

(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2014-515392

(P2014-515392A)

(43) 公表日 平成26年6月30日(2014.6.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 (2006.01)	C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 1 1 7 A	4 C 0 6 5
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9 (2006.01)	C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 C S P	4 C 0 8 4
A 6 1 K 4 5 / 0 0 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 5 1 9	4 C 0 8 6
A 6 1 P 2 5 / 1 8 (2006.01)	A 6 1 K 4 5 / 0 0	
A 6 1 P 2 5 / 2 4 (2006.01)	A 6 1 P 2 5 / 1 8	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2014-513240 (P2014-513240)
 (86) (22) 出願日 平成24年5月30日 (2012.5.30)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年1月28日 (2014.1.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2012/000480
 (87) 国際公開番号 W02012/164242
 (87) 国際公開日 平成24年12月6日 (2012.12.6)
 (31) 優先権主張番号 1592/MUM/2011
 (32) 優先日 平成23年5月30日 (2011.5.30)
 (33) 優先権主張国 インド (IN)

(71) 出願人 511109180
 シプラ・リミテッド
 インド国 ムンバイ 400 008 ム
 ンバイ セントラル
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 ラビクマル ブブパラ
 インド国 カルナタカ バンガロレ - 56
 0043 カルヤン ナガル エイチアー
 ルビーアール レイアウト 1スト プロ
 ック 9トフ エー メイン 3 シー
 クロス エイチ. ナンバー 920

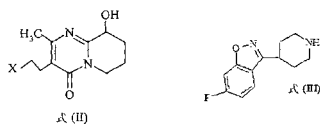
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 パリペリドン の製造方法

(57) 【要約】

本発明は、パリペリドン又はその医薬として許容し得る塩の製造方法であって、好適な溶媒及び塩基中、触媒及び阻害剤の存在下、式(II)の化合物を式(III)の化合物又はその塩と縮合させることであって、ここで該阻害剤が、式(II)の化合物と式(III)の化合物とが反応する前又は式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応が開始する時に該反応系に添加されるものであり、並びに、任意にパリペリドンとその塩に転化すること（式中、X は好適な脱離基である）を含む、前記製造方法を提供する。本発明は、実質的に純粋なパリペリドン又はその塩、該方法により製造されたパリペリドン又はその塩、パリペリドン又はその塩の使用を提供する。

【化1】



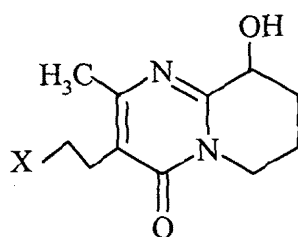
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

パリペリドン又はその医薬として許容し得る塩の製造方法であって、好適な溶媒及び塩基中、触媒及び阻害剤の存在下、式(II)の化合物を

【化 1】

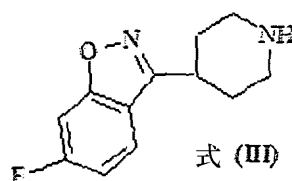


式 (II)

10

式(III)の化合物又はその塩と

【化 2】



式 (III)

20

縮合させることであって、ここで該阻害剤が、式(II)の化合物と式(III)の化合物とが反応する前又は式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応が開始する時に該反応系に添加されるものであり、並びに、任意にパリペリドンとその塩に転化すること（式中、Xは好適な脱離基である）を含む、前記製造方法。

【請求項 2】

式(III)の化合物が塩の形態である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

式(III)の化合物の塩がHCl塩又はHBr塩である、請求項2記載の方法。

【請求項 4】

式(III)の化合物の塩がHCl塩である、請求項2又は請求項 3 記載の方法。

30

【請求項 5】

Xが、フッ化物、塩化物、臭化物、又はヨウ化物から選択されるハロゲン化物である、請求項 1～4 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6】

Xが塩化物である、請求項 1～5 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7】

前記阻害剤が触媒量で存在する、請求項 1～6 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 8】

前記阻害剤が、式(II)の化合物1モルあたり0.01～0.2モルの量で存在する、請求項 1～7 のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項 9】

前記阻害剤が、式(II)の化合物1モルあたり0.01～0.1モルの量で存在する、請求項 1～8 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 10】

前記阻害剤が、ホウ化水素ナトリウム、ホウ化水素カリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、水和ヒドラジン、アルミニウムイソプロポキシド、ホウ化水素リチウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、ブチル化ヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール、第三級ブチルヒドロキニーネ、水素化ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物からなる群から選択され

50

る、請求項 1～9 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 11】

前記阻害剤が、ホウ化水素ナトリウム又はブチル化ヒドロキシトルエンから選択される、請求項 1～10 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 12】

前記阻害剤が、式(II)の化合物1モルあたり0.01～0.2モルの量のホウ化水素ナトリウムを含む、請求項 1～11 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 13】

前記阻害剤が、式(II)の化合物1モルあたり0.06モルの量のホウ化水素ナトリウムを含む、請求項 1～12 のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項 14】

前記阻害剤が、式(II)の化合物1モルあたり0.01～0.06モルの量のブチル化ヒドロキシトルエンを含む、請求項 1～11 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 15】

前記阻害剤が、式(II)の化合物1モルあたり0.011モルの量のブチル化ヒドロキシトルエンを含む、請求項 1～11 又は 14 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 16】

前記触媒が、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウム、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1～15 のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項 17】

前記触媒がヨウ化カリウムである、請求項 1～16 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 18】

前記塩基が、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、重炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1～17 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 19】

前記塩基が炭酸カリウムである、請求項 1～18 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 20】

前記溶媒が、メタノール、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、シクロヘキサン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアミン(DMA)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1～19 のいずれか一項記載の方法。

30

【請求項 21】

前記溶媒がアセトニトリルである、請求項 1～20 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 22】

前記反応混合物が40～80℃の温度範囲に加熱される、請求項 1～21 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 23】

前記反応混合物が50～70℃の温度範囲に加熱される、請求項 1～22 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 24】

前記反応混合物が62～68℃の温度範囲に加熱される、請求項 1～23 のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項 25】

前記方法が遊離塩基形態のパリペリドンを生じる、請求項 1～24 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 26】

