

【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28年12月22日(2016.12.22)

【公表番号】特表2016-503404(P2016-503404A)

【公表日】平成28年2月4日(2016.2.4)

【年通号数】公開・登録公報2016-008

【出願番号】特願2015-540836(P2015-540836)

【国際特許分類】

C 07 C 271/22 (2006.01)

C 07 F 15/04 (2006.01)

C 07 K 1/02 (2006.01)

【F I】

C 07 C 271/22 C S P

C 07 F 15/04

C 07 K 1/02

【手続補正書】

【提出日】平成28年11月1日(2016.11.1)

【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

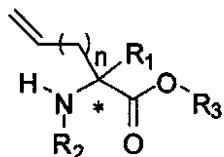
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



式(I)

[式中、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>重水素化アルキル、またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキルであり；

\*は立体中心であり；

nは1から20までの整数であり；

R<sub>2</sub>は-Hまたは窒素保護基であり；そして

R<sub>3</sub>は-Hまたは保護基もしくは活性化基である]

の結晶性化合物またはその結晶性塩。

【請求項2】

R<sub>1</sub>がC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルである、請求項1に記載の式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩。

【請求項3】

R<sub>1</sub> がメチルである、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

【請求項 4】

R<sub>2</sub> が以下の基 :

- H、

9 - フルオレニルメトキシカルボニル (F m o c) 、

トリチル (T r t) 、

4 - メトキシトリチル (M m t) 、

2 - (3, 5 -ジメトキシフェニル) プロパン - 2 - イルオキシカルボニル (D d z) 、

2 - (p - ビフェニリル) - 2 - プロピルオキシカルボニル (B p o c) 、

2 - (4 - ニトロフェニルスルホニル) エトキシカルボニル (N S C) 、

(1, 1 - ジオキソベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メチルオキシカルボニル (B s m o c) 、

(1, 1 - ジオキソナフト [1, 2 - b] チオフェン - 2 - イル) メチルオキシカルボニル (- N s m o c) 、

1 - (4, 4 -ジメチル - 2, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 - イリデン) - 3 - メチルブチル (i v D d e) 、

2, 7 -ジ - t e r t - ブチル - F m o c (F m o c \* ) 、

2 - フルオロ - F m o c (F m o c (2 F)) 、

2 - モノイソオクチル - F m o c (m i o - F m o c) 、

2, 7 - ジイソオクチル - F m o c (d i o - F m o c) 、

2 - [フェニル (メチル) スルホニオ] エチルオキシカルボニル テトラフルオロボレート (P m s) 、

エタンスルホニルエトキシカルボニル (E s c) 、

2 - (4 - スルホフェニルスルホニル) エトキシカルボニル (S p s) 、

T e r t - ブチルオキシカルボニル (B o c) 、

ベンジルオキシカルボニル (Z) 、

アリルオキシカルボニル (A l l o c) 、

2, 2, 2 - トリクロロエチルオキシカルボニル (T r o c) 、

p - ニトロベンジルオキシカルボニル (p N Z) 、

プロパルギルオキシカルボニル (P o c) 、

o - ニトロベンゼンスルホニル (o N B S) 、

2, 4 - ジニトロベンゼンスルホニル (d N B S) 、

ベンゾチアゾール - 2 - スルホニル (B t s) 、

o - ニトロベンジルオキシカルボニル (o N z) 、

4 - ニトロベラトリルオキシカルボニル (N V C O) 、

2 - (2 - ニトロフェニル) プロピルオキシカルボニル (N P P O C) 、

2, (3, 4 - メチルエテンジオキシ - 6 - ニトロフェニル) プロピルオキシカルボニル (M N P P O C) 、

9 - (4 - プロモフェニル) - 9 - フルオレニル (B r P h F) 、

アジドメトキシカルボニル (A z o c) 、

ヘキサフルオロアセトン (H F A) 、

2 - クロロベンジルオキシカルボニル (C l - Z) 、

4 - メチルトリチル (M t t) 、

トリフルオロアセチル (t f a) 、

(メチルスルホニル) エトキシカルボニル (M s c) 、

フェニルジスルファニルエチルオキシカルボニル (P h d e c) 、

2 - ピリジルジスルファニルエチルオキシカルボニル (P y d e c) 、および

o - ニトロベンゼンスルホニル (O - N B S) 、

からなる群から選択される、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

【請求項 5】

R<sub>2</sub> が以下の基 :

