

【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8月15日 (2013.8.15)

【公表番号】特表2012-531443(P2012-531443A)

【公表日】平成24年12月10日 (2012.12.10)

【年通号数】公開・登録公報2012-052

【出願番号】特願2012-517826(P2012-517826)

【国際特許分類】

C 0 7 D 213/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/70 (2006.01)

C 0 7 D 257/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 K 41/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/465 (2006.01)

A 6 1 K 31/522 (2006.01)

A 6 1 K 31/4045 (2006.01)

A 6 1 K 31/137 (2006.01)

C 0 7 F 15/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 213/22

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 7/00

A 6 1 K 9/70 4 0 1

C 0 7 D 257/04 D

A 6 1 K 31/395

A 6 1 K 47/22

A 6 1 P 25/00

A 6 1 K 41/00

A 6 1 K 31/465

A 6 1 K 31/522

A 6 1 K 31/4045

A 6 1 K 31/137

C 0 7 F 15/00 C S P A

【手続補正書】

【提出日】平成25年6月28日 (2013.6.28)

【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

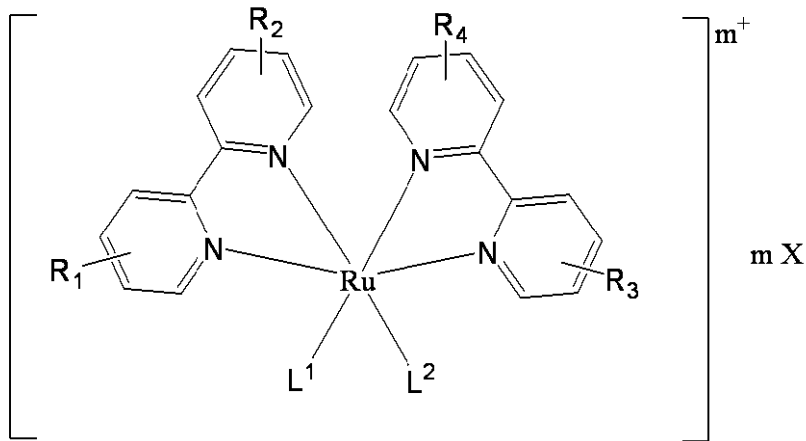
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式Vで示される化合物。



V

(式中、

各 L^1 は、独立して

- (a) 環員の1つがRuと結合を形成する窒素原子である5員単環式芳香環、
 - (b) 環員の1つがRuと結合を形成する窒素原子である6員単環式芳香環、
 - (c) 2環式環の1つが芳香族であり且つRuと結合を形成する窒素原子員を有する8～10員2環式環、
 - (d) 窒素原子がRuと結合を形成する $-NH_2$ 基、
 - (e) 酸素原子の1つがRuと結合を形成する $-COOH$ 基、
 - (f) リン原子がRuと結合を形成し、Rが、独立して $-H$ 、 $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル若しくはアリールである $-PR_2$ 基、又は
 - (g) 硫黄原子が、Ruと結合を形成し、Rが、独立して $-H$ 、 $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル若しくはアリールである $-SR$ 基、
- を有する有機分子であり、

L^2 は $(R^9)_3P$ 、 $(R^9O)_3P$ 又は L^1 であり、 m は2であり、あるいは L^2 は $-CN$ であり、 m は1であり、あるいは L^2 は $(R^9)_2P$ 若しくは $(R^9O)_2P$ のリン原子を介してRuに結合される標識分子又はその活性誘導体であり、 m は2であり、あるいは L^2 は、 NHR^9 、 $N(R^9)_2$ 、ピリジル、 $C(R^9)=NH$ 、 $C(R^9)=NR^9$ 環状脂肪族アミン基若しくはニトリルの窒素原子を介してRuに結合される標識分子又はその活性誘導体であり、 m は2であり、

各 R^9 は、独立して $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル、 $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又はフェニルであり、

