

심사관 : 성선영

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 비결정형의 아토르바스타틴의 제조방법

(57) 요약

{R-(R*,R*)}-2-(4-플루오로페닐)-β,δ-디하이드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-((페닐아미노)카보닐)-1H-피롤-1-헵타노익산 헤미 칼슘염 [{R-(R*,R*)}-2-(4-fluorophenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-{(phenylamino)carbonyl}-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemi calcium salt] 으로 알려진 물질, 아토르바스타틴은 종래 기술로부터 알려진 것처럼 그것의 결정형중 하나로 쉽게 얻을 수 있다.

본 발명은 아토르바스타틴을 첫번째 타입의 용매를 이용하여 제공되어진 아토르바스타틴 용액으로부터 두번째 타입의 용매를 사용하는 아토르바스타틴을 침전시킴으로써 비결정형으로 아토르바스타틴을 제조하는 신규한 과정에 관한 것이다. 이러한 과정은 결정형의 아토르바스타틴을 비결정형의 아토르바스타틴으로 전환하는데 유용하다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 비결정형의 아토르바스타틴의 제조방법;

- a) 결정형 아토르바스타틴에 탄소 원자수 1 내지 2개의 저분자량 알코올 (C₁₋₂ 알코올) 또는 비수소성 용매로부터 선택된 극성 용매로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 용매를 첨가하여 아토르바스타틴의 용액을 제공하는 단계;
- b) 상기 단계에서 제조된 아토르바스타틴 용액과 탄소 원자수 4 내지 6개의 에테르 (C₄₋₆ 에테르) 용매의 혼합물을 제공하는 단계; 및
- c) 상기 단계의 혼합물로부터 상기 b) 단계에서 형성된 침전을 분리하는 단계.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 하기 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 비결정형의 아토르바스타틴의 제조방법;

- d) 상기 비결정형의 얻어진 물질을 건조시키는 단계.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 상기 b) 단계의 혼합물이 아토르바스타틴 용액에 탄소 원자수 4 내지 6개의 에테르 (C₄₋₆ 에테르) 용매를 첨가함으로써 얻어짐을 특징으로 하는 비결정형의 아토르바스타틴의 제조방법.

청구항 4.

제 1항에 있어서, b) 단계의 혼합물은 탄소 원자수 4 내지 6개의 에테르 (C₄₋₆ 에테르) 용매에 아토르바스타틴 용액을 첨가함으로써 얻어짐을 특징으로 하는 비결정형의 아토르바스타틴의 제조방법.

청구항 5.

제 1항에 있어서, 상기 a) 단계가 하기 두 단계를 포함함을 특징으로 하는 비결정형의 아토르바스타틴의 제조방법;

- i) 탄소 원자수 1 내지 2개의 저분자량 알코올 (C₁₋₂ 알코올) 또는 비수소성 용매로부터 선택된 극성 용매로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 용매에 아토르바스타틴의 용액을 제공하는 단계;
- ii) 상기 아토르바스타틴 용액에 탄소 원자수 4 내지 6개의 에테르 (C₄₋₆ 에테르) 용매를 첨가함으로써 상기 용매들의 혼합물에서 아토르바스타틴이 녹을 수 있는 혼합물을 제공하는 단계.

청구항 6.

제 1항에 있어서, 상기 b) 단계가 하기 두 단계를 포함함을 특징으로 하는 비결정형의 아토르바스타틴의 제조방법;

- i) a) 단계의 용액에 탄소 원자수 4 내지 6개의 에테르 (C₄₋₆ 에테르) 용매를 첨가하여 아토르바스타틴이 녹을 수 있는 첫 번째 혼합물을 제공하는 단계;
- ii) 탄소 원자수 4 내지 6개의 에테르 (C₄₋₆ 에테르) 용매를 부가적으로 첨가하여 아토르바스타틴을 침전시키는 단계.

청구항 7.

제 1항 내지 제 6항에 있어서, 상기 탄소 원자수 1 내지 2개의 저분자량 알코올 (C₁₋₂ 알코올) 또는 비수소성 용매로부터 선택된 극성 용매로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 용매내에서 아토르바스타틴의 농도가 0.1 내지 150 g/l의 범위로 조정되어짐을 특징으로 하는 비결정형의 아토르바스타틴의 제조방법.

