

(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2007-534697**(P2007-534697A)**

(43) 公表日 平成19年11月29日(2007.11.29)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 307/88 (2006.01)	C O 7 D 307/88	4 C O 3 7
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C O 8 6
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2007-509732 (P2007-509732) (86) (22) 出願日 平成17年4月26日 (2005. 4. 26) (85) 翻訳文提出日 平成18年10月24日 (2006. 10. 24) (86) 国際出願番号 PCT/US2005/014238 (87) 国際公開番号 W02005/105771 (87) 国際公開日 平成17年11月10日 (2005. 11. 10) (31) 優先権主張番号 60/566, 056 (32) 優先日 平成16年4月27日 (2004. 4. 27) (33) 優先権主張国 米国 (US) (31) 優先権主張番号 60/572, 985 (32) 優先日 平成16年5月20日 (2004. 5. 20) (33) 優先権主張国 米国 (US) (31) 優先権主張番号 60/589, 400 (32) 優先日 平成16年7月19日 (2004. 7. 19) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 501309071 テバ ジョジセルジャー ル ザートケルエ ン ムケド レースベニユータルシャシャ ーグ ハンガリー国, ハー ー 4 0 4 2 デブレツ ェン, パラギ 1 3 (74) 代理人 100099759 弁理士 青木 篤 (74) 代理人 100077517 弁理士 石田 敬 (74) 代理人 100087871 弁理士 福本 積 (74) 代理人 100087413 弁理士 古賀 哲次 最終頁に続く
---	--

(54) 【発明の名称】 ミコフェノール酸モフェチルおよび他のミコフェノール酸エステルの調製方法

(57) 【要約】

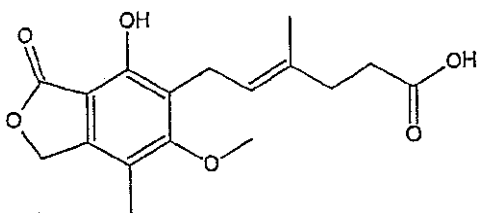
ミコフェノール酸モフェチルおよび他のミコフェノール酸エステルの調製方法が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ミコフェノール酸エステルの調製方法であって、式

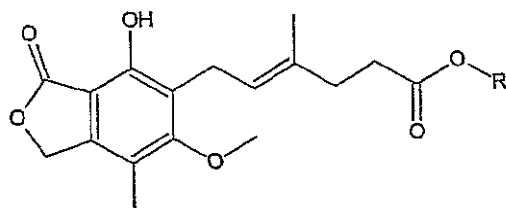
【化1】



10

で示されるミコフェノール酸を $C_1 \sim C_4$ アルコールまたは4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンと、触媒の存在下に反応させて、式

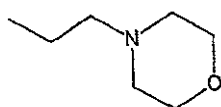
【化2】



20

(式中Rは $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、または

【化3】



30

基である。)

で示されるミコフェノール酸エステルを得るようにするステップを含む方法。

【請求項2】

前記反応は溶媒の存在下に行う請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記アルコールは4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンである請求項1に記載の方法。

40

【請求項4】

前記アルコールは $C_1 \sim C_4$ アルカノールである請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記アルコールはメタノール、エタノール、イソプロパノールまたはイソブタノールである請求項4に記載の方法。

【請求項6】

前記アルコールの存在量はミコフェノール酸に対して約1～約6モル当量である請求項1に記載の方法。

【請求項7】

50

前記アルコールの存在量はミコフェノール酸に対して約3～約6モル当量である請求項6に記載の方法。

【請求項8】

ミコフェノール酸モフェチルの調製方法であって、ミコフェノール酸 $C_1 \sim C_4$ アルキルエステルを4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンと、触媒の存在下に、かつ無溶媒で、反応させるステップを含む方法。

【請求項9】

前記触媒は塩化スズ(II)、塩化鉄(II)、硫酸亜鉛、カンファースルホン酸およびリン酸二水素カリウムからなる群より選択される請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

前記触媒は塩化スズ(II)、塩化鉄(II)および硫酸亜鉛からなる群より選択される請求項9に記載の方法。

【請求項11】

前記触媒は塩化スズ(II)である請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記触媒の存在量はミコフェノール酸に対して約0.005～約0.2モル当量である請求項1～11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

前記触媒の存在量はミコフェノール酸に対して約0.15モル当量である請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記反応は不活性雰囲気中で行う請求項1～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

前記反応はおよそ室温からおよそ還流温度の間で行う請求項1～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項16】

前記反応は約30～約200の温度で行う請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記反応は約140～約180の温度で行う請求項16に記載の方法。

【請求項18】

請求項1～17のいずれか1項に記載の方法により調製されるエステルに含まれる不純物を除去するための方法であって、該エステルをアルカリ性条件下に水不混和性溶媒で抽出するステップを含む方法。

【請求項19】

前記アルカリ性条件が炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸ナトリウム水溶液または水酸化ナトリウム水溶液のうち少なくとも1つによって実現される請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記水不混和性溶媒は酢酸エチル、酢酸イソブチル、メチルエチルケトンまたはトルエンのうち少なくとも1つである請求項18に記載の方法。

【請求項21】

前記水不混和性溶媒は酢酸イソブチルである請求項20に記載の方法。

【請求項22】

請求項18に記載の方法により調製されるエステルを単離する方法であって、該エステルを固形で回収するステップおよび該固形物を少なくとも1つの有機溶媒から晶析させるステップを含む方法。

【請求項23】

前記有機溶媒は $C_3 \sim C_7$ ケトン、 $C_1 \sim C_5$ アルコール、 $C_3 \sim C_7$ エステル、 $C_2 \sim C_8$ エーテル、極性非プロトン性溶媒、 $C_5 \sim C_{12}$ 芳香族炭化水素、 $C_5 \sim C_{12}$ 飽和炭化水素、またはそれらの混合物からなる群より選択される請求項22に記載の方法。

【請求項24】

10

20

30

40

50

前記有機溶媒は $C_2 \sim C_8$ エーテル、 $C_1 \sim C_5$ アルコール、およびアルカンからなる群より選択される第1溶媒と $C_1 \sim C_5$ アルコールである第2溶媒との混合物である請求項22に記載の方法。

【請求項25】

前記有機溶媒はアセトン/イソプロパノール、酢酸イソブチル、酢酸イソブチル/イソプロパノール、酢酸イソブチル/アセトン/イソプロパノール、アセトニトリル/イソプロパノール、またはトルエン/イソプロパノールである請求項24に記載の方法。

