

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-103884  
(P2013-103884A)

(43) 公開日 平成25年5月30日 (2013.5.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 215/14</b> (2006.01)	C07D 215/14	4C031
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00 300	4C086
A61K 31/47 (2006.01)	A61K 31/47	4H039
A61P 3/06 (2006.01)	A61P 3/06	

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2011-246760 (P2011-246760)  
(22) 出願日 平成23年11月10日 (2011.11.10)

(71) 出願人 000207252  
ダイト株式会社  
富山県富山市八日町326番地  
(74) 代理人 100083301  
弁理士 草間 攻  
(72) 発明者 高田 英一  
富山県富山市八日町326 ダイト株式会  
社内  
(72) 発明者 小口 剛正  
富山県富山市八日町326 ダイト株式会  
社内  
(72) 発明者 伏島 貴士  
富山県富山市八日町326 ダイト株式会  
社内

最終頁に続く

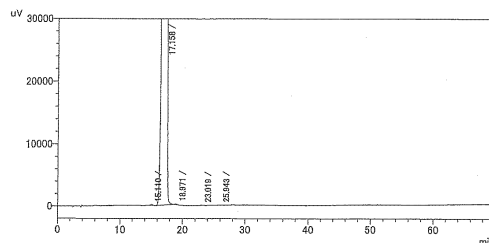
(54) 【発明の名称】 ピタバスタチンカルシウム塩の工業的製造方法

(57) 【要約】

【課題】 ピタバスタチンアセトナイド体を原料とした、簡便な方法によるピタバスタチンカルシウムの製造方法を提供することを課題とする。

【解決手段】 ピタバスタチンアセトナイド体を原料とし、ワンポット反応により、アセトナイド保護基の脱保護反応、アルカリ溶液によるエステル加水分解反応を行い、ピタバスタチンの遊離体へ変換した後、ピタバスタチンの遊離体ピタバスタチンの遊離体を含有する反応溶液をそのまま用いて、ピタバスタチン・フェニルエチルアミン塩の変換した後、カリウム塩への塩交換を行い、更にカルシウム塩への塩交換を行う、ピタバスタチンカルシウムを工業的に製造し得る方法である。

【選択図】 図2

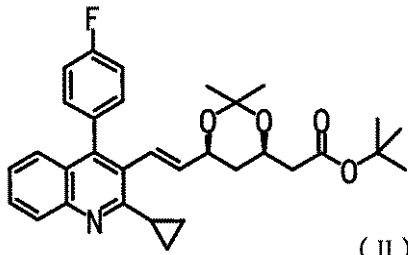


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ワンポット反応にて、次式 ( I I ) :

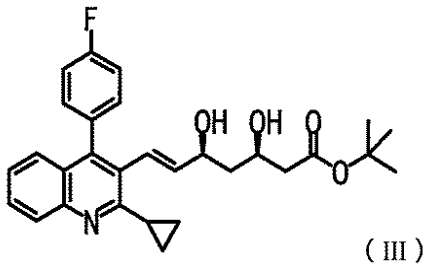
## 【化 1】



10

で示される ( 4 R , 6 S ) - E - tert - ブチル ( 6 - { 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 ] ジオキシ - 4 - イル ) アセテートを原料とし、アルコール系溶媒中の酸処理による脱アセトナイド保護反応し、次式 ( I I I ) :

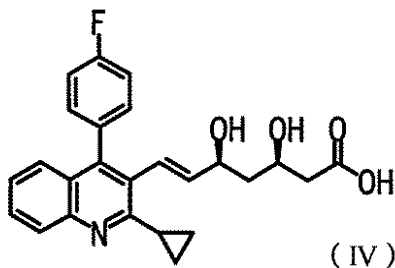
## 【化 2】



20

で示されるピタバスタチン tert - ブチルエステル体への変換、次いで該エステル体をアルカリ加水分解反応に付し、次式 ( I V ) :

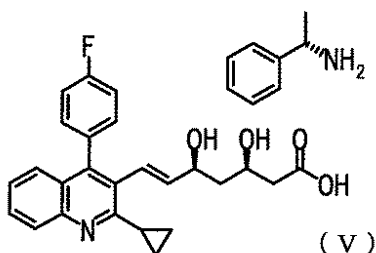
## 【化 3】



30

で示されるピタバスタチン遊離体への変換を行い、ワンポット反応終了後の式 ( I V ) のピタバスタチン遊離体の反応溶媒を酢酸エチルで抽出し、該抽出液に ( R ) - ( + ) - 1 - フェニルエチルアミンを添加し、次式 ( V ) :

