

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-516693

(P2016-516693A)

(43) 公表日 平成28年6月9日(2016.6.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 59/72 (2006.01)	C07C 59/72 CSP	4C206
C07C 51/367 (2006.01)	C07C 51/367	4H006
C07C 51/41 (2006.01)	C07C 51/41	
A61K 31/19 (2006.01)	A61K 31/19	
A61P 9/12 (2006.01)	A61P 9/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁)

(21) 出願番号 特願2016-501004 (P2016-501004)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月10日 (2014. 3. 10)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年11月2日 (2015. 11. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/022568
 (87) 国際公開番号 W02014/150203
 (87) 国際公開日 平成26年9月25日 (2014. 9. 25)
 (31) 優先権主張番号 61/791, 015
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013. 3. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

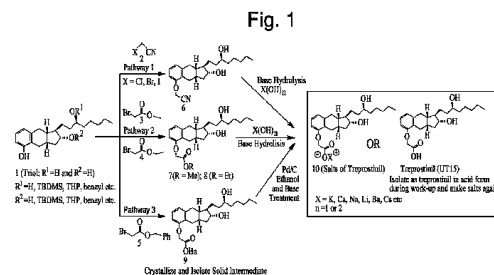
(71) 出願人 511266520
 ユナイテッド セラピューティクス コー
 ポレイション
 アメリカ合衆国 メリーランド州 209
 10, シルバー スプリング, スプリング
 ストリート 1040
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100139310
 弁理士 吉光 真紀
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トレプロスチニルの塩

(57) 【要約】

新規なトレプロスチニル塩、およびトレプロスチニル塩の作製方法も提供する。

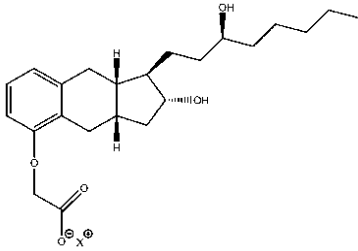


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式：

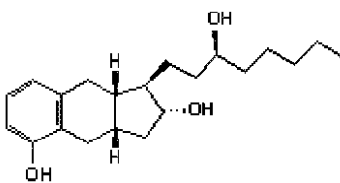
【化 3 6】



10

で示されるトレプロスチニル塩化合物であって、該化合物は、式：

【化 3 7】



20

の出発化合物をアルキル化して、単離されていない O - アルキル化化合物を形成する工程、次に任意の塩基加水分解を行い、結果得られた化合物をインサイチュで塩基または塩基塩と接触させる工程を含むプロセスにより生成され、

式中、X は薬学的に許容される塩の対イオンであり、トレプロスチニル塩は少なくとも 98% の純度で単離される、化合物。

【請求項 2】

トレプロスチニル塩が、I A 族または I I A 族金属を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

トレプロスチニル塩が、K、Ca、Na、Ba、Li、Mg、または Cs の塩である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 4】

トレプロスチニル塩が、少なくとも 99% の純度で単離される、請求項 1 に記載の化合物。

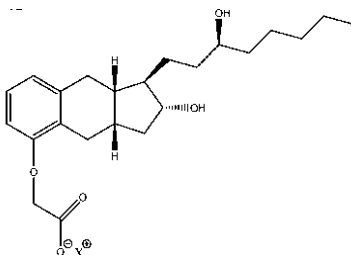
【請求項 5】

トレプロスチニル塩が、少なくとも 99.5% の純度で単離される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

以下の式：

【化 3 8】



40

で示されるトレプロスチニル塩化合物であって、式中、X は薬学的に許容される塩の対イオンであり、トレプロスチニル塩は少なくとも 99% の純度で単離される、化合物。

50

【請求項 7】

前記塩が、I A 族または I I A 族金属を含む、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記塩が、K、C a、N a、B a、L i、M g、または C s である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記化合物が、少なくとも 99.5% の純度である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 10】

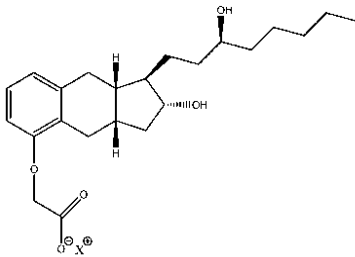
トレプロスチニル塩が、少なくとも 99.95% の純度で単離される、請求項 6 に記載の化合物。

10

【請求項 11】

以下の式：

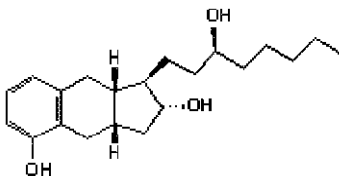
【化 39】



20

で示されるトレプロスチニル塩化合物であって、該化合物は、式：

【化 40】



30

の出発化合物をアルキル化して、単離されていない O - アルキル化化合物を形成する工程、次に水素化分解を行い、結果得られた化合物をインサイチュで塩基または塩基塩と接触させる工程を含むプロセスにより生成され、

式中、X は薬学的に許容される塩の対イオンであり、トレプロスチニル塩は少なくとも 98% の純度で単離される、化合物。

【請求項 12】

トレプロスチニル塩が、I A 族または I I A 族金属を含む、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

前記塩が、K、C a、N a、B a、L i、M g、または C s の塩である、請求項 11 に記載の化合物。

40

【請求項 14】

トレプロスチニル塩が、少なくとも 99% の純度で単離される、請求項 11 に記載の化合物。

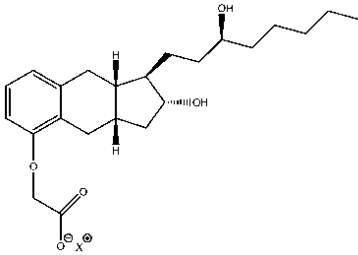
【請求項 15】

トレプロスチニル塩が、少なくとも 99.5% の純度で単離される、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 16】

以下の式：

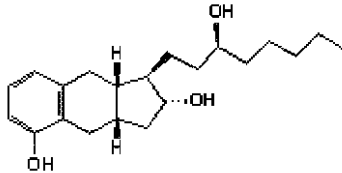
【化 4 1】



で示されるトレプロスチニル塩化合物を作製する方法であって、式：

10

【化 4 2】



の出発化合物をアルキル化して、単離されていない O - アルキル化化合物を形成する工程、次に任意の塩基加水分解を行い、結果得られた化合物をインサイチュで塩基または塩基塩と接触させる工程を含み、

20

式中、X は薬学的に許容される塩の対イオンであり、トレプロスチニル塩は少なくとも 98% の純度で単離される、方法。

【請求項 17】

トレプロスチニル塩が、I A 族または I I A 族金属を含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

トレプロスチニル塩が、K、Ca、Na、Ba、Li、Mg、または Cs の塩である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

トレプロスチニル塩が、少なくとも 99% の純度で単離される、請求項 16 に記載の方法。

30

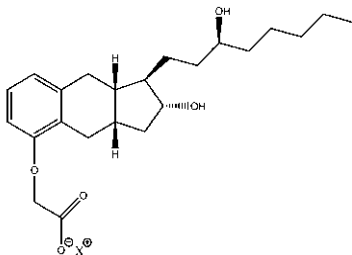
【請求項 20】

トレプロスチニル塩が、少なくとも 99.5% の純度で単離される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 21】

以下の式：

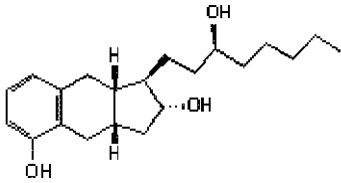
【化 4 3】



40

で示されるトレプロスチニル塩化合物を作製する方法であって、式：

【化 4 4】



の出発化合物をアルキル化して、単離されていないO-アルキル化化合物を形成する工程、次に水素化分解を行い、結果得られた化合物をインサイチュで塩基または塩基塩と接触させる工程を含み、

式中、Xは薬学的に許容される塩の対イオンであり、単離されたトレプロスチニル塩は少なくとも98%の純度を有する、方法。

【請求項 2 2】

トレプロスチニル塩が、IA族またはIIA族金属を含む、請求項 2 1に記載の方法。

【請求項 2 3】

トレプロスチニル塩が、K、Ca、Na、Ba、Li、Mg、またはCsの塩である、請求項 2 1に記載の方法。

【請求項 2 4】

トレプロスチニル塩が、少なくとも99%の純度で単離される、請求項 2 1に記載の方法。

【請求項 2 5】

トレプロスチニル塩が、少なくとも99.5%の純度で単離される、請求項 2 1に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、35 U.S.C. § 119(e)条に基づいて、2013年3月15日に出願された米国仮出願第61/791,015号の利益を主張し、参照によりその内容全体が本開示に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

Remodulin(登録商標)、Tyvaso(登録商標)、およびOrenitram(商標)の有効成分、トレプロスチニルは、米国特許第4,306,075号において最初に記載された。トレプロスチニル、および他のプロスタサイクリン誘導体は、Moriarty, et al in J. Org. Chem. 2004, 69, 1890-1902, Drug of the Future, 2001, 26(4), 364-374、米国特許第6,441,245号、同6,528,688号、同6,700,025号、同6,809,223号、同6,756,117号；同8,461,393号；同8,481,782号；同8,242,305号；同8,497,393号；米国特許出願第2012-0190888号および同2012-0197041号；PCT公報WO2012/009816号に記載されているようにして製造が可能である。

【0003】

トレプロスチニルのさまざまな用途および/またはさまざまな形態が、例えば、米国特許第5,153,222号；同第5,234,953号；同第6,521,212号；同第6,756,033号；同第6,803,386号；同第7,199,157号；同第6,054,486号；同第7,417,070号；同第7,384,978号；同第7,879,909号；同第8,563,614号；同第8,252,839号；同第8,536,363号；同第8,410,169号；同第8,232,316号；同第8,609,728号；同第8,350,079号；同第8,349,892号；同7,999,007号；同第8,658,694号；同第8,653,137号；米国特許出願公開

10

20

30

40

50

第2005/0165111号；同第2009/0036465号；同第2008/0200449号；同第2010-0076083号；同第2012-0216801号；同第2008/0280986号；同第2009-0124697号；同第2013-0261187号；PCT国際公開第00/57701号；2013年3月14日に出願された米国仮出願第61/781,303号および2013年3月25日に出願された同第61/805,048号に開示されている。本発明の実施形態をどのように実行するかを示すための前述の参考文献の教示は参照により組み込まれる。

【0004】

前述の参考文献の教示は参照により組み込まれ、本発明の実施形態をどのように実行するかを示している。しかしながら、これらの文書に記載されている方法は、過剰量の試薬および長時間かかるクロマトグラフィー精製技術の使用を必要とするため、該方法はトレプロスチニルの塩を生成する実現可能な生成方法を記載していない。したがって、トレプロスチニルの塩を調製する、経済的で効率が良く単純化された方法に対する必要が存在する。

10

【0005】

要するに、トレプロスチニルは、医薬の観点から非常に重要である。したがって、例えば保管、輸送、操作、および/または製剤化において利点を有するトレプロスチニルの安定な形態が求められている。合成の観点から、UT-15塩の所望の特性は、以下の特性、より良好な水溶解度、より高い融点、稠密性、および安定な経過の1つまたは複数を含む。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

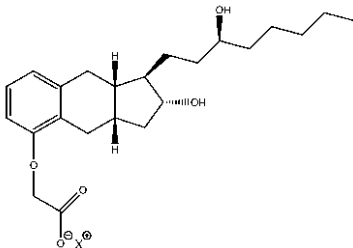
本発明の特定の実施形態は、トレプロスチニルのさまざまな塩の調製方法に関する。

【0007】

一実施形態は、以下の式：

【0008】

【化1】

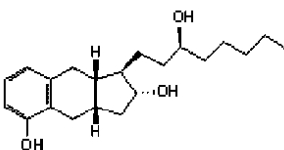


30

で示されるトレプロスチニル塩化合物であって、該化合物は、式：

【0009】

【化2】



40

の出発化合物をアルキル化して、単離されていないO-アルキル化化合物を形成する工程、次に任意の塩基加水分解を行い、結果得られた化合物をインサイチュで塩基または塩基塩と接触させる工程を含むプロセスによって生成され、式中、Xは薬学的に許容される塩の対イオンであり、トレプロスチニル塩は少なくとも98%の純度で単離される、化合物を提供する。一実施形態において、トレプロスチニル塩はIA族またはIIA族金属を含

