

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6526563号
(P6526563)

(45) 発行日 令和1年6月5日(2019.6.5)

(24) 登録日 令和1年5月17日(2019.5.17)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 271/22 (2006.01)

C07C 271/22

C S P

C07C 269/08 (2006.01)

C07C 269/08

C07K 1/02 (2006.01)

C07K 1/02

請求項の数 38 (全 57 頁)

(21) 出願番号 特願2015-540836 (P2015-540836)
 (86) (22) 出願日 平成25年11月1日 (2013.11.1)
 (65) 公表番号 特表2016-503404 (P2016-503404A)
 (43) 公表日 平成28年2月4日 (2016.2.4)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2013/068147
 (87) 國際公開番号 WO2014/071241
 (87) 國際公開日 平成26年5月8日 (2014.5.8)
 審査請求日 平成28年11月1日 (2016.11.1)
 (31) 優先権主張番号 61/721,457
 (32) 優先日 平成24年11月1日 (2012.11.1)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 61/799,917
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013.3.15)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 509163754
 エイルロン セラピューティクス、インコ
 ーポレイテッド
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州021
 39, ケンブリッジ, アルバニー・ストリ
 ート 281
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修
 (74) 代理人 100106208
 弁理士 宮前 徹
 (74) 代理人 100120112
 弁理士 中西 基晴

前置審査

最終頁に続く

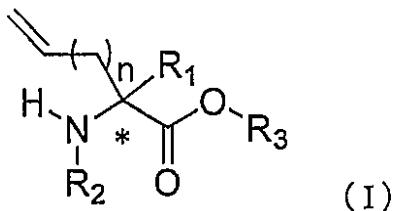
(54) 【発明の名称】二置換アミノ酸ならびにその調製および使用の方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

【化1】



10

[式中、R₁はC₁～C₃アルキル、C₁～C₃重水素化アルキル、またはC₁～C₃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；

R₂は9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)であり；そしてR₃は-Hである]

の化合物の結晶性塩であって、シクロアルキルアミン塩である前記結晶性塩。

【請求項2】

R₁がC₁～C₃アルキルである、請求項1に記載の結晶性塩。

20

【請求項 3】

R_1 がメチルである、請求項 1 または 2 に記載の結晶性塩。

【請求項 4】

n が 3 から 11 までの整数である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩。

【請求項 5】

n が 3 および 6 からなる群から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩。

【請求項 6】

立体中心^{*}が (S) である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩。

【請求項 7】

立体中心^{*}が (R) である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩を含む組成物であって、結晶性塩の結晶が 90 % ~ 100 % の範囲の化学純度を有する前記組成物。

【請求項 9】

結晶性塩の結晶が 90 % ~ 100 % の範囲の光学純度を有する、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

結晶性塩の結晶が 95 % ~ 100 % の範囲の光学純度を有する、請求項 8 または 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

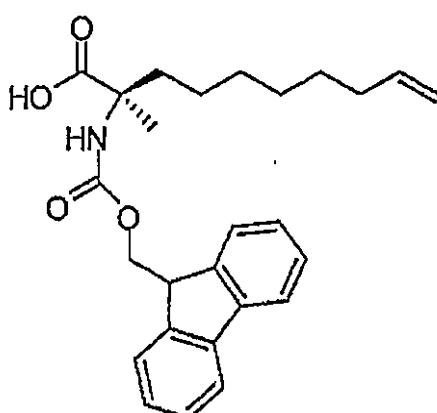
結晶性塩の結晶が 90 % ~ 100 % の範囲の鏡像体過剩率を有する、請求項 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

結晶性塩の結晶が 95 % ~ 100 % の範囲の鏡像体過剩率を有する、請求項 8 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

式 (IIa) :

【化 2】

で表される、請求項 1 に記載の結晶性塩。

【請求項 14】

式 (IIb) :

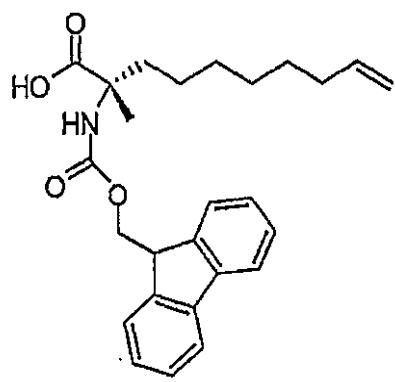
10

20

30

40

【化3】



10

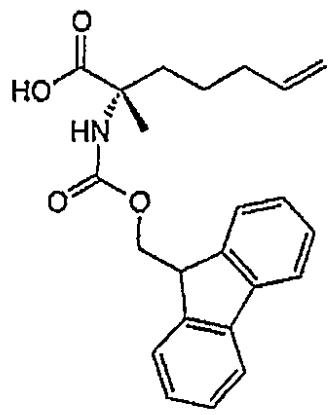
(IIIb)

で表される、請求項1に記載の結晶性塩。

【請求項15】

式(IICIa)：

【化4】



20

(IIIa)

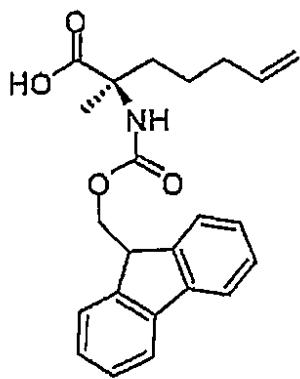
で表される、請求項1に記載の結晶性塩。

【請求項16】

30

式(IICIb)：

【化5】



40

(IIIb)

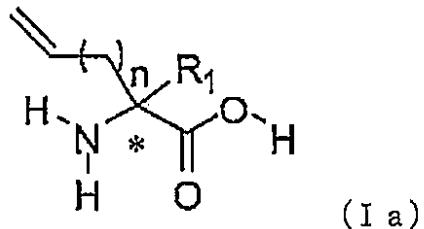
で表される、請求項1に記載の結晶性塩。

【請求項17】

以下の工程：

1) 式(Ia)：

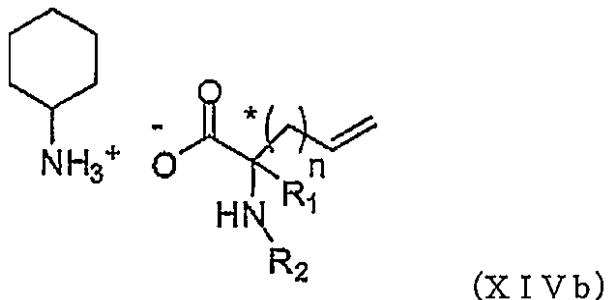
【化6】



[式中、R₁はC₁～C₃アルキル、C₁～C₃重水素化アルキル、もしくはC₁～C₃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] 10
の化合物をそのHCl塩として沈殿させること；

2) 式(XIVb)：

【化7】



[式中、R₁はC₁～C₃アルキル、C₁～C₃重水素化アルキル、もしくはC₁～C₃ハロアルキルであり、R₂はフルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)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

3) 式(XIVb)の付加塩を1種類以上の溶媒から結晶化させること；
を含む、請求項1に記載の結晶性塩を調製する方法。

【請求項18】

式(XIVb)の付加塩を結晶化することが、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17に記載の方法。 30

【請求項19】

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、請求項17に記載の方法。

【請求項20】

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、請求項17に記載の方法。

【請求項21】

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、請求項17に記載の方法。 40

【請求項22】

式(XIVb)の付加塩がメチルtert-ブチルエーテル中で形成される、請求項17に記載の方法。

【請求項23】

式(XIVb)の付加塩がアセトニトリル中で形成される、請求項17に記載の方法。

【請求項24】

式(XIVb)の付加塩を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結晶化する、請求項17に記載の方法。

【請求項25】

化学純度をHPLCで決定する、請求項8に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 2 6】

結晶性塩の結晶が 9 5 % ~ 1 0 0 % の範囲の鏡像体過剰率を有する、請求項 1 3 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 7】

シクロアルキルアミンが、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 1 に記載の結晶性塩。

【請求項 2 8】

シクロアルキルアミンがシクロヘキシリルアミンである、請求項 2 7 に記載の結晶性塩。

【請求項 2 9】

(i) 請求項 1 に記載の結晶性塩、(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 3 0】

アルカン化合物がヘキサンである、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

ハロアルカン化合物がクロロホルムである、請求項 2 9 または 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

請求項 1 ~ 7 および 1 3 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の結晶性塩を調製する方法であつて、結晶性塩を得るために、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る式 (I) の化合物のシクロアルキルアミン塩の結晶化を含む、前記方法。

【請求項 3 3】

アルカン化合物がヘキサンである、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

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

【請求項 3 5】

請求項 1 に記載の結晶性塩を、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 3 6】

ペプチドが - ヘリックスを含む、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

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を架橋することをさらに含む、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 8】

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 3 7 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【背景技術】****【0 0 0 1】**

[0001] それらの側鎖の一方の上に末端アルケンを有する , ジ置換アミノ酸およびそれらの塩類 (“アルケン , ジ置換アミノ酸”) は、架橋された大環状ペプチドを作製するために有用である。例えば、国際出願第 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 3 8 4 0 3 号 (“‘ 4 0 3 出願 ”) は、それぞれが末端アルケンを有する側鎖を含有する 2 個の , ジ置換アミノ酸のペプチド中への組み込みおよび架橋された (“ステープルで留められた (s t a p l e d) ”) 大環状ペプチドを形成するための末端アルケン基の架橋を開示している。その架橋は、例えばそのステープルで留められた大環状ペプチド中に存在する二次構造 (例えば - ヘリックス) を安定化することができる。

【0 0 0 2】

[0002] 国際出願公開第 2 0 0 8 / 1 2 1 7 6 7 号 (“‘ 7 6 7 公開 ”) は、縫い合わせ (s t i t c h i n g) により安定化された二次構造を有する縫い合わせられた (s t i t c h e d) ポリペプチド (例えば、多数かつタンデムに架橋されたポリペプチド) を

10

20

30

40

50

形成するためのアルケン，ジ置換アミノ酸の使用を開示している。その‘403出願、‘767公開、ならびに他の出願、公開、および特許は、ステープルで留められた、および縫い合わせられた大環状ペプチドが癌が含まれる様々な疾患を処置および予防するために有用であることを開示している。

【0003】

[0003] 従って、アルケン，ジ置換アミノ酸は縫い合わせられた、およびステープルで留められたポリペプチドおよびそれらの前駆体を形成するための重要かつ有用な構築ブロックである。しかし、アルケン，ジ置換アミノ酸の使用は、これらの重要な分子を結晶形態で提供することができないことにより限定されてきた。例えば、アルケン，ジ置換アミノ酸の商業的に入手可能な調製物は典型的には予め作製された溶液として販売されている。その予め作製された溶液は、単位体積あたりの輸送することができる，

ジ置換アミノ酸の量を限定し、そのアルケン，ジ置換アミノ酸を用いて行うために利用することができる化学反応を限定し、そのアルケン，ジ置換アミノ酸を高められた分解速度にさらし、そしてそれは環境に優しくない。従って、結晶性アルケン，ジ置換アミノ酸およびそれらの結晶性塩類、ならびにこれらの結晶性アミノ酸を製造および使用するためのプロセスに関する切実な必要性が残っている。

【0004】

[0004] 加えて、アルケン，ジ置換アミノ酸の1個以上の水素原子を重水素またはハロゲン原子で置換することは、そのアミノ酸の特性の1種類以上を変化させ得る。例えば、アルケン，ジ置換アミノ酸の双極子モーメント、疎水性、親水性、立体容積、または反応性を、その上の1個以上の水素原子を1個以上の重水素またはハロゲン原子により置換することにより変化させることができる。従って、その上の1個以上の水素原子が重水素またはハロゲンで置換されている場合により結晶性のアルケン，ジ置換アミノ酸およびそれらの場合により結晶性の塩類ならびにこれらを作製および使用する方法に関する必要性も残っている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】国際出願第PCT/US2004/038403号

【発明の概要】

【0006】

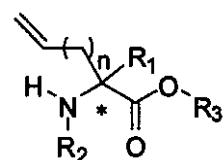
[0005] 上記の必要性および他の必要性に本明細書において取り組む。この発明の概要において提供される本発明の態様は、説明的なものでしかなく、本明細書で開示される選択された発明の態様の概要を提供することが意図されている。説明的かつ選択的である発明の概要是、特許請求の範囲を一切限定せず、本明細書において開示または意図される本発明の態様の完全な範囲を提供せず、この開示またはいずれかの特許請求される本発明の態様の範囲を限定または制限するものとして解釈されるべきではない。

【0007】

【0006】式(I)の結晶性化合物およびその結晶性塩類を本明細書において提供する：

【0008】

【化1】



式(I)

【0009】

式中、R₁はC₁～C₃アルキル、C₁～C₃重水素化アルキル、またはC₁～C₃ハ

10

20

30

40

50

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；R₂は-Hまたは窒素保護基であり；そしてR₃は-Hまたは保護基もしくは活性化基である。

【0010】

[0007] 本明細書において、ポリペプチドを調製する方法であって、1種類以上の式(I)の結晶性化合物またはそれらの結晶性塩類を用いてそのポリペプチドを作製することを含む方法も提供される。

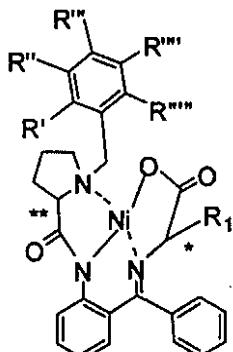
【0011】

[0008] さらに、本明細書において、以下の精製の少なくとも1種類を含む、式(I)の結晶性化合物またはそれらの結晶性塩類を作製する方法を提供する：

1) 式(XIb)の金属錯体：

【0012】

【化2】



10

20

(XIb)

【0013】

を1種類以上の溶媒、場合により環状エーテル、場合によりテトラヒドロフランおよびtert-ブチルメチルエーテル、もしくは場合によりアルコール、場合によりイソプロピルアルコール、場合によりエステル、場合により酢酸イソプロピル、場合により酢酸エチルから結晶化し、ここでR₁はC₁～C₃アルキル、C₁～C₃重水素化アルキル、もしくはC₁～C₃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：

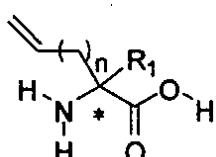
- H、H、C1、C1、H；
- F、F、F、F、F；
- F、F、OIPr、F、F；
- F、F、OMe、F、F；
- C1、H、H、H、H；もしくは
- H、H、Me、Me、H；

から選択される；

2) 式(Ia)の化合物をそのHCl塩として沈殿させ：

【0014】

【化3】



30

式(Ia)

【0015】

40

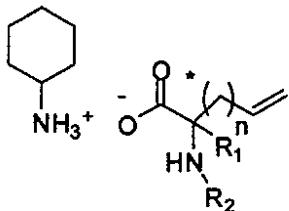
50

式中、R₁はC₁～C₃アルキル、C₁～C₃重水素化アルキル、もしくはC₁～C₃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；

3) 式(XIVb)の付加塩を形成し：

【0016】

【化4】



10

式(XIVb)

【0017】

式中、R₁はC₁～C₃アルキル、C₁～C₃重水素化アルキル、もしくはC₁～C₃ハロアルキルであり、R₂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；または

20

4) 式(I)の化合物もしくはその塩を1種類以上の溶媒、場合によりクロロホルムおよびヘキサン類から結晶化させる。

【0018】

[0009] 一部の態様において、式(XIb)の化合物をテトラヒドロフランおよびメチルt-ブチルエーテルの混合物中で結晶化させる。一部の態様において、テトラヒドロフランおよびメチルt-ブチルエーテルの比率は1:10～3:10である。例えば、その比率は1.5:1.0である。

【0019】

[0010] 一部の態様において、式(I)の化合物またはその塩をクロロホルムおよびヘキサン類の混合物中で結晶化させる。一部の態様において、クロロホルムのヘキサン類に対する比率は1:5～1:1である。例えば、その比率は1:3または1:2である。本明細書において、ポリペプチドを調製する方法であって、1種類以上の式(I)の結晶性化合物またはそれらの結晶性塩類を用いてそのポリペプチドを作製することを含む方法も提供される。

30

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】[0011] 図1は、N-Fmoc-(S)-アルファ-メチル-アルファ-アミノ-6-エン酸のキラルHPLCによる追跡である。

【図2】[0012] 図2は、N-Fmoc-(R)-アルファ-メチル-アルファ-アミノ-6-エン酸でスパイクした(spike) N-Fmoc-(S)-アルファ-メチル-アルファ-アミノ-6-エン酸のキラルHPLCによる追跡である。

40

【図3】[0013] 図3は、215nmに設定された検出器を用いたN-Fmoc-(S)-アルファ-メチル-アルファ-アミノ-6-エン酸のHPLCによる追跡である。

【図4】[0014] 図4は、254nmに設定された検出器を用いたN-Fmoc-(S)-アルファ-メチル-アルファ-アミノ-6-エン酸のHPLCによる追跡である。

【図5】[0015] 図5は、N-Fmoc-(S)-アルファ-メチル-アルファ-アミノ-6-エン酸標準のHPLCによる追跡である。

【図6】[0016] 図6は、N-Fmoc-(R)-アルファ-メチル-アルファ-アミノデカ-9-エン酸のキラルHPLCによる追跡である。

50

【図7】[0017] 図7は、N - F m o c - (S) - アルファ - メチル - アルファ - アミノデカ - 9 - エン酸でスパイクしたN - F m o c - (R) - アルファ - メチル - アルファ - アミノデカ - 9 - エン酸のキラルHPLCによる追跡である。

【図8】[0018] 図8は、215nmに設定された検出器を用いたN - F m o c - (R) - アルファ - メチル - アルファ - アミノデカ - 9 - エン酸のHPLCによる追跡である。

【図9】[0019] 図9は、254nmに設定された検出器を用いたN - F m o c - (R) - アルファ - メチル - アルファ - アミノデカ - 9 - エン酸のHPLCによる追跡である。

【0021】

援用

[0020] 本明細書中で参照するすべての刊行物、特許および特許出願を参考によりそのまま援用する。本明細書における用語および参照により援用される用語の間に矛盾がある場合、本明細書における用語が統制する。 10

【発明を実施するための形態】

【0022】

[0021] 1以上の本発明の態様の詳細を、添付の図面、特許請求の範囲において、そして本明細書における記述において述べる。本明細書で開示および意図される他の特徴、目的、および利点は、その記載および図面から、ならびに特許請求の範囲から明らかであろう。

【0023】

最初の定義

[0022] 本明細書で用いられる際、別途示さない限り、冠詞“a”は、別途明確に規定しない限り、1以上を意味する。 20

【0024】

[0023] 本明細書で用いられる際、別途示さない限り、“含有する”、“含有している”、“含まれる”、“含まれている”等のような用語は、“含んでいる”を意味する。

【0025】

[0024] 本明細書で用いられる際、別途示さない限り、用語“または”は接続的または選言的であることができる。

【0026】

[0025] 本明細書において、別途示さない限り、あらゆる態様をあらゆる他の態様と組み合わせることができる。 30

【0027】

[0026] 本明細書において、別途示さない限り、本明細書における一部の本発明の態様は数値範囲を意図している。範囲が存在する場合、その範囲には範囲の終点が含まれる。加えて、その範囲内の全ての部分範囲および値はあたかも明確に書き表されたかのように存在する。

【0028】

[0027] 本明細書において、別途示さない限り、記号“D”は重水素またはその基を表す。

【0029】

[0028] 本明細書において、別途示さない限り、用語“ハロ”または用語“ハロゲン”はそれぞれフッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素、またはそれらの基を指す。 40

【0030】

[0029] 本明細書において、別途示さない限り、用語“アルキル”は、示された数の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖である炭化水素鎖を指す。例えば、C₁ ~ C₃アルキル基はその基が1~3個(1および3個を含む)の炭素原子をその中に有する基を示す。

【0031】

[0030] “重水素化アルキル”は重水素化されたアルキル鎖を指し、ここでそのアルキル鎖の水素原子は少なくとも90%のレベルで重水素原子で置き換えられている。

【0032】

10

20

30

40

50

[0031] 本明細書において、別途示さない限り、用語“ハロアルキル”はハロゲン化されたアルキル鎖を指し、ここでそのアルキル鎖の水素原子がハロゲン原子で置き換えられている。一部の態様において、そのハロゲン原子は全て同じ（例えば全てFまたは全てCl）である。

