

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6866043号
(P6866043)

(45) 発行日 令和3年4月28日(2021.4.28)

(24) 登録日 令和3年4月9日(2021.4.9)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 67/08	(2006.01)	C07C 67/08
C07C 69/708	(2006.01)	C07C 69/708
C07C 235/20	(2006.01)	C07C 235/20
C07C 235/22	(2006.01)	C07C 235/20
C07C 231/02	(2006.01)	C07C 235/22

請求項の数 23 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-526523 (P2017-526523)
(86) (22) 出願日	平成27年11月18日(2015.11.18)
(65) 公表番号	特表2017-535555 (P2017-535555A)
(43) 公表日	平成29年11月30日(2017.11.30)
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/061427
(87) 國際公開番号	W02016/081658
(87) 國際公開日	平成28年5月26日(2016.5.26)
審査請求日	平成30年11月15日(2018.11.15)
(31) 優先権主張番号	62/081,515
(32) 優先日	平成26年11月18日(2014.11.18)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	513204012 インスメッド インコーポレイテッド アメリカ合衆国 O 8 8 0 7 - 1 7 0 4 ニ ュージャージー州ブリッジウォーター、ユ ーエス・ハイウェイ 2 0 2 / 2 0 6 、 7 0 0 番
(74) 代理人	100079108 弁理士 稲葉 良幸
(74) 代理人	100109346 弁理士 大貫 敏史
(74) 代理人	100117189 弁理士 江口 昭彦
(74) 代理人	100134120 弁理士 内藤 和彦

最終頁に続く

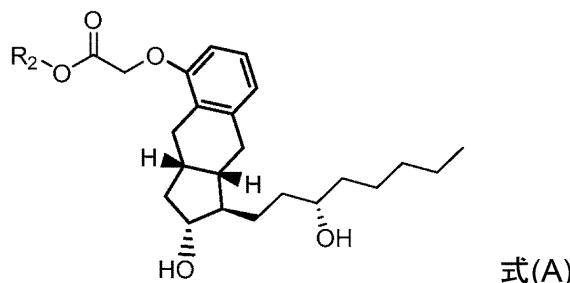
(54) 【発明の名称】 トレプロスチニルプロドラッグおよびトレプロスチニル誘導体プロドラッグの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式:

【化 1】



を有するトレプロスチニルプロドラッグの製造方法であって、

酸触媒の存在下に、トレプロスチニルを式 $R_2 - OH$ (式中、 R_2 は、直鎖 $C_{12} \sim C_{18}$ アルキルである) のアルコールと混合することと、

この混合物を式 (A) の化合物が生成するのに十分な期間インキュベートすることとを含み、

前記トレプロスチニルが、前記酸触媒と混合される前に、ジオキサン、アセトニトリル ($MeCN$)、 N, N' -ジメチルホルムアミド (DMF)、ジクロロメタン (DCM)、ならびに $MeCN$ 、 DMF および DCM の 2 以上の組合せからなる群より選択される一つ

を含む溶媒に溶解されている、方法。

【請求項 2】

前記溶媒がジオキサンを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記溶媒が、アセトニトリル (MeCN)、N, N'-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジクロロメタン (DCM)、ならびにMeCN、DMF および DCM の 2 以上の組合せからなる群より選択される一つを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記溶媒が、アセトニトリル (MeCN)、N, N'-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジクロロメタン (DCM)、ならびにMeCN、DMF および DCM の 2 以上の組合せからなる群より選択される一つである、請求項 3 に記載の方法。 10

【請求項 5】

前記溶媒が、100 μmol のトレプロスチニルあたり 2 mL のジオキサン、100 μmol のトレプロスチニルあたり 1 mL のジオキサン、DMF、DCM、MeCN、および

1 : 1 のジオキサン : MeCN からなる群より選択される一つを含む、請求項 1 に記載の方法。 20

【請求項 6】

前記溶媒が、100 μmol のトレプロスチニルあたり 2 mL のジオキサン、100 μmol のトレプロスチニルあたり 1 mL のジオキサン、DMF、DCM、MeCN、および

1 : 1 のジオキサン : MeCN からなる群より選択される一つである、請求項 5 に記載の方法。 20

【請求項 7】

前記溶媒が、DMF および DCM の組合せを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記溶媒が、DMF および DCM の組合せである、請求項 7 に記載の方法。 30

【請求項 9】

前記溶媒が、DCM 中の 10% DMF および DCM 中の 20% DMF からなる群より選択される一つを含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記溶媒が、DCM 中の 10% DMF および DCM 中の 20% DMF からなる群より選択される一つである、請求項 9 に記載の方法。 40

【請求項 11】

前記酸触媒が、硫酸、スルホン酸、フッ化水素酸、リン酸、トルエンスルホン酸、ポリスチレンスルホン酸塩、ヘテロポリ酸、ゼオライト、金属酸化物、グラフェンオキシジエン、およびこれらの組合せからなる群より選択される一つを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記酸触媒が、硫酸、フッ化水素酸、リン酸、トルエンスルホン酸、ヘテロポリ酸、およびゼオライトからなる群より選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記酸触媒が固体形態である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記固体形態が固体樹脂である、請求項 13 に記載の方法。 50

【請求項 15】

前記酸触媒がスルホン酸樹脂である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

R_2 が直鎖 $C_{14} \sim C_{18}$ アルキルである、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

R_2 が直鎖 C_{12} アルキルである、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

R_2 が直鎖 C_{13} アルキルである、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

R_2 が直鎖 C_{14} アルキルである、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 20】

R_2 が直鎖 C_{15} アルキルである、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

R_2 が直鎖 C_{16} アルキルである、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

R_2 が直鎖 C_{17} アルキルである、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

R_2 が直鎖 C_{18} アルキルである、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は米国仮特許出願第 62/081,515 号の優先権を主張するものであり、あらゆる目的のために、その開示内容全体を本明細書の一部を構成するものとしてここに援用する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

肺高血圧症 (P H) は肺血管系の異常な高血圧を特徴とする。これは心不全に至る進行性の致死的疾患であり、肺動脈、肺静脈または肺毛細管で発生し得る。患者は、息切れ、眩暈、失神等の症状を呈し、これらの症状はいずれも労作により悪化する。この疾患には複数の原因が存在するが、原因不明の特発性の場合もあり、また、他の器官の高血圧症、例えば、門脈肺高血圧症 (この患者には門脈圧亢進症および肺高血圧症の両方が発生している) を引き起こす可能性もある。

30

【0003】

肺高血圧症は世界保健機関 (World Health Organization) (W H O) によって 5 つの群に分類されている。第 I 群は肺動脈性肺高血圧 (P A H) と呼ばれ、原因不明 (特発性) の P A H、遺伝性 P A H (すなわち、家族性 P A H または F P A H)、薬物または毒物誘発性 P A H、ならびに結合組織病、H I V 感染症、肝疾患、先天性心疾患等の状態に伴う P A H が含まれる。第 I I 群の肺高血圧症は、左心性疾患に伴う肺高血圧症であることを特徴とする。第 I I I 群の肺高血圧症は、慢性閉塞性肺疾患や間質性肺疾患等の肺疾患に伴う P H および睡眠関連呼吸障害 (例えば、睡眠時無呼吸) に伴う P H であることを特徴とする。第 I V 群の P H は、慢性血栓症 (thrombotic disease) および / または慢性閉塞性疾患 (embolic disease) に起因する P H、例えば、肺内血栓または血液凝固障害に起因する P H である。第 V 群には、他の疾患または状態、例えば、血液疾患 (例えば、真性赤血球増加症、本態性血小板血症)、全身性疾患 (例えば、サルコイドーシス、血管炎)、代謝性疾患 (例えば、甲状腺疾患、糖原病) に起因する P H が含まれる。

40

【0004】

肺動脈性肺高血圧症 (P A H) 患者は世界中で約 200,000 人に上り、米国には約

50

30,000 ~ 40,000人の患者が存在する。PAH患者は肺動脈に狭窄が生じており、それによって肺動脈圧が上昇するため、心臓が肺に血液を送り出し難くなる。患者は息切れや疲労に苦しんでおり、それによって身体活動が著しく制限される場合が多い。

【0005】

ニューヨーク心臓協会 (New York Heart Association) (NYHA) は、PAH患者を疾患の重症度に応じてランク分けするために4段階の機能分類を行った。NYHAのクラスIに分類されるPAH患者は、通常の身体活動により過度の呼吸困難や疲労、胸痛または失神寸前状態 (near syncope) が起こらないため、身体活動が制限されない。クラスIIのPAH患者に治療は必要ない。NYHAのクラスIIIに分類されるPAH患者は身体活動がやや制限される。このような患者は安静時には無症状であるが、通常の身体活動によって過度の呼吸困難や疲労、胸痛または失神寸前状態が起こる。NYHAのクラスIVに分類されるPAH患者は、いかなる程度の身体活動によっても症状が発現する。クラスIVのPAH患者は安静時も呼吸困難および/または疲労が見られる場合もあり、いかなる程度の身体活動によっても苦痛が増加する。多くの場合、クラスIVのPAH患者には右心不全の症状が見られる。

【0006】

PAH患者の治療には、エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA)、ホスホジエステラーゼ5 (PDE-5) 阻害薬、グアニル酸シクラーゼ刺激薬、プロスタノイド (例えば、プロスタサイクリン) またはこれらの組合せが使用される。ERAとしては、アンブリセンタノン (レタイリス (Letairis) (登録商標))、シタキセタン、ボセンタン (トラクリア (Tracleer) (登録商標)) およびマシテンタン (オプサミット (Opsumit) (登録商標)) が挙げられる。PAHの治療用として提示されているPDE-5阻害薬としては、シルデナフィル (レバチオ (Revatio) (登録商標))、タダラフィル (アドシリカ (Adcirca) (登録商標)) が挙げられる。PAH治療用として提示されているプロスタノイドとしては、イロプロスト、エボプロステノールおよびトレプロスチニル (treprostинil) (リモジュリン (Remodulin) (登録商標)、タイヴァソ (Tyvaso) (登録商標)) が挙げられる。グアニル酸シクラーゼ刺激薬としては、リオシグアト (アデムパス (Adempas) (登録商標)) の1種が承認されている。さらに、上述の化合物を組み合わせて患者を治療する場合も多い。

【0007】

門脈肺高血圧症 (PPH) は、門脈圧亢進症に肺高血圧症を伴うものとして定義され、これは肝疾患の重篤な合併症である。門脈肺高血圧症の診断は血行動態基準 (hemodynamic criteria) に基づく: (1) 門脈圧亢進症および/または肝疾患 (臨床診断 - 腹水 / 静脈瘤 / 脾腫)、(2) 安静時平均肺動脈圧 > 25 mmHg、(3) 肺血管抵抗 > 240 dyne s / cm⁵、(4) 肺動脈閉塞圧 < 15 mmHg または肺動脈 - 左心房圧較差 (transpulmonary gradient) > 12 mmHg。PPHは肝疾患の重篤な合併症であり、肝硬変患者の0.25 ~ 4%に発生する。現在、PPHは肝移植対象者の4 ~ 6%に合併している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

PAHおよびPPHの治療は存在するものの、現行のプロスタサイクリン療法には深刻な毒性および耐容性の問題が伴うことに加えて、都合の悪い投与スケジュールが必要となる。本発明は、毒性がより低く、耐容性がより高く、好都合なスケジュールで投与できる化合物およびこれらの製造方法を提供することにより、上述の要素を克服/対処するものである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

10

20

30

40

50

発明の概要

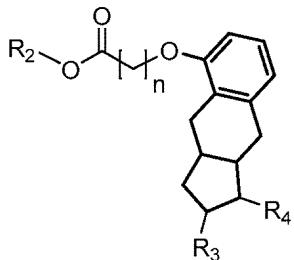
本明細書においては、トレプロスチニルプロドラッグおよびトレプロスチニル誘導体プロドラッグ、例えば、式(I)、(II)または(III)で表される化合物の製造方法を提供する。一実施形態において、トレプロスチニルプロドラッグまたはトレプロスチニル誘導体プロドラッグは、プロドラッグ部分に繋がるエステル結合またはアミド結合を有する。

【0010】

本発明の一態様は、トレプロスチニルのカルボン酸誘導体の合成に関する。一実施形態においては、式：

【化1】

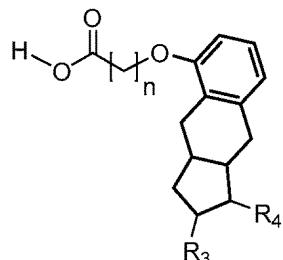
10



のトレプロスチニルエステル誘導体のエステル化は、適切なアルコール（すなわち、R₂-OH（式中、R₂は直鎖もしくは分岐C₅～C₁₈アルキル、直鎖C₂～C₁₈アルケニルまたは分岐C₃～C₁₈アルケニル））を、トレプロスチニルまたは式：

【化2】

20



30

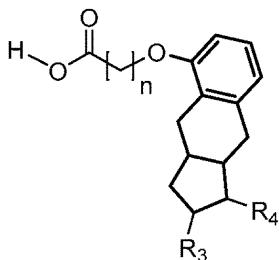
の化合物と酸触媒の存在下に混合することによって行われる。一実施形態において、酸触媒は樹脂または他の何らかの固体形態である。一実施形態において酸触媒は硫酸またはスルホン酸である。他の固体（例えば、樹脂）形態または液体形態にある酸触媒としては、これらに限定されるものではないが、フッ化水素酸、リン酸、トルエンスルホン酸、ポリスチレンスルホン酸塩、ヘテロポリ酸、ゼオライト、金属酸化物およびグラフェンオキシジエン（graphene oxygene）が挙げられる。

【0011】

40

幾つかの実施形態においては、エステル化反応を行う前に、トレプロスチニルまたは式：

【化3】



50

のトレプロスチニル化合物（式中、R₃、R₄およびnは上記と同義である）および／またはアルコールR₂-OHを溶媒に溶解しておく。

【0012】

他の実施形態においては、光延反応を用いることができる。この反応においては、トリフェニルホスフィン（PPh₃）およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIADまたはそのジエチル類縁体であるDEAD）の混合物を用いてアルコールおよびカルボン酸をエステルに変換することにより、本明細書において提供されるカルボン酸エステルプロドラッグの1種が生成する。

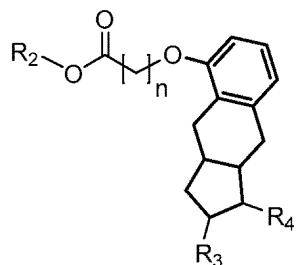
【0013】

さらなる他の実施形態においては、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）またはN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）を4-ジメチルアミノビリジン（DMAP）と組み合わせて使用することにより、エステル化反応（Steglichエステル化と呼ばれる場合もある）が行われる。

