

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 9 月 9 日 (2021.9.9)

【公表番号】特表 2020-529472 (P2020-529472A)

【公表日】令和 2 年 10 月 8 日 (2020.10.8)

【年通号数】公開・登録公報 2020-041

【出願番号】特願 2020-527859 (P2020-527859)

【国際特許分類】

C 0 7 K 1/04 (2006.01)

C 0 7 K 2/00 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 1/04

C 0 7 K 2/00

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 7 月 27 日 (2021.7.27)

【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

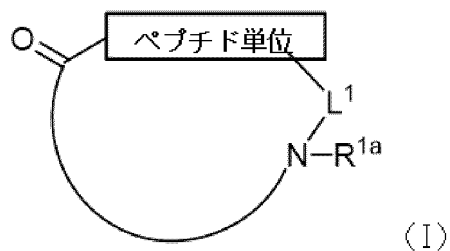
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の環化されたペプチド化合物：

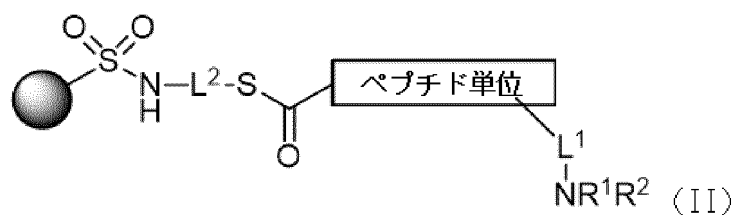
【化 1】



を調製する方法であって、

前記式 (I) の環化されたペプチド化合物を形成するのに適した条件下で、チオ親和性触媒と、非求核塩基と、式 (II) の化合物：

【化 2】



を含む環化反応混合物を形成することを含み、

式中、

【化 3】



は固相支持体であり；

R^{1a} は、H、 NH_2 、 C_{1-8} アルキル、及び C_{3-8} シクロアルキルからなる群から選択され；

L^1 は、結合、N-H、及び-O-からなる群から選択されるが、

R^{1a} が NH_2 であるときには L^1 は結合であり；

L^1 が-O-であるときには R^{1a} は、H、 C_{1-8} アルキル、又は C_{3-8} シクロアルキルのいずれかであり；

R^1 は、H、 NH_2 、 C_{1-8} アルキル、及び C_{3-8} シクロアルキルからなる群から選択されるが、

R^1 が NH_2 であるときには L^1 は結合であり；

R^2 はHであり；

L^2 は、 C_{2-8} アルキレン、 C_{3-8} シクロアルキレン、3～8員のヘテロシクロアルキレン、 C_{6-10} アリーレン、及び5～10員のヘテロアリーレンからなる群から選択され、そのそれぞれは、場合によっては、 C_{1-4} アルキル、シアノ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- SR^a 、及びオキソからなる群から選択された1～4個の置換基で置換されており、各ヘテロシクロアルキレンとヘテロアリーレンは、N、O、及びSからなる群からそれぞれ独立に選択された1～3個のヘテロ原子環員を有し；そして

R^a は、Hと C_{1-8} アルキルからなる群から選択される、方法。

【請求項 2】

前記チオ親和性触媒が金属チオ親和性触媒である、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記金属チオ親和性触媒が、銅、ニッケル、水銀、銀、ルテニウム、オスミウム、及びストロンチウムからなる群から選択される、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

前記金属チオ親和性触媒が銀である、請求項3に記載の方法。

【請求項 5】

前記非求核塩基がアミン非求核塩基である、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 6】

前記アミン非求核塩基が、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)、1,8-ジアザビシクロウンデス-7-エン (DBU)、2,6-ジ-*t*-ブチルピリジン、及びキヌクリジンからなる群から選択される、請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