청구항 8.

제 1항에 있어서, a) 단계가 더 농축된 용액을 얻기 위하여 아토르바스타틴 용액을 농축하는 단계를 포함함을 특징으로 하는 비결정형의 아토르바스타틴의 제조방법.

청구항 9.

삭제

청구항 10.

제 1항에 있어서, 상기 탄소 원자수 1 내지 2개의 저분자량 알코올 (C₁₋₂ 알코올) 또는 비수소성 용매로부터 선택된 극성 용매가 탄소 원자수 1 내지 2개의 저분자량 알코올 (C₁₋₂ 알코올)임을 특징으로 하는 비결정형의 아토르바스타틴의 제조방법.

청구항 11.

삭제

청구항 12.

제 1항에 있어서, 상기 탄소 원자수 1 내지 2개의 저분자량 알코올 (C₁₋₂ 알코올) 또는 비수소성 용매로부터 선택된 극성 용매가 비수소성 용매임을 특징으로 하는 비결정형의 아토르바스타틴의 제조방법.

청구항 13.

제 12항에 있어서, 상기 비수소성 용매가 아세톤임을 특징으로 하는 비결정형의 아토르바스타틴의 제조방법.

청구항 14.

제 1항에 있어서, 상기 탄소 원자수 4 내지 6개의 에테르 (C₄₋₆ 에테르) 용매가 디에틸 에테르 또는 디이소프로필 에테르임을 특징으로 하는 비결정형의 아토르바스타틴의 제조방법.

청구항 15.

삭제

청구항 16.

제 1항에 있어서, 상기 b) 단계의 탄소 원자수 4 내지 6개의 에테르 (C₄₋₆ 에테르) 용매의 총량이 상기 a) 단계의 탄소 원자수 1 내지 2개의 저분자량 알코올 (C₁₋₂ 알코올) 또는 비수소성 용매로부터 선택된 극성 용매로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 용매의 총량보다 적어도 4배 더 많음을 특징으로 하는 비결정형의 아토르바스타틴의 제조방법.

청구항 17.

제 16항에 있어서, 상기 b) 단계의 탄소 원자수 4 내지 6개의 에테르 (C₄₋₆ 에테르) 용매의 총량이 상기 a) 단계의 탄소 원자수 1 내지 2개의 저분자량 알코올 (C₁₋₂ 알코올) 또는 비수소성 용매로부터 선택된 극성 용매로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 용매의 총량보다 5 내지 12배 더 많음을 특징으로 하는 비결정형의 아토르바스타틴의 제조방법.

명세서

기술분야

본 발명은 비결정형의 아토르바스타틴의 신규한 제조과정에 관한 것이다.

배경기술

{R-(R*,R*)}-2-(4-플루오로페닐)-β,δ-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-((페닐아미노)카보닐)-1H-피롤-1-헵타노익산 헤미 칼슘염 [{R-(R*,R*)}-2-(4-fluorophenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-((phenylamino)carbonyl)-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemi calcium salt]으로 알려진 물질, 아토르바스타틴은 HMG-CoA 환원효소 억제제로서 알려져 있으며 항고콜레스테롤혈증제(antihypercholesterolemic agent)로서 사용되어

진다. 아토르바스타틴의 제조과정과 중요한 중간체는 미합중국특허 제 5,003,080호, 제 5,097,045호, 제 5,103,024호, 제 5,124,482호, 제 5,149,837호, 제 5,155,251호, 제 5,126,174호, 제 5,245,047호, 제 5,248,793호, 제 5,280,126호, 제 5,342,952호 및 제 5,397,792호에 개시되어 있다. 아토르바스타틴은 보통 그의 칼슘염으로서 제조되어지는데 이는 칼슘염이 아토르바스타틴을 정제, 캡슐, 분말 및 그 외 경구 투여용 제제와 같은 약학적 조성물로 편리하게 조제되어질 수 있게 하기 때문이다.