前記遊離塩基がその医薬として許容し得る塩に転化される、請求項 25 記載の方法。

【請求項 27】

前記塩がハロゲン化水素酸による処理により形成された酸付加塩である、請求項 26 記載の方法。

50

【請求項 28】

前記塩が、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、2-ヒドロキシプロパン酸、2-オキシプロパン酸、エタン二酸、プロパン二酸、ブタン二酸、(Z)-2-ブテン二酸、(E)-2-ブテン二酸、2-ヒドロキシブタン二酸、2,3-ジヒドロキシブタン二酸、2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパントリカルボン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、2-ヒドロキシ安息香酸、又は4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸からなる群から選択された酸による処理により形成された酸付加塩である、請求項 26 記載の方法。

【請求項 29】

前記塩がHCl塩である、請求項 26 記載の方法。

【請求項 30】

さらなる精製を含む、請求項 1～25 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 31】

前記精製が下記を含む、請求項 30 記載の方法：

- (i) 請求項 1～25 のいずれか一項記載のとおり製造されたパリペリドンに塩素化溶媒に溶解させること；
- (ii) 該溶液を濃縮すること；及び
- (iii) 好適な溶媒を使用して、パリペリドンを単離すること。

【請求項 32】

工程(i)が反応混合物を加熱することを含む、請求項 31 記載の方法。

【請求項 33】

工程(ii)が、加熱、蒸留、及び冷却を含む、請求項 31 又は請求項 32 記載の方法。

【請求項 34】

工程(iii)が、濾過、洗浄、及び真空下での乾燥を含む、請求項 31～33 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 35】

工程(i)に使用される前記塩素化溶媒が、塩化メチレン、塩化エチレン、クロロホルム又はそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 31～34 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 36】

前記塩素化溶媒が塩化メチレンである、請求項 31～35 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 37】

工程(i)の前記塩素化溶媒が第2の溶媒と混合される、請求項 31～36 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 38】

前記第2の溶媒が、メタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、メチルイソブチルケトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、及びアセトニトリル、又はそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 37 記載の方法。最も好ましくは、第2溶媒は、メタノールである。

【請求項 39】

工程(iii)で使用される前記好適な溶媒が、アセトン、メタノール、酢酸エチル、イソプロピルアルコール、メチルイソブチルケトン(MIBK)、アセトニトリル、酢酸イソプロピル、トルエン、又はそれらの混合物よりなる群から選択される、請求項 31～38 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 40】

工程(iii)で使用される前記好適な溶媒がメタノールである、請求項 31～39 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 41】

工程(i)で使用される前記第2の溶媒が工程(iii)で使用される前記好適な溶媒と同じで

10

20

30

40

50

ある、請求項 37 又は請求項 38 記載の方法。

【請求項 42】

パリペリドン又はその医薬として許容し得る塩が0.06%以下のケト不純物を有する、請求項 1～41 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 43】

パリペリドン又はその医薬として許容し得る塩が0.05%以下のケト不純物を有する、請求項 42 記載の方法。

【請求項 44】

パリペリドン又はその医薬として許容し得る塩が0.04%以下のケト不純物を有する、請求項 43 記載の方法。

10

【請求項 45】

パリペリドン又はその医薬として許容し得る塩が0.03%以下のケト不純物を有する、請求項 44 記載の方法。

【請求項 46】

パリペリドン又はその医薬として許容し得る塩が0.02%以下のケト不純物を有する、請求項 45 記載の方法。

【請求項 47】

パリペリドン又はその医薬として許容し得る塩が、25℃で12ヵ月後に観測される時0.06%以下のケト不純物を有する、請求項 1～41 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 48】

20

パリペリドン又はその医薬として許容し得る塩が0.22%以下の総不純物レベルを有する、請求項 1～47 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 49】

パリペリドン又はその医薬として許容し得る塩が0.2%以下の総不純物レベルを有する、請求項 48 記載の方法。

【請求項 50】

パリペリドン又はその医薬として許容し得る塩が0.18%以下の総不純物レベルを有する、請求項 49 記載の方法。

【請求項 51】

パリペリドン又はその医薬として許容し得る塩が、40℃で6ヵ月後に観測される時0.22%以下の総不純物レベルを有する、請求項 1～40 のいずれか一項記載の方法。

30

【請求項 52】

請求項 1～51 のいずれか一項記載のとおりに製造されたパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 53】

実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 54】

0.06%以下のケト不純物を有する、請求項 53 記載の実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 55】

40

0.05%以下のケト不純物を有する、請求項 53 又は請求項 54 記載の実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 56】

0.04%以下のケト不純物を有する、請求項 53～55 のいずれか一項記載の実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 57】

0.03%以下のケト不純物を有する、請求項 53～56 のいずれか一項記載の実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 58】

0.02%以下のケト不純物を有する、請求項 53～57 のいずれか一項記載の実質的に純

50

粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 5 9】

25℃で12ヶ月後に観測される時0.06%以下のケト不純物を有する、請求項 5 3 記載の実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 6 0】

0.22%以下の総不純物レベルを有する、請求項 5 3～5 9 のいずれか一項記載の実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 6 1】

0.2%以下の総不純物レベルを有する、請求項 5 3～6 0 のいずれか一項記載の実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩。

10

【請求項 6 2】

0.18%以下の総不純物レベルを有する、請求項 5 3～6 1 のいずれか一項記載の実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 6 3】

40℃で6ヶ月後に観測される時0.22%以下の総不純物レベルを有する、請求項 5 3～5 9 のいずれか一項記載の実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項 6 4】

請求項 1～5 1 のいずれか一項記載のとおりに製造されたパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩を、1種以上の医薬として許容し得る賦形剤と共に含む医薬組成物。

【請求項 6 5】

パリペリドン又はその塩が、他の活性医薬成分と組み合わせられて前記医薬組成物中に存在する、請求項 6 4 記載の医薬組成物。

20

【請求項 6 6】

請求項 5 3～6 3 のいずれか一項記載の実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩を、1種以上の医薬として許容し得る賦形剤と共に含む医薬組成物。

【請求項 6 7】

前記実質的に純粋なパリペリドン又はその塩が、他の活性医薬成分と組み合わせられて前記医薬組成物中に存在する、請求項 6 6 記載の医薬組成物。

【請求項 6 8】

本明細書の実施例 1～6 を具体的に参照して実質的に記載されているとおりの、パリペリドン又はその塩を製造する方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(発明の技術分野)

