

【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20年9月18日(2008.9.18)

【公表番号】特表2008-517016(P2008-517016A)

【公表日】平成20年5月22日(2008.5.22)

【年通号数】公開・登録公報2008-020

【出願番号】特願2007-537183(P2007-537183)

【国際特許分類】

C 07 K 7/06 (2006.01)

C 07 K 1/06 (2006.01)

【F I】

C 07 K 7/06 Z N A

C 07 K 1/06

【手続補正書】

【提出日】平成20年7月30日(2008.7.30)

【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】

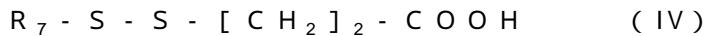
【特許請求の範囲】

【請求項1】

ペプチド合成方法であって、

a . 固相に結合されたペプチドを合成する工程であって、前記ペプチドは、少なくとも1つのシステイン、ホモ-又はノル-システイン残基を具備し、前記システインは、その側鎖中ににおいてS - t e r t . プチル - スルフェニル基によって保護されている工程、

b . 3 , 3 ' - ジチオ - ( 1 - カルボキシ - プロピル ) - プロピオニル - ラジカルを有する更なるアミノ酸をN末端にカップリングさせるか、又は、そのN - 末端アミノ酸のNを脱保護して、フリーのN と3 , 3 ' - ジチオ - プロピオン酸イミドとを反応させて対応するN - 3 , 3 ' - ジチオ - ( 1 - カルボキシ - プロピル ) - プロピオンアミドを生成するか、そのN - 末端アミノ酸のN を脱保護して、フリーのN と式IVの化合物とを反応させるかの何れかの工程であって、



ここで、R 7 はヘテロ核アリールを含めたアリール-、又はアラルキル-、アルキルアリール- 又はアルキル-、さらにハロゲノ、アミド、エステル、カルボキシ又はエーテルによって置換されていてもよい工程、及び、

c . ペプチドをS - t e r t . プチル - スルフェニル - 保護基除去試薬と反応させる工程、及び、

d . ジスルフィド結合形成によって前記ペプチドを環化する工程、好ましくは空気及び/又は酸素の存在下で前記ペプチドを環化する工程  
を含んだ方法。

【請求項2】

前記システインは、前記ペプチドのN - 末端アミノ酸残基から、少なくとも3アミノ酸残基、より好ましくは少なくとも5アミノ酸残基離れていることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記固相樹脂は2 - クロロ - トリチル ( C T C ) 又はアミド生成樹脂から選択されるこ

とを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記ペプチドは、別々に保護された更なる複数のシステイン、ホモ - 又はノル - システインを含んだ少なくとも 1 つの更なる側鎖保護基を有していることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記システインは、最後の C - 末端残基であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 6】**

少なくとも前記 S - t e r t . プチル - スルフェニル基の除去は、前記ペプチドをトリアルキルホスフィンと反応させることによって達成されることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記ペプチドは、極性非プロトン性溶媒中、弱塩基の存在下で環化されることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記ペプチドの前記固相への結合は、酸置換活性であり、好ましくは室温でジクロロメタン中の 60% TFA において置換活性であることを特徴とする請求項 1 又は 7 に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記樹脂は Sieber 樹脂であることを特徴とする請求項 5 に記載の方法。

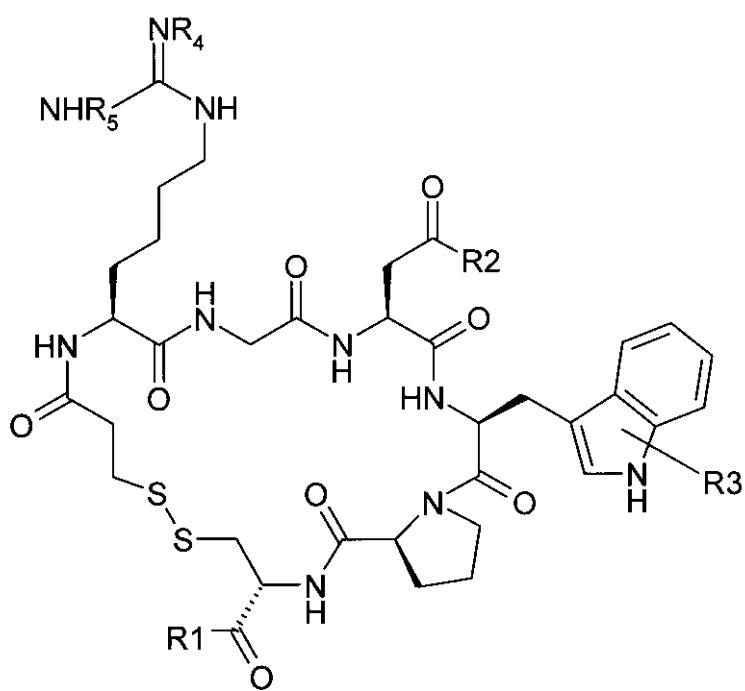
**【請求項 10】**

前記ペプチドは、続く工程において、好ましくは包括的な脱保護によって、樹脂から切り離されることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 11】**