【0014】

トレプロスチニルアミド誘導体（例えば、式：

【化4】

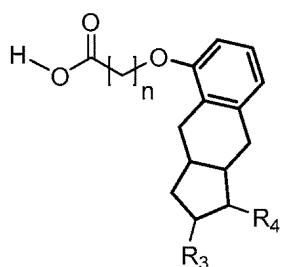


10

20

で表されるもの）は、カルボン酸基をアミド化する公知の手順に従い製造することができる。例えば、トレプロスチニル（または式：

【化5】



30

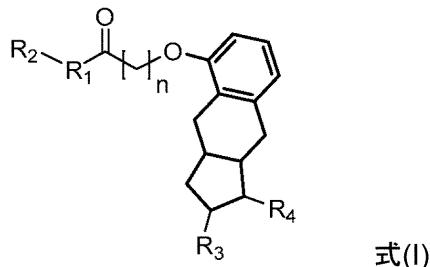
で表される化合物を、例えばジオキサン中に溶解し、HATUまたはPyBOPおよびアルキルアミンR₂-NH₂と合一する（R₂、R₃、R₄およびnは本明細書の定義と同義である）。

40

【0015】

本明細書において提供する方法は、一実施形態において、式（I）：

【化6】



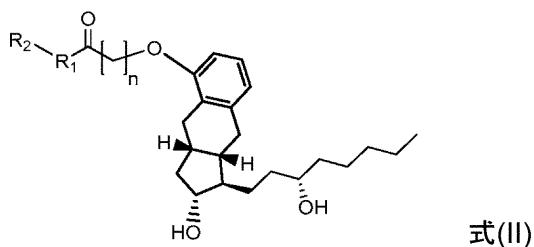
10

(式中、R₁は、NH、OまたはSであり；R₂は、H、直鎖C₅～C₁₈アルキル、分岐C₅～C₁₈アルキル、直鎖C₂～C₁₈アルケニル、分岐C₃～C₁₈アルケニル、アリール、アリール-C₁～C₁₈アルキル、アミノ酸またはペプチドであり；R₃は、H、OH、O-アルキルまたはO-アルケニルであり；R₄は、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁～C₁₅アルキルまたは置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₂～C₁₅アルケニルであり；nは0～5の整数であり、但し、このプロスタサイクリン化合物はトレプロスチニルではない)のプロスタサイクリン化合物またはその医薬上許容される塩を製造するために用いられる。

【0016】

他の実施形態において、本明細書において提供する方法は、式(II)：

【化7】



20

(式中、R₁は、NH、OまたはSであり；R₂は、直鎖もしくは分岐C₅～C₁₈アルキル、直鎖C₂～C₁₈アルケニル、分岐C₃～C₁₈アルケニル、アリール、アリール-C₁～C₁₈アルキル、アミノ酸またはペプチドであり；nは0～5の整数である)のプロスタサイクリン化合物またはその医薬上許容される塩の製造に用いられる。

【0017】

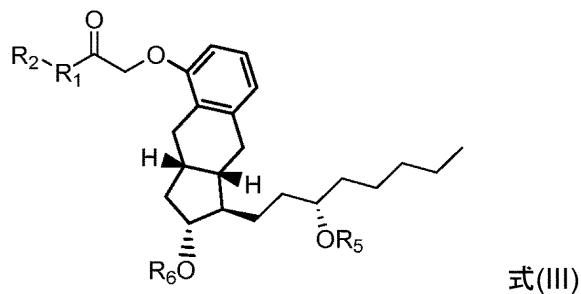
一実施形態において、式(I)および/または式(II)の化合物は本明細書に記載する方法により製造され、その方法においては、1個または2個以上の水素原子が重水素に置換されている。したがって、一実施形態において、本発明は、1個または2個以上の重水素原子で置換された式(I)および/または式(II)の同位体置換体に関する。式(I)および/または式(II)の同位体置換体は、式(I)および/または式(II)の化合物の生体液中濃度を正確に測定するため、ならびに式(I)および/または式(II)の化合物ならびにこれらの同位体置換体の代謝パターンを求めるために使用することができる。

40

【0018】

さらなる他の実施形態において、本発明は、式(III)：

【化 8】



10

(式中、R₁およびR₂は上記と同義であり、R₅およびR₆は、独立に、H、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁～C₁₅アルキル、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₂～C₁₅アルケニル、(C=O)-置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁～C₁₅アルキルまたは(C=O)-置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₂～C₁₅アルケニルであり、但し、式(III)のプロスタサイクリン化合物はトレプロスチニルではない)のプロスタサイクリン化合物またはその医薬上許容される塩の製造方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0019】

20

【図1】本明細書において提供するアルキルエステル-TRプロドラッグ化合物を得るためのエステル化スキームである。

【図2】アシル化トレプロスチニル誘導体プロドラッグを合成するための一般的なスキームである。

【発明を実施するための形態】

【0020】

発明の詳細な説明

本明細書において使用される「アルキル」という語は、直鎖アルキル(アルキル鎖長は数値範囲で示される)および分岐アルキル(鎖中に分岐点が存在し、鎖中の炭素の総数は数値範囲で示される)の両方を指す。例示的な実施形態において、「アルキル」は、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16個の炭素を含む上に定義したアルキル鎖(すなわち、C₆～C₁₆アルキル)を指す。

30

【0021】

本明細書において使用される「アルケニル」という語は、1または2以上の炭素-炭素二重結合を含む炭素鎖を指す。

【0022】

40

本明細書において使用される「アリール」という語は、環の電子が環員原子間で共有されることにより非局在化している(芳香族性を有する)ことを特徴とする環状炭化水素を指し、環員原子の数は数値範囲により示される。例示的な実施形態において、「アリール」は、6、7、8、9または10個の環員原子を含む上述の環状炭化水素(すなわち、C₆～C₁₀アリール)を指す。アリール基の例としては、これらに限定されるものではないが、ベンゼン、ナフタレン、テトラリン、インデンおよびインダンが挙げられる。

【0023】

本明細書において使用される「アルコキシ」という語は、-O-(アルキル)(「アルキル」は上記と同義である)を指す。

【0024】

50

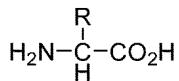
本明細書において任意の部分(moiety)に関し使用される「置換された」という語は、その部分の任意の許容される位置にさらなる置換基が結合していることを指す。特段の指定がない限り、この部分は、炭素、窒素、酸素、硫黄または他の任意の許容される原子を介して結合することができる。

【0025】

「アミノ酸」という語は、天然（遺伝子にコードされている）アミノ酸および非天然（遺伝子にコードされていない）アミノ酸の両方ならびにこれらのアミノ酸の部分を指す。

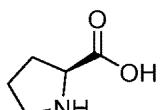
20種類の天然アミノ酸のうち、19種は一般構造：

【化9】



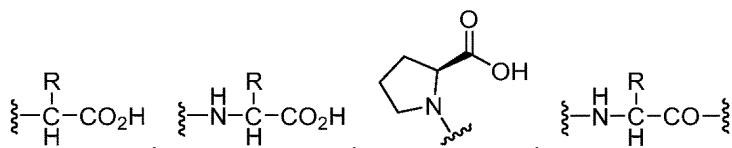
（式中、Rはアミノ酸側鎖である）を有する。20番目のアミノ酸であるプロリンも同様に本発明の範囲に包含され、次に示す構造を有する：

【化10】



。20種の天然アミノ酸のうち、グリシン以外は全てキラルであり、D-アミノ酸およびL-アミノ酸の両異性体に加えてこれらの混合物も、本明細書に記載するプロスタサイクリン化合物に使用するのに適している。「アミノ酸」という語にはアミノ酸部分も包含されることにも留意されたい。例えば、アミノ酸部分：

【化11】



は「アミノ酸」という語に包含される。

【0026】

本発明に使用するために適用することができる非天然アミノ酸の例としては、-アラニン(-Ala)；2,3-ジアミノプロピオン酸(Dpr)；ニペコチニン酸(Nip)；ピペコリン酸(Pip)；オルニチン(Orn)；シトルリン(Cit)；t-ブチルアラニン(t-BuA)；2-tブチルグリシン(t-BuG)；N-メチルイソロイシン(MeIle)；フェニルグリシン(PhG)；シクロヘキシルアラニン(ChA)；ノルロイシン(Nle)；ナフチルアラニン(Nal)；4-クロロフェニルアラニン(Phen(4-Cl))；2-フルオロフェニルアラニン(Phen(2-F))；3-フルオロフェニルアラニン(Phen(3-F))；4-フルオロフェニルアラニン(Phen(4-F))；ペニシラミン(Pen)；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(Tic)；-2-チエニルアラニン(Thi)；メチオニンスルホキシド(MSO)；ホモアルギニン(hArg)；N-アセチルリジン(AcLys)；2,4-ジアミノ酪酸(Dbu)；2,3-ジアミノ酪酸(Dab)；p-アミノフェニルアラニン(Phen(pNH₂))；N-メチルバリン(MeVal)；ホモシステイン(hCys)、ホモフェニルアラニン(hPhen)；ホモセリン(hSer)；ヒドロキシプロリン(Hyp)；ホモプロリン(hPro)；および上述の各アミノ酸の対応するD体が挙げられる。他の遺伝子にコードされていないアミノ酸残基としては、3-アミノプロピオニン酸；4-アミノ酪酸；イソニペコチニン酸(Inc)；アザ-ピペコリン酸(azPip)；アザ-プロリン(azPro)；-アミノイソ酪酸(Aib)；-アミノヘキサン酸(Aha)；-アミノ吉草酸(Ava)；N-メチルグリシン(MeGly)が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0027】

「ペプチド」は、アミノ酸（またはその部分）がペプチド結合により結合した重合体である。本発明に用いられるペプチドは、約2個～約15個のアミノ酸、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸（またはその部分）を含む。

【0028】

本明細書において使用される「塩」という語は、遊離酸のアルカリ金属塩の生成および遊離塩基の付加塩の生成に慣用されている医薬上許容される塩を包含する。この塩の性質は、医薬上許容されるものである限り重要ではない。好適な医薬上許容される酸付加塩は無機酸からまたは有機酸から調製することができる。例示的な医薬塩は、Stahl, P.H., Wermuth, C.G., Eds. *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*; Verlag Helvetica Chimica Acta/Wiley-VCH: Zurich, 2002に開示されている（その全内容を本明細書の一部を構成するものとしてここに援用する）。無機酸の非限定的な具体例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸である。適切な有機酸としては、これらに限定されるものではないが、脂肪族基、脂環式基、芳香族基、アリール脂肪族基および複素環式基を含むカルボン酸およびスルホン酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、ステアリン酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンポン酸（バモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシリアルスルホン酸、アルゲン（algenic）酸、3-ヒドロキシ酪酸、ガラクタル酸またはガラクトロン酸が挙げられる。本明細書に開示する好適な医薬上許容される遊離酸含有化合物の塩としては、これらに限定されるものではないが、金属塩および有機塩が挙げられる。例示的な金属塩としては、これらに限定されるものではないが、適切なアルカリ金属（第Ia族）塩、アルカリ土類金属（第IIa族）塩および他の生理学的に許容される金属が挙げられる。この種の塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から製造することができる。例示的な有機塩は、1級アミン、2級アミン、3級アミンおよび4級アンモニウム塩、例えば、トロメタミン、ジエチルアミン、テトラ-N-メチルアンモニウム、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）およびプロカインから製造することができる。

【0029】

本明細書においては、トレプロスチニルプロドラッグに加えて、トレプロスチニル誘導体プロドラッグ、例えば、式(I)、(II)および(III)のプロドラッグを合成するための方法を提供する。このプロドラッグは、肺高血圧症、例えば、肺動脈性肺高血圧および門脈肺高血圧症に加えて、2015年5月28日に公開された米国特許出願公開第2015/0148414号（その開示内容全体をあらゆる目的のために本明細書の一部を構成するものとしてここに援用する）に記載されている他の適応症（indication）の治療における有用性が見いだされている。例えば、トレプロスチニル誘導体プロドラッグまたはトレプロスチニルプロドラッグまたはこれらを含む組成物は、例えば、肺動脈性肺高血圧または門脈肺高血圧症の治療を必要とする患者に、1日1回、1日2回または1日3回の投与計画で使用した場合に効果を発揮する。一実施形態において、本明細書において提供するプロスタサイクリン化合物は、トレプロスチニルよりも低い頻度で投与しながら、トレプロスチニルと同等以上の効力を示すことができる。さらに、一実施形態において、本明細書において提供する化合物の副作用プロファイルはトレプロスチニル投与による副作用プロファイルよりも有害性が低い。

【0030】

本発明の一態様は、トレプロスチニルのカルボン酸誘導体の合成に関する。一実施形態において、式：

10

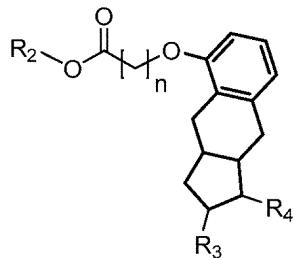
20

30

40

50

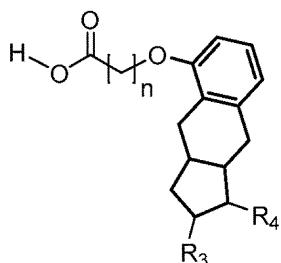
【化12】



10

のトレプロスチニルエステル誘導体は、酸触媒の存在下に、適切なアルコール（すなわち、R₂-OH (R₂は、直鎖もしくは分岐C₅～C₁₈アルキル、直鎖C₂～C₁₈アルケニルまたは分岐C₃～C₁₈アルケニルである)）をトレプロスチニルまたは式：

【化13】



20

の化合物と混合することによりエステル化される。本明細書に記載するように、R₃は、H、OH、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁～C₁₅アルキオキシ(alkyoxy)、O-置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₂～C₁₅アルケニル、O-(C=O)-置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁～C₁₅アルキルまたはO-(C=O)-置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₂～C₁₅アルケニルであり；R₄は、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁～C₁₅アルキルまたは置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₂～C₁₅アルケニルであり；nは0～5の整数である。最終生成物の純度はエステル化反応に用いられる試薬の純度および/または反応完結後の精製(clean-up)手順にある程度依存することになることを当業者は理解するであろう。例えば、高純度アルコールを用いると、より純度の低いアルコールを用いた場合よりも純度の高いトレプロスチニルエステル誘導体が得られるであろう。同様に、HPLCやダイアフィルトレーション等の精製手順を用いることによってより純度の高い生成物が得られる。

30

【0031】

一実施形態において、酸触媒は、樹脂または他の何らかの固体形態にある。しかしながら、他の実施形態において、酸触媒は液体形態にある。一実施形態において、酸触媒は硫酸またはスルホン酸である。他の酸触媒（固体、例えば、樹脂または液体形態）としては、これらに限定されるものではないが、フッ化水素酸、リン酸、トルエンスルホン酸、ボリスチレンスルホン酸塩、ヘテロポリ酸、ゼオライト、金属酸化物およびグラフェンオキシジエンが挙げられる。