L^2 が、 $P(フェニル)_3$ 又は $P(フェニル)_2$ のリン原子を介してRuに結合される標識分子若しくはその活性誘導体の場合、各フェニルは独立して $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_{18}アルキル)-OH$ 、アリール、 $-(C_1 \sim C_{18}アルキル)-Oキシ$ 、 $-(C_1 \sim C_{18}アルキル)-アミノ$ 、 $-(C_1 \sim C_{18}アルキル)-チオ$ 、 $-CO_2Y$ 、 $-C(=O)Y$ 、 $-C(=O)NY_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 又は $-SH$ で置換され、

$R^1 \sim R^4$ は独立して $-H$ 、 $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_{18}アルキル)-O-(C_1 \sim C_{18}アルキル)$ 、 $-OC(O)(C_1 \sim C_{18}アルキル)$ 、 $-(C_1 \sim C_{18}アルキル)-OH$ 、アリール、 $-(C_1 \sim C_{18}アルキル)-Oキシ$ 、 $-(C_1 \sim C_{18}アルキル)-アミノ$ 、 $-(C_1 \sim C_{18}アルキル)-チオ$ 、 $-CO_2Y$ 、 $-C(=O)Y$ 、 $-C(=O)NY_2$ 、 $-NO_2$ 又は $-SH$ であり、あるいは R^1 と R^2 とは及び／又は R^3 と R^4 とは組み合わせる1つ以上のオキソ基で置換される環状炭素を形成し得て、

L^2 が $P(フェニル)_3$ ではない場合、 $R^1 \sim R^4$ は独立して $-H$ 、 $-(C_1 \sim C_{18}アルキル)-OH$ 、アリール、 $-(C_1 \sim C_{18}アルキル)-Oキシ$ 、 $-(C_1 \sim C_{18}アルキル)-アミノ$ 、 $-(C_1 \sim C_{18}アルキル)-チオ$ 、 $-CO_2Y$ 、 $-C(=O)Y$ 、 $-C(=O)N$

Y_2 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 又は $-SH$ であり、あるいは R^1 と R^2 とは及び／又は R^3 と R^4 とは組み合わさって1つ以上のオキシ基で置換される環状炭素を形成し得て、 $R^1 \sim R^4$ の少なくとも1つはHではなく、

X は、 Cl^- 、 F^- 、 Br^- 、 I^- 、 PF_6^- 、 $CF_3SO_3^-$ 、 $(C_1 \sim C_{18} \text{アルキル})-CO_2^-$ 又は $(C_1 \sim C_{18} \text{アルキル})-SO_3^-$ であり、

Y は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_{18} \text{アルキル}$ 、アリール、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{アルキル})$ -アリール、 $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから成る群から選択される。))

【請求項2】

前記有機分子 L^1 が、4-アミノピリジン、(RS)-(テトラゾール-5-イル)グリシン、(テトラゾール-5-イル)AMPA、ニコチン、カフェイン、セロトニン、エピネフリン、ノルエピネフリン、ドーパミン、アデノシン5'-ジホスフェートADP、アデノシン5'-トリホスフェートATP、アデノシン5'-モノホスフェートAMP、環状アデノシン5'-ジホスフェートリボース、アデノシン3', 5'-環状モノホスフェート、アミノ酪酸、L-グルタミン酸、又はメチル-D-アスパラギン酸である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

有機分子を光解離性化合物から放出させる方法であって、

請求項1に記載の化合物を、有機分子を放出させるのに十分な条件下で光に曝露することを含むことを特徴とする方法。

【請求項4】

請求項1に記載の化合物と、生理学的に許容可能な担体、ビヒクル、希釈剤又は賦形剤とを含む組成物。

【請求項5】

請求項1に記載の化合物を格納している容器。

【請求項6】

請求項1に記載の化合物と、前記化合物の使用説明書とを含むキット。

【請求項7】

患者の障害及び疾患を治療するための医薬組成物であって、治療有効量の請求項1に記載の化合物を含み、前記化合物は、光に曝露されると有機分子を前記化合物から放出し、前記有機分子が、