【請求項26】

ミコフェノール酸モフェチルはHPLC面積百分率で測定した「化合物1」含量が約0.01%~約0.1%である請求項22に記載の方法。

10

【請求項27】

ミコフェノール酸モフェチルの調製方法であって、

f) 4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンをミコフェノール酸と、触媒の存在下および溶媒の不存在下に反応させてミコフェノール酸モフェチルを得るようにするステップ；

g) 該ミコフェノール酸モフェチルを水不混和性溶媒と合わせて水相と水不混和性相を形成させるステップ；

h) 水不混和性相をアルカリ性水溶液で抽出してミコフェノール酸を除去するステップ；

i) 水不混和性相を水で抽出して2-(4-モルホリニル)エチル(E)-6-(1,3-ジヒドロ-4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]-6-メトキシ-7-メチル-3-オキソ-イソベンゾフラン-5-イル)-4-メチル-ヘキサ-4-エノアート(化合物1)を除去するステップ；および

20

j) ミコフェノール酸モフェチルを晶析させるステップを含む方法。

【請求項28】

請求項27に記載の方法により得られるミコフェノール酸モフェチルと医薬的に許容され得る賦形剤とを含有する医薬組成物。

【請求項29】

免疫系の抑制を必要とする哺乳動物の免疫系を抑制する方法であって、請求項28に記載の組成物を該哺乳動物に治療有効量投与するステップを含む方法。

【請求項30】

請求項27に記載の方法により得られるミコフェノール酸モフェチルと医薬的に許容され得る賦形剤とを含有する、哺乳動物の免疫系を抑制するための医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

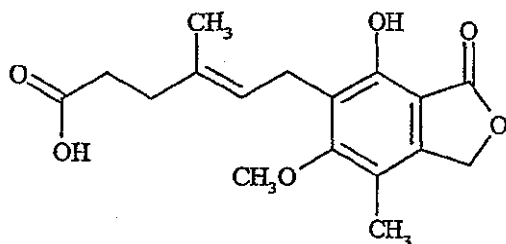
【背景技術】

【0001】

ミコフェノール酸は化学名が6-[4-ヒドロキシ-6-メトキシ-7-メチル-3-オキソ-5-フタラニル]-4-メチル-ヘキサ-4-エン酸、6-[1,3-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-7-メチル-3-オキソ-イソベンゾフラン-5-イル]-4-メチル-ヘキサ-4-エン酸であり、分子式は $C_{17}H_{20}O_6$ 、分子量は320.35、CAS登録番号は24280-93-1、構造式は

【化1】

40



である。

50

【0002】

ミコフェノール酸(MPA)は1893年にGosioが単離しており、特性解析が進んだ抗生物質の第1号である(Bentley 2001)。MPAは数種の*Penicillium*属菌たとえば*P. brevis-compactum*、*P. scabrum*、*P. nagemi*、*P. roqueforti*、*P. patris-mei*および*P. viridicatum*により産生される(Clutterbuck et al. 1932, Jens and Filtenborg 1983)。

【0003】

MPAはその抗生物質活性(Abraham 1945)に加えて抗真菌特性(Gilliver 1946)や抗ウイルス特性(Ando et al. 1968)、抗腫瘍特性(Noto et al. 1969)をもち、また臨床的には乾癬治療に使用されてきた(Johnson 1972)。もっと最近では、強力な免疫抑制剤として認知されるようになった(Bentley 2000)。

10

【0004】

そうした薬理学的特性をもつ少なくとも1つの理由は、MPAがいくつかの生体系でグアニン生合成をイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ(IMPD)レベルで妨げるという点にある。従ってMPAには核酸生合成に対する顕著な阻害作用がある(Franklin and Cook 1969)。このIMPD阻害はリンパ球特異的免疫抑制作用の土台でもある。リンパ球は主に*de novo*グアニン生合成に依存するため、この経路が減弱されるとTおよびBリンパ球増殖が抑制される結果となる。

【0005】

MPAが廃止されたのは副作用(主に感染症たとえば帯状ヘルペス、それに消化器系の副作用たとえば胃の不快感)の発症が高かったためである。その2-モルホリノエチルエステル誘導体であるミコフェノール酸モフェチル(CellCept(商標))はそうした難点がないし、またMPAよりも生体利用率が高い。ミコフェノール酸モフェチルは最近(米国では1995年に、また欧州では1996年に)、同種腎移植後の患者への臓器拒絶反応予防薬として承認された(Shaw and Nowak 1995, Sollinger 1995)。該エステル体は経口投与後に急速に加水分解して遊離酸となる。次いでMPAは主に非活性のグルクルニド代謝産物へと変換され、尿中排泄により除去される(Bentley 2001, Wiwattanawongsa et al. 2001)。

20

【0006】

MPAのエステル化は公知である(一般的なエステル化方法はR.B. Wagner and H.D. Zook, *Synthetic Organic Chemistry*, Wiley, New York, 1956, pp. 479-532などで開示されている)。ミコフェノール酸モフェチルは米国特許第4,753,935号で最初に開示された。米国特許第5,543,408号はミコフェノール酸モフェチルの無水結晶質塩、モノ水和塩および非晶質塩を開示している。これらの形態はその融点および/または示差走査熱量分析結果および/または粉末X線回折図形に特徴がある。MPAのエステル化によるミコフェノール酸モフェチルの調製は米国特許第5,247,083号、国際公開第W0 00/34503号、第W0 02/100855号の各パンフレット、および米国出願公開第2004/0167130号で開示されている。

30

【0007】

国際公開第W0 00/34503号パンフレットで開示されている方法でMPAをミコフェノール酸モフェチルへと変換すると、未変換部分が多く残り、また不純物の形成が観察された。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0008】

ミコフェノール酸モフェチルや他のMPAエステルの調製には追加の方法が技術上必要である。

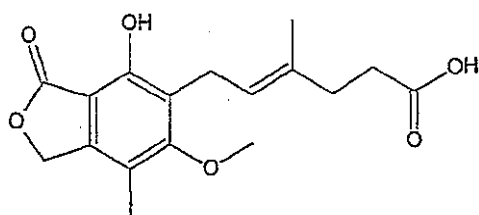
【課題を解決するための手段】

【0009】

発明の概要

一つの観点において本発明は、ミコフェノール酸エステルの調製方法であって、式

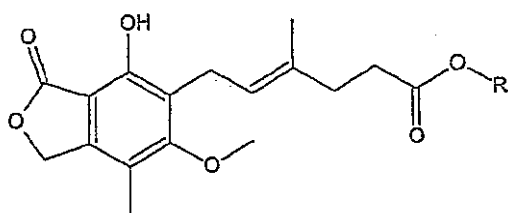
【化 2】



10

で示されるミコフェノール酸を $C_1 \sim C_4$ アルコールまたは4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンと、触媒の存在下に反応させて、式

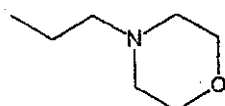
【化 3】



20

(式中Rは $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは

【化 4】



30

基である。)