40

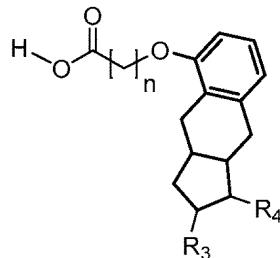
【0032】

酸触媒樹脂、例えば、スルホン酸樹脂触媒は、例えば、Sigma-AldrichからAMBERLYSTの商品名で市販されている。他の樹脂は、例えばPurolite（登録商標）から市販されており、本明細書に記載する方法に適用することができる。

【0033】

幾つかの実施形態においては、エステル化反応は、トレプロスチニルまたは式：

【化14】



10

のトレプロスチニル化合物（式中、R₃、R₄およびnは上記と同義である）および／またはアルコールR₂-OHを溶媒に溶解した後に行われる。例えば、トレプロスチニルが12個以上の炭素原子を有するアルキル基でエステル化される一実施形態においては、トレプロスチニルをまず最初にジオキサン等の溶媒に溶解した後、エステル化反応を行う。ジオキサン以外の溶媒またはジオキサンとの組合せを使用することもできる。例えば、アセトニトリル(MeCN)、N,N'-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジクロロメタン(DCM)またはこれらの組合せを使用することができる。表1に様々な溶媒を例示する。

【0034】

【表1】

20

表1

エステル化反応に

適した溶媒

ジオキサン

ジオキサン(2 mL/100 μmol TRP)

ジオキサン(1 mL/100 μmol TRP)

DMF

DCM

MeCN

1:1 ジオキサン:MeCN

DMF/DCM

10% DMF/DCM

20% DMF/DCM

30

【0035】

上述した反応以外のカルボン酸エステル化反応も当業者に知られており、本明細書に記載するトレプロスチニルアルキルエステルの製造に適している。例えば、光延反応を用いることができ、光延反応においては、トリフェニルホスフィン(PPh₃)およびアゾカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)またはそのジエチル類縁体であるDEAD)の混合物を用いてアルコールおよびカルボン酸をエステルに変換する。この反応において、DIADは水素受容体の役割を果たすため還元され、PPh₃は酸化されてOPPh₃となる。

【0036】

さらなる他の実施形態においては、N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)またはN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)が4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(添加剤)と一緒にエステル化反応に使用される(Steglichエステル化と称される場合もある)。この反応により、DCCまたはDICおよびカルボン酸(ト

40

50

レプロスチニルまたはそのエステル化されていない誘導体)からO-アシルイソ尿素活性化カルボン酸中間体を生成させることができる。この活性化された化合物にアルコールを添加することにより、安定なジシクロヘキシル尿素およびエステルが生成する。一実施形態において、トレプロスチニルまたはそのエステル化されていない誘導体はまず溶媒、例えば、上述の溶媒のうちの1種に溶解され、次いでSteglichエステル化に付される。

【0037】

他のエステル化反応を用いることもできる。例えば、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロリン酸(HATU)または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リン酸塩(PyBOP)をカップリング試薬として使用することができる。これらの試薬はカップリングを促進する添加剤と一緒に使用してもよいし、あるいはそのような添加剤を使用しなくてもよい。例えば、幾つかの実施形態においては、トリエチルアミン(TEA)をHATUまたはPyBOPのいずれかのカップリング試薬と一緒に使用することにより、トレプロスチニルアルキルエステルを生成することができる。本明細書に記載する他のエステル化と同様、トレプロスチニルまたはエステル化されていないトレプロスチニル誘導体をまず最初に溶媒に溶解した後、エステル化反応を行うことができる。

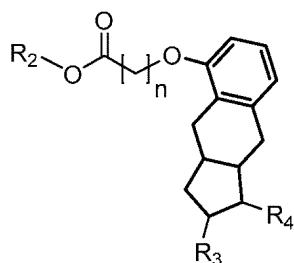
【0038】

さらなる他の実施形態において、トレプロスチニルまたはトレプロスチニル誘導体のエステル化は、国際公開第2011/153363号(その全内容をあらゆる目的のために本明細書の一部を構成するものとしてここに援用する)の実施例3に記載されている反応スキームのステップ1からステップ5の順に進行する。

【0039】

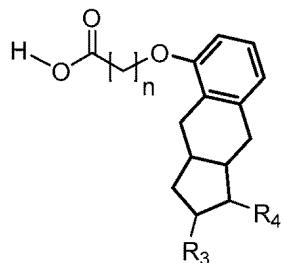
トレプロスチニルアミド誘導体(例えば式:

【化15】



)は、カルボン酸基をアミド化する手順に従い製造することができる。例えば、トレプロスチニル(または式:

【化16】



の化合物(例えば、ジオキサン中に溶解)を、HATUまたはPyBOPおよびアルキルアミンR2-NH2と合一する(R2、R3、R4およびnは上記と同義である)。

【0040】

下の表2に、アルキルアミンR2-NH2を用いてトレプロスチニルアミド誘導体を生

10

20

30

40

50

成するための他の反応条件を示す。

【0041】

【表2-1】

表2

通し番号	溶媒	反応時間	縮合剤	添加剤	塩基	アミン (当量)	アミン添加遅延時間 (Amine Delay)
1	10% DMF/DCM	68 h	DCC	DMAP	--	5.0	--
2	ジオキサン	68 h	DSC	--	--	5.0	30 min
3	ジオキサン	92 h	DSC	--	--	5.0	68 h
4	ジオキサン	68 h	--	--	--	5.0	--
5	ジオキサン	92 h	DSC	--	DIPEA	5.0	68 h
6	10% DMF/DCM	68 h	MIBA	モレキュラーシーブ	--	1.0	--
7	10% DMF/DCM	68 h	DSC	--	--	5.0	30 min
8	ジオキサン	18 h	DCC	--	--	5.0	--
9	ジオキサン	48 h	DSC	--	DIPEA	5.0	24 h
10	10% DMF/DCM	18 h	DCC	--	--	5.0	--
11	DMF	18 h	DCC	--	--	5.0	--

【0042】

【表2-2】

通し番号	溶媒	反応時間	縮合剤	添加剤	塩基	アミン(当量)	アミン添加遅延時間(Amine Delay)
12	DMF	48 h	DSC	--	DIPEA	5.0	24 h
13	ジオキサン	48 h	DCC	DMAP	--	10.0	--
14	ジオキサン	48 h	DCC	--	--	10.0	--
15	ジオキサン	115 h	DSC	--	DIPEA	5.0	91 h
16	ジオキサン	18 h	DSC	DMAP	DIPEA	5.0	150 m
17	ジオキサン	115 h	DSC	DMAP	DIPEA	5.0	91 h
18	ジオキサン	86 h	DSC	--	DIPEA	7.5	68 h
19	DMF	1 h	HATU	--	DIPEA	1.2	--
20	DMF	1 h	PyBOP	--	DIPEA	1.2	--
21	ジオキサン:MeCN 1:2	1h	PyBOP	--	DIPEA	1.2	--
22	ジオキサン	18 h	DCC	HOBt	DIPEA	1.2	--
23	ジオキサン	18 h	DIC	HOBt	DIPEA	1.2	--
24	ジオキサン	18 h	EDC	HOBt	DIPEA	1.2	--
25	ジオキサン	48 h	DCC	NHS	DIPEA	1.2	24 h
26	ジオキサン	48 h	DIC	NHS	DIPEA	1.2	24 h
27	ジオキサン	48 h	EDC	NHS	DIPEA	1.2	24 h
28	ジオキサン	48 h	DCC	PfpOH	DIPEA	1.2	24 h
29	ジオキサン	48 h	DIC	PfpOH	DIPEA	1.2	24 h
30	ジオキサン	48 h	EDC	PfpOH	DIPEA	1.2	24 h

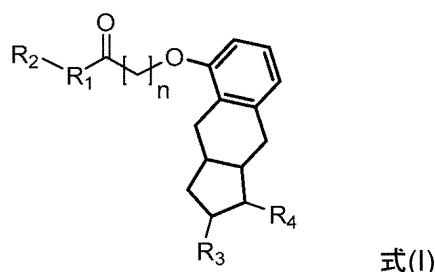
DCC=N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド
DIC=N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド
DSC=炭酸 N,N'-ジスクシンイミジル
DIPEA=N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMF=N,N'-ジメチルホルムアミド
EDC=N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩
HATU=1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド
ヘキサフルオロリン酸
HOBt=1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物
MIBA=5-メトキシ-2-ヨードフェニルボロン酸
PyBOP=ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩
PfpOH=2,2,3,3,3-ペンタフルオロ-1-プロパノール

【0043】

40

本明細書に記載する本発明の一態様において、式(I)：

【化17】



50

(式中、R₁は、NH、OまたはSであり；

R₂は、H、直鎖C₅～C₁₈アルキル、分岐C₅～C₁₈アルキル、直鎖C₂～C₁₈アルケニル、分岐C₃～C₁₈アルケニル、アリール、アリール-C₁～C₁₈アルキル、アミノ酸またはペプチドであり；

R₃は、H、OH、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁～C₁₅アルキオキシ、O-置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₂～C₁₅アルケニル、O-(C=O)-置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁～C₁₅アルキルまたはO-(C=O)-置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₂～C₁₅アルケニルであり；

R₄は、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁～C₁₅アルキルまたは置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₂～C₁₅アルケニルであり；

nは、0～5の整数であり、但し、式(I)のプロスタサイクリン化合物はトレプロスチニルではない)のプロスタサイクリン化合物またはその医薬上許容される塩は、本明細書に記載する方法により製造される。

【0044】

さらなる実施形態においては、R₃がOHであり、nが0または1である式(I)のプロスタサイクリン化合物が製造される。さらなる他の実施形態において、R₄は置換されていてもよい直鎖または分岐C₁～C₁₅アルキルである。さらなる他の実施形態においては、R₁はNHまたはOである。

【0045】

一実施形態において、R₁が、NH、OまたはSであり；R₂が、直鎖C₅～C₁₈アルキル、分岐C₅～C₁₈アルキル、直鎖C₂～C₁₈アルケニル、分岐C₃～C₁₈アルケニルであり；R₃が、H、OHまたはO-アルキルであり；R₄が、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁～C₁₅アルキルまたは置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₂～C₁₅アルケニルであり；nが0～5の整数である、式(I)のプロスタサイクリン化合物が製造される。さらなる他の実施形態において、R₁は、NHまたはOであり、R₂は、直鎖C₅～C₁₈アルキルまたは分岐C₅～C₁₈アルキルである。

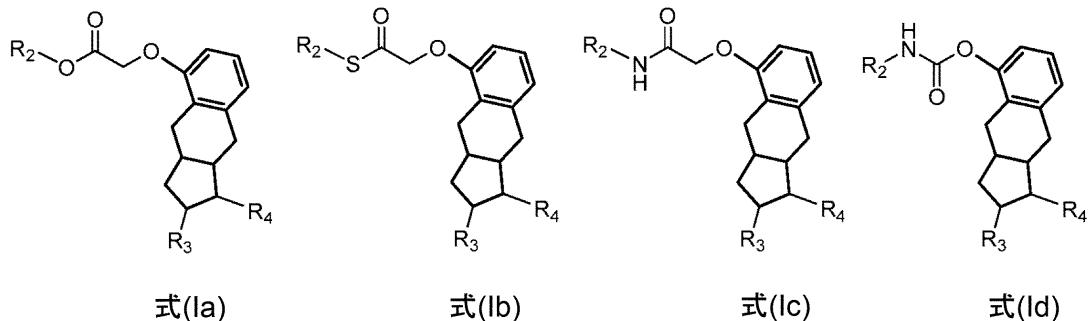
【0046】

一実施形態において、R₂はアリールまたはアリール-C₁～C₁₈アルキルであり；R₃はOHであり；nは0または1である。さらなる他の実施形態において、R₄は置換されていてもよい直鎖または分岐C₁～C₁₅アルキルである。

【0047】

一実施形態において、本発明は、式(I)のプロスタサイクリン化合物の製造方法を提供し、この化合物は、式(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(Id)：

【化18】



(式中、R₂は、H、直鎖もしくは分岐C₅～C₁₈アルキル、直鎖C₂～C₁₈アルケニルまたは分岐C₃～C₁₈アルケニルであり；

R₃は、H、OH、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁～C₁₅アルキオキシ、O-置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₂～C₁₅アルケニル、-O-(C=O)-

10

20

30

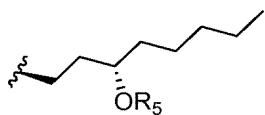
40

50

置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 C₁ ~ C₁₅ アルキルまたは -O(C=O)- 置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 C₂ ~ C₁₅ アルケニルであり；

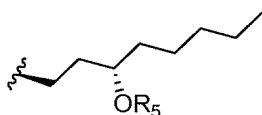
R₄ は：

【化 19】



(式中、R₅ は、H、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 C₁ ~ C₁₅ アルキル、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 C₂ ~ C₁₅ アルケニル、(C=O)- 置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 C₁ ~ C₁₅ アルキルまたは (C=O)- 置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 C₂ ~ C₁₅ アルケニルである)、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 C₁ ~ C₁₅ アルキルまたは置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 C₂ ~ C₁₅ アルケニルである) の化合物のうちの 1 種またはこれらの医薬上許容される塩である。さらなる実施形態において、R₄ は：

【化 20】

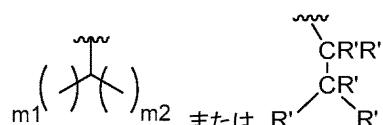


であり、但し、この化合物はトレプロスチニルではない、すなわち、R₂ および R₅ は同時に H になり得ない。

【0048】

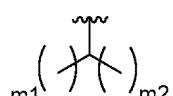
式 (Ia)、(Ib)、(Ic) および (Id) の一実施形態において、R₂ は、直鎖または分岐 C₅ ~ C₁₈ アルキルである。さらなる他の実施形態において、R₂ は：

【化 21】



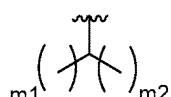
(式中、m₁ および m₂ は、それぞれ独立に、1 ~ 9 から選択される整数であり、R' は、それぞれ独立に、H、直鎖もしくは分岐 C₁ ~ C₈ アルキルでまたは直鎖もしくは分岐 C₁ ~ C₈ アルケニルである) である。さらなる他の実施形態において、R₂ は：

