

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6659563号
(P6659563)

(45) 発行日 令和2年3月4日(2020.3.4)

(24) 登録日 令和2年2月10日(2020.2.10)

(51) Int. Cl.		F I			
C07C	405/00	(2006.01)	C O 7 C	405/00	5 O 3 U
G01N	30/88	(2006.01)	G O 1 N	30/88	E
B01J	20/283	(2006.01)	B O 1 J	20/283	
G01N	30/26	(2006.01)	G O 1 N	30/26	A

請求項の数 15 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2016-556930 (P2016-556930)	(73) 特許権者	594129552
(86) (22) 出願日	平成27年3月11日 (2015.3.11)		キノイン・ジヨージセル・エーシユ・ベジ
(65) 公表番号	特表2017-513816 (P2017-513816A)		エーセテイ・テルメーケク・ジヤーラ・ゼ
(43) 公表日	平成29年6月1日 (2017.6.1)		ー・エル・テー
(86) 国際出願番号	PCT/HU2015/000024		ハンガリー国、1045・ブダペシュト、
(87) 国際公開番号	W02015/136317		トー・ウツア、1-5
(87) 国際公開日	平成27年9月17日 (2015.9.17)	(74) 代理人	100127926
審査請求日	平成30年2月23日 (2018.2.23)		弁理士 結田 純次
(31) 優先権主張番号	P1400140	(74) 代理人	100140132
(32) 優先日	平成26年3月13日 (2014.3.13)		弁理士 竹林 則幸
(33) 優先権主張国・地域又は機関	ハンガリー (HU)		

最終頁に続く

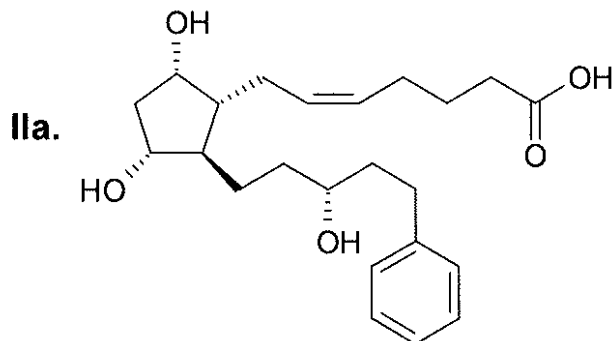
(54) 【発明の名称】 高純度プロスタグランジンの新規製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

異性体不純物の量はそれぞれ0.15%以下である、一般式 I I a

【化1】



10

のラタノプロスト酸の製造方法であって、

一般式 I I a のラタノプロスト酸を順相重力式シリカゲルクロマトグラフィーにより精製することを特徴とし、ここで、溶離液混合物は、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、イソオクタンまたはシクロヘキサンから選択される1つまたはそれ以上の非極性溶媒、C₁~₅アルコールである1つまたはそれ以上の極性溶媒、およびC₁~₃有機酸を(9

20

1 ~ 73%) : (24 ~ 87%) : (0.1 ~ 4.3%) の比率で含む、前記製造方法。

【請求項 2】

適用されるシリカゲルは、平均粒径範囲 75 ~ 150 マイクロメートルの球状シリカゲルであることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

溶離液混合物の非極性成分は、1 つまたはそれ以上の置換基を場合により含む直鎖状もしくは分枝鎖状の開鎖または環式の炭化水素であることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

置換基はハロゲン原子であることを特徴とする、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

極性溶媒として、イソプロピルアルコールを適用することを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

$C_{1\sim 3}$ 有機酸は、ハロゲン置換基を場合により含む $C_{1\sim 3}$ 有機酸であることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

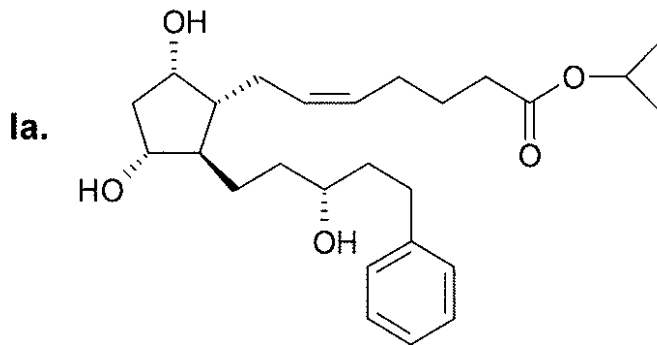
【請求項 7】

溶離液として、ヘキサン : イソプロパノール : 酢酸混合物を適用することを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

異性体不純物の量はそれぞれ 0.15% 以下である、一般式 I a

【化 2】



のラタノプロストの製造方法であって、一般式 I I a のラタノプロスト酸が、請求項 1 ~ 7 のいずれかに従う方法によって製造され、得られた一般式 I I a のラタノプロスト酸がエステル化され、そして、得られた一般式 I a のラタノプロストを順相重力式シリカゲルクロマトグラフィーにより精製することを特徴とする前記製造方法。

【請求項 9】

シリカゲルとして、平均粒径 60 ~ 200 マイクロメートルの不定形シリカゲルを適用することを特徴とする、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

溶離液として、多成分溶離液混合物を適用することを特徴とする、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

溶離液混合物は、1 つまたはそれ以上の非極性溶媒および 1 つまたはそれ以上の極性溶媒を (65 ~ 31%) : (9.1 ~ 2.4%) の比率で含むことを特徴とする、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

溶離液混合物の非極性溶媒成分は、1 つまたはそれ以上の置換基を場合により有する直

10

20

30

40

50

鎖状もしくは分枝鎖状の開鎖、または環式の炭化水素であることを特徴とする、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

置換基はハロゲン原子であることを特徴とする、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

極性溶媒として、イソプロピルアルコールを適用することを特徴とする、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

溶離液は、ヘキサソおよびイソプロパノールを含むグラジエント混合物であり、該混合物の組成が時間とともに定期的に変更されることを特徴とする、請求項 1 0 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

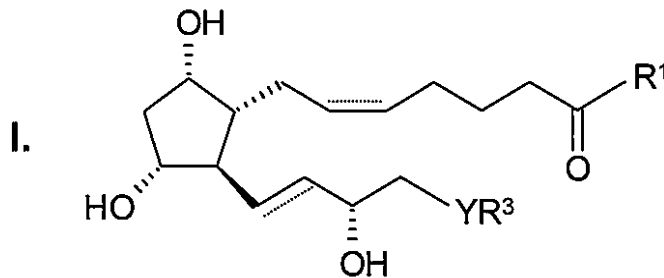
【0001】

本発明の主題は、一般式 (I) の高純度プロスタグランジン誘導体の製造方法である。

【0002】

一般式 (I)

【化 1】



20

において、

点線で印付けられた結合は、単結合または二重結合を示し、ここで二重結合は、シスまたはトランス配置であってよく、

30

R¹ は、-OR² または -NR² 基を示し、ここで R² は、直鎖もしくは分枝鎖 C₁ -₅ アルキル基または水素原子を表し、

Y は、酸素原子または CH₂ 基を示し、

R³ は、-CF₃ 基で場合により置換されたフェニル基を示す。

【背景技術】

【0003】

一般式 (I) の化合物の重要な代表例は、ラタノプロスト、トラボプロスト、およびビマトプロストである。

【0004】

ラタノプロスト ((Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシ-2-[(3R)-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル]-シクロペンチル]ヘプタ-5-エン酸メチルエチルエステル) は、緑内障の処置に使用される PGF₂ 誘導体である (特許文献 1、非特許文献 1)。

