\}$ 被験物質(合成した化合物)100mg/5mL/kgについての結果をまとめて表A、被験物質(合成した化合物)50mg/5mL/kgについての結果をまとめて表Bに示す。

[0110] 実施例78 合成した化合物の細胞毒性評価

MDCK細胞を10%FBS (TISSUE CULTURE BIOLOGICALS) 添加D-MEM/F12培地 (GIBCO)で、96穴プレートに播種した。 CO_2 インキュベータで3日間培養した後、培地を除去して被験物質(合成した化合物)を溶解した培地を添加し、1日間培養した。各ウェルにCell Count Reagent SF (ナカライテスク(株))を10 μL 添加し、2時間培養後、460nmの吸光度を測定した。得られた測定値よりIC50を算出した。

結果をまとめて表Aに示す。

[0111] 表A

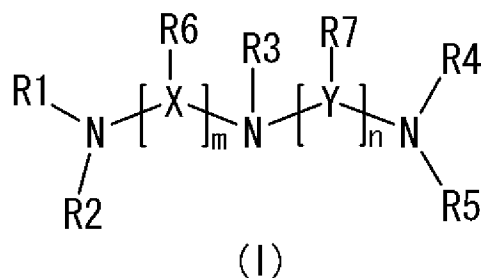
実施例No.	リン吸収阻害 (%)	細胞毒性MDCK (IC50 (mg/ml))
2	52	>10
4	58	>10
5	52	>10
6	30	>10
7	24	>10
8	63	
9	30	
10	30	
11	44	
12	43	>10
13	36	>10
14	46	>10
15	33	>10
16	49	>10
17	30	
19	35	
20	60	>10
22	60	
23	45	
27	64	
28	66	>10
29	55	>10

[0112] 表B

実施例	50mg/kg inhibition(%)
34	63
35	58
36	55
37	60
38	63)
39	55)
40	76
41	58)
42	59
43	60
44	52
45	76
46	62
47	72
48	74
49	74
50	79
51	62
52	59)
53	60
54	53
55	85
56	71
57	69
58	79
59	57
60	64
61	70
62	66
63	73
64	87
65	57
66	56
67	84
68	73
69	67
70	57
71	54
72	79
73	52
74	79
75	55
76	78

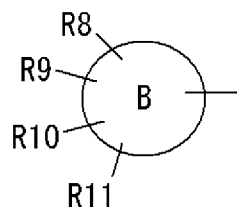
請求の範囲

[1] 下記一般式(I)で表される水溶性化合物又はその塩。



(式中、

R1～R7は同一でも異なってもよく、それぞれ水素原子、アミノ基、置換基を有してもよいアミノアルキル基、置換基を有してもよいアルキル基、又は $R_x-[A]_p-$ (式中、Aは連結基、pは0又は1を表し、 R_x はアミノカルボン酸残基、置換基を有してもよいアミノアルキル基、置換基を有してもよいアルキル基、又は式(II)を示し、



(式(II)中、Bはアリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基、R8～R11は同一でも異なってもよく、水素原子、アミノ基、置換基を有してもよいアミノアルキル基、置換基を有してもよいアルキル基、 $R_y-[A1]_q-$ (式中、A1は連結基、qは0又は1を表し、 R_y はアミノカルボン酸残基、置換基を有してもよいアミノアルキル基、置換基を有してもよいアルキル基を表す。)))

を表し、

X及びYは同一でも異なってもよく、それぞれ $-N-$ 又は $-CH-$ を表し、

m及びnは同一でも異なってもよく、それぞれ2～7の整数を表し、

mが2のとき、Xは $-CH-$ を表し、mが3以上のとき、複数のX-R6は同一でも異なってもよいがN-R6が隣接することはない、

nが2のとき、Yは $-CH-$ を表し、nが3以上のとき、複数のY-R7は同一でも異な

っていてもよいがN-R7が隣接することはない。)

