

【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18年8月10日(2006.8.10)

【公表番号】特表2006-510617(P2006-510617A)

【公表日】平成18年3月30日(2006.3.30)

【年通号数】公開・登録公報2006-013

【出願番号】特願2004-553837(P2004-553837)

【国際特許分類】

C 0 7 D 209/46 (2006.01)
A 6 1 K 31/4035 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)
A 6 1 P 27/06 (2006.01)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)
A 6 1 P 17/10 (2006.01)
A 6 1 P 31/04 (2006.01)
A 6 1 P 3/06 (2006.01)
A 6 1 P 31/10 (2006.01)
A 6 1 P 31/22 (2006.01)
A 6 1 P 33/02 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 37/02 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/02 (2006.01)
A 6 1 P 7/06 (2006.01)
A 6 1 P 19/08 (2006.01)
A 6 1 P 7/02 (2006.01)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)
A 6 1 P 7/00 (2006.01)
A 6 1 P 37/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/14 (2006.01)
A 6 1 P 19/04 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 3/14 (2006.01)
A 6 1 P 1/02 (2006.01)
A 6 1 P 35/02 (2006.01)
A 6 1 P 15/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
A 6 1 P 11/02 (2006.01)
A 6 1 P 17/04 (2006.01)

A 6 1 P 19/06 (2006.01)
A 6 1 P 13/02 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 33/06 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 29/02 (2006.01)
A 6 1 P 21/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/18 (2006.01)
A 6 1 P 25/04 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
C 0 7 C 229/34 (2006.01)

【 F I 】

| | | |
|---------|---------|-------|
| C 0 7 D | 209/46 | C S P |
| A 6 1 K | 31/4035 | |
| A 6 1 P | 43/00 | 1 0 5 |
| A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 P | 3/10 | |
| A 6 1 P | 27/02 | |
| A 6 1 P | 37/06 | |
| A 6 1 P | 27/06 | |
| A 6 1 P | 37/08 | |
| A 6 1 P | 17/10 | |
| A 6 1 P | 31/04 | |
| A 6 1 P | 3/06 | |
| A 6 1 P | 31/10 | |
| A 6 1 P | 31/22 | |
| A 6 1 P | 33/02 | |
| A 6 1 P | 29/00 | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 19/02 | |
| A 6 1 P | 37/02 | |
| A 6 1 P | 9/00 | |
| A 6 1 P | 17/02 | |
| A 6 1 P | 7/06 | |
| A 6 1 P | 19/08 | |
| A 6 1 P | 7/02 | |
| A 6 1 P | 1/16 | |
| A 6 1 P | 7/00 | |
| A 6 1 P | 37/00 | |
| A 6 1 P | 31/14 | |
| A 6 1 P | 19/04 | |
| A 6 1 P | 43/00 | 1 7 1 |
| A 6 1 P | 35/00 | |
| A 6 1 P | 3/14 | |
| A 6 1 P | 1/02 | |
| A 6 1 P | 35/02 | |
| A 6 1 P | 15/00 | |
| A 6 1 P | 1/04 | |
| A 6 1 P | 13/12 | |

A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 19/06
A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 33/06
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 29/02
A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 25/04
A 6 1 K 45/00
C 0 7 C 229/34
C 0 7 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成18年6月20日(2006.6.20)

【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】

鏡像異性的に純粋な(+) - 3 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 3 - (1 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - プロピオンアミド、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、細胞における TNF - α の産生を阻害するための医薬組成物。

【請求項2】

鏡像異性的に純粋な(+) - 3 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 3 - (1 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - プロピオンアミド、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、細胞における PDE 4 の活性を阻害するための医薬組成物。

【請求項3】

細胞が哺乳動物細胞である、請求項1または2の医薬組成物。

【請求項4】

細胞がヒト細胞である、請求項3の医薬組成物。

【請求項5】

患者における TNF - α 濃度を減少させることにより改善される疾病または疾患を治療または予防するための医薬組成物であって、鏡像異性的に純粋な(+) - 3 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 3 - (1 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - プロピオンアミド、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的または予防的

