

【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5月18日(2006.5.18)

【公表番号】特表2002-514578(P2002-514578A)

【公表日】平成14年5月21日(2002.5.21)

【出願番号】特願2000-547948(P2000-547948)

【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 9/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 17/06 (2006.01)**

**A 6 1 P 19/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 27/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 27/06 (2006.01)**

**A 6 1 P 29/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 31/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 31/22 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 37/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 209/46

A 6 1 K 31/4035

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 27/06

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 31/22

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成18年3月23日(2006.3.23)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

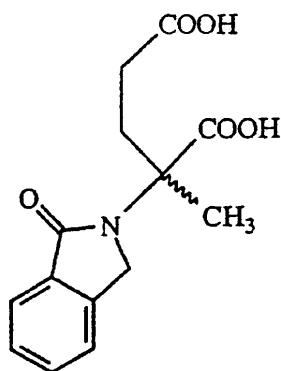
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】以下の式を有する化合物。

## 【化 1】



【請求項 2】 R - ( + ) - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸である請求項 1 記載の化合物の立体異性体。

【請求項 3】 S - ( - ) - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸である請求項 1 記載の化合物の立体異性体。

【請求項 4】 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸の製造方法であって、以下の

a) 無水溶媒中で 2 - メチルグルタミン酸、無水フタル酸およびアミンを反応させる工程と、

b) 2 - メチル - N - フタロイルグルタミン酸中間体を回収する工程と、

c) 酸中に 2 - メチル - N - フタロイルグルタミン酸中間体を溶解し、その後亜鉛ダストを加える工程と、

d) 不活性ガス中で還流下で c) で生成された混合物を加熱する工程と、および

e) その結果生じる 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸を回収し、任意に精製する工程と、

を含む方法。

【請求項 5】 前記アミンは、トリエチルアミン、ジエチルアミンおよびピリジンから成る群から選択される請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】 前記酸は、氷酢酸である請求項 4 記載の方法。

【請求項 7】 DL - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸の ( S ) および ( R ) エナンチオマーの分離方法であって、以下の：

a) キラル HPLC カラムに DL - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸の溶液を入れる工程と、および

b) R - ( + ) - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸と S - ( - ) - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸を分離的に溶離する工程と、

を含む方法。

【請求項 8】 ( R ) - ( + ) - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸と ( S ) - ( - ) - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸は、1 : 1 : 5 : 0.1 のモル比で C H<sub>3</sub> C N / M e O H / H<sub>2</sub> O / H O A c を包含する溶媒混合物で HPLC カラムから分離的に溶離される請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】 DL - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸の ( S ) および ( R ) エナンチオマーの分離方法であって、以下の：

a) DL - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸のジエステルを生成する工程と、

b) エナンチオマー特異的加水分解剤でジエステルエナンチオマーを分離する工程と、

c) シリカゲルカラム上で加水分解物質を分離する工程と、および

d) 個々のエナンチオマーを完全に加水分解して、R - ( + ) - 2 - メチル - 2 - フ

ルイミジノグルタル酸およびS - ( - ) - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸を生成する工程と、  
を含む方法。

【請求項10】 工程b)の前記エナンチオマー特異的加水分解剤は、チロCLEC<sup>TM</sup> - BLである請求項9記載の方法。

【請求項11】 工程c)で生成された前記部分的加水分解化中間体を氷酢酸と濃塩酸の1:1混合物で処理することにより、前記個々のエナンチオマーは完全に加水分解される請求項9記載の方法。

【請求項12】 製薬上許容可能な担体ならびにDL - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸、R - ( + ) - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸、S - ( - ) - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸およびそれらの組合せから成る群から選択される化合物を包含する製剤組成物。

【請求項13】 前記組成物は、錠剤、丸薬、カプセル、座薬、サッシェ、顆粒、粉末、クリーム、ローション、軟膏、パッチ、液体溶液、懸濁液、分散液、乳濁液、シロップ、リポソーム、マイクロ粒子およびマイクロカプセルの形態である請求項12記載の組成物。

【請求項14】 ヒトまたは動物における望ましくない血管新生の阻害のための薬学的組成物であって、血管新生阻害量のDL - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸、R - ( + ) - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸、S - ( - ) - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸およびそれらの組合せを含む、薬学的組成物。