- (i) 環員の1つが、 Ru と結合を形成する窒素原子である5員単環式芳香環、
 - (ii) 環員の1つが、 Ru と結合を形成する窒素原子である6員単環式芳香環、
 - (iii) 2環式環の1つが、芳香族であり且つ Ru と結合を形成する窒素原子員を有する8～10員2環式環、
 - (iv) 窒素原子が、 Ru と結合を形成する $-NH_2$ 基、
 - (v) 酸素原子の1つが、 Ru と結合を形成する $-COOH$ 基、
 - (vi) リン原子が、 Ru と結合を形成し、 R が独立して $-H$ 、 $-C_1 \sim C_{18} \text{アルキル}$ 若しくはアリールである $-PR_2$ 基、又は
 - (vii) 硫黄原子が、 Ru と結合を形成し、 R が、独立して $-H$ 、 $-C_1 \sim C_{18} \text{アルキル}$ 若しくはアリールである $-SR$ 基、
- を有することを特徴とする方法。

【請求項8】

前記障害及び疾患が、神経学的、神経生理学的又は神経筋疾患及び状態である、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記光が、可視光又は赤外光である、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項10】

有機分子の溶解性を向上させる方法であって、

有機分子を光解離性ケージング基に錯化させることによって請求項1に記載の化合物を

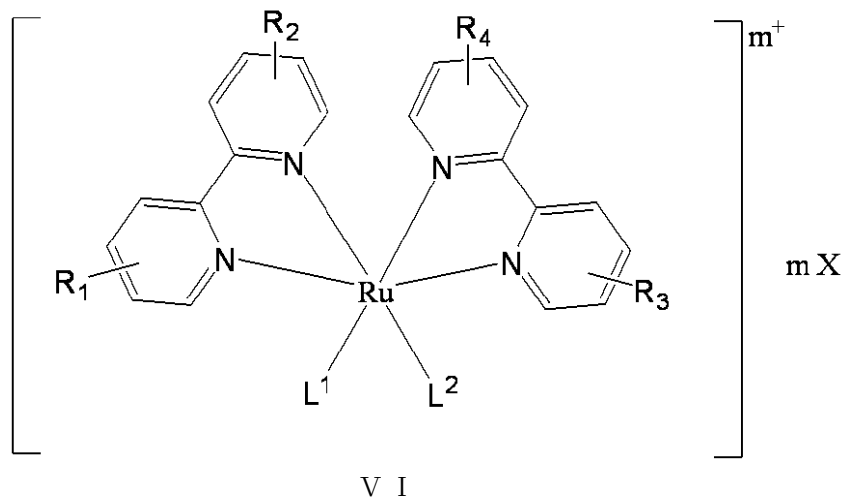
生成することを含み、

前記化合物を十分な条件下で光に曝露すると前記有機分子が前記化合物から放出され、前記有機分子が、

- (i) 環員の1つが、Ruと結合を形成する窒素原子である5員単環式芳香環、
 - (ii) 環員の1つが、Ruと結合を形成する窒素原子である6員単環式芳香環、
 - (iii) 2環式環の1つが、芳香族であり且つRuと結合を形成する窒素原子員を有する8～10員2環式環、
 - (iv) 窒素原子が、Ruと結合を形成する $-NH_2$ 基、
 - (v) 酸素原子の1つが、Ruと結合を形成する $-COOH$ 基、
 - (vi) リン原子が、Ruと結合を形成し、Rが独立して $-H$ 、 $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル若しくはアリールである $-PR_2$ 基、又は
 - (vii) 硫黄原子が、Ruと結合を形成し、Rが独立して $-H$ 、 $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル若しくはアリールである $-SR$ 基
- を有することを特徴とする方法。

【請求項11】

式VIで示される化合物。



(式中、

各 L^1 は、独立して

- (a) 環員の1つが、Ruと結合を形成する窒素原子である5員単環式芳香環、
 - (b) 環員の1つが、Ruと結合を形成する窒素原子である6員単環式芳香環、
 - (c) 2環式環の1つが、芳香族であり且つRuと結合を形成する窒素原子員を有する8～10員2環式環、
 - (d) 窒素原子が、Ruと結合を形成する $-NH_2$ 基、
 - (e) 酸素原子の1つが、Ruと結合を形成する $-COOH$ 基、
 - (f) リン原子が、Ruと結合を形成し、Rが、独立して $-H$ 、 $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル若しくはアリールである $-PR_2$ 基、又は
 - (g) 硫黄原子が、Ruと結合を形成し、Rが、独立して $-H$ 、 $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル若しくはアリールである $-SR$ 基
- を有する有機分子であり、