- [2] 一般式(I)中、R1~R7は同一でも異なってもよく、それぞれ水素原子、アミノ基、置換基を有してもよいアミノアルキル基、置換基を有してもよいアルキル基、又は $R_x-[A]_p-$ (式中、 R_x はアミノカルボン酸残基、Aは連結基、 p は0又は1を表す。)を表す請求項1記載の水溶性化合物又はその塩。
- [3] R1又はR2の一方が水素原子で、他方が $R_x-[A]_p-$ 、R4又はR5の一方が水素原子で、他方が $R_x-[A]_p-$ である請求項2記載の化合物。
- [4] 複数有る $-X(R6)-$ が同一でも異なってもよい $-CH(R6)-$ と $-N(R6)-$ の組み合わせである請求項2又は3記載の化合物。
- [5] 複数有る $-Y(R7)-$ が同一でも異なってもよい $-CH(R7)-$ と $-N(R7)-$ の組み合わせである請求項2~4のいずれか1項記載の化合物。
- [6] 複数有る $-X(R6)-$ が同一でも異なってもよい $-CH(R6)-$ と $-N(R6)-$ の組み合わせであり、及び/又は複数有る $-Y(R7)-$ が同一でも異なってもよい $-CH(R7)-$ と $-N(R7)-$ の組み合わせであり、これらからもたらされる主鎖中の $-N-$ の数が1~4である請求項2~5のいずれか1項記載の化合物。
- [7] 複数有る $-X(R6)-$ が同一でも異なってもよい $-CH(R6)-$ であり、複数有る $-Y(R7)-$ が同一でも異なってもよい $-CH(R7)-$ である請求項2又は3記載の化合物。
- [8] R_x がアミノ酸残基、 p が0を表す請求項2~7のいずれか1項記載の化合物。
- [9] アミノ酸残基がポリアミノ酸残基である請求項8記載の化合物。
- [10] アミノ酸が、リジン、アルギニン、オルニチン及びグリシンからなる群から選ばれる1種又は2種以上の混合物である請求項8又は9記載の化合物。
- [11] R1~R7の全てが同時に水素原子とはならない請求項1又は2記載の水溶性化合物又はその塩。
- [12] R1~R7の少なくとも1つが、 $R_x-[A]_p-$ (式中、 R_x のアミノカルボン酸残基が、アリール基、ヘテロアリール基又はシクロアルキル基を有するアミノカルボン酸残基に、さらに、塩基性脂肪族アミノ酸、脂肪族モノアミノカルボン酸残基及び酸性アミノ酸残基からなる群から選ばれる少なくとも1つの非環状アミノ酸残基が結合してなるポリ

アミノ酸残基である)である請求項1又は2記載の水溶性化合物又はその塩。

- [13] アリール基又はヘテロアリール基を有するアミノカルボン酸が、フェニルアラニン又はトリプトファンであり、シクロアルキル基を有するアミノカルボン酸がシクロヘキシルアラニンであり、ポリアミノ酸残基の外側末端がフェニルアラニン残基、トリプトファン残基、シクロヘキシルアラニン残基以外である請求項12記載の水溶性化合物又はその塩。
- [14] $R_1 \sim R_7$ の少なくとも1つが、 $R_x-[A]_p-$ であり、 R_x が、式(II)の基(式中、 B はアリール基、 $R_8 \sim R_{11}$ の少なくとも1つは $R_y-[A_1]_q-$ (式中、 A_1 は連結基、 q は0又は1を表し、 R_y はアミノカルボン酸残基又は置換基を有してもよいアミノアルキル基を表す)、 p が1である請求項1記載の水溶性化合物又はその塩。
- [15] 請求項1、11～14のいずれか1項記載の化合物又はその塩を含有するリン吸収抑制剤。
- [16] 請求項2～10のいずれか1項記載の化合物又はその塩を含有するリン吸収抑制剤。
- [17] 経口投与形態に有る請求項16記載のリン吸収抑制剤。
- [18] 医薬品の形態に有る請求項17記載のリン吸収抑制剤。
- [19] 食品の形態に有る請求項17記載のリン吸収抑制剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/053365

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C237/20(2006.01)i, A23L1/305(2006.01)i, A61K31/16(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07C279/14(2006.01)i, C07K7/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C237/20, A23L1/305, A61K31/16, A61K38/00, A61P13/12, A61P19/10, A61P43/00, C07C279/14, C07K7/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2005-526717 A (University of Southampton), 08 September, 2005 (08.09.05), Claims; Par. Nos. [0059] to [0074] & WO 2003/66037 A1 & EP 1471901 A1 & US 2005/124554 A1	1, 2, 4-13 3, 14-19
X A	JP 2002-508349 A (University of Southampton), 19 March, 2002 (19.03.02), Claims; Par. Nos. [0047] to [0049] & WO 99/31049 A1 & EP 1040096 A1 & US 2004/106560 A1	1, 2, 4-13 3, 14-19
X A	JP 2003-504311 A (Smithkline Beecham PLC.), 04 February, 2003 (04.02.03), Claims; examples & WO 2000/77032 A2 & EP 1187806 A2 & US 2005/89493 A1	1-11 12-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 April, 2008 (04.04.08)

