



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07D 207/34 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)		(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년01월02일 10-0664353 2006년12월26일
(21) 출원번호	10-2002-7004906	(65) 공개번호	10-2002-0063166
(22) 출원일자	2002년04월17일	(43) 공개일자	2002년08월01일
심사청구일자	2003년11월17일		
번역문 제출일자	2002년04월17일		
(86) 국제출원번호	PCT/HU2000/000106	(87) 국제공개번호	WO 2001/28999
국제출원일자	2000년10월17일	국제공개일자	2001년04월26일
(81) 지정국	국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아, EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘, EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,		
(30) 우선권주장	P.9903634	1999년10월18일	헝가리(HU)
(73) 특허권자	에지스 지오기스제르기아르 엔와이알티. 헝가리 에이치-1106 부타페스트 케레스쯔투리 유티 30-38		
(72) 발명자	그레프, 줄탄 헝가리에이치-1028부다페스트기온기비라그우.8 코타이나기, 페테르 헝가리에이치-2600바크나기메쥬우.73 바르콕지, 조제프 헝가리에이치-1016부다페스트스지롬우.4-6/비		

시미그,기올라
헝가리에이치-1126부다페스트홀로시에스.우.25

발라즈스,라즐로
헝가리에이치-1088부다페스트바로스우.38

도만,임레
헝가리에이치-1035부다페스트모학스우.18/비

랏카이,줄탄
헝가리에이치-1101부다페스트모노리우.19

세레스,페테르
헝가리에이치-1153부다페스트뢰드다바르넨우.6

스젠트키랄리,주자
헝가리에이치-1223부다페스트톨즈릴리움우.51

바르타,페레네
헝가리에이치-4440티자바스바리카바이우.3-5/5

베레크즈케이네도나쓰,기요르기
헝가리에이치-1036부다페스트라조스우.49/비

나기,칼만
헝가리에이치-1025부다페스트투리스타우.2/에이

(74) 대리인 남상선

심사관 : 성선영

전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 비결정형 아토르바스타틴 칼슘의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 유기 용매로부터 미정제 아토르바스타틴을 재결정화시킴으로써 비결정형 아토르바스타틴 칼슘을 제조하는 방법으로서, 2-4개의 탄소원자 함유 저급 알코올 또는 이러한 알코올들의 혼합물 중에서 미정제 아토르바스타틴 칼슘을 가열 용해시키고, 냉각 후 침전된 비결정형 아토르바스타틴 칼슘을 분리시킴을 포함하는 방법에 관한 것이다. 수득된 아토르바스타틴 칼슘은 고지방혈증 및 고콜레스테롤증의 치료에 유용한 공지된 약제이다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

유기 용매로부터 미정제 아토르바스타틴 칼슘을 재결정화시킴으로써 비결정형 아토르바스타틴 칼슘을 제조하는 방법으로서, 이소프로판올, 에탄올, 또는 이소프로판올과 에탄올의 혼합용매 중에서 미정제 아토르바스타틴 칼슘을 가열 용해시키고, 냉각 후 침전된 비결정형 아토르바스타틴 칼슘을 분리시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 미정제 아토르바스타틴 칼슘을 이소프로판올 또는 에탄올중에 이들의 끓는점 하에 용해시킴을 특징으로 하는 방법.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 용액을 냉각시키고, 여과 또는 원심분리에 의해 침전된 비결정형 아토르바스타틴 칼슘을 분리시킴을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 아토르바스타틴 칼슘의 개선된 새로운 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

INN 아토르바스타틴을 갖는 $[R-(R^X, R^X)]-2-(4\text{-플루오로페닐})-\beta, \delta\text{-디히드록시}-5-[1\text{-메틸-에틸}]-3\text{-페닐}-4\text{-}[(\text{페닐아미노})\text{-카르보닐}]-1H\text{-피롤}-1\text{-헵탄산}$ 의 칼슘 염은 환원 효소인 3-히드록시-3-메틸글루타민 조효소 A의 억제제이다. 이러한 효과로 인해, 아토르바스타틴은 중요한 지질 및 콜레스테롤 수준 저하제이며, 고지방혈증 및 고콜레스테롤증 치료에 유용하다. 아토르바스타틴은 US 5,273,995에서 처음으로 설명되었다. 상기 미국 특허 명세서에는, 결정형 생성물에 관해서는 언급되어 있지 않다. 아토르바스타틴 및 합성에 유용한 주요 중간물질의 제조법은 여러 문헌에 설명되어 있다(예를 들어, US 5,003,080, US 5,097,045, US 5,103,024, US 5,124,482, US 5,149,837, US 5,155,251, US 5,216,174, US 5,245,047, US 5,248,793, US 5,280,126, US 5,397,792 및 5,342,952).

