

【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25年3月28日(2013.3.28)

【公表番号】特表2012-520271(P2012-520271A)

【公表日】平成24年9月6日(2012.9.6)

【年通号数】公開・登録公報2012-035

【出願番号】特願2011-553486(P2011-553486)

【国際特許分類】

C 07 K 5/062 (2006.01)

A 61 P 39/04 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 K 38/00 (2006.01)

A 61 P 25/00 (2006.01)

【F I】

C 07 K 5/062

A 61 P 39/04

A 61 P 25/28

A 61 K 37/02

A 61 P 25/00

【手続補正書】

【提出日】平成25年2月6日(2013.2.6)

【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

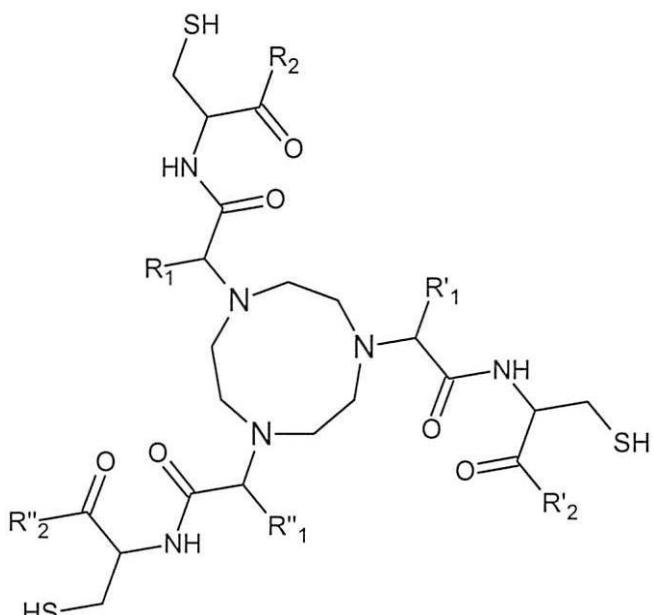
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の式(I)：

【化1】



(I)

[式中、

- R_1 、 R'_1 および R''_1 基は、同一または異なっていてもよく、水素原子または1~12個の炭素原子を含む任意に置換されたアルキル基を表わし、
- R_2 、 R'_2 および R''_2 基は、同一または異なっていてもよく、-OH、-OR、-NHRおよび-NRR'基（ここで、RおよびR'は、同一または異なっていてもよく、水素原子または1~12個の炭素原子を含む任意に置換されたアルキル基を表わす）から選択される]の化合物。

【請求項2】

R_1 、 R'_1 および R''_1 基が水素原子である、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項3】

R_2 、 R'_2 および R''_2 基が、-NH₂、-OHまたは-OR基（ここで、Rは水素原子または1~12個の炭素原子を含む任意に置換されたアルキル基を表す）である、請求項1および2のいずれかに記載の式(I)の化合物。

【請求項4】

R_2 、 R'_2 および R''_2 基が、-OR基（ここで、Rはエチル基である）である、請求項3に記載の式(I)の化合物。

【請求項5】

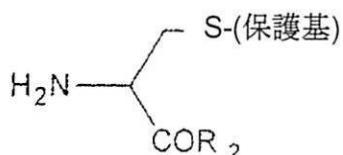
少なくとも次の工程：

(i) 炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムおよびジイソプロピルエチルアミンもしくはトリエチルアミンを含む3級アミンを含む弱塩基の存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドおよび水を含む極性溶媒から選択されることができる溶媒媒体中、分子 $R_bCHR_1C(O)R_a$ ：[ここで、

- R_a は、ハロゲン原子、ヒドロキシ-OH基および $-OCOR_a$ 基（ここで、 R_a は、1~12個の炭素原子を含む任意に置換されたアルキル基を表わす）から選択され、
- R_b は、ハロゲン原子、パラ-トルエンスルホネートを含むトシレートならびにメタンスルホネートおよびトリフルオロメタンスルホネートを含むメシレートから選択される脱離基である]

