

【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1部門第1区分

【発行日】平成30年11月1日(2018.11.1)

【公表番号】特表2017-536086(P2017-536086A)

【公表日】平成29年12月7日(2017.12.7)

【年通号数】公開・登録公報2017-047

【出願番号】特願2017-515766(P2017-515766)

【国際特許分類】

C 12 P 17/10 (2006.01)

C 12 N 9/00 (2006.01)

C 07 D 233/84 (2006.01)

C 07 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 12 P 17/10

C 12 N 9/00

C 07 D 233/84

C 07 B 61/00 300

【手続補正書】

【提出日】平成30年9月20日(2018.9.20)

【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

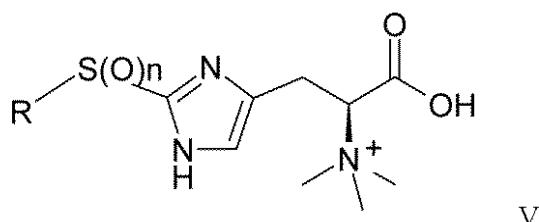
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式V

【化1】

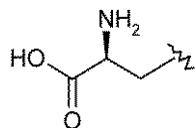


(式中、

nは0、1または2であり、

RはHまたは

【化2】



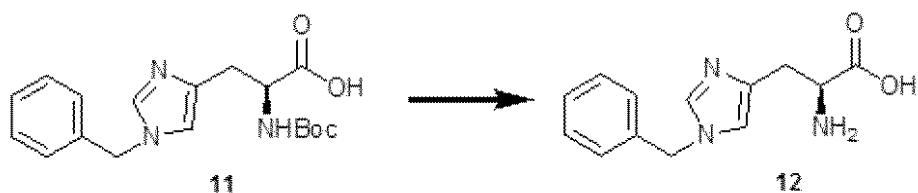
である)の化合物、

またはその生理学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、もしくは立体異性体の混合物の合成方法であって、

a) 式11のN-ベンジル保護ヒスチジンを脱保護して式12のN-ベンジルヒスチジン

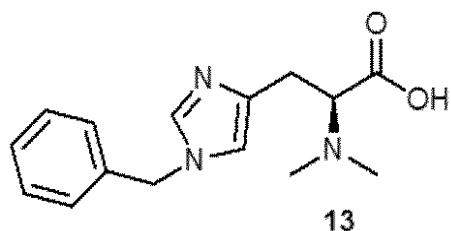
を形成する工程、

【化3】



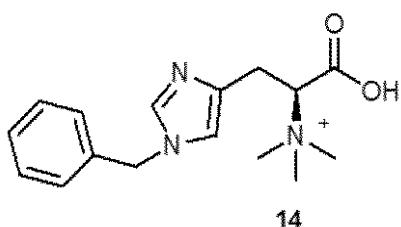
b ) 化合物 12 を式 13 の (S) - 3 - (1 - ベンジル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) プロパン酸に変換する工程、

【化4】



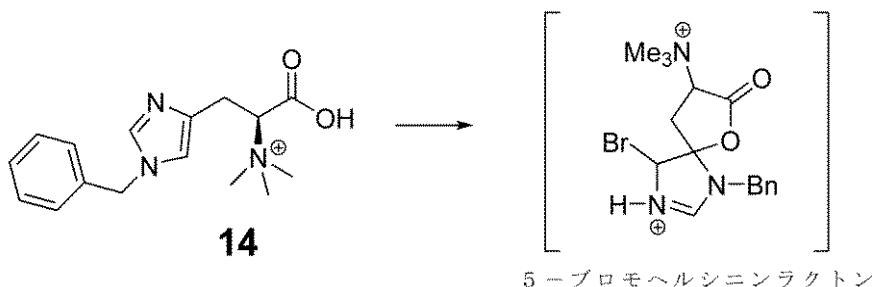
c ) 化合物 13 を式 14 の (2S) - N , N , N - 2 - トリメチルエタンアミニウム - 3 - (1 - ベンジル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) プロパン酸に変換する工程、

【化5】



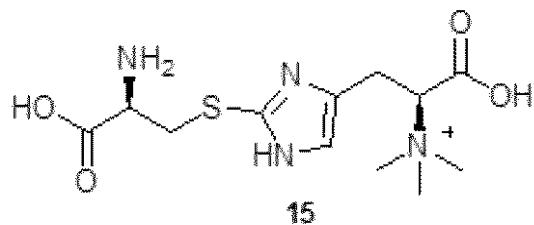
d ) 式 14 の化合物のイミダゾール環を臭素化して 5 - ブロモヘルシンラクトンを形成する工程、および

【化6】



e ) 工程 (d) の 5 - ブロモヘルシンラクトンを式 15 の ( - アミノ - - - カルボキシエチル) エルゴチオネインスルフィドに変換する工程を含み、

