

(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2008-507565

(P2008-507565A)

(43) 公表日 平成20年3月13日 (2008.3.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 271/12 (2006.01)	C O 7 C 271/12 C S P	4 C 2 0 6
C O 7 C 209/84 (2006.01)	C O 7 C 209/84	4 H 0 0 6
C O 7 C 211/30 (2006.01)	C O 7 C 211/30	
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 19 頁) 最終頁に続く		

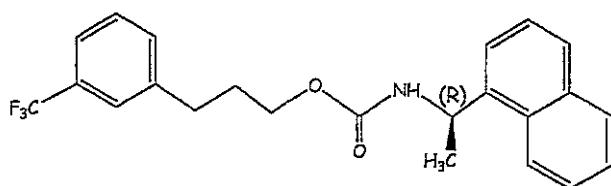
(21) 出願番号	特願2007-522851 (P2007-522851)	(71) 出願人	501079705
(86) (22) 出願日	平成18年5月23日 (2006.5.23)		テバ ファーマシューティカル インダス
(85) 翻訳文提出日	平成19年1月22日 (2007.1.22)		トリーズ リミティド
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/020303		イスラエル国, 4 9 1 3 1 ペターーティ
(87) 国際公開番号	W02006/127932		クバ, ピー. オー. ボックス 3 1 9 0,
(87) 国際公開日	平成18年11月30日 (2006.11.30)		バーゼル ストリート 5
(31) 優先権主張番号	60/684, 152	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成17年5月23日 (2005.5.23)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100077517
(31) 優先権主張番号	60/696, 981		弁理士 石田 敬
(32) 優先日	平成17年7月5日 (2005.7.5)	(74) 代理人	100087871
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 福本 積
(31) 優先権主張番号	60/697, 111	(74) 代理人	100087413
(32) 優先日	平成17年7月6日 (2005.7.6)		弁理士 古賀 哲次
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 シナカルセトの精製

(57) 【要約】

単離されたシナカルセトカルバメート、その調製方法、及び参照マーカ―及び標準としてのシナカルセトカルバメートの使用方法が提供される。シナカルセトカルバメートを実質的に有さないシナカルセト塩、及びその調製方法がまた提供される。

【化 1】



10

で表されるシナカルセト (cinacalcet) 不純物、すなわちシナカルセトカルバメート。

【請求項 2】

請求項 1 記載の単離されたシナカルセトカルバメート不純物。

【請求項3】

約0.03面積%～約0.15面積%の量で請求項1記載のシナカルセト不純物を含んで成るシナカルセト塩。

【請求項4】

前記塩が、シナカルセト塩酸塩である請求項 3 記載のシナカルセト塩。

20

【請求項5】

請求項 4 記載のシナカルセト塩酸塩の調製方法であって、

a. シナカルセトカルバメートを、約 3 % ~ 約 6 % の量で含むシナカルセト塩基を、アセトン、直鎖又は枝分れ鎖の C_{2-8} エーテル、それらの混合物、及び水から成る群から選択された溶媒に溶解し；

b. 沈殿物を得るために塩化水素を混合し；そして

c. シナカルセト塩酸塩を回収する：

ことを含んで成る方法。

【請求項 6】

前記溶媒が、アセトン又はメチルtert - ブチルエーテルである請求項5記載の方法。

30

【請求項 7】

前記塩化水素が、気体又は水溶液である請求項 5 又は 6 記載の方法。

【請求項 8】

前記塩化水素気体である請求項7記載の方法。

【請求項 9】

シナカルセト塩基又は塩におけるシナカルセトカルバメートの存在を決定するための参照マーカ―としてシナカルセトカルバメートを使用するための方法であって、

a) 請求項 1 記載のシナカルセトカルバメートを含んで成る参照マーカールにおけるクロマトグラフィー方法により、シナカルセトカルバメートに対応する保持時間を決定し；

b) 前記クロマトグラフィー方法によりシナカルセト塩基又は塩のサンプルを試験し；
そして

40

c) サンプルにおけるシナカルセトカルバメートの存在を同定するために、段階 a) における保持時間を使用する；

ことを含んで成る方法。

【請求項 10】

前記クロマトグラフィー方法が、HPLC又はTLCである請求項9記載の方法。

【請求項 1 1】

シナカルセト塩又は塩基におけるシナカルセトカルバメートの量を決定するための参照標準としてシナカルセトカルバメートを使用するための方法であって、既知量の請求項 1 記載のシナカルセトカルバメートを含んで成る参照標準におけるシナカルセトカルバメー

50

トに対応するピーク下の面積を測定するためにクロマトグラフィー方法を用い；そしてシナカルセトカルバメートにより汚染されたシナカルセト塩又は塩基を含んで成るサンプルにおいて測定されるピーク下の面積と、前記ピークの測定された面積とを比較することにより、サンプルにおけるシナカルセトカルバメートのレベルを決定する；

ことを含んで成る方法。

【請求項 1 2】

前記クロマトグラフィー方法が、HPLC又はTLCである請求項11記載の方法。

【請求項 1 3】

HPLCにより決定される場合、約0.03～約0.15面積%の量で、請求項 1 記載のシナカルセトカルバメートを含んで成るシナカルセト塩を調製するための方法であって、

10

(a) シナカルセト塩基の 1 又は複数のバッチの 1 又は複数のサンプルを供給し；

(b) 個々の (a) のサンプルにおけるシナカルセトカルバメートのレベルを測定し；

(c) 段階 (b) において行われる測定に基づいて、HPLCにより決定される場合、約 3 面積%～約 6 面積%の量でシナカルセトカルバメートのレベルを含んで成るサンプルに基づいてシナカルセト塩基バッチを選択し；

