(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2010 年 12 月 29 日(29.12.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/150730 A1

(51) 国際特許分類:
C07K 1/06 (2006.01) *C07K 14/00* (2006.01)
C07K 7/06 (2006.01) *C12P 21/02* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/060443

(22) 国際出願日: 2010 年 6 月 21 日(21.06.2010)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2009-151713 2009 年 6 月 26 日(26.06.2009) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大塚化学株式会社(OTSUKA CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5400021 大阪府大阪市中央区大手通り３丁目２番２７号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 梶原 康宏 (KAJIHARA, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒5600054 大阪府豊中市桜の町６－１１－２０シャインロータス３０２号 Osaka (JP). 岡本 亮(OKAMOTO, Ryo) [JP/JP]; 〒1880013 東京都西東京市向台町５－１－３ Tokyo (JP). 坂本 泉(SAKAMOTO, Izumi) [JP/JP]; 〒7710093 徳島県徳島市川内町加賀須野４６３ 大塚化学株式会社内 Tokushima (JP). 石井 一之(ISHII, Kazuyuki) [JP/JP]; 〒7710093 徳島県徳島市川内町加賀須野４６３ 大塚化学株式会社内 Tokushima (JP).

(74) 代理人: 南条 雅裕, 外(NANJO, Masahiro et al.); 〒1070052 東京都港区赤坂９－７－２－１４１６ 東京ＡＣＴｉ国際特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

— 明細書の別個の部分として表した配列リスト（規則 5.2(a)）

WO 2010/150730 A1

(54) **Title**: PROCESS FOR PRODUCTION OF PEPTIDE THIOESTER

(54) 発明の名称 : ペプチドチオエステル体の製造方法

(57) **Abstract**: Provided is a novel process for chemically converting a peptide chain into a peptide thioester. The inventors paid attention to the cysteine residue of a peptide chain. As a result, the following has been found. When a –C(=X)-R_1 group is introduced to the thiol group of the cysteine residue and then the resulting peptide is reacted with a compound having a leaving group represented by the formula: -NH-C(=Y)NHR_3 in an organic solvent, the -NH-C(=Y)NHR_3 group binds via addition reaction to the carboxyl group of the N-terminal-side peptide bond of the cysteine residue, whereby the peptide bond is cleaved and the C-terminal-side peptide fragment is cut off. Further, when the resulting peptide chain having the –NH-C(=Y)NHR_3 group is reacted with a thiol in a buffer solution, a thiol exchange reaction occurs, namely, the thiol group of the thiol binds to the carbonyl carbon to which the –NH-C(=Y)NHR_3 group has bound, whereby the –NH-C(=Y)NHR_3 group is eliminated. Thus, the conversion into a peptide thioester is attained.

(57) 要約: 【課題】本発明は、ペプチド鎖を化学的にペプチドチオエステル体へと変換する新規な方法を提供することを課題とする。 【解決手段】本発明者らは、ペプチド鎖において、システイン残基に注目した。そして、システイン残基のチオール基に、－Ｃ（＝Ｘ）－$Ｒ_1$基を導入し、これに対して、有機溶媒中で－ＮＨ－Ｃ（＝Ｙ）ＮＨ$Ｒ_3$で表わされる脱離基を有する化合物を反応させることで、システイン残基のＮ末端側のペプチド結合のカルボキシル基に－ＮＨ－Ｃ（＝Ｙ）ＮＨ$Ｒ_3$基が付加し、前記ペプチド結合が切断され、Ｃ末端側のペプチド断片が切除されることを見出した。さらに、この－ＮＨ－Ｃ（＝Ｙ）ＮＨ$Ｒ_3$基が付加したペプチド鎖に緩衝溶液中にてチオールを反応させることで、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｙ）ＮＨ$Ｒ_3$基が結合しているカルボニル炭素に対して、前記チオールのチオール基が結合し、前記－ＮＨ－Ｃ（＝Ｙ）ＮＨ$Ｒ_3$基が脱離するというチオール交換反応により、ペプチドチオエステルへと変換できることを見出した。