## 【化 4】



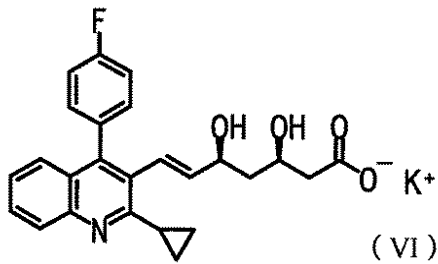
40

で示されるピタバスタチン・フェニルエチルアミン塩を得、さらに得られた式 ( V ) のピタバスタチン・フェニルエチルアミン塩を水酸化カリウム水溶液と処理して、次式 ( V I )

50

) :

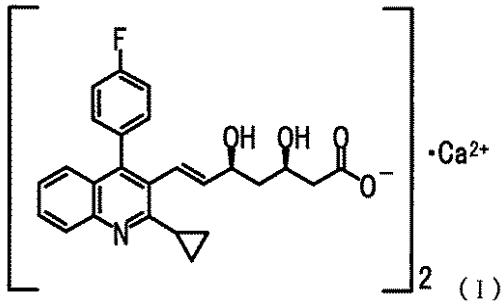
【化 5】



10

で示されるピタスタチンカリウム塩へ変換した後、塩化カルシウム水溶液により塩交換を行い、得られた塩を減圧乾燥に付すことを特徴とする、次式 (I) :

【化 6】



20

で示されるピタスタチンカルシウム塩の工業的製造方法。

【請求項 2】

アルコール系溶媒中の酸処理が、メタノール中の塩酸処理である請求項 1 に記載の工業的製造方法。

【請求項 3】

アルカリ加水分解が水酸化ナトリウム水溶液による加水分解である請求項 1 に記載の工業的製造方法。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピタスタチンカルシウム塩の製造方法に関し、医薬品の原体として提供し得るピタスタチンカルシウム塩の工業的製造方法に関する。

【背景技術】

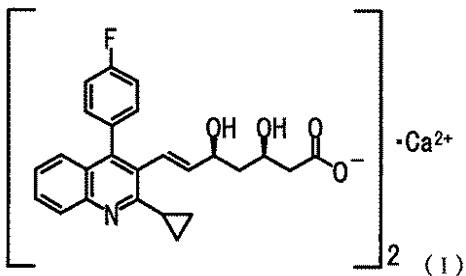
【0002】

下式 (I) で示されるピタスタチンカルシウム塩 (以下、「ピタスタチンカルシウム」と記す場合もある) は、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症治療薬として臨床的に使用されている医薬品である。

【0003】

40

【化 1】



【0004】

50

ピタバスタチンカルシウムは、コレステロール合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を拮抗的に阻害することにより、肝臓でのコレステロール合成を阻害し、その結果、肝臓のLDLの取り込みを促進することにより血漿総コレステロールを低下させる。また、肝臓での持続的なコレステロール合成阻害により、血液中へのVLDL分泌が減少して、血漿トリグリセリドを低下させる。

その効能は、用量依存的であり、スタチン系のHMG-CoA還元酵素阻害剤であるアトルバスタチン〔販売名：リピトール（登録商標）〕と同等であるといわれている。

【0005】

ピタバスタチンカルシウムの製造方法、特にピタバスタチンの合成方法は、これまで種々の特許文献、或いは非特許文献に開示されているが、これら文献では、ピタバスタチンカルシウムまでの製造法を開示しているものではない。