40

【0005】

トラボプロスト 7-[3, 5-ジヒドロキシ-2-[3-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-ブタ-1-エニル]-シクロペンチル]ヘプタ-5-エン酸イソプロピルエステル) は、緑内障および高眼圧症を処置するために使用される既知のプロスタグランジン誘導体である (特許文献 2)。

【0006】

ビマトプロスト (7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシ-2-

50

[(1 E , 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニル - 1 - ペンテニル] - シクロペンチル] - N - エチル - 5 - ヘプテンアミド , (5 Z) -) は、緑内障の処置に使用される P G F₂ 誘導体である (非特許文献 2) 。

【 0 0 0 7 】

既知のラタノプロスト合成過程において、合成により生じる主な異性体不純物は、1 5 - e p i - ラタノプロスト (1 5 - (S) - ラタノプロスト) および 5 , 6 - t r a n s - ラタノプロストである。異性体不純物は、物理的および化学的特性がラタノプロストと非常に類似しており、そのためそれらの除去は困難な作業である。

【 0 0 0 8 】

高純度ラタノプロストの製造は、特許文献 3 で初めて開示された。ラタノプロストは、
10
イソクラティック溶離液混合物を用いたシリカゲルカラムでの順相分取 H P L C で精製された。この溶離液混合物は、1 つまたはそれ以上の炭化水素 (8 8 ~ 9 8 %) 、1 つまたはそれ以上のアルコール (2 ~ 1 8 %) 、および場合によりアセトニトリルを含んでいた。得られたラタノプロストの純度は 9 9 . 8 % 以上であった。

【 0 0 0 9 】

特許文献 4 によると、ラタノプロスト酸 ((Z) - 7 - [(1 R , 2 R , 3 R , 5 S) - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニルペンチル] シクロペンチル] ヘプタ - 5 - エン酸) は、ジクロロメタン : メタノール溶離液混合物を用いたシリカゲルカラムでのクロマトグラフィーで精製された。そのようにして得られた酸は、純度が 9 8 . 4 % であり、トランス異性体含有量が 1 . 3 % であった。その酸から製造されたラタノプロストは、まずヘプタン : イソプロパノール溶離液混合物を用いるシリカゲルカラムで、次いでヘプタン : イソプロパノール = 7 : 3 溶離液混合物を用いる順相分取 H P L C によりクロマトグラフにかけた。純度 : 9 9 . 9 % 。

【 0 0 1 0 】

特許文献 5 では、ラタノプロスト酸は、酢酸エチル - 酢酸溶離液混合物を用いた L i C h r o p r e p カラムでの「フラッシュ」クロマトグラフィーにより精製され、一方、その酸から製造されたラタノプロストは、ヘキサン : イソプロパノール : 酢酸 = 9 1 . 5 : 8 . 4 0 : 0 . 1 0 またはヘプタン : アセトニトリル : イソプロパノール = 9 4 : 2 . 5 : 3 . 5 溶離液混合物を用いる H P L C により精製された。得られたラタノプロストの純度は 9 9 . 5 % 以上であった。

【 0 0 1 1 】

特許文献 6 によると、高純度ラタノプロストは、溶離液として酢酸メチル、酢酸エチル、好ましくは酢酸イソプロピルを用いる重量式クロマトグラフィーにかけたあと、得られた粗生成物を分取 H P L C (溶離液 : エチルエーテル、プロピルエーテル、好ましくはメチル t e r t - ブチルエーテル) で精製することにより、既知の方法で製造されたラタノプロストを精製して得られた。蒸発させた生成物をヘプタン : イソプロパノール混合物を用いてシリカで濾過し、蒸発させ、アセトンに溶解させ、メンブランフィルターで濾過した。この方法により高純度ラタノプロストが生じ、ジアステレオマー不純物の量は 0 . 1 % 以下であった。

【 0 0 1 2 】

特許文献 7 は、固定相 (C h i r a l p a k A D - H) でのプロスタグランジンの精製を開示している。適用された移動相には、超臨界二酸化炭素が含まれた。

【 0 0 1 3 】

特許文献 8 によると、純度 9 6 % 以上のラタノプロストが、酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 1 溶離液混合物を用いるシリカゲルでのラタノプロストのクロマトグラフィーにより得られた。この生成物は、ヘプタン : エタノール = 9 4 : 6 溶離液混合物を用いる分取 H P L C によりさらに精製され、高純度 (9 9 . 8 %) ラタノプロストが得られた。

【 0 0 1 4 】

特許文献 9 では、ラタノプロストは、まずシリカゲルカラムでのクロマトグラフィーにより、次いで分取 H P L C により精製される。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 5 】

特許文献 10 によると、ラタノプロストは、カラムクロマトグラフィー、次いで分取 HPLC により精製される。得られるラタノプロストの純度は 99% 以上である。

【 0 0 1 6 】

特許文献 11 は、逆相分取 HPLC によるラタノプロスト酸の精製を開示している。溶解液は、水と少なくとも 1 つの有機溶媒とを含む。水の pH は、トリフルオロ酢酸で pH = 2 ~ 5 に設定し、この水溶液は、0.01 mol のギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、または D - 酒石酸を含む。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

10

【 0 0 1 7 】

【 特許文献 1 】 US - 5 2 4 2 3 6 8

【 特許文献 2 】 US - 5 5 1 0 3 8 3

【 特許文献 3 】 公開特許出願第 WO 0 2 / 0 9 6 8 9 8 号

【 特許文献 4 】 US 2 0 0 5 0 2 0 9 3 3 7 A

【 特許文献 5 】 公開特許出願第 WO 2 0 0 6 1 1 2 7 4 2 号

【 特許文献 6 】 公開欧州特許出願第 2 2 0 8 7 2 4 A 号

【 特許文献 7 】 US 2 0 1 0 0 3 2 4 3 1 3

【 特許文献 8 】 特許出願第 WO 2 0 1 0 1 0 4 3 4 4 号

【 特許文献 9 】 特許出願第 WO 2 0 1 0 1 0 9 4 7 6 号

20

【 特許文献 10 】 特許出願第 WO 2 0 1 1 0 5 5 3 7 7 号

【 特許文献 11 】 特許出願第 WO 2 0 1 1 0 9 5 9 9 0 号

【 非特許文献 】

【 0 0 1 8 】

【 非特許文献 1 】 British Journal of Ophthalmology、1995 年、第 79 巻、12 ~ 16 ページ

【 非特許文献 2 】 Medline Plus、2003 年 1 月 1 日

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 9 】

30

従来技術からわかるように、既知の方法のほとんどは、高純度ラタノプロストを得るために分取 HPLC 法を適用する。これらの方法の欠点は、分取 HPLC 技術は費用がかかり、高額な投資が必要となり、この方法は大規模に実施することができないことである。

【 0 0 2 0 】

近年有効となった現在の品質要件によると、異性体不純物の量は下記を上回ってはならない。

【 0 0 2 1 】

【表 1】

不純物	以前の要件	現在の要件	USP
15-epi-ラタノプロスト (15-(S)-ラタノプロスト)	≤0.5%	≤0.15%	≤0.5%
5,6-trans-ラタノプロスト	≤3.5%	≤0.15%	≤3.5%
未確認不純物、個別	≤0.1%	≤0.10%	≤0.1%
未確認不純物、合計	≤0.3%	-	≤0.5%
不純物の総量	-	≤0.50%	-

10

【0022】

ラタノプロスト酸の異性体不純物：

【表 2】

不純物	以前の要件	現在の要件
15-epi-ラタノプロスト酸 (15-(S)-ラタノプロスト酸)	該当なし	≤0.15%
5,6-trans-ラタノプロスト酸	≤4%	≤0.15%

