

【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】令和 2 年 7 月 16 日 (2020.7.16)

【公表番号】特表 2019-518029 (P2019-518029A)

【公表日】令和 1 年 6 月 27 日 (2019.6.27)

【年通号数】公開・登録公報 2019-025

【出願番号】特願 2018-564338 (P2018-564338)

【国際特許分類】

C 07 K	5/093	(2006.01)
A 61 K	38/06	(2006.01)
A 61 K	38/08	(2019.01)
A 61 K	31/355	(2006.01)
A 61 K	31/375	(2006.01)
A 61 K	33/34	(2006.01)
A 61 K	31/198	(2006.01)
A 61 K	31/175	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
A 61 P	25/28	(2006.01)
A 61 P	9/00	(2006.01)
A 61 P	3/10	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	21/00	(2006.01)
A 61 P	31/12	(2006.01)
A 61 P	1/02	(2006.01)
A 61 P	25/00	(2006.01)
A 61 P	13/12	(2006.01)
A 61 P	9/10	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	25/18	(2006.01)
A 61 P	39/02	(2006.01)

【F I】

C 07 K	5/093	
A 61 K	38/06	
A 61 K	38/08	
A 61 K	31/355	
A 61 K	31/375	
A 61 K	33/34	
A 61 K	31/198	
A 61 K	31/175	
A 61 P	43/00	1 0 5
A 61 P	43/00	1 2 1
A 61 P	25/28	
A 61 P	9/00	
A 61 P	3/10	
A 61 P	35/00	
A 61 P	21/00	
A 61 P	31/12	
A 61 P	1/02	
A 61 P	25/00	

A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 25/18  
 A 6 1 P 39/02

## 【手続補正書】

【提出日】令和2年6月4日(2020.6.4)

## 【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

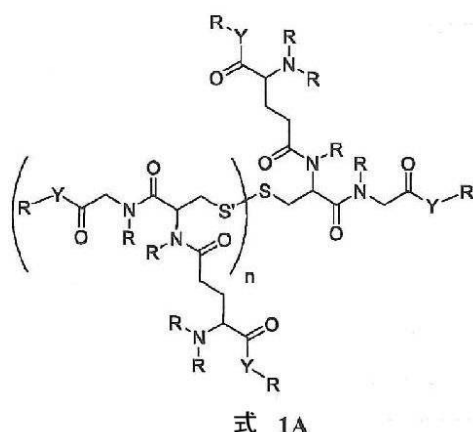
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式1Aを満たす構造を有する化合物：

【化 1】



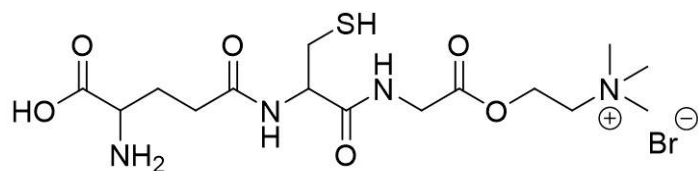
[ 各Rは、独立して、リンカー-X部位（前記リンカーが、カルボニル含有基、アルキレンオキシド、イミドエステルから選択されるか、またはマレイミド、ハロアセチル、もしくはピリジリジルスルフィドから生成され、Xが、 $-P^+(R^d)_3$ または $-N^+(R^d)_3$ から選択される、膜を介する化合物の輸送を促進する、標的化部位であり、各 $R^d$ は、独立して、水素、脂肪族、アリール、または脂肪族-アリールから選択され、 $-P^+(R^d)_3$ または $-N^+(R^d)_3$ 基は、独立して、負に荷電した対イオンとバランスを保つ）；脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、脂肪族-アリール、ヘテロアリール、脂肪族-ヘテロアリール、ハロ脂肪族-アリール、ハロ脂肪族-ヘテロアリール、ヘテロ脂肪族-アリール、またはヘテロ脂肪族-ヘテロアリールから選ばれる保護基；又は水素；から選ばれ、  
 各Yは、独立して、酸素または $-NR'$  [  $R'$  は水素もしくはは保護基である ] から選択され；nは0または1であり；

少なくとも1つのR基がリンカー-X部位を含み、

前記化合物は、以下のものではない、または以下のもの以外である：グルタチオン、(6S, 11R)-6-(tert-ブトキシカルボニル)-N,N,N,2,2-ペンタメチル-4,9,12,15-テトラオキソ-11-((トリチルチオ)メチル)-3,16-ジオキサ-5,10,13-トリアザオクタデカン-18-アミニウムブロミド；もしくは

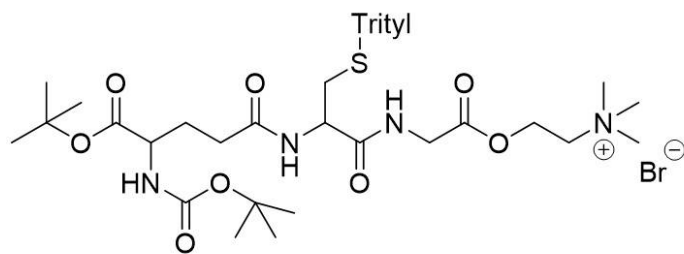
(6S,11R)-6-(tert-ブトキシカルボニル)-11-(メルカプトメチル)-N,N,N,2,2-ペンタメチル-4,9,12,15-テトラオキソ-3,16-ジオキサ-5,10,13-トリアザオクタデカン-18-アミニウムブロミド]、

## 【化 2】



又は

## 【化 3】



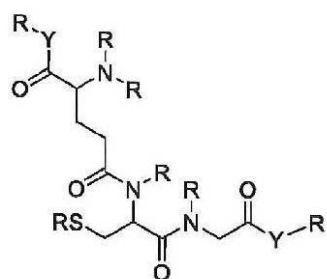
## 【請求項 2】

nが1である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

nが0であり、前記化合物が式1Bを満たす構造を有する、請求項 1 に記載の化合物：

## 【化 4】

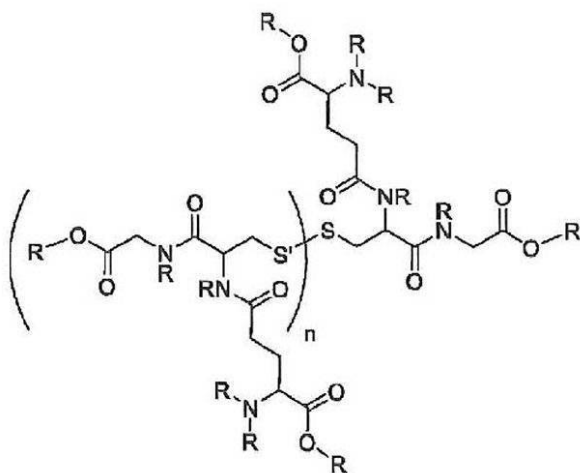


式 1B.

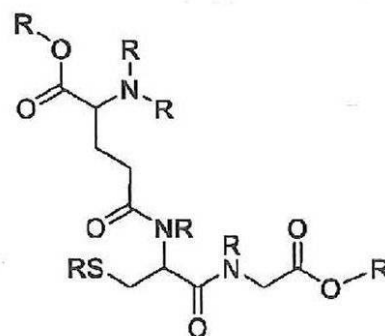
## 【請求項 4】

前記化合物が化学式1Cまたは1Dを満たす、請求項 1 に記載の化合物：

## 【化 5】



式 1C



式 1D.

## 【請求項 5】

前記保護基が、アルキル、アルケニル、またはアルキニル；ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、アルキル-アリール、アルケニル-アリール、アルキニル-アリール、ヘテロアルキル-アリール、ヘテロアルケニル-アリール、ヘテロアルキニル-アリール、ハロアルキル-アリール、ハロアルケニル-アリール、ハロアルキニル-アリール、ヘテロアルキル-ヘテロアリール、ヘテロアルケニル-ヘテロアリール、ヘテロアルキニル-ヘテロアリール、アルキル-ヘテロアリール、アルケニル-ヘテロアリール、アルキニル-ヘテロアリール、ハロアルキル-ヘテロアリール、ハロアルケニル-ヘテロアリール、またはハロアルキニル-ヘテロアリールから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

前記保護基が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、セプチル、オクチル、ノニル、デシル、エチルアミン、フェニル、ナフチル、 $-(CH_2)_mPh$  [  $m$  は 1 ~ 20 である ]、フルオレニルメチル、シリル-オキシエーテル、トリハロアルキル、ジアリール、アルキルジアリール、またはそれらのエステルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

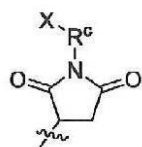
## 【請求項 7】

前記シリル-オキシエーテルが、式  $-(CH_2)_nO)_m-[(CH_2)_p]SiR^a_3$  [  $n$  は 1 ~ 10 に及び、 $m$  は 0 ~ 10 に及び、 $p$  は 1 ~ 10 に及び ] を有する、請求項 6 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

前記リンカー-X基が、 $-C(O)R^cX$ 、 $-C(R^c)_2)_pX-[(CH_2)_2O)_mX$ 、 $-C(=NH_2^+)NR^cX$ 、 $-CH_2C(O)NHR^cX$ 、 $-SR^cX$ 、または