L^2 は P (フェニル) $_3$ であり、各フェニルは、独立して $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{アルキル})-OH$ 、アリール、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{アルキル})-O$ キシ、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{アルキル})-アミノ$ 、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{アルキル})-チオ$ 、 $-CO_2Y$ 、 $-C(=O)Y$ 、 $-C(=O)NY_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 又は $-SH$ で置換され、あるいは L^2 は $(R^9)_2P$ 若しくは $(R^9O)_2P$ のリン原子を介してRuに結合される標識分子又はその活性誘導体であり、 m は、2であり、あるいは L^2 は NHR^9 、 $N(R^9)_2$ 、ピリジル、 $C(R^9)=NH$ 、 $C(R^9)=NR^9$ 環状脂肪族アミン基若しくはニトリルの窒素原子を介してRuに結合される標識分子又はその活性誘導体であり、 m は、2であり、

各 R^9 は、独立して $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル、 $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又はフェニルであり、

$R^1 \sim R^4$ は、独立して $-H$ 、 $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル})$ 、 $-OC(O)(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル})-OH$ 、アリール、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル})-O$ キシ、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル})-アミノ$ 、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル})-チオ$ 、 $-CO_2Y$ 、 $-C(=O)Y$ 、 $-C(=O)NY_2$ 、 $-NO_2$ 又は $-SH$ であり、あるいは R^1 と R^2 とは及び／又は R^3 と R^4 とは組み合わせあって 1 つ以上のオキシ基で置換される環状炭素を形成し得て、

X は、 Cl^- 、 F^- 、 Br^- 、 I^- 、 PF_6^- 、 $CF_3SO_3^-$ 、 $(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル})-CO_2^-$ 又は $(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル})-SO_3^-$ であり、

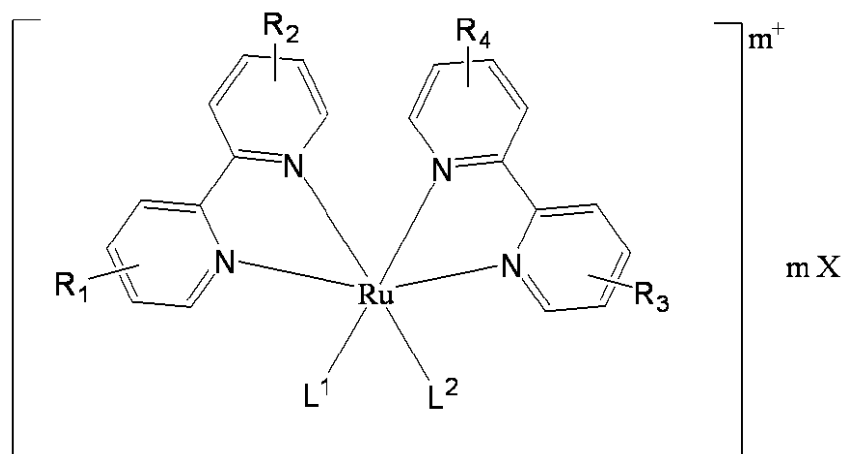
Y は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル、アリール、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル})-アリール$ 、 $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから成る群から選択される。))

【請求項 1 2】

L^2 が、 P (フェニル) $_3$ であり、少なくとも 1 つのフェニルが、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル})-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ で置換される、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

