

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2010 年 10 月 7 日(07.10.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/113939 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 43/23 (2006.01) C07C 217/52 (2006.01)
C07C 17/16 (2006.01) C07C 247/10 (2006.01)
C07C 22/04 (2006.01) C07C 271/16 (2006.01)
C07C 47/575 (2006.01) C07K 1/06 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/055678
- (22) 国際出願日: 2010 年 3 月 30 日(30.03.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2009-083579 2009 年 3 月 30 日(30.03.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋一丁目 1 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高橋 大輔 (TAKAHASHI, Daisuke) [JP/JP]; 〒5100885 三重県四日市市大字日永 1 7 3 0 味の素株式会社内 Mie (JP).
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
— 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則 5.2(a))

(54) Title: DIPHENYLMETHANE COMPOUND

(54) 発明の名称: ジフェニルメタン化合物

(57) Abstract: Disclosed are a compound which has excellent versatility and stability and is useful as a protecting reagent (anchor) for an amino acid and/or a peptide in the liquid-phase synthesis or the like of a peptide with a carboxamide (-CONHR) at the C-terminus or other position; an organic synthesis reaction method (particularly, a liquid-phase peptide synthesis method) using the compound; and a kit for use in liquid-phase peptide synthesis containing the compound. Specifically disclosed is a specific compound having a diphenylmethane skeleton.

(57) 要約: 本願発明は、汎用性と安定性に優れた、C末端等がカルボキサミド(-CONHR)型ペプチドの液相合成等におけるアミノ酸および/またはペプチドの保護化試薬(アンカー)として有用な化合物および当該化合物を用いる有機合成反応方法(特にペプチド液相合成方法)、ならびに当該化合物を含むペプチドの液相合成用キットの提供を課題とし、ジフェニルメタン骨格を有する特定の化合物によって解決できることを見出した。



WO 2010/113939 A1

明 細 書

発明の名称： ジフェニルメタン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、有機合成反应用保護化試薬として有用なジフェニルメタン化合物および該化合物を用いた有機合成反応等に関する。より詳細には、ペプチド合成、特にペプチドの液相合成においてアミノ酸またはペプチドの保護化試薬として使用可能なジフェニルメタン化合物、および当該化合物を用いるペプチド液相合成方法並びに有機合成反応に関する。

背景技術

[0002] 化合物を有機合成する方法は、一般的に、固相法と液相法に大別される。固相法の有利な点は、反応後の単離・精製をレジンの洗浄だけで行える点にある。しかしながら固相法は、本質的に不均一相の反応であり、低い反応性を補うために反応試剤・試薬を過剰量用いる必要がある、反応の追跡や、担体に担持された状態での反応生成物の解析が困難であるという問題点がある。

[0003] 反応後の単離・精製を濾過および洗浄だけで行える、という固相法の利点を生かしつつ、反応を均一な液相で行うことを目的として、液体に溶解した特定成分を固体として単離する方法が用いられている。特定成分のみを沈殿化することにより、反応後の単離・精製が容易となるためである。

溶液に溶解した特定成分の沈殿化は、化合物の化学性性質、物性および溶媒との関係において、一定の条件を満たすことにより可能となる。

しかしながら、沈殿化の条件は、多くの場合、試行錯誤を伴い、経験的に探索する必要があった。又、液相合成においては合成する化合物によっては抽出有機溶媒へ不溶または溶解性の低いものがあり、化合物の特性をその都度確認して単離・精製方法を探索する必要があった。特にペプチド合成等の逐次的に多段階の合成反応を必要とする場合には、それぞれの段階において合成された化合物に特有な性質に基づいて、沈殿化や抽出等の単離精製条件

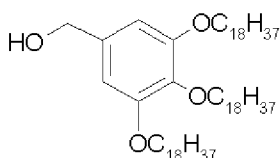
の検討が必要となるため、多大な時間とコストを要していた。

[0004] また、古くから知られている通常の液相合成法は、固相法と比べ操作が煩雑になるものの、縮合反応の後に抽出洗浄や単離等により中間体ペプチドの精製を行える利点を有している。しかしながら、非極性有機溶媒と酸性または塩基性水溶液による抽出洗浄において、ペプチドの鎖長や性質によって、析出したり、不純物とともに水層側に移行する等、有機層側への抽出が困難となる場合が起こり易い。特に、C末端がカルボキサミド（ $-\text{CONHR}$ ：Rは水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す）型の短鎖段階でのペプチドは、親水性が高くなるなどにより、上記のように有機層へ抽出が困難となる問題が顕著となる。C末端がカルボキサミド型のペプチドは、ペプチド系の医薬品において、体内での安定性や活性向上等の理由から一般的に使用されており、これらペプチドの液相合成において問題となっていた。

[0005] 一方、溶媒組成の変化に応じて、特定成分の溶解状態と不溶化（沈殿化）状態とを可逆的に変化させることができる保護基（アンカー）を用いる方法が提案されている。このようなアンカーを用いれば、均一な溶液状態から単離対象とする化合物を選択的に沈殿化させることができる。

[0006] 例えば、特許文献1および非特許文献1には、ベンジルアルコール型化合物に長鎖脂肪族を導入したアンカー（下記構造参照）を、ハロゲン溶媒中で溶解・反応させ、メタノールやアセトニトリル等の極性有機溶媒で沈殿化させ、ペプチド鎖伸長するという手法が開示されている。

[0007] [化1]



[0008] しかしながら、当該アンカーはベンジルアルコール型化合物であるので、当該アンカーをC末端または側鎖のカルボキシル基の保護基として使用しても、脱保護後には遊離のカルボキシル基に戻る。従って、C末端がカルボキサミド型のペプチドの合成を目的とするC末端または側鎖のアンカーとして

は使用できない。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：特開2000-44493号公報

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Bull. Chem. Soc. Jpn 74, 733-738
(2001)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

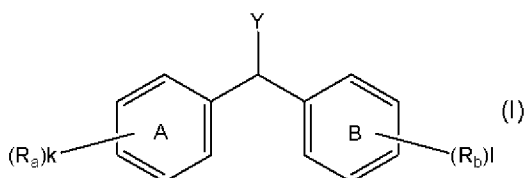
[0011] 本発明は汎用性と安定性に優れた、C末端または側鎖がカルボキサミド型のペプチドの液相合成等におけるアミノ酸および／またはペプチドの保護化試薬（アンカー）として有用な化合物および当該化合物を用いる有機合成反応方法（特にペプチド液相合成方法）、ならびに当該化合物を含むペプチドの液相合成用キットの提供を目的とする。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明者は、上記課題に鑑み、鋭意検討を行った結果、ジフェニルメタン骨格を有する特定の化合物によって、上記課題を達成できることを見出し、本発明を完成するに至った。本発明は以下の通りである。

[0013] [1] 一般式（I）：

[0014] [化2]



[0015] [式中、

Yは、ヒドロキシル基または-NHR基（Rは水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す）を示し；

kおよびlは、独立してそれぞれ、0～5の整数を示し、但し、k+lは0

ではなく；

k 個の R_a および l 個の R_b は、独立してそれぞれ、脂肪族炭化水素基を有する有機基を示し、ここで、 $k + l$ 個の脂肪族炭化水素基を有する有機基における、全脂肪族炭化水素基の合計の炭素数が 16 以上であり；

環 A は、 R_a に加えてさらに置換基を有していてもよく；

環 B は、 R_b に加えてさらに置換基を有していてもよい。]

で表されるジフェニルメタン化合物。

[2] $k + l$ 個の脂肪族炭化水素基を有する有機基における、全脂肪族炭化水素基の合計の炭素数が 16 ~ 200 である、上記 [1] 記載のジフェニルメタン化合物。

[3] 各脂肪族炭化水素基を有する有機基における脂肪族炭化水素基が、独立してそれぞれ、炭素数 5 以上の脂肪族炭化水素基である、上記 [1] または [2] 記載のジフェニルメタン化合物。

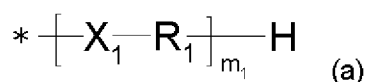
[4] 各脂肪族炭化水素基を有する有機基における脂肪族炭化水素基が、独立してそれぞれ、炭素数 5 ~ 60 の脂肪族炭化水素基である、上記 [1] または [2] 記載のジフェニルメタン化合物。

[5] 各脂肪族炭化水素基を有する有機基が、独立してそれぞれ、炭素-炭素結合により直接環 A または環 B に結合するか、あるいは -O-、-S-、-COO-、-OCONH- または -CONH- を介して環 A または環 B に結合する、上記 [1] ~ [4] のいずれかに記載のジフェニルメタン化合物。

[6] 各脂肪族炭化水素基を有する有機基が、-O- を介して環 A または環 B の 4 位に結合する、上記 [5] 記載のジフェニルメタン化合物。

[7] 各脂肪族炭化水素基を有する有機基が、独立してそれぞれ、式 (a) :

[0016] [化3]



[0017] (式中、

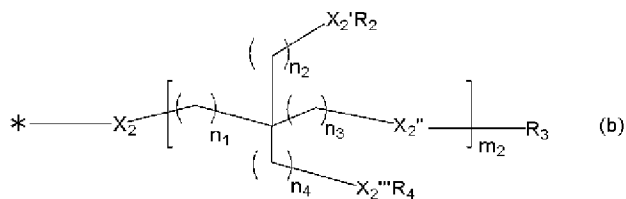
*は結合位置を示し；

m_1 は、1～10の整数を示し；

m_1 個の X_1 は、独立してそれぞれ、存在しないか、あるいは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCONH-$ または $-CONH-$ を示し；

m_1 個の R_1 は、独立してそれぞれ、炭素数5以上の2価の脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基、式(b)：

[0018] [化4]



[0019] (式中、

*は結合位置を示し；

m_2 は、1～2の整数を示し；

m_2 個の n_1 、 n_2 、 n_3 および n_4 は、それぞれ独立して、0～2の整数を示し；

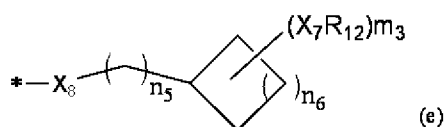
X_2 、 m_2 個の X_2' 、 m_2 個の X_2'' および m_2 個の X_2''' は、それぞれ独立して、存在しないか、あるいは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCONH-$ または $-CONH-$ を示し；

m_2 個の R_2 および R_4 は、独立してそれぞれ、水素原子、メチル基または炭素数5以上の脂肪族炭化水素基を示し；

R_3 は、炭素数5以上の脂肪族炭化水素基を示す。)

で表される基、および式(e)：

[0020] [化5]



[0021] (式中、

*は、結合位置を示し；

m_3 は0～15の整数を示し；

n_5 は0～11の整数を示し；

n_6 は0～5の整数を示し；

X_8 は存在しないか、あるいは—O—、—S—、—NHCO—若しくは—CONH—を示し；

m_3 個の X_7 は、それぞれ独立して、存在しないか、あるいは—O—、—S—、—COO—、—OCONH—、—NHCO—または—CONH—を示し；

m_3 個の R_{12} は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基または炭素数5以上の脂肪族炭化水素基を示す）で表される基から選ばれる、上記〔1〕～〔4〕のいずれかに記載のジフェニルメタン化合物。

〔8〕式（a）において、

m_1 が1または2であり；

X_1 が—O—であり；かつ

R_1 が炭素数5～60の2価の脂肪族炭化水素基である、
上記〔7〕記載のジフェニルメタン化合物。

〔9〕式（b）において、

m_2 が、1であり；

n_1 、 n_2 、 n_3 および n_4 が、独立してそれぞれ、0～1の整数であり；

X_2 が、—O—または—CONH—であり；

X_2' 、 X_2'' および X_2''' が、独立してそれぞれ、存在しないか、あるいは—O—であり；

R_2 および R_4 が、独立してそれぞれ、水素原子、メチル基または炭素数5～60の脂肪族炭化水素基であり；かつ

R_3 が、炭素数5～60の脂肪族炭化水素基である、
上記〔7〕記載のジフェニルメタン化合物。

〔10〕式（e）において、

m_3 が、2または3であり；

n_5 が、1であり；

n_6 が、2または3であり；

X_8 が、 $-O-$ であり；

X_7 が、 $-O-$ であり；かつ

m_3 個の R_{12} が、独立してそれぞれ、炭素数8～60のアルキル基である、
上記〔7〕記載のジフェニルメタン化合物。

〔11〕Yがヒドロキシル基である、上記〔1〕～〔10〕のいずれかに記載のジフェニルメタン化合物。

〔12〕Yがヒドロキシル基であり；

kおよびlが、独立してそれぞれ、0～3の整数であり；

各脂肪族炭化水素基を有する有機基が環Aまたは環Bの4位に存在する、式

(a) (式中、 m_1 は1または2であり； X_1 は $-O-$ であり； R_1 は炭素数5～60の2価の脂肪族炭化水素基である。) で表される基、または式(e)

(式中、 m_3 は2または3であり； n_5 は1であり； n_6 は2または3であり； X_8 は $-O-$ であり； X_7 は $-O-$ であり； m_3 個の R_{12} が、独立してそれぞれ、炭素数14～30のアルキル基である。) で表される基である、上記〔7〕記載のジフェニルメタン化合物。

〔13〕Yが $-NHR$ 基(Rは水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す)である、上記〔1〕～〔10〕のいずれかに記載のジフェニルメタン化合物。

〔14〕Yが $-NHR$ 基(Rは水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す)であり；

kおよびlが、独立してそれぞれ、0～3の整数であり；

各脂肪族炭化水素基を有する有機基が環Aまたは環Bの4位に存在する、式

(a) (式中、 m_1 は1または2であり； X_1 は $-O-$ であり； R_1 は炭素数5～60の2価の脂肪族炭化水素基である。) で表される基、または式(e)

(式中、 m_3 は2または3であり； n_5 は1であり； n_6 は2または3であり；

X_8 は—O—であり； X_7 は—O—であり； m_3 個の R_{12} が、独立してそれぞれ、炭素数14～30のアルキル基である。）で表される基である、上記〔7〕記載のジフェニルメタン化合物。

〔15〕2, 3, 4-トリオクタデカノキシベンゾヒドロール；

〔フェニル（2, 3, 4-トリオクタデカノキシフェニル）メチル〕アミン；

4, 4'-ジドコソキシベンゾヒドロール；

ジ（4-ドコソキシフェニル）メチルアミン；

4, 4'-ジ（12-ドコソキシドデシルオキシ）ベンゾヒドロール；

アミノビス〔4-（12-ドコソキシドデシルオキシ）フェニル〕メタン；

N-ベンジルー〔ビス（4-ドコシルオキシフェニル）〕メチルアミン；

（4-メトキシーフェニル）-〔4-（3, 4, 5-トリス-オクタデシロキシーシクロヘキシルメトキシ）-フェニル〕-メタノール；

{（4-メトキシーフェニル）-〔4-（3, 4, 5-トリス-オクタデシロキシーシクロヘキシルメトキシ）-フェニル〕-メチル}-アミン；および

〔ビス-（4-ドコソキシーフェニル）-メチル〕-アミン

からなる群から選択される、上記〔7〕記載のジフェニルメタン化合物。

〔16〕上記〔11〕または〔12〕記載のジフェニルメタン化合物を含む、—CONHR基（Rは水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す）の保護化試薬。

〔17〕—COOH基を保護化された—CONHR基（Rは水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す）に変換する、上記〔13〕または〔14〕記載のジフェニルメタン化合物を含む、—CONHR基の保護化試薬。

〔18〕上記〔13〕または〔14〕記載のジフェニルメタン化合物を用いた、—COOH基の—CONHR基（Rは水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す）への変換試薬。

[19] 上記 [11] または [12] 記載のジフェニルメタン化合物を含む、 $-CONHR$ 基（ R は水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す）を有するアミノ酸またはペプチドの保護化試薬。

[20] 上記 [13] または [14] 記載のジフェニルメタン化合物を含む、アミノ酸またはペプチドの $-COOH$ 基を保護化された $-CONHR$ 基（ R は水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す）に変換する保護化試薬。

[21] 以下の工程を含む、液相合成法によるペプチドの製造方法；

（1）上記 [11] または [12] 記載のジフェニルメタン化合物を、 $-CONHR$ 基（ R は水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す）を有する N -保護アミノ酸または N -保護ペプチドの $-CONHR$ 基と縮合させるか、または、上記 [13] または [14] 記載のジフェニルメタン化合物を、 $-COOH$ 基を有する N -保護アミノ酸または N -保護ペプチドの $-COOH$ 基と縮合させ、 C -ジフェニルメタン保護アミノ酸または C -ジフェニルメタン保護ペプチドを得る工程（ジフェニルメタン保護工程）、

（2）上記工程で得られたアミノ酸またはペプチドの N 末端を脱保護する工程（ N 末端脱保護工程）、

（3）上記工程で得られたアミノ酸またはペプチドの N 末端に、 N -保護アミノ酸または N -保護ペプチドを縮合させる工程（ペプチド鎖伸長工程）、および

（4）上記工程で得られたペプチドを沈殿する工程（沈殿工程）。

[22] さらに以下の工程（5）～（7）の繰り返しを 1 以上含む、上記 [21] 記載のペプチドの製造方法；

（5）沈殿工程で得られたペプチドの N 末端を脱保護する工程（ N 末端脱保護工程）、

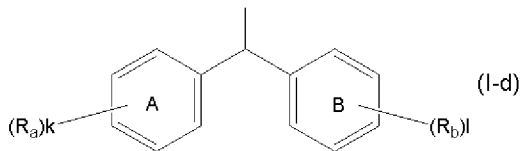
（6）上記工程で得られたペプチドの N 末端に、 N -保護アミノ酸または N -保護ペプチドを縮合させる工程（ペプチド鎖伸長工程）、および

（7）上記工程で得られたペプチドを沈殿する工程（沈殿工程）。

[2 3] さらに以下の工程 (8) を含む、上記 [2 1] または [2 2] 記載のペプチドの製造方法 ;

(8) 沈殿工程で得られたペプチドから、式 (I - d) :

[0022] [化6]



[0023] [式中、

k および l は、独立してそれぞれ、0 ~ 5 の整数を示し、但し、k + l は 0 ではなく ;

k 個の R_a および l 個の R_b は、独立してそれぞれ、脂肪族炭化水素基を有する有機基を示し、ここで、k + l 個の脂肪族炭化水素基を有する有機基における、全脂肪族炭化水素基の合計の炭素数が 16 以上であり ;

環 A は、 R_a に加えてさらに置換基を有していてもよく ;

環 B は、 R_b に加えてさらに置換基を有していてもよい。]

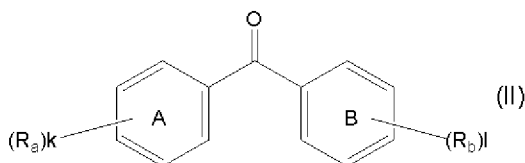
で表される基を除去して、カルボキサミド型ペプチドを得る工程。

[2 4] 上記 [1] ~ [1 5] のいずれかに記載のジフェニルメタン化合物を用いるペプチド化合物の製造方法。

[2 5] 上記 [1] ~ [1 5] のいずれかに記載のジフェニルメタン化合物を用いる有機化合物の製造方法。

[2 6] 一般式 (I I) :

[0024] [化7]



[0025] [式中、

k および l は、独立してそれぞれ、0 ~ 5 の整数を示し、但し、k + l は 0 ではなく ;

k 個の R_a および l 個の R_b は、独立してそれぞれ、脂肪族炭化水素基を有する有機基を示し、ここで、 $k + l$ 個の脂肪族炭化水素基を有する有機基における、全脂肪族炭化水素基の合計の炭素数が 16 以上であり；

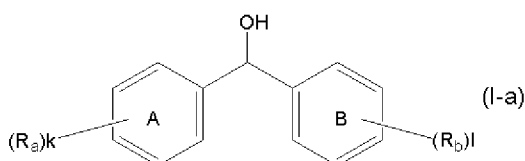
環 A は、 R_a に加えてさらに置換基を有していてもよく；

環 B は、 R_b に加えてさらに置換基を有していてもよい。]