前記アミン非求核塩基がDIPEAである、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

R^1 がHである、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 9】

R^1 が NH_2 である、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 10】

L^1 が結合である、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

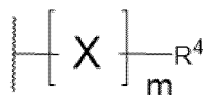
【請求項 11】

R^{1a} がHである、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 12】

前記ペプチド単位が、構造：

【化4】



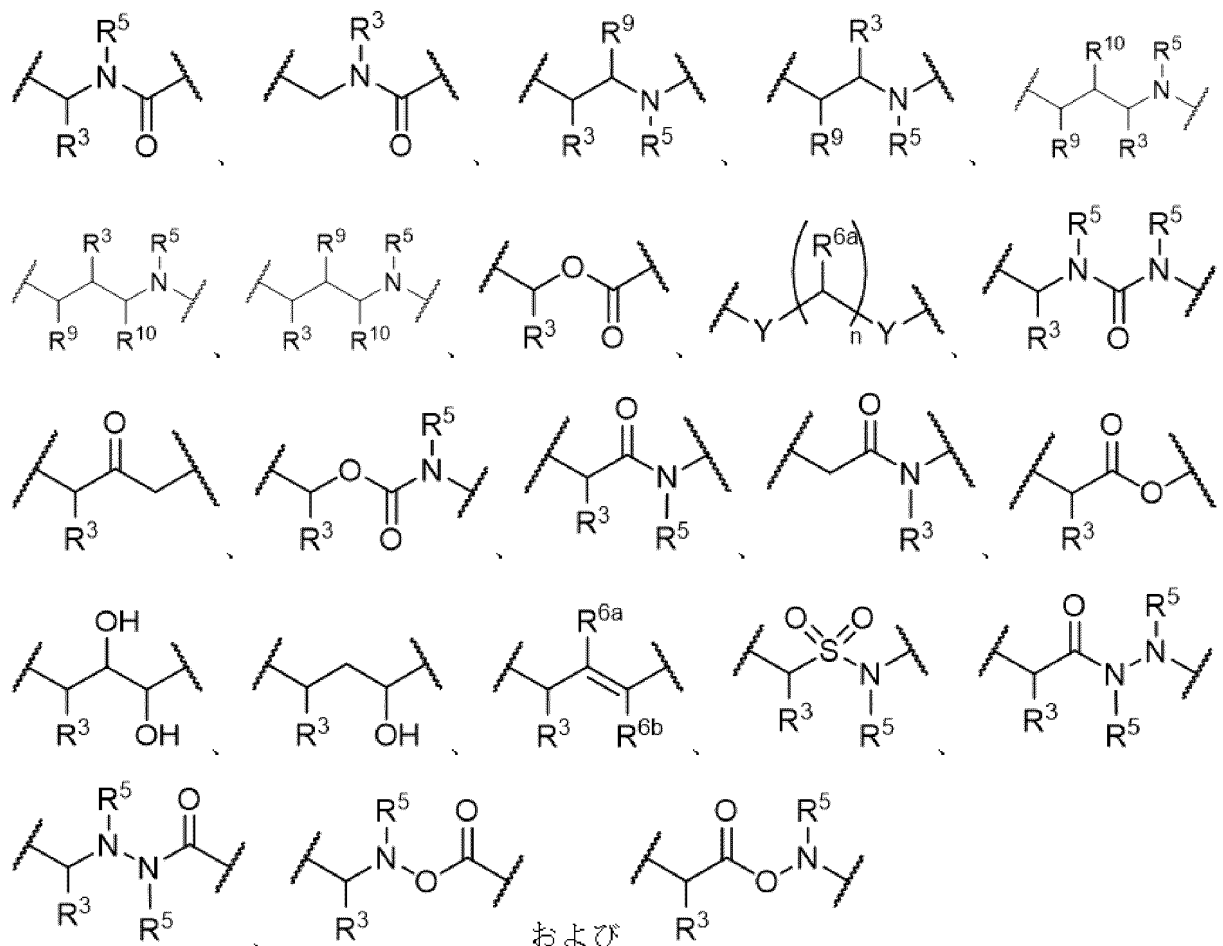
有し、

式中、

mは2～10の整数であり；

各Xは、独立に、C₃₋₈シクロアルキレン、X¹-C₃₋₈シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、X¹-ヘテロシクロアルキレン、C₆₋₁₀アリーレン、-X¹-C₆₋₁₀アリーレン、ヘテロアリーレン、-X¹-ヘテロアリーレン、

