

【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 07 K 1/04 (2006.01)

C 07 K 2/00 (2006.01)

C 07 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 07 K 1/04

C 07 K 2/00

C 07 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

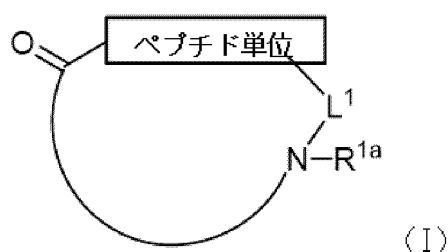
【補正の内容】

【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：

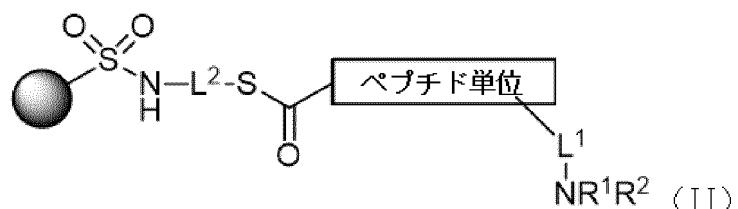
【化1】



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 、-C₁₋₄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。

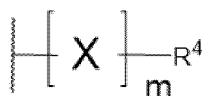
【請求項11】

R^1 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】



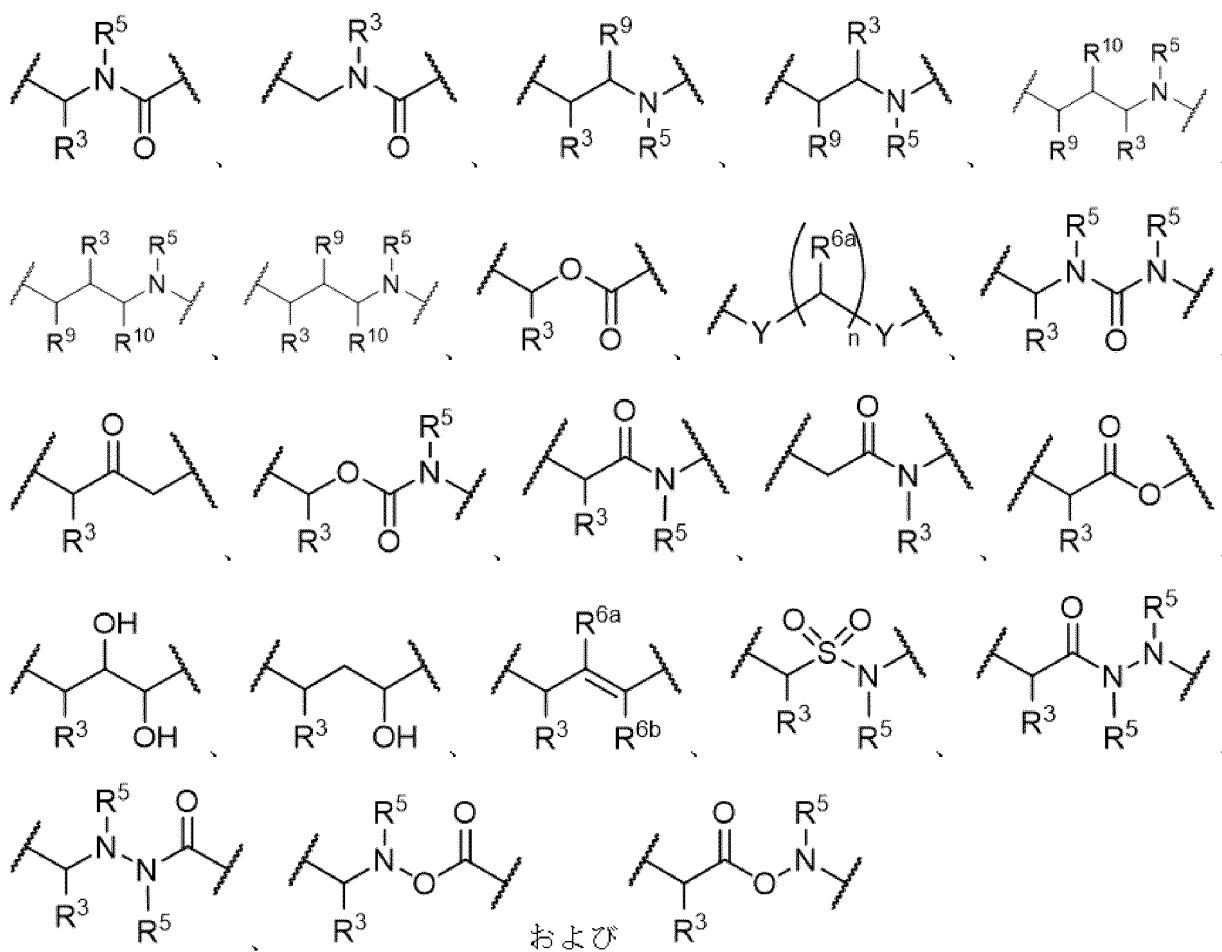
有し、

式中、

m は2～10の整数であり；

各Xは、独立に、 C_{3-8} シクロアルキレン、 X^1-C_{3-8} シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、 X^1 -ヘテロシクロアルキレン、 C_{6-10} アリーレン、 $-X^1-C_{6-10}$ アリーレン、ヘテロアリーレン、 $-X^1$ -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、 CH_2 、 NR^5 、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^aR^b、-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-

ル、ヘテロシクロアルキル、-X¹-ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、及び-X¹-ヘテロアリールからなる群から選択され、