で示されるミコフェノール酸エステルを得るようにするステップを含む方法を提供する。

【0010】

一実施態様では反応は溶媒の不存在下において行う。一実施態様では、アルコールは4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンである。一実施態様では、アルコールは $C_1 \sim C_4$ アルカノールである。一実施態様では、アルコールはメタノール、エタノール、イソプロパノールまたはイソブタノールである。アルコールの存在量はミコフェノール酸に対して約1～約6モル当量である。一実施態様では、アルコールの存在量はミコフェノール酸に対して約3

40

【0011】

別の観点では、本発明はミコフェノール酸 $C_1 \sim C_4$ アルキルエステルを4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンと、触媒の存在下に、かつ無溶媒で、反応させるステップを含むミコフェノール酸モフェチルの調製方法を提供する。

【0012】

本発明の方法に使用する触媒は、塩化スズ(II)、塩化鉄(II)、硫酸亜鉛、カンファースルホン酸およびリン酸二水素カリウムからなる群より選択してもよい。より好適には当該触媒は、塩化スズ(II)、塩化鉄(II)、及び硫酸亜鉛からなる群より選定される。最適には当該触媒は、塩化スズ(II)である。一実施態様では、触媒の存在量はミコフェノール酸に

50

対して約0.005～約0.2モル当量である。一実施態様では、触媒の存在量はミコフェノール酸に対して約0.15モル当量である。一実施態様では、反応は不活性雰囲気中で行う。一実施態様では、反応はおよそ室温から還流温度の間で行う。一実施態様では、反応は約30～約200 の温度で行う。一実施態様では、反応は約140 ～約180 の温度で行う。

【0013】

別の観点では、本発明はミコフェノール酸モフェチルの調製方法であって、

- a) 4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンをミコフェノール酸と、触媒の存在下および溶媒の不存在下に反応させてミコフェノール酸モフェチルを得るようにするステップ；
 - b) 該ミコフェノール酸モフェチルを水不混和性溶媒と合わせて水相と水不混和性相を形成させるステップ；
 - c) 水不混和性相をアルカリ性水溶液で抽出してミコフェノール酸を除去するステップ；
 - d) 水不混和性相を水で抽出して2-(4-モルホリニル)エチル(E)-6-(1,3-ジヒドロ-4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]-6-メトキシ-7-メチル-3-オキソ-イソベンゾフラン-5-イル)-4-メチル-ヘキサ-4-エノアート(化合物1)を除去するステップ；および
 - e) ミコフェノール酸モフェチルを晶析させるステップ
- を含む方法を提供する。

10

【0014】

この方法で得られるモフェチルの医薬組成物、および免疫系の抑制を必要とする哺乳動物の免疫系を抑制する方法への該組成物の使用もまた提供される。

【発明を実施するための最良の形態】

20

【0015】

用語「混合物」は本明細書では不均質、均質両混合物たとえば溶液、懸濁物またはスラリーを包含する。不均質混合物はたとえばミコフェノール酸が塩基性化によって溶媒中に溶解される抽出時などに形成されてもよい。

【0016】

用語「アルカリ性(の)」または「塩基性(の)」は本明細書では7を超えるpHをいう。

【0017】

用語「酸性(の)」は本明細書では7未満のpHをいう。

【0018】

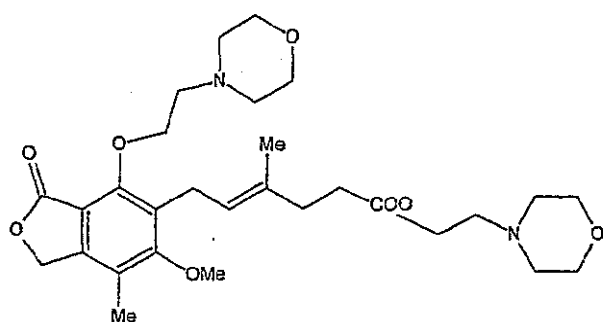
本発明はミコフェノール酸モフェチルおよび他のミコフェノール酸エステルを触媒反応で調製する方法を包含する。使用触媒は特定のルイス酸触媒でもよい。

30

【0019】

ある種のルイス酸触媒は反応の向きを変えることにより、ミコフェノール酸の高度変換が実現すると同時に不純物の2-(4-モルホリニル)エチル(E)-6-(1,3-ジヒドロ-4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]-6-メトキシ-7-メチル-3-オキソ-イソベンゾフラン-5-イル)-4-メチル-ヘキサ-4-エノアート

【化5】



化合物1

10

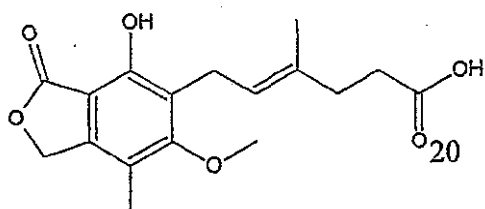
(化合物1と命名する)が、後工程で薬物から除去し易いようなレベルに維持されるようにすることができる。

【0020】

一実施態様では、ミコフェノール酸エステル、好ましくはミコフェノール酸モフェチルの触媒調製法は溶媒を使用してまたは使用せずに、不活性雰囲気下に行う。この方法は式 (I)

20

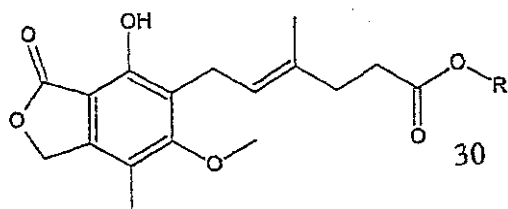
【化6】



30

で示されるミコフェノール酸を $C_1 \sim C_4$ アルコールまたは4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンと触媒の存在下に反応させて、式 (II)

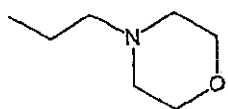
【化7】



40

(式中Rは $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、または

【化 8】



基である。)

で示されるミコフェノール酸エステルを得るようにするステップを含む。

10

【0021】

用語「不活性雰囲気」は本明細書では、窒素雰囲気またはアルゴン雰囲気などのような非反応性の雰囲気をいう。

【0022】

該反応はニートで、すなわち溶媒の不存在下に行うのが好ましい。

【0023】

好ましい $C_1 \sim C_4$ アルコールはメタノール、エタノール、イソプロパノールまたはイソブタノールである。使用する $C_1 \sim C_4$ アルコールまたは4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンの存在量は本発明のミコフェノール酸エステルを生成させるに足る量であるのがよい。好ましくはミコフェノール酸に対して約1～約6モル当量であり、より好ましくはミコフェノール酸に対して約3～約6モル当量である。

