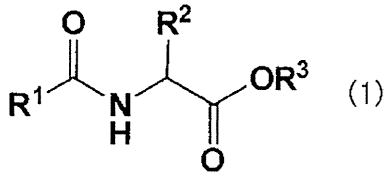
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和5年9月15日(2023.9.15)

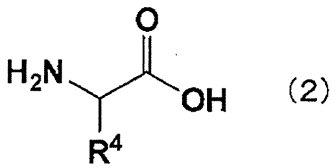
【国際公開番号】WO2022/138957
【出願番号】特願2022-571711(P2022-571711)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｋ　1/02(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　5/062(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｋ　1/02
Ｃ０７Ｋ　5/062

【手続補正書】
【提出日】令和5年8月8日(2023.8.8)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】請求項３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【請求項３】
前記式中、ｎが１乃至４の数を表し、かつＸがアミノ基、グアニジノ基又は－ＣＯＮＨ$_2$基を表すか、又はｎが１を表し、かつＸがピロール基、イミダゾール基、ピラゾール基又はインドール基を表す、請求項１に記載の製造方法。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００７】
すなわち、本発明は、
［１］　式（１）
【化１】



(1)

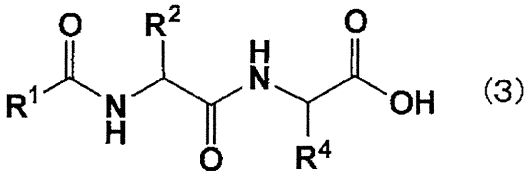
（式中、Ｒ^{1}は炭素原子数９乃至２３の脂肪族基を表し、Ｒ^{2}は水素原子、又は炭素原子数１若しくは２の分枝鎖を有し得る炭素原子数１乃至４のアルキル基を表し、Ｒ^{3}は、炭素原子数１乃至６のアルキル基、炭素原子数１乃至６のハロアルキル基、炭素原子数１乃至６のヒドロキシアルキル基、又は炭素原子数１乃至６のアルキル基で置換されていてもよいアリール基を表す。）で表されるエステル化合物を含む非極性溶媒と、式（２）
【化２】



(2)

（式中、R^4は－（CH_2）$_n$－Ｘ基を表し、ｎは１乃至４の数を表し、Ｘはアミノ基、グアニジノ基、－ＣＯＮH_2基、又は窒素原子を１乃至３個有し得る５員環若しくは６員環又は５員環と６員環から構成される縮合複素環を表す。）で表されるα－アミノ酸化合物及び塩基を含む非極性有機溶媒とを混合する混合工程を有することを特徴とする、式（３）

【化３】



(3)

（式中、R^1、R^2及びR^4は先に定義されたものを表す。）

で表される脂質ペプチド化合物又はその薬学的に使用可能な塩の製造方法に関する。

［２］前記非極性溶媒が、非極性有機溶媒及びアルコールを含むことを特徴とする、［１］に記載の製造方法に関する。

［３］前記ｎが１乃至４の数を表し、かつＸがアミノ基、グアニジノ基又は－ＣＯＮH_2基を表すか、又はｎが１を表し、かつＸがピロール基、イミダゾール基、ピラゾール基又はインドール基を表す、［１］に記載の製造方法に関する。

［４］前記式中、R^1が、不飽和結合を０乃至２つ有し得る炭素原子数１１乃至２１の直鎖構造又は分岐構造を有する脂肪族基を表す、［１］に記載の製造方法に関する。

［５］前記式中、R^2が、水素原子、又は炭素原子数１の分枝鎖を有し得る炭素原子数１乃至３のアルキル基を表す、［１］に記載の製造方法に関する。

［６］前記式中、R^2が水素原子、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基又はｔｅｒｔ－ブチル基を表し、R^4がアミノメチル基、アミノエチル基、３－アミノプロピル基、４－アミノブチル基、カルバモイルメチル基、２－カルバモイルエチル基、３－カルバモイルブチル基、２－グアニジノエチ基、３－グアニジノプロピル基、ピロールメチル基、イミダゾールメチル基、ピラゾールメチル基又は３－インドールメチル基を表す、［１］に記載の製造方法に関する。