## 【化 6】

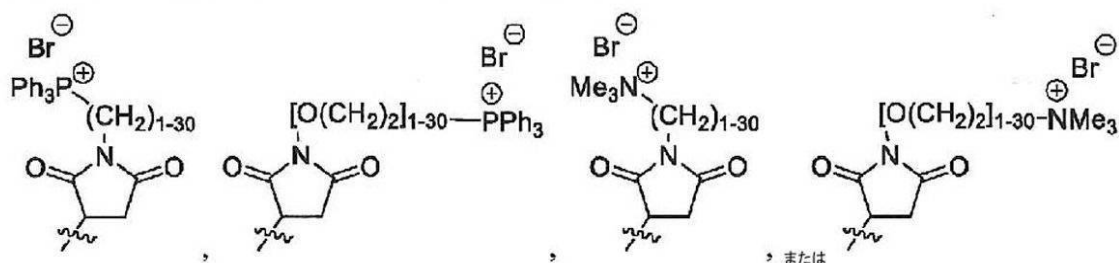


[ 各  $R^c$  は、独立して、脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、脂肪族-アリール、ヘテロアリール、脂肪族-ヘテロアリール、ヘテロ脂肪族-アリール、またはヘテロ脂肪族-ヘテロアリールから選択され；各  $X$  は、独立して、 $-P^+(R^d)_3$  または  $-N^+(R^d)_3$  [ 各  $R^d$  は、独立して、水素、脂肪族、アリール、または脂肪族-アリールから選択される ] から選択され； $m$  および  $p$  の各々は、独立して、1 ~ 30 である ] から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

前記リンカー-X基が、 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-30}(\text{P})^+\text{Ph}_3\text{Br}^-$ 、 $\text{C}(=\text{NH}_2^+)\text{N}(\text{CH}_2)_{1-30}(\text{P})^+\text{Ph}_3\text{Br}^-$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-30}(\text{P})^+\text{Ph}_3\text{Br}^-$ 、 $\text{S}(\text{CH}_2)_{1-30}(\text{P})^+\text{Ph}_3\text{Br}^-$ 、 $(\text{CH}_2)_{1-30}(\text{P})^+\text{Ph}_3\text{Br}^-$ 、 $\text{C}(\text{O})[\text{O}(\text{CH}_2)_2]_{1-30}(\text{P})^+\text{Ph}_3\text{Br}^-$ 、 $\text{C}(=\text{NH}_2^+)\text{NCH}_2[\text{O}(\text{CH}_2)_2]_{1-30}(\text{P})^+\text{Ph}_3\text{Br}^-$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}[\text{O}(\text{CH}_2)_2]_{1-30}(\text{P})^+\text{Ph}_3\text{Br}^-$ 、 $\text{S}[\text{O}(\text{CH}_2)_2]_{1-30}(\text{P})^+\text{Ph}_3\text{Br}^-$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-30}(\text{N})^+\text{Me}_3\text{Br}^-$ 、 $\text{C}(=\text{NH}_2^+)\text{N}(\text{CH}_2)_{1-30}(\text{N})^+\text{Me}_3\text{Br}^-$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-30}(\text{N})^+\text{Me}_3\text{Br}^-$ 、 $\text{S}(\text{CH}_2)_{1-30}(\text{N})^+\text{Me}_3\text{Br}^-$ 、 $(\text{CH}_2)_{1-30}(\text{N})^+\text{Me}_3\text{Br}^-$ 、 $\text{C}(\text{O})[\text{O}(\text{CH}_2)_2]_{1-30}(\text{N})^+\text{Me}_3\text{Br}^-$ 、 $\text{C}(=\text{NH}_2^+)\text{NCH}_2[\text{O}(\text{CH}_2)_2]_{1-30}(\text{N})^+\text{Me}_3\text{Br}^-$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}[\text{O}(\text{CH}_2)_2]_{1-30}(\text{N})^+\text{Me}_3\text{Br}^-$ 、 $\text{S}[\text{O}(\text{CH}_2)_2]_{1-30}(\text{N})^+\text{Me}_3\text{Br}^-$ 、

## 【化 7】

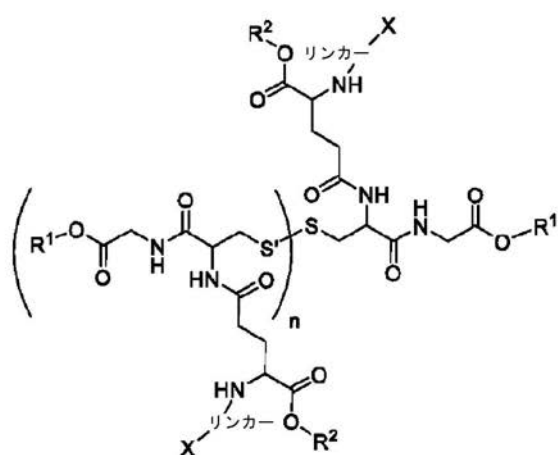


から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

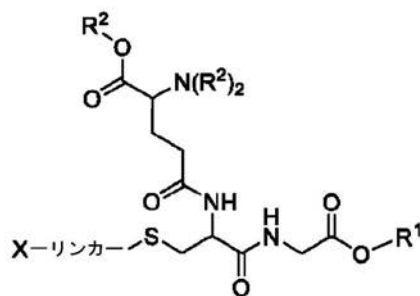
## 【請求項 10】

前記化合物が、式2A～2Dのいずれか1つ以上を満たす、請求項 1 に記載の化合物：

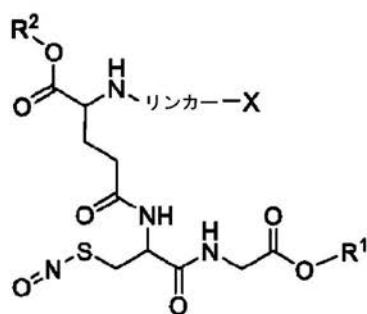
## 【化 8】



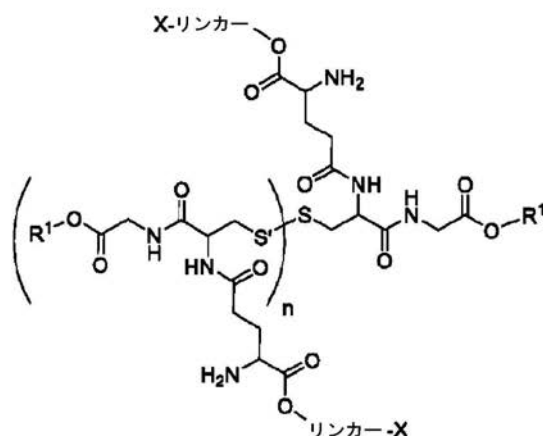
式2A



式2B



式2C



式2D

[ 各 $R^1$ および $R^2$ は、独立して、水素または脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、脂肪族-アリール、ヘテロアリール、脂肪族-ヘテロアリール、ヘテロ脂肪族-アリール、もしくはヘテロ脂肪族-ヘテロアリールから選択される ]。

## 【請求項 1 1】

各 $R^1$ および $R^2$ が、独立して、メチルまたはエチルから選択されるアルキルである、請求項 1 0 に記載の化合物。

## 【請求項 1 2】

各リンカーが、独立して、 $C(O)R^c$ 、 $[(CH_2)_2O]_m$ 、 $C(=NH_2^+)NR^c$ 、 $CH_2C(O)NHR^c$ 、 $SR^c$  [ 各 $R^c$ は、独立して、脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、脂肪族-アリール、ヘテロアリール、脂肪族-ヘテロアリール、ヘテロ脂肪族-アリール、またはヘテロ脂肪族-ヘテロアリールから選択される ;  $m$ は1~30である ] から選択される、請求項 1 0 に記載の化合物。