20

【0024】

別の実施態様では、本発明はミコフェノール酸の $C_1 \sim C_4$ アルキルエステルを4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンと、触媒の存在下に、かつ無溶媒で、反応させてミコフェノール酸モフェチルを調製する。

【0025】

4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンの存在量は本発明のミコフェノール酸モフェチルを生成させるに足る量であるのがよい。4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンの存在量は好ましくはミコフェノール酸に対して約1～約6モル当量であり、より好ましくはミコフェノール酸に対して約3～約6モル当量である。

30

【0026】

酸触媒はエステル化反応を促進する。しかし、すべての酸触媒がミコフェノール酸のモルホリンエタノールとの反応選択性に対して同じ効果を有するとは限らない。エステル化反応の促進には種々の触媒たとえば塩化スズ(II)、塩化鉄(III)または硫酸亜鉛；カンファースルホン酸などのような有機酸；またはリン酸二水素カリウムなどのような他の無機酸が使用可能であるが、すべての触媒がエステル化を促進し、所望化合物の方向へのエステル化反応選択性を強めるは限らない。

【0027】

実際にエステル化を促進し選択性を強める触媒は、ある種のルイス酸触媒たとえば塩化スズ(II)、塩化鉄(III)または硫酸亜鉛などである。最も好ましい触媒は塩化スズ(II)である。該触媒の存在量は反応速度と選択性を向上させるに足る量であるのがよい。該触媒の存在量は好ましくはミコフェノール酸に対して約0.005～約0.2モル当量であり、より好ましくは約0.15モル当量である。

40

【0028】

該反応はその前進に適する温度で行うのがよい。一般に反応温度は室温から還流温度の間でもよい。反応温度は好ましくは約30～約200の温度であり、より好ましくは約140～約180の温度である。一般に、反応時間は試薬、温度および試薬濃度などの因子に依存する。反応時間は好ましくは約1.5～約10時間、より好ましくは約4～約9時間である。

【0029】

50

反応混合物には種々の処理たとえば抽出、洗浄、脱色、ろ過などを施して粗生成物を得るようにしてもよい。粗生成物は次いで好適な溶媒または混合溶媒から少なくとも1回晶析させる。

【0030】

抽出工程は重大な不純物の除去を容易にする。不純物の除去は欧州薬局方で定めたレベルまでの不純物の減少をいう。

【0031】

未反応ミコフェノール酸はたとえばアルカリ抽出法で除去してもよい。アルカリ抽出法はたとえばミコフェノール酸エステルを水不混和性溶媒と混合し、該エステルをアルカリ性水溶液で抽出するものでもよい。

10

【0032】

ミコフェノール酸エステルの抽出には任意に適切な水不混和性溶媒を使用してよい。適切な溶媒の非限定的な例は酢酸エチル、酢酸イソブチル、メチルエチルケトンまたはトルエンのうちの少なくとも1つである。

【0033】

アルカリ性水溶液を、たとえば炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムまたは水酸化ナトリウムから調製してよい。アルカリ抽出法は約7～約12、好ましくは約8～約10のpHで行う。

【0034】

「化合物1」と命名した不純物は未公開米国出願第11/ 号[K & K整理番号: 2664/5 8504 (2005年4月26日出願); 米国出願番号は決定し次第、記入されよう]明細書で開示している要領で、酸性抽出法で除去してもよい。この酸性抽出法は次の各ステップを含む: ミコフェノール酸エステルを水不混和性溶媒と混合する; 該ミコフェノール酸モフェチル混合物を酸性水溶液で洗浄して二相系を得る; ミコフェノール酸モフェチルを含有する有機相を酸性水相から分離する; 該酸性水相に塩基性水溶液を添加する; および「化合物1」を回収する。

20

【0035】

抽出後は、濃縮で得られる残渣を少なくとも1つの溶媒から晶析させる。残渣は大気圧または減圧、好ましくは1気圧未満で、より好ましくは約100mm Hg未満での蒸発で得てもよい。

30

【0036】

抽出後に得られるミコフェノール酸エステルと水不混和性溶媒の混合物には、晶析を最適化するためイソプロパノールなどのような貧溶媒を添加してもよい。貧溶媒の添加は残渣への濃縮後でもよい。

【0037】

抽出から得られる反応混合物には水も添加してよいが、該混合物に結晶種を加える。

【0038】

晶析は他の公知の重大不純物たとえば欧州薬局方で定める「不純物A」、またはミコフェノール酸エステルのラクトンまたはZ異性体などの除去に役立つ。

【0039】

晶析には任意の適切な溶媒を使用してよい。そうした溶媒の非限定的な例はケトン(アセトンまたはメチルエチルケトンなど)、アルコール(メタノール、エタノール、n-プロパノールまたはイソプロパノールなど)、エステル(酢酸エチルまたは酢酸イソブチルなど)、エーテル(ジイソプロピルエーテルまたはtert-ブチルメチルエーテルなど)、その他(アセトニトリル、トルエンなど)である。上記溶媒はまた、エーテル、アルコールまたはアルカン(n-ヘプタン、n-ヘキサンまたはシクロヘキサンなど)と混合してもよい。好ましい溶媒の例はアセトン/イソプロパノール、酢酸イソブチル、酢酸イソブチル/イソプロパノール、酢酸イソブチル/アセトン/イソプロパノール、アセトニトリル/イソプロパノール、またはトルエン/イソプロパノールである。

40

【0040】

50

晶析は粗生成物の溶解に好適な温度で行う。溶液は加熱して好ましくは約30 ~ 約60、より好ましくは約40 ~ 約45 にしてもよい。その後、当該溶液を冷却して、好ましくは約-10 ~ 約10、より好ましくは約-5 ~ 約0 にしてもよい。冷却時間は晶析条件に応じて変化しよう。溶液の冷却時間は好ましくは約2 ~ 約10時間、より好ましくは約6時間とする。次いで、好ましくは約2 ~ 約20時間、より好ましくは約10 ~ 約12時間にわたり、晶析させる。回収された固形物は好ましくは約40 ~ 約80 で、より好ましくは約60 で、大気圧または減圧乾燥させてもよい。

【0041】

本発明でエステルの調製に使用するミコフェノール酸は、当業界において公知の方法で調製してよい。たとえば国際公開第W0 01/21607号、第01/64931号の各パンフレット、および英国特許第1158387号を参照。MPAは未公開米国出願第11/ 号 [K & K整理番号: 2 664/60903 (2005年4月26日出願); 米国出願番号は決定し次第、記入されよう] 明細書で開示している方法で調製してもよいが、該方法は次のステップを含む:

