

【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1年9月19日(2019.9.19)

【公表番号】特表2018-523643(P2018-523643A)

【公表日】平成30年8月23日(2018.8.23)

【年通号数】公開・登録公報2018-032

【出願番号】特願2018-502203(P2018-502203)

【国際特許分類】

C 07 K 1/10 (2006.01)

C 07 B 57/00 (2006.01)

C 07 B 53/00 (2006.01)

C 07 H 15/12 (2006.01)

C 07 K 1/02 (2006.01)

【F I】

C 07 K 1/10

C 07 B 57/00 3 7 0

C 07 B 53/00 C

C 07 H 15/12

C 07 K 1/02

【手続補正書】

【提出日】令和1年8月1日(2019.8.1)

【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

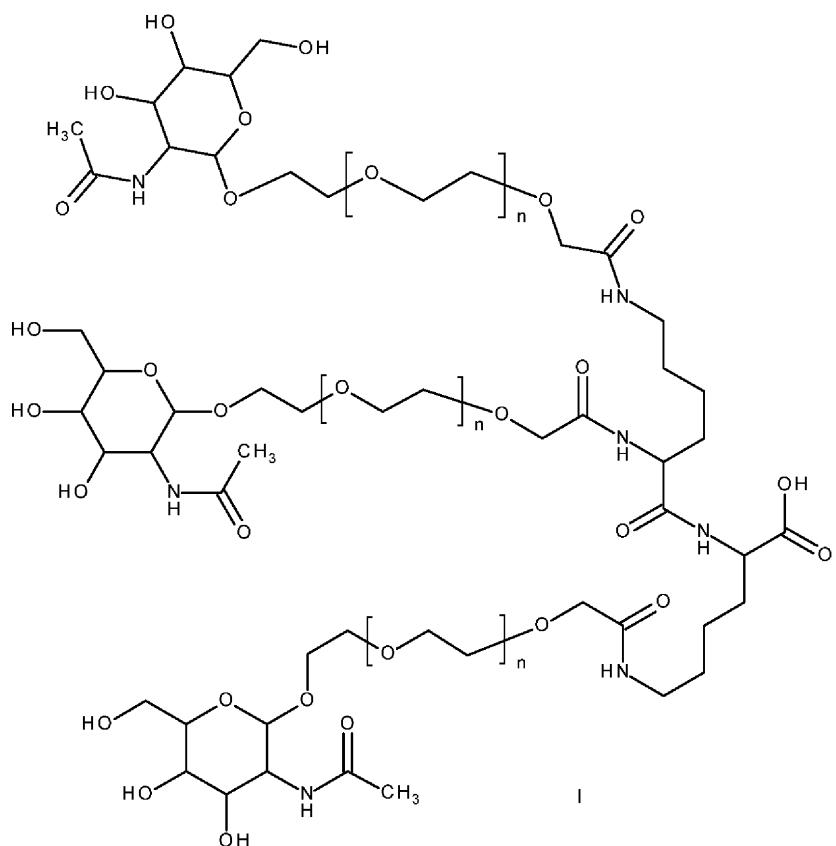
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

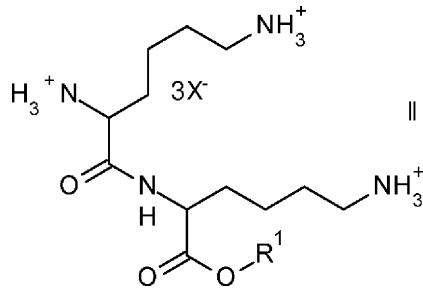
【請求項1】

式中、nは0～10の間の整数である、式1



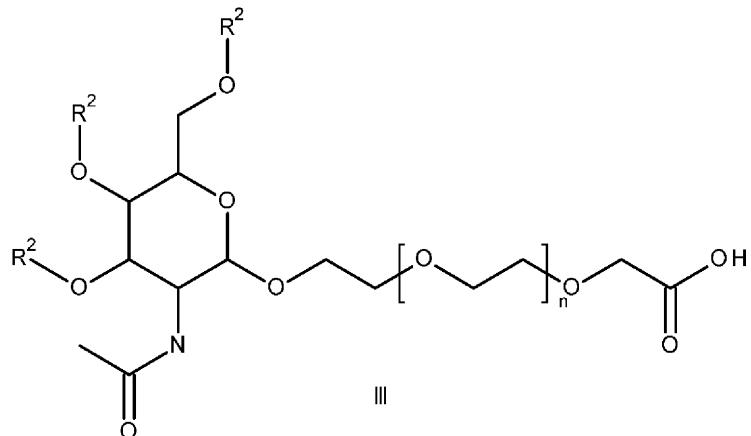
のGalNAc酸誘導体、ならびにその塩、その対応する鏡像異性体および/または光学異性体の調製のための方法であって、