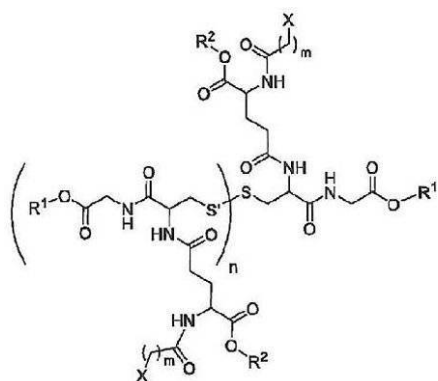
## 【請求項 1 3】

Xが、 $-P^+(Ph)_3$ または $-N^+(Et)_3$ から選択される、請求項10に記載の化合物。

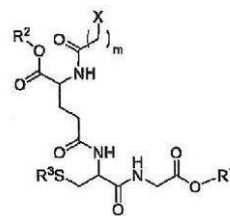
【請求項14】

前記化合物が、式3A、3B、4A、4B、5A、5B、6A、または6Bのいずれか1つを満たす、請求項1に記載の化合物：

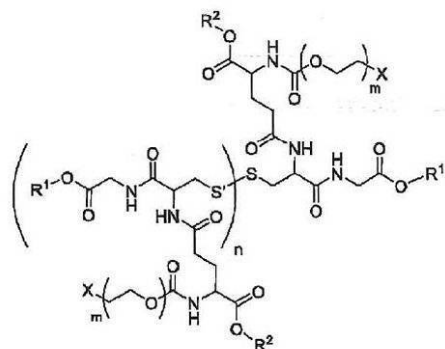
【化9】



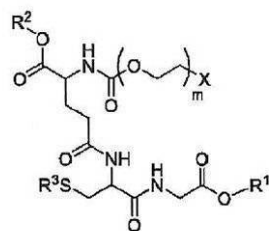
式 3A



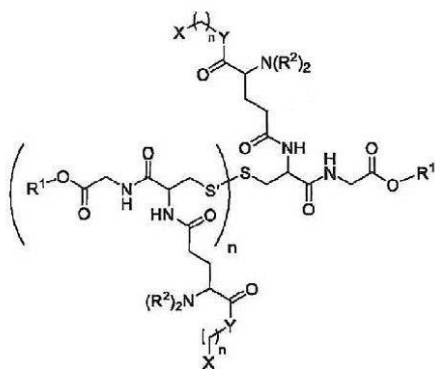
式 3B



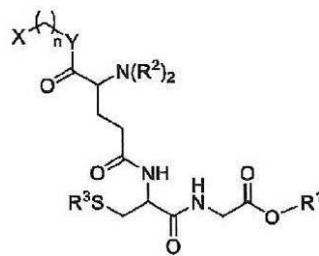
式 4A



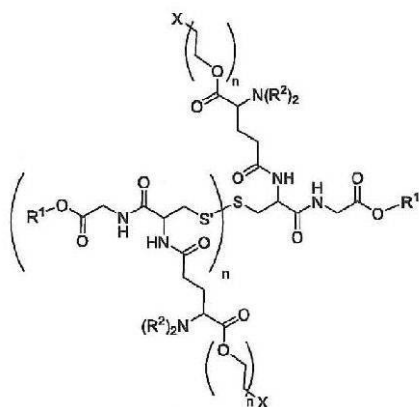
式 4B



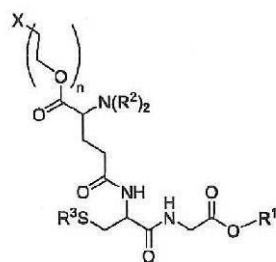
式 5A



式 5B



式 6A



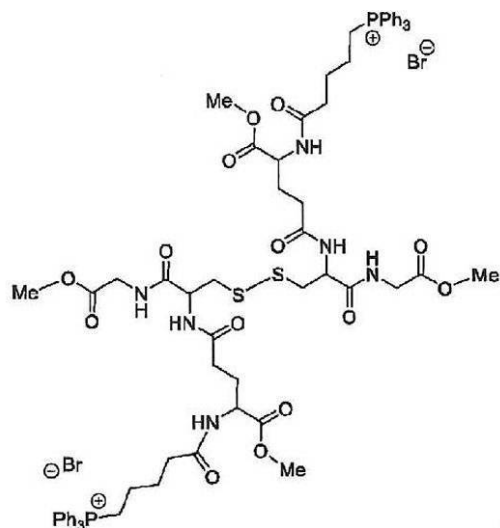
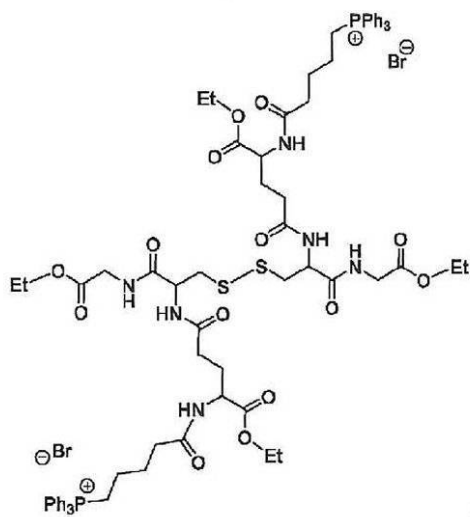
式 6B

[ 各 $R^1$ および $R^2$ は、独立して、水素または脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、脂肪族-アリール、ヘテロアリール、脂肪族-ヘテロアリール、ヘテロ脂肪族-アリール、もしくはヘテロ脂肪族-ヘテロアリールから選択され； $R^3$ は、水素、保護基、ニトロソ基、またはリンカー-X基から選択され；各 $m$ は、独立して、1～30である ]。

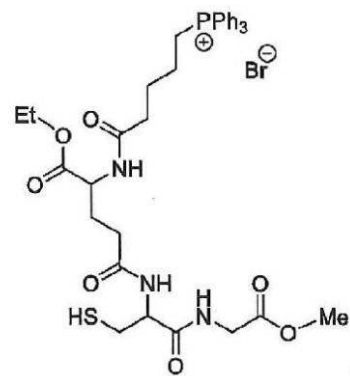
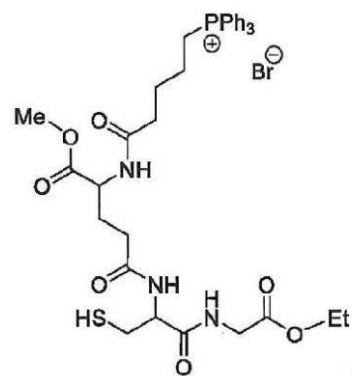
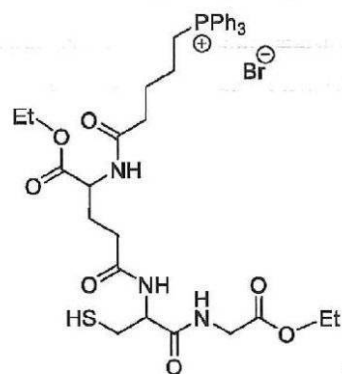
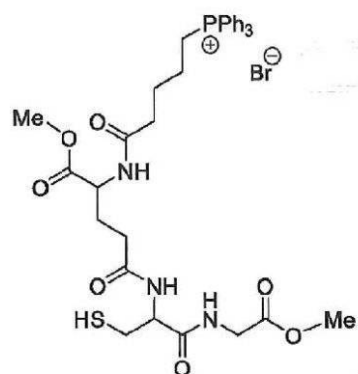
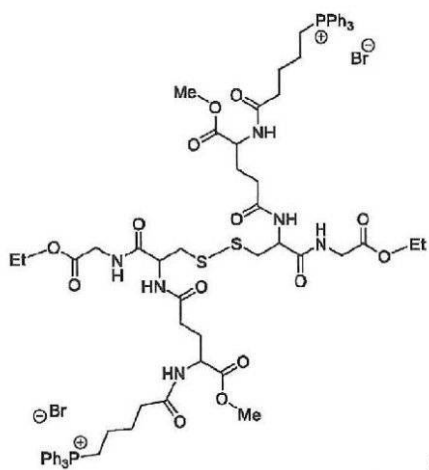
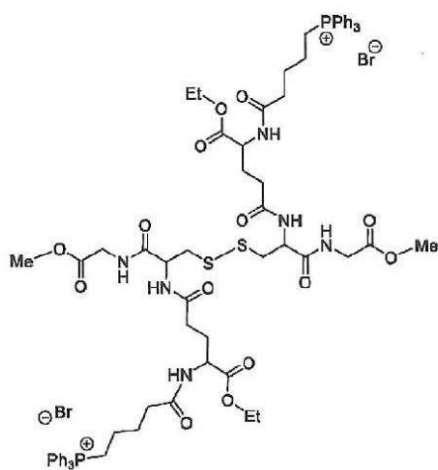
【請求項 15】