の1当量を、式：

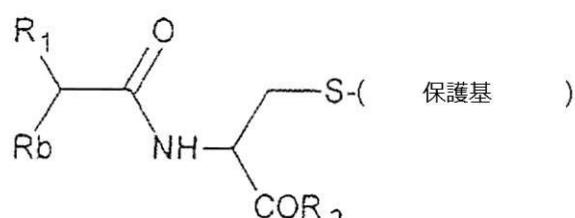
【化2】



のシステイン誘導体の1当量と反応させ、

(ii) 炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムおよびジイソプロピルエチルアミンもしくはトリエチルアミンを含む3級アミンを含む弱塩基の存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトニトリルおよびジメチルホルムアミドから選択されることができる溶媒媒体中、1,4,7-トリアザシクロノナンの1当量を、工程(i)で得られる式：

【化3】



のプロモアセトアミド誘導体の3当量と反応させ、

(iii) チオール-SH官能基を得るために-S-(保護基)官能基を脱保護し、該脱保護は、保護基がトリフェニルメタン $C_6H_5)_3$ であるとき、トリフルオロ酢酸を含む強酸の大過剰の添加により行うことができる

を含むことを特徴とする、請求項1~4のいずれか一つにより定義される式(I)の化合物の製造方法。

【請求項6】

メンデレエフの周期律表の金属イオンに対するキレート剤としての、請求項1~4のいずれか一つに記載の式(I)の化合物の使用。

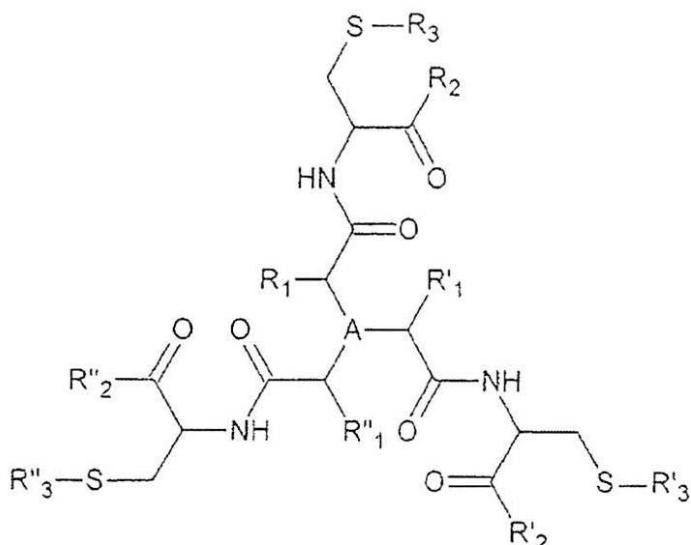
【請求項7】

汚染除去剤としての、請求項1~4のいずれか一つに記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項8】

次の式(II)：

【化4】

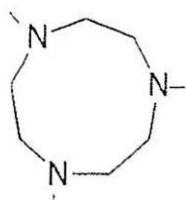


(II)

[式中、基Aは：

- ・窒素原子であるか、または
- ・次の式に相当する環：

【化5】



(ここで、置換は窒素原子上でおこる)

のいずれかを表し、

- R_1 、 R'_1 、 R''_1 は、同一または異なっていてもよく、水素または1~12個の炭素原子を有する任意に置換されたアルキル基を表し、

- R_2 、 R'_2 および R''_2 基は、同一または異なっていてもよく、-OH、-OR、-NHRおよび-NRR'基（ここで、RおよびR'は、同一または異なっていてもよく、水素原子または1~12個の炭素原子を含む任意に置換されたアルキル基を表わす）から選択され、

- R_3 、 R'_3 および R''_3 基は、同一または異なっていてもよく、基-S-Wまたは-S-E-Lを表わす、ここで、

Sは硫黄原子であり、

Wは、1～12個の炭素原子を含む任意に置換されたアルキル基であり、
Eは、1～12個の炭素原子を含む任意に置換されたアルキル基、およびポリエチレングリコールを含むポリオールから選択されるスペーサーアームであり、
Lは、生物学的リガンドである】

