

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 17 年 10 月 27 日 (2005.10.27)

【公表番号】特表 2005-500351(P2005-500351A)

【公表日】平成 17 年 1 月 6 日 (2005.1.6)

【年通号数】公開・登録公報 2005-001

【出願番号】特願 2003-517018(P2003-517018)

【国際特許分類第 7 版】

C 0 7 D 207/34

// A 6 1 K 31/40

A 6 1 P 3/06

【F I】

C 0 7 D 207/34

A 6 1 K 31/40

A 6 1 P 3/06

【手続補正書】

【提出日】平成 16 年 3 月 18 日 (2004.3.18)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

結晶形態 VI の  $[R-(R^*, R^*)]-2-(4\text{-フルオロフェニル})-$  ,  $-$ ジヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)カルボニル]-H-ピロール-1-ヘプタン酸ヘミカルシウム塩 (アトルバスタチンカルシウム) またはその水和物。

【請求項 2】

X 線粉末回折パターン (d 値、 $A^\circ$ ) : 22.52、19.44、11.84、11.23、9.58、および 4.69 によって特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶形態 VI のアトルバスタチンカルシウム水和物。

【請求項 3】

形態 VI のアトルバスタチンカルシウムまたはその水和物を調製する方法であって、

a)  $R-(R^*, R^*)]-2-(4\text{-フルオロフェニル})-$  ,  $-$ ジヒドロキシ-5-[(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)-カルボニル]-1H-ピロール-1-ヘプタン酸の t-ブチルエステル、アセトニトリル、および水酸化ナトリウム薄片の混合物を 25 ~ 60 まで熱することと、

b) 前記工程 a) の反応混合物を 25 ~ 60 で 3 ~ 9 時間、好ましくは 6 時間維持することと、

c) 上記の該反応混合物に、酢酸カルシウムヘミハイドレートの水溶液を加えることと、

d) 前記反応混合物を 30 ~ 50 で 1 ~ 2 時間、さらに攪拌することと、

e) 前記工程 d) で得られた反応溶液を高速流濾過ベッドを通して濾過することと、

f) 前記工程 e) の反応溶液からの溶媒を蒸留して残渣を得ることと、

g) 前記工程 f) の残渣を、水と、アセトニトリルおよびプロピオニトリルから選択される脂肪族ニトリル溶媒との混合物に懸濁させることと、

h) 前記工程 g) で得られた反応混合物を 10 ~ 18 時間還流することと、

i) 前記工程 h) で得られた結晶形態 VI のアトルバスタチンカルシウムを単離すること

と、を含む方法。

【請求項 4】

工程 g) におけるニトリル溶媒と水の割合が 1 : 0.1 ~ 2 である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

工程 g) における前記溶媒と水の混合物の量が、工程 a) において加えられたエステルの重量の 18 ~ 40 倍である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

工程 a) における  $[R-(R^*, R^*)]-2-(4\text{-フルオロフェニル})-$  ,  $-$ ジヒドロキシ-5-[(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)-カルボニル]-1H-ピロール-1-ヘプタン酸の t-ブチルエステルと水酸化ナトリウムのモル比が、1 : 1 ~ 1.5 である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

1 ~ 4 モルの水を含む、請求項 1 ~ 2 の何れか一項の結晶形態 VI のアトルバスタチンカルシウム水和物。

【請求項 8】

3 モルの水を含む、請求項 1 ~ 2 の何れか一項の結晶形態 VI のアトルバスタチンカルシウム水和物。

【請求項 9】

結晶形態 VII の  $R-(R^*, R^*)]-2-(4\text{-フルオロフェニル})$  ,  $-$ ジヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)カルボニル]-1H-ピロール-1-ヘプタン酸ヘミカルシウム塩 (アトルバスタチンカルシウム) またはその水和物。

【請求項 10】

X 線粉末回折パターン (d 値、 $A^\circ$ ) : 19.36、11.80、9.60、4.75、4.69、および 4.39 によって特徴付けられる、請求項 9 に記載の結晶形態 VII のアトルバスタチンカルシウム水和物。