【化 22】



であり、m₁ および m₂ は共に 4 である。他の実施形態において、R₂ は：

【化 23】



であり、m₁ は 3 であり、かつ m₂ は 4 であるか、または m₁ は 2 であり、かつ m₂ は 3

10

20

30

40

50

である。

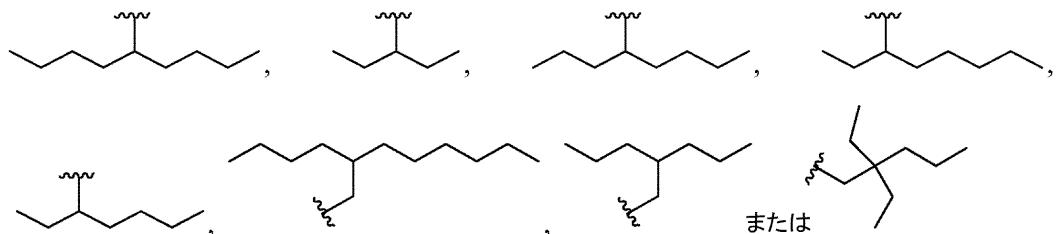
【0049】

m_1 および / または m_2 が 2 ~ 9 の整数である場合、炭素鎖末端の m_1 / m_2 は CH_3 であり、残りの m_1 / m_2 基は CH_2 である。

【0050】

式 (Ia)、(Ib)、(Ic) および (Id) の一実施形態において、 R_2 は：

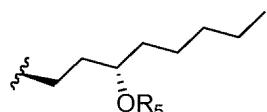
【化24】



10

である。さらなる実施形態において、 R_3 は OH であり、 R_4 は：

【化25】



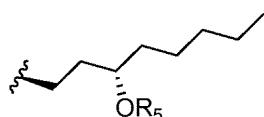
20

(式中、 R_5 は、 H 、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{1-5}$ アルキル、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{1-5}$ アルケニル、($\text{C} = \text{O}$) - 置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{1-5}$ アルキルまたは ($\text{C} = \text{O}$) - 置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{1-5}$ アルケニルである) である。

【0051】

式 (Ia)、(Ib)、(Ic) または (Id) の一実施形態において、 R_2 は H であり、 R_3 は OH であり、 R_4 は：

【化26】

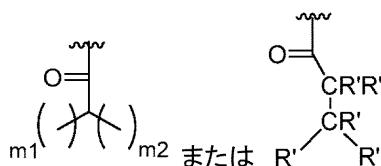


30

であり、 R_5 は：

【化27】

40



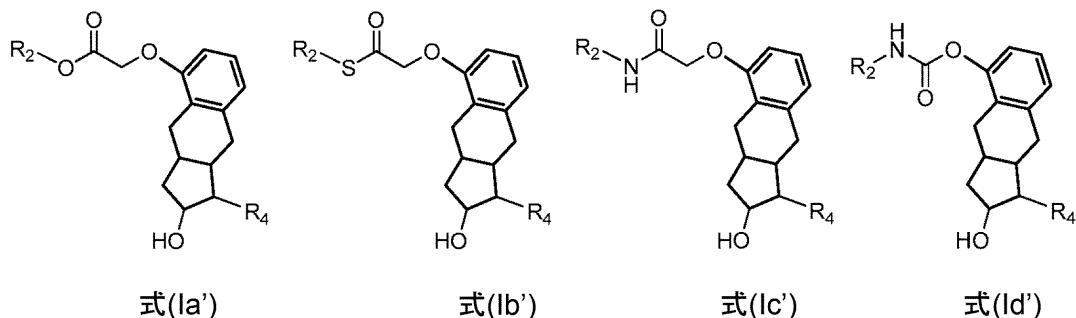
(式中、 m_1 および m_2 は、それぞれ独立に 1 ~ 9 から選択される整数であり、 R' は、それぞれ独立に、 H 、直鎖もしくは分岐 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルまたは直鎖もしくは分岐 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルケニルである) である。 m_1 および / または m_2 が 2 ~ 9 の整数である場合、炭素鎖末端の m_1 / m_2 は CH_3 であり、残りの m_1 / m_2 基は CH_2 である。

50

【 0 0 5 2 】

他の実施形態においては、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)または式(Id)のプロスタサイクリン化合物のうちの1種の製造方法が提供され、式中、R₃は、式(Ia')、式(Ib')、式(Ic')または式(Id')：

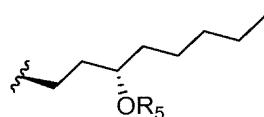
【化 2 8】



10

(式中、R₂ は H、直鎖もしくは分岐 C₅ ~ C₁₈ アルキルまたは直鎖もしくは分岐 C₅ ~ C₁₈ アルケニルであり；R₄ は：

【化 2 9 】

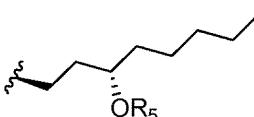


20

(式中、R₅は、H、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁～C₁₅アルキル、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₂～C₁₅アルケニル、(C=O)-置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁～C₁₅アルキルまたは(C=O)-置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₂～C₁₅アルケニルである)、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₁～C₁₅アルキルまたは置換されていてもよい直鎖もしくは分岐C₂～C₁₅アルケニルであり、但し、R₂およびR₅は同時にHにならない)のうちの1種が提供されるように、OHである。式(Ia')、式(Ib')、式(Ic')および式(Id')の一実施形態において、R₄は：

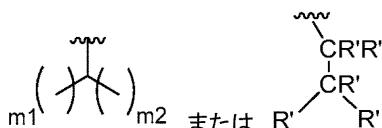
30

【化 3 0】



であり、 R_2 は：

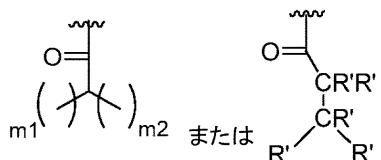
【化 3 1】



40

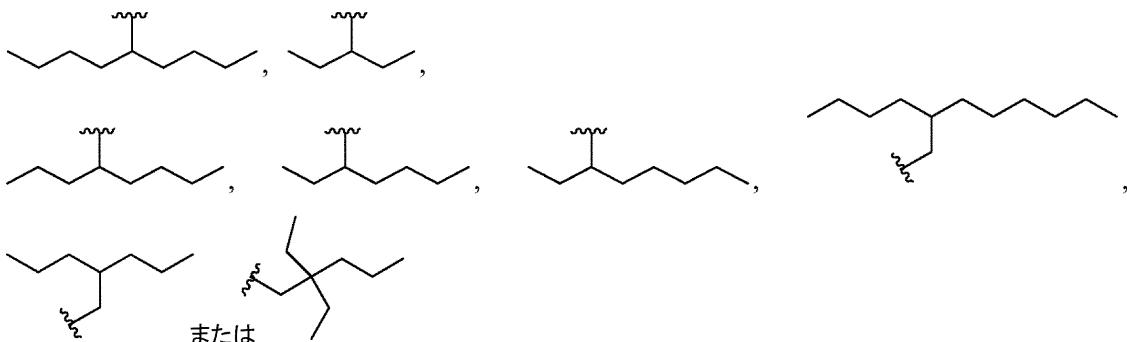
であるか、または R_5 は：

【化32】



(式中、m1およびm2は、それぞれ独立に、1～9から選択される整数であり、R'は、それぞれ独立に、H、直鎖もしくは分岐C₁～C₈アルキルまたは直鎖もしくは分岐C₁～C₈アルケニルである)である。さらなる他の実施形態において、R₂は：

【化33】



10

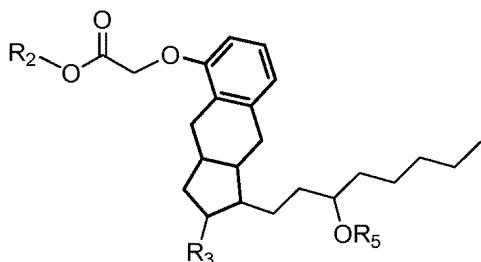
20

である。

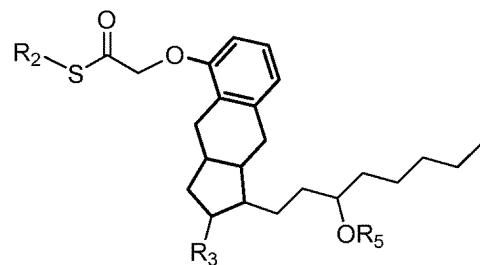
【0053】

本発明のさらなる他の実施形態は、式(Ia'')～(Id'')または(Ic'')：

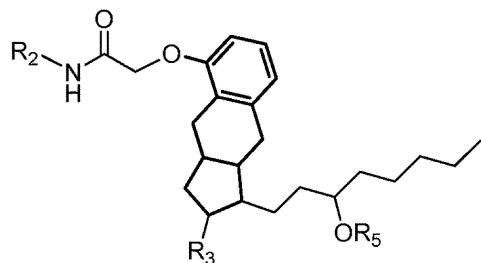
【化34】



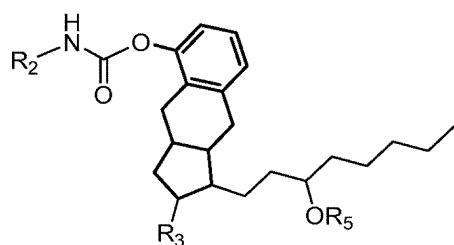
式(Ia'')



式(Ib'')



式(Ic'')



式(Id'')

30

40

(式中、

R₂は、H、直鎖もしくは分岐C₅～C₁₈アルキル、直鎖C₂～C₁₈アルケニル、分

50

岐 C₃ ~ C₁₈ アルケニル、アリール、アリール - C₁ ~ C₁₈ アルキル、アミノ酸またはペプチドであり；

R₃ は、H、OH、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 C₁ ~ C₁₅ アルキオキシ、O - 置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 C₂ ~ C₁₅ アルケニル、O - (C = O) - 置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 C₁ ~ C₁₅ アルキルまたはO - (C = O) - 置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 C₂ ~ C₁₅ アルケニルであり；

R₅ は、H、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 C₁ ~ C₁₅ アルキル、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 C₂ ~ C₁₅ アルケニル、(C = O) - 置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 C₁ ~ C₁₅ アルキルまたは(C = O) - 置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 C₂ ~ C₁₅ アルケニルであり、但し、R₂ および R₅ は同時にHにならない)の1種のプロスタサイクリン化合物またはこれらの医薬上許容される塩の製造方法に関する。さらなる実施形態において、R₃ はOHであり、R₂ は、5 - ノナニル、4 - ヘプチル、4 - オクチル、3 - オクチル、2 - ジメチル - 1 - プロピル、3, 3 - ジメチル - 1 - ブチル、2 - エチル - 1 - ブチル、3 - ペンチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシルまたはオクタデシルである。さらなる他の実施形態において、R₂ は、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシルまたはオクタデシルである。さらなる他の実施形態において、R₂ は直鎖アルキルである。

【0054】

本発明の一実施形態は、式(Ic)、(Ic')および(Ic'')の化合物の製造方法に関する。さらなる実施形態において、R₂ は、直鎖 C₅ ~ C₁₈ アルキルまたは分岐 C₅ ~ C₁₈ アルキルである。さらなる他の実施形態において、R₂ は直鎖 C₆ ~ C₁₈ アルキルまたは分岐 C₆ ~ C₁₈ アルキルである。さらなる他の実施形態において、R₂ は直鎖 C₆ ~ C₁₄ アルキル、例えば、直鎖 C₆ アルキル、C₈ アルキル、C₁₀ アルキル、C₁₂ アルキルまたはC₁₄ アルキルである。

【0055】

一実施形態においては、R₂ は直鎖 C₅ ~ C₁₈ アルキルであり、R₃ はOHであり、R₅ はHである、式(Ic'')の化合物が提供される。他の実施形態においては、R₂ は直鎖 C₆ ~ C₁₈ アルキルであり、R₃ はOHであり、R₅ はHである、式(Ic'')の化合物が提供される。他の実施形態においては、R₂ は直鎖 C₆ ~ C₁₆ アルキルであり、R₃ はOHであり、R₅ はHである、式(Ic'')の化合物が提供される。さらなる他の実施形態においては、R₂ は直鎖 C₈ ~ C₁₄ アルキルであり、R₃ はOHであり、R₅ はOHである、式(Ic'')の化合物が提供される。

【0056】

一実施形態においては、R₂ は直鎖 C₅ ~ C₁₈ アルキルであり、R₃ はOHであり、R₅ はHである、式(Ic'')のプロスタサイクリン化合物の製造方法が提供される。他の実施形態において、R₂ は分岐 C₆ ~ C₁₈ アルキルであり、R₃ はOHであり、R₅ はHである、式(Ic'')の化合物が提供される。他の実施形態においては、R₂ は分岐 C₆ ~ C₁₆ アルキルであり、R₃ はOHであり、R₅ はHである、式(Ic'')の化合物が提供される。さらなる他の実施形態においては、R₂ は分岐 C₈ ~ C₁₄ アルキルであり、R₃ はOHであり、R₅ はHである、式(Ic'')の化合物が提供される。

【0057】

さらなる他の実施形態においては、R₃ はOHであり、R₅ はHであり、R₂ は：

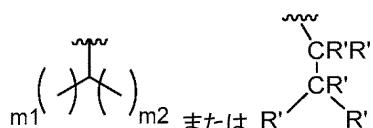
10

20

30

40

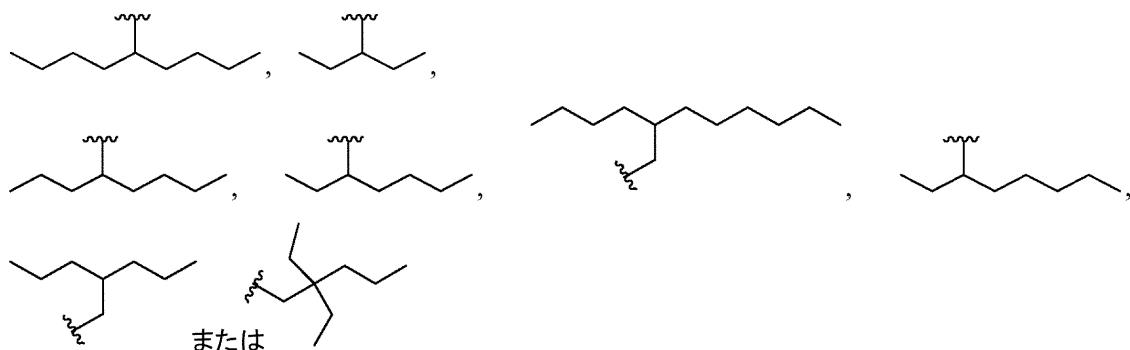
【化35】



であり、 m_1 および m_2 は、それぞれ独立に、1 ~ 9 から選択される整数である、式 (I a'') 、 (I b'') 、 (I c'') または (I d'') のプロスタサイクリン化合物の製造方法が提供される。さらなる他の実施形態において、 R_2 は：

