

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成26年4月24日(2014.4.24)

【公表番号】特表2013-521316(P2013-521316A)

【公表日】平成25年6月10日(2013.6.10)

【年通号数】公開・登録公報2013-029

【出願番号】特願2012-556409(P2012-556409)

【国際特許分類】

C 0 7 D 213/06	(2006.01)
A 6 1 K 33/00	(2006.01)
A 6 1 K 49/00	(2006.01)
A 6 1 P 9/10	(2006.01)
A 6 1 P 9/12	(2006.01)
A 6 1 P 29/00	(2006.01)
A 6 1 P 11/06	(2006.01)
A 6 1 P 25/00	(2006.01)
A 6 1 P 13/12	(2006.01)
A 6 1 P 1/16	(2006.01)
A 6 1 P 37/06	(2006.01)
A 6 1 P 7/00	(2006.01)
A 6 1 P 35/00	(2006.01)
A 6 1 P 15/10	(2006.01)
A 6 1 P 11/00	(2006.01)
C 0 7 D 213/22	(2006.01)
C 0 7 D 213/74	(2006.01)
C 0 7 D 213/16	(2006.01)
C 0 7 D 213/78	(2006.01)
C 0 7 D 233/58	(2006.01)
C 0 7 D 235/06	(2006.01)
C 0 7 D 471/04	(2006.01)
C 0 7 D 241/12	(2006.01)
C 0 7 D 239/08	(2006.01)
C 0 7 D 239/26	(2006.01)
C 0 7 D 239/30	(2006.01)
C 0 7 H 23/00	(2006.01)
C 0 7 F 13/00	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D 213/06	
A 6 1 K 33/00	
A 6 1 K 49/00	A
A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 37/06	

A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 15/10
 A 6 1 P 11/00
 C 0 7 D 213/22
 C 0 7 D 213/74
 C 0 7 D 213/16
 C 0 7 D 213/78
 C 0 7 D 233/58
 C 0 7 D 235/06
 C 0 7 D 471/04 1 1 2 T
 C 0 7 D 241/12
 C 0 7 D 239/08
 C 0 7 D 239/26
 C 0 7 D 239/30
 C 0 7 H 23/00
 C 0 7 F 13/00 C S P Z

【手続補正書】

【提出日】平成26年3月4日(2014.3.4)

【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】

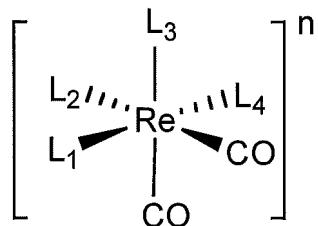
【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の式(I)の化合物、その互変異性体、異性体、ラセミ体、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー、若しくはそれらの混合物、薬学的に許容されるその塩、又はそれらのプロドラックを含んでなる。

心臓血管系疾患、虚血再灌流障害、炎症性疾患、外傷性損傷、移植拒絶、血小板凝集及び/又は単球活性化、神経系のニューロン変性、放射線損傷、ガン、陰茎勃起不全、成人呼吸促迫症候群、及び日周期リズムの疾患から選ばれる疾病又は医学的状態の予防用又は治療用の、又は哺乳動物への移植前組織へのエクスピボ投与のための医薬組成物：

【化1】



(I)

(式中、ReはRe(I)又はRe(II)であり；nは2-、1-、0、1+及び2+から選ばれ；L1、L2、L3及びL4は、医薬上許容可能な单座配位子であって、該单座配位子は当該錯体のルテニウムに結合するための、N、O、S及び/又はPから選択される少なくとも一つのヘテロ原子か、又は少なくとも1つの炭素-炭素二重又は三重結合のいずれかの存在を含んでなる)。

【請求項2】

前記心臓血管系疾患が、心臓低酸素症、心筋梗塞、心臓肥大、動脈硬化症、及び高血圧症から選択されるものである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記疾病又は医学的状態が、虚血再灌流障害である、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

R_e が R_e (I I) である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

L_1 、 L_2 、 L_3 及び L_4 のうち、少なくとも1つが各々独立に、

アルキル、少なくとも1つのヘテロ原子を含むシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキリデン、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アルコキシカルボニル、アシルオキシ、アシルアミノ、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、カルボキシ、カルボキサミド、ヒドロキシル、オキソ、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ニトリル、イソシアニド、アルコール、ホスフィン、ホスファイト、ホスホニト、スルフィド、スルホキシド、及びアミノ又はグアニジンからなる群から選ばれ、各々のアミノ又はグアニジンは、任意に、アルキル、アシル又はアルコキシカルボニルでモノ置換、ジ置換又はトリ置換されていてもよく、この群の各々の基は、任意に1～4個の R'' で置換されていてもよく；