50

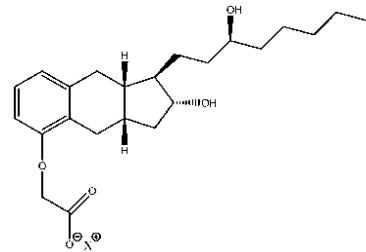
む。別の実施形態において、トレプロスチニル塩はK、Ca、Na、Ba、Li、Mg、またはCsを含む。さらに別の実施形態において、単離されたトレプロスチニル塩は、少なくとも98.5%の純度、少なくとも98.8%の純度、少なくとも99%の純度、少なくとも99.1%の純度、少なくとも99.2%の純度、少なくとも99.3%の純度、少なくとも99.4%の純度、少なくとも99.5%の純度、少なくとも99.6%の純度、少なくとも99.7%の純度、少なくとも99.8%の純度、または少なくとも99.9%の純度である。

【0010】

一実施形態は、以下の式：

【0011】

【化3】



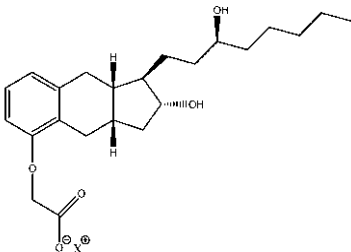
で示されるトレプロスチニル塩化合物であって、式中、Xは薬学的に許容される塩の対イオンであり、トレプロスチニル塩は好ましくは結晶形態で単離される、化合物を提供する。単離された塩は少なくとも99%の純度であることが好ましい。一実施形態において、トレプロスチニル塩はIA族またはIIA族金属を含む。別の実施形態において、トレプロスチニル塩はK、Ca、Na、Ba、Li、Mg、またはCsを含む。さらに別の実施形態において、単離されたトレプロスチニル塩は、少なくとも99.1%の純度、少なくとも99.2%の純度、少なくとも99.3%の純度、少なくとも99.4%の純度、少なくとも99.5%の純度、少なくとも99.6%の純度、少なくとも99.7%の純度、少なくとも99.8%の純度、または少なくとも99.9%の純度もしくは少なくとも99.95%の純度である。

【0012】

一実施形態は、以下の式：

【0013】

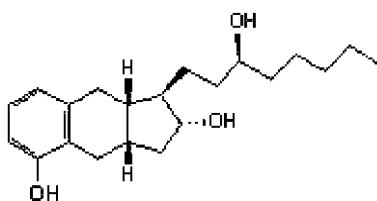
【化4】



で示されるトレプロスチニル塩化合物であって、該化合物は、式：

【0014】

【化5】



10

20

30

40

50

の出発化合物をアルキル化して、単離されていないO-アルキル化化合物を形成する工程、次に水素化分解を行い、結果得られた化合物をインサイチュで塩基または塩基塩と接触させる工程を含むプロセスによって生成してもよく、式中、Xは薬学的に許容される塩の対イオンであり、トレプロスチニル塩は少なくとも98%の純度で単離される、化合物を提供する。一実施形態において、トレプロスチニル塩はIA族またはIIA族金属を含む。別の実施形態において、トレプロスチニル塩はK、Ca、Na、Ba、Li、Mg、またはCsを含む。さらに別の実施形態において、単離されたトレプロスチニル塩は、少なくとも98.5%の純度、少なくとも98.8%の純度、少なくとも99%の純度、少なくとも99.1%の純度、少なくとも99.2%の純度、少なくとも99.3%の純度、少なくとも99.4%の純度、少なくとも99.5%の純度、少なくとも99.6%の純度、少なくとも99.7%の純度、少なくとも99.8%の純度、または少なくとも99.9%の純度である。

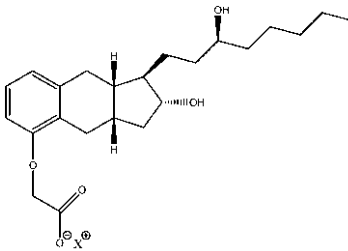
10

【0015】

別の実施形態は、以下の式：

【0016】

【化6】

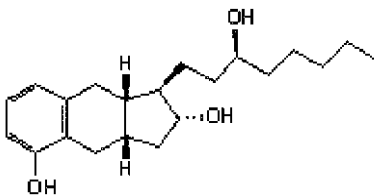


20

で示されるトレプロスチニル塩化合物を作製する方法であって、式：

【0017】

【化7】



30

の出発化合物をアルキル化して、単離されていないO-アルキル化化合物を形成する工程、次に任意の塩基加水分解を行い、結果得られた化合物をインサイチュで塩基または塩基塩と接触させる工程を含み、式中、Xは薬学的に許容される塩の対イオンであり、トレプロスチニル塩は少なくとも98%の純度で単離される、方法を提供する。一実施形態において、トレプロスチニル塩はIA族またはIIA族金属を含む。別の実施形態において、トレプロスチニル塩はK、Ca、Na、Ba、Li、Mg、またはCsを含む。さらに別の実施形態において、単離されたトレプロスチニル塩は、少なくとも98.5%の純度、少なくとも98.8%の純度、少なくとも99%の純度、少なくとも99.1%の純度、少なくとも99.2%の純度、少なくとも99.3%の純度、少なくとも99.4%の純度、少なくとも99.5%の純度、少なくとも99.6%の純度、少なくとも99.7%の純度、少なくとも99.8%の純度、または少なくとも99.9%の純度である。

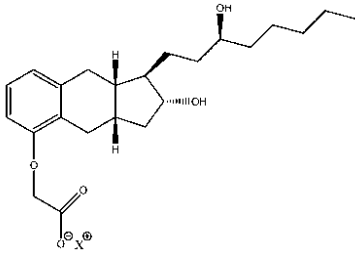
40

【0018】

さらに別の実施形態は、以下の式

【0019】

【化 8】

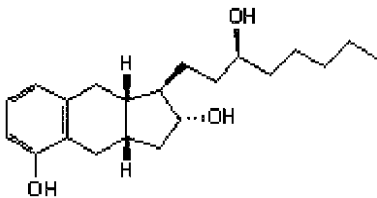


で示されるトレプロスチニル塩化合物を作製する方法であって、式：

10

【0020】

【化 9】



の出発化合物をアルキル化して、単離されていないO-アルキル化化合物を形成する工程、次に水素化分解を行い、結果得られた化合物をインサイチュで塩基または塩基塩と接触させる工程を含み、式中、Xは薬学的に許容される塩の対イオンであり、トレプロスチニル塩は少なくとも98%の純度で単離される、方法を提供する。一実施形態において、トレプロスチニル塩はIA族またはIIA族金属を含む。別の実施形態において、トレプロスチニル塩はK、Ca、Na、Ba、Li、Mg、またはCsを含む。さらに別の実施形態において、単離されたトレプロスチニル塩は、少なくとも98.5%の純度、少なくとも98.8%の純度、少なくとも99%の純度、少なくとも99.1%の純度、少なくとも99.2%の純度、少なくとも99.3%の純度、少なくとも99.4%の純度、少なくとも99.5%の純度、少なくとも99.6%の純度、少なくとも99.7%の純度、少なくとも99.8%の純度、または少なくとも99.9%の純度である。

20

30

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】結果的にトレプロスチニル塩をもたらす例示的な合成経路の実施形態を示す図である。図1において、各R1とR2は、H、TBDMs、THP、置換もしくは非置換のベンジル基等の、Hまたはアルコール保護基からそれぞれ別々に選択されうる。例示的なアルコール保護基として、アセチル、ベンゾイル、ベンジル、p-メトキシエトキシメチルエーテル、メトキシメチルエーテル、ジメトキシトリチル、p-メトキシベンジルエーテル、トリチル、シリルエーテル（例えば、トリメチルシリル（TMS）、tert-ブチルジメチルシリル（TBDMs）、tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル（TOM）、またはトリイソプロピルシリル（TIPS）のエーテル）、テトラヒドロピラニル（THP）、メチルエーテル、およびエトキシエチルエーテル（EE）が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【図2】収率とアセトン/エタノール比との関係を表すグラフである。

【図3】収率と酢酸エチル/エタノール比との関係を表すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0022】

特に明記しない限り、不定冠詞「a」または「an」は「1つまたは複数の」を意味する。本発明はトレプロスチニルの新規な一水和物形態に関する。トレプロスチニルは、Remodulin（登録商標）の有効成分であり、RemodulinはNYHAクラスII、IIIおよびIVの症状を有する患者の肺動脈高血圧症（PAH）の治療用として

50

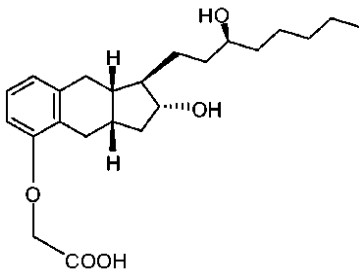
、米国FDAにより認可されており、皮下または静脈内投与を用いて、運動と関連性のある症状を低減する。トレプロスチニルはまた、Tyvaso（登録商標）吸入液、およびOrenitram（商標）持続放出性錠剤の有効成分でもある。

【0023】

トレプロスチニルの化学名は、以下の構造の2 - ((1 R , 2 R , 3 a S , 9 a S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ((S) - 3 - ヒドロキシオクチル) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 9 , 9 a - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 5 - イルオキシ) 酢酸である。

【0024】

【化10】



【0025】

トレプロスチニル (UT - 15) は、カルボン酸官能基を有するベンゾインデンプロスタサイクリンであり、さまざまな塩基および塩基塩が酸官能基と反応して、図1に示すトレプロスチニルの新しい塩を形成することができる。いくつかの実施形態において、アルカリ金属水酸化物等の水酸化物塩基は、トレプロスチニルまたは合成のトレプロスチニル中間体と反応して、トレプロスチニルの塩を形成することができる。水酸化物塩基は、例えば、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、水酸化セシウム、水酸化リチウム、および水酸化マグネシウム等の無機塩基であってもよい。結果として生じる塩は、例えば、カリウム、カルシウム、ナトリウム、バリウム、リチウム、マグネシウム、またはセシウムの塩であってもよい。さらにいくつかの実施形態において、炭酸塩等の塩基塩は、トレプロスチニルまたは合成のトレプロスチニル中間体と反応して、トレプロスチニルの塩を形成することができる。炭酸塩は例えば、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸アンモニウムであってもよい。

【0026】

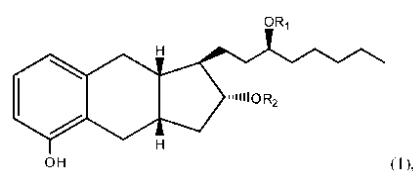
本明細書で実施されるプロセスによって、例えば、アミン基等の塩基性基を有する化合物を含む追加の塩を使用することができ、塩基性塩としてはアンモニウム塩、アルカリ金属塩（ナトリウム、カリウム、およびセシウムの塩等）ならびにアルカリ土類金属塩（マグネシウム、カルシウム、およびバリウムの塩等）が挙げられる。

【0027】

一実施形態は、以下のいずれかの方法によるトレプロスチニルの新しい形態の塩の合成を含む。いくつかの実施形態において、塩の合成は式(1)の化合物から出発する2工程プロセスであってもよく、

【0028】

【化11】



(1)

式中、各R1とR2は、H、TBDMs、THP、置換もしくは非置換のベンジル基等の

、Hまたはアルコ-ル保護基からそれぞれ別々に選択されうる。本明細書で用いられるように「アルコ-ル保護基」とは、分子の他の部分で起こっている反応にアルコール基が関与することを防ぐ官能基である。適切なアルコ-ル保護基は、当分野の技術者に周知であり、T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981に見出されるアルコ-ル保護基を含み、参照によりその全教示が本明細書に組み込まれる。例示的なアルコ-ル保護基として、アセチル、ベンゾイル、ベンジル、p-メトキシエトキシメチルエーテル、メトキシメチルエーテル、ジメトキシトリチル、p-メトキシベンジルエーテル、トリチル、シリルエーテル（例えば、トリメチルシリル（TMS）、tert-ブチルジメチルシリル（TBDMS）、tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル（TOM）、またはトリイソプロピルシリル（TIPS）のエーテル）、テトラヒドロピラニル（THP）、メチルエーテル、およびエトキシエチルエーテル（EE）が挙げられるが、これらに限定されない。多くの実施形態において、出発物質はベンゾインデントリオール、すなわちR₁とR₂が両方ともHである式（1）の化合物でありうる。

10

【0029】

第1工程は、ベンゾインデントリオールのような式（1）の化合物を、アルキル化試薬を用いてアルキル化することでありうる。いくつかの実施形態において、アルキル化試薬は式、

【0030】

【化12】

20



を有していてもよく、式中、XはCl、Br、またはI等のハロゲンであってもよく、RはCNまたはCOOR'であってもよく、ここでR'はアルキル基または置換もしくは非置換のベンジルであってもよい。アルキル基は飽和の直鎖または分岐の脂肪族基であってもよい。例えば、アルキル基は（C1～C6）アルキル、（C1～C5）アルキル、（C1～C4）アルキル、または（C1～C3）アルキルであってもよい。アルキル基の例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソ-アミル、およびヘキシルが挙げられる。アルキル基はアルキル、シクロアルキル（例えば、シクロペンチルもしくはシクロヘキシル）、アリール（例えば、フェニル）、またはヘテロアリール基で任意に置換される。置換ベンジル基は、1つまたは複数のメタ、オルト、またはパラ位で、-NO₂、-CN、ハロゲン（例えば、-F、-Cl、-Br、もしくは-I）、（C1～C3）アルキル、ハロ（C1～C3）アルキル、（C1～C3）アルコキシおよびハロ（C1～C3）アルコキシからなる群からそれぞれ別々に選択されうる、1つまたは複数の置換基により任意に置換されうる。特定の実施形態において、置換ベンジル基はパラ-メトキシベンジル、またはパラ-ニトロベンジル（para-nitobenzyl）であってもよい。

30

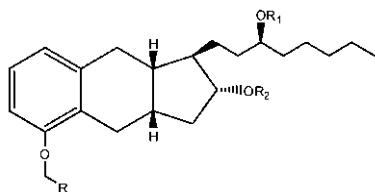
【0031】

アルキル化工程の結果として、以下の式（2）：

40

【0032】

【化13】



(2).

