(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7500119号
(P7500119)

(45)発行日　令和6年6月17日(2024.6.17)

(24)登録日　令和6年6月7日(2024.6.7)

(51)国際特許分類		FI		
C07F	*7/18 (2006.01)*	C07F	7/18	UCSP
C07K	*1/02 (2006.01)*	C07K	1/02	
C07K	*5/06 (2006.01)*	C07K	5/06	

請求項の数　11　（全83頁）

(21)出願番号　特願2023-561912(P2023-561912)
(86)(22)出願日　令和5年6月16日(2023.6.16)
(86)国際出願番号　PCT/JP2023/022441
(87)国際公開番号　WO2023/243720
(87)国際公開日　令和5年12月21日(2023.12.21)
審査請求日　令和5年10月6日(2023.10.6)
(31)優先権主張番号　特願2022-98201(P2022-98201)
(32)優先日　令和4年6月17日(2022.6.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)
早期審査対象出願

(73)特許権者　500433225
学校法人中部大学
愛知県春日井市松本町１２００
(74)代理人　100099759
弁理士　青木 篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋 真二
(74)代理人　100141977
弁理士　中島 勝
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺 陽一
(74)代理人　100123593
弁理士　関根 宣夫
(72)発明者　山本 尚
愛知県春日井市松本町１２００ 学校法
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　シラン含有縮合環ジペプチド化合物の製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

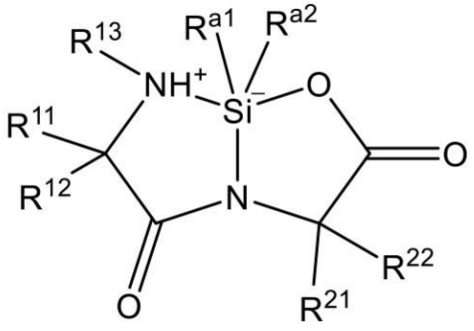
下記式（Ａ）で表されるシラン含有縮合環ジペプチド化合物を製造する方法であって、下記工程（ｉ）～（iii）を含む方法。

（ｉ）下記式（Ｒ１）で表される第１のアミノ酸と、下記式（Ｓ１）で表される第１のシラン化合物を反応させる工程。

（ii）下記式（Ｒ２）で表される第２のアミノ酸と、下記式（Ｓ２）で表される第２のシラン化合物を反応させる工程。

（iii）前記工程（ｉ）の反応物と、前記工程（ii）の反応物を混合して更に反応させることにより、前記式（Ａ）のシラン含有縮合環ジペプチド化合物を得る工程。

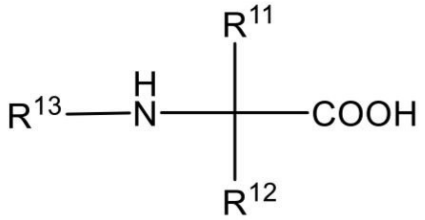
【化１】



（Ａ）

但し、式（Ａ）中、
R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{21}、及びR^{22}は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、若しくはチオール基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、若しくは複素環式基を表し、
R^{a1}及びR^{a2}は、各々独立に、１又は２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基を表す。

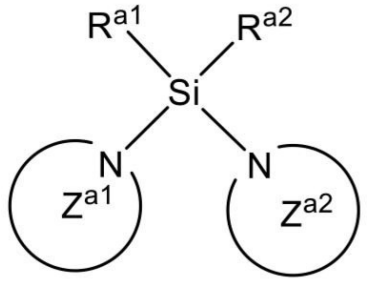
【化２】



（Ｒ１）

但し、式（Ｒ１）中、
R^{11}、R^{12}、及びR^{13}は、各々独立に、前記式（Ａ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表す。

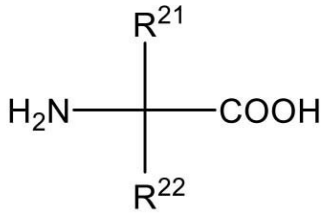
【化３】



（Ｓ１）

但し、式（Ｓ１）中、
R^{a1}及びR^{a2}は、前記式（Ａ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表し、
Z^{a1}及びZ^{a2}は、各々独立に、１又は２以上の置換基を有していてもよい、環構成原子として１以上の窒素原子を含む５～１０員の複素環式基を表す。

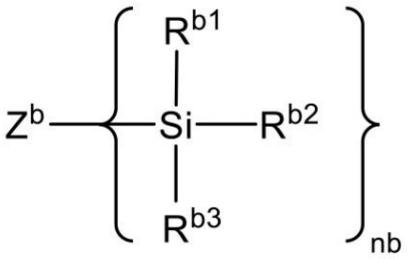
【化４】



（Ｒ２）

但し、式（Ｒ２）中、
R^{21}及びR^{22}は、各々独立に、前記式（Ａ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表す。

【化５】



（Ｓ２）

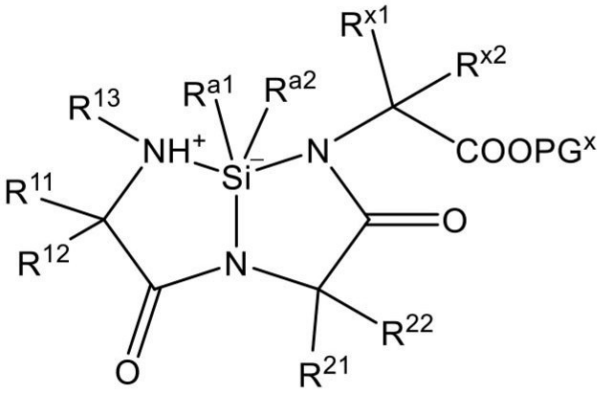
但し、式（Ｓ２）中、
R^{b1}、R^{b2}、及びR^{b3}は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、又は、１又は２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基を表し、
n^bは１又は２の整数を表し、
n^bが１の場合、Z^bは、１又は２以上の置換基を有していてもよい、アミノ基、カルボニルアミノ基、アセトアミド基、又は、環構成原子として１以上の窒素原子を含む５～１０員の一価の複素環式基を表し、
n^bが２の場合、Z^bは、窒素を含有する二価の連結基を表す。なお、n^bが２の場合、各々２つずつ存在するR^{b1}、R^{b2}、及びR^{b3}は、それぞれ同一であってもよく、異なっていてもよい。

【請求項２】
　前記工程（ｉ）において、反応系に第３のシラン化合物を共存させる、請求項１に記載の方法。

【請求項３】
　前記工程（iii）において、反応系に第４のシラン化合物を共存させる、請求項１に記載の方法。

【請求項４】
　下記式（Ｂ）で表されるシラン含有縮合環トリペプチド化合物を製造する方法であって、下記工程（iv）及び（ｖ）を含む方法。
（iv）請求項１～３の何れか一項に記載の方法により、前記式（Ａ）で表されるシラン含有縮合環ジペプチド化合物を製造する工程。
（ｖ）前記式（Ａ）で表されるシラン含有縮合環ジペプチド化合物と、下記式（Ｒｘ）で表されるアミノ酸エステルとを反応させる工程。

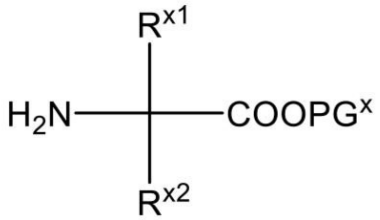
【化６】



（Ｂ）

但し、式（Ｂ）中、
Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{21}、Ｒ^{22}、Ｒ^{a1}、及びＲ^{a2}は、各々独立に、前記式（Ａ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表し、
Ｒ^{x1}及びＲ^{x2}は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、若しくはチオール基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、若しくは複素環式基を表し、
ＰＧ^{x}は、１価の保護基を表す。

【化７】



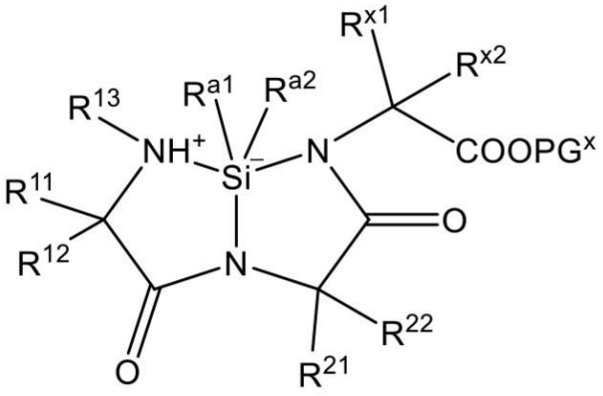
（Ｒｘ）

但し、式（Ｒ１）中、
Ｒ^{x1}、Ｒ^{x2}、及びＰＧ^{x}は、各々独立に、前記式（Ｂ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表す。

【請求項５】
前記工程（ｖ）において、反応系に第５のシラン化合物を共存させる、請求項４に記載の方法。

【請求項６】
下記式（Ｂ）で表されるシラン含有縮合環トリペプチド化合物。

【化８】

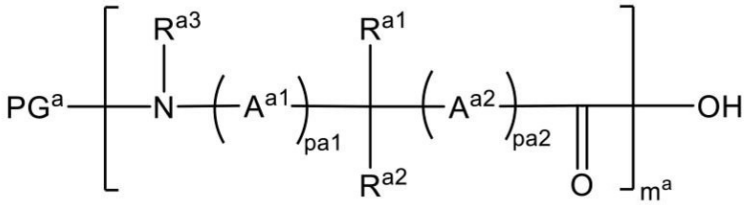


（Ｂ）

但し、式（Ｂ）中、
R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{21}、R^{22}、R^{a1}、及びR^{a2}は、各々独立に、前記式（Ａ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表し、
R^{x1}及びR^{x2}は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、若しくはチオール基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、若しくは複素環式基を表し、ここで一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、若しくは複素環式基が１若しくは２以上の置換基を有する場合、当該置換基は各々、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、チオール基、スルホン酸基、アミノ基、アミド基、イミノ基、イミド基、炭化水素基、複素環式基、炭化水素オキシ基、炭化水素カルボニル基（アシル基）、炭化水素オキシカルボニル基、炭化水素カルボニルオキシ基、炭化水素置換アミノ基、炭化水素置換アミノカルボニル基、炭化水素カルボニル置換アミノ基、炭化水素置換チオール基、炭化水素スルホニル基、炭化水素オキシスルホニル基、炭化水素スルホニルオキシ基、複素環オキシ基、複素環カルボニル基、複素環オキシカルボニル基、複素環カルボニルオキシ基、複素環アミノ基、複素環アミノカルボニル基、複素環カルボニル置換アミノ基、複素環置換チオール基、複素環スルホニル基、複素環オキシスルホニル基、及び複素環スルホニルオキシ基から選択され、ここで一価の脂肪族炭化水素基若しくは芳香族炭化水素基の炭素原子数、又は、複素環式基の炭素原子及びヘテロ原子の合計数が、１又は２以上の置換基を有する場合は当該置換基を含めた総数として、２０以下であり、
PG^{x}は、カルボキシル基の１価の保護基を表す。

【請求項７】
　請求項６に記載のシラン含有縮合環トリペプチド化合物を用いて、テトラペプチド以上のポリペプチド化合物を製造する方法であって、下記工程（vi）を含む方法。
（vi）前記式（Ｂ）で表されるシラン含有縮合環トリペプチド化合物を、下記式（Ｒａ）で表される保護アミノ酸又は保護ペプチド化合物と反応させることにより、下記式（Ｐ３）で表されるポリペプチド化合物を得る工程。

【化９】

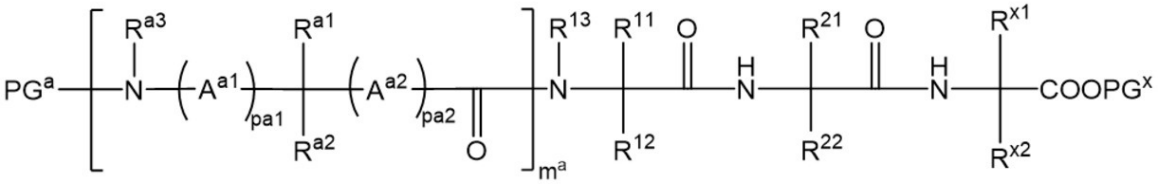


（Ｒａ）

但し、式（Ｒａ）中、
PG^{a}は、アミノ基の保護基を表し、
R^{a1}及びR^{a2}は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、若しくはチオール基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい、アミノ基、一価の脂肪族炭化水素基、一価の芳香族炭化水素基、若しくは一価の複素環式基を表し、
R^{a3}は、水素原子、カルボキシル基、水酸基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、若しくは複素環式基を表し、ここで、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基の場合は、連結基を介して窒素原子に結合していてもよく、
或いは、R^{a1}とR^{a3}とが互いに結合して、R^{a1}が結合する炭素原子及びR^{a3}が結合する窒素原子と共に、１又は２以上の置換基を有していてもよい複素環を形成していてもよく、
A^{a1}及びA^{a2}は、各々独立に、１又は２以上の置換基を有していてもよい炭素数１～３の二価の脂肪族炭化水素基を表し、
p^{a1}及びp^{a2}は、各々独立に、０又は１を表し、

m^aは、１以上の整数であり、かつ、［　］内の構造で表される構成単位の数を表す。但し、mが２以上である場合は、［　］内の構造で表される複数の構成単位は各々同一でもよく、異なっていてもよい。

【化１０】



（Ｐ３）

但し、式（Ｐ３）中、

PG^a、R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、A^{a1}、A^{a2}、p^{a1}、p^{a2}、及びm^aは、前記式（Ｒａ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表し、

R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{21}、R^{22}、R^{x1}、R^{x2}、及びPG^xは、前記式（Ｂ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表す。

【請求項８】

前記工程（iv）において、反応系に塩基を共存させる、請求項７に記載の方法。

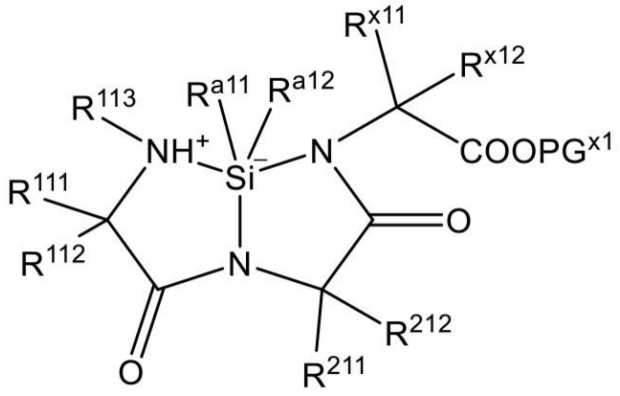
【請求項９】

請求項６に記載のシラン含有縮合環トリペプチド化合物を２分子用いて、ヘキサペプチド化合物を製造する方法であって、下記工程（vii）を含む方法。

（vii）下記式（Ｂ１）で表されるシラン含有縮合環トリペプチド化合物を塩基と混合する工程。

（viii）工程（vii）の混合物を、下記式（Ｂ２）で表されるシラン含有縮合環トリペプチド化合物と反応させることにより、下記式（Ｐ４）で表されるポリペプチド化合物を得る工程。

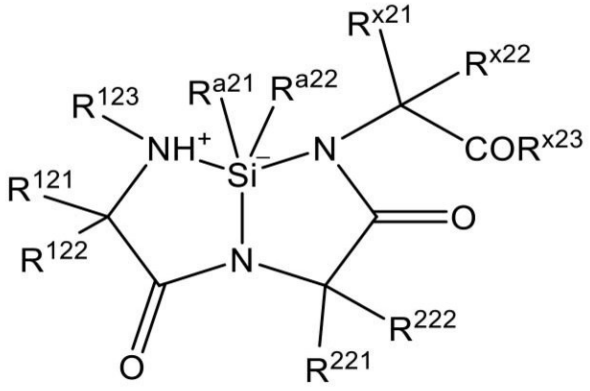
【化１１】



（Ｂ１）

但し、式（Ｂ１）中、R^{111}、R^{112}、R^{113}、R^{211}、R^{212}、R^{a11}、R^{a12}、R^{x11}、R^{x12}、及びPG^{x1}はそれぞれ、前記式（Ｂ）におけるR^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{21}、R^{22}、R^{a1}、R^{a2}、R^{x1}、R^{x2}、及びPG^xと同じ定義の基を表す。

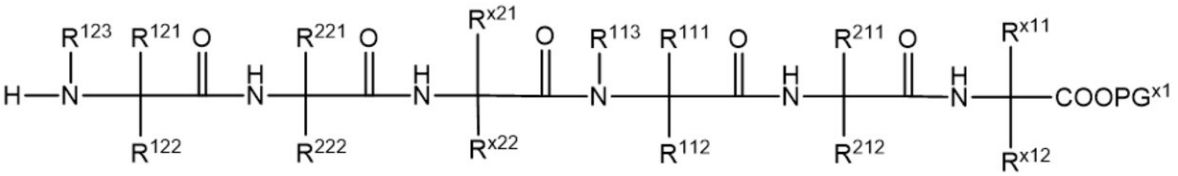
【化１２】



（Ｂ２）

但し、式（Ｂ２）中、R^{121}、R^{122}、R^{123}、R^{221}、R^{222}、R^{a21}、R^{a22}、R^{x21}、及びR^{x22}はそれぞれ、前記式（Ｂ）におけるR^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{21}、R^{22}、R^{a1}、R^{a2}、R^{x1}、及びR^{x2}同じ定義の基を表し、
R^{x23}は、－Ｏ－ＰＧ^{x}、－ＮＨ－ＰＧ^{x}、又は－Ｓ－ＰＧ^{x}を表す。ここでＰＧ^{x}は、前記式（Ｂ）におけるＰＧ^{x}と同じ定義の一価の保護基を表す。

【化１３】



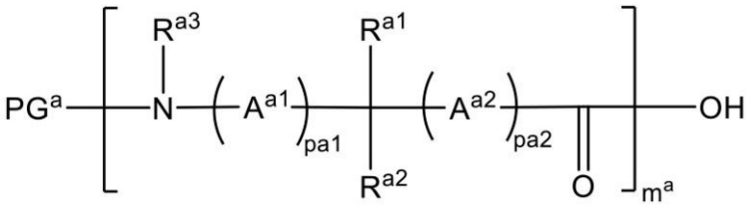
（Ｐ４）

但し、式（Ｐ４）中、
R^{111}、R^{112}、R^{113}、R^{211}、R^{212}、R^{x11}、R^{x12}、及びＰＧ^{x1}は、前記式（Ｂ１）における同じ符号の基と同じ定義の基を表し、
R^{121}、R^{122}、R^{123}、R^{221}、R^{222}、R^{x21}、及びR^{x22}は、前記式（Ｂ２）における同じ符号の基と同じ定義の基を表す。

【請求項１０】

ヘプタペプチド以上のポリペプチド化合物を製造する方法であって、下記工程（viii）及び（ix）を含む方法。
（viii）請求項９に記載の方法により、前記式（Ｐ４）で表されるヘキサペプチド化合物を製造する工程。
（ix）前記ヘキサペプチド化合物を、下記式（Ｒａ）で表される保護アミノ酸又は保護ペプチド化合物と反応させることにより、下記式（Ｐ５）で表されるポリペプチド化合物を製造する工程。

【化１４】

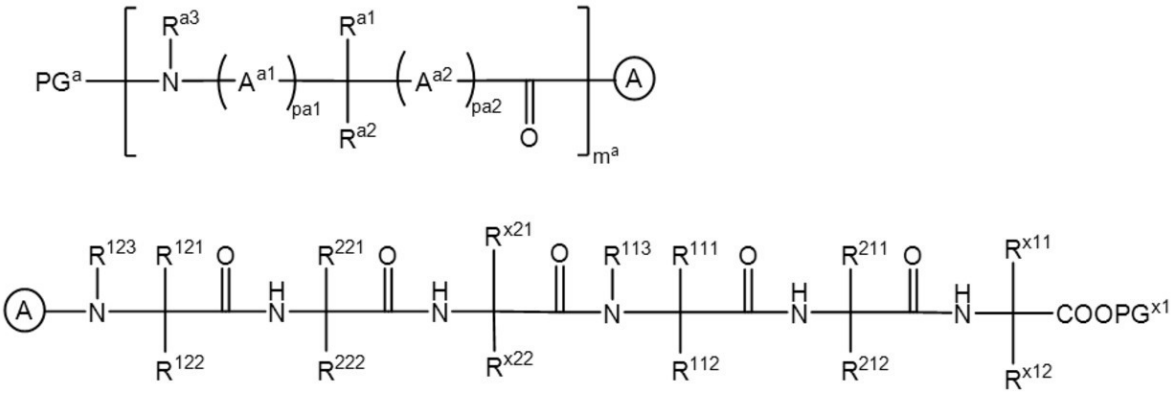


（Ｒａ）

但し、式（Ｒａ）中、
ＰＧ^{a}は、アミノ基の保護基を表し、

R^{a1}及びR^{a2}は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、若しくはチオール基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい、アミノ基、一価の脂肪族炭化水素基、一価の芳香族炭化水素基、若しくは一価の複素環式基を表し、
R^{a3}は、水素原子、カルボキシル基、水酸基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、若しくは複素環式基を表し、ここで、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基の場合は、連結基を介して窒素原子に結合していてもよく、
或いは、R^{a1}とR^{a3}とが互いに結合して、R^{a1}が結合する炭素原子及びR^{a3}が結合する窒素原子と共に、１又は２以上の置換基を有していてもよい複素環を形成していてもよく、
A^{a1}及びA^{a2}は、各々独立に、１又は２以上の置換基を有していてもよい炭素数１～３の二価の脂肪族炭化水素基を表し、
p^{a1}及びp^{a2}は、各々独立に、０又は１を表し、
m^aは、１以上の整数であり、かつ、［　］内の構造で表される構成単位の数を表す。但し、mが２以上である場合は、［　］内の構造で表される複数の構成単位は各々同一でもよく、異なっていてもよい。

【化１５】



（Ｐ５）

但し、式（Ｐ５）中、
PG^a、R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、A^{a1}、A^{a2}、p^{a1}、p^{a2}、及びm^aは、前記式（Ｒａ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表し、
R^{111}、R^{112}、R^{113}、R^{211}、R^{212}、R^{x11}、R^{x12}、PG^{x1}、R^{121}、R^{122}、R^{123}、R^{221}、R^{222}、R^{x21}、及びR^{x22}は、前記式（Ｐ４）における同じ符号の基と同じ定義の基を表す。
また、式（Ｐ５）中上段の構造の右端及び下段の構造の左端における丸囲み記号Ａは、上段の構造と下段の構造がこの位置で連続していることを意味する。

【請求項１１】

前記工程（viii）及び（ix）がワンポットで実施される、請求項１０に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、新規なシラン含有縮合環ジペプチド化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

従来、ペプチドに代表されるアミド化合物は、医薬品、化粧品、機能性食品をはじめ、幅広い分野で利用されており、その合成法の開発は、合成化学における重要な研究課題として精力的に実施されてきた（非特許文献１～３）。しかし、そのペプチド合成に最も重要であるアミド化にはカルボン酸活性化剤の他には、真に有効な触媒や反応剤が殆ど存在していない。そのため、大量の副生成物を生ずる反応様式を用いざるを得ず、しかも多段

階の反応を繰り返すペプチド合成はアトム・エコノミー（原子収率）の観点から極めて非効率な合成であり、副生成物は膨大な量となり、また、有効な精製手段も少ない。その結果、副生成物の廃棄と精製にかかるコストがペプチド合成の殆どの必要経費を占め、この分野の発展における最大障壁の一つとなっている。

【０００３】

アミノ酸又はその誘導体を原料とするペプチド合成では、高立体選択的にアミド化を行うことが求められる。高立体選択的なアミド化としては、生体内での酵素反応が挙げられる。例えば、生体内では、酵素と水素結合を巧みに利用して、極めて高立体選択的にペプチドを合成している。しかしながら、酵素反応は、大量生産には不向きであり、合成化学に適用すると、膨大な金銭的・時間的なコストが必要となる。

【０００４】

合成化学においても、触媒を用いたアミド化が検討されているが、従来の手法では、主にカルボン酸を活性化する手法によりアミド結合を形成しているため、ラセミ化の進行が早く、高立体選択的且つ効率的にアミド化合物を合成することは困難である。

【０００５】

また、従来の方法では、複数のアミノ酸又はその誘導体が連結されてなるペプチドに、更にアミノ酸又はその誘導体をアミド結合によりライゲーション（Chemical Ligation）することや、二以上のペプチドをアミド結合によりライゲーションすることは、極めて困難である。斯かるペプチドに対するライゲーションのためのアミド化法としては、硫黄原子を有するアミノ酸を用い、硫黄原子の高い反応性を利用してライゲーションを行う方法（非特許文献４）や、アミノ酸のヒドロキシアミンを合成し、ヒドロキシアミンの高い反応性を利用してライゲーションを行う方法（非特許文献５）が知られているが、前者は硫黄原子を有するアミノ酸の合成が難しく、後者は数工程に亘るヒドロキシアミン合成が別途必要となるため、何れも時間・費用がかかり、効率性の面で難がある。

【０００６】

本発明者等は、β位にヒドロキシ基を有するカルボン酸／エステル化合物を特定の金属触媒の存在下でアミド化する方法（特許文献１）、アミノ酸前駆体としてヒドロキシアミノ／イミノ化合物を用い、これを特定の金属触媒の存在下でアミド化した後、特定の金属触媒の存在下で還元する方法（特許文献２）、カルボン酸／エステル化合物を特定の金属触媒の存在下でアミド化する方法（特許文献３）等により、高化学選択的にアミド化合物を合成する技術を開発している。更には、Ｎ末端保護アミノ酸・ペプチドのカルボキシル基と、Ｃ末端保護アミノ酸・ペプチドのアミノ基を、特定のシリル化剤（及び任意により併用されるルイス酸触媒）の存在下でアミド反応させた後、脱保護することにより、種々のアミノ酸残基からなるペプチドを高効率・高選択的に合成する技術（特許文献４）や、Ｎ末端保護若しくは無保護アミノ酸・ペプチドのカルボキシル基と、Ｃ末端保護若しくは無保護アミノ酸・ペプチドのアミノ基を、特定のシリル化剤の存在下でアミド反応させた後、脱保護することにより、種々のアミノ酸残基からなるペプチドを高効率・高選択的に合成する技術（特許文献５、６）、更にはブレンステッド酸を触媒として用いてアミド化反応を行う技術（特許文献７）も開発している。

【０００７】

なお、近年では無保護アミノ酸を用いたペプチド合成の試みもなされているが（非特許文献６～８）、何れも使用可能なアミノ酸の種類や反応効率の点で満足できるものではなかった。

【０００８】

本発明者等は、特定のシリルジハライド化合物と特定の含窒素複素環式基置換シラン化合物との存在下、無保護アミノ酸、次いでアミノ酸エステルを反応させることにより、新規な構造のシラン含有縮合環ジペプチド化合物が得られることを見出した。また、この縮合環ジペプチド化合物を、Ｎ保護アミノ酸又はペプチドと反応させ、次いでＣ保護アミノ酸又はペプチドと反応させることにより、環化ジペプチドのＮ末端伸長及びＣ末端伸長が連続して進行し、テトラペプチド等のポリペプチドを効率的に合成することが可能となる

ことを見出した。これらの知見について、本発明者等は既に発表を行うと共に（非特許文献９）、特許出願を行っている（特許文献８）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００９】

【文献】国際公開第２０１７／２０４１４４号

【文献】国際公開第２０１８／１９９１４６号

【文献】国際公開第２０１８／１９９１４７号

【文献】国際公開第２０１９／２０８７３１号

【文献】国際公開第２０２１／０８５６３５号

【文献】国際公開第２０２１／０８５６３６号

【文献】国際公開第２０２１／１４９８１４号

【文献】国際公開第２０２２／１９０４８６号

【非特許文献】

【００１０】

【文献】Chem. Rev., 2011, 111, 6557- 6602

【文献】Org. Process Res. Dev., 2016, 20(2), 140-177

【文献】Chem. Rev., 2016, 116, 12029-12122

【文献】Science, 1992, 256, 221-225

【文献】Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45, 1248-1252

【文献】Chem. Eur. J. 2019, 25, 15091

【文献】Org. Lett. 2020, 22,8039

【文献】Chem. Eur. J. 2018, 24, 7033

【文献】J. Am. Chem. Soc. 2022, 144, 1758-1765

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１１】

従来のペプチド合成技術の多くは、Ｎ末端が保護された求電子種アミノ酸のＣ末端と、Ｃ末端が保護（エステル化）された求核種アミノ酸のＮ末端とを、縮合剤によりアミド結合するというものであった。求核性官能基及び求電子性官能基の双方を有するアミノ酸同士を所望の位置で選択的に結合させる上で、保護基の使用は必須と考えられており、ペプチド合成の長い歴史からは切り離せない概念となっている。しかし、保護基を使用するペプチド合成技術では、反応前の保護基の導入及び反応後の脱保護の工程が必要となるため、特にペプチドの長鎖伸長反応を視野に入れると、総収率や精製費等の面で大きな不利益が生じる。加えて、天然に大量に存在する原料アミノ酸に保護基を選択的に付与することは容易ではなく、斯かる保護アミノ酸の原料費は高額となる。そのため、無保護アミノ酸を使用したペプチド合成技術の開発が強く求められている。

【００１２】

本発明者等が上記特許文献８において開示した当該シラン含有縮合環ジペプチド化合物の製造方法は、求電子種である無保護アミノ酸と、求核種であるアミノ酸エステルとの縮合反応、エステル脱保護、及び環化反応からなる方法である。本方法は、求電子種アミノ酸のＮ末端を保護する必要がない上に、求核種アミノ酸エステルについても系内で自動的に脱保護することができ、生成されたペプチドの両末端に更なるペプチド伸長反応を実施できるという利点を有している。しかし、求核種としてアミノ酸エステル（Ｃ末端保護アミノ酸）を使用する必要があるところ、原料費の観点からは改良の余地が残されていた。

【００１３】

一方、上記の製造方法において、求電子種のみならず求核種についても無保護アミノ酸を使用した場合、求電子種アミノ酸と求核種アミノ酸とが所望の位置に組み込まれたシラン含有縮合環ジペプチド化合物に加えて、同種アミノ酸同士のホモカップリング体や、求電子種アミノ酸と求核種アミノ酸が所望とは逆の位置に入れ替わったジペプチド体が区別

なく副生されてしまうという課題があった。

【課題を解決するための手段】

【００１４】

本発明者等は鋭意検討の結果、含窒素複素環式基を二つ有する特定の第１のシラン化合物（式（Ｓ１）のシラン化合物）と求電子種アミノ酸（第１のアミノ酸）を反応させると共に、別途、含窒素置換基又は含窒素連結基を有する特定の第２のシラン化合物（式（Ｓ２）のシラン化合物）と求核種アミノ酸（第２のアミノ酸）を反応させ、続いてこれらの反応物を混合して反応させることにより、求電子種及び求核種として共に無保護アミノ酸を用いた場合でも、所望の構造のシラン含有縮合環ジペプチド化合物を特異的に合成することが可能となることを見出した。また、斯かるシラン含有縮合環ジペプチド化合物を用いて、新規なシラン含有縮合環トリペプチド化合物を合成することが可能となることも見出した。更には、これらのシラン含有縮合環ジペプチド化合物及びシラン含有縮合環トリペプチド化合物を利用して、テトラペプチド、ヘキサペプチド、ヘプタペプチド等のポリペプチド化合物を合成する新たな手法も提供されることを見出し、本発明を完成させた。

【００１５】

即ち、本発明の趣旨は、例えば以下に関する。

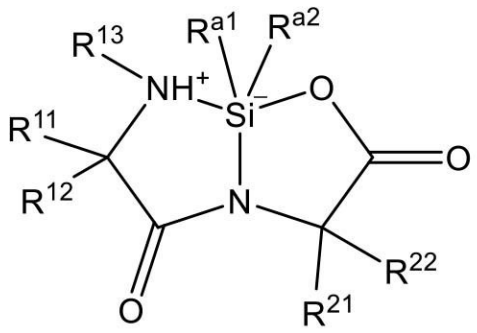
［項１］下記式（Ａ）で表されるシラン含有縮合環ジペプチド化合物を製造する方法であって、下記工程（ｉ）～（iii）を含む方法。

（ｉ）下記式（Ｒ１）で表される第１のアミノ酸と、下記式（Ｓ１）で表される第１のシラン化合物を反応させる工程。

（ii）下記式（Ｒ２）で表される第２のアミノ酸と、下記式（Ｓ２）で表される第２のシラン化合物を反応させる工程。

（iii）前記工程（ｉ）の反応物と、前記工程（ii）の反応物を混合して更に反応させることにより、前記式（Ａ）のシラン含有縮合環ジペプチド化合物を得る工程。

【化１】



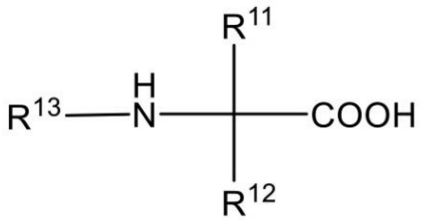
（Ａ）

但し、式（Ａ）中、

R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{21}、及びR^{22}は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、若しくはチオール基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、若しくは複素環式基を表し、

R^{a1}及びR^{a2}は、各々独立に、１又は２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基を表す。

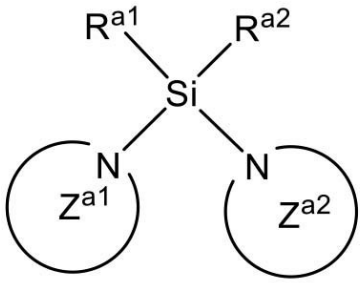
【化２】



（Ｒ１）

但し、式（Ｒ１）中、
Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、及びＲ^{13}は、各々独立に、前記式（Ａ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表す。