20

【0023】

トラボプロストおよびピマトプロストの純度要件も同様に厳格である。

【0024】

本発明者らは、経済的かつ工業的規模の方法で高純度の厳格な要件を満たすことができるプロスタグランジン誘導体の精製法を考案することを目標とした。

30

【課題を解決するための手段】

【0025】

「高純度」という語句は、本特許明細書および特許請求の範囲において、式(Ia)および(IIa)の高純度のラタノプロストまたはラタノプロスト酸が、それぞれが0.15%を上回る量の異性体不純物を含まないことを意味する。式(Ib)および(IIb)の高純度のトラボプロストおよびトラボプロスト酸は、1.45%を上回る量のトランス異性体不純物および0.15%を上回る量の15-epi-異性体を含まない。高純度のピマトプロスト(Ic)は、0.50%を上回る量のトランス異性体不純物および0.50%を上回る量の15-epi-異性体を含まず、式(IIc)の高純度のピマトプロスト酸は、0.75%を上回る量のトランス異性体不純物および0.3%を上回る量の15-epi-異性体を含まない。

40

【0026】

ラタノプロスト(Ia)、トラボプロスト(Ib)、およびピマトプロスト中の同定されていない不純物は、それぞれ0.10%を上回らない。

【0027】

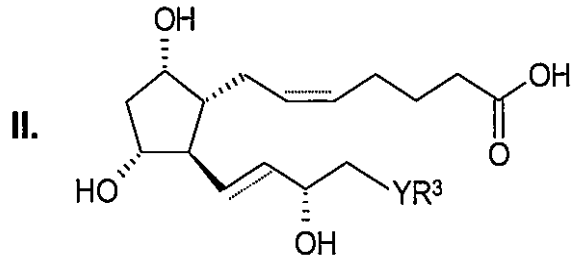
驚くべきことに、本発明者らは、一般式(I)のプロスタグランジン誘導体ではなく、一般式(II)

(式中、点線、Y、およびR³は、上に定義した意味を有する)

の適当な酸を精製した場合、簡易かつ経済的な工程で、最も厳格な品質要件さえも満たす高純度プロスタグランジン誘導体を得られることを発見した。

50

【化2】



【0028】

10

本発明の基礎は、適当な酸からのプロスタグランジン誘導体の製造中に、不斉中心または構造異性に影響を与える変化が生じず、そのため高純度の酸が高純度の最終生成物の製造に適しているという発見である。

【0029】

文献（US 3,728,382）によると、プロスタグランジン酸異性体の分離は、酸をメチルエステルに変換し、そのエステル異性体を分離してからそれらを酸化することにより実施されることから、本発明者らの発見はいっそう驚くべきものである。

【0030】

本発明の詳細をラタノプロスト酸およびラタノプロストの精製により示す。

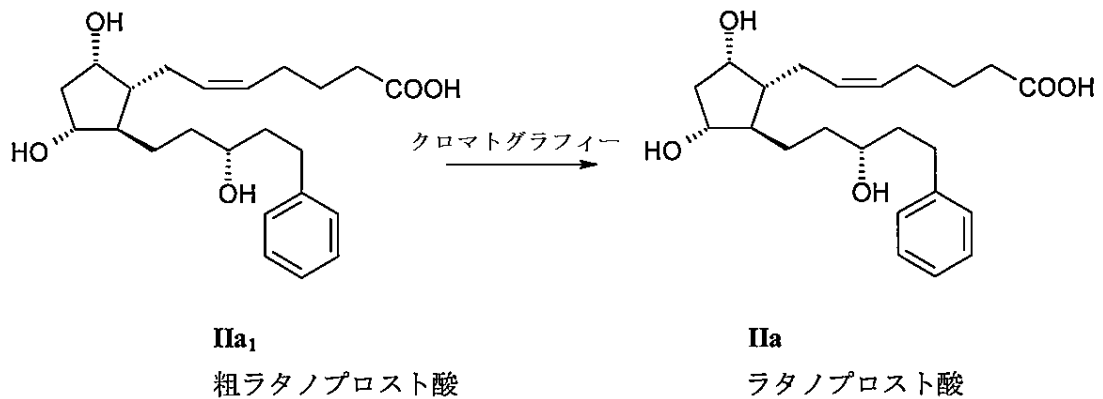
【0031】

20

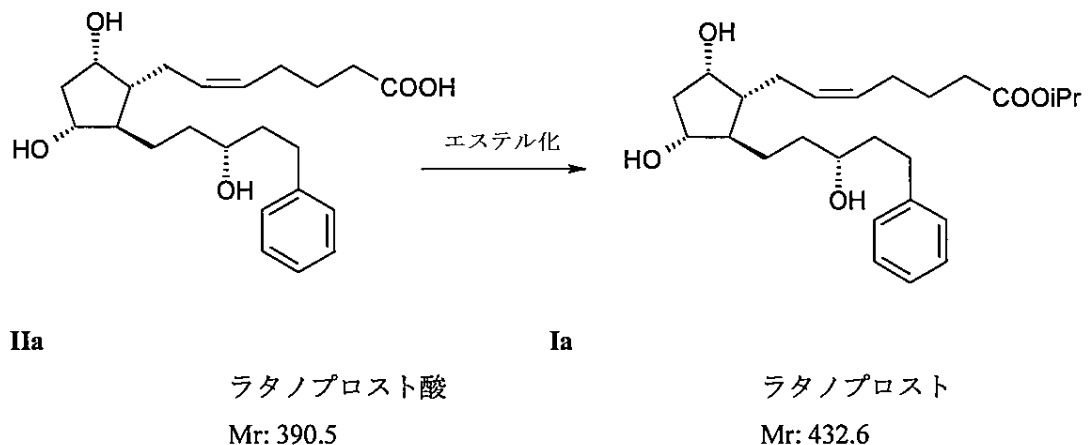
本発明によると、粗ラタノプロスト酸をクロマトグラフィーで精製し、次いで、得られた高純度ラタノプロスト酸をエステル化する。

【0032】

【化3】



30



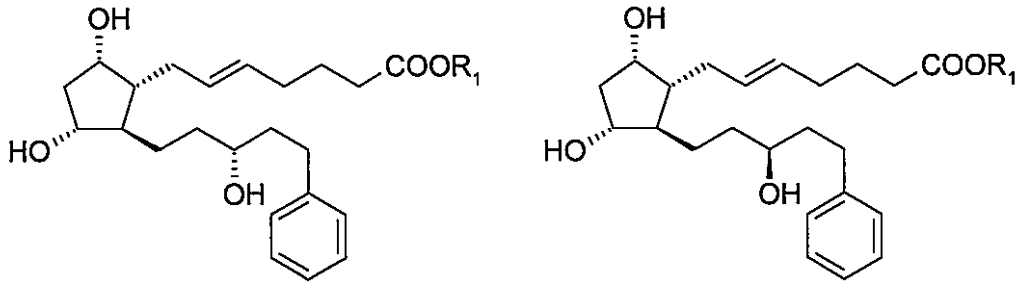
40

【0033】

本技術により生じる不純物：

50

【化4】



$R_1=H$ 5,6-trans-15-(R)-ラタノプロスト酸

5,6-trans-15-(S)-ラタノプロスト酸

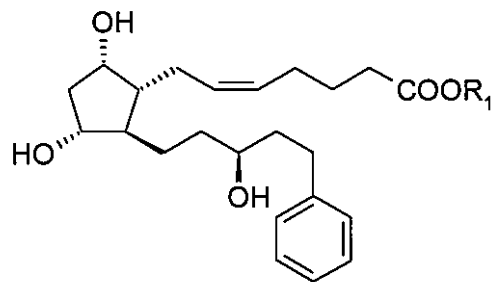
$R_1=iPr$ 5,6-trans-15-(R)-ラタノプロスト

5,6-trans-15-(S)-ラタノプロスト

「trans-不純物」

「15-epi-trans-不純物」

10



$R_1=H$ 5,6-cis-15-(S)-ラタノプロスト酸

$R_1=iPr$ 5,6-cis-15-(S)-ラタノプロスト

「15-epi-不純物」

20

【0034】

本発明によると、ラタノプロスト酸は、順相シリカゲルクロマトグラフィー、好ましくは順相重力式、中圧または高圧シリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。適用可能な圧力は、大気圧または中圧クロマトグラフィーの場合は20バール未満の範囲であり、高圧クロマトグラフィーの場合は20～40バールの範囲である。