本発明は、パリペリドンの製造のための改良された方法に関する。

【背景技術】

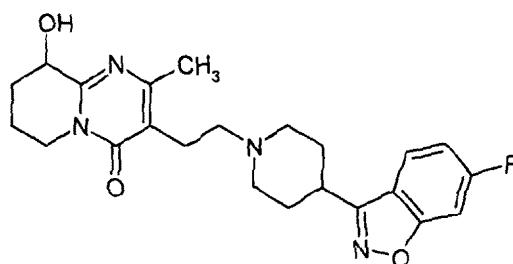
【0 0 0 2】

(発明の背景)

パリペリドンは、3-[2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]エチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-9-ヒドロキシ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンとして化学的に公知であり、以下のとおりに表される：

40

【化 1】



10

【0003】

US5158952は、パリペリドンの合成のための様々な方法を記載しており、その1つの経路は、塩基存在下における3-(2-クロロエチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-9-ヒドロキシ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの6-フルオロ-3-(4-ピペリジニル)-1,2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩との縮合と、それに続くカラムクロマトグラフィーを使用する精製及び適切な溶媒における再結晶を含む。この方法の不利な点は、低い収率及びカラムクロマトグラフィーによる精製である。

【0004】

化学合成により製造される薬物は、通常、その合成又は分解から生じる不純物を含むことが公知である。これらの不純物には、未反応の出発物質、試薬、反応の副産物、副反応の生成物、又は分解産物がある。

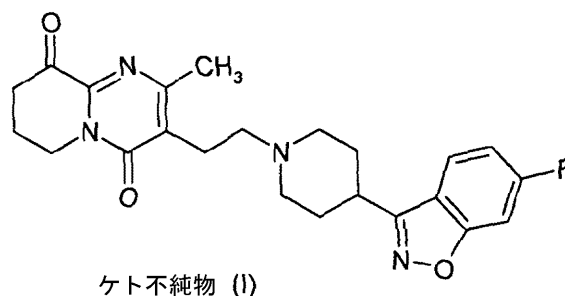
20

【0005】

9-オキソ-リスベリドン(I)は、パリペリドンの合成の間に形成され、最終精製物の純度に影響を及ぼす不純物の1つである。

この不純物は、PLP-ceto又はケト不純物としても公知である。この不純物の構造は、以下のとおりである：

【化 2】



30

【0006】

望ましくない不純物は、医薬製品の活性医薬成分(API)の純度を低下させ、医薬製品の安定性及び貯蔵寿命を低下させることが多い。このように、これらの望ましくない不純物を減少させるか又は限定することは、非常に重要になる。

40

【0007】

そのような不純物を低減させる通常の技術、例えば分別結晶、又は好ましくは反応条件を最適化することによって不純物形成が減少するか若しくは回避される技術は、当業者には公知である。製造方法において生じる関連不純物を有する生成物が得られる場合の代替技術は、純粋形態の最終精製物を精製及び再生するために、高価なカラムクロマトグラフィーに供するか、又は塩、エステルなどの誘導体の調製をすることである。

【0008】

WO2008140641は、結晶化による、又は有機溶媒中でのパリペリドンのスラリー化による、パリペリドンの精製を記載する。

【0009】

50

W02011006638は、水存在下の有機溶媒において反応媒体のpHが6～14である、パリペリドンの製造を記載する。さらに、パリペリドンの精製は、中性pH値及び200ppm未満の個々の金属カチオン含量を有する活性炭の存在下での結晶化によって達成される。

【0010】

いくつかの試みがケト不純物のレベルを低減するためになされてきており、パリペリドン中のケト不純物のレベルを低減させるための精製法を記載する様々な特許出願が出願されている。しかしながら、これらの方法は冗長であり、溶媒への溶解、数時間の還流、さらに単離及び結晶化を必要とする。該方法は、追加的溶媒の使用を伴うので費用も高くなる。

【0011】

10

W02009118655は、粗製パリペリドンを還元剤と接触させることによる、粗製パリペリドンの精製を記載する。該還元剤には、金属水素化物、特にホウ化水素ナトリウムを含む。しかしながら、この出願は、一連の溶解、濾過、及び洗浄工程による、粗製パリペリドンの精製を含む。該方法は、活性炭又はシリカゲルでの処理も必要とする。

【0012】

W02010003703は、製造、ケト不純物の単離、及びパリペリドンの製造におけるそのさらなる使用を記載する。ケト不純物は、水素化物、特にホウ化水素ナトリウムを使用する還元により、パリペリドンに転化される。

【0013】

W02010004578は、パリペリドンの製造のための様々な方法を開示する。10ページの工程b)において、初期の工程で得られたパリペリドンは、ホウ化水素ナトリウムで処理され、不純物として形成されて存在する任意量のケト不純物がパリペリドンに転化される。11ページに開示される方法は、ケト不純物がはじめに製造され、次いで、好適な還元剤、すなわちホウ化水素ナトリウムで処理されることが記載されている。

20

【0014】

両方の方法は、還元剤の添加後1時間のさらなる攪拌、並びに精製及び分離のためのさらに1時間半を必要とし、これはやはり時間を消費する。

【0015】

これらの従来の出願に記載されている方法は全て、パリペリドン及び/又はケト不純物の製造及び分離、並びに該反応において形成されたパリペリドン及び/又はケト不純物の還元剤による処理を含みが、これらは当該プロセスを長くさせ、費用を高くし、かつ最終精製物の収率にも影響を及ぼす。

30

【0016】

上記技術によって不純物を除去することが困難であり、かつ、当該技術分野において公知の方法が扱い難く、収率損失を引き起こす追加工程を含むので、産業上有利であり、実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩を提供し、パリペリドンのより良好な収率も提供する改良された方法を提供する必要性が存在する。