で表されるベンゾフェノン化合物を還元する工程を含む、一般式 (I-a)

:

[0026] [化8]

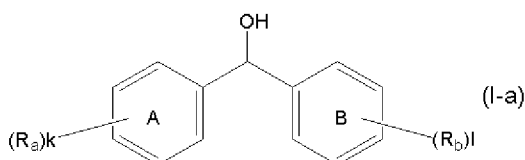


[0027] [式中の各記号は前記と同義である。]

で表されるジフェニルメタン化合物の製造方法。

[27] 一般式 (I-a) :

[0028] [化9]



[0029] [式中、

k および l は、独立してそれぞれ、0 ~ 5 の整数を示し、但し、 $k + l$ は 0 ではなく；

k 個の R_a および l 個の R_b は、独立してそれぞれ、脂肪族炭化水素基を有する有機基を示し、ここで、 $k + l$ 個の脂肪族炭化水素基を有する有機基における、全脂肪族炭化水素基の合計の炭素数が 16 以上であり；

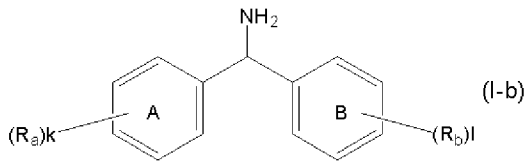
環 A は、 R_a に加えてさらに置換基を有していてもよく；

環 B は、 R_b に加えてさらに置換基を有していてもよい。]

で表されるジフェニルメタン化合物を、 $-CONH_2$ 基または $-OCONH_2$ 基を有する化合物と反応させた後、塩基で処理する工程を含む、一般式 (I

－ b) :

[0030] [化10]

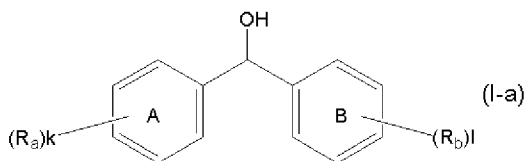


[0031] [式中の各記号は前記と同義である。]

で表されるジフェニルメタン化合物の製造方法。

[2 8] 一般式 (I - a) :

[0032] [化11]



[0033] [式中、

k および l は、独立してそれぞれ、0～5の整数を示し、但し、k + l は0ではなく；

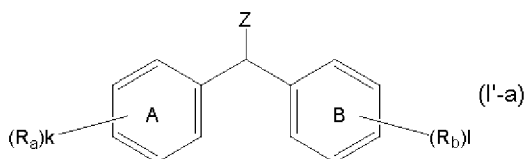
k 個の R_a および l 個の R_b は、独立してそれぞれ、脂肪族炭化水素基を有する有機基を示し、ここで、k + l 個の脂肪族炭化水素基を有する有機基における、全脂肪族炭化水素基の合計の炭素数が16以上であり；

環Aは、 R_a に加えてさらに置換基を有していてもよく；

環Bは、 R_b に加えてさらに置換基を有していてもよい。]

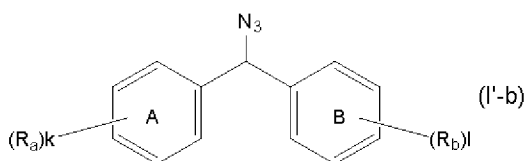
で表されるジフェニルメタン化合物を、クロル化またはブロム化して、一般式 (I' - a) :

[0034] [化12]



[0035] [式中、Zは、塩素原子または臭素原子を示し、その他の記号は、前記と同義である。] で表されるジフェニルメタン化合物を得、次いで当該化合物をアジド化して、一般式 (I' - b) :

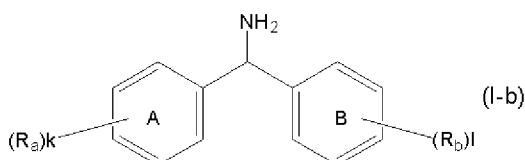
[0036] [化13]



[0037] [式中の記号は、前記と同義である。]

で表されるジフェニルメタン化合物を得、次いでアミノ化する工程を含む、
一般式（I - b）：

[0038] [化14]

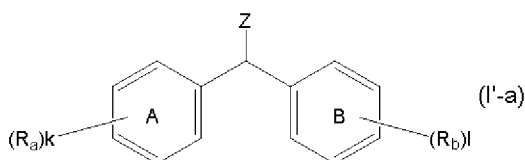


[0039] [式中の各記号は前記と同義である。]

で表されるジフェニルメタン化合物の製造方法。

[2 9] 一般式（I' - a）：

[0040] [化15]



[0041] [式中、

k および l は、独立してそれぞれ、0 ～ 5 の整数を示し、但し、k + l は 0
ではなく；

k 個の R_a および l 個の R_b は、独立してそれぞれ、脂肪族炭化水素基を有す
る有機基を示し、ここで、k + l 個の脂肪族炭化水素基を有する有機基にお
ける、全脂肪族炭化水素基の合計の炭素数が 16 以上であり；

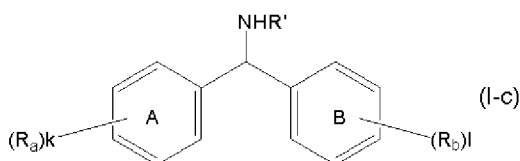
環 A は、 R_a に加えてさらに置換基を有していてもよく；

環 B は、 R_b に加えてさらに置換基を有していてもよく；

Z は塩素原子または臭素原子を示す。]

で表されるジフェニルメタン化合物を $R' - NH_2$ (R' は、アルキル基また
はアラルキル基を示す) と反応させる工程を含む、一般式（I - c）：

[0042] [化16]



[0043] [式中の各記号は前記と同義である。]

で表されるジフェニルメタン化合物の製造方法。

発明の効果

[0044] 本発明の化合物は有機合成反応、特にペプチド液相合成反応において汎用性および安定性に優れている。本発明の化合物を保護化試薬（アンカー）として、ペプチド液相合成すると、反応・沈殿化等容易な操作によってC末端等がカルボキサミド型のペプチドが得られる。

本発明のジフェニルメタン骨格を有する特定の化合物によって、汎用性と安定性に優れた、C末端または側鎖がカルボキサミド型のペプチドの液相合成等におけるアミノ酸および／またはペプチドの保護化試薬（アンカー）として有用な化合物および当該化合物を用いる有機合成反応方法（特にペプチド液相合成方法）、ならびに当該化合物を含むペプチドの液相合成用キットを提供できるようになった。

すなわち、ジフェニルメタン骨格を有する該特定化合物は、ハロゲン溶媒やTHF等にしか溶解せず、極性有機溶媒には殆ど溶解性を示さないため、容易にメタノール等で沈殿化が可能な化合物であり、且つ、該化合物をペプチド液相合成のC末端または側鎖（以下、本明細書ではこれらをまとめて「C末端等」ともいう）のアンカーとして使用してハロゲン溶媒で反応後にメタノール等で沈殿化させて不純物を淘汰するという操作を繰返し、ペプチド鎖長を伸長していくことができ、更に、酸性条件化等の脱保護後にはC末端等をカルボキサミドへ誘導できるようになった。

発明を実施するための形態

[0045] 文中で特に断らない限り、本明細書で用いるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般に理解されるのと同じ意味

をもつ。本明細書に記載されたものと同様または同等の任意の方法および材料は、本発明の実施または試験において使用することができるが、好ましい方法および材料を以下に記載する。本明細書で言及したすべての刊行物および特許は、例えば、記載された発明に関連して使用されうる刊行物に記載されている、構築物および方法論を記載および開示する目的で、参照として本明細書に組み入れられる。

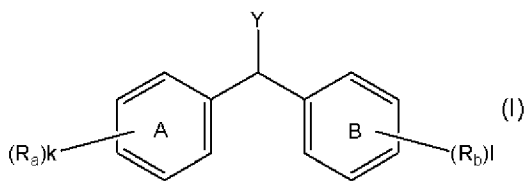
[0046] 1. 本発明の化合物

本発明の化合物は、有機合成用試薬として有用である。ここで、有機合成用試薬とは、有機合成反応に関与する全ての試薬を意味し、反応基質、反応促進剤、保護基を導入するための試薬、脱保護剤等の直接反応に関与する試薬に加え、不活性溶媒等も含めた概念である。具体的にはペプチド合成反応に使用するための試薬が例示される。好ましくはペプチドの液相合成においてアミノ酸またはペプチドのC末端等の保護化試薬（アンカー）として導入される試薬であり、目的に応じて適切な化合物が選択され得る。特に好ましくは本発明の化合物はアンカーである。

本発明の化合物の一実施態様は、下記式（I）で表されるジフェニルメタン化合物である。

一般式（I）：

[0047] [化17]



[0048] [式中、

Yは、ヒドロキシル基または—NHR基（Rは水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す）を示し；

kおよびlは、独立してそれぞれ、0～5の整数を示し、但し、k+lは0ではなく；

k個のR_aおよびl個のR_bは、独立してそれぞれ、脂肪族炭化水素基を有す

る有機基を示し、ここで、 $k + l$ 個の脂肪族炭化水素基を有する有機基における、全脂肪族炭化水素基の合計の炭素数が 16 以上であり；

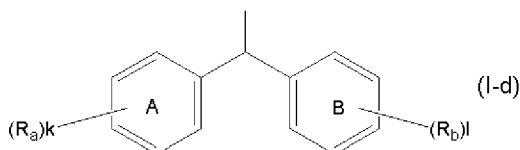
環 A は、 R_a に加えてさらに置換基を有していてもよく；

環 B は、 R_b に加えてさらに置換基を有していてもよい。]

[0049] 本発明の式 (I) で表される化合物(以下、本発明化合物と略称する)は、Y 基を介して、保護化を意図する化合物と結合する。

ここで、Y がヒドロキシル基である本発明化合物は、 $-CONHR$ 基を有する化合物と結合して保護化し、そして、酸等での処理により、式 (I-d) :

[0050] [化18]



[0051] [式中の各基は、前記と同義である。]

で表される基を除去して、 $-CONHR$ 基を有する化合物を得る。即ち、本発明化合物は $-CONHR$ 基の保護基として適用される。

[0052] 一方、Y が $-NHR$ 基である本発明化合物は、 $-COOH$ 基を有する化合物と結合して保護化された $-CONHR$ 基に変換し、そして、酸等での処理により、式 (I-d) で表される基を除去して、 $-CONHR$ 基を有する化合物を得る。即ち、本発明化合物は、 $-COOH$ 基を保護および脱保護を通して最終的に $-CONHR$ 基に変換するのに適用される。

[0053] ペプチドの液相合成において、アミノ酸またはペプチドの C 末端等のアンカーとして適用する場合には、Y がヒドロキシル基である本発明化合物は C 末端等が $-CONHR$ 基であるアミノ酸またはペプチドに適用され、Y が $-NHR$ 基 (R は水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す) である本発明化合物は C 末端等が $-COOH$ 基であるアミノ酸またはペプチドに適用される。従って、本発明化合物は、最終的に C 末端等がカルボキサミド型のペプチドの合成に非常に有用な保護化試薬 (アンカー) である。

- [0054] 本明細書中、Rで示される「アルキル基」としては、 C_{1-30} アルキル基が挙げられ、好ましくは C_{1-10} アルキル基、より好ましくは C_{1-6} アルキル基である。好適な具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられ、特にメチル、エチルが好ましい。
- [0055] 本明細書中、Rで示される「アラルキル基」としては、 C_{7-30} アラルキル基が挙げられ、好ましくは C_{7-20} アラルキル基、より好ましくは C_{7-16} アラルキル基（ C_{6-10} アリール- C_{1-6} アルキル基）である。好適な具体例としては、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、ナフチルメチル、1-ナフチルエチル、1-ナフチルプロピル等が挙げられ、特にベンジルが好ましい。
- [0056] Rとしては、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{7-16} アラルキル基が好ましく、水素原子、メチル、エチルまたはベンジルがより好ましく、水素原子が特に好ましい。
- [0057] 本明細書中、環Aまたは環Bがさらに有していてもよい「置換基」としては、当分野で通常使用されるものが挙げられる。好適な具体的としては、アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基）、アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の C_{1-6} アルコキシ基）等が挙げられるが、環Aおよび環Bは、当該「置換基」を有しない、又は、置換基としてアルコキシ基を有することが特に好ましい。
- [0058] 本明細書中、 R_a または R_b で示される「脂肪族炭化水素基を有する有機基」とは、その分子構造中に脂肪族炭化水素基を有する1価（環Aおよび／または環Bに結合する結合手が1つ）の有機基である。

「脂肪族炭化水素基を有する有機基」における「脂肪族炭化水素基」とは、直鎖または分岐状の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基であり、炭素数

5以上の脂肪族炭化水素基が好ましく、特に炭素数5～60の脂肪族炭化水素基が好ましく、炭素数5～30の脂肪族炭化水素基がより好ましく、炭素数10～30の脂肪族炭化水素基がいっそう好ましい。

「脂肪族炭化水素基を有する有機基」における「脂肪族炭化水素基」の部位は、特に限定されず、末端に存在しても（1価基）、それ以外の部位に存在してもよい（例えば2価基）。

「脂肪族炭化水素基」としては、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、デシル基、ラウリル基、トリデシル基、ミリスチル基、セチル基、ステアリル基、アラキル基、ベヘニル基、オレイル基、イソステアリル基等の1価基およびそれらから誘導される2価基が挙げられる。

「脂肪族炭化水素基を有する有機基」中の「脂肪族炭化水素基」以外の部位は任意に設定することができる。例えば-O-、-S-、-COO-、-OCONH-、-CONH-、炭化水素基（1価基または2価基）等の部位を有していてもよい。「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、単環式飽和炭化水素基および芳香族炭化水素基等が挙げられ、具体的には、例えば、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、アラルキル基等の1価基およびそれらから誘導される2価基が用いられる。「アルキル基」としては、例えば、C₁₋₆アルキル基等が好ましく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。「アルケニル基」としては、例えば、C₂₋₆アルケニル基等が好ましく、例えば、ビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等が挙げられる。「アルキニル基」としては、例えば、C₂₋₆アルキニル基等が好ましく、例えば、エチニル、プロパルギル、1-プロピニル等が挙げられる。「シクロアルキル基」としては、例えば、C₃₋₆シクロアルキル基等が好ましく、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペン

チル、シクロヘキシルが挙げられる。「アリール基」は、例えば、 C_{6-14} アリール基等が好ましく、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル、2-アンスリル等が挙げられる。中でも C_{6-10} アリール基がより好ましく、フェニルが特に好ましい。「アラルキル基」としては、例えば、 C_{7-20} アラルキル基が好ましく、例えば、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、ナフチルメチル、1-ナフチルエチル、1-ナフチルプロピル等が挙げられる。中でも、 C_{7-16} アラルキル基（ C_{6-10} アリール- C_{1-6} アルキル基）がより好ましく、ベンジルが特に好ましい。当該炭化水素基は、ハロゲン原子（塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子）、オキソ基等から選択される置換基で置換されていてもよい。

[0059] 「脂肪族炭化水素基を有する有機基」の環Aおよび／または環Bへの結合（置換）は、該基中に存在する「脂肪族炭化水素基」または上記「炭化水素基」を介して行われるもの、すなわち直接炭素-炭素結合で結合しているものであっても、該基中に存在する-O-、-S-、-COO-、-OCONH-、-CONH-等の部位を介して行われるものであってもよい。好ましくは、化合物の合成のし易さの点から、-O-、-S-、-COO-または-CONH-を介して行われる。特に好ましくは-O-を介して行われる。

[0060] 本発明化合物において、環Aおよび環Bは「脂肪族炭化水素基を有する有機基」を合計で $(k+1)$ 個有し（但し0個ではない）、好ましくは1乃至4個、好ましくは1乃至3個、より好ましくは1または2個有する。ここで、全ての「脂肪族炭化水素基を有する有機基」が同じ環に存在していてもよいし、異なる環に存在していてもよい。また、1つの「脂肪族炭化水素基を有する有機基」に分岐等によって複数の「脂肪族炭化水素基」が存在してもよい。「脂肪族炭化水素基を有する有機基」中に「脂肪族炭化水素基」が複数存在する場合には、その各々は同一のものであっても異なるものであってもよい。

[0061] 「脂肪族炭化水素基を有する有機基」が-O-を介して結合する場合、除

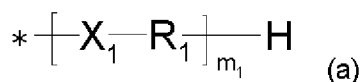
去が容易となる点から、「脂肪族炭化水素基を有する有機基」の少なくとも1つは、環Aおよび／または環Bの4位に結合することが好ましい。

[0062] 本発明化合物においては、 $(k+1)$ 個の「脂肪族炭化水素基を有する有機基」における、全「脂肪族炭化水素基」の合計の炭素数は16以上である。好ましくは、16～200であり、より好ましくは16～100であり、さらに好ましくは、16～60である。当該炭素数が多いほど、ペプチド鎖が長鎖となった場合でも本発明化合物の極性有機溶媒における結晶性が良好となる。

[0063] 「脂肪族炭化水素基を有する有機基」中の「脂肪族炭化水素基」は、合成を目的とする化合物の用途に応じて適宜選択される。例えば、ペプチド液相合成において、アミノ酸またはペプチドのC末端等におけるアンカーとして使用する場合には、比較的鎖長の長い、即ち炭素数5以上のものを採用することが好ましく、さらには炭素数5～60の脂肪族炭化水素基がより好ましく、炭素数5～30の脂肪族炭化水素基がより好ましく、炭素数10～30の脂肪族炭化水素基がいっそう好ましい。

[0064] 「脂肪族炭化水素基を有する有機基」としては、例えば下記式(a)～(e)で表される基が挙げられる。

[0065] [化19]



[0066] (式(a)中、

*は結合位置を示し；

m_1 は、1～10の整数を示し；

m_1 個の X_1 は、独立してそれぞれ、存在しないか、あるいは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OCONH}-$ または $-\text{CONH}-$ を示し；

m_1 個の R_1 は、独立してそれぞれ、炭素数5以上の2価の脂肪族炭化水素基を示す。)

[0067] R_1 で示される「炭素数5以上の脂肪族炭化水素基」としては、上記「脂肪

族炭化水素基を有する有機基」における「脂肪族炭化水素基」のうち、炭素数が５以上のものが挙げられ、好ましくは炭素数５～６０である。

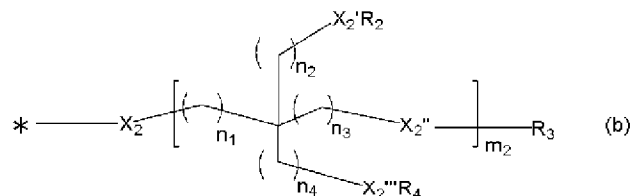
[0068] 式 (a) において、

m_1 が、1 であり；

X_1 が、 $-O-$ であり；かつ

R₁が、炭素数5～60の2価の脂肪族炭化水素基である、基が特に好ましい。

[0069] [1E20]



[0070] (式 (b) 中、*は結合位置を示し；

m_2 は、 $1 \sim 2$ の整数を示し；

n_1, n_2, n_3 および n_4 は、それぞれ独立して、 $0 \sim 2$ の整数を示し；

X_2 、 m_2 個の X_2' 、 m_2 個の X_2'' および m_2 個の X_2''' は、それぞれ独立して、存在しないか、あるいは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCONH-$ または $-CONH-$ を示し；

R₂およびR₄は、独立してそれぞれ、水素原子、メチル基または炭素数5以上の脂肪族炭化水素基を示し；R₃は、炭素数5以上の脂肪族炭化水素基を示す。）

[0071] R_2 、 R_3 または R_4 で示される「炭素数5以上の脂肪族炭化水素基」としては、上記「脂肪族炭化水素基を有する有機基」における「脂肪族炭化水素基」のうち、炭素数が5以上のものが挙げられ、好ましくは炭素数5～60である。

