

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公 泰 特 許 公 報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-521685  
(P2005-521685A)

(43) 公表日 平成17年7月21日(2005.7.21)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>  
**C07D 207/416**  
**// C07M 7:00**

F 1  
CO 7 D 207/416  
CO 7 M 7:00

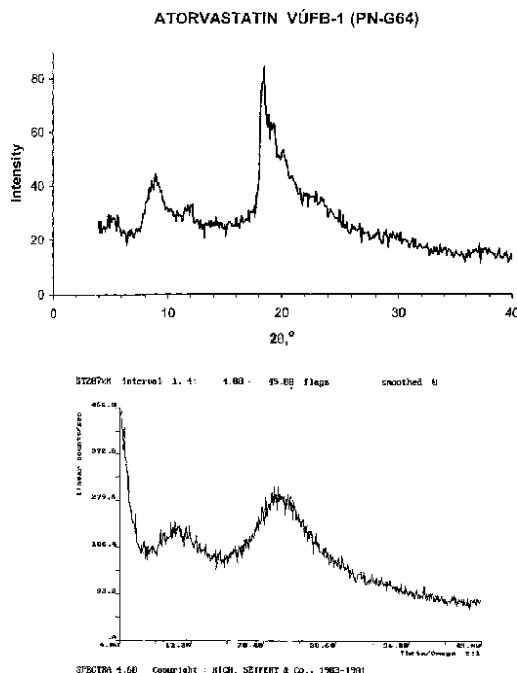
テーマコード (参考)  
4C069

審查請求 未請求 予備審查請求 有 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2003-567871 (P2003-567871)	(71) 出願人	504236341 ゼンティーバ, アー. エス.
(86) (22) 出願日	平成15年1月30日 (2003. 1. 30)		チェコ共和国, 1 0 2 3 7 プラハ 1
(85) 翻訳文提出日	平成16年9月21日 (2004. 9. 21)		O, ドルニー メホルビー 130
(86) 國際出願番号	PCT/CZ2003/000007	(74) 代理人	100099759
(87) 國際公開番号	W02003/068739		弁理士 青木 篤
(87) 國際公開日	平成15年8月21日 (2003. 8. 21)	(74) 代理人	100077517
(31) 優先権主張番号	PV 2002-413		弁理士 石田 敬
(32) 優先日	平成14年2月1日 (2002. 2. 1)	(74) 代理人	100087413
(33) 優先権主張国	チェコ (CZ)		弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100082898
			弁理士 西山 雅也
		(72) 発明者	ラードル, スタニスラフ
			チェコ共和国, 1 4 3 0 0 プラハ 2
			, ペルトルドウバ 3380

(54) 【発明の名称】 (3R, 5R) 7-[3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシヘプタン酸のヘミ-カル

(57) 【要約】

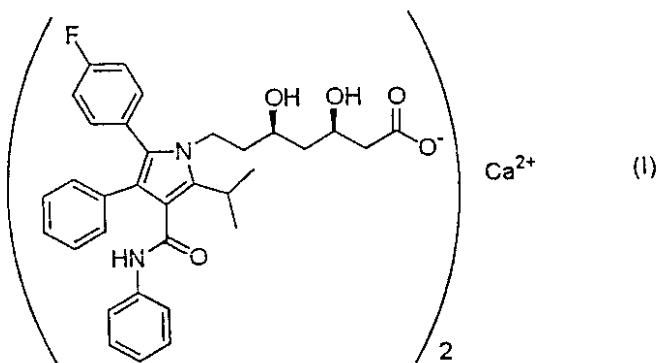


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

化学式 I :

## 【化 1】

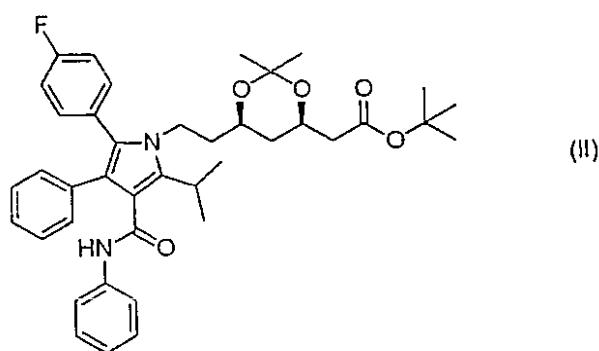


の(3R,5R)7-[3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-ピロール-1-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタン酸のヘミ-カルシウム塩の非晶質形を製造する方法において、

20

化学式 II :

## 【化 2】



の(3R,5R)tert-ブチル(6-{2-[3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-ピロール-1-イル]-エチル}-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-イル)-酢酸が、まず、酸性加水分解されその後アルカリ性加水分解されて、アルカリ金属を用いて(3R,5R)7-[3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-ピロール-1-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタン酸に変換され、そこで所望により酸性化した後、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>のアルコールとC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>の酸とのエステル群から選択される有機溶媒に抽出され、ここで精製操作の後、カルシウム塩又は水酸化カルシウム塩、若しくはC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>のカルシウムアルコラートにて処理することによりヘミ-カルシウム塩に変換され、そしてその後にC<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>の炭化水素又はR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>のそれぞれがC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>のアルキル基である、化学式R<sub>1</sub>OR<sub>2</sub>のジアルキルエーテルにて沈殿させることを特徴とする製造方法。

40

## 【請求項 2】

化学式 II の化合物から調製された、各陽イオンの過剰な塩化物及び水酸化物を含む、アルカリ金属の陽イオンと(3R,5R)7-[3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-2-(4-フルオロ

50

フェニル)-5-イソプロピル-ピロール-1-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタン酸との塩の溶液が酸性化され、そして抽出し、(3R,5R)7-[3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-ピロール-1-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタン酸の溶液が得られ、それをさらに水酸化カルシウム又はカルシウムアルコラートと反応させることにより、ヘミ-カルシウム塩の溶液にさらに変換されることを特徴とする請求項1の記載の方法。