ここで、各 R'' は、独立に、

アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキリデン、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アルコキシカルボニル、アシルオキシ、アシルアミノ、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、カルボキシ、カルボキサミド、ヒドロキシル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ニトリル、及びアルキル、アシル又はアルコキシカルボニルで任意にモノ置換、ジ置換又はトリ置換されていてもよいアミノから選ばれ、

ここで、前記基及び / 又は R'' のいずれも、可能な箇所において任意にハロゲン化されていてもよい、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記式(I)の化合物が式 [$R_e^{I\ I} Br_2(CO)_2(L)_2$] を有し、ここで、少なくとも1つの L は、ハライド、一酸化炭素、N-メチルイミダゾール、ベンズイミダゾール、4-メチルピリジン、イミダゾール、ピリジン、C₁～₆アルキルシアニド、及びアルコールからなる群から選ばれるものであり、可能な個所において任意に1～4個の R'' で置換されていてもよく、

ここで、各 R'' は、独立に、

アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキリデン、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アルコキシカルボニル、アシルオキシ、アシルアミノ、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、カルボキシ、カルボキサミド、ヒドロキシル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ニトリル、及びC₁～₆アルキル、C₁～₆アシル又はC₂～₇アルコキシカルボニルで任意にモノ置換、ジ置換又はトリ置換されていてもよいアミノから選ばれ；

ここで、前記基及び / 又は R'' のいずれも、可能な箇所において任意にハロゲン化されていてもよい、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記式(I)の化合物において、 L_1 、 L_2 、 L_3 及び L_4 のうち、少なくとも1つが置換されていてもよいビタミンB₁₂であり、可能な個所において任意に1～4個の R'' で置換されていてもよく、

ここで、各 R'' は、独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキリデン、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アルコキ

シ、アルキルチオ、アシリル、アルコキシカルボニル、アシリルオキシ、アシリルアミノ、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、カルボキシ、カルボキサミド、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ニトリル、及び $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アシリル又は $C_{2\sim 7}$ アルコキシカルボニルで任意にモノ置換、ジ置換又はトリ置換されていてもよいアミノからなる群から選ばれ、また任意のR"は、可能な個所において任意にハロゲン化されていてもよい、請求項1~6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記式(I)の化合物が、 $[Re(CO)_2Br_4]^{2-}$ 、 $[Re^{II}(CO)_2Br_2(N-\text{メチルイミダゾール})_2]$ 、 $[Re^{II}(CO)_2Br_2(\text{ベンズイミダゾール})_2]$ 、 $[Re^{II}(CO)_2Br_2(4-\text{メチルピコリン})_2]$ 、 $[Re^{II}(CO)_2Br_2(\text{イミダゾール})_2]$ 、 $[Re^{II}(CO)_2Br_2(\text{ピリジン})_2]$ 、及び $[Et_4N][Re(CO)_2Br_2(4-\text{ピコリンアミン})_2]$ からなる群から選択される、請求項1~6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

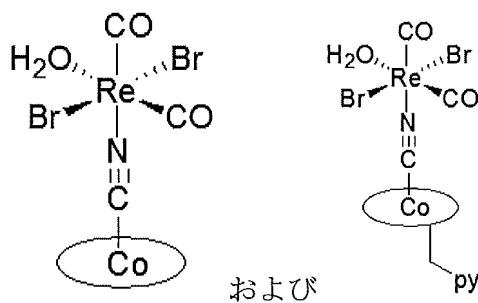
【請求項9】

前記式(I)の化合物が、 $(Et_4N)[Re_2Br_6(CO)_4(\text{ピラジン})]$ 、 $(Et_4N)[Re_2Br_6(CO)_4(\text{ピリミジン})]$ 、及び $(Et_4N)[Re_2Br_6(CO)_4(5-\text{Br}-\text{ピリミジン})]$ からなる群から選択される、請求項1~6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記式(I)の化合物が、下記から選択されるものである、請求項7に記載の医薬組成物：