[0072] 式 (b) において、

m_2 が、1であり；

n_1 、 n_2 、 n_3 および n_4 が、独立してそれぞれ、 $0 \sim 1$ の整数であり；

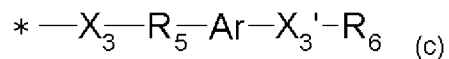
X_2 が、 $-O-$ または $-CONH-$ であり；

X_2' 、 X_2'' および X_2''' が、独立してそれぞれ、存在しないか、あるいは $-O-$ であり；

R_2 および R_4 が、独立してそれぞれ、水素原子、メチル基または炭素数5～60の脂肪族炭化水素基であり；かつ

R_3 が、炭素数5～60の脂肪族炭化水素基である、
基が特に好ましい。

[0073] [化21]



[0074] (式(c)中、

*は結合位置を示し；

X_3 および X_3' は、独立してそれぞれ、存在しないか、あるいは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCONH-$ または $-CONH-$ を示し；

R_5 および R_6 は、独立してそれぞれ、脂肪族炭化水素基を示し；

Ar はアリーレン基を示す)

[0075] R_5 または R_6 で示される「脂肪族炭化水素基」としては、上記「脂肪族炭化水素基を有する有機基」における「脂肪族炭化水素基」と同様のものが挙げられる。好ましくは炭素数は5以上であり、より好ましくは炭素数5～60である。

Ar で示される「アリーレン基」としては、例えば、フェニレン、ナフチレン、ビフェニレン等が挙げられ、好ましくはフェニレンである。

[0076] 式(c)において、

X_3 および X_3' が、 $-O-$ であり；

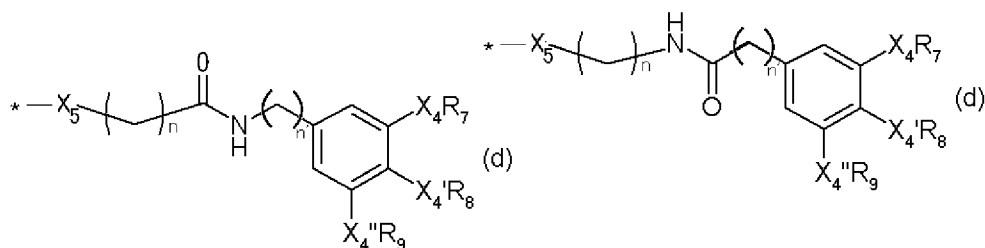
R_5 および R_6 が、炭素数5～60の脂肪族炭化水素基であり；かつ

Ar が、フェニレンである、

基が特に好ましい。

[0077]

[化22]



[0078] (式(d)中、

*は結合位置を示し；

 n 及び n' は独立してそれぞれ 0 から 20 の整数を示し； X_4 、 X_4' および X_4'' は、独立してそれぞれ、存在しないか、あるいは—O—、—S—、—COO—、—OCONH—または—CONH—を示し； X_5 は、存在しないか、あるいは—O—を示し； R_7 、 R_8 および R_9 は、独立してそれぞれ、脂肪族炭化水素基を示す)

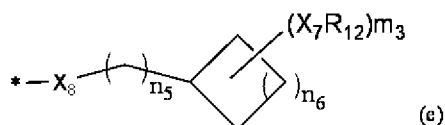
[0079] R_7 、 R_8 または R_9 で示される「脂肪族炭化水素基」としては、上記「脂肪族炭化水素基を有する有機基」における「脂肪族炭化水素基」と同様のものが挙げられる。好ましくは炭素数は 5 以上であり、より好ましくは炭素数 5 ～ 60、特に好ましくは 5 ～ 30 である。

[0080] 式(d)において、

 n が、0 から 20 の整数であり； X_4 、 X_4' および X_4'' が、—O—であり；かつ

R_7 、 R_8 および R_9 が、独立してそれぞれ、炭素数 5 ～ 30 の脂肪族炭化水素基である、
基が特に好ましい。

[0081] [化23]



[0082] (式(e)中、*は、結合位置を示し； X_8 は存在しないか、あるいは—O—、—S—、—NHCO—若しくは—CONH—を示し； m_3 は 0 ～ 15 の整数

を示し； n_5 は0～11の整数を示し； n_6 は0～5の整数を示し； X_7 は存在しないか、あるいは—O—、—S—、—COO—、—OCONH—、—NHCO—または—CONH—を示し； R_{12} は水素原子、メチル基または炭素数5以上の脂肪族炭化水素基を示し； X_7 が複数存在する場合の各 X_7 はそれぞれ同一でも異なってもよく； R_{12} が複数存在する場合の各 R_{12} はそれぞれ同一でも異なってもよい。）

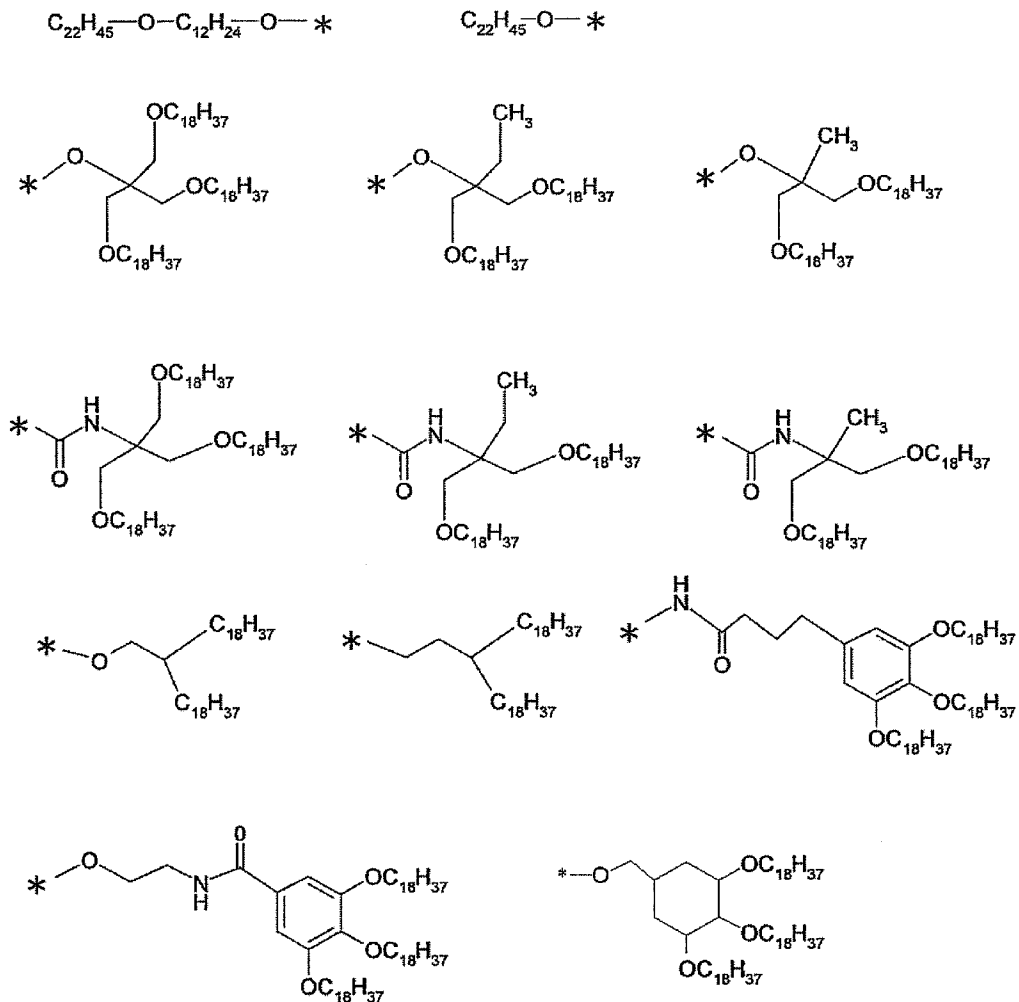
R_{12} としての「炭素数5以上の脂肪族炭化水素基」としては、上記「脂肪族炭化水素基を有する有機基」における「脂肪族炭化水素基」のうち、炭素数が5以上のものが挙げられ、好ましくは炭素数5～80である。

[0083] 式(e)において、 X_8 は—O—を示し、 m_3 は2または3を示し、 n_5 は1を示し、 n_6 は2または3を示し、 X_7 は—O—を示し、 m_3 個の R_{12} は、独立してそれぞれ、炭素数8～60のアルキル基を示す、基が好ましい。

[0084] 「脂肪族炭化水素基を有する有機基」の具体例を、炭素数18または22の脂肪族炭素鎖を有する基で例示すると、以下の例が挙げられる。各基中の*は結合位置を示す。

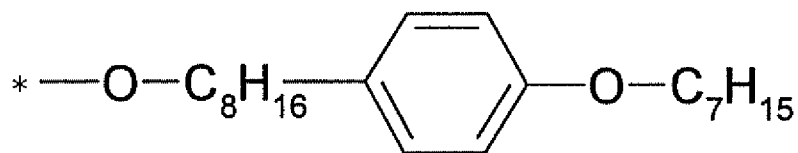
[0085]

[化24]



[0086] 又、以下の基も用いられる。

[0087] [化25]



[0088] 式 (I) で表される本発明のジフェニルメタン化合物としては、好ましくは式 (I) 中、

Y がヒドロキシル基であり；

k および l が、独立してそれぞれ、0～3 の整数であり；

各脂肪族炭化水素基を有する有機基が環 A または環 B の 4 位に存在する、式

(a) (式中、 m_1 は 1 または 2 であり； X_1 は $-O-$ であり； R_1 は炭素数 5

～60の2価の脂肪族炭化水素基である。)で表される基、または式(e)
 (式中、 m_3 は2または3であり； n_5 は1であり； n_6 は2または3であり；
 X_8 は－O－であり； X_7 は－O－であり； m_3 個の R_{12} が、独立してそれぞれ、
 炭素数14～30のアルキル基である。)で表される基
 である化合物である。

さらに、式(I)で表される本発明のジフェニルメタン化合物の別の実施
 態様としては、好ましくは式(I)中、

Yが－NHR基(Rは水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す)で
 あり；

kおよびlが、独立してそれぞれ、0～3の整数であり；

各脂肪族炭化水素基を有する有機基が環Aまたは環Bの4位に存在する、式

(a)(式中、 m_1 は1または2であり； X_1 は－O－であり； R_1 は炭素数5
 ～60の2価の脂肪族炭化水素基である。)で表される基、または式(e)

(式中、 m_3 は2または3であり； n_5 は1であり； n_6 は2または3であり；
 X_8 は－O－であり； X_7 は－O－であり； m_3 個の R_{12} が、独立してそれぞれ、
 炭素数14～30のアルキル基である。)で表される基
 である化合物である。

[0089] 本発明のジフェニルメタン化合物の好ましい例としては、以下のジフェニル
 ルメタン化合物が挙げられる。

2, 3, 4-トリオクタデカノキシベンゾヒドロール；

[フェニル(2, 3, 4-トリオクタデカノキシフェニル)メチル]アミン
 ；

4, 4'-ジドコソキシベンゾヒドロール；

ジ(4-ドコソキシフェニル)メチルアミン；

4, 4'-ジ(12-ドコソキシドデシルオキシ)ベンゾヒドロール；

アミノビス[4-(12-ドコソキシドデシルオキシ)フェニル]メタン
 ；

N-ベンジルー[ビス(4-ドコシルオキシフェニル)]メチルアミン；

(4-メトキシフェニル) - [4-(3, 4, 5-トリス-オクタデシロキシシクロヘキシルメトキシ) - フェニル] - メタノール;

{(4-メトキシフェニル) - [4-(3, 4, 5-トリス-オクタデシロキシシクロヘキシルメトキシ) - フェニル] - メチル} - アミン; および

[ビス-(4-ドコソキシフェニル) - メチル] - アミン。

[0090] 2. 本発明化合物の製造方法

本発明化合物の製造方法としては、特に限定されないが、例えば次のような反応を経て合成することができる。

原料化合物は、特に述べない限り、市販されているものを容易に入手できるか、あるいは、自体公知の方法またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。

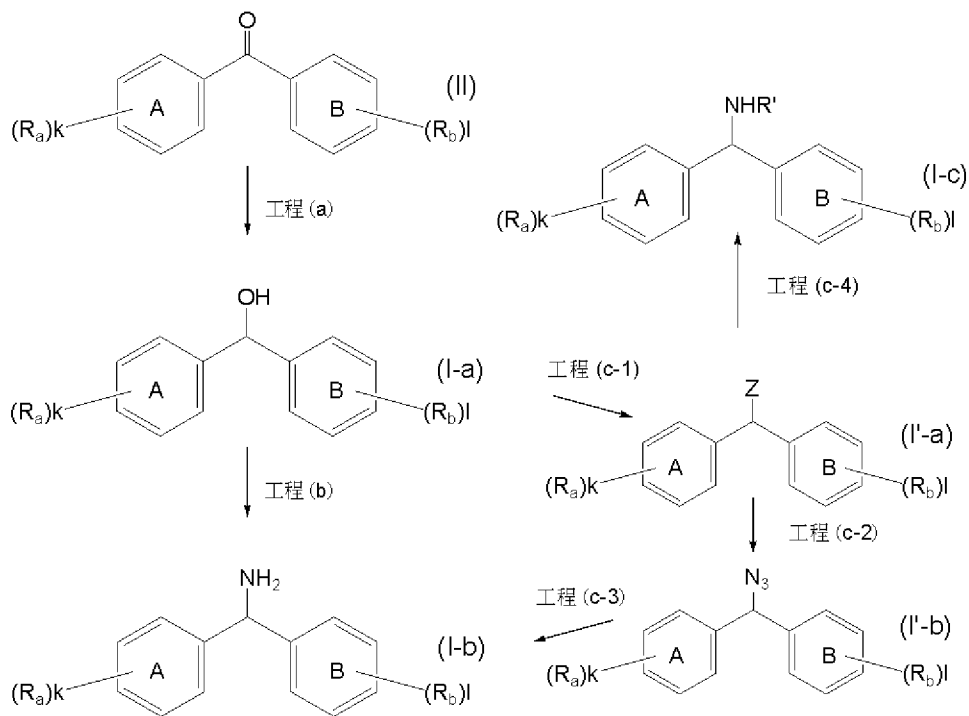
以下の各方法で得られる化合物の収率は用いる反応条件によって異なりうるが、これらの生成物から通常的手段（再結晶、カラムクロマトグラフィー等）によって単離・精製し、次いで、溶液温度を変化させる手段や溶液組成を変化させる手段等によって沈殿化することができる。

また、各反応において、原料化合物がヒドロキシル基、アミノ基、カルボキシ基、カルボニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

[0091] 本発明化合物は、例えば、以下の工程により製造することができる。

[0092]

[化26]



[0093] [式中の記号は、前記と同義である。]

[0094] 工程 a

当該工程は、式 (I I) で表される化合物（以下、化合物 (I I) と略称する）を還元することにより、本発明化合物において Y がヒドロキシル基である、式 (I - a) で表される化合物（以下、化合物 (I - a) と略称する）を製造する工程である。

当該還元反応は、還元剤を用いる方法や接触水素添加反応による方法により行うことができる。

[0095] 還元剤を用いる方法は、通常、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

還元剤としては、例えば、金属水素化物（水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジブチルアルミニウム、水素化アルミニウム、水素化アルミニウムリチウム等）等が挙げられ、中でも、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジブチルアルミニウム等が好ましい。

還元剤の使用量は、化合物 (I I) 1 モルに対して、通常 0.5 ～ 5 モル

、好ましくは1～3モルである。

当該反応は、通常、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；N，N－ジメチルホルムアミド等のアミド類等あるいはそれらの混合物が挙げられ、中でもテトラヒドロフラン、トルエン、メタノール、クロロホルム等が好ましい。

反応温度は、通常0～100℃、好ましくは30～70℃であり、反応時間は、通常1～24時間、好ましくは2～5時間である。

[0096] 接触水素添加反応は、通常、反応に影響を及ぼさない溶媒中、水素雰囲気下、触媒存在下で行われる。

触媒としては、例えば、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化パラジウム等のパラジウム類；ラネーニッケル等のニッケル類等が挙げられ、中でもパラジウム炭素等が好ましい。

触媒の使用量は、化合物（I I）に対して、通常5%～30%質量%、好ましくは5～20質量%である。

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；N，N－ジメチルホルムアミド等のアミド類等あるいはそれらの混合物が挙げられ、中でもメタノール、テトラヒドロフラン等が好ましい。

反応が行われる水素圧は、通常1～5気圧であり、好ましくは1～3気圧である。

反応温度は、通常20～80℃、好ましくは30～50℃であり、反応時間は、通常1～30時間、好ましくは2～8時間である。

[0097] 工程b

当該工程は、化合物（I-a）を $-\text{CONH}_2$ 基または $-\text{OCONH}_2$ 基を有する化合物と反応させた後、塩基で処理することにより、本発明化合物においてYがアミノ基である、式（I-b）で表される化合物（以下、化合物（I-b）と略称する）を製造する工程である。

[0098] 化合物（I-a）と $-\text{CONH}_2$ 基または $-\text{OCONH}_2$ 基を有する化合物との反応は、通常、反応に影響を及ぼさない溶媒中、酸触媒下、化合物（I-a）を $-\text{CONH}_2$ 基または $-\text{OCONH}_2$ 基を有する化合物と反応させることにより行われる。

酸触媒としては、例えば、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられ、中でもメタンスルホン酸、トルエンスルホン酸等が好ましい。

酸触媒の使用量は、化合物（I-a）1モルに対して、通常0.05～0.5モル、好ましくは0.1～0.3モルである。

$-\text{CONH}_2$ 基または $-\text{OCONH}_2$ 基を有する化合物としては、例えば、 Fmoc-NH_2 、 HCONH_2 、 CF_3CONH_2 、 AcNH_2 、 EtOCONH_2 、 Cbz-NH_2 等が挙げられ、中でも EtOCONH_2 、 Fmoc-NH_2 、 Cbz-NH_2 等が好ましい。ここで、「Fmoc-」とは9-フルオレニルメトキシカルボニル基を意味し、「Cbz-」は、ベンジルオキシカルボニル基を意味する。

当該化合物の使用量は、化合物（I-a）1モルに対して、通常1～10モル、好ましくは1～5モルである。

溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類等あるいはそれらの混合物が挙げられ、中でも、トルエン、テトラヒドロフラン等が好ましい。

反応温度は、通常60～150℃、好ましくは70～110℃であり、反応時間は、通常1～30時間、好ましくは2～6時間である。

[0099] 次いで、得られた化合物に対して塩基で処理を行う。当該反応は、通常、

反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン等が挙げられ、中でもジエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン等が好ましい。

塩基の使用量は、化合物 (I-a) 1 モルに対して、通常 2 ~ 50 モル、好ましくは 5 ~ 30 モルである。

溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；アセトニトリル等のニトリル類；それらの混合物が挙げられ、中でも、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトニトリル等が好ましい。

反応温度は、通常 10 ~ 80 °C、好ましくは 20 ~ 50 °C であり、反応時間は、通常 1 ~ 30 時間、好ましくは 1 ~ 5 時間である。

[0100] 化合物 (I-b) は、工程 (c-1) から工程 (c-3) により製造することもできる。

工程 (c-1)

当該工程は、化合物 (I-a) をクロル化またはブロム化することにより、式 (I'-a) で表される化合物（以下、化合物 (I'-a) と略称する）を製造する工程である。

当該反応は、通常、反応に影響を及ぼさない溶媒中、化合物 (I-a) をクロル化剤またはブロム化剤と反応させることにより行われる。

クロル化剤としては、例えば、塩化アセチル、塩化チオニルが挙げられる。ブロム化剤としては臭化アセチル、三臭化リン、ジフェニルホスフィン／臭素等が挙げられる。

クロル化剤またはブロム化剤の使用量としては、化合物 (I-a) に対して、通常 0.8 ~ 10 当量、好ましくは 1 ~ 5 当量である。

溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭

化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；それらの混合物が挙げられ、中でも、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン等が好ましい。