규정된 결정형 아토르바스타틴 칼슘의 제조법은 WO 97/03958에 처음으로 설명되어 있다.

아토르바스타틴 칼슘의 네개의 상이한 다형체는 종래에 공지되어 있다. WO 97/03958은 아토르바스타틴 칼슘의 결정형 III에 관한 것이다. 상기 공개된 PCT 출원에 있어서, 결정형 III는 결정형 II를 함유하는 아토르바스타틴 칼슘을 수분 함유율 95%하에서 11일 동안 방치함으로써 제조되었다.

WO 97/03959에는 아토르바스타틴 칼슘의 결정형 I, II 및 IV가 청구되었고, 기재되어 있다.

상기 공개된 PCT 출원의 실시예에 있어서, 결정형 I 은 두가지 방법으로 제조될 수 있다. 한 방법에 따르면, 생성물은 결정형 I 을 시딩함으로써 수득되었다. 또 다른 방법에 따르면, 비결정형과 결정형 I 아토르바스타틴 칼슘의 혼합물을 40℃ 하에서 17:3 부피비의 물과 메탄올의 혼합물중에 17시간 동안 교반시켰다.

WO 97/03959의 실시예에 있어서, 결정형 II는 3:2 부피비의 메탄올과 물의 20배량의 혼합물중에 비결정형과 결정형 I 아토르바스타틴 칼슘의 혼합물을 부유시키고, 부유물을 3일 동안 교반시킴으로써 제조되었다.

결정형 IV는 아토르바스타틴 락톤으로부터 제조되었다. WO 97/03959의 실시예에 있어서, 아토르바스타틴의 칼슘 염 형성과정에서 수득된 수성 혼합물을 65 내지 70℃에서 5분 이상 가열시키고, 혼합물을 55 내지 65℃로 냉각시켰다. 침전된 결정체를 여과시키고, 55 내지 60℃하에 메탄올중에 교반시키고, 부유물을 25 내지 30℃로 냉각시키고, 최종적으로 결정형 IV를 여과에 의해 분리시켰다.

비결정형 아토르바스타틴은 결정형에 비해 많은 이점을 나타내고 있다. 종래에 있어서, 결정형과 비교하여 비결정형 아토르바스타틴 칼슘은 다양한 용해 특성을 나타냈으며, 일부 경우에는 다양한 생체 이용률 값이 얻어졌다[Konno T., Chem. Pharm. Bull., 38, 2003-2007 (1990)]. 일부 치료학적 징후에서, 특정한 생체 이용률 특성은 다른 특성보다 더욱 바람직하다. 이런 이유로, 비결정형 아토르바스타틴 칼슘을 제조할 수 있는 방법이 요구되고 있다.

WO 97/03960에는 결정형 I로부터 출발하는 비결정형 아토르바스타틴 칼슘의 제조법이 기재되어 있다. 상기 공개된 국제 출원의 독립항에 있어서, 결정형 I의 아토르바스타틴 칼슘을 히드록시 비함유 용매에 용해시키고, 용매를 제거하여 비결정형 아토르바스타틴을 산출하였다. 종속항은 히드록시 비함유 용매로서의 테트라히드로푸란과 톨루엔의 혼합물 또는 원래의 테트라히드로푸란의 용도를 보호하였다. 실시예에 있어서, 결정형 I을 3:2의 테트라히드로푸란과 톨루엔의 약 4 배량의 혼합물중에 용해시키고, 용매를 특정 건조법으로 제거하였다. 건조는 이러한 목적을 위해 특별하게 제작된 기기에서 처음에는 35℃에서, 다음에는 85℃에서 진공하에 6-8Hgmm에서 4일 동안 수행되었다.

WO 97/03960에 기재된 방법의 단점은, 비결정형 아토르바스타틴이 규정된 결정형, 소위 결정형 I로부터 제조된다는 점이다. 상기 다형체의 제조법은 WO 97/03959에 기재되어 있다. 이 문헌에 있어서, 공정은 복잡하고, 어렵게 재현될 수 있다. 하기 단락은 제 20면 제 14 내지 19 행에 있는 내용이다:

"결정형 I의 아토르바스타틴이 형성되는 정확한 조건은 실험에 의해 결정될 수 있으며, 실제로 적합한 것으로 밝혀질 수 있는 많은 방법을 시도함으로써 가능하다."

본 발명의 목적은 공지된 공정의 단점을 제거하고, 고순도 및 동일한 비결정형 아토르바스타틴 칼슘의 제조를 위한 간단하고 경제적인 방법을 제공하는 것이다.

상기 목적은 본 발명의 하기 방법에 의해 해결된다.