R4, R5 は H 又は Arg - 保護基、R2 はカルボン酸保護基であり、R3 は Trp - 保護基であり、R1 は前記ペプチド骨格と結合するチオエステル、エステル又はアミド結合中の固相である式 I のペプチド。

**【化 1】**



## 【請求項 1 2】

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>はHであり、R<sub>3</sub>はN-ベンジル-カルボニルであり、R<sub>2</sub>は3級ブチルである請求項11に記載のペプチド。

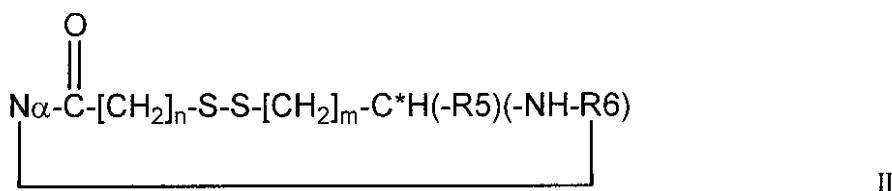
## 【請求項 1 3】

前記固相は、結果として前記ペプチド骨格と結合するアミド結合となるSieber樹脂であることを特徴とする請求項12に記載のペプチド。

## 【請求項 1 4】

好ましくは少なくとも1つのアミノ酸側鎖保護基を具備し、C-末端残基又はアミノ酸側鎖を介して固相に結合されているペプチドであって、前記ペプチドは式IIの部位を具備した環状ペプチドであり、

## 【化2】

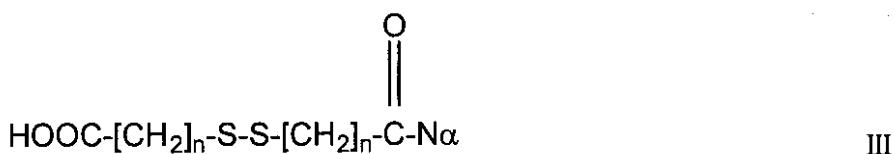


ここで、n, mは1乃至10の範囲から独立に選択され、Nは前記ペプチド骨格のN-末端窒素であり、そしてC<sup>\*</sup>は前記ペプチド骨格の1つのアミノ酸残基のCであり、また、R<sub>6</sub>はN-末端の前記Nで終端している前記ペプチド骨格の環の半分であり、R<sub>5</sub>は前記固相に結合されるペプチド骨格のC-末端の半分であるが、N-Nという条件付きであり、好ましくは、R<sub>6</sub>は少なくとも3つの、より好ましくは少なくとも4つの介在アミノ酸残基を含んでいることを特徴とするペプチド。

## 【請求項 1 5】

好ましくはシスティン、ホモ-又はノル-システィン残基上にS-tert.ブチル-スルフェニル基以外の少なくとも1つのアミノ酸側鎖保護基を具備しているペプチドであって、そのペプチドはC-末端残基を介して固相に結合されており、そのペプチドはS-tert.ブチル-スルフェニル基によってその側鎖において保護された少なくとも1つのシスティン、ホモ-又はノル-システィンを具備し、そのNにおいてN-末端置換されて式IIIのアミド部位を構成し、

## 【化3】

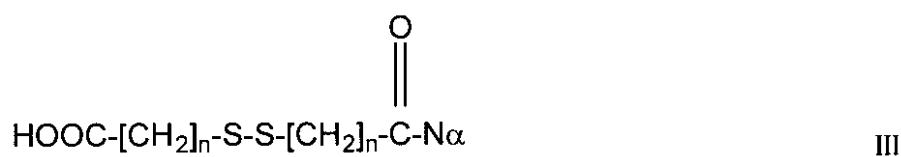


ここで、n=1乃至10であり、好ましくはn=2であることを特徴とするペプチド。

## 【請求項 1 6】

好ましくはシスティン、ホモ-又はノル-システィン残基上にS-tert.ブチル-スルフェニル基以外の少なくとも1つのアミノ酸側鎖保護基を具備しているペプチドであって、そのペプチドはC-末端残基を介して固相に結合されており、そのペプチドは側鎖にフリーのチオール基を有している少なくとも1つのシスティン、ホモ-又はノル-システィンを具備し、そのNにおいてN-末端置換されて式IIIのアミド部位を構成し、

【化4】



ここで、 $n = 1$  乃至  $10$  であり、好ましくは  $n = 2$  であることを特徴とするペプチド。