の化合物が形成されうる。

50

【0033】

いくつかの実施形態において、アルキル化工程は、例えば炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸アンモニウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化バリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウムでありうる塩基または塩基塩の存在下で実施されうる。

【0034】

いくつかの実施形態において、アルキル化工程の溶媒は、アセトン、ブタノン、テトラヒドロフラン、第三級ブチルメチルエーテル、酢酸エチル、またはそれらの組合せ等の極性非プロトン溶媒であってもよい。

【0035】

いくつかの実施形態において、アルキル化工程は触媒なしで実施されうる。さらにいくつかの他の実施形態において、アルキル化工程は、例えば、臭化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化カリウム、またはヨウ化ナトリウムでありうる、アルキル化触媒の存在下で実施されうる。

10

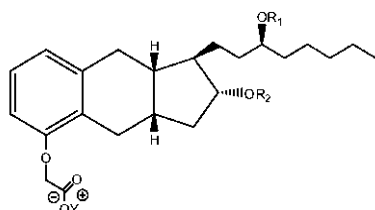
【0036】

いくつかの実施形態において、第2工程は、式2の化合物等のアルキル化工程の生成物の加水分解であってもよい。特定の実施形態において、加水分解の後に加水分解生成物を適切な溶媒から単離および/または結晶化することができる。加水分解生成物はトレプロスチニル塩、

【0037】

20

【化14】



または遊離酸としてのトレプロスチニルであってもよい。加水分解は式2の化合物等のアルキル化工程の生成物を、1つまたは複数の水酸化物または炭酸塩等の塩基性塩を含みうる溶液と反応させることにより実施できる。水酸化物は例えば、アンモニア水酸化物、または金属水酸化物であってもよい。金属水酸化物は例えば、I A族またはII A族の水酸化物溶液であってもよい。特定の実施形態において、金属水酸化物はK、Ca、Mg、Ba、Cs、Li、またはNaの水酸化物であってもよい。いくつかの実施形態において、塩基性塩は例えば、炭酸リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、または炭酸アンモニウム等の炭酸塩であってもよい。

30

【0038】

場合によっては、加水分解用の溶媒ならびに単離および/または結晶化工程用の溶媒は同一であってもよいが、他の場合においては、該溶媒は異なってもよい。そのような溶媒（複数可）は、エタノール、イソプロピルアルコール、メタノール、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、ヘプタン、酢酸イソプロピル、またはそれらの組合せから選択される有機溶媒であってもよい。

40

【0039】

いくつかの実施形態において、R'が置換または非置換ベンジル基である場合、第2工程は式2の化合物等のアルキル化生成物の水素添加分解（hydrogenolysis）であってもよい。アルキル化生成物の水素添加分解は、水素の存在下で、炭素担持Pd触媒等の水素化触媒を炭素に用いて実施されうる。水素添加分解は、エタノール、メタノール、またはイソプロピルアルコール等のアルコール溶媒中で実施されうる。水素添加分解の結果、ベンジル基を開裂させてもよく、それにより遊離酸としてトレプロスチニルを含む「未精製の」混合物が形成される。いくつかの実施形態において、「未精製の」混合物を濾過し

50

て蒸発させ、固体のトレプロスチニルを形成させてもよい。さらにいくつかの実施形態において、未精製の混合物を、水酸化物等の塩基または炭酸塩等の塩基塩で処理し、トレプロスチニル塩を形成させてもよく、トレプロスチニル塩を単離および/または結晶化させてもよい。

【0040】

いくつかの実施形態において、遊離酸としてのトレプロスチニルが中間体として単離される場合、次に中間体が上述したもの等の1つまたは複数の水酸化物または炭酸塩でありうる適切な塩基または塩基塩を用いて、トレプロスチニルの塩の形態に転換されうる。一実施形態において、トレプロスチニルはインサイチュで形成され、塩基または塩基塩と接触し、トレプロスチニルの新しい塩を形成することができる。一実施形態において、トレプロスチニルは塩基または塩基塩と接触して、トレプロスチニルの新しい塩を形成する。

10

【0041】

いくつかの実施形態において、合成プロセスは、遊離酸としてのトレプロスチニルおよびトレプロスチニル塩のいずれかまたは両方のための複数すなわち2つ以上の段階を通過することを含みうる。例えば、加水分解または水素化分解の結果、遊離酸としてのトレプロスチニルを形成することができ、遊離酸としてのトレプロスチニルは塩に転換することができ、次にトレプロスチニル塩を遊離酸としてのトレプロスチニルに転換して戻してもよく、それにより初期のトレプロスチニルより高純度になる場合もある。また、形成されたトレプロスチニル塩は遊離酸としてのトレプロスチニルに転換することができ、遊離酸としてのトレプロスチニルは新しい塩に転換することができ、新しい塩は最初の塩と同一または異なりうる。トレプロスチニルまたはトレプロスチニル塩は、各段階中で、次の転換の前に単離および/または結晶化されてもよく、またはされなくてもよい。

20

【0042】

図1は、トレプロスチニル塩合成を含む特定の実施形態を例示する。塩の合成は、ベンゾインデントリオールから出発する2つまたは3つの工程プロセスであり、1)第1工程は、図1に示すさまざまなアルキル化試薬を用いたベンゾインデントリオール(1)のO-アルキル化であり、2)第2工程は、アルカリ金属塩基を用いることによる、ニトリル中間体(6)またはエステル中間体(7)、(8)、および(9)の任意の加水分解であり、次に、エタノール、イソプロピルアルコール、メタノール、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン、ヘプタン、酢酸イソプロピル、またはそれらの組合せの1つ等の適切な溶媒から、塩を単離および結晶化することである。場合によっては、反応工程用と再結晶工程用の両溶媒系が同一であるが、別の場合においては、両溶媒系は異なってもよい。3)遊離酸としてのトレプロスチニルが中間体として単離される場合、次に、図1に示した適切な塩基を用いて、中間体をその塩の形態に転換して戻す。一実施形態において、トレプロスチニルはインサイチュで形成され、塩基塩と接触させ、トレプロスチニルの新しい塩を形成する。一実施形態において、トレプロスチニルを塩基塩と接触させ、トレプロスチニルの新しい塩を形成する。

30

【0043】

本明細書で具体化される方法により、精製を低減または単純化したトレプロスチニルまたはトレプロスチニル塩の形成が可能となる。一実施形態において、トレプロスチニル塩は、いかなる中間体の精製および/または遊離酸としてのトレプロスチニルの単離も伴うことなく、ベンゾインデントリオール等の式1の化合物から形成されうる。一実施形態において、遊離酸としてのトレプロスチニル、および少なくとも1つの不純物を含む組成物を、塩基塩と接触させトレプロスチニルの新しい塩を形成して、実質的に純粋な、トレプロスチニルの新しい塩を形成する。いくつかの実施形態において、トレプロスチニルの新しい塩は、およそ99.0、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、99.9、または99.95パーセントの純度で単離される。

40

【0044】

本発明の塩は、先行技術の方法により生成されたトレプロスチニル物質と異なる不純物

50

プロファイルを有しうる。例えば、本発明の塩は、トレプロスチニル（UT-15）の立体異性体である1AU90、2AU90、および3AU90のいずれか；トリオール（プロセス不純物または劣化生成物であってもよい）；それぞれメチルエステルおよびエチルエステル（プロセス不純物）；ならびに750W93および751W93（トレプロスチニルの2つのダイマーで、1つの分子の酸基がUT-15の別の分子のアルコールとエステル化している）等のより低濃度の1つまたは複数のトレプロスチニル不純物を有しうる。いくつかの実施形態において、トレプロスチニルの新しい塩は、1つまたは複数の列記した不純物を検出可能な量で含まない。

【0045】

いくつかの実施形態において、該方法により、中間体の精製工程なしに、トリオール（1）から実質的に純粋なトレプロスチニルの塩を生成することが可能となる。トリオール（1）からの塩の収率は、70%超、または75%超、または80%超、または85%超、または90%超でありうる。

10

【0046】

経路1、経路2、または経路3）：トリオール（1）は、

【0047】

【化15】



20

等のさまざまなアルキル化試薬（ハロアセトニトリル（2）、プロモ酢酸メチル（3）、プロモ酢酸エチル（4）、およびプロモ酢酸ベンジル（5）等であってもよい）を用いて、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化リチウム等の塩基または塩基塩の存在下で、アルキル化されてもよい。トリオール（1）のフェノール性水酸基のO-アルキル化は、例えば、アセトン、ブタノン、テトラヒドロフラン、第三級ブチルメチルエーテル、酢酸エチル等の溶媒中で、1~3当量の塩基または塩基塩の存在下で、1~1.2当量のアルキル化剤を用いて実行されうる。このO-アルキル化は、臭化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等の触媒を用いてまたは用いなくて実行されうる。ハロアセトニトリル（2）を用いたアルキル化により、ニトリル中間体（6）を提供することができ、さらにいかなるクロマトグラフィー精製もすることなく、加水分解（工程6-10）に進行しうる。同様に、トリオール（1）のO-アルキル化は、プロモ酢酸メチル（3）、プロモ酢酸エチル（4）、およびプロモ酢酸ベンジル（5）等の酢酸塩を用いて、そこでトレプロスチニルのほぼ最後の中間体（7、8、および9）の形態でエステルを提供することにより実施されうる。これらのエステル中間体（7、8、および9）は、さらにいかなるクロマトグラフィー精製もすることなく、加水分解に進行する。ベンジル基を有するエステル中間体9は、エタノール、メタノール、およびイソプロピルアルコール等のアルコール溶媒中で、水素の存在下でパラジウム触媒を炭素に用いて水素化分解されうる。全プロセスは、水素化状態（工程6-10）中に、ベンジル基を開裂させることができた後に、遊離酸の形態にあるトレプロスチニル（UT-15）を含有する反応混合物のアルコール溶液を濾過して蒸発させ、トレプロスチニル（UT-15）を得るか、または

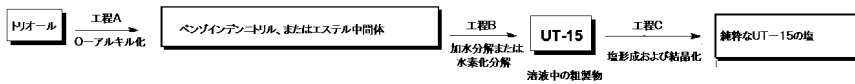
30

40

【0048】

【化16】

トリオールから出発するUT-15の塩およびUT-15の合成に関するフローチャート



【0049】

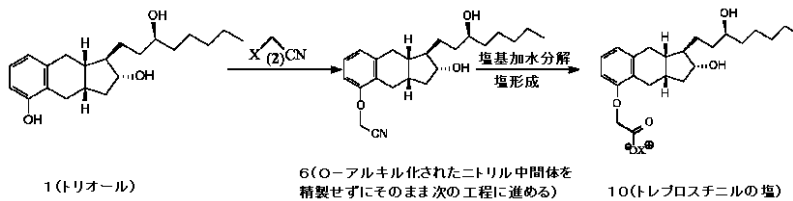
経路1、2、および3において、中間体6、7、8、および9は、プロセス中の加水分解およびその単離中に用いられた塩基に応じて、トレプロスチニルまたはその塩形態(10)を後に提供することができる。上述の経路は、以下のように概略的に示されうる。