본 발명은 유기 용매로부터 미정제(crude) 아토르바스타틴을 재결정화시킴으로써 비결정형 아토르바스타틴 칼슘을 제조하는 방법으로서, 2-4개의 탄소원자 함유 저급 알코올 또는 이러한 저급 알코올들의 혼합물중에 미정제 아토르바스타틴 칼슘을 가열 용해시키고, 냉각 후 침전된 비결정형 아토르바스타틴 칼슘을 분리시킴을 포함하는 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

놀랍게도 2-4개의 탄소원자 함유 알코올 또는 두개 이상의 이러한 알코올들의 혼합물로부터 미정제 아토르바스타틴 칼슘을 재결정화시키는 단순하고 재현가능한 방식으로 균일한 비결정형 아토르바스타틴 칼슘을 수득할 수 있다는 점이 밝혀졌다. 이러한 점은 배타적으로 히드록시 비함유 용매가 비결정형 아토르바스타틴의 제조에 적합하다는 WO 97/03960에 교시된 것보다 더욱 놀랄만한 점이다.

본 발명의 방법에 있어서, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올 또는 분지된 부탄올은 2-4개의 탄소원자 함유 알코올로서 사용될 수 있다. 이소프로판올 또는 에탄올, 또는 이소프로판올과 에탄올의 혼합물을 사용하는 것이 바람직하다. 상기 방법은 두개 이상의 알코올들의 혼합물을 사용함으로써 수행될 수 있다.

출발 물질로서 US 5,273,995에 따라 제조된 생성물, 즉 미정제 아토르바스타틴 칼슘을 사용하는 것이 바람직할 수 있다.

본 발명의 방법을 인식할 수 있는 바람직한 형식에 있어서, 하기와 같이 수행될 수 있다:

출발 물질을 유리하게는 용매의 끓는점 하에서 가열시키면서 2-4개의 탄소원자 함유 알코올중에 용해시켰다. 바람직하게는, 용액을 여과시키고, 여과물을 실온으로 냉각시키고, 부유물을 냉온하에 방치하였다. 침전된 비결정형 아토르바스타틴

칼슘을 여과 또는 원심 분리에 의해 분리하고, 재결정화에 사용된 2-4개의 탄소원자를 함유하는 냉각된 알코올로 세척하고, 최종적으로 진공하에 건조시켰다. 또한, 고온의 용액을 끓는 C₂₋₄ 알코올로 여과시키고, 상기와 같은 방식으로 처리하였다.

본 발명의 방법은 단시간내에 수행될 수 있다. 출발 물질의 양에 따라, 반응 시간이 몇 시간에 이른다.

본 발명의 방법은 하기의 이점을 갖고 있다:

- 본 방법은 약제 사업의 관점에서 볼때 유리한 특성을 갖는 균일한 고순도의 비결정형 생성물을 단순하고 재현가능한 방식으로 제공하였다.
- 비결정형 아토르바스타틴 칼슘은 시중에서 구입가능한 결정형 I 보다 더욱 용이하게 제조될 수 있는 미정제 아토르바스타틴으로부터 수득되었다.
- 용매의 증발 및 용매 잔재의 부수적인 제거 단계가 생략되었다. 따뜻한 용액을 냉각시켜 침전된 비결정형 생성물을 여과시키는 간단한 방식으로 목적 생성물을 분리하였다.
- 이러한 이점들로 인해, 본 방법은 단순한 장치를 사용하여 단시간내에 수행될 수 있다.
- 상기 방법은 산업규모의 제조에 매우 적합하다.
- 본 방법에 사용된 용매는 환경 친화적이다.

하기 실시예에서 본 발명의 추가적인 자세한 사항을 설명하였으며, 본 발명은 하기 실시예로 범위가 한정되지 않는다.

실시예

실시예 1

미국 특허 제 5,273,995호의 실시예 10에 따라 제조된 미정제 아토르바스타틴 칼슘 2.74g(2.37mmoles)을 용해될 때까지 120ml의 2-프로판올 중에서 가열시켰다. 수득된 뜨거운 용액을 20ml의 끓는 2-프로판올로 여과시키고, 실온으로 냉각시켰다. 이소프로판올 부유물을 4℃에서 4시간 동안 방치하였다. 침전된 비결정형 생성물을 여과시키고, 냉각된 이소프로판올(4℃)로 세척하고, 진공하에 실온에서 55Pa에서 건조시켰다. 2.50g의 균일한 아토르바스타틴 칼슘을 수득하였다. 수율은 91.2%이었다.

생성물의 X-선 분말 회절 패턴은 도 1에 도시되어있다.