a) 式中、R<sup>1</sup>はエステル保護基であり、かつXは酸のアニオンである、式II



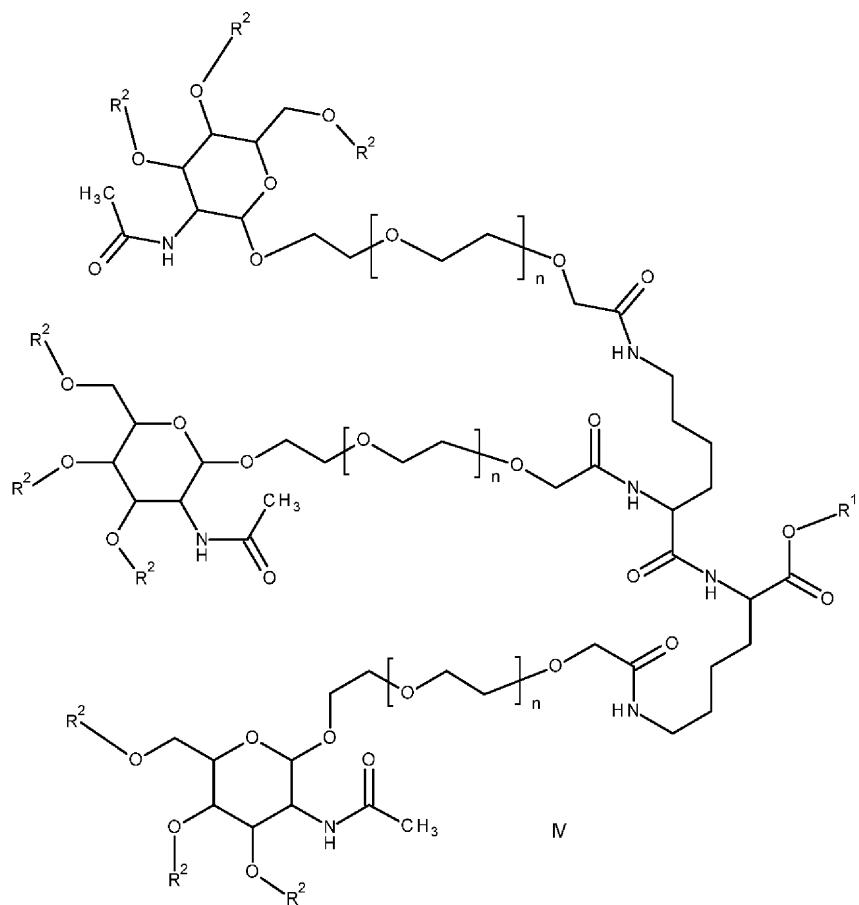
のトリアミン塩を、

式中、R<sup>2</sup>はヒドロキシ保護基であり、かつnは前述のとおりである、式III



のテトラヒドロピラン酸と、ペプチドカップリング剤、アミン塩基および有機溶媒の存在下でカップリングさせて、

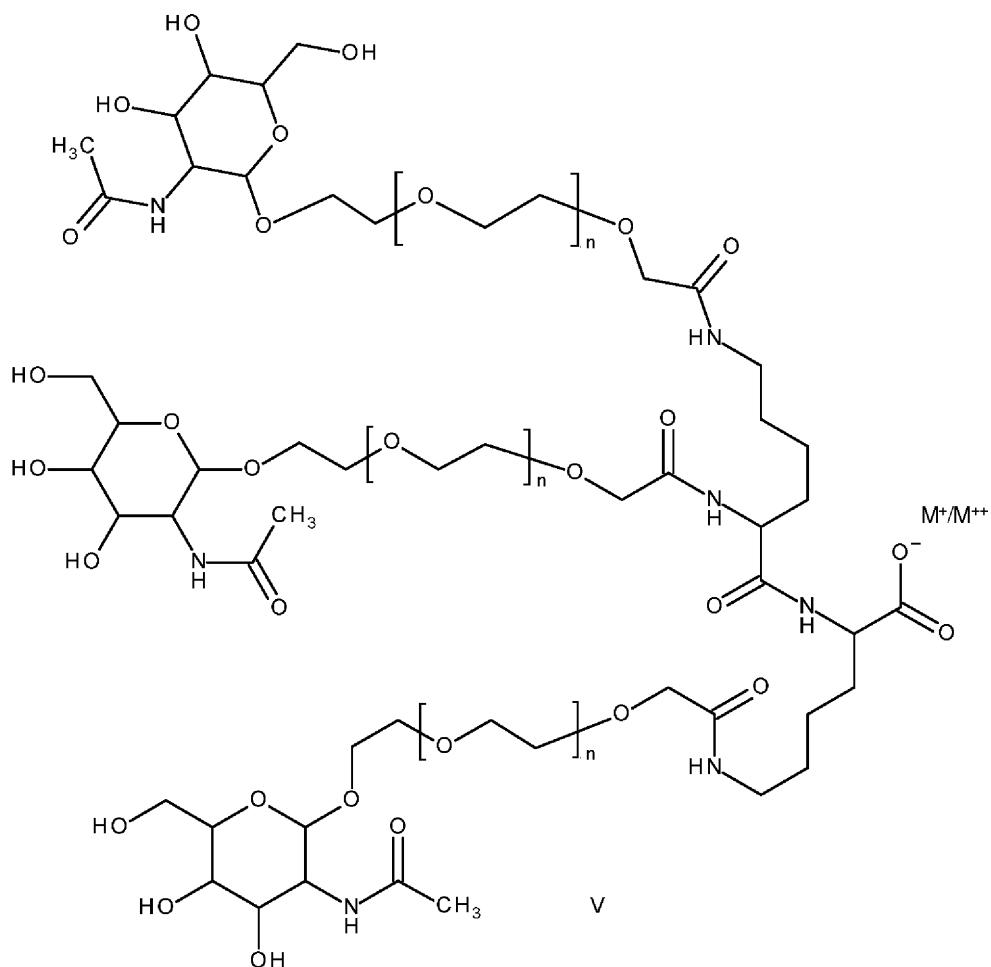
式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>およびnは前述のとおりである、式IV



のGaINAcエステルを生成する段階；

b) エステル保護基 $R^1$ およびヒドロキシ保護基 $R^2$ を、鉱塩基(mineral base)存在下で除去して、

式中、 $n$ は前述のとおりであり、かつ $M$ は金属カチオンである、式V



のGaINAc酸塩を生成する段階；

ならびに

c) 任意で、式VのGaINAc酸塩を式IのGaINAc酸誘導体に変換する段階を含む、前記方法。

**【請求項2】**

nが0~5の間の整数であり、エステル保護基R<sup>1</sup>がC<sub>1~7</sub>アルキルまたはフェニル-C<sub>1~7</sub>アルキルであり、ここでフェニル基はハロゲンまたはC<sub>1~7</sub>アルキルで置換されていてもよく、ヒドロキシ保護基R<sup>2</sup>がアセチルであり、かつXがスルホン酸のアニオンから選択される、請求項1記載の方法。

**【請求項3】**

ペプチドカップリング剤がn-プロピルホスホン酸無水物であり、かつアミン塩基が三級アミンである、請求項1または2のいずれか一項記載の方法。

**【請求項4】**

段階a) のカップリングを極性非プロトン性溶媒である有機溶媒中、20 ~ 70 の反応温度で行う、請求項1~3のいずれか一項記載の方法。

**【請求項5】**

段階b) におけるエステル保護基R<sup>1</sup>の除去のための鉱塩基がアルカリ水酸化物である、請求項1~4のいずれか一項記載の方法。

**【請求項6】**

段階a) およびb) を組み合わせて、式VのGaINAcエステルを単離せずに、1段階で実施する、請求項1~5のいずれか一項記載の方法。

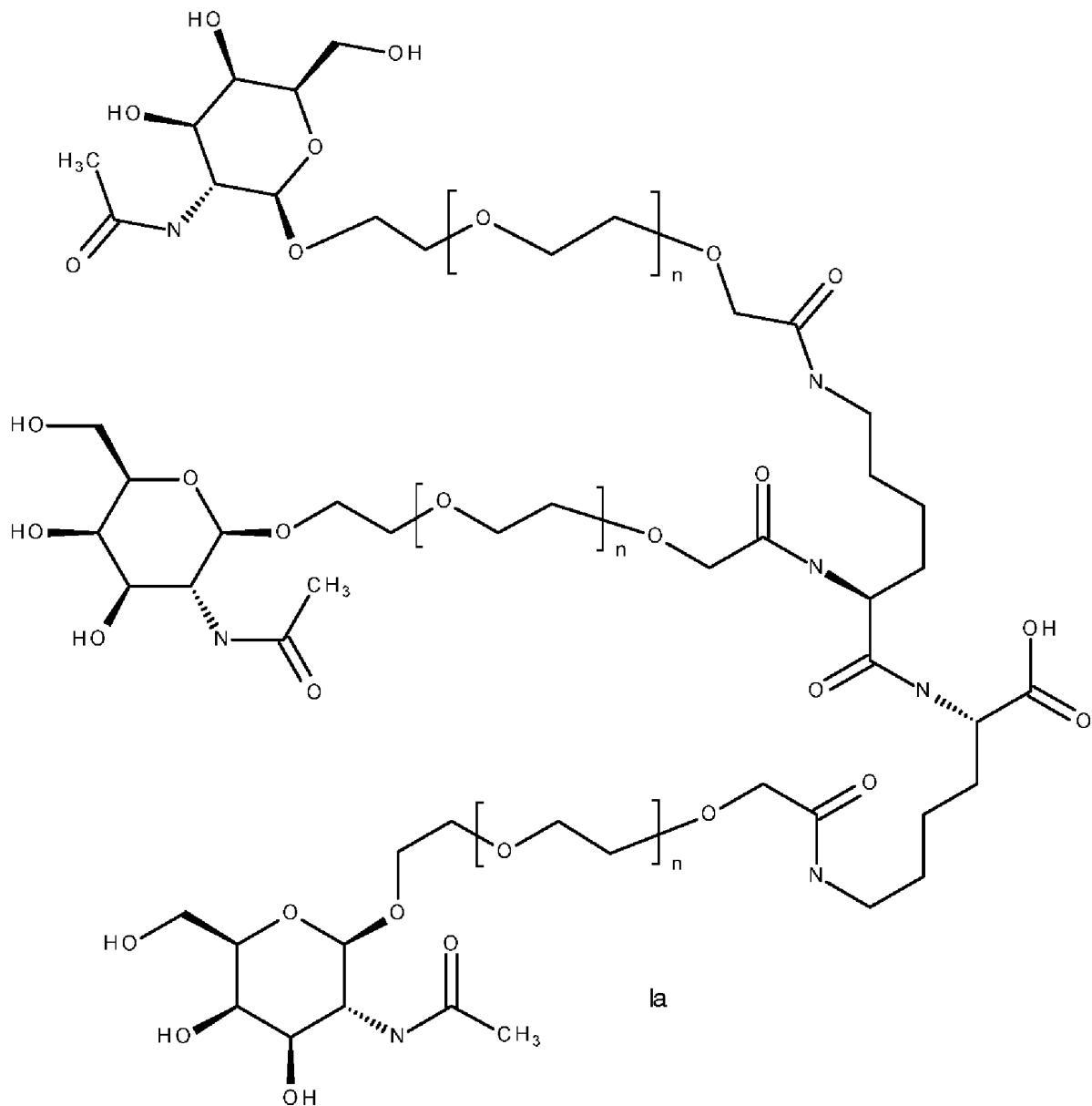
**【請求項7】**

式VのGaINAc酸塩の式IのGaINAc酸誘導体への任意の変換を、カチオン交換により、または酸での処理により実施する、請求項1~6のいずれか一項記載の方法。

**【請求項8】**

式IのGalNAc酸誘導体が、  
式中、nは前述のとおりである、式Ia

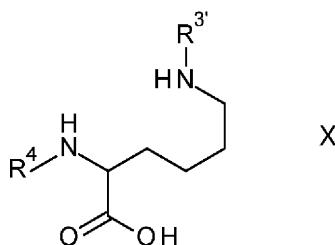
および鏡像異性体



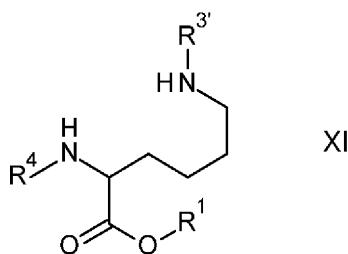
の鏡像異性体、またはその塩、対応する鏡像異性体および/もしくは光学異性体である、  
請求項1～7のいずれか一項記載の方法。

