

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5796836号
(P5796836)

(45) 発行日 平成27年10月21日(2015.10.21)

(24) 登録日 平成27年8月28日(2015.8.28)

(51) Int.Cl. F I
C O 7 D 405/06 (2006.01) C O 7 D 405/06
A 6 1 K 31/4709 (2006.01) A 6 1 K 31/4709
A 6 1 P 3/06 (2006.01) A 6 1 P 3/06

請求項の数 7 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2013-514094 (P2013-514094)	(73) 特許権者	510058874
(86) (22) 出願日	平成23年3月11日(2011.3.11)		エイチ.エル.ジェノミクス
(65) 公表番号	特表2013-529223 (P2013-529223A)		大韓民国 17170 ギョンギード, ヨ
(43) 公表日	平成25年7月18日(2013.7.18)		ンインーシ, チョインーグ, ウォンサムー
(86) 国際出願番号	PCT/KR2011/001704		ミョン, ボゲウォンサムーロ 1552
(87) 国際公開番号	W02011/155689	(74) 代理人	100077012
(87) 国際公開日	平成23年12月15日(2011.12.15)		弁理士 岩谷 龍
審査請求日	平成26年1月7日(2014.1.7)	(72) 発明者	イ, ソジン
(31) 優先権主張番号	10-2010-0053631		大韓民国 135-884 ソウル, カン
(32) 優先日	平成22年6月8日(2010.6.8)		ナムーグ, スソードン, サミック・アパー
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		トメント 403-1110

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピタバスタチンまたはその塩の中間体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(c) ジメチルスルホキシドを反応溶媒として、化学式 2 の化合物 1 k g に対して 3 ないし 7 L の比率で使用し、塩基存在下で、化学式 2 の化合物を化学式 3 の化合物と反応させる段階、及び

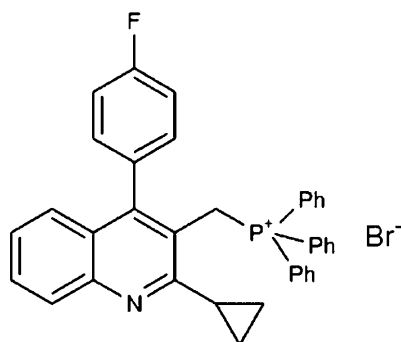
(d) 段階 (c) の反応混合物を 20 ないし 25 に冷却して沈殿物を形成させた後、前記沈殿物をジメチルスルホキシドとヘキサンとの混合溶媒で洗浄した後乾燥させてジメチルスルホキシド溶媒和物形態の化学式 4 の化合物を得る段階

を含む、結晶型固体状の化学式 4 の化合物のジメチルスルホキシド溶媒和物の製造方法

。

【化 1】

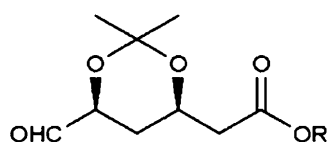
<化学式 2>



10

【化 2】

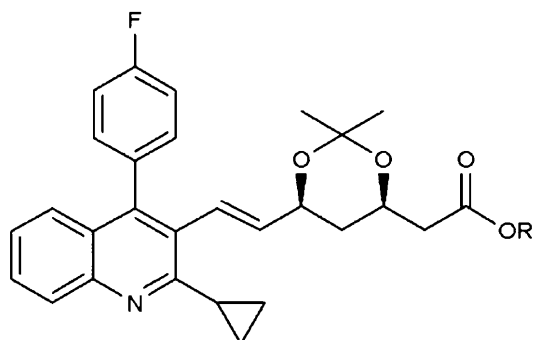
<化学式 3>



20

【化 3】

<化学式 4>



30

(式中、R は C₁ - C₅ 直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルまたはベンジルである。)

【請求項 2】

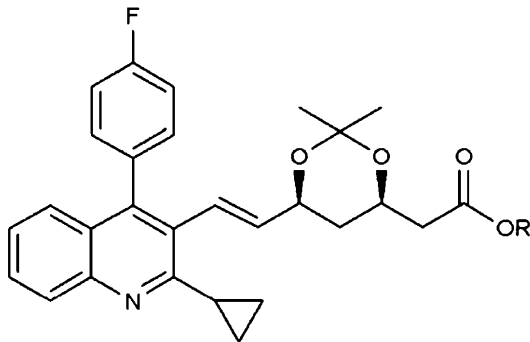
前記塩基が、アルカリ金属塩であることを特徴とする請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

(e) 請求項 1 または請求項 2 に記載の製造方法によって、化学式 4 の化合物 (式中、R は C₁ - C₅ 直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルまたはベンジルである。) のジメチルスルホキシド溶媒和物を製造する段階、

【化 4】

<化学式 4>

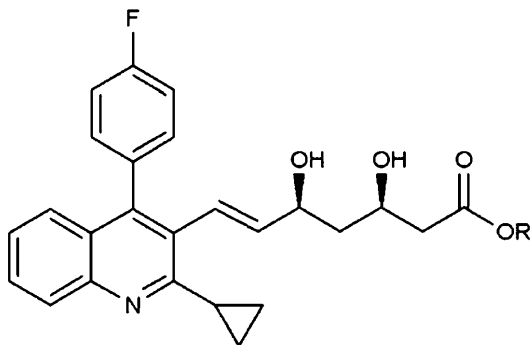


10

(f) 前記化学式 4 の化合物のジメチルスルホキシド溶媒和物に酸 (acid) を加えて化学式 5 の化合物 (式中、R は $C_1 - C_5$ 直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルまたはベンジルである。) を製造する段階、

【化 5】

<化学式 5>



20

(g) 前記化学式 5 の化合物に水酸化ナトリウムを加えて遊離塩基形態のピタバスタチンを製造する段階、及び

(h) 任意で実施してもよい、前記遊離塩基形態のピタバスタチンをその薬学的に許容可能な塩に転換する段階を含む、ピタバスタチンまたはその薬学的に許容可能な塩の製造方法。

30

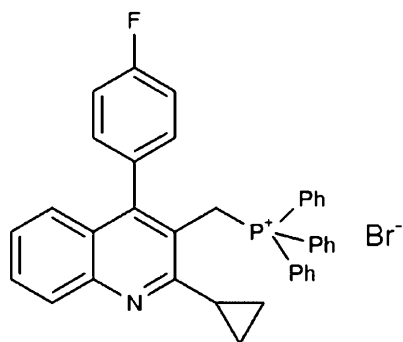
【請求項 4】

(i) 塩基存在下で、化学式 2 の化合物を化学式 3 の化合物と反応させる段階、
 (ii) 段階 (i) の反応混合物に $C_1 - C_4$ アルコールを加えて沈殿物を形成させた後、前記沈殿物を水で洗浄した後乾燥させて結晶型固体状の化学式 4 の化合物を得る段階、
 (iii) 段階 (ii) で得られた結晶型固体状の化学式 4 の化合物に酸 (acid) を加えて化学式 5 の化合物を製造する段階、
 (iv) 前記化学式 5 の化合物に水酸化ナトリウムを加えて遊離塩基形態のピタバスタチンを製造する段階、及び
 (v) 任意で実施してもよい、前記遊離塩基形態のピタバスタチンをその薬学的に許容可能な塩に転換する段階を含む、ピタバスタチンまたはその薬学的に許容可能な塩の製造方法。

