

【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】平成31年4月18日 (2019.4.18)

【公表番号】特表2018-528928(P2018-528928A)

【公表日】平成30年10月4日 (2018.10.4)

【年通号数】公開・登録公報2018-038

【出願番号】特願2017-567608(P2017-567608)

【国際特許分類】

C 0 7 K 5/12 (2006.01)

A 6 1 K 38/07 (2006.01)

C 0 7 K 5/10 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 5/12 Z N A

A 6 1 K 38/07

C 0 7 K 5/10

【手続補正書】

【提出日】平成31年3月11日 (2019.3.11)

【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】全文

【補正方法】変更

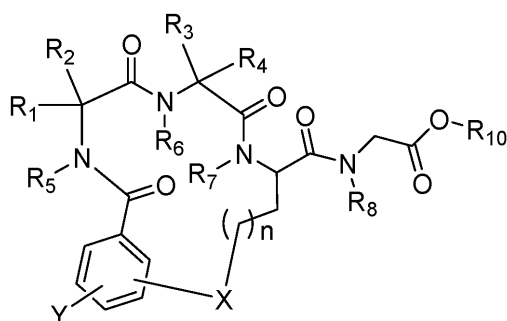
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

[式中、

R₁ は水素、C₁ ~ C₆ アルキル、アリール、又は天然若しくは非天然アミノ酸のアミノ酸側鎖置換基であり；

R₃ は水素、C₁ ~ C₆ アルキル、アリール、又は天然若しくは非天然アミノ酸のアミノ酸側鎖置換基であり；

R₂ 及び R₄ は独立に、水素若しくは C₁ ~ C₆ アルキルであり、又は R₁ 及び R₂ はそれらが結合している炭素原子と一緒にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、若しくはシクロヘキシル基を形成しており、又は R₁ 及び R₂、R₃ 及び R₄ はそれらが結合している炭素原子と一緒にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、若し

くはシクロヘキシル基を形成しており；

Y は水素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COOR}_{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{14})_3$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_{14}$ 、及び SO_2R_{14} からなる群から選択され；

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、及び R_9 は独立に、水素又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

R_{10} は水素、メチル、*t*-ブチル、又は保護基であり；

各 R_{14} は水素、アルキル、又はアリールであり；

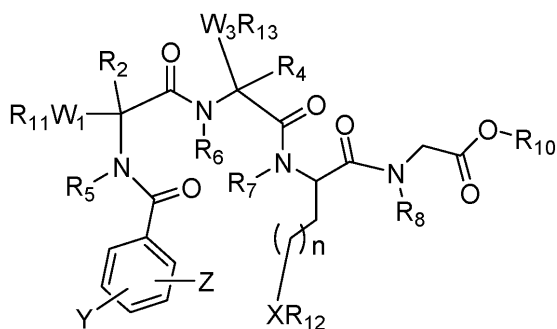
X は O、 NR_9 、S、P、Se、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレン、 SO 、 SO_2 、及び NH からなる群から選択され；

n は 0、1、2、3、4、又は 5 である]

の - ターンペプチド模倣環状化合物の塩の結晶形を調製する方法であって、

(a) 式 (IV)

【化 2】



(IV)

[式中、

R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、及び R_{10} は上記で定義される意味を有し；

R_{11} 及び R_{13} は独立に、水素又は保護基であり；

R_{12} は保護基であり；

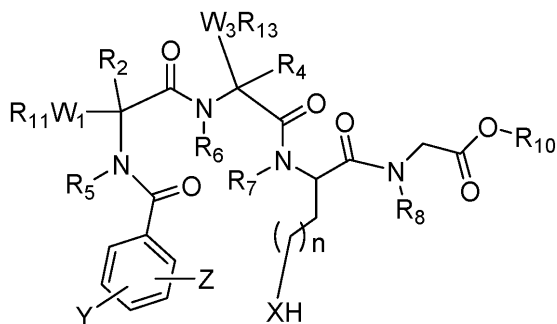
W_1 及び W_3 は独立に、それぞれ R_{11} 及び R_{13} への結合点で水素原子が 1 つ少ない、天然若しくは非天然アミノ酸のアミノ酸側鎖置換基であり；

Z は F、Cl、Br、及び I からなる群から選択される]

の保護直鎖ペプチド模倣化合物を用意するステップと、

(b) 式 (IV) の化合物を選択的に脱保護して式 (III)

【化 3】



(III)