30

【0035】

不定形または球状シリカゲルは、5～200マイクロメートルの広い平均粒径範囲で適用可能である。本発明のさまざまな実施形態には、平均サイズ10または15または20または50または75または150マイクロメートルの球状シリカゲルの使用が含まれる。

【0036】

適用可能なシリカゲルの細孔径は、一般に300オングストローム未満であり、本発明のさまざまな実施形態には、細孔径が40～150オングストロームの範囲のシリカゲルの使用が含まれる。

40

【0037】

本発明により適用される溶離液は、1つまたはそれ以上の非極性溶媒、1つまたはそれ以上の極性溶媒、および酸性特性を有する溶媒をさまざまな成分比率で含んでもよい多成分混合物である。

【0038】

本発明の一実施形態は、非極性、極性、および酸性特性の溶媒の比率が、(91～73%) : (24～8.7%) : (0.1～4.3%) の間の場合である。

【0039】

混合物の非極性成分は、1つまたはそれ以上の置換基(ハロゲン原子または他の置換基

50

)を含んでもよい直鎖状もしくは分枝鎖状の開鎖、または環式、または芳香族の炭化水素であってよい。本発明のいくつかの実施形態において、適用される非極性溶媒は、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、イソオクタン、またはシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素から選択される。

【0040】

極性溶媒としては、直鎖状もしくは分枝鎖状の開鎖または環式アルキル、アルケニル、またはシクロアルキル基を含むアルコール系、エーテル系、エステル系、もしくはケトン系溶媒、または水を適用することができる。本発明のいくつかの実施形態において、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、アセトンが使用される。

【0041】

本発明のいくつかの実施形態において、適用される極性溶媒は、 C_{1-5} アルコール、とりわけメタノールまたはエタノールまたはイソプロピルアルコールである。

【0042】

混合物の酸性特性を有する溶媒は、ハロゲン置換基を場合により含む有機酸であってよい。

【0043】

本発明のいくつかの実施形態において、適用される有機酸は、 C_{1-3} 有機酸、とりわけギ酸、酢酸、モノクロロ酢酸またはトリフルオロ酢酸である。

【0044】

本発明のいくつかの実施形態において、使用される溶媒系は、ヘキサン(91~73%)イソプロパノール(24~8.7%)酢酸(0.1~4.3%)混合物である。

【0045】

本発明によるクロマトグラフィー精製後、ラタノプロスト酸の異性体不純物の量は、それぞれ0.15%以下である。

【0046】

ラタノプロストは、既知の方法による高純度ラタノプロスト酸のエステル化によって製造される。

【0047】

高純度ラタノプロスト酸IIaから得られた粗ラタノプロストの精製は、クロマトグラフィーにより実行される。

【0048】

粗ラタノプロストを順相シリカゲルクロマトグラフィー、好ましくは順相重力式、中圧または高圧シリカゲルクロマトグラフィーに供する。粗ラタノプロストのクロマトグラフィーのいくつかの異なる実施形態において、粒径60~200マイクロメートルの不定形シリカゲル、または平均粒径75もしくは150マイクロメートルの球状シリカゲルを適用することができる。

【0049】

適用される溶離液は、1つまたはそれ以上の非極性溶媒および1つまたはそれ以上の極性溶媒を(65~31%):(9.1~2.4%)の比率で含んでもよい多成分溶離液混合物である。

【0050】

混合物の非極性溶媒は、とりわけハロゲン原子から選択される1つまたはそれ以上の置換基を含んでもよい、直鎖状もしくは分枝鎖状の開鎖または環式または芳香族の炭化水素であってよい。本発明のいくつかの実施形態において、適用される非極性溶媒は、ハロゲンを含有する、ジクロロメタンのような開鎖炭化水素、またはペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、もしくはシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素である。

【0051】

極性溶媒としては、直鎖状もしくは分枝鎖状の開鎖または環式アルキル、アルケニル、またはシクロアルキル基を含むアルコール系、エーテル系、エステル系、またはケトン系溶媒を適用することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 2 】

本発明の一実施形態において、適用される極性溶媒は、 C_{1-5} アルコール、とりわけメタノール、イソプロピルアルコールである。

【 0 0 5 3 】

本発明の一実施形態において、適用される溶離液混合物は、ヘキサンとジクロロメタンとイソプロパノールとで作られるグラジエント混合物であり、移動相の組成は時間にもなつて定期的に変更される。

【 0 0 5 4 】

得られるラタノプロストの純度は 99.5% を超え、異性体不純物の量はそれぞれ 0.15% 以下である。

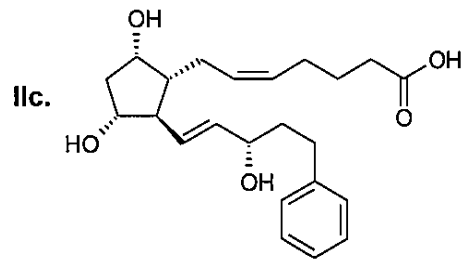
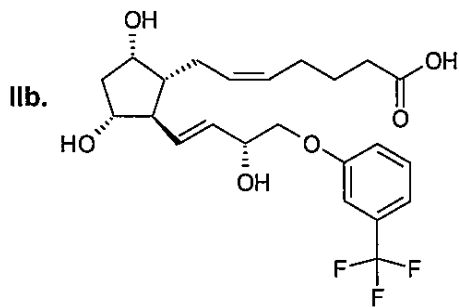
10

【 0 0 5 5 】

本発明による方法は、式 II b のトラボプロスト酸および式 II c のピマトプロスト酸の精製にも適用できる。

【 0 0 5 6 】

【 化 5 】



20

【 0 0 5 7 】

適用可能なシリカゲルの種類、溶離液混合物の組成、および適用可能な圧力範囲は、トラボプロスト酸およびピマトプロスト酸の場合もラタノプロスト酸の場合と同様である。

【 発明の効果 】

【 0 0 5 8 】

分取および/またはフラッシュクロマトグラフ法と比較した、本発明による精製方法の利点は以下のとおりである：

30

- ・本方法は産業において容易に実現可能であり、また本方法はコストを節減する。
- ・極めて効率的な精製が重力式クロマトグラフィーにより実施され、これは以下の理由から最もコストを節減するクロマトグラフ法である：
- ・中圧および高圧クロマトグラフシステムとは異なり、高価な耐圧設備を必要とせず、
- ・固定相に使用するシリカゲルが、中圧および高圧クロマトグラフシステムに使用するものよりも安価であり、最後に、
- ・重力式カラムでは、精製が 1 回の操作で実行され、これにより生産時間が短縮される。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 5 9 】