아토르바스타틴은 비결정형으로 존재하거나, PCT 특허출원 WO-A-97/3958 및 WO-A-97/3959에 개시되어 있는 결정형(제 1형, 제 2형, 제 3형 및 제 4형)중 어느 하나의 형으로 존재할 수 있다. 수 많은 약학적 물질중에서 비결정형은 결정형들과 비교되어지는 다른 용해 특성과 생체 이용률(bioavailability) 패턴들을 보인다(Konno T., *Chem Pharm Bull.*, 1990, 38: 2003-2007). 몇몇의 치료상의 징후를 위하여, 생체이용률은 약학적 조제에서 사용되어지는 물질의 형(form)을 결정하는 중요한 파라미터중의 하나이다. 비결정형 물질의 결정화 과정과 제조과정이 각각 때때로 수행되어지기가 어렵기 때문에, 그리고 생성물이 비결정형-결정형의 혼합물을 산출하기 때문에, 결정형이 동시에 형성되지 않고 비결정형으로 아토르바스타틴을 제조할 수 있거나 결정형을 비결정형으로 전환시킬 수 있는 제조과정이 끊임없이 요구되어지고 있다.

아토르바스타틴은 매우 약간만 물에 녹을 수 있는 물질이고, 그의 결정형은 비결정형보다 덜 쉽게 녹을 수 있어 생체내에서의 아토르바스타틴의 생체이용률에 문제를 일으킬 수 있다. 이 전에 개시된 과정에 따르면 비결정형의 아토르바스타틴의 생산은 일관되게 재생될 수 없다. 그러므로 상기 제조과정에서는 아토르바스타틴(아토르바스타틴의 합성에서 형성된)의 결정형을 비결정형으로 전환시키는 것을 전개시켜왔다. 상기 제조과정은 PCT 특허출원 WO-A-97/3960에서 묘사되어지고 있으며, 이는 비-수산기 용매내에서 아토르바스타틴의 결정형을 녹이고 용매를 제거한 후에 비결정형의 아토르바스타틴을 얻는 것을 포함한다. 바람직한 비-수산기 용매는 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran)과 테트라하이드로퓨란 및 톨루엔의 혼합물로 구성되는 그룹으로부터 선택되어진다. 상기 과정의 단점은 첫째로 비환경친화적인 용매의 사용이다. 더 나아가, 광대하고 엄격한 건조 과정을 거친 후에도 비결정형의 아토르바스타틴 생성물이 여전히 상당량의 비수산기 용매를 포함한다는 것이다.

본 발명의 목적은 상기에서 언급된 종래의 제조과정과 비교하여 좀 더 비결정형으로 아토르바스타틴을 제조하는 개선된 제조과정을 제공하는 것이다.

상기 목적과 또 다른 목적들은 본 발명에 의해서 성취되어진다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 하기를 포함하는 비결정형의 아토르바스타틴을 제조하는 방법에 의해서 성취되어진다:

- a) 아토르바스타틴이 자유롭게 녹을 수 있는 하나 또는 그 이상의 첫번째 타입의 용매에 아토르바스타틴의 용액을 제공하는 단계;
- b) 아토르바스타틴이 녹지 않거나 매우 약간 녹을 수 있어서 아토르바스타틴이 침전되는 하나 또는 그 이상의 두번째 타입의 용매와 상기 아토르바스타틴 용액의 혼합물을 제공하는 단계; 및
- c) 용매의 혼합물로부터 상기 b) 단계에서 형성된 침전을 분리하는 단계.

본 발명의 또 다른 목적들은 청구항 1에 종속되는 청구항들에 기재되어 있는 실시예들에 의해 성취되어질 수 있다.

도면의 간단한 설명

하기에서, 도면을 간단하게 기술한다.

도 1은 본 발명에 따른 제조과정에 의해 제조되어진 비결정형의 아토르바스타틴의 회절패턴(diffraction)이다.

도 2는 결정형 아토르바스타틴(제 1 결정형)의 회절패턴이다.