10

【化36】



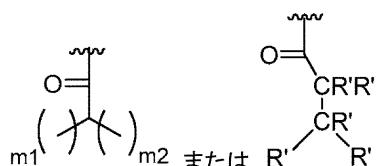
20

である。

【0058】

式 (I a'') 、 (I b'') 、 (I c'') または (I d'') のさらなる他の実施形態において、 R_2 は H であり、 R_3 は OH であり、 R_5 は：

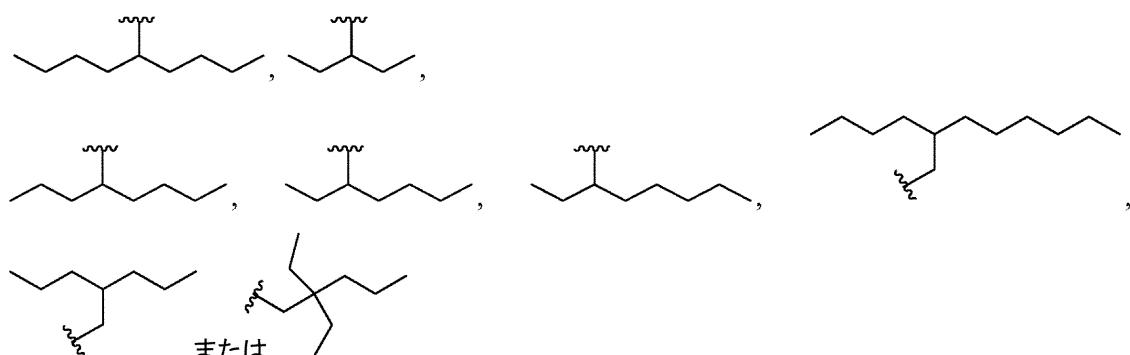
【化37】



30

であり、 m_1 および m_2 は、それぞれ独立に、1 ~ 9 から選択される整数である。さらなる他の実施形態において、 R_2 は：

【化38】



40

である。

50

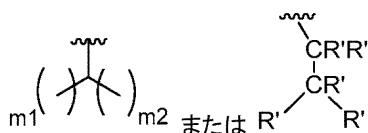
【0059】

一実施形態においては、 R_2 が直鎖または分岐 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) または (Id) のプロスタサイクリン化合物の製造方法が提供される。さらなる実施形態において、 R_2 は、5-ノナニル、4-ヘプタニル、4-オクタニル、3-オクタニル、2-ジメチル-1-プロパニル、3,3-ジメチル-1-ブタニル、2-エチル-1-ブタニル、3-ペンタニル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシルまたはオクタデシルである。

【0060】

一実施形態においては、 R_2 が直鎖または分岐 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'') または (Id'') のプロスタサイクリン化合物の製造方法が提供される。さらなる他の実施形態において、 R_2 は直鎖 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである。他の実施形態において、 R_2 は：

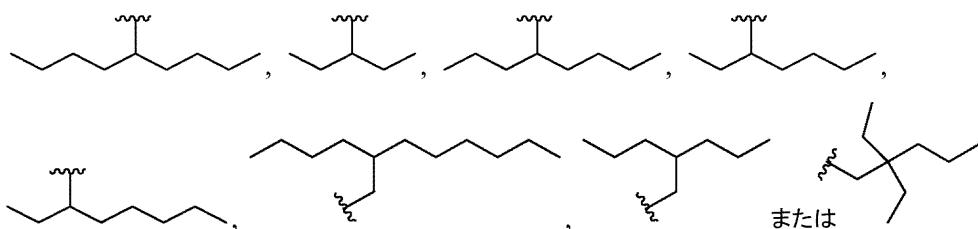
【化39】



10

(式中、 m_1 および m_2 は、それぞれ独立に、1 ~ 9 から選択される整数であり、 R' は、それぞれ独立に、H、直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_8$ アルケニルである) である。さらなる他の実施形態において、 R_2 は：

【化40】



20

30

である。

【0061】

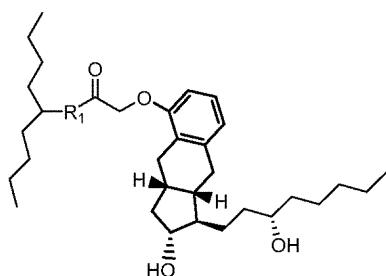
他の実施形態においては、 R_2 が分岐 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) または (Id) のプロスタサイクリン化合物の製造方法が提供される。さらなる実施形態において、 R_2 は、5-ノナニル、4-ヘプチル、4-オクチル、3-オクチル、2-ジメチル-1-プロピル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、3-ペンチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシルまたはオクタデシルである。

40

【0062】

本発明の一実施形態において、本明細書において提供される方法により製造されるプロスタサイクリン化合物は次に示す構造を有する：

【化41】



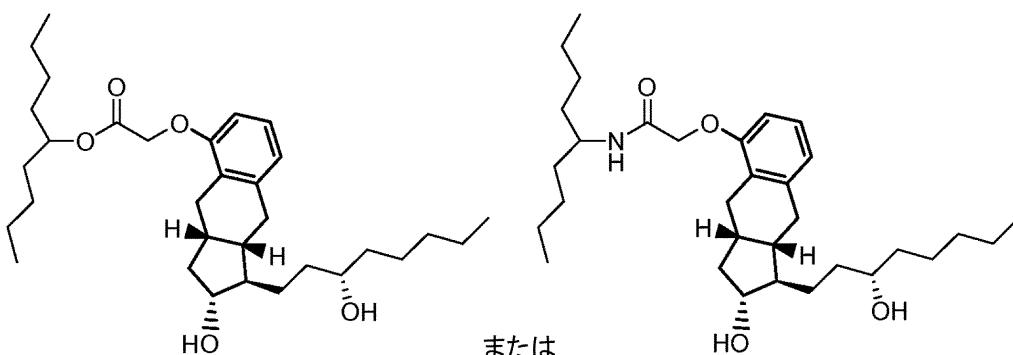
10

(式中、R₁は、N H、OまたはSである)。

【0063】

例えれば、R₁はOまたはNであり、次に示す化合物：5-ノナニルトレプロスチニル(アルキルエステル、5C₉-TR)または5-ノナニルトレプロスチニル(アミド結合により結合、5C₉-TR-A)：

【化42】



20

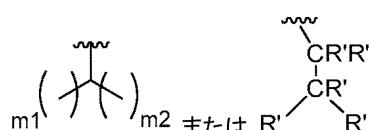
のうちの1種が提供される。

【0064】

一実施形態においては、R₂が：

30

【化43】



(式中、m₁およびm₂は、それぞれ独立に、1～9から選択される整数であり、R'は、それぞれ独立に、H、直鎖もしくは分岐C₁～C₈アルキルまたは直鎖もしくは分岐C₁～C₈アルケニルである)である、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)のプロスタサイクリン化合物の製造方法が提供される。

40

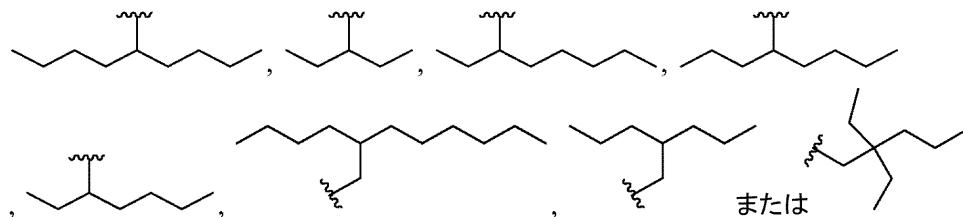
【0065】

m₁および/またはm₂が2～9の整数である場合、炭素鎖末端のm₁/m₂はC H₃であり、残りのm₁/m₂基はC H₂である。

【0066】

さらなる他の実施形態において、R₂が：

【化 4 4】

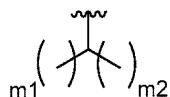


である、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')¹⁰、(Ic')¹¹、(Id')¹²、(Ia'')¹³、(Ib'')¹⁴、(Ic'')¹⁵または(Id'')¹⁶のプロスタサイクリン化合物の製造方法が提供される。

〔 0 0 6 7 〕

本明細書において提供される化合物は、 R_2 部分として対称分岐アルキルまたは非対称分岐アルキルを含むことができる。例えば、 R_2 は：

【化 4 5】



20

であり、 m_1 および m_2 は等しい整数とすることができます、したがって R_2 は対称分岐アルキルである。 m_1 および m_2 が異なる場合、 R_2 は非対称分岐アルキルである。

〔 0 0 6 8 〕

他の実施形態においては、本明細書に記載する方法の1つにより、R₂が：

【化 4 6】



30

であり、 m_1 は 2 であり、かつ m_2 は 3 であるか、または m_1 および m_2 はそれぞれ独立に 4 であるか、または m_1 および m_2 はそれぞれ独立に 3 である、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'') または (Id'') の化合物が提供される。

〔 0 0 6 9 〕

他の実施形態において、本開示方法により製造されるプロスタサイクリン化合物は、R₂位に非対称分岐アルキル、例えば、3-ヘキサニル(3C₆)、2-ヘプタニル(2C₇)、3-ヘプタニル(3C₇)、2-オクタニル(2C₈)、3-オクタニル(3C₈)、4-オクタニル(4C₈)等を含む。

〔 0 0 7 0 〕

他の実施形態においては、R₂が、2,2-ジエチル-1-ペンチル、3-ペンチル、4-オクチル、5-ノナニル、2-エチル-1-ブチル、2-プロピル-1-ペンチル、1,2-ブチル-1-オクチル、2-ジメチル-1-プロピルおよび3,3-ジメチル-1-ブチルから選択される分岐アルキルである、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)のプロスタサイクリン化合物が、本開示方法により製造される。

〔 0 0 7 1 〕

さらなる他の実施形態において、R₂ が直鎖または分岐C₅ ~ C₁₈アルケニルである、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')または(Id')のプロスタサイクリン化合物の製造方法が提供される。例えば、

50

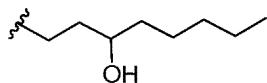
一実施形態において、 R_2 は、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニルまたはオクタデセニルから選択される直鎖 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである。さらなる実施形態において、 R_3 は OH である。他の実施形態において、 R_2 は、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニルまたはオクタデセニルから選択される分岐 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである。さらなる実施形態において、 R_3 は OH である。

【0072】

一実施形態において、 R_4 が：

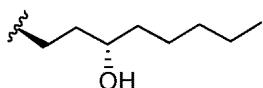
10

【化47】



である、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)のプロスタサイクリン化合物が提供され、本明細書において提供する方法の1つにより合成される。さらなる実施形態において、 R_4 は：

【化48】



20

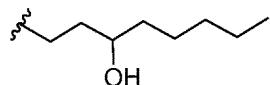
である。

【0073】

一実施形態において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)のプロスタサイクリン化合物は、本明細書において提供する方法の1つにより合成され、 R_2 は直鎖 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルであり、 R_3 は OH であり、 R_4 は：

【化49】

30



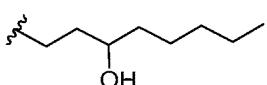
である。さらなる実施形態において、 R_2 は、5-ノナニル、4-ヘプチル、4-オクタニル、3-オクタニル、2-ジメチル-1-プロピル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、3-ペンチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシルまたはオクタデシルである。

【0074】

40

一実施形態において、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)のプロスタサイクリン化合物は本明細書において提供する方法の1つにより合成され、 R_2 は、ヘキシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、5-ノナニル、4-ヘプタニル、4-オクタニル、3-オクタニル、2-ジメチル-1-プロピル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、3-ペンチルであり、 R_3 は OH であり、 R_4 は：

【化50】



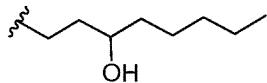
50

である。

【0075】

一実施形態においては、R₂がヘキシルであり、R₃がOHであり、R₄が：

【化51】



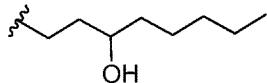
である、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)のプロスタサイクリン化合物が、本明細書において提供する方法の1つにより合成される。

10

【0076】

一実施形態においては、R₂がヘキシルであり、R₃がOHであり、R₄が：

【化52】



である、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)のプロスタサイクリン化合物が、本明細書において提供する方法の1つにより合成される。

【0077】

20

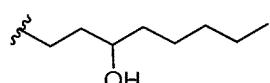
他の実施形態においては、R₂がヘキシルであり、R₃がOHであり、R₄がHである、式(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')または(Id'')のプロスタサイクリン化合物の製造方法が提供される。さらなる実施形態においては、プロスタサイクリン化合物は式(Ic'')の化合物である。さらなる他の実施形態においては、R₂がドデシル、テトラデシル、ペンタデシルまたはヘキサデシルであり、R₃がOHであり、R₄がHである、式(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')または(Id'')のプロスタサイクリン化合物が提供される。さらなる実施形態において、本発明の化合物は式(Ia'')の化合物である。さらなる他の実施形態において、本発明の化合物は、後に詳述する脂質ナノ粒子製剤中に存在する。

【0078】

30

一実施形態において、R₂がヘプチルであり、R₃がOHであり、R₄が：

【化53】



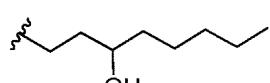
である、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(Id)のプロスタサイクリン化合物またはこれらの医薬上許容される塩が、本明細書に記載する方法により合成される。

【0079】

40

一実施形態において、R₂がオクチルであり、R₃がOHであり、R₄が：

【化54】



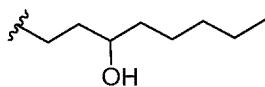
である、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(Id)のプロスタサイクリン化合物または医薬上許容される塩が、本明細書に記載する方法により合成される。

【0080】

一実施形態において、R₂がノニルであり、R₃がOHであり、R₄が：

50

【化55】



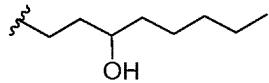
である、式(Ⅰ)、(Ⅰa)、(Ⅰb)、(Ⅰc)もしくは(Ⅰd)のプロスタサイクリン化合物または医薬上許容される塩が、本明細書に記載する方法により合成される。

【0081】

他の実施形態において、R₂がデシルであり、R₃がOHであり、R₄が：

【化56】

10



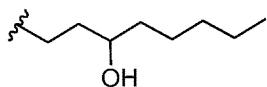
である、式(Ⅰ)、(Ⅰa)、(Ⅰb)、(Ⅰc)もしくは(Ⅰd)のプロスタサイクリン化合物または医薬上許容される塩が、本明細書に記載する方法により合成される。

【0082】

さらなる他の実施形態において、R₂がウンデシルであり、R₃がOHであり、R₄が：

【化57】

20



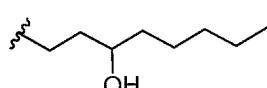
である、式(Ⅰ)、(Ⅰa)、(Ⅰb)、(Ⅰc)もしくは(Ⅰd)のプロスタサイクリン化合物または医薬上許容される塩が、本明細書に記載する方法により合成される。