Date of mailing of the international search report
15 April, 2008 (15.04.08)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/053365

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	CHEN, W. et al., Thermally Gated Liposomes, J.AM.CHEM.SOC., 2005, Vol.127, No.18, p.6538-6539 (particularly, Scheme1 Chart2)	1-11 12-19
X A	PAGE, P. et al., THE SYNTHESIS OF SYMMETRICAL SPERMINE CONJUGATES USING SOLID-PHASE CHEMISTRY, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998, Vol.8, No.13, p.1751-1756 (particularly, Figure1, Scheme1)	1-11 12-19
X A	JP 2001-172244 A (Oridigm Corp.), 26 June, 2001 (26.06.01), Claims; Figs. 11a, 44a & EP 1085011 A1 & US 7208528 B1	1,2,4-8,10, 11 3,9,12-19
X A	JP 2004-509845 A (Mediquest Therapeutics Inc.), 02 April, 2004 (02.04.04), Fig. 15 & WO 2001/92218 A1 & EP 1317424 A2	1,2,4-8,10, 11 3,9,12-19
X A	WO 98/36743 A1 (CYPROS PHARMACEUTICAL CORP.), 27 August, 1998 (27.08.98), Compound No.14 in Fig. 1 (Family: none)	1-8,10,11 9,12-19
X A	US 6063819 A (Cypros Pharmaceutical Corp.), 16 March, 2000 (16.03.00), Compound No.14 in Fig. 1 (Family: none)	1-8,10,11 9,12-19
X A	DAVIS, A.V. et al., A Dendric Active Site: Catalysis of the Henry Reaction, ORGANIC LETTERS, 2001, Vol.3, No.20, p.3075-3078	1-11 12-19
X A	WO 99/54279 A1 (ORTHO-MCNEIL PARMACEUTICAL, INC.), 28 October, 1999 (28.10.99), Examples (particularly, example 22) & EP 1073623 A1 & US 2002/16350 A1	1-8,10,11 9,12-19

Claims 1-19 include many polyamine compounds, and the chemical structures (skeletons) of the compounds are too many to be specified. However, among these compounds, those which are confirmed to have an activity of a phosphorus absorption inhibitor in the working examples are limited to compounds each having a specific "polyamine skeleton" modified with a specific "substituent".

There is a common technical knowledge that the pharmacological effect of a compound in vivo varies depending on the types of one or some of substituents, and it is impossible to predict the pharmacological effect. When this common technical knowledge is taken into consideration, those inventions which are disclosed clearly to such an extent that a person skilled in the art can carry out are limited to an extremely small part of the inventions relating the compounds having structures shown in the items (1) to (3) as claimed. Therefore, it is considered that those polyamine compounds each having a "polyamine skeleton" and a "substituent" which are not specifically disclosed are not fully supported by the description.

Such being the case, the present international search report was prepared on the parts of the inventions of claims 1-19 which relate to compounds having the structures (1) to (3) which are specifically disclosed in the description.

(1) Compounds which are included in the invention of claim 10 and which individually have "spermine", "spermidine", "triethyltetramine", "tetraethylenepentamine" or "tris(2-aminoethyl)amine" as the polyamine skeleton.

(2) Compounds which are included in the invention of claim 13 and which individually have "spermine", "spermidine", "triethyltetramine", "tetraethylenepentamine" or "tris(2-aminoethyl)amine" as the polyamine skeleton.

(3) Compounds which individually have "spermine", "spermidine", "triethyltetramine", "tetraethylenepentamine" or "tris(2-aminoethyl)amine" as the polyamine skeleton and also individually have 3,5-NH₂Bz(Orn)₂ or (benzoyl-4-methylene)DETA as the group Rx-[A]_p- (those compounds are included in the invention of claim 14).