【0033】

[0032] 本明細書において、別途示さない限り、

【0034】

【化5】

//

10

【0035】

は二重（例えばアルケン）結合である。

【0036】

[0033] 本明細書において、別途示さない限り、用語“ペプチドミメティック大環状化合物”または“架橋したポリペプチド”は、複数のペプチド結合ならびに同じ分子内の第1の天然存在または非天然存在アミノ酸残基（またはアナログ）および第2の天然存在または非天然存在アミノ酸残基（またはアナログ）の間で大員環を形成する少なくとも1つの大員環形成リンカーにより連結された複数のアミノ酸残基を含む化合物を指す。ペプチドミメティック大環状化合物には、大員環形成リンカーがそのペプチド中の第1アミノ酸残基（またはアナログ）の炭素を第2アミノ酸残基（またはアナログ）の炭素に連結している態様が含まれる。ペプチドミメティック大環状化合物には、1個以上のアミノ酸残基および/またはアミノ酸アナログ残基間に1個以上の非ペプチド結合が含まれ、場合により大員環を形成するいずれかに加えて1個以上の非天然存在アミノ酸残基またはアミノ酸アナログ残基が含まれる。

20

【0037】

[0034] 本明細書で用いられる際、別途示さない限り、“対応する架橋していないポリペプチド”は、ペプチドミメティック大環状化合物の文脈において言及される場合、その大環状化合物と同じ長さの、その大環状化合物に対応する野生型配列の同等の天然アミノ酸を含むポリペプチドに関するものと理解される。

【0038】

30

[0035] 本明細書で用いられる際、別途示さない限り、用語“アミノ酸”は、アミノ基およびカルボキシル基の両方を含有する分子を指す。適切なアミノ酸には、例えば、天然存在アミノ酸ならびに有機合成または他の代謝経路により調製された非天然存在アミノ酸のD-およびL-異性体両方が含まれる。アミノ酸という用語は、例えば、-アミノ酸、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、およびアミノ酸アナログを意図している。

【0039】

[0036] 本明細書で用いられる際、別途示さない限り、用語“-アミノ酸”は、-炭素として指定される炭素原子に結合したアミノ基およびカルボキシル基の両方を含有する分子を指す。

【0040】

40

[0037] 本明細書で用いられる際、別途示さない限り、用語“天然存在アミノ酸”は、天然において合成されるペプチド中に一般的にあり、1文字略号A、R、N、C、D、Q、E、G、H、I、L、K、M、F、P、S、T、W、YおよびVにより知られる20種類のアミノ酸のいずれか1つを指す。

【0041】

[0038] 本明細書において、別途示さない限り、用語“アミノ酸側鎖”は、アミノ酸中の-炭素原子（または別の主鎖原子）に結合した部分を指す。例えば、アラニンに関するアミノ酸側鎖はメチルであり、フェニルアラニンに関するアミノ酸側鎖はフェニルメチルであり、システインに関するアミノ酸側鎖はチオメチルであり、アスパラギン酸に関するアミノ酸側鎖はカルボキシメチルであり、チロシンに関するアミノ酸側鎖は4-ヒドロ

50

キシフェニルメチルである、等。他の非天然存在アミノ酸側鎖、例えば天然において生じるアミノ酸側鎖（例えばアミノ酸代謝産物）または合成により作られるアミノ酸側鎖（例えば、ジ置換アミノ酸）も含まれる。

【0042】

[0039] 本明細書において、別途示さない限り、用語“ジ置換アミノ”酸は、天然アミノ酸側鎖、非天然アミノ酸側鎖、2つの天然アミノ酸側鎖、または2つの非天然アミノ酸側鎖が結合している炭素原子（例えば - 炭素原子）に結合したアミノ基およびカルボキシル基の両方を含有する分子または部分を指す。

【0043】

[0040] 本明細書において、別途示さない限り、用語“ポリペプチド”は、共有結合（例えば、アミド結合）により連結された2個以上の天然または非天然存在アミノ酸を含し得る。本明細書で記載されるようなポリペプチドには、完全長タンパク質（例えば、完全にプロセシングされたタンパク質）ならびにより短いアミノ酸配列（例えば、天然存在タンパク質の断片または合成ポリペプチド断片）が含まれ得る。

10

【0044】

[0041] 本明細書において、別途示さない限り、用語“大環状化試薬（macrocyclic reagent）”または“大員環形成試薬”は、ペプチドミメティック大環状化合物をその上の2つの反応性オレフィン基の間の反応を媒介することにより調製するために用いることができるあらゆる試薬を指し得る。一度反応するとそのリンカーレを閉じる反応性基は、例えば重水素化された、または重水素化されていない末端オレフィン類（アルケン類）であることができる。

20

【0045】

[0042] 大環状化試薬または大員環形成試薬はメタセシス触媒であることができ、これには安定化された後周期遷移金属カルベン錯体触媒、例えばV_{II}I_{II}遷移金属カルベン触媒が含まれるが、これらに限定されない。例えば、そのような触媒は、+2酸化状態、16の電子数を有し、5配位した、RuおよびOs金属中心を含有し得る。その触媒はWまたはMo中心を有し得る。様々な触媒が下記の文献で開示されている：Grubbs et al., “Ring Closing Metathesis and Related Processes in Organic Synthesis”, Acc. Chem. Res. 1995, 28, 446-452; 米国特許第5,811,515号; 米国特許第7,932,397号; 米国特許出願公開第2011/0065915号; 米国特許出願公開第2011/0245477号; Yu et al., “Synthesis of Macrocyclic Natural Products by Catalyst-Controlled Stereoselective Ring-Closing Metathesis”, Nature 2011, 479, 88; およびPeryshkov et al., “Z-Selective Olefin Metathesis Reactions Promoted by Tungsten Oxo Alkylidene Complexes”, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 20754。

30

【0046】

[0043] 本明細書において、別途示さない限り、用語“処置”は、疾患、疾患の症状または疾患に対する素因を治療する、治癒させる、軽減する、緩和する、変化させる、治す、改善する、向上させる、またはそれに影響を及ぼす目的での、療法剤の疾患、疾患の症状または疾患に対する素因を有する患者への適用もしくは投与、または療法剤の患者から分離された組織もしくは細胞株への適用もしくは投与として定義されている。

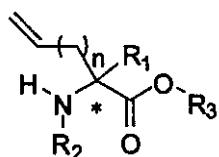
40

【0047】

[0044] 本明細書において、式(I)の結晶性化合物またはそれらの結晶性塩類が提供され：

【0048】

【化6】



式(I)

【0049】

式中、R₁はC₁～C₃アルキル、C₁～C₃重水素化アルキル、またはC₁～C₃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；R₂は-Hまたは窒素保護基であり；そしてR₃は-Hまたは保護基もしくは活性化基である。

【0050】

R₁

[0045] 式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩において、R₁はC₁～C₃アルキルであることができる。R₁は例えばメチル、エチル、n-プロピル、またはイソプロピルであることができる。

【0051】

[0046] 式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩において、R₁はC₁～C₃重水素化アルキルであることができる。R₁は例えば-CD₃、-CD₂CD₃、-CD₂CD₂CD₃、または-CD(CD₃)₂であることができる。

【0052】

[0047] 式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩において、R₁はC₁～C₃ハロアルキルであることができる。そのハロゲンは例えば-F、-Cl、-Br、または-Iであることができる。R₁は例えば-CX₃、-CX₂CX₃、-CX₂CX₂CX₃、または-CX(CX₃)₂であることができ、ここでXはハロゲンである。

【0053】

R₂

[0048] 式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩において、R₂は例えば-H、または以下の基からなる群から選択される窒素保護基であることができる：9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)、

トリチル(Trt)、4-メトキシトリチル(Mmt)、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(Ddz)、

2-(p-ビフェニリル)-2-プロピルオキシカルボニル(Broc)、2-(4-ニトロフェニルスルホニル)エトキシカルボニル(NSC)、

(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(Bsmoc)、(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(-Nsmoc)、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(ivDde)、

2,-ジ-tert-ブチル-Fmoc(Fmoc*)、2-フルオロ-Fmoc(Fmoc(2F))、2-モノイソオクチル-Fmoc(mio-Fmoc)、

2,7-ジイソオクチル-Fmoc(dio-Fmoc)、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(Pms)、

エタンスルホニルエトキシカルボニル(Esc)、2-(4-スルホフェニルスルホニル)エトキシカルボニル(Sps)、Ter t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル(Z)、アリルオキシカルボニル(Allo)、

2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル(Troc)、p-ニトロベンジルオキシカルボニル(pNZ)、プロパルギルオキシカルボニル(Proc)、

o-ニトロベンゼンスルホニル(ONBS)、2,4-ジニトロベンゼンスルホニル(ONB S)、ベンゾチアゾール-2-スルホニル(Bts)、

10

20

30

40

50

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) 。 10

【 0 0 5 4 】

[0049] 窒素保護基は例えば Isidro-Llobet, A., et al., "Amino Acid-Protecting Groups," Chem. Rev. 2455-2504 (2009)において見つけることができる。

【 0 0 5 5 】

[0050] 式 (I) の結晶性化合物またはその結晶性塩において、 R₂ は例えば以下の基からなる群から選択される窒素保護基であることができる： 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) 。 20

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) 。 30

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) 。

【 0 0 5 6 】

[0051] 式 (I) の結晶性化合物またはその結晶性塩において、 R₂ は以下の基からなる群から選択される窒素保護基であることができる： 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) 。

【 0 0 5 7 】

[0052] 式(Ⅰ)の結晶性化合物またはその結晶性塩において、R₂は例えば窒素保護基9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)であることができる。

【0058】

R₃

[0053] 式(Ⅰ)の結晶性化合物またはその結晶性塩において、R₃は例えば-Hまたは以下の基からなる群から選択される保護基もしくは活性化基であることができる：

t e r t - ブチル(tBu)、

2 - クロロトリチル(2-C1-Trt)、2,4 -ジメトキシベンジル(DMB)、ベンジル(Bn)、2 - フェニルイソプロピル(2-PhIPr)、

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(Fm)、

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(Dmab)、

メチル(Me)、エチル(Et)、カルバモイルメチル(Cam)、アリル(Al)、フェナシル(Pac)、p - ニトロベンジル(pNB)、

2 - トリメチルシリルエチル(TMSE)、(2 - フェニル - 2 - トリメチルシリル)エチル(PTMSE)、2 - (トリメチルシリル)イソプロピル(Tmsi)、トリメチルシリル(TMS)、2,2,2 - トリクロロエチル(Tce)、p - ヒドロキシフェナシル(pHP)、

4,5 -ジメトキシ - 2 - ニトロベンジル(Dmnb)、1,1 -ジメチルアリル(Dma)、ペンタアミンコバルト(II)、

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(Pentafluorophenyl)、および2,4,5 - トリクロロフェニル

[0054] 式(Ⅰ)の結晶性化合物またはその結晶性塩において、R₃は例えば-Hであることができる。

【0059】

n

[0055] 式(Ⅰ)の結晶性化合物またはその結晶性塩において、nは例えば1~20、3~11、または3~6の範囲であることができる。nは例えば3または6または11であることができる。nは3であることができる。nは6であることができる。nは11であることができる。

【0060】

*

[0056] 式(Ⅰ)の結晶性化合物またはその結晶性塩において、立体中心^{*}は(R)であることができる。式(Ⅰ)の結晶性化合物またはその結晶性塩において、立体中心^{*}は(S)であることができる。

【0061】

[0057] 1態様において、式(Ⅰ)の結晶性化合物またはその結晶性塩において、R₁はC₁~C₃アルキルであることができ；R₂は9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)であることができ；R₃は以下の基からなる群から選択することができ：-H、tert - ブチル(tBu)、2 - クロロトリチル(2-C1-Trt)、2,4 -ジメトキシベンジル(DMB)、ベンジル(Bn)、2 - フェニルイソプロピル(2-PhIPr)、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(Fm)、

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(Dmab)、

メチル(Me)、エチル(Et)、カルバモイルメチル(Cam)、アリル(Al)、フェナシル(Pac)、p - ニトロベンジル(pNB)、

2 - トリメチルシリルエチル(TMSE)、(2 - フェニル - 2 - トリメチルシリル)エチル(PTMSE)、2 - (トリメチルシリル)イソプロピル(Tmsi)、トリメチルシリル(TMS)、2,2,2 - トリクロロエチル(Tce)、p - ヒドロキシフェナ

10

20

30

40

50

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(P e n t a f l u r o p h e n y l)、および2 , 4 , 5 - トリクロロフェニル；nは3から11までの範囲の整数であることができ；そして立体中心^{*}は(R)であることができる。

【 0 0 6 2 】

[0058] 1 様において、式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩において、R₁はC₁～C₃アルキルであることができ；R₂は9 - フルオレニルメトキシカルボニル(F m o c)であることができ；R₃は以下の基からなる群から選択することができ：- H 10 、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(P e n t a f l u r o p h e n y l)、および2 , 4 , 5 - トリクロロフェニル；nは3から11までの範囲の整数であることができ；そして立体中心^{*}は(S)であることができる。

【 0 0 6 3 】

[0059] 1 様において、式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩において、R₁はメチルであることができ、R₂は9 - フルオレニルメトキシカルボニル(F m o c)であることができ；R₃は- H 30 であることができ、nは3、6、または11であることができ、そして立体中心^{*}は(R)であることができる。

【 0 0 6 4 】

[0060] 1 様において、式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩において、R₁はメチルであることができ、R₂は9 - フルオレニルメトキシカルボニル(F m o c)であることができ；R₃は- H 40 であることができ、nは3、6、または11であることができ、そして立体中心^{*}は(S)であることができる。

【 0 0 6 5 】

化学純度

[0061] 本明細書において、別途示さない限り、あらゆる化合物、その塩、結晶性化合物、または化合物の結晶性塩は化学純度を有することができる。化学純度は、例えば、物質が外来の物質で希釈されていない、または外来の物質と混合されていない程度として定義することができ、典型的には百分率として表すことができる。あらゆる化合物、その塩、結晶性化合物、または化合物の結晶性塩は例えば約90%から100%までの範囲の化学純度を有することができる。その化学純度は、例えば約92%～100%、約94%～100%、約96%～100%、約98%～100%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、または約100%であることができる。その百分率は、例えばその化合物、その塩、結晶性化合物、またはその塩の総重量に基づくことができる。その百分率は、例えばHPLCを用いて到達することができる。その百分率は、例えばNMR、例えばプロトンNMRを用いて到達 50

することができる。その化学純度は、例えば元素分析を用いて到達することができる。

【0066】

鏡像体過剰率

[0062] 本明細書において、別途示さない限り、あらゆる化合物、その塩、結晶性化合物、または化合物の結晶性塩は鏡像体過剰率を有することができる。その鏡像体過剰率は、例えば約80%から100%まで、約85%から100%まで、約90%から100%まで、約95%から100%まで、約96%から100%まで、約97%から100%まで、約98%から100%まで、約99%から100%まで、約95%、約96%、約97%、約97.2%、約98%、約99%、または100%であることができる。その鏡像体過剰率は、例えば95%より大きい、96%より大きい、97%より大きい、98%より大きい、または99%より大きいことができる。本明細書において、別途示さない限り、鏡像体過剰率は例えば次の式：鏡像体過剰率(e e) = ((P - S) / (P + S)) × 100 %により計算することができ、ここで P および S はそれぞれ試料中で生成された、または試料中に存在する優位な、および準優位な鏡像異性体のモルを表す。例えば、(S) 鏡像異性体のモルよりも多いモルの(R) 鏡像異性体が生成された場合((R) 鏡像異性体のモルを R として表し、(S) 鏡像異性体のモルを S として表す)、鏡像体過剰率の式は次のようになる：e e (%) = ((R - S) / (R + S)) × 100 %。本明細書において、別途示さない限り、生成される鏡像異性体の量(例えばモル) は、例えばキラル HPLC により、キラル GC により、または NMR 分光法を用いたキラル NMR シフト試薬により決定することができる。10

【0067】

光学純度

[0063] 本明細書において、別途示さない限り、あらゆる化合物、その塩、結晶性化合物、または化合物の結晶性塩は光学純度を有することができる。その光学純度は、例えば約80%から100%まで、約85%から100%まで、約90%から100%まで、約95%から100%まで、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、または100%であることができる。本明細書において、別途示さない限り、光学純度は次の式を用いて計算することができ：光学純度(%) = ([] 観察値 / [] 最大値) * 100 %、ここで [] 観察値はその試料の比旋光度であり、[] 最大値はその純粋な鏡像異性体の比旋光度である。本明細書において、別途示さない限り、比旋光度は、平面偏光が1デシメートルの経路長および1ミリリットルあたり1グラムの試料濃度を有する試料を通過する際に観察された旋光角として定義することができる。その比旋光度は、例えば20において、および589ナノメートルの光の波長(例えばナトリウム D 線)において得ることができる。本明細書において、別途示さない限り、比旋光度は例えば旋光計を用いて得ることができる。本明細書において、別途示さない限り、その試料を溶解させる溶媒はあらゆる適切な溶媒または溶媒の組み合わせ、例えばエタノール、メタノール、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、水、DMSO、N,N-DMF、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ヘキサン、ペンタン、アセトン、またはそれらのあらゆる組み合わせであることができる。30

【0068】

ジアステレオマー過剰率

[0064] 本明細書において、別途示さない限り、本明細書における化合物、塩類、結晶性化合物、または化合物の結晶性塩類はジアステレオマーであることができる。これがそうである場合、本明細書における化合物、結晶性化合物、または化合物の結晶性塩類は、例えば約80%から100%まで、約85%から100%まで、約90%から100%まで、約95%から100%まで、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、または100%のジアステレオマー過剰率を有することができる。本明細書において、別途示さない限り、例えば2種類のジアステレオマーの混合物におけるジアステレオマー過剰率は、例えば次の式により計算することができる：ジアステレオマー過剰率 d e % = ((D 1 - D 2) / (D 1 + D 2)) * 100 %、ここで D 1 は例えば第1の、そして最も4050

豊富なジアステレオマーのモルまたはパーセント重量を表し、そして D₂ は例えば第 2 の、そして最低の豊富さのジアステレオマーのモルまたはパーセント重量を表し、ここでモルパーセントが計算において一貫して（例えばそれのみが）用いられ、またはここでパーセント重量が計算において一貫して（例えばそれのみが）用いられる。

【0069】

変換された鏡像体過剰率または光学純度

[0065] 別途示さない限り、本明細書におけるジアステレオマーであるあらゆる化合物、その塩、結晶性化合物、またはその結晶性塩は、例えば窒素保護基の除去（例えば立体中心^{*}と一緒にジアステレオマーを形成している式（I）の結晶性化合物またはその結晶性塩中の窒素保護基 R₂ の除去）により、1 個の立体中心（例えば式（I）中の^{*}）を有する鏡像異性体または鏡像異性体混合物に変換することができる、次いで結果として生じた鏡像異性体または鏡像異性体混合物は本明細書で記載されるように決定されるその鏡像体過剰率または光学純度を有することができる。これらの状況における結果として生じた鏡像体過剰率または光学純度は、変換された鏡像体過剰率または変換された光学純度と呼ばれる。その変換された鏡像体過剰率は、例えば約 80 %から 100 %まで、約 85 %から 100 %まで、約 90 %から 100 %まで、約 95 %から 100 %まで、約 96 %から 100 %まで、約 97 %から 100 %まで、約 98 %から 100 %まで、約 99 %から 100 %まで、約 95 %、約 96 %、約 97 %、約 97 . 2 %、約 98 %、約 99 %、または 100 %であることができる。その変換された鏡像体過剰率は、例えば 95 %より大きい、96 %より大きい、97 %より大きい、98 %より大きい、または 99 %より大きいことができる。その変換された光学純度は、例えば約 80 %から 100 %まで、約 85 %から 100 %まで、約 90 %から 100 %まで、約 95 %から 100 %まで、約 95 %、約 96 %、約 97 %、約 98 %、約 99 %、または 100 %であることができる。従って、本明細書におけるあらゆる場合により結晶性のジアステレオマーまたはその場合により結晶性の塩は、別途示さない限り、変換された鏡像体過剰率または変換された光学純度を有することができる。

