

【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 07 K 5/12 (2006.01)

A 61 K 38/07 (2006.01)

C 07 K 5/10 (2006.01)

【F I】

C 07 K 5/12 Z N A

A 61 K 38/07

C 07 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

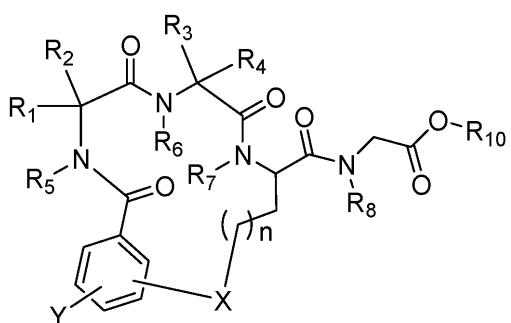
【補正の内容】

【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リ基を形成しており、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、-NO₂、-COOR_{1~4}、-OC(R_{1~4})₃、-SO₃R_{1~4}、及びSO₂R_{1~4}からなる群から選択され；

R₅、R₆、R₇、R₈、及びR₉は独立に、水素又はC₁~C₆アルキルであり；

R₁₀は水素、メチル、t-ブチル、又は保護基であり；

各R_{1~4}は水素、アルキル、又はアリールであり；

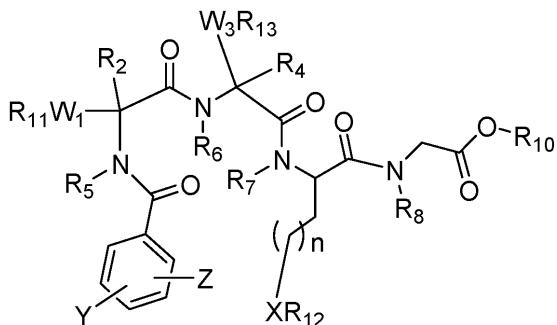
XはO、NR₉、S、P、Se、C₁~C₆アルキレン、SO、SO₂、及びNHからなる群から選択され；

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、

R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、及びR₁₀は上記で定義される意味を有し；

R₁₁及びR₁₃は独立に、水素又は保護基であり；

R₁₂は保護基であり；

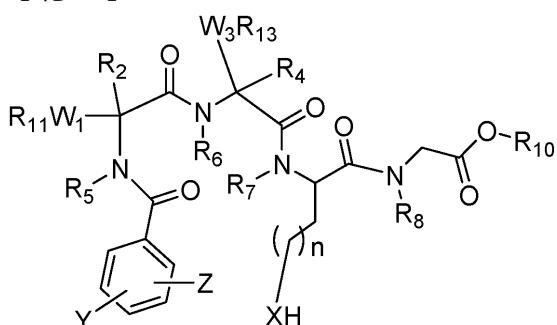
W₁及びW₃は独立に、それぞれR₁₁及びR₁₃への結合点で水素原子が1つ少ない、天然若しくは非天然アミノ酸のアミノ酸側鎖置換基であり；

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】



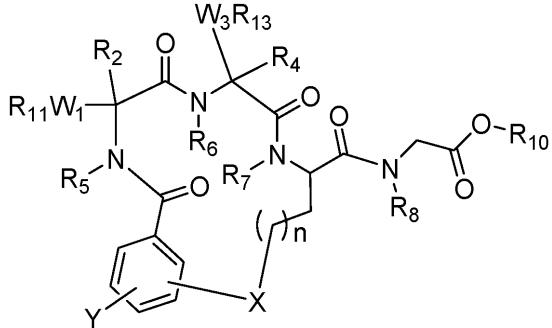
(III)

〔式中、

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(II)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)、シクロヘキシリオキシカルボニル、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】

W₁及びW₃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-NH₂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、0.05M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、-20～15の温度で行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項 16】