【0083】

さらなる他の実施形態において、R₂がドデシルであり、R₃がOHであり、R₄が：

【化58】

30



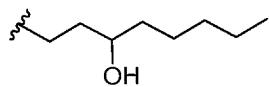
である、式(Ⅰ)、(Ⅰa)、(Ⅰb)、(Ⅰc)もしくは(Ⅰd)のプロスタサイクリン化合物または医薬上許容される塩が、本明細書に記載する方法により合成される。

【0084】

一実施形態において、R₂がトリデシルであり、R₃がOHであり、R₄が：

【化59】

40

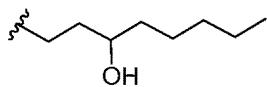


である、式(Ⅰ)、(Ⅰa)、(Ⅰb)、(Ⅰc)もしくは(Ⅰd)のプロスタサイクリン化合物または医薬上許容される塩が、本明細書に記載する方法により合成される。

【0085】

他の実施形態において、R₂がテトラデシルであり、R₃がOHであり、R₄が：

【化60】

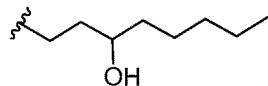


である、式(Ⅰ)、(Ⅰa)、(Ⅰb)、(Ⅰc)もしくは(Ⅰd)のプロスタサイクリン化合物または医薬上許容される塩が、本明細書に記載する方法により合成される。

【0086】

さらなる他の実施形態において、R₂がペンタデシルであり、R₃がOHであり、R₄が：

【化61】



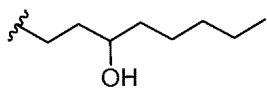
である、式(Ⅰ)、(Ⅰa)、(Ⅰb)、(Ⅰc)もしくは(Ⅰd)のプロスタサイクリン化合物または医薬上許容される塩が、本明細書に記載する方法により合成される。

【0087】

20

本発明の他の実施形態は、R₂がヘキサデシルであり、R₃がOHであり、R₄が：

【化62】



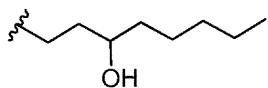
である、式(Ⅰ)、(Ⅰa)、(Ⅰb)、(Ⅰc)もしくは(Ⅰd)のプロスタサイクリン化合物または医薬上許容される塩に関し、これらは本明細書に記載する方法により合成される。

30

【0088】

本発明のさらなる他の実施形態は、R₂がヘプタデシルであり、R₃がOHであり、R₄が：

【化63】



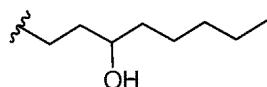
である、式(Ⅰ)、(Ⅰa)、(Ⅰb)、(Ⅰc)もしくは(Ⅰd)のプロスタサイクリン化合物または医薬上許容される塩に関し、これらは本明細書に記載する方法により合成される。

40

【0089】

本発明のさらなる他の実施形態は、R₂がオクタデシルであり、R₃がOHであり、R₄が：

【化64】



50

である、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(Id)のプロスタサイクリン化合物または医薬上許容される塩に関し、これらは本明細書に記載する方法により合成される。

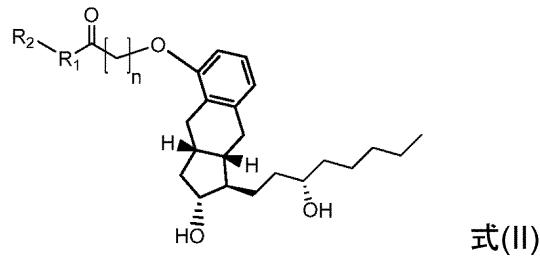
【0090】

一実施形態においては、1個または2個以上の水素原子が重水素に置き換わっている、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)もしくは(Id)の化合物または医薬上許容される塩の製造方法が提供される。したがって、一実施形態において、本発明は、1個または2個以上の重水素原子で置換された式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)の同位体置換体に関する。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)の同位体置換体は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)の化合物の生体液中の濃度を正確に測定するため、および、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)の化合物およびその同位体置換体の代謝パターンを求めるために使用することができる。

【0091】

本発明の他の実施形態においては、式(II)：

【化65】



(式中、R₁は、NH、OまたはSであり；

R₂は、直鎖もしくは分岐C₅～C₁₈アルキル、直鎖C₂～C₁₈アルケニル、分岐C₃～C₁₈アルケニル、アリール、アリール-C₁～C₁₈アルキル、アミノ酸またはペプチドであり；

nは0～5の整数である)のプロスタサイクリン化合物またはその医薬上許容される塩の製造方法が提供される。

【0092】

一実施形態において、本発明の方法は、R₁が、NH、OまたはSであり；R₂が、直鎖もしくは分岐C₅～C₁₈アルキル、直鎖C₂～C₁₈アルケニルまたは分岐C₃～C₁₈アルケニルであり；nが0～5の整数である、式(II)のプロスタサイクリン化合物またはその医薬上許容される塩を製造することを含む。さらなる実施形態において、nは1であり、R₁はNHまたはOである。

【0093】

一実施形態において、本発明の方法は、式(II)のプロスタサイクリン化合物を製造することを含み、このプロスタサイクリン化合物は、式(IIa)、(IIb)、(IIc)もしくは(IId)の化合物またはその医薬上許容される塩である：

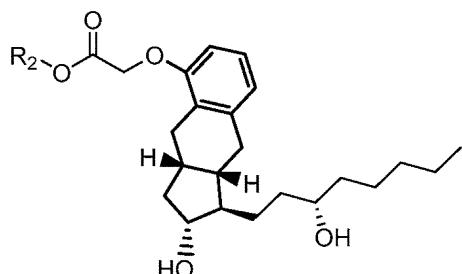
10

20

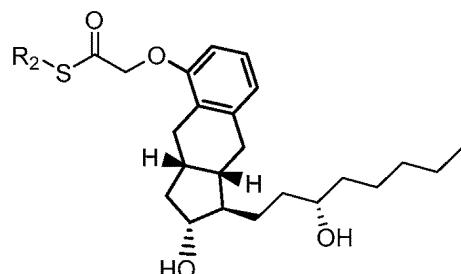
30

40

【化 6 6】

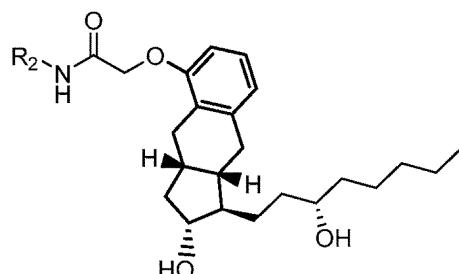


式(IIa)

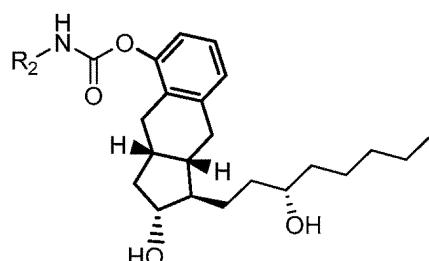


式(IIb)

10



式(IIc)



式(IId)

20

(式中、R₂は、直鎖もしくは分岐C₅～C₁₈アルキル、直鎖C₂～C₁₈アルケニル、分岐C₃～C₁₈アルケニル、アリール、アリール-C₁～C₁₈アルキル、アミノ酸またはペプチドである)。さらなる実施形態においては、R₂が直鎖もしくは分岐C₅～C₁₈アルキル、直鎖C₂～C₁₈アルケニルまたは分岐C₃～C₁₈アルケニルである、式(IIa)、(IIb)、(IIC)または(IId)の化合物が提供される。一実施形態においては、1個または2個以上の水素原子が重水素原子に置換されている式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIC)または(IId)の化合物が提供される。したがって、一実施形態において、本発明は、1個または2個以上の重水素原子で置換された式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIC)または(IId)の同位体置換体に関する。式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIC)または(IId)の同位体置換体は、式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIC)または(IId)の化合物の生体液中の濃度を正確に測定するため、ならびに式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIC)または(IId)の化合物およびその同位体置換体の代謝パターンを求めるために使用することができる。さらに本発明は、これらの重水素化された同位体置換体を含む組成物および本明細書に記載する疾患および状態を治療する方法を提供する。

【0094】

他の実施形態において、本発明の方法は、式(IIC)のプロスタサイクリン化合物を製造することを含む。さらなる実施形態において、R₂は、直鎖C₅～C₁₈アルキルまたは分岐C₅～C₁₈アルキルである。例えば、一実施形態において、R₂は直鎖C₆～C₁₈アルキルである。式(IIC)の他の実施形態において、R₂は直鎖C₆～C₁₀アルキルである。式(IIC)のさらなる他の実施形態において、R₂はヘキシル、ヘプチルまたはオクチルである。

【0095】

本明細書に記載する方法により製造することができる式(IIa)および式(IId)の化合物を次の表3および表4に示す。

【0096】

30

40

【表3】

表3 式(IIa)の化合物			
R ₂ = 直鎖 C ₅ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₅ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 直鎖 C ₈ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₆ アルキル
R ₂ = 直鎖 C ₆ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₆ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 直鎖 C ₉ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₇ アルキル
R ₂ = 直鎖 C ₇ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₇ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 直鎖 C ₁₀ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₈ アルキル
R ₂ = 直鎖 C ₈ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₈ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 直鎖 C ₁₁ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₉ アルキル
R ₂ = 直鎖 C ₉ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₉ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 直鎖 C ₁₂ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₁₀ アルキル
R ₂ = 直鎖 C ₁₀ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₁₀ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 直鎖 C ₁₃ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₁₁ アルキル
R ₂ = 直鎖 C ₁₁ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₁₁ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 直鎖 C ₁₄ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₁₂ アルキル
R ₂ = 直鎖 C ₁₂ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₁₂ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 直鎖 C ₁₅ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₁₃ アルキル

【0097】

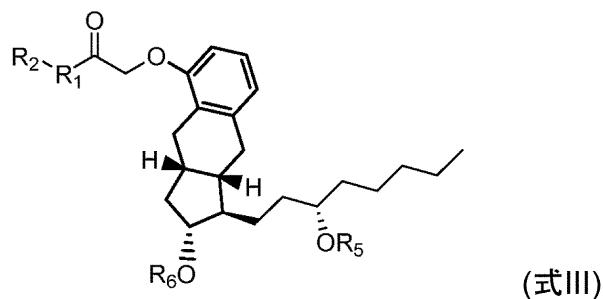
【表4】

表4 式(IIc)の化合物			
R ₂ = 直鎖 C ₅ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₅ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 直鎖 C ₆ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₆ アルキル
R ₂ = 直鎖 C ₆ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₆ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 直鎖 C ₇ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₇ アルキル
R ₂ = 直鎖 C ₇ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₇ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 直鎖 C ₈ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₈ アルキル
R ₂ = 直鎖 C ₈ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₈ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 直鎖 C ₉ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₉ アルキル
R ₂ = 直鎖 C ₉ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₉ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 直鎖 C ₁₀ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₁₀ アルキル
R ₂ = 直鎖 C ₁₀ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₁₀ -C ₁₈ アルキル	R ₂ = 直鎖 C ₁₁ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₁₁ アルキル
R ₂ = 直鎖 C ₅ -C ₁₂ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₅ -C ₁₂ アルキル	R ₂ = 直鎖 C ₁₂ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₁₂ アルキル
R ₂ = 直鎖 C ₆ -C ₁₀ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₆ -C ₁₀ アルキル	R ₂ = 直鎖 C ₁₃ アルキル	R ₂ = 分岐 C ₁₃ アルキル

【0098】

本発明のさらなる他の実施形態は、式(III)：

【化67】



(式中、R₁ および R₂ は式(I)および(II)と同義であり、R₅ および R₆ は、独立に、H、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 C₁ ~ C₁₅ アルキル、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 C₂ ~ C₁₅ アルケニル、(C=O)-置換されていてもよい直鎖もしくは分岐 C₁ ~ C₁₅ アルキルまたは(C=O)-置換さ 50

れていてもよい直鎖もしくは分岐C₂～C₁₅アルケニルから選択され、但し、式(II)のプロスタサイクリン化合物はトレプロスチニルではない)のプロスタサイクリン化合物またはその医薬上許容される塩の製造方法に関する。

【0099】

一実施形態において、本発明の製造方法は、R₂位、R₅位および/またはR₆位の1または2以上の位置にキラルな部分を含むプロスタサイクリン化合物を提供する。例えれば、一実施形態において、R₂位に位置する部分はキラルな部分であり、R体、S体またはこれらの混合物のいずれかを含む。R₂位、R₅位および/またはR₆位の光学異性体はD/L表記法を用いて区別することもできる。例えれば、R₂はアミノ酸またはアミノ酸部分であり、このアミノ酸またはアミノ酸部分はD体、L体またはこれらの混合物であってもよい。

10

【0100】

一実施形態において、R₂部分、R₅部分および/またはR₆部分の1種または2種以上はR体またはS体である。他の実施形態において、本明細書において提供するR₂部分、R₅部分および/またはR₆部分の1種または2種以上はR部分およびS部分の混合物を含む。本明細書において使用される「R体」または「S体」は光学的に純粋な異性体を意味する。「光学的に純粋な異性体」とは、R体またはS体(D/L表記法を用いる場合はD体またはL体)の純度が少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%または少なくとも99%である。ラセミ化合物は、両方の光学異性体を等量ずつ含む混合物である化合物である。

20

【実施例】

【0101】

以下に示す実施例を参照しながら本発明をさらに説明する。しかしながら、これらの実施例は上に述べた実施形態と同様に例示であり、本発明の範囲を何らかの形で限定するものと解釈すべきではないことに留意されたい。

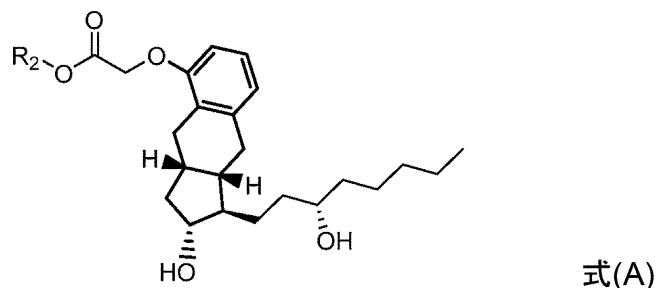
【0102】

実施例1-トレプロスチニルアルキルエステルの合成

カルボン酸部分をアルキル基で誘導化したトレプロスチニル化合物を調製した。具体的には、トレプロスチニルのカルボン酸部分を、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₈、C₁₀、C₁₂、C₁₆およびC₁₈アルキル鎖で誘導体化する(すなわち、下に示す式(A)のR₂をC₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₈、C₁₀、C₁₂、C₁₆またはC₁₈アルキルにする)ことにより様々なエステル鎖長を有するトレプロスチニルアルキルエステルを生成した。トレプロスチニルは、例えは、米国特許第6,765,117号および米国特許第8,497,393号に開示された方法により合成することができる。プロスタグランジン誘導体の合成は米国特許第4,668,814号に開示されている。米国特許第6,765,117号、米国特許第8,497,393号および米国特許第4,668,814号のそれぞれの開示内容全体をあらゆる目的のために本明細書の一部を構成するものとしてここに援用する。