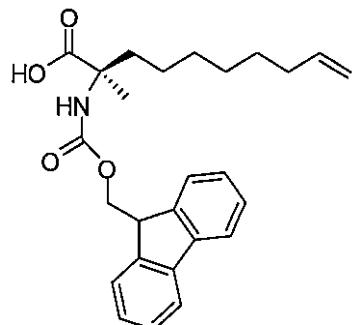
【0070】

具体的に例示される結晶性化合物およびその結晶性塩類

[0066] 本明細書において、別途示さない限り、式（I）の結晶性化合物またはその結晶性塩は、式（IIa）の化合物またはその結晶性塩であることができる：

【0071】

【化7】



(IIa)

【0072】

[0067] 本明細書において、別途示さない限り、式（I）の結晶性化合物またはその結晶性塩は、式（IIb）の化合物またはその結晶性塩であることができる：

【0073】

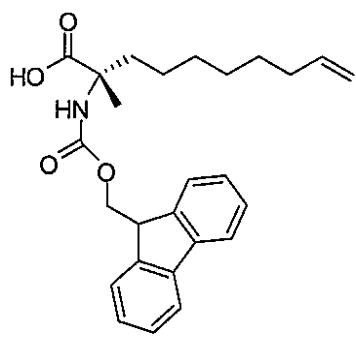
10

20

30

40

【化 8】



(IIb)

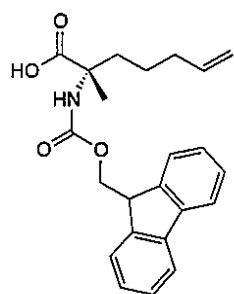
10

【0074】

[0068] 本明細書において、別途示さない限り、式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩は、式(IIIfa)の化合物またはその結晶性塩であることができる：

【0075】

【化 9】



(IIIfa)

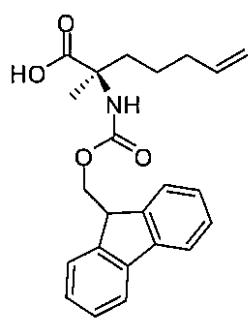
20

【0076】

[0069] 本明細書において、別途示さない限り、式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩は、式(IIIfb)の化合物またはその結晶性塩であることができる：

【0077】

【化 10】



(IIIfb)

30

【0078】

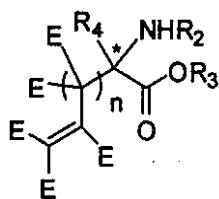
重水素化およびハロゲン化化合物およびそれらの塩類

40

[0070] 別途示さない限り、式(IV)の場合により結晶性の化合物およびそれらの場合により結晶性の塩類も本明細書で提供され：

【0079】

【化11】



式(IV)

【0080】

10

式中、R₂、R₃、n、および^{*}は式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩におけるものと同じであり、それぞれのEは独立して重水素およびハロゲンからなる群から選択され、そしてR₄はC₁～C₃アルキル、C₁～C₃重水素化アルキルおよびC₁～C₃ハロアルキルからなる群から選択される。

【0081】

重水素

[0071] 本明細書において、別途示さない限り、あらゆる重水素化された化合物、その塩、結晶性化合物、またはその結晶性塩に関して、その重水素化された化合物、その塩、結晶性化合物、またはその結晶性塩の90%より多く、92%より多く、94%より多く、96%より多く、または98%より多くは、その重水素化された化合物、その塩、結晶性化合物、またはその結晶性塩中の重水素(D)として示されるそれぞれの位置において重水素原子を有する。

20

【0082】

作製の方法

[0072] 本明細書における化合物およびそれらの塩類は、好都合には本明細書において開示される方法により作製することができ、それは結果として以下の利点の少なくとも1つをもたらす：

30

- 生成される化合物もしくはそれらの塩類は結晶性である；
- その化合物およびそれらの塩類（その両方が結晶性であることができる）は好都合には高い収率で生成される；
- その化合物およびそれらの塩類（その両方が結晶性であることができる）は好都合には高い化学純度で生成される；
- その化合物およびそれらの塩類（その両方が結晶性であることができる）は好都合には高い鏡像体過剰率、光学純度、ジアステレオマー過剰率、高い変換された鏡像体過剰率、もしくは高い変換された光学純度で生成される；または
- その化合物およびそれらの塩類（その両方が結晶性であることができる）はクロマトグラフィー的精製を用いずに（例えばクロマトグラフィーを用いずに）生成される。

【0083】

[0073] 別途示さない限り、本明細書における化合物、それらの塩類、結晶性化合物、およびそれらの結晶性塩類は、例えば典型的なスキームI（当業者には容易に明らかであろう修正を含む）を用いて生成することができる。スキームIは、結晶性N-Fmoc-(R)- -メチル- -アミノデカ-9-エン酸（すなわち、式(IIa)の結晶性化合物）の形成を示す。シーケンスIはBoc-D-プロリン（すなわち式(V)の化合物）を用いて開始する。Boc-L-プロリンを用いて開始することにより、式(IIa)の化合物の反対の立体化学を有する化合物を生成することができる（例えば、式(IIb)の化合物を生成することができる）ことは理解されている。金属錯体を形成するために用いられるアミノ酸（例えば、スキームIにおける式(XI)の金属錯体を形成するために用いられるアラニン）の立体化学が結果として生じる結晶性化合物（例えば式(IIa)の結晶性化合物）またはその結晶性塩における立体化学を決定する（dispositional view of）わけではないことも理解されている。

40

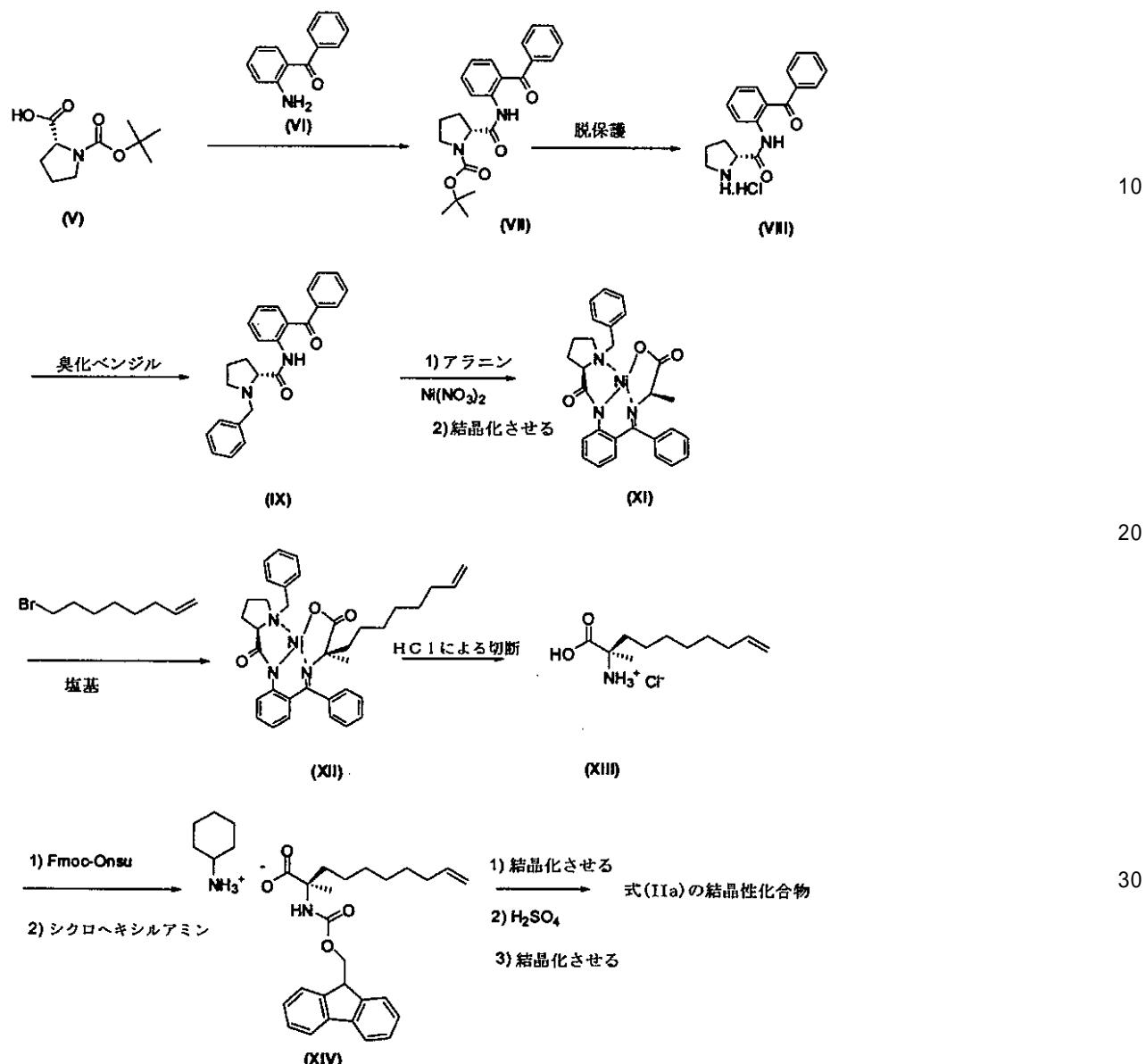
50

【0084】

スキーム I

【0085】

【化12】



【0086】

[0074] スキーム Iにおいて、Boc-D-プロリン（式（V）の化合物）をまず2-アミノベンゾフェノン（式（VI）の化合物）と反応させて式（VII）の化合物を形成する。次に、式（VII）の化合物を脱保護して式（VIII）の化合物のHCl塩を形成する。当業者は、その合成スキームが有機酸および無機酸、例えば硝酸、リン酸、硫酸、ホウ酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、および過塩素酸が含まれるHCl以外の酸の使用を意図していることを容易に理解するであろう。

【0087】

[0075] 式（VIII）の化合物の塩を次に臭化ベンジルおよび例えば塩基と反応させて式（IX）の化合物を形成する。当業者は、置換されたベンジルハライドを臭化ベンジルの代わりに用いることができることを容易に理解するであろう。例えば、以下のベンジルハライド（ここで $X = \text{Cl}$ 、 Br 、または I である）を用いることができるであろう：

【0088】

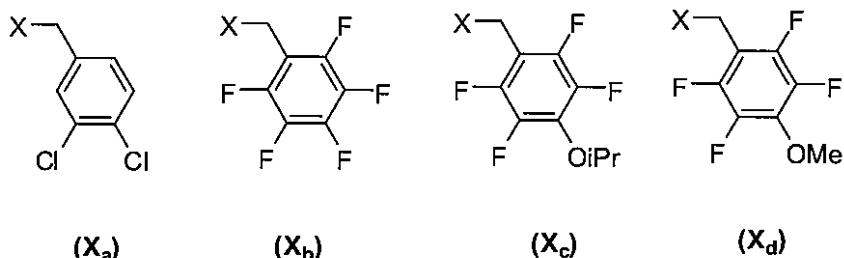
10

20

30

40

【化13】



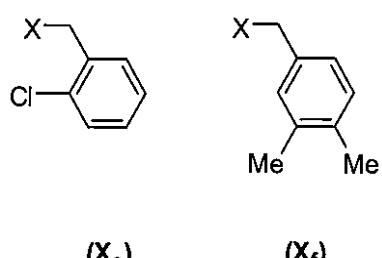
【0089】

10

代表的なベンジルハライドはBelokon, Y. N., et al., "Halo-substituted (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-benzylpyrrolidine-2-carboxamides as new chiral auxiliaries for the asymmetric synthesis of (S)-α-amino acids," Russian Chemical Bulletin, International Edition, 51(8): 1593-1599 (2002)において見付けられる。さらなる異なるベンジルハライドを用いることもできるであろう：

【0090】

【化14】



20

【0091】

30

これらの代表的なベンジルハライドはSaghiyan, A. S., et al., "New chiral Ni(II) complexes of Schiff's bases of glycine and alanine for efficient asymmetric synthesis of α-amino acids," Tetrahedron: Asymmetry 17: 455-467 (2006)において見付けられる。

【0092】

[0076] 次に、式(I X)の化合物をL-アラニンおよびNi(NO₃)₂と反応させて式(X I)の金属錯体を形成する。当業者は、アラニン以外の他のアミノ酸をスキームIにおいて用いることができるであろうことを理解するであろう。例えば、グリシン；2-アミノブタン酸、2-アミノ pentan-1-酸、およびバリン（例えはそれらのDまたはL型のもの）を用いることができるであろう。Ni(NO₃)₂は水和物、例えは6水和物であることができる。その反応はアルコール性溶媒、例えはメタノール中で行うことができる。その反応は高温、例えは約40℃から約60℃までにおいて行うことができる。その反応は塩基、例えは水酸化物、例えは無機水酸化物、例えは水酸化カリウムの存在下で行うことができる。水酸化ナトリウム、水酸化セシウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、および水酸化アンモニウムが含まれる他の水酸化物が意図されている。

40

【0093】

[0077] スキームIからの最終生成物の純度を増大させるため、式(X I)の金属錯体を1種類以上の溶媒、例えは環状エーテルおよび非環状エーテルから1回以上結晶化させることができる。1態様において、その溶媒はテトラヒドロフランおよびメチルtert-ブチルエーテルである。一部の場合において、その環状エーテルの非環状エーテルに対する比率は最大で0.5:1.0、1.0:1.0、1.5:1.0、2.0:1.0、2.5:1.0、3.0:1.0、3.5:1.0、4.0:1.0、4.5:1.0または5:1.0である。他の場合において、その環状エーテルの非環状エーテルに対する比率は少なくとも0.5:1.0、1.0:1.0、1.5:1.0、2.0:1.0、2.5:1.0、3.0:1.0、

50

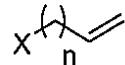
3.5:10、4.0:10、4.5:10または5:10である。例えば、一部の場合、式(XI)の金属錯体を最大で0.5:10、1.0:10、1.5:10、2.0:10、2.5:10、3.0:10、3.5:10、4.0:10、4.5:10または5:10の比率のテトラヒドロフランおよびメチルtert-ブチルエーテルの混合物から結晶化させる。他の場合において、テトラヒドロフランおよびメチルtert-ブチルエーテルの比率は少なくとも0.5:10、1.0:10、1.5:10、2.0:10、2.5:10、3.0:10、3.5:10、4.0:10、4.5:10または5:10である。一部の場合において、テトラヒドロフランおよびメチルtert-ブチルエーテルの比率は1.5:10である。式(XI)の金属錯体は、エステル類を用いて、例えば酢酸エチルまたは酢酸イソプロピルを用いて結晶化させることもできる。式(IX)の生成物または結晶化した生成物を、代わりに、または加えて、溶媒、例えばアルコール類、例えばイソプロピルアルコールから結晶化または再結晶させることができる。メタノール、エタノール、n-プロパノール、ブタノール、n-ブタノール、イソブタノール、sec-ブタノール、およびtert-ブタノールが含まれる他のアルコール類が意図されている。
10

【0094】

[0078] 次いで式(XI)の金属錯体を8-ブロモオクタ-1-エンでアルキル化してアルキル化された式(XII)の金属錯体を形成する。当業者は、他のハロアルキルオレフィン類が含まれる他のアルキル化剤を8-ブロモオクタ-1-エンの代わりに用いることができるであろうことを理解するであろう。例えば、式(XV)のアルキル化剤を用いることができるであろう：
20

【0095】

【化15】



(XV)

【0096】

式中、XはCl、Br、またはIであり、そしてnは1から20までの整数である。例えば、nは3から11まで、3から6まで、または3もしくは6であることができる。式(XV)の化合物中に存在する水素原子の一部または全部を重水素原子またはハロゲン原子で置き換えることができる。そのアルキル化は1種類以上の溶媒、例えば極性非プロトン性溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)中で実施することができる。そのアルキル化は、例えば20未満、例えば20未満から5まで、20未満から10までの温度で、または約10で実施することができる。当業者は、金属錯体を形成するためにグリシンを用いる場合、2つのアルキル化を順々に実施することができるであろうことも理解するであろう。例えば、第1のアルキル化を脱離基、例えばハロゲンを有するC₁~C₃アルカン(例えば臭化メチル、臭化エチル、臭化n-プロピル)、または脱離基、例えばハロゲンを有するC₁~C₃重水素化アルカン(例えばCD₃Br、CD₃CD₂Br、CD₃CD₂CD₂Br)、または脱離基、例えばそのハロアルカン中の他のハロゲンよりも反応性のハロゲンを有するC₁~C₃ハロアルカン(例えばCF₃Br、CF₃CF₂Br、CF₃CF₂CF₂Br)を用いて実施することができるであろう。次いで、第2のアルキル化を式(XV)のアルキル化剤を用いて実施することができるであろう。第1および第2のアルキル化の順序は逆にすることができる。
30
40

【0097】

[0079] 式(XII)の精製は、環状および非環状エーテル類、エステル類、ヘキサン類およびヘプタン類が含まれる1種類以上の溶媒からの1回以上の結晶化により達成することができる。例えば、結晶化は酢酸エチルおよびヘキサン類、酢酸エチルおよびヘプタン類、酢酸イソプロピルおよびヘキサン類、酢酸イソプロピルおよびヘプタン類、メチル第三級ブチルエーテルおよびヘキサン類、メチル第三級ブチルエーテルおよびヘプタン類
50

、または酢酸イソプロピルおよびメチル第三級ブチルエーテルの組み合わせを用いて達成することができる。

【0098】

[0080] 次いで式(XIII)の金属錯体を、1種類以上の溶媒、例えばエーテル、例えば環状エーテル、例えばテトラヒドロフランを用いて、酸、例えばHClで切断し、式(XII)のアミノ酸HCl塩を形成する。当業者は、HClに加えて他の酸、例えば有機または無機酸、例えば硝酸、リン酸、硫酸、ホウ酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、および過塩素酸が意図されていることを理解するであろう。式(XII)の塩をさらに1種類以上の溶媒による1回以上の結晶化により精製することができる。その溶媒は、テトラヒドロフラン、メチル第三級ブチルエーテル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、またはそれらの組み合わせが含まれるあらゆる適切な溶媒であることがある。1態様において、その溶媒はアセトニトリルである。

【0099】

[0081] 次いで式(XIV)のアミノ酸塩を窒素保護基(この場合はFmoc基)で窒素保護し、その保護されたアミノ酸のシクロヘキシリアルアミン付加塩を形成し、保護された式(XIV)のアミノ酸シクロヘキシリアルアミン塩が生成される。式(XIV)の塩の形成は、アセトニトリル、メチル第三級ブチルエーテル、テトラヒドロフランまたはそれらの組み合わせが含まれるあらゆる適切な溶媒中で達成することができる。1態様において、その溶媒はメチル第三級ブチルエーテルである。当業者は、他のアミン類、例えば他の環状アミン類、例えば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、シクロヘプチルアミン、およびシクロオクチルアミンが意図されていることを理解するであろう。当業者は、他の窒素保護基、例えば本明細書における式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩中のR₂に関する窒素保護基が意図されていることも容易に理解するであろう。

【0100】

[0082] 次いで式(XIV)の保護されたアミノ酸シクロヘキシリアルアミン塩を1種類以上のエーテル類、例えば2種類のエーテル類、例えば環状エーテルおよび非環状エーテル、例えばテトラヒドロフランおよびメチル第三級ブチルエーテルから結晶化させることができる。