式 V I I で示される化合物。



V I I

(式中、

各 L^1 は、独立して

- (a) 環員の 1 つが、 Ru と結合を形成する窒素原子である 5 員単環式芳香環、
 - (b) 環員の 1 つが、 Ru と結合を形成する窒素原子である 6 員単環式芳香環、
 - (c) 2 環式環の 1 つが、芳香族であり且つ Ru と結合を形成する窒素原子員を有する 8 ~ 10 員 2 環式環、
 - (d) 窒素原子が、 Ru と結合を形成する $-NH_2$ 基、
 - (e) 酸素原子の 1 つが Ru と結合を形成する $-COOH$ 基、
 - (f) リン原子が、 Ru と結合を形成し、 R が、独立して $-H$ 、 $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル若しくはアリールである $-PR_2$ 基、又は
 - (g) 硫黄原子が、 Ru と結合を形成し、 R が、独立して $-H$ 、 $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル若しくはアリールである $-SR$ 基
- を有する有機分子であり、

L^2 は、 $(R^9)_3P$ 、 $(R^9O)_3P$ 又は L^1 であり、 m は、2 であり、 L^2 は、 P (フェニル) $_3$ ではなく、あるいは L^2 は、 $-CN$ であり、 m は、1 であり、あるいは L^2 は、 $(R^9)_2P$ 若しくは $(R^9O)_2P$ のリン原子を介して Ru に結合される標識分子又はその活性誘導体であり、 m は、2 であり、あるいは L^2 は、 NHR^9 、 $N(R^9)_2$ 、ピリジル、 C

(R^9) = NH、 $C(R^9) = NR^9$ 環状脂肪族アミン基若しくはニトリルの窒素原子を介して Ru に結合される標識分子又はその活性誘導体であり、 m は、2 であり、

各 R^9 は、独立して $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル、 $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又はフェニルであり、

$R^1 \sim R^4$ は、独立して $-H$ 、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル}) - OH$ 、アリール、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル}) - O$ キシ、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル}) - \text{アミノ}$ 、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル}) - \text{チオ}$ 、 $-CO_2 Y$ 、 $-C(=O) Y$ 、 $-C(=O) NY_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 又は $-SH$ であり、あるいは R^1 と R^2 とは及び／又は R^3 と R^4 とは組み合わせあって 1 つ以上のオキシ基で置換される環状炭素を形成し得て、 $R^1 \sim R^4$ の少なくとも 1 つは H ではなく、

X は、 Cl^- 、 F^- 、 Br^- 、 I^- 、 PF_6^- 、 $CF_3SO_3^-$ 、 $(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル}) - CO_2^-$ 又は $(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル}) - SO_3^-$ であり、

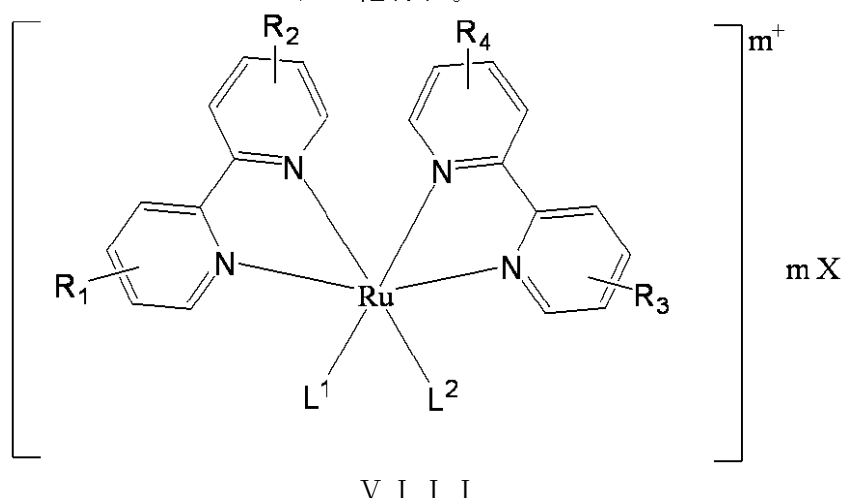
Y は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル、アリール、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル}) - \text{アリール}$ 、 $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから成る群から選択される。))

【請求項 14】

L^2 が、 $P(\text{メチル})(\text{フェニル})_2$ 、又は、 $P(\text{メチル})_2(\text{フェニル})$ である、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