【0050】

経路1:

【0051】

【化17】



【0052】

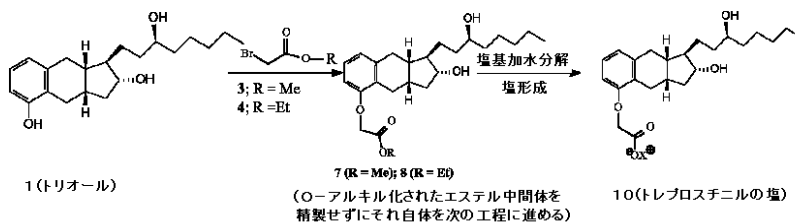
実験的工程は、以下：1) トリオールをO-アルキル化し、ニトリル中間体を精製せずにそのまま次の加水分解工程に進める工程、
2) エステル中間体を加水分解し、塩の形態として単離する工程、
3) 結晶化して純粋な塩形態を得る工程
を含みうる。

【0053】

経路2:

【0054】

【化18】



【0055】

実験的工程は、以下：1) トリオールをO-アルキル化し、エステル中間体を精製せずにそのまま次の加水分解工程に進める工程を含みうる。エステル中間体「R」は必ずしもMeおよびEtに限定されず、むしろ当技術分野で公知の任意の適切なエステルを用いることができる。例えば、RはC₁~C₁₂アルキル、またはC₁~C₆アルキルであってもよい。Rは塩基加水分解工程の条件に適合する1つまたは複数の有機部分により任意に置換されうる。

2) エステル中間体を加水分解し、塩の形態として単離する工程。

3) 結晶化して純粋な塩形態を得る工程。

【0056】

10

20

30

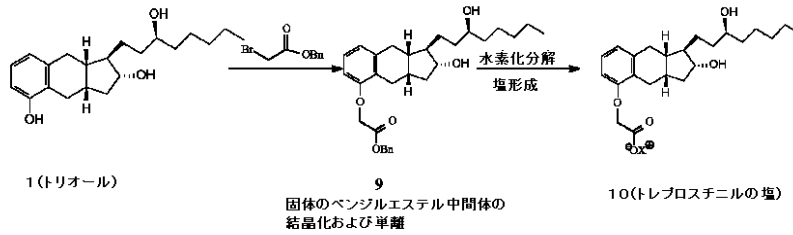
40

50

経路 3 :

【 0 0 5 7 】

【 化 1 9 】



10

【 0 0 5 8 】

実験的工程：1) トリオールをO-アルキル化し、精製せずにエステル中間体そのものを水素化分解のため次の工程に進める。

【 0 0 5 9 】

2) エステル中間体を水素化分解し、酸の、メタノールまたはエタノール溶液等のアルコール溶液を、塩基を用いた処理を行い塩を形成する。または、エステルを塩基で加水分解し、トレプロスチニルの塩形態を得ることができる。ベンジルエーテルは、置換ベンジルであってもよい。あるいは、ベンジルは代わりに置換アリール基であってもよい。

20

【 0 0 6 0 】

3) 結晶化して純粋な塩形態を得る。

【 0 0 6 1 】

一実施形態において、UT-15の塩は以下の改善された特性の少なくとも1つを実証する：改善された溶解度、所望の生物活性、化学的に安定した固体形態、および固体投与製剤中で安定した固体形態。

【 0 0 6 2 】

本出願はまた、トレプロスチニルのカリウム塩、トレプロスチニルのL-アルギニン塩、トレプロスチニルのL-リジン塩、トレプロスチニルのN-メチルグルカミン塩、トレプロスチニルのコリン塩、トレプロスチニルのマグネシウム塩、トレプロスチニルのアンモニウム塩、トレプロスチニルのカルシウム塩、およびトレプロスチニルのトロメタミン塩を含む多数の新規なトレプロスチニル塩を提供する。いくつかの実施形態において、トレプロスチニルの塩は結晶性固体形態であってもよい。さらにいくつかの実施形態において、トレプロスチニルの塩は非晶質固体形態であってもよい。さらにいくつかの実施形態において、トレプロスチニルの塩は、少なくとも1つの結晶性固体形態と非晶質固体形態との混合物であってもよい。固体形態の塩の純度は、少なくとも98.0%、少なくとも98.5%、少なくとも98.8%、少なくとも99%、少なくとも99.1%、少なくとも99.2%、少なくとも99.3%、少なくとも99.4%、少なくとも99.5%、少なくとも99.6%、少なくとも99.7%、少なくとも99.8%、または少なくとも99.9%もしくは少なくとも99.95%でありうる。新規な塩は、少なくとも20gまたは少なくとも30gまたは少なくとも40gまたは少なくとも50gまたは少なくとも60gまたは少なくとも70gまたは少なくとも80gまたは少なくとも90gまたは少なくとも100gまたは少なくとも110gまたは少なくとも120gまたは少なくとも130gまたは少なくとも140gまたは少なくとも150gまたは少なくとも160gまたは少なくとも170gまたは少なくとも180gまたは少なくとも190gまたは少なくとも200g等、大量に生成されうる。

30

40

【 0 0 6 3 】

本出願で開示される1つまたは複数の塩は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤または添加剤と共に、医薬製剤の調製に用いられうる。適切な添加剤または賦形剤とし

50

て、スクロース、ラクトース、セルロース、糖、マンニトール、マルチトール、デキストラン、ソルビトール、デンプン、寒天、アルギン酸塩、キチン、キトサン、ペクチン、トラガントガム、アラビアガム、ゼラチン、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、合成もしくは半合成のポリマーまたはグリセリド、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび/またはポリビニルピロリドンが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、適切な溶媒に溶解されて、1つまたは複数の塩は、皮下、静脈内、経口または吸入経路で投与されるトレプロスチニル製剤の調製に用いられる。

【0064】

いくつかの実施形態において、固体形態である1つまたは複数の本発明の塩はまた、経口投与用に、粉剤、粒剤、錠剤、小丸剤、丸剤、カプセル剤、ジェルキャップ、およびカプレット等の固形経口剤形を調製するためにも用いられる。任意に、経口剤形は投与を助けるために、不活性希釈剤、またはステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、またはパラベンもしくはソルビン酸等の保存剤、またはアスコルビン酸、トコフェロールもしくはシステイン等の抗酸化剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味料、着香剤、または芳香剤等の、1つまたは複数の他の原料を含有してもよい。さらに、識別用に1つまたは複数の染料または色素を添加してもよい。錠剤は、当技術分野で公知の適切なコーティング物質でさらに処理されてもよい。

10

【0065】

実施例

20

本発明は以下の実施例によりさらに例示されるが、決してそれらに限定されない。

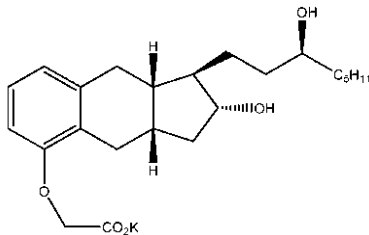
【実施例1】

【0066】

UT-15D - カリウム塩の調製

【0067】

【化20】



30

トレプロスチニル (UT-15) を水酸化カリウムのエタノール溶液、次に2つの異なる溶媒、アセトンまたは酢酸エチルに添加することにより、トレプロスチニルのカリウム塩を、作製した。実験は各溶媒系 (エタノール/アセトンおよびエタノール/酢酸エチル) 内で、異なる比率で実行され、目的化合物を作製する最良の条件を見出した。結果は、エタノール/酢酸エチルがエタノール/アセトンより、比較的より良好な溶媒系であることを示した。表1および2に示すように、アセトンまたは酢酸エチルの体積が増加した場合、UT-15カリウム塩の収率もまた、収率がピークの約80%に到達するまで、それに

40

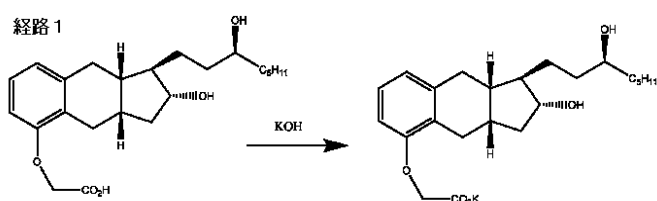
【0068】

経路1は合成のフローチャートを提示する。

50

【 0 0 6 9 】

【 化 2 1 】



【 0 0 7 0 】

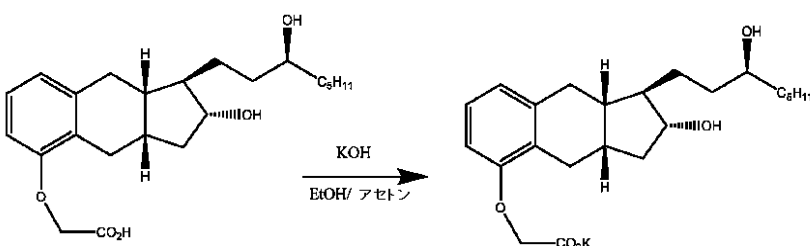
第一部：試験条件

実験の第一部では、UT-15カリウム塩を、エタノール/アセトンおよびエタノール/酢酸エチルの2つの異なる溶媒系から合成した。実験はエタノールとアセトン、およびエタノールと酢酸エチルの異なる比で実行し、反応における最良の溶媒条件を見出した。

【 0 0 7 1 】

a. エタノールおよびアセトン

【 化 2 2 】



【 0 0 7 2 】

丸底フラスコ内の、エタノール（5 mL）中の水酸化カリウム（1当量）の透明溶液に、UT-15（1当量）を添加した。混合物を、透明溶液が得られるまで、室温で約10分間撹拌した。次に撹拌しながら、エタノール溶液にアセトンを添加した。溶液から白色固体が現れ始めたら、撹拌を止めた。混合物を室温で一晩放置した。固体を濾過により集めた。固体をアセトンで洗浄し、次に70℃、真空下で4時間乾燥させた。詳細結果は、表1および図2を参照のこと。

【 0 0 7 3 】

【 表 1 】

表1. エタノールおよびアセトン中の UT-15 カリウム塩の結果

ロット番号	UT-15/KOH	当量	アセトン/EtOH	融点、℃	収率、%
D-1026-046	0.812g/0.117g	1.0/1.0	30mL/5mL (6/1)	178.5~179.5	56.1
D-1026-047	0.710g/0.102g	1.0/1.0	50mL/5mL (10/1)	178.0~179.0	66.7
D-1026-049	0.853g/0.122g	1.0/1.0	75mL/5mL (15/1)	177.8~179.0	68.4
D-1026-051	0.723g/0.104g	1.0/1.0	100mL/5mL (20/1)	179.0~180.2	78.1
D-1026-085	0.730g/0.105g	1.0/1.0	125mL/5mL (25/1)	179.0~181.0	83.6

【 0 0 7 4 】

b. エタノールおよび酢酸エチル中

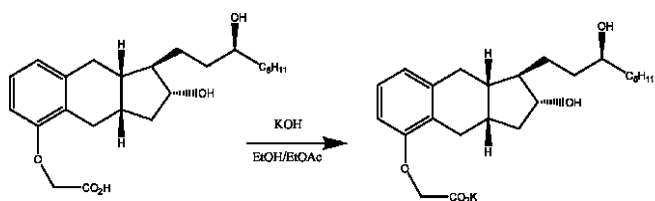
10

20

30

40

【化23】



【0075】

丸底フラスコ内の、エタノール（5 mL）中の水酸化カリウム（1当量）の透明溶液に、UT-15（1当量）を添加した。混合物を、透明溶液が得られるまで、室温で約10分間撹拌した。次に撹拌しながら、エタノール溶液に酢酸エチルを添加した。溶液から白色固体が現れ始めたら、撹拌を止めた。混合物を室温で一晩放置した。固体を濾過により集めた。固体を酢酸エチルで洗浄し、次に70℃、真空下で3時間乾燥させた。詳細結果は、表2および図3を参照のこと。

10

【0076】

【表2】

表2. エタノールおよび酢酸エチル中の UT-15 カリウム塩の結果

ロット番号	UT-15/KOH	当量	EtOH/酢酸エチル	融点、℃	収率、%
D-1026-056	0.870g/0.125g	1.0/1.0	5mL/25mL (1/5)	177.0~178.5	55.5
D-1026-059	0.799g/0.115g	1.0/1.0	5mL/50mL (1/10)	179.5~180.8	79.8
D-1026-062	0.771g/0.111g	1.0/1.0	5mL/75mL (1/15)	178.5~180.0	81.5
D-1026-086	1.100g/0.158g	1.0/1.0	5mL/100mL (1/20)	179.0~180.5	82.8
D-1026-087	0.998g/0.143g	1.0/1.0	5mL/125mL (25/1)	179.1~180.2	83.1

20

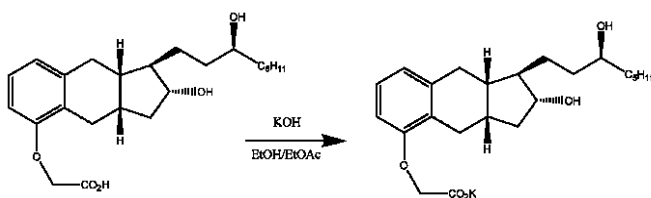
【0077】

第二部：トレプロスチニル（UT-15）カリウム塩（40 g 規模）の調製

【0078】

30

【化24】



【0079】

表3は合成に用いられた物質を示す。

【表3】

40

試薬	分子量	量	モル	当量
UT-15	390.52	40.23 g	0.103	1.00
KOH	56.11	5.78 g	0.103	1.00
エタノール	---	250 mL	---	---
酢酸エチル	---	2500 mL	---	---

表3.