【0101】

[0083] 次いで式(XIV)の結晶化したアミノ酸シクロヘキシリアルアミン塩を硫酸で処理し、続いて結晶化させて式(IIa)の結晶性化合物を形成する。当業者は、硫酸以外の酸、例えば有機または無機酸、例えば硝酸、リン酸、硫酸、ホウ酸、フッ化水素酸(hydrofluoric acid)、臭化水素酸、および過塩素酸が意図されていることを理解するであろう。その結晶化は、1種類以上の溶媒、例えば2種類の溶媒、例えばアルカンおよびハロアルカン、例えばヘキサン類およびクロロホルムを用いて実施することができる。一部の場合において、そのアルカンのそのハロアルカンに対する比率は少なくとも6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、または1:10である。一部の場合において、そのアルカンのそのハロアルカンに対する比率は最大で6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、または1:10である。例えば、式(IIa)の結晶性化合物は、少なくとも6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、または1:1の比率のヘキサン類およびクロロホルムの混合物からの結晶化により得ることができる。その結晶化したIIaは、最大で6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、または1:1の比率のヘキサン類およびクロロホルムの混合物からの結晶化により得ることもできる。一部の場合において、ヘキサン類およびクロロホルムの比率は3:1である。

【0102】

[0084] その結晶化は、例えば約-5～約-20、約-10～約-20、または約-15～約-20の範囲の温度で実施することができる。

【0103】

10

20

30

40

50

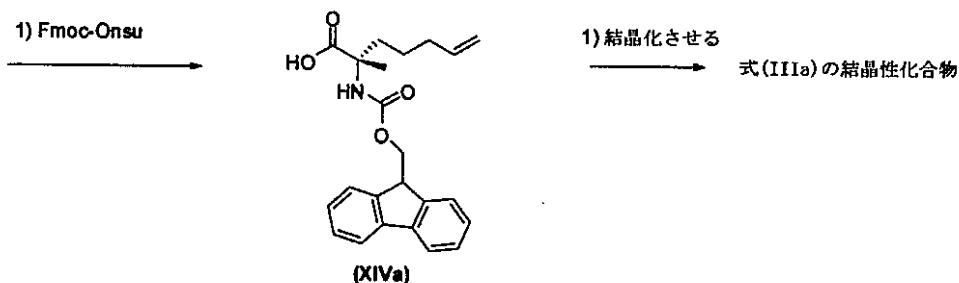
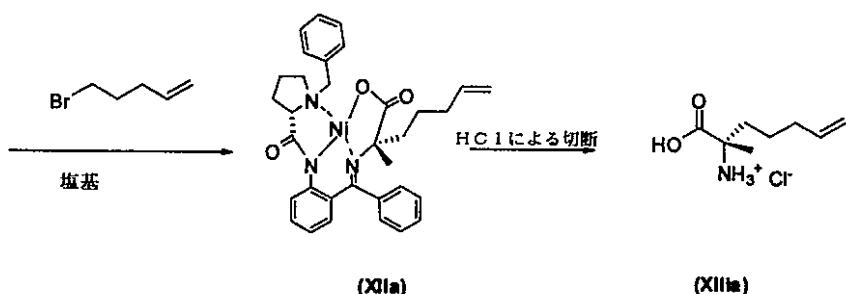
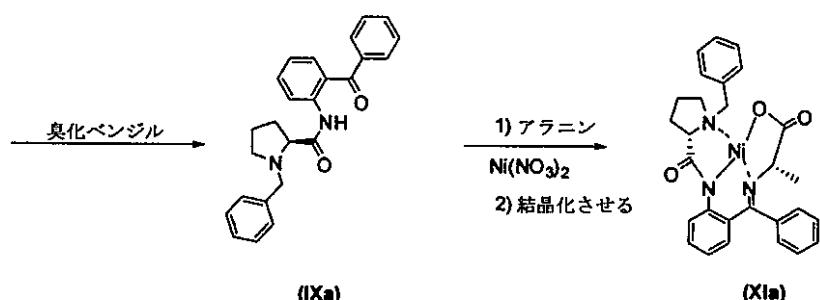
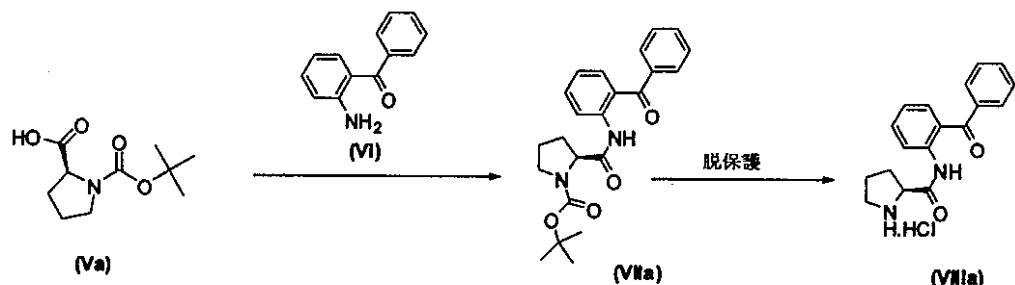
[0085] 当業者は、例えば式(IIa)の結晶性化合物をさらにそのカルボン酸官能基において例えば式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩の保護基または活性化基R₃を用いて活性化または保護することができるであろうことを理解するであろう。別途示さない限り、本明細書における化合物、それらの塩類、結晶性化合物、およびそれらの結晶性塩類は、典型的なスキームII(当業者には容易に明らかであろう修正を含む)を用いて生成することができる。スキームIIは、結晶性N-Fmoc-(S)- -メチル- -アミノヘプタ-6-エン酸(すなわち、式(IIId)の結晶性化合物)の形成を示す。シークエンスIIはBoc-L-プロリン(すなわち式(Va)の化合物)を用いて開始する。Boc-D-プロリンを用いて開始することにより、式(IIId)の化合物の反対の立体化学を有する化合物を生成することができる(例えば、式(IIIf)の化合物を生成することができる)ことは理解されている。金属錯体を形成するために用いられ、そのアルファ炭素原子が続いてハロオレフィンによりアルキル化されるアミノ酸(例えば式(XIa)におけるアラニン)の立体化学が結果として生じる結晶性化合物(例えば式(IIId)の結晶性化合物)またはその結晶性塩における立体化学を決定するわけではないことも理解されている。
10

【0104】

スキームII

【0105】

【化16】



【0106】

[0086] スキームIIにおいて、Boc-L-プロリン（式(Va)の化合物）をまず2-アミノベンゾフェノン（式(VI)の化合物）と反応させて式(VIIa)の化合物を形成する。次に、式(VIIa)の化合物を脱保護して式(VIIIA)の化合物のHCl塩を形成する。当業者は、その合成スキームが有機酸および無機酸、例えば硝酸、リン酸、硫酸、ホウ酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、および過塩素酸が含まれるHCl以外の酸の使用を意図していることを容易に理解するであろう。

【0107】

[0087] 式(VIIIA)の化合物の塩を次に臭化ベンジルおよび例えれば塩基と反応させて式(Xa)の化合物を形成する。当業者は、置換されたベンジルハライドを臭化ベンジルの代わりに用いることができる事を容易に理解するであろう。例えば、以下のベンジルハライド（ここでX=C1、Br、またはIである）を用いることができるであろう：

【0108】

10

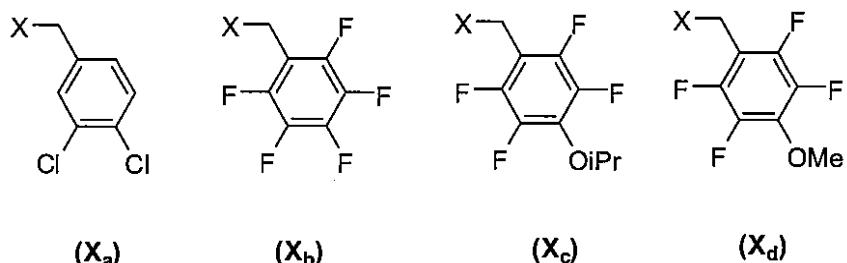
20

30

40

50

【化17】

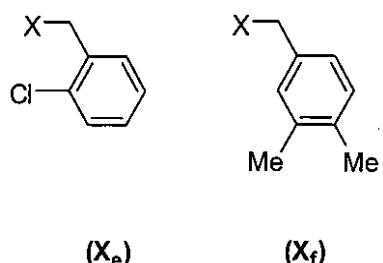


【0109】

[0088] 代表的なベンジルハライドはBelokon, Y. N., et al., "Halo-substituted (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-benzylpyrrolidine-2-carboxamides as new chiral auxiliaries for the asymmetric synthesis of (S)-α-amino acids," Russian Chemical Bulletin, International Edition, 51(8): 1593-1599 (2002)において見付けられる。さらなる、および異なるベンジルハライドを用いることもできるであろう：

【0110】

【化18】



【0111】

[0089] これらの代表的なベンジルハライドはSaghiyan, A. S., et al., "New chiral Nill complexes of Schiff's bases of glycine and alanine for efficient asymmetric synthesis of α-amino acids," Tetrahedron: Asymmetry 17: 455-467 (2006)において見付けられる。

【0112】

[0090] 次に、式(I X a)の化合物をL-アラニンおよびNi(NO₃)₂と反応させて式(X I a)の金属錯体を形成する。当業者は、アラニン以外の他のアミノ酸をスキームIIにおいて用いることができるであろうことを理解するであろう。例えば、グリシン；2-アミノブタン酸、2-アミノ pentan 酸、およびバリン（例えばそれらのDまたはL型のもの）を用いることができるであろう。Ni(NO₃)₂は水和物、例えば6水和物であることができる。その反応はアルコール性溶媒、例えばメタノール中で行うことができる。その反応は高温、例えば約40から約60までにおいて行うことができる。その反応は塩基、例えば水酸化物、例えば無機水酸化物、例えば水酸化カリウムの存在下で行うことができる。水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化セシウム、および水酸化マグネシウムが含まれる他の水酸化物が意図されている。

【0113】

[0091] スキームIIからの最終生成物の純度を増大させるため、式(X I a)の金属錯体を1種類以上の溶媒、例えば環状エーテルおよび非環状エーテル、例えばテトラヒドロフランおよびメチルtert-ブチルエーテルから1回以上結晶化させることができる。一部の場合において、その環状エーテルの非環状エーテルに対する比率は最大で0.5:1.0、1.0:1.0、1.5:1.0、2.0:1.0、2.5:1.0、3.0:1.0、3.5:1.0、4.0:1.0、4.5:1.0または5:1.0である。他の場合において、その環状エーテルの非環状エーテルに対する比率は少なくとも0.5:1.0、1.0:1.0、1.5:1.0、2.0:1.0、2.5:1.0、3.0:1.0、3.5:1.0、4.0:

10

20

30

40

50

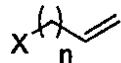
10、4.5:10または5:10である。例えば、一部の場合、式(XIa)の金属錯体を最大で0.5:10、1.0:10、1.5:10、2.0:10、2.5:10、3.0:10、3.5:10、4.0:10、4.5:10または5:10の比率のテトラヒドロフランおよびメチルtert-ブチルエーテルの混合物から結晶化させる。他の場合において、テトラヒドロフランおよびメチルtert-ブチルエーテルの比率は少なくとも0.5:10、1.0:10、1.5:10、2.0:10、2.5:10、3.0:10、3.5:10、4.0:10、4.5:10または5:10である。一部の場合において、テトラヒドロフランおよびメチルtert-ブチルエーテルの比率は1.5:10である。式(IXa)の生成物または結晶化した生成物を、溶媒、例えばアルコール、例えばイソプロピルアルコールから結晶化または再結晶させることができる。メタノール、エタノール、n-プロパノール、ブタノール、n-ブタノール、イソブタノール、sec-ブタノール、およびt-ブタノールが含まれる他のアルコール類が意図されている。式(XIa)の結晶化または再結晶に適した他の溶媒には、エステル類、例えば酢酸エチルまたは酢酸イソプロピルが含まれる。

【0114】

[0092] 次いで式(XIa)の金属錯体を5-ブロモペンタ-1-エンでアルキル化してアルキル化された式(XIIa)の金属錯体を形成する。当業者は、他のハロアルキルオレフィン類が含まれる他のアルキル化剤を5-ブロモペンタ-1-エンの代わりに用いることができるであろうことを理解するであろう。例えば、式(XV)のアルキル化剤を用いることができるであろう：

【0115】

【化19】



(XV)

【0116】

式中、XはCl、Br、またはIであり、そしてnは1から20までの整数である。例えば、nは3から11まで、3から6まで、または3もしくは6ができる。式(XV)の化合物中に存在する水素原子の一部または全部を重水素原子またはハロゲン原子で置き換えることができる。そのアルキル化は1種類以上の溶媒、例えば極性非プロトン性溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)中で実施することができる。そのアルキル化は、例えば20未満、例えば20より低い温度から5まで、20より低い温度から10までの温度で、または約10で実施することができる。当業者は、金属錯体を形成するためにグリシンを用いる場合、2つのアルキル化を順々に実施することができるであろうことも理解するであろう。例えば、第1のアルキル化を脱離基、例えばハロゲンを有するC₁~C₃アルカン(例えば臭化メチル、臭化工チル、臭化n-プロピル)、または脱離基、例えばハロゲンを有するC₁~C₃重水素アルカン(例えば、CD₃Br、CD₃CD₂Br、CD₃CD₂CD₂Br)、または脱離基、例えばそのハロアルカン中の他のハロゲンよりも反応性のハロゲンを有するC₁~C₃ハロアルカン(例えばCF₃Br、CF₃CF₂Br、CF₃CF₂CF₂Br)を用いて実施することができるであろう。次いで、第2のアルキル化を式(XV)のアルキル化剤を用いて実施することができるであろう。第1および第2のアルキル化の順序は逆にすることができる。

【0117】

[0093] 式(XIIa)の精製は、環状および非環状エーテル類、エステル類、ヘキサン類およびヘプタン類が含まれる1種類以上の溶媒からの1回以上の結晶化により達成することができる。例えば、結晶化は酢酸エチルおよびヘキサン類、酢酸エチルおよびヘプタン類、酢酸イソプロピルおよびヘキサン類、酢酸イソプロピルおよびヘプタン類、メチル第三級ブチルエーテルおよびヘキサン類、メチル第三級ブチルエーテルおよびヘプタン

10

20

30

40

50

類、または酢酸イソプロピルおよびメチル第三級ブチルエーテルの組み合わせを用いることにより達成することができる。

【0118】

[0094] 次いで式(XIIa)の金属錯体を、1種類以上の溶媒、例えばエーテル、例えば環状エーテル、例えばテトラヒドロフランを用いて、酸、例えばHClで切断し、式(XIIIa)のアミノ酸HCl塩を形成する。当業者は、HClに加えて他の酸、例えば有機または無機酸、例えば硝酸、リン酸、硫酸、ホウ酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、または過塩素酸が意図されていることを理解するであろう。

【0119】

[0095] 式(XIIIa)の塩をさらに1種類以上の溶媒による1回以上の結晶化により精製することができる。その溶媒は、テトラヒドロフラン、メチル第三級ブチルエーテル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、またはそれらの組み合わせが含まれるあらゆる適切な溶媒であることがある。1態様において、その溶媒はアセトニトリルである。

【0120】

[0096] 次いで式(XIVa)のアミノ酸塩を窒素保護基(この場合はFmoc基)で窒素保護し、式(XIVa)の保護されたアミノ酸が生成される。一部の態様において、式(XIVa)の化合物をそのまま結晶化工程に進める。他の態様において、式(XIVa)の化合物を結晶化前に塩に変換する。式(XIVa)の塩の形成は、アセトニトリル、メチル第三級ブチルエーテル、テトラヒドロフランまたはそれらの組み合わせが含まれるあらゆる適切な溶媒中で達成することができる。当業者は、他の窒素保護基、例えば本明細書における式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩中のR₂に関する窒素保護基が意図されていることも容易に理解するであろう。例えば、式(XIVa)の保護されたアミノ酸シクロヘキサンアミン塩を次いで1種類以上のエーテル類、例えば2種類のエーテル類、例えば環状エーテルおよび非環状エーテル、例えばテトラヒドロフランおよびメチルtert-ブチルエーテルから結晶化させることができる。

【0121】

[0097] 次いで式(XIVa)の保護されたアミノ酸シクロヘキサンアミン塩を結晶化させて式(IIId)の結晶性化合物を形成することができる。

【0122】

[0098] その結晶化は、1種類以上の溶媒、例えば2種類の溶媒、例えばアルカンおよびハロアルカン、例えばヘキサン類およびクロロホルムを用いて実施することができる。一部の場合において、そのアルカンのそのハロアルカンに対する比率は少なくとも6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、または1:10である。一部の場合において、そのアルカンのそのハロアルカンに対する比率は最大で6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、または1:10である。例えば、式(IIId)の結晶性化合物は、少なくとも6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、または1:1の比率のヘキサン類およびクロロホルムの混合物からの結晶化により得ることができる。その結晶化したIIIdは、最大で6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、または1:1の比率のヘキサン類およびクロロホルムの混合物からの結晶化により得ることもできる。一部の場合において、ヘキサン類およびクロロホルムの比率は2:1である。

【0123】

[0099] その結晶化は、例えば約-5～約-20、約-10～約-20、または約-15～約-20の範囲の温度で実施することができる。本明細書において、別途示さない限り、あらゆる化合物またはその塩は結晶性であることができる。本明細書において、別途示さない限り、あらゆる化合物またはその塩は、例えば約0以下、約-5以下、約-10以下、約-15以下、約-20以下、約-5、約-6、約-7、約-8、約-9、約-10、約-11、約-12、約-13、約-14、約-15、約-16、約-17、約-18、約-19、または約-20の温度で結晶性であることができる。

10

20

30

40

50

【0124】

[00100] 当業者は、例えば、式(I I I a)の結晶性化合物をさらにそのカルボン酸官能基において例えば式(I)の結晶性化合物またはその結晶性塩の保護基または活性化基R₃を用いて活性化または保護することができるであろうことを理解するであろう。

【0125】

ステープルで留められた、および縫い合わせられたポリペプチド

[00101] 式(I I a)、式(I I b)、式(I I I a)および式(I I I b)、ならびに式(I V)の場合により結晶性の化合物およびそれらの場合により結晶性の塩類が含まれる式(I)の結晶性化合物およびそれらの結晶性塩類は、疾患を処置および予防するために有用であるペプチド、ポリペプチド、および架橋したポリペプチドを合成するため10に用いることができる。

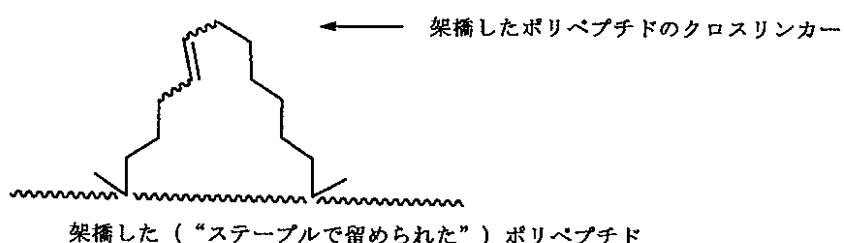
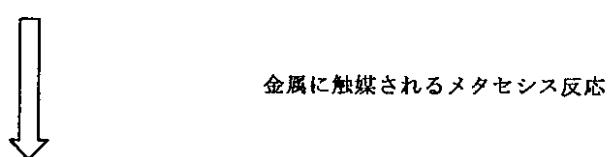
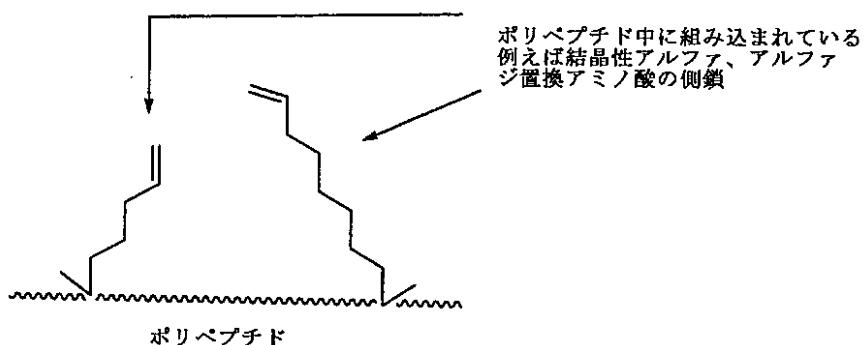
【0126】