反応温度は、通常10～150℃、好ましくは30～80℃であり、反応時間は、通常0.5～30時間、好ましくは2～20時間である。

[0101] 工程（c-2）

当該工程は、化合物（I' - a）をアジド化することにより、式（I' - b）で表される化合物（以下、化合物（I' - b）と略称する）を製造する工程である。

当該反応は、通常、反応に影響を及ぼさない溶媒中、化合物（I' - a）をアジド化剤と反応させることにより行われる。

アジド化剤としては、例えば、アジ化ナトリウムが挙げられる。

アジド化剤の使用量としては、化合物（I' - a）1モルに対して、通常1～10モル、好ましくは1～5モルである。

溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；それらの混合物が挙げられ、中でも、クロロホルム、N，N-ジメチルホルムアミド等が好ましい。

反応温度は、通常10～150℃、好ましくは20～100℃であり、反応時間は、通常0.5～30時間、好ましくは2～20時間である。

[0102] 工程（c-3）

当該工程は、化合物（I' - b）をアミノ化することにより、化合物（I - b）を製造する工程である。

当該反応は、通常、反応に影響を及ぼさない溶媒中、水存在下、化合物（I' - b）をトリフェニルホスフィンと反応させることにより行われる。

トリフェニルホスフィンの使用量としては、化合物（I' - b）1モルに対して、通常1～10モル、好ましくは1～5モルである。

水の使用量は、化合物（I' - b）1モルに対して、通常1～10モル、好ましくは1～5モルである。

溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；及び、それらの混合物が挙げられ、中でも、トルエン、テトラヒドロフラン等が好ましい。

反応温度は、通常10～150℃、好ましくは20～100℃であり、反応時間は、通常0.5～30時間、好ましくは2～20時間である。

[0103] 工程（c-4）

当該工程は、化合物（I' - a）をNHR'基を有する化合物（R'は、アルキル基またはアラルキル基を示す）と反応させることにより、本発明化合物においてYが-NHR'基である、式（I - c）で表される化合物（以下、化合物（I - c）と略称する）を製造する工程である。

当該反応は、通常、反応に影響を及ぼさない溶媒中、必要により塩基の存在下、化合物（I' - a）をR' - NH₂で表されるアミンと反応させることにより行われる。

アミンの使用量は、化合物（I' - a）1モルに対して、通常1～10モル、好ましくは2～5モルである。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の第3級アミン等が挙げられ、中でも、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が好ましい。

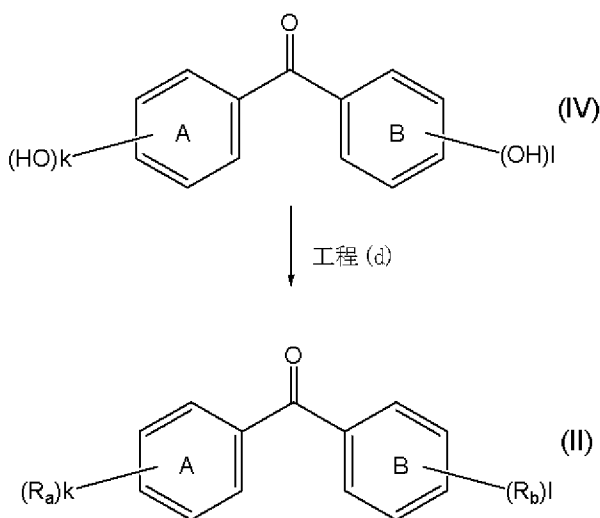
塩基の使用量は、化合物（I' - a）1モルに対して、通常1～2モルであり、好ましくは1～1.5モルである。

溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；及び、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン溶媒又は、それらの混合物が挙げられ、中でも、トルエン、テトラヒドロフラン、クロロホルム等が好ましい。

反応温度は、通常10～100℃、好ましくは20～60℃であり、反応時間は、通常0.5～30時間、好ましくは2～20時間である。

[0104] なお、原料化合物として使用した化合物（I I）において、「脂肪族炭化水素基を有する有機基」が、－Ｏ－を介して環Ａおよび／または環Ｂに結合している化合物（I I）は、例えば、以下の方法により製造することができる。

[0105] [化27]



[0106] [式中の各基は、前記と同義である。]

[0107] 工程 d

式（I V）で表される化合物（以下、化合物（I V）と略称する）のヒドロキシル基に基 R_a および／または基 R_b を導入することにより、化合物（I I）を製造する工程である。

当該反応は、通常、反応に影響を及ぼさない溶媒中、塩基の存在下、基 R_a および／または基 R_b に対応するハロゲン化物を用いて行われる。

基 R_a および／または基 R_b に対応するハロゲン化物としては、対応する塩化物、対応する臭化物、対応するヨウ化物が挙げられ、中でも、対応する臭化物、対応するヨウ化物が好ましい。

当該ハロゲン化物の使用量は、化合物（I V）中のヒドロキシル基数により適宜決定されるが、ヒドロキシル基に対して、通常 0.8～2 当量、好ましくは 1～1.5 当量である。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウムブトキシド等のアルカ

リ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N，N－ジメチルアニリン、1，8－ジアザビシクロ〔5．4．0〕－7－ウンデセン等のアミン類等が挙げられ、中でも炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等が好ましい。

塩基の使用量は、化合物（I V）1モルに対して、通常0．8～3モル、好ましくは1～2モルである。

溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類等あるいはそれらの混合物が挙げられ、中でも、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、N－メチルピロリドン等が好ましい。

反応温度は、通常50～150℃、好ましくは60～120℃であり、反応時間は、通常2～30時間、好ましくは3～10時間である。

[0108] 脂肪族炭化水素基を有する有機基が－O－以外を介して環Aおよび／または環Bに結合している化合物（I I）を製造する場合も上記方法に準じて、あるいは上記方法を適宜改変することによって製造することができる。かかる改変は当分野で通常実施されている反応を用いることによって行うことができる。例えば、「脂肪族炭化水素基を有する有機基」が－CONH－を介して環Aおよび／または環Bに結合している場合は、カルボキシル基を有する化合物（I V）と基R_oおよび／または基R_bに対応するアミン化合物とを脱水縮合することによって得ることができる。

[0109] 3. 有機合成反応方法

本発明化合物は、各種有機合成反応用保護化試薬（アンカー）として使用できる。例えば、以下の工程により実施することができる。

（i）本発明化合物を可溶性溶媒に溶解する工程（溶解工程）

（ii）上記工程で得られた可溶性溶媒に溶解された本発明化合物と反応基質を結合させる工程（結合工程）

(iii) 上記工程で得られた結合物を沈殿させる工程（沈殿化工程）

[0110] 工程 i（溶解工程）

本工程は、本発明化合物を可溶性溶媒に溶解する工程である。

溶媒としては、一般的な有機溶媒を反応に用いることができるが、当該溶媒における溶解度が高い程、優れた反応性が期待できるため、本発明化合物の溶解度の高い溶媒を選択することが好ましい。具体的にはクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の非極性有機溶媒が挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、上記ハロゲン化炭素類や非極性有機溶媒に、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類を、本発明化合物が溶解し得る限り、適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0111] 工程 ii（結合工程）

本工程は、上記工程で得られた可溶性溶媒に溶解された本発明化合物と反応基質を結合させる工程である。

ここで反応基質について、Yがヒドロキシル基である本発明化合物をアンカーとして使用する場合は、反応基質は-CO-NH-R基を有する化合物であり、Yが-NH-R基である本発明化合物をアンカーとして使用する場合は、反応基質は-COOH基を有する化合物である。

反応基質の使用量は、本発明化合物1モルに対し、通常1～10モル、好ましくは1～5モルである。

[0112] Yがヒドロキシル基の場合は、通常、反応に影響を及ぼさない溶媒中、酸触媒下、本発明化合物と反応基質を反応させることにより行われる。

酸触媒としては、例えば、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられ、中でもメタンスルホン酸、トルエンスルホン酸等が好ましい。

酸触媒の使用量は、本発明化合物 1 モルに対して、通常 0.05～0.5 モル、好ましくは 0.1～0.3 モルである。

溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類等あるいはそれらの混合物が挙げられ、中でも、トルエン、テトラヒドロフラン等が好ましい。

反応温度は、通常 50℃～150℃、好ましくは 60℃～120℃であり、反応時間は、通常 1～30 時間である。

[0113] Y がーNHR 基の場合、通常、反応に影響を及ぼさない溶媒中、縮合剤を用いて本発明化合物と反応基質を縮合させることにより行われる。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミドおよびその塩酸塩（EDC・HCl）、ヘキサフルオロリン酸（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（PyBop）、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 テトラフルオロボレート（TBTU）、1-[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]-5-クロロ-1H-ベンゾトリアゾリウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスフェート（HCTU）、O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロボレート（HBTU）等が挙げられる。

縮合剤の使用量は、本発明化合物 1 モルに対して、通常 1～10 モル、好ましくは 1～5 モルである。

縮合剤は、必要により、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）等の促進剤と共に使用してもよい。

促進剤の使用量は、本発明化合物 1 モルに対して、通常 0.1～2 モルであり、好ましくは 0.1～1.5 モルである。

溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、

テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類等あるいはそれらの混合物が挙げられ、中でも、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等が好ましい。

反応温度は、通常0～50℃、好ましくは10～30℃であり、反応時間は、通常1～30時間、好ましくは2～5時間である。

反応の進行の確認は一般的な液相有機合成反応と同様の方法を適用できる。即ち、薄層シリカゲルクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等を用いて反応を追跡することができる。

[0114] 工程iii（沈殿化工程）

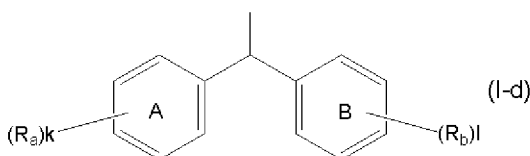
本工程は、上記工程で得られた結合物を単離するために、該結合物が溶解している溶媒を変化させ（例、溶媒組成の変更、溶媒の種類の変更）、沈殿化させる工程である。即ち、結合物が溶解するような条件下にて反応を行い、反応後、溶媒を留去後、溶媒置換することによって結合物を沈殿化し不純物を淘汰する。置換溶媒としては、メタノールやアセトニトリル等の極性有機溶媒を用いる。

[0115] 工程iv（除去工程）

沈殿化により単離された結合物に対して所望の反応を行った後、最終的に本発明化合物由来のアンカーを除去する（除去工程）。

ここで除去されるアンカーは、式（I-d）：

[0116] [化28]



[0117] [式中の各基は、前記と同義である。]

で表される基である。即ち、Yがヒドロキシル基である場合、反応基質の-CONHR基は最終的に-CONHR基と変わりはないが、Yが-NHR基である場合、反応基質の-COOH基は最終的に-CONHR基に変換される。

アンカーの除去は、酸等の処理により行われる。酸としては、トリフルオロ酢酸（TFA）、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられ、中でも、トリフルオロ酢酸が好ましい。

酸の使用量は、結合物 1 モルに対して、通常 3 ～ 100 モル、好ましくは 5 ～ 50 モルである。

反応温度は、通常、0℃～80℃、好ましくは 10℃～50℃である。反応時間は、通常、0.5～24 時間である。

[0118] 上記工程を利用してペプチドの液相合成を行うことができる。このペプチドの液相合成により、最終的に C 末端等がカルボキサミド型のペプチドを製造することができる。以下、具体的に説明する。

(1) Y がヒドロキシル基である本発明化合物を、 $-CONHR$ 基を有する N-保護アミノ酸または N-保護ペプチドと縮合させるか、または、Y が $-NHR$ 基である本発明化合物を、 $-COOH$ 基を有する N-保護アミノ酸または N-保護ペプチドと縮合させ、C-ジフェニルメタン保護アミノ酸または C-ジフェニルメタン保護ペプチドを得る工程（C 末端等ジフェニルメタン保護工程）

(2) 上記工程で得られたアミノ酸またはペプチドの N 末端を脱保護する工程（N 末端脱保護工程）

(3) 上記工程で得られたアミノ酸またはペプチドの N 末端に、N-保護アミノ酸または N-保護ペプチドを縮合させる工程（ペプチド鎖伸長工程）

(4) 上記工程で得られたペプチドを沈殿する工程（沈殿工程）

[0119] 工程 1（C 末端等ジフェニルメタン保護工程）

当該工程は、本発明化合物を N-保護アミノ酸または N-保護ペプチドの C 末端等と縮合させて、C-ジフェニルメタン保護アミノ酸または C-ジフェニルメタン保護ペプチドを得る工程である。

$-CONHR$ 基を有する N-保護アミノ酸または N-保護ペプチド、および C 末端等に $-COOH$ 基を有する N-保護アミノ酸または N-保護ペプチドは、市販品を用いてもよく、また、ペプチド分野で従来公知の方法により

製造してもよい。

[0120] Yがヒドロキシル基である場合、本発明化合物と—CONHR基を有するN-保護アミノ酸またはN-保護ペプチドとのC末端等での縮合反応は、通常、反応に影響を及ぼさない溶媒中、酸触媒下で行われる。

当該アミノ酸またはペプチドの使用量は、本発明化合物1モルに対し、通常1～10モル、好ましくは1～5モルである。

酸触媒としては、例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられ、中でもメタンスルホン酸、トルエンスルホン酸等が好ましい。

酸触媒の使用量は、本発明化合物1モルに対して、通常0.05～0.5モル、好ましくは0.1～0.3モルである。

溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類等あるいはそれらの混合物が挙げられ、中でも、トルエン、テトラヒドロフラン等が好ましい。

反応温度は、通常60～150℃、好ましくは70～110℃であり、反応時間は、通常1～30時間、好ましくは2～6時間である。

[0121] Yが—NHR基である場合、本発明化合物と—COOH基を有するN-保護アミノ酸またはN-保護ペプチドとの縮合反応は、通常、反応に影響を及ぼさない溶媒中、縮合剤を用いて行われる。

当該アミノ酸またはペプチドの使用量は、本発明化合物1モルに対し、通常1～10モル、好ましくは1～5モルである。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミドおよびその塩酸塩（EDC・HCl）、ヘキサフルオロリン酸（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（PyBop）、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 テトラフルオロボレート（TBTU）、1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-5-クロロ-1H-ベンゾトリ

アゾリウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスフェート (HCTU)、*O*-ベンゾトリアゾール-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロボレート (HBTU) 等が挙げられる。

縮合剤の使用量は、本発明化合物 1 モルに対して、通常 1 ~ 10 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

縮合剤は、必要により、*N*-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 等の促進剤と共に使用してもよい。

促進剤の使用量は、本発明化合物 1 モルに対して、通常 0.1 ~ 2 モルであり、好ましくは 0.1 ~ 1.5 モルである。

溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類等あるいはそれらの混合物が挙げられ、中でも、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等が好ましい。

反応温度は、通常 0 ~ 50 °C、好ましくは 10 ~ 30 °C であり、反応時間は、通常 1 ~ 30 時間、好ましくは 2 ~ 5 時間である。

[0122] あるいは、-COOH 基を有する *N*-保護アミノ酸または *N*-保護ペプチドの -COOH 基を、反応に影響を及ぼさない溶媒中、塩基の存在下で活性化させた後、本発明化合物と反応させることにより行ってもよい。

当該アミノ酸またはペプチドの使用量は、本発明化合物 1 モルに対し、通常 1 ~ 10 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

-COOH 基の活性化剤としては、例えば、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等のクロロ炭酸エステル等が挙げられる。

-COOH 基の活性化剤の使用量は、当該 *N*-保護アミノ酸または *N*-保護ペプチド 1 モルに対して、通常 0.8 ~ 2 モルであり、好ましくは 1 ~ 1.5 モルである。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の第 3 級アミン等が挙げられ、中でも、トリエチルアミン、ジイソプロミ

ルエチルアミン等が好ましい。

塩基の使用量は、当該アミノ酸またはペプチド 1 モルに対して、通常 1 ～ 2 モルであり、好ましくは 1 ～ 1.5 モルである。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類等あるいはそれらの混合物が挙げられ、中でも、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等が好ましい。

反応温度は、通常 $-10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は、通常 1 ～ 30 時間、好ましくは 2 ～ 5 時間である。

[0123] 工程 2 (N 末端脱保護工程)

当該工程は、工程 1 で得られた C-ジフェニルメタン保護アミノ酸または C-ジフェニルメタン保護ペプチドの N 末端を脱保護する工程である。

脱保護は、N-保護基の種類により適宜選択されるが、本発明化合物由来のアンカー（式 (I-d) で表される基）除去とは異なる条件により脱保護できる基が好ましい。例えば、Fmoc 基の場合は、塩基で処理することにより行われる。当該反応は、通常、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、ジメチルアミン、ジエチルアミン、モルホリン、ピペリジン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン等が挙げられ、中でもジエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン等が好ましい。

塩基の使用量は、当該アミノ酸またはペプチド 1 モルに対して、通常 2 ～ 100 モル、好ましくは 5 ～ 30 モルである。

溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；アセトニトリル等のニトリル類等あるいはそれらの混合物が挙げられ、中でも、クロロホルム、ジク

ロロメタン、テトラヒドロフラン等が好ましい。

反応温度は、通常 10～50℃、好ましくは 20～40℃であり、反応時間は、通常 1～30 時間、好ましくは 2～10 時間である。

[0124] 工程 3 (ペプチド鎖伸長工程)

当該工程は、工程 2 で得られた N 末端が脱保護されたアミノ酸またはペプチドの N 末端に、N-保護アミノ酸または N-保護ペプチドを縮合させる工程である。

当該工程は、工程 1 における Y が -NHR 基である場合の方法に準じて行われる。

[0125] 工程 4 (沈殿工程)

当該工程は、工程 iii における沈殿工程と同様にして行われる。

[0126] 工程 4 で得られた N-保護ペプチドに対して、工程 (5)～(7) を所望の回数繰り返した後、最後に工程 iv における除去工程と同様にして、最終的に本発明化合物由来のアンカーを除去する。

(5) 沈殿工程で得られたペプチドの N 末端を脱保護する工程、

(6) 上記工程で得られたペプチドの N 末端に、N-保護アミノ酸または N-保護ペプチドを縮合させる工程、および

(7) 上記工程で得られたペプチドを沈殿する工程。

[0127] 工程 5 (N 末端脱保護工程)

当該工程は、工程 2 における N 末端脱保護工程と同様にして行われる。

工程 6 (ペプチド鎖伸長工程)

当該工程は、工程 3 におけるペプチド鎖伸長工程と同様にして行われる。

工程 7 (沈殿工程)

当該工程は、工程 iii における沈殿工程と同様にして行われる。

[0128] 各反応において、原料化合物がヒドロキシル基、アミノ基、カルボキシ基、カルボニル基を有する場合(特にアミノ酸またはペプチドの側鎖に官能基を有する場合)、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することに

より目的化合物を得ることができる。

[0129] ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、(C₁–C₆) アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル）、フェニル基、トリチル基、(C₇–C₁₀) アラルキル基（例、ベンジル）、ホルミル基、(C₁–C₆) アルキル–カルボニル基（例、アセチル、プロピオニル）、ベンゾイル基、(C₇–C₁₀) アラルキル–カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラン基、シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル）、(C₂–C₆) アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、(C₁–C₆) アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）、(C₁–C₆) アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）、ニトロ基等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0130] アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、(C₁–C₆) アルキル–カルボニル基（例、アセチル、プロピオニル）、(C₁–C₆) アルコキシ–カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル）、ベンゾイル基、(C₇–C₁₀) アラルキル–カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、(C₇–C₁₄) アラルキルオキシ–カルボニル基（例、ベンジロキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル）、トリチル基、フタロイル基、N, N-ジメチルアミノメチレン基、シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル）、(C₂–C₆) アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、(C₁–C₆) アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）、ニトロ基等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