X-선 회절패턴 측정은 Cu-K_α 광원($\lambda=1.5406 \text{ \AA}$, 20mA)을 사용하는 X-선 분말 회절기(X-ray powder diffractometer) (Siemens D-5000)을 이용하여 2 내지 37°2 θ 범위내에서 0.035°2 θ 스텝(step)과 1 초/스텝(second/step)의 인테그레이션 타임(integration time)으로 수행되어졌다. 가변 슬릿들(variable slits)은 20mm의 샘플 조도로 조정되어졌고 입구 슬릿(entrance slit)은 0.6mm로 조정되어졌다.

본 발명의 특징은 하기 발명의 요지 설명 및 실시예의 기술로부터 더 명백하여질 것이다.

발명자의 연구에서, 아토르바스타틴의 용액을 제공하는 (i) 단계 및 각각 적당한 용매질내에서 아토르바스타틴을 침전시키는 (ii) 단계의 조합된 단계들에 의해서, 비결정형의 아토르바스타틴이 효과적인 방법으로 높은 수율로 얻어질 수 있고, 쉽게 순수한 형태로 얻어지며, 싸고 WO-A-97/3960에서 요구되어지는 것보다 환경적으로 덜 위험하고 건강에 덜 해로운 용매들을 사용하여 순수한 형태로 얻어질 수 있다.

본 발명에 따른 제조과정의 첫번째 단계에서, 아토르바스타틴 용액이 제공되어진다. 바람직하기는, 사용되어지는 용액은 아토르바스타틴의 제조의 최후 단계에서 얻어지거나, 결정형의 아토르바스타틴 또는 결정형 및/또는 다결정질 및 비결정형의 아토르바스타틴의 혼합물을 용해함으로써 얻어지는데 일반적으로 아토르바스타틴이 자유롭게 녹을 수 있는 첫번째 타입의 하나 또는 그 이상의 용매들내에서 고체 아토르바스타틴을 제조함으로써 얻어진다(a 단계). "자유롭게 녹을 수 있는"이라는 표현은 아토르바스타틴이 첫번째 타입의 하나 또는 그 이상의 용매들에서 완전하게 녹을 수 있다는 것, 즉 어떤 고체도 남기지 않는다는 것을 의미한다. 좀 더 명확하게는, 아토르바스타틴의 1 파트(part)를 녹이기 위하여 요구되어지는 첫번째 타입 용매의 양이 1 파트 내지 30 파트 이내의 범위일 수 있고, 더 바람직하기는 1 파트 내지 10 파트 이내의 범위이다. 하나 또는 그 이상의 용매는 첫번째 타입의 단독 용매 종류 또는 이들의 혼합물을 의미한다.

b) 단계의 비결정형의 아토르바스타틴을 더 빨리 침전시키기 위하여, 첫번째 타입의 하나 또는 그 이상의 용매를 포함하는 아토르바스타틴의 용액의 농도가 바람직하게는 0.1 내지 150 g/l의 범위로 조정되어지고 더욱 바람직하게는 4 내지 100 g/l의 범위로 조정되어진다.

두번째 단계(b) 단계)에서, 아토르바스타틴이 녹을 수 없거나 매우 약간만 녹을 수 있는 두번째 타입의 하나 또는 그 이상의 용매와 상기에서 언급한 아토르바스타틴 용액의 혼합물이 제공되어진다. 혼합 단계는 최종적으로 아토르바스타틴이 침전되어지도록 수행되어진다. 좀 더 명확하게는, "녹을 수 없는" 및 "매우 약간만 녹을 수 있는"의 용어는 실온 및 대기압하에서 아토르바스타틴 1 파트를 녹이기 위하여 요구되어지는 두번째 타입의 용매의 양이 1,000 파트 내지 10,000 파트 또는 그 이상의 범위이고, 더욱 바람직하기는 8,000 파트 내지 10,000 파트 또는 그 이상의 범위이다. 하나 또는 그 이상의 용매는 두번째 타입의 단독 용매 종류 또는 이들의 혼합물을 의미한다.

b) 단계에서 혼합은 두가지의 다른 실시예들로 성취되어질 수 있다. 첫번째 실시예에서, 혼합물은 두번째 타입의 하나 또는 그 이상의 용매를 a) 단계에서 얻은 아토르바스타틴 용액으로 첨가함으로써 제공되어진다. 바람직한 두번째 실시예에서, 혼합물은 a) 단계의 아토르바스타틴 용액을 두번째 타입의 하나 또는 그 이상의 용매로 첨가함으로써 제공되어진다. 두 실시예 모두 비결정형의 아토르바스타틴을 순수한 형태로 침전시킨다.