【化5】



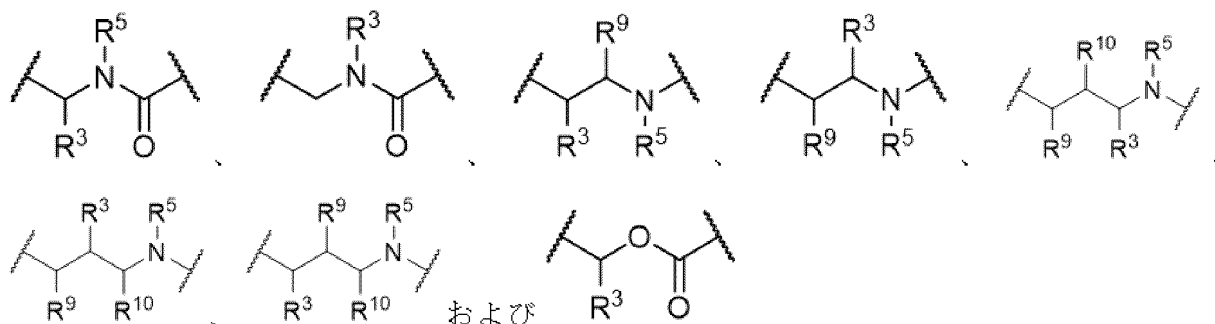
からなる群から選択され、その中の各ヘテロシクロアルキレンは、N、O、及びSからそれぞれ独立に選択された1～3個のヘテロ原子環員を有する3～8個の環員を含み、各ヘテロアリーレンは、N、O、S及びからなる群からそれぞれ独立に選択された1～3個のヘテロ原子環員を有する5～10個の環員を含み、

各Yは、独立に、CH₂、NR⁵、O、S、S(O)、及びS(O)₂からなる群から選択され；

各nは1～8の整数であり；

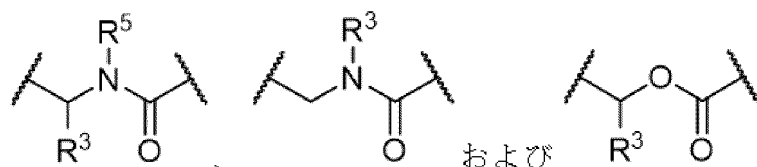
各R³は、独立に、H、ハロゲン、シアノ、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₁₋₈ハロアルキル、-OR^d、-X¹-OR^d、-SR^b、-X¹-SR^b、-NR^bR^d、-X¹-NR^bR^d、C(O)R^b、-X¹-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-X¹-C(O)OR^b、-C(O)NR^bR^c、-X¹-C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-X¹-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)R^c、-X¹-NR^bC(O)R^c、-NR^bC(O)₂R^c、-X¹-NR^bC(O)₂R^c、-NR^bC(O)NR^bR^c、-X¹-NR^bC(O)NR^bR^c、-S(O)₂NR^bR^c、-X¹-S(O)₂NR^bR^c、-NR^bC(NH)NR^bR^c、-X¹-NR^bC(NH)NR^bR^c、C₃₋₈シクロアルキル、X¹-C₃₋₈シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、-X¹-C₆₋₁₀アリー

【化 6】



各 X が、

【化 7】



からなる群から選択された構造を有する、請求項12に記載の方法。

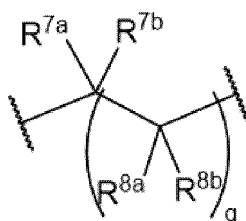
【請求項 15】

前記ペプチド単位が、少なくとも1個の天然アミノ酸を含む、請求項12～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 16】

L^2 が構造：

【化 8】



を有し、

式中、

q は1～3の整数であり；

R^{7a} 、 R^{7b} と、各 R^{8a} と R^{8b} は、独立に、H、 C_{1-4} アルキル、シアノ、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル- SR^a 、 $-SR^a$ 、及びオキソからなる群から選択され；

あるいは R^{7b} と R^{8a} は、これらが結合している原子と組み合わせさせて、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～8員のヘテロシクロアルキル、及び5～10員のヘテロアリールからなる群から選択された1つの員を形成し、