9 - フルオレニルメトキシカルボニル (F m o c) 、  
 トリチル (T r t) 、  
 4 - メトキシトリチル (M m t) 、  
 2 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) プロパン - 2 - イルオキシカルボニル (D d z) 、  
 2 - (p - ビフェニリル) - 2 - プロピルオキシカルボニル (B p o c) 、  
 2 - (4 - ニトロフェニルスルホニル) エトキシカルボニル (N S C) 、  
 1, 1 - ジオキソベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メチルオキシカルボニル (B s  
 m o c) 、  
 1 - (4, 4 - ジメチル - 2, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 - イリデン) - 3 - メチ  
 ルブチル (i v D d e) 、  
 T e r t - ブチルオキシカルボニル (B o c) 、  
 ベンジルオキシカルボニル (Z) 、  
 アリルオキシカルボニル (A l l o c) 、  
 2, 2, 2 - トリクロロエチルオキシカルボニル (T r o c) 、  
 p - ニトロベンジルオキシカルボニル (p N Z) 、  
 o - ニトロベンゼンスルホニル (o N B S) 、  
 2, 4 - ジニトロベンゼンスルホニル (d N B S) 、  
 o - ニトロベンジルオキシカルボニル (o N z) 、  
 4 - ニトロベラトリルオキシカルボニル (N V C O) 、  
 2 - (2 - ニトロフェニル) プロピルオキシカルボニル (N P P O C) 、  
 ヘキサフルオロアセトン (H F A) 、  
 2 - クロロベンジルオキシカルボニル (C l - Z) 、  
 4 - メチルトリチル (M t t) 、  
 トリフルオロアセチル (t f a) 、  
 (メチルスルホニル) エトキシカルボニル (M s c) 、および  
 o - ニトロベンゼンスルホニル (O - N B S)

からなる群から選択される、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

【請求項 6】

R<sub>2</sub> が以下の基 :

9 - フルオレニルメトキシカルボニル (F m o c) 、  
 4 - メトキシトリチル (M m t) 、  
 2 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) プロパン - 2 - イルオキシカルボニル (D d z) 、  
 2 - (p - ビフェニリル) - 2 - プロピルオキシカルボニル (B p o c) 、  
 T e r t - ブチルオキシカルボニル (B o c) 、  
 ベンジルオキシカルボニル (Z) 、  
 アリルオキシカルボニル (A l l o c) 、  
 2, 2, 2 - トリクロロエチルオキシカルボニル (T r o c) 、  
 o - ニトロベンゼンスルホニル (o N B S) 、  
 トリチル (T r t) 、  
 4 - メチルトリチル (M t t) 、および  
 o - ニトロベンゼンスルホニル (O - N B S)

からなる群から選択される、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

**【請求項 7】**

R<sub>2</sub> が以下の基：

9 - フルオレニルメトキシカルボニル (F m o c)

である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

**【請求項 8】**

R<sub>3</sub> が以下の基：

- H

t e r t - ブチル (t B u) 、

2 - クロロトリチル (2 - C l - T r t) 、

2 , 4 - ジメトキシベンジル (D M B) 、

ベンジル (B n) 、

2 - フェニルイソプロピル (2 - P h<sup>i</sup> P r) 、

5 - フェニル - 3 , 4 - エチレンジオキシテニル、

9 - フルオレニルメチル (F m) 、

4 - (N - [1 - (4 , 4 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソシクロヘキシリデン) - 3 - メチルブチル] - アミノ) ベンジル (D m a b) 、

メチル (M e) 、

エチル (E t) 、

カルバモイルメチル (C a m) 、

アリル (A l) 、

フェナシル (P a c) 、

p - ニトロベンジル (p N B) 、

2 - トリメチルシリルエチル (T M S E) 、

(2 - フェニル - 2 - トリメチルシリル) エチル (P T M S E) 、

2 - (トリメチルシリル) イソプロピル (T m s i) 、

トリメチルシリル (T M S) 、

2 , 2 , 2 - トリクロロエチル (T c e) 、

p - ヒドロキシフェナシル (p H P) 、

4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ニトロベンジル (D m n b) 、

1 , 1 - ジメチルアリル (D m a) 、

ペンタアミンコバルト (I I I) 、

スクシンイミド、

p - ニトロフェニル、

ペンタフルオロフェニル、および

2 , 4 , 5 - トリクロロフェニル

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

**【請求項 9】**

R<sub>3</sub> が以下の基：

- H

である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

**【請求項 10】**

n が 3 から 11 までの整数である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

**【請求項 11】**

n が 3 および 6 からなる群から選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

**【請求項 12】**

立体中心<sup>\*</sup>が(S)である、請求項1～11のいずれか1項に記載の式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩。