[式中、

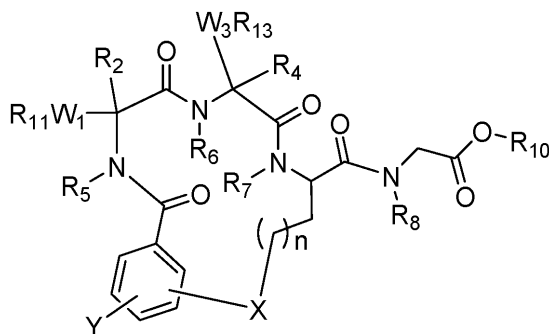
R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{13} 、 W_1 、 W_3 、X、Y

、Z、及びnは上記で定義される意味を有する]

の部分保護直鎖ペプチド模倣化合物を得るステップと、

(c) 分子内芳香族求核置換反応により式(III)の部分保護直鎖ペプチド模倣化合物を環化させて式(II)

【化4】



(II)

[式中、

R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₁₀、R₁₁、R₁₃、W₁、W₃、X、Y、Z、及びnは上記で定義される意味を有する]

の化合物を得るステップと、

(d) 式(II)の化合物中のアミノ酸側鎖保護基を脱保護して式(I)の-ターンペプチド模倣環状化合物の塩を得るステップと、

(e) 式(I)の-ターンペプチド模倣環状化合物を結晶化させて結晶形である式(I)の化合物を得るステップと

を含む、方法。

【請求項2】

式(I)の-ターンペプチド模倣環状化合物が、環原子が14~16個である大環状環を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

R₁及びR₃が独立に、2つの異なるアミノ酸の側鎖置換基である、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

R₁及びR₃が独立に、リジン、グルタミン酸、チロシン、イソロイシン、アスパラギン、アルギニン、又はトレオニンの側鎖置換基である、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

R₁及びR₃が独立に、グルタミン酸、リジン、イソロイシン、又はアルギニンの側鎖置換基である、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

R₁及びR₃が独立に、イソロイシン又はアルギニンの側鎖置換基である、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

R₁₁及びR₁₃が独立に、トリフルオロアセチル、ホルミル、アセチル、t-ブチルオキシカルボニル(BOC)、シクロヘキシルオキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシ-カルボニル(Fmoc)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、Cbz誘導体、トリフェニル、メチル、ベンジル、アリルオキシカルボニル、tert-ブチル、アルキルシラン、及びアリルからなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

R₁₂がトリチル又はtert-ブチルジメチルシラン(TBDMs)である、請求項

1 に記載の方法。

【請求項 9】

W_1 及び W_3 が独立に、官能基上の水素原子が 1 つ少ない、リジン、グルタミン酸、チロシン、イソロイシン、アスパラギン、アルギニン、又はトレオニンの側鎖置換基である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

X が O、S、又は NH である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

Y が $-NO_2$ である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

環化が、t - BuOK、CsCO₃、K₂CO₃、又はそれらの混合物を含む塩基の存在下、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、又はそれらの混合物を含む極性非プロトン性溶媒中で行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

環化が、約 0.5 % 未満の水及び約 0.5 % 未満のメタノール中で行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

環化が、0.05 M 未満の部分保護直鎖ペプチド模倣中間体 (III) の濃度で行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

環化が、 $-20 \sim 15$ の温度で行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

塩が HCl 塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

結晶化が、式 (IV) の化合物又は塩を塩基性の pH を有する塩基性溶液と接触させるステップと、酸性の pH を得るように pH を低下させて式 (IV) の化合物又は塩を析出又は結晶化させるステップとを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

塩基性の pH が約 8 ~ 約 12 である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

塩基性の pH を有する溶液を酸と混和することによって pH を低下させて酸性化溶液を得る、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 20】

酸性の pH が約 0 ~ 約 4 である、請求項 19 に記載の方法。

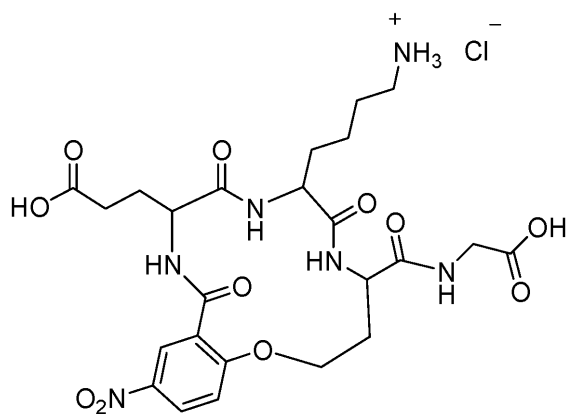
【請求項 21】

溶液を混和することが、約 0 ~ 約 60 の温度で行われる、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