【請求項3】

$C_1-C_5$ のアルコールと $C_1-C_5$ の酸とのそれぞれのエステル中で(3R,5R)7-[3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-ピロール-1-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタン酸の溶液を、アルカリ金属塩に変換することを特徴とする請求項1及び2の少なくとも一項記載の方法。

10

【請求項4】

ヘミ-カルシウム塩を、酢酸エチルの溶液から沈殿させることを特徴とする請求項1乃至3の少なくとも1項記載の方法。

【請求項5】

こうした沈殿が、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン又はシクロヘキサン、若しくは $R_1$ と $R_2$ が $C_1-C_5$ のアルキル基である、化学式 $R_1OR_2$ のジアルキルエーテルを含む群からの非極性溶媒を、各溶媒中の(3R,5R)7-[3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-ピロール-1-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタン酸に添加することにより行はれることを特徴とする請求項1乃至4の少なくとも1項記載の方法。

20

【請求項6】

$C_1-C_5$ のアルコールと $C_1-C_5$ の酸とのエステル中で(3R,5R)7-[3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-ピロール-1-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタン酸のヘミ-カルシウム塩の溶液が、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン又はシクロヘキサン、若しくは $R_1$ と $R_2$ とのそれぞれが $C_1-C_5$ のアルキル基である化学式 $R_1OR_2$ のジアルキルエーテルを含む群からの非極性溶媒に添加されることを、特徴とする請求項1乃至5の少なくとも1項記載の方法。

【請求項7】

それぞれのエステル中で(3R,5R)7-[3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-ピロール-1-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタン酸のヘミ-カルシウム塩の溶液が、沈殿させる前に5乃至95%、好ましくは30乃至70%の共-溶媒にて希釈されることを特徴とする請求項1乃至6の少なくとも1項記載の方法。

30

【請求項8】

トルエン、*t*-ブチル-メチルエーテル又はテトラヒドロフランが、共-溶媒として使用されることを特徴とする請求項7の記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

非所有権名としてのアトロバスタチンとして知られた、(3R,5R)7-[3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-ピロール-1-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタン酸のヘミ-カルシウム塩の非晶質形を製造する新しい方法に関する。前記薬剤は、低脂質及び低コレステロールを表す重要な医薬剤である。

40

【0002】

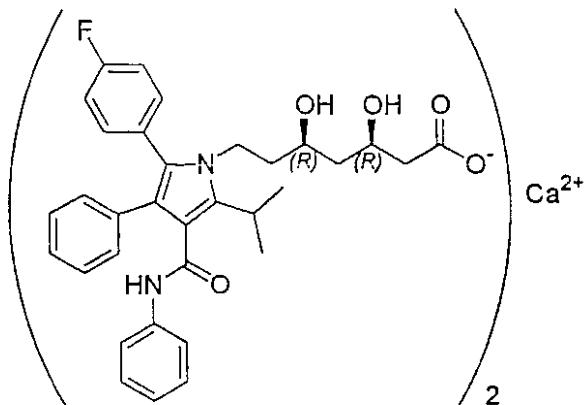
技術背景

アトロバスタチン(化学式1)が、公開された特許(米国特許番号4,681,893;5,003,080;5,097,045;5,103,024;5,124,482;5,149,837;5,155,251;5,216,174;5,245,047;5,248,793;5,273,995;5,397,792;5,342,952)により、通常は(3R,5R)7-[3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-ピロール-1-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタン酸のナトリウム塩、及び適切な水溶性カルシウム塩から、好ましくは酢酸カルシウム又は塩化カルシウムから製造される。

50

最初の(3R,5R)7-[3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-ピロール-1-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタン酸のナトリウム塩は、前記酸性体から得ることができ、それは通常(3R,5R)tert-ブチル(6-{2-[3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-ピロール-1-イル]-エチル}-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-イル)-酢酸(化学式II)から得られる。

【化1】

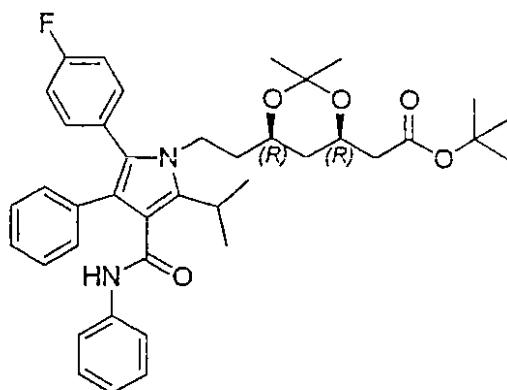


10

20

I

【化2】



30

II

40

この中核となる中間体が、最初塩酸と混合しその後、有意に過剰な水酸化ナトリウムと混合することにより、それぞれの酸性体のナトリウム塩に変換されるが、しかしながらそれは、大量の過剰水酸化物さらには塩化ナトリウムを伴うことになる。酸性化の後抽出することにより、何ら無機不純物を有しない各酸性体(化学式III)の溶液が得られる。

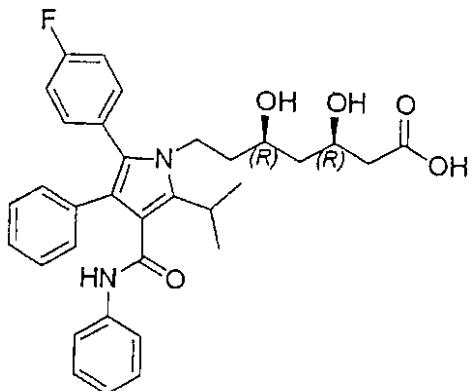
【0003】

従って得られた酸性体が、それぞれのラクトンに変換され(化学式IV)、それを結晶化させることにより精製することができ、そしてその精製されたラクトンが、等量の水酸化ナトリウムと混合することによりナトリウム塩に変換される、すなわち過剰な水酸化ナトリウムは、カルシウム塩により、次期工程において水酸化カルシウムを形成する場合があるから使用することができなく、それはその水酸化カルシウムを、上記特許により進められ