[0131] カルボキシ基の保護基としては、例えば、(C₁–C₆) アルキル基（例、

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル)、
(C_7-C_{10}) アラルキル基 (例、ベンジル)、フェニル基、トリチル基、シリル基 (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル)、(C_2-C_6) アルケニル基 (例、1-アリル) 等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、(C_1-C_6) アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、ニトロ基等から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい。

[0132] カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール (例、1, 3-ジオキサン)、非環状アセタール (例、ジ- (C_1-C_6) アルキルアセタール) 等が挙げられる。

また、これらの保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法等に準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、*N*-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド (例、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミド等) 等を使用する方法、還元法等が用いられる。

[0133] 4. ペプチドの液相合成用キット

本発明は、上記した本発明化合物を必須の構成成分として含む、ペプチドの液相合成用キットを提供する。当該キットには、本発明化合物に加えて、ペプチドの液相合成反応を実施するのに必要な他の成分、例えば反応に用いる各種溶媒、原料となるアミノ酸 (またはペプチド) 等が含まれていてもよい。所望により本発明化合物を用いたペプチドの液相合成の為のマニュアルを添付することもできる。

実施例

[0134] 以下、実施例にそって本発明をさらに詳細に説明するが、これら実施例は

本発明の範囲を何ら限定するものではない。また、本発明において使用する試薬や装置、材料は特に言及されない限り、商業的に入手可能である。また、本明細書において、アミノ酸等を略号で表示する場合、各表示は、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものである。

質量分析には、高速液体クロマトグラフィー・質量分析装置 LC-MSD (liquid chromatography) system 1100 Series (Agilent Technologies) を用い、フローインジェクション分析 (FIA) した (溶媒: 0.05% TFA THF 水)。

イオン化モード: ESI、

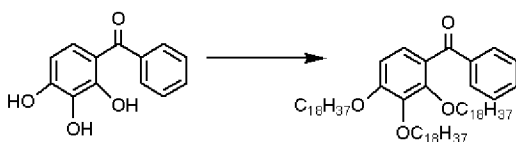
イオンモード: ポジティブ、

質量分析部: 四重極、

フラグメンター電圧: 100 V。

[0135] 参考例 1 2,3,4-トリヒドロキシベンゾフェノンのアルキル化

[0136] [化29]



[0137] 2,3,4-トリヒドロキシベンゾフェノン (1.60 g, 6.95 mmol) に DMF (30 ml)、1-ブロモオクタデカン (7.3 g, 21.9 mmol)、炭酸カリウム (4.32 g, 31.3 mmol) を加え 80°C で一晩攪拌した。反応液を室温に戻し、クロロホルム (100 ml) を加え、さらに 1 N 塩酸 (30 ml) を滴下した。攪拌した後、分層し有機層を 1 N 塩酸 (30 ml) および水 (30 ml) で洗浄した。有機層を減圧留去した後、残渣をメタノール (30 ml) で洗浄し、得られた沈殿物をメタノール (45 ml) でスラリー洗浄して、2,3,4-トリオクタデカノキシベンゾフェノン (6.35 g, 6.43 mmol, 収率 93%) を得た。

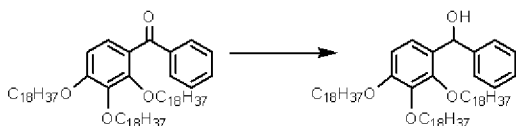
¹H-NMR (CDCl₃/300MHz)

0.88 (9H, t, J=6.6, C₁₇H₃₄-CH₃) 1.00-1.60 (92H, br, Alkyl-H) 1.74 (2H, m, -O-CH₂-CH₂-C₁₆H₃₃) 1.84 (2H, m, -O-CH₂-CH₂-C₁₆H₃₃) 3.88 (2H, t, J=6.9, -O

-CH₂-C₁₇H₃₅) 4.00 (4H, m, -O-CH₂-C₁₇H₃₅) 6.69 (1H, d, J=8.7, Ph C5-H) 7.12 (1H, d, J=8.7, Ph C6-H) 7.41 (2H, t, J=7.2, Ph C3', 5' -H) 7.51 (1H, d, J=7.2, Ph C4' -H) 7.78 (1H, d, J=7.2, Ph C2', 6' -H)

[0138] 実施例 1 2,3,4-トリオクタデカノキシベンゾフェノンの還元

[0139] [化30]



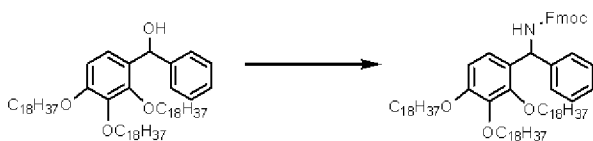
[0140] 参考例 1 で得られた2,3,4-トリオクタデカノキシベンゾフェノン(3 g, 3.04 mmol)にクロロホルム(30 ml)、メタノール(3 ml)、水素化ホウ素ナトリウム(346 mg, 9.14 mmol)を加え、45℃で一晩攪拌した。反応液を室温に戻し、1N塩酸(15 ml)を滴下して攪拌した後、分層し、有機層をさらに水(15 ml×3)で洗浄した。有機層を減圧留去し、残渣にアセトニトリル(30 ml)を加え沈殿物を濾取して、2,3,4-トリオクタデカノキシベンゾヒドロール (2.91 g, 2.94 mmol, 収率97%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃/300MHz)

0.88 (9H, t, J=6.6, C₁₇H₃₄-CH₃) 1.10-1.65 (92H, br, Alkyl-H) 1.65-1.90 (4H, m, -O-CH₂-CH₂-C₁₆H₃₃) 3.03 (1H, br, s, -OH) 3.72 (1H, dt, J=6.6, 9.0, -O-CH₂-C₁₇H₃₅) 3.95 (5H, m, -O-CH₂-C₁₇H₃₅) 5.93 (1H, s, Ar-CHOH-Ph) 6.59 (1H, d, J=8.7, Ph C5-H) 6.83 (1H, d, J=8.7, Ph C6-H) 7.20-7.41 (5H, m, Ph-H)

[0141] 実施例 2 2,3,4-トリオクタデカノキシベンゾヒドロールのFmocアミノ化

[0142] [化31]



[0143] 実施例 1 で得られた2,3,4-トリオクタデカノキシベンゾヒドロール(650 mg, 657 μmol)にトルエン(10 ml)、Fmoc-NH₂(189 mg, 790 μmol)を加えた後、オイルバスで50℃に昇温した。メタンスルホン酸(6.4 μl, 99 μmol)を添加

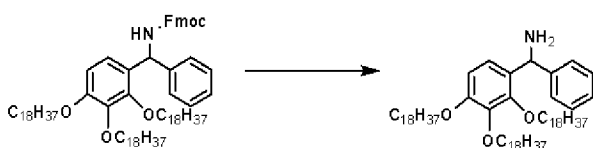
後、温度を100°Cにまで上げて6時間攪拌した。ベンゾヒドロール型アンカーの消失を確認し室温に戻した後、トルエン(5 ml)および5%重曹水(10 ml)を加えて攪拌した。分層し有機層を水(10 ml × 2)でさらに洗浄した。有機層を減圧留去し、残渣をメタノール(10 ml)で洗浄して、N-Fmoc-[フェニル(2, 3, 4-トリオクタデカノキシフェニル)メチル]アミン(788 mg, 収率98%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃/300MHz)

0.88 (9H, t, J=6.6, C₁₇H₃₄-CH₃) 1.10-1.65 (92H, br, Alkyl-H) 1.65-1.90 (4H, m, -O-CH₂-CH₂-C₁₆H₃₃) 3.40-3.50 (1H, br, m, -O-CH₂-C₁₇H₃₅) 3.95 (5H, br, s, -O-CH₂-C₁₇H₃₅) 4.25 (1H, br, s, fluorene C9-H) 4.40 (2H, br, m, fluorene-CH₂-O) 5.85-5.95 (1H, br, Fmoc-NH- or Fmoc-NH-CH) 6.00-6.10 (1H, br, Fmoc-NH- or Fmoc-NH-CH) 6.61 (1H, br, d, J=8.7, Ph C5-H) 6.89 (1H, br, d, J=8.7, Ph C6-H) 7.10-7.50 (7H, br, m, Ph-H, fluorene C2, 7-H) 7.55-7.65 (2H, br, fluorene C1, 8-H) 7.70-7.82 (2H, br, fluorene C4, 5-H)

[0144] 実施例3 N-Fmoc-[フェニル(2, 3, 4-トリオクタデカノキシフェニル)メチル]アミンの脱Fmoc化

[0145] [化32]



[0146] 実施例2で得られたN-Fmoc-[フェニル(2, 3, 4-トリオクタデカノキシフェニル)メチル]アミン(830 mg, 684 μmol)をクロロホルム(10 ml)とアセトニトリル(6 ml)に溶解させ、ジエチルアミン(2.04 ml, 1.97 mmol)を滴下し5時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をアセトニトリル(10 ml)で洗浄して、[フェニル(2, 3, 4-トリオクタデカノキシフェニル)メチル]アミン(668 mg, 696 μmol, 収率99%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃/300MHz)

0.88 (9H, t, J=6.6, C₁₇H₃₄-CH₃) 1.10-1.65 (92H, br, Alkyl-H) 1.65-1.90 (4

H, m, $-O-CH_2-\underline{CH_2}-C_{16}H_{33}$) 3.75-3.89 (2H, m, $-O-\underline{CH_2}-C_{17}H_{35}$) 3.89-4.00 (4H, m, $-O-\underline{CH_2}-C_{17}H_{35}$) 5.40 (1H, s, Ar- $\underline{CHNH_2}$ -Ph) 6.58 (1H, d, J=8.4, Ph C5-H) 6.89 (1H, d, J=8.4, Ph C6-H) 7.15-7.40 (5H, m, Ph-H)

[0147] 実施例 4 4,4'-ジドコソキシベンゾヒドロールのFmocアミノ化

[0148] 4-1 : 4,4'-ジドコソキシ-ベンゾフェノンの合成

4,4'-ジヒドロキシ-ベンゾフェノン(8.2 g, 38.3 mmol)、1-ブロモドコサン(31.3 g, 80.4 mmol)にDMF(300 mL)、炭酸カリウム(15.9 g, 115 mmol)を加え80°Cで6.5時間攪拌した。モノアルキル化体の消失を確認した後反応液を氷冷し、攪拌がしっかりとされている状態で1N 塩酸(300 mL)と水(150 mL)をゆっくりと加えた。スラリーをろ過し、得られた結晶を水およびメタノールで洗浄し4,4'-ジドコソキシ-ベンゾフェノン(28.3 g, 34.1 mmol, 89%)を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$ /300MHz) δ = 0.88 (6H, t, J=6.6 Hz, $OC_{22}H_{45}$ C22-H) 1.1-1.6 (76H, br, $OC_{22}H_{45}$ C3-21-H) 1.81 (4H, m, $OC_{22}H_{45}$ C2-H) 2.04 (1H, s, -OH) 4.03 (4H, t, J=6.5 Hz, $OC_{22}H_{45}$ C1-H) 6.94 (4H, d, J=8.8 Hz, Ph C3,3',5,5'-H) 7.77 (4H, d, J=8.7 Hz, Ph C2,2',6,6'-H)

[0149] 4-2 : 4,4'-ジドコソキシベンゾヒドロールの合成

4,4'-ジドコソキシ-ベンゾフェノン(28.3 g, 34.1 mmol)にTHF(300 mL)、メタノール(15 mL)を加え60°Cに加熱した。水素化ホウ素ナトリウム(6.10 g, 161 mmol)をゆっくりと加え、その温度のまま4時間攪拌した後反応液を氷冷し、1N 塩酸(80 mL)を滴下した。THFを留去し、水(450 mL)を加えた後1N 塩酸をpHが5~7になるまで加えスラリーをろ過し、得られた結晶を水およびメタノールで洗浄して、4,4'-ジドコソキシベンゾヒドロール(28.5 g, 34.1 mmol, 99%)を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$ /300MHz)

δ = 0.88 (6H, t, J=6.6 Hz, $OC_{22}H_{45}$ C22-H) 1.1-1.6 (76H, br, $OC_{22}H_{45}$ C3-21-H) 1.734H, m, $OC_{22}H_{45}$ C2-H) 2.041H, s, -OH) 3.93 (4H, t, J=6.6 Hz, $OC_{22}H_{45}$ C1-H) 5.76 (1H, s, HO- $\underline{CHPh_2}$) 6.85 (4H, d, J=8.7 Hz, Ph C3,3',5,5'-H)

) 7.25 (4H, d, J=8.6 Hz, Ph C2,2',6,6'-H)

[0150] 4-3 : 4,4'-ジドコソキシベンゾヒドロールのFmocアミノ化

[0151] [化33]



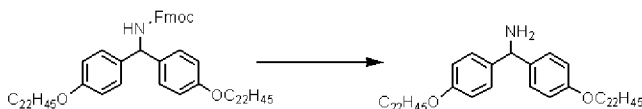
[0152] 4,4'-ジドコソキシベンゾヒドロール(713 mg, 856 μ mol)に トルエン(15 ml)、Fmoc-NH₂(246 mg, 1.03 mmol)、メタンスルホン酸(8.3 μ l, 128 μ mol)を加え、100°Cで3時間攪拌した。ベンゾヒドロール型アンカーの消失を確認した後、室温に戻した後、2.5%重曹水(10 ml)を加えて攪拌した。分層して有機層を水(10 ml $\times$ 2)でさらに洗浄した。有機層を減圧留去し、残渣をメタノール(10 ml)で洗浄して、N-Fmoc-ジ(4-ドコソキシフェニル)メチルアミン(540 mg, 512 μ mol, 収率60%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃/300MHz)

0.88 (9H, t, J=6.6, C₂₁H₄₂-CH₃) 1.10-1.50 (82H, br, Alkyl-H) 1.77 (4H, m, -O-CH₂-CH₂-C₂₀H₄₁) 3.93 (4H, d, J=6.6, -O-CH₂-C₂₁H₄₃) 4.21 (1H, br, s, fluorene C9-H) 4.43 (2H, br, d, J=6.6, fluorene-CH₂-O) 5.23 (1H, br, s, Fmoc-NH- or Fmoc-NH-CH) 5.85 (1H, br, s, Fmoc-NH- or Fmoc-NH-CH) 6.84 (4H, d, J=8.7, Ph C3,5-H) 7.11 (4H, d, J=8.7, Ph C2,6-H) 7.25-7.35 (2H, br, m, fluorene C2,7-H) 7.39 (2H, br, t, J=6.9, fluorene C3,6-H) 7.59 (2H, br, s, fluorene C1,8-H) 7.75 (2H, br, d, J=6.6, fluorene C4,5-H)

[0153] 実施例5 N-Fmoc-ジ(4-ドコソキシフェニル)メチルアミンの脱Fmoc化

[0154] [化34]



[0155] ジクロロメタン(10 ml)にDBU(1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン, 200 μ l)を加え、そこに、実施例4で得られたN-Fmoc-ジ(4-ドコソキシフェニル)メチルアミン(500 mg, 474 μ mol)を加え室温で5時間攪拌した。1N塩酸

(1.3 ml)を滴下し、攪拌した後、溶媒を留去し残渣をアセトニトリル(10 ml)で洗浄して、ジ(4-ドコソキシフェニル)メチルアミン(340 mg, 408 μ mol, 収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{MHz}$) δ = 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz, $\text{OC}_{22}\text{H}_{45}$ C22-H) 1.1-1.6 (78H, br, $\text{OC}_{22}\text{H}_{45}$ C3-21-H, -NH₂) 1.75 (4H, m, $\text{OC}_{22}\text{H}_{45}$ C2-H) 3.92 (4H, t, $J=6.6$ Hz, $\text{OC}_{22}\text{H}_{45}$ C1-H) 5.12 (1H, s, $\text{H}_2\text{N-CHPh}_2$) 6.83 (4H, d, $J=8.6$ Hz, Ph C3,3',5,5' -H) 7.24 (4H, d, $J=8.6$ Hz, Ph C2,2',6,6' -H)

[0156] 実施例 6 ベンゾヒドロール型アンカーへのFmoc-Gly-NH₂の導入

ベンゾヒドロール型アンカー(4,4'-ジドコソキシフェニルベンゾヒドロール、以下Dpm(OC_{22})₂-OH, 1.0 g, 1.20 mmol)にトルエン(20 ml)、Fmoc-Gly-NH₂(533 mg, 1.80 mmol)、メタンスルホン酸(4.9 μ l, 602 μ mol)を添加後、90℃で1.5時間攪拌した。ベンゾヒドロール型アンカーの消失を確認し、室温に戻した後、1.5%重曹水(10 ml)を加えて攪拌し分層させ、有機層を水(10 ml)×3で洗浄した後、有機層を減圧留去して残渣をアセトニトリル(15 ml)で沈殿化して、Fmoc-Gly-NH-Dpm(OC_{22})₂(1.32 g, 収率99% vs Dpm(OC_{22})₂)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/300\text{MHz}$)

0.88 (9H, t, $J=6.9$, $\text{C}_{21}\text{H}_{42}$ -CH₃) 1.20-1.60(82H, br, Alkyl-H) 1.74 (4H, m, -O-CH₂-CH₂-C₂₀H₄₁) 3.90 (6H, m, -O-CH₂-C₂₁H₄₃, Fmoc-NH-CH₂-COO-) 4.19 (1H, br, s, fluorene C9-H) 4.41 (2H, d, $J=6.9$, fluorene-CH₂-O) 5.38 (1H, br, s, Fmoc-NH-) 6.13 (1H, d, $J=7.8$, Gly-NH-CHAr₂or Gly-NH-CHAr₂) 6.38 (1H, br, d, $J=7.8$, Gly-NH-CHAr₂or Gly-NH-CHAr₂) 6.81 (4H, d, $J=8.4$, Ph C3,5-H) 7.09 (4H, d, $J=8.4$, Ph C2,6-H) 7.25-7.33 (2H, br, m, Ph-H, fluorene C2,7-H) 7.39 (2H, t, $J=7.5$, fluorene C3,6-H) 7.56 (2H, d, $J=7.5$, fluorene C1,8-H) 7.75 (2H, d, $J=7.5$, fluorene C4,5-H)

[0157] 実施例 7 Fmoc-Gly-NH-Dpm(OC_{22})₂の脱Fmoc化およびFmoc-His(Trt)-OHの縮合

実施例 6 で得られたFmoc-Gly-NH-Dpm(OC_{22})₂(1.32 g)をクロロホルム-アセトニトリル(3:1, 20 ml)に溶解させ、ジエチルアミン(1.23 ml, 11.9 mmol)を氷浴下で滴下した。室温に戻して1.5時間攪拌した後、ジエチルアミン(1.23

ml, 11.9 mmol)を追加し1.5時間攪拌、ジエチルアミン(615 μ l, 5.93 mmol)を追加、2時間攪拌、ジエチルアミン(615 μ l, 5.93 mmol)を追加、さらに1.5時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をアセトニトリルで沈殿化して、Gly-NH-Dpmのwet結晶を得た。得られたwet結晶をクロロホルム(15 ml)に溶解させ、室温下でFmoc-His(Trt)-OH(811 mg, 1.31 mmol)、HOBt(18 mg, 0.131 mmol)、氷浴下でEDC $\cdot$ HCl(276 mg, 1.44 mmol)をそれぞれ加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をメタノールで沈殿化して、Fmoc-His(Trt)-Gly-NH-Dpm(OC₂₂)₂(1.74 g, 収率97% vs Dpm-OH)を得た。