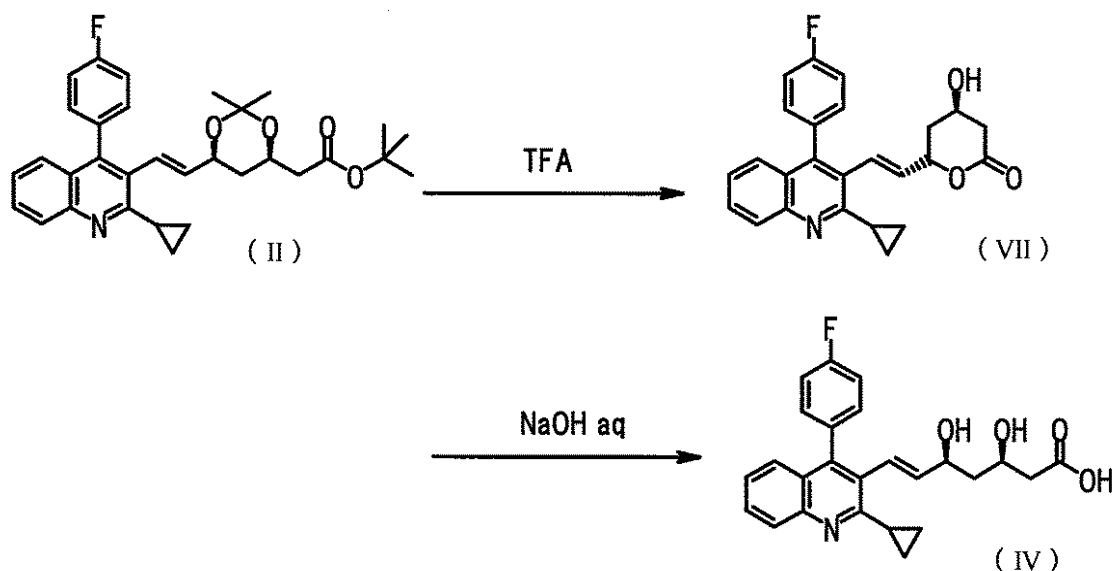
本発明者等は、臨床的に使用されるピタバスタチンカルシウムの工業的製造方法について検討を加え、特に後記するピタバスタチンアセトナイド体を原料とした工業的な製造方法を開発するべく検討を加え、本発明を完成させるに至った。

【0006】

これまでに、ピタバスタチンアセトナイド体を原料としたピタバスタチンの製造方法として、下記反応式1に示した、ピタバスタチンラクトン体を経由する方法が報告されているが（特許文献1、非特許文献1）、工業的な規模での製造方法としては、必ずしも好ましいものとはいえない。

【0007】

【化2】



【0008】

すなわち、式(II)で示される(4R, 6S)-E-tert-ブチル(6-{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]ジオキシ-4-イル)アセトナイド体をトリフルオロ酢酸と処理し、式(VII)で示されるピタバスタチンラクトン体とした後、アルカリ加水分解により式(IV)で示されるピタバスタチンを得ているが、ラクトン化反応では高価なトリフルオロ酢酸を使用し、反応溶媒としてハロゲン系溶媒である塩化メチレンを使用しており、地球環境上、好ましいものではない。

また、反応に濃縮乾固の工程が必要であり、この工程は工業的には実施が困難な工程であり、さらにラクトン化自体に長時間の反応時間が必要であり、その結果、不純物の生成が多く、反応溶液としての品質が悪いといった問題がある。

【先行技術文献】

10

20

30

40

50

## 【特許文献】

【0009】

【特許文献1】特開平05-310700号公報

## 【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Drug of the Future, 1998, 23(8):847-859

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

【0011】

したがって、本発明は、上記の問題点を解決した、ピタバスタチンアセトナイド体を原料とした、簡便な方法によるピタバスタチンカルシウムの工業的製造方法を提供することを課題とする。

10

## 【課題を解決するための手段】

【0012】

かかる課題を解決するべく本発明者等は鋭意検討した結果、ピタバスタチンアセトナイド体を原料とし、ワンポット反応によりピタバスタチンの遊離体へ変換した後、反応溶液をそのまま用いて、ピタバスタチン・フェニルエチルアミン塩の変換したのち、塩交換を行い、ピタバスタチンカルシウムを製造し得ることを見出し、本発明を完成させるに至った。