**【請求項9】**

式IIのトリアミンを生成する方法が、  
a1) 式中、R<sup>3'</sup>およびR<sup>4</sup>は異なり、互いに独立にアミノ保護基である、式X



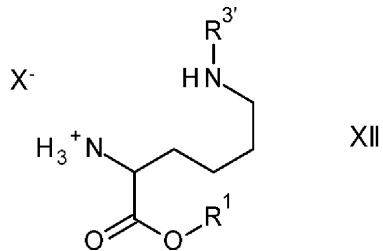
のカルボン酸を、  
式中、R<sup>1</sup>はエステル保護基であり、かつR<sup>3'</sup>およびR<sup>4</sup>は前述のとおりである、式XI



のエステルに変換する段階；

b1) アミノ保護基R<sup>4</sup>を除去し、続いて

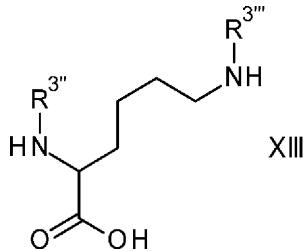
式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>3'</sup>は前述のとおりであり、かつX<sup>-</sup>は酸アニオンである、式XII



のアミン塩を生成する段階；

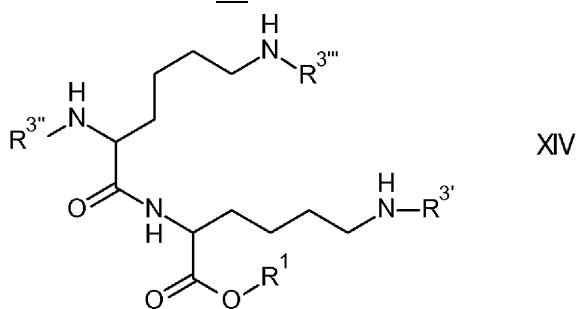
c1) 式XIIのアミン塩を、

式中、R<sup>3''</sup>およびR<sup>3'''</sup>はアミノ保護基である、式XIII



のヘキサン酸誘導体とカップリングさせて、

式中、R<sup>3'</sup>、R<sup>3''</sup>、R<sup>3'''</sup>およびR<sup>1</sup>は前述のとおりである、式XIV



の保護トリアミンを生成する段階；

d1) 式XIVの保護トリアミンを酸により式IIのトリアミン塩に変換する段階を含む、請求項1記載の方法。

**【請求項10】**

R<sup>3'</sup>、R<sup>3''</sup>およびR<sup>3'''</sup>が同じで、酸性条件下で切断可能な保護基であり、かつR<sup>4</sup>が塩基性条件下または水素化分解により切断可能な保護基である、請求項9記載の方法。

**【請求項11】**

R<sup>3'</sup>、R<sup>3''</sup>およびR<sup>3'''</sup>がBocであり、かつR<sup>4</sup>がFMOCである、請求項10記載の方法。

**【請求項12】**

段階a1) の変換をベンジルアルコールにより、活性化剤、アミン触媒および非プロトン性有機溶媒の存在下、20 ~ 50 の反応温度で行う、請求項9~11のいずれか一項記載の方法。

**【請求項13】**

アミノ保護基R<sup>4</sup>がFmocであり、段階b1)におけるその除去を二級脂肪族アミンにより、極性非プロトン性溶媒中、20 ~ 50 の反応温度で実施する、請求項9~11のいずれか一項記載の方法。

**【請求項14】**

段階b1)における続いての式XIIのアミン塩の生成をスルホン酸により行う、請求項9~11のいずれか一項記載の方法。

**【請求項15】**

段階c1)のカップリングを、n-プロピルホスホン酸無水物をカップリング剤として、三級アミンおよび極性非プロトン性溶媒の存在下、20 ~ 50 の反応温度で実施する、請求項9~11のいずれか一項記載の方法。

**【請求項16】**

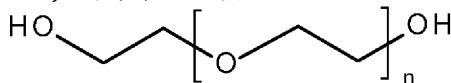
段階d1)において、式IIのトリアミン塩をスルホン酸により、極性非プロトン性溶媒中、20 ~ 80 の反応温度で生成する、請求項9~11のいずれか一項記載の方法。

**【請求項17】**

式IIのトリアミン塩の結晶化を防止する極性非プロトン性溶媒を選択する、請求項16記載の方法。

**【請求項18】**

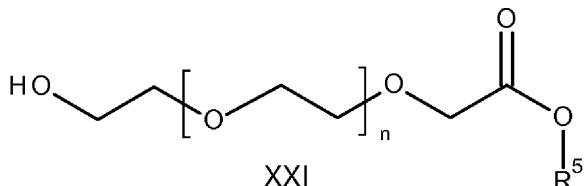
式IIIのテトラヒドロピラン酸を生成する方法が、  
a2) 式中、nは前述のとおりである、式XX



XX

のジオールを、

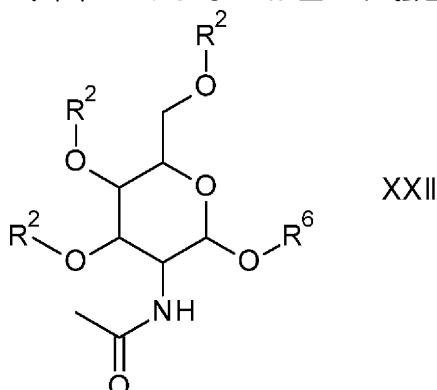
式中、nは前述のとおりであり、かつR<sup>5</sup>はエステル保護基である、式XXI



のアルコールエステルに変換する段階；

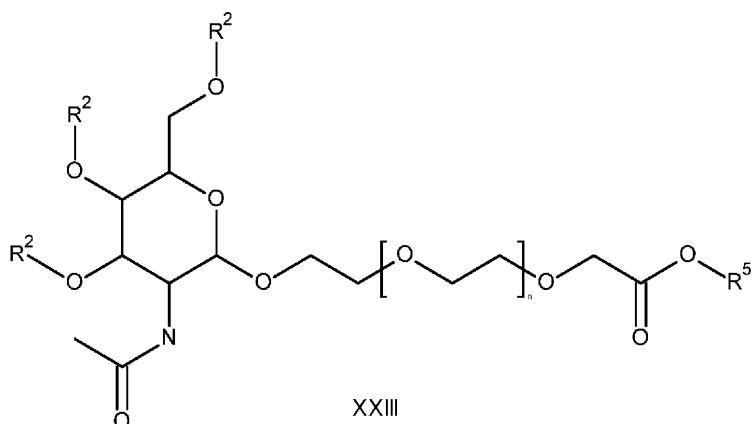
b2) 式XXIのアルコールエステルを、

式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>6</sup>は互いに独立にヒドロキシ保護基である、式XXII



のテトラヒドロピラン誘導体とカップリングさせて、

式中、n、R<sup>2</sup>およびR<sup>5</sup>は前述のとおりである、式XXIII



のテトラヒドロピランエステルを生成する段階；

c2) エステル基を除去して、式IIIのテトラヒドロピラン酸を生成する段階を含む、請求項1記載の方法。

**【請求項 19】**

ヒドロキシ保護基R<sup>2</sup>がアセチルであり、エステル保護基R<sup>5</sup>がベンジルであり、かつヒドロキシ保護基R<sup>6</sup>がアセチルである、請求項18記載の方法。