[0158] 実施例 8 Fmoc-His(Trt)-Gly-NH-Dpm(OC₂₂)₂の脱Fmoc化およびFmoc-Gln(Trt)-OHの縮合

実施例 7 で得られたFmoc-His(Trt)-Gly-NH-Dpm(OC₂₂)₂(1.74 g)をクロロホルム-アセトニトリル(3:1, 20 ml)に溶解させ、ジエチルアミン(1.21 ml, 11.7 mmol)を氷浴下で滴下した。室温に戻し、2時間攪拌した後、ジエチルアミン(1.21 ml, 11.7 mmol)を加え、さらに2時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をメタノールで沈殿化し、得られた結晶をメタノール、アセトニトリルの順でスラリー洗浄して、His(Trt)-Gly-NH-Dpm(OC₂₂)₂のwet結晶を得た。得られたwet結晶をクロロホルム(20 ml)に溶解させ、室温下でFmoc-Gln(Trt)-OH(785 mg, 1.29 mmol)、HOBt(17.4 mg, 129 μ mol)、氷浴下でEDC $\cdot$ HCl(271 mg, 1.41 mmol)をそれぞれ加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をメタノールで沈殿化して、Fmoc-Gln(Trt)-His(Trt)-Gly-NH-Dpm(OC₂₂)₂(2.07 g, 収率93% vs Dpm(OC₂₂)₂-OH)を得た。

[0159] 実施例 9 Fmoc-Gln(Trt)-His(Trt)-Gly-NH-Dpm(OC₂₂)₂の脱Fmoc化およびFmoc-Arg(Pbf)-OHの縮合

実施例 8 で得られたFmoc-Gln(Trt)-His(Trt)-Gly-NH-Dpm(OC₂₂)₂(2.07 g)をクロロホルム-アセトニトリル(2:1, 30 ml)に溶解させ、ジエチルアミン(1.15 ml, 11.1 mmol)を氷浴下で滴下した。室温に戻し、1.5時間攪拌した後、ジエチルアミン(1.15 ml, 11.1 mmol)を追加して2時間攪拌、さらにジエチルアミン(575 μ l, 5.54 mmol)を追加し、1.5時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣

をアセトニトリルで沈殿化して、Gln(Trt)-His(Trt)-Gly-NH-Dpm(OC₂₂)₂のwet結晶を得た。得られたwet結晶をクロロホルム(20 ml)に溶解させ、室温下でFmoc-Arg(Pbf)-OH (795 mg, 1.23 mmol)、HOBt(17 mg, 123 μmol)、氷浴下でEDC·HCl(258 mg, 1.35 mmol)をそれぞれ加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をメタノールで沈殿化して、Fmoc-Arg(Pbf)-Gln(Trt)-His(Trt)-Gly-NH-Dpm(OC₂₂)₂(2.28 g, 収率84% vs Dpm(OC₂₂)₂-OH)を得た。

ESI-MS: Calcd 2270.4[M+H]⁺, 1135.7[(M+2H)/2]⁺, Found 2270.1[M+H]⁺, 1135.4[(M+2H)/2]⁺

[0160] 実施例 10 ベンゾヒドロール型アンカーへのFmoc-Gly-NH₂の導入

ベンゾヒドロール型アンカー(2,3,4-トリオクタデカノキシベンゾヒドロール, 以下Bp-OH, 500 mg, 522 μmol)にトルエン(15 ml)、Fmoc-Gly-NH₂(225 mg, 759 μmol)を加えた後、オイルバスで50°Cに昇温した。メタンスルホン酸(4.9 μl, 76 μmol)を添加後、温度を100°Cにまで上げて一晩攪拌した。ベンゾヒドロール型アンカーの消失を確認し室温に戻した後、トルエン(10 ml)および1%重曹水(20 ml)を加えて少しの間激しく攪拌した。析出した結晶ごと水層を別容器に回収し、同様に有機層を水(20 ml)×2で洗浄後、各水層を集め、クロロホルム(10 ml)で抽出した。有機層を減圧留去し、残渣をメタノール(10ml)で沈殿化して、Fmoc-Gly-NH-Bp(633 mg, 収率99% vs Bp-OH)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃/300MHz)

0.88 (9H, t, J=6.9, C₁₇H₃₄-CH₃) 1.00-1.60 (92H, br, Alkyl-H) 1.70 (2H, m, -O-CH₂-CH₂-C₁₆H₃₃) 1.81 (2H, m, -O-CH₂-CH₂-C₁₆H₃₃) 3.24 (1H, m, -O-CH₂-C₁₇H₃₅) 3.80-4.10 (7H, m, -O-CH₂-C₁₇H₃₅, Fmoc-NH-CH₂-COO-) 4.22 (1H, br, s, fluorene C9-H) 4.39 (2H, d, J=6.6, fluorene-CH₂-O) 5.48 (1H, br, s, Fmoc-NH-) 6.31 (1H, br, d, J=8.7, Gly-NH-CHAr₂ or Gly-NH-CHAr₂) 6.60 (1H, d, J=8.4, Ph C5-H) 6.91 (1H, d, J=8.4, Ph C6-H) 7.00-7.35 (7H, br, m, Ph-H, fluorene C2,7-H) 7.39 (2H, t, J=7.5, fluorene C3,6-H) 7.59 (2H, d, J=7.5, fluorene C1,8-H) 7.76 (2H, d, J=7.5, fluorene C4,5-H)

[0161] 実施例 1 1 Fmoc-Gly-NH-Bpの脱Fmoc化およびFmoc-His(Trt)-OHの縮合

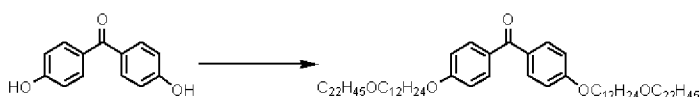
実施例 1 0 で得られたFmoc-Gly-NH-Bp(666 mg)をクロロホルム(5 ml)に溶解させ、ジエチルアミン(817 μ l, 7.88 mmol)を氷浴下で滴下した。室温に戻してアセトニトリル(3 ml)を加えて3時間攪拌した後、ジエチルアミン(272 μ l, 2.62 mmol)を加え、さらに1時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をアセトニトリルで沈殿化して、Gly-NH-Bpのwet結晶を得た。得られたwet結晶をクロロホルム(10 ml)に溶解させ、室温下でFmoc-His(Trt)-OH(358 mg, 578 μ mol)、HOBt(7.80 mg, 57.7 μ mol)、氷浴下でEDC $\cdot$ HCl(122 mg, 636 μ mol)をそれぞれ加えた。室温に戻し、一晩攪拌した後、Fmoc-His(Trt)-OH(35.8 mg, 57.8 μ mol)、EDC $\cdot$ HCl(12.2 mg, 63.6 μ mol)を追加し、さらに1.5時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をメタノールで沈殿化して、Fmoc-His(Trt)-Gly-NH-Bp(851 mg, 収率98% vs Bp-OH))を得た。

[0162] 実施例 1 2 Fmoc-His(Trt)-Gly-NH-Bpの脱Fmoc化およびFmoc-Gln(Trt)-OHの縮合

実施例 1 1 で得られたFmoc-His(Trt)-Gly-NH-Bp(851 mg)をクロロホルム(5 ml)に溶解させ、ジエチルアミン(817 μ l, 7.88 mmol)を氷浴下で滴下した。室温に戻し、アセトニトリル(1.5 ml)を加えて1.5時間攪拌した後、ジエチルアミン(544 μ l, 5.44 mmol)を加え1時間攪拌、さらにジエチルアミン(544 μ l, 5.44 mmol)を加え1時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をメタノールで沈殿化し、得られた結晶をアセトニトリルでスラリー洗浄して、His(Trt)-Gly-NH-Bpのwet結晶を得た。得られたwet結晶をクロロホルム(8 ml)に溶解させ、室温下でFmoc-Gln(Trt)-OH(347 mg, 568 μ mol)、HOBt(7.68 mg, 56.8 μ mol)、氷浴下でEDC $\cdot$ HCl(120 mg, 626 μ mol)をそれぞれ加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をメタノールで沈殿化して、Fmoc-Gln(Trt)-His(Trt)-Gly-NH-Bp(952 mg, 収率90% vs Bp-OH))を得た。

[0163] 実施例 1 3 4,4-ジ(12-ドコソキシドデシルオキシ)ベンゾフェノンの合成

[0164] [化35]



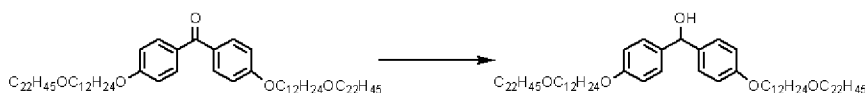
[0165] 4,4-ジヒドロキシベンゾフェノン(196 mg, 915 μ mol)にDMF(20 ml)、1-(12-ブロモドデシルオキシ)ドコサン(1.1 g, 1.91mmol)、炭酸カリウム(379 mg, 2.74 mmol)を加え、90°Cで一晩攪拌した。反応液を室温に戻し、0.5N塩酸(20 ml)、クロロホルム(20 ml)を加えてしばらく攪拌した後、水層を除き、有機層を水(10 ml)×2で洗浄した。有機層を減圧留去し、残渣をメタノールで洗浄し、沈殿物をろ過して、4,4-ジ(12-ドコソキシドデシルオキシ)ベンゾフェノン(1.04 g, 867 μ mol, 95%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃/300MHz)

0.88 (6H, t, J=6.9, C₂₁H₄₂-CH₃) 1.15-1.60 (116H, br, Alkyl-H) 1.81 (4H, m, Ar-O-CH₂-CH₂-) 3.39 (8H, t, J=6.9, C₁₁H₂₂-CH₂-O-CH₂-C₂₁H₄₃) 4.03 (4H, t, J=6.6, Ar-O-CH₂-C₁₁H₂₂) 6.94 (4H, d, J=8.7, Ph C3,5-H) 7.77 (4H, d, J=8.7, Ph C2,6-H)

[0166] 実施例 1 4 4,4-ジ(12-ドコソキシドデシルオキシ)ベンゾヒドロールの合成

[0167] [化36]



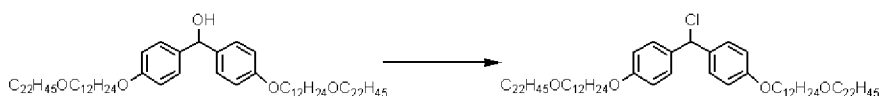
[0168] 4,4-ジ(12-ドコソキシドデシルオキシ)ベンゾフェノン(1.04 g, 867 μ mol)をクロロホルム(20 ml)に溶解させ、メタノール(2 ml)、水素化ホウ素ナトリウム(98 mg, 2.60 mmol)を加え、60°Cで4時間攪拌した。反応液を室温に戻し、0.5N塩酸(20 ml)を加えてしばらく攪拌した後、水層を除き、有機層を水(10 ml)×2で洗浄した。有機層を減圧留去し、残渣をメタノールで晶析して、4,4-ジ(12-ドコソキシドデシルオキシ)ベンゾヒドロール(1.03 g, 857 μ mol, 98%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃/300MHz)

0.88 (6H, t, J=6.9, C₂₁H₄₂-CH₃) 1.10-1.65 (116H, br, Alkyl-H) 1.76 (4H, m, Ar-O-CH₂-CH₂-) 2.05 (1H, s, OH) 3.38 (8H, t, J=6.6, C₁₁H₂₂-CH₂-O-CH₂-C₂₁H₄₃) 4.03 (4H, t, J=6.6, Ar-O-CH₂-C₁₁H₂₂) 5.75 (1H, s, CH-OH) 6.85 (4H, d, J=8.4, Ph C3,5-H) 7.26 (4H, C2,6-H)

[0169] 実施例 1 5 クロロ-ビス[4-(12-ドコソキシドデシルオキシ)フェニル]メタンの合成

[0170] [化37]



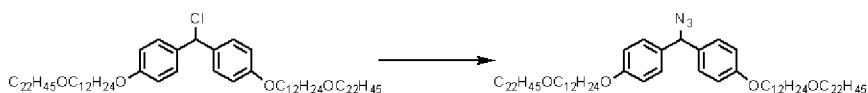
[0171] 4,4'-ジ(12-ドコソキシドデシルオキシ)ベンゾヒドロール(152 mg, 126 μ mol)をクロロホルム(2 ml)に溶解させ、DMF(2 μ l, 26 μ mol)、塩化チオニル(43 μ l, 595 μ mol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣をアセトニトリルで晶析して、クロロ-ビス[4-(12-ドコソキシドデシルオキシ)フェニル]メタン(142 mg, 116 μ mol, 92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /300MHz)

0.88 (6H, t, $J=6.9$, $\text{C}_{21}\text{H}_{42}-\underline{\text{CH}_3}$) 1.10–1.65 (116H, br, Alkyl-H) 1.76 (4H, m, $\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-$) 3.39 (8H, t, $J=6.6$, $\text{C}_{11}\text{H}_{22}-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}_{21}\text{H}_{43}$) 3.93 (4H, t, $J=6.6$, $\text{Ar}-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}_{11}\text{H}_{22}$) 6.10 (1H, s, $\underline{\text{CH}}-\text{Cl}$) 6.84 (4H, d, $J=8.7$, Ph C3, 5-H) 7.30 (4H, d, $J=8.7$, Ph C2, 6-H)

[0172] 実施例 1 6 アジド-ビス[4-(12-ドコソキシドデシルオキシ)フェニル]メタンの合成

[化38]



[0173] クロロ-ビス[4-(12-ドコソキシドデシルオキシ)フェニル]メタン(80.9 mg, 66.3 μ mol)にDMF(3 ml)、クロロホルム(1 ml)、アジ化ナトリウム(40 mg, 621 μ mol)を加え、80℃で6時間攪拌した。アジ化ナトリウム(40.4 mg, 621 μ mol)を追加し、90℃で1.5時間攪拌した後反応液を室温に戻した。クロロホルム(2 ml)を加え、精製水(3 ml)×3で分液洗浄した後、有機層を減圧留去し、残渣をアセトニトリルで晶析して、アジド-ビス[4-(12-ドコソキシドデシルオキシ)フェニル]メタン(72.0 mg, 58.7 μ mol, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 /300MHz)

0.88 (6H, t, $J=6.6$, $\text{C}_{21}\text{H}_{42}-\underline{\text{CH}_3}$) 1.15–1.65 (116H, br, Alkyl-H) 1.76 (4H,

m, Ar-O-CH₂-CH₂-) 3.39 (8H, t, J=6.6, C₁₁H₂₂-CH₂-O-CH₂-C₂₁H₄₃) 3.93 (4H, t, J=6.6, Ar-O-CH₂-C₁₁H₂₂) 5.61 (1H, s, CH-N₃I) 6.86 (4H, d, J=8.7, Ph C3, 5-H) 7.19 (4H, d, J=8.7, Ph C2, 6-H)

[0174] 実施例 1 7 アミノ-ビス[4-(12-ドコソキシドデシルオキシ)フェニル]メタンの合成

[0175] [化39]



[0176] アジド-ビス[4-(12-ドコソキシドデシルオキシ)フェニル]メタン(72.0 mg, 58.7 μ mol)にトルエン(2 ml)、精製水(2 ml)、トリフェニルホスフィン(29 mg, 110 μ mol)を加え、45°Cで3時間、60°Cで3.5時間、激しく攪拌した。反応液を室温に戻して10%炭酸ナトリウム水(2 ml)を加えしばらく攪拌した後、トルエン(8 ml)を加えて水層を捨て、有機層を精製水(10 ml)×2で洗浄した。有機層を減圧留去した後、残渣をアセトニトリルで晶析し、得られた結晶を精製水で洗浄して、アミノ-ビス[4-(12-ドコソキシドデシルオキシ)フェニル]メタン(44 mg, 36.5 μ mol, 62%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃/300MHz)

0.88 (6H, t, J=6.9, C₂₁H₄₂-CH₃) 1.15-1.65 (116H, br, Alkyl-H) 1.75 (4H, m, Ar-O-CH₂-CH₂-) 3.38 (8H, t, J=6.6, C₁₁H₂₂-CH₂-O-CH₂-C₂₁H₄₃) 3.91 (4H, t, J=6.6, Ar-O-CH₂-C₁₁H₂₂) 6.10 (1H, s, CH-NH₂) 6.82 (4H, d, J=8.7, Ph C3, 5-H) 7.25 (4H, d, J=8.7, Ph C2, 6-H)

[0177] 実施例 1 8 4,4-ジ(12-ドコソキシドデシルオキシ)ベンゾヒドロールのFmoc-アミノ化

4,4-ジ(12-ドコソキシドデシルオキシ)ベンゾヒドロール(以下、OH-Dpm(OC₁₂OC₂₂))、482 mg, 401 μ mol)に、トルエン(10 ml)、Fmoc-NH₂(101 mg, 422 μ mol)、メタンスルホン酸(3.4 μ l, 52.5 μ mol)を加え、100°Cで3.5時間攪拌した。反応液を室温に戻し、2.5%重曹水(6 ml)を加え、しばらく攪拌した後水層を捨て、有機層を精製水(6 ml)×2で洗浄した。有機層を減圧留去し、残

渣をメタノールで晶析して、Fmoc-NH-Dpm(OC₁₂OC₂₂) (533 mg, 374 μ mol, 93%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃/300MHz)

0.88 (6H, t, J=6.9, C₂₁H₄₂-CH₃) 1.15-1.65 (116H, br, Alkyl-H) 1.76 (4H, m, Ar-O-CH₂-CH₂-) 3.38 (8H, t, J=6.6, C₁₁H₂₂-CH₂-O-CH₂-C₂₁H₄₃) 3.93 (4H, t, J=6.6, Ar-O-CH₂-C₁₁H₂₂) 4.21 (1H, br, s, fluorene C9-H) 4.43 (2H, br, m, fluorene-CH₂-O) 5.23 (1H, br, Fmoc-NH- or Fmoc-NH-CH) 5.85 (1H, br, Fmoc-NH- or Fmoc-NH-CH) 6.84 (4H, d, J=8.7, Ph C3,5-H) 7.11 (4H, d, J=8.7, Ph C2,6-H) 7.25-7.35 (2H, br, fluorene C2,7-H) 7.39 (2H, br, fluorene C3,6-H) 7.59 (2H, br, fluorene C1,8-H) 7.75 (2H, br, fluorene C4,5-H)

[0178] 実施例 19 アミノ-ビス[4-(12-ドコソキシドデシルオキシ)フェニル]メタンの合成

2% 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)-ジクロロメタン溶液(10 ml)にFmoc-NH-Dpm(OC₁₂OC₂₂) (533 mg, 374 μ mol)を加え、室温で2時間攪拌させた後、1N 塩酸(2ml)を加え、ジクロロメタンを減圧留去した。残渣に5%炭酸ナトリウム水(10 ml)、アセトニトリル(5 ml)を加えて晶析し、濾過して得られた結晶を水、およびアセトニトリルで洗浄し、NH₂-Dpm(OC₁₂OC₂₂) (660 mg, 99%)を得た。

[0179] 実施例 20 Fmoc-Cys(Trt)-NH-Dpm(OC₁₂OC₂₂)の合成

NH₂-Dpm(OC₁₂OC₂₂)に、クロロホルム(5 ml)を加え、室温下でFmoc-Cys(Trt)-OH(229 mg, 391 μ mol)、HOBt(5.3 mg, 39 μ mol)、氷浴下でEDC·HCl(82 mg, 429 μ mol)をそれぞれ加えた。室温に戻し4.5時間攪拌した後、反応液を留去し、残渣をメタノールで沈殿化して、Fmoc-Cys(Trt)-NH-Dpm(OC₁₂OC₂₂) (666 mg, 94% vs HO-Dpm(OC₁₂OC₂₂))を得た。

¹H-NMR (CDCl₃/300MHz)

0.88 (6H, t, J=6.9, C₂₁H₄₂-CH₃) 1.00-1.65 (116H, br, Alkyl-H) 1.72 (4H, m, Ar-O-CH₂-CH₂-) 2.60 (1H, dd, J=6.0, 13.5, -S-CH₂-) 2.73 (1H, dd, J=7