**【請求項13】**

立体中心<sup>\*</sup>が(R)である、請求項1～11のいずれか1項に記載の式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩。

**【請求項14】**

約90%～100%の範囲の化学純度を有する、請求項1～13のいずれか1項に記載の式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩。

**【請求項15】**

約90%～100%の範囲の光学純度を有する、請求項1～14のいずれか1項に記載の式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩。

**【請求項16】**

約95%～100%の範囲の光学純度を有する、請求項1～14のいずれか1項に記載の式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩。

**【請求項17】**

約90%～100%の範囲の鏡像体過剰率を有する、請求項1～14のいずれか1項に記載の式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩。

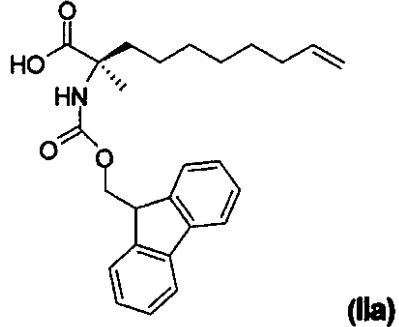
**【請求項18】**

約95%～100%の範囲の鏡像体過剰率を有する、請求項1～14のいずれか1項に記載の式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩。

**【請求項19】**

式(IIa)：

**【化2】**

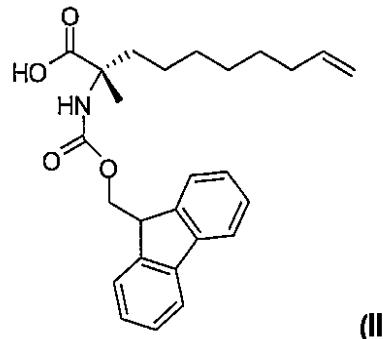


で表される、請求項1に記載の式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩。

**【請求項20】**

式(IIb)：

**【化3】**

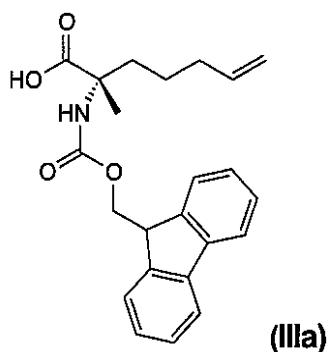


で表される、請求項1に記載の式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩。

**【請求項21】**

式(IIIa)：

【化 4】

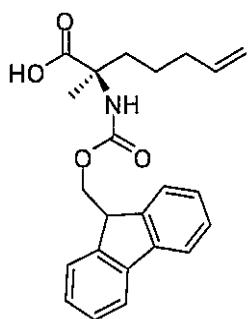


で表される、請求項1に記載の式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩。

【請求項 22】

式 ( I I I b ) :

【化 5】



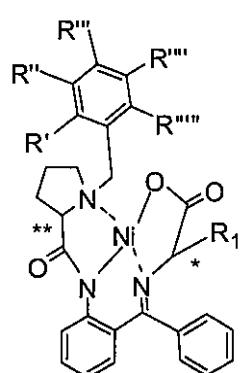
で表される。請求項1に記載の式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩。

### 【講求項 23】

以下の工程・

### 以下が主因：

【化 6】



(XIB)

[式中、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>重水素化アルキル、もしくはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキルであり、\*および\*\*はそれぞれ独立して立体中心であり、R'、R''、R'''、R''''、およびR'''''はR'からR'''''へと芳香環を回る順に以下の組合せを含む]：

は ま さ う し て く そ う し て く

日、日、日、日、日

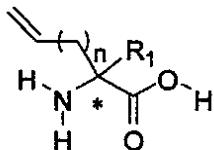
F F F F F ;  
F F O P P F

F、F、OTPF、F、F  
E E SM E E

H、H、Me、Me、H；  
から選択される]  
を1種類以上の溶媒から結晶化すること；

2) 式(Ia)：

【化7】

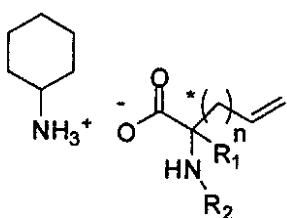


式(Ia)

[式中、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>重水素化アルキル、もしくはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキルであり、nは1から20までの整数であり、そして\*は立体中心である]の化合物をそのHCl塩として沈殿させること；