に相当する、請求項1～4のいずれか一つで定義される式(I)の化合物の前駆体である剤として使用できる化合物。

【請求項9】

R_1 、 R'_1 および R''_1 基が水素原子である、請求項8に記載の式(II)の化合物。

【請求項10】

R_2 、 R'_2 および R''_2 基が、 $-NH_2$ 、 $-OH$ または $-OR$ 基（ここで、Rは、水素原子または1～12個の炭素原子を有する任意に置換されたアルキル基である）である、請求項8および9のいずれかに記載の式(II)の化合物。

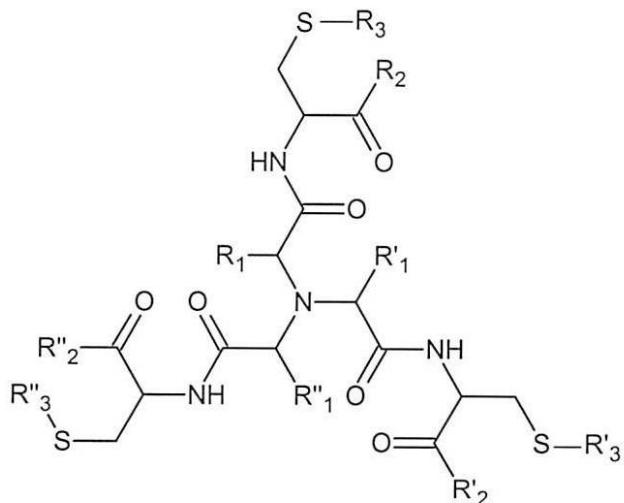
【請求項11】

R_2 、 R'_2 および R''_2 基が $-OR$ 基（ここで、Rはエチル基である）である、請求項10に記載の式(II)の化合物。

【請求項12】

次の特定式(II_a)：

【化6】



(II_a)

に相当する、請求項8～11のいずれか一つに記載の式(II)の化合物。

【請求項13】

- R_1 、 R'_1 および R''_1 基が水素原子であり、
- R_2 、 R'_2 および R''_2 基が $-NH_2$ 基であり、
- 同一または異なっていてもよい、 R_3 、 R'_3 および R''_3 基が、基-S-E-L（ここで、

Sは硫黄原子であり、

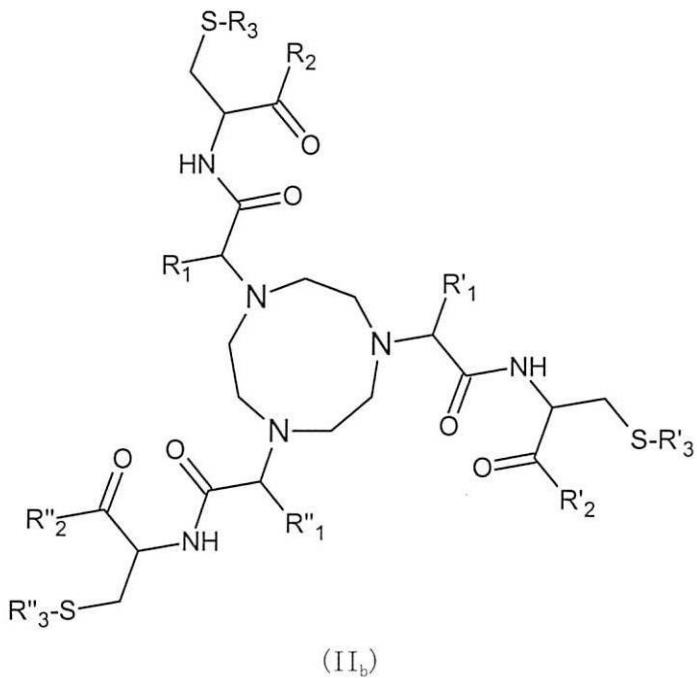
Eは、3個のオキシエチレンOE単位を有するポリエチレングリコールを表し、
LはN-アセチルガラクトサミンを表す）