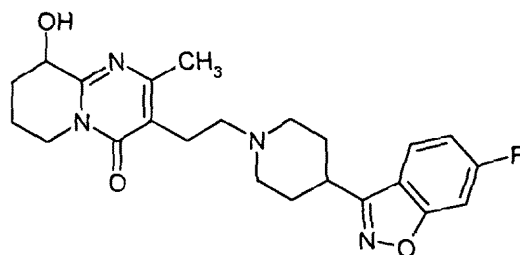
【発明の概要】

【0017】

本発明の第1の態様によれば、ケト不純物の形成が阻害されている、パリペリドン又はその医薬として許容し得る塩の製造のための改良された方法が提供される。

40

【化 3】



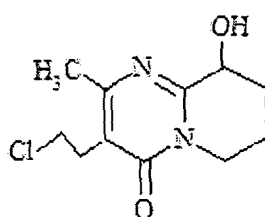
パリペリドン

10

【0018】

一実施態様において、該方法は、好適な溶媒及び塩基中、触媒及び触媒量の阻害剤の存在下、式(IIA)の3-(2-クロロエチル)-9-ヒドロキシ-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリド-[1,2-a]-ピリミジン-4-オンを

【化 4】

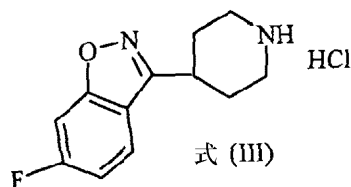


式 (IIA)

20

式(III)の6-フルオロ-3-(4-ピペリジニル)-1,2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩と

【化 5】



式 (III)

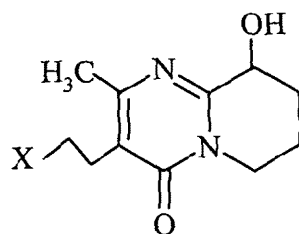
30

縮合させて、パリペリドン又はその医薬として許容し得る塩を得ることを含む。

【0019】

本発明の第2の態様によると、パリペリドン又はその医薬として許容し得る塩の製造方法であって、好適な溶媒及び塩基中、触媒及び阻害剤の存在下、式(II)の化合物を

【化 6】

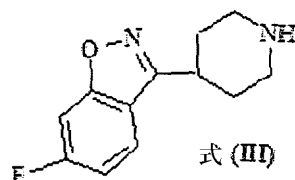


式 (II)

40

式(III)の化合物又はその塩と

【化 7】



縮合させることであって、ここで該阻害剤が、式(II)の化合物と式(III)の化合物とが反応する前又は式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応が開始する時に該反応系に添加されるものであり、並びに、任意にパリペリドンとその塩に転化すること（式中、Xは好適な脱離基である）を含む、前記製造方法が提供される。

10

【0020】

上述のとおり、阻害剤は、式(II)の化合物と式(III)の化合物とが反応する前又は式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応が開始する時に、反応系に添加される。換言すれば、該方法は、式(II)の化合物と式(III)の化合物とが反応してケト不純物が形成された後に阻害剤が添加される反応順序を回避する。

【0021】

好ましくは、式(III)の化合物は塩の形態である。好ましくは、式(III)の化合物の塩は、HCl塩又はHBr塩である。より好ましくは、式(III)の化合物の塩はHCl塩である。

Xは、好ましくは、フッ化物、塩化物、臭化物、又はヨウ化物から選択されるハロゲン化物である。最も好ましくは、Xは塩化物である。

20

【0022】

好ましくは、阻害剤は触媒量で存在する。

好ましくは、阻害剤は、式(II)の化合物1モルあたり、0.01～0.2モルの量で存在する。より好ましくは、阻害剤は、式(II)の化合物1モルあたり、0.01～0.1モルの量で存在する。

【0023】

好ましくは、阻害剤は、ホウ化水素ナトリウム、ホウ化水素カリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、水和ヒドラジン、アルミニウムイソプロポキシド、ホウ化水素リチウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、ブチル化ヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール、第三級ブチルヒドロキニーネ、水素化ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物からなる群から選択される。

30

【0024】

最も好ましくは、阻害剤は、ホウ化水素ナトリウム又はブチル化ヒドロキシトルエンから選択される。

好ましくは、阻害剤は、式(II)の化合物1モルあたり0.01～0.2モルの量のホウ化水素ナトリウムを含み、より好ましくは、阻害剤は、式(II)の化合物1モルあたり0.06モルの量のホウ化水素ナトリウムを含む。

【0025】

或いは、阻害剤は、式(II)の化合物の1モルあたり0.01～0.06モルの量のブチル化ヒドロキシトルエンを含み、より好ましくは、阻害剤は、式(II)の化合物の1モルあたり0.011モルの量のブチル化ヒドロキシトルエンを含む。

40

【0026】

好ましくは、触媒は、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウム、及びそれらの混合物からなる群から選択される。

より好ましくは、触媒は、ヨウ化カリウムである。

【0027】

好ましくは、塩基は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、重炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、及びそれらの混合物からなる

50

群から選択される。

より好ましくは、塩基は炭酸カリウムである。

【0028】

好ましくは、溶媒は、メタノール、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、シクロヘキサン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアミン(DMA)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、及びそれらの混合物からなる群から選択される。

より好ましくは、溶媒は、アセトニトリルである。

【0029】

好ましくは、反応混合物は、40～80℃の温度範囲、より好ましくは、50～70℃の温度範囲、より好ましくは、62～68℃の温度範囲に加熱される。

一実施態様において、本発明の第2の態様の方法は、遊離塩基形態のパリペリドンを生み出す。遊離塩基は、その医薬として許容し得る塩に転化され得る。

【0030】

パリペリドンがその塩に任意に転化される本発明の全ての態様において、塩は、ハロゲン化水素酸、例えば塩化水素酸又は臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、2-ヒドロキシプロパン酸、2-オキソプロパン酸、エタン二酸、プロパン二酸、ブタン二酸、(Z)-2-ブテン二酸、(E)-2-ブテン二酸、2-ヒドロキシブタン二酸、2,3-ジヒドロキシブタン二酸、2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパントリカルボン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、2-ヒドロキシ安息香酸、又は4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸などの適切な酸による処理により形成される酸付加塩である。

【0031】

好ましくは、本発明の第2の態様の方法に従って製造されたパリペリドンは、塩に、最も好ましくはHCl塩に転化される。

本発明の第3の態様によれば、本発明の第2の態様の方法に従って製造されたパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩が提供される。

【0032】

任意に、本発明の第2の態様の方法に従って製造されたパリペリドンを、さらに精製することができる。

精製は、下記を含み得る：

- (i) 本発明の第2の態様の方法に従って製造されたパリペリドンを塩素化溶媒に溶解させること；
- (ii) 該溶液を濃縮すること；及び
- (iii) 好適な溶媒を使用して、パリペリドンを単離すること。