3) 式(XIVb)：

【化8】



式(XIVb)

[式中、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>重水素化アルキル、もしくはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキルであり、R<sub>2</sub>は窒素保護基であり、nは1から20までの整数であり、そして\*は立体中心である]

の付加塩を形成すること；および/または

4) 式(I)の化合物またはその塩を1種類以上の溶媒から結晶化させること；  
からなる群から選択される少なくとも1つの精製工程を実施することを含む、請求項1に記載の式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩を調製する方法。

【請求項24】

工程2)、3)、および4)を実施することを含む、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

工程2)および4)を含む、請求項23に記載の方法。

【請求項26】

工程4が式(I)の化合物またはその塩をクロロホルムおよび/またはヘキサンから結晶化させることを含む、請求項23に記載の方法。

【請求項27】

工程1における式XIVbの化合物の結晶化がメチルtert-ブチルエーテルを用いて実施される、請求項23に記載の方法。

【請求項28】

工程1における式XIVbの化合物の結晶化がテトラヒドロフランおよびメチルtert-ブチルエーテルを用いて実施される、請求項23に記載の方法。

【請求項29】

工程 1 における式 X I b の化合物の結晶化が酢酸イソプロピルを用いて実施される、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 0】

工程 2 における沈殿した式 (I a) の H C l 塩をさらにアセトニトリルを用いて結晶化させる、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 1】

工程 2 における沈殿した式 (I a) の H C l 塩をさらにアセトニトリルおよびメチル t e r t - ブチルエーテルを用いて結晶化させる、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 2】

工程 2 における沈殿した式 (I a) の H C l 塩をさらに酢酸イソプロピルを用いて結晶化させる、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 3】

工程 3 がメチル t e r t - ブチルエーテル中で実施される、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 4】

工程 3 がアセトニトリル中で実施される、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

工程 4 が式 (I) のシクロヘキシリルアミン (C H A) 塩をテトラヒドロフランおよび t e r t - ブチルエーテルを用いて結晶化させることを含む、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 6】

化学純度を H P L C で決定する、請求項 1 4 に記載の式 (I) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

【請求項 3 7】

約 9 5 % ~ 1 0 0 % の範囲の鏡像体過剰率を有する、請求項 1 9 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

【請求項 3 8】

塩が有機アミン塩である、請求項 1 に記載の結晶性塩。

【請求項 3 9】

アミンが環状アミンである、請求項 3 8 に記載の結晶性塩。

【請求項 4 0】

環状アミンが、シクロプロピルアミン、シクロブチルアミン、シクロペンチルアミン、シクロヘキシリルアミン、シクロヘプチルアミン、およびシクロオクチルアミンから選択される、請求項 3 9 に記載の結晶性塩。

【請求項 4 1】

環状アミンがシクロヘキシリルアミンである、請求項 4 0 に記載の結晶性塩。

【請求項 4 2】

( i ) 請求項 1 に記載の結晶性化合物、( i i ) アルカン化合物、および( i i i ) ハロアルカン化合物、を含む組成物。

【請求項 4 3】

アルカン化合物がヘキサンである、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

ハロアルカン化合物がクロロホルムである、請求項 4 2 または 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

結晶性化合物が、アルカン化合物およびハロアルカン化合物を含む溶媒を用いて式 (I) の化合物の結晶化により得られる、請求項 1 に記載の結晶性化合物。

【請求項 4 6】

アルカン化合物がヘキサンである、請求項 4 5 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

ハロアルカン化合物がクロロホルムである、請求項 4 5 または 4 6 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

請求項 1 に記載の式 (I) の結晶性化合物またはその結晶性塩を、カップリング剤の存

在下、アミノ酸ビルディングブロックと反応させ、それによりペプチド結合を形成することを含む、ペプチドの製造方法。

**【請求項 4 9】**

ペプチドが - ヘリックスを含む、請求項 4 8 に記載の方法。

**【請求項 5 0】**

ペプチドの少なくとも 2 つのアミノ酸の末端アルケン側鎖のペアを架橋することをさらに含む、請求項 4 8 に記載の方法。

**【請求項 5 1】**

架橋することが金属により触媒されるオレフィンメタセシス反応を含む、請求項 5 0 に記載の方法。

**【手続補正 2】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**0 2 2 2

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

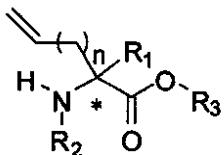
**【0 2 2 2】**

I I I a のシクロヘキシリルアミン塩に関する代わりの再結晶の手順 - I  
[00164] メチルtert-ブチルエーテル (5 g の出発物質 X I I I a あたり 2 0 0 mL) をその粗生成物に添加し、その pH を 2 0 においてシクロヘキシリルアミンを用いて 8 ~ 9 に調節した。得られた混合物を 2 0 で 1 時間混合し、次いで濾過し、メチルtert-ブチルエーテル (5 0 mL) で洗浄すると、I I I a の結晶性シクロヘキシリルアミン塩が得られた。