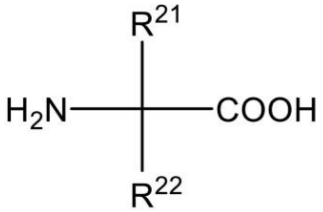
【化３】



（Ｓ１）

但し、式（Ｓ１）中、
Ｒ^{a1}及びＲ^{a2}は、前記式（Ａ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表し、
Ｚ^{a1}及びＺ^{a2}は、各々独立に、１又は２以上の置換基を有していてもよい、環構成原子として１以上の窒素原子を含む５～１０員の複素環式基を表す。

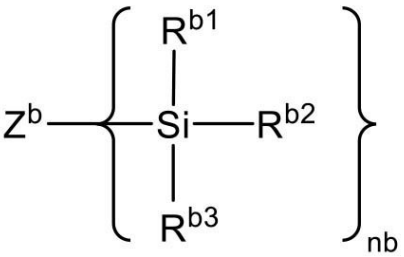
【化４】



（Ｒ２）

但し、式（Ｒ２）中、
Ｒ^{21}及びＲ^{22}は、各々独立に、前記式（Ａ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表す。

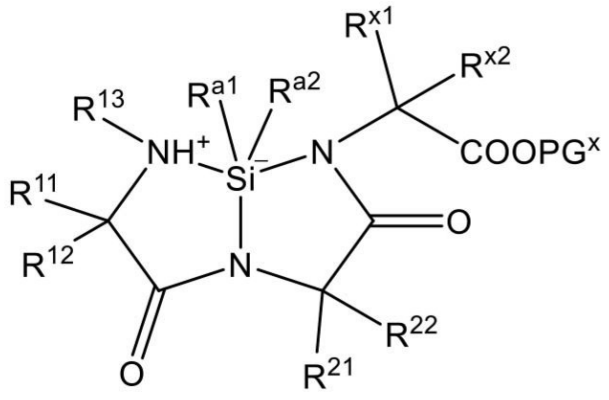
【化５】



（Ｓ２）

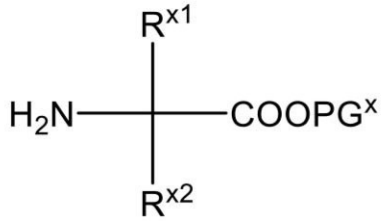
但し、式（Ｓ２）中、

R^{b1}、R^{b2}、及びR^{b3}は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、又は、１又は２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基を表し、
n^bは１又は２の整数を表し、
n^bが１の場合、Z^bは、１又は２以上の置換基を有していてもよい、アミノ基、カルボニルアミノ基、アセトアミド基、又は、環構成原子として１以上の窒素原子を含む５～１０員の一価の複素環式基を表し、
n^bが２の場合、Z^bは、窒素を含有する二価の連結基を表す。なお、n^bが２の場合、各々２つずつ存在するR^{b1}、R^{b2}、及びR^{b3}は、それぞれ同一であってもよく、異なっていてもよい。
［項２］前記工程（ｉ）において、反応系に第３のシラン化合物を共存させる、項１に記載の方法。
［項３］前記工程（iii）において、反応系に第４のシラン化合物を共存させる、項１に記載の方法。
［項４］下記式（Ｂ）で表されるシラン含有縮合環トリペプチド化合物を製造する方法であって、下記工程（iv）及び（ｖ）を含む方法。
（iv）項１～３の何れか一項に記載の方法により、前記式（Ａ）で表されるシラン含有縮合環ジペプチド化合物を製造する工程。
（ｖ）前記式（Ａ）で表されるシラン含有縮合環ジペプチド化合物と、下記式（Ｒｘ）で表されるアミノ酸エステルとを反応させる工程。
【化６】



（Ｂ）

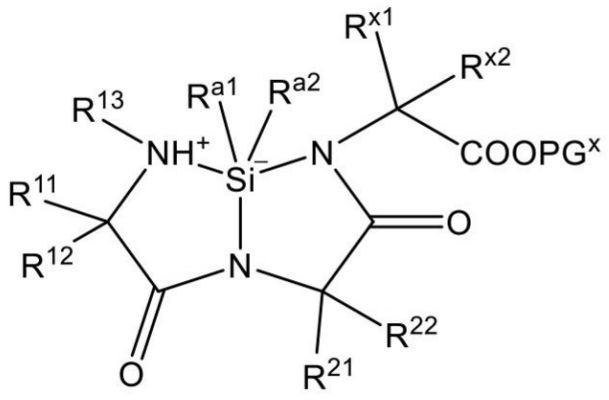
但し、式（Ｂ）中、
R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{21}、R^{22}、R^{a1}、及びR^{a2}は、各々独立に、前記式（Ａ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表し、
R^{x1}及びR^{x2}は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、若しくはチオール基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、若しくは複素環式基を表し、
PG^xは、１価の保護基を表す。
【化７】



（Ｒｘ）

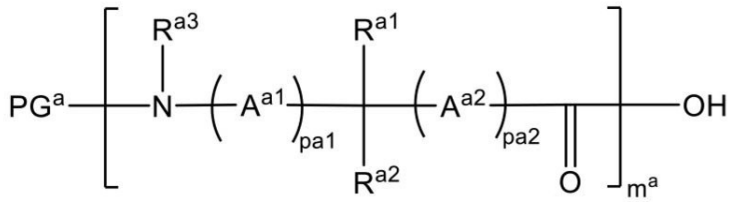
但し、式（Ｒ１）中、
R^{x1}、R^{x2}、及びPG^xは、各々独立に、前記式（Ｂ）における同じ符号の基と同じ定

義の基を表す。
［項５］前記工程（ｖ）において、反応系に第５のシラン化合物を共存させる、項４に記載の方法。
［項６］下記式（Ｂ）で表されるシラン含有縮合環トリペプチド化合物。
【化８】



（Ｂ）

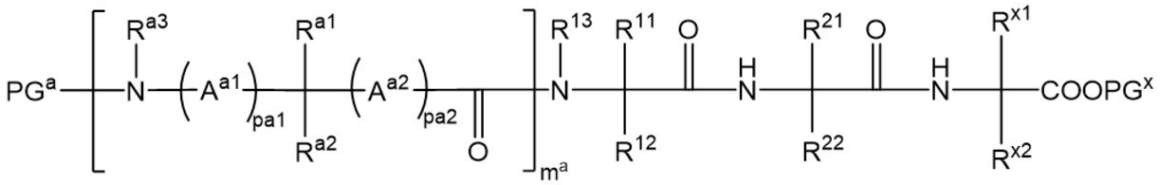
但し、式（Ｂ）中、
R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{21}、R^{22}、R^{a1}、及びR^{a2}は、各々独立に、前記式（Ａ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表し、
R^{x1}及びR^{x2}は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、若しくはチオール基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、若しくは複素環式基を表し、
PG^{x}は、カルボキシル基の１価の保護基を表す。
［項７］項６に記載のシラン含有縮合環トリペプチド化合物を用いて、テトラペプチド以上のポリペプチド化合物を製造する方法であって、下記工程（vi）を含む方法。
（vi）前記式（Ｂ）で表されるシラン含有縮合環トリペプチド化合物を、下記式（Ｒａ）で表される保護アミノ酸又は保護ペプチド化合物と反応させることにより、下記式（Ｐ３）で表されるポリペプチド化合物を得る工程。
【化９】



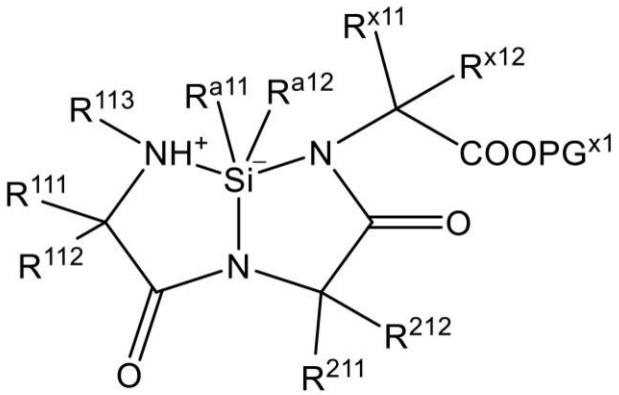
（Ｒａ）

但し、式（Ｒａ）中、
PG^{a}は、アミノ基の保護基を表し、
R^{a1}及びR^{a2}は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、若しくはチオール基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい、アミノ基、一価の脂肪族炭化水素基、一価の芳香族炭化水素基、若しくは一価の複素環式基を表し、
R^{a3}は、水素原子、カルボキシル基、水酸基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、若しくは複素環式基を表し、
ここで、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基の場合は、連結基を介して窒素原子に結合していてもよく、
或いは、R^{a1}とR^{a3}とが互いに結合して、R^{a1}が結合する炭素原子及びR^{a3}が結合する窒素原子と共に、１又は２以上の置換基を有していてもよい複素環を形成していても

よく、
A^{a1}及びA^{a2}は、各々独立に、１又は２以上の置換基を有していてもよい炭素数１～３の二価の脂肪族炭化水素基を表し、
p^{a1}及びp^{a2}は、各々独立に、０又は１を表し、
m^{a}は、１以上の整数であり、かつ、［　］内の構造で表される構成単位の数を表す。但し、mが２以上である場合は、［　］内の構造で表される複数の構成単位は各々同一でもよく、異なっていてもよい。
【化１０】



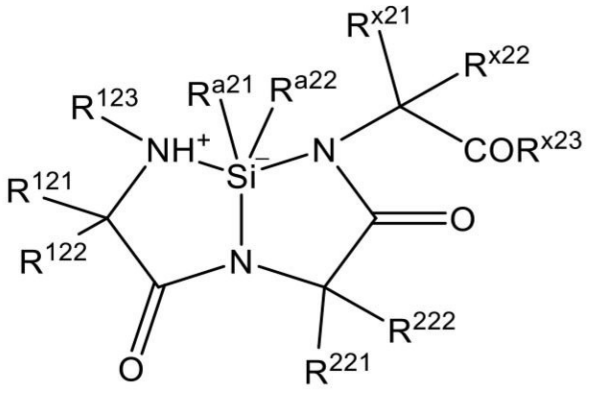
（Ｐ３）
但し、式（Ｐ３）中、
PG^{a}、R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、A^{a1}、A^{a2}、p^{a1}、p^{a2}、及びm^{a}は、前記式（Ｒａ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表し、
R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{21}、R^{22}、R^{x1}、R^{x2}、及びPG^{x}は、前記式（Ｂ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表す。
［項８］前記工程（iv）において、反応系に塩基を共存させる、項７に記載の方法。
［項９］項６に記載のシラン含有縮合環トリペプチド化合物を２分子用いて、ヘキサペプチド化合物を製造する方法であって、下記工程（vii）を含む方法。
（vii）下記式（Ｂ１）で表されるシラン含有縮合環トリペプチド化合物を塩基と混合する工程。
（viii）工程（vii）の混合物を、下記式（Ｂ２）で表されるシラン含有縮合環トリペプチド化合物と反応させることにより、下記式（Ｐ４）で表されるポリペプチド化合物を得る工程。
【化１１】



（Ｂ１）

但し、式（Ｂ１）中、R^{111}、R^{112}、R^{113}、R^{211}、R^{212}、R^{a11}、R^{a12}、R^{x11}、R^{x12}、及びPG^{x1}はそれぞれ、前記式（Ｂ）におけるR^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{21}、R^{22}、R^{a1}、R^{a2}、R^{x1}、R^{x2}、及びPG^{x}と同じ定義の基を表す。

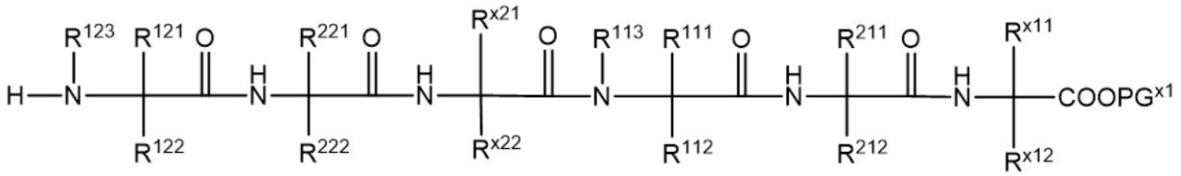
【化１２】



（Ｂ２）

但し、式（Ｂ２）中、R^{121}、R^{122}、R^{123}、R^{221}、R^{222}、R^{a21}、R^{a22}、R^{x21}、及びR^{x22}はそれぞれ、前記式（Ｂ）におけるR^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{21}、R^{22}、R^{a1}、R^{a2}、R^{x1}、及びR^{x2}同じ定義の基を表し、
R^{x23}は、－Ｏ－ＰＧ^{x}、－ＮＨ－ＰＧ^{x}、又は－Ｓ－ＰＧ^{x}を表す。ここでＰＧ^{x}は、前記式（Ｂ）におけるＰＧ^{x}と同じ定義の一価の保護基を表す。

【化１３】



（Ｐ４）

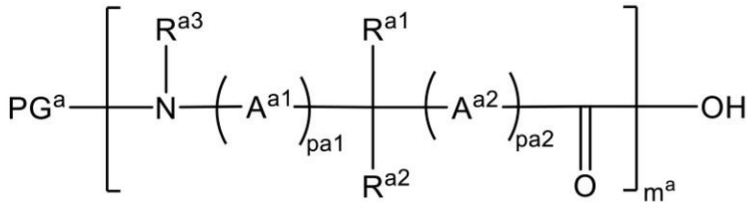
但し、式（Ｐ４）中、
R^{111}、R^{112}、R^{113}、R^{211}、R^{212}、R^{x11}、R^{x12}、及びＰＧ^{x1}は、前記式（Ｂ１）における同じ符号の基と同じ定義の基を表し、
R^{121}、R^{122}、R^{123}、R^{221}、R^{222}、R^{x21}、及びR^{x22}は、前記式（Ｂ２）における同じ符号の基と同じ定義の基を表す。

［項１０］ヘプタペプチド以上のポリペプチド化合物を製造する方法であって、下記工程（viii）及び（ix）を含む方法。

（viii）項９に記載の方法により、前記式（Ｐ４）で表されるヘキサペプチド化合物を製造する工程。

（ix）前記ヘキサペプチド化合物を、下記式（Ｒａ）で表される保護アミノ酸又は保護ペプチド化合物と反応させることにより、下記式（Ｐ５）で表されるポリペプチド化合物を製造する工程。

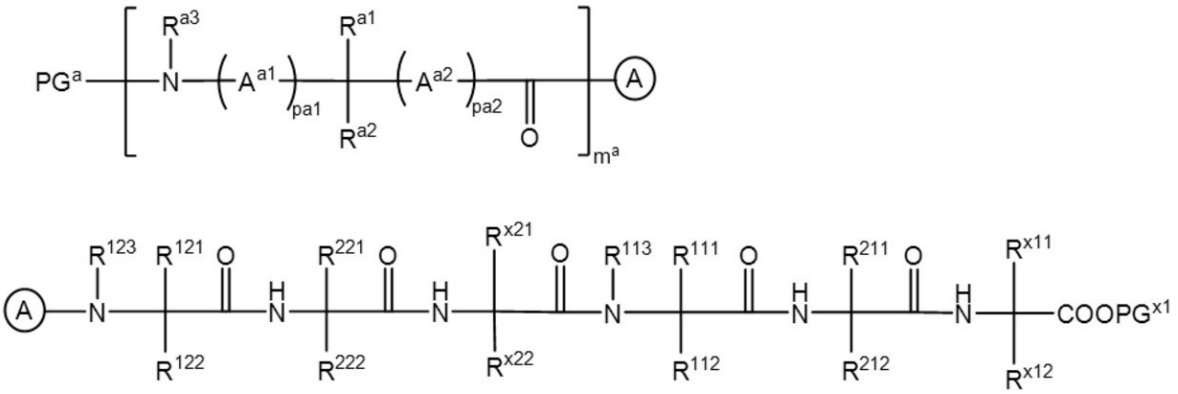
【化１４】



（Ｒａ）

但し、式（Ｒａ）中、
ＰＧ^{a}は、アミノ基の保護基を表し、
R^{a1}及びR^{a2}は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、ニ

トロ基、シアノ基、若しくはチオール基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい、アミノ基、一価の脂肪族炭化水素基、一価の芳香族炭化水素基、若しくは一価の複素環式基を表し、
R^{a3}は、水素原子、カルボキシル基、水酸基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、若しくは複素環式基を表し、ここで、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基の場合は、連結基を介して窒素原子に結合していてもよく、
或いは、R^{a1}とR^{a3}とが互いに結合して、R^{a1}が結合する炭素原子及びR^{a3}が結合する窒素原子と共に、１又は２以上の置換基を有していてもよい複素環を形成していてもよく、
A^{a1}及びA^{a2}は、各々独立に、１又は２以上の置換基を有していてもよい炭素数１～３の二価の脂肪族炭化水素基を表し、
p^{a1}及びp^{a2}は、各々独立に、０又は１を表し、
m^{a}は、１以上の整数であり、かつ、［　］内の構造で表される構成単位の数を表す。但し、mが２以上である場合は、［　］内の構造で表される複数の構成単位は各々同一でもよく、異なっていてもよい。
【化１５】



（Ｐ５）
但し、式（Ｐ５）中、
PG^{a}、R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、A^{a1}、A^{a2}、p^{a1}、p^{a2}、及びm^{a}は、前記式（Ｒａ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表し、
R^{111}、R^{112}、R^{113}、R^{211}、R^{212}、R^{x11}、R^{x12}、PG^{x1}、R^{121}、R^{122}、R^{123}、R^{221}、R^{222}、R^{x21}、及びR^{x22}は、前記式（Ｐ４）における同じ符号の基と同じ定義の基を表す。
また、式（Ｐ５）中上段の構造の右端及び下段の構造の左端における丸囲み記号Ａは、上段の構造と下段の構造がこの位置で連続していることを意味する。
［項１１］前記工程（viii）及び（ix）がワンポットで実施される、項１０に記載の方法。
【発明の効果】
【００１６】
本発明によれば、求電子種及び求核種として共に無保護アミノ酸を用いて、所望の構造のシラン含有縮合環ジペプチド化合物を特異的に合成することが可能となる。
【発明を実施するための形態】
【００１７】
以下、本発明を具体的な実施の形態に即して詳細に説明する。但し、本発明は以下の実施の形態に束縛されるものではなく、本発明の趣旨を逸脱しない範囲において、任意の形態で実施することが可能である。
【００１８】
［Ｉ．概要］
前述のように、本発明者等は、新規な構造のシラン含有縮合環ジペプチド化合物を開発

し、既に発表を行うと共に（非特許文献９）、特許出願を行っている（特許文献８）。この縮合環ジペプチド化合物はジペプチドのＮ末端及びＣ末端が共に脱保護容易なケイ素により保護されているため、容易に脱保護することができる上に、求核種としても求電子種としても使用でき、極めて有用な化合物である。また、斯かる縮合環ジペプチド化合物を、Ｎ保護アミノ酸と反応させ、次いでＣ保護アミノ酸と反応させることにより、環化ジペプチドのＮ末端伸長及びＣ末端伸長が連続して進行し、テトラペプチド、ペンタペプチド等のポリペプチドをワンポットで効率的に合成することが可能となる。更には、斯かる合成反応において縮合環ジペプチド化合物を複数使用することもでき、これによりヘキサペプチド等の更に大型のポリペプチドを高い効率で合成することが可能である。

【００１９】

しかし、本発明者等が前記特許文献８において開示した当該シラン含有縮合環ジペプチド化合物の製造方法は、求電子種としては無保護アミノ酸を使用できるが、求核種としてはアミノ酸エステルを使用する必要があった。仮に求核種についても無保護アミノ酸を使用した場合、求電子種アミノ酸と求核種アミノ酸とが所望の位置に組み込まれたシラン含有縮合環ジペプチド化合物に加えて、同種アミノ酸同士のホモカップリング体や、求電子種アミノ酸と求核種アミノ酸が所望とは逆の位置に入れ替わったジペプチド体が区別なく副生されてしまうという課題があった。

【００２０】

一方、本発明の製造方法によれば、求電子種アミノ酸（式（Ｒ１）のアミノ酸）を、含窒素複素環式基を二つ有する特定の第１のシラン化合物（式（Ｓ１）のシラン化合物）と反応させた後、求核種アミノ酸（式（Ｒ２）のアミノ酸）及び含窒素複素環式基を一つ有する特定の第２のシラン化合物（式（Ｓ２）のシラン化合物）を加えて更に反応させることにより、求電子種及び求核種として共に無保護アミノ酸を用いた場合でも、所望の構造のシラン含有縮合環ジペプチド化合物を特異的に合成することが可能となる。理論に束縛されるものではないが、本発明では求電子種アミノ酸（式（Ｒ１）のアミノ酸）と式（Ｓ１）の第１のシラン化合物による五員環化合物の形成、及び、求核種アミノ酸（式（Ｒ２）のアミノ酸）と式（Ｓ２）の第２のシラン化合物によるシリルエステルの形成により、求電子種アミノ酸（式（Ｒ１）のアミノ酸）と求核種アミノ酸（式（Ｒ２）のアミノ酸）とを区別しながら反応が進行するため、所望の構造のシラン含有縮合環ジペプチド化合物が特異的に合成されるものと推測される。

【００２１】

以下の記載ではまず、本開示で使用される主な用語を定義した後（［II．用語の定義］）、前記特許文献８の開示とも一部重複するが、本発明の製造対象となるシラン含有縮合環ジペプチド化合物（以下、適宜「本発明の縮合環ジペプチド化合物」等略称する場合がある。）について説明する（［III．本発明の縮合環ジペプチド化合物］）。次に、本発明の要旨の一つである、特定のシラン化合物（式（Ｓ１）の第１のシラン化合物及び式（Ｓ２）の第２のシラン化合物）を用いた当該縮合環ジペプチド化合物の製造方法（以下、適宜「本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法」等略称する場合がある。）について説明する（［IV．本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法］）。続いて、前記特許文献８の開示とも一部重複するが、斯かる本発明の縮合環ジペプチド化合物を用いたポリペプチドの新規な製造方法について説明する（［Ｖ．本発明の縮合環ジペプチド化合物を用いたポリペプチドの製造方法］）。

【００２２】

また、本発明の縮合環ジペプチド化合物を用いて、新規なシラン含有縮合環トリペプチド化合物（以下、適宜「本発明の縮合環トリペプチド化合物」等略称する場合がある。）を製造することも可能である。以下、本発明の要旨の一つである、斯かる新規なシラン含有縮合環トリペプチド化合物及びその製造方法についても説明する（［VI．本発明の縮合環トリペプチド化合物及びその製造方法］）。最後に、斯かる本発明の縮合環トリペプチド化合物を用いたポリペプチドの新規な製造方法についても説明する（［VII．本発明の縮合環トリペプチド化合物を用いたポリペプチドの製造方法］）。

【００２３】
［II．用語の定義］
本開示において「アミノ酸」とは、カルボキシル基及びアミノ基を有する化合物を意味する。別途明示しない限り、アミノ酸の種類は特に限定されない。例えば、光学異性の観点からは、Ｄ体でもＬ体でもラセミ体でもよい。また、カルボキシル基とアミノ基との相対位置の観点からは、α－アミノ酸、β－アミノ酸、γ－アミノ酸、δ－アミノ酸、ω－アミノ酸等の何れであってもよい。アミノ酸の例としては、これらに限定されるものではないが、タンパク質を構成する天然アミノ酸等が挙げられ、具体例としては、バリン、ロイシン、イソロイシン、アラニン、アルギニン、グルタミン、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、プロリン、システイン、トレオニン、メチオニン、ヒスチジン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン、グリシン、セリン等が挙げられる。
【００２４】
本開示において「ペプチド」とは、複数のアミノ酸がペプチド結合を介して連結された化合物を意味する。別途明示しない限り、ペプチドを構成する複数のアミノ酸単位は、互いに同じ種類のアミノ酸単位であってもよく、二種類以上の異なるアミノ酸単位であってもよい。ペプチドを構成するアミノ酸の数は、２以上であれば特に制限されない。例としては、２（「ジペプチド」ともいう）、３（「トリペプチド」ともいう）、４（「テトラペプチド」ともいう）、５（「ペンタペプチド」ともいう）、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、５０、１００、又はそれ以上が挙げられる。また、トリペプチド以上のペプチドを指して「ポリペプチド」という場合もある。
【００２５】
本開示において「アミノ基」とは、アンモニア、第一級アミン、又は第二級アミンから水素を除去して得られる、それぞれ式－ＮＨ$_2$、－ＮＲＨ、又は－ＮＲＲ’（但しＲ及びＲ’はそれぞれ置換基を意味する。）で表される官能基を意味する。
【００２６】
本開示において、別途明示しない限り、炭化水素基は、脂肪族でも芳香族でもよい。脂肪族炭化水素基は鎖状でも環状でもよい。鎖状炭化水素基は直鎖状でも分岐鎖状でもよい。環状炭化水素基は、単環式でも橋かけ環式でもスピロ環式でもよい。炭化水素基は、飽和でもよいが、不飽和でもよく、言い換えれば、一又は二以上の炭素－炭素二重結合及び／又は三重結合を含んでいてもよい。即ち、炭化水素基は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール基等を含む概念である。なお、別途明示しない限り、炭化水素基の一又は二以上の水素原子が、任意の置換基で置換されていてもよく、炭化水素基の一又は二以上の炭素原子が、価数に応じた任意のヘテロ原子に置き換えられていてもよい。
【００２７】
本開示において「炭化水素オキシ基」とは、前記定義の炭化水素基がオキシ基（－Ｏ－）の一方の結合手に連結された基を意味する。
【００２８】
本開示において「炭化水素カルボニル基」とは、前記定義の炭化水素基がカルボニル基（－Ｃ（＝Ｏ）－）の一方の結合手に連結された基を意味する。
【００２９】
本開示において「炭化水素スルホニル基」とは、前記定義の炭化水素基がスルホニル基（－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－）の一方の結合手に連結された基を意味する。
【００３０】
本開示において、複素環式基は、飽和でもよいが、不飽和でもよく、言い換えれば、一又は二以上の炭素－炭素二重結合及び／又は三重結合を含んでいてもよい。また、複素環式基は単環式でも橋かけ環式でもスピロ環式でもよい。また、複素環式基の複素環構成原子に含まれるヘテロ原子は制限されないが、例としては窒素、酸素、硫黄、リン、ケイ素等が挙げられる。
【００３１】

本開示において「複素環オキシ基」とは、前記定義の複素環式基がオキシ基（－Ｏ－）の一方の結合手に連結された基を意味する。

【００３２】

本開示において「複素環カルボニル基」とは、前記定義の複素環式基がカルボニル基（－Ｃ（＝Ｏ）－）の一方の結合手に連結された基を意味する。

【００３３】

本開示において「複素環スルホニル基」とは、前記定義の複素環式基がスルホニル基（－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－）の一方の結合手に連結された基を意味する。

【００３４】

本開示において「置換基」とは、各々独立に、別途明示しない限り、本発明の製造方法におけるアミド化工程が進行すれば特に制限されず、任意の置換基を意味する。例としては、これらに限定されるものではないが、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、チオール基、スルホン酸基、アミノ基、アミド基、イミノ基、イミド基、炭化水素基、複素環式基、炭化水素オキシ基、炭化水素カルボニル基（アシル基）、炭化水素オキシカルボニル基、炭化水素カルボニルオキシ基、炭化水素置換アミノ基、炭化水素置換アミノカルボニル基、炭化水素カルボニル置換アミノ基、炭化水素置換チオール基、炭化水素スルホニル基、炭化水素オキシスルホニル基、炭化水素スルホニルオキシ基、複素環オキシ基、複素環カルボニル基、複素環オキシカルボニル基、複素環カルボニルオキシ基、複素環アミノ基、複素環アミノカルボニル基、複素環カルボニル置換アミノ基、複素環置換チオール基、複素環スルホニル基、複素環オキシスルホニル基、複素環スルホニルオキシ基等が挙げられる。また、これらの官能基が、その価数及び物理化学的性質が許容する限りにおいて、更にこれらの官能基により置換された官能基も、本開示における「置換基」に含まれるものとする。なお、ある官能基が置換基を有する場合、その個数は、その価数及び物理化学的性質が許容する限りにおいて、特に限定されない。また、複数の置換基が存在する場合、これらの置換基は互いに同一であってもよく、異なっていてもよい。

本開示において使用する主な略語を以下の表１－１及び表１－２に示す。

【表１－１】

略称	定義
Ac	アセチル
acac	アセチルアセトナート
Alloc	アリルオキシカルボニル
Bn又はBzl	ベンジル
Boc	tert-ブトキシカルボニル
Bu	ブチル
Bz	ベンゾイル
Cbz	ベンジルオキシカルボニル
Cp	シクロペンタジエニル
2,4-DNP	2，4-ジニトロフェニル
Et	エチル
Fmoc	9-フルオレニルメチルオキシカルボニル
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
i-Pr	イソプロピル
MABR	メチルアルミニウムビス（４－ブロモ－２，６－ジ－tert－ブチルフェノキシド）
Me	メチル
Ms	メシル
Ns	2又は4-ニトロベンゼンスルホニル

【表１－２】

略称	定義
Pfp	ペンタフルオロフェニル
Phth	フタロイル
PMB	パラメトキシベンジル
PMPCO	パラメトキシベンゾイル
Pr	プロピル
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド
TBDPS	tert-ブチルジフェニルシリル
TBS	トリtert-ブチルシリル
t-Bu	tert-ブチル
TES	トリエチルシリル
Tf	トリフルオロメタンスルホニル
THF	テトラヒドロフラン
TIPS	トリイソプロピルシリル
TMS	トリメチルシリル
TMS-IM	トリメチルシリルイミダゾール
TMS-OTf	トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル
Troc	２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル
Trt	トリチル
Ts	トルエンスルホニル
wscHCl	１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩

【００３５】

本開示において、アミノ酸及びその残基は、当業者に周知の三文字略称で表す場合がある。本開示において使用する主なアミノ酸の三文字略称を以下の表に示す。

【表２】

略称	定義
Ala	アラニン
Arg	アルギニン
Asn	アスパラギン
Asp	アスパラギン酸
Cys	システイン
Gln	グルタミン
Glu	グルタミン酸
Gly	グリシン
His	ヒスチジン
Ile	イソロイシン
Leu	ロイシン
Lys	リシン
Met	メチオニン
Phe	フェニルアラニン
Phg	フェニルグリシン
Pro	プロリン
Ser	セリン
Thr	トレオニン
Trp	トリプトファン
Tyr	チロシン
Val	バリン

【００３６】

本開示において、β－ホモアミノ酸及びその残基は、対応するα－アミノ酸の三文字略称の前に「Ｈｏ」を付して表す場合がある。

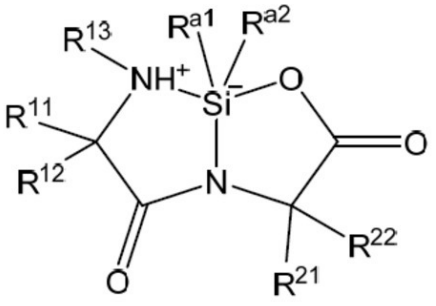
【００３７】

［III．本発明の縮合環ジペプチド化合物］

本発明の一態様は、下記の式（Ａ）で表される新規なシラン含有縮合環ジペプチド化合物（以下適宜「本発明の縮合環ジペプチド化合物」等略称する場合がある。）に関する。

【００３８】

【化１６】



（A）

【００３９】

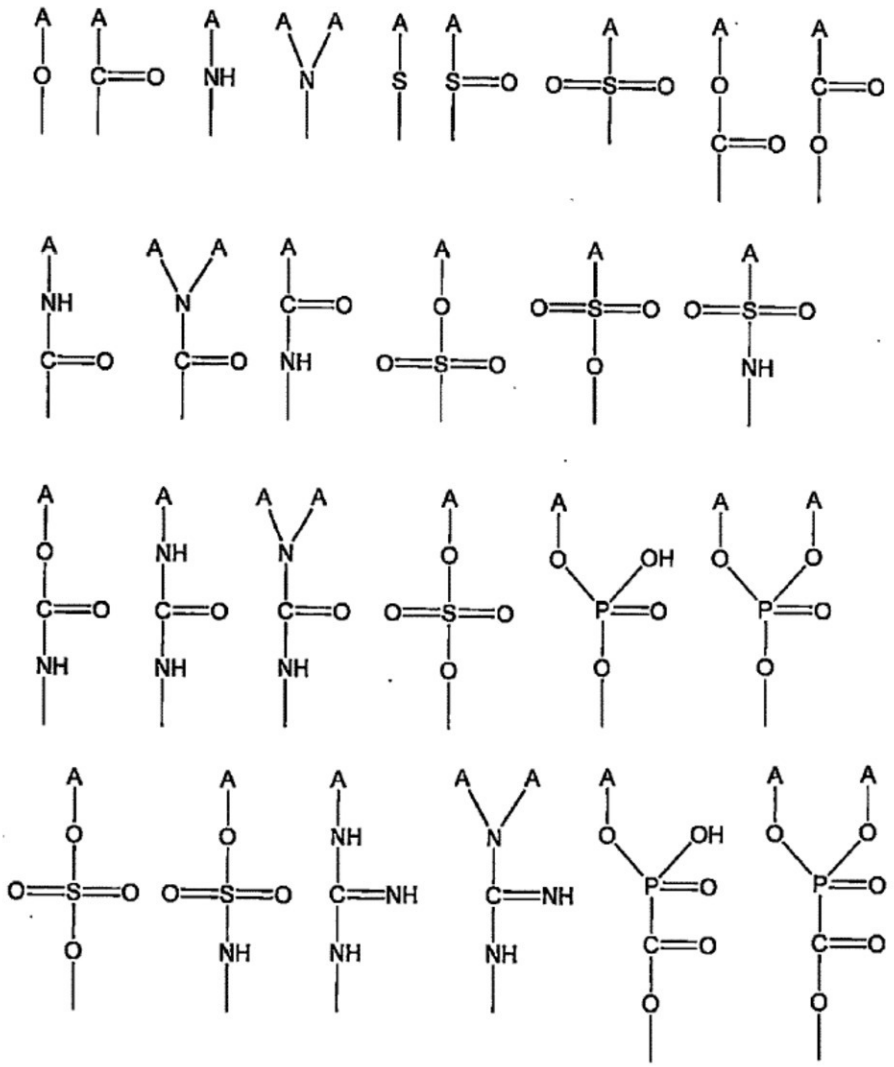
式（Ａ）中、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{21}、及びR^{22}は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、若しくはチオール基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、若しくは複素環式基を表す。これらの基が置換基を有する場合、その種類は先に詳述した中から任意に選択される。置換基の数も制限されないが、例えば５、４、３、２、１、又は０である。