有効量を含む該医薬組成物。

【請求項 6】

患者における癌を治療または予防するための医薬組成物であって、鏡像異性的に純粋な (+)-3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミド、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的または予防的有効量を含む該医薬組成物。

【請求項 7】

アルキル化剤、ナイトロジェンマスタード、JNK阻害剤、抗生物質、抗腫瘍剤、エチレンイミン、メチルメラミンアルキルスルホナート、ニトロソウレア、トリアゼン、葉酸類似体、ピリミジン類似体、プリン類似体、ピンカアルカロイド、エピポドフィロトキシン、ステロイド、トポイソメラーゼ阻害剤、または抗癌ワクチンと組み合わせて用いられる、請求項 5 または 6 の医薬組成物。

【請求項 8】

疾病または疾患が、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植拒絶反応、新生血管緑内障、後水晶体線維増殖、増殖性硝子体網膜症、トラコーマ、近視、視窩、流行性角結膜炎、アトピー性角膜炎、上輪部結膜炎、乾性翼状片角膜炎、シェーグレン症、酒さ性ざそう、フリクテン性角膜炎、梅毒、脂質変性、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染、帯状疱疹感染、原虫感染、カポジ肉腫、モーレン潰瘍、テリエン周辺角膜変性、辺縁角膜炎、リウマチ様関節炎、全身性エリテマトーデス、多発性動脈炎、外傷、ウェグナーサルコイドーシス、強膜炎、スティーブンジョンソン病、放射状角膜切除術、鎌状赤血球貧血、サルコイド、弾力線維性仮性黄色腫、パジェット病、静脈閉塞症、動脈閉塞症、頸動脈閉塞性疾患、慢性ブドウ膜炎、慢性硝子体炎、ライム病、イールズ病、ベーチェット病、網膜炎、脈絡膜炎、推定眼ヒストプラスマ症、ベスト病、シュタルガルト病、扁平部炎、慢性網膜剥離、過粘度症候群、トキソプラズマ症、硬化性胆管炎、ルベオーシス、内毒素血症、毒素性ショック症候群、変形性関節症、レトロウイルス複製、消耗、髄膜炎、シリカによって引き起こされる線維症、アスベストによって引き起こされる繊維症、家畜疾患、悪性腫瘍性高カルシウム血症、脳卒中、急性循環不全、歯周炎、歯肉炎、大赤血球性貧血、不応性貧血、または 5q-症候群である、請求項 5 の医薬組成物。

【請求項 9】

癌が固形癌または血液により運ばれる癌 (blood borne tumor) である、請求項 6 の医薬組成物。

【請求項 10】

癌が多発性骨髄腫、急性白血病、リンパ芽球性白血病、骨髄性白血病、リンパ性白血病、または骨髄球性白血病である、請求項 6 の医薬組成物。

【請求項 11】

固形癌が乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、腎臓癌、または神経膠腫癌である、請求項 9 の医薬組成物。

【請求項 12】

患者が哺乳動物である、請求項 5 または 6 の医薬組成物。

【請求項 13】

鏡像異性的に純粋な (+)-3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドが非経口、経皮、経粘膜、経鼻、口腔内、舌下、局所または経口で投与される、請求項 5 または 6 の医薬組成物。

【請求項 14】

治療的または予防的有効量が約 1 mg ~ 約 5,000 mg / 日である、請求項 13 の医薬組成物。

【請求項 15】

治療的または予防的有効量が約 10 mg ~ 約 2,500 mg / 日である、請求項 14 の医薬組成物。

【請求項 16】

治療的または予防的有効量が約 100 mg ~ 約 1,200 mg / 日である、請求項 15 の医薬組成物。

【請求項 17】

患者における P D E 4 の阻害により改善される疾病または疾患を治療または予防するための医薬組成物であって、鏡像異性的に純粋な (+) - 3 - (3 , 4 -ジメトキシ-フェニル) - 3 - (1 -オキソ-1 , 3 -ジヒドロ-イソインドール-2 -イル) -プロピオンアミド、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的または予防的有効量を含む該医薬組成物。

