

【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C₁～C₅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C₁～C₆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】

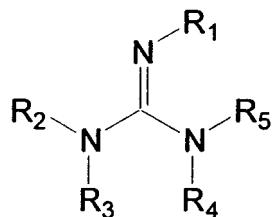
ロスバスタチンのC₁～C₅アルキルエステルが、ロスバスタチンtert-ブチルである、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

有機窒素塩基が、

a) 下記式のグアニジン：

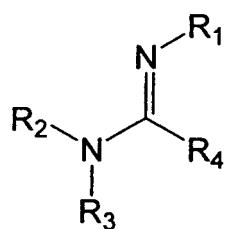
【化1】



(式中、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅のそれぞれは、独立して、水素原子、直鎖もしくは分枝鎖C₁～C₆アルキル基または環状C₁～C₆アルキル基を示し、あるいはR₁、R₂、R₃、R₄およびR₅のそれぞれの対は、独立して、環を形成するC₁～C₆アルキレン基結合を示す)、

b) 下記式のアミジン：

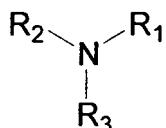
【化2】



(式中、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅のそれぞれは、独立して、水素原子、直鎖もしくは分枝鎖C₁～C₆アルキル基または環状C₁～C₆アルキル基を示し、あるいはR₁、R₂、R₃およびR₄のそれぞれの対は、独立して、環を形成するC₁～C₆アルキレン基結合を示す)、

b) 下記式のアミン：

【化3】



(式中、R₁、R₂およびR₃のそれぞれは、独立して、水素原子、直鎖もしくは分枝鎖C₁～C₆アルキル基または環状C₁～C₆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、C₁～C₆アルコキシ、アミノ、C₁～C₆アルキルアミノ、ジ-C₁～C₆アルキルアミノ、フェニル、ピリジニルおよびC₁～C₆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R₁、R₂およびR₃のそれぞれの対は、独立して、環を形成するC₁～C₆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、R₁、R₂、R₃およびR₄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C₁～C₆アルキル基を示し、あるいはR₁、R₂、R₃およびR₄のそれぞれの対は、独立して、環を形成するC₁～C₆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リ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C₁ ~ C₂₀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】

C₁ ~ C₂₀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】

非晶質ロスマスチチカルシウムの調製方法であって、

a) ロスマスチチのC₁ ~ C₅アルキルエステルまたはロスマスチチラクトンの、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) ロスマスチチアルカリ塩の水性溶液を、酸により酸性化すること；

d) 得られたロスマスチチ酸(rosmastatinic acid)水性溶液の水非混和性有機溶媒への抽出；

e) 得られたロスマスチチ酸含有抽出物に適切なアミンを加えて、ロスマスチチ酸をロスマスチチのアンモニウム塩に変換すること；

f) ロスマスチチのアンモニウム塩をカルシウム源により変換して、ロスマスチチカルシウムを得ること；

g) 非晶質ロスマスチチカルシウムの単離、
を含む、前記方法。

【請求項11】

ロスマスチチのC₁ ~ C₅アルキルエステルが、ロスマスチチ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、C₂ ~ C₅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】

C₂ ~ C₅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、シクロヘキシリアルアミン、N,N-ジシクロヘキシリアルアミン、iso-プロピルアミンおよびtert-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C₁ ~ C₂₀ 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】

C₁ ~ C₂₀ 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-ジシクロヘキシリアンモニウム塩。

【請求項 30】

ロスバスタチンの固体N-メチルシクロヘキシリアンモニウム塩。

【請求項 31】

ロスバスタチンの固体tert-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tert-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 ± 0.2 (°2) 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tert-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 *t e r t - オクチルアンモニウム塩。*

【表 1】

角度 ($^{\circ} 2\theta$)	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 3 5】

一水和物である、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 3 6】

8 . 6 、 1 6 . 5 、 1 8 . 6 、 1 9 . 1 および 1 9 . 7 ± 0 . 2 ($^{\circ} 2\theta$) 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 3 5 に記載の一水和物である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 3 7】

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 3 5 に記載の一水和物である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。*

【表 2】

角度 ($^{\circ} 2\theta$)	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 3 8】

その一水和物形態または無水物形態での、請求項 3 2 ~ 3 7 のいずれか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*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 3 9】

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。