

【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21年4月30日(2009.4.30)

【公表番号】特表2008-538743(P2008-538743A)

【公表日】平成20年11月6日(2008.11.6)

【年通号数】公開・登録公報2008-044

【出願番号】特願2008-501969(P2008-501969)

【国際特許分類】

C 0 7 D 475/04	(2006.01)
A 6 1 K 31/519	(2006.01)
A 6 1 K 38/00	(2006.01)
A 6 1 K 38/21	(2006.01)
A 6 1 P 35/00	(2006.01)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)
A 6 1 P 35/02	(2006.01)
A 6 1 P 31/00	(2006.01)
A 6 1 P 31/04	(2006.01)
A 6 1 P 31/10	(2006.01)
A 6 1 P 31/12	(2006.01)
A 6 1 P 33/02	(2006.01)
A 6 1 P 33/10	(2006.01)
A 6 1 P 33/14	(2006.01)
A 6 1 P 31/14	(2006.01)
A 6 1 P 31/16	(2006.01)
A 6 1 P 31/22	(2006.01)
A 6 1 P 31/20	(2006.01)
A 6 1 P 33/12	(2006.01)
B 0 1 J 41/20	(2006.01)
B 0 1 J 41/12	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D 475/04	C S P
A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 37/66	
A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 33/02	
A 6 1 P 33/10	
A 6 1 P 33/14	
A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 31/16	
A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 31/20	
A 6 1 P 33/12	

A 6 1 P 33/02 1 7 1
A 6 1 P 33/02 1 7 3
B 0 1 J 41/06
B 0 1 J 41/12 Z

【手続補正書】

【提出日】平成21年3月12日(2009.3.12)

【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】

ブテロイン酸、ブテロイン酸誘導体、ブテロイン酸類縁体、またはそれらの混合物を精製する方法であって、

(a)ブテロイン酸、ブテロイン酸誘導体、ブテロイン酸類縁体、またはそれらの混合物を含む溶液を、イオン交換クロマトグラフィー支持体に接触させる工程、

(b)10以上のpHを持つ移動相によって、ブテロイン酸、ブテロイン酸誘導体、またはブテロイン酸類縁体を含む第1の分画を溶出させる工程、

(c)第1の分画のpHを3以下に下げる工程、および

(d)ブテロイン酸、ブテロイン酸誘導体、またはブテロイン酸類縁体を沈殿させる工程を含む方法。

【請求項2】

前記溶液が、葉酸、葉酸誘導体、またはそれらの混合物をさらに含むことを特徴とする、請求項1の方法。

【請求項3】

(e)葉酸、または葉酸誘導体を含む第2の分画を溶出させる工程、をさらに含み、前記第1の分画と第2の分画とは実質的に分離されていることを特徴とする、請求項2の方法。

【請求項4】

前記イオン交換クロマトグラフィー支持体が、サッカリド系イオン交換樹脂を含むことを特徴とする、請求項1～3のいずれかの方法。

【請求項5】

前記イオン交換クロマトグラフィー支持体が、サッカリド系陰イオン交換樹脂を含むことを特徴とする、請求項1～3のいずれかの方法。

【請求項6】

前記イオン交換クロマトグラフィー支持体が、セルロース、アミロース、またはそれらの組み合わせを含むサッカリド系陰イオン交換樹脂を含むことを特徴とする、請求項1～3のいずれかの方法。

【請求項7】

前記イオン交換クロマトグラフィー支持体が、セファデックスDEAE、セファデックスQA、PEIセルロース、QAセルロース、DEAEセルロース、およびそれらの組み合わせから成るグループから選ばれるサッカリド系陰イオン交換樹脂を含むことを特徴とする、請求項1～3のいずれかの方法。