50

る工程において生成物から十分に除去することができないことがある。しかしながら等量の水酸化物が使用されると、その反応の消費時間が長く、そして高速液体クロマトグラフィ(HPLC)にて監視する必要がある。この方法の別の欠点は、約20%の収率損失である。

## 【化3】

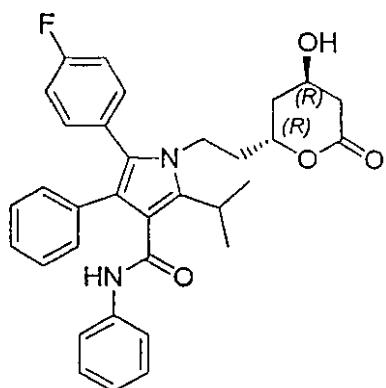


10

III

20

## 【化4】



30

IV

40

実施の形態に依存してアトロバスタチンが、結晶形のアトロバスタチン又は非晶質形のアトロバスタチンとして得られる。最初の特許(例えば米国特許番号4,681,893及び5,273,995)においては、これらの特許により得られた物質の形状に関し言及されていない。後の特許(米国特許番号5,969,156及び6,121,461)では、アトロバスタチンの結晶形が開示され、最初の特許により得られる物質が、非晶質形であることを示唆している。

## 【0004】

特許EP 839,132では、非水酸性溶媒(上記特許は、こうした溶媒の例としてテトラヒドロフラン、及びテトラヒドロフランとトルエンとの混合液を言及)中で化学式Iの結晶形のアトロバスタチンを溶解し、次ぎに乾燥させる最初の特許による非晶質アトロバスタチンの生成を再度繰り返すことにより、アトロバスタチンの非晶質形を得る新規な方法を開示しているが、こうした方法は再現性が非常に難しい。本発明者の経験によれば、前の特許

50

(米国特許4,681,893,5,298,627及び5,273,995)により得られたアトロバスタチンが、完全な非晶質でなく、そしてX線分析によりそれが、結晶成分の存在を示している(図1を参照)。さらに最初の米国特許4,681,893は、酢酸エチルに溶解し、スーパセルを介しろ過し、その溶液をヘキサンと共に50℃で沈殿させることにより、不適切な物質を精製できることを記載している。

#### 【0005】

Ranbaxy Laboratories(WO 00/71116 A1)の特許が、非水酸性溶媒中でアトロバスタチンの結晶形を変換し、そして得られた溶液を非極性の炭化水素溶媒と共に沈殿させることを示している。同様の方法が、Lek(WO 01/42209 A1)の特許に記載され、それは、非水酸性溶媒と低級アルコールを共に含む多様な溶媒に溶解させ、その後アトロバスタチンが不溶な溶媒と共にこれらの溶液を沈殿させることにより、結晶形アトロバスタチンを非晶質に変換することを記載している。さらにこうした溶媒類は広く明確にされており、そして非極性炭化水素の溶媒に加えて溶媒類には、脂肪族エーテル類があげられる。

#### 【0006】

本発明の目的は、上記方法の欠点を全く呈さない、非晶質形の(3R,5R)7-[3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-ピロール-1-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタン酸のヘミ-カルシウム塩を製造する新たな改良方法を記載することである。

#### 【発明の開示】

##### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0007】

##### 本発明の開示

幾つか適用例として非晶質アトロバスタチンの利点は、上記歐州特許EP 839,132により強調されている。本発明の主要な課題は、非晶質形の(3R,5R)7-[3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-ピロール-1-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタン酸のヘミ-カルシウム塩の非晶質形を製造するための新規な方法であり、(3R,5R)7-[3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-ピロール-1-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプタン酸、又は陽イオン $M^+$ を含むその塩(ここで $M^+$ はアルカリ金属の陽イオンか式 $R_nN^{(+)}H_{(4-n)}$ のアンモニウム陽イオンのいずれかで、ここでRは、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>の低級アルキルで、nは、0と3の間の値を取ることが出来)が、ヘミ-カルシウム塩又は別の塩の形状における中間体、酸、又はラクトンを単離することなく、カルシウム塩又は水酸化カルシウム、若しくはC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>のカルシウムアルコラートを処理することによりその溶液中でヘミ-カルシウム塩に変換され、その後それをC<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>の炭化水素又はR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>のアルキル基である化学式R<sub>1</sub>OR<sub>2</sub>のジアルキルエーテルにて沈殿させ、そのようにして固体非晶質層が形成されることが含まれる。

#### 【0008】

アトロバスタチンに対応する遊離酸ばかりか、多くのその塩、たとえばナトリウム塩、カリウム塩、アンモニアから誘導されるアンモニウム塩、一級、二級、三級アミンなど、さらにはヘミ-カルシウム塩それ自体が、酢酸エチル及び幾つかの関連の「溶媒中で良く溶ける」という、上記全体にわたる方法が、驚くべき知見に基づいている。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0009】

##### 下記による本発明のより詳細な記載

アトロバスタチンの非晶質形は、適切な溶媒中で好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>の酸とC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>とのエステル中でアトロバスタチンのヘミ-カルシウム塩の溶液を、非極性溶媒、好ましくはペンタン、ヘキサン、ヘプタン、又はシクロヘキサンと共に、所望による各R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>のアルキル基であるR<sub>1</sub>OR<sub>2</sub>のジアルキルエーテル、好ましくはジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、又はt-ブチルメチルエーテルと共に、特に適している酢酸エチルを用いて沈殿させることにより、直接得ることが好ましい。その生成物の純度を増大させるために、沈殿させる前に酢酸エチル中のアトロバスタチン溶液を、追加的な共-溶媒、た