【００４０】

式（Ａ）において、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{21}、及び／又はR^{22}が、１又は２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基である場合は、斯かる脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基とそれが結合する炭素原子との間に、連結基が介在していてもよい。斯かる連結基は、限定されるものではないが、各々独立に、例えば以下に示す構造から選択される（なお、下記化学式中、Ａは各々独立に、１又は２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基を表す。同一の基の中にＡが二つ存在する場合、それらは互いに同一でもよく、異なっていてもよい。）。

【００４１】

【化１７】



【００４２】

式（Ａ）において、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{21}、及び／又はＲ^{22}が（１又は２以上の置換基を有していてもよい）脂肪族炭化水素基である場合、斯かる脂肪族炭化水素基の（置換基を有する場合はその置換基も含めた）炭素原子数は、特に限定はされないが、上限が例えば２０以下、１５以下、１０以下、８以下、又は６以下等である。下限は脂肪族炭化水素基の種類によっても異なるが、アルキル基の場合は１以上、アルケニル基やアルキニル基の場合は２以上、シクロアルキル基の場合には３以上、例えば４以上、又は５以上である。当該原子数の具体例は、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等である。

【００４３】

式（Ａ）において、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{21}、及び／又はＲ^{22}が（１又は２以上の置換基を有していてもよい）芳香族炭化水素基である場合、斯かる芳香族炭化水素基の（置換基を有する場合はその置換基も含めた）炭素原子数は、特に限定はされないが、上限が例えば２０以下、１５以下、１０以下、８以下、又は６以下等である。下限は芳香族炭化水素基の種類によっても異なるが、通常４以上、例えば５以上、又は６以上である。当該原子数の具体例は、例えば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等である。

【００４４】

式（Ａ）において、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{21}、及び／又はＲ^{22}が（１又は２以上の置換基を有していてもよい）複素環式基である場合、斯かる複素環式基の（置換基を

有する場合はその置換基も含めた）炭素原子及びヘテロ原子の合計数は、特に限定はされないが、上限が例えば２０以下、１５以下、１０以下、８以下、又は６以下等である。下限は複素環式構造の種類によっても異なるが、通常３以上、例えば４以上、又は５以上である。当該原子数の具体例は、例えば３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等である。

【００４５】

中でも、式（Ａ）におけるＲ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{21}、及びＲ^{22}としては、各々独立に、水素原子、水酸基、チオール基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、若しくはハロゲン原子、又は、１又は２以上の置換基を有していてもよい、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、アリール基、アリーロキシ基、アシル基、複素環式基、若しくは複素環オキシ基等であることが好ましい。

【００４６】

式（Ａ）におけるＲ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{21}、及びＲ^{22}の具体例としては、これらに限定されるものではないが、例えば以下が挙げられる。

【００４７】

・水素原子、水酸基、チオール基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基；
・フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；
・メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、tert－ブチル基、sec－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、デシル基、ノニル基等のアルキル基；
・エテニル基、プロペニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基等のアルケニル基；
・プロパルギル基等のアルキニル基；
・シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ビシクロオクチル基、スピロオクチル基等のシクロアルキル基；
・メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ｓｅｃ－ブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基等のアルコキシ基；
・フェニル基、ベンジル基、トリル基、ナフチル基、アントラセニル基等のアリール基；
・フェニロキシ基、ベンジロキシ基、ナフチロキシ基等のアリーロキシ基；
・アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、パラメトキシベンゾイル基、シンナモイル基等のアシル基；
・無置換のアミノ基、及び、ジメチルアミノ基、ベンジルアミノ基、トリフェニルメチルアミノ基等の置換アミノ基；
・フラニル基、チオフェニル基、ピラニル基、ピロリニル基、ピロリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、１，２，４，６－テトラヒドロピリジル基、ヘキサヒドロピリミジル基、ヘキサヒドロピリダジル基、１，２，４，６－テトラヒドロピリジル基、１，２，４，６－テトラヒドロピリダジル基、３，４－ジヒドロピリジル基、イミダゾリル基、４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾリル基、ピラゾリル基、４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾリル基、オキサゾリル基、４，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾリル基、２，３－ジヒドロ－１，３－オキサゾリル基、２，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾリル基、チアゾリル基、４，５－ジヒドロ－１，３－チアゾリル基、２，３－ジヒドロ－１，３－チアゾリル基、２，５－ジヒドロ－１，３－チアゾリル基、カルバゾリル基等の複素環式基；
・フラニルオキシ基、ピロリルオキシ基、インドリルオキシ基、キノリルオキシ基等の複素環オキシ基；
・以上の基が１又は２以上の置換基（例えばハロゲン基）で置換された基；等。

【００４８】

なお、上記の基のうち、カルボキシル基を有する基は、保護基を有していてもよいが、いなくてもよい。カルボキシル基の保護基については後述する。

【００４９】
　式（Ａ）中、Ｒ^{a1}及びＲ^{a2}は、各々独立に、１又は２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基を表す。これらの基が置換基を有する場合、その種類は先に詳述した中から任意に選択される。置換基の数も制限されないが、例えば５、４、３、２、１、又は０である。
【００５０】
　Ｒ^{a1}及び／又はＲ^{a2}が（１又は２以上の置換基を有していてもよい）脂肪族炭化水素基である場合、脂肪族炭化水素基の（置換基を有する場合はその置換基も含めた）炭素原子数は、特に限定はされないが、上限が例えば２０以下、１５以下、１０以下、８以下、又は６以下等である。下限は脂肪族炭化水素基の種類によっても異なるが、アルキル基の場合は１以上、アルケニル基やアルキニル基の場合は２以上、シクロアルキル基の場合には３以上、例えば４以上、又は５以上である。当該原子数の具体例は、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等である。
【００５１】
　Ｒ^{a1}及び／又はＲ^{a2}が（１又は２以上の置換基を有していてもよい）芳香族炭化水素基である場合、芳香族炭化水素基の（置換基を有する場合はその置換基も含めた）炭素原子数は、特に限定はされないが、上限が例えば２０以下、１５以下、１０以下、８以下、又は６以下等である。下限は芳香族炭化水素基の種類によっても異なるが、通常４以上、例えば５以上、又は６以上である。当該原子数の具体例は、例えば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等である。
【００５２】
　中でも、Ｒ^{a1}及びＲ^{a2}としては、各々独立に、１又は２以上の置換基を有していてもよい、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基等であることが好ましい。
【００５３】
　Ｒ^{a1}及びＲ^{a2}の具体例としては、これらに限定されるものではないが、例えば以下が挙げられる。
【００５４】
・メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、tert－ブチル基、sec－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、デシル基、ノニル基等のアルキル基；
・エテニル基、プロペニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基等のアルケニル基；
・プロパルギル基等のアルキニル基；
・シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ビシクロオクチル基、スピロオクチル基等のシクロアルキル基；
・フェニル基、ベンジル基、トリル基、ナフチル基、アントラセニル基等のアリール基；
・以上の基が１又は２以上の置換基（例えばハロゲン基）で置換された基；等。
【００５５】
　本発明の縮合環ジペプチド化合物は、２つのα－アミノ酸残基からなるジペプチドが環化することで、２つの五員環がケイ素原子及び窒素原子を共有して縮合環を形成した、極めて特徴的な構造を有する。また、本化合物のジペプチドのＮ末端及びＣ末端は、ともに脱保護容易なケイ素原子により保護されているため、後述の参考例１及び２に示すように、酸又は塩基の存在下で容易に脱保護され、求核種としても求電子種としても使用することができる。また、本発明の縮合環ジペプチド化合物は、空気中安定で、取り扱い容易である。従って、後述するペプチドの製造反応の基質として利用できるほか、種々の用途が期待される。
【００５６】
［Ⅳ．本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法］

本発明の一態様は、特定のシリルジハライド化合物及び特定の含窒素複素環式基置換シラン化合物を用いて、前述の本発明の縮合環ジペプチド化合物を製造する方法（本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法）に関する。

【００５７】

本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法は、少なくとも下記工程（ｉ）及び（ii）を含む。

（ｉ）下記式（Ｒ１）で表される第１のアミノ酸と、下記式（Ｓ１）で表される第１のシラン化合物を反応させる工程。

（ii）下記式（Ｒ２）で表される第２のアミノ酸と、下記式（Ｓ２）で表される第２のシラン化合物を反応させる工程。

（iii）前記工程（ｉ）の反応物と、前記工程（ii）の反応物を混合して更に反応させることにより、前記式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物を得る工程。

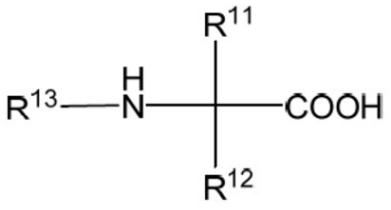
【００５８】

・アミノ酸（基質化合物）：

本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法において求電子種及び求核種として使用されるアミノ酸は、それぞれ下記の式（Ｒ１）及び（Ｒ２）で表される。

【００５９】

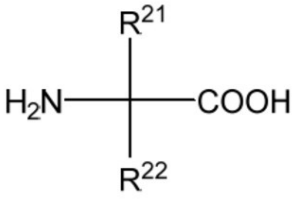
【化１８】



（R1）

【００６０】

【化１９】



（R2）

【００６１】

式（Ｒ１）におけるＲ^{11}、Ｒ^{12}、及びＲ^{13}、並びに、式（Ｒ２）におけるＲ^{21}及びＲ^{22}は、各々独立に、前記式（Ａ）における定義と同じ基、即ち、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、若しくはチオール基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、若しくは複素環式基を表す。その詳細については先に説明した通りである。

【００６２】

式（Ｒ１）の第１のアミノ酸、及び、式（Ｒ２）の第２のアミノ酸の例としては、任意のα－アミノ酸が挙げられる。その具体例としては、限定されるものではないが、生体タンパク質を構成する２０種のα－アミノ酸、即ちアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、及びバリンの他、オルニチン、２－アミノイソ酪酸、メチルアラニン、フェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン等が挙げられる。また、これらのα－アミノ酸の側鎖が、１又は２以上の前述の置換基（例えばハロゲン等）、及び／又は、１又は２以上の後述の保護基（カルボシキル基の保護基及び／又はアミノ基の

保護基）で置換されてなるアミノ酸、例えばｔ－ブチル置換アスパラギン、ｔ－ブチル置換グルタミン、ｔ－ブチル置換セリン、ｔ－ブチル置換トレオニン、ｔ－ブチル置換トリプトファン、ｔ－ブチル置換リシン、Ｂｏｃ置換アスパラギン、Ｂｏｃ置換グルタミン、Ｂｏｃ置換セリン、Ｂｏｃ置換トレオニン、Ｂｏｃ置換トリプトファン、Ｂｏｃ置換リシン、ｔ－ブチル置換アスパラギン酸、ｔ－ブチル置換グルタミン酸、トリチル置換アスパラギン、トリチル置換グルタミン、トリチル置換ヒスチジン、ｔ－ブチル置換チロシン、メチル置換チロシン、メチル置換スレオニン、メチル置換セリン、Ｃｂｚ置換リシン、Ｆｍｏｃ置換リシン等も挙げられる。なお、これらのα－アミノ酸の光学異性は特に制限されず、Ｌ体であってもＤ体であっても、或いはラセミ体であっても構わない。

【００６３】

式（Ｒ１）の第１のアミノ酸のＮ末端アミノ基（$HNR^{13}-$）、及び、式（Ｒ２）の第２のアミノ酸のＣ末端カルボキシル基（－ＣＯＯＨ）は、何れも無保護である。本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法は、求電子種である第１のアミノ酸及び求核種である第２のアミノ酸として共に無保護アミノ酸を用いた場合でも、所望の構造のシラン含有縮合環ジペプチド化合物を特異的に合成可能である点に、大きな利点がある。但し、第１のアミノ酸のＮ末端アミノ基、及び／又は、第２のアミノ酸のＣ末端カルボキシル基が、それぞれ保護されている態様を排除するものではなく、反応を妨げない限りにおいて、後述するアミノ基の保護基及び／又はカルボキシル基の保護基によって、保護されていてもよい。

【００６４】

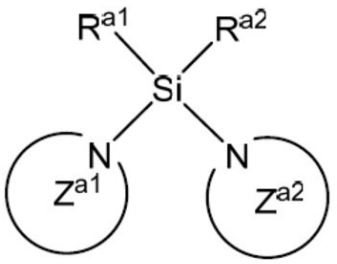
・第１及び第２のシラン化合物：

本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法では、下記式（Ｓ１）で表される第１のシラン化合物と、下記式（Ｓ２）で表される第２のシラン化合物という、２種類のシラン化合物を組み合わせて使用することを、特徴の一つとする。

【００６５】

第１のシラン化合物は、下記式（Ｓ１）で表される。

【化２０】



（S1）

【００６６】

式（Ｓ１）中、R^{a1}及びR^{a2}は、前記式（Ａ）における定義と同じ基を表す。

【００６７】

式（Ｓ１）中、Z^{a1}及びZ^{a2}は、各々独立に、１又は２以上の置換基を有していてもよい、環構成原子として１個以上（好ましくは２～４個、更に好ましくは２個又は３個）の窒素原子を含む５～１０員（好ましくは５員、６員、又は１０員）の複素環式基を表す。なお、置換基を有する場合、その種類については先に記載したとおりであるが、中でもアルキル基（例えば炭素数１～１０個の直鎖又は分岐鎖のアルキル基。以下－Ｒと示す場合がある。）、アルコキシ基（－Ｏ－Ｒ）、アミノ基（$-NH_2$）、アルキルアミノ基（－ＮＨＲ）、ジアルキルアミノ基（$-NR_2$：二つのアルキル基Ｒは同一でも、異なっていてもよい。）、チオアルキル基（－ＳＲ）、並びにこれらの基が１又は２以上のハロゲン原子（例えば臭素又は塩素原子）で置換された基等が好ましい。置換基の数の具体例は、例えば１０、９、８、７、６、５、４、３、２、１、又は０である。置換基の数が２以上の場合、これらは互いに同一であってもよく、異なっていてもよい。

【００６８】

Ｚ^{a1}及びＺ^{a2}の含窒素複素環式基の具体例としては、これらに制限されるものではないが、ピロール基、イミダゾール基、ピラゾール基、トリアゾール基（１，２，３－トリアゾール基、１，２，４－トリアゾール基）、ピペリジル基、ピリジニル基、ピペラジニル基、、テトラゾール基、インドール基、ベンズイミダゾール基等、更にはこれらの基が前述の置換基で置換されて得られる基、例えば（２－／３－／４－／５－）メチルイミダゾール基、（２，３－／２，４－／２，５－）ジメチルイミダゾール基等が挙げられる。中でもイミダゾール基、ピラゾール基、トリアゾール基、２－メチルイミダゾール基等が好ましい。

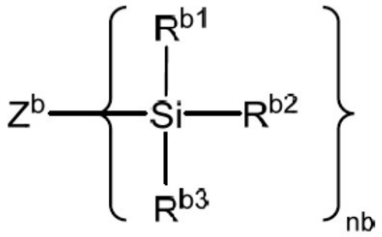
【００６９】

式（Ｓ１）の第１のシラン化合物の具体例としては、これらに制限されるものではないが、ジメチルジイミダゾールシラン、ジエチルジイミダゾールシラン、メチルエチルジイミダゾールシラン、ジプロピルジイミダゾールシラン、メチルプロピルジイミダゾールシラン、ジブチルジイミダゾールシラン、メチルブチルジイミダゾールシラン、ジメトキシジイミダゾールシラン、ジエトキシジイミダゾールシラン、ジメチルジピラゾールシラン、ジエチルジピラゾールシラン、ジメトキシジピラゾールシラン、ジメチルジトリアゾールシラン、ジエチルジトリアゾールシラン、ジメトキシジトリアゾールシラン等が挙げられる。中でも、ジメチルジイミダゾールシラン、ジメトキシジイミダゾールシラン等が好ましい。

【００７０】

第２のシラン化合物は、下記式（Ｓ２）で表される。

【化２１】



（S2）

【００７１】

式（Ｓ２）中、Ｒ^{b1}、Ｒ^{b2}、及びＲ^{b3}は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、又は、１又は２以上の置換基を有していてもよい、脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基を表す。これらの基が置換基を有する場合、その種類は先に詳述した中から任意に選択される。置換基の数も制限されないが、例えば５、４、３、２、１、又は０である。

【００７２】

脂肪族炭化水素基の（置換基を有する場合はその置換基も含めた）炭素原子数は、特に限定はされないが、上限が例えば２０以下、１５以下、１０以下、８以下、又は６以下等である。下限は脂肪族炭化水素基の種類によっても異なるが、アルキル基の場合は１以上、アルケニル基やアルキニル基の場合は２以上、シクロアルキル基の場合には３以上、例えば４以上、又は５以上である。当該原子数の具体例は、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等である。

【００７３】

芳香族炭化水素基の（置換基を有する場合はその置換基も含めた）炭素原子数は、特に限定はされないが、上限が例えば２０以下、１５以下、１０以下、８以下、又は６以下等である。下限は芳香族炭化水素基の種類によっても異なるが、通常４以上、例えば５以上、又は６以上である。当該原子数の具体例は、例えば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等である。

【００７４】

中でも、Ｒ^{b1}、Ｒ^{b2}、及びＲ^{b3}としては、各々独立に、１又は２以上の置換基を有

していてもよい、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基等であることが好ましい。

【００７５】

R^{b1}、R^{b2}、及びR^{b3}の具体例としては、これらに限定されるものではないが、例えば以下が挙げられる。

【００７６】

・メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、tert－ブチル基、sec－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、デシル基、ノニル基等のアルキル基；

・エテニル基、プロペニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基等のアルケニル基；

・プロパルギル基等のアルキニル基；

・シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ビシクロオクチル基、スピロオクチル基等のシクロアルキル基；

・フェニル基、ベンジル基、トリル基、ナフチル基、アントラセニル基等のアリール基；

・以上の基が１又は２以上の置換基（例えばハロゲン基）で置換された基；等。

【００７７】

式（Ｓ２）中、n^bは１又は２の整数を表す。

【００７８】

式（Ｓ２）においてn^bが１の場合、Z^bは、１又は２以上の置換基を有していてもよい、アミノ基（NR_2－）、カルボニルアミノ基（Ｒ－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ－）、アセトアミド基（Ｒ－ＮＲ－Ｃ（＝Ｏ）－）（但し以上の化学式において、Ｒは各々独立に、水素原子又は置換基を表す。）、又は、環構成原子として１個以上（好ましくは２～４個、更に好ましくは２個又は３個）の窒素原子を含む５～１０員（好ましくは５員、６員、又は１０員）の一価の複素環式基を表す。含窒素複素環式基の具体例としては、これらに制限されるものではないが、ピロール基、イミダゾール基、ピラゾール基、トリアゾール基（１，２，３－トリアゾール基、１，２，４－トリアゾール基）、ピペリジル基、ピリジニル基、ピペラジニル基、、テトラゾール基、インドール基、ベンズイミダゾール基等、更にはこれらの基が前述の置換基で置換されて得られる基、例えば（２－／３－／４－／５－）メチルイミダゾール基、（２，３－／２，４－／２，５－）ジメチルイミダゾール基等が挙げられる。中でもイミダゾール基、ピラゾール基、トリアゾール基、２－メチルイミダゾール基等が好ましい。

【００７９】

式（Ｓ２）において、n^bが２の場合、Z^bは、窒素を含有する二価の連結基を表す。窒素を含有する二価の連結基の例としては、制限されるものではないが、n^bが１の場合のZ^bの選択肢から水素原子又は置換基を取り除いて得られる二価の基、即ち、－ＮＲ－基、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ－基、－ＮＲ－Ｃ（＝Ｏ）－基、（但し以上の化学式において、Ｒはそれぞれ水素原子又は置換基を表す。）、又は、環構成原子として１個以上（好ましくは２～４個、更に好ましくは２個又は３個）の窒素原子を含む５～１０員（好ましくは５員、６員、又は１０員）の二価の複素環式基を表す。

【００８０】

式（Ｓ２）において、Z^bの前述の各基が置換基を有する場合、その種類については先に記載したとおりであるが、中でもアルキル基（例えば炭素数１～１０個の直鎖又は分岐鎖のアルキル基。以下－Ｒと示す場合がある。）、アルコキシ基（－Ｏ－Ｒ）、アミノ基（$-NH_2$）、アルキルアミノ基（－ＮＨＲ）、ジアルキルアミノ基（$-NR_2$：二つのアルキル基Ｒは同一でも、異なっていてもよい。）、チオアルキル基（－ＳＲ）、並びにこれらの基が１又は２以上のハロゲン原子（例えば臭素又は塩素原子）で置換された基等が好ましい。置換基の数の具体例は、例えば１０、９、８、７、６、５、４、３、２、１、又は０である。置換基の数が２以上の場合、これらは互いに同一であってもよく、異なっていてもよい。

【００８１】
　なお、言うまでもないが、式（Ｓ２）において、ｎ^{b}が２の場合、各々２つずつ存在するＲ^{b1}、Ｒ^{b2}、及びＲ^{b3}は、それぞれ同一であってもよく、異なっていてもよい。
【００８２】
　式（Ｓ２）の第２のシラン化合物の具体例としては、これらに制限されるものではないが、以下の化合物が挙げられる。
・ｎ^{b}が１の場合の具体例：トリメチルシリルイミダゾール、メチルシリルイミダゾール、トリエチルシリルイミダゾール、トリイソプロピルシリルイミダゾール、トリｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルイミダゾール、Ｎ－メチル－Ｎトリメチルシリルトリフルオロアセタミド（ＭＳＴＦＡ）、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）－Ｎ－メチルトリフルオロアセトアミド（ＭＴＢＳＴＦＡ）等。
・ｎ^{b}が２の場合の具体例：Ｎ，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）トリフルオロアセタミド（ＢＳＴＦＡ）、Ｎ，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）アセタミド（ＢＳＡ）、ヘキサメチルジシラザン（ＨＭＤＳ）等。
【００８３】
　本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法において、式（Ｓ１）の第１のシラン化合物及び式（Ｓ２）の第２のシラン化合物を用いることで、無保護の求電子種アミノ酸及び無保護の求核種アミノ酸を用いた所望のシラン含有縮合環ジペプチド化合物の特異的な合成が可能となる理由は、理論に拘束されるものではないが、以下のように推測される。すなわち、工程（ｉ）において、式（Ｓ１）の第１のシラン化合物が、求電子種である第１の無保護のアミノ酸と五員環を形成し、第１のアミノ酸の末端アミノ基を保護する一方で、工程（ii）において、式（Ｓ２）の第２のシラン化合物が、求核種である第２の無保護のアミノ酸とシリルエステルを形成し、第２のアミノ酸の末端カルボキシル基を保護する。その後、工程（iii）において両反応物を混合することにより、求電子種である第１のアミノ酸と求電子種である第２のアミノ酸とを区別しながら、第１のアミノ酸の末端カルボキシル基と、第２のアミノ酸の末端アミノ基とを、特異的に反応させることが可能になるものと推測される。
【００８４】
・第３及び第４のシラン化合物：
　本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法では、工程（ｉ）において、反応系に第３のシラン化合物を共存させてもよい。第３のシラン化合物は必須ではないが、反応系に第３のシラン化合物を共存させて工程（ｉ）を実施することにより、反応効率の改善や反応特異性の向上等、種々の利点が得られる場合がある。理論に拘束されるものではないが、第１のシラン化合物と第１のアミノ酸との五員環形成が不十分或いは寿命が短く分解してしまった場合でも、第３のシラン化合物が共存することで、第１のアミノ酸の末端アミノ基が十分に保護され得るものと推測される。
【００８５】
　第３のシラン化合物を使用する場合、その種類は特に限定されるものではないが、トリメチルブロモシラン（ＴＭＢＳ）、トリメチルクロロシラン（ＴＭＣＳ）、トリス（ハロアルキル）シラン、Ｎ－（トリメチルシリル）ジメチルアミン（ＴＭＳＤＭＡ）、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（ＴＭＳ－ＯＴｆ）、ジメチルシリルイミダゾール、ジメチルシリル（２－メチル）イミダゾール、１－（トリメチルシリル）イミダゾール（ＴＭＳＩＭ）、ジメチルエチルシリルイミダゾール（ＤＭＥＳＩ）、ジメチルイソプロピルシリルイミダゾール（ＤＭＩＰＳＩ）、１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）イミダゾール（ＴＢＳＩＭ）、１－（トリメチルシリル）トリアゾール、１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）トリアゾール、Ｎ－メチル－Ｎトリメチルシリルトリフルオロアセタミド（ＭＳＴＦＡ）、Ｎ，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）トリフルオロアセタミド（ＢＳＴＦＡ）、Ｎ，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）アセタミド（ＢＳＡ）、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）－Ｎ－メチルトリフルオロアセトアミド（ＭＴＢＳＴＦＡ）、及びヘキサメチルジシラザン（ＨＭＤＳ）から選択される化合物であることが好ま

しい。なお、第３のシラン化合物として、２種以上のシラン化合物を任意の組み合わせ及び比率で使用してもよい。

【００８６】

また、本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法では、工程（iii）において、反応系に第４のシラン化合物と混合する工程を含んでいてもよい。第４のシラン化合物は必須ではないが、反応系に第４のシラン化合物を共存させて工程（iii）を実施することにより、反応効率の改善や反応特異性の向上等、種々の利点が得られる場合がある。理論に拘束されるものではないが、工程（iii）においてペプチド結合が形成された後に、第１のシラン化合物及び／又は第２のシラン化合物からＳｉ－ＯＨが発生した場合でも、第４のシラン化合物が共存することで、Ｓｉ－ＯＨがＳｉ－Ｏ－Ｓｉとしてブロックされ得るものと推測される。

【００８７】

第４のシラン化合物を使用する場合、その種類は特に限定されるものではないが、トリメチルブロモシラン（ＴＭＢＳ）、トリメチルクロロシラン（ＴＭＣＳ）、トリス（ハロアルキル）シラン、Ｎ－（トリメチルシリル）ジメチルアミン（ＴＭＳＤＭＡ）、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（ＴＭＳ－ＯＴｆ）、ジメチルシリルイミダゾール、ジメチルシリル（２－メチル）イミダゾール、１－（トリメチルシリル）イミダゾール（ＴＭＳＩＭ）、ジメチルエチルシリルイミダゾール（ＤＭＥＳＩ）、ジメチルイソプロピルシリルイミダゾール（ＤＭＩＰＳＩ）、１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）イミダゾール（ＴＢＳＩＭ）、１－（トリメチルシリル）トリアゾール、１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）トリアゾール、Ｎ－メチル－Ｎトリメチルシリルトリフルオロアセタミド（ＭＳＴＦＡ）、Ｎ，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）トリフルオロアセタミド（ＢＳＴＦＡ）、Ｎ，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）アセタミド（ＢＳＡ）、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）－Ｎ－メチルトリフルオロアセトアミド（ＭＴＢＳＴＦＡ）、及びヘキサメチルジシラザン（ＨＭＤＳ）から選択される化合物であることが好ましい。なお、第４のシラン化合物として、２種以上のシラン化合物を任意の組み合わせ及び比率で使用してもよい。

【００８８】

<u>・ルイス酸触媒：</u>

本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法では、反応系内にルイス酸触媒を共存させてもよい。反応系にルイス酸触媒を共存させて反応を実施することにより、反応収率の向上や立体選択性の向上等、種々の利点が得られる場合がある。但し一方で、ルイス酸触媒を使用した場合、反応生成物からルイス酸触媒を分離除去する作業が必要となる場合もある。よって、ルイス酸触媒の使用如何は、本発明の製造方法を使用する目的等を考慮して適宜決定することが好ましい。

【００８９】

本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法にルイス酸触媒を使用する場合、その種類は制限されないが、ルイス酸として機能する金属化合物であることが好ましい。金属化合物を構成する金属元素としては、元素周期律表の第２族から第１５族に属する種々の金属が挙げられる。金属元素の具体例としては、ホウ素、マグネシウム、アルミニウム、ガリウム、インジウム、珪素、カルシウム、鉛、ビスマス、水銀、遷移金属、ランタノイ系元素等が挙げられる。遷移金属の具体例としては、スカンジウム、チタン、バナジウム、クロム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、イットリウム、ジルコニウム、ニオブ、モリブデン、テクネチウム、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、スズ、銀、カドミウム、ハフニウム、タンタル、タングステン、レニウム、オスミウム、イリジウム、プラチナ、金、タリウム等が挙げられる。ランタノイ系元素の具体例としては、ランタン、セリウム、ネオジム、サマリウム、ユウロピウム、ガドリニウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウム等が挙げられる。これらの中でも、優れた反応促進効果を発揮し、高立体選択的にアミド化合物を製造する観点からは、チタン、ジルコニウム、ハフニウム、タンタル、ニオブ、ホウ素、バナジウム、タングステン、ネオジム、鉄、鉛、

コバルト、銅、銀、パラジウム、スズ、タリウム等から選択される１種又は２種以上が好ましく、チタン、ジルコニウム、ハフニウム、タンタル、ニオブ等から選択される１種又は２種以上が好ましい。なお、金属化合物に含まれる金属元素は１つでも２つ以上でもよい。金属化合物が２つ以上の金属元素を含む場合、これらはそれぞれ同じ種類の元素でもよく、２種類以上の異なる金属元素であってもよい。

【００９０】

金属化合物を構成する配位子は、金属の種類に応じて適宜選択される。配位子の具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、トリフルオロエトキシ基、トリクロロエトキシ基等の、置換又は非置換の炭素数が１～１０の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；炭素数１～１０のアリロキシ基；アセチルアセトナート基（ａｃａｃ）、アセトキシ基（ＡｃＯ）、トリフルオロメタンスルホナート基（ＴｆＯ）；置換又は非置換の炭素数が１～１０の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基；フェニル基、酸素原子、硫黄原子、基－ＳＲ（ここでＲは置換基であり、置換基の例としては、置換又は非置換の炭素数が１～２０程度の炭化水素基が挙げられる。）、基－ＮＲＲ’（ここでＲ及びＲ’は、各々独立に、水素原子又は置換基であり、置換基の例としては、置換又は非置換の炭素数が１～２０程度の炭化水素基が挙げられる。）、シクロペンタジエニル（Ｃｐ）基等が挙げられる。

【００９１】

中でも、金属化合物としては、チタン化合物、ジルコニウム化合物、ハフニウム化合物、タンタル化合物、又はニオブ化合物が好ましい。以下、それぞれの具体例を挙げる。なお、これらは何れか一種を単独で使用してもよいが、二種以上を任意の組み合わせ及び比率で併用してもよい。

【００９２】

チタン化合物の具体例としては、TiX^1_4（但し、４つのX^1は、各々独立に、前記で例示した配位子である。４つのX^1は同一の配位子でもよく、互いに異なっていてもよい。）で表されるチタン化合物が挙げられる。X^1がアルコキシ基の場合、好ましくは炭素数１～１０の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基、中でも炭素数１～５の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基、更には炭素数１～４の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基等が挙げられる。X^1がアリロキシ基の場合、好ましくは炭素数１～２０のアリロキシ基、中でも炭素数１～１５のアリロキシ基、更には炭素数１～１０のアリロキシ基等が挙げられる。これらの配位子は更に置換基を有していてもよい。X^1がハロゲン原子の場合、好ましくは塩素原子、臭素原子等が挙げられる。これらの中でも、例えば$Ti(OMe)_4$、$Ti(OEt)_4$、$Ti(OPr)_4$、$Ti(Oi\text{-}Pr)_4$、$Ti(OBu)_4$、$Ti(Ot\text{-}Bu)_4$、$Ti(OCH_2CH(Et)Bu)_4$、$CpTiCl_3$、Cp_2TiCl_2、$Cp_2Ti(OTf)_2$、$(i\text{-}PrO)_2TiCl_2$、$(i\text{-}PrO)_3TiCl$等が好ましい。

【００９３】

ジルコニウム化合物の具体例としては、ZrX^2_4（但し、４つのX^2は、各々独立に、前記で例示した配位子である。４つのX^2は同一の配位子でもよく、互いに異なっていてもよい。）で表されるジルコニウム化合物が挙げられる。X^2がアルコキシ基の場合、好ましくは炭素数１～１０の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基、中でも炭素数１～５の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基、更には炭素数１～４の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基等が挙げられる。X^2がアリロキシ基の場合、好ましくは炭素数１～２０のアリロキシ基、中でも炭素数１～１５のアリロキシ基、更には炭素数１～１０のアリロキシ基等が挙げられる。これらの配位子は更に置換基を有していてもよい。X^2がハロゲン原子の場合、好ましくは塩素原子、臭素原子等が挙げられる。これらの中でも、例えば$Zr(OMe)_4$、$Zr(OEt)_4$、$Zr(OPr)_4$、$Zr(Oi\text{-}Pr)_4$、$Zr(OBu)_4$、$Zr(Ot\text{-}Bu)_4$、$Zr(OCH_2CH(Et)Bu)_4$、$CpZrCl_3$、Cp_2ZrCl_2、$Cp_2Zr(OTf)_2$、$(i\text{-}PrO)_2ZrCl_2$、$(i\text{-}PrO)_3ZrCl$等が好ましい。