本明細書は以下の発明の開示を包含する。

[ 1 ] 式 ( I ) :

**【化 3 7 - 1】**



**式 (I)**

[ 式中、R<sub>1</sub> は C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> 重水素化アルキル、または C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> ハロアルキルであり ;

\* は立体中心であり ;

n は 1 から 2 0 までの整数であり ;

R<sub>2</sub> は - H または窒素保護基であり ; そして

R<sub>3</sub> は - H または保護基もしくは活性化基である ]

の結晶性化合物またはその結晶性塩。

[ 2 ] R<sub>1</sub> が C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルである、[ 1 ] に記載の式 ( I ) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

[ 3 ] R<sup>1</sup> がメチルである、[ 1 ] または [ 2 ] に記載の式 ( I ) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

[ 4 ] R<sub>2</sub> が以下の基 :

- H 、

9 - フルオレニルメトキシカルボニル ( F m o c ) 、  
 トリチル ( T r t ) 、  
 4 - メトキシトリチル ( M m t ) 、  
 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) プロパン - 2 - イルオキシカルボニル ( D d z )  
 、  
 2 - ( p - ビフェニリル ) - 2 - プロピルオキシカルボニル ( B p o c ) 、  
 2 - ( 4 - ニトロフェニルスルホニル ) エトキシカルボニル ( N S C ) 、  
 ( 1 , 1 - ジオキソベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) メチルオキシカルボニル ( B  
 s m o c ) 、  
 ( 1 , 1 - ジオキソナフト [ 1 , 2 - b ] チオフェン - 2 - イル ) メチルオキシカルボ  
 ニル ( - N s m o c ) 、  
 1 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 - イリデン ) - 3 - メチ  
 ルブチル ( i v D d e ) 、  
 2 , - ジ - t e r t - ブチル - F m o c ( F m o c \* ) 、  
 2 - フルオロ - F m o c ( F m o c ( 2 F ) ) 、  
 2 - モノイソオクチル - F m o c ( m i o - F m o c ) 、  
 2 , 7 - ジイソオクチル - F m o c ( d i o - F m o c ) 、  
 2 - [ フェニル ( メチル ) スルホニオ ] エチルオキシ カルボニル テトラフルオロボ  
 レート ( P m s ) 、  
 エタンスルホニルエトキシカルボニル ( E s c ) 、  
 2 - ( 4 - スルホフェニルスルホニル ) エトキシ カルボニル ( S p s ) 、  
 T e r t - ブチルオキシカルボニル ( B o c ) 、  
 ベンジルオキシカルボニル ( Z ) 、  
 アリルオキシカルボニル ( A l l o c ) 、  
 2 , 2 , 2 - トリクロロエチルオキシカルボニル ( T r o c ) 、  
 p - ニトロベンジルオキシカルボニル ( p N Z ) 、  
 プロパルギルオキシカルボニル ( P o c ) 、  
 o - ニトロベンゼンスルホニル ( o N B S ) 、  
 2 , 4 - ジニトロベンゼンスルホニル ( d N B S ) 、  
 ベンゾチアゾール - 2 - スルホニル ( B t s ) 、  
 o - ニトロベンジルオキシカルボニル ( o N z ) 、  
 4 - ニトロベラトリルオキシカルボニル ( N V C O ) 、  
 2 - ( 2 - ニトロフェニル ) プロピルオキシカルボニル ( N P P O C ) 、  
 2 , ( 3 , 4 - メチルエテンジオキシ - 6 - ニトロフェニル ) プロピルオキシカルボニ  
 ル ( M N P P O C ) 、  
 9 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 9 - フルオレニル ( B r P h F ) 、  
 アジドメトキシカルボニル ( A z o c ) 、  
 ヘキサフルオロアセトン ( H F A ) 、  
 2 - クロロベンジルオキシカルボニル ( C l - Z ) 、  
 4 - メチルトリチル ( M t t ) 、  
 トリフルオロアセチル ( t f a ) 、  
 ( メチルスルホニル ) エトキシカルボニル ( M s c ) 、  
 フェニルジスルファニルエチルオキシカルボニル ( P h d e c ) 、  
 2 - ピリジルジスルファニルエチルオキシカルボニル ( P y d e c ) 、 および  
 o - ニトロベンゼンスルホニル ( O - N B S )