10

20

30

40

50

とえば5乃至95%の量、好ましくは30乃至70%の量のトルエン、tert-ブチルメチルエーテル又はテトラヒドロフランにより希釈することが有益であることが分ってきた。

【0010】

さらにその非晶質形は、逆手順を用いても得ることができ、ここで適切な溶媒中でヘミ-カルシウム塩の溶液が上記非極性溶媒の1つに添加される。本工程の前段階のいずれにおいて、ヘミ-カルシウム塩が、固体状に単離されないことがなく、そしてそのために、本物質の個々の結晶形、又は結晶形アトロバスタチンから非晶質形のアトロバスタチンへの変換方法を保護する本特許は、何ら侵害する可能性がない。

【0011】

適切な溶媒中で、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>の酸とC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>のアルコールとのエステル中で、より好ましくは酢酸エチル中で、アトロバスタチンのヘミ-カルシウム塩の溶液を、前記中間体Iの方法を用いて得られた対応する遊離酸の溶液から得ることができる。この溶液を、水酸化カルシウムの水溶液と、少量の水中での水酸化カルシウム懸濁液と又は所望により適切な溶媒中で、好ましくはそれぞれのアルコール中でC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>のカルシウムアルコラートの溶液と共に、振盪させることによりヘミ-カルシウム塩の溶液に変換させる。

【0012】

別の可能性は、適切な溶媒中で、好ましくは酢酸エチル中でアトロバスタチンの上記塩のいずれかの溶液を使用し、そして適切な水溶性カルシウム塩、好ましくは酢酸カルシウムと共に振盪させることにより、それをアトロバスタチンのヘミ-カルシウム塩の溶液に転換させることである。さらに使用された塩のうちの過剰な塩を、水又はある種の水溶性溶液、たとえばブラインとその後の水により、アトロバスタチンのヘミ-カルシウム塩の溶液の有機溶液を洗浄することにより、簡単に除去することができる。使用される沈殿系及び沈殿方法により、アトロバスタチンのヘミ-カルシウム塩の溶液を、乾燥することなく次の工程に使用するか、又は適切な乾燥剤、好ましくは、硫酸ナトリウム、硫酸カルシウム又は硫酸マグネシウムにて予備乾燥ができる。

【0013】

適切なアトロバスタチンの水溶性塩は、化学式IIの中間体からの前記方法を用いて得られる相当する遊離酸の溶液から得ることができるという利点がある。次ぎにこの溶液が、水中でアルカリ水酸化物の溶液を加えるか、又は水中でアンモニア溶液を加えるか、若しくは水中でそれぞれのアミンを加え、その後振盪させることによりそれぞれの塩に変換される。通常の温度で液体であるトリエチルアミンなどのアミンが使用され、それが、溶媒を使用することなくそれぞれの遊離酸の溶液に加えられることが好ましい。上記アトロバスタチンのヘミ-カルシウム塩の溶液に変換するために、この方法で得られた上記塩の溶液を何ら精製することなく直接使用することができる。

【0014】

さらに上記アトロバスタチンの幾つかの塩の溶液を、この段階において蒸発させることができ、そして適切な溶媒中による再結晶にて精製することができる。さらにアトロバスタチンのナトリウム塩又はカリウム塩の溶液を、化学式IIの中間体を変換する処理反応の後、その溶液から直接に得ることができるという利点がある。最終段階において、アトロバスタチンのそれぞれのアルカリ金属の塩化物、ナトリウム塩、又はカリウム塩、及び使用されたうちの過剰な水酸化アルカリを含む溶液が得られる。この溶液を、適切な溶媒、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>の酸とC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>とのエステル、より好ましくは酢酸エチルと共に、繰り返し抽出することにより、それぞれの塩が、ほとんど定量的に有機層に移され、そしてその後、上記のようにさらに処理するために使用することができる。

【0015】

本発明に記載された方法により調製されたアトロバスタチンのX線回折では、全体的に非晶質構造を明示している(図2を参照)。

さらに本発明は、添付された図面及び以下の実施例において示されている。本発明のアトロバスタチンを製造する好ましい選択肢を示す本実施例は、図式による特徴のみであり、そして如何なる点において本発明の範囲を限定するものでない。

10

20

30

40

50

## 【実施例】

## 【0016】

実施例1

秤量された化学式IIのエステル(5g, 7.6mmol)に、テトラヒドロフラン(75ml)を加え、全ての物質が溶解した後、10%のHCl(17ml)を加える。その混合物を実験室の温度にて6時間攪拌する。得られた溶液に40%のNaOH(10ml)の溶液を、その温度が35より高くならないように5分間かけて添加し、不均一系の混合液を15時間激しく攪拌しその後、脱鉱水(demineralised water(150ml))、及びヘキサン(50ml)を含む分液漏斗に注ぐ。振盪させた後有機層を取り出しそして水溶液層をヘキサン(40ml)とテトラヒドロフラン(10ml)との混合液にて抽出する。完全に分離した後、その水溶液層を酢酸エチル(1x40ml, 4x20ml)にて抽出する。次ぎに酢酸エチル抽出液を、5mlの水中に1gの酢酸カルシウムを常時含めた脱鉱水(demineralised water(5ml))にて振盪を漸次3回振盪する。

10

## 【0017】

得られた酢酸エチル抽出液を、脱鉱水(demineralised water(2x5ml))にて洗浄し、真空蒸発器にて20mlの容量になるまで濃縮する。ろ過した後、清浄な溶液を、激しく攪拌しながら5分間にわたり滴下式にヘキサン(200ml)に添加し、その後その混合液をさらに20分間攪拌し、不溶な断片を吸引にて取り出し、ヘキサン(20ml)にて洗浄し、実験室の温度にて真空乾燥する。4.1gの非晶質アトロバスタチンが得られる。