(d) シナカルセト塩を調製するために、段階 (c) において選択されたバッチを使用し；

(e) 前記バッチを、アセトン、直鎖又は枝分れの C_{2-8} エーテル、その混合物及び水から成る群から選択された溶媒に溶解し；

(f) 沈殿物を得るために酸を混合し；そして

20

(g) シナカルセト塩を回収する；

段階を含んで成る方法。

【請求項 1 4】

前記段階 (d) のシナカルセト塩が、HPLCにより決定される場合、約0.03～0.015面積%の量で存在する請求項13記載の方法。

【請求項 1 5】

HPLCにより決定される場合、約0.03～約0.15面積%の量で、請求項 1 記載のシナカルセトカルバメートを含んで成るシナカルセト塩を調製するための方法であって、

(a) シナカルセト塩基の 1 又は複数のバッチの 1 又は複数のサンプルを供給し；

(b) 個々の (a) のサンプルにおけるシナカルセトカルバメートのレベルを測定し；

30

(c) 段階 (b) において行われる測定に基づいて、HPLCにより決定される場合、約0.15面積%の量でシナカルセトカルバメートのレベルを含んで成るサンプルに基づいてシナカルセト塩基バッチを選択し；

(d) シナカルセト塩を調製するために、段階 (c) において選択されたバッチを使用し；

(e) 前記バッチを、アセトン、直鎖又は枝分れの C_{2-8} エーテル、その混合物及び水から成る群から選択された溶媒に溶解し；

(f) 沈殿物を得るために酸を混合し；そして

(g) シナカルセト塩を回収する；

段階を含んで成る方法。

40

【請求項 1 6】

HPLCによれば約0.03面積%～約0.15面積%のシナカルセトカルバメートを有する、請求項3又は4記載のシナカルセト塩、及び少なくとも1つの医薬的に許容できる賦形剤を含んで成る医薬組成物。

【請求項 1 7】

医薬組成物の調製方法であって、HPLCによれば約0.03面積%～約0.15面積%の請求項 1 記載のシナカルセトカルバメートを含むシナカルセト塩と、少なくとも1つの医薬的に許容できる賦形剤とを一緒にすることを含んで成る方法。

【請求項 1 8】

参照マーカー又は参照標準としての請求項 1 記載のシナカルセトカルバメートの使用。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野：

本発明は、シナカルセト（cinacalcet）不純物、すなわちシナカルセトカルバメートに関する。

【背景技術】

【0002】

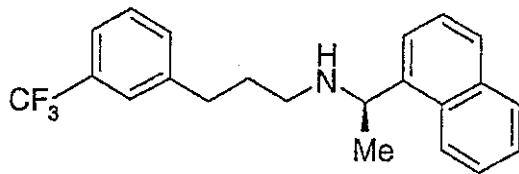
発明の背景：

(R) - 1 - メチル - N - [3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロピル] - 1 - ナフタレンメタンアミン（“シナカルセト”又は“CNC”）は、226256 - 56 - 0のCAS番号、 $C_{22}H_{22}F_3N$ の式、及び次の構造：

10

【0003】

【化1】



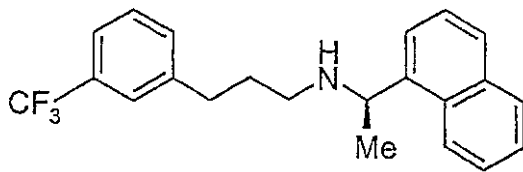
20

を有する。

【0004】

シナカルセトは、364782 - 34 - 3のCAS番号及び次の構造：

【化2】



30

·HCl

を有する、シナカルセト塩酸塩（“CNC - HCl”）の遊離塩基形である。

【0005】

CNC - HClは、SENSIPARTMとして市販されており、そしてFDAにより許可されているカルシウム擬似薬（Calcimimetics）として知られている種類の化合物における最初の薬物であった。カルシウム擬似薬は、カルシウム受容体を活性化することにより副甲状腺ホルモン（“PTH”）の分泌を低める経口活性の小分子の種類である。PTHの分泌は通常、カルシウム感受性受容体により調節される。カルシウム擬似薬は、カルシウムに対するこの受容体の感受性を高め、副甲状腺ホルモンの放出を阻害し、そして数時間内にPTHレベルを低める。

40

【0006】

カルシウム擬似薬は、上皮小体亢進症、すなわち副甲状腺上のカルシウム受容体が血流におけるカルシウムに対して正しく応答するのに失敗する場合にもたらされるPTHの過剰分泌により特徴づけられる状態を処理するために使用される。二次上皮小体亢進症のインジケータであるPTHの高められたレベルは、カルシウム及びリンの変更された代謝、骨

50

の痛み、骨折、及び心血管死についての高められた危険性に関連している。カルシウム擬似薬として、CNC - HClは、慢性腎臓疾患を有する患者における二次上皮小体亢進症の透析による処理のために許可されている。CNC - HClによる処理は、PTHの血清レベル、及びカルシウム/リンイオン生成物、すなわち血液におけるカルシウム及びリンの量の程度を低める。

【 0 0 0 7 】

無機イオン受容体活性分子、特にカルシウム受容体 - 活性分子、例えばシナカルセトの一般構造を有するそれらは、アメリカ特許第6,011,068号に開示されている。アメリカ特許第6,211,244号は、シナカルセト及びそのような化合物の製造方法に関連するカルシウム受容体活性化化合物を開示する。シナカルセト及びその鏡像異性体は、アメリカ特許第6,211,244号 ; Drugs of the Future, 27(9), 831(2002) ; アメリカ特許第5,648,541号、第4,966,988号 ; 及びTetrahedron Letters (2004) 45: 8355, フィットノート12に開示される方法を用いて、種々の方法により生成され得る。

10

【 0 0 0 8 】

合成化合物のように、シナカルセト塩は、加工不純物、例えば未処理の出発材料、出発材料に含まれる不純物の化学的誘導体、合成副生成物、及び分解生成物を含むことができる。活性医薬成分 (“APT”) に存在する不純物が、例えば貯蔵の間、又は製造工程、例えば化学的合成の間、APIの分解から発生することはまた当業界において知られている。