30

【化68】



【0103】

50

スキーム 1 :

強酸性樹脂Amberlyst (登録商標) 15 (Rohm and Haas) を触媒として使用してトレプロスチニルのエステル化を行った。トレプロスチニル酸を無水ジオキサン／アルコールに10 mg / mL (通常4 mL) の濃度で溶解した。添加するアルコール (R₂-OH) は、対応する鎖長を有するR₂基を得るのに適するものとした。一例として、C₂ (エチルエステル) 化合物の場合、アルコールはエタノールとした。溶媒中のアルコールのモル量はトレプロスチニルのモル量の10倍とした。

【0104】

洗浄および乾燥させたAmberlyst樹脂にトレプロスチニルのジオキサン／アルコール溶液を加えた。ガラスバイアル中、樹脂1 g 当たりトレプロスチニル40 mg を加えた。混合物を振盪機に載置し、40℃で一晩インキュベートした。次いでバイアルから液体部分を抜き取り、ジオキサン3 mL で洗浄した。次いで回収した溶媒を全て集めた。溶媒を窒素気流中、蒸発が停止するまで乾燥させた。残留しているトレプロスチニルアルキルエステルおよび不揮発性アルコール (長鎖アルコールを使用した場合) をヘキサン／酢酸エチル (1:1) 2 mL に溶解し、等量のリン酸エステル緩衝液、次いで水で液液抽出することにより精製した。次いで有機層を分離し、窒素気流中で乾燥させ、さらに真空中で乾燥させた。長鎖アルコールを使用した場合は、液体クロマトグラフィーでアルコールを分離するさらなる精製ステップが必要であった (ACE CN, 5 μm, Ultra-Inert HPLCカラム、100 × 21.2 mm を使用し、移動相をヘキサン／プロパノール98:2%とした)。

【0105】

スキーム 2 :

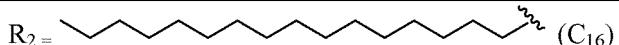
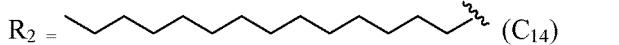
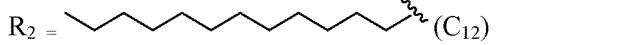
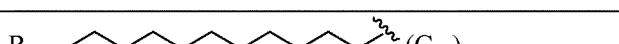
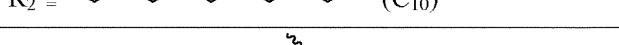
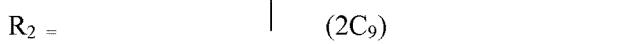
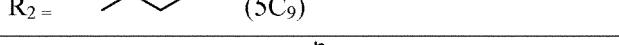
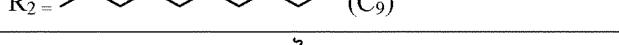
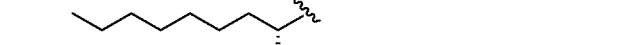
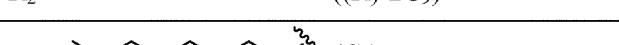
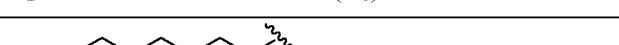
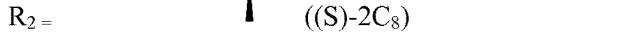
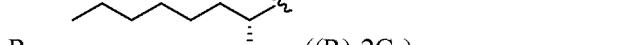
(1R, 2R, 3aS, 9aS) - [(2, 3, 3a, 4, 9, 9a - ヘキサヒドロ-2-ヒドロキシ-1-[(3S)-3-ヒドロキシオクチル]-1H-ベンズ[f]インデン-5-イル]オキシ]酢酸 (トレプロスチニル) (78.1 mg, 200 μmol) を1, 4-ジオキサン (2.0 mL) に溶解した溶液にAmberlyst (登録商標) 15樹脂 (2.0 g) およびアルコールR₂-OH (2.0 mmol、10当量) を加えた。反応混合物を40℃に加熱し、約100 rpmで18~196時間振盪した。溶媒を除去し、樹脂をアセトニトリル (MeCN) (3 × 3 mL) で洗浄した。1, 4-ジオキサンおよびMeCN抽出液を合一し、加温した穏やかなN₂気流中で、穏やかに加熱することにより、高密度のロウ状固体を得た。粗生成物を20% nPrOH/ヘキサンに溶解し、分取HPLCで精製した。精製物から、加温した穏やかなN₂気流中、穏やかに加温することによって、溶媒を除去することにより、オフホワイト色のロウ状固体を得た。純粋な物質を保存するために乳酸エチルに懸濁させた。また、濃度を測定するために分析HPLCに付した。

【0106】

一例として、スキーム2の方法により、次の表5に記載する式(A)の化合物を合成した。

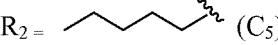
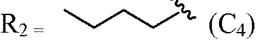
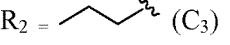
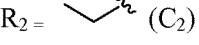
【0107】

【表 5 - 1】

表5	
R_2 基	化合物 略称
$R_2 =$  (C ₁₆)	C ₁₆ -TR
$R_2 =$  (C ₁₄)	C ₁₄ -TR
$R_2 =$  (C ₁₂)	C ₁₂ -TR
$R_2 =$  (C ₁₁)	C ₁₁ -TR
$R_2 =$  (C ₁₀)	C ₁₀ -TR
$R_2 =$  (2C ₉)	C ₉ -TR
$R_2 =$  (5C ₉)	5C ₉ -TR
$R_2 =$  (C ₉)	2C ₉ -TR
$R_2 =$  ((S)-2C ₉)	(S)-2C ₉ -TR
$R_2 =$  ((R)-2C ₉)	(R)-2C ₉ -TR
$R_2 =$  (C ₈)	C ₈ -TR
$R_2 =$  ((S)-2C ₈)	(S)-2C ₈ -TR
$R_2 =$  ((R)-2C ₈)	(R)-2C ₈ -TR
$R_2 =$  (3C ₈)	3C ₈ -TR
$R_2 =$  (4C ₈)	4C ₈ -TR
$R_2 =$  (C ₆)	C ₆ -TR

【0 1 0 8】

【表 5 - 2】

表5	
R_2 基	化合物 略称
$R_2 =$  (C ₅)	C ₅ -TR
$R_2 =$  (C ₄)	C ₄ -TR
$R_2 =$  (C ₃)	C ₃ -TR
$R_2 =$  (C ₂)	C ₂ -TR

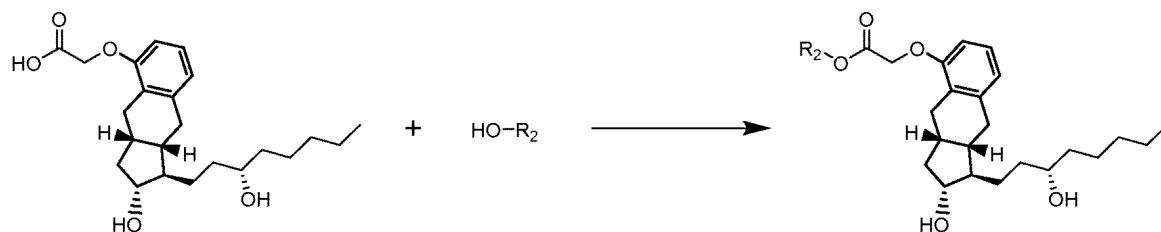
10

【0109】

トレプロスチニルのアルキルエステルを合成するための一般的な流れ図を図1および以下のスキーム1に示す。アルコールは所望のアルキルエステル鎖長（例えば、偶数または奇数の鎖長を有する直鎖または分岐鎖のC₅～C₁₈アルキルエステル）に基づき調整することができる。トレプロスチニルエステルプロドラッグの合成に使用される他の反応条件を下の表6に示す。

【化69】

20



スキーム1:アルキルエステル-TR化合物を得るためのエステル化機構

【0110】

30

【表 6 - 1】

表6	通し番号	エステル	溶媒	縮合剤	添加剤	反応時間
10	1	C12TR	ジオキサン (2 mL/100 μmol TRP)	DCC	DMAP	84 h
	2	C12TR	10% DMF/DCM	DCC	DMAP	84 h
	3	C12TR	ジオキサン (2 mL/100 μmol TRP)	Amberlyst-15	-	72 h
	4	C12TR	ジオキサン (1 mL/100 μmol TRP)	Amberlyst-15	-	18h
	5	C14TR	ジオキサン (1 mL/100 μmol TRP)	Amberlyst-15	-	18 h
	6	C14TR	ジオキサン (1 mL/100 μmol TRP)	Amberlyst-15	-	18 h
	7	C14TR	DMF	DCC	DMAP	18 h
	8	C14TR	DMF	PyBOP	TEA	18 h
	9	C14TR	DMF	HATU	TEA	18 h
	10	C14TR	ジオキサン (2 mL/100 μmol TRP)	Amberlyst-15	-	168 h
20	11	5C9TR	ジオキサン (1 mL/100 μmol TRP)	Amberlyst-15	-	72 h
	12	5C9TR	ジオキサン (1 mL/100 μmol TRP)	Amberlyst-15	-	72 h
	13	5C9TR	ジオキサン (1 mL/100 μmol TRP)	Amberlyst-15	-	168 h
	14	5C9TR	10% DMF/DCM	DCC	DMAP	18 h
	15	5C9TR	1:1 ジオキサン:MeCN	HATU	-	18 h
	16	5C9TR	1:1 ジオキサン:MeCN	PyBOP	-	18 h
	17	5C9TR	DMF	HATU	-	18 h
	18	5C9TR	DMF	PyBOP	-	18 h
	19	C16TR	ジオキサン (1 mL/100 μmol TRP)	Amberlyst-15	-	18 h
	20	C16TR	DCM	DCC	DMAP	18 h
	21	C16TR	DCM	PPh ₃ , DEAD	-	18h
DCC=N,N'-ジクロヘキシルカルボジイミド DMAP=4-ジメチルアミノピリジン DMF=N,N'-ジメチルホルムアミド HATU=1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロリン酸 PyBOP=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リン酸塩						

10

20

30

【0111】

実施例 2 - トレプロスチニル誘導体のアシル化

トレプロスチニルまたはトレプロスチニルエステル誘導体（例えば、実施例 1 で調製したようにアルキル基またはアルケニル基でカルボン酸部分を誘導体化したもの）を次に示すようにアシル化する。

【0112】

実施例 1 の化合物 (0.05 mol) またはトレプロスチニルを 0 でジクロロメタン 10 mL に溶解する。ジメチルアミノピリジン (20 mol %) を加えた後、塩化アシル R (CO)Cl (2.1 当量) (R は本明細書に記載する R₅ または R₆) の溶液を実施例 1 の化合物またはトレプロスチニルに 0 で加える。溶液を 23 に加温しながら 1 時間攪拌する。この反応を薄層クロマトグラフィーで監視し、さらなる変化が観測されなくなった N a H C O₃ (飽和) で反応を停止し、反応停止した混合物をジクロロメタン (3 × 10 mL) で抽出する。有機抽出液を合一して無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を減圧下に濃縮することにより粗生成物を得る。ジクロロメタン中メタノール (2 %) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。

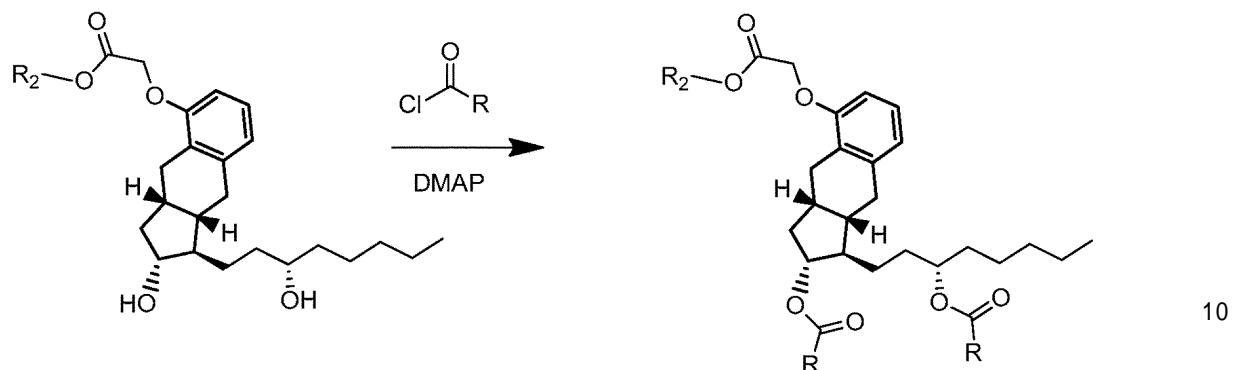
40

【0113】

アシル化されたトレプロスチニルプロドラッグおよびトレプロスチニル誘導体プロドラッグを合成するための一般的なスキームを下図および図 2 に示す (R₂ は本明細書に記載した通り、例えば H または直鎖もしくは分岐アルキル基である) :

50

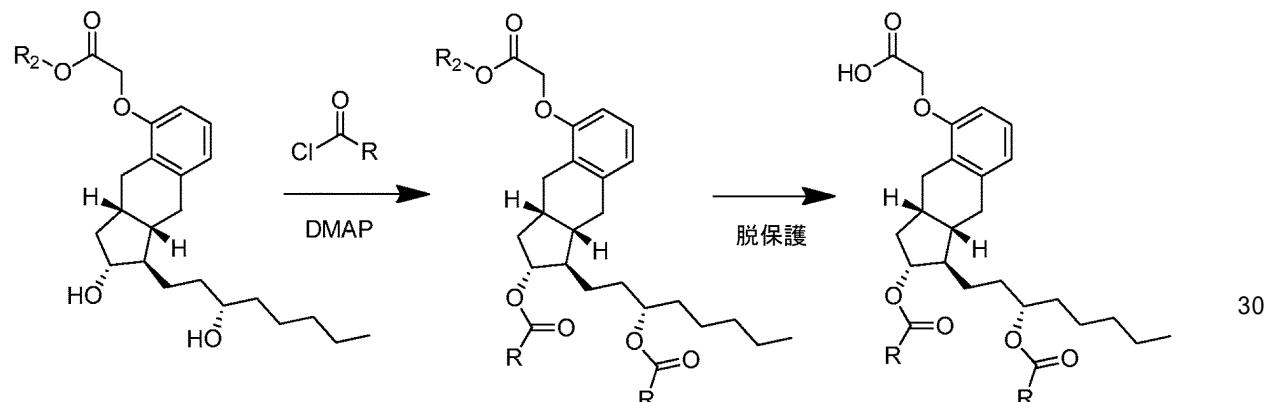
【化70】



【0114】

当該技術分野において知られている他のアシル化法（それぞれの2級アルコールの選択的アシル化を含む）を用いることもできる。さらにR₂は、2級ヒドロキシル基をアシル化した後にR₂基が選択的に除去されるように選択することができる。このように保護基を用いる方策は当業者に知られており、例えば、Peter G.M. Wutes and Theodora W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2006)に記載されている（その全内容をあらゆる目的のために本明細書の一部を構成するものとしてここに援用する）。この種のプロセスの例示的なスキームを次に示す：