本発明の方法の好適な一実施形態を下記に詳述する。

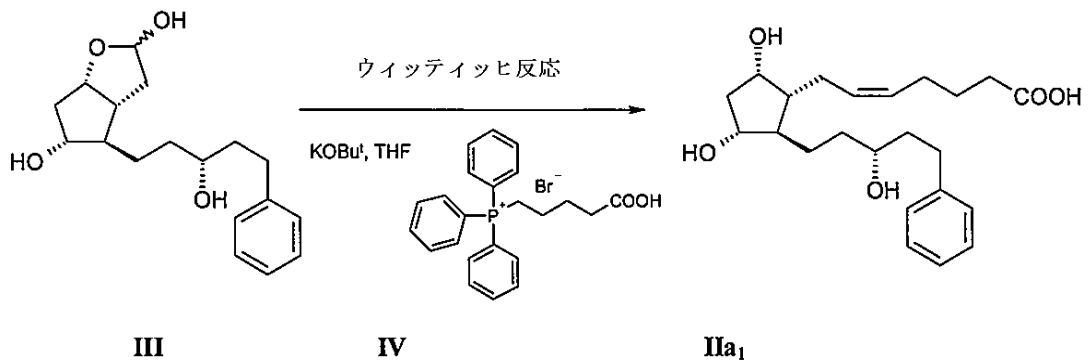
40

【 0 0 6 0 】

式 II a₁ の粗ラタノプロスト酸は、特許第 WO 93 / 00329 号に記載されているように、式 III のラクツールを式 IV のトリフェニル（カルボキシブチル）ホスホニウムプロミドから得られたホスホランと反応させることにより合成する。

【 0 0 6 1 】

【化6】



10

【0062】

このウイッティッヒ反応では、所望のシス異性体の他に、トランス異性体不純物である式IIa₁のラタノプロスト酸も常に形成される。

【0063】

適用する条件下でのシス：トランスの比率は96：4（ラタノプロスト酸の量：「trans-ラタノプロスト酸」の量=96：4）である。15-epiラタノプロスト酸を生じる不純物から、「15-epi-trans-ラタノプロスト酸」が同じ比率で形成される。

20

【0064】

目標品質要件によると「15-epi-ラタノプロスト酸」の量は0.15%を上回ってはならず、したがって「15-epi-trans-ラタノプロスト酸」の量は、(0.15%×4%)/96%、つまり0.006%を上回らない。

【0065】

したがって、「15-epi-trans-ラタノプロスト酸」の量は、さらに評価しない。

【0066】

既知の方法で得られる式IIa₁の粗ラタノプロスト酸は、エステル化反応の前に精製する。

30

【0067】

式IIa₁の粗ラタノプロスト酸の精製は、球状シリカゲルを充填した順相クロマトグラフィーカラムで重力式クロマトグラフィーにより実行する。

【0068】

溶離液としては、ヘキサン：イソプロパノール：酢酸=10：1：0.11混合物を用いる。クロマトグラフィーの適当な画分を合わせ、蒸発させる。

【0069】

蒸発させたクロマトグラフィーの主画分中：

- ・「15-epi-ラタノプロスト酸」の量は、0.15面積%以下であり、
- ・「trans-ラタノプロスト酸」の量は、0.15面積%以下である。

40

【0070】

精製ラタノプロスト酸（IIa）を含む蒸発させた主画分は、特許出願W093/00329に記載されているようにエステル化する。次いで、ラタノプロスト酸（IIa）をジメチルホルムアミドに溶解させ、炭酸カリウムの存在下でヨウ化イソプロピルと反応させる。反応完了後、混合物を後処理する。

【0071】

蒸発させたラタノプロスト粗生成物は、ヘキサン：ジクロロメタン：イソプロパノールのグラジエント混合物を溶離液として用いるシリカゲルカラムでのクロマトグラフィーにより精製する。クロマトグラフィーの適当な画分を合わせ、蒸発させる。

【0072】

50

蒸発させたクロマトグラフィーの主画分中：

- ・「15-*epi*-ラタノプロスト酸」の量は、0.15面積%以下であり、
- ・「*trans*-ラタノプロスト酸」の量は、0.15面積%以下であり、
- ・未確認不純物は、それぞれ0.10%以下であり、
- ・不純物の総量は、0.50%以下である。

【0073】

蒸発させた主画分をイソプロパノールに溶解させ、メンブランフィルターで濾過し、蒸発させ、乾燥させる。

【0074】

本発明のさらなる詳細を以下の実施例により示すが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【実施例】

【0075】

〔実施例1a〕

ラタノプロスト酸の精製

(*Z*)-7-[(1*R*, 2*R*, 3*R*, 5*S*)-3, 5-ジヒドロキシ-2-[3(*R*)-3-ヒドロキシ-5-フェニルエチル]シクロペンチル]-5-ヘプテン酸

粗ラタノプロスト酸 I I a₁ 165 g をジクロロメタンに溶解させた。溶液を、ヘキサン：イソプロパノール：酢酸 = 10 : 1 : 0.11 混合物を溶離液として用いて、平均粒径 75 マイクロメートル、細孔径 60 オングストロームの球状シリカゲル (YMC GEL SILS-75 タイプ) を充填したカラムで重力式クロマトグラフィーにより精製した。十分な純度の画分を合わせ、蒸発させた。収量：140 g (85%)。

【0076】

出発ラタノプロスト酸：

純度 (HPLC 面積%)	96.7%
<i>trans</i> -ラタノプロスト酸 (HPLC 面積%)	2.6%
15- <i>epi</i> -ラタノプロスト酸 (HPLC 面積%)	0.14%

精製ラタノプロスト酸：

純度 (HPLC 面積%)	99.4%
<i>trans</i> -ラタノプロスト酸 (HPLC 面積%)	0.02%
15- <i>epi</i> -ラタノプロスト酸 (HPLC 面積%)	0.15%

【0077】

NMR データ：

【化7】

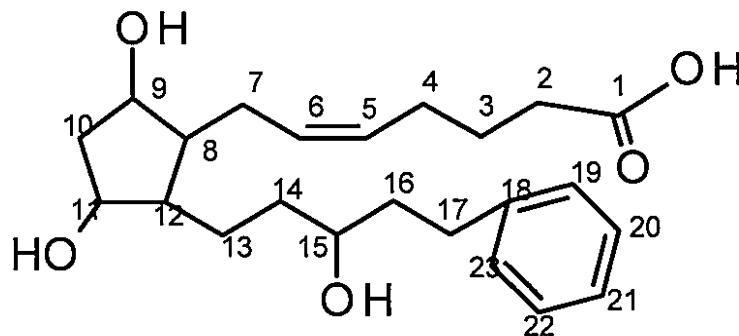


図1

【0078】

10

20

30

40

【表 3】

番号	画分	プロトン化学シフト/ppm	プロトンスペクトル積分強度	炭素化学シフト/ppm
1	C	-	-	174.9
2	CH ₂	2.19	2	33.7
3	CH ₂	1.54	2	25.1
4	CH ₂	2.03	2	26.6
5	CH	5.29	1	129.1
6	CH	5.46	1	130.4
7	CH ₂	2.15, 2.05	1,1	26.4
8	CH	1.22	1	49.7
9	CH(OH)	3.88 (4.20)	1(1)	71.3
10	CH ₂	1.97, 1.47	1,1	43.8
11	CH(OH)	3.62 (4.42)	1(1)	76.3
12	CH	1.50	1	50.9
13	CH ₂	1.39, 1.32	1,1	28.9
14	CH ₂	1.41	2	35.3
15	CH(OH)	3.39 (4.38)	1(1)	69.9
16	CH ₂	1.62, 1.56	1,1	39.6
17	CH ₂	2.69, 2.56	1,1	32.0
18	C	-	-	143.1
19, 23	CH	7.18	2	128.7
20, 22	CH	7.25	2	128.7
21	CH	7.14	1	125.9