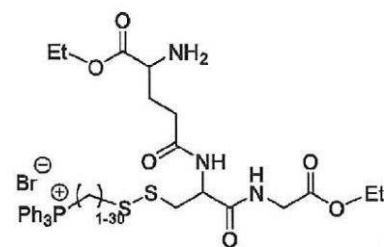
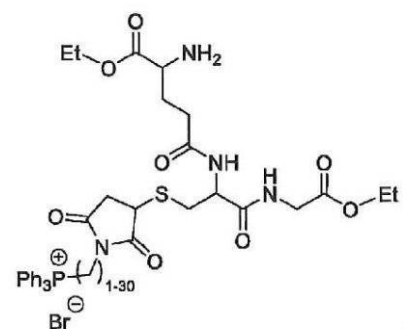
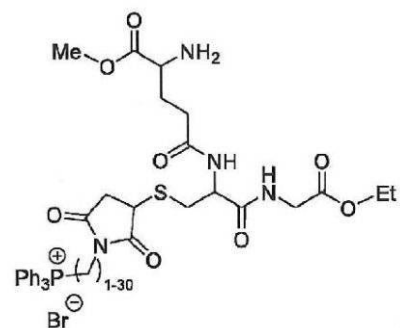
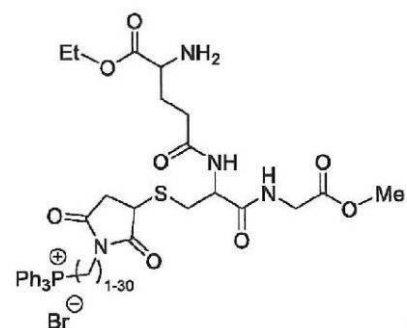
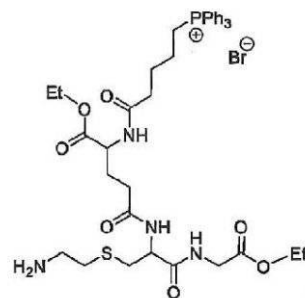
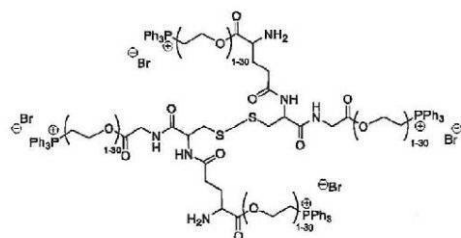
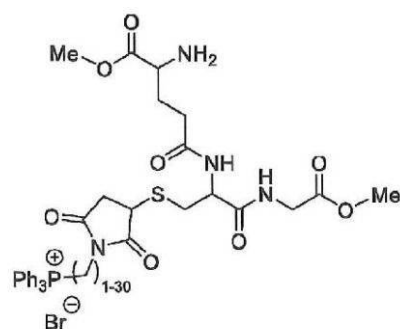
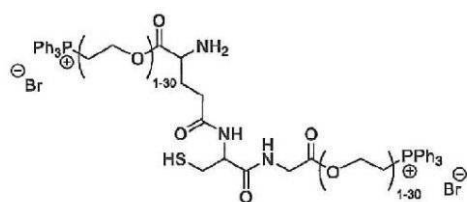
前記化合物が、以下から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

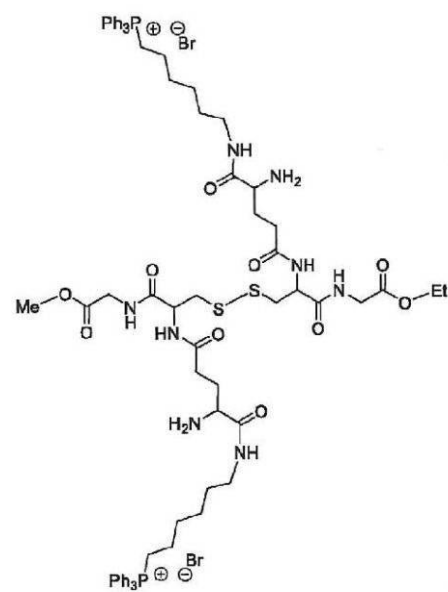
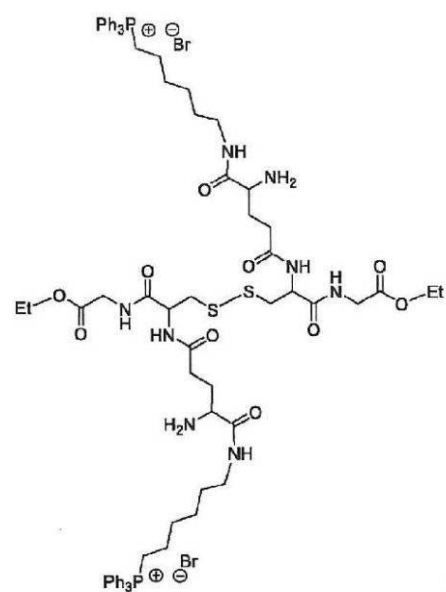
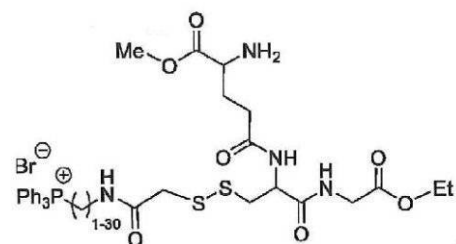
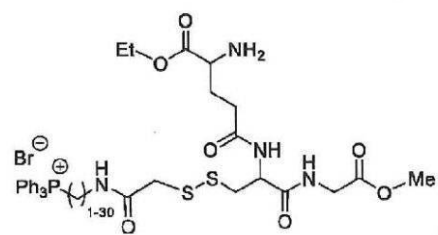
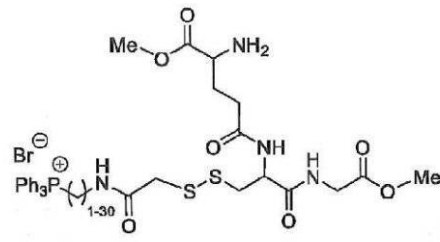
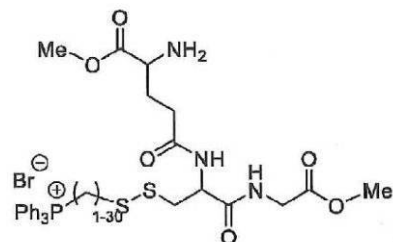
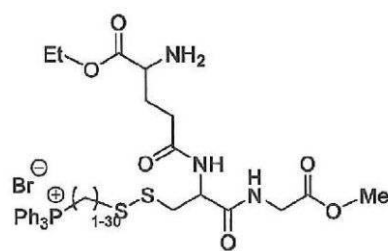
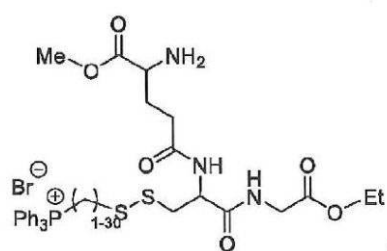
【化 10】

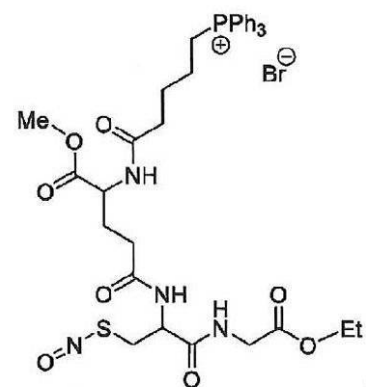
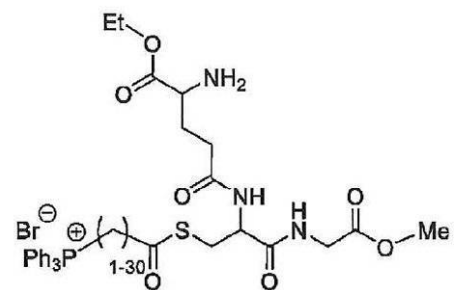
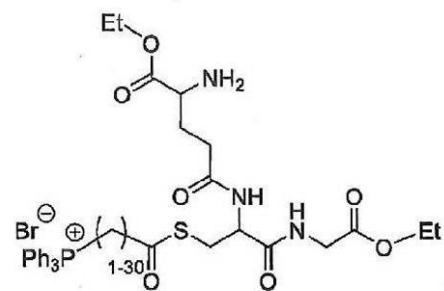
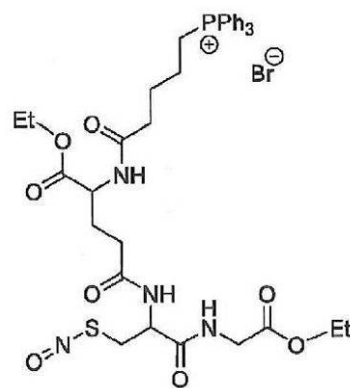