【 0 0 0 9 】

APIの保存寿命における因子である安定性の他に、商業的製造工程において生成されるAPIの純度は、商業化のための必要な条件である。商業的製造工程の間に導入される不純物は、非常に少量に制限され、そして好ましくは実質的に不在である。例えば、API製造についてのヒト使用Q7Aガイダンスのための医薬の登録に関する技術的必要条件の八 - モナイゼーションに基づく国際会議 (“ICH”) は、加工不純物が設定限界以下に維持されることを要求する。ガイダンスは、原料の品質、及び加工パラメーター、例えば温度、圧力、時間、及び理論的比率、例えば製造工程における精製段階、例えば結晶化、蒸留及び液体 - 液体抽出を特定する。

20

【 0 0 1 0 】

化学反応の生成物混合物はまれに、医薬標準を満たすのに十分な純度を有する単一の化合物である。反応及び反応に使用される添加試薬の副生成物は、ほとんどの場合、また生成物に存在するであろう。API、例えばシナカルセト塩の加工の間、一定の段階で、それは、連続加工のために及び究極的には、医薬生成物への使用のために適切であるかどうかを決定するために、典型的には高性能液体クロマトグラフィー (“HPLC”) 又は薄層クロマトグラフィー (“TLC”) により、純度について分析されるべきである。APIは、絶対的な純度は、典型的には達成できない理論的な理想であるので、絶対的に純粋である必要はない。むしろ、純度標準は、APIができるだけ不純物を有さないことを確保するように設定され、そして従って、臨床学的使用のためにできるだけ安全である。アメリカ合衆国においては、食品医薬品局ガイドラインは、いくつかの不純物の量が0.1%以下に制限されることを推薦している。

30

【 0 0 1 1 】

一般的に、副生成物、副産物及び添加試薬 (集合的には “不純物”) は、分光学的に、及び/又は他の物理的方法により同定され、そして次に、ピーク位置、例えばクロマトグラムにおけるその位置、又はTLCプレート上のスポットに関連している。Strobel, H.A.; Heineman, W.R., Chemical Instrumentation: A Systematic Approach, 3rd ed. (Wiley & Sons: New York 1989), p. 953 (“Strobel”) を参照のこと。その後、不純物は、クロマトグラムにおけるその相対的位置により同定され得、ここでクロマトグラムにおける位置は、従来、カラム上へのサンプルの注入と、検出器を通しての特定の成分の溶出との間での分として測定される。クロマトグラムにおける相対的位置は、“保持時間” として知られている。

40

【 0 0 1 2 】

50

保持時間は、計測の条件及び多くの他の因子に基づいて平均値を変えることができる。そのような変動が有する効果を緩和するためには、不純物の正確な同定に基づいて、実施者は、不純物を同定するために相対的保持時間（“RRT”）を使用する。Strobel p.922を参照のこと。不純物のRRTは、参照マーカの保持時間により割り算されたその保持時間である。検出できるのに十分な量で、及びカラム飽和しないよう十分に低い量で添加されるか、又はそれに存在する、API以外の化合物を選択し、そしてRRTの決定のための参照マーカとして、その化合物を使用することが好都合である。

【0013】

薬剤製造、研究及び開発における当業者は、比較的純粋な状態の化合物が“参照標準”として使用され得ることを理解している。参照標準は、参照マーカに類似するが、しかし参照標準に関して、単純な定性的分析よりもむしろ定量的分析のために使用され得る。参照標準は、既知の濃度の参照標準の溶液及び未知混合物が同じ技法を用いて分析される場合、“外部標準”である。Strobel p.924; Snyder, L.R.; Kirkland, J.J. *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2d ed. (John Wiley & Sons: New York 1979), p. 549 (“Snyder”)を参照のこと。混合物における化合物の量は、検出器応答の大きさを比較することにより決定され得る。引用により本明細書に組み込まれるアメリカ特許第6,333,198号を参照のこと。

10

【0014】

参照標準はまた、2種の化合物に対する検出器の感受性の差異を補充する“応答因子”が予定されている場合、混合物におけるもう1つの化合物の量を定量化するために使用され得る。Strobel p.894を参照のこと。このためには、参照標準は混合物に直接的に添加され、そして“内部標準”として知られている。Strobel p.925; Snyder p.552を参照のこと。

20

【0015】

参照標準は、参照標準の意図した添加を伴わないで、未知の混合物が“標準添加”として知られている技法を用いて、検出できる量の参照標準化合物を含む場合、内部標準として作用することができる。

【0016】

“標準添加技法”においては、少なくとも2種のサンプルが、既知及び異なった量の内部標準を添加することにより調製される。Strobel, pp. 391-293; Snyder, pp.591, 572を参照のこと。添加を伴わない混合物に存在する参照標準のために検出器応答の割合は、個々のサンプルに添加される参照応答の量に対応する検出器応答をプロットし、そして参照標準のゼロ濃度に対するプロットを外挿することにより決定され得る。例えば、Strobel, 図11.4, p.392を参照のこと。HPLCにおける検出器（たとえば、紫外線（“UV”）検出器又は屈折率検出器）の応答が存在することができ、そして典型的には、HPLCカラムから検出する個々の化合物について異なる。既知のように、応答因子は、カラムから検出する異なった化合物に対する検出器の応答シグナルのこの差異を説明する。

30

【0017】

当業者に知られているように、加工不純物の管理は、それらの化学構造及び合成路を理解することにより、及び最終生成物における不純物の量に影響を及ぼすパラメーターを同定することにより、高く増強される。