前記C₃₋₈シクロアルキル部分、C₆₋₁₀アリール部分、ヘテロシクロアルキル部分、及びヘテロアリール部分は、場合によっては1~4個の置換基で置換され、その置換基は、独立に、C₁₋₄アルキル、ハロゲン、シアノ、-OR^b、-X¹-OR^b、-SR^b、-X¹-SR^b、-NR^bR^d、及び-X¹-NR^bR^dからなる群から選択され、

各ヘテロシクロアルキルは、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する3~8個の環員を含み、

各ヘテロアリールは、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する5~10個の環員を含み；

R⁴は、H、C₁₋₈アルキル、-OR^d、-NR^bR^d、-[C(H)(R³)]₁₋₆-NR^bR^d、-X¹-C(O)R^b、C(O)R^b、-NH-C(O)R^b、C(O)OR^b、-X¹-C(O)OR^b、-C(O)NR^bR^c、及びC₃₋₈シクロアルキルからなる群から選択され；

各R⁵は、独立に、HとC₁₋₈アルキルからなる群から選択され；

あるいは同じX単位内のR³とR⁵は、これらの基が結合している原子と組み合わさって、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個の追加ヘテロ原子を有する5~6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、前記5~6員のヘテロシクロアルキル環は、場合によってはさらに1~3個の置換基で置換され、その置換基は、独立に、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^b、-X¹-OR^b、-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、-NR^bC(O)R^c、-X¹-NR^bC(O)R^c、-NR^bC(O)₂R^c、-X¹-NR^bC(O)₂R^c、-S(O)₂NR^bR^c、及び-X¹-S(O)₂NR^aR^bからなる群から選択され；

R^{6a}とR^{6b}は、それぞれ独立に、Hとハロゲンからなる群から選択され；

R⁹とR¹⁰は、それぞれ独立に、H、C₁₋₈アルキル、及びOHからなる群から選択され；

各X¹は、独立にC₁₋₆アルキレンであり；

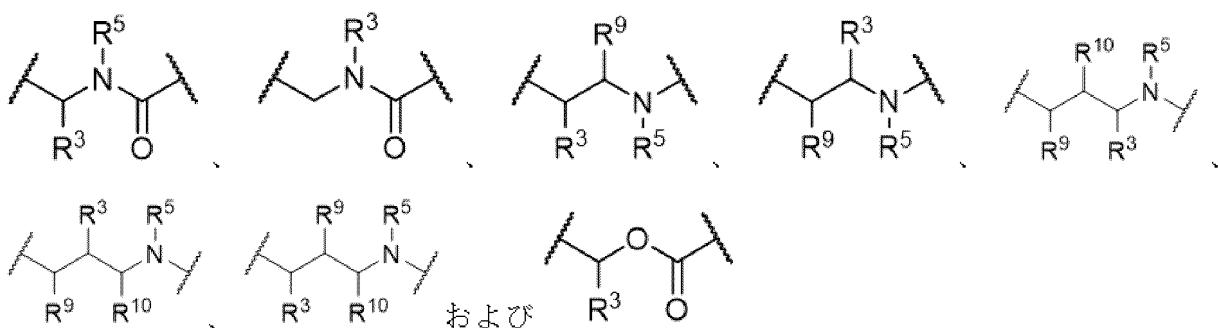
各R^bとR^cは、独立に、H、C₁₋₈アルキル、及びC₁₋₈ハロアルキルからなる群から選択され；