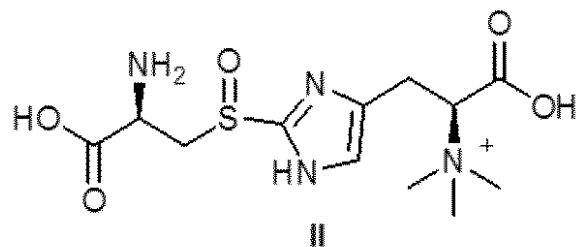
【化 7】



要すれば、工程 (f) ~ (h) :

f ) 式 15 の化合物を式 II のスルホキシドに変換する工程

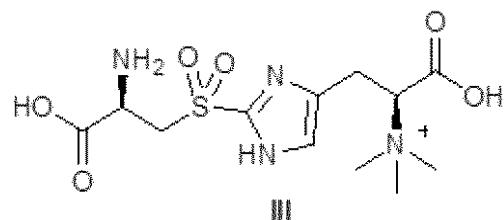
【化 8】



、または

g ) 式 15 の化合物を式 III のスルホンに変換する工程

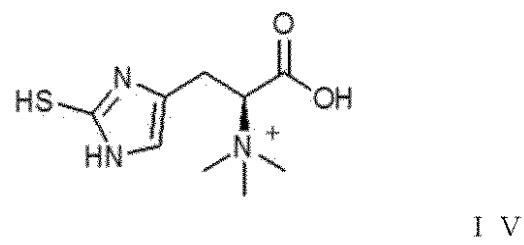
【化 9】



、または

h ) 式 15 の化合物を式 IV のエルゴチオネイン (ESH) に変換する工程、

【化 10】



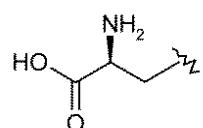
のいずれか 1 工程をさらに含む、方法。

【請求項 2】

n は 0 であり、

R は

【化 11】



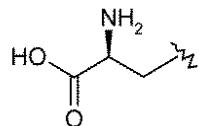
である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

n は 1 であり、

R は

**【化 1 2】**



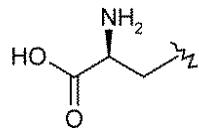
である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 4】**

n は 2 であり、

R は

**【化 1 3】**



である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 5】**

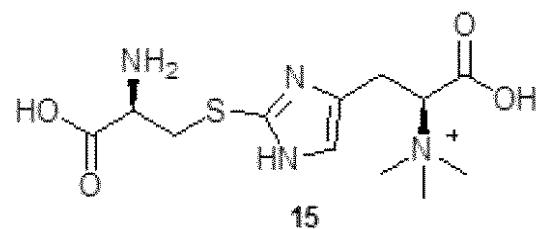
n は 0 であり、

R は H である、請求項 1 に記載の方法。

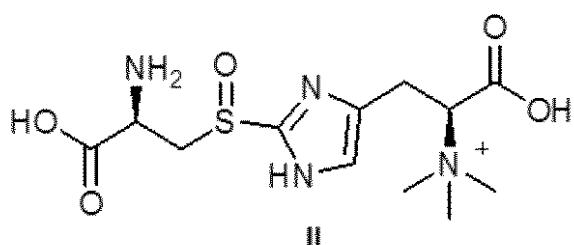
**【請求項 6】**

式 V の化合物が、以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法：

**【化 1 4】**

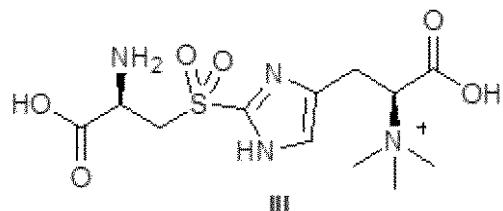


**【化 1 5】**



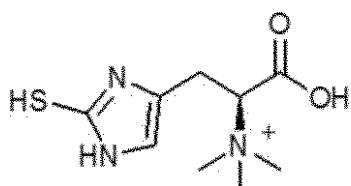
、

## 【化16】



、および

## 【化17】



IV

。

## 【請求項7】

式11の化合物が、N - Boc - N(im) - ベンジル保護L - ヒスチジンである、  
請求項1に記載の方法。

## 【請求項8】

工程(d)において、ジメチルホルムアミド(DMF)およびN - プロモスクシンイミド(NBS)を使用して5 - プロモヘルシニンラクトンを形成する、請求項1に記載の方法。

## 【請求項9】

工程(d)において、化合物14に対して少なくとも2モル当量のNBSを使用する、  
請求項8に記載の方法。

## 【請求項10】

5 - プロモヘルシニンラクトンが、工程(e)を実施する前に、工程(d)の間に形成  
される反応性中間体である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項11】

工程(e)において、システインを使用して式15の化合物を形成する、請求項1に記  
載の方法。

## 【請求項12】

工程(e)において、チオ酢酸を使用して式15の化合物を形成する、請求項1に記載  
の方法。

## 【請求項13】

工程(d)および(e)がワンポット合成で行われる、請求項1に記載の方法。

## 【請求項14】

工程(h)において、ピリドキサール-5リン酸(PLP)を使用して式IVのエルゴ  
チオネインを形成する、請求項1に記載の方法。

## 【請求項15】

工程(f)で形成された式IIのスルホキシドをさらに式IVのエルゴチオネインに変  
換する、請求項1に記載の方法。

## 【請求項16】

式IIのスルホキシドをegtE遺伝子によってコードされる酵素と接触させて式IV  
のエルゴチオネインを形成する、請求項15に記載の方法。

## 【請求項17】

式IIのスルホキシドをegtE酵素と接触させて式IVのエルゴチオネインを形成す

る、請求項15に記載の方法。

【請求項18】

工程(e)で形成された式15のスルフィド、または前記方法で形成された中間体化合物のいずれか1つが、安定同位体で標識されている、請求項1に記載の方法。

【請求項19】

前記同位体が重水素である、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

標識された中間体化合物が5-プロモヘルシンである、請求項18に記載の方法。