[00102] その架橋したポリペプチドは、ヘリックス、例えばアルファヘリックスのような二次構造を含有することができる。そのクロスリンカーは、他の点では同一であるが架橋していないポリペプチドと比較してその二次構造を安定化することができる。そして、そのクロスリンカーは、例えば、例えはポリペプチド中に例えは金属に触媒されるオレフィンメタセシス反応により組み込まれている本明細書における2個の結晶性アルケン、ジ置換アミノ酸またはそれらの結晶性塩類の末端アルケン側鎖を連結することにより形成することができる(例えはステープルで留められたペプチドの形成)。このプロセスを下記のスキームI I Iにおいて示す:

スキームI I I

【0127】

【化20】



【0128】

[00103] ステープルで留められたポリペプチドの例は、取り分け、例えは国際出願第PCT/US2004/038403号において見付けられる。

10

20

30

40

50

【0129】

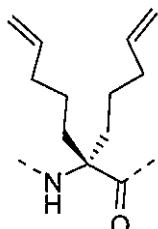
[00104] 式(I I a)、式(I I b)、式(I I I a)および式(I I I b)、ならびに式(I V)の場合により結晶性の化合物およびそれらの場合により結晶性の塩類が含まれる式(I)の結晶性化合物およびそれらの結晶性塩類は、疾患を処置および予防するために有用であるペプチド、ポリペプチド、および縫い合わせられたポリペプチドを合成するために用いることができる。

【0130】

[00105] 例えば、スキームIVにおいて示すように、式(I)の結晶性化合物およびそれらの結晶性塩類の2つをその側鎖のそれぞれの上に末端オレフィンを有するジ置換アミノ酸、例えば式(XVI)の化合物と共にポリペプチド主鎖中に組み込むことができる：

【0131】

【化21】



(XVI)

10

20

【0132】

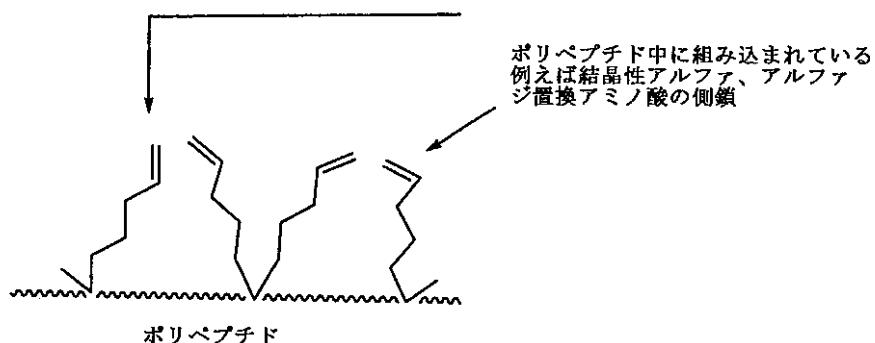
オレフィンの金属に触媒されるメタセシス反応が縫い合わせられたペプチドを生成する。

【0133】

スキームIV

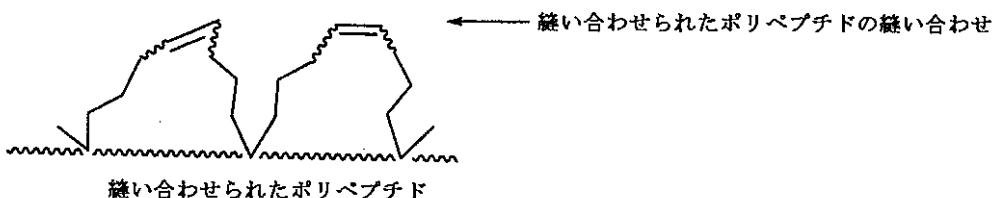
【0134】

【化22】



10

金属に触媒されるメタセシス反応



20

【0135】

[00106] 縫い合わせられたポリペプチドの例は、例えば国際出願公開第2008/121767号において見付けられる。

【0136】

[00107] 当該技術で既知であるペプチドミメティック大環状化合物の形成を達成するための方法を用いることができる。例えば、ペプチドミメティック大環状化合物の調製は、Schafmeister et al., J. Am. Chem. Soc. 122:5891-5892 (2000); Schafmeister & Verdin, J. Am. Chem. Soc. 122:5891 (2005); Walensky et al., Science 305:1466-1470 (2004); 米国特許第7,192,713号および国際特許出願公開第2008/121767号において記載されている。

30

【0137】

[00108] 本明細書において、別途示さない限り、用語“ペプチド合成”はカップリング試薬の助けによる2個以上のアミノ酸のカップリングを包含する。ペプチド合成は“液”相または“溶液”相において実施することができ、ここでそのアミノ酸のカップリングは溶媒系中で実施される。ペプチド合成は“固相”において実施することも（または代わりに）でき、ここでアミノ酸をポリマー性または固体支持体にアミノ酸のNまたはC末端における共有結合により結合させる。ペプチドは例えば化学合成法、例えばFields et al., *Synthetic Peptides: A User's Guide*中の第3章, ed. Grant, W. H. Freeman & Co., New York, N. Y., 1992, p. 77; およびGoodman, M., et al., *Houben-Weyl Methods in Organic Chemistry: Synthesis of Peptides and Peptidomimetics*, Thieme Publishers, Volumes 1-5, (1994)において記載されている化学合成法により作製することができる。例えば、ペプチドは自動化されたメリフィールド (Merrifield) 固相合成技法を用いて、その合成において用いられるアミノ酸のアミノ基を例えばt-BocまたはFmoc保護基により保護して合成することができる。自動ペプチド合成装置（例えば、Applied Biosystems (カリフォルニア州フォスター・シティ)、モ

40

50

デル 430A、431、または 433) を作製プロセスにおいて用いることができる。

【0138】

[00109] 本明細書において、別途示さない限り、本明細書で記載されるペプチドミメティック前駆体およびペプチドミメティック大環状化合物ならびにそれらの塩類は、固相ペプチド合成 (S P P S) を用いて生成することができ、ここで例えば C 末端アミノ酸を架橋ポリスチレン樹脂にリンカーとの酸または塩基不安定性結合により結合させる。その樹脂は例えば合成のために用いられる溶媒中で不溶性であり、これは過剰な試薬および副産物を洗い流すのを比較的簡単かつ迅速にする。成長しているペプチド鎖に添加されるそれぞれのアミノ酸の N 末端は、例えば F m o c 基で保護することができ、それは酸中では安定であるが、塩基により除去することができる。側鎖官能基は、必要に応じて、または望ましい場合、例えば塩基安定性、酸不安定性の基で保護することができる。
10

【0139】

[00110] 本明細書において、別途示さない限り、そのペプチドミメティック前駆体は、例えばハイスループット、コンビナトリアル様式で、例えばハイスループット多チャンネル (p o l y c h a n n e l) コンビナトリアル合成装置 (例えば、C r e o S a l u s (ケンタッキー州ルイビル) からの T h u r a m e d T E T R A S マルチチャンネルペプチド合成装置、または A A P P T E C , I n c . (ケンタッキー州ルイビル) からの M o d e l A p e x 396 マルチチャネルペプチド合成装置) を用いて作製することができる。
20

【0140】

[00111] 本明細書において、別途示さない限り、試薬を例えば適切な溶媒、例えば極性非プロトン性溶媒中で完全または部分的に溶解させる様式で溶液ペプチド合成を実施することができる。例えば脱離可能な保護基 (例えば t - ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、フルオレニルメトキシカルボニル) を有する固体の結晶性の N 末端保護されたオレフィン性アミノ酸および選択的に脱離可能なエステル (例えばメチル、ベンジル、t - ブチル) を有する C 保護されたアミノ酸を用いる代表的な場合において、そのアミノ酸を溶媒中で完全または部分的に溶解させることができ、そのアミノ酸の間のペプチド結合の形成を成し遂げるために活性化剤を添加する。溶液ペプチド合成は、第 1 の N 保護されたオレフィン性アミノ酸の活性エステル (例えば、N - ヒドロキシスクシンイミド、p - ニトロフェニル、2 , 4 , 6 - トリクロロフェニル、ペンタフルオロフェニル) の形成、および次いでそれに続くその活性化されたアミノ酸の保護されていない、または C 保護されたアミノ酸との反応も利用することができる。オレフィン性アミノ酸の活性エステルは、例えば固体の N 保護されたオレフィン性アミノ酸を縮合剤 (例えばジクロロヘキシリカルボジイミド) の助けにより適切なアルコールと反応させることにより調製することができる。これらの同じ手順を、例えば反応させるべきアミノ酸がそれぞれ例えば 1 個または 2 個のペプチドの一部であり、その中に組み込まれている場合にも用いることができる。
30

【0141】

[00112] C 末端保護されたオレフィン性アミノ酸の形成は、乾燥固体オレフィン性アミノ酸 (単数または複数) を適切なアルコール類 (例えばメチル、エチル、ベンジル) と、例えば無水条件下で反応させることにより容易に促進することができる。オレフィン性アミノ酸が C 末端位置に位置しているペプチドの形成は、例えば類似の方法で成し遂げることができる。ペプチド調製の溶液法はプロセススケールに容易に適応させることができる。本明細書における、ならびに上記および下記で開示されるようなあらゆる化合物の調製において本明細書で用いられる出発物質および試薬は、別途示さない限り、例えば商業的な供給源、例えば A l d r i c h 、 S i g m a もしくは B a c h e m から入手することができ、または例えば以下のようない参考文献に記載されている手順に従って当業者に既知の方法により調製することができる : Fieser and Fieser ' s Reagents for Org. Syn. V o l. 1-17, Organic Reactions Vol. 1-40, March ' s Advanced Organic Synthesis, Laroc k ' s Comprehensive Organic Transformations, Bodansky and Bodansky ' s The Practic
40
50

e of Peptide Synthesis, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wei, Q., et al., Tetrahedron 56: 2577-2582 (2000), Belokon, Y. N., et al., Tetrahedron: Asymmetry 9: 4249-4252 (1998), Belokon, Y., Pure & App. Chem. 64(12): 1917-1924 (1992), Ueki, H., et al., J. Org. Chem. 68: 7104-7107 (2003)。

【0142】

[00113] 本明細書におけるこれらのスキームは、それにより（結晶性であることができる）本明細書における化合物およびそれらの塩類を合成することができる一部の方法を説明するものであり、これらのスキームに対する様々な修正を行うことができ、それはこの開示を参照している当業者に示唆されるであろう。

【0143】

[00114] 本明細書および上記で開示された本明細書におけるあらゆる態様の反応の出発物質および中間体は、別途示さない限り、所望であれば、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラム、フラッシュクロマトグラフィー、HPLC、MPLC、Chromatotron (登録商標)、イオン交換クロマトグラフィー、モッシャー酸またはモッシャーエステルを用いた結晶化等が含まれるがそれらに限定されない従来の技法を用いて単離および精製することができる。そのような物質は、物理的構築物 (physical constructs) およびスペクトルデータ、例えばプロトンNMR、炭素NMR、IR分光法、旋光分析、原子吸光、元素分析、UV分光法、FTIR分光法等が含まれる従来の手段を用いて特性付けることができる。本明細書および上記で記載されたあらゆる態様において、別途示さない限り、クロマトグラフィーを化合物またはそれらの塩類のいずれかの作製において排除することができる。

【0144】

[00115] 反するように明記しない限り、本明細書で記載される反応は、例えば約0.001から約100気圧(atm)まで、例えば約0.001atm、約0.01atm、約0.1atm、約1atm、約2atm、約3atm、約4atm、約5atm、約10atm、約20atm、約50atm、または約100atmで行うことができる。

【0145】

[00116] 本明細書におけるあらゆる態様における反応は、別途示さない限り、別途明記しない限り、例えば大気に開けた状態で、または例えば窒素もしくはアルゴンのような不活性ガス雰囲気下で行うことができる。

【0146】

[00117] 本明細書におけるあらゆる態様における反応は、別途示さない限り、別途明記しない限り、例えば約-78から約150まで、例えば約-78、約-50、約-20、約0、約10、約20、約23、約25、約27、約30、約40、約50、約100、約125、約150の温度において、約周囲温度において、または約室温において行うことができる。

【0147】

[00118] 本明細書における反応は、別途示さない限り、別途明確に記載しない限り、理論収率に基づいて、例えば約1%から約99%までの範囲の収率を有することができる。その収率は、例えば約99%、約98%、約97%、約96%、約95%、約90%、約85%、約80%、約75%、約70%、約65%、約60%、約55%、約50%、約45%、約40%、約35%、約30%、約25%、約20%、約15%、約10%、または約5%であることができる。

【0148】

[00119] 本明細書における反応は、別途示さない限り、別途明記しない限り、約0.1から約96時間までの範囲の時間の間、例えば約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間、約24時間、約48時間、約72時間、または約96時間行うことができる。

10

20

30

40

50

【0149】

架橋したペプチドミメティック大環状化合物（縫い合わせられた、およびステープルで留められたペプチド）の選択的使用

[00120] 例えば式（I I a）、（I I b）、（I I I a）および（I I I b）、ならびに式（I V）の場合により結晶性の化合物およびそれらの場合により結晶性の塩類が含まれる式（I）の結晶性化合物およびそれらの結晶性塩類の少なくとも1種類を用いて作製された架橋したペプチドミメティック大環状化合物（縫い合わせられた、またはステープルで留められたペプチド）を、疾患を処置または予防するために用いることができる。

【0150】

例えば、その架橋したペプチドミメティック大環状化合物（縫い合わせられた、またはステープルで留められたペプチド）を、癌を処置または予防するために用いることができる。癌の選択された例には、例えば線維肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫（endothelioma）、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫（lymphangiomyomatoma）、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、胃癌、食道癌、直腸癌、膀胱癌、卵巣癌、前立腺癌、子宮癌、頭頸部の癌、皮膚癌、脳癌、扁平上皮癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、囊胞腺癌、髓様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髓芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣細胞腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髓膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、白血病、リンパ腫、またはカポジ肉腫が含まれる。

【0151】

[00121] 縫い合わせられた、またはステープルで留められたペプチドにより処置することができる疾患は、例えば国際出願第PCT/US2004/038403号（“‘403出願”）および国際出願公開第2008/121767号（“‘767公開”）において見付けることができる。

【0152】

[00122] 本発明の態様を本明細書において示し、記載してきたが、そのような態様は例としてのみ提供されている。数多くの変形、変更、および置換がここで本明細書における本発明の開示を逸脱することなく当業者に思い浮かぶであろう。以下の実施例は説明的であり、限定的であると解釈されるべきではない。

【実施例】

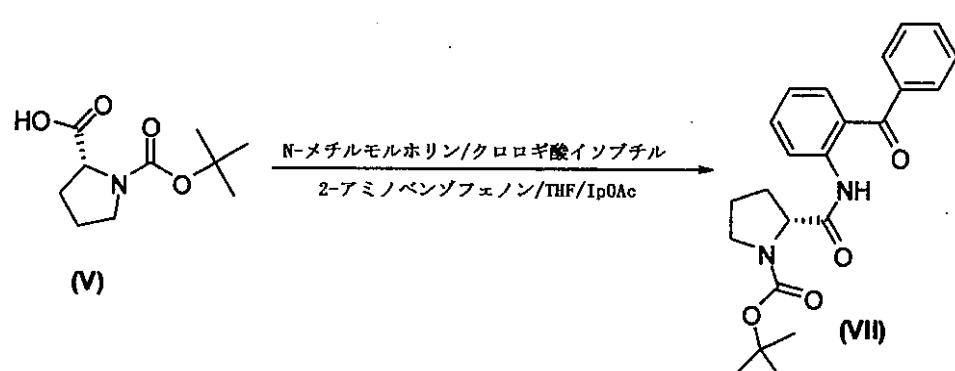
【0153】

実施例1：結晶性N-Fmoc-(R)-...-メチル-...-アミノデカ-9-エン酸の調製

実施例1a：(R)-2-[N-(N'-Boc-プロリル)アミノ]ベンゾフェノンの調製

【0154】

【化23】



【0155】

10

20

20

30

40

50

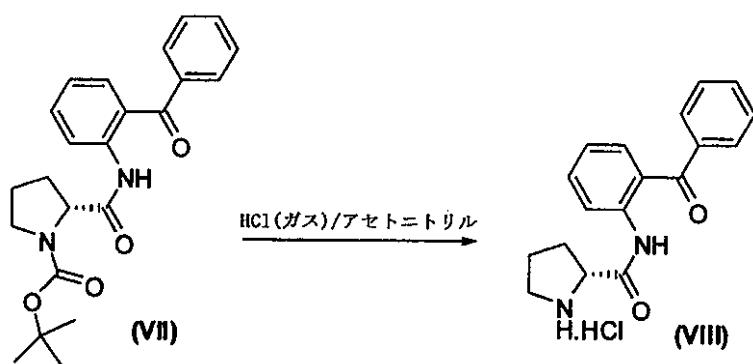
[00123] テトラヒドロフランおよび9.6 kg (1.0当量)のBoc-D-プロリン(V)を反応器に入れ、-5に冷却した。5.3 kg (1.15当量)のN-メチルモルホリンを装填し(charged)、続いて内部の温度を5未満で維持しながらテトラヒドロフラン中の6.1 kg (1.0当量)のクロロギ酸イソブチルをゆっくりと添加した。その混合物を20~25で45~60分間攪拌し、次いで完了に関してTLCにより分析した。8.2 kg (0.9当量)の2-アミノベンゾフェノン/テトラヒドロフランの溶液を装填し、その混合物を20~25でその反応が完了したと見なされるまで攪拌しておいた。その混合物を1/2の体積まで濃縮し、酢酸イソプロピルを装填した。次いで有機性生成物の層を5%重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、水を装填し、次いでそのpHを25%硫酸で2.0~2.5に調節した。層を分離し、有機性生成物の層を再度水で洗浄した。次いでその有機性生成物溶液を濃縮し、酢酸イソプロピルから結晶化し、メチルtert-ブチルエーテルで洗浄した。生成物(VII)を単離し、熱および真空下で乾燥させた。収量: 12 kg、66.7%。

【0156】

実施例1b: D-プロリン-2-アミノベンゾフェノンアミドの調製

【0157】

【化24】



【0158】

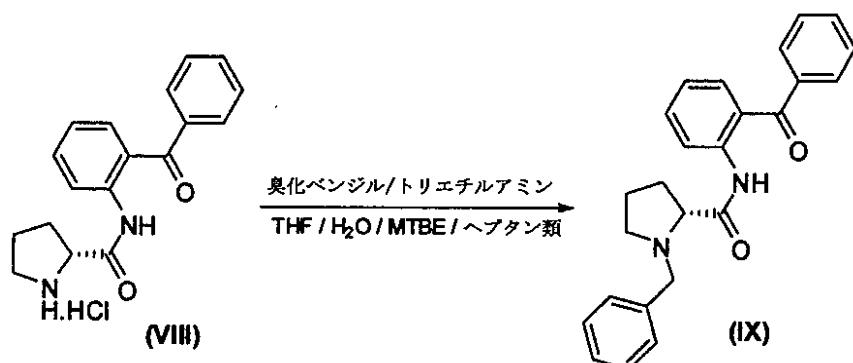
[00124] 12.0 kg (1.0当量)のBoc-D-プロリン-2-アミノベンゾフェノン(VII)アミドをアセトニトリル中に溶解させた。次いで2.2 kg (2.0当量)の塩化水素ガスをその溶液中に装填し/泡立てた。次いで得られた混合物を20~25で反応が完了するまで攪拌しておいた。メチルtert-ブチルエーテルを添加し、固体生成物をその反応溶液から単離し、追加のメチルtert-ブチルエーテルで洗浄した。その生成物(VIII)を熱および真空下で乾燥させた。収量: 9.1 kg、100%。