表 1

【0079】

〔実施例 1 b〕

ラタノプロスト酸の精製

(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3, 5-ジヒドロキシ-2-[3(R)-3-ヒドロキシ-5-フェニルエチル]シクロペンチル]-5-ヘプテン酸

粗ラタノプロスト酸 I I a₁ 0.85 g をジクロロメタンに溶解させた。溶液を、ヘキサン：イソプロパノール：酢酸 = 10 : 1 : 0.11 混合物を溶離液として用いて、平均粒径 150 マイクロメートル、細孔径 60 オングストロームの球状シリカゲル (YMC GEL SIL S-150 タイプ) を充填したカラムで重力式クロマトグラフィーにより精製した。十分な純度の画分を合わせ、蒸発させた。収量：0.697 g (82%)

【0080】

出発ラタノプロスト酸：

純度 (HPLC 面積%)	96.7%
trans-ラタノプロスト酸 (HPLC 面積%)	2.6%
15-epi-ラタノプロスト酸 (HPLC 面積%)	0.14%

精製ラタノプロスト酸：

純度 (HPLC面積%)	98.2%
trans - ラタノプロスト酸 (HPLC面積%)	0.04%
15-epi - ラタノプロスト酸 (HPLC面積%)	0.14%

【0081】

〔実施例1c〕

ラタノプロスト酸の精製

(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 2 - [3 (R) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニルエチル] シクロペンチル] - 5 - ヘプテン酸

粗ラタノプロスト酸 I Ia₁ 0.85 g をジクロロメタンに溶解させた。溶液を、ヘキサン：イソプロパノール：酢酸 = 10 : 1 : 0.11 混合物を溶離液として用いて、平均粒径 40 ~ 75 マイクロメートル、細孔径 70 オングストロームの球状シリカゲル (Fuji Chromatorex MB70 - 40 / 75 タイプ) を充填したカラムで重力クロマトグラフィーにより精製した。十分な純度の画分を合わせ、蒸発させた。収量：0.688 g (81%)。

10

【0082】

出発ラタノプロスト酸：

純度 (HPLC面積%)	96.7%
trans - ラタノプロスト酸 (HPLC面積%)	2.6%
15-epi - ラタノプロスト酸 (HPLC面積%)	0.14%

20

精製ラタノプロスト酸：

純度 (HPLC面積%)	99.4%
trans - ラタノプロスト酸 (HPLC面積%)	0.16%
15-epi - ラタノプロスト酸 (HPLC面積%)	0.14%

【0083】

〔実施例1d〕

ラタノプロスト酸の精製

(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S) - 3, 5 - ジヒドロキシ - 2 - [3 (R) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニルエチル] シクロペンチル] - 5 - ヘプテン酸

粗ラタノプロスト酸 I Ia₁ 1 g をジクロロメタンに溶解させた。溶液を、下表に記載したさまざまな溶媒混合物を溶離液として用いて、平均粒径 75 マイクロメートル、細孔径 60 オングストロームの球状シリカゲル (YMC GEL SIL S - 75 タイプ) を充填したカラムで重力式クロマトグラフィーにより精製した。十分な純度の画分を合わせ、蒸発させた。精製ラタノプロスト酸の収量および品質を表 2 に記載する：

30

【0084】

【表 4】

	シリカ: YMC GEL SIL S-75			量 [g]	純度 HPLC 面積 [%]	trans-ラタノ プロスト酸 HPLC面積 [%]	15-epi-ラタノ プロスト酸 HPLC面積 [%]	収率 [%]
出発ラタノ プロスト酸				165	96.7	2.6	0.14	-
精製ラタノプロスト酸								
1	溶離液:		10:1:0.11	140	99.4	0.02	0.15	85
2			10:1:0.11	1.00	99.1	0.04	0.14	83
3			10:1:0.10	1.00	89.9	0.05	0.15	82
4			9.5:1:0.11	1.00	99.3	0.03	0.14	76
5			10.5:1:0.11	1.00	99.5	0.04	0.14	79
6			10:1:0.11	1.00	99.2	0.06	0.15	79
7			9:1:0.11	1.00	99.3	0.06	0.13	68
8			10:1:0.11	1.00	99.0	0.03	0.14	76
9			15:1:0.11	1.00	99.3	0.02	0.13	80
10			10:1:0.11	1.00	99.1	0.04	0.14	67
11			15:1:0.11	1.00	99.2	0.03	0.13	80
12			10:1:0.11	1.00	99.1	0.05	0.15	78

表 2

【0085】

〔実施例 2〕

ラタノプロスト (I a) の製造

10

20

30

40

50

5 - ヘブテン酸, 7 - [(1 R , 2 R , 3 R , 5 S) - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニルペンチル] シクロペンチル] - , 1 - メチルエチルエステル, (5 Z) -

ラタノプロスト酸 (I I a) 1 4 0 g をジメチルホルムアミドに溶解させた。溶液に炭酸カリウム 1 2 8 . 8 g およびヨウ化イソプロピル 8 0 m l を加え、混合物を 5 0 で攪拌した。所望の変換に至ったあと、反応混合物を冷却し、攪拌下でこれに硫酸水素ナトリウム溶液、ヘキサンおよび酢酸エチルを注ぎ入れた。相を分離し、水性層をヘキサン：酢酸エチル混合物で抽出した。有機相を炭酸水素ナトリウム溶液および水で続けて洗浄し、次いで、蒸発させた。固形残留物 (粗ラタノプロスト) をヘキサン：ジクロロメタン：イソプロパノール = 2 0 : 1 0 : 1 混合物に溶解させ、ヘキサン：ジクロロメタン：イソプロパノール = 2 0 : 1 0 : 1 混合物、ヘキサン：ジクロロメタン：イソプロパノール = 2 0 : 1 0 : 2 混合物、最後にヘキサン：ジクロロメタン：イソプロパノール = 2 0 : 1 0 : 3 混合物を溶離液として用いて、不定形シリカゲル (平均粒径 : 6 3 ~ 2 0 0 マイクロメートル、細孔径 : 6 0 オングストローム) カラムでクロマトグラフィーにより精製した。溶解およびクロマトグラフィーには、蒸留した溶媒を用いた。

10

【 0 0 8 6 】

適切な純度の画分を合わせ、蒸発させた。残留物を蒸留したイソプロパノールに溶解させ、メンブランフィルターで濾過した。濾液を蒸発させ、乾燥させた。収量 : 1 0 5 g (6 8 %) の無色オイル。

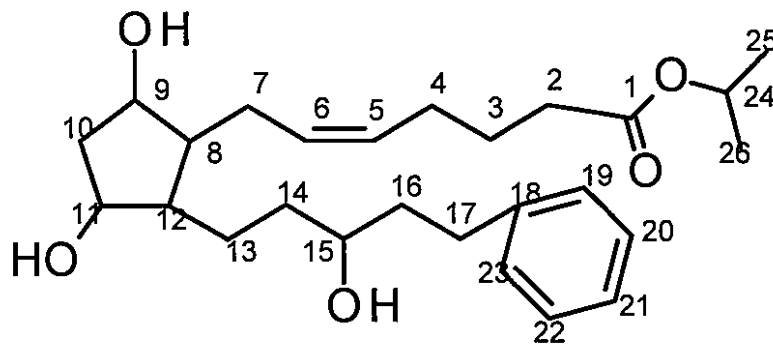
アッセイ (H P L C)	9 9 . 8 %
<i>trans</i> - ラタノプロスト (H P L C m %)	0 . 0 4 %
1 5 - e p i - ラタノプロスト (H P L C m %)	0 . 1 4 %