**【請求項 20】**

段階a2) の第一の段階において、式XXのジオールをアルカリ金属アルコラートにより、極性プロトン性または極性非プロトン性の溶媒の存在下、50 ~ 120 の反応温度で脱プロトン化する、請求項18または19記載の方法。

**【請求項 21】**

段階a2) の第二の段階において、ハロゲン酢酸またはその塩により、極性プロトン性または極性非プロトン性の溶媒の存在下、50 ~ 120 の反応温度で、酢酸部分を導入する、請求項18または19記載の方法。

**【請求項 22】**

段階a2) の第三の段階において、ハロゲン化ベンジルまたはベンジルスルホニルエステルにより、極性非プロトン性溶媒中、20 ~ 120 の反応温度で、R<sup>5</sup>がベンジルである式XIのアルコールエステルを生成する、請求項18または19記載の方法。

**【請求項 23】**

段階b2) において、式XXIのアルコールエステルを式XXIIのテトラヒドロピラン誘導体と、ハロゲン化スルホン酸存在下、極性非プロトン性溶媒存在下で、0 ~ 140 の反応温度でカップリングさせる、請求項18または19記載の方法。

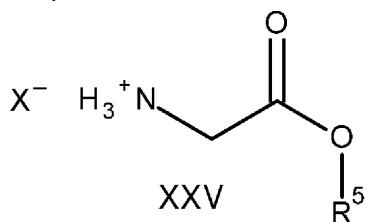
**【請求項 24】**

段階c2) において、ベンジルエステル基を、水素化触媒存在下、水素での接触水素化により除去する、請求項18または19記載の方法。

**【請求項 25】**

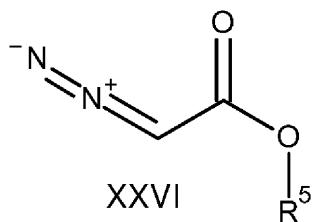
式XXIのアルコールエステルの生成が、

a3) 式中、R<sup>5</sup>は前述のとおりであり、かつXはハロゲン原子である、式XXV



の2-アミノ酢酸エステルを亜硝酸塩でジアゾ化して、

式中、R<sup>5</sup>は前述のとおりである、式XXVI



の2-ジアゾ化合物を生成する段階；および

b3 ) 式XXVIの2-ジアゾ化合物を式XXのジオールにより変換する段階を含む、請求項18記載の方法。

**【請求項 26】**

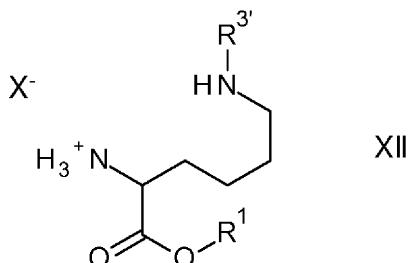
段階a3 ) のジアゾ化を、亜硝酸アルカリにより、水および非極性非プロトン性溶媒の溶媒混合物存在下、-10 ~ 10 の反応温度で実施する、請求項25記載の方法。

**【請求項 27】**

段階b3 ) における2-ジアゾ化合物の式XXのジオールによる変換を、ルイス酸および非極性非プロトン性溶媒の存在下、-10 ~ 10 の反応温度で実施する、請求項25または26記載の方法。

**【請求項 28】**

式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>3'</sup>はアミン保護基であり、かつX<sup>-</sup>は酸のアニオンである、式XII



のアミン塩。

**【請求項 29】**

R<sup>1</sup>がベンジルであり、R<sup>3'</sup>がBocであり、かつXがメタンスルホン酸のアニオンである、請求項28記載のアミン塩。

**【請求項 30】**

GalNAcオリゴヌクレオチド結合体の調製法における、請求項1 ~ 27のいずれか一項記載の方法の使用。

**【請求項 31】**

GalNAcオリゴヌクレオチド結合体の調製法であって、  
a3 ) 請求項1 ~ 27のいずれか一項に従って、式IのGalNAc酸誘導体または式VのGalNAc酸塩を調製する段階、および  
b3 ) 式IのGalNAc酸誘導体または式VのGalNAc酸塩を、ペプチドカップリング条件下でオリゴヌクレオチドと結合する段階を含む、前記方法。

**【請求項 32】**

式VのGalNAc酸塩を用いる、請求項31記載の方法。

**【手続補正 2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0 0 0 6

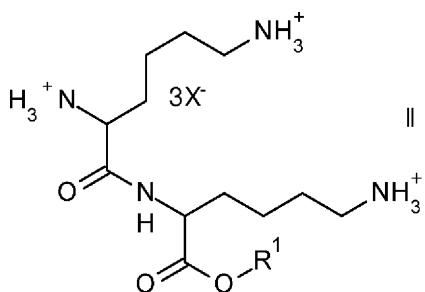
**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