40

【0018】

シナカルセットにおける不純物、例えば未反応出発材料、反応の副産物、副反応の生成物、又は分解生成物（但し、それらだけには限定されない）は所望されず、そして極端な場合、APIを含む用量形により処理される患者に対して有害であり得る。従って、シナカルセットサンプルにおける不純物のレベルを決定し、そしてその不純物を除去する方法が、当業界において必要である。

【発明の開示】

【0019】

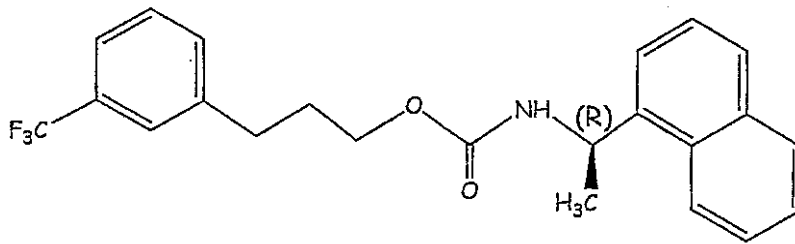
発明の要約：

50

1つの態様においては、本発明は、下記式：

【0020】

【化3】



10

【0021】

で表されるシナカルセト不純物、すなわちシナカルセトカルバメート、3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル(R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチルカルバメート(“CNC-カルバメート”)を提供する。

もう1つの態様においては、本発明は、HPLCにより測定される場合、約0.03～約0.15面積%の量でシナカルセトカルバメートを有するシナカルセト塩を提供する。

【0022】

もう1つの態様においては、本発明は、クロマトグラフィー方法、好ましくはHPLC又はTLCにより測定される場合、約0.03～約0.15面積%の量でシナカルセトカルバメートを含むシナカルセト塩、すなわちシナカルセト塩酸塩を調製するために方法を提供し、ここで前記方法は、(a)クロマトグラフィー方法により決定される場合、シナカルセトカルバメートを、約3%～約6%の量で含むシナカルセト塩基を、アセトン、直鎖又は枝分れ鎖のC₂₋₈エーテル、それらの混合物、又は水に溶解し；(b)沈殿物を得るために塩化水素を混合し；そして(c)シナカルセト塩酸塩を回収する段階を含んで成る。

20

【0023】

もう1つの態様においては、本発明は、参照マーカー又は参照標準としてシナカルセトカルバメートを用いるための方法を提供する。シナカルセトカルバメートは、シナカルセト塩酸塩のサンプルにおけるシナカルセトカルバメートの存在を決定するために参照マーカーとして使用され得る。さらに、シナカルセトカルバメートは、CNC-カルバメートの相対的量を決定するための参照標準として使用され得る。

30

【0024】

もう1つの態様においては、本発明は、(a)シナカルセト塩基の1又は複数のバッチの1又は複数のサンプルを供給し；(b)個々の(a)のサンプルにおけるCNC-カルバメートのレベルを測定し；(c)段階(b)において行われる測定に基づいて、HPLCにより決定される場合、約3面積%～約6面積%の量でCNC-カルバメートのレベルを含んで成るサンプルに基づいてシナカルセト塩基バッチを選択し；そして(d)シナカルセト塩を調製するために、段階(c)において選択されたバッチを使用する段階を含んで成る、CNC-カルバメートを含むシナカルセト塩の調製方法を提供する。

40

【0025】

段階(a)のシナカルセト塩基サンプルが、段階(b)における測定によれば、約3面積%以上(HPLCによる)のCNC-カルバメートを含む場合、サンプルは、段階(c)の実施の前、精製され得る。

【0026】

もう1つの態様においては、本発明は、HPLCにより決定される場合、約0.03面積%～約0.15面積%のシナカルセトカルバメートを有するシナカルセト塩基又はその塩、及び少なくとも1つの医薬的に許容できる賦形剤を含んで成る医薬組成物を提供する。

【0027】

50

もう1つの態様においては、本発明は、HPLCにより決定される場合、約0.03面積%～約0.15面積%のCNC-カルバメートを含むシナカルセト塩と、少なくとも1つの医薬的に許容できる賦形剤とを組合すことを含んで成る、医薬組成物の調製方法を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0028】

本発明の特定の記載：

本明細書において使用される場合、室温とは、約18～約25、好ましくは約20～約22の温度を意味する。

【0029】

本明細書において使用される場合、“CNC”とは、シナカルセトを意味する。

10

本明細書において使用される場合、“シナカルセト塩”は、シナカルセト塩基のpKaよりも低いpKaを有するいずれかの塩であり得る。そのような塩を形成するために使用され得る適切な酸は、HCl, HBr, H₂SO₄, シュウ酸、酒石酸、琥珀酸及びクエン酸を包含する。より好ましくは、シナカルセト塩は、シナカルセトHClである。

【0030】

本明細書において使用される場合、用語“参照マーカ―”は、例えばクロマトグラムにおける、又は薄層クロマトグラフィー（TLC）プレート上のそれらの位置に基づいて混合物の成分を同定するために定性的分析において使用される。Strobel pp. 921, 922, 953を参照のこと。このためには、化合物は、それが混合物に存在する場合、混合物に添加される必要は必ずしもない。“参照マーカ―”は、定性的分析のためにのみ使用されるが、ところが参照標準は定量的又は定性的分析、又は両者のために使用され得る。従って、参照マーカ―は、参照標準のサブセットであり、そして参照標準の定義内に包含される。

20

【0031】

本明細書において使用される場合、用語“参照標準”とは、活性医薬成分の定量的及び定性的分析のために使用され得る化合物を意味する。例えば、化合物のHPLC保持時間は、相対的保持時間の決定を可能にし、従って定性的分析を可能にする。HPLCカラム中への注入の前、溶液における化合物の濃度は、HPLCピーク下の面積の比較を可能にし、従って、定義的分析を可能にする。