塩がHC1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】

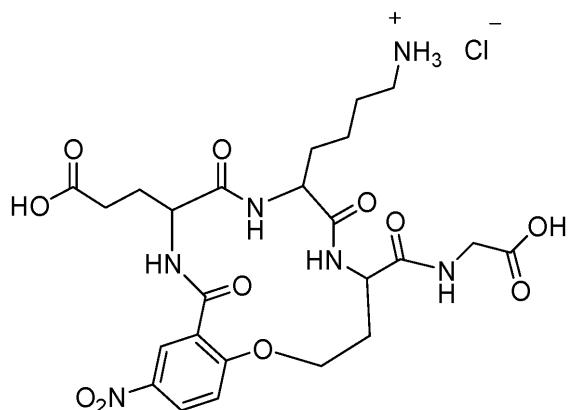
溶液を混和することが、約0～約60の温度で行われる、請求項19に記載の方法。

。

【請求項 22】

以下の構造：

【化5】

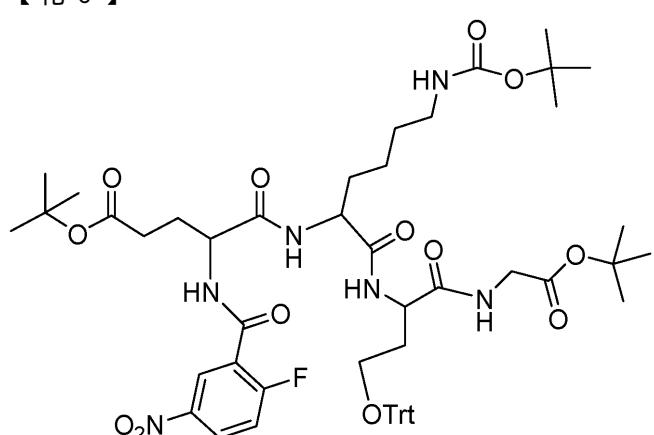


D3のHCl塩

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】

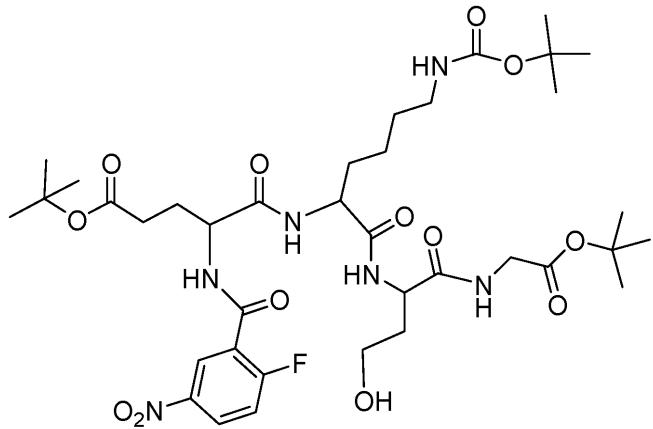


(4a)

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】

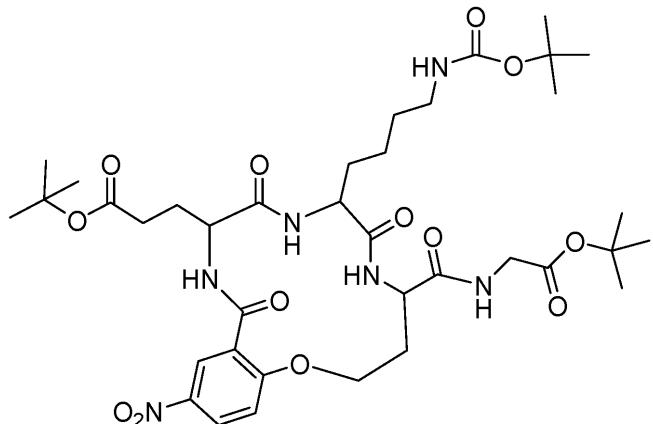


(3a)

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塩を得るステップとを含む、方法。

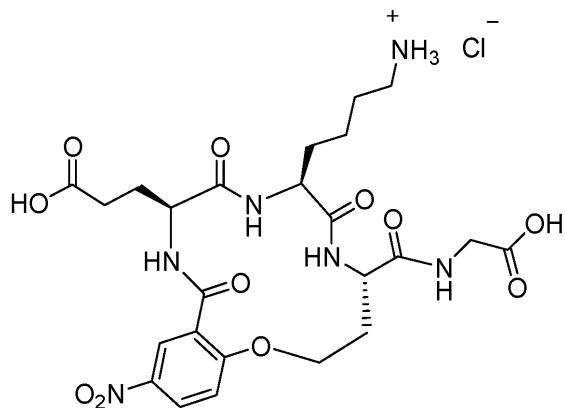
【請求項23】

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24】

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% の水を含有する溶液から得られる、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 (°2) に 2 つ以上の特徴的なピークを有する X R P D 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 (°2) に特徴的なピークを有する X R P D 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。

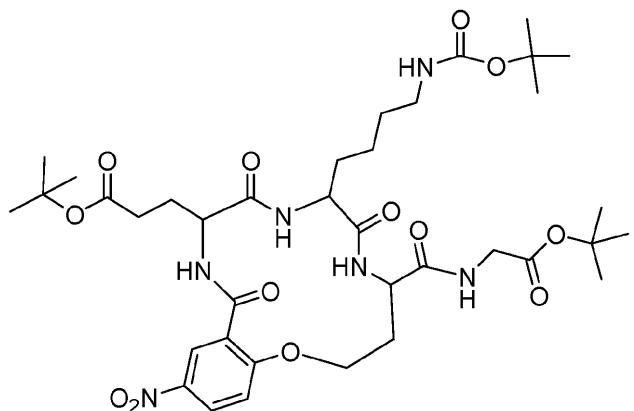
【請求項29】

不規則形状を有する結晶系 IV、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。

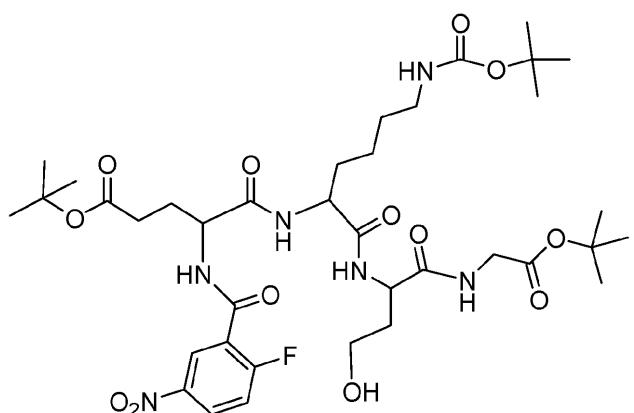
【請求項30】

以下の中間体：

【化10】

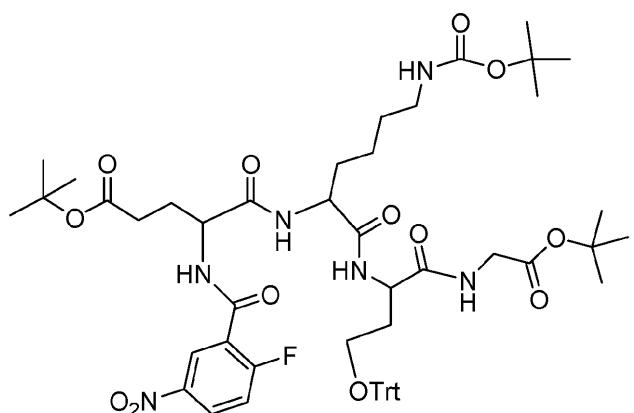


(2a)



(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。