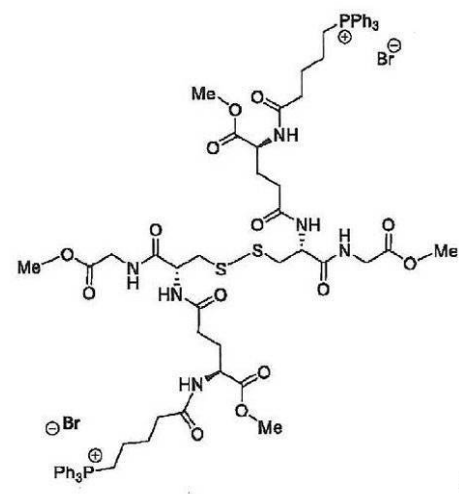
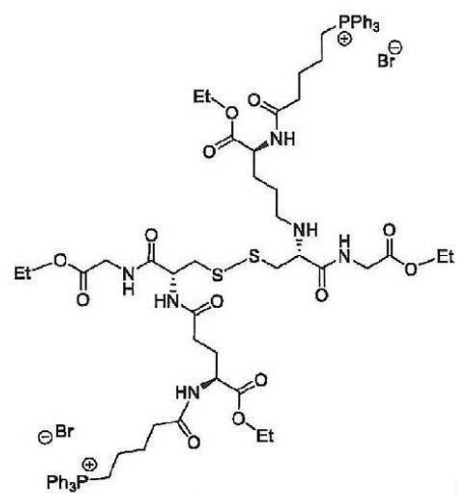
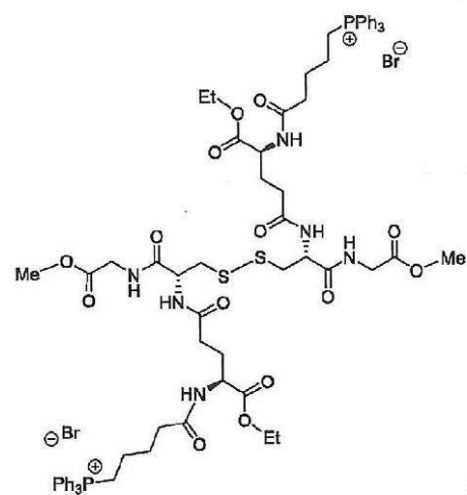
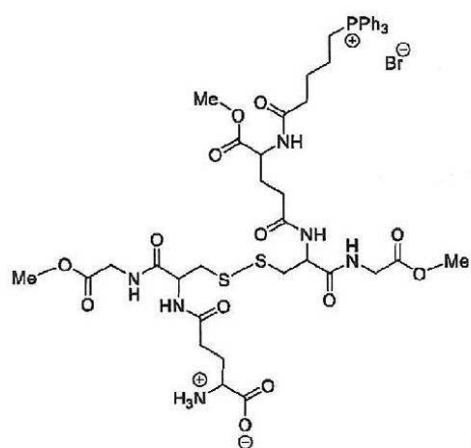
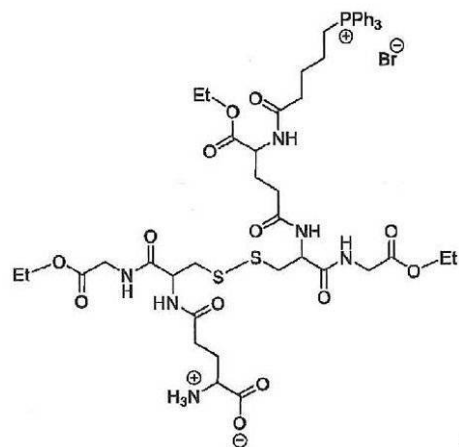
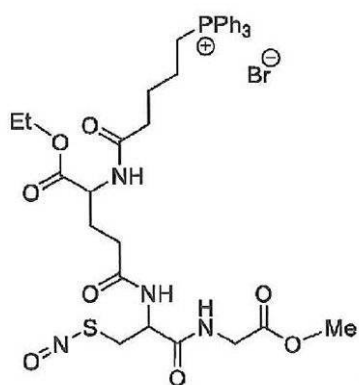


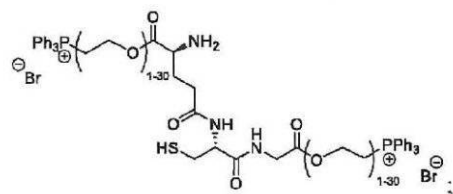
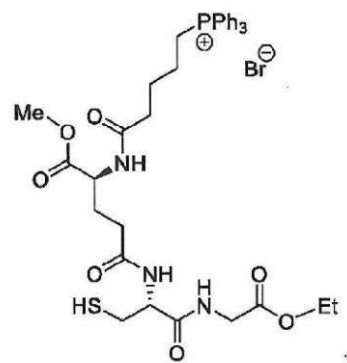
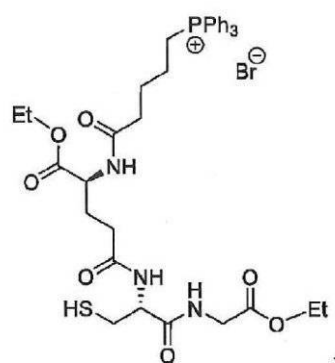
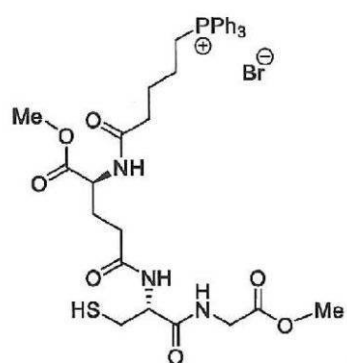
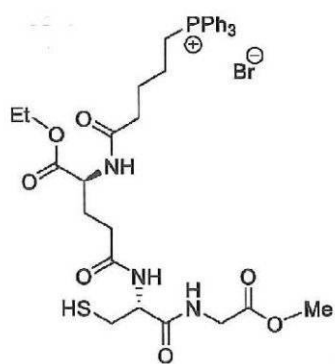
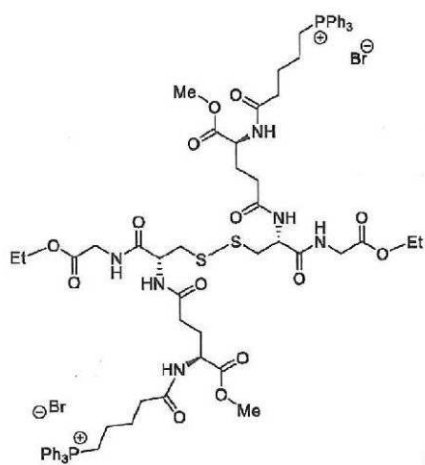


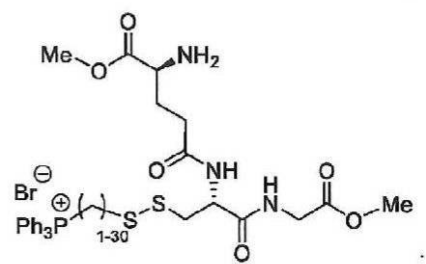
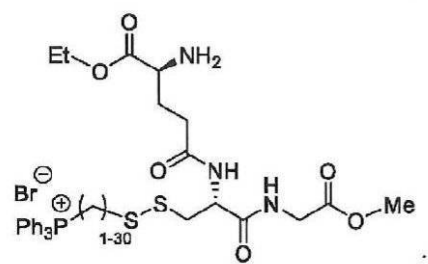
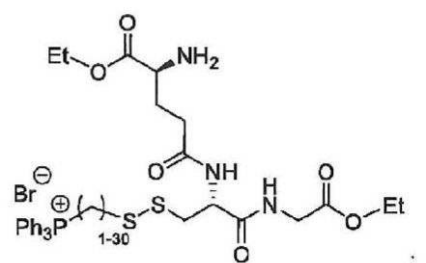
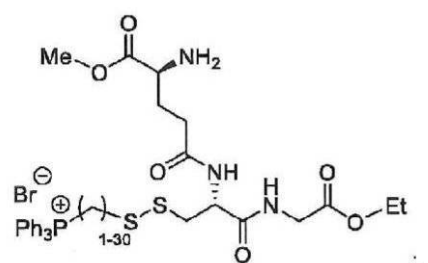
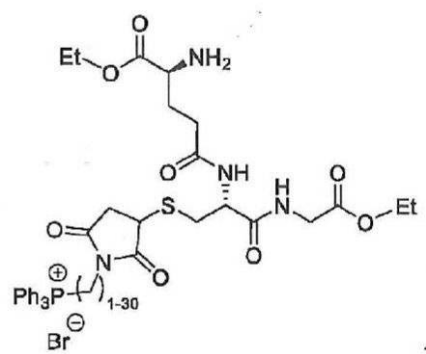
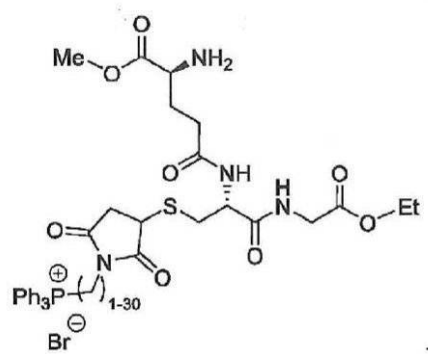
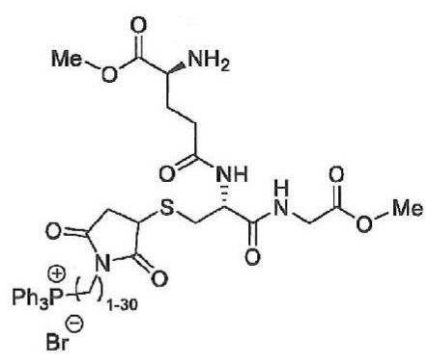
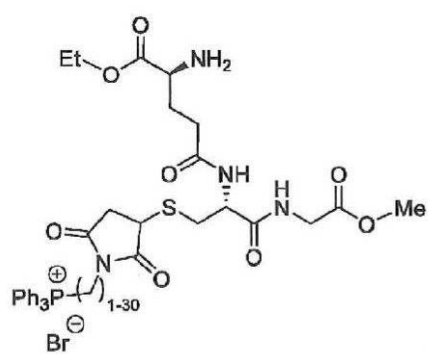