【0080】

50

5 - L 丸底フラスコに、水酸化カリウムおよびエタノールを添加した。透明になるまで室温でそれを撈拌した。カリウム、エタノール溶液に UT - 15 を添加した。反応混合物を、透明になるまで室温で約 30 分撈拌した。次に、撈拌しながら、混合物に酢酸エチルをゆっくりと添加した。溶液から白色固体が現れ始めたら、撈拌を止めた。反応混合物を室温で一晩放置した。固体を濾過し、酢酸エチル (500 mL) で洗浄し、70、真空下で 6 時間乾燥させ、生成物 (35.12 g、79.5%) を得た。

【0081】

表 4 は分析データを示す。

【表 4】

融点	180.0~182°C	
IR	構造と一致	
¹ H NMR	構造と一致	
¹³ C NMR	構造と一致	
純度 (HPLC)	99.1%	
元素分析		
	炭素	水素
	66.47% (結果)	7.75% (結果)
	66.45% *理論)	7.76% (理論)

表 4.

【実施例 2】

【0082】

UT - 15 - カルシウム塩およびトロメタミン塩

概要：目標は UT - 15 の新しい塩を合成する合成方法を策定し、各塩を少なくとも 50 g 生成することであった。本報告には、UT - 15 の 2 つの新しい塩：カルシウムおよびトロメタミンの塩の合成が記載されている。

【0083】

これらの新しい塩に関する分析データ：¹H - NMR、¹³C - NMR、IR、HPLC による純度、DSC データ、TGA データ、水分含量、比旋光度を収集した。

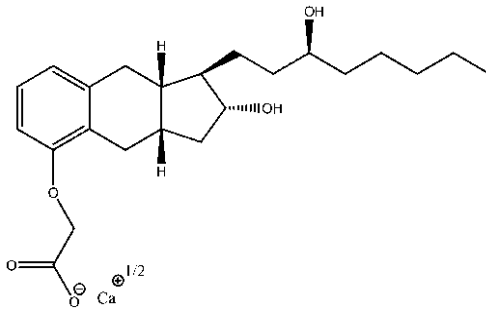
【0084】

トレプロスチニル (UT - 15) は、カルボン酸部分を含有するベンゾインデンプロスタサイクリンである。さまざまな塩基 (有機および無機) が UT - 15 の新しい塩の合成用に考えられた。本報告では 2 つの塩基を用いる：水酸化カルシウム (無機塩基) およびトロメタミン (有機塩基)。これらの塩の合成は、2 工程プロセスである。第 1 工程は、適切な溶媒系中での UT - IS (カルボン酸部分) と塩基との反応を含み、第 2 工程は、適切な溶媒系からの塩の再結晶であった。これらの工程の詳細は実施例の項に提示される。

【0085】

カルシウム塩

【化 2 5】



【 0 0 8 6 】

【表 5】

物質名	分子量	量	当量
UT-15	390.52	60 g	1
水酸化カルシウム	74	5.40	0.5
EtOH	---	600 mL	---
水	---	1800 mL	---

表 5. UT-15 カルシウム塩の合成に用いられた物質の概要

【 0 0 8 7 】

自動攪拌機、温度計、およびコンデンサを備えた 3000 mL の三口丸底フラスコに、UT-15 (60 g) およびエタノール (600 mL) を満たした。混合物を、透明になるまで 75 ~ 80 で加熱した。透明溶液に、水酸化カルシウム (5.40 g) を 2 回に分けて添加した。反応混合物を攪拌して、70 ~ 80 に加熱して、透明溶液を得た (約 1 時間)。溶液の温度を 75 ~ 80 に保持しながら、水 (1800 mL) をゆっくりと添加した。水の添加完了後に、溶液を攪拌しながら周囲温度まで一晩放冷した。生成物を濾過し、水で洗浄し、減圧下で 1 時間乾燥させた。生成物をブフナー漏斗からガラス容器に移しかえ、一晩ドラフト内で乾燥させた。最終的に生成物を高真空下、50 ~ 55 で 6 時間さらに乾燥させた (50.2 g、mp. 154 ~ 160)。

【 0 0 8 8 】

表 6 はカルシウム塩のデータを示す。

10

20

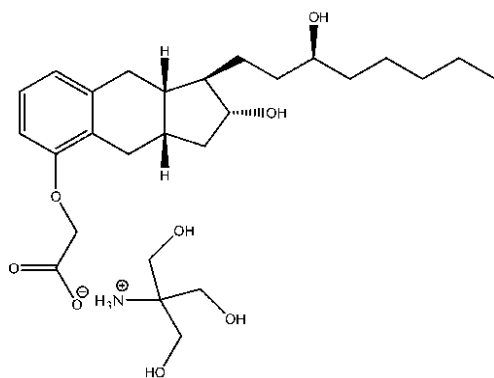
30

【表 6】

構造	
量	50 g
ロット番号	D-1055-077-1
分子式	$C_{46}H_{68}CaO_{11}$
分子量	837.12
外観	灰白色
1H NMR	構造と一致
^{13}C NMR	構造と一致
純度 (HPLC)	98.9%
融点	154~160°C

表 6.

【 0 0 8 9 】
 トロメタミン塩
 【化 2 6】



【 0 0 9 0 】

【表 7】

物質名	分子量	量	当量
UT-15	390.52	54.55 g	1.00
トロメタミン	121.14	17.06	1.00
イソプロパノール (IPA)	---	330 mL	---
MTBE	---	1500 mL	---
水	---	15 mL	---

10

表 7. UT-15 トロメタミン塩の合成に用いられた物質の概要

【0091】

自動攪拌機、温度計、およびコンデンサを備えた 3000 mL の三口丸底フラスコに、UT-15 (54.55 g)、イソプロパノール (330 mL)、および水 (15 mL) を満たし、透明溶液が得られるまで 50 ~ 55 で加熱し、次にトロメタミン (17.06 g) を添加した。反応混合物を攪拌しながら 60 まで加熱し、透明溶液を得た。この透明溶液に、温度を 50 ~ 55 の間に保持しながら、メチル t - ブチルエーテル (MTBE) をゆっくりと添加した。MTBE の添加完了後に、溶液を攪拌しながら周囲温度まで一晩放冷した。生成物を濾過し、水で洗浄し、減圧下で 1 時間乾燥させた。生成物をブフナー漏斗からガラストレイに移しかえ、一晩ドラフト内で乾燥させた。最終的に生成物を高真空下、45 ~ 48 で 4 時間乾燥させた (55.4 g、mp. 68 ~ 71)。

20

【0092】

表 8 にトロメタミン塩に関するデータを示す。

【表 8】

構造		10
量	50 g	
ロット番号	D-1051-023	20
分子式	C ₂₇ H ₄₅ NO ₈	
分子量	511.66	
外観	白色固体	
¹ H NMR	構造と一致	
¹³ C NMR	構造と一致	
純度 (HPLC)	99.93%	
融点	66~71℃	
元素分析	要求 C=63.38, H= 8.86, N=2.74 一水和物である場合の要求: C=61.23, H= 8.94, N=2.64 結果: C=60.54, H=8.98, N=2.63	30
水分含量	4.4 % w/w	
比旋光度	589nm および 25℃において、+32.4° MeOH 中で、c=1.0256g/100mL	

表 8.

【実施例 3】

【0093】

代替のトレプロスチニル塩の合成

目標は UT - 15 の代替の塩を合成する新方法を策定し、溶解試験のために、各塩を少なくとも 200 mg 生成することであった。UT - 15 の塩を合計 7 つ調製した。

1. UT - 15 - L - アルギニン塩
2. UT - 15 - L - リジン塩
3. UT - 15 - N - メチルグルカミン塩
4. UT - 15 - コリン塩
5. UT - 15 - カリウム塩
6. UT - 15 - マグネシウム塩

40

50

7. UT-15 - アンモニウム塩

【0094】

新しいUT-15塩の全てに関する分析データ： ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR、HPLCによる純度、DSCデータ、TGAデータ、水分含量、比旋光度を収集した。

【0095】

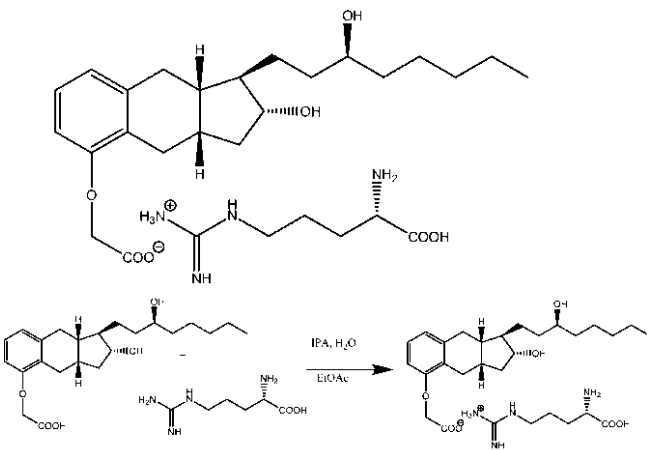
UT-15はカルボン酸を含有するベンゾインデンプロスタサイクリンであるため、さまざまな塩基がUT-15の新しい塩の合成用に考えられた。本試験ではUT-15と共に、4つの有機塩基と3つの無機塩基とを含む7つの塩基を用いた。4つの有機塩基は、L-アルギニン、L-リジン、N-メチルグルカミン、およびコリンの水酸化物であった。他の3つの無機塩基は、水酸化カリウム、アンモニアガス、および水酸化マグネシウムを含む。塩の合成は、2工程プロセスであった。第1工程は、適切な溶媒系中でのUT-15（カルボン酸）と塩基との反応であり、第2工程は、適切な溶媒系からの塩の再結晶であった。場合によっては、反応工程と再結晶工程の両方の溶媒系は同一であり、別の場合には、溶媒系は異なった。これらの工程の詳細は実施例の項に提示した。数例において、少量の水を添加する目的は、混合物を50 超に加熱した場合の、UT-15とアルコール溶媒とのエステル合成を避けることであった。

10

【0096】

アルギニン塩

【化27】



20

30

【0097】

【表9】

物質名	分子量	量	当量
UT-15	390.52	4.50 g	1.00
L-アルギニン	174.20	2.01 g	1.00
2-プロパノール	---	135 mL	---
水	---	10 mL	---
酢酸エチル	---	250 mL	---

40

表9に合成に用いられた物質の概要を示す。

【0098】

磁気攪拌機と温度計を備えた500 mLの二口丸底フラスコに、UT-15-L-アルギニン塩（17.01 g）、エタノール（200 mL）を満たした。混合物を攪拌しながら70~80 に加熱した。この温度で水（3 mL）をゆっくりと添加して、透明溶液を得た。水の添加完了後に、溶液を周囲温度までゆっくりと放冷した。生成物を濾過により単離し、エタノールで洗浄した。生成物をブフナー漏斗からガラス容器に移しかえ、一晚ドラフト内で風乾した。生成物（ロットD-1041-011）を高真空下、70~75