［７］前記式中、R^2が水素原子、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基又はｓｅｃ－ブチル基を表し、R^4が４－アミノブチル基、カルバモイルメチル基、２－カルバモイルエチル基、３－グアニジノプロピル基、イミダゾールメチル基又は３－インドールメチル基を表す、［６］に記載の製造方法に関する。

［８］前記式中、R^3がメチル基又はエチル基を表す、［１］に記載の製造方法に関する。

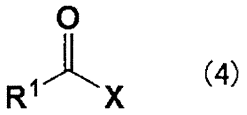
［９］前記塩基が、アルカリ金属、アルカリ金属無機酸塩、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属アルコキシド、脂環式アミン、又はそれらのアルコール溶液、又はそれらのアルコール分散液から選ばれる少なくとも１種である、［１］乃至［８］のうち何れか一項に記載の製造方法に関する。

［１０］前記塩基が、金属ナトリウム、金属カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、ｔ－ブトキシカリウム、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］－５－ノネン、又はそれらのアルコール溶液、又はそれらのアルコール分散液から選ばれる少なくとも１種である、［９］に記載の製造方法に関する。

［１１］前記塩基が、ナトリウムメトキシド、又はそのメタノール溶液、又はそのメタノール分散液である、［１０］に記載の製造方法に関する。

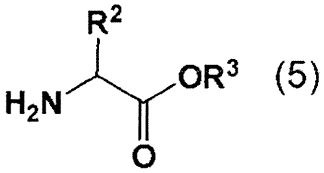
［１２］前記非極性有機溶媒が、芳香族化合物、飽和脂肪族化合物、及び不飽和脂肪族化合物からなる群から選択される少なくとも１種である、［１］乃至［１１］のうち何れか

一項に記載の製造方法に関する。
［１３］前記非極性有機溶媒が、トルエン、キシレン、オルトジクロロベンゼン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、シクロヘプタン、及び１－ヘキセンからなる群から選択される少なくとも１種である、［１２］に記載の製造方法に関する。
［１４］前記非極性溶媒が、トルエンとメタノール又はエタノールを含む［２］に記載の製造方法に関する。
［１５］前記式（１）で表されるエステル化合物と前記式（２）で表されるα－アミノ酸化合物との反応が、７０±５℃の反応温度で行われる、［１］乃至［１４］のうち何れか一項に記載の製造方法に関する。
［１６］前記式（１）で表されるエステル化合物と前記式（２）で表されるα－アミノ酸化合物との反応により得られた生成物を、ハロゲン化水素を用いて、当該脂質ペプチド化合物の等電点になるように調整し、当該脂質ペプチドを析出させる析出工程を含む、［１］乃至［１５］のうち何れか一項に記載の製造方法に関する。
［１７］前記析出工程が、４０℃乃至７０℃で行われる、［１６］記載の製造方法に関する。
［１８］式（４）
【化４】



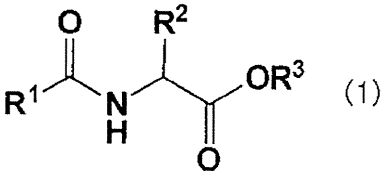
(4)

（式中、Ｘは、ハロゲン原子、炭素原子数１乃至６のアルコキシ基、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{1}基を表し、Ｒ^{1}は炭素原子数９乃至２３の脂肪族基を表す。）
で表される化合物と、式（５）
【化５】



(5)