【００９４】
ハフニウム化合物の具体例としては、HfX^3_4（但し、４つのX^3は、各々独立に、前記で例示した配位子である。４つのX^3は同一の配位子でもよく、互いに異なっていてもよい。）で表されるハフニウム化合物が挙げられる。X^3がアルコキシ基の場合、好ましくは炭素数１～１０の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基、中でも炭素数１～５の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基、更には炭素数１～４の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基等が挙げられる。X^3がアリロキシ基の場合、好ましくは炭素数１～２０のアリロキシ基、中でも炭素数１～１５のアリロキシ基、更には炭素数１～１０のアリロキシ基等が挙げられる。これらの配位子は更に置換基を有していてもよい。X^3がハロゲン原子の場合、好ましくは塩素原子、臭素原子等が挙げられる。これらの中でも、例えば$HfCp_2Cl_2$、$HfCpCl_3$、$HfCl_4$等が好ましい。
【００９５】
タンタル化合物の具体例としては、TaX^4_5（但し、５つのX^4は、各々独立に、前記で例示した配位子である。５つのX^4は同一の配位子でもよく、互いに異なっていてもよい。）で表されるタンタル化合物が挙げられる。X^4がアルコキシ基の場合、好ましくは炭素数１～１０の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基、中でも炭素数１～５の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基、更には炭素数１～３の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基等が挙げられる。X^4がアリロキシ基の場合、好ましくは炭素数１～２０のアリロキシ基、中でも炭素数１～１５のアリロキシ基、更には炭素数１～１０のアリロキシ基等が挙げられる。これらの配位子は更に置換基を有していてもよい。X^4がハロゲン原子の場合、好ましくは塩素原子、臭素原子等が挙げられる。これらの中でも、タンタルアルコキシド化合物（例えばX^4がアルコキシ基の化合物）等であることが好ましく、例えば$Ta(OMe)_5$、$Ta(OEt)_5$、$Ta(OBu)_5$、$Ta(NMe_2)_5$、$Ta(acac)(OEt)_4$、$TaCl_5$、$TaCl_4(THF)$、$TaBr_5$等が好ましい。また、X^4が酸素である化合物、即ちTa_2O_5も使用することができる。
【００９６】
ニオブ化合物の具体例としては、NbX^5_5（但し、５つのX^5は、各々独立に、前記で例示した配位子である。５つのX^5は同一の配位子でもよく、互いに異なっていてもよい。）で表されるニオブ化合物が挙げられる。X^5がアルコキシ基の場合、好ましくは炭素数１～１０の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基、中でも炭素数１～５の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基、更には炭素数１～３の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基等が挙げられる。X^5がアリロキシ基の場合、好ましくは炭素数１～２０のアリロキシ基、中でも炭素数１～１５のアリロキシ基、更には炭素数１～１０のアリロキシ基等が挙げられる。これらの配位子は更に置換基を有していてもよい。X^5がハロゲン原子の場合、好ましくは塩素原子、臭素原子等が挙げられる。これらの中でも、ニオブアルコキシド化合物（例えばX^5がアルコキシ基の化合物）であることが好ましく、例えば$NbCl_4(THF)$、$NbCl_5$、$Nb(OMe)_5$、$Nb(OEt)_5$等が好ましい。また、X^5が酸素である化合物、即ちNb_2O_5も使用することができる。
【００９７】
なお、ルイス酸触媒は、担体に担持されていてもよい。ルイス酸触媒を担持する担体としては、特に制限されず、公知のものが使用できる。また、ルイス酸触媒を担体に担持させる方法としても、公知の方法が採用できる。
【００９８】
・塩基：
本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法では、反応効率を高める観点から、反応系内に塩基を共存させてもよい。塩基の種類は制限されず、反応効率を向上させることが知られている公知の塩基を使用することができる。斯かる塩基の例としては、フッ化テトラブチルアンモニウム（ＴＢＡＦ）、トリエチルアミン（Et_3N）、ジイソプロピルアミン（$i-Pr_2NH$）、ジイソプロピルエチルアミン（$i-Pr_2EtN$）等の、炭素数１～１０の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を１～４個有するアミンなどが挙げられる。こ

れらは何れか一種を単独で使用してもよいが、二種以上を任意の組み合わせ及び比率で併用してもよい。

【００９９】

・その他の成分：

本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法では、反応系内に他の成分を共存させてもよい。斯かる他の成分の例としては、制限されるものではないが、ヨウ素、トリメチルシリルクロライド、トリメチルシリルブロマイド、トリメチルシリルヨージド等が挙げられる。これらは何れか一種を単独で使用してもよいが、二種以上を任意の組み合わせ及び比率で併用してもよい。

【０１００】

なお、反応効率を高める観点からは、溶媒中で反応を行ってもよい。溶媒としては、特に制限されないが、例えば水性溶媒や有機溶媒が挙げられる。有機溶媒としては、制限されるものではないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ペンタン、石油エーテル、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、１－メチルテトラヒドロフラン（１－ＭｅＴＨＦ）、ジイソプロピルエーテル（ｉ－Ｐｒ$_2$Ｏ）、ジエチルエーテル（Ｅｔ$_2$Ｏ）、シクロペンチルメチルエーテル（ＣＰＭＥ）等のエーテル類、アセトニトリル（ＭｅＣＮ）等の窒素系有機溶媒、ジクロロメタン（ＤＣＭ）等の塩素系有機溶媒、酢酸エチル（ＡｃＯＥｔ）等のエステル類、酢酸等の有機酸などが挙げられる。これらの溶媒は、１種類単独で使用してもよいし、２種類以上を組み合わせて使用してもよい。

【０１０１】

・反応手順：

本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法では、工程（ｉ）として、基質化合物のうち式（Ｒ１）の第１のアミノ酸を、式（Ｓ１）の第１のシラン化合物と接触させて反応させる一方、工程（ii）として、もう一方の基質化合物である式（Ｒ２）のアミノ酸を、式（Ｓ２）の第２のシラン化合物と接触させて反応させる。その後、工程（iii）として、工程（ｉ）の反応物と、前記工程（ii）の反応物を混合して更に反応させることにより、前記式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物を得る。このような反応手順により、求電子種である式（Ｒ１）の第１のアミノ酸と、求核種である式（Ｒ２）の第２のアミノ酸とによって、本発明の縮合環ジペプチド化合物が形成される。その反応機序については、理論に拘束されるものではないものの、本発明者等は以下の様に推測している。すなわち、工程（ｉ）において、式（Ｓ１）の第１のシラン化合物が、求電子種である第１の無保護のアミノ酸と五員環を形成し、第１のアミノ酸の末端アミノ基を保護する一方で、工程（ii）において、式（Ｓ２）の第２のシラン化合物が、求核種である第２の無保護のアミノ酸とシリルエステルを形成し、第２のアミノ酸の末端カルボキシル基を保護する。その後、工程（iii）において両反応物を混合することにより、求電子種である第１のアミノ酸と求電子種である第２のアミノ酸とを区別しながら、第１のアミノ酸の末端カルボキシル基と、第２のアミノ酸の末端アミノ基とを、特異的に反応させることが可能になるものと推測される。

【０１０２】

なお、任意により用いられる第３及び／又は第４のシラン化合物、ルイス酸触媒及び塩基等、その他の成分を反応系に添加するタイミングは特に制限されず、何れも任意のタイミングで加えればよい。但し、第３のシラン化合物を使用する場合は、工程（ｉ）の開始時に系内に添加することが好ましい。また、第４のシラン化合物を使用する場合は、工程（iii）の開始時に系内に添加することが好ましい。また、ルイス酸触媒を使用する場合は、工程（ii）の開始時に系内に添加することが好ましい。また、塩基を使用する場合には、工程（ｉ）の開始時に系内に添加することが好ましい。また、溶媒を用いて反応を行う場合には、溶媒中で各成分を混合し、相互に接触させればよい。

【０１０３】

・各成分の使用量比：

本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法において、各成分の使用量は限定されるものではないが、好ましくは以下の通りである。

【０１０４】
式（Ｒ１）のアミノ酸と式（Ｒ２）のアミノ酸との量比は、特に制限されないが、式（Ｒ１）のアミノ酸１モルに対して、式（Ｒ２）のアミノ酸を例えば０．０５モル以上、又は０．１モル以上、又は０．２モル以上、又は０．３モル以上、又は０．４モル以上、また、例えば１０モル以下、又は５モル以下、又は４モル以下、又は３モル以下、又は２モル以下の範囲で用いることができる。なお、式（Ｒ１）のアミノ酸を式（Ｒ２）のアミノ酸よりも多く用いることが、反応の効率が高くなる点で好ましい。具体的には、式（Ｒ１）のアミノ酸１モルに対して、式（Ｒ２）のアミノ酸が概ね０．５モル程度となるように用いることができる。なお、当然ながら、製造対象となる本発明の式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物の目標製造量に対し、基質となる式（Ｒ１）のアミノ酸及び式（Ｒ２）のアミノ酸をそれぞれ１モル以上用いる必要がある。

【０１０５】
式（Ｓ１）の第１のシラン化合物の使用量は、反応の妨げとならない限り特に制限されないが、例えば、式（Ｒ１）のアミノ酸１モルに対して、式（Ｓ１）の第１のシラン化合物を例えば０．１モル以上、又は０．２モル以上、又は０．３モル以上、又は０．４モル以上、又は０．５モル以上、また、例えば２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は８モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下、又は２モル以下の範囲で用いることができる。なお、２種類以上の式（Ｓ１）の第１のシラン化合物を併用する場合には、２種類以上の式（Ｓ１）の第１のシラン化合物の合計量が前記範囲を満たすようにすればよい。

【０１０６】
式（Ｓ２）の第２のシラン化合物の使用量は、反応の妨げとならない限り特に制限されないが、例えば、式（Ｒ２）のアミノ酸１モルに対して、式（Ｓ２）の第２のシラン化合物を例えば０．２モル以上、又は０．４モル以上、又は０．６モル以上、又は０．８モル以上、又は１．０モル以上、また、例えば４０モル以下、又は３０モル以下、又は２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下の範囲で用いることができる。なお、２種類以上の式（Ｓ２）の第２のシラン化合物を併用する場合には、２種類以上の式（Ｓ２）の第２のシラン化合物の合計量が前記範囲を満たすようにすればよい。

【０１０７】
第３のシラン化合物を使用する場合、その使用量は、反応の妨げとならない限り特に制限されないが、例えば、式（Ｒ１）のアミノ酸１モルに対して、第３のシラン化合物を例えば０．１モル以上、又は０．２モル以上、又は０．３モル以上、又は０．４モル以上、又は０．５モル以上、また、例えば２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は８モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下、又は２モル以下の範囲で用いることができる。なお、２種類以上の第３のシラン化合物を併用する場合には、２種類以上の第３のシラン化合物の合計量が前記範囲を満たすようにすればよい。

【０１０８】
第４のシラン化合物を使用する場合、その使用量は、反応の妨げとならない限り特に制限されないが、例えば、式（Ｒ２）のアミノ酸１モルに対して、第４のシラン化合物を例えば０．２モル以上、又は０．４モル以上、又は０．６モル以上、又は０．８モル以上、又は１．０モル以上、また、例えば４０モル以下、又は３０モル以下、又は２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下の範囲で用いることができる。なお、２種類以上の第４のシラン化合物を併用する場合には、２種類以上の第４のシラン化合物物の合計量が前記範囲を満たすようにすればよい。

【０１０９】
塩基を使用する場合、その使用量は特に制限されないが、式（Ｒ１）のアミノ酸１モルに対して、塩基を例えば０．２モル以上、又は０．４モル以上、又は０．６モル以上、又は０．８モル以上、又は１．０モル以上、また、例えば４０モル以下、又は３０モル以下、又は２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は６モル以下、又は４モ

ル以下の範囲で用いることができる。

【０１１０】

ルイス酸触媒を使用する場合、その使用量は特に制限されないが、式（Ｒ１）のアミノ酸の使用量を１００ｍｏｌ％とした場合に、通常０．１ｍｏｌ％以上、例えば０．２ｍｏｌ％以上、又は０．３ｍｏｌ％以上、また、通常３０ｍｏｌ％以下、例えば２０ｍｏｌ％以下、又は１５ｍｏｌ％以下のルイス酸触媒を用いることができる。

【０１１１】

・反応条件：

本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法における反応条件は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応手順毎に例示すると以下のとおりである。

【０１１２】

工程（ｉ）として、式（Ｒ１）のアミノ酸を、式（Ｓ１）の第１のシラン化合物と接触させて反応させる際の反応条件は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば以下の通りである。

【０１１３】

工程（ｉ）の反応温度は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば０℃以上、又は１０℃以上、又は２０℃以上、また、例えば１００℃以下、又は８０℃以下、又は６０℃以下とすることができる。

【０１１４】

工程（ｉ）の反応圧力も、反応が進行する限りにおいて制限されず、減圧下、常圧下、加圧下の何れで行ってもよいが、通常は常圧で実施することができる。

【０１１５】

工程（ｉ）の反応雰囲気も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、アルゴン、窒素等の不活性ガスの雰囲気下に行うことができる。

【０１１６】

工程（ｉ）の反応時間も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応を十分且つ効率的に進行させる観点からは、例えば１０分間以上、又は２０分間以上、又は３０分間以上、また、例えば８０時間以内、又は６０時間以内、又は５０時間以内とすることができる。

【０１１７】

工程（ii）として、式（Ｒ２）のアミノ酸を、式（Ｓ２）の第２のシラン化合物と接触させて反応させる際の反応条件も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば以下の通りである。

【０１１８】

工程（ii）の反応温度は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば０℃以上、又は１０℃以上、又は２０℃以上、また、例えば１００℃以下、又は８０℃以下、又は６０℃以下とすることができる。

【０１１９】

工程（ii）の反応圧力も、反応が進行する限りにおいて制限されず、減圧下、常圧下、加圧下の何れで行ってもよいが、通常は常圧で実施することができる。

【０１２０】

工程（ii）の反応雰囲気も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、アルゴン、窒素等の不活性ガスの雰囲気下に行うことができる。

【０１２１】

工程（ii）の反応時間も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応を十分且つ効率的に進行させる観点からは、例えば１０分間以上、又は２０分間以上、又は３０分間以上、また、例えば８０時間以内、又は６０時間以内、又は５０時間以内とすることができる。

【０１２２】

工程（iii）として、工程（ｉ）の反応物と、工程（ii）の反応物とを接触させて反応さ

せる際の反応条件も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば以下の通りである。

【０１２３】

工程（iii）の反応温度は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば０℃以上、又は１０℃以上、又は２０℃以上、また、例えば１００℃以下、又は８０℃以下、又は６０℃以下とすることができる。

【０１２４】

工程（iii）の反応圧力も、反応が進行する限りにおいて制限されず、減圧下、常圧下、加圧下の何れで行ってもよいが、通常は常圧で実施することができる。

【０１２５】

工程（iii）の反応雰囲気も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、アルゴン、窒素等の不活性ガスの雰囲気下に行うことができる。

【０１２６】

工程（iii）の反応時間も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応を十分且つ効率的に進行させる観点からは、例えば１０分間以上、又は２０分間以上、又は３０分間以上、また、例えば８０時間以内、又は６０時間以内、又は５０時間以内とすることができる。

【０１２７】

なお、工程（ｉ）、（ii）、及び（iii）は各々、逐次法（バッチ法）にて実施してもよく、連続法（フロー法）にて実施してもよい。具体的な逐次法（バッチ法）及び連続法（フロー法）の実施手順の詳細は、本技術分野では公知である。また、工程（ｉ）の反応系に工程（ii）の反応物を添加することにより、工程（ｉ）及び工程（iii）を連続してワンポッドで行ってもよい。

【０１２８】

なお、前述のとおり、第４のシラン化合物を使用する場合は、工程（ii）の開始前に、求核種である式（Ｒ２）の第２のアミノ酸と混合してから、工程（ｉ）の反応物と混合することが好ましい。斯かる混合時の温度、圧力、雰囲気、及び時間等の条件は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、工程（ｉ）及び工程（ii）の温度、圧力、雰囲気、及び時間等の条件に準じて、適宜設定すればよい。

【０１２９】

・後処理等（精製・回収等）：

上述の製造方法により得られた本発明の縮合環ジペプチド化合物に対して、更に種々の後処理を施してもよい。例えば、生成された本発明の縮合環ジペプチド化合物を、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の常法に従って単離・精製することができる。また、生成された本発明の縮合環ジペプチド化合物を直接、又は単離・精製後、後述する本発明のポリペプチドの製造方法に供し、ポリペプチドの製造に利用してもよい。

【０１３０】

［Ｖ．本発明の縮合環ジペプチド化合物を用いたポリペプチドの製造方法］

本発明の縮合環ジペプチド化合物は、種々の反応に利用することが可能であるが、中でも、ポリペプチドの製造における利用が好適である。本発明の縮合環ジペプチド化合物を用いたポリペプチドの製造方法としては、二種類の態様が挙げられる（これらの態様を以下、適宜「本発明の第１のポリペプチドの製造方法」及び「本発明の第２のポリペプチドの製造方法」と略称する。）。但し、本発明の縮合環ジペプチド化合物を用いたポリペプチドの製造方法は、これら２つの態様に限定されるものではない。

【０１３１】

（１）第１のポリペプチドの製造方法：

本発明の第１のポリペプチドの製造方法は、一分子のポリペプチド化合物の製造に、本発明の縮合環ジペプチド化合物を一分子用いる方法であって、前記式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物、下記式（Ｒ３）で表される保護アミノ酸又は保護ペプチド化合物、及び、下記式（Ｒ４）で表されるアミノ酸エステル又はペプチドエステル化合物を反応させるこ

とにより、下記式（Ｐ１）で表されるポリペプチド化合物を得ることを含む方法である。

【０１３２】

・シラン含有縮合環ジペプチド化合物（基質化合物）：

本発明の第１のポリペプチドの製造方法において基質化合物として使用されるアミノ酸は、前記の式（Ａ）で表されるシラン含有縮合環ジペプチド化合物（本発明の縮合環ジペプチド化合物）である。その詳細は詳述したとおりである。

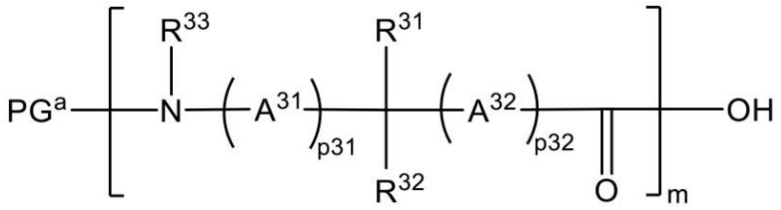
【０１３３】

・保護アミノ酸・ペプチド及びアミノ酸・ペプチドエステル（基質化合物）：

本発明の第１のポリペプチドの製造方法において基質化合物として使用される保護アミノ酸又は保護ペプチド、及びアミノ酸エステル又はペプチドエステルは、それぞれ下記の式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）で表される化合物である。

【０１３４】

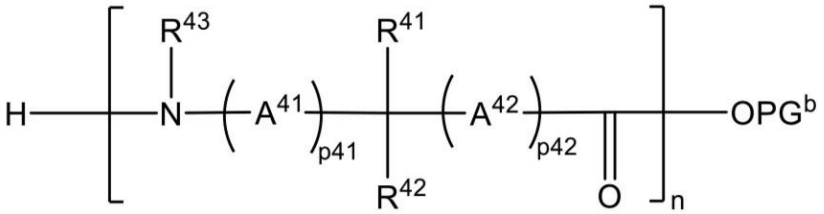
【化２２】



（Ｒ３）

【０１３５】

【化２３】



（Ｒ４）

【０１３６】

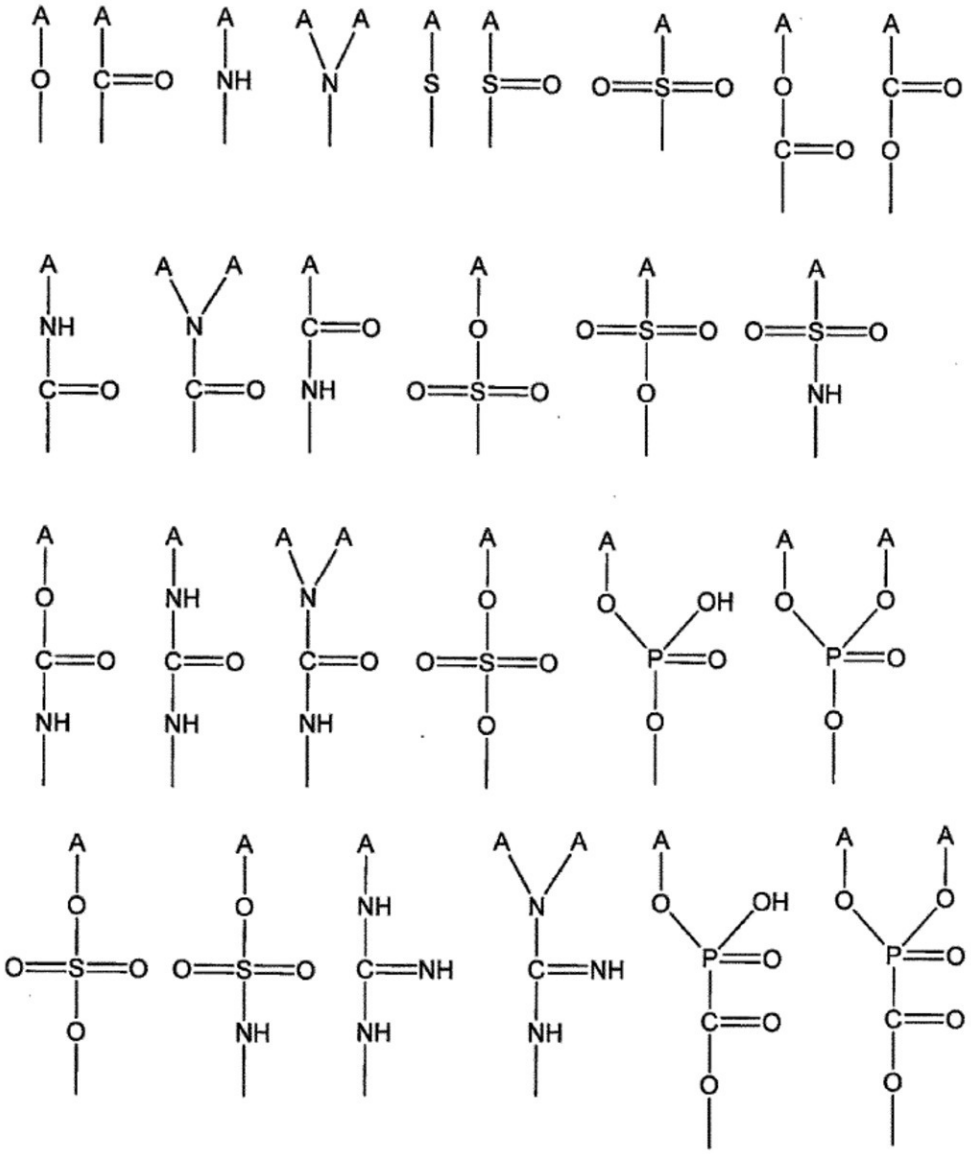
式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）において、Ｒ^{31}、Ｒ^{32}、Ｒ^{41}、及びＲ^{42}は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、若しくはチオール基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい、アミノ基、一価の脂肪族炭化水素基、一価の芳香族炭化水素基、若しくは一価の複素環式基を表す。なお、これらの基が置換基を有する場合、その種類については先に記載したとおりである。置換基の数の具体例は、例えば５、４、３、２、１、又は０である。

【０１３７】

式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）において、Ｒ^{31}、Ｒ^{32}、Ｒ^{41}、及び／又はＲ^{42}が、１又は２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基である場合は、斯かる脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基とそれが結合する炭素原子との間に、連結基が介在していてもよい。斯かる連結基は、限定されるものではないが、各々独立に、例えば以下に示す構造から選択される（なお、下記化学式中、Ａは各々独立に、１又は２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基を表す。同一の基の中にＡが二つ存在する場合、それらは互いに同一でもよく、異なっていてもよい。）。

【０１３８】

【化２４】



【０１３９】

式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）において、R^{31}、R^{32}、R^{41}、及び／又はR^{42}が脂肪族炭化水素基である場合、斯かる脂肪族炭化水素基の（置換基を有する場合はその置換基も含めた）炭素原子数は、特に限定はされないが、上限が例えば２０以下、１５以下、１０以下、８以下、又は６以下等である。下限は脂肪族炭化水素基の種類によっても異なるが、アルキル基の場合は１以上、アルケニル基やアルキニル基の場合は２以上、シクロアルキル基の場合には３以上、例えば４以上、又は５以上である。当該原子数の具体例は、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等である。

【０１４０】

式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）において、R^{31}、R^{32}、R^{41}、及び／又はR^{42}が芳香族炭化水素基である場合、斯かる芳香族炭化水素基の（置換基を有する場合はその置換基も含めた）炭素原子数は、特に限定はされないが、上限が例えば２０以下、１５以下、１０以下、８以下、又は６以下等である。下限は芳香族炭化水素基の種類によっても異なるが、通常４以上、例えば５以上、又は６以上である。当該原子数の具体例は、例えば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等である。

【０１４１】

式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）において、R^{31}、R^{32}、R^{41}、及び／又はR^{42}が複素環式基である場合、斯かる複素環式基の（置換基を有する場合はその置換基も含めた）炭素原子及びヘテロ原子の合計数は、特に限定はされないが、上限が例えば２０以下、１５以下、１０以下、８以下、又は６以下等である。下限は複素環式構造の種類によっても異なるが、通常３以上、例えば４以上、又は５以上である。当該原子数の具体例は、例えば３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等である。

【０１４２】

式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）におけるR^{31}、R^{32}、R^{41}、及びR^{42}としては、各々独立に、水素原子、水酸基、チオール基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、若しくはハロゲン原子、又は、１又は２以上の置換基を有していてもよい、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、アリール基、アリーロキシ基、アシル基、複素環式基、若しくは複素環オキシ基等であることが好ましい。

【０１４３】

式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）におけるR^{31}、R^{32}、R^{41}、及びR^{42}の具体例としては、これらに限定されるものではないが、例えば以下が挙げられる。

【０１４４】

・水素原子、水酸基、チオール基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基；
・フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；
・メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、tert－ブチル基、sec－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、デシル基、ノニル基等のアルキル基；
・エテニル基、プロペニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基等のアルケニル基；
・プロパルギル基等のアルキニル基；
・シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ビシクロオクチル基、スピロオクチル基等のシクロアルキル基；
・メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ｓｅｃ－ブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基等のアルコキシ基；
・フェニル基、ベンジル基、トリル基、ナフチル基、アントラセニル基等のアリール基；
・フェニロキシ基、ベンジロキシ基、ナフチロキシ基等のアリーロキシ基；
・アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、パラメトキシベンゾイル基、シンナモイル基等のアシル基；
・無置換のアミノ基、及び、ジメチルアミノ基、ベンジルアミノ基、トリフェニルメチルアミノ基等の置換アミノ基；
・フラニル基、チオフェニル基、ピラニル基、ピロリニル基、ピロリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、１，２，４，６－テトラヒドロピリジル基、ヘキサヒドロピリミジル基、ヘキサヒドロピリダジル基、１，２，４，６－テトラヒドロピリジル基、１，２，４，６－テトラヒドロピリダジル基、３，４－ジヒドロピリジル基、イミダゾリル基、４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾリル基、ピラゾリル基、４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾリル基、オキサゾリル基、４，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾリル基、２，３－ジヒドロ－１，３－オキサゾリル基、２，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾリル基、チアゾリル基、４，５－ジヒドロ－１，３－チアゾリル基、２，３－ジヒドロ－１，３－チアゾリル基、２，５－ジヒドロ－１，３－チアゾリル基、カルバゾリル基等の複素環式基；
・フラニルオキシ基、ピロリルオキシ基、インドリルオキシ基、キノリルオキシ基等の複素環オキシ基；等。

【０１４５】

式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）において、R^{33}及びR^{43}は、各々独立に、水素原子、カル

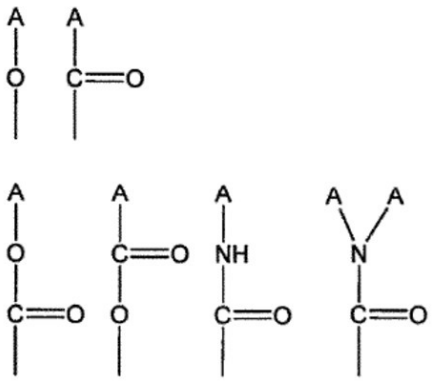
ボキシル基、若しくは水酸基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい、一価の炭化水素基若しくは複素環式基を表す。なお、置換基を有する場合、その種類については先に記載したとおりである。置換基の数の具体例は、例えば５、４、３、２、１、又は０である。

【０１４６】

式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）において、R^{33}及び／又はR^{43}が、１又は２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基である場合は、斯かる脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基とそれが結合する窒素原子との間に、連結基が介在していてもよい。斯かる連結基は、限定されるものではないが、各々独立に、例えば以下に示す構造から選択される（なお、下記化学式中、Ａは各々独立に、１又は２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基を表す。同一の基の中にＡが二つ存在する場合、それらは互いに同一でもよく、異なっていてもよい。）。

【０１４７】

【化２５】



【０１４８】

式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）において、R^{33}及び／又はR^{43}が脂肪族炭化水素基である場合、斯かる脂肪族炭化水素基の（置換基を有する場合はその置換基も含めた）炭素原子数は、特に限定はされないが、上限が例えば２０以下、１５以下、１０以下、８以下、又は６以下等である。下限は脂肪族炭化水素基の種類によっても異なるが、アルキル基の場合は１以上、アルケニル基やアルキニル基の場合は２以上、シクロアルキル基の場合には３以上、例えば４以上、又は５以上である。当該原子数の具体例は、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等である。

【０１４９】

式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）において、R^{33}及び／又はR^{43}が芳香族炭化水素基である場合、斯かる芳香族炭化水素基の（置換基を有する場合はその置換基も含めた）炭素原子数は、特に限定はされないが、上限が例えば２０以下、１５以下、１０以下、８以下、又は６以下等である。下限は芳香族炭化水素基の種類によっても異なるが、通常４以上、例えば５以上、又は６以上である。当該原子数の具体例は、例えば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等である。

【０１５０】

式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）において、R^{33}及び／又はR^{43}が複素環式基である場合、斯かる複素環式基の（置換基を有する場合はその置換基も含めた）炭素原子及びヘテロ原子の合計数は、特に限定はされないが、上限が例えば２０以下、１５以下、１０以下、８以下、又は６以下等である。下限は複素環式構造の種類によっても異なるが、通常３以上、例えば４以上、又は５以上である。当該原子数の具体例は、例えば３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等である。

【０１５１】
式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）におけるＲ^{33}及び／又はＲ^{43}としては、各々独立に、水素原子、水酸基、若しくはカルボキシル基、又は、１又は２以上の置換基を有していてもよい、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、アリール基、アリーロキシ基、アシル基、複素環式基、若しくは複素環オキシ基等であることが好ましい。
【０１５２】
式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）におけるＲ^{33}及び／又はＲ^{43}の具体例としては、これらに限定されるものではないが、例えば以下が挙げられる。
【０１５３】
・水素原子、水酸基、カルボキシル基；
・メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、tert－ブチル基、sec－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、デシル基、ノニル基等のアルキル基；
・エテニル基、プロペニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基等のアルケニル基；
・プロパルギル基等のアルキニル基；
・シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ビシクロオクチル基、スピロオクチル基等のシクロアルキル基；
・フェニル基、ベンジル基、トリル基、ナフチル基、アントラセニル基等のアリール基；
・フラニル基、チオフェニル基、ピラニル基、ピロリニル基、ピロリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、１，２，４，６－テトラヒドロピリジル基、ヘキサヒドロピリミジル基、ヘキサヒドロピリダジル基、１，２，４，６－テトラヒドロピリジル基、１，２，４，６－テトラヒドロピリダジル基、３，４－ジヒドロピリジル基、イミダゾリル基、４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾリル基、ピラゾリル基、４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾリル基、オキサゾリル基、４，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾリル基、２，３－ジヒドロ－１，３－オキサゾリル基、２，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾリル基、チアゾリル基、４，５－ジヒドロ－１，３－チアゾリル基、２，３－ジヒドロ－１，３－チアゾリル基、２，５－ジヒドロ－１，３－チアゾリル基、カルバゾリル基等の複素環式基；等。
【０１５４】
或いは、式（Ｒ３）において、Ｒ^{31}とＲ^{33}とが互いに結合して、Ｒ^{31}が結合する炭素原子及びＲ^{33}が結合する窒素原子と共に、１又は２以上の置換基を有していてもよい複素環を形成していてもよい。同様に、式（Ｒ４）において、Ｒ^{41}とＲ^{43}とが互いに結合して、Ｒ^{41}が結合する炭素原子及びＲ^{43}が結合する窒素原子と共に、１又は２以上の置換基を有していてもよい複素環を形成していてもよい。なお、置換基を有する場合、その種類については先に記載したとおりである。置換基の数の具体例は、例えば５、４、３、２、１、又は０である。
【０１５５】
斯かる複素環式基の（置換基を有する場合はその置換基も含めた）炭素原子及びヘテロ原子の合計数は、上限が例えば２０以下、１５以下、１０以下、８以下、又は６以下等である。下限は複素環式構造の種類によっても異なるが、通常３以上、例えば４以上、又は５以上である。当該原子数の具体例は、例えば３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等である。
【０１５６】
斯かる複素環の具体例としては、これらに限定されるものではないが、ピロリニル基、ピロリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、１，２，４，６－テトラヒドロピリジル基、ヘキサヒドロピリミジル基、ヘキサヒドロピリダジル基、１，２，４，６－