【請求項8】

前記移動相が、11以上のpHを持つことを特徴とする、請求項1～3のいずれかの方法。

【請求項9】

前記移動相が、11から13の範囲のpHを持つことを特徴とする、請求項1～3のいずれの方法。

【請求項 10】

前記移動相が、アンモニアまたはその塩を実質的に含まないことを特徴とする、請求項1～3のいずれの方法。

【請求項 11】

前記沈殿させる工程が、95重量%以上の純度を有する沈殿物をもたらすことを特徴とする、請求項1～3のいずれかの方法。

【請求項 12】

前記沈殿させる工程が、98重量%以上の純度を有する沈殿物をもたらすことを特徴とする、請求項1～3のいずれかの方法。

【請求項 13】

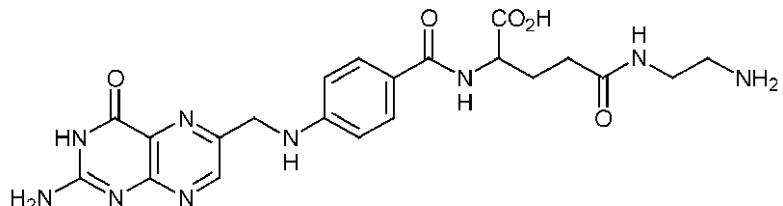
前記沈殿させる工程が、99重量%以上の純度を有する沈殿物をもたらすことを特徴とする、請求項1～3のいずれかの方法。

【請求項 14】

前記沈殿させる工程が、葉酸を実質的に含まない沈殿物をもたらすことを特徴とする、請求項1～3のいずれかの方法。

【請求項 15】

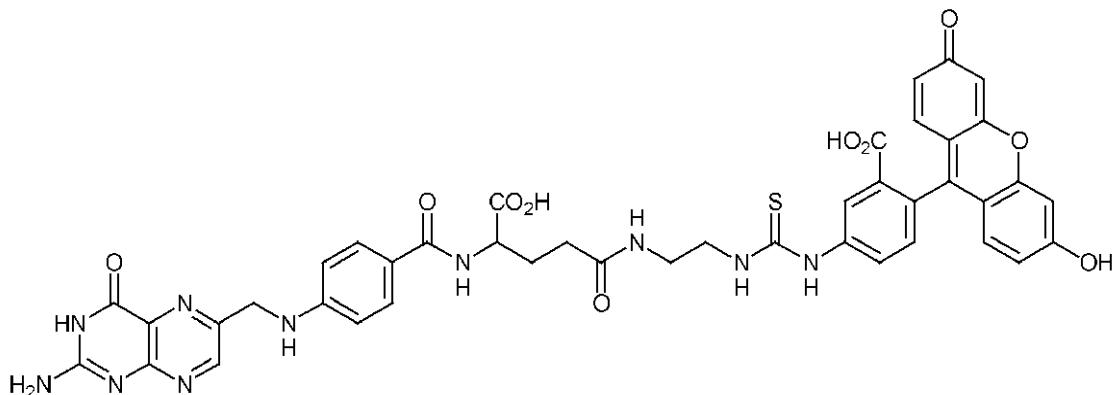
前記プロロイン酸誘導体が、下式：



の誘導体であることを特徴とする、請求項1～3のいずれかの方法。

【請求項 16】

前記プロロイン酸誘導体が、下式：



の誘導体であることを特徴とする、請求項1の方法。

【請求項 17】

プロロイン酸、プロロイン酸誘導体、プロロイン酸類縁体、またはそれらの混合物を精製する方法であつて、

(a) プロロイン酸、プロロイン酸誘導体、プロロイン酸類縁体、またはそれらの混合物を含む溶液を、セファデックスDEAE、セファデックスQA、PEIセルロース、QAセルロース、DEAEセルロース、およびそれらの組み合わせから成るグループから選ばれる陰イオン交換クロマトグラフィー支持体に接触させる工程、および