40

【化 6】

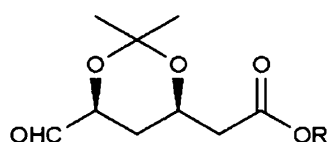
<化学式 2>



10

【化 7】

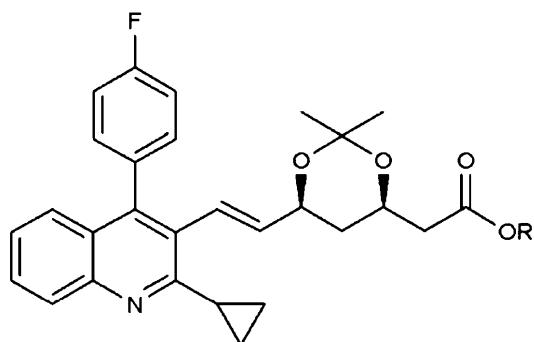
<化学式 3>



20

【化 8】

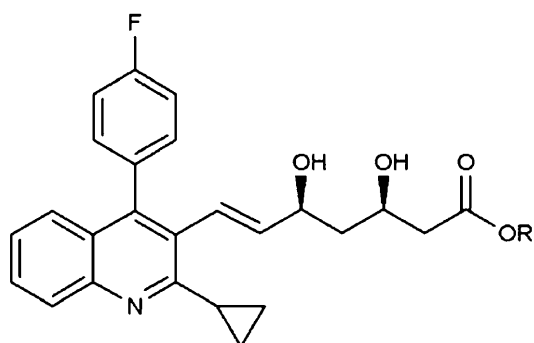
<化学式 4>



30

【化 9】

<化学式 5>



40

(式中、R は C₁ - C₅ 直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルまたはベンジルである。)

【請求項 5】

前記塩基が、アルカリ金属塩であることを特徴とする請求項 4 に記載の製造方法。

【請求項 6】

前記 C₁ - C₄ アルコールが、メタノール、エタノール及び 2 - プロパノールからなる

50

群から選択される１種以上であることを特徴とする請求項４に記載の製造方法。

【請求項７】

前記沈殿物を形成させる工程が、前記化学式２の化合物と化学式３の化合物との反応混合物に、４０ないし４５で $C_1 - C_4$ アルコールを加えた後、得られた反応混合物を５ないし１５に冷却することによって遂行されることを特徴とする請求項４に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

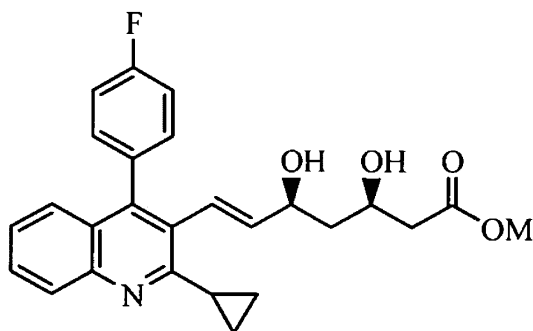
本発明は、ピタバスタチンまたはその塩の中間体の改善された製造方法に係り、さらに詳細には、本発明は、ピタバスタチンまたはその塩の中間体である（４Ｒ，６Ｓ）－（Ｅ）－６－〔２－（２－シクロプロピル）－４－（４－フルオロフェニル）キノリン－３－イル）－ビニル－２，２－ジメチル－１，３－ジオキサン－４－イル〕酢酸エステル誘導体の改善された製造方法に関する。また、本発明は、前記中間体の新規の溶媒和物、及び前記中間体を使用したピタバスタチンまたはその塩の製造方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

ピタバスタチンまたはその塩は、３－ヒドロキシ－３－メチル－グルタリル－補酵素Ａ（ＨＭＧ－ＣｏＡ）還元酵素の競合的阻害を介して、人体内でコレステロール合成を阻害することから、高コレステロール血症の治療のために有用に使われる。ピタバスタチンの塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、ヘミカルシウム塩、マグネシウム塩などが知られており、ヘミカルシウム塩が臨床で使われている。ピタバスタチンまたはその塩の化学構造は、次の通りであり、下記化学式でＭは、水素、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{+2} 、 Ca^{+2} などを示す。

【化１】



【０００３】

ピタバスタチンまたはその塩の製造方法は、米国特許第５，０１１，９３０号明細書、同第５，８５６，３３６号明細書及び同第５，８７２，１３０号明細書などに開示されている。国際特許公開ＷＯ２００３／０４２１８０号パンフレットは、ピタバスタチンまたはその塩の改善された製造方法を開示している。しかし、これらの特許に開示された製造方法は、非常に多い反応段階を含み、収率が低く、爆発の危険性から量産に適用し難いリチウム試薬を使うため、産業的規模の量産に適用し難い。また、高価な原料であるクロロトリメチルシランを多量に使うため、これが製造コストを押し上げることになる。

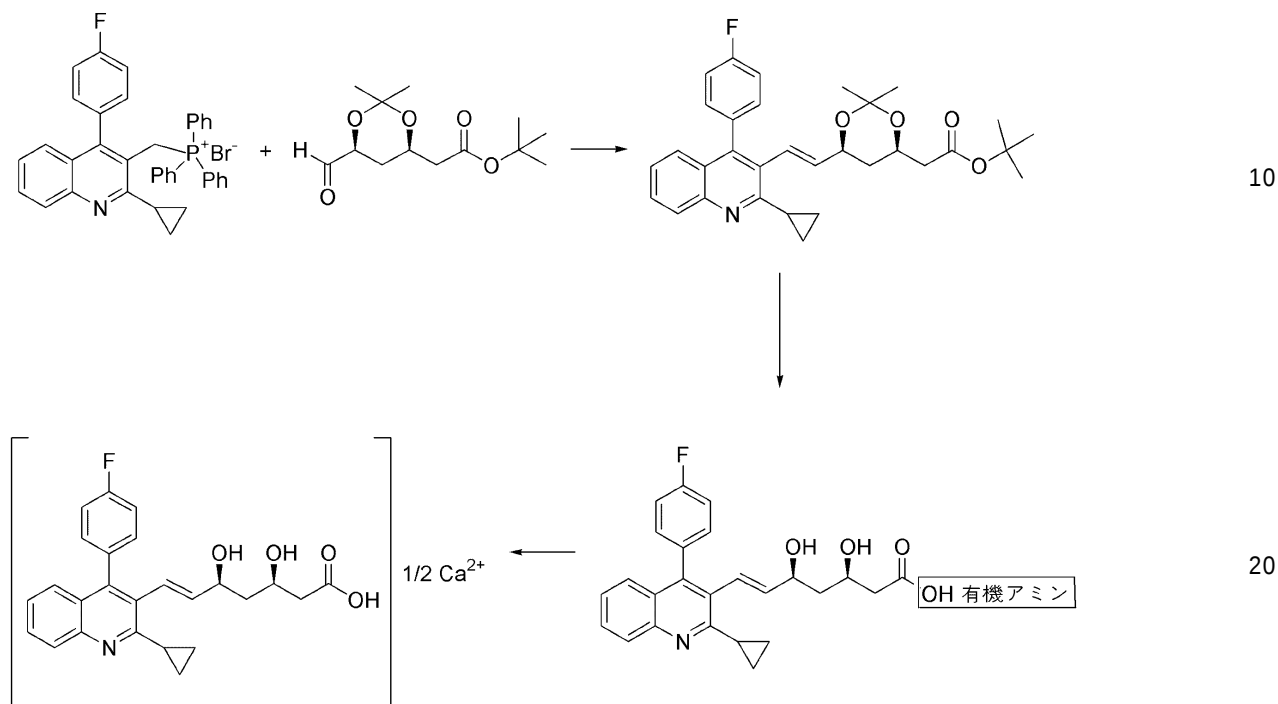
【０００４】

一方、国際特許公開ＷＯ２００７／１３２４８２号パンフレットは、穏やかな条件下で、比較的少ない反応段階の遂行を介して、ピタバスタチンまたはその塩を製造する方法を開示している。この特許に開示された製造方法は、下記反応式１に示すように、化学式２の化合物とtert-ブチル－２－（（４Ｒ，６Ｓ）－６－ホルミル－２，２－ジメチル－１，３－ジオキサン－４－イル）アセテートとをウィッティヒ反応（Wittig reaction）によって反応させて、ジオキサン構造を有する中間体を得る段階、前記中間体をジヒド