テトラヒドロピリジル基、１，２，４，６－テトラヒドロピリダジル基、３，４－ジヒドロピリジル基、イミダゾリル基、４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾリル基、ピラゾリル基、４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾリル基、オキサゾリル基、４，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾリル基、２，３－ジヒドロ－１，３－オキサゾリル基、２，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾリル基、チアゾリル基、４，５－ジヒドロ－１，３－チアゾリル基、２，３－ジヒドロ－１，３－チアゾリル基、２，５－ジヒドロ－１，３－チアゾリル基等が挙げられる。

【０１５７】

式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）において、A^{31}、A^{32}、A^{41}、及びA^{42}は、各々独立に、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい炭素数１～３の二価の脂肪族炭化水素基を表す。具体例としては、これらに限定されるものではないが、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、及びイソプロピレン基等、並びにこれらの基が１又は２以上の前記の置換基で置換された基が挙げられる。置換基の数の具体例は、例えば３、２、１、又は０である。

【０１５８】

式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）において、ｐ３１、ｐ３２、ｐ４１、及びｐ４２は、各々独立に、０又は１を表す。

【０１５９】

式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）において、ｍ及びｎは、各々独立に、［　］内の構造で表される構成単位の数を表す、１以上の整数である。即ち、ｍは、式（Ｒ３）の［　］内のアミノ酸単位の数を表す。ｍが１の場合、式（Ｒ３）の化合物は保護アミノ酸となり、ｍが２以上の場合、式（Ｒ３）の化合物は保護ペプチドとなる。同様に、ｎは、式（Ｒ４）の［　］内のアミノ酸単位の数を表す。ｎが１の場合、式（Ｒ４）の化合物はアミノ酸エステルとなり、ｎが２以上の場合、式（Ｒ４）の化合物はペプチドエステルとなる。ｍ及びｎの上限は、反応が進行する限りにおいて特に制限されないが、例えば１００以下、８０以下、６０以下、５０以下、４０以下、３０以下、２０以下、１５以下、１２以下、又は１０以下等である。ｍ及びｎの具体例は、各々独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、６０、７０、８０、９０、１００等である。

【０１６０】

式（Ｒ３）中、PG^{a}は、アミノ基の保護基を表す。アミノ基の保護基PG^{a}としては、所与の反応時に当該アミノ基が反応しないように保護することができ、反応後にこれを脱保護してアミノ基に変換可能なものであれば、特に制限されない。斯かるアミノ基の保護基の詳細については、後述する。

【０１６１】

式（Ｒ４）中、PG^{b}は、カルボキシル基の保護基を表す。カルボキシル基の保護基PG^{b}としては、所与の反応時に当該カルボキシル基が反応しないように保護することができ、反応後にこれを脱保護してカルボキシル基に変換可能なものであれば、特に制限されない。斯かるカルボキシル基の保護基の詳細については、先に詳述したとおりである。

【０１６２】

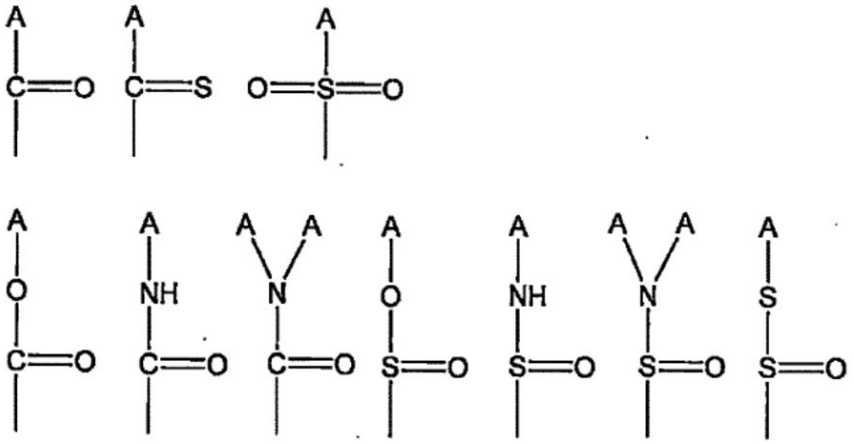
<u>・アミノ基の保護基：</u>

本発明の各製造方法（本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法、及び、本発明の第１及び第２のポリペプチドの製造方法）において使用されるアミノ基の保護基PG^{a}としては、公知の多種多様のものが知られている。例としては、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい一価の脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい一価の複素環式基等が挙げられる。中でも、１又は２以上の置換基を有していてもよい一価の脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基が好ましい。但し、斯かる脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基と、それが保護するアミノ基の窒素原子（式（Ｒ３）中PG^{a}が結合する窒素原子）との間に、連結基が介在

していてもよい。斯かる連結基は、限定されるものではないが、各々独立に、例えば以下に示す連結基から選択される（なお、下記化学式中、Ａは各々独立に、１又は２以上の置換基を有していてもよい一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基を表す。同一の基の中にＡが二つ存在する場合、それらは互いに同一でもよく、異なっていてもよい。）。

【０１６３】

【化２６】



【０１６４】

アミノ基の保護基ＰＧ^{a}の炭素数は、通常１以上、又は３以上、また、通常２０以下、又は１５以下が挙げられる。

【０１６５】

中でも、アミノ基の保護基ＰＧ^{a}は、１又は２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基、アシル基、炭化水素オキシカルボニル基、及び炭化水素スルホニル基、及びアミド基からなる群より選択される１種以上の基であることが好ましい。

【０１６６】

以下、アミノ基の保護基ＰＧ^{a}の具体例を列記する。なお、アミノ基の保護基の名称としては、アミノ基の窒素原子に結合している官能基の名称の他、窒素原子をも含めた名称も存在しており、以下の名称においても両者が含まれている。

【０１６７】

非置換又は置換の炭化水素基の具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基等のアルキル基；エテニル基、プロペニル基、アリル基、等のアルケニル基；プロパルギル基等のアルキニル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基；フェニル基、ベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリル基、トリフェニルメチル基（トロック基）等のアリール基；シアノメチル基等の置換炭化水素基等が挙げられる。炭素数は、通常１以上、又は３以上、また、通常２０以下、又は１５以下が挙げられる。

【０１６８】

非置換又は置換のアシル基の具体例としては、ベンゾイル基（Ｂｚ）、オルトメトキシベンゾイル基、２，６－ジメトキシベンゾイル基、パラメトキシベンゾイル基（ＰＭＰＣＯ）、シンナモイル基、フタロイル基（Ｐｈｔｈ）等が挙げられる。

【０１６９】

非置換又は置換の炭化水素オキシカルボニル基の具体例としては、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基（Ｂｏｃ）、ベンジルオキシカルボニル基（Ｃｂｚ又はＺ）、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、２－トリメチルシリルエトキシカルボニル基、２－フェニルエトキシカルボニル基、１－（１－アダマンチル）－１－メチルエトキシカルボニル基、１－（３，５－ジ－ｔ－ ブチルフェニル）－１－メチルエトキシカルボニル基、ビ

ニロキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基（Ａｌｌｏｃ）、Ｎ－ヒドロキシピペリジニルオキシカルボニル基、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル基、ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル基、２－（１，３－ジチアニル）メトキシカルボニル、ｍ－ニトロフェノキシカルボニル基、３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、ｏ－ニトロベンジルオキシカルボニル基、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル基（Ｔｒｏｃ）、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル基（Ｆｍｏｃ）等が挙げられる。

【０１７０】

非置換又は置換の炭化水素スルホニル基の具体例としては、メタンスルホニル基（Ｍｓ）、トルエンスルホニル基（Ｔｓ）、２－又は４－ニトロベンゼンスルホニル基（Ｎｓ）基等が挙げられる。

【０１７１】

非置換又は置換のアミド基の具体例としては、アセトアミド、ｏ－（ベンゾイロキシメチル）ベンズアミド、２－［（ｔ－ブチルジフェニルシロキシ）メチル］ベンズアミド、２－トルエンスルホンアミド、４－トルエンスルホンアミド、２－ニトロベンゼンスルホンアミド、４－ニトロベンゼンスルホンアミド、ｔｅｒｔ－ブチルスルフィニルアミド、４－トルエンスルホンアミド、２－（トリメチルシリル）エタンスルホンアミド、ベンジルスルホンアミド等が挙げられる。

【０１７２】

また、脱保護の手法の観点からは、水素化による脱保護、弱酸による脱保護、フッ素イオンによる脱保護、一電子酸化剤による脱保護、ヒドラジンによる脱保護、酸素による脱保護等のうち、少なくとも１種の手法により脱保護可能な保護基も、アミノ基の保護基ＰＧ^{a}の例として挙げられる。

【０１７３】

アミノ基の保護基ＰＧ^{a}の好ましい具体例としては、メシル基（Ｍｓ）、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基（Ｂｏｃ）、ベンジル基（Ｂｎ又はＢｚｌ）、ベンジルオキシカルボニル基（Ｃｂｚ）、ベンゾイル基（Ｂｚ）、パラメトキシベンジル基（ＰＭＢ）、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル基（Ｔｒｏｃ）、アリルオキシカルボニル基（Ａｌｌｏｃ）、２，４－ジニトロフェニル基（２，４－ＤＮＰ）、フタロイル基（Ｐｈｔｈ）、パラメトキシベンゾイル基（ＰＭＰＣＯ）、シンナモイル基、トルエンスルホニル基（Ｔｓ）、２又は４－ニトロベンゼンスルホニル基（Ｎｓ）、シアノメチル基、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル基（Ｆｍｏｃ）等が挙げられる。これらの保護基は、前記の通り、容易にアミノ基を保護でき、かつ比較的温和な条件で除去することができるためである。

【０１７４】

アミノ基の保護基ＰＧ^{a}のより好ましい具体例としては、メシル基（Ｍｓ）、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基（Ｂｏｃ）、ベンジルオキシカルボニル基（Ｃｂｚ）、ベンジル基（Ｂｎ）、パラメトキシベンジル基（ＰＭＢ）、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル基（Ｔｒｏｃ）、アリルオキシカルボニル基（Ａｌｌｏｃ）、パラメトキシベンゾイル基（ＰＭＰＣＯ）、ベンゾイル基（Ｂｚ）、シアノメチル基、シンナモイル基、２又は４－ニトロベンゼンスルホニル基（Ｎｓ）、トルエンスルホニル基（Ｔｓ）、フタロイル基（Ｐｈｔｈ）、２，４－ジニトロフェニル基（２，４－ＤＮＰ）、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル基（Ｆｍｏｃ）等が挙げられる。

【０１７５】

アミノ基の保護基ＰＧ^{a}の更に好ましい具体例としては、メシル基（Ｍｓ）、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基（Ｂｏｃ）、ベンジルオキシカルボニル基（Ｃｂｚ）、ベンジル基（Ｂｎ）、パラメトキシベンジル基（ＰＭＢ）、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル基（Ｔｒｏｃ）、アリルオキシカルボニル基（Ａｌｌｏｃ）、パラメトキシベンゾイル基（ＰＭＰＣＯ）、ベンゾイル基（Ｂｚ）、シアノメチル基、シンナモイル基等が挙げられる。

【０１７６】

前記工程（ｉ）及び／又は（ii）において、反応系に、縮合剤及び／又はラセミ化防止剤を共存させてもよい。

【０１７７】

前記式（Ｐ１）のポリペプチド化合物のアミノ基の保護基ＰＧ^{a}及び／又はカルボキシル基の保護基ＰＧ^{b}を脱保護する工程を更に含んでいてもよい。

【０１７８】

・カルボキシル基の保護基：

本発明の各製造方法（本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法、及び、後述する本発明の第１及び第２のポリペプチドの製造方法）において使用されるカルボキシル基の保護基ＰＧ^{b}の例としては、１又は２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基等が挙げられる。なお、置換基を有する場合、その種類については先に記載したとおりである。置換基の数の具体例は、例えば５、４、３、２、１、又は０である。

【０１７９】

カルボキシル基の保護基ＰＧ^{b}が脂肪族炭化水素基の場合、脂肪族炭化水素基の（置換基を有する場合はその置換基も含めた）炭素原子数は、特に限定はされないが、上限が例えば２０以下、１５以下、１０以下、８以下、又は６以下等である。下限は脂肪族炭化水素基の種類によっても異なるが、アルキル基の場合は１以上、アルケニル基やアルキニル基の場合は２以上、シクロアルキル基の場合には３以上、例えば４以上、又は５以上である。当該原子数の具体例は、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等である。

【０１８０】

カルボキシル基の保護基ＰＧ^{b}が芳香族炭化水素基の場合、芳香族炭化水素基の（置換基を有する場合はその置換基も含めた）炭素原子数は、特に限定はされないが、上限が例えば２０以下、１５以下、１０以下、８以下、又は６以下等である。下限は芳香族炭化水素基の種類によっても異なるが、通常４以上、例えば５以上、又は６以上である。当該原子数の具体例は、例えば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等である。

【０１８１】

カルボキシル基の保護基ＰＧ^{b}の具体例としては、これらに限定されるものではないが、例えば以下が挙げられる。

【０１８２】

・メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、tert－ブチル基、sec－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、デシル基、ノニル基等のアルキル基；

・エテニル基、プロペニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基等のアルケニル基；

・プロパルギル基等のアルキニル基；

・シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ビシクロオクチル基、スピロオクチル基等のシクロアルキル基；

・フェニル基、ベンジル基、トリル基、クミル基、１，１－ジフェニルエチル基、トリフェニルメチル基、フルオレニル基、ナフチル基、アントラセニル基等のアリール基及びアリールアルキル基；

・フラニル基、チオフェニル基、ピラニル基、ピロリニル基、ピロリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、１，２，４，６－テトラヒドロピリジル基、ヘキサヒドロピリミジル基、ヘキサヒドロピリダジル基、１，２，４，６－テトラヒドロピリジル基、１，２，４，６－テトラヒドロピリダジル基、３，４－ジヒドロピリジル基、イミダゾリル基、４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾリル基、ピラゾリル基、４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ

－ピラゾリル基、オキサゾリル基、４，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾリル基、２，３－ジヒドロ－１，３－オキサゾリル基、２，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾリル基、チアゾリル基、４，５－ジヒドロ－１，３－チアゾリル基、２，３－ジヒドロ－１，３－チアゾリル基、２，５－ジヒドロ－１，３－チアゾリル基、カルバゾリル基等の複素環式基；トリメチルシリル（ＴＭＳ）基、トリエチルシリル（ＴＥＳ）基、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）基、トリｔｅｒｔ－ブチルシリル（ＴＢＳ）基、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）基、トリス(トリアルキルシリル)シリル基等のケイ素系保護基；等。

【０１８３】

・縮合剤及びラセミ化防止剤：

本発明の第１のペプチド製造方法では、ペプチド形成反応の効率を高める観点から、縮合剤を系内に共存させてもよい。縮合剤の種類は制限されず、縮合反応効率を向上させることが知られている公知の縮合剤を使用することができる。斯かる縮合剤の例としては以下が挙げられる。これらは何れか一種を単独で使用してもよいが、二種以上を任意の組み合わせ及び比率で併用してもよい。

【０１８４】

・カルボジイミド系縮合剤：１－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－３－エチルカルボジイミド（ｗｓｃ、ｅｄｃ）、塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（ｗｓｃＨＣｌ、ｅｄｃＨＣｌ）、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ）等。

【０１８５】

・ホスホニウム系縮合剤：１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロりん酸塩（ＢＯＰ）、１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロりん酸塩（ＰｙＢＯＰ）、（７－アザベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロりん酸塩（ＰｙＡＯＰ）、クロロトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロりん酸塩（ＰｙＣｌｏＰ）、ブロモトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロりん酸塩（Ｂｒｏｐ）、３－（ジエトキシホスホリルオキシ）－１，２，３－ベンゾトリアジン－４（３Ｈ）－オン（ＤＥＰＢＴ）等。

【０１８６】

・イミダゾール系縮合剤：Ｎ，Ｎ’－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）、１，１’－カルボニルジ（１，２，４－トリアゾール）（ＣＤＴ）等。

【０１８７】

・ウロニウム系縮合剤：Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロりん酸塩（ＨＢＴＵ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロりん酸塩（ＨＡＴＵ）、Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロほう酸塩（ＴＳＴＵ）等。

【０１８８】

・トリアジン系縮合剤：４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウム＝クロリドｎ水和物（ＤＭＴ－ＭＭ）等。

【０１８９】

なお、縮合剤を使用する場合、ペプチド形成反応時のラセミ化を防止する観点から、ラセミ化防止剤を併用してもよい。ラセミ化防止剤の種類も制限されず、縮合反応時のラセミ化を防止することが知られている公知のラセミ化防止剤を使用することができる。斯かるラセミ化防止剤の例としては、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（ＨＯＡｔＮ－ヒドロキシこはく酸イミド（ＨＯＳｕ）、炭酸Ｎ，Ｎ’－ジスクシンイミジル（ＤＳＣ）等が挙げられる。これらは何れか一種を単独で使用してもよいが、二種以上を任意の組み合わせ及び比率で併用してもよい。

【０１９０】

・塩基：

本発明の第１のペプチド製造方法では、反応効率を高める観点から、塩基を系内に共存させてもよい。塩基の種類は制限されず、反応効率を向上させることが知られている公知の塩基を使用することができる。斯かる塩基の例としては、フッ化テトラブチルアンモニウム（ＴＢＡＦ）、トリエチルアミン（$Ｅｔ_3Ｎ$）、ジイソプロピルアミン（$ｉ－Ｐｒ_2ＮＨ$）、ジイソプロピルエチルアミン（$ｉ－Ｐｒ_2ＥｔＮ$）等の、炭素数１～１０の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を１～４個有するアミンや、フッ化セシウム等の無機塩基などが挙げられる。これらは何れか一種を単独で使用してもよいが、二種以上を任意の組み合わせ及び比率で併用してもよい。

【０１９１】

・その他の成分：

本発明の第１のペプチド製造方法では、基質化合物である前述の式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物、式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチド、式（Ｒ４）のアミノ酸エステル又はペプチドエステル、並びに任意により用いられる塩基、縮合剤、及びラセミ化防止剤に加えて、他の成分を共存させてもよい。斯かる他の成分の例としては、制限されるものではないが、アミド化反応に使用可能な従来の触媒や、シラン化合物、リン化合物等が挙げられる。これらは何れか一種を単独で使用してもよいが、二種以上を任意の組み合わせ及び比率で併用してもよい。

【０１９２】

触媒の例としては、前述の本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法の欄で詳述した種々のルイス酸触媒、例えばチタン化合物、ジルコニウム化合物、ハフニウム化合物、タンタル化合物、ニオブ化合物等や、メチルアルミニウムビス（４－ブロモ－２，６－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルフェノキシド）（ＭＡＢＲ）、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（ＴＭＳ－ＯＴｆ）、メチルアルミニウムビス（２，６－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルフェノキシド）（ＭＡＤ）等が挙げられる。これらは何れか一種を単独で使用してもよいが、二種以上を任意の組み合わせ及び比率で併用してもよい。

【０１９３】

シラン化合物の例としては、$ＨＳｉ（ＯＣＨ（ＣＦ_3）_2）_3$、$ＨＳｉ（ＯＣＨ_2ＣＦ_3）_3$、$ＨＳｉ（ＯＣＨ_2ＣＦ_2ＣＦ_2Ｈ）_3$、$ＨＳｉ（ＯＣＨ_2ＣＦ_2ＣＦ_2ＣＦ_2ＣＦ_2Ｈ）_3$等の各種のトリス｛ハロ（好ましくはフッ素）置換アルキル｝シランの他、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（ＴＭＳ－ＯＴｆ）、１－（トリメチルシリル）イミダゾール（ＴＭＳＩＭ）、ジメチルエチルシリルイミダゾール（ＤＭＥＳＩ）、ジメチルイソプロピルシリルイミダゾール（ＤＭＩＰＳＩ）、１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）イミダゾール（ＴＢＳＩＭ）、１－（トリメチルシリル）トリアゾール、１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）トリアゾール、ジメチルシリルイミダゾール、ジメチルシリル（２－メチル）イミダゾール、トリメチルブロモシラン（ＴＭＢＳ）、トリメチルクロロシラン（ＴＭＣＳ）、Ｎ－メチル－Ｎトリメチルシリルトリフルオロアセタミド（ＭＳＴＦＡ）、Ｎ，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）トリフルオロアセタミド（ＢＳＴＦＡ）、Ｎ，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）アセタミド（ＢＳＡ）、Ｎ－（トリメチルシリル）ジメチルアミン（ＴＭＳＤＭＡ）、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）－Ｎ－メチルトリフルオロアセトアミド（ＭＴＢＳＴＦＡ）、ヘキサメチルジシラザン（ＨＭＤＳ）等が挙げられる。これらは何れか一種を単独で使用してもよいが、二種以上を任意の組み合わせ及び比率で併用してもよい。

【０１９４】

リン化合物の例としては、ホスフィン化合物（例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリメチロキシホスフィン、トリエチロキシホスフィン、トリプロピロキシホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリナフチルホスフィン、トリフェニロキシホスフィン、トリス（４－メチルフェニル）ホスフィン、トリス（４－メトキシフェニル）ホスフィン、トリス（４－フルオロフェニル）ホスフィン、トリス（４－メチルフェニロキシ）ホスフィン、トリス（４－メトキシフェニロキシ）ホ

スフィン、トリス（４－フルオロフェニロキシ）ホスフィン等）、ホスフェート化合物（例えば、トリメチルホスフェート、トリエチルホスフェート、トリプロピルホスフェート、トリメチロキシホスフェート、トリエチロキシホスフェート、トリプロピロキシホスフェート、トリフェニルホスフェート、トリナフチルホスフェート、トリフェニロキシホスフェート、トリス（４－メチルフェニル）ホスフェート、トリス（４－メトキシフェニル）ホスフェート、トリス（４－フルオロフェニル）ホスフェート、トリス（４－メチルフェニロキシ）ホスフェート、トリス（４－メトキシフェニロキシ）ホスフェート、トリス（４－フルオロフェニロキシ）ホスフェート等）、多価ホスフィン化合物又は多価ホスフェート化合物（例えば、２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（ＢＩＮＡＰ）、５，５’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－４，４’－ビ－１，３－ベンゾジオキソール（ＳＥＧＰＨＯＳ）等）等が挙げられる。これらは何れか一種を単独で使用してもよいが、二種以上を任意の組み合わせ及び比率で併用してもよい。

【０１９５】

また、反応効率を高める観点から、反応時に溶媒を用いてもよい。溶媒としては、特に制限されないが、例えば水性溶媒や有機溶媒が挙げられる。有機溶媒としては、制限されるものではないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ペンタン、石油エーテル、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、１－メチルテトラヒドロフラン（１－ＭｅＴＨＦ）、ジイソプロピルエーテル（ｉ－Ｐｒ$_2$Ｏ）、ジエチルエーテル（Ｅｔ$_2$Ｏ）、シクロペンチルメチルエーテル（ＣＰＭＥ）等のエーテル類、アセトニトリル（ＭｅＣＮ）等の窒素系有機溶媒、ジクロロメタン（ＤＣＭ）等の塩素系有機溶媒、酢酸エチル（ＡｃＯＥｔ）等のエステル類、酢酸等の有機酸などが挙げられる。これらの溶媒は、１種類単独で使用してもよいし、２種類以上を組み合わせて使用してもよい。

【０１９６】

・反応手順：

本発明の第１のペプチド製造方法では、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物、式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチド化合物、及び、式（Ｒ４）のアミノ酸エステル又はペプチドエステル化合物を反応させる。懸かる反応により、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物の式中左側のアミノ酸残基の環が開いて、そのＮ末端に式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチドが連結されると共に、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物の式中右側のアミノ酸残基の環が開いて、そのＣ末端に式（Ｒ４）の保護アミノ酸又は保護ペプチドが連結され、その結果として、式（Ｐ１）のポリペプチド化合物が形成される。

【０１９７】

本発明の第１のペプチド製造方法では、上記の反応が生じる限り、各基質化合物の混合順は制限されない。例としては以下の２つの態様が挙げられるが、各基質化合物の混合順は、これらに限定されるものではない。

【０１９８】

第１の態様としては、工程（ｉ）として、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物に、式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチドを加えて反応させた後、次いで工程（ii）として、式（Ｒ４）のアミノ酸エステル又はペプチドエステルを反応系に加えて反応させる態様が挙げられる。本態様では、工程（ｉ）において、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物の式中左側のアミノ酸残基の環が開いて、そのＮ末端に式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチドが連結されると共に、工程（ii）において、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物の式中右側のアミノ酸残基の環が開いて、そのＣ末端に式（Ｒ４）の保護アミノ酸又は保護ペプチドが連結され、その結果として、式（Ｐ１）のポリペプチド化合物が形成される。

【０１９９】

第２の態様としては、工程（ｉ）として、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物に、式（Ｒ４）のアミノ酸エステル又はペプチドエステルを加えて反応させた後、次いで工程（ii）として、式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチドを反応系に加えて反応させる態様が挙げられる。本態様では、工程（ｉ）において、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物の式中右側のアミノ酸残基の環が開いて、そのＣ末端に式（Ｒ４）の保護アミノ酸又は保護

ペプチドが連結されると共に、工程（ii）において、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物の式中左側のアミノ酸残基の環が開いて、そのＮ末端に式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチドが連結され、その結果として、式（Ｐ１）のポリペプチド化合物が形成される。

【０２００】

なお、任意により用いられる縮合剤及び塩基等、その他の成分を反応系に添加するタイミングは特に制限されず、何れも任意のタイミングで加えればよい。但し、縮合剤及び／又は塩基を使用する場合は、第１及び第２の何れの態様においても、工程（ｉ）及び／又は工程（ii）の開始時に系内に添加することが好ましい。また、縮合剤に加えてラセミ化防止剤を使用する場合には、縮合剤と一緒に系内に添加することが好ましい。また、溶媒を用いて反応を行う場合には、溶媒中で各成分を混合し、相互に接触させればよい。

【０２０１】

・各成分の使用量比：

本発明の第１のペプチド製造方法において、各成分の使用量は限定されるものではないが、好ましくは以下の通りである。

【０２０２】

式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物と式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチドとの量比は、特に制限されないが、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物１モルに対して、式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチドを、例えば０．１モル以上、又は０．２モル以上、又は０．３モル以上、又は０．４モル以上、又は０．５モル以上、また、例えば２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は８モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下、又は２モル以下の範囲で用いることができる。

【０２０３】

式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物と式（Ｒ４）のアミノ酸エステル又はペプチドエステルとの量比は、特に制限されないが、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物１モルに対して、式（Ｒ４）のアミノ酸エステル又はペプチドエステルを、例えば０．１モル以上、又は０．２モル以上、又は０．３モル以上、又は０．４モル以上、又は０．５モル以上、また、例えば２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は８モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下、又は２モル以下の範囲で用いることができる。

【０２０４】

なお、当然ながら、製造対象となる本発明の式（Ｐ１）のポリペプチド化合物の目標製造量に対し、基質となる式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物、式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチド、及び式（Ｒ４）のアミノ酸エステル又はペプチドエステルをそれぞれ１モル以上用いる必要がある。

【０２０５】

塩基を使用する場合、その使用量は特に制限されないが、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物１モルに対して、塩基を例えば０．２モル以上、又は０．４モル以上、又は０．６モル以上、又は０．８モル以上、又は１．０モル以上、また、例えば４０モル以下、又は３０モル以下、又は２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下の範囲で用いることができる。なお、複数の工程において塩基を添加する場合には、各工程において上記範囲内の量の塩基を添加することが好ましい。

【０２０６】

縮合剤を使用する場合、その使用量は特に制限されないが、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物１モルに対して、縮合剤を例えば０．２モル以上、又は０．４モル以上、又は０．６モル以上、又は０．８モル以上、又は１．０モル以上、また、例えば４０モル以下、又は３０モル以下、又は２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下の範囲で用いることができる。なお、複数の工程において縮合剤を添加する場合には、各工程において上記範囲内の量の縮合剤を添加することが好ましい。

【０２０７】

縮合剤に加えてラセミ化防止剤を使用する場合、その使用量は特に制限されないが、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物１モルに対して、ラセミ化防止剤を例えば０．２モル以

上、又は０．４モル以上、又は０．６モル以上、又は０．８モル以上、又は１．０モル以上、また、例えば４０モル以下、又は３０モル以下、又は２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下の範囲で用いることができる。なお、複数の工程においてラセミ化防止剤を添加する場合には、各工程において上記範囲内の量のラセミ化防止剤を添加することが好ましい。

【０２０８】

・反応条件：

本発明の第１のペプチド製造方法における反応条件は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例として、前記の第１及び第２の各態様について、反応手順毎に例示すると以下のとおりである。

【０２０９】

まず、第１の態様の場合、工程（ｉ）として、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物に、式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチドを加えて反応させる際の反応条件は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば以下の通りである。

【０２１０】

工程（ｉ）の反応温度は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば０℃以上、又は１０℃以上、又は２０℃以上、また、例えば１００℃以下、又は８０℃以下、又は６０℃以下とすることができる。

【０２１１】

工程（ｉ）の反応圧力も、反応が進行する限りにおいて制限されず、減圧下、常圧下、加圧下の何れで行ってもよいが、通常は常圧で実施することができる。

【０２１２】

工程（ｉ）の反応雰囲気も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、アルゴン、窒素等の不活性ガスの雰囲気下に行うことができる。

【０２１３】

工程（ｉ）の反応時間も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応を十分且つ効率的に進行させる観点からは、例えば１０分間以上、又は２０分間以上、又は３０分間以上、また、例えば８０時間以内、又は６０時間以内、又は５０時間以内とすることができる。

【０２１４】

一方、工程（ii）として、式（Ｒ４）のアミノ酸エステル又はペプチドエステルを反応系に加えて反応させる際の反応条件も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば以下の通りである。

【０２１５】

工程（ii）の反応温度は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば０℃以上、又は１０℃以上、又は２０℃以上、また、例えば１００℃以下、又は８０℃以下、又は６０℃以下とすることができる。

【０２１６】

工程（ii）の反応圧力も、反応が進行する限りにおいて制限されず、減圧下、常圧下、加圧下の何れで行ってもよいが、通常は常圧で実施することができる。

【０２１７】

工程（ii）の反応雰囲気も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、アルゴン、窒素等の不活性ガスの雰囲気下に行うことができる。

【０２１８】

工程（ii）の反応時間も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応を十分且つ効率的に進行させる観点からは、例えば１０分間以上、又は２０分間以上、又は３０分間以上、また、例えば８０時間以内、又は６０時間以内、又は５０時間以内とすることができる。

【０２１９】

次に、第２の態様の場合、工程（ｉ）として、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物に、

式（Ｒ４）のアミノ酸エステル又はペプチドエステルを加えて反応させる際の反応条件は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば以下の通りである。

【０２２０】

工程（ｉ）の反応温度は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば０℃以上、又は１０℃以上、又は２０℃以上、また、例えば１００℃以下、又は８０℃以下、又は６０℃以下とすることができる。

【０２２１】

工程（ｉ）の反応圧力も、反応が進行する限りにおいて制限されず、減圧下、常圧下、加圧下の何れで行ってもよいが、通常は常圧で実施することができる。

【０２２２】

工程（ｉ）の反応雰囲気も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、アルゴン、窒素等の不活性ガスの雰囲気下に行うことができる。

【０２２３】

工程（ｉ）の反応時間も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応を十分且つ効率的に進行させる観点からは、例えば１０分間以上、又は２０分間以上、又は３０分間以上、また、例えば８０時間以内、又は６０時間以内、又は５０時間以内とすることができる。

【０２２４】

一方、工程（ii）として、式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチドを反応系に加えて反応させる際の反応条件も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば以下の通りである。

【０２２５】

工程（ii）の反応温度は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば０℃以上、又は１０℃以上、又は２０℃以上、また、例えば１００℃以下、又は８０℃以下、又は６０℃以下とすることができる。

【０２２６】

工程（ii）の反応圧力も、反応が進行する限りにおいて制限されず、減圧下、常圧下、加圧下の何れで行ってもよいが、通常は常圧で実施することができる。

【０２２７】

工程（ii）の反応雰囲気も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、アルゴン、窒素等の不活性ガスの雰囲気下に行うことができる。

【０２２８】

工程（ii）の反応時間も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応を十分且つ効率的に進行させる観点からは、例えば１０分間以上、又は２０分間以上、又は３０分間以上、また、例えば８０時間以内、又は６０時間以内、又は５０時間以内とすることができる。

【０２２９】

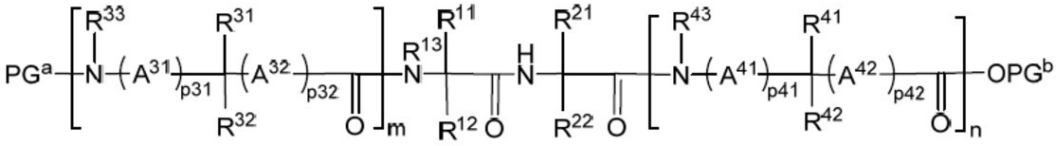
なお、第１及び第２の態様のいずれにおいても、工程（ｉ）及び工程（ii）は各々、逐次法（バッチ法）にて実施してもよく、連続法（フロー法）にて実施してもよい。具体的な逐次法（バッチ法）及び連続法（フロー法）の実施手順の詳細は、本技術分野では公知である。また、工程（ｉ）及び工程（ii）を連続してワンポッドで行ってもよい。