【請求項 18】

患者における細胞内 c A M P 濃度を調節するための医薬組成物であって、鏡像異性的に純粋な (+) - 3 - (3 , 4 -ジメトキシ-フェニル) - 3 - (1 -オキソ-1 , 3 -ジヒドロ-イソインドール-2 -イル) -プロピオンアミド、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的または予防的有効量を含む該医薬組成物。

【請求項 19】

患者におけるうつ病、喘息、炎症、炎症性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、リウマチ様関節炎、変形性関節症、慢性閉塞性肺疾患、慢性炎症性肺疾患、炎症性腸疾患、クローン病、ベーチェット病、大腸炎、慢性気管支炎、アレルギー性鼻炎、関節炎、関節の炎症、潰瘍性大腸炎、アトピー性湿疹、脳卒中、骨吸収疾患、多発性硬化症、じんま疹、アレルギー性結膜炎、春季結膜炎、眼の炎症、眼におけるアレルギー性反応、好酸性肉芽腫、通風性関節炎、関節疾患、成人呼吸窮迫症候群、尿崩症、角化症、脳の老化、多発梗塞性痴呆、老年期痴呆、パーキンソン病に伴う記憶障害、心停止、間欠性跛行、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症、敗血症、敗血症ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌敗血症、毒素性ショック症候群、急性呼吸窮迫症候群、脳性マラリア、珪肺、肺サルコイドーシス、再灌流障害、移植片対宿主反応、同種移植片拒絶、感染症による発熱、筋肉痛、マラリア、H I V、A I D S、A R C、悪液質、ケロイド形成、癍痕組織形成、発熱 (pyresis)、全身性エリスマトーデス、1型糖尿病、アナフィラキシー性紫斑病腎炎、慢性糸球体腎炎、白血病、遅発性ジスキネジア、酵母感染、真菌感染、胃腸保護を必要とする疾患、または炎症または疼痛に伴う神経性炎症性疾患を治療または予防するための医薬組成物であって、鏡像異性的に純粋な (+) - 3 - (3 , 4 -ジメトキシ-フェニル) - 3 - (1 -オキソ-1 , 3 -ジヒドロ-イソインドール-2 -イル) -プロピオンアミド、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的または予防的有効量を含む該医薬組成物。

【請求項 20】

患者における骨髄異形成症候群を治療または予防するための医薬組成物であって、鏡像異性的に純粋な (+) - 3 - (3 , 4 -ジメトキシ-フェニル) - 3 - (1 -オキソ-1 , 3 -ジヒドロ-イソインドール-2 -イル) -プロピオンアミド、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的または予防的有効量を含む該医薬組成物。

【請求項 21】

患者における骨髄増殖性疾患を治療または予防するための医薬組成物であって、鏡像異性的に純粋な (+) - 3 - (3 , 4 -ジメトキシ-フェニル) - 3 - (1 -オキソ-1 , 3 -ジヒドロ-イソインドール-2 -イル) -プロピオンアミド、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的または予防的有効量を含む該医薬組成物。

【請求項 22】

患者における疼痛を治療または予防するための医薬組成物であって、鏡像異性的に純粋な (+) - 3 - (3 , 4 -ジメトキシ-フェニル) - 3 - (1 -オキソ-1 , 3 -ジヒドロ-イソインドール-2 -イル) -プロピオンアミド、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的または予防的有効量を含む該医薬組成物。

【請求項 23】

患者における黄斑変性を治療または予防するための医薬組成物であって、鏡像異性的に純粋な (+) - 3 - (3 , 4 -ジメトキシ-フェニル) - 3 - (1 -オキソ-1 , 3 -ジヒドロ-イ

ソインドール-2-イル)-プロピオンアミド、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的または予防的有効量を含む該医薬組成物。

【請求項24】

抗ヒスタミン剤、抗炎症薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド、抗癌剤、造血因子、サイトカイン、幹細胞移植、またはキナーゼ阻害剤と組み合わせて用いられる、請求項17～23のいずれか1つの医薬組成物。