【化2】



(式中、Pyはピリミジンを表す)。

【請求項11】

式 $[Re^{II}Br_2(CO)_2(L)_2]$

(式中、少なくとも1つのLは、ハライド、一酸化炭素、N-メチルイミダゾール、ベンズイミダゾール、4-メチルピリジン、イミダゾール、ピリジン、 $C_{1\sim 6}$ アルキルシアニド、及びアルコールからなる群から選ばれ、可能な個所において任意に1~4個のR"で置換されてもよく、

ここで、各R"は、独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキリデン、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アシリル、アルコキシカルボニル、アシリルオキシ、アシリルアミノ、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、カルボキシ、カルボキサミド、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ニトリル、及び $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アシリル又は $C_{2\sim 7}$ アルコキシカルボニルで任意にモノ置換、ジ置換又はトリ置換されていてもよいアミノからなる群から選ばれ；前記基及び/又はR"は、可能な個所において任意にハロゲン化されていてもいが、但し、 $[Re^{II}Br_4(CO)_2]^{2-}$ 、 $[Re^{II}Br_2(CO)_2(\text{ピリジン})_2]$ 、及び $[Re^{II}Br_2(CO)_2(\text{ピリミジン})_2]$ 。

イミダゾール) ₂]を表さない)

で表される化合物、その互変異性体、異性体、ラセミ体、単一の鏡像異性体、アステレオマー、若しくはそれらの混合物、薬学的に許容されるその塩、又はそれらのプロドラッグ。

【請求項 1 2】

L 1、L 2、L 3 及び L 4 のうち、少なくとも 1 つが置換されていてもよいビタミン B 1 2 であり、可能な個所において任意に 1 ~ 4 個の R " で置換されていてもよく、

ここで、各 R " は、独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキリデン、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アルコキシカルボニル、アシルオキシ、アシルアミノ、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、カルボキシ、カルボキサミド、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ニトリル、及び C ₁ ~ ₆ アルキル、C ₁ ~ ₆ アシル又は C ₂ ~ ₇ アルコキシカルボニルで任意にモノ置換、ジ置換又はトリ置換されていてもよいアミノからなる群から選ばれ、また任意の R " は、可能な個所において任意にハロゲン化されていてもよい、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

[Re^II(CO)₂Br₂(N-メチルイミダゾール) ₂]、[Re^II(CO)₂Br₂(ベンズイミダゾール) ₂]、[Re^II(CO)₂Br₂(4-メチルピコリン) ₂]、及び [Et₄N][Re(CO)₂Br₂(4-ピコリンアミン) ₂] からなる群から選択される、請求項 1 1 又は 1 2 に記載の化合物。

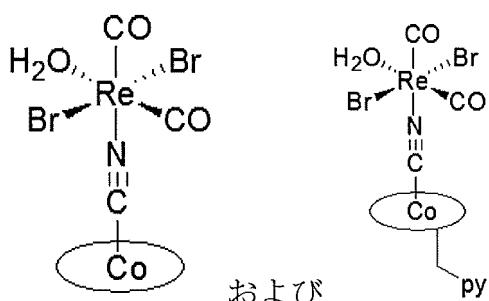
【請求項 1 4】

(Et₄N)[Re₂Br₆(CO)₄(ピラジン)]、(Et₄N)[Re₂Br₆(CO)₄(ピリミジン)]、及び (Et₄N)[Re₂Br₆(CO)₄(5-Br-ピリミジン)] からなる群から選択される、請求項 1 1 又は 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

下記から選択される請求項 1 2 に記載の化合物：

【化 3】



(式中、Py はピリミジンを表す)。

【請求項 1 6】

医薬として用いられる、請求項 1 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物。

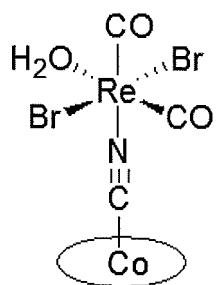
【請求項 1 7】

請求項 1 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物、及び任意に、1 種又はそれ以上の医薬上許容可能なキャリア及び / 又はアジュバントを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 1 8】

下記式で表される化合物の製造方法であって、

【化4】



シアノコバラミンと $[\text{ReBr}_4(\text{CO})_2]^{2-}$ とを 50 の温度で反応させ、1 時間のうちに 40 に下げる工程を含んでなることを特徴とする、方法。