式 V I I I で示される化合物。



(式中、

各 L^1 は、独立して $(R^9)_2 P$ 若しくは $(R^9O)_2 P$ のリン原子を介して Ru に結合される標識分子又はその活性誘導体であり、 m は、2 であり、あるいは L^1 は、 NHR^9 、 $N(R^9)_2$ 、ピリジル、 $C(R^9) = NH$ 、 $C(R^9) = NR^9$ 環状脂肪族アミン基若しくはニトリルの窒素原子を介して Ru に結合される標識分子又はその活性誘導体であり、 m は 2 であり、

各 R^9 は、独立して $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル、 $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又はフェニルであり、

L^2 は、 Cl^- 、ホスフィン、 OH_2 又はピリジンであり、 m は、2 であり、あるいは L^2 は、 $-CN$ であり、 m は、1 であり、

$R^1 \sim R^4$ は、独立して $-H$ 、 $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル}) - O - (C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル})$ 、 $-OC(O)(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル}) - OH$ 、アリール、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル}) - O$ キシ、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル}) - \text{アミノ}$ 、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル}) - \text{チオ}$ 、 $-CO_2 Y$ 、 $-C(=O) Y$ 、 $-C(=O) NY_2$ 、 $-NO_2$ 又は $-SH$ であり、あるいは R^1 と R^2 とは及び／又は R^3 と R^4 とは組み合わせあって 1 つ以上のオキシ基で置換される環状炭素を形成し得て、

X は、 Cl^- 、 F^- 、 Br^- 、 I^- 、 PF_6^- 、 $CF_3SO_3^-$ 、 $(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル}) - CO_2^-$ 又は $(C_1 \sim C_{18} \text{ アルキル}) - SO_3^-$ であり、

Yは、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_{18}$ アルキル、アリール、 $-(C_1 \sim C_{18} \text{アルキル})$ -アリール、 $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから成る群から選択される。)

【請求項 16】

前記標識分子又はその活性誘導体が、窒素原子がRuと結合を形成する $-CN$ 基を含有する、請求項15に記載の化合物。

【請求項 17】

前記標識分子又はその活性誘導体が、ローダミン、フルオレセイン、又はヨードエオシンを含有する、請求項15に記載の化合物。

【請求項 18】

標識分子又はその活性誘導体を光解離性化合物から放出させる方法であって、請求項15に記載の化合物を蛍光分子を放出させるのに十分な条件下で光に曝露することを含む方法。

【請求項 19】

前記光が、約300～約500nmの波長を含む、請求項3又は18に記載の方法。

【請求項 20】

前記光が、可視光又は赤外光を含む、請求項3又は18に記載の方法。

【請求項 21】

前記曝露が、約0℃～約150℃の温度で起きる、請求項3又は18に記載の方法。

【請求項 22】

L^2 が、標識分子又はその誘導体である、請求項1、11、13又は15のいずれかに記載の化合物。

【請求項 23】

L^2 が、ローダミンB-メチルアミノプロピオニトリルアミド (RhodB-MAPN)、ローダミン6G-メチルアミノプロピオニトリルアミド (Rhod6G-MAPN)、RhodB-MAMePy、Rhod6G-MAMePy又はこれらの塩である、請求項22に記載の化合物。

【請求項 24】

$[Ru(bpy)_2(RhodB-MAPN)Cl]Cl$ 、 $[Ru(bpy)_2(Rhod6G-MAPN)Cl]Cl$ 、 $[Ru(bpy)_2(RhodB-MAMePy)Cl]Cl$ 、又は、

Z が、アニオンである $[Ru(bpy)_2(RhodB-MAPN)Cl]Z$ 、 $[Ru(bpy)_2(Rhod6G-MAPN)Cl]Z$ 、 $[Ru(bpy)_2(RhodB-MAMePy)Cl]Z$

から成る群から選択される化合物。

【請求項 25】

前記有機分子が、メチルβ-D-1-チオガラクトピラノシド又はイソプロピルβ-D-1-チオガラクトピラノシドである、請求項1に記載の化合物。