20

【 0 0 8 7 】

N M R データ :

【 化 8 】



30

図 2

【 0 0 8 8 】

【表 5】

番号	画分	プロトン化学シフト / ppm	プロトンスペクトル 積分強度	炭素化学シフト / ppm
1	C	-	-	172.2
2	CH ₂	2.22	2	33.3
3	CH ₂	1.55	2	24.6
4	CH ₂	2.03	2	26.0
5	CH	5.29	1	128.4
6	CH	5.46	1	130.1
7	CH ₂	2.15; 2.04	1; 1	25.9
8	CH	1.21	1	49.2
9	CH(OH)	3.88 (4.19)	1 (1)	70.8
10	CH ₂	1.97; 1.47	1; 1	43.3
11	CH(OH)	3.62 (4.41)	1 (1)	75.9
12	CH	1.50	1	50.5
13	CH ₂	1.38; 1.32	1; 1	28.4
14	CH ₂	1.44; 1.40	1; 1	34.9
15	CH(OH)	3.38 (4.36)	1 (1)	69.5
16	CH ₂	1.63; 1.56	1; 1	39.1
17	CH ₂	2.69; 2.56	1; 1	31.5
18	C	-	-	142.6
19, 23	CH	7.18	2	128.2
20, 22	CH	7.26	2	128.2
21	CH	7.15	1	125.4
24	CH	4.86	1	66.8
25, 26	CH ₃	1.15	6	21.6

10

20

表 3

【 0 0 8 9 】

〔 実施例 3 〕

トラボプロスト酸の精製

5 - ヘプテン酸, 7 - [(1 R , 2 R , 3 R , 5 S) - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - [(1 E , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 1 - ブテン - 1 - イル) シクロペンチル] - , (5 Z) -

トラボプロスト酸 I I b 500 mg をジクロロメタンに溶解させた。溶液を、ヘキサン : イソプロパノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.1.1 混合物を溶離液として用いて、平均粒径 75 マイクロメートル、細孔径 60 オングストロームの球状シリカゲル (Y M C G E L S I L S - 75 タイプ) を充填したカラムで重カクロマトグラフィーにより精製した。十分な純度の画分を合わせ、蒸発させた。収量 : 420 mg (84%) 。

【 0 0 9 0 】

出発トラボプロスト酸 :

純度 (H P L C 面積 %) 97.34%
 t r a n s - トラボプロスト酸 (H P L C 面積 %) 2.4%
 15 - e p i - トラボプロスト酸 (H P L C 面積 %) 0.12%

精製トラボプロスト酸 :

純度 (H P L C 面積 %) 98.26%
 t r a n s - トラボプロスト酸 (H P L C 面積 %) 1.45%
 15 - e p i - トラボプロスト酸 (H P L C 面積 %) 0.15%

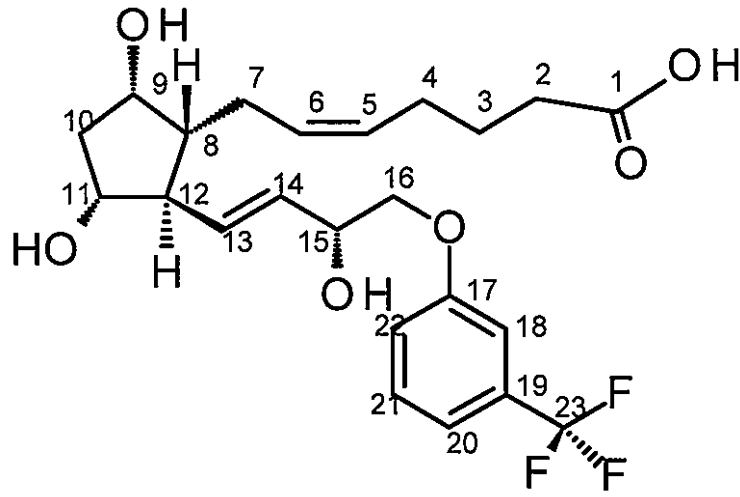
【 0 0 9 1 】

N M R データ :

30

40

【化9】



10

図3

【0092】

【表 6】

番号	$^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$ (ppm)	^1H (ppm)	^1H の数	多重度	結合定数(Hz) ($\pm 0.2\text{Hz}$)
1	174.37	-	-	-	
1-COOH		11.95	1	広幅(s)	
2	33.09	2.13*	2	t	$J_{2,3}=7.4$
3	24.46	1.49**	2	m (tt)	$J_{3,4}=7.4$
4	26.06	1.96***	2	m	
5	128.56	5.23	1	dt	$J_{5,6}=10.7$; $J_{4,5}=7.2$
6	129.73	5.43	1	dt	$J_{6,7}=7.4$
7	24.78	b: 2.10* a: 1.96***	1 1	m m	
8	48.78	1.32	1	m (dddd / tt)	11.1; 10.0; 5.0; 5.0
9	69.58	3.90 ⁺	1	m	
9-OH		4.36 ^{+,s}	1	広幅(s)	
10	43.96	b: 2.20* a: 1.44**	1 1	ddd ddd	$J_{\text{gem}}=14.1$; $J_{10b,11}=8.4$; $J_{9,10b}=5.8$; $J_{10a,11}=5.6$; $J_{9,10a}=2.3$;
11	75.64	3.69	1	m	
11-OH		4.53	1	広幅(s)	
12	54.30	2.18*	1	m (td)	
13	133.97	5.57	1	dd	$J_{13,14}=15.5$; $J_{12,13}=8.0$
14	131.01	5.51	1	dd	$J_{14,15}=5.7$
15	69.51	4.32 ⁺⁺	1	q (ddd)	5.6
15-OH		5.125 ^s	1	広幅(s)	
16	72.55	b: 3.96 ⁺ a: 3.93 ⁺	1 1	dd dd	$J_{\text{gem}}=9.9$; $J_{15,16b}=4.9$ $J_{15,16a}=6.6$
17	158.97	-	-	-	
18	111.13 (q)	7.20 ⁺	1	m (t/dd)	$^3J_{\text{C-18,F}}=3.7$; $J_{18,20}=1.5$; $J_{18,22}=2.5$

【 0 0 9 3 】

【表 7】

19	130.29 (q)	-	-	-	$^2J_{C-19,F} = 31.7$
20	117.01 (q)	7.26 ⁺⁺⁺	1	m (ddd)	$^3J_{C-20,F} = 3.8$; $J_{20,21} = 7.8$; $J_{20,22} = 0.7$
21	130.68	7.50	1	t (dd)	$J_{21,22} = 8.2$
22	118.75	7.24 ⁺⁺⁺	1	m (ddd)	
23	124.01 (q)	-	-	-	$^1J_{C-23,F} = 272.4$
23-F	-61.19 (s, 3)	-	-	-	

*、**、***、+、++、+++：重複する¹H NMRシグナル

^s:これらの結合定数および化学シフトは、トラボプロストの文献データに基づいて決定する。

表 4

【0094】

〔実施例 4〕

ビマトプロスト酸の精製

5 - ヘプテン酸, 7 - [(1 R , 2 R , 3 R , 5 S) - 3 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - [(1 E , 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニル - 1 - ペンテン - 1 - イル] シクロペンチル] - , (5 Z) -