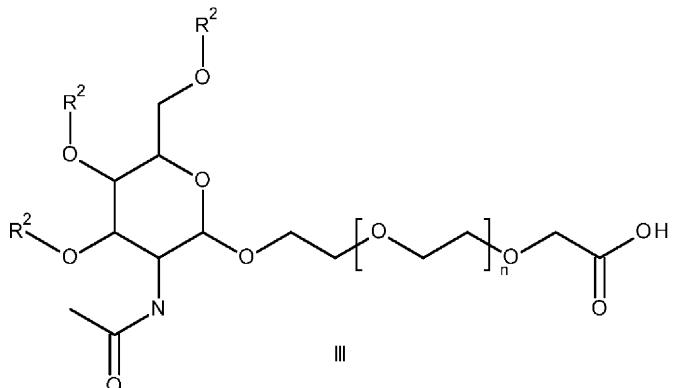
**【0 0 0 6】**

本目的は、以下の段階を含む、本発明の方法によって達成することができる。

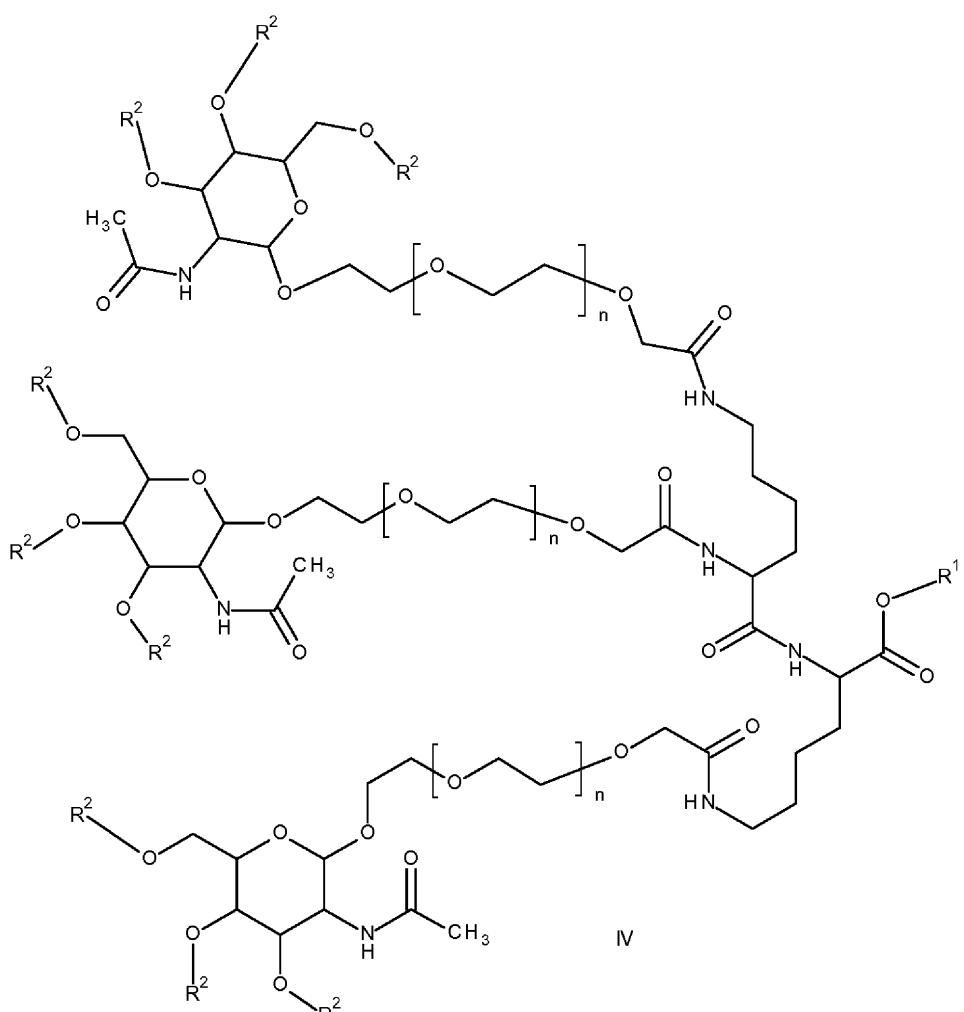
a ) 式II



[式中、R<sup>1</sup>はエステル保護基であり、かつXは酸のアニオンである]のトリアミン塩を、式III



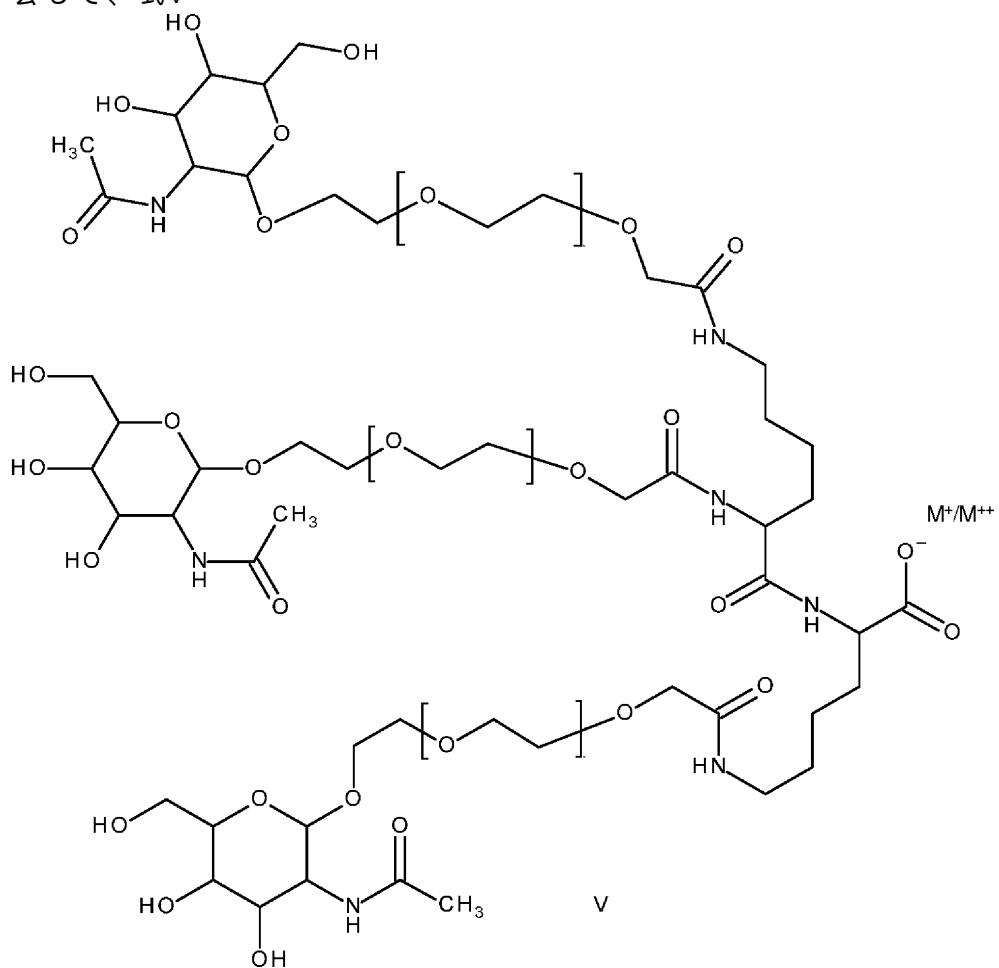
[式中、nは前述のとおりであり、かつR<sup>2</sup>はヒドロキシ保護基である]のテトラヒドロピラン酸と、ペプチドカップリング剤、アミン塩基および有機溶媒の存在下でカップリングさせて、式IV



[式中、n、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前述のとおりである]

のGalNAcエステルを生成する段階；

b) エステル保護基R<sup>1</sup>およびヒドロキシ保護基R<sup>2</sup>を、鉱塩基(mineral base)存在下で除去して、式V



[式中、nは前述のとおりであり、かつMは金属カチオンである]

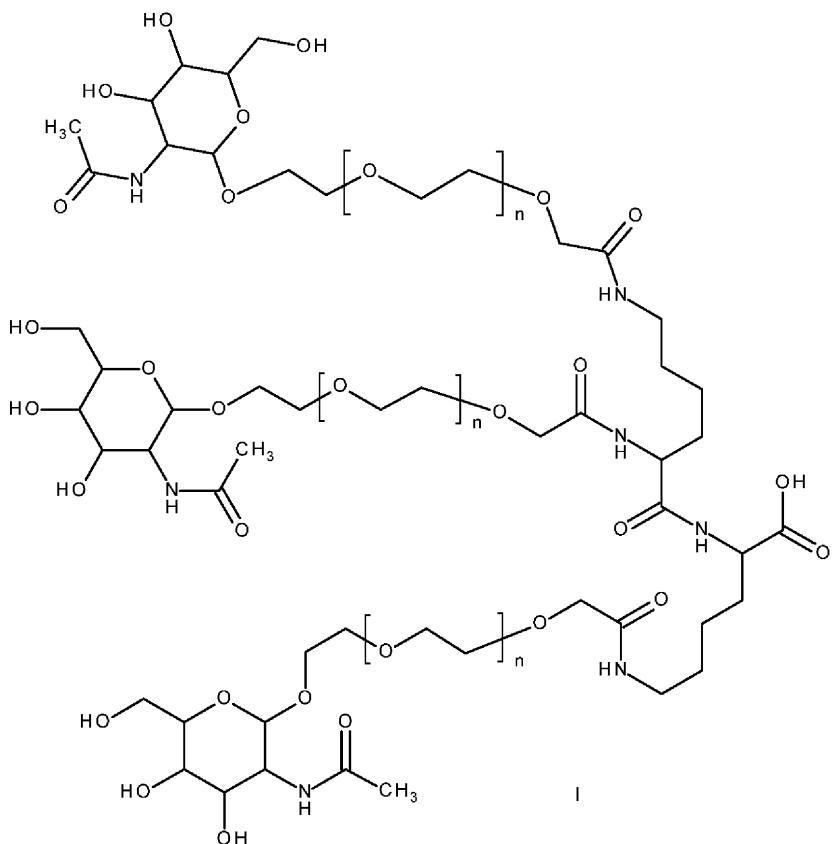
のGalNAc酸塩を生成する段階；

および

c) 任意で、式VのGalNAc酸塩を式IのGalNAc酸誘導体に変換する段階。

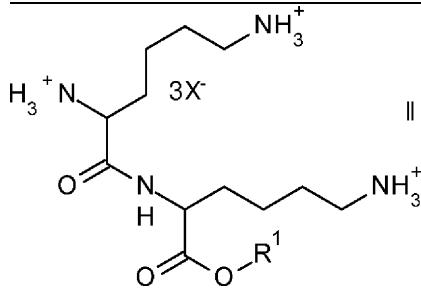
[本発明1001]