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))			
Int.Cl. C07C237/20(2006.01)i, A23L1/305(2006.01)i, A61K31/16(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07C279/14(2006.01)i, C07K7/00(2006.01)i			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))			
Int.Cl. C07C237/20, A23L1/305, A61K31/16, A61K38/00, A61P13/12, A61P19/10, A61P43/00, C07C279/14, C07K7/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2008年 日本国実用新案登録公報 1996-2008年 日本国登録実用新案公報 1994-2008年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
CAplus(STN), REGISTRY(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X A	JP 2005-526717 A (ユニヴァーシティ・オブ・サウザンプトン) 2005.09.08, 特許請求の範囲, 【0059】-【0074】 & WO 2003/66037 A1 & EP 1471901 A1 & US 2005/124554 A1	1, 2, 4-13 3, 14-19	
X A	JP 2002-508349 A (ユニヴァーシティ・オブ・サウザンプトン) 2002.03.19, 特許請求の範囲, 【0047】-【0049】 & WO 99/31049 A1 & EP 1040096 A1 & US 2004/106560 A1	1, 2, 4-13 3, 14-19	
☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 04.04.2008		国際調査報告の発送日 15.04.2008	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (I S A / J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 吉良 優子	4H 3036
		電話番号 03-3581-1101 内線 3443	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 2003-504311 A (スミスクライン ビーチャム パブリック リ ミテッド カンパニー) 2003. 02. 04, 特許請求の範囲, 実施例 & WO 2000/77032 A2 & EP 1187806 A2 & US 2005/89493 A1	1-11 12-19
X A	CHEN, W. et al., Thermally Gated Liposomes, J. AM. CHEM. SOC., 2005, Vol. 127, No. 18, p. 6538-6539 (特に Scheme1 Chart2)	1-11 12-19
X A	PAGE, P. et al., THE SYNTHESIS OF SYMMETRICAL SPERMINE CONJUGATES USING SOLID-PHASE CHEMISTRY, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998, Vol. 8, No. 13, p. 1751-1756 (特に Figure1, Scheme1)	1-11 12-19
X A	JP 2001-172244 A (オリディム コーポレイション) 2001. 06. 26, 特 許請求の範囲, 図 1 1 a, 図 4 4 a & EP 1085011 A1 & US 7208528 B1	1, 2, 4-8, 10, 11 3, 9, 12-19
X A	JP 2004-509845 A (メディクエスト セラピューティックス イン ク) 2004. 04. 02, 図 1 5 & WO 2001/92218 A1 & EP 1317424 A2	1, 2, 4-8, 10, 11 3, 9, 12-19
X A	WO 98/36743 A1 (CYPROS PHARMACEUTICAL CORPORATION) 1998. 08. 27, Fig. 1 の化合物番号 1 4 (ファミリーなし)	1-8, 10, 11 9, 12-19
X A	US 6063819 A (Cypros Pharmaceutical Corp.) 2000. 03. 16, Fig. 1 の化合物番号 1 4 (ファミリーなし)	1-8, 10, 11 9, 12-19
X A	DAVIS, A. V. et al., A Dendritic Active Site: Catalysis of the Henry Reaction, ORGANIC LETTERS, 2001, Vol. 3, No. 20, p. 3075-3078	1-11 12-19
X A	WO 99/54279 A1 (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.) 1999. 10. 28, Examples (特に Example22) & EP 1073623 A1 & US 2002/16350 A1	1-8, 10, 11 9, 12-19

請求の範囲 1 - 1 9 は、多くのポリアミン化合物を包含し、骨格となる化学構造すら多岐にわたり特定できないものであるのに対し、実際に実施例においてリン吸収抑制剤としての効果を確認しているのは、特定の「置換基」で修飾された特定の「ポリアミン骨格」の化合物のみである。

そして、体内における化合物の薬理効果は、一部の置換基の構造の違いだけで左右されるものであり、予測困難なものであることが、周知の技術的事項であることを勘案すると、当該技術分野の専門家が実施することができる程度に明確かつ十分に発明が開示されているのは、以下 (1) ~ (3) で示す構造を有する、クレームのごく僅かな化合物にすぎず、具体的に開示されていない「ポリアミン骨格」および「置換基」を有するポリアミン化合物は、明細書により十分な裏付けがされていないものであると認められる。

したがって、国際調査報告は、請求の範囲 1 - 1 9 に係る発明のうち、明細書に具体的に開示されている以下の (1) ~ (3) の構造を有する化合物について作成した。

(1) ポリアミン骨格が「スペルミン」「スペルミジン」「トリエチレンテトラミン」「テトラエチレンペンタミン」「トリス (2 - アミノエチル) アミン」であって、請求項 1 0 に係る発明に含まれる化合物

(2) ポリアミン骨格が「スペルミン」「スペルミジン」「トリエチレンテトラミン」「テトラエチレンペンタミン」「トリス (2 - アミノエチル) アミン」であって、請求項 1 3 に係る発明に含まれる化合物

(3) ポリアミン骨格が「スペルミン」「スペルミジン」「トリエチレンテトラミン」「テトラエチレンペンタミン」「トリス (2 - アミノエチル) アミン」であって、 $R_x - [A]_p$ が、3,5-NH₂Bz (Orn)₂ または、(benzoyl-4-methylene)DETA である化合物 (請求項 1 4 に係る発明に含まれる)