ロキシ構造を有する中間体のアミン塩形態に転換する段階、及びピタバスタチンまたはその塩を製造する段階を含む。

【化 2】

<反応式 1>



【0005】

この製造方法で、ジオキサン構造を有する中間体は、トルエンを使用した抽出、濃縮などの単離工程を遂行することによって単離される。しかし、このような単離工程は、前記中間体をオイル状（すなわち、濃縮残渣の形態）で提供することから、取り扱いが困難である。また、得られるジオキサン構造を有する中間体は、非常に低い純度を有する（約 75 % の HPLC 純度、図 1 参照）。また、ウィッティヒ反応により生成されるトリフェニルホスフィンオキシドも 2 % ほど残留する。このような低純度の問題を解決するために、前記製造方法は、次に得られる反応生成物、すなわち、ジヒドロキシ構造を有する中間体をアミン塩形態に転換する精製工程を必要とする。しかし、アミン塩形態への追加の転換工程は、工程を長くするとともに収率を低減させる。また、アミン塩形態から得られるピタバスタチン及びその塩の純度は、HPLC 純度で最大でも 95 % に過ぎず、依然として満足できるものではない。

30

【0006】

従って、短い反応段階を介して、穏やかな条件下で、ピタバスタチンまたはその塩を製造する改善された製造方法、特に、ピタバスタチンまたはその塩を高純度に製造する改善された製造方法を開発する必要がある。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、有機溶媒を使用した抽出のような煩雑な後処理工程を遂行することなく、簡単な方法でジオキサン構造を有する中間体を結晶型固体状に製造するための改善された方法を提供する。特に、本発明は、前記中間体を 99 % 以上の高純度に製造するための改善された方法を提供する。また、本発明は、前記改善された方法を利用して、ピタバスタチンまたはその塩を高純度に製造する方法を提供する。

【0008】

従って、本発明は、ピタバスタチンまたはその塩の製造に有用な、結晶型固体状の中間

50

体の改善された製造方法を提供する。

【 0 0 0 9 】

また、本発明は、前記結晶型固体状の中間体の新規の溶媒和物及びその製造方法を提供する。

【 0 0 1 0 】

また、本発明は、前記結晶型固体状の中間体またはその溶媒和物を利用したピタバスタチンまたはその塩の製造方法を提供する。

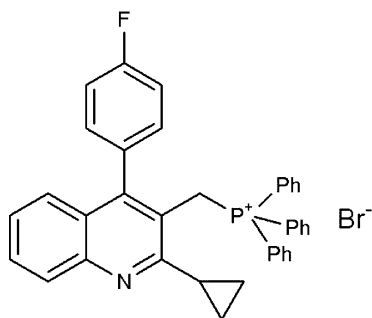
【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 1 】

本発明の一態様によって、(a) 塩基存在下で、化学式 2 の化合物を化学式 3 の化合物と反応させる段階、及び (b) 段階 (a) の反応混合物に $C_1 - C_4$ アルコールを加えて沈殿物を形成させた後、前記沈殿物を水で洗浄した後乾燥させて化学式 4 の化合物を得る段階を含む、結晶型固体状の化学式 4 の化合物の製造方法が提供される：

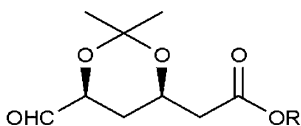
【化 3】

<化学式 2>



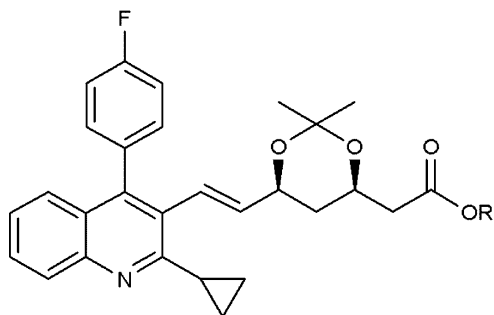
【化 4】

<化学式 3>



【化 5】

<化学式 4>



式中、R はカルボン酸保護基である。

【 0 0 1 2 】

前記製造方法において、前記塩基は、アルカリ金属塩であってもよい。前記 $C_1 - C_4$ アルコールは、メタノール、エタノール及び 2 - プロパノールからなる群から選択される 1 種以上であってもよい。また、前記沈殿物を形成させる工程は、前記化学式 2 の化合物と化学式 3 の化合物との反応混合物に、40 ないし 45 で $C_1 - C_4$ アルコールを加え

10

20

30

40

50

た後、得られた反応混合物を 5 ないし 15 に冷却することによって遂行される。

【0013】

本発明の他の態様によって、(c) ジメチルスルホキシドを反応溶媒として、化学式 2 の化合物 1 kg に対して 3 ないし 7 L の比率で使用し、塩基存在下で、化学式 2 の化合物を化学式 3 の化合物と反応させる段階、及び (d) 段階 (c) の反応混合物を 20 ないし 25 に冷却して沈殿物を形成させた後、前記沈殿物をジメチルスルホキシドとヘキサンとの混合溶媒で洗浄した後乾燥させてジメチルスルホキシド溶媒和物形態の化学式 4 の化合物を得る段階を含む、結晶型固体状の化学式 4 の化合物のジメチルスルホキシド溶媒和物の製造方法が提供される。前記製造方法において、前記塩基は、アルカリ金属塩であってもよい。

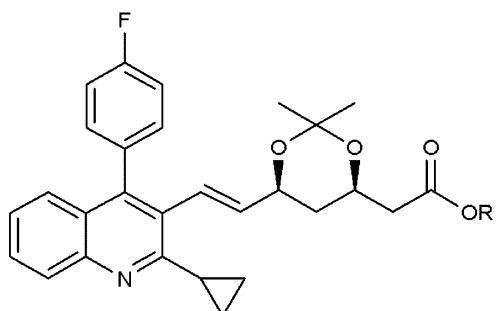
10

【0014】

本発明のさらに他の態様によって、下記化学式 4 の化合物のジメチルスルホキシド溶媒和物が提供される：

【化 6】

<化学式 4>



20

式中、R はカルボン酸保護基である。

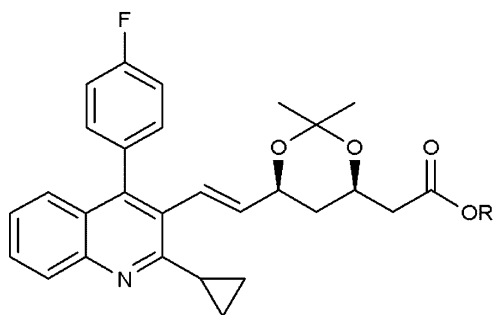
【0015】

本発明のさらに他の態様によって、(e) 上述した製造方法によって、結晶型固体状の化学式 4 の化合物 (式中、R はカルボン酸保護基である) またはそのジメチルスルホキシド溶媒和物を製造する段階、

【化 7】

30

<化学式 4>

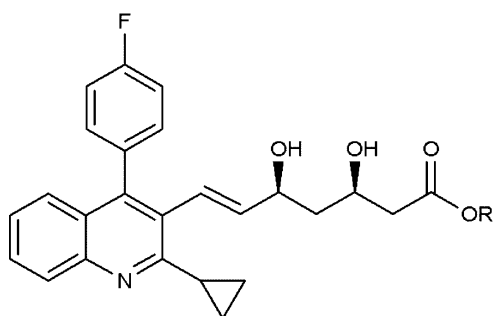


40

(f) 前記結晶型固体状の化学式 4 の化合物またはそのジメチルスルホキシド溶媒和物に酸 (acid) を加えて化学式 5 の化合物 (式中、R はカルボン酸保護基である) を製造する段階、