【0159】

実施例1c: (R)-2-[N-(N'-ベンジルプロリル)アミノ]ベンゾフェノン(D-BPB)の調製

【0160】

【化25】



【0161】

[00125] 9.1 kg (1.0当量) の D - プロリン - 2 - アミノベンゾフェノンアミド・HCl (VIII) をテトラヒドロフランおよび水中に溶解させた。次いで 8.1 kg (2.4当量) のトリエチルアミンを装填し、続いて 7.9 kg (1.4当量) の臭化ベンジルをゆっくりと添加した。次いでその混合物を 20 ~ 25 で反応が完了するまで攪拌しておいた。メチルtert-ブチルエーテルおよび水を添加し、得られた溶液を 1 N 塩酸溶液で 2.0 ~ 2.5 に pH 調節した。その混合物を濃縮して全てのテトラヒドロフランを除去した。次いでその生成物のスラリーを単離し、メチルtert-ブチルエーテルで洗浄した。その生成物 (IX) を熱および真空下で乾燥させた。収量：10.5 kg、82.7%。

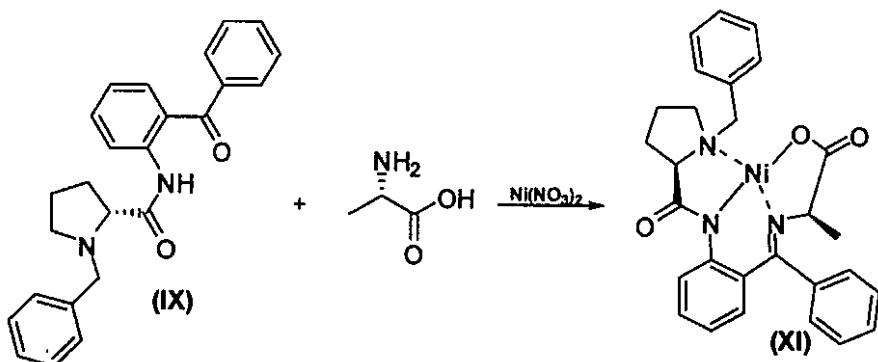
10

【0162】

実施例 1d : (R)-Ala-Ni-BPB の調製

【0163】

【化26】



20

【0164】

[00126] 10.5 kg (1.0当量) の D - B P B (IX)、14.1 kg (1.78当量) の硝酸ニッケル (II) 六水和物、4.9 kg (2.0当量) の L - アラニン、およびメタノールを反応器に装填した。その混合物を 40 に加熱し、50 未満の内部温度を維持しながら 12.2 kg (8.0当量) の水酸化カリウム / メタノールの溶液をゆっくりと添加した。次いでその反応混合物を 60 まで加熱し、その反応が完了するまでその温度で攪拌しておいた。次いでその混合物を 20 ~ 25 に冷却し、35 未満の内部温度を維持しながら 8.2 kg (5.0当量) の酢酸をゆっくりと装填した。その反応溶液を濃縮すると固体になった。次いでテトラヒドロフランおよび酢酸イソプロピルを添加してその固体（単数または複数）を溶解させ、その有機性生成物の層を水で 2 回洗浄した。次いでその溶液を再度濃縮し、続いて物質をテトラヒドロフランおよびメチルtert-ブチルエーテルから結晶化させた。その生成物を単離し、追加のメチルtert-ブチルエーテルですすぎ、純度に関して分析した。純度を向上させるため、その生成物 (XI) をイソプロピルアルコールから再結晶させ、次いで単離し、熱および真空下で乾燥させた。収量：6.8 kg、48.6%。

30

【0165】

40

再結晶の手順

[00127] THF をその粗生成物に添加し (10 g の出発物質 (D - B P B)あたり 1.5 mL)、得られた混合物を 50 に加熱した。その混合物を 50 で 1 時間維持し、次いでメチルtert-ブチルエーテルを添加した (10 g の出発物質 (D - B P B) あたり 5.0 mL)。その混合物を 50 でさらに 1 時間維持し、その後それを 35 に冷却した。その混合物を濾過し、得られた固体をメチルtert-ブチルエーテル (10 g の出発物質 (D - B P B) あたり 2.0 mL) で洗浄すると、結晶性生成物 XI が得られた。

【0166】

代わりの再結晶の手順

[00128] 酢酸イソプロピルをその粗生成物に添加し (4 g の出発物質 (D - B P B))

50

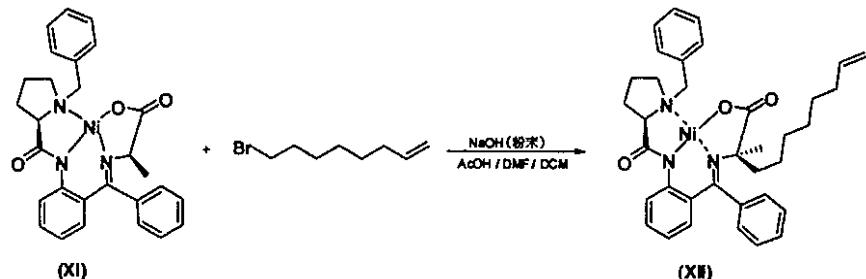
あたり 40 mL)、得られた混合物を室温で 30 分間維持した。次いでその混合物を濾過すると、結晶性生成物 X I が得られた。

【0167】

実施例 1 e : R 8 - Ni - B P B の調製

【0168】

【化 27】



【0169】

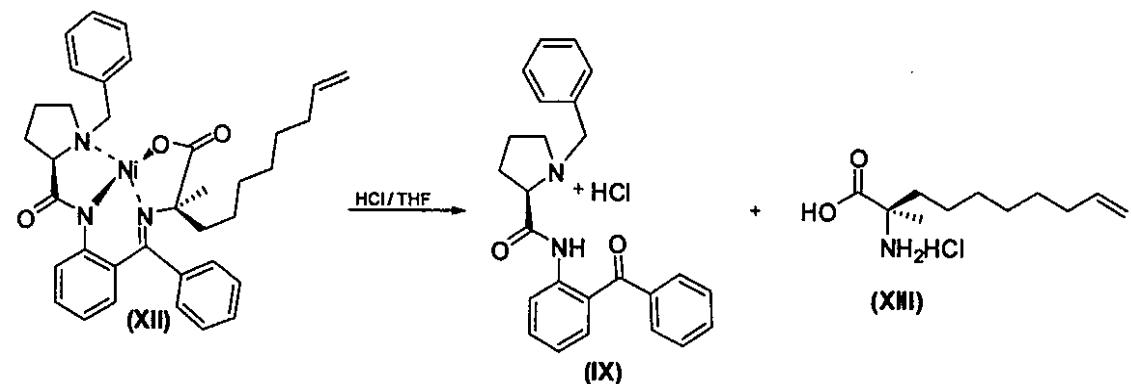
[00129] 6.8 kg (1.0 当量) の (R)-Ala-Ni-BPB (X I) を反応器に装填し、ジメチルホルムアミド中に溶解させ、10 に冷却した。次いで 1.4 kg (2.5 当量) の水酸化ナトリウム (粉末) を同じ反応器に装填し、その混合物に窒素を注入し、10 において溶液が形成されるまで攪拌した。5.2 kg (2.0 当量) の 8 - ブロモ - 1 - オクタンをその反応器に、20 未満の内部温度を維持しながら装填した。次いでその混合物を 20 ~ 25 でその反応が完了するまで攪拌しておいた。一度その反応が完了したら、その溶液を 10 に冷却し、0.5 kg (0.6 当量) の酢酸を、25 未満の内部温度を維持しながら装填した。次いで水を装填し、続いてメチルtert - ブチルエーテルを装填し、その有機層を洗浄した。次いでその有機層を水でさらに 2 回洗浄し、次いで濃縮した。次いでその生成物の油を塩化メチレンでコ - ストリップし (stripped)、追加の塩化メチレン中で溶解させた。その生成物 (X II) 溶液を次の処理工程に進めた。

【0170】

実施例 1 f : (R)-2-アミノ - 2-メチル - デカ - 9 - エン酸の調製

【0171】

【化 28】



【0172】

[00130] R 8 - Ni - B P B (X II) / DCM 溶液を 50 L の chem - glass 反応器に装填し、ストリップして油にした (stripped to an oil)。次いでテトラヒドロフランを添加し、その混合物を 20 ~ 25 で溶液が形成されるまで攪拌した。30 未満の内部温度を維持しながら 7.8 kg (5.0 当量) の 32% 塩酸をゆっくりと装填した。次いでその混合物を周囲温度で 6 ~ 8 時間攪拌しておいた。次いでその混合物を濃縮してテトラヒドロフランを除去してスラリーを生成した。追加の水を添加し、そのスラリーを周囲温度で 1 ~ 2 時間攪拌した。その固体の B P B 塩を濾過に

より単離し、追加の水により、続いてメチルtert-ブチルエーテルによりすすいだ。次いでその生成物の濾液をその反応器に再装填すると3相の溶液が得られた。最も下の層を上の2つの層から分離した。次いで2つの有機層を合わせて水で3回洗浄し、濃縮すると油になった。次いでアセトニトリルを添加し、その混合物を70℃に30分間温めた。次いでその混合物を25~30℃に冷却し、固体生成物を単離した。その固体のフィルターケーキをアセトニトリルおよびメチルtert-ブチルエーテルで洗浄し、次いで純度に関して分析した。次いでその生成物を追加のアセトニトリルから再度スラリー化し(re-solubilized)、アセトニトリルおよびメチルtert-ブチルエーテルで洗浄した。その物質(XIII)を単離し、熱および真空下で乾燥させた。収量：1.55kg、48%。

10

【0173】

再結晶の手順

[00131] アセトニトリル(10gの出発物質((R)-Ala-Ni-BPB(XI)の油)あたり23mL)をその粗生成物に添加し、得られた混合物を70℃に30分間加熱し、その後それを20℃に冷却した。その混合物を濾過し、得られた固体をアセトニトリル(5mL)およびメチルtert-ブチルエーテル(8.5mL)で洗浄すると、結晶性生成物XIIIが得られた。

【0174】

XIIIを調製するための代わりの再結晶の手順 - I

[00132] アセトニトリル(10gの出発物質((R)-Ala-Ni-BPB(XI)の油)あたり30mL)をその粗生成物に添加し、得られた混合物を60℃に30分間加熱し、続いて30℃に冷却した。次いでその混合物を濾過し、5mLのアセトニトリルで洗浄すると、結晶性生成物XIIIが得られた。

20

【0175】

XIIIを調製するための代わりの再結晶の手順 - II

[00133] アセトニトリル(10gの出発物質((R)-Ala-Ni-BPB(XI)の油)あたり23mL)をその粗生成物に添加し、得られた混合物を40℃に30分間加熱し、続いて室温に冷却した。次いでその混合物を濾過し、5mLのアセトニトリルで2回洗浄すると、結晶性生成物XIIIが得られた。

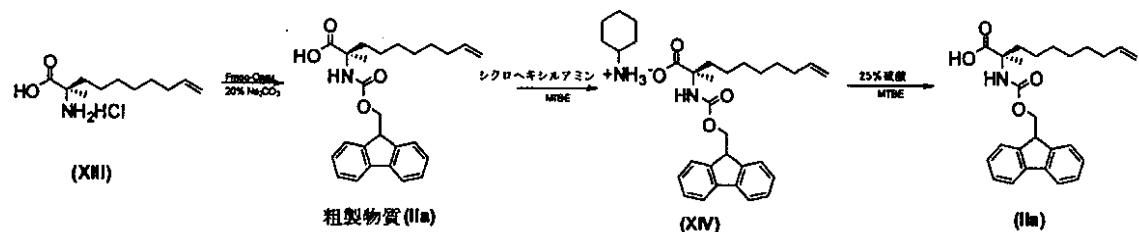
【0176】

30

実施例 1 g : 結晶性N-Fmoc-(R)-2-メチル-2-アミノデカ-9-エン酸の調製

【0177】

【化29】



40

【0178】

[00134] 1.55kg(1.0当量)の2-アミノ-2-メチル-デカ-9-エン酸・HCl(XIII)を水中で懸濁し、仕上げ濾過して(polished filter red)痕跡量のD-BPB・HClをその溶液から除去した。メチルtert-ブチルエーテルを添加し、その水性生成物の層をメチルtert-ブチルエーテルで1回抽出した。その水性生成物の層を再装填し、テトラヒドロフランを添加した。20%炭酸ナトリウム水溶液(2.75当量)をその混合物に装填し、続いてFmoc-OsU(0.89当量)を装填した。その混合物を、20~25℃において、pHを追加の量の20%炭酸

50

ナトリウム溶液により 8 . 5 ~ 9 . 0 で維持しながら、反応が完了するまで反応させた。その混合物を、濃塩酸により pH 調節して pH 2 . 0 ~ 2 . 5 に下げた。テトラヒドロフランを蒸留して除き、メチル tert - ブチルエーテルを装填した。その層を分離し、有機層を追加の水でさらに 3 回洗浄した。次いでその有機層を真空下で濃縮し、メチル tert - ブチルエーテルでコ - ストリップした。得られた粗製の油をメチル tert - ブチルエーテル中で再度溶解させ、シクロヘキシリジン（1 . 10 当量）をゆっくりと添加して 8 . 5 ~ 9 . 0 の pH 範囲を得た。そのスラリーを周囲温度（20 ~ 25 ℃）で 3 時間攪拌し、固体生成物の塩（XIV）を濾過により単離した。その固体を追加のメチル tert - ブチルエーテルで 2 回すすぎ、その固体の湿ったケーキ（wet cake）をきれいな反応器に再装填した。その湿ったケーキをテトラヒドロフランおよびメチル tert - ブチルエーテルから再結晶させて純度を向上させた。その固体の塩をメチル tert - ブチルエーテルおよび水中で懸濁し、25 % 硫酸により pH を 2 . 0 ~ 2 . 5 に調節した。その有機性生成物の層を全てのシクロヘキシリジンが除去されるまで水で洗浄した。その有機性生成物の層を濃縮し、ヘキサン類でコ - ストリップすると緩い油になった。次いでその生成物（IIa）をクロロホルムおよびヘキサン類から結晶化させ、0 未満で 1 . 0 c f m の窒素スイープ（nitrogen sweep）下で乾燥させた。収量：1 . 12 kg、41 . 5 %。

【0179】

再結晶の手順

[00135] メチル tert - ブチルエーテル（36 g の出発物質 XII あたり 800 mL）をその粗生成物に添加し、得られた混合物の pH を 20 において CHA を用いて 8 ~ 9 に調節した。その混合物を 20 ℃ で混合し、1 時間後に結晶が形成され始めた。追加のメチル tert - ブチルエーテルを添加し（200 mL）、得られたスラリーを 18 時間混合した。その混合物を濾過し、得られた固体をメチル tert - ブチルエーテル（200 mL および 8 . 5 mL）で 2 回洗浄すると、結晶性生成物 XIV が得られた。その生成物をキラル純度に関して分析し、その結果が 95 % Fmoc - R8 対 Fmoc - S8 未満である場合、キラル純度を高めるために、乾燥 Fmoc R / S（50 g）を THF（50 mL）中で溶解させることにより結晶化を実施した。一度 Fmoc R / S が溶解したら、メチル tert - ブチルエーテルを添加し（900 mL）、その混合物を 20 ℃ で 18 時間混合した。次いでその混合物を濾過し、メチル tert - ブチルエーテルで 2 回（それぞれ 100 mL）洗浄した。得られた結晶性生成物 XIV のキラル純度は約 97 . 8 % であった。

【0180】

XIV に関する代わりの再結晶の手順 - I

[00136] メチル tert - ブチルエーテル（47 g の出発物質 XII あたり 1500 mL）をその粗生成物に添加し、得られた混合物の pH を 20 において CHA を用いて 8 ~ 9 に調節した。その混合物をこの温度で 3 時間混合し、その後それを濾過し、得られた混合物をメチル tert - ブチルエーテル（250 mL）で洗浄した。

【0181】

XIV に関する代わりの再結晶の手順 - II

[00137] メチル tert - ブチルエーテル（20 g の出発物質 XII あたり 400 mL）をその粗生成物に添加し、得られた混合物の pH を 20 において CHA を用いて 8 ~ 9 に調節した。追加の 200 mL のメチル tert - ブチルエーテルを添加し、その混合物をこの温度で 2 時間混合し、その後それを濾過し、得られた固体をメチル tert - ブチルエーテル（10 mL）で洗浄した。

【0182】

XIV に関する代わりの再結晶の手順 - III

[00138] メチル tert - ブチルエーテル（4 g の出発物質 XII あたり 50 mL）をその粗生成物に添加し、得られた混合物の pH を 20 において CHA を用いて 8 ~ 9 に調節した。その混合物をこの温度で 45 分間混合し、その後それを濾過し、得られた

固体をメチルtert-ブチルエーテル(10mL)で洗浄した。

【0183】

I I aに関する再結晶の手順

[00139] クロロホルム(70mL)をその粗生成物(25g)に添加し、得られた混合物を0℃に冷却した。次いでヘキサン類(210mL)を温度を0℃で維持するためにゆっくりと添加した。その混合物をこの温度でさらに1時間維持し、その後それを濾過し、冷却し、得られた固体を0℃において真空下で乾燥させた。

【0184】

I I aに関する代わりの再結晶の手順 - I

[00140] クロロホルム(2200mL)をその粗生成物(1100g)に添加した。
次いでヘキサン類(6600L)をゆっくりと添加し、得られた混合物を0℃未満まで冷却した。その混合物を0℃未満の温度でさらに1時間混合し、その後それを0℃未満で濾過し、得られた固体を真空下で0℃未満の温度で乾燥させた。

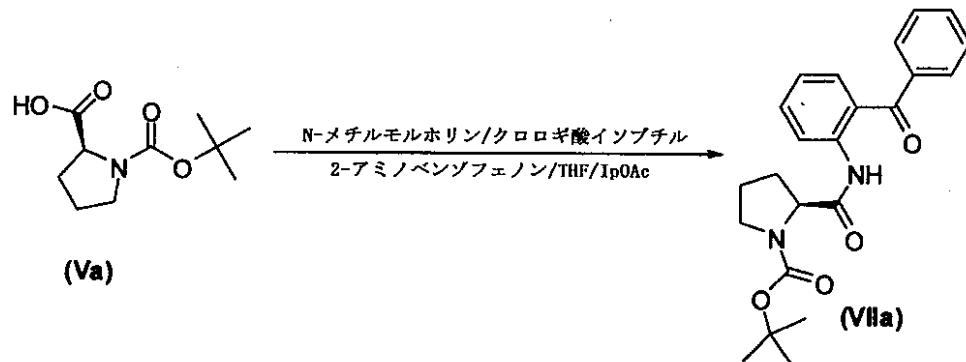
【0185】

実施例2：結晶性N-Fmoc-(S)-(-)-メチル-(-)-アミノヘプタ-6-エン酸の調製

実施例2a : (S)-2-[N-(N'-Boc-プロリル)アミノ]ベンゾフェノンの調製

【0186】

【化30】



【0187】

[00141] テトラヒドロフランおよび7.5kg(1.0当量)のBoc-D-プロリン(Va)を反応器に入れ、得られた溶液を-5℃に冷却した。4.2kg(1.05当量)のN-メチルモルホリンを装填し、続いて内部の温度を5℃未満で維持しながらテトラヒドロフラン中の5.3kg(1.0当量)のクロロギ酸イソブチルをゆっくりと添加した。その混合物を20~25℃で45~60分間攪拌し、次いで完了に関してTLCにより分析した。6.2kg(0.9当量)の2-アミノベンゾフェノン/テトラヒドロフランの溶液を装填し、その混合物を20~25℃でTLCによりその反応が完了していることが示されるまで攪拌しておいた。その混合物を1/2の体積まで濃縮し、酢酸イソプロピルを装填した。次いで有機性生成物の層を5%重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、水を装填し、次いでpHを2.5%硫酸で2.0~2.5に調節した。層を分離し、有機性生成物の層を再度水で洗浄した。次いでその有機性生成物溶液/層を濃縮し、酢酸イソプロピルから結晶化し、メチルtert-ブチルエーテルで洗浄した。次いで生成物(VIIa)を単離し、熱および真空下で乾燥させた。収量: 9.3kg、75%。