【請求項 11】

形態 VII のアトルバスタチンカルシウムおよびその水和物を調製する方法であって、

a) 請求項 3 における工程 a) ~ f) に従って調製された残渣を、水と、アミド溶媒または脂肪族ニトリル溶媒から選択された有機溶媒との混合物に懸濁させることと、

b) 前記工程 a) で得られた混合物を 10 分 ~ 1 時間還流することと、

c) 水と、工程 a) の有機溶媒との第 2 の混合物を、前記工程 b) の混合物に加え、該反応混合物を 10 分間 ~ 1 時間還流することと、

d) 水と、工程 a) の有機溶媒との第 3 の混合物を、前記工程 c) の混合物に加え、該反応混合物を 1 ~ 3 時間還流することと、

e) 前記工程 d) の反応混合物を 0 ~ 10 に冷却することと、

f) 前記工程 e) で得られた結晶形態 VII のアトルバスタチンカルシウムを単離することと、を含む方法。

【請求項 12】

前記工程 a) における有機溶媒と水の割合が、1 : 0.1 ~ 5 (体積 / 体積) である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記工程 a) における有機溶媒と水との混合物の量が、前記工程 a) で加えられた最初のエステルの重量の 5 倍から 10 倍未満である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

前記工程 c) における有機溶媒と水との混合物の量が、最初のエステルの 5 ~ 10 倍である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 15】

前記有機溶媒がジメチルホルムアミドである、請求項 11 ~ 13 の何れか一項に記載の方法。

## 【請求項 16】

前記脂肪族ニトリルが、アセトニトリルまたはプロピオニトリルから選択される、請求項 11 ~ 13 の何れか一項に記載の方法。

## 【請求項 17】

1 ~ 5 モルの水を含む、請求項 9 ~ 10 の何れか一項の結晶形態 VII のアトルバスタチンカルシウム水和物。

## 【請求項 18】

3 モルの水を含む、請求項 9 ~ 10 の何れか一項の結晶形態 VII のアトルバスタチンカルシウム水和物。

## 【請求項 19】

形態 VII のアトルバスタチンカルシウムまたはその水和物を調製する方法であって、

a)  $[R-(R^*, R^*)]-2-(4\text{-フルオロフェニル})-$  ,  $-$ ジヒドロキシ-5-[(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)-カルボニル]-1H-ピロール-1-ヘプタン酸、 $C_{11} \sim C_{10}$  のアルキルエステル、アリールエステル、またはベンジルエステルから選択される化合物、ニトリル、並びに水酸化アルカリの混合物を 25 ~ 60 °C まで熱することと、

b) 前記工程 a) の反応混合物を 25 ~ 60 °C で約 3 ~ 9 時間、好ましくは 6 時間維持することと、

c) 前記工程 b) の反応混合物に、カルシウム塩の水溶液を加えることと、

d) 前記反応混合物を 30 ~ 50 °C で約 1 ~ 2 時間さらに攪拌することと、

e) 前記工程 d) で得られた反応溶液を高速流濾過ベッドを通して濾過することと、

f) 前記工程 e) の反応溶液の溶媒を蒸留して残渣を得ることと、

g) 前記工程 f) の残渣を、アセトニトリルまたはプロピオニトリルから選択される脂肪族ニトリル溶媒と水との混合物に懸濁させることと、

h) 前記工程 g) の混合物を 10 ~ 18 時間還流することと、

i) 結晶形態 VI のアトルバスタチンカルシウムを単離することと、を含む方法。

## 【請求項 20】

請求項 6 に記載の方法であって、 $[R-(R^*, R^*)]-2-(4\text{-フルオロフェニル})-$  ,  $-$ ジヒドロキシ-5-[(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-[(フェニルアミノ)-カルボニル]-1H-ピロール-1-ヘプタン酸の t-ブチルエステルと水酸化ナトリウムのモル比が、1 : 1 ~ 1.5 である方法。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0005

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0005】

Warner Lambert 社の米国特許第 5,929,156 号には、結晶形態 I のアトルバスタチン水和物、結晶形態 II のアトルバスタチンおよびその水和物、並びに結晶形態 IV のアトルバスタチンおよびその水和物が開示されており、これらは酵素 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-コエンザイム A レダクターゼ (HMG-CoA レダクターゼ) の阻害剤として有用であり、従って、有用な抗高脂血症 (hypolipidemic) 薬剤および抗高コレステロール血症 (hypocholesterolemic) 薬剤である。