- a) ミコフェノール酸を含む濃縮アルカリ性混合物を第1水不混和性溶媒と混合して水相と第1水不混和性相を形成させる;
- b) 該水相を分離する;
- c) 該水相を第2水不混和性溶媒と約7未満のpHで混合して水相と第2水不混和性相を形成させる;
- d) 第2水不混和性相を分離する;
- e) 第2水不混和性相を濃縮する; および
- f) ミコフェノール酸を晶析させる。

【0042】

ステップe)の第2水不混和性相は膜ろ過法で濃縮するのが好ましい。

ステップa)の濃縮アルカリ性混合物は発酵ブロスから種々の方法で調製してよい。該混合物は次のステップを含む方法で得るのが好ましい: ミコフェノール酸を含む発酵ブロスを塩基性化し菌糸体を除去して塩基性混合物を得る; 塩基性混合物を酸性化して酸性混合物を得る; および酸性混合物をろ過し塩基性化して、濃縮アルカリ性混合物を得る。

【0043】

一実施態様では、本発明の方法によって調製されるミコフェノール酸モフェチルはHPLC面積百分率で測定した「化合物1」含量が約0.01% ~ 約0.1%である。本発明の方法はさらに、ミコフェノール酸エステルと1つ以上の医薬的に許容され得る賦形剤とを製剤化するステップを含む。

【0044】

医薬組成物

本発明の医薬製剤はミコフェノール酸エステルおよび好ましくはモフェチルエステルを含有する。これにはモフェチルエステルの医薬的に許容され得る塩、たとえば酢酸塩、安息香酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、ゲンチシン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ラウリルスルホン酸塩、タウロコール酸塩、臭化水素酸塩、または塩酸塩などが包含される。該医薬組成物は単一の結晶多形体または非晶質体を含むまたは含まない種々の結晶体の混合体を含むしてもよい。

【0045】

該医薬組成物は活性成分に加えて、1つ以上の賦形剤または助剤を含有してよい。薬学の専門家には賦形剤の選択とその含量の決定は専門分野の経験と標準実務や参考書に照らせば容易であろう。

【0046】

希釈剤は固形医薬組成物の嵩をふやすし、また該医薬組成物を含有する製剤の、患者や医療関係者による取り扱いを容易にしよう。固形粗生物用の希釈剤の例は微結晶セルローズ(Avicel(商標)など)、微粒子セルローズ、乳糖、でんぷん、アルファー化でんぷん、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、糖、デキストレート、デキストリン、デキストロース、

10

20

30

40

50

二塩基リン酸カルシウム二水和物、三塩基リン酸カルシウム、カオリン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マンニトール、ポリメタクリレート(Eudragit(商標)など)、塩化カリウム、粉末セルロース、塩化ナトリウム、ソルビトールおよびタルクなどである。

【0047】

錠剤などのような製剤へと圧密化される固形医薬組成物は、圧密化後の活性成分と他の賦形剤との結合を強める働きなどのある賦形剤を含有してよい。固形医薬組成物用結合剤の例はアカシア、アルギン酸、カルボマー(カルボポールなど)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、グアールガム、水素添加植物油、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース(Klucel(商標)など)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(Methocel(商標)など)、ブドウ糖液、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、マルトデキストリン、メチルセルロース、ポリメタクリレート、ポビドン(Kollidon(商標)、Plasdone(商標)など)、アルファー化でんぷん、アルギン酸ナトリウム、でんぷんなどである。

【0048】

患者胃内での圧密化固形医薬組成物の溶解速度は組成物への崩壊剤の添加によって高めてもよい。崩壊剤の例はアルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム(Ac-Di-Sol(商標)、Primellose(商標)など)、コロイド二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン(Kollidon(商標)、Polyplasdone(商標)など)、グアールガム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、メチルセルロース、微結晶セルロース、ポラクリリンカリウム、粉末セルロース、アルファー化でんぷん、アルギン酸ナトリウム、グリコール酸でんぷんナトリウム(Explotab(商標)など)およびでんぷんである。

【0049】

滑剤(glidants)は非圧密化固形組成物の流動性の改善および投薬の正確さの改善を目的に添加することができる。滑剤として機能するような賦形剤の例はコロイド二酸化ケイ素、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、でんぷん、タルク、三塩基リン酸カルシウムなどである。

【0050】

錠剤などのような製剤を粉末化組成物の圧密化によって製造するときは、該組成物はパンチとダイで加圧される。ある種の賦形剤および活性成分はパンチとダイの表面に粘着しやすいが、それは製剤表面にピット等の欠陥を発生させるおそれがある。そうした粘着を減らし、製剤のダイ離れを促すために、組成物に滑沢剤を加えることができる。滑沢剤の例はステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、水素添加ひまし油、水素添加植物油、鉱物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、ステアリン酸、タルク、およびステアリン酸亜鉛などである。

【0051】

香料添加剤および香味料は製剤を、患者にとって口当たりのよいものにする。本発明の組成物に添加してもよい医薬用の一般的な香料添加剤および香味料の例はマルトール、バニリン、エチルバニリン、メントール、クエン酸、フマル酸、エチルマルトール、酒石酸などである。

【0052】

固形および液状組成物は任意の医薬的に許容され得る着色料で色付けして、見掛けを良くしたり、患者による製剤および単位用量の識別に役立てたりしてもよい。

【0053】

本発明の液状医薬組成物では、ナテグリニドや他の任意の固形賦形剤を液体担体たとえば水、植物油、アルコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールまたはグリセリンなどに溶解または懸濁させる。

【0054】

液状医薬組成物は、液体担体に対して不溶性である活性成分または他の添加物を該組成物中に均一に分散させるための乳化剤を含有してもよい。本発明の液状組成物に有用である乳化剤の例はゼラチン、卵黄、カゼイン、コレステロール、アカシア、トラガカント、コンドルス(chondrus)、ペクチン、メチルセルロース、カルボマー、セトステアリルアルコール、セチルアルコールなどである。

【0055】

本発明の液状医薬組成物はまた、食感を良くしたり胃腸管内膜を保護したりするための増粘剤を含有してもよい。そうした増粘剤の例はアカシア、アルギン酸、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースカルシウムまたはナトリウム、セトステアリルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、ゼラチン、グアールガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マルトデキストリン、ポリビニルアルコール、ポビドン、炭酸プロピレン、アルギン酸ポリエチレングリコール、アルギン酸ナトリウム、グリコール酸でんぷんナトリウム、でんぷんトラガカント、キサンタンガムなどである。

10

【0056】

味を良くするために、甘味料たとえばソルビトール、サッカリン、ナトリウムサッカリン、ショ糖、アスパルテーム、果糖、マンニトール、転化糖などを添加してもよい。

【0057】

貯蔵安定性を高めるために摂取安全量の防腐剤やキレート剤たとえばアルコール、安息香酸ナトリウム、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、エチレンジアミン四酢酸などを添加してもよい。