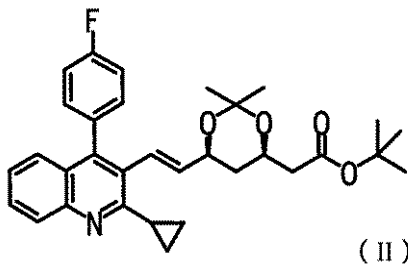
【0013】

20

すなわち、本発明は、  
ワンポット反応にて、次式(II)：

【0014】

【化3】



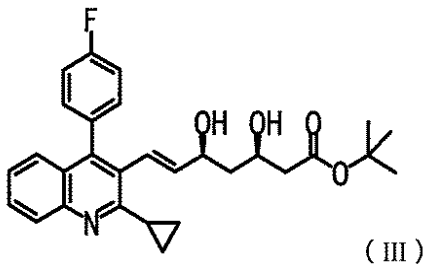
30

【0015】

で示されるピタバスタチンアセトナイド体を原料とし、アルコール系溶媒中の酸処理による脱アセトナイド保護反応し、次式(III)：

【0016】

【化4】



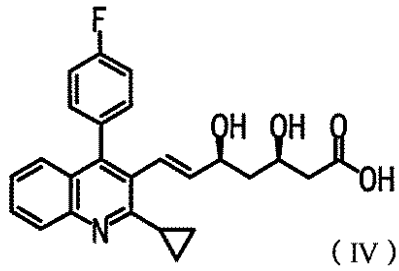
40

【0017】

で示されるピタバスタチン tert-ブチルエステル体への変換、次いで該エステル体をアルカリ加水分解反応に付し、次式(IV)：

【0018】

【化5】



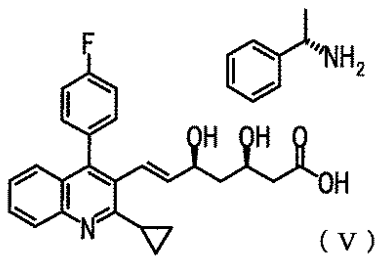
【0019】

10

で示されるピタバスタチン遊離体への変換を行い、ワンポット反応終了後の式(IV)のピタバスタチン遊離体の反応溶媒を酢酸エチルで抽出し、該抽出液に(R)-(+)-1-フェニルエチルアミンを添加し、次式(V)：

【0020】

【化6】



20

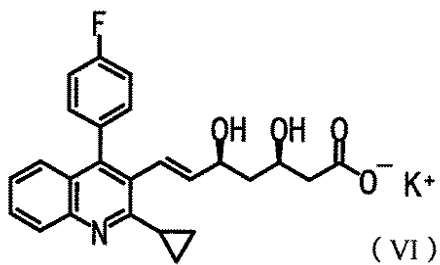
【0021】

で示されるピタバスタチン・フェニルエチルアミン塩を得、さらに得られた式(V)のピタバスタチン・フェニルエチルアミン塩を水酸化カリウム水溶液と処理して、次式(VI)：

【0022】

【化7】

30



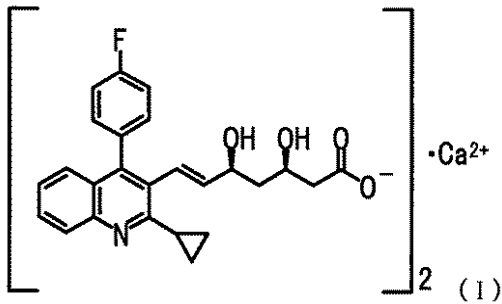
【0023】

で示されるピタバスタチンカリウム塩へ変換した後、さらに塩化カルシウム水溶液により塩交換を行い、得られた塩を減圧乾燥に付すことを特徴とする次式(I)：

40

【0024】

## 【化 8】



10

## 【0025】

で示されるピタスタチンカルシウム塩の工業的製造方法である。

## 【0026】

具体的には、アルコール系溶媒中の酸処理が、メタノール溶液中塩酸による処理であり、アルカリ加水分解が水酸化ナトリウム水溶液による加水分解である、上記したピタスタチンカルシウム塩の工業的製造方法である。

## 【発明の効果】

## 【0027】

本発明が提供するピタスタチンカルシウムの製造方法は、塩酸、水酸化ナトリウムという安価な工業試薬を使用し、さらに、反応溶媒も安価な工業的に使用しやすいメタノール、酢酸エチル、或いは水といった取り扱いに優れた溶媒を使用する点で、工業的な製造方法として極めて優れたものである。

20

また、反応時間も、ワンポット反応として1時間程度の短い反応時間で脱アセトナイド保護反応、加水分解反応が完結することから、その結果、不純物の生成も認められず、反応溶液の品質が高く、反応溶液のまま使用して、造塩反応、塩交換反応を行うことができる利点を有している。