式中、nは0~10の間の整数である、式I



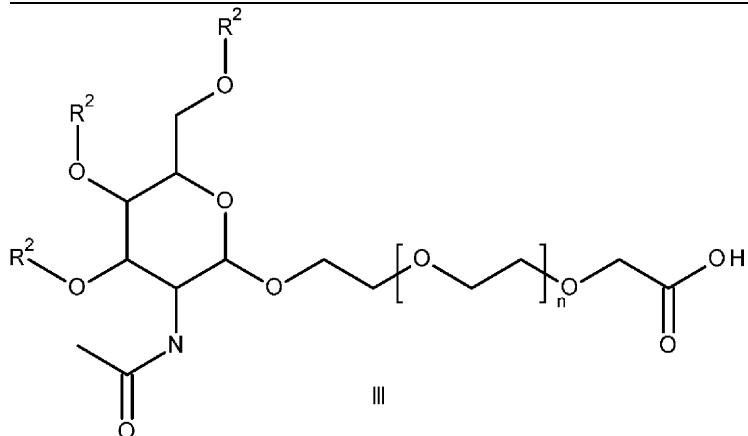
のGalNAc酸誘導体、ならびにその塩、その対応する鏡像異性体および/または光学異性体の調製のための方法であって、

a) 式中、R<sup>1</sup>はエステル保護基であり、かつXは酸のアニオンである、式II



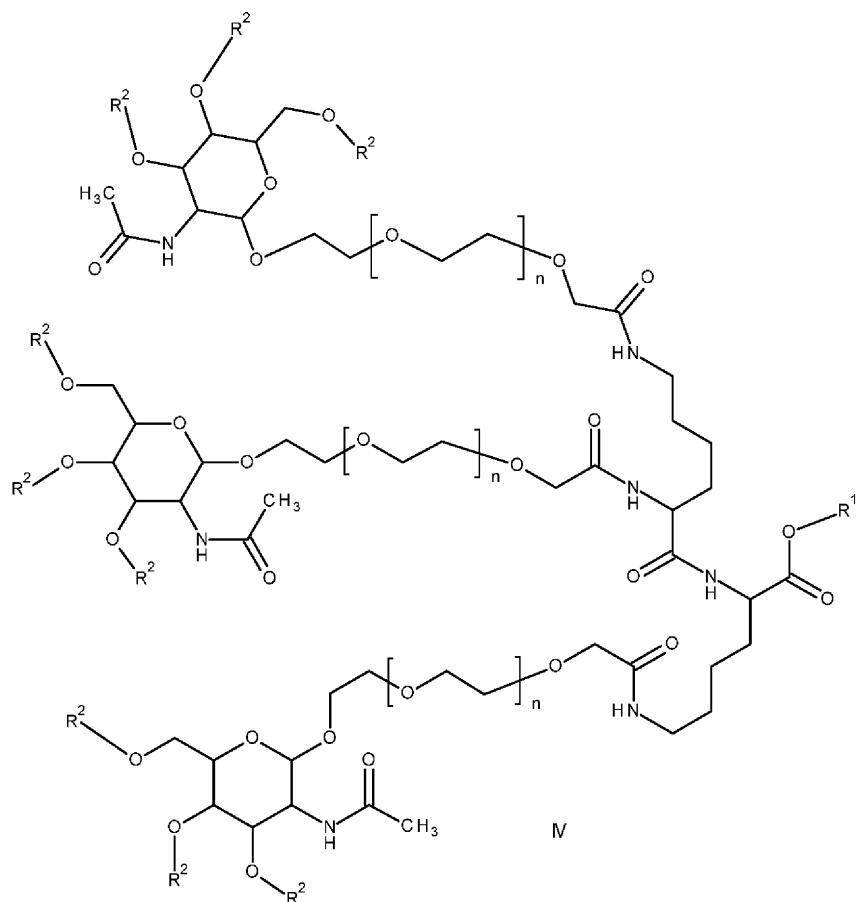
のトリアミン塩を、

式中、R<sup>2</sup>はヒドロキシ保護基であり、かつnは前述のとおりである、式III



のテトラヒドロピラン酸と、ペプチドカップリング剤、アミン塩基および有機溶媒の存在下でカップリングさせて、

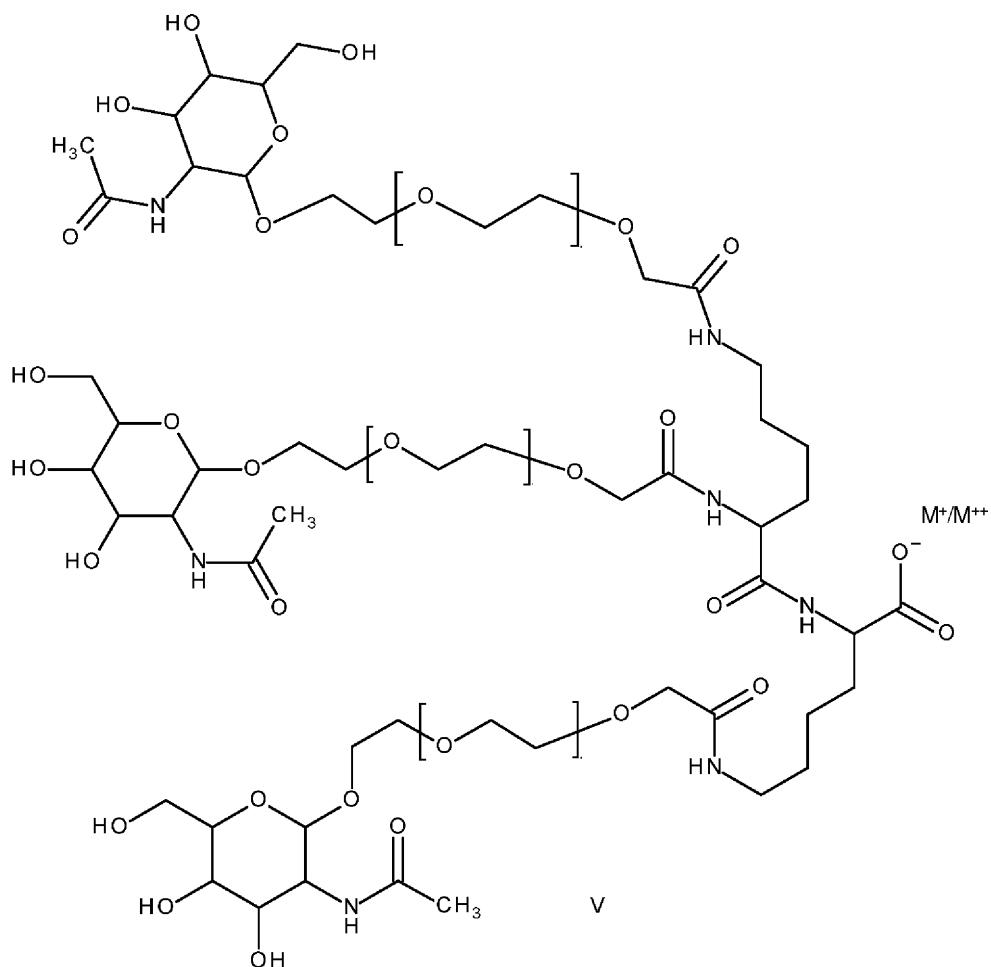
式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>およびnは前述のとおりである、式IV



のGaINAcエステルを生成する段階；

b ) エステル保護基R<sup>1</sup>およびヒドロキシ保護基R<sup>2</sup>を、鉱塩基(mineral base)存在下で除去して、

式中、nは前述のとおりであり、かつMは金属カチオンである、式V



のGaINAc酸塩を生成する段階；

ならびに

c) 任意で、式VのGaINAc酸塩を式IのGaINAc酸誘導体に変換する段階  
を含む、前記方法。

[本発明1002]

nが0~5の間の整数であり、エステル保護基R<sup>1</sup>がC<sub>1~7</sub>-アルキルまたはフェニル-C<sub>1~7</sub>-アルキルであり、ここでフェニル基はハロゲンまたはC<sub>1~7</sub>-アルキルで置換されていてもよく、ヒドロキシ保護基R<sup>2</sup>がアセチルであり、かつXがスルホン酸のアニオンから選択される、本発明1001の方法。

[本発明1003]

ペプチドカップリング剤がn-プロピルホスホン酸無水物であり、かつアミン塩基が三級アミンである、本発明1001または1002のいずれかの方法。

[本発明1004]

段階a) のカップリングを極性非プロトン性溶媒である有機溶媒中、20 ~ 70 の反応温度で行う、本発明1001 ~ 1003のいずれかの方法。

[本発明1005]