【0188】

実施例2b : L-プロリン-2-アミノベンゾフェノンアミドの調製

【0189】

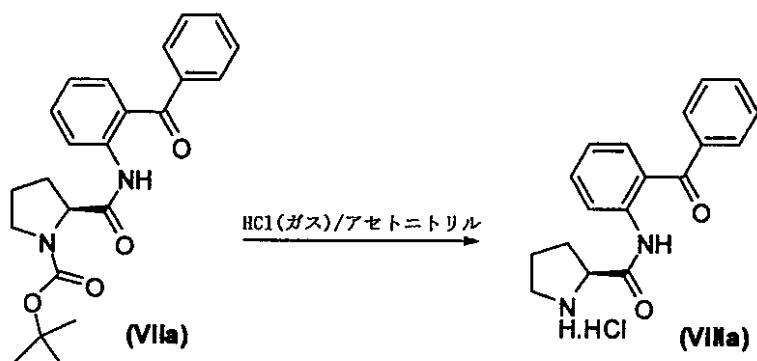
10

20

30

40

【化31】



【0190】

[00142] 9.4 kg (1.0当量)のBoc-L-プロリン-2-アミノベンゾフェノン (VIIa) アミドをアセトニトリル中に溶解させた。次いで1.7 kg (2.0当量)の塩化水素ガスをその溶液中に装填し/泡立てた。この混合物を、20~25でTLCによりその反応が完了していることが示されるまで攪拌しておいた。メチルtert-ブチルエーテルを添加し、固体生成物をその反応溶液から単離し、追加のメチルtert-ブチルエーテルで洗浄した。その生成物 (VIIIa) を熱および真空下で乾燥させた。収量：7.0 kg、100%。

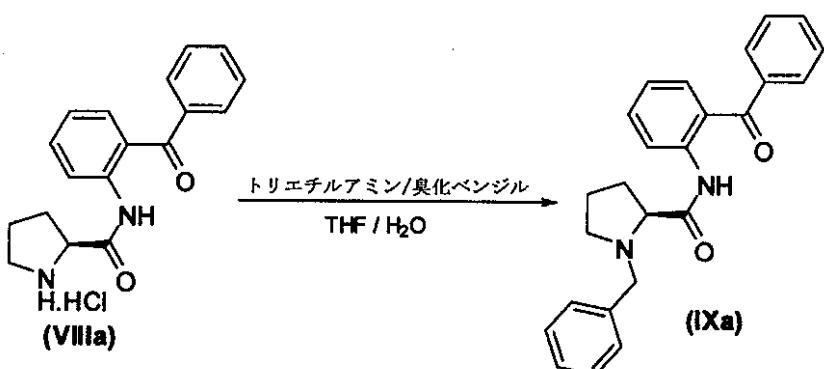
【0191】

20

実施例2c : (S)-2-[N-(N'-ベンジルプロリル)アミノ]ベンゾフェノン (D-BPB) の調製

【0192】

【化32】



【0193】

[00143] 7.1 kg (1.0当量)のL-プロリン-2-アミノベンゾフェノンアミド・HCl (VIIIa) をテトラヒドロフランおよび水中に溶解させた。次いで5.8 kg (2.4当量)のトリエチルアミンを装填し、続いて5.9 kg (1.4当量)の臭化ベンジルをゆっくりと添加した。次いでその混合物を20~25で反応が完了するまで攪拌しておいた。メチルtert-ブチルエーテルおよび水を添加し、その溶液のpHを1N塩酸溶液で2.0~2.5に調節した。その混合物を濃縮して全てのテトラヒドロフランを除去した。次いでその生成物のスラリーを単離し、メチルtert-ブチルエーテルで洗浄した。その生成物 (IXa) を熱および真空下で乾燥させた。収量：7.7 kg、84.0%。

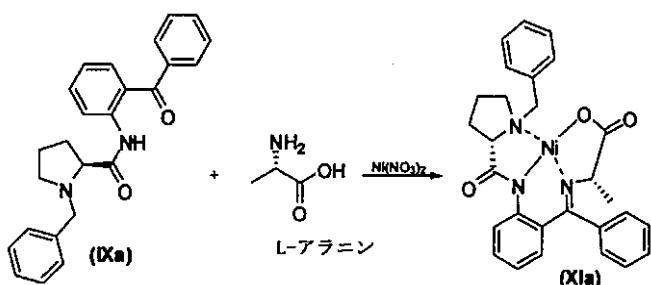
40

【0194】

実施例2d : (S)-Ala-Ni-BPBの調製

【0195】

【化33】



【0196】

[00144] 7.9 kg (1.0当量)のL-BPB (IXa)、12.1 kg (1.78当量)の硝酸ニッケル (II) 六水和物、3.7 kg (2.0当量)のL-アラニン、およびメタノールを反応器に装填した。その混合物を40℃に加熱し、50℃未満の内部温度を維持しながら8.2 kg (8.0当量)の水酸化カリウム/メタノールの溶液をゆっくりと添加した。次いでその反応混合物を60℃まで加熱し、その反応が完了するまでの温度で攪拌しておいた。続いてその混合物を20~25℃に冷却し、35℃未満の内部温度を維持しながら8.9 kg (5.0当量)の酢酸をゆっくりと装填した。次いでその反応溶液を濃縮すると固体になった。テトラヒドロフランおよび酢酸イソプロピルを添加してその固体を溶解させ、その有機性生成物の層を水で2回洗浄した。その溶液を再度濃縮し、物質をテトラヒドロフランおよびメチルtert-ブチルエーテルから結晶化させた。その生成物を単離し、追加のメチルtert-ブチルエーテルですすぎ、純度に関して分析した。純度を向上させるため、その生成物 (XIIa) をイソプロピルアルコールから再結晶させ、次いで単離し、熱および真空下で乾燥させた。収量：6.0 kg、56.0%。

10

【0197】

XIaに関する再結晶の手順

[00145] メチルtert-ブチルエーテル (50 g の出発物質 L-BPBあたり550 mL) をその粗生成物 (S) - Ala - Ni - BPB に添加し、次いでそのスラリーを50℃に加熱した後、それを20℃に冷却した。その混合物を20℃で16時間混合した。その混合物を濾過し、得られた固体をメチルtert-ブチルエーテル (100 mL) で洗浄すると、結晶性生成物 XIa が得られた。

20

【0198】

XIaに関する代わりの再結晶の手順 - I

[00146] メチルtert-ブチルエーテル (50 g の出発物質 L-BPBあたり600 mL) をその粗生成物 (S) - Ala - Ni - BPB に添加し、次いでそのスラリーを50~60℃に加熱し、この温度で1時間維持した。次いでその混合物を35℃で濾過し、メチルtert-ブチルエーテル (100 mL) で洗浄すると、結晶性生成物 XIa が得られた。

30

【0199】

XIaに関する代わりの再結晶の手順 - II

[00147] メチルtert-ブチルエーテル (50 g の出発物質 L-BPBあたり500 mL) をその粗生成物 (S) - Ala - Ni - BPB に添加し、次いでそのスラリーを45~50℃に加熱し、この温度で1時間維持した。次いでその混合物を35℃で濾過し、メチルtert-ブチルエーテル (100 mL) で洗浄すると、結晶性生成物 XIa が得られた。

40

【0200】

代わりの再結晶の手順 - III

[00148] メチルtert-ブチルエーテル (280 g の出発物質 L-BPBあたり2000 mL) をその粗生成物 (S) - Ala - Ni - BPB に添加し、次いでそのスラリーを45~50℃に加熱し、この温度で30分間維持した。次いでその混合物を20℃に

50

冷却し、この温度で 8 時間混合した。次いで得られた固体を濾過し、メチル *t* e *r* t - ブチルエーテル (1 0 0 mL) で洗浄した。

【 0 2 0 1 】

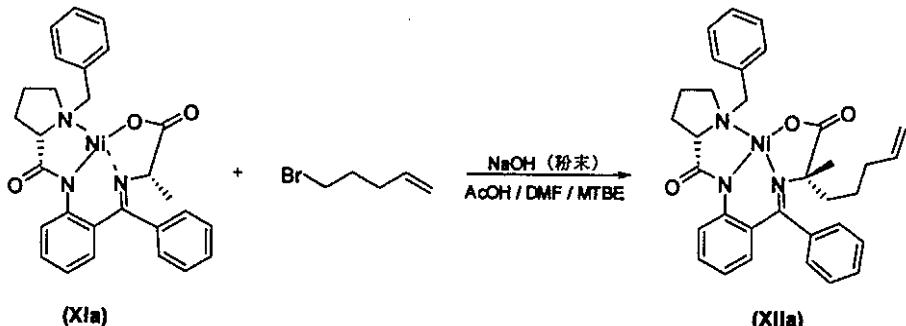
[00149] (S)-Ala-Ni-BPB(300g)をTHF(450mL)中で溶解させることにより再結晶させた。その混合物を50℃に1時間加熱し、続いてメチルtert-ブチルエーテル(1500mL)を50℃で添加した。得られた混合物をこの温度でさらに1時間混合した。次いでそのスラリーを20℃に冷却し、20℃で1時間混合した。次いで得られた固体を濾過し、メチルtert-ブチルエーテル(300mL)で洗浄すると、結晶性生成物XⅠaが得られた。

【 0 2 0 2 】

実施例 2 e : S 5 - N i - B P B の調製

[0 2 0 3]

【化 3 4】



[0 2 0 4]

[00150] 5.8 kg (1.0当量) の (S)-Ala-Ni-BPB(Xia) を反応器に装填し、ジメチルホルムアミド中に溶解させ、10℃に冷却した。次いで1.2kg (2.5当量) の水酸化ナトリウム(粉末)を同じ反応器に装填し、その混合物に窒素を注入し、10℃において溶液が形成されるまで攪拌した。次いで3.3kg (2.0当量) の5-ブロモ-1-ペンタンをその反応器に、20℃未満の内部温度を維持しながら装填した。次いでその混合物を20~25℃でその反応が完了するまで攪拌しておいた。一度その反応が完了したら、その溶液を10℃に冷却し、0.4kg (1.5当量) の酢酸を、25℃未満の内部温度を維持しながら装填した。次いで水を装填し、続いてメチルtert-ブチルエーテルを装填し、その有機層を洗浄した。次いでその有機層を水でさらに2回洗浄し、次いで濃縮した。その生成物(XIIa)を酢酸イソプロピルから結晶化し、単離し、熱および真空下で乾燥させた。収量：2.2kg、32.4%。

[0 2 0 5]

再結晶の手順

[00151] 酢酸イソプロピル(12.5gの出発物質X I aあたり200mL)をその粗生成物S 5-Ni-BPBに添加し、その混合物を20で30分間混合し、次いでヘキサン類(500mL)を添加した。その混合物をさらに30分間混合し、その後それを濾過すると、結晶性生成物X II aが得られた。

〔 0 2 0 6 〕

代わりの再結晶の手順 - I

[00152] 酢酸イソプロピル（39 g の出発物質 X I a あたり 80 mL）をその粗生成物 S 5 - N i - B P B に添加し、その混合物を 20 度で 2 時間混合した。その混合物を濾過し、酢酸イソプロピル（35 mL）で洗浄した。その濾液および洗浄液を合わせてヘプタン類（170 mL）を添加した。得られたスラリーを 1 時間混合し、次いで濾過し、ヘプタン類（360 mL）で洗浄すると、結晶性生成物 X I I a が得られた。

[0 2 0 7]

代わりの再結晶の手順 - 工程

[00153] 酢酸インプロピル (205 g の出発物質 X I a あたり 1000 mL) をその

粗生成物 S 5 - N i - B P B に添加し、その混合物を 70 ~ 80 度溶解させた。その溶液を 20 度に冷却し、その混合物をこの温度で 1 時間混合し、その間結晶化は観察されなかつた。その混合物をセライト上で濾過し、溶媒を 40 度において真空下で除去した。メチル tert - プチルエーテル (1000 mL) を添加し、その混合物を 60 度に加熱し、次いで 20 度に冷却し、24 時間混合した。その固体を濾過し、メチル tert - プチルエーテル (300 mL) で洗浄すると、結晶性生成物 X I I a が得られた。

(0 2 0 8)

代わりの再結晶の手順 - III

[00154] 酢酸エチル(12.5g)の出発物質XⅠaあたり100mL)をその粗生成物S5-Ni-BPBに添加し、その混合物を20℃で30分間混合した。ヘキサン類(500mL)を添加し、得られたスラリーをさらに30分間混合し、その後それを濾過すると、結晶性生成物XⅡaが得られた。

(0 2 0 9)

代わりの再結晶の手順 - TV

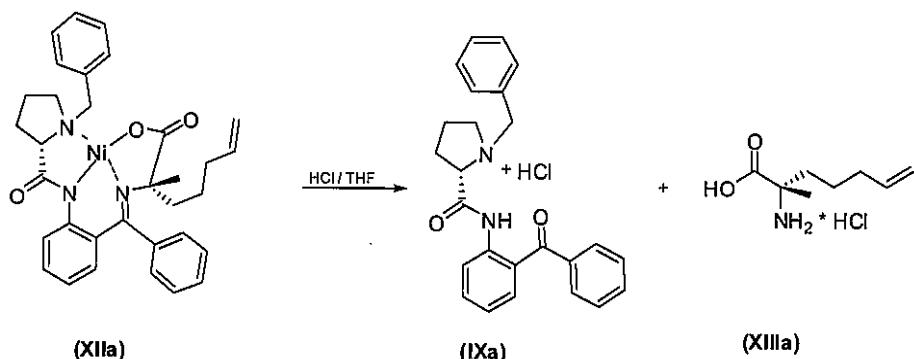
[00155] メチルtert-ブチルエーテル(12.5g)の出発物質XIaあたり100mLをその粗生成物S5-Ni-BPBに添加し、その混合物を45~50℃に加熱した。ヘプタン類(400mL)を45~50℃で添加した。得られたスラリーを20℃に冷却し、濾過すると、結晶性生成物XIaが得られた。

[0 2 1 0]

実施例2 $f : (S) - 2 - \text{アミノ} - 2 - \text{メチル} - \text{ヘプタ} - 6 - \text{エン酸}$ の調製

[0 2 1 1]

【化 3 5】



[0 2 1 2]

[00156] 2.2 kg (1.0当量) の S5-Ni-BPB (XIIa) を 15 L の chem-glass 反応器に装填した。テトラヒドロフランを添加し、その混合物を 20 ~ 25 度で溶液が形成されるまで攪拌した。30 未満の内部温度を維持しながら 1.8 kg (4.5当量) の 32% 塩酸をゆっくりと装填した。次いでその混合物を周囲温度で 6 ~ 8 時間攪拌しておいた。その混合物を濃縮してテトラヒドロフランを除去してスラリーを生成した。追加の水を添加し、そのスラリーを周囲温度で 1 ~ 2 時間攪拌した。その固体の BPB 塩を濾過により単離し、追加の水により、続いてメチル tert - プチルエーテルによりすすいだ。次いでその生成物の濾液をその反応器に再装填すると 3 相の溶液が得られた。最も下の層を上の 2 つの層から分離した。次いで 2 つの有機層を合わせて水で 3 回洗浄し、濃縮すると油になった。アセトニトリルを添加し、その混合物を 70 に 30 分間温めた。次いでその混合物を 25 ~ 30 に冷却し、固体生成物を単離した。その固体のフィルターケーキをアセトニトリルおよびメチル tert - プチルエーテルで洗浄し、次いで化学純度に関して分析した。次いでその生成物を追加のアセトニトリルから再度スラリー化し、アセトニトリルおよびメチル tert - プチルエーテルで洗浄した。その物質 (XIIa) を単離し、熱および真空下で乾燥させた。収量： 0.585 kg 、 80.0 %。

[0 2 1 3]

X III I a に関する再結晶の手順

[00157] アセトニトリル (20 g の出発物質 S 5 - N i - B P B (X III a) あたり 100 mL) をその粗生成物に添加し、その混合物を 20 で 1 時間混合した。次いでその混合物を濾過し、アセトニトリル (40 mL) で洗浄すると、結晶性生成物 X III I a が得られた。

【0214】

X III I a に関する代わりの再結晶の手順 - I

[00158] アセトニトリル (185 g の出発物質 X III a あたり 500 mL) をその粗生成物 S 5 - N i - B P B に添加し、そのスラリーを 45 ~ 50 で溶解させた。溶媒を 45 ~ 50 において真空下で除去し、500 mL のアセトニトリルを添加し、得られた混合物を 45 ~ 50 に加熱した。次いでその混合物を 35 に冷却し、濾過し、アセトニトリル (50 mL) で洗浄すると、結晶性生成物 X III I a が得られた。

【0215】

X III I a に関する代わりの再結晶の手順 - II

[00159] アセトニトリル (35 g の出発物質 X III a あたり 270 mL) を添加し、そのスラリーを 45 ~ 50 に加熱した。次いでその混合物を 20 に冷却し、この温度で 2 時間混合した。次いでその混合物を濾過し、アセトニトリル (50 mL) およびメチル tert - ブチルエーテル (50 mL) で洗浄すると、結晶性生成物 X III I a が得られた。

【0216】

X III I a に関する代わりの再結晶の手順 - III

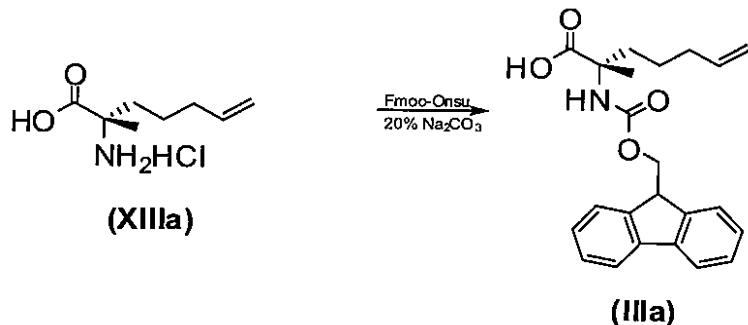
[00160] 酢酸イソプロピル (15 g の X III I a あたり 60 mL) を添加し、その混合物を 70 に加熱した。アセトニトリル (180 mL) を添加し、得られた混合物を 20 に冷却した。その混合物を濾過し、得られた固体をアセトニトリル (50 mL) で洗浄すると、結晶性生成物 X III I a が得られた。

【0217】

実施例 2 g : N - F m o c - (S) - - メチル - - アミノヘプタ - 6 - エン酸の調製

【0218】

【化 36】



【0219】

[00161] 0.585 kg (1.0 当量) の 2 - アミノ - 2 - メチル - ヘプタ - 6 - エン酸・HCl (X III I a) を水中で懸濁し、仕上げ濾過して痕跡量の L - B P B · H C l をその溶液から除去した。メチル tert - ブチルエーテルを添加し、その水性生成物の層をメチル tert - ブチルエーテルで 1 回抽出した。その水性生成物の層を再装填し、テトラヒドロフランを添加した。20 % 炭酸ナトリウム水溶液 (2.75 当量) をその混合物に装填し、続いて F m o c - O n s u (0.95 当量) を装填した。その混合物を、20 ~ 25 において、pH を追加の量の 20 % 炭酸ナトリウム溶液により 8.5 ~ 9.0 で維持しながら、反応が完了するまで反応させた。その混合物を、濃塩酸により pH 調節して pH 2.0 ~ 2.5 に下げた。テトラヒドロフランを蒸留して除き、メチル tert - ブチルエーテルを装填した。その層を分離し、有機層を追加の水でさらに 3 回洗浄

10

20

30

40

50

した。次いでその有機層を真空下で濃縮し、メチルtert-ブチルエーテルでコ-ストリップした。その有機性生成物の層を濃縮し、ヘキサン類でコ-ストリップすると緩い油になった。次いでその生成物(I I I a)をクロロホルムおよびヘキサン類から結晶化させ、0未満で1.0cmの窒素スイープ下で乾燥させた。収量：0.831kg、76.0%。

【0220】

I I I aに関する再結晶の手順

[00162] クロロホルム(9gの出発物質X I I I aあたり30mL)をその粗生成物に添加した。ヘキサン類(100mL)を添加し、その混合物を0に冷却した。得られた固体を0で濾過し、冷ヘキサン類で洗浄すると、結晶性生成物I I I aが得られた。