【0033】

好ましくは、工程(i)は、反応混合物を加熱することを含む。

好ましくは、工程(ii)は、加熱、蒸留、及び冷却を含む。

好ましくは、工程(iii)は、濾過、洗浄、及び真空下での乾燥を含む。

【0034】

好ましくは、工程(i)において使用される塩素化溶媒は、塩化メチレン、塩化エチレン、クロロホルム、又はそれらの混合物からなる群から選択される。

より好ましくは、塩素化溶媒は塩化メチレンである。

好ましくは、工程(i)の塩素化溶媒は第2の溶媒と混合される。

【0035】

好ましくは、第2の溶媒は、メタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、メチルイソブチルケトン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、トルエン、及びアセトニトリル、又はそれらの混合物からなる群から選択される。最も好ましくは、第2の溶媒はメタノールである。

【0036】

好ましくは、工程(iii)において使用される好適な溶媒は、アセトン、メタノール、酢

10

20

30

40

50

酸エチル、イソプロピルアルコール、メチルイソブチルケトン(MIBK)、アセトニトリル、酢酸イソプロピル、トルエン、又はそれらの混合物からなる群から選択される。

より好ましくは、工程(iii)において使用される好適な溶媒はメタノールである。

好ましくは、工程(i)において使用される第2の溶媒は、工程(iii)において使用される好適な溶媒と同じである。

【0037】

本発明の第4の態様によれば、実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩が提供される。

好ましくは、実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩は、0.06%以下、好ましくは0.05%以下、より好ましくは0.04%以下、より好ましくは0.03%以下、最も好ましくは0.02%以下のケト不純物を有する。

10

【0038】

好ましくは、実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩は、25℃で12ヶ月後に観測される時、0.06%以下のケト不純物を有する。

好ましくは、実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩は、0.22%以下、より好ましくは0.2%以下、より好ましくは0.18%以下の総不純物レベルを有する。

好ましくは、実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩は、40℃で6ヶ月後に観測される時、0.22%以下の総不純物レベルを有する。

【0039】

本発明の第5の態様によれば、上述のとおり製造されたパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩を、1種以上の医薬として許容し得る賦形剤と共に含む医薬組成物が提供される。そのような賦形剤は当業者には周知だろう。さらに、医薬組成物を製剤化する方法は当業者には周知だろう。

20

【0040】

一実施態様において、パリペリドン又はその塩は、他の活性医薬成分と組み合わせられて医薬組成物中に存在する。パリペリドンと組み合わせるための好適な活性医薬成分は、当業者には公知だろう。

【0041】

本発明の第6の態様によれば、第4の態様において先に記載された実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩を、1種以上の医薬として許容し得る賦形剤と共に含む医薬組成物が提供される。そのような賦形剤は当業者には周知だろう。さらに、医薬組成物を製剤化する方法は当業者には周知だろう。

30

【0042】

一実施態様において、実質的に純粋なパリペリドン又はその塩は、他の活性医薬成分と組み合わせられて医薬組成物中に存在する。実質的に純粋なパリペリドンと組み合わせるための好適な活性医薬成分は当業者には公知だろう。

【0043】

本発明の第7の態様によれば、上述の方法のいずれかにより製造されたパリペリドン又はその塩の医薬における使用が提供される。本発明の第8の態様によれば、上述の方法のいずれかにより製造されたパリペリドン又はその塩の、統合失調症又は双極性障害の治療における使用が提供される。本発明の第9の態様によれば、上述の方法のいずれかにより製造されたパリペリドン又はその塩の治療的有効量をその必要のある患者に投与することを含む、統合失調症又は双極性障害の治療の方法が提供される。

40

【発明を実施するための形態】

【0044】

(発明の詳細な説明)

本発明は、ケト不純物の形成が阻害されている、実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩の製造のための改良された方法に関する。

従来技術の方法は、反応の完了及びケト不純物の形成後の、還元剤によるパリペリドンの処理を含む。しかし、反応物の縮合の段階である、パリペリドンの形成の前に反応物と

50

共に最初に阻害剤を加えると、ケト不純物の形成が阻害されることが見いだされた。

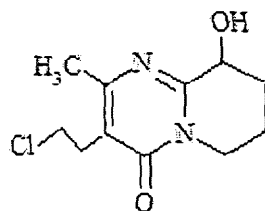
【0045】

本願の目的に関して「阻害剤」は、パリペリドンの製造方法においてケト不純物の形成を阻害する化学試薬であると定義され得る。好適には、阻害剤は、還元剤又は抗酸化剤である。

【0046】

好ましい実施態様において、パリペリドンの製造方法は、好適な溶媒及び塩基中で、触媒の存在下、式(IIA)の3-(2-クロロエチル)-9-ヒドロキシ-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリド-[1,2-a]-ピリミジン-4-オンを、

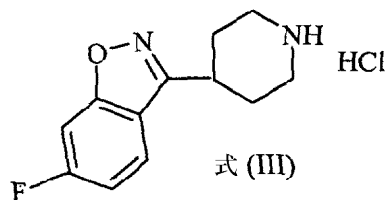
【化8】



式(IIA)

式(III)の6-フルオロ-3-(4-ピペリジニル)-1,2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩と

【化9】



式(III)

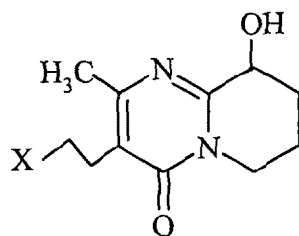
縮合させる工程を含む。

一実施態様において、触媒量の阻害剤が、反応の開始と同時に添加される。

【0047】

本発明の一態様において、好適な溶媒及び塩基中で、触媒及び好ましくは触媒量の阻害剤の存在下で、式(II)の化合物を

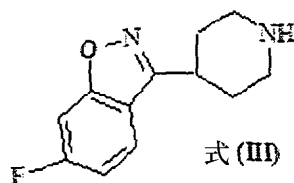
【化10】



式(II)

式(III)の化合物又はその塩と

【化11】



式(III)

縮合させることであって、該阻害剤が、式(II)の化合物と式(III)の化合物とが反応する前又は式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応が始まる時に反応系に添加され、並び