各R^dは、独立に、H、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル、及びNH₂からなる群から選択される、請求項1~11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 1 3】

各Xが、

【化 6】

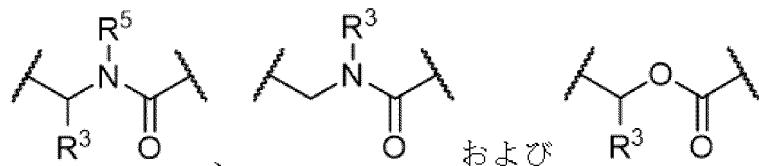


からなる群から選択された構造を有する、請求項12に記載の方法。

【請求項 1 4】

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。

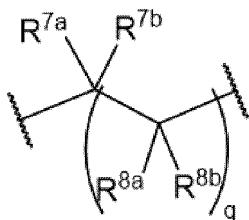
【請求項15】

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、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-4}R^a$ 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さって、 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。

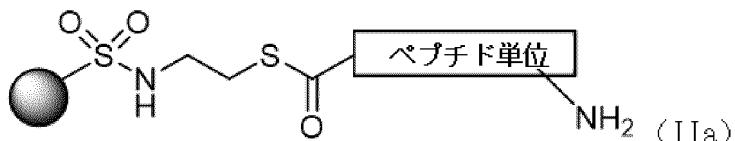
【請求項19】

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(I)の化合物が、式(IIa)の構造：

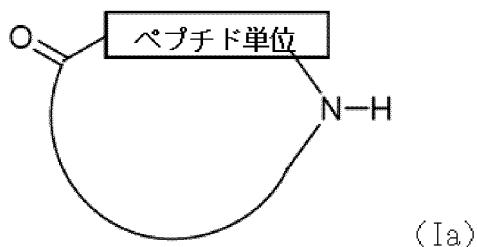
【化9】



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10】

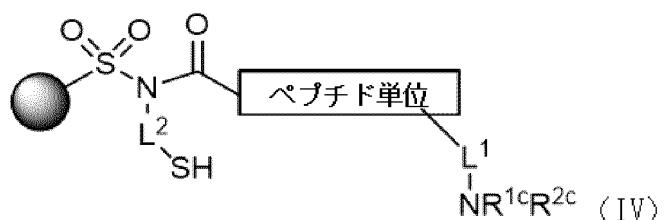


を有する、請求項1～20のいずれか1項に記載の方法。

【請求項22】

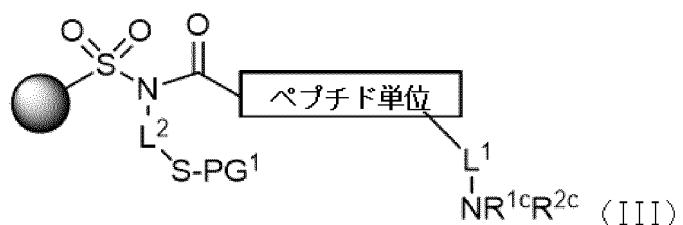
式(IV)の中間体：

【化11】



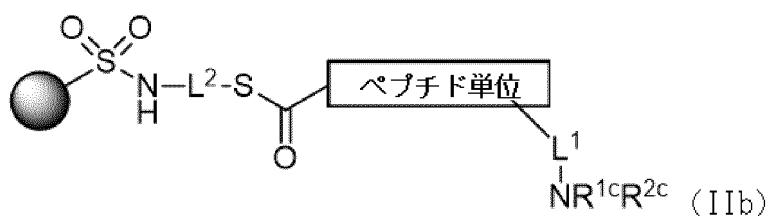
を形成するのに適した条件下で、式(III)の化合物：

【化12】



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13】



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、

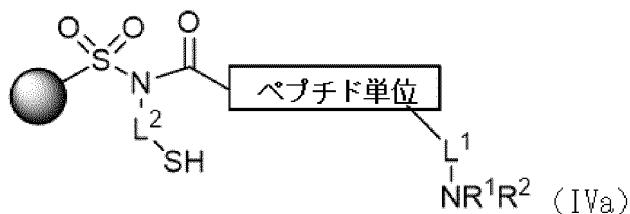
R^{2c} が PG^2 であるときには R^{1c} は、H、 C_{1-8} アルキル、又は C_{3-8} シクロアルキルのいずれかであり；