【0032】

参照標準は、上記一般的用語で説明される。しかしながら、当業者により理解されるように、検出器応答は例えば、UV又は屈折率検出により、HPLCシステムの溶離剤又は火炎イオン化検出（“FID”）又は熱伝導率検出から、ガスクロマトグラフィーの溶離剤、又は他の検出器応答、例えば蛍光TLCプレート上のスポットのUV吸収率から得られるクロマトグラムのピークの高さ又は積分されたピーク面積であり得る。参照標準の位置は、シナカルセト塩及びシナカルセト塩の不純物についての相対的保持時間を計算するために使用され得る。

30

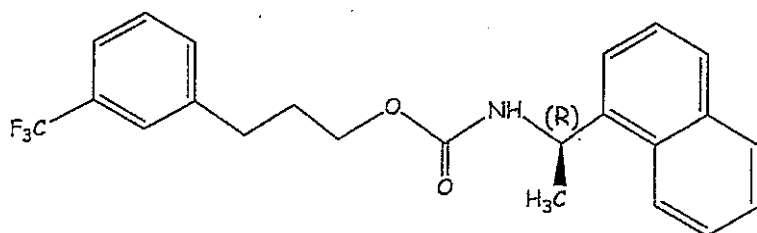
【0033】

1つの態様においては、本発明は、質量分光（“MS”）分析により測定される場合、401g/モルの分子量を有し、そして下記式：

【0034】

40

【化4】



50

【 0 0 3 5 】

で表されるシナカルセト不純物、すなわちシナカルセトカルバメート（“CNC - カルバメート”）を提供する。

【 0 0 3 6 】

本発明のCNC - カルバメートは、約1.67、1.95、2.73、4.12、5.11、5.68及び7.35 - 8.15ppmで水素化学シフトを有する ^1H NMRスペクトル；約21.59、30.42、31.96、46.58、63.99、122.16 - 142.23及び155.63ppmで炭素化学シフトを有する ^{13}C NMRスペクトル；及びHPLC分析において約22 - 23分の保持時間（“RT”）又は約2.6の相対的保持時間（“RRT”）、例えば書きに記載される1つから選択されるデータにより特徴づけられ得る。

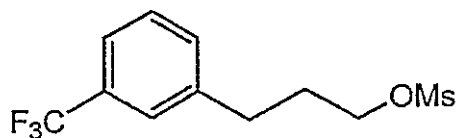
【 0 0 3 7 】

10

CNC - カルバメートは、アメリカ仮出願番号60/681,671号及び第60/702,918号に開示される方法によるシナカルセト塩基の合成において形成することができる。この方法は、高温での溶媒と共に塩基の存在下で、下記式II：

【 0 0 3 8 】

【化5】



20

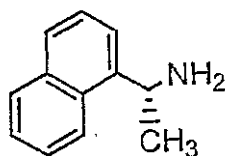
(II)

で表されるメシレート（FTOMs）と、下記式III：

【 0 0 3 9 】

【化6】

30

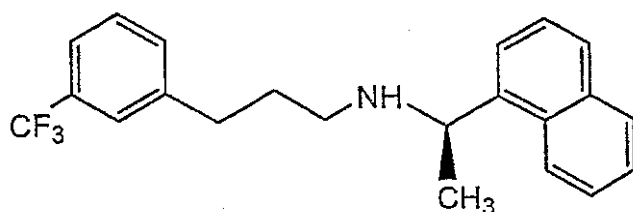


(III)

40

で表される（R） - ナフチルエチルアミン（“R - NEA”）とを組合し、下記式（IV）：

【化 7】



(IV)

10

で表されるCNC塩基を得ることを含んで成る。

【0040】

CNC塩基はさらに、酸と反応され、シナカルセト塩基が形成される。選択されるシナカルセト塩は、シナカルセト塩基のpKaよりも低いpHaを有するいずれかの塩であり得る。そのような塩を形成するために使用され得る適切な酸とは、HCl、HBr、H₂SO₄、シュウ酸、酒石酸、琥珀酸及びクエン酸であり得る。より好ましくは、シナカルセト塩は、シナカルセトHClである。

20

【0041】

CNC - カルバメートは、表 1 に示されるようにシナカルセト塩基の合成の間、異なった溶媒を用いて、種々の量で形成され得る。

【0042】

【表 1】

表 1 :

溶媒	CNC塩基への化合物(II)の%転換率	温度	時間	CNC-カルバメートのレベル (HPLCによる%面積)
アセトン	60%	還流 (56°C)	88時間	1.6
メチルイソブチルケトン ("MIBK")	81%	還流 (120°C)	13時間	11.5
MIBK	78%	還流 (80°C)	13時間	4.4
イソプロパノール ("IPA")	88%	還流 (80°C)	17時間	7.2
酢酸エチル ("EtOAc")	80%	還流 (76°C)	30時間	7.0
エタノール ("EtOH")	68%	還流 (78°C)	3時間	10.0
アセトニトリル ("ACN")	93%	還流 (81°C)	16時間	2.9
PTCを有さないトルエン	81%	還流 (110°C)	14時間	12.0
PTCを有するトルエン (TBAB)	39%	80°C	13時間	40.5
PTCを有するトルエン (アリコート336)	23%	80°C	2.5時間	31.0

30

40

【0043】

本発明のもう 1 つの態様においては、単離された CNC - カルバメートが提供される。シナカルセト塩基の合成の間に形成される CNC - カルバメートは、CNC - カルバメートを含むシナカルセト塩基をカラムクロマトグラフィーにゆだねることにより単離され得る。カラムクロマトグラフィーは、固定相としてシリカゲル、及び 10 分間にわたって、100% n -

50

ヘキサンから出発して、20%酢酸エチル/80% n - ヘキサンまで、それが吸着したカラムからCNC - カルバメートを除去する溶離剤のグラジエントを用いることを包含する。