(b) プロロイン酸、プロロイン酸誘導体、またはプロロイン酸類縁体を含む第1の分画を溶出させる工程
を含む方法。

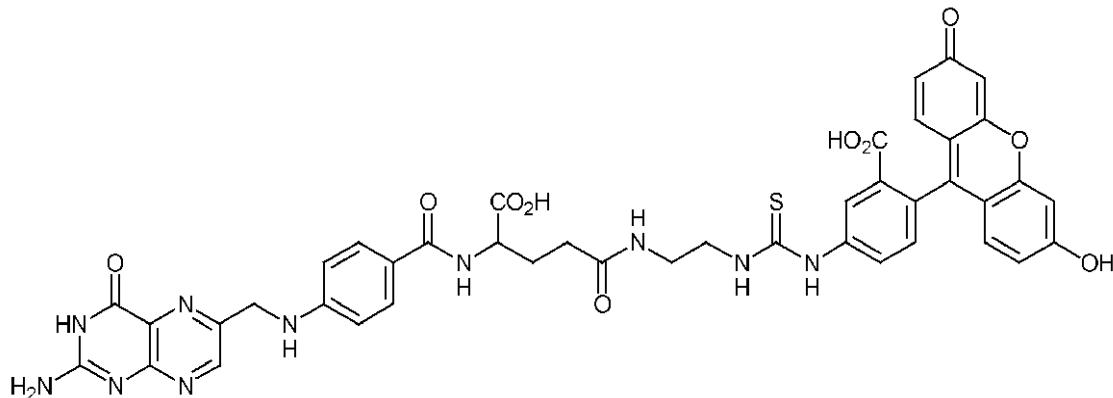
【請求項 1 8】

ブテロイン酸、その誘導体、またはブテロイン酸類縁体と、フルオレセイン、またはフルオレセイン誘導体とを含む、結合体を精製する方法であって、

- (a) 第1の逆相クロマトグラフィー支持体に、結合体を含む溶液を接触させる工程、
- (b) リン酸塩を含み6から8の範囲のpHを有する移動相によって、結合体のリン酸塩複合体を含む第1の分画を溶出させる工程、
- (c) 第2の逆相クロマトグラフィー支持体に、結合体のリン酸塩複合体の溶液を接触させる工程、および
- (d) 水を含む移動相によって、結合体を含む第2の分画を溶出させる工程であって、該第2の分画は実質的にリン酸塩を含まないことを特徴とする工程を含む方法。