20

## 【0018】

実施例2

実施例1記載の方法を用い、水酸化ナトリウムの代りに水酸化カリウムを、エステルの加水分解のため使用し、従ってアトロバスタチンのカリウム塩を得、それがさらに実施例1に記載の方法により進められた。

## 【0019】

実施例3

秤量された化学式IIのエステル(5g, 7.6mmol)に、テトラヒドロフラン(75ml)を加え、そしてその物質全体が溶解した後、10%のHCl(17ml)を加える。その混合物を実験室の温度にて24時間攪拌する。その溶液に40%のNaOH(10ml)の溶液を5分間かけて添加し、不均一な混合液を17時間激しく攪拌しその後、脱鉱水(demineralised water(150ml))とヘキサン(50ml)とを含む分液漏斗に注ぐ。振盪させた後その有機層を取り出し、そして水溶液層をヘキサン(40ml)とテトラヒドロフラン(10ml)との混合液にて抽出する。

30

## 【0020】

完全に分離した後、水溶液層を酢酸エチル(1x40ml, 3x20ml)にて抽出した。抽出液を蒸発させた後、アトロバスタチンのナトリウム塩4gが得られる。エタノールにより再結晶させた後、その塩を酢酸エチル(100ml)に溶解し、酢酸エチル溶液を、常時5mlの水中に1gの酢酸カルシウムを含む脱鉱水(demineralised water(5ml))にて漸次3回振盪する。得られた酢酸エチル溶液を脱鉱水(demineralised water(2x5ml))にて洗浄し、そして硫酸マグネシウムにて乾燥した後、真空蒸発器(vacuum evaporator)にて30mlの容量になるまで濃縮する。ろ過した後清浄な溶液を、ヘキサン(300ml)に激しく攪拌しながら5分間にわたり滴下式にて添加し、その後その混合液をさらに20分間攪拌し、不溶な断片を吸引にて取り出し、ヘキサン(20ml)にて洗浄し、実験室の温度にて真空乾燥した。3.1gの非晶質アトロバスタチンが得られる。

40

実施例4

秤量された化学式IIのエステル(5g, 7.6mmol)に、テトラヒドロフラン(75ml)を加え、そして全物質が溶解した後、10%のHCl(17ml)を加える。その混合液を実験室の温度にて24時間攪拌する。その溶液に40%のNaOH(10ml)の溶液を5分間かけて添加し、不均一系の混合液を17時間激しく攪拌し、さらにそれを、脱鉱水(demineralised water(150ml))とヘキサン(50ml)とを含む分液漏斗に注ぐ。水溶液層を10%のHClにてpH=3に成るよう酸性化し、そして酢酸エチル(4x20ml)にて抽出する。

## 【0021】

50

得られた抽出液を、脱鉱水(demineralised water(15ml))中で酸化カルシウム(0.87g)の混合液にて混合する。次ぎにその水溶液層を分離し、抽出液を脱鉱水(demineralised water(2x5ml))にて洗浄し、そして硫酸マグネシウム(10g)上で1時間乾燥する。乾燥された抽出液にヘキサン(160ml)を攪拌しながら添加し、そして1時間後に得られた不溶な断片を吸引にて取り出す。十分に乾燥させた後、3.3gの非晶質アトロバスタチンが得られる。

#### 実施例 5

実施例4記載の方法において、アトロバスタチンの酸性体をそのカルシウム塩に変換するため、メタノール中でカルシウムメタノレートの溶液を、水酸化カルシウムの代りに使用する。実施例4記載の方法の後、同様の量の非晶質アトロバスタチンが得られる。

#### 実施例 6

テトラヒドロフラン(100ml)と10%のHCl(30ml, 0.082mol)との混合液を含む丸底フラスコに、秤量された化学式IIのエステル(8.7g, 13.3mmol)を攪拌しながら添加し、そして得られた溶液を、実験室の温度にて24時間攪拌する。その後NaOH(24ml, 7.2g, 0.18mol)の30%溶液を、15分間かけて滴下式にその溶液に添加し、その反応混合液が自己発熱を生じそして曇った状態となる。この混合液を、実験室温度にて15時間攪拌し、その後ヘキサン(100ml)と脱鉱水(demineralised water(300ml))とを含む分液漏斗に注ぐ。

#### 【0022】

振盪により層を分離した後、底の水溶液層を、さらにヘキサン(2x50ml)にて振盪する。洗浄された水溶液層を、10%のHClにてpH=4になるよう酸性化し、そしてジクロロメタン(1x100ml, 2x50ml, 2x25ml)にて抽出し、その有機層を飽和塩水(brine(2x25ml))にて洗浄し、そしてCaSO<sub>4</sub>(25g)にて1昼夜乾燥する。その後乾燥剤を濾出し乾燥ジクロロメタン(50ml)にて洗浄し、乾燥ジクロロメタン(20ml)中で得られた溶液に、トリエチルアミン(3ml, 21.5mmol)溶液を添加し、そしてその溶液を、実験室温度にて0.5時間攪拌した後、回転式真空蒸発器(rotary vacuum evaporator)の中で蒸発により乾燥させた。得られた固体泡状物(ca 10乃至11g)を、乾燥ジクロロエタン(25ml)と混合し、そして再度蒸発により乾燥させる(ca 9g)。この手順をもう一度繰り返し、トリエチルアンモニウム塩(12.6mmol, 95%)としての黄色の固体泡状物8.34gが得られる。