【0044】

上記カラムクロマトグラフィーにおいては、固定相、すなわち固体吸着剤が垂直ガラス（通常）カラムに配置され、そして移動相、すなわち液体が上部に添加され、そしてカラムを通して下方に流れる（重量又は外圧のいずれかにより）。カラムクロマトグラフィーは一般的に、精製技法として使用され；それは混合物から所望する化合物を単離する。カラムクロマトグラフィーにより分析される混合物は、カラムの上部に適用される。液体溶媒（溶離剤）が、重力により又は空気圧の適用により、カラムに通される。平衡化が、吸着剤上に吸着される溶出と、カラムを通して下方に流れる移動相との間で確立される。混合物における異なった成分が固定相及び移動相との異なった相互作用を有するので、それらは種々の程度に移動相と共に実施され、そして分離が達成されるであろう。個々の成分又は溶離剤が、カラムの底から溶媒ドリップとして集められる。

10

【0045】

もう1つの態様においては、本発明は、クロマトグラフィー方法により決定される場合、約0.03～約0.15面積%の量でCNC - カルバメートを有するシナカルセット塩を提供する。好ましくはシナカルセット塩は、シナカルセットHClである。

【0046】

さらにもう1つの態様においては、本発明は、クロマトグラフィー方法、好ましくはHPLC又はTLCにより測定される場合、約0.03～約0.15面積%の量でCNC-カルバメートを含むシナカルセット塩を調製するために方法を提供し、ここで前記方法は、(a)クロマトグラフィー方法により決定される場合、シナカルセットカルバメートを、約3%～約6%の量で含むシナカルセット塩基を、アセトン、直鎖又は枝分れ鎖のC₂₋₈エーテル、それらの混合物、又は水に溶解し；(b)沈殿物を得るために塩化水素を混合し；そして(c)シナカルセット塩酸塩を回収する段階を含んで成る。

20

【0047】

好ましい溶媒は、アセトン又はメチルtert - ブチルエーテル（“MTBE”）である。添加されるHClは、気体の形か又は水溶液で存在することができる。好ましくは、HClは、気体として添加される。より好ましくは、気体HClは、シナカルセット塩基に対して約1～2当量の量で添加される。HClが水性である場合、それは好ましくは、約1.5当量の量において約1Nの濃度で添加される。好ましくは、反応は室温で存在する。得られるシナカルセットHClは、結晶形で存在することができる。

30

【0048】

本発明のもう1つの観点においては、参照マーカ－又は参照標準としてのCNC - カルバメートの使用が提供される。

【0049】

シナカルセット塩基又は塩におけるシナカルセットカルバメートの存在を決定するための参照マーカ－としてのシナカルセットカルバメートの使用は、(a)CNC-カルバメートを含んで成る参照マーカ－におけるクロマトグラフィー方法、例えばHPLC又はTKCにより、シナカルセットカルバメートに対応する保持時間を決定し；(b)前記クロマトグラフィー方法によりシナカルセット塩基又は塩のサンプルを試験し；そして(c)サンプルにおけるシナカルセットカルバメートの存在を同定するために、段階(a)における保持時間を使用することを含んで成る方法によってである。

40

【0050】

もう1つの態様においては、(a)既知量のCNC-カルバメートを含んで成る参照標準におけるCNC-カルバメートに対応するピーク下の面積を測定するためにクロマトグラフィー方法、例えばHPLC又はTLCを用い；そして(b)CNC-カルバメートにより汚染されたシナカルセット塩又は塩基を含んで成るサンプルにおけるピーク下の面積と、前記段階(a)の面積とを比較することにより、サンプルにおけるCNC-カルバメートのレベルを決定することを含んで成る、シナカルセット塩又は塩基におけるCNC-カルバメートの量を決定するための

50

方法が提供される。

【0051】

当業者は、クロマトグラフィー方法を実施するには困難ではないであろう。1つの例においては、HPLC方法は、(a) CNCのサンプルと、1:1の比でのアセトニトリル:水の混合物とを組合し、溶液を得；(b) 室温で維持される、100×4.6mm BDS Hypersil C-18 (又は類似する) カラム中に前記溶液を注入し；(c) 3:2の体積比での緩衝液:アセトニトリルの混合物、及びアセトニトリル、及び2:9:9の比での緩衝液:アセトニトリル:エタノールの混合物を、溶離剤として用いて、前記カラムからサンプルを徐々に溶出し；そして(d) 好ましくは243nmの波長で、UV検出器により適切なサンプルにおけるNCカルバメートの量を測定する段階を包含する。

10

【0052】

本発明のさらなるもう1つの態様においては、クロマトグラフィー方法により決定される場合、約0.03~約0.15面積%の量で、CNC-カルバメートを含んで成るシナカルセト塩を調製するための方法が提供され、ここで前記方法は、(a) シナカルセト塩基の1又は複数のバッチの1又は複数のサンプルを供給し；(b) 個々の(a)のサンプルにおけるシナカルセトカルバメートのレベルを測定し；(c) 段階(b)において行われる測定に基づいて、HPLCにより決定される場合、約3面積%~約6面積%の量でシナカルセトカルバメートのレベルを含んで成るサンプルに基づいてシナカルセト塩基バッチを選択し；そして(d) シナカルセト塩を調製するために、段階(c)において選択されたバッチを使用することを含んで成る。

20

【0053】

好ましくは、段階(d)の調製されるシナカルセト塩は、HPLCにより決定される場合、約0.03~約0.15面積%の量で存在する。

段階(a)のシナカルセト塩基サンプルが、段階(b)における測定によれば、約3面積%以上(HPLCによる)のCNC-カルバメートを含む場合、サンプルは、段階(c)の実施の前、精製され得る。

【0054】

もう1つの態様においては、本発明は、HPLCにより決定される場合、約0.03面積%~約0.15面積%のシナカルセトカルバメートを有するシナカルセト塩基又はその塩、及び少なくとも1つの医薬的に許容できる賦形剤を含んで成る医薬組成物を提供する。