を表す、請求項12に記載の式(II_a)の化合物。

【請求項14】

次の特定式(II_b)：

【化7】

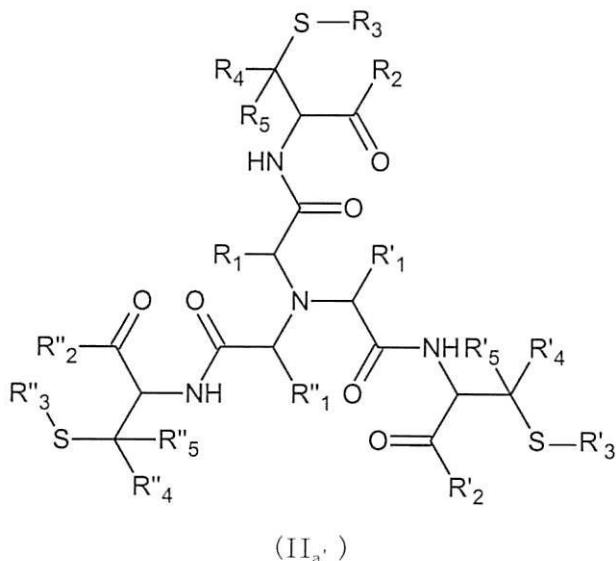


に相当する、請求項8～11のいずれか一つに記載の式(II)の化合物。

【請求項15】

次の式(II_{a'})：

【化8】



[式中、

- R₁、R'₁、R''₁、R₄、R'₄、R''₄、R₅、R'₅およびR''₅基は、同一または異なっていてもよく、水素原子または1～12個の炭素原子を有する任意に置換されたアルキル基を表し、
- R₂、R'₂およびR''₂基は、同一または異なっていてもよく、-OH、-OR、-NHRおよび-NRR'基（ここで、RおよびR'は、同一または異なっていてもよく、水素原子または1～12個の炭素原子を含む任意に置換されたアルキル基を表す）から選択され、
- R₃、R'₃およびR''₃基は、同一または異なっていてもよく、基-S-Wまたは-S-E-Lを表わす、ここで、

Sは硫黄原子であり、

Wは、1～12個の炭素原子を含む任意に置換されたアルキル基であり、

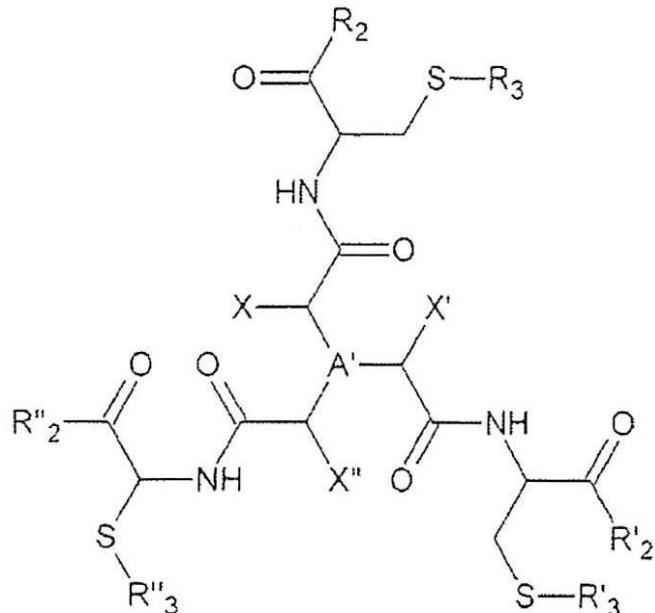
Eは、1~12個の炭素原子を含む任意に置換されたアルキル基、およびポリエチレングリコールを含むポリオールから選択されるスペーサーアームであり、

Lは、生物学的リガンドである]の化合物。

【請求項 1 6】

次の式(III)：

【化 9】



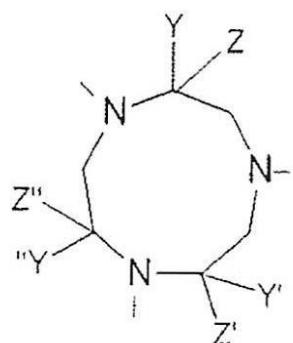
(III)

[式中、

基A'は：

- ・窒素原子であるか、または
- ・次の式に相当する環：

【化 1 0】



(ここで、置換は窒素原子上で起こる)

