

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 21 年 4 月 30 日 (2009.4.30)

【公表番号】特表 2008-546730 (P2008-546730A)

【公表日】平成 20 年 12 月 25 日 (2008.12.25)

【年通号数】公開・登録公報 2008-051

【出願番号】特願 2008-517413 (P2008-517413)

【国際特許分類】

C 07 D 239/42 (2006.01)

A 61 K 31/505 (2006.01)

A 61 P 3/06 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 239/42 C S P Z

A 61 K 31/505

A 61 P 3/06

A 61 P 9/10 1 0 1

A 61 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成 21 年 3 月 10 日 (2009.3.10)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

純粋な非晶質ロスバスタチンカルシウムの調製方法であって、

a) ロスバスタチンの C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルエステルまたはロスバスタチンラクトンの、非プロトン性溶媒を場合によって含む水の存在下における有機窒素塩基による加水分解（ここで有機窒素塩基は、グアニジン、アミジン、アミン、水酸化第四級アンモニウム、非置換もしくは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル置換ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、イミダゾリジンおよびアダマンタンからなる群から選択される）；

b) このようにして得られた有機窒素塩基のロスバスタチン塩をカルシウム源により変換して、ロスバスタチンカルシウムを得ること；

c) 純粋な非晶質ロスバスタチンカルシウムを単離すること、を含む、前記方法。

【請求項 2】

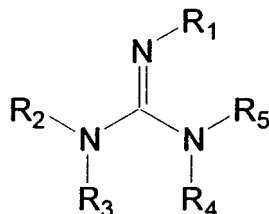
ロスバスタチンの C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルエステルが、ロスバスタチン *tert*-ブチルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

有機窒素塩基が、

a) 下記式のグアニジン：

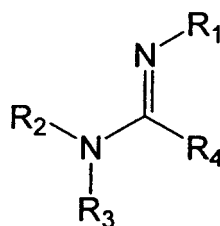
## 【化 1】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  のそれぞれは、独立して、水素原子、直鎖もしくは分枝鎖  $C_1 \sim C_6$  アルキル基または環状  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を示し、あるいは  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  のそれぞれの対は、独立して、環を形成する  $C_1 \sim C_6$  アルキレン基結合を示す)、

b) 下記式のアミジン:

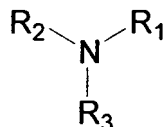
## 【化 2】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  のそれぞれは、独立して、水素原子、直鎖もしくは分枝鎖  $C_1 \sim C_6$  アルキル基または環状  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を示し、あるいは  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  のそれぞれの対は、独立して、環を形成する  $C_1 \sim C_6$  アルキレン基結合を示す)、

b) 下記式のアミン:

## 【化 3】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  のそれぞれは、独立して、水素原子、直鎖もしくは分枝鎖  $C_1 \sim C_6$  アルキル基または環状  $C_1 \sim C_{12}$  アルキル基を示し、アルキル鎖の 1 つ以上の炭素原子は、非置換もしくはヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$  アルキルアミノ、フェニル、ピリジニルおよび  $C_1 \sim C_6$  アルキルアミノからなる群から選択される遊離基で置換されており、あるいは  $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  のそれぞれの対は、独立して、環を形成する  $C_1 \sim C_6$  アルキレン基結合を示す)、

d) 下記式の水酸化第四級アンモニウム:

## 【化 4】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  のそれぞれは、独立して、水素原子または鎖状、分枝鎖状もしくは環状  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を示し、あるいは  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  のそれぞれの対は、独立して、環を形成する  $C_1 \sim C_6$  アルキレン基結合を示す)

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4】

a) 有機窒素塩基が、N, N, N', N' - テトラメチルグアニジンである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

b) 有機窒素塩基が、1, 5 - ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)および1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)からなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

c) 有機窒素塩基が、iso - プロピルアミン、sec - ブチルアミン、tert - ブチルアミン、ジエチルアミン、N, N - ジイソプロピルアミン、N - メチル - イソプロピルアミンおよびN - メチルシクロヘキシルアミンからなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

カルシウム源が、塩化カルシウム、硝酸カルシウム、水酸化カルシウムおよびC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルカン酸のカルシウム塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルカン酸のカルシウム塩が、パルミチン酸カルシウム、ピバル酸カルシウムおよび酢酸カルシウムもしくはその一水和物からなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

非プロトン性溶媒が、テトラヒドロフランである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

非晶質ロスバスタチンカルシウムの調製方法であって、

a) ロスバスタチンのC<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルエステルまたはロスバスタチンラク톤の、非プロトン性溶媒と水との混合物中での、アルカリ金属水酸化物による加水分解；

b) 反応混合物を水非混和性有機溶媒により洗浄すること；

c) ロスバスタチンアルカリ塩の水性溶液を、酸により酸性化すること；

d) 得られたロスバスタチン酸(rosvastatinic acid)水性溶液の水非混和性有機溶媒への抽出；

e) 得られたロスバスタチン酸含有抽出物に適切なアミンを加えて、ロスバスタチン酸をロスバスタチンのアンモニウム塩に変換すること；

f) ロスバスタチンのアンモニウム塩をカルシウム源により変換して、ロスバスタチンカルシウムを得ること；

g) 非晶質ロスバスタチンカルシウムの単離、を含む、前記方法。

【請求項 11】

ロスバスタチンのC<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルエステルが、ロスバスタチンtert - ブチルである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