したがって、極めて安価な方法により高品質で目的とするピタスタチンカルシウムを工業的規模で製造できる点で、極めて特異的なものである。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0028】

30

【図1】実施例2で得たピタスタチンカルシウムのNMRチャート図である。

【図2】実施例2で得たピタスタチンカルシウムのHPLC分析チャート図である。

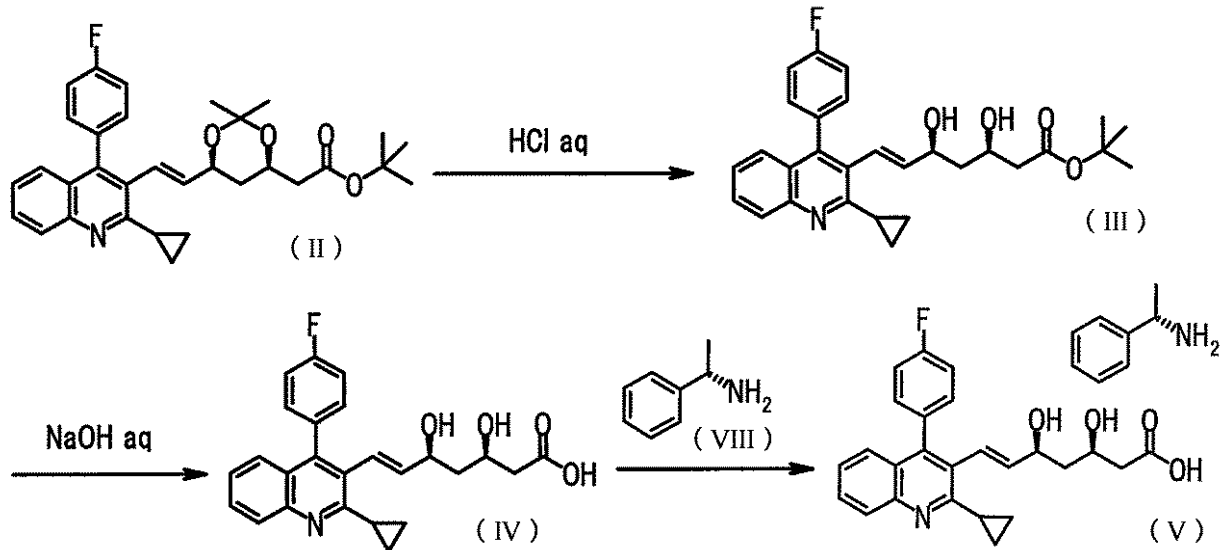
## 【発明を実施するための形態】

## 【0029】

以下に、本発明の工業的製造方法を、化学式で示す。

## 【0030】

## 【化 9】



10

## 【0031】

すなわち、本発明は、第一段階として、ワンポット反応にて、式 (II) で示されるピタバスタチンアセトナイド体をアルコール系溶媒中酸処理、好ましくはメタノール中塩酸による処理により脱アセトナイド保護反応に付し、式 (III) で示されるピタバスタチン tert-ブチルエステル体への変換、並びに、該エステル体をアルカリ加水分解、好ましくは水酸化ナトリウムによる加水分解反応に付し、式 (IV) で示されるピタバスタチン遊離体を調製する。

20

## 【0032】

反応が終了後、式 (IV) のピタバスタチン遊離体を含む反応溶液をそのまま酢酸エチルにて抽出を行い、抽出液に式 (VIII) で示される (R)-(+)-1-フェニルエチルアミンを添加し、次式 (V) で示されるピタバスタチン・フェニルエチルアミン塩を得る。

## 【0033】

ワンポット反応においては、式 (II) で示されるピタバスタチンアセトナイド体の仕込み量 (kg 量) に対して 5 倍容量 (L 量) 程度のメタノールを用い、塩酸を式 (II) で示されるピタバスタチンアセトナイド体の仕込み量 (kg 量) の二分の一程度、及び同容量 (L 量) の精製水を添加し、15 ~ 40、好ましくは 20 ~ 35 にて 1 時間程度攪拌し、HPLC にて原料が 1% 以下となった段階で、式 (III) で示されるピタバスタチン tert-ブチルエステル体への変換を完了させる。