【化 8】

<化学式 5>

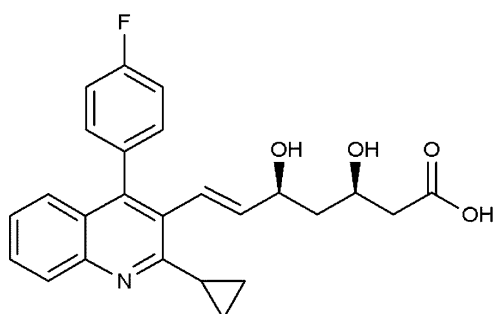


10

(g) 前記化学式 5 の化合物に水酸化ナトリウムを加えて遊離塩基形態のピタバスタチン (化学式 1 の化合物) を製造する段階、及び

【化 9】

<化学式 1>



20

(h) 任意で実施してもよい、前記遊離塩基形態のピタバスタチンをその薬学的に許容可能な塩に転換する段階を含む、ピタバスタチンまたはその薬学的に許容可能な塩の製造方法が提供される。

【発明の効果】

【0016】

30

本発明による製造方法は、中間体 (すなわち、化学式 4 の化合物) またはそのジメチルスルホキシド溶媒和物を結晶型固体状で得ることができるので、オイル状の中間体を取り扱うことによる困難さを回避することができる。また、前記結晶型固体状の中間体またはそのジメチルスルホキシド溶媒和物は 99% 以上の高純度で得られるので、ジヒドロキシ構造を有する化学式 5 の化合物を高純度に製造することができる。従って、化学式 5 の化合物をアミン塩形態に転換する工程を遂行することなく、化学式 5 の化合物から直接ピタバスタチンまたはその塩を製造することができるので、本発明の製造方法は、反応工程を短縮させることができ、産業的規模の量産に適する。特に、従来の製造方法のようにトルエンを使用した抽出、濃縮などの単離工程を遂行せずに、低価のアルコールまたは少量の反応溶媒 (すなわち、ジメチルスルホキシド) を使用し、温度調節及び洗浄工程を介して

40

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図 1】国際特許公開 WO 2007/132482 号パンフレットの実施例 3 によって製造された生成物の HPLC による分析結果を示した図であり、矢印は、ジオキサン構造を有する中間体のピークを示す。

【図 2】実施例 1 において製造された生成物 (化学式 4 の化合物、R = tert-ブチル) の HPLC による分析結果を示した図であり、矢印は、前記生成物のピークを示す。

【発明を実施するための形態】

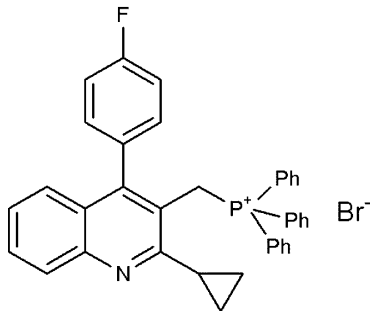
50

【 0 0 1 8 】

本発明は、(a) 塩基存在下で、化学式 2 の化合物を化学式 3 の化合物と反応させる段階、及び (b) 段階 (a) の反応混合物に $C_1 - C_4$ アルコールを加えて沈殿物を形成させた後、前記沈殿物を水で洗浄した後乾燥させて化学式 4 の化合物を得る段階を含む、結晶型固体状の化学式 4 の化合物の製造方法を提供する。

【 化 1 0 】

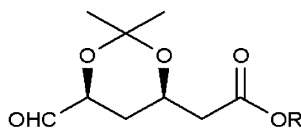
< 化学式 2 >



10

【 化 1 1 】

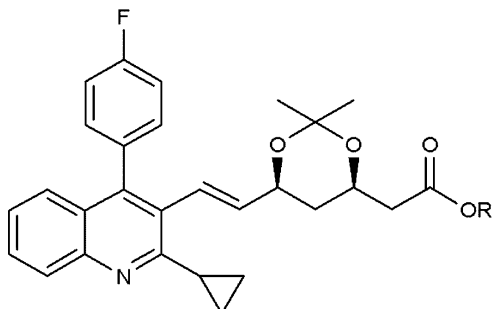
< 化学式 3 >



20

【 化 1 2 】

< 化学式 4 >



30

式中、R はカルボン酸保護基である。前記カルボン酸保護基は、 $C_1 - C_5$ 直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルまたはベンジルであり、望ましくは、tert-ブチルである。

【 0 0 1 9 】

本発明による製造方法は、化学式 4 の化合物を結晶型固体状で得ることができるので、オイル状の中間体 (すなわち、化学式 4 の化合物) を取り扱うことによる困難さを回避することができる。また、前記結晶型固体状の化学式 4 の化合物は 99% 以上の高純度で得られるので、ジヒドロキシ構造を有する化学式 5 の化合物を高純度に製造することができる。従って、従来の製造方法 (国際特許公開 WO 2007 / 132482 号) のように化学式 5 の化合物をアミン塩形態に転換する工程を遂行することなく、化学式 5 の化合物から直接ピタバスタチンまたはその塩を製造することができるので、本発明の製造方法は、反応工程を短縮させることができ、産業的規模の量産に適する。特に、従来の製造方法のようにトルエンを使用した抽出、濃縮などの単離工程を遂行せずに、低価のアルコールを使用して結晶化させることにより中間体を単離することができるので、本発明の製造方法は、簡単に遂行され、製造コストを抑えることができる。

40

【 0 0 2 0 】

段階 (a) は、従来の製造方法、すなわち、国際特許公開 WO 2007 / 132482

50

号パンフレットに従って遂行される。すなわち、段階（a）は、塩基存在下で、化学式2の化合物を化学式3の化合物と反応させることによって遂行され、前記化学式2の化合物は、3-（プロモメチル）-2-（1-シクロプロピル）-4-（4'-フルオロフェニル）キノリンとトリフェニルホスフィンとの反応から得られる。前記塩基は、アルカリ金属塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウムなどであってもよく、望ましくは、炭酸カリウムである。段階（a）は、50ないし90、望ましくは、約70の温度で遂行される。前記化学式2の化合物と化学式3の化合物との反応は、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどの有機溶媒中で行われる。

【0021】

10

段階（b）で、前記C₁-C₄アルコールは、メタノール、エタノール及び2-プロパノールからなる群から選択される1種以上であってもよく、望ましくは、メタノールまたはエタノールである。前記C₁-C₄アルコールを段階（a）の反応混合物に加えることにより、沈殿物が形成され、前記沈殿物は、一般的な濾過方法によって単離することができる。前記C₁-C₄アルコールを使用した沈殿物形成及び沈殿物の単離を介して、副産物であるトリフェニルホスフィンオキシドが簡単に除去されるため、結晶型固体状の化学式4の化合物を高純度に単離することができる。前記沈殿物を形成させる工程は、段階（a）の反応混合物に、40ないし45でC₁-C₄アルコールを加えた後、得られた反応混合物を5ないし15に冷却することによって遂行される。

【0022】

20

段階（b）での水を使用した洗浄工程を介して、使用された塩基が除去される。前記水を使用した洗浄工程は、一般的な洗浄方法によって行われる。例えば、前記洗浄工程は、前工程で得られた沈殿物1kgに対して、5ないし30Lの比率で水を使用して遂行される。前記洗浄工程は1回以上行ってもよい。前記洗浄工程により得られた生成物は、一般的な乾燥方法、例えば、減圧乾燥法によって乾燥させることによって単離される。

【0023】

本発明は、また、結晶型固体状の化学式4の化合物のジメチルスルホキシド溶媒和物の製造方法を提供する。すなわち、本発明は、（c）ジメチルスルホキシドを反応溶媒として、化学式2の化合物1kgに対して3ないし7Lの比率で使用し、塩基存在下で、化学式2の化合物を化学式3の化合物と反応させる段階、及び（d）段階（c）の反応混合物を20ないし25に冷却して沈殿物を形成させた後、前記沈殿物をジメチルスルホキシドとヘキサンとの混合溶媒で洗浄した後乾燥させてジメチルスルホキシド溶媒和物形態の化学式4の化合物を得る段階を含む、結晶型固体状の化学式4の化合物のジメチルスルホキシド溶媒和物の製造方法を提供する。