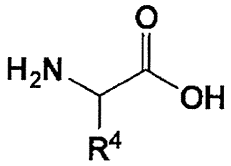
（式中、Ｒ^{2}は水素原子、又は炭素原子数１若しくは２の分枝鎖を有し得る炭素原子数１乃至４のアルキル基を表し、Ｒ^{3}は、炭素原子数１乃至６のアルキル基、炭素原子数１乃至６のハロアルキル基、炭素原子数１乃至６のヒドロキシアルキル基、又は炭素原子数１乃至６のアルキル基で置換されていてもよいアリール基を表す。）
で表される化合物と、を反応させ、式（１）
【化６】



(1)

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は先に定義されたものを表す。）で表されるエステル化合物を得る工程、及び
該式（１）で表されるエステル化合物を含む非極性溶媒と式（２）

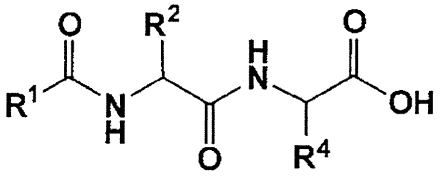
【化７】



（２）

（式中、Ｒ４は、水素原子、炭素原子数１乃至３の分枝鎖を有し得る炭素原子数１乃至７のアルキル基、フェニルメチル基、フェニルエチル基、－（ＣＨ２）ｎ－Ｘ基を表し、ｎは１乃至４の数を表し、Ｘはアミノ基、グアニジノ基、－ＣＯＮＨ２基、又は窒素原子を１乃至３個有し得る５員環若しくは６員環又は５員環と６員環から構成される縮合複素環を表す。）で表されるα－アミノ酸化合物及び塩基を含む非極性有機溶媒とを混合する混合工程を有することを特徴とする、式（３）

【化８】



（３）

（式中、Ｒ１、Ｒ２及びＲ４は、先に定義されたものを表す。）

で表される脂質ペプチド化合物又はその薬学的に使用可能な塩の製造方法に関する。

【手続補正３】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００１８

【補正方法】変更

【補正の内容】

【００１８】

上記－（ＣＨ２）ｎ－Ｘ基においては、Ｘは好ましくはアミノ基、グアニジノ基、－ＣＯ　ＮＨ２基、ピロール基、イミダゾール基、ピラゾール基又はインドール基を表し、より好ましくはイミダゾール基である。また、上記－（ＣＨ２）ｎ－Ｘ基において、ｎは好ましくは１又は２であり、より好ましくは１である。

従って、上記－（ＣＨ２）ｎ－Ｘ基は、好ましくはアミノメチル基、２－アミノエチル基、３－アミノプロピル基、４－アミノブチル基、カルバモイルメチル基、２－カルバモイルエチル基、３－カルバモイルブチル基、２－グアニジノエチル基、３－グアニジノプロピル基、ピロールメチル基、イミダゾールメチル基、ピラゾールメチル基、又は３－インドールメチル基を表し、より好ましくは４－アミノブチル基、カルバモイルメチル基、２－カルバモイルエチル基、３－グアニジノプロピル基、イミダゾールメチル基又は３－インドールメチル基を表し、さらに好ましくはイミダゾールメチル基である。

【手続補正４】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００３３

【補正方法】変更

【補正の内容】

【００３３】

なお、本発明において用いる上記式（１）で表されるエステル化合物は、下記式（４）で表される化合物と、下記式（５）で表される化合物との反応より、得ることができる。

【化９】



（式中、Ｘ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{3}は先に定義されたものを表す。）

【手続補正５】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００４１

【補正方法】変更

【補正の内容】

【００４１】

［実施例３］

乾燥した粗結晶にトルエン４０８．０ｋｇ、メタノール２４４．８ｋｇを加え６０℃に昇温して溶解させた後、テトラヒドロフラン１６３．２ｋｇを加えて冷却を行い、析出した結晶をろ過し、８０℃で減圧乾燥することでＮ－パルミトイル－Ｇｌｙ－Ｈｉｓ・フリー体の白色の結晶、３７．９ｋｇ（純度９９．３％、収率９５．７％）を得た。