にパリペリドンとその塩に任意に変換することを含み、式中Xが、フッ化物、塩化物、臭化物、又はヨウ化物から選択されるハロゲン化物などの好適な脱離基である、パリペリドン又はその医薬として許容し得る塩の製造方法が提供される。Xが塩化物であることが最も好ましい。

【0048】

式(III)の化合物は、好ましくは、HCl塩又はHBr塩などの塩形態である。

本発明の方法は、第二級アルコールの酸化及びケト不純物の形成を防止する。これは、パリペリドンの形成の前に反応物と共に阻害剤を加えることにより達成され、その場合ケト不純物の形成が阻害されたことが観測された。

【0049】

本発明のパリペリドン製造方法によるケト不純物の形成の阻害は、多数の利点をもたらす。そのような利点には、反応時間の短縮、該方法の工程数の低減、産業上の実現可能性の向上、パリペリドンの収率の上昇、該方法により得られるパリペリドンの純度の上昇、それによるさらなる精製の必要性の回避、活性炭又はシリカゲルによる処理の必要性の回避が含まれ得る。

【0050】

反応に使用できる好適な溶媒には、メタノール、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、シクロヘキサン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアミン(DMA)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、及びそれらの混合物、好ましくはアセトニトリルが含まれる。

【0051】

塩基は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、重炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、及びそれらの混合物から選択することができ、好ましくは炭酸カリウムである。

触媒は、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウム、及びそれらの混合物から選択することができ、好ましくはヨウ化カリウムである。

【0052】

阻害剤は、ホウ化水素ナトリウム、ホウ化水素カリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、水和ヒドラジン、アルミニウムイソプロポキシド、ホウ化水素リチウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、ブチル化ヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール、第三級ブチルヒドロキニーネ、水素化ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウムから選択することができ、好ましくはホウ化水素ナトリウム又はブチル化ヒドロキシトルエン、最も好ましくはホウ化水素ナトリウムである。

【0053】

触媒量は、例えば、式(II)の化合物1モルあたり0.01~0.2モルのホウ化水素ナトリウムを使用して、好ましくは、式(II)の化合物1モルあたり0.06モルのホウ化水素ナトリウムを使用して、或いは、例えば、式(II)の化合物1モルあたり0.01~0.06モルのブチル化ヒドロキシトルエンを使用して、好ましくは式(II)の化合物1モルあたり0.011モルのブチル化ヒドロキシトルエンを使用して達成できる。

【0054】

反応混合物は、40~80℃の温度範囲、好ましくは50~70℃の温度範囲、より好ましくは62~68℃の温度範囲に加熱することができる。

出発物質は公知であり、従来技術に記載されている方法に従って製造できる。

【0055】

上述の方法は、遊離塩基形態のパリペリドンを生み出す。遊離塩基は、その医薬として許容し得る塩に転化することができる。パリペリドンがその塩に転化される場合、塩は、ハロゲン化水素酸、例えば塩化水素酸又は臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、2-ヒドロキシプロパン酸、2-オキソプロパン酸、エタン二酸、プロパン二酸、ブタン二酸、(Z)-2-ブテン二酸、(E)-2-ブテン二酸、2-ヒドロキシブタン二酸、2,3-ジヒドロキシブタン二酸、2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパントリカルボン酸、メ

10

20

30

40

50

タンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、2-ヒドロキシ安息香酸、又は4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸などの適切な酸による処理により形成される酸付加塩である。パリペリドンがHC1塩に転化されることが好ましい。

【0056】

得られた生成物は、必要であれば、任意にさらに精製することができる。

本発明の方法により得られたパリペリドンは、パリペリドンを、塩化メチレン、塩化エチレン、クロロホルム、好ましくは塩化メチレンなどの塩素化溶媒に溶解させ、反応混合物を加熱することによりさらに精製することができる。塩素化溶媒は、メタノールなどの第2の溶媒と混合することができる。次いで、パリペリドンの溶液を加熱により濃縮し、蒸留し、次いで反応混合物を冷却できる。次いで、純粋なパリペリドンは、アセトン、メタノール、酢酸エチル、イソプロピルアルコール、メチルイソブチルケトン(MIBK)、アセトニトリル、酢酸イソプロピル、トルエン、好ましくはメタノールなどの好適な溶媒を使用して単離される。単離工程は、生成物の濾過、好適な溶媒中での生成物の洗浄、次いで真空下での乾燥を含む。

【0057】

好ましくは、塩素化溶媒が混合される第2の溶媒は、単離工程で使用される好適な溶媒と同じである。

本発明の他の態様において、実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩が提供される。

【0058】

「実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩」は、0.06%以下、好ましくは0.05%以下、好ましくは0.04%以下、より好ましくは0.03%以下、最も好ましくは0.02%以下のケト不純物を有するパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩であると定義され得る。

【0059】

好ましくは、実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩は、25℃で12ヶ月後に観測される時0.06%以下のケト不純物を有する。

好ましい実施態様において、その実質的にパリペリドンであるか医薬として許容し得る塩は、0.22%以下、より好ましくは0.2%以下、より好ましくは0.18%以下の総不純物を有する。

好ましくは、実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩は、40℃で6ヶ月後に観測される時0.22%以下の総不純物レベルを有する。

【0060】

実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩は粗製形態でよいが、或いはさらに精製することができる。粗製形態である場合、実質的に純粋なパリペリドンは、0.06%以下、好ましくは0.05%以下、より好ましくは0.04%以下、より好ましくは0.03%以下、最も好ましくは0.02%以下のケト不純物を有し得る。しかし、総不純物を0.22%以下、より好ましくは0.2%以下、又はより好ましくは0.18%以下にするには、実質的に純粋なパリペリドン又はその医薬として許容し得る塩の粗製形態のさらなる精製が必要なことがある。

【0061】

上述のとおり本発明に従って製造されたパリペリドンは、パリペリドン又はその医薬として許容し得る塩を、1種以上の医薬として許容し得る賦形剤と共に含む医薬組成物の製造に使用できる。そのような賦形剤は当業者には周知である。さらに、医薬組成物を製剤化する方法は当業者には周知である。