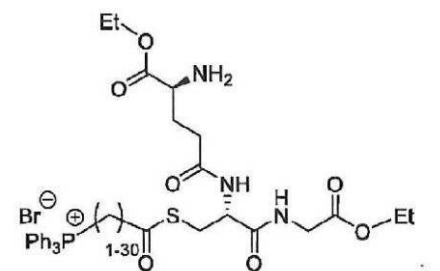
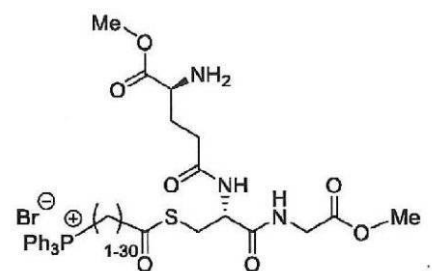
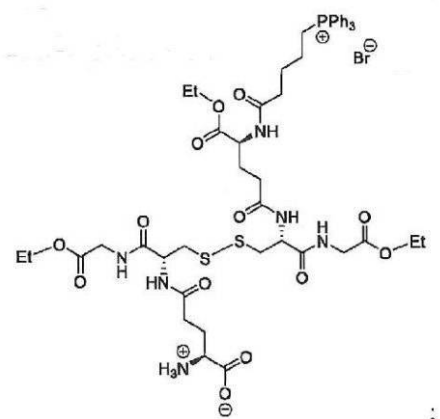
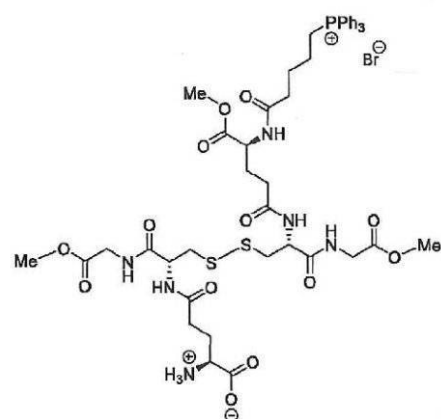
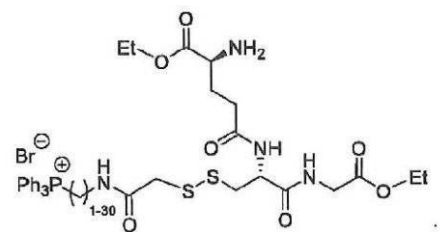
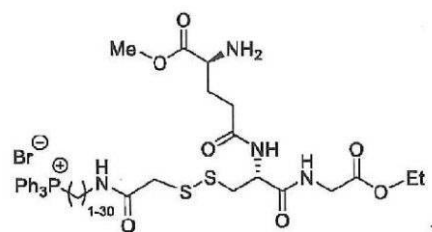
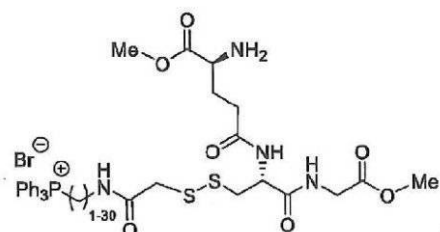
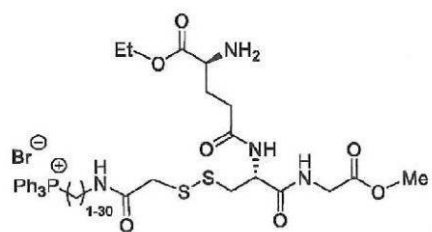




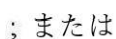






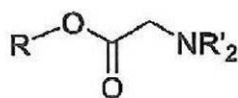




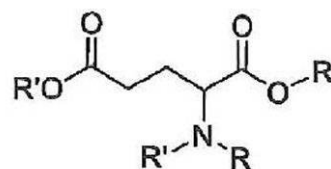


式7~12のいずれか1つを満たす構造を有する化合物：

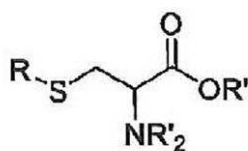
## 【化 1 0】



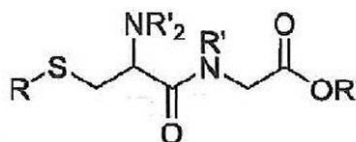
式 7



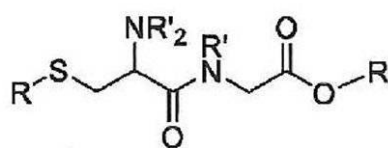
式 8



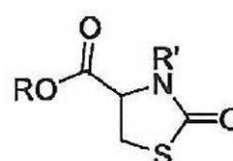
式 9



式 10



式 11



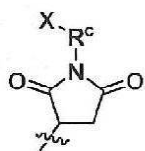
式 12

[ 各R'は、独立して、水素または保護基から選択され；各Rは、独立して、(1)カルボニル含有基、アルキレンオキシド、イミドエステルから選択されるリンカー基、または(2)マレイミド、ハロアセチル、またはピリジリジスルフィドから生成されるリンカー基を含むリンカー-X基であり；Xは $-P^+(R^d)_3$ または $-N^+(R^d)_3$  [ 各R<sup>d</sup>は、独立して、水素、脂肪族、アリール、または脂肪族-アリールから選択される ] から選択される ]。

## 【請求項 1 7】

前記リンカー-X基が、 $-C(O)R^cX$ 、 $-C(R^c)_2X$ 、 $-[(CH_2)_2O]_mX$ 、 $-C(=NH_2^+)NR^cX$ 、 $-CH_2C(O)NHR^cX$ 、 $-SR^cX$ 、または

## 【化 1 1】

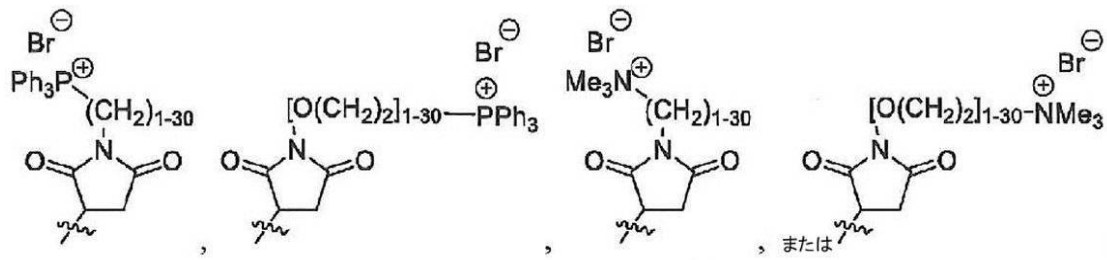


[ 各R<sup>c</sup>は、独立して、脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、脂肪族-アリール、ヘテロアリール、脂肪族-ヘテロアリール、ヘテロ脂肪族-アリール、またはヘテロ脂肪族-ヘテロアリールから選択され；各mおよびpは、独立して、1~30である ] から選択される、請求項 1 6 に記載の化合物。

## 【請求項 1 8】

前記リンカー-X基が、 $C(O)(CH_2)_{1-30}(P)^+Ph_3Br^-$ 、 $C(=NH_2^+)N(CH_2)_{1-30}(P)^+Ph_3Br^-$ 、 $CH_2C(O)NH(CH_2)_{1-30}(P)^+Ph_3Br^-$ 、 $S(CH_2)_{1-30}(P)^+Ph_3Br^-$ 、 $C(O)[O(CH_2)_2]_{1-30}(P)^+Ph_3Br^-$ 、 $C(=NH_2^+)NCH_2[O(CH_2)_2]_{1-30}(P)^+Ph_3Br^-$ 、 $CH_2C(O)NH[O(CH_2)_2]_{1-30}(P)^+Ph_3Br^-$ 、 $S[O(CH_2)_2]_{1-30}(P)^+Ph_3Br^-$ 、 $C(O)(CH_2)_{1-30}(N)^+Me_3Br^-$ 、 $C(=NH_2^+)N(CH_2)_{1-30}($

$N^+Me_3Br^-$ 、 $CH_2C(O)NH(CH_2)_{1-30}(N^+Me_3Br^-)$ 、 $S(CH_2)_{1-30}(N^+Me_3Br^-)$ 、 $C(O)[O(CH_2)_2]_{1-30}(N^+Me_3Br^-)$ 、 $C(=NH_2^+)NCH_2[O(CH_2)_2]_{1-30}(N^+Me_3Br^-)$ 、 $CH_2C(O)NH[O(CH_2)_2]_{1-30}(N^+Me_3Br^-)$ 、 $S[O(CH_2)_2]_{1-30}(N^+Me_3Br^-)$ 、  
 【化 1 2】