#### 【0023】

トリエチルアンモニウム塩を、酢酸エチル(50ml)に溶解し、そしてその溶液を分液漏斗に移す。脱鉱水(demineralised water(10ml))中で酢酸カルシウム1水和物(1.2g, 6.8mmol)の溶液をそこに加え、分液漏斗中の溶液を振盪させる。分離させた後水溶液層を取り出し、有機層を水(2x10ml)と共に振盪し、そして硫酸マグネシウムにて乾燥させる。分離後その有機層をトルエン(50ml)にて希釈し、そして実験室温度にて激しく攪拌させながら、ヘキサン(25ml)を滴下式に添加する。その後混合液の温度を50まで上昇させ、そして最初に形成された混濁物が溶解されるまで、その混合液をこの温度にて攪拌する。

#### 【0024】

激しく攪拌しながら、その温度を30まで自然に低下させ(幾分かの混濁状が再度形成される)、そしてこの温度にてヘキサン(100ml)をさらに加熱することなく滴下式に添加する。その後その混合物を、実験室温度にてさらに10分間攪拌し、ヘキサン(100ml)の残り量を滴下式に添加し、そしてその混合液を、実験室温度にて1時間攪拌する。この方法で分離されたアトロバスタチンを、吸引式に取り出し、ヘキサン(25ml)にて洗浄し、一定重量になるまで真空乾燥し、その後メノウ鉢にて磨り潰す。5.6gの非晶質アトロバスタチンが得られる。

#### 実施例 7

秤量された化学式IIのエステル(1g)をテトラヒドロフラン(20ml)と10%のHCl(3.5ml)との混合液に攪拌しながら添加し、そして得られた溶液を、実験室温度にて10時間攪拌する。その後NaOH(2ml)の40%溶液を、その溶液に15分間かけて滴下式に添加し、そしてこの混合液を実験室温度にて15時間攪拌し、そしてその後ヘキサン(10ml)と脱鉱水(demineralised water(30ml))を含む分液漏斗にそれを注ぐ。振盪により層を分離させた後、底部の水溶液層を、さらにヘキサン(2x5ml)にて振盪する。

10

20

30

40

50

## 【0025】

洗浄された水溶液層を、10%のHClにてpH=4になるよう酸性化し、そしてジエチルエーテル(2x10ml, 2x5ml)にて抽出し、その有機層を飽和塩水(brine(2x5ml))にて洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥する。その後乾燥剤を濾出し、乾燥ジエチルエーテルにて洗浄し、得られた溶液に、トリエチルアミン(0.3ml)を添加し、そしてその溶液を、実験室温度にて0.5時間攪拌した後、回転式真空蒸発器(rotary vacuum evaporator)中で蒸発により乾燥させた。得られた固体泡状物(ca 10乃至11g)を、乾燥ジエチルエーテル(25ml)と混合し、そして再度蒸発により乾燥させる(ca 0.9g)。

## 【0026】

トリエチルアンモニウム塩を、酢酸エチル(10ml)に溶解し、そしてその溶液を分液漏斗に移す。脱鉛水(demineralised water(10ml))中で酢酸カルシウム1水和物(0.13g)の溶液をそこに添加し、そして分液漏斗中の溶液を振盪させる。分離した後水溶液層を取り出し、有機層と水と共に振盪する。分離後ペンタンを、実験室温度にて激しく攪拌しながら有機層に滴下式に添加する。ペンタンのca 3mlを滴下した後、その溶液が著しく曇った状態となり、そしてその混合物を、実験室温度にて15分間攪拌する。その後さらに7.5mlのペンタンを、滴下式に速く添加し、その混合液を実験室温度にて1時間攪拌し、その後1昼夜停止した状態とする。この方法にて分離されたアトロバスタチンを吸引により取り出し、ペンタン(2ml)にて洗浄し、一定重量になるまで空気中にて乾燥し、さらにメノウ鉢にて磨り潰す。0.6gの非晶質アトロバスタチンが得られる。

## 【0027】

実施例8

実施例7記載の方法を用い、ここで酢酸エチルを、酸性体を抽出するためジエチルエーテルの代りに使用し、非晶質形アトロバスタチンの同様の量が得られる。

## 【0028】

実施例9

実施例7記載の方法を用い、ここでヘキサンが、沈殿のためペンタンの代りに使用され、非晶質形アトロバスタチンの同様の量が得られる。

## 【0029】

実施例10

実施例7記載の方法を用い、ここでヘプタンを、沈殿のためペンタンの代りに使用し、非晶質形アトロバスタチンの同様の量が得られる。

## 【0030】

実施例11

実施例7記載の方法を用い、ここでシクロヘキサンを、沈殿のためペンタンの代りに使用し、非晶質形アトロバスタチンの同様の量が得られる。

## 【0031】

実施例12

実施例7記載の方法を用い、ここでジエチルエーテルを、沈殿のためペンタンの代りに使用し、非晶質形アトロバスタチンの同様の量が得られる。

## 【0032】

実施例13

実施例7記載の方法を用い、ここでジイソプロピルエーテルを、沈殿のためペンタンの代りに使用し、非晶質形アトロバスタチンの同様の量が得られる。

## 【0033】

実施例14

実施例7記載の方法を用い、ここでtert-ブチルメチルエーテルを、沈殿のためペンタンの代りに使用し、非晶質形アトロバスタチンの同様の量が得られる。

## 【0034】

実施例15

実施例7記載の方法を用い、ヘキサンにて沈殿させる前に、アトロバスタチンの酢酸エ

10

20

30

40

50

チル溶液を、5mlのトルエンにて希釈する。

【0035】

実施例16

実施例7記載の方法を用い、ヘキサンにて沈殿させる前に、アトロバスタチンの酢酸エチル溶液を、3mlのtert-ブチルメチルエーテルにて希釈する。

【0036】

実施例17

実施例7記載の方法を用い、ヘキサンにて沈殿させる前に、アトロバスタチンの酢酸エチル溶液を、10mlのテトラヒドロフランにて希釈する。

【0037】

実施例18

秤量された量の化学式IIのエステル(1g)をテトラヒドロフラン(15ml)と10%のHCl(3.5ml)との混合液に攪拌しながら添加し、そして得られた溶液を、実験室温度にて24時間攪拌する。その後NaOH(2ml)の40%溶液を、その溶液に15分間かけて滴下式に添加し、そしてこの混合液を実験室温度にて17時間攪拌し、そしてその後その溶液を、ヘキサン(10ml)と脱鉱水(demineralised water(30ml))を含む分液漏斗に注ぐ。