30

もう1つの態様においては、本発明は、HPLCにより決定される場合、約0.03面積%~約0.15面積%のCNC-カルバメートを含むシナカルセト塩と、少なくとも1つの医薬的に許容できる賦形剤とを組合すことを含んで成る、医薬組成物の調製方法を提供する。

【実施例】

【0055】

HPLC方法：

CNC-カルバメートを分析するためのHPLC方法：

カラム & 充填物：Hypersil GOLD 250mm 4.6mm 3µ C.N25003-254630

溶離剤：40% - 0.02のKH₂PO₄ (KOHによりpH = 6.0に調節された)
60% - アセトニトリル

40

停止時間：35分

流速：1.0ml/分

検出器：210nm

注入体積 10 µl

希釈剤：50% 水：50% ACN

カラム温度：周囲温度

【0056】

シナカルセトHClのサンプルを、50mlのメスフラスコ中に約10mgのシナカルセトHClを正確に計量し、溶解し、そして希釈剤により希釈することにより調製する。次に、サンプルを、HPLCカラム中に注入し、グラジエントの端までクロマトグラムを続ける。個々の不純

50

物の面積を、適切な積分器を用いて決定する。

【 0 0 5 7 】

サンプルにおける不純物を、次の通りにして計算する：

【 数 1 】

$$\text{サンプル中の不純物 (\%)} = \frac{\text{サンプル中の不純物面積}}{\sum \text{全ピーク的面積}} \times 100$$

10

【 0 0 5 8 】

CNCのサンプルを、1 : 1の比でのアセトニトリル：水の混合物と組合し、溶液を得た。その溶液を、室温で100 × 4.6mm BDS Hypersil C-18（又は類似する）カラム中に注入した。サンプルを、3 : 2の体積比での緩衝液：アセトニトリルの混合物、及びアセトニトリル、及び2 : 9 : 9の比での緩衝液：アセトニトリル：エタノールの混合物を、溶離剤として用いて、カラムから徐々に溶出し、そして；好ましくは243nmの波長で、UV検出器により適切なサンプルにおけるCNCカルバメートの量を測定する。

【 0 0 5 9 】

CNCカルバメートにより実質的に汚染されたシナカルセト塩基の調製：

例 1：

20

25.5gのメシレート（FTOMs）を、アセトニトリル（204ml）に溶解した。（R）- 1 - ナフチルエチルアミン（14.5ml）及び無水K₂CO₃（24.9g）を添加し、そしてその反応混合物を還流温度に加熱し、そして還流下で16時間、維持した。次に、塩を濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。残渣をDCM（75ml）に溶解した。得られる溶液を、5 %HCl水溶液（pH = 1）、次に、NaHCO₃の飽和溶液（pH = 8 ~ 9）、及び最終的に水により洗浄した。有機相を分離し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして濾過した。溶媒を、乾燥まで蒸発し、HPLCによれば3面積%のCNC - カルバメートを含むシナカルセト塩基33.4gを得た。

【 0 0 6 0 】

例 2：

30

10.0gのメシレート（FTOMs）（1当量）を、トルエン（60ml）に溶解した。（R）- 1 - ナフチルエチルアミン（0.98当量）及び無水K₂CO₃（2当量）を添加し、そしてその反応混合物を還流温度に加熱し、そして還流下で14時間、維持した。次に、塩を濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。残渣をDCM（75ml）に溶解した。得られる溶液を、5 %HCl水溶液（pH = 1）、次に、NaHCO₃の飽和溶液（pH = 8 ~ 9）、及び最終的に水により洗浄した。有機相を分離し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして濾過した。溶媒を、乾燥まで蒸発し、HPLCによれば12面積%のCNC - カルバメートを含むシナカルセト塩基11.0gを得た。

【 0 0 6 1 】

例 3：

40

5.0gのメシレート（FTOMs）（1当量）を、トルエン（80ml）に溶解した。（R）- 1 - ナフチルエチルアミン（0.98当量）及び無水K₂CO₃（2当量）を添加し、そしてその反応混合物を80℃に12時間、加熱した。次に、テトラブチルアンモニウムプロミド（“TBAB”）（FTOMモル当たり5%）を添加した。その混合物を、80℃でさらに1時間、加熱した。塩を濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。残渣をDCM（75ml）に溶解した。

【 0 0 6 2 】

得られる溶液を、5 %HCl水溶液（pH = 1）、次に、NaHCO₃の飽和溶液（pH = 8 ~ 9）、及び最終的に水により洗浄した。有機相を分離し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして濾過した。溶媒を、乾燥まで蒸発し、HPLCによれば40.5面積%のCNC - カルバメートを含むシナカルセト塩基を得た。CNC - カルバメートを、シリカゲル上で、10分間カラムクロマトグラフィーにより単離した；溶離剤のグラジエント：100%のn - ヘキサン - 2

50

0%の酢酸エチル/80%のn-ヘキサン。

【0063】

精製方法 - 汚染されたシナカルセト塩基から実質的に純粋なCNCカルバメートを含むシナカルセト塩酸塩の調製：

例 4：

例 1 に従って調製されたシナカルセト塩基 (2.0g) を、室温でアセトン (4ml) に溶解した。次に、1NのHCl (1.5当量) 及び水 (40ml) を添加した。その混合物を室温で4時間、攪拌し、沈殿物を得た。生成物を、濾過により単離し、水 (10ml) により洗浄し、そして真空オープンにおいて50℃で24時間、乾燥し、HPLCにより測定される場合、0.15面積%以下のCNC - カルバメートを含むシナカルセト塩酸塩1.75gを得た (HPLCによれば、99.9%の純度)。