50

で16時間乾燥させた。

【0099】

表10にアルギニン塩に関するデータを示す。

【表10】

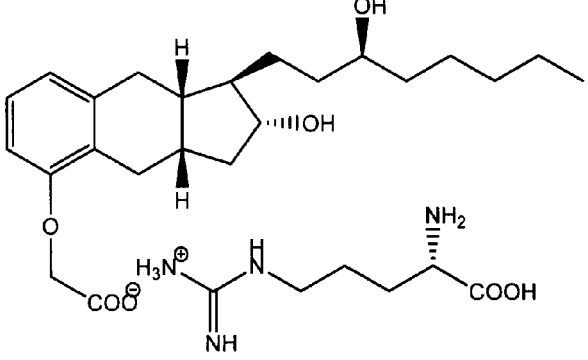
構造	
ロット番号	D-1029-034
分子式	C ₂₉ H ₄₈ N ₄ O ₇
分子量	564.72
外観	白色固体
¹ H-NMR	構造と一致
¹³ C-NMR	構造と一致
純度 (HPLC)	99.12%
融点	183~184°C
融点 (DSC)	182.04°C
IR	構造と一致
元素分析	要求: C=61.68, H=8.57, N=9.92 結果: C=61.31, H=8.55, N=9.62
TGA	湿分=2.07、200°Cを超えて劣化
水分含量	0.53% w/w
比旋光度	589nm および 25°Cにおいて、+35.8°

表10

【0100】

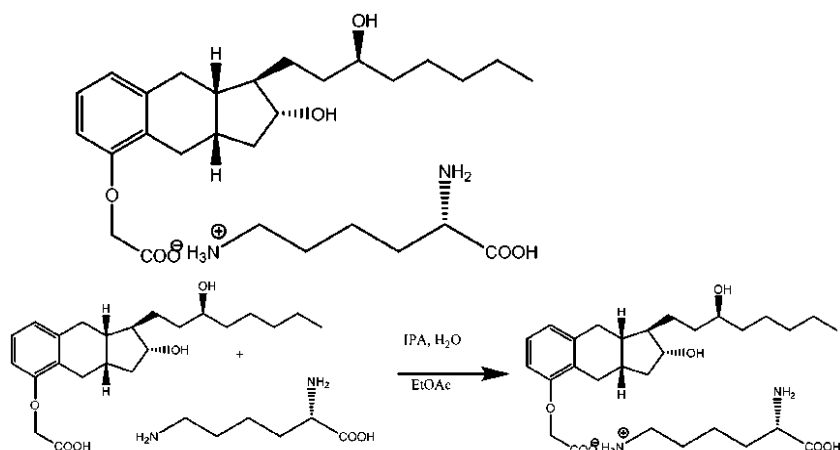
L-リジン塩

10

20

30

【化 2 8】



10

【 0 1 0 1】

【表 1 1】

物質名	分子量	量	当量
UT-15	390.52	4.50 g	1.00
L-リジン	146.19	1.685 g	1.00
2-プロパノール	---	108 mL	---
水	---	9 mL	---
酢酸エチル	---	225 mL	---

20

表 11 に合成に用いられた物質の概要を示す

【 0 1 0 2】

磁気攪拌機と温度計を備えた 500 mL の二口丸底フラスコに、UT - 15 (4 . 5 g)、2 - プロパノール (108 mL)、水 (9 mL)、および L - リジン (1 . 685 g) を満たした。反応混合物を攪拌し、70 ~ 80 に加熱し、透明溶液を得た。この温度で、溶液の温度を 55 以上に保持しながら、酢酸エチルをゆっくりと添加した。酢酸エチルの添加完了後に、溶液を 45 まで 1 ~ 2 時間、次に 35 まで 1 時間、次に 25 までさらに 1 時間放冷した。周囲温度で、生成物を濾過により単離し、生成物を酢酸エチルで洗浄した。生成物をブフナー漏斗からガラス容器に移しかえ、一晚ドラフト内で風乾した。生成物を高真空下、50 ~ 55 で 4 ~ 5 時間さらに乾燥させた。

30

【 0 1 0 3】

表 1 2 に L - リジン塩に関するデータを示す。

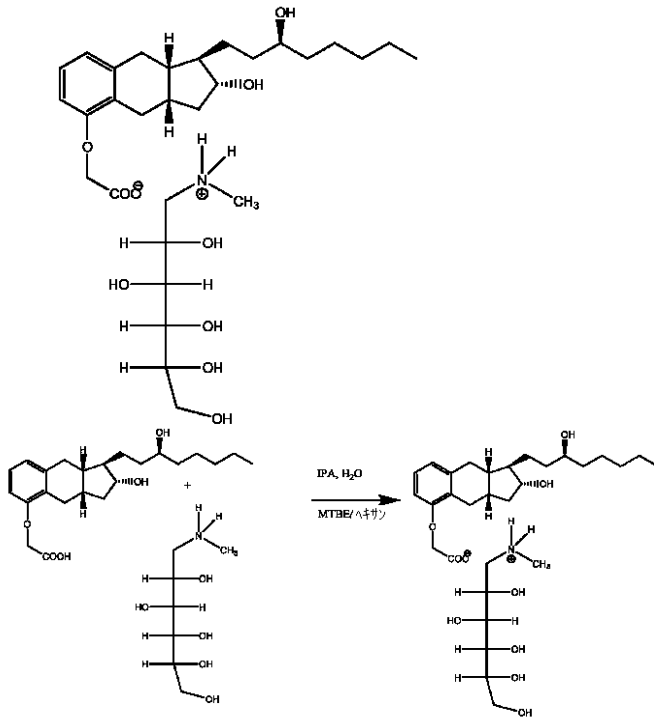
【表 1 2】

構造		10
ロット番号	D-1029-032	
分子式	C ₂₉ H ₄₈ N ₂ O ₇	
分子量	536.71	
外観	白色固体	
¹ H-NMR	構造と一致	
¹³ C-NMR	構造と一致	
純度 (HPLC)	99.68%	
融点	106℃	20
融点 (DSC)	97.43℃	
IR	構造と一致	
元素分析	要求: C=64.90, H=9.01, N=5.22 結果: C=60.90, H=9.04, N=4.85	
TGA	湿分による質量減少なし;200℃を超えて劣化による減少	
水分含量	6.7% w/w	
比旋光度	589nm および 25℃において、+36.3°	30

【 0 1 0 4 】

N - メチルグルカミン塩

【化 2 9】



10

20

【 0 1 0 5】

【表 1 3】

物質名	分子量	量	当量
UT-15	390.52	4.00 g	1.00
N-メチルグルカミン	146.19	2.00 g	1.00
2-プロパノール	---	60 mL	---
水	---	0.8 mL	---
MTBE	---	120 mL	---
ヘキサン	---	40 mL	---

30

表 13 に実験で用いられた物質の概要を示す

【 0 1 0 6】

磁気攪拌機と温度計を備えた 500 mL の二口丸底フラスコに、UT-15 (4.0 g)、2-プロパノール (108 mL)、水 (0.8 mL)、および N-メチルグルカミン (2.00 g) を満たした。反応混合物を攪拌し、70~80 に加熱し、透明溶液を得た。この温度で、溶液の温度を 55 超に保持しながら、MTBE (120 mL) をゆっくりと添加し、次にヘキサン (40 mL) を添加した。MTBE およびヘキサンの添加完了後に、溶液を 45 まで 1~2 時間、次に 35 まで 1 時間、次に 25 までさらに 30 分間放冷した。周囲温度で、生成物を濾過により単離し、MTBE/ヘキサン (1:1) で洗浄した。生成物をプフナー漏斗からガラス容器に移しかえ、一晚ドラフト内で風乾した。生成物を真空下、50~55 で 4 時間さらに乾燥させた。

40

【 0 1 0 7】

表 1 4 は N-メチルグルカミン塩に関する結果を示す。

【表 14】

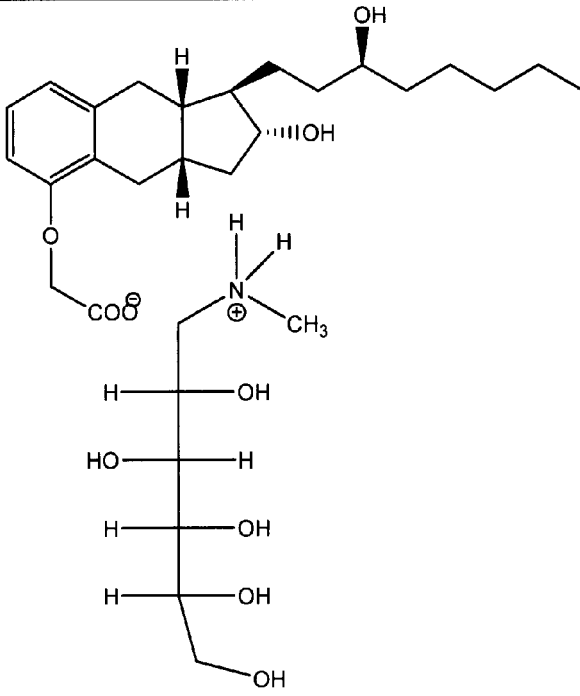
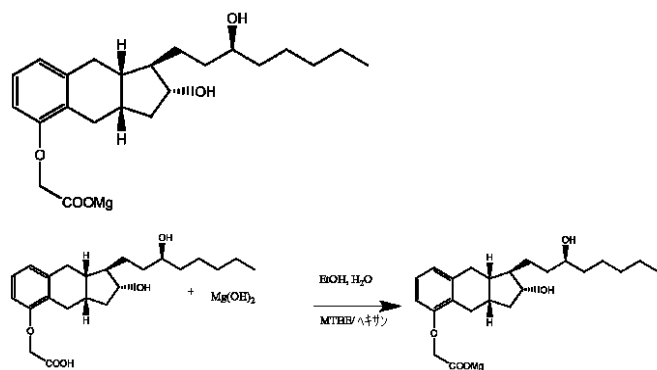
構造		10
ロット番号	D-1029-036	20
分子式	C ₃₀ H ₅₁ NO ₁₀	
分子量	585.74	
外観	白色固体	
¹ H-NMR	構造と一致	
¹³ C-NMR	構造と一致	
純度 (HPLC)	99.51%	
融点	82~83℃	30
融点 (DSC)	72.96℃	
IR	構造と一致	
元素分析	要求: C=61.52, H=8.78, N=2.39 結果: C=59.77, H=8.78, N=2.34	
TGA	100℃まで湿分による質量減少;150℃を超えて劣化による減少	
水分含量	3.3% w/w	
比旋光度	589nm および 25℃において、+19.4°	40

表 14.

【 0 1 0 8 】

M g 塩

【化 3 0】



10

【 0 1 0 9】

【表 1 5】

物質名	分子量	量	当量
UT-15	390.52	5.75 g	1.00
水酸化マグネシウム	58.33	0.439 g	0.5
エタノール	---	172 mL	---
水	---	55 mL	---
MTBE	---	86 mL	---
ヘキサン	---	30 mL	---

20

表 15 に実験で用いられた物質の概要を示す。

【 0 1 1 0】

磁気攪拌機と温度計を備えた 500 mL の二口丸底フラスコに、UT-15 (5.75 g)、エタノール (86 mL)、水 (55 mL)、および水酸化マグネシウム (0.439 g) を満たした。反応混合物を攪拌し、70 ~ 80 に加熱し、透明溶液を得た。溶液を濾過し、あらゆる不溶性異物粒子を除去した。濾液を真空下で蒸発させ、ゴム状の物質を得た。ゴム状の物質を、70 ~ 80 に加熱することによりエタノール (86 mL) に溶解した。この温度で、溶液の温度を 55 以上に保持しながら、MTBE (86 mL) をゆっくりと添加し、次にヘキサン (30 mL) を添加した。MTBE およびヘキサンの添加完了後に、溶液を 45 まで 1 ~ 2 時間、次に周囲温度まで一晩放冷した。周囲温度で生成物を濾過により単離し、MTBE で洗浄した。生成物をブフナー漏斗からガラス容器に移しかえ、一晩ドラフト内で風乾した。生成物を真空下、50 ~ 55 で 4 時間さらに乾燥させた。

30

【 0 1 1 1】

表 16 にマグネシウム塩に関するデータを示す。

【表 16】

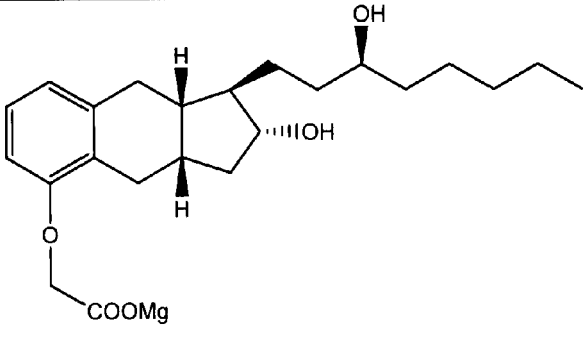
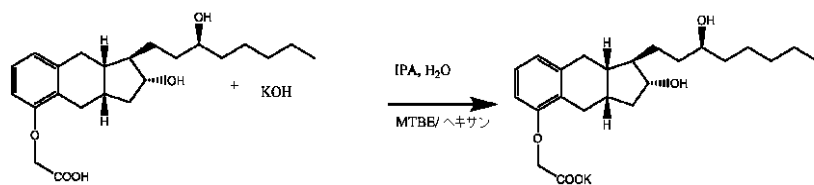
構造	
ロット番号	D-1029-038
分子式	C ₂₃ H ₃₃ MgO ₅
分子量	413.82
外観	白色固体
¹ H-NMR	構造と一致
¹³ C-NMR	構造と一致
純度 (HPLC)	99.68%
融点	80~81.5°C
融点 (DSC)	75.77°C
IR	構造と一致
元素分析	要求: C=66.76, H=8.04 結果: C=66.90, H=8.29
TGA	湿分による質量減少なし;250°Cを超えて劣化による減少
水分含量	13.1% w/w
比旋光度	589nm および 25°Cにおいて、+44°

表 16.