段階b) におけるエステル保護基R<sup>1</sup>の除去のための鉱塩基がアルカリ水酸化物である、本発明1001 ~ 1004のいずれかの方法。

[本発明1006]

段階a) およびb) を組み合わせて、式VのGaINAcエステルを単離せずに、1段階で実施する、本発明1001 ~ 1005のいずれかの方法。

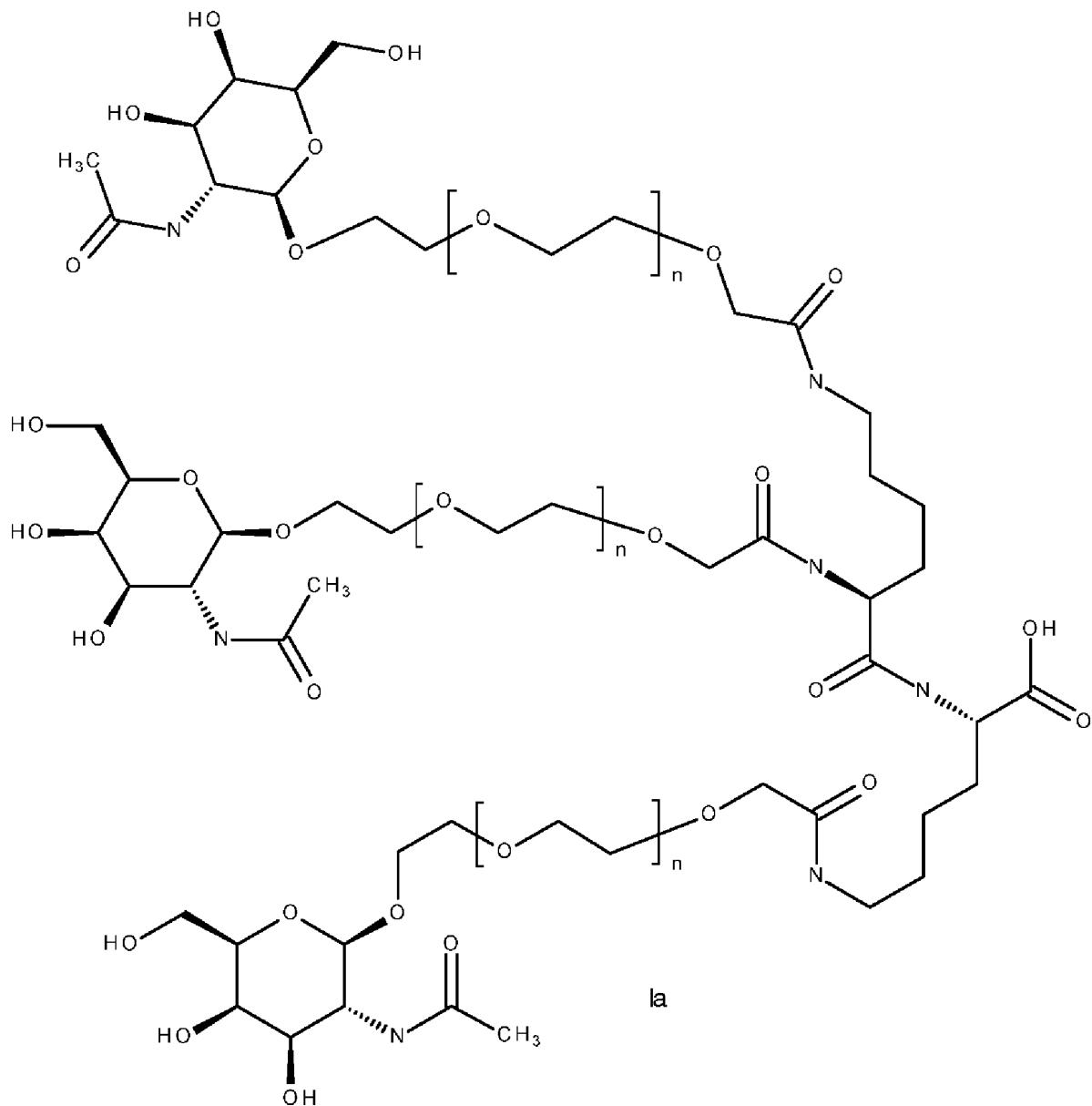
[本発明1007]

式VのGaINAc酸塩の式IのGaINAc酸誘導体への任意の変換を、カチオン交換により、または酸での処理により実施する、本発明1001 ~ 1006のいずれかの方法。

[本発明1008]

式IのGalNAc酸誘導体が、  
式中、nは前述のとおりである、式Ia

および鏡像異性体

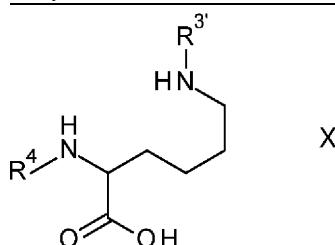


の鏡像異性体、またはその塩、対応する鏡像異性体および/もしくは光学異性体である、  
本発明1001～1007のいずれかの方法。

[本発明1009]

式IIのトリアミンを生成する方法が、

a1) 式中、R<sup>3</sup> およびR<sup>4</sup>は異なり、互いに独立にアミノ保護基である、式X



のカルボン酸を、

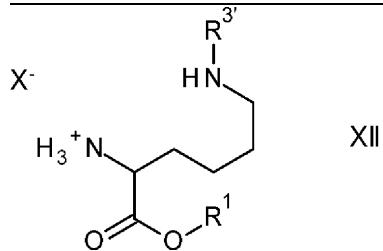
式中、R<sup>1</sup>はエステル保護基であり、かつR<sup>3</sup> およびR<sup>4</sup>は前述のとおりである、式XI



のエステルに変換する段階；

b1 ) アミノ保護基R<sup>4</sup>を除去し、続いて

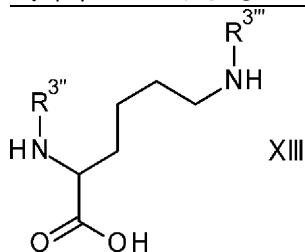
式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>3'</sup>は前述のとおりであり、かつX<sup>-</sup>は酸アニオンである、式XII



のアミン塩を生成する段階；

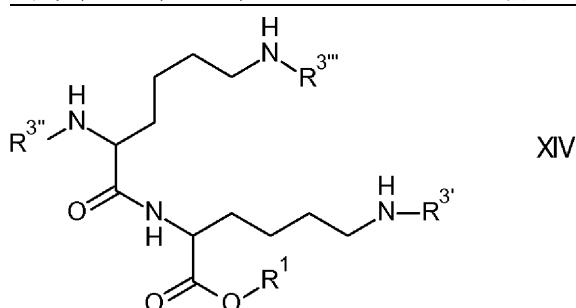
c1 ) 式XIIのアミン塩を、

式中、R<sup>3''</sup>およびR<sup>3'''</sup>はアミノ保護基である、式XIII



のヘキサン酸誘導体とカップリングさせて、

式中、R<sup>3'</sup>、R<sup>3''</sup>、R<sup>3'''</sup>およびR<sup>1</sup>は前述のとおりである、式XIV



の保護トリアミンを生成する段階；

d1 ) 式XIVの保護トリアミンを酸により式IIのトリアミン塩に変換する段階を含む、本発明1001の方法。

[本発明1010]

R<sup>3'</sup>、R<sup>3''</sup>およびR<sup>3'''</sup>が同じで、酸性条件下で切断可能な保護基であり、かつR<sup>4</sup>が塩基性条件下または水素化分解により切断可能な保護基である、本発明1009の方法。

[本発明1011]

R<sup>3'</sup>、R<sup>3''</sup>およびR<sup>3'''</sup>がBocであり、かつR<sup>4</sup>がFMOCである、本発明1010の方法。

[本発明1012]

段階a1 ) の変換をベンジルアルコールにより、活性化剤、アミン触媒および非プロトン性有機溶媒の存在下、20 ~ 50 の反応温度で行う、本発明1009 ~ 1011のいずれかの方法。

。

[本発明1013]

アミノ保護基R<sup>4</sup>がFmocであり、段階b1)におけるその除去を二級脂肪族アミンにより、極性非プロトン性溶媒中、20 ~ 50 の反応温度で実施する、本発明1009 ~ 1011のいずれかの方法。