【請求項15】 経口、非経口、直腸、腔、局所、経皮、静脈内、筋内、腹腔内または皮下投与される、請求項14記載の薬学的組成物。

【請求項16】 前記血管新生阻害量は約100mg/kg/日~約2000mg/kg/日である請求項14記載の薬学的組成物。

【請求項17】 前記望ましくない血管新生は、糖尿病性網膜症、早熟の網膜症、角膜移植拒絶、血管新生緑内障、水晶体後線維増殖症、流行性角結膜炎、ビタミンA欠損症、コンタクトレンズ過装着、アトピー性角膜炎、上縁角膜炎、乾性翼状角膜炎、シェーグレン症候群、酒さ性ざ瘡、フィレクトニューロシス、梅毒、ミコバクテリウム感染、脂質変性、化学的火傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染、帯状ヘルペス感染、原生動物感染、カポジ肉腫、モーレン潰瘍、テリエン辺縁変性、辺縁性表皮剥離、外傷、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性動脈炎、ウェーゲ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、放射状角膜切開、黄斑変性、鎌状赤血球貧血、サルコイド、弾性線維性仮性黄色腫、パジェット病、静脈閉塞、動脈閉塞、頸動脈閉塞病、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、網膜炎または脈絡膜炎を引き起こす感染、推定眼ヒストプラスマ症、ベスト病、近視、眼痘痕、シュタルガルト病、毛様体皺裂炎、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキソプラスマ症、後レーザー合併症、ルベオーシス、線維血管または線維性組織の異常増殖、増殖性硝子体網膜症、バルトネラ症、血管腫、オースラー - ウェーバー - レンドゥ病、固形腫瘍、血液性腫瘍、後天性免疫不全症候群、眼の新生血管形成病、加齢性黄斑変性、骨関節症、神経膠腫、慢性炎症により引き起こされる疾患、クローン病、潰瘍性結腸炎、横紋筋肉腫、網膜芽細胞腫の腫瘍、ユーイング肉腫の腫瘍、神経芽細胞腫の腫瘍、骨肉腫の腫瘍、白血病、乾癬、アテローム硬化症、聴神経腫、神経線維腫、トラコーマ、化膿性肉芽腫および類天疱瘡から成る群から選択される疾患で起こる請求項14の薬学的組成物。

【請求項18】 経口、非経口、直腸、腔、局所、経皮、静脈内、筋内、腹腔内または皮下投与される、請求項17記載の薬学的組成物。

【請求項19】 前記血管新生阻害量は、約100mg/kg/日~約2000mg/kg/日である請求項17記載の薬学的組成物。

【請求項20】 ヒトまたは動物における癌の治療のための薬学的組成物であって、癌治療有効量のDL - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸、R - ( + ) - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸、S - ( - ) - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸またはそれらの組合せを含む、薬学的組成物。

【請求項 2 1】 経口、非経口、直腸、膺、局所、経皮、静脈内、筋内、腹腔内または皮下投与される、請求項 2 0 記載の薬学的組成物。

【請求項 2 2】 前記有効量は、約 1 0 0 m g / k g / 日 ~ 約 2 0 0 0 m g / k g / 日である請求項 2 0 記載の薬学的組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 0 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 0 8】

実施例 1 1

HPLC による 2 - メチル - EM - 1 3 8 エナンチオマーの調製

DL - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸の 2 つのエナンチオマーをキラル HPLC カラムにより分離した。メタノール中の化合物 DL - 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸をウェルク - 0 1 ( 1 0 m m x 7 5 0 m m ) 上に載せて、CH<sub>3</sub>CN / MeOH / H<sub>2</sub>O / HOAc ( 1 : 1 : 5 : 0 . 1 ) 混合物で溶離した。流速 2 m l / 分で、S ( - ) 異性体に関する保持時間は 2 5 . 9 6 分、R ( + ) 異性体に関しては 2 6 分であった。2 3 0 ナノメートルで吸光度をモニタリングした ( 第 1 1 図 ) 。

【手続補正 3】

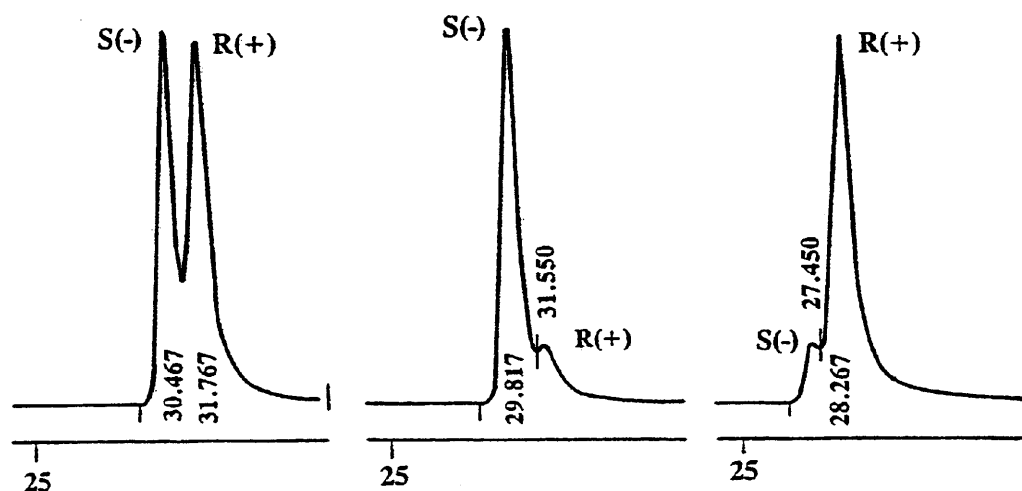
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 1 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 1 2】



第 1 1 図 2 3 0 n m で 2 m l / 分の流速で、CH<sub>3</sub>CN / MeOH / H<sub>2</sub>O / HOAc 1 : 1 : 5 : 0 . 1 混合物で溶離したキラル HPLC カラム ウェルク - 0 1 ( 1 0 m m x 7 5 0 m m ) による 2 - メチル - 2 - フタルイミジノグルタル酸 ( 8 ) のキラル分離度。