장치명: PHILIPS-PW 1820 분말 회절

방사: Cu K α (λ :1,54190 Å)

단색화장치: 그래파이트

여자 전압(exciting voltage): 40kV

양극 전류: 30mA

샘플: 매끄러운 표면, 두께 0.5mm

X-선 구조(X-선 회절)의 측정은 격자 원자의 전자의 회절 및 간섭에 기초를 두고 있다. 결정체 물질을 특징짓는 정연한 격자 구조는 X-선 패턴의 반사(간섭 최대치)에 의해 표시된다. 이들의 무질서적인 구조때문에, 비결정형 물질은 회절 패턴에서 피크를 나타내지 못하며, 단지 완전한 곡선을 나타낸다. 따라서, X-선 회절을 사용하면, 물질의 결정형 또는 비결정형 상태를 명확하게 입증할 수 있다.

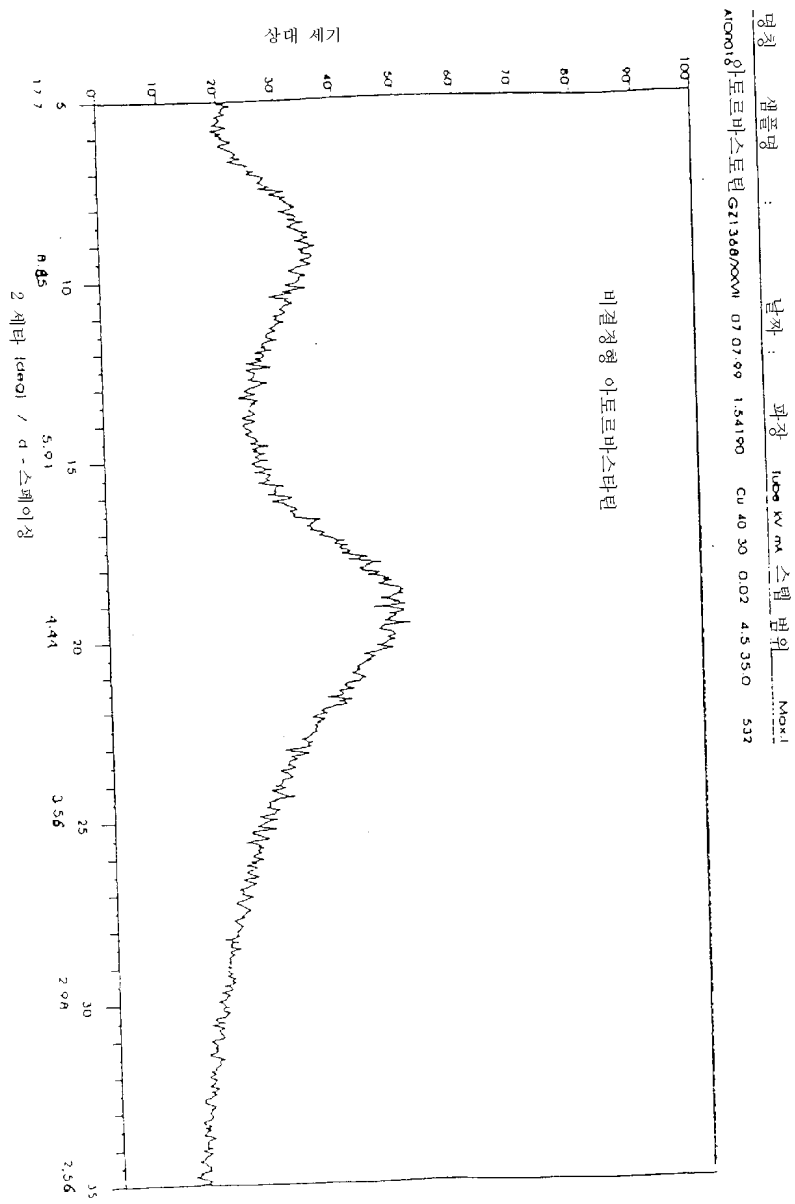
결정형 아토르바스타틴의 X-선 분말 회절 패턴은 도 2에 도시되어 있다.

실시예 2

2.00g(1.73mmoles)의 비결정형 아토르바스타틴 칼슘 염을 용해될 때까지 20cm³의 에탄올 중에서 가열시켰다(약 1분). 수득된 뜨거운 용액을 100cm³의 끓는 2-프로판올로 여과시키고, 실온으로 냉각시키자 비결정형 아토르바스타틴 칼슘 염이 침전되기 시작하였다. 수득된 부유물을 4℃하에 4시간 동안 방치시키고, 여과시키고, 5cm³의 2-프로판올(4℃)로 세척하고, 진공하에 실온에서 55Pa에서 건조시켰다. 이리하여, 1.74g(87%)의 비결정형 아토르바스타틴 칼슘 염을 수득하였다.

도면

도면1



도면2