30

【0024】

本発明による化学式4の化合物のジメチルスルホキシド溶媒和物の製造方法は、化学式4の化合物を結晶型固体状で得ることができるので、オイル状の中間体（すなわち、化学式4の化合物）を取り扱うことによる困難さを回避することができる。また、前記結晶型固体状の化学式4の化合物は99%以上の高純度で得られるので、ジヒドロキシ構造を有する化学式5の化合物を高純度に製造することができる。従って、従来の製造方法（国際特許公開W/O2007/132482号）のように化学式5の化合物をアミン塩形態に転換する工程を遂行することなく、化学式5の化合物から直接ピタパスタチンまたはその塩を製造することができるので、本発明の製造方法は、反応工程を短縮させることができ、産業的規模の量産に適する。特に、従来の製造方法のようにトルエンを使用した抽出、濃縮などの単離工程を遂行せずに、少量の反応溶媒（すなわち、ジメチルスルホキシド）を使用し、温度調節及び洗浄工程を介して結晶化させることにより中間体を単離することができるので、本発明の製造方法は、簡単に遂行することができる。

40

【0025】

段階（c）は、反応溶媒として、ジメチルスルホキシドを少量、すなわち、化学式2の化合物1kgに対して3ないし7Lの比率で使用するものを除いては、従来の製造方法、

50

すなわち、国際特許公開W O 2 0 0 7 / 1 3 2 4 8 2 号パンフレットに沿って遂行される。使われる塩基は、アルカリ金属塩、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウムなどであり、望ましくは、炭酸カリウムである。段階 (c) は、5 0 ないし 9 0 の温度で遂行される。

【 0 0 2 6 】

段階 (c) の反応混合物を 2 0 ないし 2 5 に冷却することにより、沈殿物が形成され、前記沈殿物は、一般的な濾過方法によって単離される。前記沈殿物をジメチルスルホキシドとヘキサンとの混合溶媒で洗浄することにより、使用された塩基及び副産物であるトリフェニルホスフィンオキシドが除去され、結晶型固体状の化学式 4 の化合物のジメチルスルホキシド溶媒和物を高純度に単離することができる。前記混合溶媒において、ジメチルスルホキシドとヘキサンとの重量比は、例えば、1 : 0 . 5 ないし 1 : 5 の範囲であってもよいが、これに限定されるものではない。得られた生成物、すなわち、結晶型固体状の化学式 4 の化合物のジメチルスルホキシド溶媒和物は、一般的な乾燥方法、例えば、減圧乾燥法によって乾燥させることによって単離される。

10

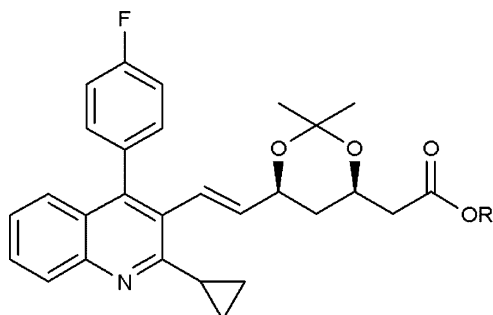
【 0 0 2 7 】

前記結晶型固体状の化学式 4 の化合物のジメチルスルホキシド溶媒和物は、新規の化合物であり、ピタバスタチンまたはその薬学的に許容可能な塩の製造用中間体として有用である。従って、本発明は、化学式 4 の化合物のジメチルスルホキシド溶媒和物を含む。

【 化 1 3 】

< 化学式 4 >

20



30

式中、R はカルボン酸保護基である。前記カルボン酸保護基は、C₁ - C₅ 直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルまたはベンジルであり、望ましくは、tert - ブチルである。

【 0 0 2 8 】

本発明によって得られた結晶型固体状の化学式 4 の化合物またはそのジメチルスルホキシド溶媒和物は、別の精製工程あるいはアミン塩転換工程を遂行することなく、後続の反応に直接使用できるため、ピタバスタチンまたはその薬学的に許容可能な塩を 9 9 % 以上の高純度に製造することができる。

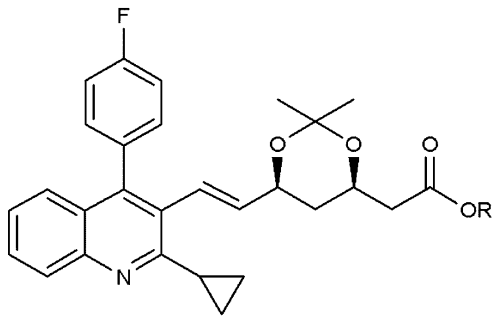
【 0 0 2 9 】

従って、本発明は、(e) 上述した製造方法によって、結晶型固体状の化学式 4 の化合物またはそのジメチルスルホキシド溶媒和物を製造する段階、(f) 前記結晶型固体状の化学式 4 の化合物またはそのジメチルスルホキシド溶媒和物に酸 (acid) を加えて化学式 5 の化合物を製造する段階、(g) 前記化学式 5 の化合物に水酸化ナトリウムを加えて遊離塩基形態のピタバスタチン (化学式 1 の化合物) を製造する段階、及び (h) 任意で実施してもよい、前記遊離塩基形態のピタバスタチンをその薬学的に許容可能な塩に転換する段階を含む、ピタバスタチンまたはその薬学的に許容可能な塩の製造方法を提供する：

40

【化 1 4】

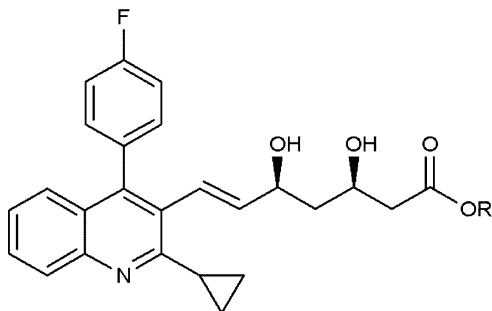
<化学式 4>



10

【化 1 5】

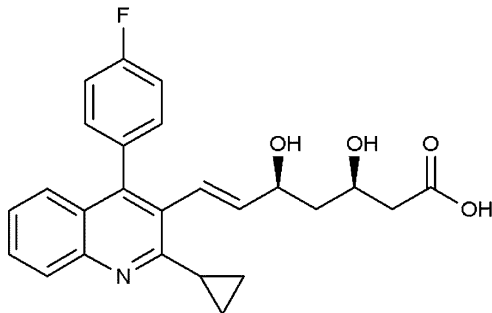
<化学式 5>



20

【化 1 6】

<化学式 1>



30

式中、R はカルボン酸保護基である。

【0030】

段階（f）は、上述した製造方法によって製造された結晶型固体状の化学式 4 の化合物またはそのジメチルスルホキシド溶媒和物に酸（acid）を加えて化学式 5 の化合物を製造することによって行われる。前記酸処理によって、ジオキサン構造がジヒドロキシ構造に転換される。前記酸は、例えば、塩酸、酢酸、硫酸などであってもよく、望ましくは、塩酸である。前記酸は、化学式 4 の化合物またはそのジメチルスルホキシド溶媒和物 1 当量に対して、1 ないし 5 当量、望ましくは、2 ないし 3 当量の量で使用されるが、これに限定されるものではない。前記反応は、アセトニトリル、メタノール、エタノールなどの溶媒中で、2 ないし 3 時間行われる。生成物は、中和、酢酸エチルとヘキサンとを使用した結晶化、濾過及び乾燥などを介して単離される。

40

【0031】

段階（g）で、水酸化ナトリウムを添加して脱保護することにより、化学式 5 の化合物が遊離塩基形態のピタバスタチンに転換される。水酸化ナトリウムは、化学式 5 の化合物 1 当量に対して、1 ないし 5 当量の量で使用されるが、これに限定されるものではない。