본 발명에 따른 제조과정의 c) 단계에서, b) 단계에서 형성되어진 비결정형의 아토르바스타틴의 침전이 사용되어진 용매들의 혼합물로부터 분리되어진다. 아토르바스타틴의 분리는 용액의 웃물을 가만히 따르기, 여과하기 및 종래 기술로 알려져있는 액체로부터 고체를 분리시키기 위한 유사한 처리방법 또는 이들 분리방법들의 어떤 조합에 의해서 성취되어질 수 있다.

그리고 나서 얻어진 비결정형의 아토르바스타틴 생성물은 바람직하게는 또 다른 d) 단계에서 건조되어질 수 있다.

본 발명에 따른 제조과정중 a) 단계는 우선, 아토르바스타틴 용액을 첫번째 타입의 하나 또는 그 이상의 용매들에 제공하거나 또는 결정형의 아토르바스타틴을 첫번째 타입의 하나 또는 그 이상의 용매들에 녹이고, 그 다음 두번째로 이 용액의 혼합물이 아토르바스타틴이 잘 녹을 수 있는, 즉 이 용매들의 혼합물에서 침전이 생기지 않는 조건으로 두번째 타입의 하나 또는 그 이상의 용매들과 함께 제공되어진다.

더 나아가, 아토르바스타틴 용액은 더 농축된 아토르바스타틴 용액을 얻기에 유리하도록 두번째 타입의 용액을 첨가하기 전에 농축되어질 수 있다. 이는 두번째 타입의 하나 또는 그 이상의 용매의 단지 적은 양만을 요구하게 하고, 첨가함으로써 아토르바스타틴을 높은 수율로 얻게 하는데 유용하다.

b) 단계의 처리를 위한 바람직한 실시예에서, 첫번째 혼합물은 아토르바스타틴이 잘 녹을 수 있는, 즉 침전되지 않도록 두번째 타입의 하나 또는 그 이상의 용매를 a) 단계의 용액안으로 첨가한 뒤, 아토르바스타틴이 침전되어지는 두번째 타입의 하나 또는 그 이상의 용매의 부가적인 양을 첨가함으로써 제공되어진다. 아토르바스타틴의 결정화 경향을 감소시키기 위하여, 바람직하기는 두번째 단계인 b) 단계에서 용액을 계속적으로 교반하면서 재빠른 첨가가 수행되어진다.

본 발명의 제조과정에서 사용되어지는 첫번째 타입의 하나 또는 그 이상의 용매들은 아토르바스타틴이 녹을 수 있거나 잘 녹을 수 있는 용매의 그룹으로부터 선택되어진다. 첫번째 타입 용매의 바람직한 예들은 메탄올과 에탄올과 같은 저분자량 알코올과 같은 극성 용매; 또는 아세톤, 에틸 메틸 케톤, 디에틸 케톤, 디이소프로필 케톤(diisopropyl ketone), 및 기타 같은 종류의 것과 같은 케톤, 에틸 아세테이트(ethyl acetate), n-부틸 아세테이트(n-butyl acetate), 이소부틸 아세테이트(isobutyl acetate), 및 기타 같은 종류의 것과 같은 에스터, 클로로포름, 메틸렌 클로라이드(methylene chloride), 및 기타 같은 종류의 것과 같은 염소화된 용매들, 디메틸 폼아마이드(dimethyl formamide), 디메틸 설피록사이드(dimethyl sulfoxide), 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran) 또는 기타 같은 종류의 것과 같은 극성 비수소기 용매들이다. 특별히 첫번째 타입의 바람직한 용매들은 메탄올, 에탄올 및 아세톤으로 구성된 용매들의 그룹으로부터 선택되어진다. 이는 건조 단계에서 쉽게 제거되어질 수 있으며 상업적으로 사용되어지는 용매들보다 덜 해롭거나 환경적으로 덜 위험하다.