各ヘテロシクロアルキル基とヘテロアリール基は、N、O、及びSからそれぞれ独立に選択された1～3個のヘテロ原子環員を有する、請求項1～15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 17】

q が1である、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

R^{7a} 、 R^{7b} と、各 R^{8a} と R^{8b} が、独立に、H、 C_{1-4} アルキル、及び $-SR^a$ からなる群から選択される、請求項16又は17に記載の方法。

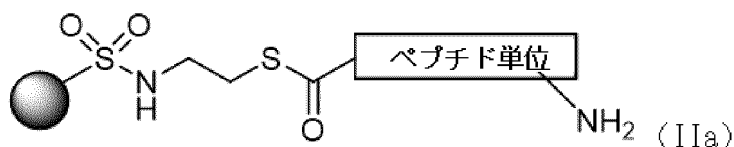
【請求項 19】

R^{7a} 、 R^{7b} と各 R^{8a} と R^{8b} がHである、請求項16～18のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 20】

前記式(II)の化合物が、式(IIa)の構造：

【化 9】

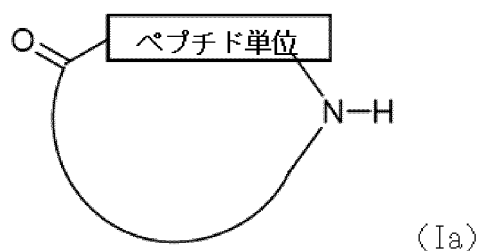


を有する、請求項1～19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 21】

前記式 (I) の化合物が、式 (Ia) の構造：

【化 1 0】

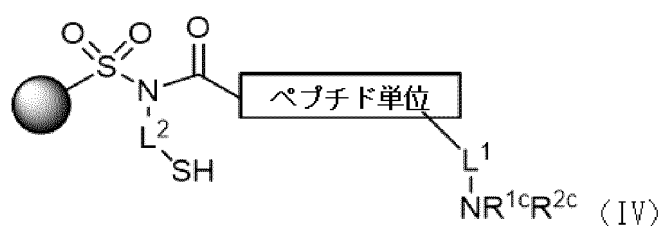


を有する、請求項1～20のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 2 2】

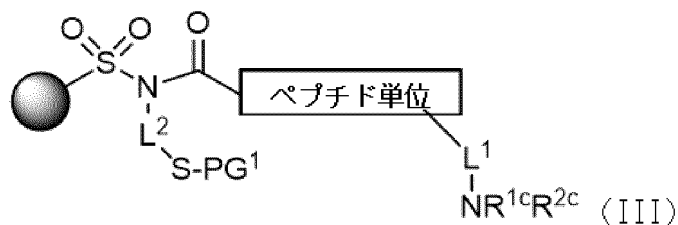
式 (IV) の中間体：

【化 1 1】



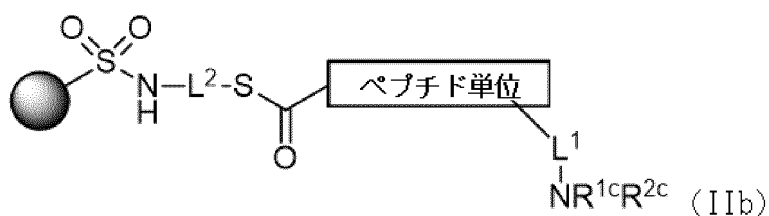
を形成するのに適した条件下で、式 (III) の化合物：

【化 1 2】



と第1の酸を含む転移反応混合物を形成することで、前記式 (IV) の中間体がN-アシルからS-アシルへの転移反応を起こして式 (IIb) の化合物：

【化 1 3】



を形成することと；

前記式 (II) の化合物を形成するのに適した条件下で、前記式 (IIb) の化合物と第2の酸を含む脱保護反応混合物を形成することをさらに含み、

式中、

PG¹はメルカプト保護基であり；

R^{1c}は、NH-PG²、H、C₁₋₈アルキル、及びC₃₋₈シクロアルキルからなる群から選択されるが、

R^{1c}がNH₂であるときにはL¹は結合であり、

L^1 が-O-であるときには R^{1c} は、H、 C_{1-8} アルキル、又は C_{3-8} シクロアルキルのいずれかであり；

R^{2c} は、 PG^2 とHからなる群から選択されるが；

R^{2c} がHであるときには R^{1c} はNH- PG^2 であり、

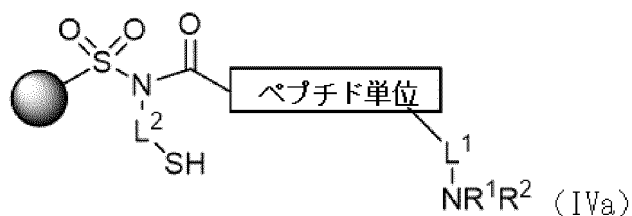
R^{2c} が PG^2 であるときには R^{1c} は、H、 C_{1-8} アルキル、又は C_{3-8} シクロアルキルのいずれかであり；