【０２３０】

・ポリペプチド（目的化合物）：

本発明の第１のポリペプチドの製造方法において最終的に製造される目的化合物たるポリペプチド化合物は、下記の式（Ｐ１）で表される化合物である。

【化２７】



（Ｐ１）

【０２３１】

式（Ｐ１）中、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{21}、及びR^{22}は、前記式（Ａ）における定義と同じ基を表し、PG^{a}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、A^{31}、A^{32}、ｐ３１、ｐ３２、及びｍは、前記式（Ｒ３）における定義と同じ基を表し、PG^{b}、R^{41}、R^{42}、R^{43}、A^{41}、A^{42}、ｐ４１、ｐ４２、及びｎは、前記式（Ｒ４）における定義と同じ基を表す。

【０２３２】

ここで、式（Ｐ１）の化合物は、ｍ＋ｎ＋２をアミノ酸残基数とするポリペプチド化合物となる。即ち、例えば式（Ｒ３）の化合物が保護アミノ酸であり、式（Ｒ４）の化合物がアミノ酸エステルである場合（即ち、ｍ及びｎが共に１の場合）、製造される式（Ｐ１）の化合物はアミノ酸残基数ｍ＋ｎ＋２＝４のポリペプチド化合物、即ちテトラペプチド化合物となる。また、例えば式（Ｒ３）の化合物が保護ジペプチドであり、式（Ｒ４）の化合物がアミノ酸エステルである場合（即ち、ｍが２、ｎが１の場合）や、例えば式（Ｒ３）の化合物が保護アミノ酸であり、式（Ｒ４）の化合物がジペプチドエステルである場合（即ち、ｍが１、ｎが２の場合）、製造される式（Ｐ１）の化合物はアミノ酸残基数ｍ＋ｎ＋２＝５のポリペプチド化合物、即ちペンタペプチド化合物となる。また、例えば式（Ｒ３）の化合物が保護ジペプチドであり、式（Ｒ４）の化合物がジペプチドエステルである場合（即ち、ｍが２、ｎが２の場合）、製造される式（Ｐ１）の化合物はアミノ酸残基数ｍ＋ｎ＋２＝６のポリペプチド化合物、即ちヘキサペプチド化合物となる。即ち、使用する式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）の基質化合物の各アミノ酸残基数（ｍ及びｎ）によって、得られる式（Ｐ１）のポリペプチド化合物（ｍ＋ｎ＋２）を調整することが可能となる。

【０２３３】

なお、上述の製造方法により得られた式（Ｐ１）のポリペプチド化合物に対して、更に種々の後処理を施してもよい。斯かる後処理としては、得られた式（Ｐ１）のポリペプチド化合物の単離・精製や、アミノ基の保護基PG^{a}及び／又はカルボキシル基の保護基PG^{b}の脱保護等が挙げられる。斯かる後処理についてはまとめて後述する。

【０２３４】

<u>（２）第２のポリペプチドの製造方法：</u>

本発明の第２のポリペプチドの製造方法は、一分子のポリペプチドの製造に、本発明の縮合環ジペプチド化合物を二分子用いる方法であって、少なくとも下記工程（ｉ）～（iii）を含む方法である。

（ｉ）下記式（Ａ１）で表されるシラン含有縮合環ジペプチド化合物に、下記式（Ｒ３）で表される保護アミノ酸又は保護ペプチドを加えて反応させる工程。

（ii）前記工程（ｉ）の反応物に、下記式（Ａ２）で表されるシラン含有縮合環ジペプチド化合物を加えて更に反応させる工程。

（iii）前記工程（ii）の反応物に、下記式（Ｒ４）で表されるアミノ酸エステル又はペプチドエステルを加えて更に反応させることにより、下記式（Ｐ１）で表されるポリペプチド化合物を得る工程。

【０２３５】

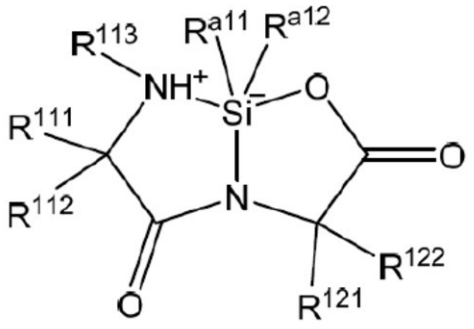
<u>・シラン含有縮合環ジペプチド化合物（基質化合物）：</u>

本発明の第２のポリペプチドの製造方法において基質化合物として使用されるシラン含有縮合環ジペプチド化合物は、前記の式（Ａ）で表されるシラン含有縮合環ジペプチド化合物（本発明の縮合環ジペプチド化合物）と同様の化合物であるが、一分子のポリペプチ

ドの合成に際し二分子のシラン含有縮合環ジペプチド化合物を使用する点で、前述した本発明の第１のポリペプチドの製造方法とは異なる。ここで、これら二分子のシラン含有縮合環ジペプチド化合物を区別するために、それぞれ下記の式（Ａ１）及び式（Ａ２）で表すものとする。

【０２３６】

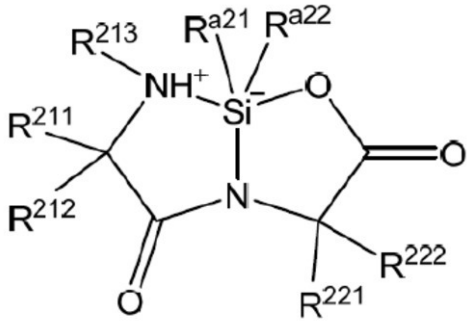
【化２８】



（Ａ１）

【０２３７】

【化２９】



（Ａ２）

【０２３８】

式（Ａ１）におけるＲ^{111}、Ｒ^{112}、Ｒ^{113}、Ｒ^{121}、及びＲ^{122}、並びに、式（Ａ２）におけるＲ^{211}、Ｒ^{212}、Ｒ^{213}、Ｒ^{221}、及びＲ^{222}は、各々独立に、式（Ａ）におけるＲ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{21}、及びＲ^{22}と同様の定義を表す。また、式（Ａ１）におけるＲ^{a11}及びＲ^{a12}、並びに、式（Ａ２）におけるＲ^{a21}及びＲ^{a22}は、各々独立に、式（Ａ）におけるＲ^{a1}及びＲ^{a2}と同様の定義を表す。その詳細については、何れも前述したとおりである。

【０２３９】

<u>・保護アミノ酸・ペプチド及びアミノ酸・ペプチドエステル（基質化合物）：</u>

本発明の第２のポリペプチドの製造方法において基質化合物として使用される保護アミノ酸又は保護ペプチド、及び、アミノ酸エステル又はペプチドエステルは、本発明の第２のポリペプチドの製造方法と同様、前述の式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）で表される化合物である。その詳細については前述したとおりである。

【０２４０】

<u>・縮合剤：</u>

本発明の第２のペプチド製造方法でも、ペプチド形成反応の効率を高める観点から、縮合剤を系内に共存させてもよい。また、縮合剤を使用する場合、ラセミ化防止剤を併用してもよい。縮合剤及びラセミ化防止剤の詳細については、先の本発明の第１のペプチド製造方法の説明において詳述したとおりである。

【０２４１】

<u>・塩基：</u>

本発明の第２のペプチド製造方法でも、反応効率を高める観点から、塩基を系内に共存

させてもよい。塩基の詳細についても、先の本発明の第１のペプチド製造方法の説明において詳述したとおりである。

【０２４２】

・その他の成分：

本発明の第２のペプチド製造方法でも、基質化合物である前述の式（Ａ１）及び式（Ａ２）の縮合環ジペプチド化合物、式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチド、式（Ｒ４）のアミノ酸エステル又はペプチドエステル、並びに任意により用いられる塩基、縮合剤、及びラセミ化防止剤に加えて、他の成分を共存させてもよい。例としては、触媒、シラン化合物、リン化合物等が挙げられる。斯かる他の成分の詳細についても、先の本発明の第１のペプチド製造方法の説明において詳述したとおりである。

【０２４３】

なお、反応効率を高める観点からは、溶媒中で反応を行ってもよい。斯かる溶媒の詳細についても、先の本発明の第１のペプチド製造方法の説明において詳述したとおりである。

【０２４４】

・反応手順：

本発明の第２のペプチド製造方法では、式（Ａ１）及び式（Ａ２）の縮合環ジペプチド化合物、式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチド化合物、及び、式（Ｒ４）のアミノ酸エステル又はペプチドエステル化合物を反応させる。懸かる反応により、式（Ａ１）の縮合環ジペプチド化合物の式中右側のアミノ酸残基の環と、式（Ａ２）の縮合環ジペプチド化合物の式中左側のアミノ酸残基の環が共に開いて、前者のアミノ酸残基のＣ末端に、後者のアミノ酸残基のＮ末端が連結されると共に、式（Ａ１）の縮合環ジペプチド化合物の式中左側のアミノ酸残基の環が開いて、そのＮ末端に式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチドが連結され、更には、式（Ａ２）の縮合環ジペプチド化合物の式中右側のアミノ酸残基の環が開いて、式（Ｒ４）の保護アミノ酸又は保護ペプチドが連結され、その結果として、式（Ｐ２）のポリペプチド化合物が形成される。

【０２４５】

本発明の第１のペプチド製造方法では、上記の反応が生じる限り、各基質化合物の混合順は制限されない。例としては以下の２つの態様が挙げられるが、各基質化合物の混合順は、これらに限定されるものではない。

【０２４６】

第１の態様としては、工程（ｉ）として、式（Ａ１）の縮合環ジペプチド化合物に、式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチドを加えて反応させ、次いで工程（ii）として、式（Ａ２）の縮合環ジペプチド化合物を反応系に加えて反応させ、更に工程（iii）として、式（Ｒ４）のアミノ酸エステル又はペプチドエステルを反応系に加えて反応させる態様が挙げられる。本態様では、工程（ｉ）において、式（Ａ１）の縮合環ジペプチド化合物の式中左側のアミノ酸残基の環が開いて、そのＮ末端に式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチドが連結され、工程（ii）において、式（Ａ１）の縮合環ジペプチド化合物の式中右側のアミノ酸残基の環と、式（Ａ２）の縮合環ジペプチド化合物の式中左側のアミノ酸残基の環が共に開いて、前者のアミノ酸残基のＣ末端に、後者のアミノ酸残基のＮ末端が連結され、工程（iii）において、式（Ａ２）の縮合環ジペプチド化合物の式中右側のアミノ酸残基の環が開いて、式（Ｒ４）の保護アミノ酸又は保護ペプチドが連結され、その結果として、式（Ｐ２）のポリペプチド化合物が形成される。

【０２４７】

第２の態様としては、工程（ｉ）として、式（Ａ２）の縮合環ジペプチド化合物に、式（Ｒ４）のアミノ酸エステル又はペプチドエステルを加えて反応させ、次いで工程（ii）として、式（Ａ１）の縮合環ジペプチド化合物を反応系に加えて反応させ、更に工程（iii）として、式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチドを反応系に加えて反応させる態様が挙げられる。本態様では、工程（ｉ）において、式（Ａ２）の縮合環ジペプチド化合物の式中右側のアミノ酸残基の環が開いて、式（Ｒ４）の保護アミノ酸又は保護ペプチドが連結され、工程（ii）において、式（Ａ１）の縮合環ジペプチド化合物の式中右側のアミ

ノ酸残基の環と、式（Ａ２）の縮合環ジペプチド化合物の式中左側のアミノ酸残基の環が共に開いて、前者のアミノ酸残基のＣ末端に、後者のアミノ酸残基のＮ末端が連結され、工程（iii）において、式（Ａ１）の縮合環ジペプチド化合物の式中左側のアミノ酸残基の環が開いて、そのＮ末端に式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチドが連結され、その結果として、式（Ｐ１）のポリペプチド化合物が形成される。

【０２４８】

なお、任意により用いられる縮合剤及び塩基等、その他の成分を反応系に添加するタイミングは特に制限されず、何れも任意のタイミングで加えればよい。但し、縮合剤及び／又は塩基を使用する場合は、第１及び第２の何れの態様においても、工程（ｉ）及び／又は工程（ii）及び／又は工程（iii）の開始時に系内に添加することが好ましい。また、縮合剤に加えてラセミ化防止剤を使用する場合には、縮合剤と一緒に系内に添加することが好ましい。また、溶媒を用いて反応を行う場合には、溶媒中で各成分を混合し、相互に接触させればよい。

【０２４９】

・各成分の使用量比：

本発明の第２のペプチド製造方法において、各成分の使用量は限定されるものではないが、好ましくは以下の通りである。

【０２５０】

式（Ａ１）の縮合環ジペプチド化合物と式（Ａ２）の縮合環ジペプチド化合物との量比は、特に制限されないが、式（Ａ１）の縮合環ジペプチド化合物１モルに対して、式（Ａ２）の縮合環ジペプチド化合物を、例えば０．１モル以上、又は０．２モル以上、又は０．３モル以上、又は０．４モル以上、又は０．５モル以上、また、例えば２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は８モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下、又は２モル以下の範囲で用いることができる。

【０２５１】

式（Ａ１）の縮合環ジペプチド化合物と式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチドとの量比は、特に制限されないが、式（Ａ１）の縮合環ジペプチド化合物１モルに対して、式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチドを、例えば０．１モル以上、又は０．２モル以上、又は０．３モル以上、又は０．４モル以上、又は０．５モル以上、また、例えば２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は８モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下、又は２モル以下の範囲で用いることができる。

【０２５２】

式（Ａ１）の縮合環ジペプチド化合物と式（Ｒ４）のアミノ酸エステル又はペプチドエステルとの量比は、特に制限されないが、式（Ａ１）の縮合環ジペプチド化合物１モルに対して、式（Ｒ４）のアミノ酸エステル又はペプチドエステルを、例えば０．１モル以上、又は０．２モル以上、又は０．３モル以上、又は０．４モル以上、又は０．５モル以上、また、例えば２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は８モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下、又は２モル以下の範囲で用いることができる。

【０２５３】

なお、当然ながら、製造対象となる本発明の式（Ｐ２）のポリペプチド化合物の目標製造量に対し、基質となる式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物、式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチド、及び式（Ｒ４）のアミノ酸エステル又はペプチドエステルをそれぞれ１モル以上用いる必要がある。

【０２５４】

塩基を使用する場合、その使用量は特に制限されないが、式（Ａ１）の縮合環ジペプチド化合物１モルに対して、塩基を例えば０．２モル以上、又は０．４モル以上、又は０．６モル以上、又は０．８モル以上、又は１．０モル以上、また、例えば４０モル以下、又は３０モル以下、又は２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下の範囲で用いることができる。なお、複数の工程において塩基を添加する場合には、各工程において上記範囲内の量の塩基を添加することが好ましい。

【０２５５】
縮合剤を使用する場合、その使用量は特に制限されないが、式（Ａ１）の縮合環ジペプチド化合物１モルに対して、縮合剤を例えば０．２モル以上、又は０．４モル以上、又は０．６モル以上、又は０．８モル以上、又は１．０モル以上、また、例えば４０モル以下、又は３０モル以下、又は２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下の範囲で用いることができる。なお、複数の工程において縮合剤を添加する場合には、各工程において上記範囲内の量の縮合剤を添加することが好ましい。
【０２５６】
縮合剤に加えてラセミ化防止剤を使用する場合、その使用量は特に制限されないが、式（Ａ１）の縮合環ジペプチド化合物１モルに対して、ラセミ化防止剤を例えば０．２モル以上、又は０．４モル以上、又は０．６モル以上、又は０．８モル以上、又は１．０モル以上、また、例えば４０モル以下、又は３０モル以下、又は２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下の範囲で用いることができる。なお、複数の工程においてラセミ化防止剤を添加する場合には、各工程において上記範囲内の量のラセミ化防止剤を添加することが好ましい。
【０２５７】
・反応条件：
本発明の第２のペプチド製造方法における反応条件は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例として、前記の第１及び第２の各態様について、反応手順毎に例示すると以下のとおりである。
【０２５８】
まず、第１の態様の場合、工程（ｉ）として、式（Ａ１）の縮合環ジペプチド化合物に、式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチドを加えて反応させる際の反応条件は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば以下の通りである。
【０２５９】
工程（ｉ）の反応温度は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば０℃以上、又は１０℃以上、又は２０℃以上、また、例えば１００℃以下、又は８０℃以下、又は６０℃以下とすることができる。
【０２６０】
工程（ｉ）の反応圧力も、反応が進行する限りにおいて制限されず、減圧下、常圧下、加圧下の何れで行ってもよいが、通常は常圧で実施することができる。
【０２６１】
工程（ｉ）の反応雰囲気も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、アルゴン、窒素等の不活性ガスの雰囲気下に行うことができる。
【０２６２】
工程（ｉ）の反応時間も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応を十分且つ効率的に進行させる観点からは、例えば１０分間以上、又は２０分間以上、又は３０分間以上、また、例えば８０時間以内、又は６０時間以内、又は５０時間以内とすることができる。
【０２６３】
次に、工程（ii）として、式（Ａ２）の縮合環ジペプチド化合物を反応系に加えて反応させる際の反応条件も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば以下の通りである。
【０２６４】
工程（ii）の反応温度は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば０℃以上、又は１０℃以上、又は２０℃以上、また、例えば１００℃以下、又は８０℃以下、又は６０℃以下とすることができる。
【０２６５】
工程（ii）の反応圧力も、反応が進行する限りにおいて制限されず、減圧下、常圧下、

加圧下の何れで行ってもよいが、通常は常圧で実施することができる。

【０２６６】

工程（ii）の反応雰囲気も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、アルゴン、窒素等の不活性ガスの雰囲気下に行うことができる。

【０２６７】

工程（ii）の反応時間も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応を十分且つ効率的に進行させる観点からは、例えば１０分間以上、又は２０分間以上、又は３０分間以上、また、例えば８０時間以内、又は６０時間以内、又は５０時間以内とすることができる。

【０２６８】

更に、工程（iii）として、式（Ｒ４）のアミノ酸エステル又はペプチドエステルを反応系に加えて反応させる際の反応条件も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば以下の通りである。

【０２６９】

工程（iii）の反応温度は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば０℃以上、又は１０℃以上、又は２０℃以上、また、例えば１００℃以下、又は８０℃以下、又は６０℃以下とすることができる。

【０２７０】

工程（iii）の反応圧力も、反応が進行する限りにおいて制限されず、減圧下、常圧下、加圧下の何れで行ってもよいが、通常は常圧で実施することができる。

【０２７１】

工程（iii）の反応雰囲気も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、アルゴン、窒素等の不活性ガスの雰囲気下に行うことができる。

【０２７２】

工程（iii）の反応時間も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応を十分且つ効率的に進行させる観点からは、例えば１０分間以上、又は２０分間以上、又は３０分間以上、また、例えば８０時間以内、又は６０時間以内、又は５０時間以内とすることができる。

【０２７３】

次に、第２の態様の場合、工程（ｉ）として、式（Ａ２）の縮合環ジペプチド化合物に、式（Ｒ４）のアミノ酸エステル又はペプチドエステルを加えて反応させる際の反応条件は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば以下の通りである。

【０２７４】

工程（ｉ）の反応温度は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば０℃以上、又は１０℃以上、又は２０℃以上、また、例えば１００℃以下、又は８０℃以下、又は６０℃以下とすることができる。

【０２７５】

工程（ｉ）の反応圧力も、反応が進行する限りにおいて制限されず、減圧下、常圧下、加圧下の何れで行ってもよいが、通常は常圧で実施することができる。

【０２７６】

工程（ｉ）の反応雰囲気も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、アルゴン、窒素等の不活性ガスの雰囲気下に行うことができる。

【０２７７】

工程（ｉ）の反応時間も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応を十分且つ効率的に進行させる観点からは、例えば１０分間以上、又は２０分間以上、又は３０分間以上、また、例えば８０時間以内、又は６０時間以内、又は５０時間以内とすることができる。

【０２７８】

次に、工程（ii）として、式（Ａ１）の縮合環ジペプチド化合物を反応系に加えて反応させる際の反応条件も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば以下の通り

である。

【０２７９】

工程（ii）の反応温度は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば０℃以上、又は１０℃以上、又は２０℃以上、また、例えば１００℃以下、又は８０℃以下、又は６０℃以下とすることができる。

【０２８０】

工程（ii）の反応圧力も、反応が進行する限りにおいて制限されず、減圧下、常圧下、加圧下の何れで行ってもよいが、通常は常圧で実施することができる。

【０２８１】

工程（ii）の反応雰囲気も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、アルゴン、窒素等の不活性ガスの雰囲気下に行うことができる。

【０２８２】

工程（ii）の反応時間も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応を十分且つ効率的に進行させる観点からは、例えば１０分間以上、又は２０分間以上、又は３０分間以上、また、例えば８０時間以内、又は６０時間以内、又は５０時間以内とすることができる。

【０２８３】

更に、工程（iii）として、式（Ｒ３）の保護アミノ酸又は保護ペプチドを反応系に加えて反応させる際の反応条件も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば以下の通りである。

【０２８４】

工程（iii）の反応温度は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば０℃以上、又は１０℃以上、又は２０℃以上、また、例えば１００℃以下、又は８０℃以下、又は６０℃以下とすることができる。

【０２８５】

工程（iii）の反応圧力も、反応が進行する限りにおいて制限されず、減圧下、常圧下、加圧下の何れで行ってもよいが、通常は常圧で実施することができる。

【０２８６】

工程（iii）の反応雰囲気も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、アルゴン、窒素等の不活性ガスの雰囲気下に行うことができる。

【０２８７】

工程（iii）の反応時間も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応を十分且つ効率的に進行させる観点からは、例えば１０分間以上、又は２０分間以上、又は３０分間以上、また、例えば８０時間以内、又は６０時間以内、又は５０時間以内とすることができる。

【０２８８】

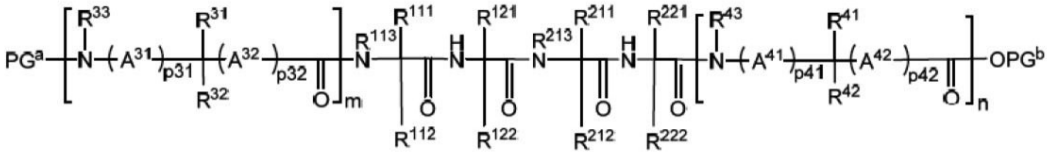
なお、第１及び第２の態様のいずれにおいても、工程（ｉ）、工程（ii）、及び工程（ii）は各々、逐次法（バッチ法）にて実施してもよく、連続法（フロー法）にて実施してもよい。具体的な逐次法（バッチ法）及び連続法（フロー法）の実施手順の詳細は、本技術分野では公知である。また、工程（ｉ）及び工程（ii）、及び／又は、工程（ii）及び工程（ii）を、それぞれ連続してワンポッドで行ってもよい。

【０２８９】

・ポリペプチド（目的化合物）：

本発明の第２のポリペプチドの製造方法において最終的に製造される目的化合物たるポリペプチドは、下記の式（Ｐ２）で表される化合物である。

【化３０】



（P2）

【０２９０】

式（Ｐ２）中、R^{111}、R^{112}、R^{113}、R^{121}、及びR^{122}は、前記式（Ａ１）における定義と同じ基を表し、R^{211}、R^{212}、R^{213}、R^{221}、及びR^{222}は、前記式（Ａ２）における定義と同じ基を表し、PG^{a}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、A^{31}、A^{32}、ｐ３１、ｐ３２、及びｍは、前記式（Ｒ３）における定義と同じ基を表し、PG^{b}、R^{41}、R^{42}、R^{43}、A^{41}、A^{42}、ｐ４１、ｐ４２、及びｎは、前記式（Ｒ４）における定義と同じ基を表す。

【０２９１】

ここで、式（Ｐ２）の化合物は、ｍ＋ｎ＋４をアミノ酸残基数とするポリペプチド化合物となる。即ち、例えば式（Ｒ３）の化合物が保護アミノ酸であり、式（Ｒ４）の化合物がアミノ酸エステルである場合（即ち、ｍ及びｎが共に１の場合）、製造される式（Ｐ２）の化合物はアミノ酸残基数ｍ＋ｎ＋４＝６のポリペプチド化合物、即ちヘキサペプチド化合物となる。また、例えば式（Ｒ３）の化合物が保護ジペプチドであり、式（Ｒ４）の化合物がアミノ酸エステルである場合（即ち、ｍが２、ｎが１の場合）や、例えば式（Ｒ３）の化合物が保護アミノ酸であり、式（Ｒ４）の化合物がジペプチドエステルである場合（即ち、ｍが１、ｎが２の場合）、製造される式（Ｐ２）の化合物はアミノ酸残基数ｍ＋ｎ＋４＝７のポリペプチド化合物、即ちヘプタペプチド化合物となる。即ち、使用する式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）の基質化合物の各アミノ酸残基数（ｍ及びｎ）によって、得られる式（Ｐ２）のポリペプチド化合物（ｍ＋ｎ＋４）を調整することが可能となる。

【０２９２】

なお、上述の製造方法により得られた式（Ｐ２）のポリペプチド化合物に対して、更に種々の後処理を施してもよい。斯かる後処理としては、得られた式（Ｐ２）のポリペプチド化合物の単離・精製や、アミノ基の保護基PG^{a}及び／又はカルボキシル基の保護基PG^{b}の脱保護等が挙げられる。斯かる後処理についてはまとめて後述する。

【０２９３】

［Ⅵ．本発明の縮合環トリペプチド化合物及びその製造方法］

・概要：

また、本発明の縮合環ジペプチド化合物を用いて、トリペプチドが縮合環を形成した新規なシラン含有縮合環トリペプチド化合物を製造することも可能である。斯かる新規なシラン含有縮合環トリペプチド化合物（以下適宜「本発明の縮合環トリペプチド化合物」と称する。）及びその製造方法も、本発明の対象となる。

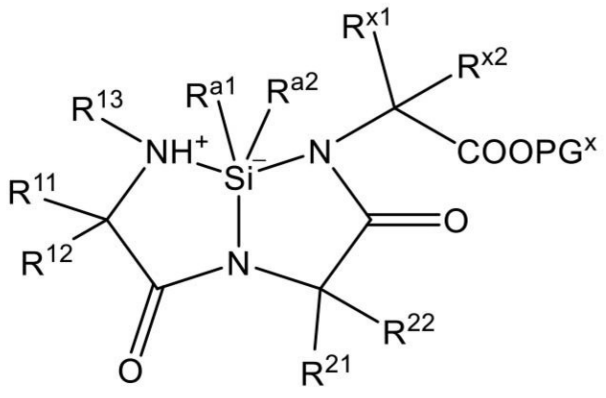
【０２９４】

・シラン含有縮合環トリペプチド化合物：

本発明の縮合環トリペプチド化合物は、下記式（Ｂ）で表される構造を有するシラン含有縮合環トリペプチド化合物である。

【０２９５】

【化３１】



（Ｂ）

【０２９６】

式（Ｂ）中、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{21}、Ｒ^{22}、Ｒ^{a1}、及びＲ^{a2}は、各々独立に、前記式（Ａ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表す。その詳細は、前述したとおりである。

【０２９７】

式（Ｂ）中、Ｒ^{x1}及びＲ^{x2}は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、若しくはチオール基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、若しくは複素環式基を表す。その詳細は、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{21}、Ｒ^{22}等について前述したものと同様である。

【０２９８】

式（Ｂ）中、ＰＧ^{x}は、１価の保護基を表す。その例としては、制限されるものではないが、１又は２以上の置換基を有していてもよい、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基等が挙げられる。なお、置換基を有する場合、その種類については先に記載したとおりである。置換基の数の具体例は、例えば５、４、３、２、１、又は０である。

【０２９９】

式（Ｂ）の保護基ＰＧ^{x}が脂肪族炭化水素基の場合、脂肪族炭化水素基の（置換基を有する場合はその置換基も含めた）炭素原子数は、特に限定はされないが、上限が例えば２０以下、１５以下、１０以下、８以下、又は６以下等である。下限は脂肪族炭化水素基の種類によっても異なるが、アルキル基の場合は１以上、アルケニル基やアルキニル基の場合は２以上、シクロアルキル基の場合には３以上、例えば４以上、又は５以上である。当該原子数の具体例は、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等である。

【０３００】

式（Ｂ）の保護基ＰＧ^{x}が芳香族炭化水素基の場合、芳香族炭化水素基の（置換基を有する場合はその置換基も含めた）炭素原子数は、特に限定はされないが、上限が例えば２０以下、１５以下、１０以下、８以下、又は６以下等である。下限は芳香族炭化水素基の種類によっても異なるが、通常４以上、例えば５以上、又は６以上である。当該原子数の具体例は、例えば４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０等である。

【０３０１】

式（Ｂ）の保護基ＰＧ^{x}の具体的な種類は制限されるものではないが、例えば以下が挙げられる。

【０３０２】

・メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、tert－ブチル基、sec－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル

基、ヘプチル基、オクチル基、デシル基、ノニル基等のアルキル基；
・エテニル基、プロペニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基等のアルケニル基；
・プロパルギル基等のアルキニル基；
・シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ビシクロオクチル基、スピロオクチル基等のシクロアルキル基；
・フェニル基、ベンジル基、トリル基、クミル基、１，１－ジフェニルエチル基、トリフェニルメチル基、フルオレニル基、ナフチル基、アントラセニル基等のアリール基及びアリールアルキル基；
・前記のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、及びアリールアルキル基がそれぞれ１又は２以上のハロゲンで置換された基；
・フラニル基、チオフェニル基、ピラニル基、ピロリニル基、ピロリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、１，２，４，６－テトラヒドロピリジル基、ヘキサヒドロピリミジル基、ヘキサヒドロピリダジル基、１，２，４，６－テトラヒドロピリジル基、１，２，４，６－テトラヒドロピリダジル基、３，４－ジヒドロピリジル基、イミダゾリル基、４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾリル基、ピラゾリル基、４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾリル基、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾリル基、オキサゾリル基、４，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾリル基、２，３－ジヒドロ－１，３－オキサゾリル基、２，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾリル基、チアゾリル基、４，５－ジヒドロ－１，３－チアゾリル基、２，３－ジヒドロ－１，３－チアゾリル基、２，５－ジヒドロ－１，３－チアゾリル基、カルバゾリル基等の複素環式基；
トリメチルシリル（ＴＭＳ）基、トリエチルシリル（ＴＥＳ）基、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）基、トリｔｅｒｔ－ブチルシリル（ＴＢＳ）基、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）基、トリス(トリアルキルシリル)シリル基等のケイ素系保護基；等。

【０３０３】

・シラン含有縮合環トリペプチド化合物の製造方法の概要：

本発明の縮合環トリペプチド化合物は、以下の工程を含む方法（以下適宜「本発明の縮合環トリペプチド化合物」と称する。）により製造することが出来る。

（ⅳ）式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物を用意する工程。

（ｖ）式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物と、下記式（Ｒｘ）で表されるアミノ酸エステルとを反応させる工程。

【０３０４】

・式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物（基質化合物）：

工程（ⅳ）では、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物を用意する。その方法は特に制限されないが、前述した本発明の縮合環ジペプチド化合物の製造方法により製造することが好ましい。

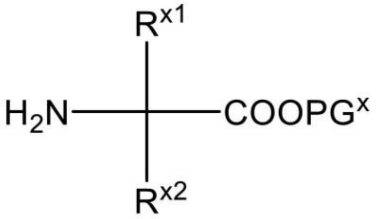
【０３０５】

・式（Ｒｘ）のアミノ酸エステル（基質化合物）：

工程（ｖ）では、工程（ⅳ）で用意した式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物を、下記式（Ｒｘ）で表されるアミノ酸エステルと反応させる。

【０３０６】

【化３２】



（Ｒｘ）

【０３０７】

式（Ｒ１）中、R^{x1}、R^{x2}、及びPG^{x}は、各々独立に、前記式（Ｂ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表す。その詳細は、前述したとおりである。

【０３０８】

・第５のシラン化合物：

なお、工程（ｖ）において、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物と、式（Ｒｘ）のアミノ酸エステルとを反応させるに際しては、任意により反応系に第５のシラン化合物を共存させることが好ましい。

【０３０９】

第５のシラン化合物を使用する場合、その種類は特に限定されるものではないが、１－（トリメチルシリル）イミダゾール（ＴＭＳＩＭ）、トリメチルブロモシラン（ＴＭＢＳ）、トリメチルクロロシラン（ＴＭＣＳ）、トリス（ハロアルキル）シラン、Ｎ－（トリメチルシリル）ジメチルアミン（ＴＭＳＤＭＡ）、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（ＴＭＳ－ＯＴｆ）、ジメチルシリルイミダゾール、ジメチルシリル（２－メチル）イミダゾール、ジメチルエチルシリルイミダゾール（ＤＭＥＳＩ）、ジメチルイソプロピルシリルイミダゾール（ＤＭＩＰＳＩ）、１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）イミダゾール（ＴＢＳＩＭ）、１－（トリメチルシリル）トリアゾール、１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）トリアゾール、Ｎ－メチル－Ｎトリメチルシリルトリフルオロアセタミド（ＭＳＴＦＡ）、Ｎ，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）トリフルオロアセタミド（ＢＳＴＦＡ）、Ｎ，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）アセタミド（ＢＳＡ）、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）－Ｎ－メチルトリフルオロアセトアミド（ＭＴＢＳＴＦＡ）、及びヘキサメチルジシラザン（ＨＭＤＳ）から選択される化合物であることが好ましい。なお、第５のシラン化合物として、２種以上のシラン化合物を任意の組み合わせ及び比率で使用してもよい。