以下の構造：

【化 5】

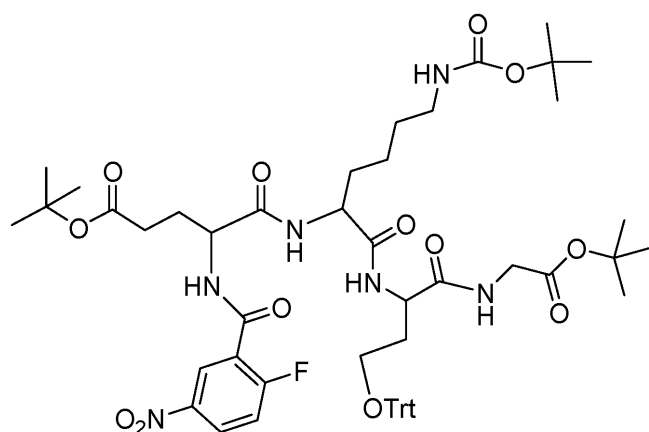


D3のHCl塩

を有する - ターンペプチド模倣環状化合物のHCl塩の結晶形を調製する方法であって

、
(a) 式(4a)の保護直鎖ペプチド模倣化合物

【化 6】

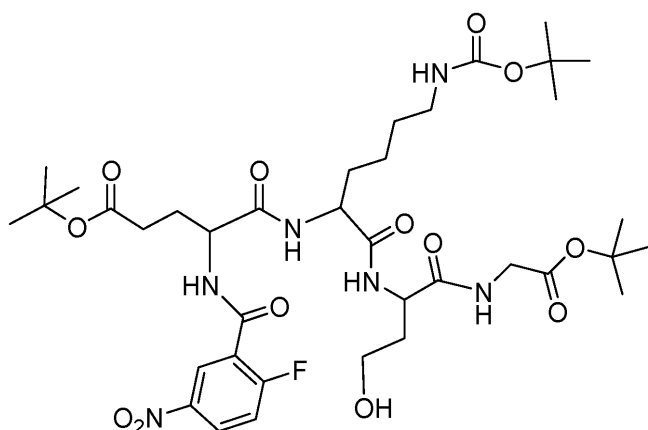


(4a)

を用意するステップと、

(b) 式(4a)の化合物を選択的に脱保護して式(3a)の部分保護直鎖ペプチド模倣化合物

【化 7】

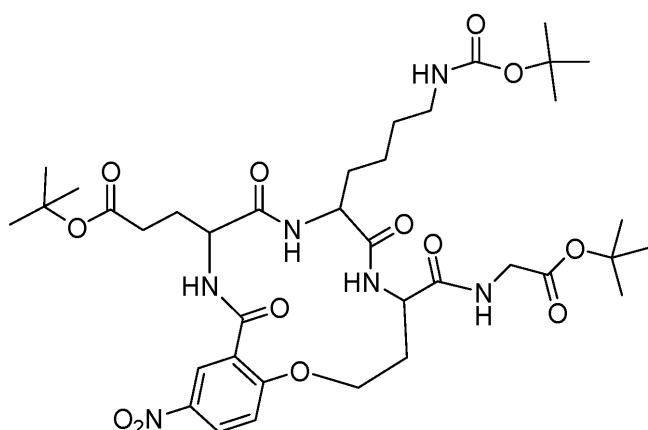


(3a)

を得るステップと、

(c) 分子内芳香族求核置換反応により式(3a)の部分保護直鎖ペプチド模倣化合物を環化させて式(2a)

【化 8】



(2a)