【0032】

50

任意で選択可能な工程である段階（h）は、遊離塩基形態のピタバスタチンを薬学的に許容可能な塩に転換する段階である。この工程は、従来の製造方法、例えば、大韓民国特許登録第10-0208867号公報に沿って遂行される。ピタバスタチンの薬学的に許容可能な塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、ヘミカルシウム塩、マグネシウム塩のような一般的な塩を含み、望ましくは、ヘミカルシウム塩である。例えば、ヘミカルシウム塩への転換は、塩化カルシウムのようなハロゲン化カルシウムを反応させることによって行われる。

【実施例】

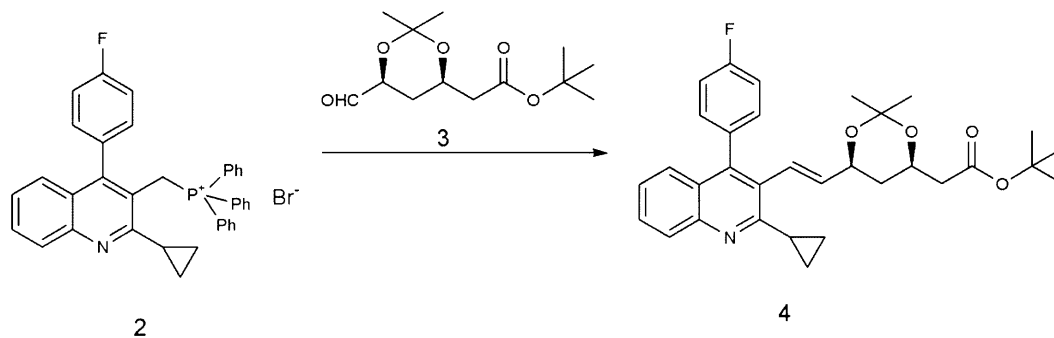
【0033】

以下、本発明について実施例によりさらに詳細に説明する。しかし、これらの実施例は説明のためだけに提供されるものであり、よって本発明はそれらによって限定されるものではない。

【0034】

実施例1．（4R，6S）-（E）-6-[2-（2-シクロプロピル）-4-（4-フルオロフェニル）キノリン-3-イル）-ビニル-2，2-ジメチル-1，3-ジオキサン-4-イル]酢酸tert-ブチルエステル（化学式4の化合物、R=tert-ブチル）の製造

【化17】



tert-ブチル-2-（（4R，6S）-6-ホルミル-2，2-ジメチル-1，3-ジオキサン-4-イル）アセテート（化学式3の化合物、R=tert-ブチル）（1.38kg）のジメチルスルホキシド（6L）の溶液に、化学式2の化合物（3kg）を加えた。反応混合物を撹拌しつつ、約35℃に加熱した。得られた濁りのない溶液に、K₂CO₃（1kg）を加え、DMSO（3L）で洗浄した。反応混合物を約70℃に加熱して4時間撹拌した。HPLCを利用して、出発物質がなくなったことを確認した後、反応を終了させた。反応混合物を約45℃に冷却した後、メタノール（18L）を加えた。反応混合物を約5℃にさらに冷却した後、2時間さらに撹拌した。生成された沈殿物を減圧濾過して単離し、水（3L）で洗浄し、約50℃で減圧乾燥させて白色結晶形態の標題化合物（1.82kg）を得た（収率：72.3%）。得られた生成物のHPLCによる分析結果を図2に示す。

融点：113 - 116

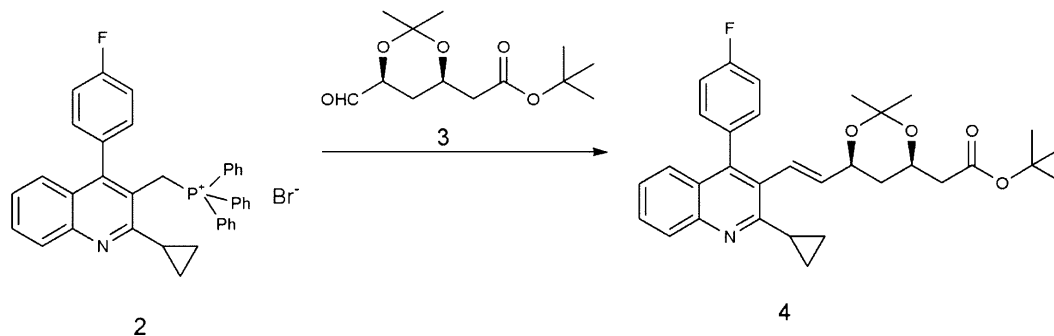
HPLC%面積：99.396%

¹H-NMR (CDCl₃): 0.9~1.0(m, 2H), 1.0~1.03(m, 1H), 1.2~1.3(m, 2H), 1.3~1.38(s, 6H), 1.38~1.4(m, 1H), 1.45(s, 9H), 2.2~2.3(dd, 1H, J=0.015, J=0.038), 2.3~2.4(m, 2H), 4.1~4.2(m, 1H), 4.3~4.4(m, 1H), 5.5~5.6(dd, 1H, J=0.015, J=0.04), 6.5(d, 1H, J=0.04), 7.0~7.3(m, 6H), 7.5(t, 1H), 7.9(d, 1H, J=0.021)

【0035】

実施例2．（4R，6S）-（E）-6-[2-（2-シクロプロピル）-4-（4-フルオロフェニル）キノリン-3-イル）-ビニル-2，2-ジメチル-1，3-ジオキサン-4-イル]酢酸tert-ブチルエステル（化学式4の化合物、R=tert-ブチル）の製造

【化 18】



10

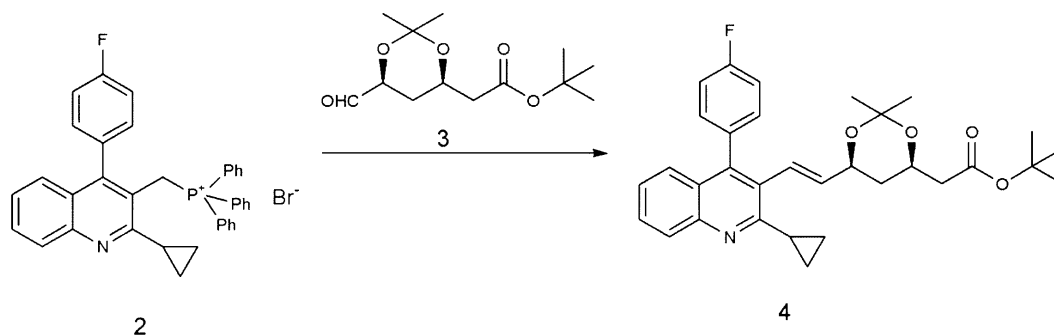
tert - ブチル - 2 - ((4 R , 6 S) - 6 - ホルミル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル) アセテート (化学式 3 の化合物、R = tert - ブチル) (1 . 3 8 k g) のジメチルホルムアミド (4 L) の溶液に、化学式 2 の化合物 (3 k g) を加えた。反応混合物を撹拌しつつ、約 3 5 に加熱した。得られた濁りのない溶液に、 K_2CO_3 (1 k g) を加え、ジメチルホルムアミド (1 . 5 L) で洗浄した。反応混合物を約 9 0 に加熱して 2 時間撹拌した。HPLC を利用して、出発物質がなくなったことを確認した後、反応を終了させた。反応混合物を約 4 5 に冷却した後、メタノール (1 0 L) を加えた。反応混合物を約 5 にさらに冷却した後、2 時間さらに撹拌した。生成された沈殿物を減圧濾過して単離し、水 (3 L) で洗浄し、約 5 0 で減圧乾燥させて白色結晶形態の標題化合物 (1 . 5 8 k g) を得た (収率 : 6 3 . 0 %) 。

20

【 0 0 3 6 】

実施例 3 . (4 R , 6 S) - (E) - 6 - [2 - (2 - シクロプロピル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル) - ビニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル] 酢酸 tert - ブチルエステル (化学式 4 の化合物、R = tert - ブチル) の製造