. 5, 13.5, $-S-CH_2-$) 3.38 (8H, t, $J=6.6$, $C_{11}H_{22}-CH_2-O-CH_2-C_{21}H_{43}$) 3.70-3.95 (5H, br, $Ar-O-CH_2-C_{11}H_{22}-Fmoc-NH-CH-$) 4.14 (1H, br, s, fluorene C9-H) 4.34 (2H, br, m, fluorene- CH_2-O) 5.02 (1H, br, $Fmoc-NH-$) 5.99 (1H, br, $Cys-NHCH-Ar_2$ or $Cys-NHCH-Ar_2$) 6.27 (1H, br, $Cys-NHCH-Ar_2$ or $Cys-NHCH-Ar_2$) 6.74 (4H, d, $J=8.1$, Ph C3,5-H) 7.02 (4H, d, $J=8.7$, Ph C2,6-H) 7.15-7.45 (15H, m, fluorene C2,3,6,7-H, Trt) 7.52 (2H, br, fluorene C1,8-H) 7.73 (2H, br, fluorene C4,5-H)

[0180] 実施例 2 1 Fmoc-Cys(Trt)-NH-Dpm($OC_{12}OC_{22}$) の脱FmocおよびFmoc-Pro-OHの縮合

Fmoc-Cys(Trt)-NH-Dpm($OC_{12}OC_{22}$) (666 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解させ、ジエチルアミン (747 μ l, 7.20 mmol) を氷浴下で滴下した。室温に戻してアセトニトリル (2.5 ml)、クロロホルム (2 ml) を加えて2時間攪拌した後、ジエチルアミン (373 μ l, 3.60 mmol) を追加し1.5時間攪拌、ジエチルアミン (373 μ l, 3.60 mmol) を追加し1.5時間攪拌、さらにジエチルアミン (187 μ l, 1.80 mmol) を追加し1時間攪拌した。反応液を留去し、残渣をアセトニトリルで沈殿化して、Cys(Trt)-NHDpm($OC_{12}OC_{22}$) のwet結晶を得た。得られたwet結晶をクロロホルム (5 ml) に溶解させ、室温下でFmoc-Pro-OH (134 mg, 397 μ mol)、HOBt (5.4 mg, 39.6 μ mol)、氷浴下でEDC $\cdot$ HCl (84 mg, 436 μ mol) をそれぞれ加えた。室温に戻し一晩攪拌した後、反応液を留去し、残渣をメタノールで沈殿化して、Fmoc-Pro-Cys(Trt)-NH-Dpm($OC_{12}OC_{22}$) (720 mg, 96% vs HO-Dpm($OC_{12}OC_{22}$)) を得た。

[0181] 実施例 2 2 Fmoc-Pro-Cys(Trt)-NH-Dpm($OC_{12}OC_{22}$) の脱FmocおよびFmoc-Trp(Bo c)-OHの縮合

Fmoc-Cys(Trt)-NH-Dpm($OC_{12}OC_{22}$) (720 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解させ、ジエチルアミン (747 μ l, 7.20 mmol) を氷浴下で滴下した。室温に戻して2時間攪拌した後、ジエチルアミン (747 μ l, 7.20 mmol) を追加し1.5時間攪拌、ジエチルアミン (373 μ l, 3.60 mmol) を追加し1時間攪拌、さらにジエチルアミン (373 μ l, 3.60 mmol) を追加し0.5時間攪拌した。反応液を留去し、残

渣をアセトニトリルで沈殿化して、Pro-Cys(Trt)-NH-Dpm(OC₁₂OC₂₂)のwet結晶を得た。得られたwet結晶をクロロホルム(5 ml)に溶解させ、室温下でFmoc-Trp(Boc)-OH(223 mg, 423 μmol)、HOBt(5.7 mg, 42.5 μmol)、氷浴下でEDC・HCl(90 mg, 467 μmol)をそれぞれ加えた。室温に戻し一晩攪拌した後、反応液を留去し、残渣をメタノールで沈殿化して、Fmoc-Trp(Boc)-Pro-Cys(Trt)-NH-Dpm(OC₁₂OC₂₂)(765 mg, 収率89% vs HO-Dpm(OC₁₂OC₂₂))を得た。

[0182] 実施例 2 3 Fmoc-Trp(Boc)-Pro-Cys(Trt)-NH-Dpm(OC₁₂OC₂₂)の脱FmocおよびFmoc-Asp(tBu)-OHの縮合

Fmoc-Trp(Boc)-Pro-Cys(Trt)-NH-Dpm(OC₁₂OC₂₂)(765 mg)をクロロホルム(5 ml)に溶解させ、ジエチルアミン(1.10 ml, 10.6 mmol)を氷浴下で滴下した。室温に戻して2時間攪拌した後、ジエチルアミン550 μl, 5.30 mmol)を追加しさらに3時間攪拌した。反応液を留去し、残渣をアセトニトリルで沈殿化して、Trp(Boc)-Pro-Cys(Trt)-NH-Dpm(OC₁₂OC₂₂)のwet結晶を得た。得られたwet結晶をクロロホルム(5 ml)に溶解させ、室温下でFmoc-Asp(tBu)-OH(161 mg, 391 μmol)、HOBt(5.3 mg, 39.1 μmol)、氷浴下でEDC・HCl(83 mg, 429 μmol)をそれぞれ加えた。室温に戻し一晩攪拌した後、反応液を留去し、残渣をメタノールで沈殿化して、Fmoc-Asp(tBu)-Trp(Boc)-Pro-Cys(Trt)-NH-Dpm(OC₁₂OC₂₂)(配列番号1)(816 mg, 収率88% vs HO-Dpm(OC₁₂OC₂₂))を得た。

[0183] Fmoc-Asp(tBu)-Trp(Boc)-Pro-Cys(Trt)-NH-Dpm(OC₁₂OC₂₂)を300mgをTFA:TIPS(トリイソプロピルシラン):H₂O=95:2.5:2.5の混合液(3 ml)中で攪拌させた。反応完結後、MTBE(メチルト-ブチルエーテル)を加えて沈殿物をろ過した。沈殿物をTHF/シクロヘキサン3:7の混液(5 ml)で2回加熱洗浄した。沈殿物をろ過して減圧乾燥し、Fmoc-Asp-Trp-Pro-Cys-NH₂(配列番号2)粗結晶を141mg得た。

ESI-MS: Calcd 741.3[M+H]⁺, Found 741.0[M+H]⁺

[0184] 実施例 2 4 アンカーの除去(H-Phe-Cys(Acm)-Thr(tBu)-NH₂の合成)

実施例 6～9と同様にして、ベンゾヒドロール型アンカー(Dpm(OC₂₂)₂-OH)を用いて以下のような工程でH-Phe-Cys(Acm)-Thr(tBu)-NH-Dpm(OC₂₂)₂を調製した

。

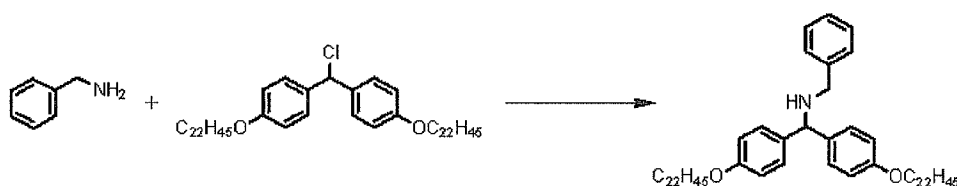
Dpm(OC₂₂)₂-OHにFmoc-Thr(tBu)-NH₂を導入し、得られたFmoc-Thr(tBu)-NH-Dpm(OC₂₂)₂を脱Fmoc化し、次いでFmoc-Cys(Acm)-OHを縮合することにより、Fmoc-Cys(Acm)-Thr(tBu)-NH-Dpm(OC₂₂)₂を得た。得られたFmoc-Cys(Acm)-Thr(tBu)-NH-Dpm(OC₂₂)₂を脱Fmoc化し、次いでFmoc-Phe-OHを縮合することにより、Fmoc-Phe-Cys(Acm)-Thr(tBu)-NH-Dpm(OC₂₂)₂を得た。得られたFmoc-Phe-Cys(Acm)-Thr(tBu)-NH-Dpm(OC₂₂)₂を脱Fmoc化してH-Phe-Cys(Acm)-Thr(tBu)-NH-Dpm(OC₂₂)₂を得た。

H-Phe-Cys(Acm)-Thr(tBu)-NH-Dpm(OC₂₂)₂ 102mgをTFA:TIPS(トリイソプロピルシラン):H₂O=95:2.5:2.5の混合液(1 ml)中で攪拌させた。反応完結後、沈殿物をろ過し、ろ液を濃縮し、MTBE(メチルト-ブチルエーテル)を加えて攪拌した。沈殿物をろ過して、Phe-Cys(Acm)-Thr-NH₂のTFA塩粗結晶 35mgを得た。

ESI-MS: Calcd 440.2 [M+H]⁺, Found 440.0 [M+H]⁺

[0185] 実施例 2 5 N-ベンジル-[ビス(4-ドコシルオキシフェニル)]メチルアミンの合成

[0186] [化40]



[0187] クロロ-ビス(4-ドコシルオキシフェニル)メタン(75.9 mg, 89.1 μmol)にクロロホルム(1 ml)、ベンジルアミン(29.1 μl, 267 μmol)、N-エチルジイソプロピルアミン(45.7 μl, 267 μmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を50℃に上げて1時間攪拌した後、再び室温に戻し0.5N 塩酸、10%炭酸ナトリウム水、20%食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水させた後、クロロホルムを留去し、残渣をメタノールで沈殿化させ、N-ベンジル-[ビス(4-ドコシルオキシフェニル)]メチルアミン(72 mg, 87%)を得た。

[0188] 実施例 2 6 4-(3,4,5-トリス-オクタデシロキシ-シクロヘキシルメトキシ)-ベンズアルデヒドの合成

26-1: (3, 4, 5-トリス-オクタデシロキシ-シクロヘキシル)-メタノールの合成

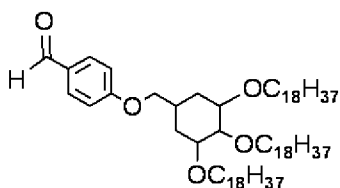
トリアルコキシ-シクロヘキシルカルボン酸メチル (2.87 g, 3.03 mmol) を脱水THF (30 mL) に溶解させ、DIBAL-H (9 mmol) を加え室温下で30分攪拌した。1N塩酸 (10 mL) を加えてTHFを減圧留去し、クロロホルム (30 mL), 1N塩酸 (30 mL) を加えて分層させた。有機層を回収し溶媒を留去後、メタノールで晶析させて結晶をろ過、1N 塩酸およびメタノールで結晶をよく洗浄し (3, 4, 5-トリス-オクタデシロキシ-シクロヘキシル)-メタノール (2.58 g, 2.81 mmol, 93%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 /300MHz)

δ = 0.88 (9H, t, $J=6.9$ Hz, $\text{OC}_{18}\text{H}_{37}\text{C18-H}$) 1.1-1.8 (101H, br, Cyclohexyl C1, 2, 6-H, $\text{OC}_{18}\text{H}_{37}\text{C2-17-H}$) 3.14 (2H, m, Cyclohexyl C3, 5-H) 3.35-3.57 (6 H, m, 3, 5- $\text{OC}_{18}\text{H}_{37}\text{C1-H}$, HO-CH_2 -) 3.67 (2H, t, $J=6.8$ Hz, 4- $\text{OC}_{18}\text{H}_{37}\text{C1-H}$) 3.90 (1H, s, Cyclohexyl C4-H)

26-2: 4-(3, 4, 5-トリス-オクタデシロキシ-シクロヘキシルメトキシ)-ベンズアルデヒドの合成

[0189] [化41]



[0190] (3, 4, 5-トリス-オクタデシロキシ-シクロヘキシル)-メタノール (283 mg, 308 μmol)、4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド (56 mg, 459 μmol)、トリフェニルホスフィン (121 mg, 461 μmol) を脱水THF (5.5 mL) に溶解させ、DIED (93.3 μL , 472 μmol) を加え40分間攪拌した。4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド、トリフェニルホスフィン、DIED (各153 μmol) を追加し一晩攪拌した後、トリフェニルホスフィン、DIED (各306 μmol) を追加しさらに2.5時間攪拌した。THFを留去した後、残渣に90%アセトニトリル水 (6 mL) を加えて晶析させ結晶をろ過、得られた結晶をアセトニトリルでよく洗浄し、4-(3, 4, 5-トリス-

オクタデシロキシ-シクロヘキシルメトキシ)-ベンズアルデヒドの粗結晶を得た。粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル= 20:1)で精製し、目的物(130 mg, 127 μ mol, 41%)を得た。

4-Cyclohexylmethoxy-PhCHO

^1H NMR (CDCl_3 /300MHz)

δ = 0.88 (9H, t, $J=6.9$ Hz, $\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$ C18-H) 1.1-1.9 (101H, br, Cyclohexyl C1, 2, 6-H, $\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$ C2-17-H) 3.18 (2H, d, $J=10.4$ Hz, Cyclohexyl C3, 5-H) 3.48 (4H, m, 3, 5- $\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$ C1-H) 3.68 (2H, t, $J=6.7$ Hz, 4- $\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$ C1-H) 3.91 (2H, d, $J=5.7$ Hz, Cyclohexyl C4-H, PhO-CH₂-) 3.94 (1H, s, Cyclohexyl C4-H) 6.98 (2H, d, $J=8.7$ Hz, Ph C3, 5-H) 7.82 (2H, d, $J=8.7$ Hz, Ph C2, 6-H) 9.88 (1H, s, Ph-CHO)

[0191] 実施例 27 (4-メトキシフェニル)-[4-(3,4,5-トリス-オクタデシロキシ-シクロヘキシルメトキシ)-フェニル]-メタノールの合成

[0192] [化42]



[0193] 4-(3,4,5-トリス-オクタデシロキシ-シクロヘキシルメトキシ)-ベンズアルデヒド(130 mg, 127 μ mol)を脱水THF(2 mL)に溶解させ、4-メトキシフェニル-マグネシウムブロミド(350 μ mol)を加え、40°Cで1.5時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣に1N 塩酸(5 mL)を加えて結晶化させ、ろ過、結晶を塩酸、水、メタノールの順によく洗浄し、(4-メトキシフェニル)-[4-(3,4,5-トリス-オクタデシロキシ-シクロヘキシルメトキシ)-フェニル]-メタノール(110 mg, 97.2 μ mol, 96%)を得た。

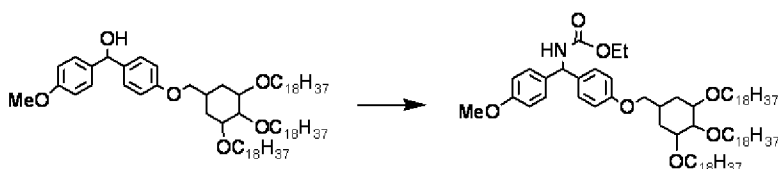
^1H NMR (CDCl_3 /300MHz)

δ = 0.88 (9H, t, $J=6.6$ Hz, $\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$ C18-H) 1.1-1.9 (101H, br, Cyclohexyl C1, 2, 6-H, $\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$ C2-17-H) 2.05 (1H, s, H₂O-CHPh₂) 3.16 (2H, d, $J=10.2$ Hz, Cyclohexyl C3, 5-H) 3.46 (4H, m, 3, 5- $\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$ C1-H) 3.67 (2H, t, $J=6.7$

Hz, 4-OC₁₈H₃₇ C1-H) 3.79 (5H, m, 4-OCH₂-, 4' -OCH₃) 3.91 (1H, s, Cyclohexyl C4-H) 5.77 (1H, s, HOCHPh₂) 6.98 (2H, d, J=8.7 Hz, Ph C3,5-H) 7.82 (2H, d, J=8.7 Hz, Ph C2,6-H) 9.88 (1H, s, Ph-CHO)

[0194] 実施例 28 [(4-メトキシ-フェニル)-[4-(3,4,5-トリス-オクタデシロキシ-シクロヘキシルメトキシ)-フェニル]-メチル]-カルバミン酸エチルの合成

[0195] [化43]



[0196] (4-メトキシ-フェニル)-[4-(3,4,5-トリス-オクタデシロキシ-シクロヘキシルメトキシ)-フェニル]-メタノール(110 mg, 97.2 μ mol)にトルエン(2 mL)、カルバミン酸エチル(17.8 mg, 200 μ mol)、メタンスルホン酸(1 μ L, 15 μ mol)を加え110°Cで2時間攪拌した。反応液を室温に戻し、炭酸ナトリウム(5 mg, 47 μ mol)を加えて溶媒を留去し、残渣をメタノール(5 mL)で晶析させ[(4-メトキシ-フェニル)-[4-(3,4,5-トリス-オクタデシロキシ-シクロヘキシルメトキシ)-フェニル]-メチル]-カルバミン酸エチル(127 mg, 100%)を得た。

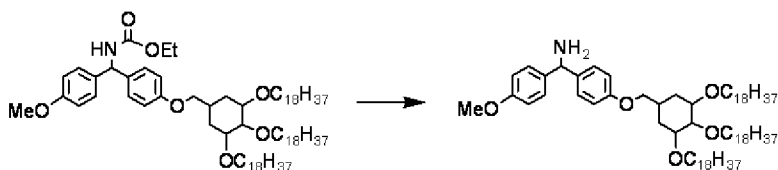
4-Cyclohexylmethoxy-4' -OMe-Dpm-NHC00Et

¹H NMR(CDCl₃/300MHz)

δ = 0.88 (9H, t, J=6.6 Hz, OC₁₈H₃₇ C18-H) 1.1-1.9 (104H, br, Cyclohexyl C1,2,6-H, OC₁₈H₃₇ C2-17-H, COOCH₂CH₃) 3.17 (2H, d, J=10.3 Hz, Cyclohexyl C3,5-H) 3.46 (4H, m, 3,5-OC₁₈H₃₇ C1-H) 3.67 (2H, t, J=6.7 Hz, 4-OC₁₈H₃₇ C1-H) 3.79 (5H, m, 4-OCH₂-, 4' -OCH₃) 3.92 (1H, s, Cyclohexyl C4-H) 4.12 (2H, qua, J=7.1 Hz, COOCH₂CH₃) 5.15 (1H, s, -NHCHPh₂) 5.84 (1H, d, J=7.2 Hz, -NHCO-) 6.83 (4H, m, Ph C3,3',5,5' -H) 7.13 (4H, m, Ph C2,2',6,6' -H)

[0197] 実施例 29 [(4-メトキシ-フェニル)-[4-(3,4,5-トリス-オクタデシロキシ-シクロヘキシルメトキシ)-フェニル]-メチル]-アミンの合成

[0198] [化44]



[0199] {(4-メトキシ-フェニル)-[4-(3,4,5-トリス-オクタデシロキシ-シクロヘキシルメトキシ)-フェニル]-メチル}-カルバミン酸エチルの粗結晶(127 mg)にトルエン(2 mL)、エタノール(2 mL)、水酸化ナトリウム(21 mg, 525 μ mol)を加え100°Cで2時間攪拌した。反応液を室温に戻しトルエン(2 mL)を加え、水(4 mL $\times$ 3回)で分液洗浄した。有機層を留去し、残渣をアセトニトリル(5 mL)で晶析させ{(4-メトキシ-フェニル)-[4-(3,4,5-トリス-オクタデシロキシ-シクロヘキシルメトキシ)-フェニル]-メチル}-アミン(123 mg, 100% vs -OH体)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 /300MHz)