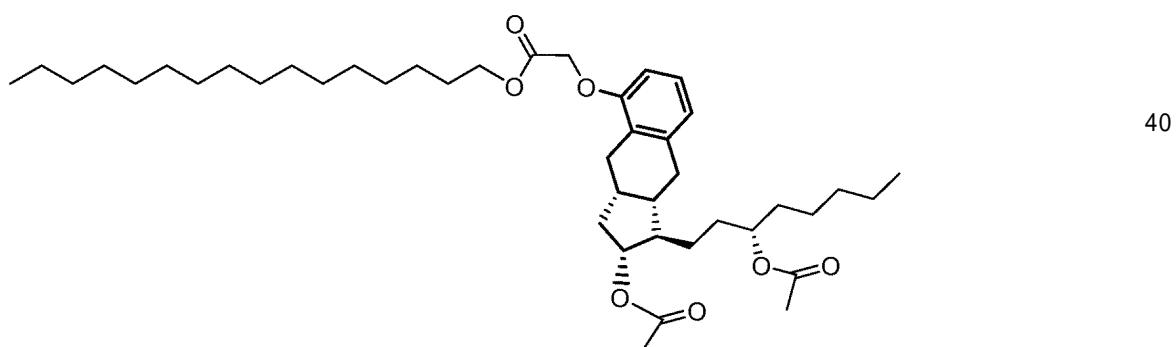
【化71】



【0115】

C₁₆TR-OAcの合成：

【化72】



ヘキサデシルトレプロスチニル（C16TR）（78.1mg、200μmol）を1,4-ジオキサン（2.0mL）に溶解した溶液に、トリエチルアミン（TEA）（98μL、700μmol、3.5当量）、無水酢酸（166μL、1,760μmol、8

50

.8当量)および触媒量のジメチルアミノピリジン(DMAP)を加えた。反応混合物を40で72時間振盪した。溶媒を減圧下に除去することにより無色粘稠性(thick)油状物を得た。この粗生成物をヘキサンに溶解し、飽和NaHCO₃(3×5mL)溶液で洗浄した。有機層を合一し、加温した穏やかなN₂気流中、穏やかに加温することによって溶媒を除去することにより、無色粘稠性油状物を得た。粗生成物を20%ⁿPrOH/ヘキサンに溶解し、0.45μmのシリジンフィルターを通過させ、分取HPLC精製に付した。この精製物から、加温した穏やかなN₂気流中、穏やかに加温することによって溶媒を除去することにより、無色粘稠性油状物を得た。純粋な材料を保存するために乳酸エチルに懸濁させた。また、濃度を測定するために分析HPLCに付した。

【0116】

10

C₁₆-TR-OAc:全収率73%。さらにこの化合物をNMR分光法により特性評価した。

¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 0.89(t, J=7.0Hz, 6H), 1.17-1.32(m, 33H), 1.43-1.46(m, 2H), 1.49-1.66(m, 8H), 1.89-1.93(m, 1H), 1.99(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.30-2.35(m, 2H), 2.47(dのd, J=14.5Hz, J=6.0Hz, 1H), 2.55(dのd, J=15.0Hz, J=6.0Hz, 1H), 2.76(dのd, J=14.5Hz, J=6.0Hz, 1H), 2.90(dのd, J=15.0Hz, J=6.0Hz, 1H), 4.19(t, J=7.0Hz, 2H), 4.62(s, 2H), 4.70-4.74(m, 1H), 4.87(p, J=6.0Hz, 1H), 6.63(d, J=8.0Hz, 1H), 6.82(d, J=8.0Hz, 1H), 7.08(t, J=8.0Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR(125MHz, CDCl₃) 14.2, 14.3, 21.5(2), 22.7, 22.9, 25.1, 26.0(2), 28.3, 28.8, 29.4, 29.6, 29.7, 29.8, 29.9, 31.9, 32.1, 33.6, 33.7, 34.3, 37.8, 40.7, 49.0, 65.6, 66.2, 74.6, 79.0, 109.8, 121.8, 126.4, 127.6, 140.7, 155.1, 169.6, 171.0, 171.1 ppm.

20

【0117】

30

実施例3-トレプロスチニルアミド誘導体の合成

トレプロスチニルは市販されており、例えば、米国特許第6,765,117号および米国特許第8,497,393号に開示されている方法により合成することができる。プロスタグラジン誘導体の合成は米国特許第4,668,814号に記載されている。米国特許第6,765,117号、米国特許第8,497,393号および米国特許第4,668,814号の開示内容をそれぞれ本明細書の一部を構成するものとしてここに援用する。

【0118】

40

(1R,2R,3aS,9aS)-[[2,3,3a,4,9,9a-ヘキサヒドロ-2-ヒドロキシ-1-[(3S)-3-ヒドロキシオクチル]-1H-ベンズ[f]インデン-5-イル]オキシ]酢酸(すなわち、トレプロスチニル)(78.1mg、200μmol)を1,4-ジオキサン(2.0mL)に溶解した溶液に、トリエチルアミン(TEA)(98μL、700μmol、3.5当量)と、アルキルアミンR₁-NH₂(240μmol、1.2当量)と、PyBOP(364mg、700μmol、3.5当量)をMeCN(アセトニトリル)(2.0mL)に溶解した溶液とを加えた。

【0119】

50

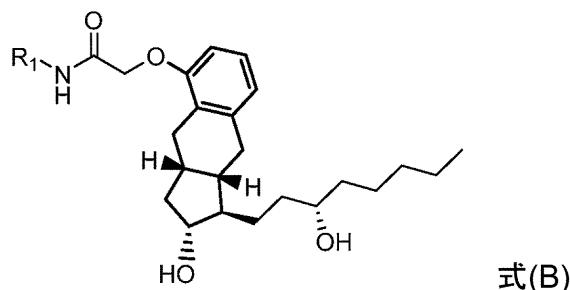
反応混合物を40に加熱し、約100rpmで一晩振盪した。溶媒を減圧下に除去することにより粗生成物を黄色粘稠性油状物として得た。20%ⁿPrOH/ヘキサン(3×3mL)で繰り返し洗浄することにより、この油状物から生成物を抽出(液-液抽出)した。有機抽出液を、加温した穏やかなN₂気流中、穏やかに加温することによって溶媒を除去することにより、淡黄色粘稠性油状物を得た。粗生成物を20%ⁿPrOH/ヘキ

サンに溶解し、0.45 μmのシリジンジフィルターを通過させ、分取HPLC精製に付した。精製物を、加温した穏やかなN₂気流中、穏やかに加熱することによって溶媒を除去することにより、無色粘稠性油状物を得た。純粋な物質を保存するために乳酸エチルに懸濁させた。また、濃度を測定するために分析HPLCに付した。

【0120】

次に示す式Bのトレプロスチニルアミド誘導体を上に示した合成スキームにより製造した(表6)。括弧内に収率も示す。

【化73】



【0121】

【表6-2】

表6 トレプロスチニルアミド誘導体

R ₁ 基	収率	化合物 略称
R ₁ = (C ₁₆)	88 %	C ₁₆ -TR-A
R ₁ = (C ₁₄)	71 %	C ₁₄ -TR-A
R ₁ = (C ₁₂)	57 %	C ₁₂ -TR-A
R ₁ = (C ₁₀)	62 %	C ₁₀ -TR-A
R ₁ = (C ₈)	47 %	C ₈ -TR-A

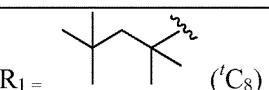
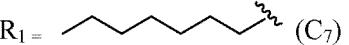
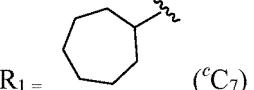
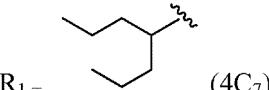
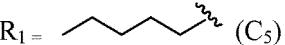
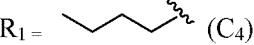
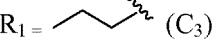
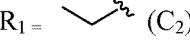
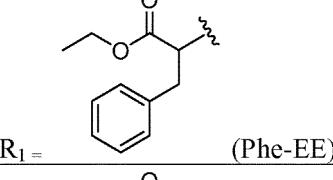
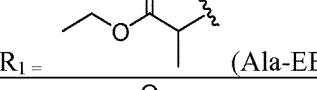
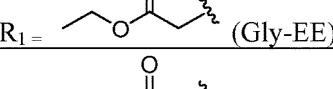
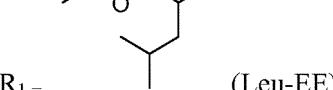
10

20

30

【0122】

【表 6 - 3】

表6 トレプロスチニルアミド誘導体		
R ₁ 基	収率	化合物 略称
 R ₁ = (C ₈)	72 %	^t C ₈ -TR-A
 R ₁ = (C ₇)	50 %	C ₆ -TR-A
 R ₁ = (C ₇)	62 %	^c C ₇ -TR-A
 R ₁ = (4C ₇)	65 %	4C ₇ -TR-A
 R ₁ = (C ₆)	58 %	C ₆ -TR-A
 R ₁ = (C ₅)	77 %	C ₅ -TR-A
 R ₁ = (C ₄)	28 %	C ₄ -TR-A
 R ₁ = (C ₃)	12 %	C ₃ -TR-A
 R ₁ = (C ₂)	12 %	C ₂ -TR-A
 R ₁ = (Phe-EE)	60 %	Phe-EE-TR-A
 R ₁ = (Ala-EE)	未測定	Ala-EE-TR-A
 R ₁ = (Gly-EE)	未測定	Gly-EE-TR-A
 R ₁ = (Leu-EE)	未測定	Leu-EE-TR-A

【0 1 2 3】

C₆-TR-A および C₁₂-TR-A を NMR 分光法により特性評価した。
C₆-TR-A の NMR による特性評価

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 0.90 (q, J = 7.0 Hz, 6 H), 1.17 (q, J = 12.0 Hz, 1 H), 1.30 - 1.70 (m, 18 H), 1.81 - 1.83 (m, 1 H), 1.80 - 1.93 (m, 1 H), 2.20 (p, J = 6.0 Hz, 1 H), 2.22 - 2.23 (m, 1 H), 2.47 - 2.54 (m, 2 H), 2.75 - 2.82 (m, 2 H), 3.16 (sextet, J = 4.0 Hz, 1 H), 3.35 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.63 (s, 1 H), 3.70 - 3.80 (m, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 6.55 (s, 1 H), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1 H)

$\text{z} , 1 \text{ H}$) ppm; ^1H NMR (125 MHz, CDCl₃) 14.2, 14.3, 22.8, 22.9, 25.6, 26.4, 26.7 (2), 28.8, 29.7, 31.6, 32.1, 33.0, 33.8, 35.1, 37.7, 39.2, 41.4, 41.6, 46.5, 52.4, 68.4, 72.8, 110.4, 122.2, 126.8, 127.3, 141.2, 154.5, 168.7 ppm; HRMS (ESI, 2:2:1 MeCN, MeOH, H₂O) : m/z = 474.35717 ([M + H]⁺).

C 12 - TR - A の NMR 特徴

HRMS (ESI, 2:2:1 MeCN, MeOH, H₂O) : m/z = 558.45099 ([M + H]⁺). 10

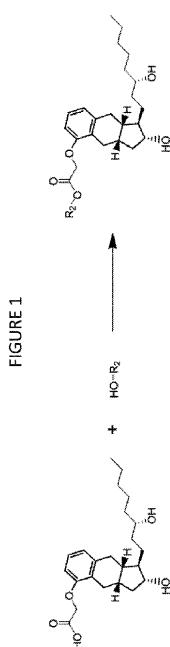
【0124】

ここに記載した発明をその特定の実施形態を参照しながら説明してきたが、本発明の眞の趣旨を逸脱することなく様々な変更を行うことが可能であり、均等物に置き換えることも可能であることを当業者は理解すべきである。加えて、ここに記載した発明の目的の趣旨および範囲に適合させるために、特定の状況、材料、組成物、プロセス、プロセスステップまたはステップに多くの修正を施すことも可能である。これらの修正は全て添付の特許請求の範囲内で行うこと意図している。

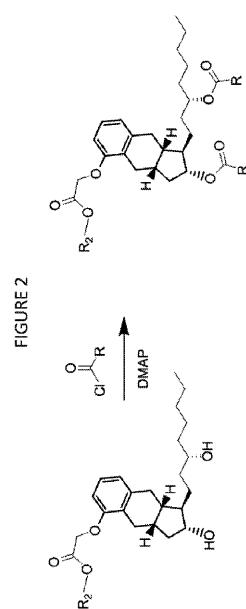
【0125】

本明細書において引用する特許、特許出願、特許出願公開、雑誌記事および手順全体をあらゆる目的のために本明細書の一部を構成するものとしてここに援用する。 20

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 07B 61/00 (2006.01) C 07C 231/02
C 07B 61/00 300

(72)発明者 マリニン, ウラジミール
アメリカ合衆国, ニュージャージー州 08807-3365, ブリッジウォーター, フィンダーナン アベニュー 10, ビルディング ナンバー 10
(72)発明者 パーキンス, ウォルター
アメリカ合衆国, ニュージャージー州 08807-3365, ブリッジウォーター, フィンダーナン アベニュー 10, ビルディング ナンバー 10
(72)発明者 ライファー, フランツィスク
アメリカ合衆国, ニュージャージー州 08807-3365, ブリッジウォーター, フィンダーナン アベニュー 10, ビルディング ナンバー 10
(72)発明者 コニーチェク, ドナ エム.
アメリカ合衆国, ニュージャージー州 08807-3365, ブリッジウォーター, フィンダーナン アベニュー 10, ビルディング ナンバー 10
(72)発明者 リ, ジーリー
アメリカ合衆国, ニュージャージー州 08807-3365, ブリッジウォーター, フィンダーナン アベニュー 10, ビルディング ナンバー 10
(72)発明者 ブラウント, アダム
アメリカ合衆国, ニュージャージー州 08807-3365, ブリッジウォーター, フィンダーナン アベニュー 10, ビルディング ナンバー 10

審査官 山本 吾一

(56)参考文献 国際公開第2014/110491 (WO, A1)
特表2007-501281 (JP, A)
国際公開第2015/061720 (WO, A1)
国嶋崇隆, YAKUGAKU ZASSHI, 2008年, 128(3), pp.425-438

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07C
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)