30

## 【0034】

次いで、反応液中に水酸化ナトリウム水溶液を添加し、反応液をアルカリ性とし、15 ~ 40、好ましくは 20 ~ 35 にて 1 時間程度攪拌することにより、加水分解反応を行い、HPLC にて原料が 1% 以下となった段階で、ピタバスタチンのナトリウム塩水溶液とする。

40

加水分解反応が終了した段階で、用いたメタノールと同容量 (L 量) 程度の精製水を添加して、40 程度の温度にてメタノールを減圧留去し、メタノールの残存量を 5% 以下とする。

## 【0035】

得られたピタバスタチンのナトリウム塩水溶液を、pH 6 ~ 9 に中和し、用いたメタノールと同容量 (L 量) 程度の酢酸エチルを加え、15 ~ 30 において系内の pH を 3.5 ~ 4.5 程度に調整し、酢酸エチル層に式 (IV) で示されるピタバスタチンの遊離体を抽出する。

酢酸エチル層を静置分液し、分液した水層に同程度の酢酸エチルを加え、抽出操作を行う。

50



併せた酢酸エチル層を食塩水にて洗浄し、分液して得られたピタバスタチン遊離体の酢酸エチル溶液を、乾燥剤、例えば、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させる。

【0036】

乾燥剤を濾別後、25～35にて攪拌性を維持しながら、式(VIII)で示される(R)-(+)-1-フェニルエチルアミンを添加し、造塩を行う。

0～5まで冷却し、生成物を濾取し、乾燥を行い、式(V)で示されるピタバスタチン・フェニルエチルアミン塩を得る。

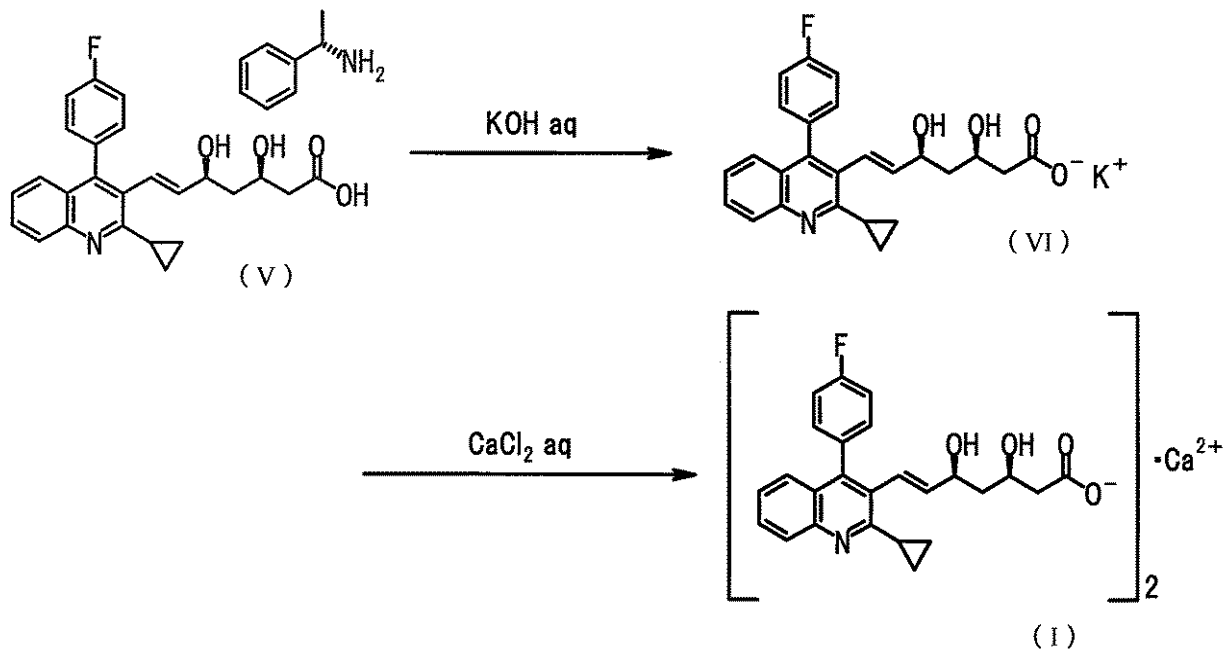
本発明にあっては、ここまでの工程をワンポット反応、すなわち一つの反応管内で反応操作等を行える特徴を有するものである。