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 2 3】

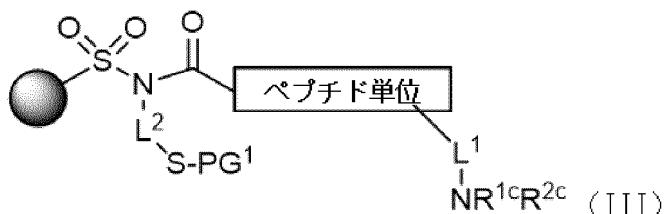
式 (IVa) の中間体：

【化 1 4】



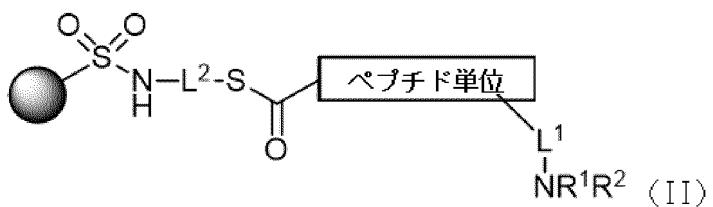
を形成するのに適した条件下で、式 (III) の化合物：

【化 1 5】



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 1 6】



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

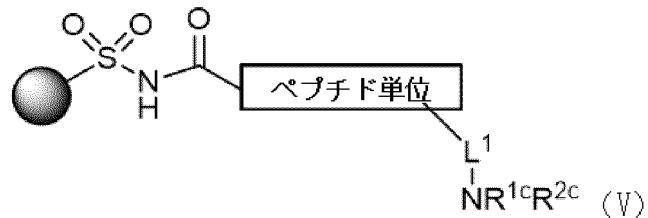
かであり；

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】

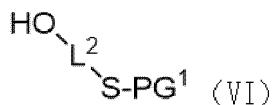
前記式(III)の化合物を形成するため、光延反応条件下で、式(V)の化合物：

【化17】



と式(VI)の化合物：

【化18】

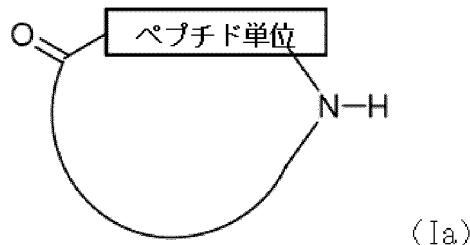


を含むカップリング反応混合物を形成することをさらに含む、請求項22又は23に記載の方法。

【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：

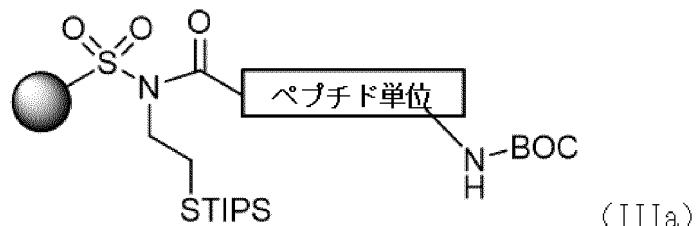
【化19】



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：

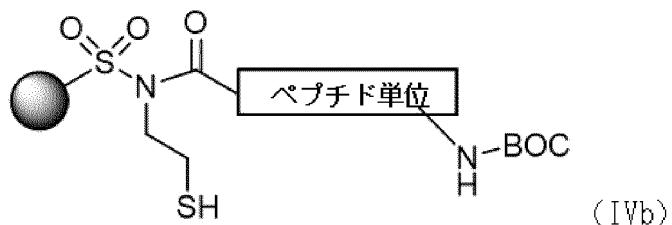
【化 2 1】



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；

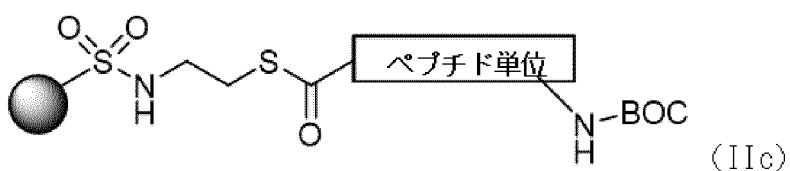
ii) 式 (IVb) の中間体：

【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：

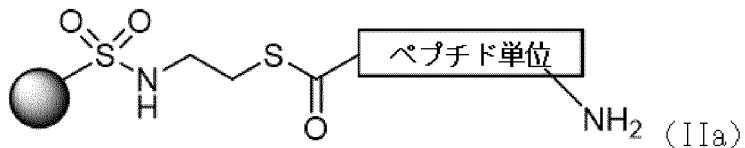
【化 2 3】



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。