【化 19】



30

tert - ブチル - 2 - ((4 R , 6 S) - 6 - ホルミル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル) アセテート (化学式 3 の化合物、R = tert - ブチル) (1 . 3 8 k g) のジメチルスルホキシド (6 L) の溶液に、化学式 2 の化合物 (3 k g) を加えた。反応混合物を撹拌しつつ、約 3 5 に加熱した。得られた濁りのない溶液に、 K_2CO_3 (1 k g) を加え、DMSO (3 L) で洗浄した。反応混合物を約 7 0 に加熱して 4 時間撹拌した。HPLC を利用して、出発物質がなくなったことを確認した後、反応を終了させた。反応混合物を約 4 5 に冷却した後、エタノール (1 8 L) を加えた。反応混合物を約 5 にさらに冷却した後、2 時間さらに撹拌した。生成された沈殿物を減圧濾過して単離し、水 (3 L) で洗浄し、約 5 0 で減圧乾燥させて白色結晶形態の標題化合物 (1 . 7 6 k g) を得た (収率 : 7 0 . 1 %) 。

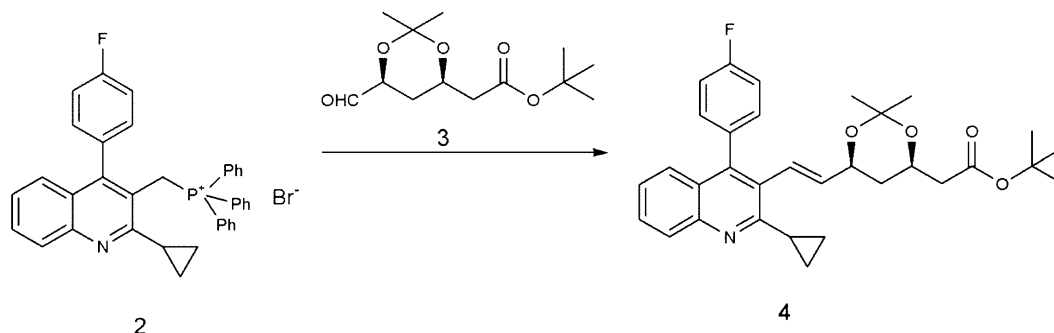
40

【 0 0 3 7 】

実施例 4 . (4 R , 6 S) - (E) - 6 - [2 - (2 - シクロプロピル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル) - ビニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル] 酢酸 tert - ブチルエステルの DMSO 溶媒和物 (化学式 4 の化合物、R = tert - ブチル) の製造

50

【化 20】



10

tert - ブチル - 2 - ((4 R , 6 S) - 6 - ホルミル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル) アセテート (化学式 3 の化合物、R = tert - ブチル) (1 . 38 kg) のジメチルスルホキシド (10 L) の溶液に、化学式 2 の化合物 (3 kg) を加えた。反応混合物を撹拌しつつ、約 35 に加熱した。得られた濁りのない溶液に、 K_2CO_3 (1 kg) を加え、DMSO (8 L) で洗浄した。反応混合物を約 70 に加熱して 4 時間撹拌した。HPLC を利用して、出発物質がなくなったことを確認した後、反応を終了させた。反応混合物を約 25 まで徐々に冷却した後、6 時間撹拌した。生成された沈殿物を減圧濾過して単離し、ジメチルスルホキシドとヘキサンとの混合溶媒 (2 : 1、重量比) (5 L) で洗浄し、約 50 で減圧乾燥させて白色結晶形態の標題化合物 (DMSO 溶媒和物) (2 . 15 kg) を得た (収率 : 65 . 7%) 。

20

融点: 97 - 103

HPLC%面積: 99.221%

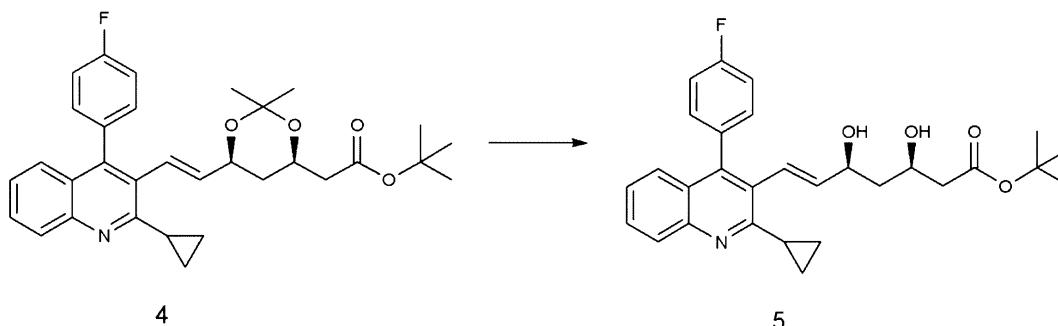
1H -NMR ($CDCl_3$): 0.9 ~ 1.0 (m, 2H), 1.0 ~ 1.03 (m, 1H), 1.2 ~ 1.3 (m, 2H), 1.3 ~ 1.38 (s, 6H), 1.38 ~ 1.4 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 2.2 ~ 2.3 (dd, 1H, $J=0.015$, $J=0.038$), 2.3 ~ 2.4 (m, 2H), 2.5 ~ 2.7 (m, 12H), 4.1 ~ 4.2 (m, 1H), 4.3 ~ 4.4 (m, 1H), 5.5 ~ 5.6 (dd, 1H, $J=0.015$, $J=0.04$), 6.5 (d, 1H, $J=0.04$), 7.0 ~ 7.3 (m, 6H), 7.5 (t, 1H), 7.9 (d, 1H, $J=0.021$)

【 0038 】

実施例 5 . (4 R , 6 S) - (E) - 6 - [2 - (2 - シクロプロピル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル] - ビニル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - イル] 酢酸 tert - ブチルエステル (化学式 5 の化合物、R = tert - ブチル) の製造

30

【化 21】



40

実施例 1 で製造された化合物 (1 . 5 kg) を、アセトニトリル (16 L) に加えた。この混合物に、撹拌しながら 35% HCl 溶液 (0 . 91 kg) と精製水 (9 . 5 kg) との混合液を 2 時間かけて徐々に加えた。反応混合物を 1 時間さらに撹拌した。HPLC を利用して、出発物質がなくなったことを確認した後、反応を終了させた。重炭酸ナトリウムを使用して反応混合物を中和した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を、塩化ナトリウム水溶液 (1 . 5 kg) で洗浄した後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (1 . 5 L) に溶解させた後、ヘキサン (9 L) を徐々に加えた。反応混合物を約 10 に冷却し、2 時間撹拌した。生成された沈殿物を減圧濾過して単離した後、約 50

50

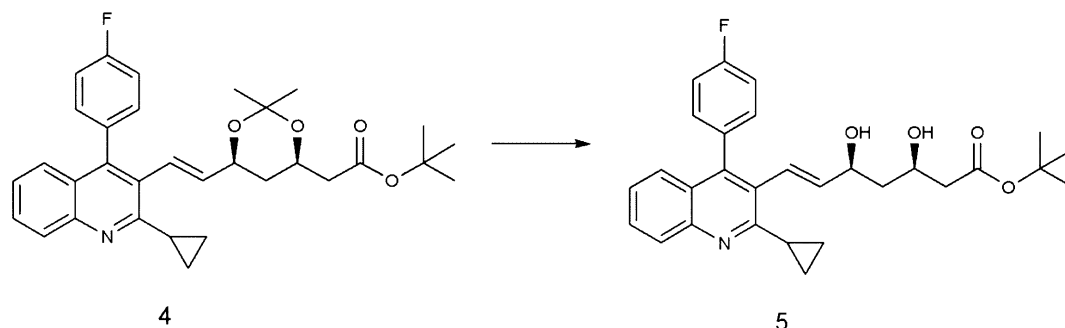
で減圧乾燥させて白色結晶形態の標題化合物（１．２２ｋｇ）を得た（収率：８８．４％）。