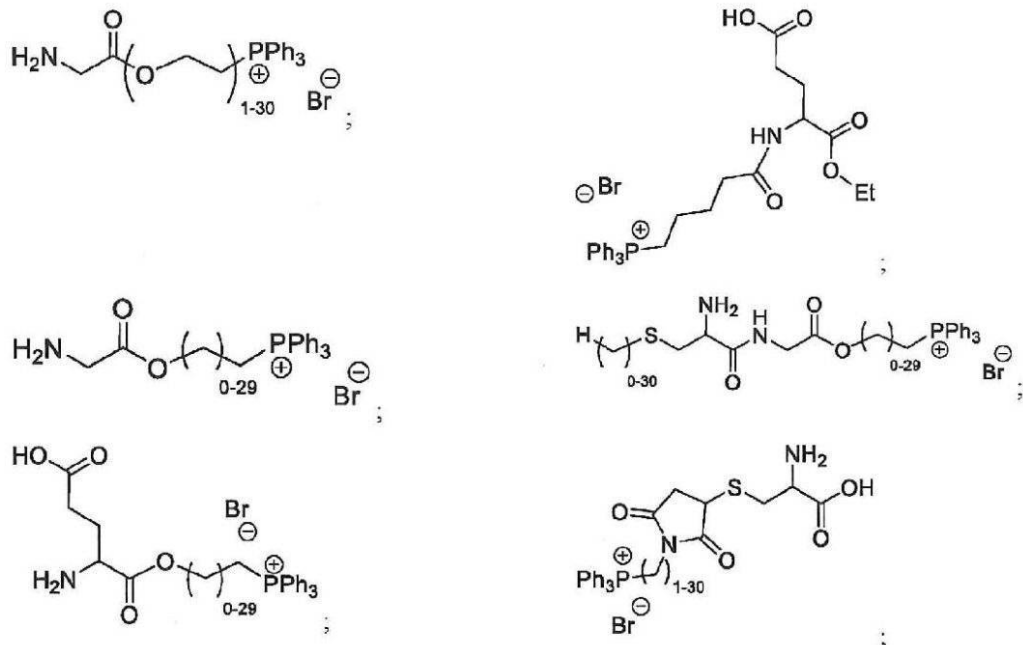


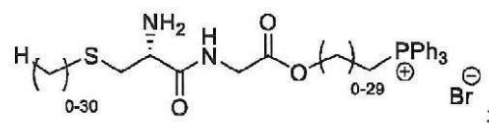
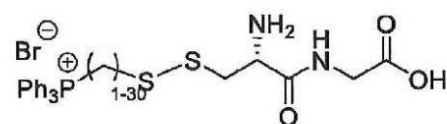
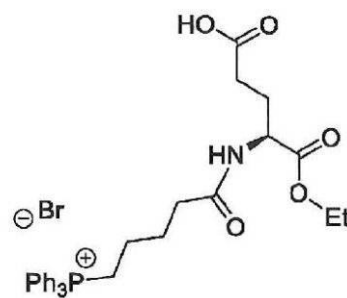
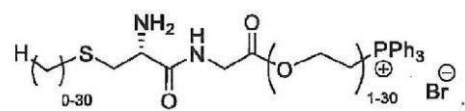
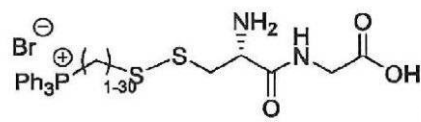
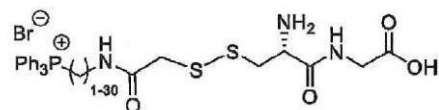
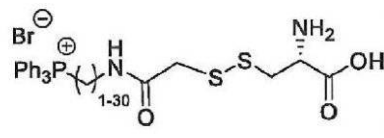
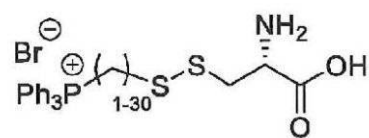
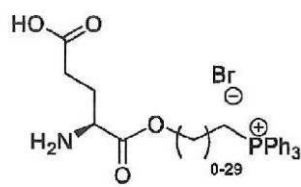
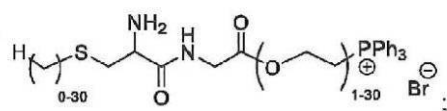
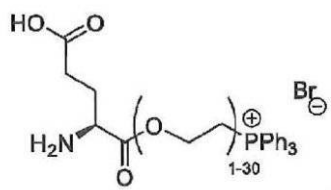
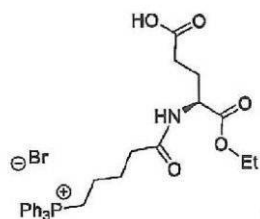
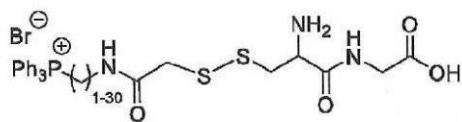
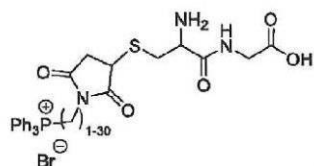
から選択される、請求項 1 6 に記載の化合物。

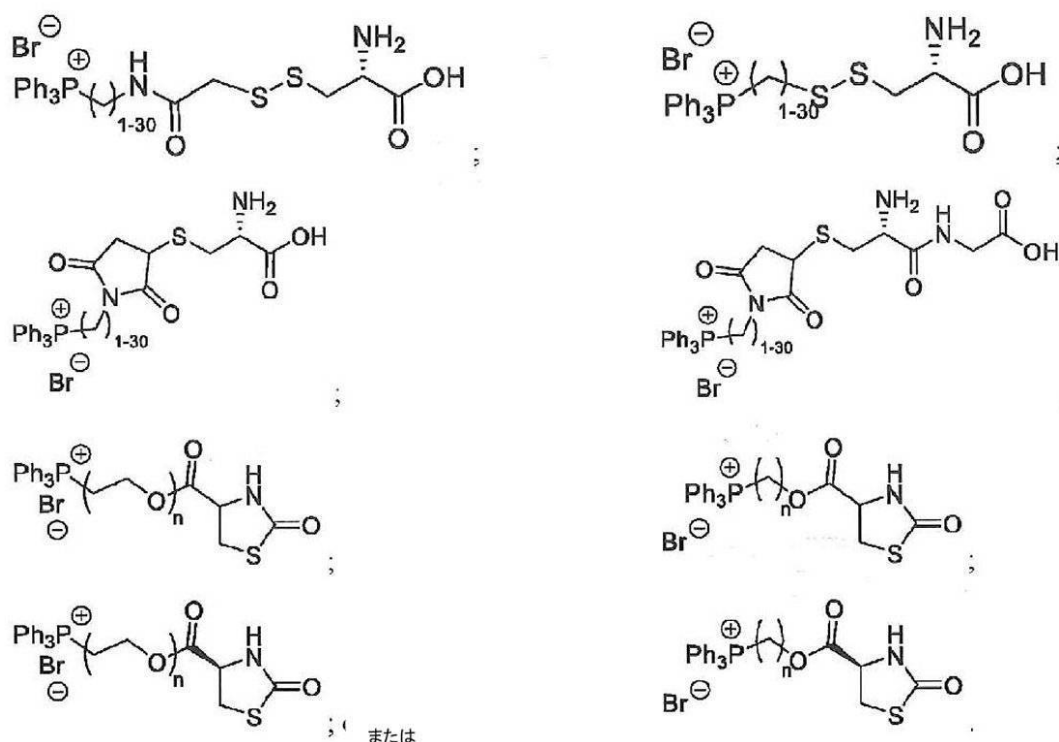
【請求項 1 9】

前記化合物が、以下から選択される、請求項 1 6 に記載の化合物：

【化 1 3】







【請求項 20】

請求項 1 ~ 15 または 16 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物と；

薬学的に許容される担体  
とを含む、医薬組成物。

【請求項 21】

前記組成物が、1つ以上の追加の治療剤をさらに含む、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記1つ以上の追加の治療剤が、N-アセチルシステイン、ビタミンE、ビタミンC、およびジアセチル-ビス(4-メチルチオセミカルバゾナト)銅IIから選択される、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

グルタチオンレベルの低下もしくは減少に関連する疾患または病状の治療に用いられる、請求項 1 ~ 15 もしくは 16、17 のいずれか一項に記載の化合物、および/またはその医薬組成物。

【請求項 24】

前記化合物が、被験体に投与するために製剤化された化合物である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

前記被験体がヒトである、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

前記グルタチオンレベルの低下もしくは減少に関連する疾患または病状が、ミトコンドリアグルタチオンレベルの低下によって引き起こされる、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

前記化合物が、電子伝達鎖(ETC)活性の減衰、ジカルボキシレート輸送のアロステリック阻害、NADH/NAD<sup>+</sup>酸化還元対からのGSH/GSSG酸化還元ネットワークの脱共役、ETCから発生するオキシダントへのミトコンドリア感受性、薬物および毒素に対する感受性の増強、透過性細孔開口およびプロアポトーシス因子の放出の開始、またはそれらの組み合わせ

に使用される、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

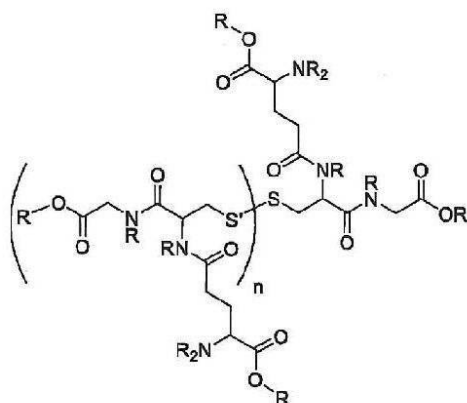
前記グルタチオンレベルの低下もしくは減少に関連する疾患または病状が、神経変性、脳卒中、糖尿病、心血管疾患、がん、筋傷害、筋肉ミオパチー、ウイルス感染、歯周病、血管障害、腎臓疾患、虚血-再灌流傷害、創傷修復の問題、炎症、統合失調症および他の神経心理学的障害、アセトアミノフェン毒性、急性アルコール毒性、慢性アルコール毒性、もしくはそれらの組み合わせである、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