본 발명의 제조과정에서 사용되는 두번째 타입의 하나 또는 그 이상의 용매들은 아토르바스타틴이 녹을 수 없거나 매우 약간만 녹을 수 있는 용매들의 그룹으로부터 선택되어진다. 이 용매에서 아토르바스타틴의 낮은 용해도는 바람직하기는 많아야 아토르바스타틴 1 파트당 두번째 타입 용매의 1,000 파트 내지 10,000 파트 또는 그 이상의 파트이고, 더욱 바람직하기는 많아야 아토르바스타틴 1 파트당 두번째 타입 용매의 8,000 파트 내지 10,000 파트 또는 그 이상의 파트이다. 두번째 타입 용매의 바람직한 예들은 에테르(ethers), 지방족 화합물(aliphatic compounds) 또는 기타 같은 종류의 것과 같은 용매들이다. 특별히 바람직한 두번째 타입의 용매들은 아토르바스타틴이 매우 약간 녹을 수 있거나 녹을 수 없지만, 건조 단계에서 쉽게 제거되어질 수 있고 상업적으로 사용되는 용매보다 덜 해롭거나 환경적으로 덜 위험한, 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 펜탄, 헥산, 및 기타 같은 종류의 것으로 구성된 용매의 그룹으로부터 선택되어진다.

적당한 침전을 바람직하게 성취하기 위하여, 본 발명의 전과정동안 아토르바스타틴 용액에 첨가되어지는 두번째 타입의 하나 또는 그 이상의 용매들의 총량이 전과정 동안에 첨가되어지는 첫번째 타입 용매의 총량보다 적어도 4배 높거나, 더욱 바람직하게는 5 내지 12배 더 높다. 첫번째 타입의 하나 또는 그 이상의 용매들을 넘어서는 두번째 타입의 하나 또는 그 이상의 용매의 그러한 초과에도 불구하고, 용매들의 혼합물에서의 아토르바스타틴의 용해도는 아토르바스타틴의 결정화 경향이 감소하고 비결정형의 아토르바스타틴의 수율이 아주 우수할 정도로 낮다.

본 발명에 따른 이러한 과정의 관점에서, 아토르바스타틴은 본질적으로, 그리고 더욱 유리하고 완전하게 비결정형으로 제조하는 것이 가능하다.

본 발명은 하기 실시예들에 의해서 설명되어지지만 이들로 인해 제한되어지지 않는다.

실시예

실시예 1

1.5g 아토르바스타틴(결정형 I)을 37.5ml 메탄올에 녹인후 회전증발기(rotary evaporator)에서 10ml로 농축하고, 상기 용액에 100ml 디에틸 에테르를 첨가하였다. 형성된 침전을 여과하고 회전증발기(50°C, 100 mbar, 24 h)에서 건조시켰다.
수율: 비결정형의 아토르바스타틴 무색 침전 1.3g.

실시예 2

1.5g 아토르바스타틴(결정형 I)을 300ml 에탄올에 녹인후 회전증발기(rotary evaporator)에서 30ml로 농축하고, 상기 용액에 300ml 디에틸 에테르를 첨가하였다. 형성된 침전을 여과하고 회전증발기(50°C, 100 mbar, 24 h)에서 건조시켰다.
수율: 비결정형의 아토르바스타틴 무색 침전 1.3g.

실시예 3

1.5g 아토르바스타틴(결정형 I)을 136ml 아세톤에 녹인후 회전증발기(rotary evaporator)에서 30ml로 농축하고, 상기 용액에 300ml 디에틸 에테르를 첨가하였다. 형성된 침전을 여과하고 회전증발기(50℃, 100 mbar, 24 h)에서 건조시켰다. 수율: 비결정형의 아토르바스타틴 무색 침전 1.3g.

실시예 4

10g 아토르바스타틴(결정형 I)을 130ml 메탄올에 녹인후 회전증발기(rotary evaporator)에서 30ml로 농축하고, 상기 용액에 30ml 디에틸 에테르를 첨가하였다. 상기에서 얻은 혼합물을 1,300ml 디에틸 에테르에 교반하면서 첨가하였다. 형성된 침전을 여과하고 회전증발기(50℃, 100 mbar, 24 h)에서 건조시켰다. 수율: 비결정형의 아토르바스타틴 무색 침전 8.8g. 그러나 얻어진 비결정형의 아토르바스타틴은 결정형의 출발 물질보다 약 110% 더 높은 양을 가진다.