[本発明1014]

段階b1)における統いての式XIIのアミン塩の生成をスルホン酸により行う、本発明1009 ~ 1011のいずれかの方法。

[本発明1015]

段階c1)のカップリングを、n-プロピルホスホン酸無水物をカップリング剤として、三級アミンおよび極性非プロトン性溶媒の存在下、20 ~ 50 の反応温度で実施する、本発明1009 ~ 1011のいずれかの方法。

[本発明1016]

段階d1)において、式IIのトリアミン塩をスルホン酸により、極性非プロトン性溶媒中、20 ~ 80 の反応温度で生成する、本発明1009 ~ 1011のいずれかの方法。

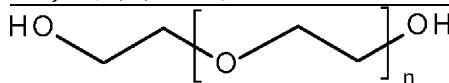
[本発明1017]

式IIのトリアミン塩の結晶化を防止する極性非プロトン性溶媒を選択する、本発明1016の方法。

[本発明1018]

式IIIのテトラヒドロピラン酸を生成する方法が、

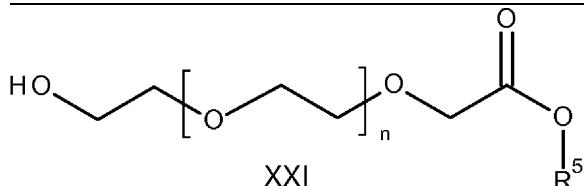
a2) 式中、nは前述のとおりである、式XX



XX

のジオールを、

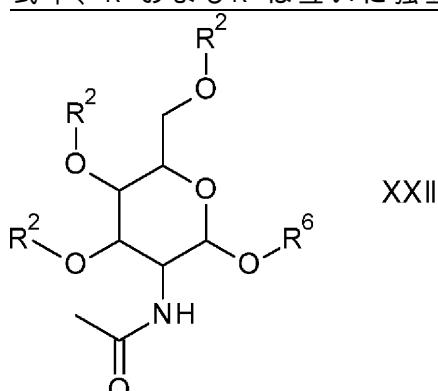
式中、nは前述のとおりであり、かつR<sup>5</sup>はエステル保護基である、式XXI



のアルコールエステルに変換する段階；

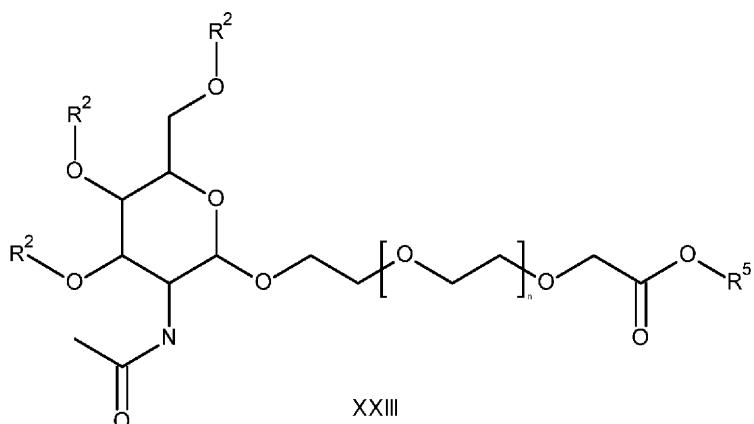
b2) 式XXIのアルコールエステルを、

式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>6</sup>は互いに独立にヒドロキシ保護基である、式XXII



のテトラヒドロピラン誘導体とカップリングさせて、

式中、n、R<sup>2</sup>およびR<sup>5</sup>は前述のとおりである、式XXIII



のテトラヒドロピランエステルを生成する段階；

c2) エステル基を除去して、式IIIのテトラヒドロピラン酸を生成する段階を含む、本発明1001の方法。

[本発明1019]

ヒドロキシ保護基R<sup>2</sup>がアセチルであり、エステル保護基R<sup>5</sup>がベンジルであり、かつヒドロキシ保護基R<sup>6</sup>がアセチルである、本発明1018の方法。

[本発明1020]

段階a2) の第一の段階において、式XXのジオールをアルカリ金属アルコラートにより、極性プロトン性または極性非プロトン性の溶媒の存在下、50 ~ 120 の反応温度で脱プロトン化する、本発明1018または1019の方法。

[本発明1021]

段階a2) の第二の段階において、ハロゲン酢酸またはその塩により、極性プロトン性または極性非プロトン性の溶媒の存在下、50 ~ 120 の反応温度で、酢酸部分を導入する、本発明1018または1019の方法。

[本発明1022]

段階a2) の第三の段階において、ハロゲン化ベンジルまたはベンジルスルホニルエステルにより、極性非プロトン性溶媒中、20 ~ 120 の反応温度で、R<sup>5</sup>がベンジルである式XIのアルコールエステルを生成する、本発明1018または1019の方法。

[本発明1023]

段階b2) において、式XXIのアルコールエステルを式XXIIのテトラヒドロピラン誘導体と、ハロゲン化スルホン酸存在下、極性非プロトン性溶媒存在下で、0 ~ 140 の反応温度でカップリングさせる、本発明1018または1019の方法。

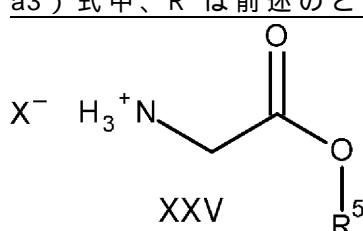
[本発明1024]

段階c2) において、ベンジルエステル基を、水素化触媒存在下、水素での接触水素化により除去する、本発明1018または1019の方法。

[本発明1025]

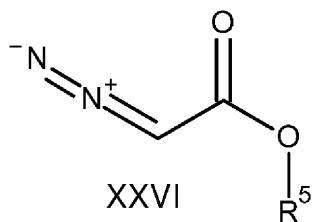
式XXIのアルコールエステルの生成が、

a3) 式中、R<sup>5</sup>は前述のとおりであり、かつXはハロゲン原子である、式XXV



の2-アミノ酢酸エステルを亜硝酸塩でジアゾ化して、

式中、R<sup>5</sup>は前述のとおりである、式XXVI



の2-ジアゾ化合物を生成する段階；および

b3 ) 式XXVIの2-ジアゾ化合物を式XXのジオールにより変換する段階  
を含む、本発明1018の方法。

[本発明1026]

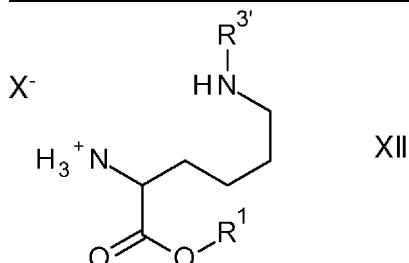
段階a3 ) のジアゾ化を、亜硝酸アルカリにより、水および非極性非プロトン性溶媒の溶媒混合物存在下、-10 ~ 10 の反応温度で実施する、本発明1025の方法。

[本発明1027]

段階b3 ) における2-ジアゾ化合物の式XXのジオールによる変換を、ルイス酸および非極性非プロトン性溶媒の存在下、-10 ~ 10 の反応温度で実施する、本発明1025または1026の方法。

[本発明1028]

式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>3'</sup>はアミン保護基であり、かつX<sup>-</sup>は酸のアニオンである、式XII



のアミン塩。

[本発明1029]

R<sup>1</sup>がベンジルであり、R<sup>3'</sup>がBocであり、かつXがメタンスルホン酸のアニオンである、  
本発明1028のアミン塩。

[本発明1030]

GalNAcオリゴヌクレオチド結合体の調製法における、本発明1001 ~ 1027のいずれかの方法の使用。

[本発明1031]

GalNAcオリゴヌクレオチド結合体の調製法であって、

a3 ) 本発明1001 ~ 1027のいずれかに従って、式IのGalNAc酸誘導体または式VのGalNAc酸塩を調製する段階、および

b3 ) 式IのGalNAc酸誘導体または式VのGalNAc酸塩を、ペプチドカップリング条件下でオリゴヌクレオチドと結合する段階  
を含む、前記方法。

[本発明1032]

式VのGalNAc酸塩を用いる、本発明1031の方法。