10

【0221】

I I I aのシクロヘキシリルアミン塩に関する再結晶の手順

[00163] アセトニトリル(19.04gの出発物質X I I I aあたり300mL)をその粗生成物に添加し、そのpHを20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20で2時間混合し、次いで濾過し、アセトニトリル(50mL)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。

【0222】

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

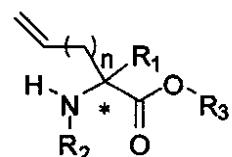
[00164] メチルtert-ブチルエーテル(5gの出発物質X I I I aあたり200mL)をその粗生成物に添加し、そのpHを20においてシクロヘキシリルアミンを用いて8~9に調節した。得られた混合物を20で1時間混合し、次いで濾過し、メチルtert-ブチルエーテル(50mL)で洗浄すると、I I I aの結晶性シクロヘキシリルアミン塩が得られた。

20

本明細書は以下の発明の開示を包含する。

[1]式(I)：

【化37-1】



30

式(I)

[式中、R₁はC₁~C₃アルキル、C₁~C₃重水素化アルキル、またはC₁~C₃ハロアルキルであり；

40

*は立体中心であり；

nは1から20までの整数であり；

R₂は-Hまたは窒素保護基であり；そして

R₃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]R₁がC₁~C₃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]R¹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]R₂が以下の基：

50

- 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 ₂ 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)、

10

20

30

40

50

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、[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 ₂ 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 ₂ 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 ₃ が以下の基 :

10

20

30

40

50

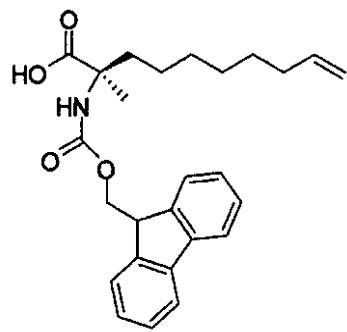
- H
 t e r t - ブチル (t B u) 、
 2 - クロロトリチル (2 - C l - T r t) 、
 2 , 4 - ジメトキシベンジル (D M B) 、
 ベンジル (B n) 、
 2 - フェニルイソプロピル (2 - P h i P r) 、
 5 - フェニル - 3 , 4 - エチレンジオキシテニル、
 9 - フルオレニルメチル (F m) 、
 4 - (N - [1 - (4 , 4 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソシクロヘキシリデン) - 3 -
 メチルブチル] - アミノ) ベンジル (D m a b) 、
 メチル (M e) 、
 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 30
 またはその結晶性塩。
 [9] R₃ 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 40
 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。 50

[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(IIa)：

【化37-2】

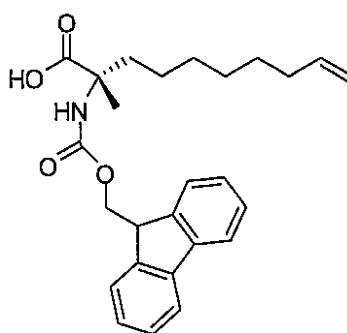


(IIa)

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(IIb)：

【化37-3】



(IIb)

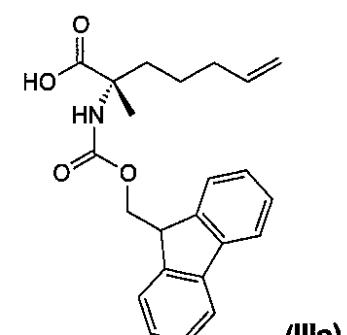
20

30

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(IIIa)：

【化37-4】



(IIIa)

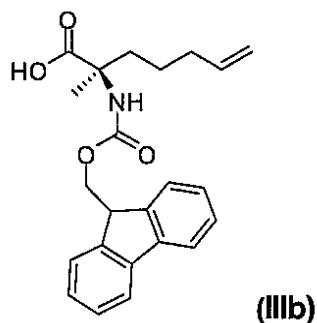
40

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(IIIb)：

50

【化37-5】



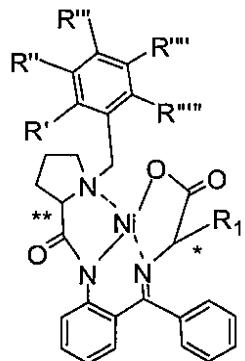
10

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】



20

(XIb)

[式中、R₁はC₁～C₃アルキル、C₁～C₃重水素化アルキル、もしくはC₁～C₃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、C1、C1、H；

F、F、F、F、F；

F、F、O*i*P*r*、F、F；

F、F、OMe、F、F；

C1、H、H、H、H；もしくは

H、H、Me、Me、H；

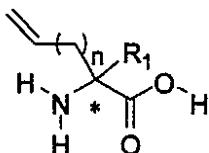
から選択される]

を1種類以上の溶媒から結晶化すること；

30

2) 式(Ia)：

【化37-7】



式(Ia)

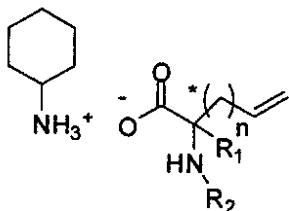
40

50

[式中、R₁はC₁～C₃アルキル、C₁～C₃重水素化アルキル、もしくはC₁～C₃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】



10

式(XIVb)

[式中、R₁はC₁～C₃アルキル、C₁～C₃重水素化アルキル、もしくはC₁～C₃ハロアルキルであり、R₂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]

20

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。

30

[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。

40

[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。

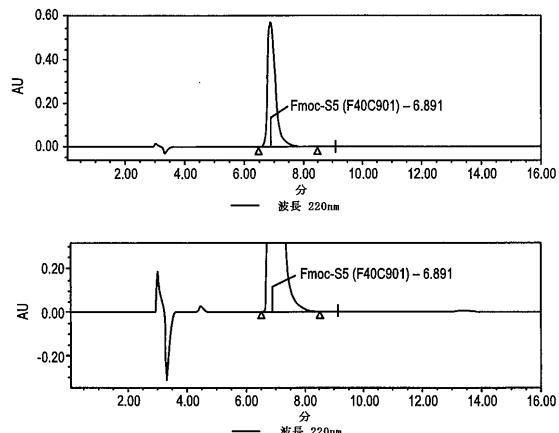
[33] 工程3がメチルtert-ブチルエーテル中で実施される、[23]に記載の方法。

[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。

【図1】

使用カラム: Chiripak AD-H QC#167
バイアル: 73 注入: 1
注入体积: 5.00 μ L
試料濃度: 48.0mg/25mL DS
追加の試料情報: 完成した製品
溶媒 A: 90%ヘキサン類/10%IPA/0.1%TFA
溶媒 B: 90%ヘキサン類/10%IPA
溶媒 C: IPA
溶媒 D: EtOH



220nmにより処理した結果			
	ピーク名	保持時間	ピーク面積
		%ピーク面積	
1	Fmoc-55 (F40C901)	6.891	9858806
2	Fmoc-55 (F40C902)	9.100	

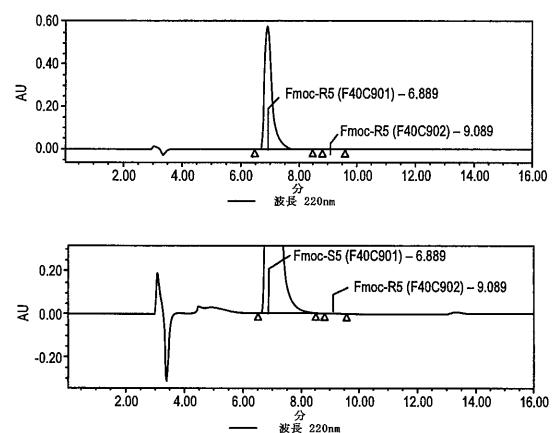
使用者名：システム

現在の日付: 12/19/2011 2:19:54 PM

1 of 1

【図2】

使用カラム：Chirpalpak AD-H QC#167
 パイアル #：74 注入：1
 注入体積：5.00 uL
 試料濃度：48.0mg/25mL DS + 0.5% R5
 追加の試料情報：試料+0.5% R5
 溶媒 A: 90% ヘキサン類/10%IPA/0.1%TFA
 溶媒 B: 90% ヘキサン類/10%IPA
 溶媒 C: IPA
 溶媒 D: EtOH



220nmにより処理した結果									
	ピーク名	保持時間	ピーク面積	%ピーク面積		ピーク名	保持時間	ピーク面積	%ピーク面積
1	Fmoc-55 (F40C901)	6.889	9847318	99.83	2	Fmoc-55 (F40C902)	9.089	16328	0.17

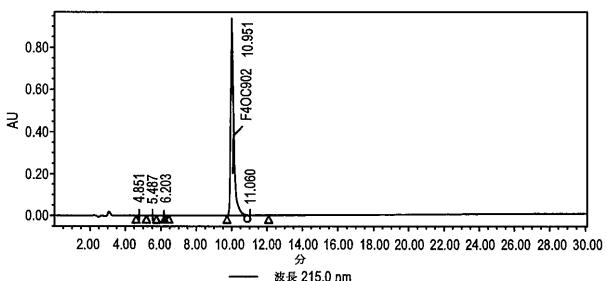
使用者名：システム

現在の日付: 12/19/2011 2:41:41 PM

1 of 1

(3)

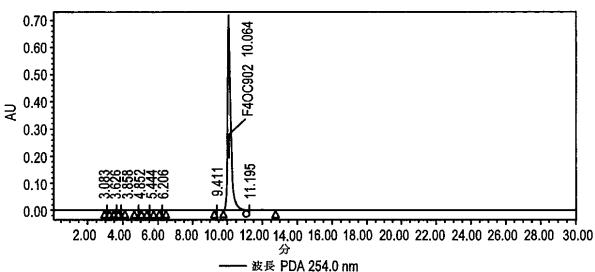
使用カラム: Waters Spherisorb ODS2#131	取得法のセッ †: F4C902_60t80in25min
バイアル: 35 注入: 1	取得日: 12/20/2011 1:53:06 PM
注入体積: 5.00 uL	処理法: F4C902_60t80in25min
試料濃度: 26.1mg/25mL DS	処理日: 12/20/2011 3:21:49 PM
追加の試料情報: 試料	



クロマトグラム215nmからのデータ					
	ピーク名	保持時間	高さ(μV)	% 高さ	ピーク面積
1		4.851	3099	0.33	24138
2		5.487	1580	0.17	21810
3		6.203	6569	0.71	62741
4	F40C902	10.054	925370	98.56	11863328
5		11.060	2192	0.23	73331

(4)

使用カラム：Waters Spherisorb ODS2#131 取得日: 12/20/2011 1:53:06 PM
バイアル: 35 注入: 1 处理法: F40C902_60to80in25min
注入体積: 5.00 uL 处理日: 12/20/2011 3:19:31 PM

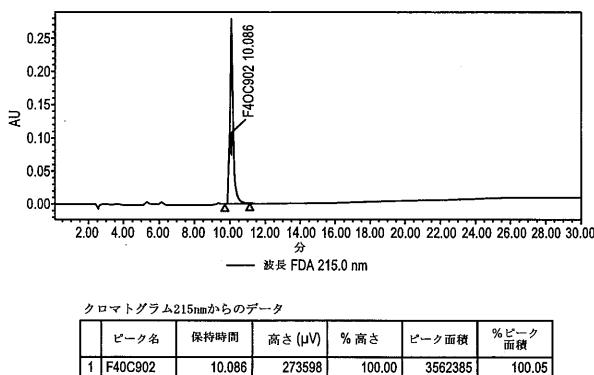


クロマトグラム254nmからのデータ

	ピーク名	保持時間	高さ(μV)	% 高さ	ピーク面積	% ピーク面積
1		3.083	914	0.13	5380	0.06
2		3.626	379	0.05	2548	0.03
3		3.858	612	0.09	7057	0.08
4		4.852	2303	0.32	17314	0.19
5		5.484	967	0.14	8412	0.09
6		6.206	2206	0.31	20714	0.23
7		9.411	1420	0.20	14463	0.16
8	F40C902	10.054	698574	98.50	8845126	98.36
9		11.195	1818	0.26	71822	0.80

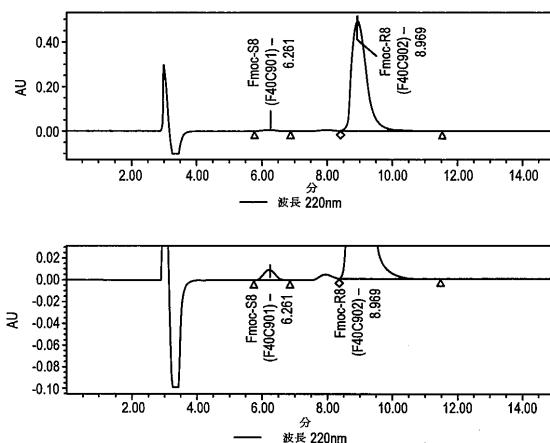
【図5】

使用カラム: Waters Spherisorb ODS2 #131
バイアル: 36 注入: 1
注入体積: 5.00 μ l
試料濃度: 0.5mg/25mL DS
追加の試料情報: 利用者の対照



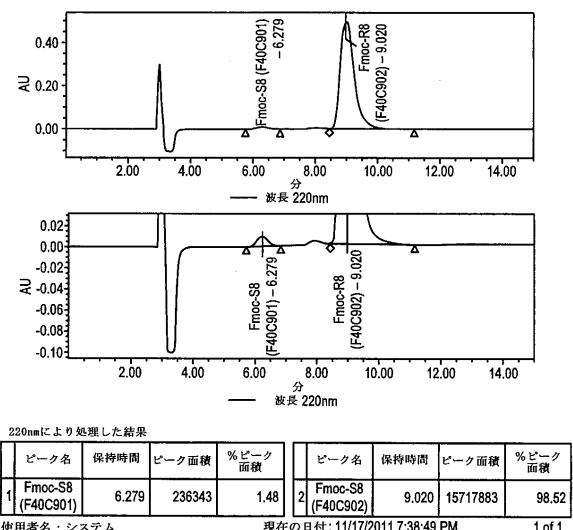
【図6】

使用カラム: Chiralpak AD-H QC#167
バイアル: 86 注入: 1
注入体積: 20.00 μ l
試料濃度: 25.5mg (N2乾燥) /25mL IPA
追加の試料情報:
N-Fmoc-(R)-a-Me-a-アミノデカ-9-エン酸; 試料; 100%
MP-A; 1.0mL/分; 25 C; 730 psi;



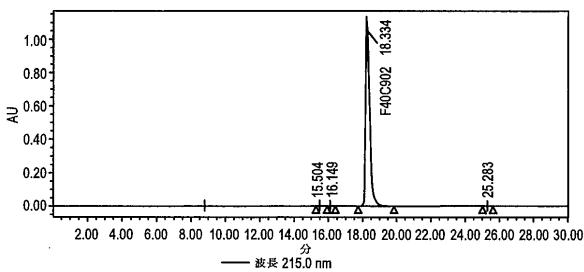
【図7】

使用カラム: Chiralpak AD-H QC#167
バイアル: 87 注入: 1
注入体積: 20.00 μ l
試料濃度: 50uL S8 RSTD/10mL Sx 液
追加の試料情報:
N-Fmoc-(R)-a-Me-a-アミノデカ-9-エン酸; 試料; 100%
MP-A; 1.0mL/分; 25 C; 730 psi;



【図8】

使用カラム: Waters Spherisorb ODS2 #131
バイアル: 46 注入: 1
注入体積: 5.00 μ l
試料濃度: 14.6mg/10mL DS
追加の試料情報: N-Fmoc-(R)-a-Me-a-アミノデカ-9-エン酸; FP;



220nmにより処理した結果

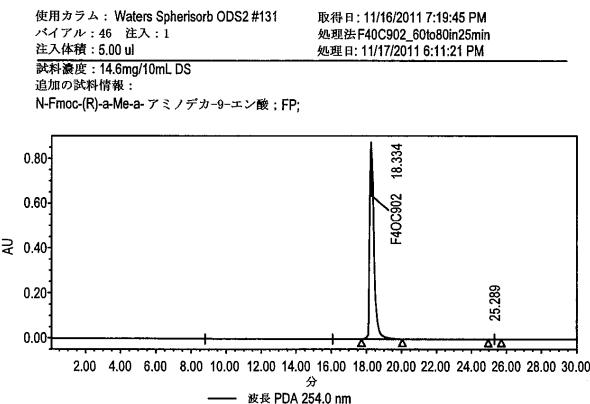
	ピーカ名	保持時間	ピーカ面積	% ピーカ面積
1	Fmoc-S8 (F40C901)	6.279	236343	1.48
2	Fmoc-S8 (F40C902)	9.020	15717883	98.52

使用者名: システム

現在の日付: 11/17/2011 7:38:49 PM

1 of 1

【図9】



クロマトグラム 254nm からのデータ

	ピーク名	保持時間	高さ (μV)	% 高さ	ピーク面積	% ピーク 面積
1	Fmoc-OnSu	8.800				
2	40C902	16.100				
3	F40C902	18.334	856815	99.96	13404558	99.95
4		25.289	382	0.04	7053	0.05

フロントページの続き

(74)代理人 100122644
弁理士 寺地 拓己

(72)発明者 ダーラック, クシシュトフ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 02461, ニュートン, フィッシュヤー・アベニュー 3

(72)発明者 カワハタ, ノリユキ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 02132, ウエスト・ロックスバリー, ガーネット・ロード
79

(72)発明者 アサムネ, サミール, アフメド
アメリカ合衆国オレゴン州 97333, コーバリス, サウスウェスト・チェスナット・ドライブ
6231

審査官 山本 吾一

(56)参考文献 特表2010-522769 (JP, A)
米国特許出願公開第2009/0326192 (US, A1)
米国特許第07192713 (US, B1)
特表2008-501623 (JP, A)
中国特許出願公開第101565390 (CN, A)
Journal of the American Chemical Society, 2000年, Vol.122, No.24, pp.5891-5892, Supporting information
Hayastani Kimikan Handes, 2002年, Vol.55, No.3, pp.150-161
REGISTRY (STN) [online], 2011.07.07[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1311933-84-2
REGISTRY (STN) [online], 2011.07.07[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1311933-82-0
REGISTRY (STN) [online], 2010.04.09[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1217725-64-8
REGISTRY (STN) [online], 2011.02.17[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1263046-12-3
REGISTRY (STN) [online], 2012.04.24[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1370406-49-7
REGISTRY (STN) [online], 2012.06.07[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1375908-91-0
REGISTRY (STN) [online], 2011.08.28[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1323987-69-4
REGISTRY (STN) [online], 2010.10.27[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1247348-45-3
REGISTRY (STN) [online], 2010.10.27[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1247348-44-2
REGISTRY (STN) [online], 2012.06.07[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1375904-21-4
REGISTRY (STN) [online], 2010.10.27[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1247348-39-5
REGISTRY (STN) [online], 2010.10.27[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1247348-36-2
REGISTRY (STN) [online], 2011.03.04[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1266371-17-8
REGISTRY (STN) [online], 2012.02.23[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1357445-58-9
REGISTRY (STN) [online], 2010.10.27[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1247348-47-5
REGISTRY (STN) [online], 2010.10.27[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1247348-40-8
REGISTRY (STN) [online], 2010.10.27[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1247348-48-6
REGISTRY (STN) [online], 2010.10.27[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1247348-42-0
REGISTRY (STN) [online], 2010.10.27[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1247348-37-3
REGISTRY (STN) [online], 2010.10.27[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1247348-38-4
REGISTRY (STN) [online], 2010.10.27[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1247348-43-1
REGISTRY (STN) [online], 2010.10.27[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1247348-35-1
REGISTRY (STN) [online], 2004.07.20[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 713487-05-9
REGISTRY (STN) [online], 2004.10.10[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 759442-45-0
REGISTRY (STN) [online], 2009.04.16[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1135217-06-9
REGISTRY (STN) [online], 2008.04.13[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1013988-13-0
REGISTRY (STN) [online], 2008.04.13[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1013986-69-0

REGISTRY (STN) [online], 2004.11.26[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 788806-65-5
REGISTRY (STN) [online], 2011.08.04[検索日 2017.09.14]CAS登録番号 1314899-73-4

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 C
C 07 B
C 07 F
C 07 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)