パリペリドン又はその塩は、他の活性医薬成分と組み合わせられて医薬組成物に存在することがある。パリペリドンと組み合わせる好適な活性医薬成分は当業者には公知だろう。

【0062】

上述の方法のいずれかにより製造されたパリペリドン又はその塩は、医薬に使用できる

。特に、上述の方法のいずれかにより製造されたパリペリドン又はその塩は、統合失調症又は双極性障害の治療に使用することができる。本発明の一態様において、上述の方法のいずれかにより製造されたパリペリドン又はその塩の治療的有効量をその必要のある患者に投与することを含む、統合失調症又は双極性障害の治療の方法が提供される。

【0063】

本発明の詳細は、説明のためのみに以下に提供される実施例に与えられるので、これらの実施例は本発明の範囲を限定するように解釈されるべきではない。

【実施例】

【0064】

(比較例1:)

10

WO 2010/004578の実施例6を繰り返した。

6-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]イソオキサゾール(10.0グラム)のメタノール(50ml)溶液に、3-(2-クロロエチル)-9-ヒドロキシ-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(11グラム)及びジイソプロピルエチルアミン(9グラム)を添加した。反応混合物を65~70℃に加熱し、同じ温度で24時間攪拌した。反応混合物を冷却した。ジクロロメタン(100ml)及びホウ化水素ナトリウム(0.086グラム)をそれに添加し、同じ温度で60分間攪拌した。より低い温度で溶媒を留去した。メタノールを残渣に添加し、30分間還流加熱した。反応混合物を20℃に冷却し、1時間攪拌した。該固体を濾過し、沈殿させた。冷メタノールで該固体を洗浄し、化合物を乾燥させた。

【0065】

20

還元剤、ホウ化水素ナトリウムを、パリペリドンの形成の後でパリペリドンを単離せずに反応塊に添加し、ケト不純物の形成を5時間の間隔でモニターした。

反応の最後で還元剤を添加する前に、ケト不純物が1.04%であることを観測した。還元剤の添加後、反応塊のケト不純物は0.09%に低下し、粗製パリペリドンを反応塊から単離した後、パリペリドンは0.07%のケト不純物を含んでいた。

【0066】

この方法は、還元剤の添加後1時間のさらなる攪拌と、次いで精製及び単離にさらに1.5時間必要とする。

他方で、本発明の方法は、阻害剤が反応物と共に最初に加えられるので、(i)パリペリドン又はケト不純物の単離及び(ii)還元剤によるさらなる処理の追加工程を回避する。そのため、該方法の産業上の実現可能性がより高くなり、収率もより良好になる。

30

【0067】

(比較例2:)

パリペリドンを製造する方法を、阻害剤を添加せずに以下の実施例2に従って実施し、ケト不純物の形成を5時間の間隔でモニターした。反応の最後で、ケト不純物は1.06%の量で存在することを観測した。

【0068】

(実施例1:パリペリドンの製造)

次いで、本発明に従って、反応物と共に触媒量の阻害剤を加えて、該方法を実施した。該方法は、下記の実施例2に従って実施した。ケト不純物の形成を5時間の間隔でモニターした。反応の最後に、ケト不純物が0.01%であることが分かった。

40

【0069】

比較例1、比較例2、及び実施例1の全ての不純物測定は、HPLCで測定した。

これらの結果は、パリペリドンの製造前に阻害剤が反応物と共に最初に加えられる場合、ケト不純物の形成が阻害され、そのため、阻害剤の添加がパリペリドンの製造後に起こる場合よりも、不純物がはるかに低いレベルに限定されることを示す。

【0070】

上記実験の結果を表1に与える。

【表 1】

表 1 : W02010004578の実施例6、阻害剤を添加しない本発明の方法、
及び本発明の方法に従ってモニターされたパリペリドンケト不純物レベル

時間	本発明の方法 (実施例1) (%)	阻害剤を添加しない 本発明の方法 (比較例2) (%)	W02010004578の 実施例6 (比較例1) (%)	備考	
5時間目	0.02	0.5	0.12		10
10時間目	0.03	0.67	0.16		
15時間目	0.03	0.82	0.43		
20時間目	0.03	0.94	0.65		
25時間目	0.03	1.06	1.04		
26時間目	-	-	0.09	ホウ化水素ナトリウムを 加え、1時間維持した (比較例1用)	20
単離後	0.01	0.5	0.07		

【0071】

さらに、W02010004578の実施例6に従って得られる粗生成物の収率は111% w/wであるの
に対し、本発明の方法により得られる収率は150% w/wである。

上記の結果は、本発明の方法が従来技術より向上しており、産業上のスケールアップに
好適であることを示す。 30

【0072】

(実施例2: パリペリドンの製造)

300 mlのアセトニトリルを入れ、それに続いて20.0 gの3-(2-クロロエチル)-9-ヒドロ
キシ-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリド-[1,2-a]-ピリミジン-4-オン及び21.0 g
の6-フルオロ-3-(4-ピペリジニル)-1,2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩を室温で入れた。
反応塊を室温で5分間攪拌し、20.0gの炭酸カリウム及び0.7gのヨウ化カリウムを入れた。
さらに、0.2 gのホウ化水素ナトリウムを入れ、温度を65±2℃に上げた。反応塊を65±2
℃で25時間維持した。反応完了後、反応塊をゆっくりと室温に冷却した。固体を濾過し、
50mlのアセトニトリルにより洗浄し、次いで室温の800mlの塩化メチレンに溶解させた。
内容物を30～35℃に加熱し、10分間維持し、濾過し、20mlの塩化メチレンにより洗浄した。
透明な濾液を、35℃より低温で真空下で完全に蒸留し、50mlのアセトンに代えた。さら
に、300 mlのアセトンを入れ、45℃に加熱し、30分間攪拌した。反応塊を室温に冷却し、
1時間攪拌した。生成物を濾過し、20 mlのアセトンで洗浄し、真空下で50～55℃で乾燥さ
せると、パリペリドンを与えた(30 g、収率:150%w/w、効率;85.11%、HPLCによるケト不
純物:0.01%、HPLCによる総不純物レベル:1.0%)。 40

【0073】

(実施例3: パリペリドンの製造)