20

【0058】

本発明では、液状組成物は緩衝剤たとえばグルコン酸、乳酸、クエン酸または酢酸、グルコン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、クエン酸または酢酸ナトリウムを含有してもよい。

【0059】

製剤学者には賦形剤の選択とその含量の決定は専門分野の経験と標準実務や参考書に照らせば容易であろう。

【0060】

本発明の固形組成物の例は粉末、顆粒、団粒および圧密体などである。剤形は投与経路たとえば経口、舌下、直腸、非経口(皮下、筋肉内、静脈内の各経路を含む)、吸入および点眼などに見合ったものにする。個別最適の投与経路は対象疾患の性格や重篤度に依存しようが、本発明の最も好ましい投与経路は経口である。製剤は都合良く単位量投与形態で提供され得、且つ医薬業界において周知の任意方法で調製され得る。

30

【0061】

剤形は錠剤、散剤、カプセル剤、座剤、小袋剤、トローチ剤、ロゼンジ剤などの固形剤形、それに液状のシロップ剤、懸濁剤およびエリキシル剤などである。

【0062】

本発明の剤形は、硬または軟カプセル中に本発明の組成物、好ましくは粉末状または顆粒状の固形組成物を含有するカプセル剤でもよい。カプセルの素材はゼラチンでもよいし、また随意にグリセリンやソルビトールなどのような可塑剤、それに乳白剤または着色料を含有してもよい。

40

【0063】

活性成分と賦形剤は技術上公知の方法により組成物および製剤へと調製してもよい。

【0064】

打錠用またはカプセル充填用の組成物は湿式造粒法で調製してもよい。湿式造粒法では、活性成分と賦形剤を部分量または全量粉体として混合し、次に液体(一般に水)を加えてさらに混練し、粉体を顆粒へと凝集させる。この粒体を整粒および/または粉碎、乾燥し、さらに整粒および/または粉碎して所望される粒径とする。次いで粒体を打錠してもよいし、またその前に滑剤や滑沢剤などのような他の賦形剤を加えてよい。

50

【0065】

打錠用組成物は従来のように乾式混合法で調製してもよい。たとえば活性成分と賦形剤を混合した組成物を圧縮してスラグまたはシートに成形し、次いで粉碎して圧密顆粒としてもよい。圧密顆粒は次に圧縮して錠剤とする。

【0066】

乾式造粒法に代わる方法として、混合組成物を直接圧縮法で圧密製剤へと直接圧縮してもよい。直接圧縮法は造粒工程なしに、より均質な錠剤が得られる。直接圧縮打錠法に特に適した賦形剤は微結晶セルロース、噴霧乾燥乳糖、リン酸二カルシウム二水和物、コロイドシリカなどである。これらを含めた賦形剤の、直接圧縮打錠法への適切な使用法は当業者、特に直接圧縮打錠法の製剤に関わる当業者には公知である。

10

【0067】

本発明のカプセル充填用組成物は前記の打錠用組成物と基本的には同じでよいが、ただし最終打錠ステップには向かわない。

【0068】

本発明はまた、哺乳動物の免疫系を抑制する方法であって、治療有効量の医薬組成物を、必要とする哺乳動物に投与するステップを含む方法に関する。

【実施例】

【0069】

分析HPLC法

アッセイというのは欧州薬局方(EP)(欧州薬局方第4版、Council of Europe, Strasbourg, 2001)で定められている物質の純度または存在量の検定法である。該アッセイは高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により実施する。HPLC法はPharmaeuropaに従って行う。

20

【0070】

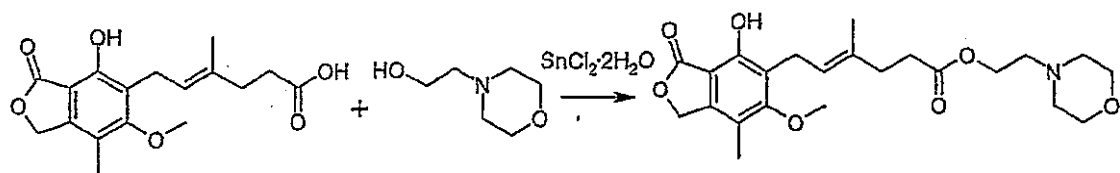
HPLC分析はDiscovery C₁₈またはZorbax C₈カラムを使用し行った。溶離液はリン酸とリン酸カリウム塩とを含む水/アセトニトリル混合溶媒であった。リン酸カリウム塩の代わりにリン酸トリエチルアミン塩を使用してもよい。溶離液のpHは3.0~5.9であった。溶離液は送液量を約1.5ml/分とし、温度を20~45℃とした。

【0071】

ミコノフェノール酸モフェチルの調製

【化9】

30



【0072】

実施例1

40

ミコフェノール酸(192g, 0.6mol)と4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン(440ml, 6モル当量)の混合物を150~155℃で、窒素雰囲気中、塩化スズ(II)二水和物(20.4g, 0.15モル当量)の存在下に4時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を室温に冷ました。得られた黒ずんだ液体を酢酸イソブチル(4.0L)中に注いだ。溶液を2%炭酸水素ナトリウム水溶液(1.2L、次いで2×0.4L)で抽出した。炭酸水素ナトリウム溶液を最初に添加した後、形成された二相系を活性炭(40g)で処理し、ろ過して、乳濁液を除去した。溶液を水(1L)で抽出した。相分離後、有機相を水(1L)で洗浄し、40~45℃で蒸発乾固した。得られた固形物にアセトン(400ml)とイソプロパノール(3.8L)を加え、混合物を40~45℃に温めた。固形物は溶解した。溶液を6時間かけて-5℃へと冷却し、この温度で10~12時間撹拌した。ろ過後、結晶を2:19アセトン/イソプロパノール混合溶媒(420ml)で洗浄した。粗製化合物を60

50

で減圧乾燥させた。収量は169～195gであった(収率65～75%)。

MPAレベル：0.1面積%。アッセイ：99.85%。

【0073】

実施例2

ミコフェノール酸(9.60g, 30mmol)、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン(14.7ml, 4モル当量)および(+)-カンファースルホン酸(0.21g, 0.9mmol, 3mol%)の混合物を150～155で8時間撹拌した。室温に冷ました後、反応混合物に水(200ml)を加え、混合物に結晶種を加えて2時間撹拌した。固形物をろ別し、水(100ml)で洗浄し室温で乾燥させた。生成物の収量は10.93gであった(収率84%)。