실시예 5

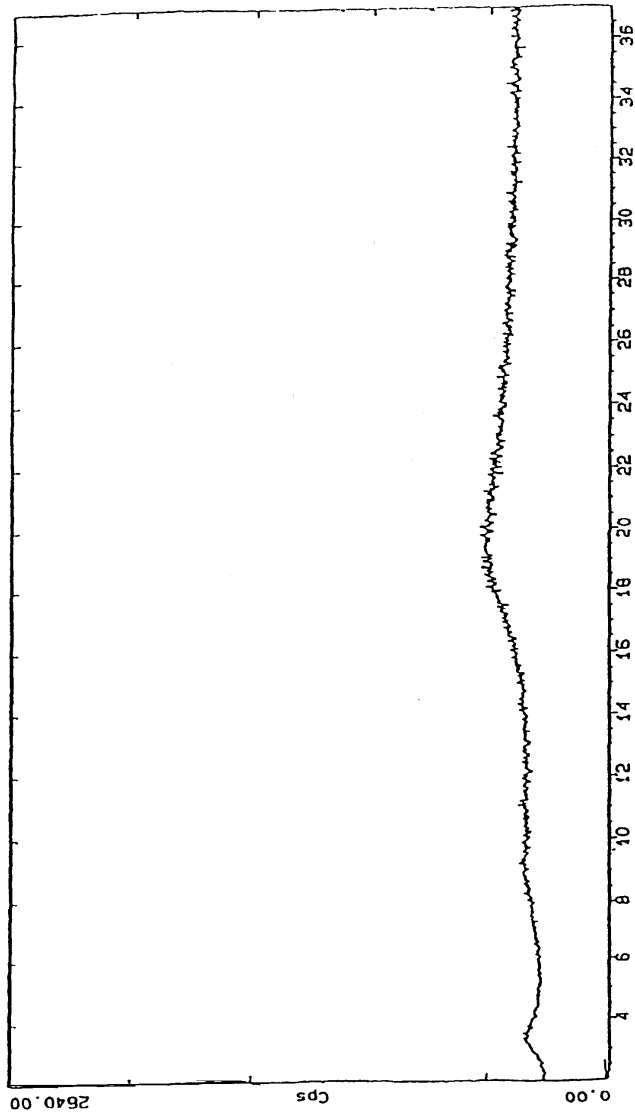
90g 아토르바스타틴(결정형 I)을 1ℓ 메탄올에 녹인후 여과시킨뒤, 회전증발기(rotary evaporator)에서 300ml로 농축시켰다. 상기 용액에 500ml 디에틸 에테르를 첨가하고 이를 교반하면서 2.5 ℓ 디에틸 에테르에 첨가하였다. 형성된 침전을 여과하고 회전증발기(50℃, 100 mbar, 24 h)에서 건조시켰다. 수율: 비결정형의 아토르바스타틴 무색 침전 87g.

{R-(R*,R*)}-2-(4-플루오로페닐)-β,δ-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-{{페닐아미노}카보닐}-1H-피롤-1-헵타노익산 헤미 칼슘염 [{R-(R*,R*)}-2-(4-fluorophenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-{{(phenylamino)carbonyl}-1H-pyrrole-1-heptanoic acid hemi calcium salt}]으로 알려진 물질, 아토르바스타틴은 종래 기술로부터 알려진 것처럼 그것의 결정형중 하나로 쉽게 얻을 수 있다.

본 발명은 아토르바스타틴을 첫번째 타입의 용매를 이용하여 제공되어진 아토르바스타틴 용액으로부터 두번째 타입의 용매를 사용하는 아토르바스타틴을 침전시킴으로써 비결정형으로 아토르바스타틴을 제조하는 신규한 과정에 관한 것이다. 이러한 과정은 결정형의 아토르바스타틴을 비결정형의 아토르바스타틴으로 전환하는데 유용하다.

도면

도면1



도면2