300 mlのアセトニトリルを入れ、それに続いて、20.0 gの3-(2-クロロエチル)-9-ヒド
ロキシ-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリド-[1,2-a]-ピリミジン-4-オン及び21.0 50

gの6-フルオロ-3-(4-ピペリジニル)-1,2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩を室温で入れた。反応塊を5分間攪拌し、20.0 gの炭酸カリウム及び0.7 gのヨウ化カリウムを入れた。さらに、0.2gのブチル化ヒドロキシトルエンを入れ、温度を65±2℃に上げた。反応塊を65±2℃で25時間維持した。反応完了後、反応塊をゆっくりと室温に冷却した。固体を濾過し、50mlのアセトニトリルで洗浄して、次いで室温の800mlの塩化メチレンに溶解させた。内容物を、30～35℃に加熱し、30～35℃で10分間維持し、濾過し、20mlの塩化メチレンにより洗浄した。透明な濾液を35℃より低温で真空下で完全に蒸留して、50mlのアセトンに代えた。さらに、300mlのアセトンを入れ、45℃に加熱し、30分間攪拌した。反応塊を室温に冷却し、1時間攪拌した。生成物を濾過し、20mlのアセトンで洗浄し、50～55℃で真空下で乾燥させると、パリペリドンを与えた(27 g、収率:135% w/w、効率 :76.6%、HPLCによるケト不純物:0.03%、HPLCによる総不純物レベル:1.0 %)。

10

【0074】

(実施例4:パリペリドンの精製)

30 gの粗製パリペリドンを、室温の240 mlの塩化メチレン及び360 mlのメタノールと共に反応フラスコに入れた。反応混合物を35～40℃に加熱し、20分間攪拌した。塩化メチレンを55℃までには完全に留去し、内容物を室温に冷却して、1時間攪拌した。得られた生成物を濾過し、メタノールで洗浄し、真空下で乾燥させると、26gの純粋なパリペリドンを得た。HPLCによる総不純物レベル:0.17%。

【0075】

(実施例5:パリペリドンの塩の製造)

125.0mlのメタノール及び25.0グラムのパリペリドンを丸底フラスコに入れた。反応混合物のpHをIPA.HCl.により2.0～3.0に調整した。反応混合物を攪拌し、冷却し、濾過し、真空下で乾燥させると、パリペリドン塩酸塩を得た。乾燥重量25.0グラム。

20

【0076】

(実施例6:パリペリドンの安定性)

パリペリドンを、本発明に従って上記実施例2のとおりに製造した。本発明に従って製造されたパリペリドンの安定性を試験し、得られた結果を表2に述べる。不純物レベルはHPLCにより測定した。

【表2】

表 2:

30

不純物データ	バッチ1			バッチ2			バッチ3		
ケト不純物	25℃	30℃	40℃	25℃	30℃	40℃	25℃	30℃	40℃
時間間隔-最初	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04	0.04
1ヶ月	---	0.03	0.03	---	0.03	0.03	---	0.05	0.05
2ヶ月	---	0.03	0.03	---	0.03	0.03	---	0.05	0.05
3ヶ月	0.02	0.03	0.03	0.02	0.03	0.03	0.04	0.04	0.05
6ヶ月	0.06	0.04	0.05	0.04	0.05	0.03	0.05	0.06	0.05
12ヶ月	0.04	---	---	0.05	---	---	0.06	---	---
総不純物	25℃	30℃	40℃	25℃	30℃	40℃	25℃	30℃	40℃
時間間隔-最初	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.20	0.20	0.20
1ヶ月	---	0.19	0.20	---	0.19	0.20	---	0.20	0.21
2ヶ月	---	0.18	0.20	---	0.20	0.20	---	0.21	0.21
3ヶ月	0.15	0.16	0.17	0.16	0.18	0.18	0.20	0.21	0.21
6ヶ月	0.20	0.19	0.20	0.17	0.21	0.18	0.20	0.22	0.22
12ヶ月	0.21	---	---	0.20	---	---	0.21	---	---

40

50

【 0 0 7 7 】

上記データは、本発明に従って製造されたパリペリドンが、高温で時間が経過しても実質的に純粋なままであり、貯蔵寿命の点で非常に有利であることを示す。

本発明が、添付の請求項の範囲内で修飾され得ることが認識されるだろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2012/000480

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04
ADD.

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)
C07D

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/004578 A2 (MSN LAB LTD [IN]; SATYANARAYANA REDDY MANNE [IN]; ESWARAIH SAJJA [IN]) 14 January 2010 (2010-01-14) cited in the application	1-9, 16-68
A	the whole document; in particular, examples 3, 6, and 15	10-15
X	WO 2010/003703 A2 (SYNTHON BV [NL]; BARTL JIRI [CZ]; BENOVSKY PETR [CZ]; KRAJCOVIC JOZEF) 14 January 2010 (2010-01-14) cited in the application	1-9, 16-68
A	the whole document	10-15
X	WO 2010/003702 A1 (SYNTHON BV [NL]; BARTL JIRI [CZ]; BENOVSKY PETR [CZ]) 14 January 2010 (2010-01-14)	1-9, 16-68
A	the whole document; in particular, pages 14 -16, paragraphs [0028] and [0032]	10-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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 application or patent 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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 July 2012

Date of mailing of the international search report

30/07/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, Dieter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2012/000480

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010004578 A2	14-01-2010	EP 2300467 A2 US 2011293889 A1 WO 2010004578 A2	30-03-2011 01-12-2011 14-01-2010
WO 2010003703 A2	14-01-2010	EP 2318405 A2 US 2010069633 A1 WO 2010003703 A2	11-05-2011 18-03-2010 14-01-2010
WO 2010003702 A1	14-01-2010	EP 2321311 A1 US 2010010218 A1 WO 2010003702 A1	18-05-2011 14-01-2010 14-01-2010

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 25/24

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

(72)発明者 スリニバス ラクミナラヤン パトヒ

インド国 カルナタカ バンガロレ - 5 6 0 0 4 3 エイチビーアール レイアウト サード ブロック 4トフ メイン 7トフ クロス ナンバー 5 3 0

(72)発明者 ラジェンドラ ナラヤンラオ カンカン

インド国 マハラシュトラ ムンバイ 4 0 0 0 7 6 ポワイ ヒラナンダニ ガルデンス ヘリタゲ 1 2 0 4

Fターム(参考) 4C065 AA03 BB11 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ05 KK06 LL04 PP13

PP18 QQ09 QQ10

4C084 AA19

4C086 AA01 AA03 AA04 CB09 MA01 MA02 MA04 MA05 NA20 ZA12

ZA18