【0037】

次いで、本発明は、第二段階として、上記の処理で得られた式(V)で示されるピタバスタチン・フェニルエチルアミン塩を、下記反応式にしたがって塩変換し、目的とするピタバスタチンカルシウム塩を調製する。

【0038】

【化10】



【0039】

具体的には以下のようにして塩交換が行われる。

すなわち、反応缶に精製水及び水酸化カリウムを加え、溶解し、10～30にて上記で得た式(V)のピタバスタチン・フェニルエチルアミン塩を加え、攪拌し、一旦式(VI)で示されるピタバスタチンカリウム塩の水溶液を得る。

用いる水酸化カリウム量は、塩交換させる式(V)のピタバスタチン・フェニルエチルアミン塩に対しての計算量であればよい。

このカリウム塩に変換された段階で溶液を濾過して異物を除去し、さらに精製水を加えた後、計算量の塩化カルシウム水溶液を1時間以上かけて添加し、塩交換を行う。この塩交換により目的とする式(I)で示されるピタバスタチンカルシウム塩が生成する。

カルシウム塩が生成した懸濁液を15程度に調整し、濾取を行い、減圧下に乾燥し、乾燥物を、医薬品原体として使用可能な粒度に粉碎を行い、目的とする式(I)のピタバスタチンカルシウム塩を得る。

【0040】

以上の方法により本発明が目的とする式(I)で示されるピタバスタチンカルシウム塩を工業的な規模で製造することができる。

本発明が提供する上記の製造方法は、極めて簡便な操作で、安価な反応溶媒、試薬を使

10

20

30

40

50

用し、ワンポット反応として行える点から、反応不純物の副生がなく、高品質で目的とする、医薬品原体として使用可能な式 ( I ) のピタバスタチンカルシウム塩を工業的に製造し得る、極めて有用な方法である。

【実施例】

【 0 0 4 1 】

以下に本発明を具体的実施例により、説明をする。

【 0 0 4 2 】

実施例 1 : ピタバスタチン・フェニルエチルアミン塩 [ 式 ( V ) ] の製造

反応缶に、メタノール ( 5 0 L )、精製水 ( 4 L ) 及び塩酸 ( 5 k g ) を加え、式 ( I I ) のピタバスタチンアセトナイド体 ( 1 0 k g ) を添加した。20 ~ 35 にて1時間攪拌を行い、HPLCにて原料が1%以下であることを確認し、攪拌を中止し、式 ( I I I ) のピタバスタチン tert - ブチルエステル体含有反応液を得た。

この反応缶中の反応液に、水酸化ナトリウム ( 4 . 3 k g ) および精製水 ( 1 8 L ) から調製した水酸化ナトリウム水溶液を添加し、20 ~ 35 にて1時間攪拌を行い、HPLCにて原料 [ 式 ( I I I ) のエステル体 ] が1%以下であることを確認し、攪拌を中止した。

この反応液 [ 式 ( I V ) のピタバスタチンナトリウム塩含有反応液 ] に精製水 ( 5 0 L ) を加え、40 にてタノールを減圧下留去して、メタノール残存量を5%以下とした。

次いで、残渣のピタバスタチンナトリウム塩含有水溶液をpH 6 ~ 9に中和して、酢酸エチル ( 5 0 L ) を加え、15 ~ 30 において、さらに反応缶系内のpHを3 . 5 ~ 4 . 5に調整して、酢酸エチル層に式 ( I V ) のピタバスタチンの遊離体を抽出した。

反応液を静置し、酢酸エチル層を分液し、分液した水層へ酢酸エチル ( 4 0 L ) を加えて、抽出を行い、静置分液をして酢酸エチル層を分取した。

酢酸エチル層を合わせ、食塩 ( 2 . 5 k g ) および精製水 ( 2 0 L ) から調製した食塩水で洗浄を行い、分液して得られたピタバスタチンの遊離体を含む酢酸エチル溶液を、無水硫酸マグネシウム ( 6 k g ) にて乾燥した。

乾燥剤を濾過により除去して得た酢酸エチル溶液に、25 ~ 35 で攪拌性を維持しながら、式 ( V I I I ) の ( R ) - ( + ) - 1 - フェニルエチルアミン ( 2 . 4 k g ) を添加して造塩を行った。