【0038】

振盪により層を分離した後、底部の水溶液層をさらにヘキサン(2x5ml)にて振盪する。洗浄した水溶液層を、10%のHClにてpH=4になるよう酸性化し、そしてジクロロメタン(1x10ml, 2x5ml)にて抽出し、その有機層にトリエチルアミン(0.3ml)を添加し、その層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥する。その後、乾燥剤を濾出し乾燥ジクロロメタンにて洗浄し、組み合わされた有機溶液を、回転式真空蒸発器(rotary vacuum evaporator)中で一定の重量(ca 0.85g)になるまで蒸発により乾燥させた。トリエチルアンモニウム塩を、酢酸エチル(10ml)に溶解し、そしてその溶液を分液漏斗に移す。

【0039】

脱鉱水(demineralised water(1ml))中で酢酸カルシウム1水和物(0.13g)の溶液を、そこに添加し、そして分液漏斗中の溶液を振盪させる。分離した後水層を取り出し、すなわち有機層を水と共に振盪する。分離後ヘキサンを、実験室温度にて激しく攪拌しながら有機層に滴下式に添加する。この方法にて分離されたアトロバスタチンを吸引により取り出し、ヘキサン(2ml)にて洗浄し、一定重量になるまで真空にて乾燥し、さらにメノウ鉢にて磨り潰す。0.6gの非晶質アトロバスタチンが得られる。

【0040】

実施例19

秤量された化学式IIのエステル(5g, 7.6mmol)にテトラヒドロフラン(75ml)を加え、そしてその物質の全てが溶解した後、10%のHCl(17ml)を添加する。その混合液を、実験室温度にて24時間攪拌する。その後NaOH(2ml)の40%溶液を、その溶液に15分間かけて滴下式に添加し、そして不均一系の混合液を17時間激しく攪拌し、そしてその後その溶液を、脱鉱水(demineralised water(150ml))とヘキサン(50ml)とを含む分液漏斗に注ぐ。

【0041】

ヘキサン(50ml)により振盪し、繰り返し抽出した後水溶液層を5mlの濃HClにて酸性化し、そして酢酸エチル(4x20ml)にて抽出する。塩水(brine(2x10ml))にて洗浄した後、トリエチルアミン(1.5ml)を、酢酸エチル抽出液に添加し、その液を、10mlの水中で1gの酢酸カルシウムを常時含む脱鉱水(demineralised water(10ml))にて3回漸次振盪する。得られる溶液を、脱鉱水(demineralised water(2x5ml))にて洗浄し、そして硫酸マグネシウム(10g)上で1時間乾燥させる。ヘキサン(50ml)を、攪拌しながら乾燥抽出液に加え、そして得られた不溶断片を1時間の攪拌の後吸引により取り出す。乾燥により、3.35gの非晶質形のアトロバスタチンが得られる。

【0042】

実施例20

実施例19記載の方法を用い、等量のメチルアミンの40%水溶液を、トリエチルアミンの

10

20

30

40

50

代わりに使用する。

【0043】

実施例21

実施例19記載の方法を用い、等量のアンモニアの35%水溶液を、トリエチルアミンの代わりに使用する。

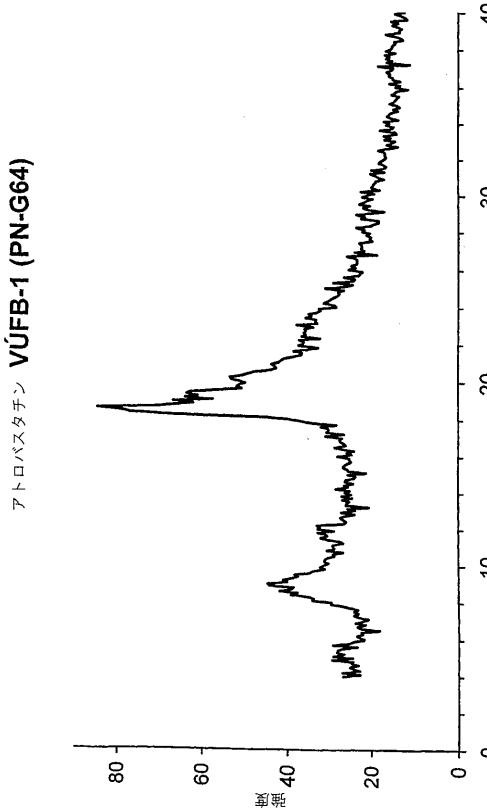
【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1】図1は、米国特許番号5,298,672に記載された方法により調製されたアトロバスタチンのX線回折を示す。

【図2】図2は、本発明に記載された方法により調製されたアトロバスタチンのX線回折を示す。 10

【図1】



【図2】

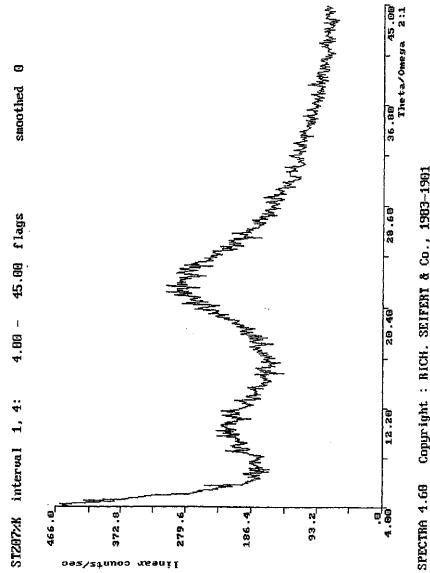


Fig. 2

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CZ 03/00007

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D207/34

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)