【 0 1 1 2 】

カリウム塩

【 化 3 1 】



【 0 1 1 3 】

10

20

30

40

【表 17】

物質名	分子量	量	当量
UT-15	390.52	4.00 g	1.00
水酸化カリウム	56.11	0.575 g	1.00
2-プロパノール	---	40 mL	---
水	---	1 滴	---
MTBE	---	25 mL	---
ヘキサン	---	85 mL	---

表 17 に実験で用いられた物質の概要を示す。

【0114】

磁気攪拌機と温度計を備えた 500 mL の二口丸底フラスコに、UT-15 (4.00 g)、2-プロパノール (40 mL)、水 (1 滴)、および水酸化カリウム (0.575 g) を満たした。反応混合物を攪拌し、70 ~ 80 に加熱し、透明溶液を得た。この温度で、溶液の温度を 55 以上に保持しながら、MTBE (25 mL) をゆっくりと添加し、次にヘキサン (85 mL) を添加した。MTBE およびヘキサンの添加完了後に、溶液を 45 までおよそ 16 時間、次に周囲温度まで放冷した。周囲温度で生成物を濾過により単離し、MTBE で洗浄した。生成物をブフナー漏斗からガラス皿に移しかえ、一晚ドラフト内で風乾した。生成物 (ロット D-1029-041) を真空下、50 ~ 55 で 4 時間さらに乾燥させた。

【0115】

表 18 にカリウム塩に関するデータを示す。

【表 18】

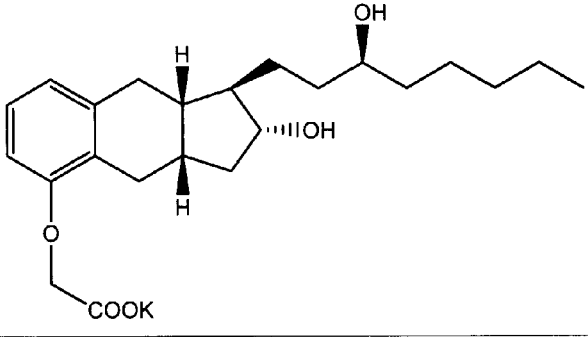
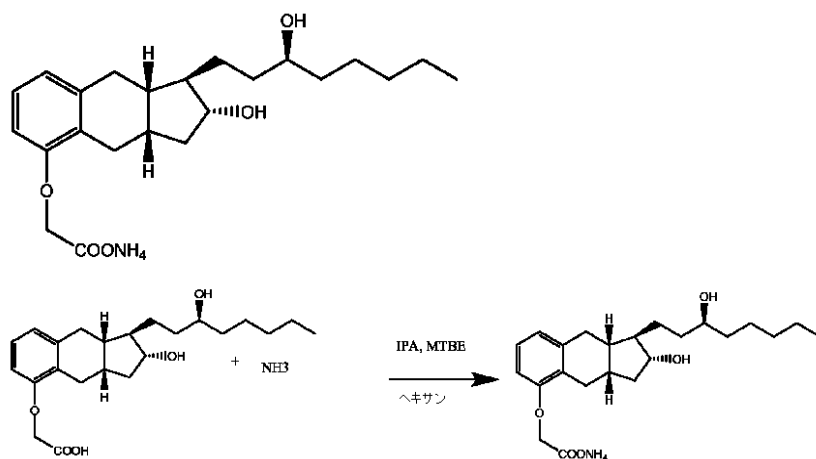
構造	
ロット番号	D-1029-041
分子式	C ₂₃ H ₃₃ KO ₅
分子量	428.61
外観	白色固体
¹ H-NMR	構造と一致
¹³ C-NMR	構造と一致
純度 (HPLC)	99.39%
融点	180~181℃
融点 (DSC)	177.37℃
IR	構造と一致
元素分析	要求: C=64.45, H=7.76 結果: C=64.42 H=7.77
TGA	湿分による質量減少なし;250℃を超えて劣化による減少
水分含量	0.3% w/w
比旋光度	589nm および 25℃において、+39.5°

表 18.

【 0 1 1 6 】

アンモニウム塩

【化 3 2】



【 0 1 1 7 】

【表 19】

物質名	分子量	量	当量
UT-15	390.52	4.00 g	1.00
アンモニア(ガス)	17.03	---	---
2-プロパノール	---	50 mL	---
MTBE	---	75 mL	---
ヘキサン	---	75 mL	---

表 19 に実験で用いられた物質の概要を示す

10

【0118】

磁気攪拌機と温度計を備えた 500 mL の二口丸底フラスコに、UT-15 (4.00 g)、2-プロパノール (40 mL) を満たした。混合物を攪拌し、40 ~ 45 に加熱し、透明溶液を得た。溶液の温度を 30 ~ 35 まで放冷し、次に溶液内にアンモニアガスの気泡を 45 分間通した。アンモニアガスの注入口を取り外し、ヘキサン (75 mL) を添加し、混合物を周囲温度で一晩攪拌した。周囲温度で生成物を濾過により単離し、MTBE / ヘキサン (1 : 1) で洗浄した。生成物をブフナー漏斗からガラス皿に移しかえ、一晩ドラフト内で風乾した。生成物 (ロット D - 1029 - 043) を真空下、50 ~ 55 で 4 時間さらに乾燥させた。

20

【0119】

表 20 にアンモニウム塩に関するデータを示す。

【表 20】

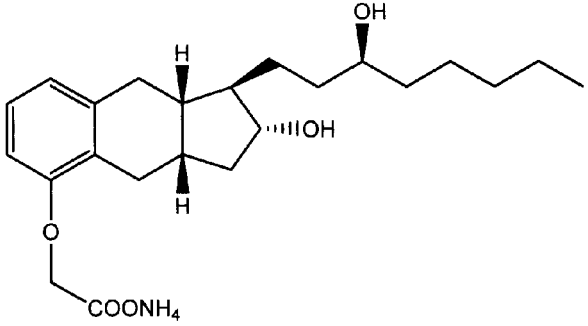
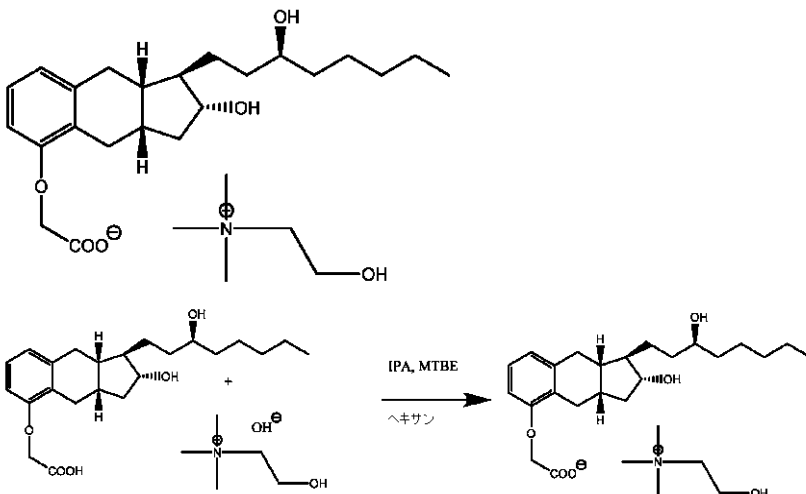
構造	
ロット番号	D-1029-043
分子式	C ₂₃ H ₃₇ NO ₅
分子量	407.55
外観	白色固体
¹ H-NMR	構造と一致
¹³ C-NMR	構造と一致
純度 (HPLC)	99.52%
融点	75~76℃
融点 (DSC)	69.42℃
IR	構造と一致
元素分析	要求: C=67.78, H=9.15, N=3.44 結果: C=67.24, H=9.13, N=2.76
TGA	100℃まで湿分による質量減少 4%;100℃を超えて劣化による連続的な減少
水分含量	4.6% w/w
比旋光度	589nm および 25℃において、+41.4°

表 20

【 0 1 2 0 】

コリン塩

【化 3 3】



10

20

30

40

50

【 0 1 2 1 】

【 表 2 1 】

物質名	分子量	量	当量
UT-15	390.52	4.00 g	1.00
水酸化コリン (45% wt, MeOH)	121.18	3.1 g	1.0
2-プロパノール	---	60+90 mL	---
MTBE	---	115 mL	---

表 21 に実験で用いられた物質の概要を示す。

10

【 0 1 2 2 】

磁気攪拌機と温度計を備えた 500 mL の二口丸底フラスコに、UT-15 (4.50 g)、2-プロパノール (60 mL) を満たした。混合物を攪拌し、70 ~ 80 に加熱し、透明溶液を得た。溶液に水酸化コリン (3.1 g) を添加し、混合物を短い間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、ガム状の物質を得た。ガム状の物質を、70 ~ 80 に加熱することにより、2-プロパノール (90 mL) に溶解した。この温度で、溶液の温度を 55 超に保持しながら、MTBE (115 mL) をゆっくりと添加した。MTBE の添加完了後に、溶液を 50 まで、次に 40 まで、周囲温度まで一晩放冷した。周囲温度で生成物を濾過により単離し、MTBE / ヘキサン (1 : 1) で洗浄した。生成物をブフナー漏斗からガラス容器に移しかえ、一晩ドラフト内で風乾した。生成物を真空下、50 ~ 55 で 4 時間さらに乾燥させた。

20

【 0 1 2 3 】

表 2 2 にコリン塩に関するデータを示す

【表 2 2】

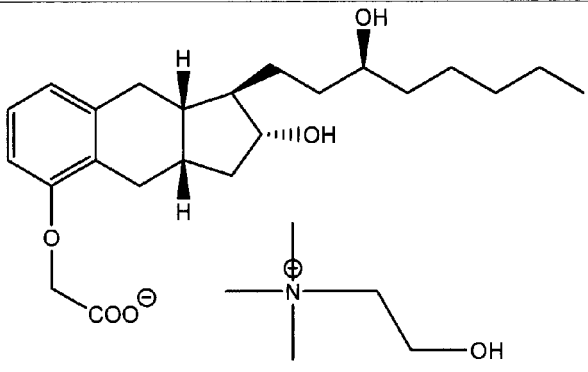
構造	
ロット番号	D-1029-045
分子式	C ₂₈ H ₄₇ NO ₆
分子量	493.68
外観	白色固体
¹ H-NMR	構造と一致
¹³ C-NMR	構造と一致
純度 (HPLC)	99.36%
融点	163~164°C
融点 (DSC)	未決定°C
IR	構造と一致
元素分析	要求: C=68.12, H=9.60, N=2.84 結果: C=67.76, H=9.69, N=2.83
TGA	湿分による質量減少なし;150°Cを超えて劣化による減少
水分含量	0.9% w/w
比旋光度	589nm および 25°Cにおいて、+34.2°

表 22.