【０３１０】

・その他の成分：

工程（ｖ）において、反応系内に他の成分を共存させてもよい。斯かる他の成分の例としては、制限されるものではないが、ルイス酸触媒、塩基、リン酸等が挙げられる。これらの詳細については前述したとおりである。これらは何れか一種を単独で使用してもよいが、二種以上を任意の組み合わせ及び比率で併用してもよい。

【０３１１】

なお、反応効率を高める観点からは、溶媒中で反応を行ってもよい。溶媒としては、特に制限されないが、例えば水性溶媒や有機溶媒が挙げられる。有機溶媒としては、制限されるものではないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ペンタン、石油エーテル、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、１－メチルテトラヒドロフラン（１－ＭｅＴＨＦ）、ジイソプロピルエーテル（ｉ－Pr_2O）、ジエチルエーテル（Et_2O）、シクロペンチルメチルエーテル（ＣＰＭＥ）等のエーテル類、アセトニトリル（ＭｅＣＮ）等の窒素系有機溶媒、ジクロロメタン（ＤＣＭ）等の塩素系有機溶媒、酢酸エチル（ＡｃＯＥｔ）等のエステル類、酢酸等の有機酸などが挙げられる。これらの溶媒は、１種類単独で使用してもよいし、２種類以上を組み合わせて使用してもよい。

【０３１２】

・各成分の使用量比：

工程（ｖ）における、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物と、式（Ｒｘ）のアミノ酸エステルとの使用量の比率は、反応が阻害されない限り特に制限されない。例えば、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物１モルに対して、式（Ｒｘ）のアミノ酸エステルを、例えば０．１モル以上、又は０．２モル以上、又は０．３モル以上、又は０．４モル以上、又は０．５モル以上、また、例えば２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は８モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下、又は２モル以下の範囲で用いることができる。なお、２種類以上の式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物及び／又は２種類以上の式（Ｒｘ）のアミノ酸エステルを併用する場合には、各成分の合計量が前記範囲を満たすようにすればよい。

【０３１３】

工程（ｖ）において第５のシラン化合物を使用する場合、その使用量は、反応の妨げとならない限り特に制限されないが、例えば、式（Ａ）の縮合環ジペプチド化合物１モルに対して、第５のシラン化合物を例えば０．２モル以上、又は０．４モル以上、又は０．６モル以上、又は０．８モル以上、又は１．０モル以上、また、例えば４０モル以下、又は３０モル以下、又は２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下の範囲で用いることができる。なお、２種類以上の第５のシラン化合物を併用する場合には、２種類以上の第４のシラン化合物物の合計量が前記範囲を満たすようにすればよい。

【０３１４】

・反応条件：

工程（ｖ）における反応条件は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例示すると以下のとおりである。

【０３１５】

工程（ｖ）の反応温度は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、加熱条件下で実施することが好ましい。具体的には、例えば１０℃以上、又は２０℃以上、又は３０℃以上、又は４０℃以上、又は５０℃以上とすることができる。上限は特に制限されないが、例えば１２０℃以下、又は１１０℃以下、又は１００℃以下とすることができる。

【０３１６】

工程（ｖ）の反応圧力も、反応が進行する限りにおいて制限されず、減圧下、常圧下、加圧下の何れで行ってもよいが、通常は常圧で実施することができる。

【０３１７】

工程（ｖ）の反応雰囲気も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、アルゴン、窒素等の不活性ガスの雰囲気下に行うことができる。

【０３１８】

工程（ｖ）の反応時間も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応を十分且つ効率的に進行させる観点からは、例えば１０分間以上、又は２０分間以上、又は３０分間以上、また、例えば８０時間以内、又は６０時間以内、又は５０時間以内とすることができる。

【０３１９】

・後処理等（精製・回収等）：

工程（ｖ）の反応により得られた本発明の縮合環トリペプチド化合物に対して、更に種々の後処理を施してもよい。例えば、生成された本発明の縮合環トリペプチド化合物を、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の常法に従って単離・精製することができる。また、生成された本発明の縮合環ジペプチド化合物を直接、又は単離・精製後、後述する本発明のポリペプチドの製造方法に供し、ポリペプチドの製造に利用してもよい。

【０３２０】

［VII．本発明の縮合環トリペプチド化合物を用いたポリペプチドの製造方法］

本発明の縮合環トリペプチド化合物は、種々の反応に利用することが可能であるが、中でも、ポリペプチドの製造における利用が好適である。本発明の縮合環トリペプチド化合

物を用いたポリペプチドの製造方法としては、二種類の態様が挙げられる（これらの態様を以下、適宜「本発明の第３のポリペプチドの製造方法」及び「本発明の第４のポリペプチドの製造方法」と略称する。）。但し、本発明の縮合環トリペプチド化合物を用いたポリペプチドの製造方法は、これら２つの態様に限定されるものではない。

【０３２１】

（１）第３のポリペプチドの製造方法：

・概要：

本発明の第３のポリペプチドの製造方法は、本発明の縮合環トリペプチド化合物を一分子用いて、テトラペプチド以上のポリペプチド化合物一分子を製造する方法であって、以下の工程（vi）を含む方法である。

（vi）前記式（Ｂ）で表されるシラン含有縮合環トリペプチド化合物を、下記式（Ｒａ）で表される保護アミノ酸又は保護ペプチド化合物と反応させることにより、下記式（Ｐ３）で表されるポリペプチド化合物を得る工程。

【０３２２】

・シラン含有縮合環トリペプチド化合物（基質化合物）：

本発明の第３のポリペプチドの製造方法では、基質化合物として、前記の式（Ｂ）で表されるシラン含有縮合環トリペプチド化合物（本発明の縮合環トリペプチド化合物）を使用する。その詳細は詳述したとおりである。

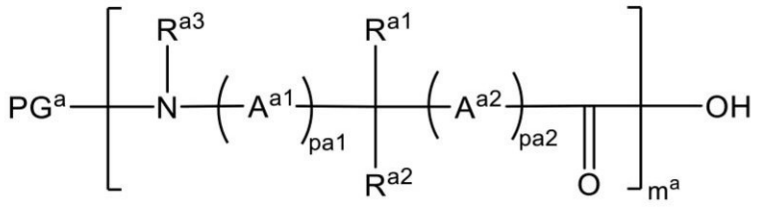
【０３２３】

・保護アミノ酸・ペプチド（基質化合物）：

本発明の第３のポリペプチドの製造方法において基質化合物として使用される保護アミノ酸又は保護ペプチド化合物は、下記の式（Ｒａ）で表される化合物である。

【０３２４】

【化３３】



（Ｒａ）

【０３２５】

式（Ｒａ）中、ＰＧ^{a}は、アミノ基の保護基を表す。式（Ｒａ）のＰＧ^{a}の詳細は、本発明の第１及び第２のペプチド製造方法における式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）のＰＧ^{a}について前述したとおりである。

【０３２６】

式（Ｒａ）中、Ｒ^{a1}及びＲ^{a2}は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、若しくはチオール基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい、アミノ基、一価の脂肪族炭化水素基、一価の芳香族炭化水素基、若しくは一価の複素環式基を表す。式（Ｒａ）のＲ^{a1}及びＲ^{a2}の詳細は、式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）のＲ^{31}、Ｒ^{32}、Ｒ^{41}、及びＲ^{42}について前述したとおりである。

【０３２７】

式（Ｒａ）中、Ｒ^{a3}は、水素原子、カルボキシル基、水酸基、又は、１若しくは２以上の置換基を有していてもよい一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、若しくは複素環式基を表す。ここで、一価の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基、又は複素環式基の場合は、連結基を介して窒素原子に結合していてもよい。或いは、Ｒ^{a1}とＲ^{a3}とが互いに結合して、Ｒ^{a1}が結合する炭素原子及びＲ^{a3}が結合する窒素原子と共に、１又は２以上の置換基を有していてもよい複素環を形成していてもよい。式（Ｒａ）のＲ^{a3}の詳細は、式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）のＲ^{33}及びＲ^{43}について前述したとおりである。

【０３２８】
式（Ｒａ）中、A^{a1}及びA^{a2}は、各々独立に、１又は２以上の置換基を有していてもよい炭素数１～３の二価の脂肪族炭化水素基を表す。式（Ｒａ）のA^{a1}及びA^{a2}の詳細は、式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）のA^{31}、A^{32}、A^{41}、及びA^{42}について前述したとおりである。
【０３２９】
式（Ｒａ）中、p^{a1}及びp^{a2}は、各々独立に、０又は１を表す。
【０３３０】
式（Ｒａ）中、m^{a}は、１以上の整数であり、かつ、［ ］内の構造で表される構成単位の数を表す。但し、ｍが２以上である場合は、［ ］内の構造で表される複数の構成単位は各々同一でもよく、異なっていてもよい。式（Ｒａ）のm^{a}及び［ ］内の構成単位の詳細は、式（Ｒ３）及び式（Ｒ４）のｍ及びｎ並びに［ ］内の構成単位について前述したとおりである。
【０３３１】
・塩基：
本発明の第３のペプチド製造方法でも、反応効率を高める観点から、塩基を系内に共存させてもよい。塩基の種類は制限されず、反応効率を向上させることが知られている公知の塩基を使用することができる。斯かる塩基の例としては、フッ化テトラブチルアンモニウム（ＴＢＡＦ）、トリエチルアミン（Et_3N）、ジイソプロピルアミン（$i-Pr_2NH$）、ジイソプロピルエチルアミン（$i-Pr_2EtN$）等の、炭素数１～１０の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を１～４個有するアミンや、フッ化セシウム等の無機塩基などが挙げられる。これらは何れか一種を単独で使用してもよいが、二種以上を任意の組み合わせ及び比率で併用してもよい。
【０３３２】
・縮合剤：
本発明の第３のペプチド製造方法でも、ペプチド形成反応の効率を高める観点から、縮合剤を系内に共存させてもよい。また、縮合剤を使用する場合、ラセミ化防止剤を併用してもよい。縮合剤及びラセミ化防止剤の詳細については、先の本発明の第１及び第２のペプチド製造方法の説明において詳述したとおりである。
【０３３３】
・その他の成分：
本発明の第３のペプチド製造方法でも、基質化合物である前述の式（Ｂ）の縮合環トリペプチド化合物、式（Ｒａ）の保護アミノ酸又は保護ペプチド、並びに任意により用いられる塩基、縮合剤、及びラセミ化防止剤に加えて、他の成分を共存させてもよい。例としては、触媒、シラン化合物、リン化合物等が挙げられる。斯かる他の成分の詳細についても、先の本発明の第１及び第２のペプチド製造方法の説明において詳述したとおりである。
【０３３４】
なお、反応効率を高める観点からは、溶媒中で反応を行ってもよい。斯かる溶媒の詳細についても、先の本発明の第１及び第２のペプチド製造方法の説明において詳述したとおりである。
【０３３５】
・各成分の使用量比：
本発明の第３のペプチド製造方法において、各成分の使用量は限定されるものではないが、好ましくは以下の通りである。
【０３３６】
式（Ｂ）の縮合環トリペプチド化合物と式（Ｒａ）の保護アミノ酸又は保護ペプチドとの量比は、特に制限されないが、式（Ｂ）の縮合環トリペプチド化合物１モルに対して、式（Ｒａ）の保護アミノ酸又は保護ペプチドを、例えば０．１モル以上、又は０．２モル以上、又は０．３モル以上、又は０．４モル以上、又は０．５モル以上、また、例えば２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は８モル以下、又は６モル以下、

又は４モル以下、又は２モル以下の範囲で用いることができる。

【０３３７】

なお、当然ながら、製造対象となる本発明の式（Ｐ３）のポリペプチド化合物の目標製造量に対し、基質となる式（Ｂ）の縮合環トリペプチド化合物及び式（Ｒａ）の保護アミノ酸又は保護ペプチドをそれぞれ１モル以上用いる必要がある。

【０３３８】

塩基を使用する場合、その使用量は特に制限されないが、式（Ｂ）の縮合環トリペプチド化合物１モルに対して、塩基を例えば０．２モル以上、又は０．４モル以上、又は０．６モル以上、又は０．８モル以上、又は１．０モル以上、また、例えば４０モル以下、又は３０モル以下、又は２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下の範囲で用いることができる。なお、複数の工程において塩基を添加する場合には、各工程において上記範囲内の量の塩基を添加することが好ましい。

【０３３９】

縮合剤を使用する場合、その使用量は特に制限されないが、式（Ｂ）の縮合環トリペプチド化合物１モルに対して、縮合剤を例えば０．２モル以上、又は０．４モル以上、又は０．６モル以上、又は０．８モル以上、又は１．０モル以上、また、例えば４０モル以下、又は３０モル以下、又は２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下の範囲で用いることができる。なお、複数の工程において縮合剤を添加する場合には、各工程において上記範囲内の量の縮合剤を添加することが好ましい。

【０３４０】

縮合剤に加えてラセミ化防止剤を使用する場合、その使用量は特に制限されないが、式（Ｂ）の縮合環トリペプチド化合物１モルに対して、ラセミ化防止剤を例えば０．２モル以上、又は０．４モル以上、又は０．６モル以上、又は０．８モル以上、又は１．０モル以上、また、例えば４０モル以下、又は３０モル以下、又は２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下の範囲で用いることができる。なお、複数の工程においてラセミ化防止剤を添加する場合には、各工程において上記範囲内の量のラセミ化防止剤を添加することが好ましい。

【０３４１】

・反応条件：

本発明の第３のペプチド製造方法では、工程（vi）として、式（Ｂ）の縮合環トリペプチド化合物を、式（Ｒａ）の保護アミノ酸又は保護ペプチド化合物と反応させる。その反応条件は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例示すると以下のとおりである。

【０３４２】

工程（vi）の反応温度は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば０℃以上、又は１０℃以上、又は２０℃以上、また、例えば１００℃以下、又は８０℃以下、又は６０℃以下とすることができる。

【０３４３】

工程（vi）の反応圧力も、反応が進行する限りにおいて制限されず、減圧下、常圧下、加圧下の何れで行ってもよいが、通常は常圧で実施することができる。

【０３４４】

工程（vi）の反応雰囲気も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、アルゴン、窒素等の不活性ガスの雰囲気下に行うことができる。

【０３４５】

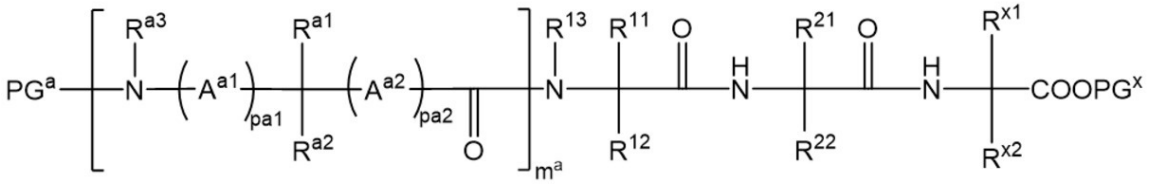
工程（vi）の反応時間も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応を十分且つ効率的に進行させる観点からは、例えば１０分間以上、又は２０分間以上、又は３０分間以上、また、例えば８０時間以内、又は６０時間以内、又は５０時間以内とすることができる。

【０３４６】

・ポリペプチド（目的化合物）：

本発明の第３のポリペプチドの製造方法において最終的に製造される目的化合物たるポリペプチド化合物は、下記の式（Ｐ３）で表される化合物である。

【化３４】



（Ｐ３）

【０３４７】

式（Ｐ３）中、PG^a、R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、A^{a1}、A^{a2}、p^{a1}、p^{a2}、及びm^aは、前記式（Ｒａ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表し、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{21}、R^{22}、R^{x1}、R^{x2}、及びPG^xは、前記式（Ｂ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表す。

【０３４８】

ここで、式（Ｐ３）の化合物は、m^a＋３をアミノ酸残基数とするポリペプチド化合物となる。即ち、例えば式（Ｒａ）の化合物が保護アミノ酸である場合（即ち、m^aが１の場合）、製造される式（Ｐ３）の化合物はアミノ酸残基数１＋３＝４のポリペプチド化合物、即ちテトラペプチド化合物となる。また、例えば式（Ｒａ）の化合物が保護ジペプチドである場合（即ち、m^aが２の場合）、製造される式（Ｐ３）の化合物はアミノ酸残基数２＋３＝５のポリペプチド化合物、即ちペンタペプチド化合物となる。また、例えば式（Ｒａ）の化合物がトリペプチド以上の保護ポリペプチドである場合（即ち、m^aが３以上の場合）、製造される式（Ｐ３）の化合物はアミノ酸残基数アミノ酸残基数３＋３＝６以上のポリペプチド化合物、即ちヘキサペプチド以上のポリペプチド化合物となる。即ち、使用する式（Ｒａ）の基質化合物のアミノ酸残基数（m^a）によって、得られる式（Ｐ３）のポリペプチド化合物（m^a＋３）を調整することが可能となる。

【０３４９】

なお、上述の製造方法により得られた式（Ｐ３）のポリペプチド化合物に対して、更に種々の後処理を施してもよい。斯かる後処理としては、得られた式（Ｐ３）のポリペプチド化合物の単離・精製や、アミノ基の保護基PG^a及び／又はカルボキシル基の保護基PG^xの脱保護等が挙げられる。斯かる後処理についてはまとめて後述する。

【０３５０】

<u>（２）第４のポリペプチドの製造方法：</u>

<u>・概要：</u>

本発明の第４のポリペプチドの製造方法は、本発明の縮合環トリペプチド化合物を二分子用いて、ヘキサペプチド化合物一分子を製造する方法である。また、任意により、得られたヘキサペプチド化合物に対して更に保護アミノ酸又は保護ペプチド化合物を反応させることにより、ヘプタペプチド以上のポリペプチド化合物を製造することも可能となる。

【０３５１】

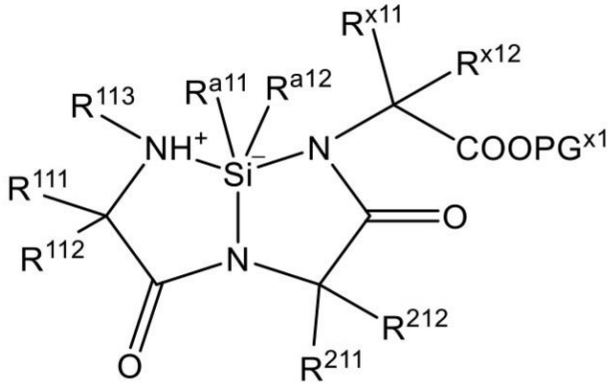
即ち、本発明の第４のポリペプチドの製造方法は、下記工程（vii）及び（viii）を少なくとも含む方法である。更に任意により、下記工程（ix）を含んでいてもよい。

（vii）下記式（Ｂ１）で表されるシラン含有縮合環トリペプチド化合物を塩基と混合する工程。

（viii）工程（vii）の混合物を、下記式（Ｂ２）で表されるシラン含有縮合環トリペプチド化合物と反応させることにより、下記式（Ｐ４）で表されるヘキサペプチド化合物を得る工程。

（ix）工程（viii）のヘキサペプチド化合物を、下記式（Ｒａ）で表される保護アミノ酸又は保護ペプチド化合物と反応させることにより、下記式（Ｐ５）で表されるヘプタペプチド以上のポリペプチド化合物を製造する工程。

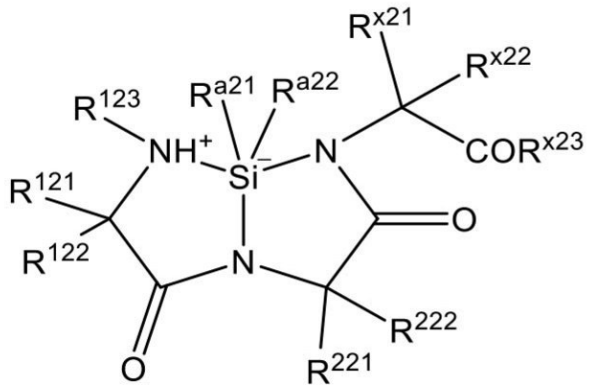
【０３５２】
以下、まずは工程（vii）及び（viii）による式（Ｐ４）のヘキサペプチド化合物の合成手順を説明した上で、任意の工程（ix）による式（Ｐ５）のヘプタペプチド以上のポリペプチド化合物の合成手順を説明する。
【０３５３】
・シラン含有縮合環トリペプチド化合物（基質化合物）：
本発明の第４のポリペプチドの製造方法において基質化合物として使用されるシラン含有縮合環トリペプチド化合物は、前記の式（Ｂ）で表されるシラン含有縮合環トリペプチド化合物（本発明の縮合環トリペプチド化合物）と同様の化合物であるが、一分子のポリペプチドの合成に際し二分子のシラン含有縮合環トリペプチド化合物を使用する点で、前述した本発明の第３のポリペプチドの製造方法とは異なる。ここで、これら二分子のシラン含有縮合環トリペプチド化合物を区別するために、求核種側の化合物を下記の式（Ｂ１）で、求電子種側の化合物を下記の式（Ｂ２）で表すものとする。
【０３５４】
【化３５】



（Ｂ１）

【０３５５】
式（Ｂ１）中、R^{111}、R^{112}、R^{113}、R^{211}、R^{212}、R^{a11}、R^{a12}、R^{x11}、及びR^{x12}はそれぞれ、前記式（Ｂ）におけるR^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{21}、R^{22}、R^{a1}、R^{a2}、R^{x1}、及びR^{x2}と同じ定義の基を表す。
【０３５６】
式（Ｂ１）中、PG^{x1}は、前記式（Ｂ）におけるPG^{x}と同じく、カルボキシル基の保護基を表す。その詳細は前述したとおりである。但し、求核種側の化合物である式（Ｂ１）のカルボキシル保護基PG^{x}としては、制限されるものではないが、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、tert－ブチル基、sec－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、デシル基、ノニル基等のアルキル基；前記アルキル基が１又は２以上のハロゲンで置換されたハロアリール基及びハロアリールアルキル基が挙げられる。
【０３５７】

【化３６】



（Ｂ２）

【０３５８】

式（Ｂ２）中、R^{121}、R^{122}、R^{123}、R^{221}、R^{222}、R^{a21}、R^{a22}、R^{x21}、及びR^{x22}はそれぞれ、前記式（Ｂ）におけるR^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{21}、R^{22}、R^{a1}、R^{a2}、R^{x1}、及びR^{x2}と同じ定義の基を表す。

【０３５９】

式（Ｂ２）中、R^{x23}は、－Ｏ－ＰＧ^{x}、－ＮＨ－ＰＧ^{x}、又は－Ｓ－ＰＧ^{x}を表す。ここでＰＧ^{x}は、前記式（Ｂ）におけるＰＧ^{x}と同じ定義の一価の保護基を表す。ＰＧ^{x}については前述したとおりである。中でも、求電子種である式（Ｂ２）の保護基ＰＧ^{x}としては、プロパルギル基等のアルキニル基；フェニル基、ベンジル基、トリル基、クミル基、１，１－ジフェニルエチル基、トリフェニルメチル基、フルオレニル基、ナフチル基、アントラセニル基等のアリール基及びアリールアルキル基；前記アリール基及びアリールアルキル基が１又は２以上のハロゲン基で置換された、ペンタフルオロフェニル基等のハロアリール基及びハロアリールアルキル基；トリメチルシリル（ＴＭＳ）基、トリエチルシリル（ＴＥＳ）基、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）基、トリｔｅｒｔ－ブチルシリル（ＴＢＳ）基、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）基、トリス(トリアルキルシリル)シリル基等のケイ素系保護基；等が好ましい。

【０３６０】

・塩基：

本発明の第４のペプチド製造方法では、工程（vii）において塩基を使用する。塩基の種類は制限されず、反応効率を向上させることが知られている公知の塩基を使用することができる。斯かる塩基の例としては、フッ化テトラブチルアンモニウム（ＴＢＡＦ）、トリエチルアミン（Et_3N）、ジイソプロピルアミン（$i-Pr_2NH$）、ジイソプロピルエチルアミン（$i-Pr_2EtN$）等の、炭素数１～１０の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を１～４個有するアミンや、フッ化セシウム等の無機塩基などが挙げられる。これらは何れか一種を単独で使用してもよいが、二種以上を任意の組み合わせ及び比率で併用してもよい。

【０３６１】

・縮合剤：

本発明の第４のペプチド製造方法でも、ペプチド形成反応の効率を高める観点から、縮合剤を系内に共存させてもよい。また、縮合剤を使用する場合、ラセミ化防止剤を併用してもよい。縮合剤及びラセミ化防止剤の詳細については、先の本発明の第１～３のペプチド製造方法の説明において詳述したとおりである。

【０３６２】

・その他の成分：

本発明の第４のペプチド製造方法でも、基質化合物である前述の式（Ｂ１）及び（Ｂ２）の縮合環トリペプチド化合物、及び塩基、更には任意により用いられる縮合剤、及びラセミ化防止剤に加えて、他の成分を共存させてもよい。例としては、触媒、シラン化合物

、リン化合物等が挙げられる。斯かる他の成分の詳細についても、先の本発明の第１～３のペプチド製造方法の説明において詳述したとおりである。

【０３６３】

なお、反応効率を高める観点からは、溶媒中で反応を行ってもよい。斯かる溶媒の詳細についても、先の本発明の第１～３のペプチド製造方法の説明において詳述したとおりである。

【０３６４】

・反応手順：

本発明の第４のペプチド製造方法では、工程（vii）において、求核種側の基質化合物である式（Ｂ１）の縮合環トリペプチド化合物を塩基と混合する。次いで、工程（viii）において、工程（vii）の混合物を、求電子種側の基質化合物である式（Ｂ２）の縮合環トリペプチド化合物と混合する。これにより、式（Ｂ１）の縮合環トリペプチド化合物が開環して求核種として機能する一方、式（Ｂ２）の縮合環トリペプチド化合物が開環して求電子種として機能し、アミド結合を形成することにより、式（Ｐ４）のヘキサペプチド化合物が得られることになる。

【０３６５】

なお、任意により用いられる縮合剤等のその他の成分を反応系に添加するタイミングは特に制限されず、何れも任意のタイミングで加えればよい。但し、縮合剤及び／又は塩基を使用する場合は、工程（vii）及び／又は工程（viii）の開始時に系内に添加することが好ましい。また、縮合剤に加えてラセミ化防止剤を使用する場合には、縮合剤と一緒に系内に添加することが好ましい。また、溶媒を用いて反応を行う場合には、溶媒中で各成分を混合し、相互に接触させればよい。

【０３６６】

・各成分の使用量比：

本発明の第４のペプチド製造方法において、各成分の使用量は限定されるものではないが、好ましくは以下の通りである。

【０３６７】

式（Ｂ１）の縮合環トリペプチド化合物と式（Ｂ２）の縮合環トリペプチド化合物との量比は、特に制限されないが、式（Ｂ１）の縮合環トリペプチド化合物１モルに対して、式（Ｂ２）の縮合環トリペプチド化合物を、例えば０．０５モル以上、又は０．１モル以上、又は０．２モル以上、又は０．３モル以上、又は０．４モル以上、又は０．５モル以上、また、例えば２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は８モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下、又は２モル以下の範囲で用いることができる。

【０３６８】

塩基の使用量は特に制限されないが、式（Ｂ１）の縮合環トリペプチド化合物１モルに対して、塩基を例えば０．２モル以上、又は０．４モル以上、又は０．６モル以上、又は０．８モル以上、又は１．０モル以上、また、例えば４０モル以下、又は３０モル以下、又は２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下の範囲で用いることができる。なお、複数の工程において塩基を添加する場合には、各工程において上記範囲内の量の塩基を添加することが好ましい。

【０３６９】

縮合剤を使用する場合、その使用量は特に制限されないが、式（Ｂ１）の縮合環トリペプチド化合物１モルに対して、縮合剤を例えば０．２モル以上、又は０．４モル以上、又は０．６モル以上、又は０．８モル以上、又は１．０モル以上、また、例えば４０モル以下、又は３０モル以下、又は２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下の範囲で用いることができる。なお、複数の工程において縮合剤を添加する場合には、各工程において上記範囲内の量の縮合剤を添加することが好ましい。

【０３７０】

縮合剤に加えてラセミ化防止剤を使用する場合、その使用量は特に制限されないが、式

（Ｂ１）の縮合環トリペプチド化合物１モルに対して、ラセミ化防止剤を例えば０．２モル以上、又は０．４モル以上、又は０．６モル以上、又は０．８モル以上、又は１．０モル以上、また、例えば４０モル以下、又は３０モル以下、又は２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下の範囲で用いることができる。なお、複数の工程においてラセミ化防止剤を添加する場合には、各工程において上記範囲内の量のラセミ化防止剤を添加することが好ましい。

【０３７１】

・反応条件：

本発明の第４のペプチド製造方法における反応条件は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応手順毎に例示すると以下のとおりである。

【０３７２】

まず、工程（vii）として、式（Ｂ１）の縮合環トリペプチド化合物と塩基を混合する際の反応条件は、反応が進行する限り制限されないが、例えば以下の通りである。

【０３７３】

工程（vii）の反応温度は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば０℃以上、又は１０℃以上、又は２０℃以上、また、例えば１００℃以下、又は８０℃以下、又は６０℃以下とすることができる。

【０３７４】

工程（vii）の反応圧力も、反応が進行する限りにおいて制限されず、減圧下、常圧下、加圧下の何れで行ってもよいが、通常は常圧で実施することができる。

【０３７５】

工程（vii）の反応雰囲気も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、アルゴン、窒素等の不活性ガスの雰囲気下に行うことができる。

【０３７６】

工程（vii）の反応時間も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応を十分且つ効率的に進行させる観点からは、例えば１０分間以上、又は２０分間以上、又は３０分間以上、また、例えば８０時間以内、又は６０時間以内、又は５０時間以内とすることができる。

【０３７７】

次に、工程（viii）として、工程（vii）の混合物に式（Ｂ２）の縮合環トリペプチド化合物を加えて反応させる際の反応条件も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば以下の通りである。

【０３７８】

工程（viii）の反応温度は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば０℃以上、又は１０℃以上、又は２０℃以上、また、例えば１００℃以下、又は８０℃以下、又は６０℃以下とすることができる。

【０３７９】

工程（viii）の反応圧力も、反応が進行する限りにおいて制限されず、減圧下、常圧下、加圧下の何れで行ってもよいが、通常は常圧で実施することができる。

【０３８０】

工程（viii）の反応雰囲気も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、アルゴン、窒素等の不活性ガスの雰囲気下に行うことができる。

【０３８１】

工程（viii）の反応時間も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応を十分且つ効率的に進行させる観点からは、例えば１０分間以上、又は２０分間以上、又は３０分間以上、また、例えば８０時間以内、又は６０時間以内、又は５０時間以内とすることができる。

【０３８２】

なお、工程（vii）及び工程（viii）は各々、逐次法（バッチ法）にて実施してもよく、連続法（フロー法）にて実施してもよい。具体的な逐次法（バッチ法）及び連続法（フロ

ー法）の実施手順の詳細は、本技術分野では公知である。また、工程（vii）及び工程（viii）を、それぞれ連続してワンポッドで行ってもよい。

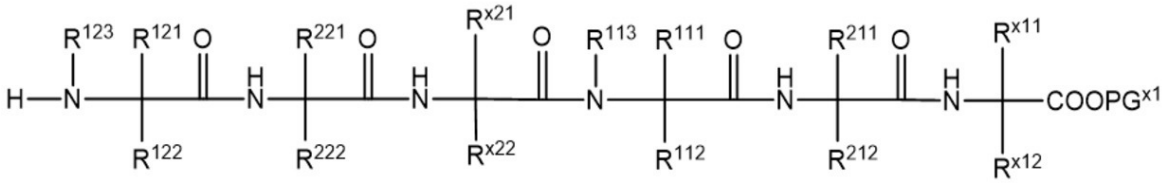
【０３８３】

・ヘキサペプチド（目的化合物）：

本発明の第４のポリペプチドの製造方法において、工程（viii）の実施後に製造される目的化合物たるヘキサペプチド化合物は、下記の式（Ｐ４）で表される化合物である。

【０３８４】

【化３７】



（Ｐ４）

【０３８５】

式（Ｐ４）中、R^{111}、R^{112}、R^{113}、R^{211}、R^{212}、R^{x11}、R^{x12}、及びPG^{x1}は、前記式（Ｂ１）における同じ符号の基と同じ定義の基を表し、R^{121}、R^{122}、R^{123}、R^{221}、R^{222}、R^{x21}、及びR^{x22}は、前記式（Ｂ２）における同じ符号の基と同じ定義の基を表す。

【０３８６】

なお、上述の製造方法により得られた式（Ｐ４）のヘキサペプチド化合物に対して、更に種々の後処理を施してもよい。斯かる後処理としては、得られた式（Ｐ４）のヘキサペプチド化合物の単離・精製や、カルボキシル基の保護基PG^{x1}の脱保護等が挙げられる。斯かる後処理についてはまとめて後述する。

【０３８７】

（３）第４のポリペプチドの製造方法の変形例：

・概要：

本発明の第４のポリペプチドの製造方法では、工程（vii）及び（viii）により製造されたヘキサペプチド化合物に対して、更に工程（ix）として、保護アミノ酸又は保護ペプチド化合物を反応させてもよい（この態様を以下適宜「本発明の第４のポリペプチドの製造方法の変形例」とする。）。これにより、ヘプタペプチド以上のポリペプチド化合物を製造することも可能となる。