【請求項25】

疾病または疾患が呼吸器疾患、喘息、アレルギー性鼻炎、炎症または慢性炎症性肺疾患である、請求項17の医薬組成物。

【請求項26】

疾病または疾患が慢性閉塞性肺疾患である、請求項17の医薬組成物。

【請求項27】

患者が哺乳動物である、請求項17～23のいずれか1つの医薬組成物。

【請求項28】

鏡像異性的に純粋な(+)-3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドが非経口、経皮、経粘膜、経鼻、口腔内、舌下、局所、または経口で投与される、請求項17～23のいずれか1つの医薬組成物。

【請求項29】

治療的または予防的有効量が約1mg～約5,000mg/日である、請求項17～23のいずれか1つの医薬組成物。

【請求項30】

治療的または予防的有効量が約10mg～約2,500mg/日である、請求項29の医薬組成物。

【請求項31】

治療的または予防的有効量が約100mg～約1,200mg/日である、請求項30の医薬組成物。

【請求項32】

鏡像異性的に純粋な(+)-3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドが1日2回投与される、請求項30または31の医薬組成物。

【請求項33】

鏡像異性的に純粋な(+)-3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミド、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物；および薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項34】

前記医薬組成物が患者への非経口、経皮、経粘膜、経鼻、口腔内、舌下、局所または経口投与に適切である、請求項33の医薬組成物。

【請求項35】

(-)異性体を実質的に含まない、鏡像異性的に純粋な(+)-3-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項36】

キラルアミノ酸塩である、請求項35の鏡像異性的に純粋な塩。

【請求項37】

キラルアミノ酸がアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、オルニチン、4-アミノ酪酸、2-アミノイソ酪酸、3-アミノプロピオ

ン酸、オルニチン、ノルロイシン、ノルバリン、ヒドロキシプロリン、サルコシン、シトルリン、システイン酸、*t*-ブチルグリシン、*t*-ブチルアラニン、フェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、*N*-アセチル-フェニルアラニンまたは*N*-アセチル-ロイシンのD異性体である、請求項36の鏡像異性的に純粋な塩。

【請求項38】

鏡像異性的に純粋な(+)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドの製造方法であって、

(a)(S)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)プロピオン酸を生成させるのに十分な条件下で、(S)-3-アミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸とフタルジカルボキシアルデヒドを接触させ；そして

(b)(+)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオンアミドを生成させるのに十分な条件下で、(S)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)プロピオン酸を還元させることを含む該方法。

【請求項39】

(S)-3-アミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸を生成させるのに十分な条件下で、(S)-3-アミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-プロピオン酸メチルのキラルアミノ酸塩を塩化メチレンおよびテトラヒドロフランと接触させる、請求項38の方法。

【請求項40】

(S)-3-アミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチルのキラルアミノ酸塩を生成するのに十分な条件下で、3-アミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチルをキラルアミノ酸と接触させる、請求項39の方法。

【請求項41】

キラルアミノ酸がアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、オルニチン、4-アミノ酪酸、2-アミノイソ酪酸、3-アミノプロピオン酸、オルニチン、ノルロイシン、ノルバリン、ヒドロキシプロリン、サルコシン、シトルリン、システイン酸、*t*-ブチルグリシン、*t*-ブチルアラニン、フェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、*N*-アセチル-フェニルアラニンまたは*N*-アセチル-ロイシンのD異性体である、請求項39または40の方法。

【請求項42】

キラルアミノ酸塩が*N*-アセチル-D-フェニルアラニンである、請求項41の方法。

【請求項43】

(+)-3-アミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸メチルの鏡像異性的に純粋な塩。

【請求項44】

キラルアミノ酸塩である、請求項43の鏡像異性的に純粋な塩。

【請求項45】

キラルアミノ酸がアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、オルニチン、4-アミノ酪酸、2-アミノイソ酪酸、3-アミノプロピオン酸、オルニチン、ノルロイシン、ノルバリン、ヒドロキシプロリン、サルコシン、シトルリン、システイン酸、*t*-ブチルグリシン、*t*-ブチルアラニン、フェニルグリシン、シクロヘキシルアラニン、*N*-アセチル-フェニルアラニンまたは*N*-アセチル-ロイシンのD異性体である、請求項44の鏡像異性的に純粋な塩。

【請求項46】

(+) - 3 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) プロピオン酸メチル ・ N - アセチル - D - フェニルアラニン塩。