PG^2 はアミン保護基である、請求項1～19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項23】

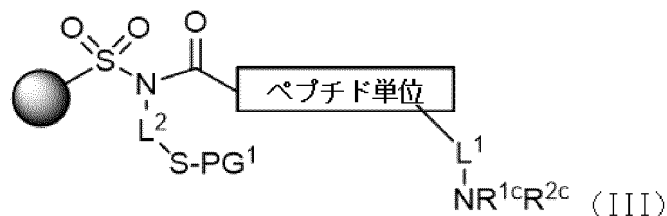
式(IVa)の中間体：

【化14】



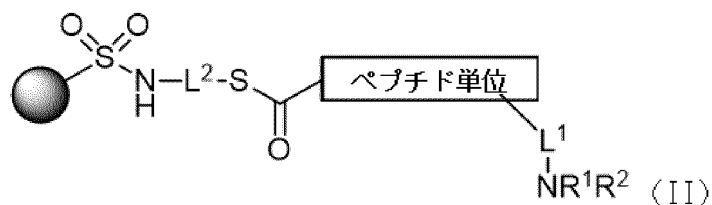
を形成するのに適した条件下で、式(III)の化合物：

【化15】



と酸を含む転移/脱保護反応混合物を形成することをさらに含み、前記式(IVa)の中間体がN-アシルからS-アシルへの転移反応を起こして前記式(II)の化合物：

【化16】



を形成し、

式中、

PG^1 はメルカプト保護基であり；

R^{1c} は、NH- PG^2 、H、 C_{1-8} アルキル、及び C_{3-8} シクロアルキルからなる群から選択されるが、

R^{1c} が NH_2 であるときには L^1 は結合であり、

L^1 が-O-であるときには R^{1c} は、H、 C_{1-8} アルキル、又は C_{3-8} シクロアルキルのいずれかであり；

R^{2c} は、 PG^2 とHからなる群から選択されるが；

R^{2c} がHであるときには R^{1c} はNH- PG^2 であり、

R^{2c} が PG^2 であるときには R^{1c} は、H、 C_{1-8} アルキル、又は C_{3-8} シクロアルキルのいずれ

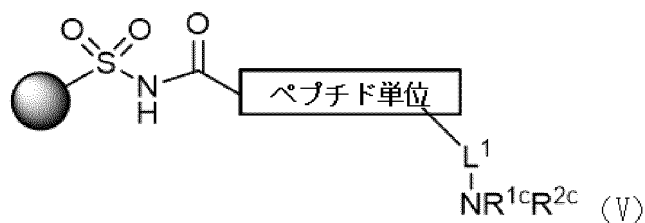
かであり；

PG²はアミン保護基である、請求項1～19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項24】

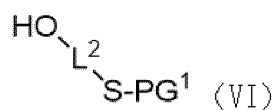
前記式(III)の化合物を形成するため、光延反応条件下で、式(V)の化合物：

【化17】



と式(VI)の化合物：

【化18】

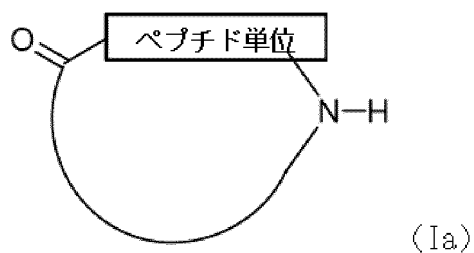


を含むカップリング反応混合物を形成することをさらに含む、請求項22又は23に記載の方法。

【請求項25】

請求項1に記載の方法において、前記式(I)の化合物が、式(Ia)の構造：