からなる群から選択される、 [ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれかに記載の式 ( I ) の結晶性化合物  
またはその結晶性塩。

[ 5 ] R<sub>2</sub> が以下の基 :

9 - フルオレニルメトキシカルボニル ( F m o c ) 、  
トリチル ( T r t ) 、

4 - メトキシトリチル ( M m t ) 、

2 - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) プロパン - 2 - イルオキシカルボニル ( D d z )

、 2 - ( p - ビフェニリル ) - 2 - プロピルオキシカルボニル ( B p o c ) 、

2 - ( 4 - ニトロフェニルスルホニル ) エトキシカルボニル ( N S C ) 、

1 , 1 - ジオキソベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) メチルオキシカルボニル ( B s m o c ) 、

1 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 - イリデン ) - 3 - メチルブチル ( i v D d e ) 、

T e r t - ブチルオキシカルボニル ( B o c ) 、

ベンジルオキシカルボニル ( Z ) 、

アリルオキシカルボニル ( A l l o c ) 、

2 , 2 , 2 - トリクロロエチルオキシカルボニル ( T r o c ) 、

p - ニトロベンジルオキシカルボニル ( p N Z ) 、

o - ニトロベンゼンスルホニル ( o N B S ) 、

2 , 4 - ジニトロベンゼンスルホニル ( d N B S ) 、

o - ニトロベンジルオキシカルボニル ( o N z ) 、

4 - ニトロペラトリルオキシカルボニル ( N V C O ) 、

2 - ( 2 - ニトロフェニル ) プロピルオキシカルボニル ( N P P O C ) 、

ヘキサフルオロアセトン ( H F A ) 、

2 - クロロベンジルオキシカルボニル ( C l - Z ) 、

4 - メチルトリチル ( M t t ) 、

トリフルオロアセチル ( t f a ) 、

( メチルスルホニル ) エトキシカルボニル ( M s c ) 、 および

o - ニトロベンゼンスルホニル ( O - N B S )

からなる群から選択される、 [ 1 ] ~ [ 4 ] のいずれかに記載の式 ( I ) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

[ 6 ] R<sub>2</sub> が以下の基 :

9 - フルオレニルメトキシカルボニル ( F m o c ) 、

トリチル ( T r t ) 、

4 - メトキシトリチル ( M m t ) 、

2 - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) プロパン - 2 - イルオキシカルボニル ( D d z )

、 2 - ( p - ビフェニリル ) - 2 - プロピルオキシカルボニル ( B p o c ) 、

T e r t - ブチルオキシカルボニル ( B o c ) 、

ベンジルオキシカルボニル ( Z ) 、

アリルオキシカルボニル ( A l l o c ) 、

2 , 2 , 2 - トリクロロエチルオキシカルボニル ( T r o c ) 、

o - ニトロベンゼンスルホニル ( o N B S ) 、

トリチル ( T r t ) 、

4 - メチルトリチル ( M t t ) 、 および

o - ニトロベンゼンスルホニル ( O - N B S )

からなる群から選択される、 [ 1 ] ~ [ 5 ] のいずれかに記載の式 ( I ) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

[ 7 ] R<sub>2</sub> が以下の基 :

9 - フルオレニルメトキシカルボニル ( F m o c )

である、 [ 1 ] ~ [ 6 ] のいずれかに記載の式 ( I ) の結晶性化合物またはその結晶性塩

。

[ 8 ] R<sub>3</sub> が以下の基 :