HPLC%面積：98.555%

【００３９】

実施例６．（４Ｒ，６Ｓ）－（Ｅ）－６－〔２－（２－シクロプロピル）－４－（４－フルオロフェニル）キノリン－３－イル）－ビニル－２，２－ジメチル－１，３－ジヒドロキシ－４－イル〕酢酸tert-ブチルエステル（化学式５の化合物、R = tert-ブチル）の製造

【化２２】



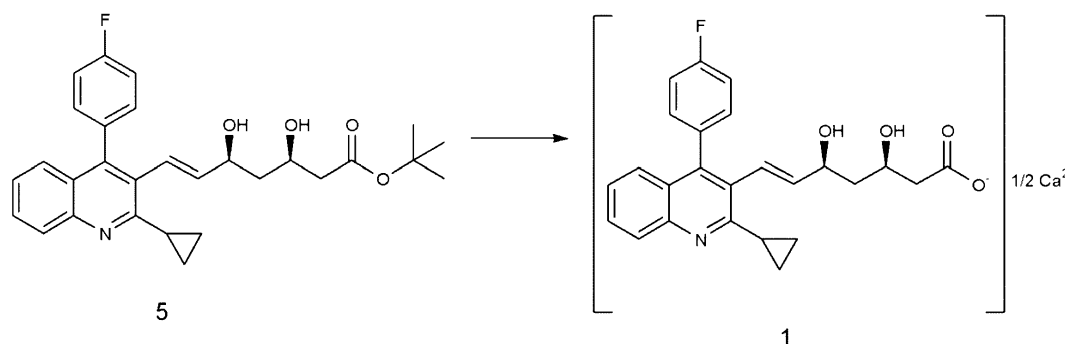
実施例４で製造された化合物（ＤＭＳＯ溶媒和物）（２．１５ｋｇ）を、アセトニトリル（１６Ｌ）に加えた。この混合物に、撪拌しながら３５％ＨＣｌ溶液（１．１ｋｇ）と精製水（１２．９ｋｇ）との混合液を２時間かけて徐々に加えた。反応混合物を１時間さらに撪拌した。ＨＰＬＣを利用して、出発物質がなくなったことを確認した後、反応を終了させた。重炭酸ナトリウムを使用して反応混合物を中和した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を、塩化ナトリウム水溶液（２．１５ｋｇ）で洗浄した後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル（２．１５Ｌ）に溶解させた後、ヘキサン（１２．９Ｌ）を徐々に加えた。反応混合物を約１０℃に冷却し、２時間撪拌した。生成された沈殿物を減圧濾過して単離した後、約５０℃で減圧乾燥させて白色結晶形態の標題化合物（１．５６ｋｇ）を得た（収率：７８．７９％）。

HPLC%面積：98.615%

【００４０】

実施例７．ピタバスタチンのヘミカルシウム塩の製造

【化２３】



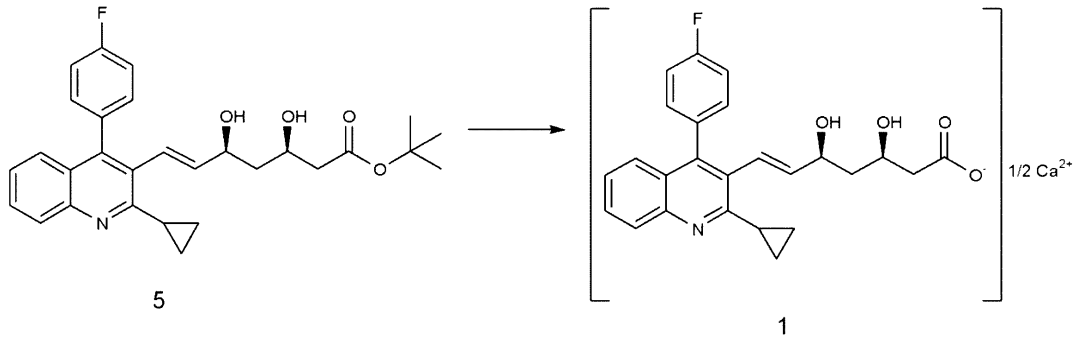
実施例５で製造された化合物（１．２ｋｇ）を精製水（１９ｋｇ）に加えた。この混合物に、精製水（１ｋｇ）中に水酸化ナトリウム（０．０８ｋｇ）を含む溶液を撪拌しながら徐々に加えた。反応混合物を室温で１時間撪拌した。精製水（１ｋｇ）中に塩化カルシウム（０．２８ｋｇ、純度：９５％）を含む溶液を、反応混合物に室温で２時間かけて徐々に加えた後、同一の温度で１時間さらに撪拌した。生成された沈殿物を減圧濾過して単離した後、約４０℃で減圧乾燥させて白色固体状のピタバスタチンのヘミカルシウム塩（１．０ｋｇ）を得た（収率：８８．５％）。

HPLC%面積：99.826%

【 0 0 4 1 】

実施例 8 . ピタバスタチンのヘミカルシウム塩の製造

【 化 2 4 】



10

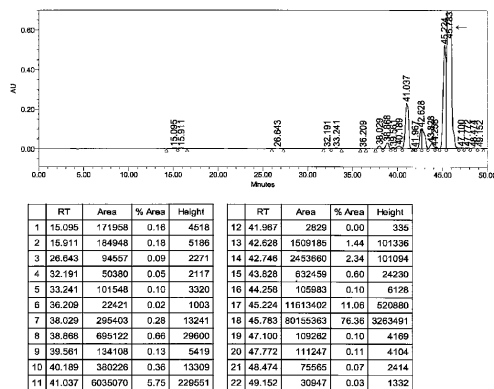
実施例 6 で製造された化合物 (1 . 5 6 k g) を精製水 (2 5 k g) に加えた。この混合物に、精製水 (1 . 5 k g) 中に水酸化ナトリウム (0 . 2 6 k g) を含む溶液を撹拌しながら徐々に加えた。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。精製水 (1 . 5 k g) 中に塩化カルシウム (0 . 3 6 k g 、純度 : 9 5 %) を含む溶液を、反応混合物に室温で 2 時間かけて徐々に加えた後、同一の温度で 1 時間さらに撹拌した。生成された沈殿物を減圧濾過して単離した後、約 4 0 ° で減圧乾燥させて白色固体状のピタバスタチンのヘミカルシウム塩 (1 . 2 k g) を得た (収率 : 8 3 . 3 %) 。

20

HPLC%面積 : 99.776%

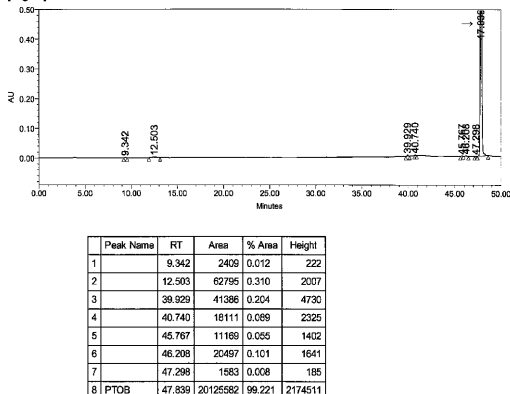
【 図 1 】

[Fig. 1]



【 図 2 】

[Fig. 2]



フロントページの続き

(72)発明者 キム, ヒョンギョ

大韓民国 423-051 キョンギ-ド, クワンミョン-シ, ソハ 1-ドン, ソハ ヒューマ
ンシア 7 ダンジ 705-1301

審査官 黒川 美陶

(56)参考文献 国際公開第2007/132482(WO, A1)

韓国公開特許第10-2010-0052230(KR, A)

特開平05-310700(JP, A)

特開2004-099540(JP, A)

国際公開第2008/152086(WO, A1)

特開2003-238566(JP, A)

特表2006-511618(JP, A)

社団法人日本化学会, 化学便覧応用化学編第6版, 丸善株式会社, 2003年 1月30日, 第
178頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C

C07D

CAplus/REGISTRY(STN)