のいずれかを表し、

- R₂、R'₂およびR''₂基は、同一または異なっていてもよく、-OH、-OR、-NHRおよび-NRR'基（ここで、RおよびR'は、同一または異なっていてもよく、水素原子または1~12個の炭素原子を含む任意に置換されたアルキル基を表わす）から選択され、

- R₃、R'₃およびR''₃基は、同一または異なっていてもよく、基-S-Wまたは-S-E-L：（ここで、

Sは硫黄原子であり、

Wは、1~12個の炭素原子を含む任意に置換されたアルキル基であり、

Eは、1~12個の炭素原子を含む任意に置換されたアルキル基、およびポリエチレングリコールを含むポリオールから選択されるスペーサーアームであり、

Lは、生物学的リガンドである)
を表し、

- 基X、X'、X''、Y、Y'、Y''、Z、Z'およびZ"は同一または異なっていてもよく、水素原子、基-(CH₂)_n-NH-CO-ラベル、基-(CH₂)_n-NH-C(S)NH-ラベル、基-(CH₂)_n-NH-SO₂-ラベル、基-(CH₂)_n-N=C-ラベル、または基-(CH₂)_n-NH-Ar-ラベルもしくは-(CH₂)_n-トリアゾール-ラベル(ここで、Arは、フェニル、トリアゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、イミダゾール、チアジアゾール、ピロール、テトラゾール、フラン、チオフェン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラジン、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピペリジン、ピラン、ピラジンおよびピリダジンから選択されるアリール基であり、nは1~12の間である)を表す、但し、該基X、X'、X''、Y、Y'、Y''、Z、Z'またはZ"の少なくとも一つは、基-(CH₂)_n-NH-CO-ラベル、-(CH₂)_n-NH-C(S)NH-ラベル、-(CH₂)_n-NH-SO₂-ラベル、-(CH₂)_n-N=C-ラベルまたは-(CH₂)_n-NH-Ar-ラベルもしくは-(CH₂)_n-トリアゾール-ラベルである]

の化合物。

【請求項 17】

R₂、R'₂およびR"₂基が、-NH₂、-OHまたは-OR基(ここで、Rは水素原子または1~12個の炭素原子を含む任意に置換されたアルキル基を表す)である、請求項16に記載の式(III)の化合物。

【請求項 18】

R₂、R'₂およびR"₂基が、-OR基(ここで、Rはエチル基である)である、請求項17に記載の式(III)の化合物。

【請求項 19】

- R₁、R'₁およびR"₁基が水素原子であり、
- R₂、R'₂およびR"₂基が-NH₂基であり、
- R₃、R'₃およびR"₃基が基-S-E-L :

(ここで、

Sは硫黄原子であり、

Eは、3個のオキシエチレンOE単位を有するポリエチレングリコールを表し、

LはN-アセチルガラクトサミンを表す)

を表し、

- 基X、X'、X''、Y、Y'、Y''、Z、Z'またはZ"の少なくとも一つが、-(CH₂)₄-カルボキシテトラメチルローダミン基であり、その他の基が水素原子を表す、

請求項16および17のいずれかに記載の式(III)の化合物。

【請求項 20】

医薬としてそれらの使用のための、請求項1~4または8~13または14~16のいずれか一つで定義される式(I)、(II)、(II_a)または(III)の化合物。

【請求項 21】

ウィルソン病およびアルツハイマー病を含む神経変性疾患の診断、予防および/または治療のための、請求項1~4または8~19のいずれか一つで定義される、式(I)、(II)、(II_a)または(III)の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 22】

銀、カドミウム、コバルト、銅、水銀、ニッケル、金、鉛または亜鉛イオンを含む金属イオン中毒の診断、予防および/または治療のための、請求項1~4または8~19のいずれか一つで定義される、式(I)、(II)、(II_a)または(III)の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 23】

活性成分として、請求項1~4または8~19のいずれか一つで定義される式(I)、(II)、(II_a)または(III)の化合物の少なくとも一つおよび医薬的に許容な担体の少なくとも一つを含むことを特徴とする医薬組成物。