アルカリ金属水酸化物が、水酸化ナトリウムである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

非プロトン性溶媒が、テトラヒドロフランである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

水非混和性有機溶媒が、C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルアセテート、エーテル、塩素化炭化水素および環状炭化水素からなる群から選択される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 15】

C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルアセテートが、酢酸エチル、iso - プロピルアセテートおよびiso - ブチルアセテートからなる群から選択される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

環状炭化水素が、メチルシクロヘキサンである、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 17】

酸が、リン酸および塩酸からなる群から選択される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 18】

適切なアミンが、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、1 - アダマンタン、シクロヘキシルアミン、N, N - ジシクロヘキシルアミン、i s o - プロピルアミンおよび t e r t - オクチルアミンからなる群から選択される、請求項 10 に記載のロスバスタチンのアンモニウム塩の調製方法。

【請求項 19】

カルシウム源が、塩化カルシウム、硝酸カルシウム、水酸化カルシウムおよび  $C_{1} \sim C_{20}$  アルカン酸のカルシウム塩からなる群から選択される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 20】

$C_{1} \sim C_{20}$  アルカン酸のカルシウム塩が、パルミチン酸カルシウム、ピバル酸カルシウムおよび酢酸カルシウムまたはその一水和物からなる群から選択される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

水非混和性の溶媒中のロスバスタチンアンモニウム塩溶液を、カルシウム源によりロスバスタチンカルシウムに変換する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 22】

ロスバスタチンのアンモニウム塩を抽出物から単離し、さらにカルシウム源によりロスバスタチンカルシウムに変換する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 23】

ロスバスタチンカルシウム中の残留ナトリウムカチオン不純物の含有量を、工程 b) の反応混合物を水非混和性有機溶媒により洗浄する、および更に工程 f) において、得られた非晶質ロスバスタチンカルシウムを、高速回転ユニットを備えた分散装置による水性懸濁液の激しい攪拌により再処理することによって減少させる、請求項 10 に記載の純粋な非晶質ロスバスタチンカルシウムの調製方法。

【請求項 24】

単離したロスバスタチンのアンモニウム塩が、ロスバスタチンカルシウムへの変換前に再結晶化により精製される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 25】

ロスバスタチンの固体ピロリジニウム塩。

【請求項 26】

ロスバスタチンの固体ピペリジニウム塩。

【請求項 27】

ロスバスタチンの固体モルホリニウム塩。

【請求項 28】

ロスバスタチンの固体 1 - アダマンチルアンモニウム塩。

【請求項 29】

ロスバスタチンの固体 N, N - ジシクロヘキシルアンモニウム塩。

【請求項 30】

ロスバスタチンの固体 N - メチルシクロヘキシルアンモニウム塩。

【請求項 31】

ロスバスタチンの固体 t e r t - オクチルアンモニウム塩。

【請求項 32】

ロスバスタチンの結晶性 t e r t - オクチルアンモニウム塩。

【請求項 33】

8 . 0、15 . 0、17 . 7、18 . 4、18 . 8、20 . 3、および  $23 . 4 \pm 0 . 2$  (° 2θ) に特有のピークがある粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 32 に記載のロスバスタチンの結晶性 t e r t - オクチルアンモニウム塩。

【請求項 34】

下記のピークがある粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 32 に記載のロスバスタチ

ンの結晶性 *tert* - オクチルアンモニウム塩。

【表 1】

角度 (° 2θ)	相対強度 (%)
7.13	14.45
8.00	39.04
9.18	19.37
10.40	19.55
12.47	39.04
14.42	33.65
14.97	42.00
15.48	28.38
15.78	34.00
15.95	33.65
17.68	100.00
18.44	83.35
18.77	39.87
19.68	33.53
20.27	44.55
23.35	45.85
24.24	30.27
29.31	28.79

【請求項 35】

一水和物である、ロスバスタチンの結晶性 *tert* - オクチルアンモニウム塩。

【請求項 36】

8.6、16.5、18.6、19.1 および  $19.7 \pm 0.2$  (° 2θ) に特有のピークがある粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 35 に記載の一水和物であるロスバスタチンの結晶性 *tert* - オクチルアンモニウム塩。

【請求項 37】

下記のピークがある粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 35 に記載の一水和物であるロスバスタチンの結晶性 *tert* - オクチルアンモニウム塩。

【表 2】

角度 (° 2θ)	相対強度 (%)
4.68	19.36
8.63	51.97
9.36	21.74
10.15	21.58
10.42	10.28
14.10	34.45
14.37	29.04
16.54	41.32
16.98	34.51
18.59	100.00
19.14	65.60
19.72	81.83
27.31	20.01

【請求項 38】

その一水和物形態または無水物形態での、請求項 32 ~ 37 のいずれかに記載のロスバスタチンの結晶性 *tert* - オクチルアンモニウム塩の、ロスバスタチンの HPLC 分析用の標準物質としての使用。

【請求項 39】

請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法で調製された純粋な非晶質ロスバスタチンカルシウムの、高脂血症、高コレステロール血症およびアテローム性動脈硬化症を治療および / または予防する医薬の製造における使用。