MPAレベル：2.4面積%。

10

【0074】

実施例3

ミコフェノール酸(64.07g, 0.2mol)、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン(98ml, 4モル当量)およびリン酸二水素カリウム(0.82g, 3mol%)の混合物を窒素雰囲気下に165で3時間撹拌した。冷ました混合物を室温でトルエン(700ml)に溶解し、溶液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液(2×700ml)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ後、活性炭(30g)で脱色した。撹拌溶液にn-ヘプタン(1000ml)を加え、混合物を60に温めた。溶液を-10に冷却し、1時間後に結晶をろ別し、室温で乾燥させた。粗生成物の収量は54.0gであった(収率62%)。

MPAレベル：0.06面積%。アッセイ：95.6%。

20

【0075】

実施例4

ミコフェノール酸(9.60g, 30mmol)、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン(14.7ml, 4モル当量)および塩化スズ(II)二水和物(0.20g, 3mol%)の混合物を窒素雰囲気下に180で90分間撹拌した。冷ました混合物を室温でトルエン(100ml)で希釈し、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(100ml)で洗浄した。水性洗浄液をトルエン(25ml)で再抽出した。有機相を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(2×100ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、活性炭(1g)で脱色し、蒸発させて1/3容量(約44g)とした。溶液にイソプロパノール(150ml)を加え、混合物を終夜冷蔵庫に入れておいた。固形物をろ別し、ヘプタン(15ml)で洗浄し、室温で乾燥させた。粗生成物の収量は8.54gであった(収率65%)。

30

MPAレベル：0.06面積%。アッセイ：97.1%。

【0076】

実施例5

ミコフェノール酸(9.60g, 30mmol)、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン(22.0ml, 6モル当量)および硫酸亜鉛七水和物(0.04g, 0.5mol%)の混合物を窒素雰囲気下に160～165で4時間撹拌した。冷ました混合物を室温でトルエン(100ml)に溶解し、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(100ml)で洗浄した。水性洗浄液をトルエン(25ml)で再抽出した。有機相を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(2×100ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、活性炭(1g)で脱色し、蒸発させて1/3容量(約38g)とした。溶液にイソプロパノール(150ml)を加え、混合物を終夜冷蔵庫に入れておいた。固形物をろ別し、ヘプタン(15ml)で

40

洗浄し、室温で乾燥させた。粗生成物の収量は8.80gであった(収率68%)。

MPAレベル：0.03面積%。アッセイ：96.0%。

【0077】

ミコフェノール酸モフェチルの晶析

【0078】

実施例6

粗製化合物(172g)をアセトン(344ml)とイソプロパノール(3.27L)に40～45で溶解させた。この温溶液を活性炭(17.2g, 10%)で処理した。ろ過後、溶液を6時間かけて-5へと冷却し、この温度で10～12時間撹拌した。沈殿結晶をろ別し、2:19アセトン/イソプロパノール混合溶媒(361ml)で洗浄した。結晶化合物を60で減圧乾燥させた。固形物は収量1

50

55～164gであった(収率85～90%)。

MPAレベル：0.01面積%。アッセイ：99.39%。

【0079】

実施例7

粗製化合物(5g)を酢酸イソブチル(10ml)とイソプロパノール(90ml)に40～45℃で溶解させた。この温溶液を活性炭(0.5g, 10%)で処理した。ろ過後、溶液を6時間かけて-5℃へと冷却し、この温度で10～12時間撹拌した。沈殿結晶をろ別し、1:9酢酸イソブチル/イソプロパノール混合物(10ml)で洗浄した。結晶化合物を60℃で減圧乾燥させた。化合物は収量が4.1～4.3gであった(収率82～86%)。

MPAレベル：0.08面積%。アッセイ：98.9%。

10

【0080】

実施例8

粗製化合物(5g)を酢酸イソブチル(100ml)に40～45℃で溶解させた。この温溶液を活性炭(0.5g, 10%)で処理した。ろ過後、溶液を6時間かけて-5℃へと冷却し、この温度で10～12時間撹拌した。沈殿結晶をろ別し、酢酸イソブチル(10ml)で洗浄した。結晶化合物を60℃で減圧乾燥させた。固形物は収量が3.55～3.80gであった(収率71～76%)。

MPAレベル：0.11面積%。アッセイ：99.7%。

【0081】

実施例9

粗製化合物(5g)を酢酸イソブチル(10ml)、アセトン(9ml)およびイソプロパノール(86ml)に40～45℃で溶解させた。この温溶液を活性炭(0.5g, 10%)で処理した。ろ過後、溶液を6時間かけて-5℃へと冷却し、この温度で10～12時間撹拌した。沈殿結晶をろ別し、酢酸イソブチル/アセトン/イソプロパノール混合物(10ml)で洗浄した。結晶化合物を60℃で減圧乾燥させた。固形物は収量が4.05～4.3gであった(収率81～86%)。

20

MPAレベル：0.13面積%。アッセイ：100.5%。

【0082】

実施例10：触媒不存在下での比較例

ミコフェノール酸(9.6g, 30mmol)、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン(147ml, 4モル当量)の混合物を160℃で5時間撹拌した。室温に冷ました後、水(200ml)を加え、次いで結晶種を加えた。固形物をろ別し、水で洗浄した。乾燥生成物の量は10.9gであった(収率84%)。

30

粗生成物：MPA：3面積%、「化合物1」：0.2面積%。

【0083】

実施例11：通常触媒を使用した場合の比較例

ミコフェノール酸(96.1g, 0.3mol)、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン(147ml, 4モル当量)およびトルエン-4-スルホン酸一水和物(1.7g, 20mol%)の混合物を160℃で6時間撹拌した。冷ました混合物を、炭酸水素ナトリウム(100g)、Celite 545 (100g)および結晶種結晶を2Lの水と混ぜた撹拌混合物中に注いだ。撹拌を室温で4時間続行し、次に固形物をろ別し、水(0.5L)で洗浄し、室温で乾燥させた。粗生成物は収量が209.07gであった(収率84%)。

40

粗生成物：MMF：91面積%、MPA：2面積%、「化合物1」：0.4面積%。

【0084】

実施例12：ミコフェノール酸のメチルエステル(ミコフェノール酸メチル)の調製

メタノール(40ml)中のミコフェノール酸(9.6g, 30mmol)及び塩化スズ(II)二水和物(1.0g, 0.15モル当量)の混合物を還流温度で7時間撹拌した後、蒸発乾固した。残渣を酢酸イソブチル(300ml)、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(100ml)に溶解し、活性炭(0.5g)を加えた。混合物をろ過し、相を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、蒸発乾固した。得られた白色固形物(ミコフェノール酸メチル)は重量が9.38gあった(収率94%)。