の化合物を得るステップと、

(d) 式(II)の化合物中のアミノ酸側鎖保護基を脱保護してD3のHCl塩を得るステップと、

(e) D3のHCl塩を結晶化させて結晶形であるD3のHCl塩を得るステップを含む、方法。

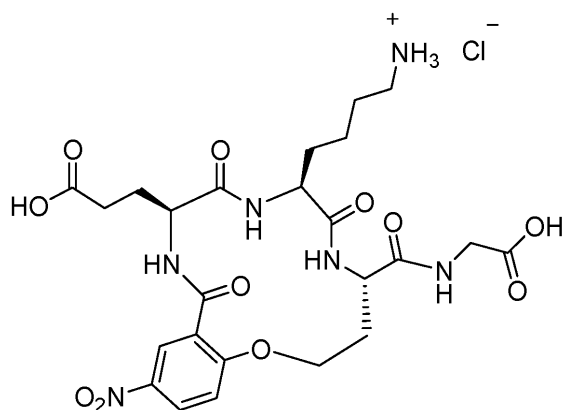
【請求項 2 3】

式(2a)の化合物を、HCl溶液及びアセトニトリルの混合物中に化合物を懸濁させることにより脱保護するステップをさらに含む、請求項22に記載の方法。

【請求項 2 4】

以下の構造：

【化 9】



を有する - ターンペプチド模倣環状化合物の塩の結晶形。

【請求項 25】

少なくとも 60 % の水を含む溶液から得られる、請求項 24 に記載の結晶形。

【請求項 26】

水和物である、請求項 24 に記載の結晶形。

【請求項 27】

6.7 ± 0.2、9.1 ± 0.2、4.4 ± 0.2、5.1 ± 0.2、2.6 ± 0.2、11.5 ± 0.2、15.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.2 ± 0.2、20.2 ± 0.2、21.6 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.5 ± 0.2、23.2 ± 0.2、24.1 ± 0.2 から選択される回折角 (° 2θ) に 2 つ以上の特徴的なピークを有する XRPD パターンによって特徴づけられる、請求項 24 に記載の結晶形。

【請求項 28】

6.7 ± 0.2、9.1 ± 0.2、4.4 ± 0.2、5.1 ± 0.2、及び 2.6 ± 0.2 の回折角 (° 2θ) に特徴的なピークを有する XRPD パターンによって特徴づけられる、請求項 24 に記載の結晶形。

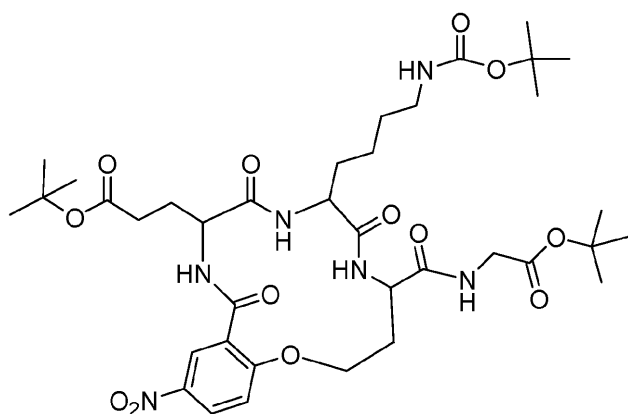
【請求項 29】

不規則形状を有する結晶系 I V、針状形状を有する結晶形 V、又はそれらの混合物を含む、請求項 24 に記載の結晶形。

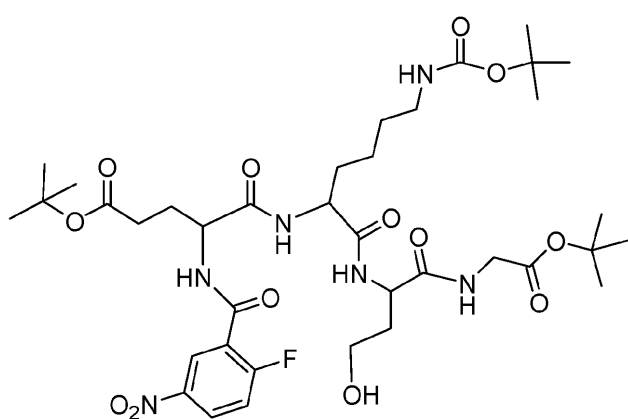
【請求項 30】

以下の中間体：

【化 1 0】

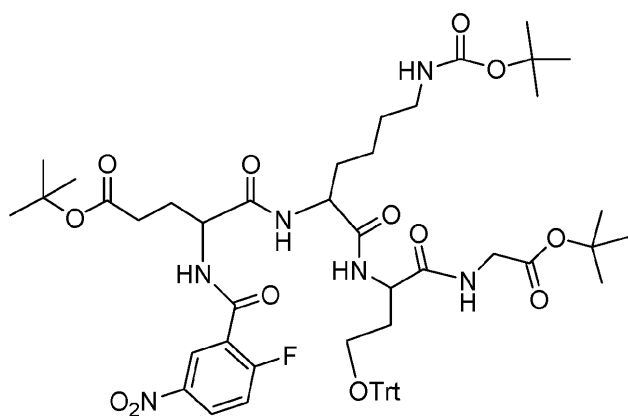


(2a)



(3a)

及び



(4a)

の一つ以上に由来する、請求項 2 4 に記載の結晶形。