溶液を0 ~ 5 まで冷却し、生成物を濾取し、乾燥を行い、目的とする式 ( V ) のピタバスタチン・フェニルエチルアミン塩 ( 1 0 k g ) を得た。

【 0 0 4 3 】

実施例 2 : ピタバスタチンカルシウム塩 [ 式 ( I ) ] の製造

反応缶に、精製水 ( 7 5 L ) を加え、これに水酸化カリウム ( 0 . 6 k g ) を加えて溶解した。10 ~ 30 にて上記実施例 1 で得た式 ( V ) のピタバスタチン・フェニルエチルアミン塩 ( 5 k g ) を加えて攪拌し、式 ( V I ) のピタバスタチンカリウム塩水溶液とした。

この水溶液を濾過して異物を除去し、さらに精製水 ( 1 5 L ) を加えた。次いで、この溶液に、塩化カルシウム ( 0 . 5 9 k g ) および精製水 ( 5 3 L ) から調製される塩化カルシウム水溶液を1時間以上かけて添加し、塩交換を行い、式 ( I ) のピタバスタチンカルシウム塩に変換させた。塩交換が終了した懸濁液を10 ~ 15 に調整して、生成物を濾取し、減圧下に乾燥を行った後、医薬品原料として使用可能な粒度に粉碎を行い、目的とする式 ( I ) のピタバスタチンカルシウム塩 ( 4 . 0 k g ) を得た。

【 0 0 4 4 】

図 1 に、得られた式 ( I ) のピタバスタチンカルシウム塩のNMRチャート図を示した。また、図 2 に、そのHPLC分析のチャート図を示した。

なお、HPLC分析条件は、以下の通りである。

測定波長：紫外吸光度計 ( 測定波長：245 nm )

濃度：本品 1 0 m g を移動相 1 0 m L に溶解し、試料溶液とした。

カラム：内径 4 . 6 m m、長さ 2 5 0 m m のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフ

10

20

30

40

50

ィー用のオクタデシル化シリカゲルを充填した。

カラム温度：40 付近の一定温度

移動相：メタノール650 mLに希釈した希酢酸(1:100)350 mLを加え、さらに塩化ナトリウム約0.29 gを加えて溶かした。

流量：1.14 mL/min (ピタバスタチンの保持時間が、約17分になるように調整した。)

面積測定範囲：70分間

【0045】

いずれのデータからも、得られた式(I)のピタバスタチンカルシウム塩は、純度的に満足するものであった。

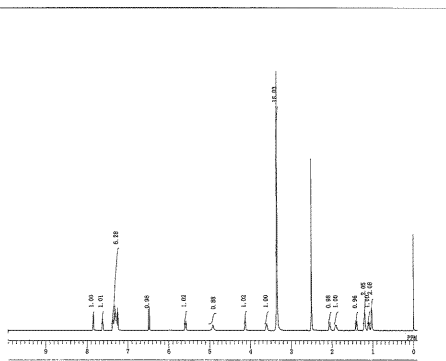
【産業上の利用可能性】

【0046】

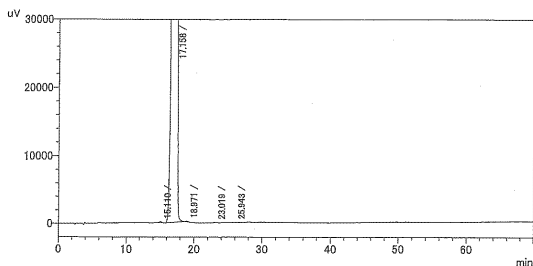
本発明により、簡便で安価な方法により、医薬品の原体として提供し得るピタバスタチンカルシウム塩の工業的製造方法が提供される。

本発明方法は、複雑な操作を必要としないで、原料となるピタバスタチンアセトナイド体から簡便なワンポット反応により目的とするピタバスタチンカルシウムを工業的に製造し得るものであり、その利点は多大なものである。

【図1】



【図2】



---

フロントページの続き

(72)発明者 福田 淳志

富山県富山市八日町3 2 6 ダイト株式会社内

Fターム(参考) 4C031 BA08

4C086 AA04 BC28 GA13 ZC33

4H039 CA60 CH60