【実施例 4】

【0124】

トレプロスチニルのカリウム塩およびL-アルギニン塩の合成

本実施例は、2つの塩、UT-15 (UT-15D) のカリウム塩およびUT-15 のL-アルギニン塩の合成を報告する。

【0125】

合成の観点から、UT-15塩の所望の特性は、より良好な水溶解度、より高い融点、稠密性、および安定な経過を含みうる。2つの塩、UT-15DおよびUT-15-L-アルギニンは所望の特性を所有する。現在、UT-15 (UT-15D) のカリウム塩は、エタノールおよび酢酸エチルを用いて調製された。最初は、UT-15のアルギニン塩は、IPA/EtOAc/H₂Oを用いて調製され、再結晶化された。一般に、IPA/H₂OおよびEtOH/H₂O溶媒系が再結晶に用いられた。再結晶用の溶媒の数は低減された(3から2)。再結晶用には、イソプロパノールは70~75の温度、高真空下、45時間超で、UT-15-L-アルギニンから完全には除去されなかったが、一方、エタノールは同様の条件下で16時間内に除去されたという理由から、エタノールがイソプロパノールより好ましい。

【0126】

10

20

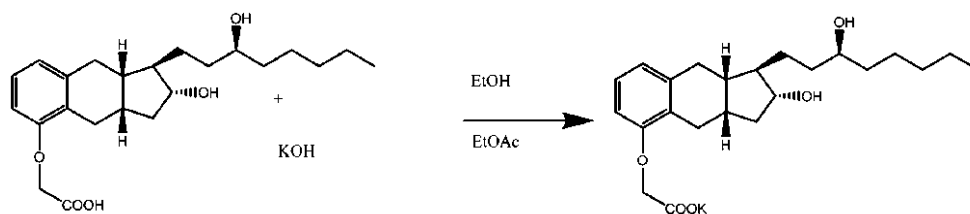
30

40

50

カリウム塩

【化 3 4】



【 0 1 2 7】

【表 2 3】

物質名	分子量	量	当量	比
UT-15	390.52	150.00 g	1.00	1.00
水酸化カリウム	56.11	21.55 g	1.00	データなし
酢酸エチル	データなし	7500 mL	データなし	50.00
エタノール	データなし	115 mL	データなし	5.00

表 23 にカリウム塩の合成で用いられた物質の概要を示す。

【 0 1 2 8】

自動攪拌機を備えた 12 - L の三つ口丸底フラスコに、室温で、水酸化カリウム (21 . 55 g)、エタノール (650 mL) を満たした。混合物を攪拌し、透明溶液を得た。UT - 15 (150 . 00 g , 固体) を、周囲温度でエタノール中の水酸化カリウム溶液に何回かに分けて添加した。UT - 15 の添加完了後に、混合物を 30 分間攪拌して透明溶液を得た。周囲温度で、溶液を透明に保持しながら、酢酸エチル (7500 mL) をゆっくりと溶液に添加した。透明溶液を周囲温度で、3 ~ 4 時間、静かに攪拌して、白色固体を得た。生成物を濾過により単離し、酢酸エチルで洗浄した。生成物をプフナー漏斗からガラストレイに移しかえ、一晚ドラフト内で風乾した。生成物 (ロット D - 1029 - 171) を真空下、60 ~ 65 で 7 ~ 8 時間さらに乾燥させ、UT - 15 D を得た (133 . 0 g、収率 81%)。

【 0 1 2 9】

表 24 にカリウム塩に関するデータを示す。

10

20

30

【表 2 4】

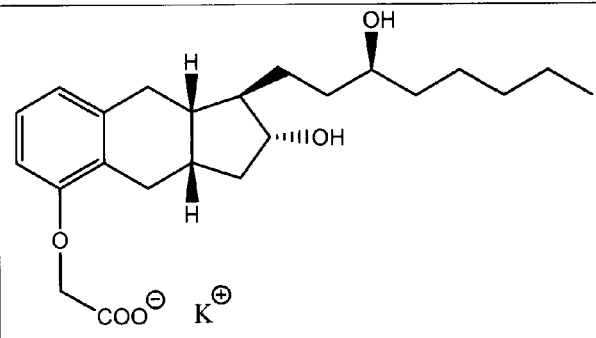
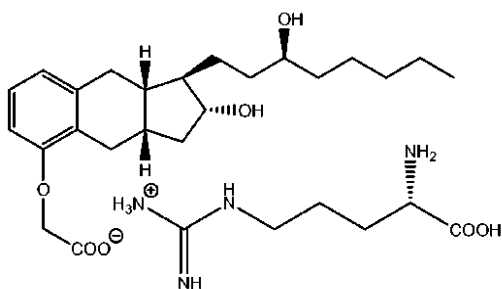
構造	
ロット番号	D-1029-166
分子式	C ₂₃ H ₃₃ KO ₅
分子量	428.61
外観	白色固体
¹ H-NMR	構造と一致
¹³ C-NMR	構造と一致
純度 (HPLC)	99.9%
融点	182~183.5°C
IR	構造と一致

表 24.

【 0 1 3 0】

L - アルギニン塩

【化 3 5】



【 0 1 3 1】

【表 2 5】

物質名	量	比	ロット番号
UT-15-L-アルギニン塩	17.01	1.00	D-1041-006
エタノール(無水)	200 mL	11.76	T-08-0186
水	3 mL	0.176	水道水

表 25 に L-アルギニン塩の合成で用いられた物質の概要を示す。

【 0 1 3 2】

磁気攪拌機と温度計を備えた 500 mL の二口丸底フラスコに、UT-15-L-アルギニン塩 (17.01 g)、エタノール (200 mL) を満たした。混合物を攪拌しながら 70~80 に加熱した。この温度で、水 (3 mL) をゆっくりと添加し、透明溶液を

得た。水の添加完了後に、溶液を周囲温度までゆっくりと放冷した。生成物を濾過により単離し、エタノールで洗浄した。生成物をプフナー漏斗からガラス容器に移しかえ、一晚ドラフト内で風乾した。生成物（ロットD-1041-011）を高真空下、70～75で16時間乾燥させた。

【0133】

表26にL-アルギニン塩に関するデータを示す。

【表26】

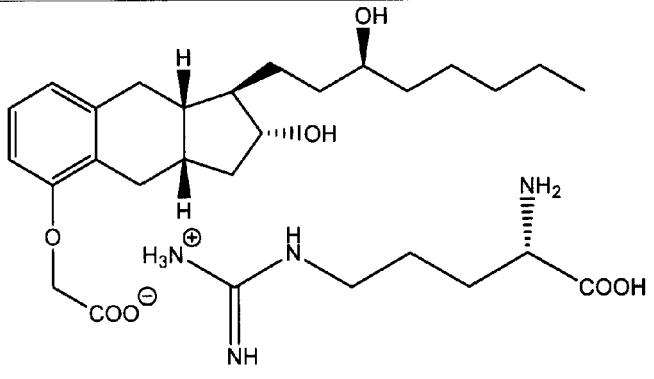
構造		10
ロット番号	D-1041-011	
分子式	C ₂₉ H ₄₈ N ₄ O ₇	20
分子量	564.72	
外観	白色固体	
¹ H-NMR	構造と一致	
¹³ C-NMR	構造と一致	
純度 (HPLC)	99.87%	
純度(HPLC、アッセイ法)	100.15%	
融点	184～185℃	
元素分析	要求: C=61.68, H=8.57, N=9.92 結果: C=61.52, H=8.71, N=9.79	30
比旋光度	589nm および 25.2℃、ならびに C=1.0230 において、 +36.6°	

表 26.

【0134】

前述は特に好ましい実施形態を表しているが、本発明はこれらに限定されないことを理解されたい。当分野の技術者は、開示された実施形態に対してさまざまな変更がなされ、そのような変更は本発明の範囲内であると意図するものであることに想到するであろう。

【0135】

本明細書に引用された全ての出版物、特許出願、および特許は、参照によりその内容全体が本明細書に組み込まれる。

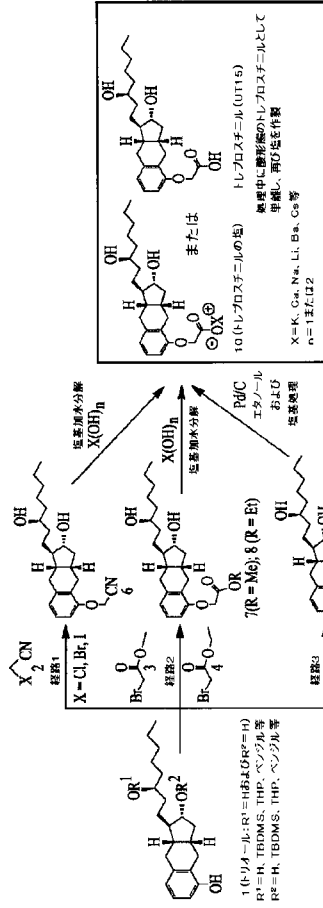
10

20

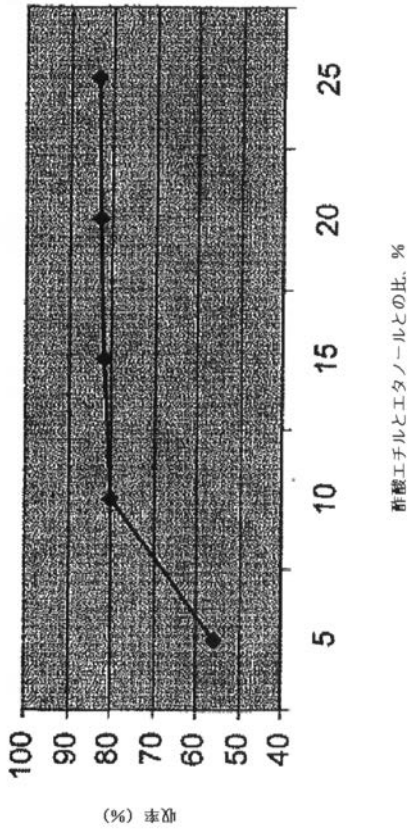
30

40

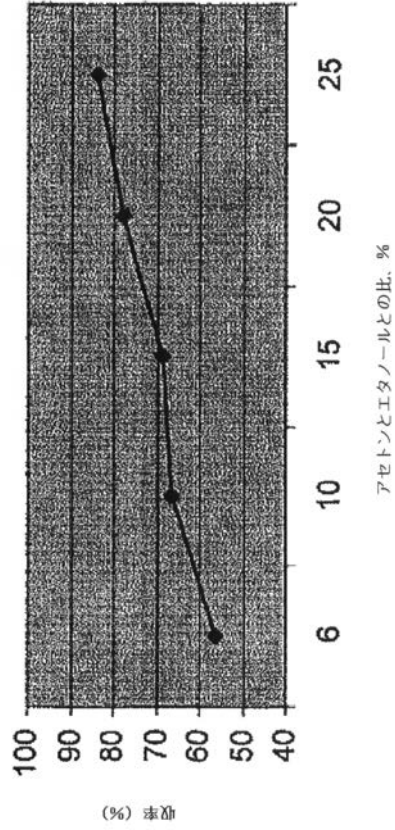
【 図 1 】



【 図 3 】



【 図 2 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 14/22568

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07C 51/41; A61K 31/19 (2014.01) USPC - 562/466; 514/569 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): C07C 51/41; A61K 31/19 (2014.01) USPC: 562/466; 514/569 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Scholar, PubWEST treprostinil, remodulin, Tyvaso, UT-15, salt, purification, metal salt, O-alkylation, base hydrolysis, hydrogenolysis		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- Y	US 2009/0163738 A1 (BATRA et al.) 25 June 2009 (25.06.2009) para [0032]-[0034], [0046], [0048], [0075]-[0082], [0100]-[0101], [0106], Table	1-10 and 16-20 11-15 and 21-25
Y	US 2012/0197041 A1 (BATRA et al.) 02 August 2012 (02.08.2012) para [0112], Scheme 3; para [0129]-[0130]	11-15 and 21-25
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 May 2014 (18.05.2014)		Date of mailing of the international search report 16 JUN 2014
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4900 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 パトラ, ヒテシュ

アメリカ合衆国 バージニア州 20171, ハーンドン, レイランド リッジ ロード 2461

(72) 発明者 シャーマ, ビージェイ

アメリカ合衆国 メリーランド州 20832, オルニー, トシル ロード 4837

(72) 発明者 ヤン, サンミン

アメリカ合衆国 バージニア州 22124, オークトン, ハムデン コート 12029

(72) 発明者 ジャン, イー

アメリカ合衆国 バージニア州 22015, パーク, キャンドルベリー コート 9422

Fターム(参考) 4C206 AA04 AA10 DA29 MA01 MA04 NA20 ZA42

4H006 AA01 AB20 BJ50 BN10 BN20 BP30 BS10 BS70