- H

t e r t - ブチル ( t B u ) 、  
 2 - クロロトリチル ( 2 - C l - T r t ) 、  
 2 , 4 - ジメトキシベンジル ( D M B ) 、  
 ベンジル ( B n ) 、  
 2 - フェニルイソプロピル ( 2 - P h i P r ) 、  
 5 - フェニル - 3 , 4 - エチレンジオキシテニル、  
 9 - フルオレニルメチル ( F m ) 、  
 4 - ( N - [ 1 - ( 4 , 4 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソシクロヘキシリデン ) - 3 -  
 メチルブチル ] - アミノ ) ベンジル ( D m a b ) 、  
 メチル ( M e ) 、  
 エチル ( E t ) 、  
 カルバモイルメチル ( C a m ) 、  
 アリル ( A l ) 、  
 フェナシル ( P a c ) 、  
 p - ニトロベンジル ( p N B ) 、  
 2 - トリメチルシリルエチル ( T M S E ) 、  
 ( 2 - フェニル - 2 - トリメチルシリル ) エチル ( P T M S E ) 、  
 2 - ( トリメチルシリル ) イソプロピル ( T m s i ) 、  
 トリメチルシリル ( T M S ) 、  
 2 , 2 , 2 - トリクロロエチル ( T c e ) 、  
 p - ヒドロキシフェナシル ( p H P ) 、  
 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ニトロベンジル ( D m n b ) 、  
 1 , 1 - ジメチルアリル ( D m a ) 、  
 ペンタアミンコバルト ( I I I ) 、  
 スクシンイミド、  
 p - ニトロフェニル、  
 ペンタフルオロフェニル、および  
 2 , 4 , 5 - トリクロロフェニル

からなる群から選択される、[ 1 ] ~ [ 7 ] のいずれかに記載の式 ( I ) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

[ 9 ] R <sub>3</sub> が以下の基 :

- H

である、[ 1 ] ~ [ 8 ] のいずれかに記載の式 ( I ) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

[ 10 ] n が 3 から 11 までの整数である、[ 1 ] ~ [ 9 ] のいずれかに記載の式 ( I ) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

[ 11 ] n が 3 および 6 からなる群から選択される、[ 1 ] ~ [ 10 ] のいずれかに記載の式 ( I ) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

[ 12 ] 立体中心 \* が ( S ) である、[ 1 ] ~ [ 11 ] のいずれかに記載の式 ( I ) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

[ 13 ] 立体中心 \* が ( R ) である、[ 1 ] ~ [ 11 ] のいずれかに記載の式 ( I ) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

[ 14 ] 場合により H P L C により決定される約 90 % ~ 100 % の範囲の化学純度を有する、[ 1 ] ~ [ 13 ] のいずれかに記載の式 ( I ) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

[ 15 ] 約 90 % ~ 100 % の範囲の光学純度を有する、[ 1 ] ~ [ 13 ] のいずれかに記載の式 ( I ) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

[ 16 ] 約 95 % ~ 100 % の範囲の光学純度を有する、[ 1 ] ~ [ 13 ] のいずれかに記載の式 ( I ) の結晶性化合物またはその結晶性塩。

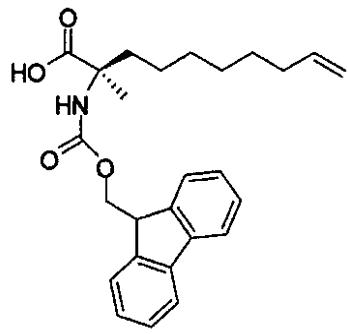
[ 17 ] 約 90 % ~ 100 % の範囲の鏡像体過剰率を有する、[ 1 ] ~ [ 13 ] のいず