【請求項 1 9】

前記結合体が、下式：



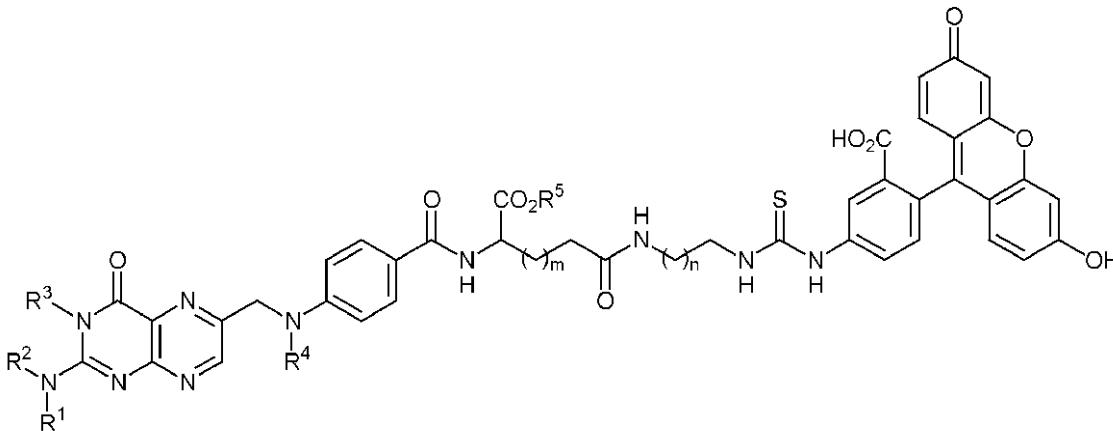
の化合物であることを特徴とする、請求項18の方法。

【請求項 2 0】

前記溶出させる工程(b)および前記溶出させる工程(d)において、前記移動相がアセトニトリルをさらに含むことを特徴とする、請求項18の方法。

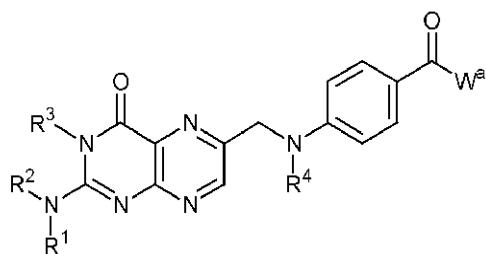
【請求項 2 1】

下式：

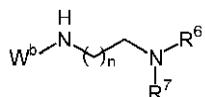


の化合物を調製する方法であって、

下式：

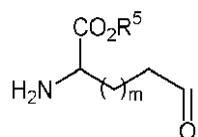


の化合物を、下式：

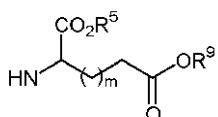


の化合物と反応させる工程を含む方法。

(上記の式中、W^aはOHであって、W^bは下式：



の化合物であるか、あるいは、W^aは下式：



の化合物であって、W^bはHであり、

R¹およびR²は、水素および窒素保護基から成るグループからそれぞれ独立に選ばれるか、あるいは、R¹およびR²は共に結合して窒素保護基を形成し、

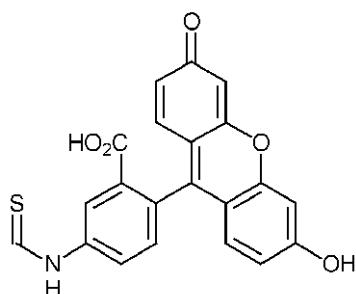
R³およびR⁴は、水素および窒素保護基から成るグループからそれぞれ独立に選ばれ、

R⁵は、水素、またはカルボン酸保護基であり、

nは、0、1、2、3、および4から成るグループから選ばれる整数であり、

mは、1、2、3、および4から成るグループから選ばれる整数であり、

R⁶およびR⁷は、水素および窒素保護基から成るグループからそれぞれ独立に選ばれるか、R⁶およびR⁷は共に結合して窒素保護基を形成するか、あるいは、R⁶はHであって、R⁷は下式：



の化合物であり、かつ、

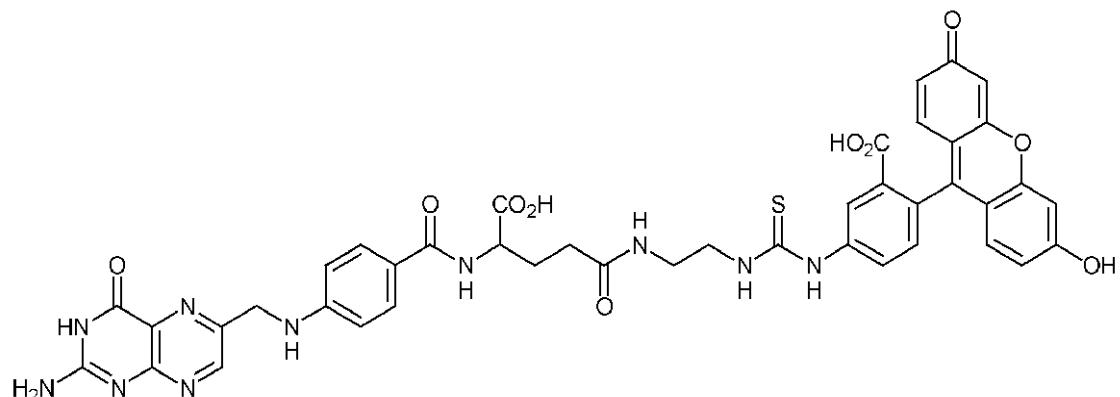
R⁹は、水素またはアルキル基である。)

【請求項 2 2】

R⁵が水素であり、R⁹がメチルであることを特徴とする、請求項 2 1 の方法。

【請求項 2 3】

下式：



の化合物、または、その製薬学的に受容可能な塩、水和物、もしくは溶媒化合物であって、少なくとも95モルパーセント、または少なくとも95重量%の純度を持つ形で単離されることを特徴とする化合物。

【請求項 2 4】

1種以上のビスフルオレセイン成分を実質的に含まない形としてさらに単離されることを特徴とする、請求項 2 3 の化合物。

【請求項 2 5】

哺乳動物における病原細胞集団の内因性免疫反応介在性除去を強化するための薬物の製造における、有効量のリガンド-フルオレセイン結合体を含む組成物の使用方法であって、前記組成物が、1種以上のビスフルオレセイン成分を実質的に含まないことを特徴とする方法。