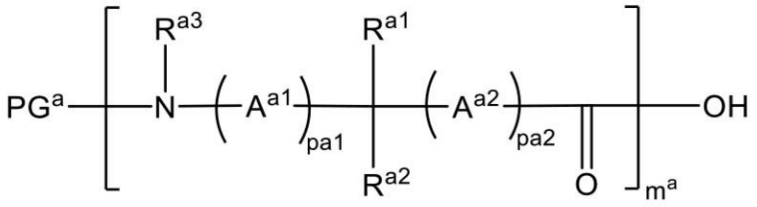
【０３８８】

・保護アミノ酸・ペプチド（基質化合物）：

本発明の第４のポリペプチドの製造方法の変形例では、工程（ix）として、工程（viii）で得られた式（Ｐ４）のヘキサペプチド化合物に対し、下記式（Ｒａ）で表される保護アミノ酸又は保護ペプチド化合物を混合する。

【０３８９】

【化３８】



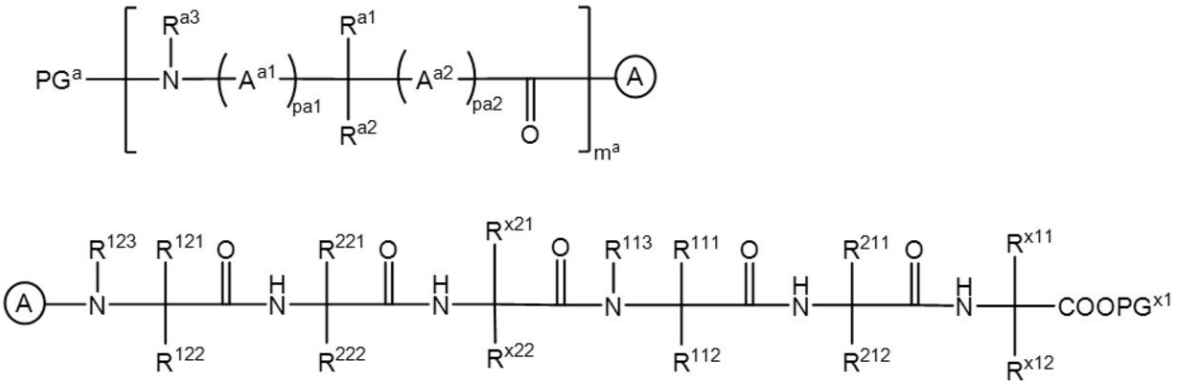
（Ｒａ）

【０３９０】

式（Ｒａ）の保護アミノ酸又は保護ペプチド化合物の詳細は、本発明の第３のペプチド製造方法について前述したとおりである。

【０３９１】
式（Ｒａ）の保護アミノ酸又は保護ペプチド化合物の使用量は特に制限されないが、式（Ｂ１）の縮合環トリペプチド化合物１モルに対して、塩基を例えば０．２モル以上、又は０．４モル以上、又は０．６モル以上、又は０．８モル以上、又は１．０モル以上、また、例えば４０モル以下、又は３０モル以下、又は２０モル以下、又は１５モル以下、又は１０モル以下、又は６モル以下、又は４モル以下の範囲で用いることができる。なお、複数の工程において塩基を添加する場合には、各工程において上記範囲内の量の塩基を添加することが好ましい。
【０３９２】
・反応条件：
本発明の第４のペプチド製造方法の変形例において、工程（ix）を実施してヘプタペプチド以上のポリペプチド化合物を合成する場合、工程（ix）における反応条件は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例示すると以下のとおりである。
【０３９３】
工程（ix）の反応温度は、反応が進行する限りにおいて制限されないが、例えば０℃以上、又は１０℃以上、又は２０℃以上、また、例えば１００℃以下、又は８０℃以下、又は６０℃以下とすることができる。
【０３９４】
工程（ix）の反応圧力も、反応が進行する限りにおいて制限されず、減圧下、常圧下、加圧下の何れで行ってもよいが、通常は常圧で実施することができる。
【０３９５】
工程（ix）の反応雰囲気も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、アルゴン、窒素等の不活性ガスの雰囲気下に行うことができる。
【０３９６】
工程（ix）の反応時間も、反応が進行する限りにおいて制限されないが、反応を十分且つ効率的に進行させる観点からは、例えば１０分間以上、又は２０分間以上、又は３０分間以上、また、例えば８０時間以内、又は６０時間以内、又は５０時間以内とすることができる。
【０３９７】
なお、工程（vii）及び（viii）の後に工程（ix）を実施する場合、工程（vii）及び（viii）と工程（ix）とは各々、逐次法（バッチ法）にて実施してもよく、連続法（フロー法）にて実施してもよい。具体的な逐次法（バッチ法）及び連続法（フロー法）の実施手順の詳細は、本技術分野では公知である。また、工程（vii）及び（viii）と工程（ix）とを、それぞれ連続してワンポッドで行ってもよい。
【０３９８】
・ポリペプチド（目的化合物）：
本発明の第４のポリペプチドの製造方法の変形例において、工程（ix）の実施後に製造される目的化合物たるヘプタペプチド以上のポリペプチド化合物は、下記の式（Ｐ５）で表される化合物である。
【０３９９】

【化３９】



（Ｐ５）

【０４００】

式（Ｐ５）中、

ＰＧ^{a}、Ｒ^{a1}、Ｒ^{a2}、Ｒ^{a3}、Ａ^{a1}、Ａ^{a2}、ｐ^{a1}、ｐ^{a2}、及びｍ^{a}は、前記式（Ｒａ）における同じ符号の基と同じ定義の基を表し、Ｒ^{111}、Ｒ^{112}、Ｒ^{113}、Ｒ^{211}、Ｒ^{212}、Ｒ^{x11}、Ｒ^{x12}、ＰＧ^{x1}、Ｒ^{121}、Ｒ^{122}、Ｒ^{123}、Ｒ^{221}、Ｒ^{222}、Ｒ^{x21}、及びＲ^{x22}は、前記式（Ｐ４）における同じ符号の基と同じ定義の基を表す。また、式（Ｐ５）中上段の構造の右端及び下段の構造の左端における丸囲み記号Ａは、上段の構造と下段の構造がこの位置で連続していることを意味する。

【０４０１】

ここで、式（Ｐ５）の化合物は、ｍ^{a}＋６をアミノ酸残基数とするポリペプチド化合物となる。即ち、例えば式（Ｒａ）の化合物が保護アミノ酸である場合（即ち、ｍ^{a}が１の場合）、製造される式（Ｐ５）の化合物はアミノ酸残基数１＋６＝７のポリペプチド化合物、即ちヘプタペプチド化合物となる。また、例えば式（Ｒａ）の化合物が保護ジペプチドである場合（即ち、ｍ^{a}が２の場合）、製造される式（Ｐ５）の化合物はアミノ酸残基数２＋６＝８のポリペプチド化合物、即ちオクタペプチド化合物となる。また、例えば式（Ｒａ）の化合物がトリペプチド以上の保護ポリペプチドである場合（即ち、ｍ^{a}が３以上の場合）、製造される式（Ｐ５）の化合物はアミノ酸残基数アミノ酸残基数３＋６＝９以上のポリペプチド化合物、即ちノナペプチド以上のポリペプチド化合物となる。即ち、使用する式（Ｒａ）の基質化合物のアミノ酸残基数（ｍ^{a}）によって、得られる式（Ｐ５）のポリペプチド化合物（ｍ^{a}＋６）を調整することが可能となる。

【０４０２】

なお、上述の製造方法により得られた式（Ｐ５）のポリペプチド化合物に対して、更に種々の後処理を施してもよい。斯かる後処理としては、得られた式（Ｐ５）のポリペプチド化合物の単離・精製や、アミノ基の保護基ＰＧ^{a}及び／又はカルボキシル基の保護基ＰＧ^{b}の脱保護等が挙げられる。斯かる後処理についてはまとめて後述する。

【０４０３】

（３）その他：

上述の製造方法により得られた式（Ｐ１）～（Ｐ５）のポリペプチド化合物に対して、更に種々の後処理を施してもよい。

【０４０４】

例えば、上述の製造方法により得られた式（Ｐ１）～（Ｐ５）のポリペプチド化合物を、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の常法に従って単離・精製することができる。

【０４０５】

また、上述の製造方法により得られた式（Ｐ１）～（Ｐ５）のポリペプチド化合物において、保護基ＰＧ^{a}により保護されたアミノ基の脱保護を行うこともできる。保護アミノ基を脱保護する方法は特に制限されず、保護基ＰＧ^{a}の種類に応じて様々な方法を用いることができる。例としては、水素化による脱保護、弱酸による脱保護、フッ素イオンによ

る脱保護、一電子酸化剤による脱保護、ヒドラジンによる脱保護、酸素による脱保護などが挙げられる。水素化による脱保護の場合、（ａ）水素ガスの存在下に、還元触媒として、パラジウム、パラジウム－炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム－炭素等のなどの金属触媒を用いて還元して脱保護する方法、（ｂ）パラジウム、パラジウム－炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム－炭素等のなどの金属触媒の存在下、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素リチウム、ジボラン等の水素化還元剤を用いて還元して脱保護する方法等が挙げられる。

【０４０６】

また、上述の製造方法により得られた式（Ｐ１）～（Ｐ５）のポリペプチド化合物において、保護基ＰＧ^{b}により保護されたカルボキシル基の脱保護を行うこともできる。保護カルボキシル基を脱保護する方法は特に制限されず、保護基ＰＧ^{b}の種類に応じて様々な方法を用いることができる。例としては、水素化による脱保護、塩基による脱保護、弱酸による脱保護などが挙げられる。塩基による脱保護の場合、塩基として、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の強塩基を用いて脱保護する方法等が挙げられる。

【０４０７】

また、上述の製造方法により得られた式（Ｐ１）～（Ｐ５）のポリペプチド化合物を（必要に応じて脱保護した上で）、前記の式（Ｒ３）若しくは式（Ｒａ）の保護ペプチド及び／又は式（Ｒ４）のペプチドエステルとして用い、再び本発明の第１～第４のペプチド製造方法に供してもよい。或いは、上述の製造方法により得られた式（Ｐ１）～（Ｐ５）のポリペプチド化合物を（必要に応じて脱保護した上で）、従来公知の他のアミド化方法又はペプチド製造方法に供してもよい。こうして、式（Ｐ１）～（Ｐ５）のポリペプチド化合物に他のアミノ酸又はペプチドをアミド結合により連結し、アミノ酸残基を伸長して、より大型のポリペプチドを合成することができる。こうした手順を逐次繰り返すことにより、原理的には任意のアミノ酸残基数及びアミノ酸配列のポリペプチドを合成することが可能となる。

【０４０８】

なお、本発明者等はアミノ酸又はペプチドを連結するためのアミド化反応やそれによるポリペプチドの製造方法に関し、以下の先行特許出願を行っているところ、本発明の種々のポリペプチドの製造方法を、これらの先行特許出願に記載のアミド化反応やポリペプチドの製造方法と適宜組み合わせて実施し、及び／又は、これらの先行特許出願に記載のアミド化反応やポリペプチドの製造方法の条件を考慮して適宜改変することも可能である。なお、これらの先行特許出願の記載は、その全体が援用により本明細書に組み込まれる。

（１）国際公開第２０１７／２０４１４４号（前記の特許文献１）
（２）国際公開第２０１８／１９９１４６号（前記の特許文献２）
（３）国際公開第２０１８／１９９１４７号（前記の特許文献３）
（４）国際公開第２０１９／２０８７３１号（前記の特許文献４）
（５）国際公開第２０２１／０８５６３５号（前記の特許文献５）
（６）国際公開第２０２１／０８５６３６号（前記の特許文献６）
（７）国際公開第２０２１／１４９８１４号（前記の特許文献７）
（８）国際公開第２０２２／１９０４８６号（前記の特許文献８）

【実施例】

【０４０９】

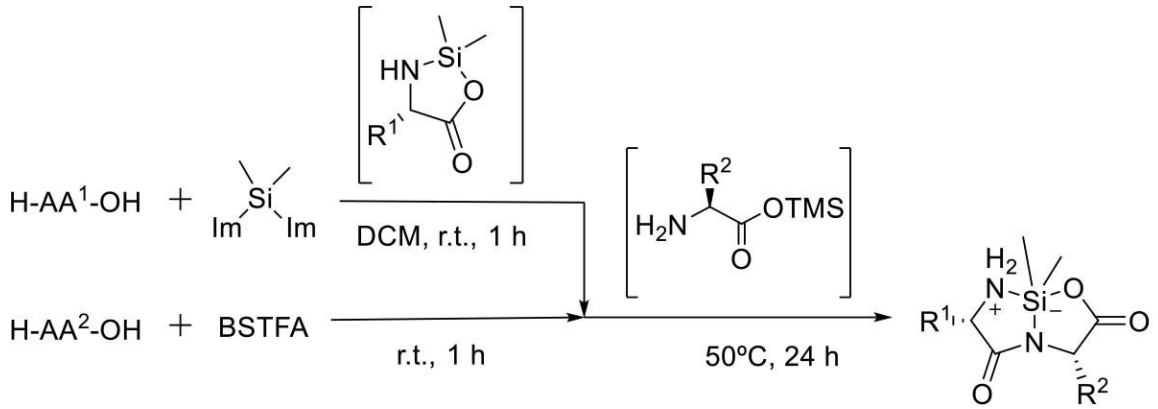
以下、本発明を実施例に則して更に詳細に説明するが、これらの実施例はあくまでも説明のために便宜的に示す例に過ぎず、本発明は如何なる意味でもこれらの実施例に限定されるものではない。なお、以下に述べるアミノ酸のうち、光学異性を有するものについては、別途明記するものを除き、Ｌ体を指すものとする。

【０４１０】

［実施例１：シラン含有縮合環ジペプチド化合物の合成］

（一般的合成手順）

【化４０】



【０４１１】

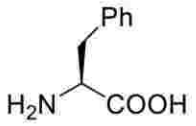
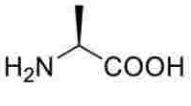
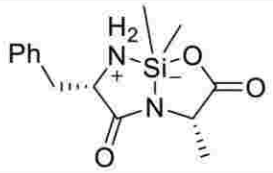
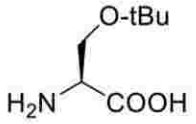
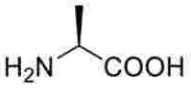
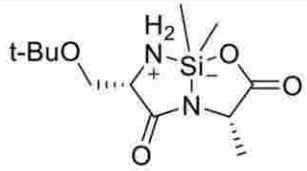
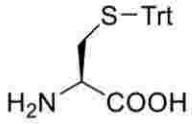
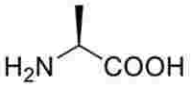
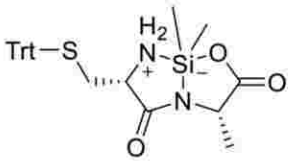
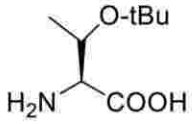
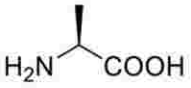
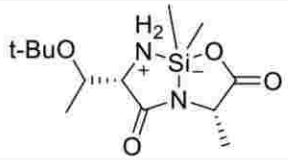
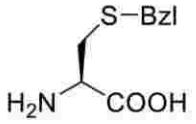
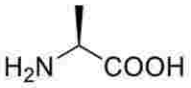
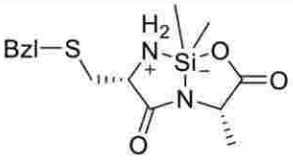
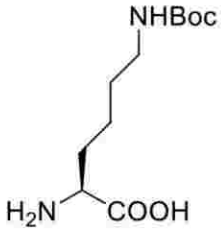
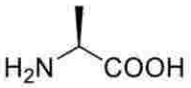
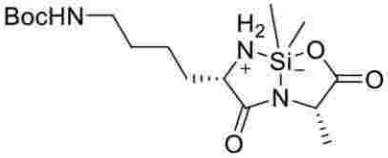
５ｍＬのバイヤル瓶に、無保護の第１のアミノ酸（０．２５ｍｍｏｌ）、ジメチルシリルジイミダゾール（第１のシラン化合物；２当量；９６ｍｇ）、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）－Ｎ－メチルトリフルオロアセトアミド（ＭＴＢＳＴＦＡ）（第３のシラン化合物；１当量；５８μＬ）、及びジクロロメタン（０．１ｍＬ）を入れ、室温で一時間攪拌した。一方、２０ｍＬの試験管に、無保護の第２のアミノ酸（０．５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）トリフルオロアセトアミド（ＢＳＴＦＡ）（第２のシラン化合物；３当量；２００μＬ）を入れ、室温で一時間攪拌した。各反応後、前記バイヤル瓶内の反応物を前記試験管内に添加し、前記バイヤル瓶の内表面をジクロロメタン（０．２ｍＬ）で洗い込んで前記試験管内に移した。その後、当該試験管にトリメチルシリルイミダゾール（第４のシラン化合物；２当量；７３．２μＬ）を添加して、５０℃で２４時間攪拌することにより、所望のシラン含有縮合環ジペプチド化合物を得た。

【０４１２】

（結果）

結果を以下の表に示す。

【表３】

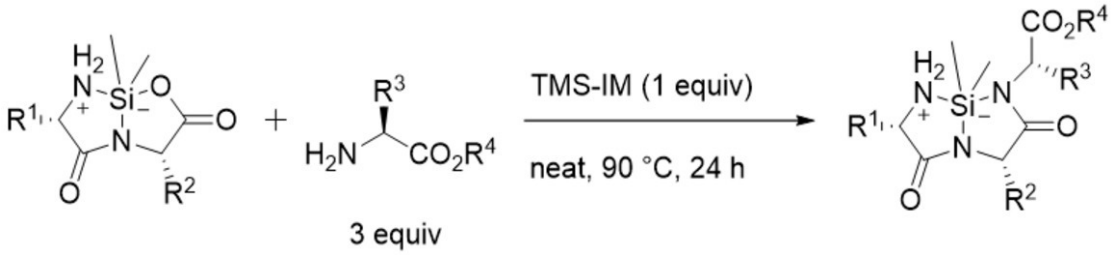
第1のアミノ酸	第2のアミノ酸	シラン含有縮合環 ジペプチド化合物	収率
			91%
			91%
			93%
			93%
			96%
			82%

【０４１３】

［実施例２：シラン含有縮合環トリペプチド化合物の合成］

（一般的合成手順）

【化４１】



【０４１４】

２０ｍＬ試験管に、実施例１に記載の手段で合成した下記表に示す式（Ａ）のシラン含有縮合環ジペプチド化合物（１当量；０．２５ｍｍｏｌ）と、式（Ｒｘ）のアミノ酸エステル（３当量）及びトリメチルシリルイミダゾール（ＴＭＳ－ＩＭ）（第５のシラン化合

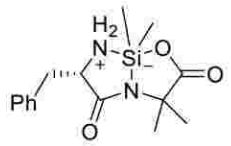
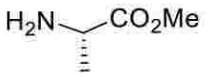
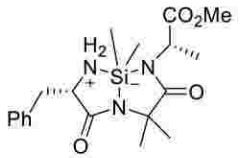
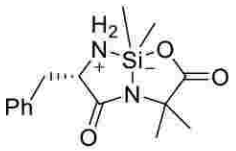
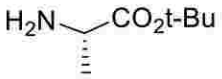
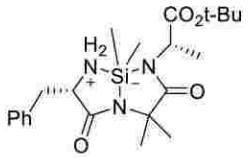
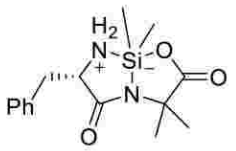
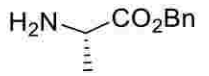
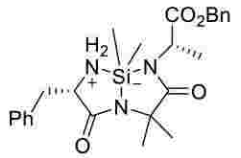
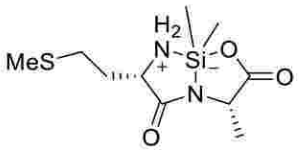
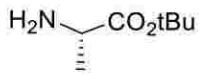
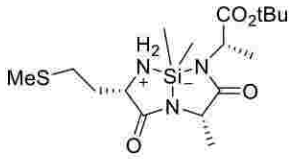
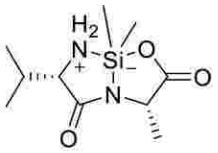
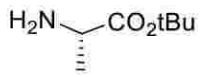
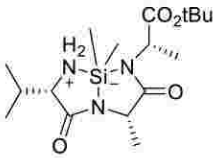
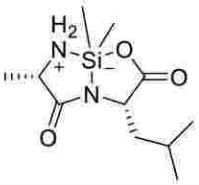
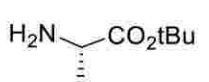
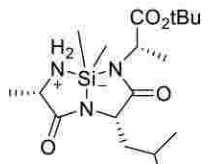
物；１当量）を入れ、９０℃で２４時間攪拌して加熱することにより、下記表に示す式（Ｂ）のシラン含有縮合環トリペプチド化合物を得た。

【０４１５】

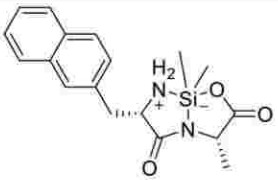
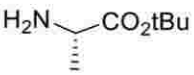
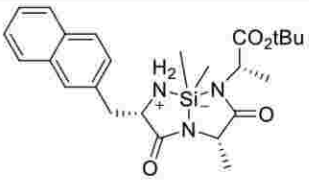
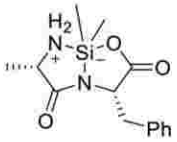
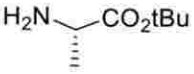
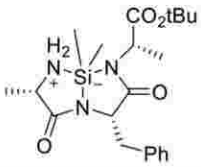
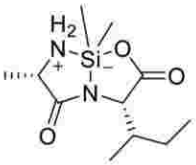
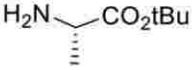
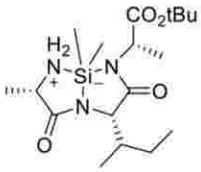
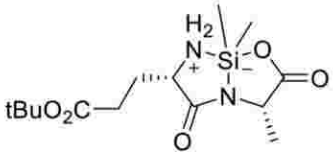
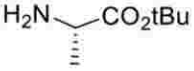
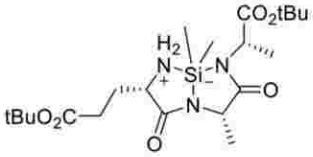
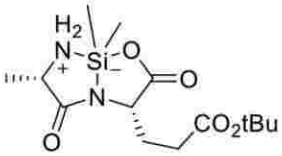
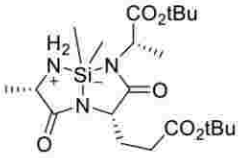
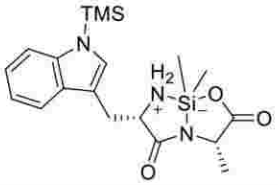
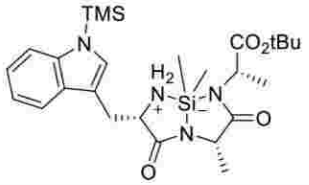
（結果）

結果を以下の表に示す。

【表４－１】

式(A)のシラン含有縮合環ジペプチド	式(Rx)のアミノ酸エステル	式(B)のシラン含有縮合環トリペプチド	収率
			84%
			90%
			85%
			93%
			91%
			90%

【表４－２】

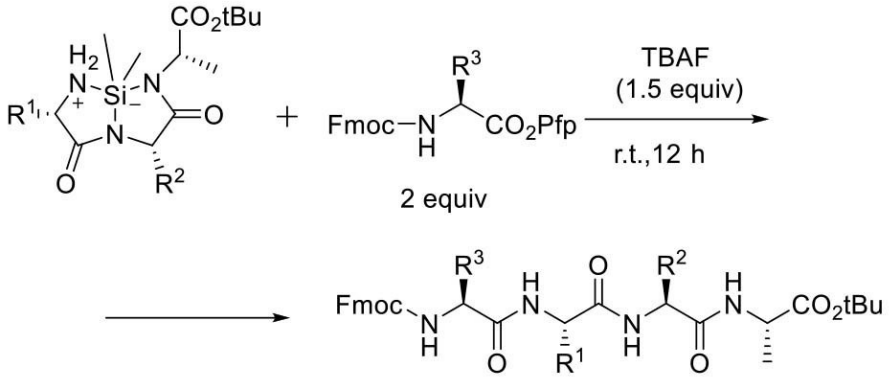
式（A）のシラン含有縮合環ジペプチド	式（Rx）のアミノ酸エステル	式（B）のシラン含有縮合環トリペプチド	収率
			91%
			93%
			90%
			93%
			92%
			87%

【０４１６】

［実施例３：テトラペプチド化合物の合成］

（一般的合成手順）

【化４２】



【０４１７】

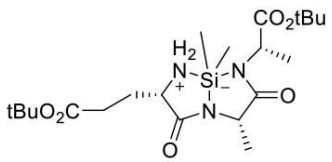
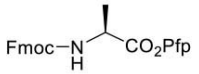
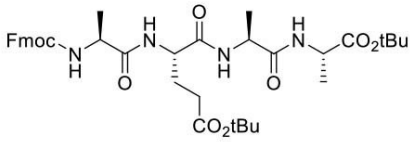
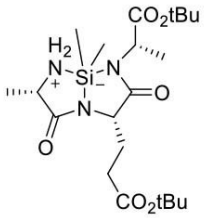
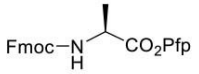
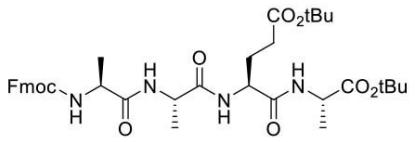
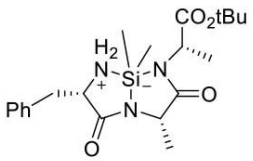
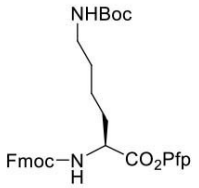
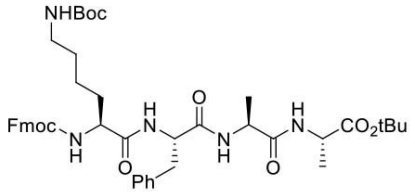
２０ｍＬ試験管に、実施例２に記載の手段で合成した下記表に示す式（Ｂ）のシラン含有縮合環ジペプチド化合物（１当量；０．２５ｍｍｏｌ）と、下記表に示す式（Ｒａ）の保護アミノ酸（２当量）、１Ｍテトラブチルアンモニウムフルオリド（ＴＢＡＦ；塩基；１．５当量）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）溶液、及びジクロロメタン（ＤＣＭ；１．５ｍＬ）を入れ、室温で１２時間攪拌することにより、下記表に示す所望の式（Ｐ３）のテトラペプチド化合物を得た。

【０４１８】

（結果）

結果を以下の表に示す。

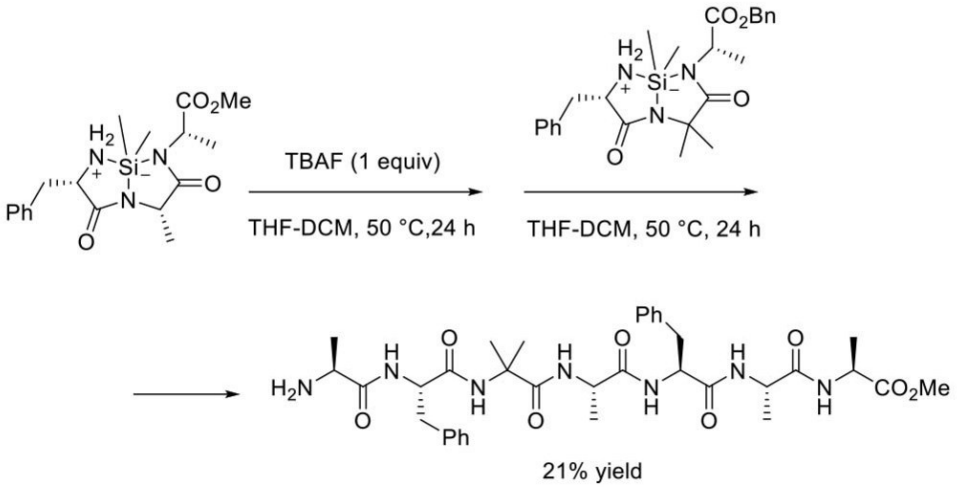
【表５】

式(B)のシラン含有縮合環トリペプチド	式(Ra)の保護アミノ酸	式(P3)のテトラペプチド	収率
			97%
			96%
			quant.

【０４１９】

［実施例４：ヘキサペプチド化合物の合成］

【化４３】



【０４２０】

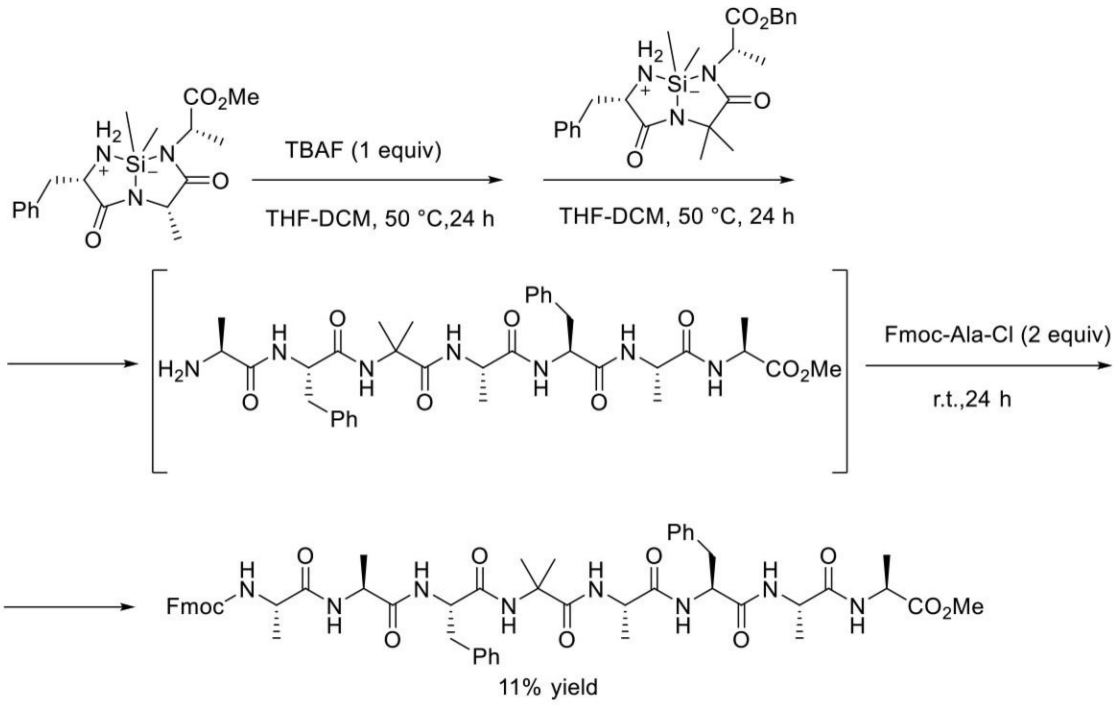
２０ｍＬ試験管に、実施例２に記載の手段で合成した、上記反応式に示すシラン含有縮合環ジペプチド化合物（式（Ｂ１）においてＰＧ^{x1}がＭｅの化合物：１当量）と、１Ｍ

テトラブチルアンモニウムフルオリド（ＴＢＡＦ；塩基；１当量）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）溶液、及びジクロロメタン（ＤＣＭ；１．５ｍＬ）を入れ、５０℃で２４時間攪拌した。その後、実施例２に記載の手段で合成した、上記反応式に示すシラン含有縮合環ジペプチド化合物（式（Ｂ２）においてＰＧ^{x2}がＢｎの化合物：１当量）を入れ、５０℃で２４時間攪拌することにより、上記反応式に示すヘキサペプチド化合物を得た（収率２１％）。

【０４２１】

［実施例５：ヘプタペプチド化合物の合成］

【化４４】



【０４２２】

２０ｍＬ試験管に、実施例２に記載の手段で合成した、上記反応式に示すシラン含有縮合環ジペプチド化合物（式（Ｂ１）においてＰＧ^{x1}がＭｅの化合物：１当量）と、１Ｍテトラブチルアンモニウムフルオリド（ＴＢＡＦ；塩基；１当量）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）溶液、及びジクロロメタン（ＤＣＭ；１．５ｍＬ）を入れ、５０℃で２４時間攪拌した。その後、実施例２に記載の手段で合成した、上記反応式に示すシラン含有縮合環ジペプチド化合物（式（Ｂ２）においてＰＧ^{x2}がＢｎの化合物：１当量）を入れ、５０℃で２４時間攪拌することにより、上記反応式に示すヘキサペプチド化合物を得た。更に、Ｆｍｏｃ－Ａｌａ－Ｃｌ（Ｎ末端Ｆｍｏｃ保護アラニンクロリド；２当量）を加えて、室温で２４時間攪拌することにより、上記反応式に示すヘプタペプチド化合物を得た（収率１１％）。

フロントページの続き

人中部大学内
(72)発明者　服部 倫弘
愛知県春日井市松本町１２００ 学校法人中部大学内
審査官　前田 憲彦

(56)参考文献　国際公開第２０２１／０３９９０１（ＷＯ，Ａ１）
国際公開第２０２０／２６２２５８（ＷＯ，Ａ１）
国際公開第２０１０／１０３８５７（ＷＯ，Ａ１）
Journal of Organometallic Chemistry，2021年，956，122126
Journal of the American Chemical Society，2022年，144(4)，P.1758-1765

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｆ　７／
Ｃ０７Ｋ　５／
Ｃ０７Ｋ　１／
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）