ビマトプロスト酸 I I c 500 mg をジクロロメタンに溶解させた。溶液を、ジイソプロピルエーテル：アセトン：水 = 40：25：1 混合物を溶離液として用いて、平均粒径 50 マイクロメートル、細孔径 65 オングストロームの不定形シリカゲル (S e p r a S i l i c a 50 タイプ) を充填したカラムで重カクロマトグラフィーにより精製した。適当な純度の画分を合わせ、蒸発させた。収量：210 mg (42%) 。

【0095】

出発ビマトプロスト酸：

純度 (H P L C 面積%)	95.09%
t r a n s - ビマトプロスト酸 (H P L C 面積%)	1.51%
15 - e p i - ビマトプロスト酸 (H P L C 面積%)	0.08%

精製ビマトプロスト酸：

純度 (H P L C 面積%)	98.95%
t r a n s - ビマトプロスト酸 (H P L C 面積%)	0.75%
15 - e p i - ビマトプロスト酸 (H P L C 面積%)	0.3%

【0096】

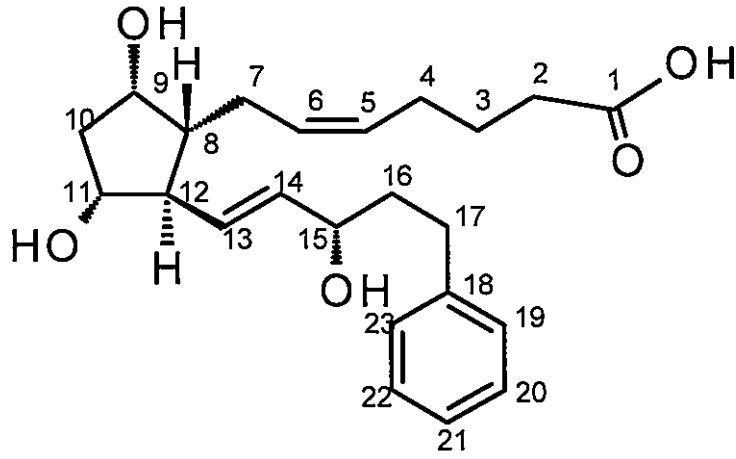
NMR データ：

10

20

30

【化 1 0】



10

図4

【 0 0 9 7】

【表 8】

番号	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)	¹ H の数	多重度	結合定数(Hz) (+/-0.2Hz)
1	174.34	-	-	-	
1-COOH		11.96	1	広幅	
2	33.15	2.12*	2	m (t)	J _{2,3} =7.4
3	24.51	1.49**	2	m (tt)	J _{3,4} =7.2
4	26.14	1.975***	2	m (q)	J _{4,5} =7.2
5	128.58	5.26	1	dt	J _{5,6} =10.7
6	129.69	5.455 ⁺	1	m (dt)	J _{6,7} =7.7
7	24.79	2.11* 1.995***	1 1	m m	
8	48.86	1.30	1	m (dddd)	10.5; 10.5; 5.2; 5.2
9	69.51	3.91 ⁺⁺	1	m	
9-OH		4.35	1	広幅	
10	43.95	β : 2.19* α : 1.44**	1 1	m(ddd) m (ddd)	J _{gem} =14.1; 8.3 ;6.0 5.6; 2.2
11	75.74	3.67	1	m (td/dddd)	7.5; 7.5; 6.4
11-OH		4.50	1	広幅	
12	54.26	2.15*	1	m	
13	132.08	5.365	1	dd	J _{13,14} =15.4; J _{12,13} =8.2
14	135.15	5.43 ⁺	1	m (dd)	J _{14,15} =6.3
15	70.57	3.90 ⁺⁺	1	m	
15-OH		4.66	1	広幅	
16	39.52 ^s	1.71 ⁺⁺⁺ 1.65 ⁺⁺⁺	1 1	m m	
17	31.34	2.58 [#] 2.615 [#]	1 1	m m	
18	142.29	-	-	-	

【 0 0 9 8 】

【表 9】

19, 23	128.20	7.17 ^{##}	2	d	$J_{19,20}=7.4$
20, 22	128.24	7.26	2	t	$J_{20,21}=7.4$
21	125.55	7.15 ^{##}	1	t	

⁵:¹³C NMRシグナルがDMSOのシグナルと重複している。

*、**、***、+、++、+++、#、##:重複する¹H NMRシグナル

表 5

フロントページの続き

- (72)発明者 エルヴィーン・ヴァイダ
ハンガリー国ハー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . トー・ウツァ 1 - 5 . イパイェグ . キノイン・ジ
ョーゼル・エーシュ・ベジエーセティ・テルメーケク・ジャーラ・ゼー・エル・テー
- (72)発明者 イレン・ホルトバージ
ハンガリー国ハー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . トー・ウツァ 1 - 5 . イパイェグ . キノイン・ジ
ョーゼル・エーシュ・ベジエーセティ・テルメーケク・ジャーラ・ゼー・エル・テー
- (72)発明者 イシュトバーン・ラスゾロフィ
ハンガリー国ハー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . トー・ウツァ 1 - 5 . イパイェグ . キノイン・ジ
ョーゼル・エーシュ・ベジエーセティ・テルメーケク・ジャーラ・ゼー・エル・テー
- (72)発明者 ペテル・ブーザーラントス
ハンガリー国ハー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . トー・ウツァ 1 - 5 . イパイェグ . キノイン・ジ
ョーゼル・エーシュ・ベジエーセティ・テルメーケク・ジャーラ・ゼー・エル・テー
- (72)発明者 ガーボル・ハヴァシ
ハンガリー国ハー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . トー・ウツァ 1 - 5 . イパイェグ . キノイン・ジ
ョーゼル・エーシュ・ベジエーセティ・テルメーケク・ジャーラ・ゼー・エル・テー
- (72)発明者 ラズロ・タカーチ
ハンガリー国ハー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . トー・ウツァ 1 - 5 . イパイェグ . キノイン・ジ
ョーゼル・エーシュ・ベジエーセティ・テルメーケク・ジャーラ・ゼー・エル・テー
- (72)発明者 ジュジャンナ・カルドス
ハンガリー国ハー - 1 0 4 5 . ブタペシュト . トー・ウツァ 1 - 5 . イパイェグ . キノイン・ジ
ョーゼル・エーシュ・ベジエーセティ・テルメーケク・ジャーラ・ゼー・エル・テー

審査官 高橋 直子

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 3 / 1 8 6 5 5 0 (W O , A 1)
特表 2 0 0 3 - 5 2 0 8 4 8 (J P , A)
特表 2 0 1 2 - 5 3 0 7 8 3 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 2 / 1 6 4 3 2 4 (W O , A 1)
特開平 0 1 - 2 2 1 3 3 1 (J P , A)
特表 2 0 0 5 - 5 0 3 3 5 4 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 2 0 7 9 2 6 (U S , A 1)
国際公開第 2 0 1 3 / 0 9 3 5 2 8 (W O , A 1)
特表平 0 3 - 5 0 1 0 2 5 (J P , A)
J. Med. Chem. , 2 0 0 0 年 , 43 , 945-952
Tetrahedron , 2 0 1 0 年 , 66 , 7472-7478

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 C 4 0 5 / 0 0
B 0 1 J 2 0 / 2 8 3
G 0 1 N 3 0 / 2 6
G 0 1 N 3 0 / 8 8
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)