れかに記載の式(Ⅰ)の結晶性化合物またはその結晶性塩。

[18] 約95%～100%の範囲の鏡像体過剰率を有する、[1]～[13]のいずれかに記載の式(Ⅰ)の結晶性化合物またはその結晶性塩。

[19] 式(Ⅲa)：

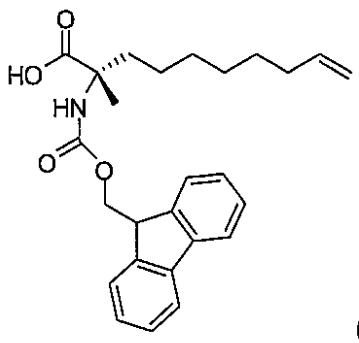
【化37-2】



を有し、場合により約95%～100%の鏡像体過剰率を有する、[1]に記載の式(Ⅰ)の結晶性化合物またはその結晶性塩。

[20] 式(Ⅲb)：

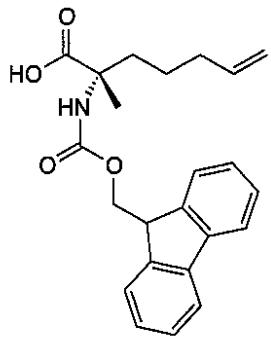
【化37-3】



を有し、場合により約95%～100%の鏡像体過剰率を有する、[1]に記載の式(Ⅰ)の結晶性化合物またはその結晶性塩。

[21] 式(ⅢIa)：

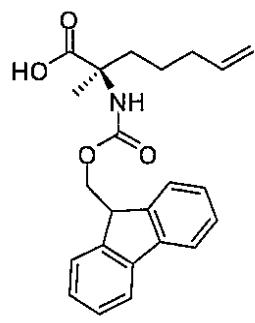
【化37-4】



を有し、場合により約95%～100%の鏡像体過剰率を有する、[1]に記載の式(Ⅰ)の結晶性化合物またはその結晶性塩。

[22] 式(ⅢIb)：

## 【化37-5】

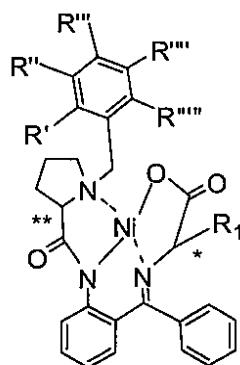


を有し、場合により約95%～100%の鏡像体過剰率を有する、[1]に記載の式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩。

[23]以下の工程：

1) 式(XIb)の金属錯体：

## 【化37-6】



(XIb)

[式中、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>重水素化アルキル、もしくはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキルであり、\*および\*\*はそれぞれ独立して立体中心であり、R'、R''、R'''、R''''、およびR'''''はR'からR'''''へと芳香環を回る順に以下の組み合わせ：

H、H、Cl、Cl、H；

F、F、F、F、F；

F、F、O*i*Pr、F、F；

F、F、OMe、F、F；

Cl、H、H、H、H；もしくは

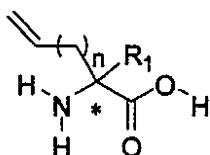
H、H、Me、Me、H；

から選択される]

を1種類以上の溶媒から結晶化すること；

2) 式(Ia)：

## 【化37-7】

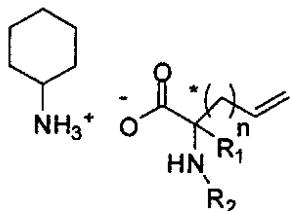


式(Ia)

[式中、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>重水素化アルキル、もしくはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキルであり、nは1から20までの整数であり、そして\*は立体中心である]の化合物をそのHCl塩として沈殿させること；

3) 式(XIVb)：

【化37-8】



式(XIVb)

[式中、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>重水素化アルキル、もしくはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキルであり、R<sub>2</sub>は窒素保護基であり、nは1から20までの整数であり、そして\*は立体中心である]

の付加塩を形成すること；および/または

4) 式(I)の化合物またはその塩を1種類以上の溶媒、場合によりクロロホルムおよび/またはヘキサン類から結晶化させること；

からなる群から選択される少なくとも1つの精製工程を実施することを含む、[1]に記載の式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩を調製する方法。

[24] 工程2)、3)、および4)を実施することを含む、[23]に記載の方法。

[25] 工程2)および4)を含む、[23]に記載の方法。

[26] 1種類以上の[1]に記載の式(I)の結晶性化合物またはそれらの結晶性塩類を用いてポリペプチドを作製することを含む、ポリペプチドを作製する方法。

[27] 工程1における式XIVbの化合物の結晶化がメチルtert-ブチルエーテルを用いて実施される、[23]に記載の方法。

[28] 工程1における式XIVbの化合物の結晶化がテトラヒドロフランおよびメチルtert-ブチルエーテルを用いて実施される、[23]に記載の方法。

[29] 工程1における式XIVbの化合物の結晶化が酢酸イソプロピルを用いて実施される、[23]に記載の方法。

[30] 工程2における沈殿した式(Ia)のHCl塩をさらにアセトニトリルを用いて結晶化させる、[23]に記載の方法。

[31] 工程2における沈殿した式(Ia)のHCl塩をさらにアセトニトリルおよびメチルtert-ブチルエーテルを用いて結晶化させる、[23]に記載の方法。

[32] 工程2における沈殿した式(Ia)のHCl塩をさらに酢酸イソプロピルを用いて結晶化させる、[23]に記載の方法。

[33] 工程3がメチルtert-ブチルエーテル中で実施される、[23]に記載の方法。

[34] 工程3がアセトニトリル中で実施される、[23]に記載の方法。

[35] 工程4が式(I)のCHA塩をテトラヒドロフランおよびtert-ブチルエーテルを用いて結晶化させることを含む、[23]に記載の方法。