IPC 7 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 practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BROWER, PHILIP L. ET AL: "The synthesis of (4R-cis)-1,1-dimethylethyl 6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4-acetate, a key intermediate for the preparation of CI-981, a high potent, tissue selective inhibitor of HMG-CoA reductase" TETRAHEDRON LETTERS (1992), 33(17), 2279-82, XP000608147 page 2284, line 3 - line 15; figure 1	1-8
Y	WO 92 06968 A (WARNER LAMBERT CO) 30 April 1992 (1992-04-30) cited in the application example 4B	1-8 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

<sup>o</sup> 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

Date of mailing of the international search report

25 April 2003

21/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hanisch, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat	Application No
PCT/US	03/00007

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 273 995 A (ROTH BRUCE D) 28 December 1993 (1993-12-28) cited in the application examples 5,9,10 -----	1-8
Y	WO 01 42209 A (LEK TOVARNA FARMACEVTSKIH ;PFLAUM ZLATKO (SI)) 14 June 2001 (2001-06-14) cited in the application page 7, line 3 -page 8, line 17 page 10, line 17 - line 26 -----	1-8
P,X	WO 02 083638 A (CADILA HEALTHCARE LTD ;PANDITA KANWAL (IN); AGARWAL VIRENDRA KUMAR) 24 October 2002 (2002-10-24) page 5, line 4 -page 6, line 8; claim 1; examples 1,2 -----	1-8

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.  
PCT/CZ 03/00007

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9206968	A 30-04-1992	US	5103024 A	07-04-1992
		AT	118772 T	15-03-1995
		AU	646311 B2	17-02-1994
		AU	8848091 A	20-05-1992
		CA	2092997 A1	18-04-1992
		CZ	282922 B6	12-11-1997
		CZ	9701245 A3	17-12-1997
		CZ	9701246 A3	17-12-1997
		CZ	9701247 A3	17-12-1997
		CZ	9502094 A3	17-12-1997
		CZ	9300614 A3	16-02-1994
		DE	69107622 D1	30-03-1995
		DE	69107622 T2	06-07-1995
		DK	553213 T3	17-07-1995
		EP	0553213 A1	04-08-1993
		ES	2070519 T3	01-06-1995
		FI	931680 A	14-04-1993
		HK	1005026 A1	18-12-1998
		HU	64049 A2	29-11-1993
		HU	213731 B	29-09-1997
		HU	219237 B	28-03-2001
		IE	913629 A1	22-04-1992
		JP	3105923 B2	06-11-2000
		JP	6502162 T	10-03-1994
		KR	166385 B1	15-01-1999
		NO	931421 A	16-06-1993
		PT	99244 A ,B	30-09-1992
		RU	2067580 C1	10-10-1996
		SK	33993 A3	06-10-1993
		SK	280939 B6	12-09-2000
		SK	280940 B6	12-09-2000
		SK	280941 B6	12-09-2000
		SK	280942 B6	12-09-2000
		WO	9206968 A1	30-04-1992
		US	5248793 A	28-09-1993
US 5273995	A 28-12-1993	MX	9203143 A1	01-07-1992
		AT	207896 T	15-11-2001
		AU	628198 B2	10-09-1992
		AU	5972490 A	24-01-1991
		CA	2021546 A1	22-01-1991
		DE	1061073 T1	03-05-2001
		DE	69033840 D1	06-12-2001
		DE	69033840 T2	16-05-2002
		DK	409281 T3	25-02-2002
		EP	1061073 A1	20-12-2000
		EP	0409281 A1	23-01-1991
		ES	2153332 T1	01-03-2001
		ES	2167306 T3	16-05-2002
		FI	94339 B	15-05-1995
		GR	2001300002 T1	28-02-2001
		IE	902659 A1	27-02-1991
		JP	3058967 A	14-03-1991
		JP	2002234871 A	23-08-2002
		KR	167101 B1	15-01-1999
		NO	903251 A ,B,	22-01-1991
		NO	932075 A ,B,	22-01-1991
		NZ	234576 A	23-12-1992

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

List on patent family members

Internal Application No  
PCT/US 03/00007

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
US 5273995	A	PT SG ZA	94778 A , B 46495 A1 9005742 A	20-03-1991 20-02-1998 25-03-1992	
WO 0142209	A	14-06-2001	SI AU EP WO SK US	20425 A 1543801 A 1237864 A1 0142209 A1 7832002 A3 2002183527 A1	30-06-2001 18-06-2001 11-09-2002 14-06-2001 06-11-2002 05-12-2002
WO 02083638	A	24-10-2002	WO WO	02083637 A1 02083638 A1	24-10-2002 24-10-2002

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IT,LU,MC,NL,PT,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 スタフ , ヤン

チェコ共和国 , 190 00 プラハ 9 - ウーゼツツ ナド レシー , シュリトロバ 2006  
F ターム(参考) 4C069 AC12 BA08 BB08 BB12 BD06

(54)【発明の名称】 ( 3 R , 5 R ) 7 - [ 3 - フェニル - 4 - フェニルカルバモイル - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - イソプロピル - ピロール - 1 - イル ] - 3 , 5 - ジヒドロキシヘプタン酸のヘミ - カルシウム塩 (アトロバスタチン) の非晶質形を製造する方法

【要約の続き】

4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-ピロール-1-イル]-エチル}-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-イル)-酢酸から開始し調製する。