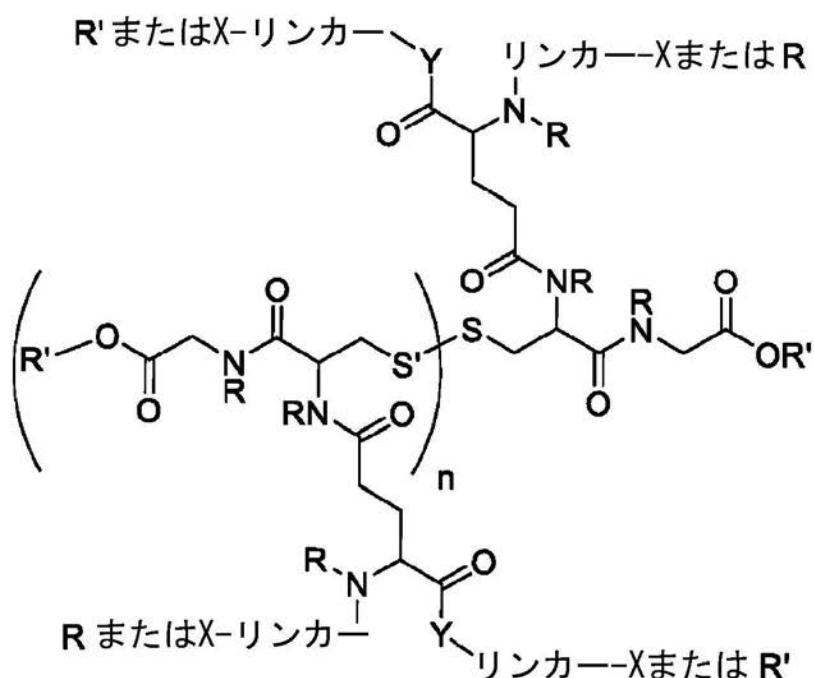
式Aを満たす構造を有する化合物を、酸触媒およびアルコール；標的化部位試薬、カップリング試薬、および塩基；またはそれらの組み合わせにばく露させ、式Bを満たす構造を有する化合物を形成する工程を含む方法；

[ここで、式Aは、

【化 1 4】



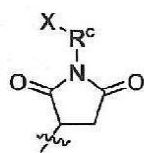
であり、式Bは、



であり；および

各Yは、酸素または-NR<sup>b</sup> [ R<sup>b</sup>は水素または保護基である ] から選択され；各Rは、独立して、水素または保護基から選択され；各R'は、独立して保護基であり；各リンカー-X基は、独立して、-C(O)R<sup>c</sup>X、-C(R<sup>c</sup><sub>2</sub>)<sub>p</sub>X、-[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>m</sub>X、-C(=NH<sub>2</sub><sup>+</sup>)NR<sup>c</sup>X、-CH<sub>2</sub>C(O)NHR<sup>c</sup>X、SR<sup>c</sup>

X、または  
【化 1 5】



[ 各 $R^c$ は、独立して、脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、脂肪族-アリール、ヘテロアリール、脂肪族-ヘテロアリール、ヘテロ脂肪族-アリール、またはヘテロ脂肪族-ヘテロアリールから選択され；各 $m$ および $p$ は、独立して、1～30である； $n$ は0または1である ] から選択される ]。

【請求項 3 0】

式Aを満たす構造を有する前記化合物を、(i)前記酸触媒およびアルコールならびに(ii)前記標的化部位試薬、前記カップリング試薬、および前記塩基に順次ばく露させる工程を含む、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記方法が、式Aを満たす構造を有する前記化合物を、前記酸触媒および前記アルコールに最初にばく露させて1つ以上の保護基を含む化合物を形成し、次いで保護された生成物を前記標的化部位試薬、前記カップリング試薬、および前記塩基にばく露させて式Bを満たす構造を有する化合物を形成する工程を含む、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記方法が、式Aを満たす構造を有する前記化合物を、前記標的化部位試薬、前記カップリング試薬、および前記塩基に最初にばく露させて1つ以上の標的化部位を含む化合物を形成し、次いで前記生成物を前記酸触媒および前記アルコールにばく露させて式Bを満たす構造を有する化合物を形成する工程を含む、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記酸触媒が、塩化チオニル、塩化トシル、または塩化メシルである、請求項 2 9 に記載の方法。

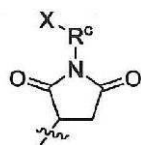
【請求項 3 4】

前記アルコールが、式 $R'OH$  [ $R'$ は、脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、脂肪族-アリール、ヘテロアリール、脂肪族-ヘテロアリール、ヘテロ脂肪族-アリール、またはヘテロ脂肪族-ヘテロアリールから選択される保護基である ] を有する、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記標的化部位試薬が、式 $Y$ -リンカー-X [ 前記リンカー-X基は、 $-C(O)R^cX$ 、 $-[(CH_2)_2O]_mX$ 、 $-C(R^c)_2)_pX$ 、 $-C(=NH_2^+)NR^cX$ 、 $-CH_2C(O)NHR^cX$ 、 $-SR^cX$ 、または

【化 1 6】



[ 各 $R^c$ は、独立して、脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、脂肪族-アリール、ヘテロアリール、脂肪族-ヘテロアリール、ヘテロ脂肪族-アリール、またはヘテロ脂肪族-ヘテロアリールから選択され；各 $X$ は、独立して、 $-P^+(R^d)_3$ または $-N^+(R^d)_3$  [ 各 $R^d$ は、独立して、水素、脂肪族、アリール、または脂肪族-アリールから選択される ] から選択され；各 $m$ および $p$ は、独立して、1～30である ] から選択される ] を有する、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記カップリング試薬が、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-ヘキサフルオロホスフェート、2-(6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド・HCl、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモ-トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートから選択される、請求項 29 に記載の方法。

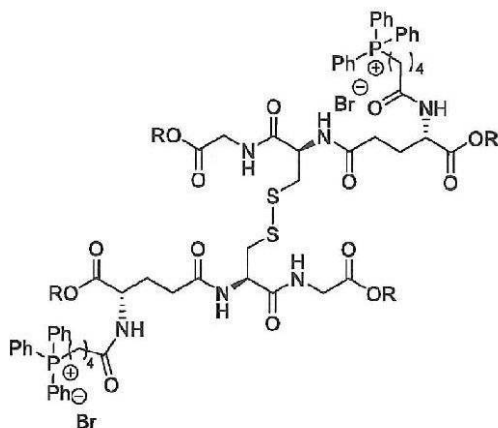
【請求項 37】

請求項 1 に記載の化合物の製造方法であって、

グルタチオンジスルフィドを塩化チオニルおよびメタノールまたはエタノールから選択されるアルコールにばく露して保護されたグルタチオンジスルフィドを形成する工程；

前記保護されたグルタチオンジスルフィドを、(4-カルボキシブチル)トリフェニルホスホニウムブロミド、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド・HCl、ヒドロキシベンゾトリアゾール、ジイソプロピルエチルアミン、およびアルコール溶媒にばく露して、構造

【化 17】



[ Rはメチルまたはエチルである ] を有する化合物を形成する工程を含む、方法。

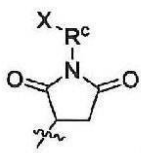
【請求項 38】

グリシン、システイン、またはグルタミン酸から選択される1つ以上のペプチドを、標的化部位試薬、カップリング試薬、および塩基にばく露させる工程を含む、請求項 19 に記載の化合物の製造方法。

【請求項 39】

前記標的化部位試薬が、 $-C(O)R^cX$ 、 $-[(CH_2)_2O]_mX$ 、 $-C(R^c)_pX$ 、 $-C(=NH_2^+)NR^cX$ 、 $-CH_2C(O)NHR^cX$ 、 $-SR^cX$ 、または

【化 18】



[ 各  $R^c$  は、独立して、脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、脂肪族-アリール、ヘテロアリール、脂肪族-ヘテロアリール、ヘテロ脂肪族-アリール、またはヘテロ脂肪族-ヘテロア



リールから選択され；各Xは、独立して、 $-P^+(R^d)_3$ または $-N^+(R^d)_3$  [ 各 $R^d$ は、独立して、水素、脂肪族、アリール、または脂肪族-アリールから選択される ] から選択され；mおよびpは、独立して、1～30である ] から選択されるリンカー-X基を含む、請求項38に記載の方法。

【請求項40】

前記カップリング試薬が、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-ヘキサフルオロホスフェート、2-(6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド・HCl、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモ-トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートから選択される、請求項38に記載の方法。

【請求項41】

以下から選ばれる化合物。

【化19】

