

【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 07 D 207/34

// A 61 K 31/40

A 61 P 3/06

【F I】

C 07 D 207/34

A 61 K 31/40

A 61 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-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°): 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-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 1 8 ~ 4 0 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-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-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 °) : 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 1 0 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 1 0 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 ~ 1 0 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 1 0 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 ~ 1 0 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 ~ 1 3 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) $[R-(R^*, R^*)]-2-(4\text{-フルオロフェニル})-\dots$ -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、C₁～C₁₀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まで熱することと、

b) 前記工程a)の反応混合物を25～60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、 $[R-(R^*, R^*)]-2-(4\text{-フルオロフェニル})-\dots$ -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、1：1.15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。