δ = 0.88 (9H, t, J =6.4 Hz, $\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$ C18-H) 1.1-1.9 (103H, br, Cyclohexyl C1,2,6-H, $\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$ C2-17-H, - NH_2) 3.16 (2H, d, J =10.4 Hz, Cyclohexyl C3,5-H) 3.46 (4H, m, 3,5- $\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$ C1-H) 3.67 (2H, t, J =6.6 Hz, 4- $\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$ C1-H) 3.79 (5H, m, 4- OCH_2 -, 4'- OCH_3) 3.92 (1H, s, Cyclohexyl C4-H) 5.11 (1H, s, H_2NCHPh_2) 6.83 (4H, m, Ph C3,3',5,5'-H) 7.25 (4H, m, Ph C2,2',6,6'-H)

[0200] 実施例 3 O [ビス-(4-ドコソキシ-フェニル)-メチル]カルバミン酸エチルの合成

ビス-(4-ドコソキシ-フェニル)-メタノール(28.5 g, 34.2 mmol)にトルエン(350 mL)、カルバミン酸エチル(6.1 g, 68.5 mmol)、メタンスルホン酸(333 μ L, 5.14 mmol)を加え110°Cで2時間攪拌した。メタンスルホン酸(333 μ L, 5.14 mmol)を追加し30分間攪拌した後、反応液を室温に戻し、炭酸ナトリウム(1.1 g, 8.73 mmol)を加えて溶媒を留去し、残渣をメタノール(400 mL)で晶析させ[ビス-(4-ドコソキシ-フェニル)-メチル]カルバミン酸エチル(32.1 g, 100%)を得た。

4-Cyclohexylmethoxy-4' -OMe-Dpm-NHC00Et

^1H NMR ($\text{CDCl}_3/300\text{MHz}$) δ = 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz, $\text{OC}_{22}\text{H}_{45}$ C22-H) 1.1-1.6 (79H, br, $\text{OC}_{22}\text{H}_{45}$ C3-21-H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) 1.75 (4H, m, $\text{OC}_{22}\text{H}_{45}$ C2-H) 3.92 (4H, t, $J=6.5$ Hz, $\text{OC}_{22}\text{H}_{45}$ C1-H) 4.13 (2H, qua, $J=7.1$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) 5.15 (1H, s, -NHCHPh₂) 5.85 (1H, d, $J=6.9$ Hz, -NHCO-) 6.83 (4H, d, $J=8.6$ Hz, Ph C3, 3', 5, 5' -H) 7.13 (4H, d, $J=8.6$ Hz, Ph C2, 2', 6, 6' -H)

[0201] 実施例 3 1 ジ(4-ドコソキシフェニル)メチルアミンの合成

ジ(4-ドコソキシフェニル)メチルカルバミン酸エチルの結晶(31.9 g)にトルエン(300 mL)、エタノール(200 mL)、水酸化ナトリウム(4.2 g, 105 mmol)を加え、100°Cで攪拌、還流させた。水酸化ナトリウム(合計9.8 g, 245 mmol)を追加し、そのまま16時間攪拌した後、反応液を室温に戻し水(300 mL)、ヘキサン(200 mL)、酢酸エチル(200 mL)を加え分層させた。水層を捨て、有機層と析出した結晶を水(300 mL×2)で洗浄し、有機層と結晶を回収、溶媒を減圧留去した。残渣に水(150 mL)、アセトニトリル(150 mL)を加えて晶析させてろ過し、得られた結晶を水とアセトニトリルでよく洗浄してジ(4-ドコソキシフェニル)メチルアミン(28.1 g, 33.7 mmol, 98% vs -OH)を得た。

^1H NMR ($\text{CDCl}_3/300\text{MHz}$) δ = 0.88 (6H, t, $J=6.6$ Hz, $\text{OC}_{22}\text{H}_{45}$ C22-H) 1.1-1.6 (78H, br, $\text{OC}_{22}\text{H}_{45}$ C3-21-H, -NH₂) 1.75 (4H, m, $\text{OC}_{22}\text{H}_{45}$ C2-H) 3.92 (4H, t, $J=6.6$ Hz, $\text{OC}_{22}\text{H}_{45}$ C1-H) 5.12 (1H, s, $\text{H}_2\text{N-CHPh}_2$) 6.83 (4H, d, $J=8.6$ Hz, Ph C3, 3', 5, 5' -H) 7.24 (4H, d, $J=8.6$ Hz, Ph C2, 2', 6, 6' -H)

産業上の利用可能性

[0202] 本発明のジフェニルメタン骨格を有する特定の化合物によって、汎用性と安定性に優れた、C末端または側鎖がカルボキサミド型のペプチドの液相合成等におけるアミノ酸および／またはペプチドの保護化試薬（アンカー）として有用な化合物および当該化合物を用いる有機合成反応方法（特にペプチド液相合成方法）、ならびに当該化合物を含むペプチドの液相合成用キットを提供できるようになった。

すなわち、ジフェニルメタン骨格を有する該特定化合物は、ハロゲン溶媒

やTHF等にしか溶解せず、極性有機溶媒には殆ど溶解性を示さないため、容易にメタノール等で沈殿化が可能な化合物であり、且つ、該化合物をペプチド液相合成のC末端または側鎖のアンカーとして使用してハロゲン溶媒で反応後にメタノール等で沈殿化させて不純物を淘汰するという操作を繰返し、ペプチド鎖長を伸長していくことができ、更に、酸性条件化等の脱保護後にはC末端等をカルボキサミドへ誘導できるようになった。

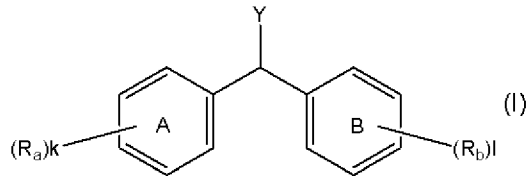
本発明の方法を用いることにより、各種医薬品有効成分（API）出発物質、中間体ならびに最終製品を簡便に得ることができるようになった。

本出願は、日本で出願された特願2009-083579を基礎としておりそれらの内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I) :

[化1]



[式中、

Yは、ヒドロキシ基または-NHR基（Rは水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す）を示し；

kおよびlは、独立してそれぞれ、0～5の整数を示し、但し、k+lは0ではなく；

k個の R_a およびl個の R_b は、独立してそれぞれ、脂肪族炭化水素基を有する有機基を示し、ここで、k+l個の脂肪族炭化水素基を有する有機基における、全脂肪族炭化水素基の合計の炭素数が16以上であり；

環Aは、 R_a に加えてさらに置換基を有していてもよく；

環Bは、 R_b に加えてさらに置換基を有していてもよい。]

で表されるジフェニルメタン化合物。

[請求項2] k+l個の脂肪族炭化水素基を有する有機基における、全脂肪族炭化水素基の合計の炭素数が16～200である、請求項1記載のジフェニルメタン化合物。

[請求項3] 各脂肪族炭化水素基を有する有機基における脂肪族炭化水素基が、独立してそれぞれ、炭素数5以上の脂肪族炭化水素基である、請求項1または2記載のジフェニルメタン化合物。

[請求項4] 各脂肪族炭化水素基を有する有機基における脂肪族炭化水素基が、独立してそれぞれ、炭素数5～60の脂肪族炭化水素基である、請求項1または2記載のジフェニルメタン化合物。

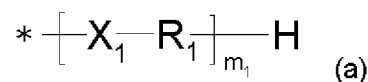
[請求項5] 各脂肪族炭化水素基を有する有機基が、独立してそれぞれ、炭素-

炭素結合により直接環 A または環 B に結合するか、あるいは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCONH-$ または $-CONH-$ を介して環 A または環 B に結合する、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載のジフェニルメタン化合物。

[請求項6] 各脂肪族炭化水素基を有する有機基が、－O－を介して環Aまたは環Bの4位に結合する、請求項5記載のジフェニルメタン化合物。

[請求項7] 各脂肪族炭化水素基を有する有機基が、独立してそれぞれ、式(a)

[172]



(式中、

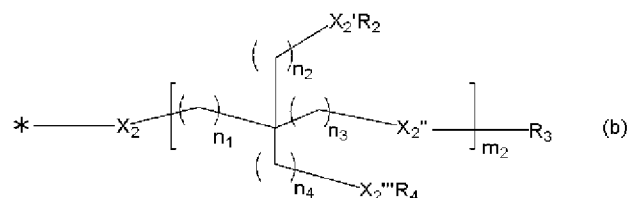
* は結合位置を示し；

m_1 は、1 ～ 10 の整数を示し；

m_1 個の X_1 は、独立してそれぞれ、存在しないか、あるいは—O—、—S—、—COO—、—OCONH—または—CONH—を示し；

m_1 個の R_1 は、独立してそれぞれ、炭素数5以上の2価の脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基、式(b):

[173]



(式中、

*は結合位置を示し；

m_2 は、 $1 \sim 2$ の整数を示し；

m_2 個の n_1 、 n_2 、 n_3 および n_4 は、それぞれ独立して、 $0 \sim 2$ の整

数を示し；

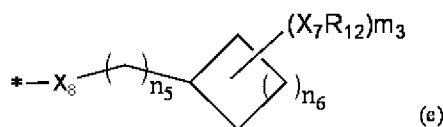
X_2 、 m_2 個の X_2' 、 m_2 個の X_2'' および m_2 個の X_2''' は、それぞれ独立して、存在しないか、あるいは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCONH-$ または $-CONH-$ を示し；

m_2 個の R_2 および R_4 は、独立してそれぞれ、水素原子、メチル基または炭素数5以上の脂肪族炭化水素基を示し；

R_3 は、炭素数5以上の脂肪族炭化水素基を示す。）

で表される基、および式（e）：

[化4]



（式中、

*は、結合位置を示し；

m_3 は0～15の整数を示し；

n_5 は0～11の整数を示し；

n_6 は0～5の整数を示し；

X_8 は存在しないか、あるいは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NHCO-$ 若しくは $-CONH-$ を示し；

m_3 個の X_7 は、それぞれ独立して、存在しないか、あるいは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-COO-$ 、 $-OCONH-$ 、 $-NHCO-$ または $-CONH-$ を示し；

m_3 個の R_{12} は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基または炭素数5以上の脂肪族炭化水素基を示す）で表される基

から選ばれる、請求項1～4のいずれか1項に記載のジフェニルメタン化合物。

[請求項8]

式（a）において、

m_1 が1または2であり；

X_1 が $-O-$ であり；かつ

R_1 が炭素数5～60の2価の脂肪族炭化水素基である、
請求項7記載のジフェニルメタン化合物。

[請求項9]

式(b)において、
 m_2 が、1であり；
 n_1 、 n_2 、 n_3 および n_4 が、独立してそれぞれ、0～1の整数であり；
 X_2 が、 $-O-$ または $-CONH-$ であり；
 X_2' 、 X_2'' および X_2''' が、独立してそれぞれ、存在しないか、あるいは $-O-$ であり；
 R_2 および R_4 が、独立してそれぞれ、水素原子、メチル基または炭素数5～60の脂肪族炭化水素基であり；かつ
 R_3 が、炭素数5～60の脂肪族炭化水素基である、
請求項7記載のジフェニルメタン化合物。

[請求項10]

式(e)において、
 m_3 が、2または3であり；
 n_5 が、1であり；
 n_6 が、2または3であり；
 X_8 が、 $-O-$ であり；
 X_7 が、 $-O-$ であり；かつ
 m_3 個の R_{12} が、独立してそれぞれ、炭素数8～60のアルキル基である、
請求項7記載のジフェニルメタン化合物。

[請求項11]

Yがヒドロキシ基である、請求項1～10のいずれか1項に記載のジフェニルメタン化合物。

[請求項12]

Yがヒドロキシ基であり；
 k および l が、独立してそれぞれ、0～3の整数であり；
各脂肪族炭化水素基を有する有機基が環Aまたは環Bの4位に存在する、式(a)（式中、 m_1 は1または2であり； X_1 は $-O-$ であり

； R_1 は炭素数5～60の2価の脂肪族炭化水素基である。）で表される基、または式（e）（式中、 m_3 は2または3であり； n_5 は1であり； n_6 は2または3であり； X_8 は—O—であり； X_7 は—O—であり； m_3 個の R_{12} が、独立してそれぞれ、炭素数14～30のアルキル基である。）で表される基である、請求項7記載のジフェニルメタン化合物。

[請求項13] Yが—NHR基（Rは水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す）である、請求項1～10のいずれか1項に記載のジフェニルメタン化合物。

[請求項14] Yが—NHR基（Rは水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す）であり；

k および l が、独立してそれぞれ、0～3の整数であり；

各脂肪族炭化水素基を有する有機基が環Aまたは環Bの4位に存在する、式（a）（式中、 m_1 は1または2であり； X_1 は—O—であり； R_1 は炭素数5～60の2価の脂肪族炭化水素基である。）で表される基、または式（e）（式中、 m_3 は2または3であり； n_5 は1であり； n_6 は2または3であり； X_8 は—O—であり； X_7 は—O—であり； m_3 個の R_{12} が、独立してそれぞれ、炭素数14～30のアルキル基である。）で表される基である、請求項7記載のジフェニルメタン化合物。

[請求項15] 2, 3, 4-トリオクタデカノキシベンゾヒドロール；

[フェニル（2, 3, 4-トリオクタデカノキシフェニル）メチル]アミン；

4, 4'-ジドコソキシベンゾヒドロール；

ジ（4-ドコソキシフェニル）メチルアミン；

4, 4'-ジ（12-ドコソキシドデシルオキシ）ベンゾヒドロール；

アミノビス〔4-（12-ドコソキシドデシルオキシ）フェニル〕

メタン；

N-ベンジルー [ビス (4-ドコシルオキシフェニル)] メチルアミン ;

(4-メトキシフェニル) - [4 - (3, 4, 5-トリス-オクタデシロキシシクロヘキシルメトキシ) - フェニル] - メタノール ;

{ (4-メトキシフェニル) - [4 - (3, 4, 5-トリス-オクタデシロキシシクロヘキシルメトキシ) - フェニル] - メチル } - アミン ; および

[ビス- (4-ドコソキシフェニル) - メチル] - アミン

からなる群から選択される、請求項7記載のジフェニルメタン化合物。

[請求項16] 請求項11または12記載のジフェニルメタン化合物を含む、-CONHR基 (Rは水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す) の保護化試薬。

[請求項17] -COOH基を保護化された-CONHR基 (Rは水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す) に変換する、請求項13または14記載のジフェニルメタン化合物を含む、-CONHR基の保護化試薬。

[請求項18] 請求項13または14記載のジフェニルメタン化合物を用いた、-COOH基の-CONHR基 (Rは水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す) への変換試薬。

[請求項19] 請求項11または12記載のジフェニルメタン化合物を含む、-CONHR基 (Rは水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す) を有するアミノ酸またはペプチドの保護化試薬。

[請求項20] 請求項13または14記載のジフェニルメタン化合物を含む、アミノ酸またはペプチドの-COOH基を保護化された-CONHR基 (Rは水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す) に変換する保護化試薬。

[請求項21] 以下の工程を含む、液相合成法によるペプチドの製造方法 ;

(1) 請求項 1 1 または 1 2 記載のジフェニルメタン化合物を、 $-CONHR$ 基 (R は水素原子、アルキル基またはアラルキル基を示す) を有する N -保護アミノ酸または N -保護ペプチドの $-CONHR$ 基と縮合させるか、または、請求項 1 3 または 1 4 記載のジフェニルメタン化合物を、 $-COOH$ 基を有する N -保護アミノ酸または N -保護ペプチドの $-COOH$ 基と縮合させ、 C -ジフェニルメタン保護アミノ酸または C -ジフェニルメタン保護ペプチドを得る工程 (ジフェニルメタン保護工程)、

(2) 上記工程で得られたアミノ酸またはペプチドの N 末端を脱保護する工程 (N 末端脱保護工程)、

(3) 上記工程で得られたアミノ酸またはペプチドの N 末端に、 N -保護アミノ酸または N -保護ペプチドを縮合させる工程 (ペプチド鎖伸長工程)、および

(4) 上記工程で得られたペプチドを沈殿する工程 (沈殿工程)。

[請求項 22]

さらに以下の工程 (5) ~ (7) の繰り返しを 1 以上含む、請求項 2 1 記載のペプチドの製造方法；

(5) 沈殿工程で得られたペプチドの N 末端を脱保護する工程 (N 末端脱保護工程)、

(6) 上記工程で得られたペプチドの N 末端に、 N -保護アミノ酸または N -保護ペプチドを縮合させる工程 (ペプチド鎖伸長工程)、および

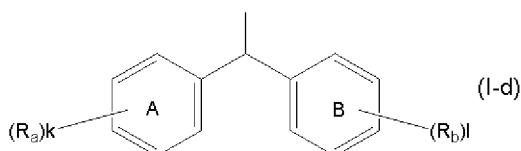
(7) 上記工程で得られたペプチドを沈殿する工程 (沈殿工程)。

[請求項 23]

さらに以下の工程 (8) を含む、請求項 2 1 または 2 2 記載のペプチドの製造方法；

(8) 沈殿工程で得られたペプチドから、式 (I-d)：

[化 5]



[式中、

k および l は、独立してそれぞれ、 $0 \sim 5$ の整数を示し、但し、 $k + l$ は 0 ではなく；

k 個の R_a および l 個の R_b は、独立してそれぞれ、脂肪族炭化水素基を有する有機基を示し、ここで、 $k + l$ 個の脂肪族炭化水素基を有する有機基における、全脂肪族炭化水素基の合計の炭素数が 16 以上であり；

環 A は、 R_a に加えてさらに置換基を有していてもよく；

環 B は、 R_b に加えてさらに置換基を有していてもよい。]

で表される基を除去して、カルボキサミド型ペプチドを得る工程。

[請求項24] 請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載のジフェニルメタン化合物を用いるペプチド化合物の製造方法。

[請求項25] 請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載のジフェニルメタン化合物を用いる有機化合物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/055678

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C43/23(2006.01)i, C07C17/16(2006.01)i, C07C22/04(2006.01)i, C07C47/575
(2006.01)i, C07C217/52(2006.01)i, C07C247/10(2006.01)i, C07C271/16
(2006.01)i, C07K1/06(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C43/23, C07C17/16, C07C22/04, C07C47/575, C07C217/52, C07C247/10,
C07C271/16, C07K1/06

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

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

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2002-526512 A (Glaxo Group Ltd.), 20 August 2002 (20.08.2002), claims; examples & GB 9821655 A & EP 1119529 A & WO 2000/020357 A2	1-10, 13-14, 16-25 11-12, 15
X A	JP 63-188646 A (Eli Lilly and Co.), 04 August 1988 (04.08.1988), claims; examples & US 4992576 A & EP 276064 A1	1-12 13-25
X A	GB 1004281 A (Gevaert Photo-Producten N.V.), 15 September 1965 (15.09.1965), example XI. & DE 1153624 B & FR 1445456 A	1-10, 13-14 11-12, 15-25



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 April, 2010 (27.04.10)

Date of mailing of the international search report
18 May, 2010 (18.05.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C43/23(2006.01)i, C07C17/16(2006.01)i, C07C22/04(2006.01)i, C07C47/575(2006.01)i, C07C217/52(2006.01)i, C07C247/10(2006.01)i, C07C271/16(2006.01)i, C07K1/06(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C43/23, C07C17/16, C07C22/04, C07C47/575, C07C217/52, C07C247/10, C07C271/16, C07K1/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 0 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 0 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 0 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	JP 2002-526512 A (グラクソ グループ リミテッド) 2002.08.20, 特許請求の範囲及び実施例 & GB 9821655 A & EP 1119529 A & WO 2000/020357 A2	1-10, 13-14 , 16-25 11-12, 15
X A	JP 63-188646 A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 1988.08.04, 特許請求の範囲及び実施例 & US 4992576 A & EP 276064 A1	1-12 13-25
X A	GB 1004281 A (Gevaert Photo-Producten N.V.) 1965.09.15, 実施例 XI. & DE 1153624 B & FR 1445456 A	1-10, 13-14 11-12, 15-25

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 7 . 0 4 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

1 8 . 0 5 . 2 0 1 0

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

4 H

9 0 4 9