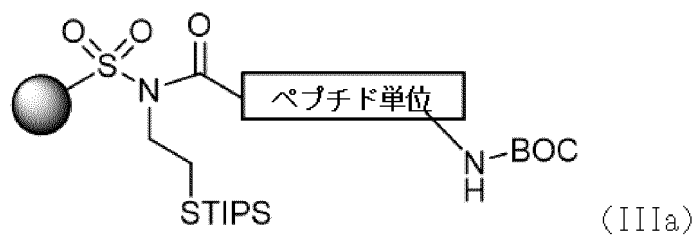
【化19】



を有し、前記方法が、

i) 式(IIIa)の化合物：

【化20】



を形成するため、光延反応条件下で、式(Va)の化合物：

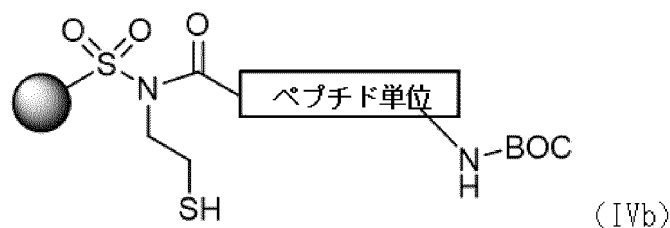
【化 2 1】



と、トリイソプロピルシリル (TIPS) で保護されたメルカプトエタノールを含むカップリング反応混合物を形成し；

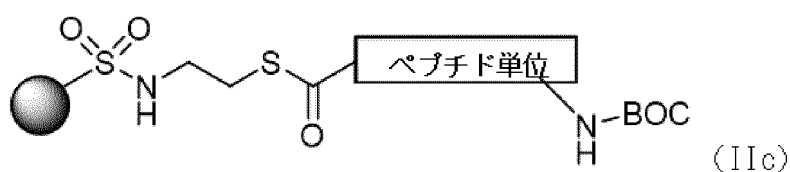
ii) 式 (IVb) の中間体：

【化 2 2】



を形成するのに適した条件下で、前記式 (IIIa) の化合物と、酢酸と、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (TBAF) を含む転移反応混合物を形成することで、前記式 (IVb) の中間体がN-アシルからS-アシルへの転移反応を起こして式 (IIc) の化合物：

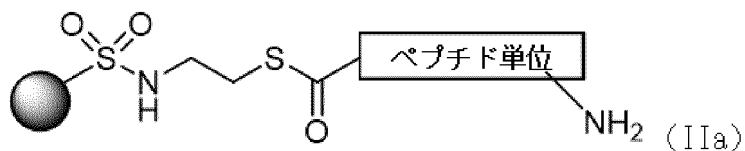
【化 2 3】



を形成し；

iii) 式 (IIa) の化合物：

【化 2 4】



を形成するため、式 (IIc) の化合物とトリフルオロ酢酸 (TFA) を含む脱保護反応混合物を形成し；

iv) 前記式 (Ia) の環化されたペプチド化合物を形成するのに適した条件下で、銀と、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) と、前記式 (IIa) の化合物を含む環化反応混合物を形成することを含む方法。

【請求項 2 6】

環化されたペプチド化合物を調製する方法であって、

前記環化されたペプチド化合物を形成するのに適した条件下で、金属チオ親和性触媒と、非求核塩基と、リンカーを介して固相支持体に結合した直線状ペプチド化合物を含む反

応混合物を形成し、

前記固相支持体から前記環化されたペプチド化合物を切り出すことを含み、

ここで、前記直線状ペプチド化合物は、チオエステル部分を介して前記リンカーに共有結合し、前記リンカーはスルホンアミド部分を介して前記固相支持体に共有結合し、これにより、前記直線状ペプチド化合物の環化と切断によって前記チオエステル部分が切断されてアミドを形成する、方法。