10

【0064】

例 5：

CNC塩基 (3.15g) を、室温でMTBE (15体積) に溶解し、HClガスを、シナカルセト塩酸塩のさらなる結晶化が観察されなくなるまで、前記得られる溶液において泡立てた。スラリーを、室温で、さらに1時間、攪拌した。次に、生成物を濾過により単離し、MTBE (2 × 2 ml) により洗浄し、そして真空オープンにおいて50℃で16時間、乾燥し、HPLCによれば、0.1面積%以下のCNC - カルバメートを含むCNC HCl 1.93gを得た。

【0065】

例 6：

CNC塩基 (3.0g) を、室温でMTBE (20体積) に溶解し、HClガスを、シナカルセト塩酸塩のさらなる結晶化が観察されなくなるまで、前記得られる溶液において泡立てた。スラリーを、室温で、さらに1時間、攪拌した。次に、生成物を濾過により単離し、MTBE (2 × 2 ml) により洗浄し、そして真空オープンにおいて50℃で15時間、乾燥し、HPLCによれば、0.1面積%以下のCNC - カルバメートを含むCNC HCl 2.08gを得た。

20

【0066】

本明細書に開示される発明は上記に言及される目的を実現するために十分に計算されていることは明らかであるが、多くの修飾及び態様が当業者により考案され得ることは理解されるであろう。従って、そのようなすべての修飾及び態様は、本発明の範囲内で行われる。

30

【図面の簡単な説明】

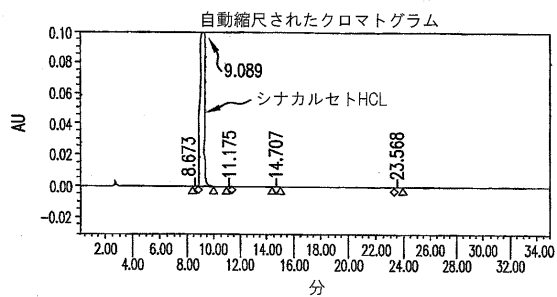
【0067】

【図 1】図 1 は、カルバメートを実質的に有さないシナカルセトHClサンプルの典型的なHPLCクロマトグラムを示す。

【 図 1 】

カルバメートを有さないシナカルセットHClサンプルの典型的なHPLCクロマトグラム

サンプル名称	MS-1241	サンプル型	未知
バイアル	26	得られた方法組	CNC塩基
注入	1	加工方法	CNC
注入体積	10.00 μ l		
チャネル	996		
実施時間	35.0 分		



加工されたチャネル説明PDA210.0nm

ピーク結果

	名称	RT	面積	高さ	%面積	%高さ	量
1		8.673	3309	402	0.04	0.04	
2		9.089	9227840	937366	99.85	99.88	
3		11.175	3177	318	0.03	0.03	
4		14.707	3331	224	0.04	0.02	
5		23.568	4417	206	0.05	0.02	

FIG.1

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/020303

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C271/12 C07C211/30 C07C209/84 A61K31/137 A61P5/14		
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) C07C A61K A61P		
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, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SORBERA, L.A. ET AL: "Cinacalcet hydrochloride" DRUGS OF THE FUTURE, vol. 27, no. 9, 2002, pages 831-836, XP002403819 cited in the application page 832; sequence 1	3-8, 13-17
A	US 6 211 244 B1 (VAN WAGENEN BRADFORD C [US] ET AL) 3 April 2001 (2001-04-03) cited in the application examples 6-17; compound 22j	1-18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 30 October 2006		Date of mailing of the international search report 14/11/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2220 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer MATES VALDIVIELSO, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International application No

PCT/US2006/020303

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6211244	B1	03-04-2001	BR 9509411 A	30-12-1997
			CA 2202879 A1	02-05-1996
			CZ 292709 B6	12-11-2003
			DE 122005000033 I1	29-09-2005
			DK 1203761 T3	11-04-2005
			EP 0787122 A2	06-08-1997
			ES 2234768 T3	01-07-2005
			HK 1046900 A1	29-07-2005
			HK 1020041 A1	05-11-2004
			HU 77980 A2	01-02-1999
			PT 1203761 T	29-04-2005
			RU 2195446 C2	27-12-2002
			TW 568896 B	01-01-2004

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 P 5/16 (2006.01) A 6 1 P 5/16

(31)優先権主張番号 60/698,613
 (32)優先日 平成17年7月11日(2005.7.11)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/701,232
 (32)優先日 平成17年7月20日(2005.7.20)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/702,918
 (32)優先日 平成17年7月26日(2005.7.26)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/706,910
 (32)優先日 平成17年8月9日(2005.8.9)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/730,050
 (32)優先日 平成17年10月24日(2005.10.24)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/732,083
 (32)優先日 平成17年10月31日(2005.10.31)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/733,008
 (32)優先日 平成17年11月2日(2005.11.2)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/734,669
 (32)優先日 平成17年11月7日(2005.11.7)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/735,126
 (32)優先日 平成17年11月8日(2005.11.8)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/738,827
 (32)優先日 平成17年11月21日(2005.11.21)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/741,787
 (32)優先日 平成17年12月1日(2005.12.1)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/750,910
 (32)優先日 平成17年12月15日(2005.12.15)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/794,804
 (32)優先日 平成18年4月24日(2006.4.24)
 (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, LV, 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, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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 100108903

弁理士 中村 和広

(72)発明者 リフシツリロン, レビタル

イスラエル国, 4 6 3 2 2 ヘルツリア, キップツシュ ハーボダ ストリート 1 2 エー, アパ
ートメント # 8

(72)発明者 ライジ, ユーリー

イスラエル国, 4 2 3 7 4 ナターニャ, リション レ ザイオン ストリート, 3 4

(72)発明者 ラマティー, レビタル

イスラエル国, 4 7 2 3 6 ラマト - ハシャロン, ソコロブ ストリート 6 9

F ターム(参考) 4C206 AA01 FA07 MA02 MA05 NA20 ZC02 ZC06

4H006 AA01 AA02 AB20 AB84 AD15 AD17 BB15 BB16 BD60 RA04