粗生成物：MPA：0.45面積%、MPA-Me：98.9面積%。

【0085】

50

実施例 13：エステル交換反応によるミコフェノール酸モフェチルの調製

ミコフェノール酸メチル(10.02g, 30mmol)、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン(22ml、6モル当量)および塩化スズ(II)二水和物(1.0g, 0.15モル当量)の混合物を窒素雰囲気下に150℃で6時間、次いで160℃で3時間撹拌した。冷ました混合物を室温でトルエン(250ml)に、次いで飽和炭酸水素ナトリウム溶液(100ml)に、溶解した後、活性炭(2g)を加え、混合物をろ過し、相を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、蒸発乾固した。得られた固形残渣(粗製ミコフェノール酸モフェチル)は10.0gあった(収率77%)。

粗生成物：MPA：0.1面積%、MMF：93.8面積%、「化合物1」：1.1面積%。

【0086】**実施例 14：純度99.8%のミコフェノール酸の調製**

濃縮ミコフェノール酸懸濁液140kg(発酵ブロス620gから生成)を濃水酸化アンモニウム溶液800mlでpH調製し、pHを8.3~8.5とした。このアルカリ性溶液を80リットルの酢酸エチルで精製した。アルカリ性溶液に酢酸エチルを混合して30分間撹拌し、相を分離した。

【0087】

得られた水相(147kg)に酢酸エチル80リットルを加えた。pHを硫酸で調製し5.8にした。30分間撹拌し、相を分離した。

【0088】

得られた水相(150kg)に酢酸エチル40リットルを加えた。pHを調製し5.9にした。30分間撹拌し、相を分離した。

【0089】

2つの酸性抽出液から得られた酢酸エチル相を合わせ、温度70℃以下で減圧下に約200g/Lの濃度に濃縮した。

【0090】

濃縮酢酸エチル溶液を60~65℃に加熱し、次いで約3℃/時の冷却速度で-10℃まで冷却し、-10℃で18時間晶析させた。次いで結晶をろ別し、冷酢酸エチルに浸して洗い、70℃以下で減圧乾燥させた。

結晶質量：1250g。アッセイ：99.0%。

【0091】

結晶は活性炭処理後に酢酸エチルから再晶析させた。

アッセイ：99.6%、HPLC純度：99.8面積%。不純物はいずれも0.1面積%未満である。

【0092】

以上、特定の好適な実施態様と説明例を参照しながら本発明を説明したが、明細書中に開示した本発明の趣旨および範囲から逸脱しない限りで本発明への変更態様が可能なことは当業者には自明である。実施例は本発明の理解を深めるための一助として掲げており、本発明の範囲を限定するものではない。常法は技術上周知であり、多数の出版物でも開示されているため、その事細かな説明は実施例では省略した。引用した参考文献はすべて参照によりその全体がここに開示される。

10

20

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/014238

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 C07D307/88 C07B41/12 C07B63/00		
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 7 C07D C07B		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	US 2004/167130 A1 (LEE KWANG-CHUNG ET AL) 26 August 2004 (2004-08-26) cited in the application page 1, paragraphs 0009 and 0013 -----	8,12, 15-17
X	WO 94/01427 A (SYNTEX INC) 20 January 1994 (1994-01-20) page 7, line 17 & US 5 247 083 A (KNOX ET AL) 21 September 1993 (1993-09-21) cited in the application	1,3,6
A	the whole document -----	1-30
X	WO 00/34503 A (BIOCON INDIA LIMITED; SIRCAR, ANINDYA; KHEDKAR, ANAND; KULKARNI, MADHA) 15 June 2000 (2000-06-15) cited in the application examples 1-7	1,3,6, 15,16
A	the whole document -----	1-30
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* 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 document 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 5 October 2005		Date of mailing of the international search report 26/10/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/014238

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 29 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter 1st Application No
PCT/US2005/014238

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004167130 A1	26-08-2004	TW 221414 B	01-10-2004
WO 9401427 A	20-01-1994	AT 150460 T	15-04-1997
		CY 2131 A	21-06-2002
		DE 69309065 D1	24-04-1997
		DE 69309065 T2	26-06-1997
		DK 649422 T3	14-04-1997
		EP 0649422 A1	26-04-1995
		ES 2098763 T3	01-05-1997
		GR 3022871 T3	30-06-1997
		HK 1000248 A1	13-02-1998
		JP 3199741 B2	20-08-2001
		JP 8500340 T	16-01-1996
		MX 9304153 A1	29-04-1994
		US 5247083 A	21-09-1993
US 5247083 A	21-09-1993	AT 150460 T	15-04-1997
		CY 2131 A	21-06-2002
		DE 69309065 D1	24-04-1997
		DE 69309065 T2	26-06-1997
		DK 649422 T3	14-04-1997
		EP 0649422 A1	26-04-1995
		ES 2098763 T3	01-05-1997
		GR 3022871 T3	30-06-1997
		HK 1000248 A1	13-02-1998
		JP 3199741 B2	20-08-2001
		JP 8500340 T	16-01-1996
		MX 9304153 A1	29-04-1994
		WO 9401427 A1	20-01-1994
WO 0034503 A	15-06-2000	AU 3073200 A	26-06-2000
		CA 2354554 A1	15-06-2000
		EP 1137795 A2	04-10-2001
		IN 188985 A1	30-11-2002
		US 6709846 B1	23-03-2004

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/639,151
 (32)優先日 平成16年12月22日(2004.12.22)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/638,478
 (32)優先日 平成16年12月23日(2004.12.23)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/642,867
 (32)優先日 平成17年1月10日(2005.1.10)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/661,485
 (32)優先日 平成17年3月15日(2005.3.15)
 (33)優先権主張国 米国(US)

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

(74)代理人 100134360
 弁理士 岡村 亜矢子
 (72)発明者 モルナール, サンドール
 ハンガリー国, ハー - 4 0 3 1 デブレツェン, トコシュケルト テール 2, キレンツノ 7 1
 (72)発明者 サボ, チャバ
 ハンガリー国, ハー - 4 0 3 1 デブレツェン, トツジェール ウツァ 1.
 (72)発明者 タマス, ティバダール
 ハンガリー国, ハー - 4 0 3 4 デブレツェン, ブダイ ナジー アンタル ウツァ 3 7
 (72)発明者 ハイコ, ヤノス
 ハンガリー国, ハー - 4 0 2 8 デブレツェン, ゾルド サンドール ウツァ 2 0 4 / 1 7
 (72)発明者 ジンガー, クロード
 イスラエル国, クファール サバ 4 4 3 5 8, デイビッド エラザール 8 / 8
 (72)発明者 コスツトヤ, ベアタ
 ハンガリー国, ハー - 4 0 3 2 デブレツェン, ゴルゲイ 1 8

Fターム(参考) 4C037 RA01

4C086 AA01 AA02 AA04 BC73 GA02 GA09 GA12 NA14 ZB08