



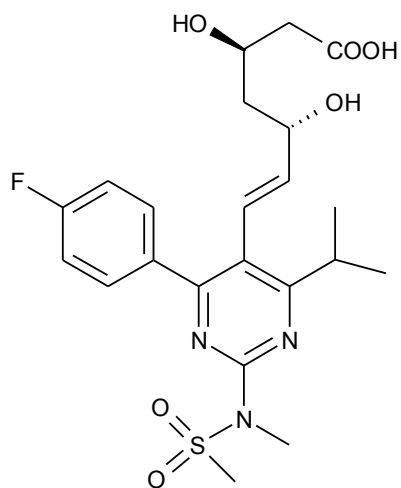
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106480** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 239/42** (2006.01)**A61K 31/505** (2006.01)**A61P 3/06** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2011 09062	(72) Винахідник(и): Кованьїне Лях Дьїорді (HU), Сїпос Єва (HU), Баркоци Йожеф (HU), Волк Балаж (HU), Сїмїг Дьїола (HU), Барта Ференц (HU), Ружїч Дьїорді (HU), Караж Адріен (HU), Кїралї Імре (HU), Надь Калман (HU)
(22) Дата подання заявки: 15.01.2010	(73) Власник(и): ЕГІШ ДЬІОДЬСЕРДЬЯР НІЛЬВАНОШАН МЮКЬОДО РЕСВЕНЬТАРШАШАГ, Kereszturi ut 30-38, H-1106 Budapest, Hungary (HU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.09.2014	(74) Представник: Брагарник Олександр Миколайович, реєстр. №326
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: P 09 00019, P 09 00460	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2006/136407 A1 (LEK PHARMACEUTICALS [SI]; ZLICAR MARKO [SI]), 28.12.2006 WO 2006/136408 A2 (LEK PHARMACEUTICALS [SI]; CASAR ZDENKO [SI]; ZLICAR MARKO [SI]), 28.12.2006 WO 2008/015563 A2 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD [IN]; JOSHI NARENDRA SHRIRAM [IN]; KHILE), 07.02.2008 WO 2007/119085 A1 (EGIS GYOGYSZERGYAR NYRT [HU]; VAGO PAL [HU]; SIMIG GYULA [HU]; CLEMENT), 25.10.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 15.01.2009, 24.07.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: HU, HU	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.11.2011, Бюл.№ 21	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.09.2014, Бюл.№ 17	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/HU2010/000007, 15.01.2010	

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ СОЛЕЙ РОЗУВАСТАТИНУ**(57)** Реферат:

UA 106480 C2

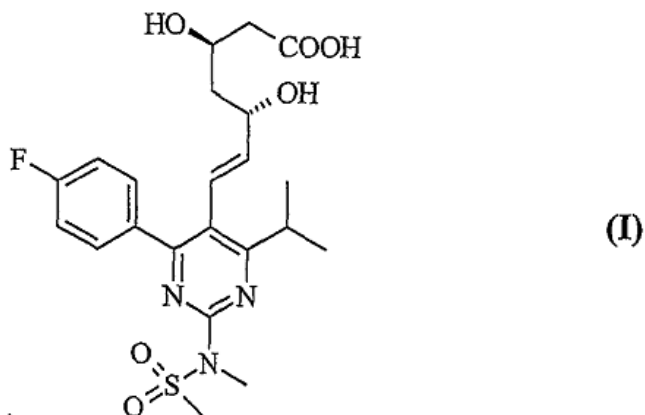


(I)

Даний винахід стосується нового способу отримання солей розувастатину [7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфонілметиламіно)-піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідроксигепт-6-енової кислоти] формули (I), утворених за допомогою бівалентних катіонів, переважно за допомогою іонів кальцію або цинку. Даний спосіб характеризується тим, що проводять реакцію трет-бутиламонієвої солі розувастатину з відповідним бівалентним катіоном, переважно іонами кальцію або цинку, в суміші змішується або слабо змішується з водою органічного розчинника і води, і утворену сіль виділяють.

Галузь техніки

Даний винахід стосується способів приготування фармацевтично прийнятних солей (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-енової кислоти формули:

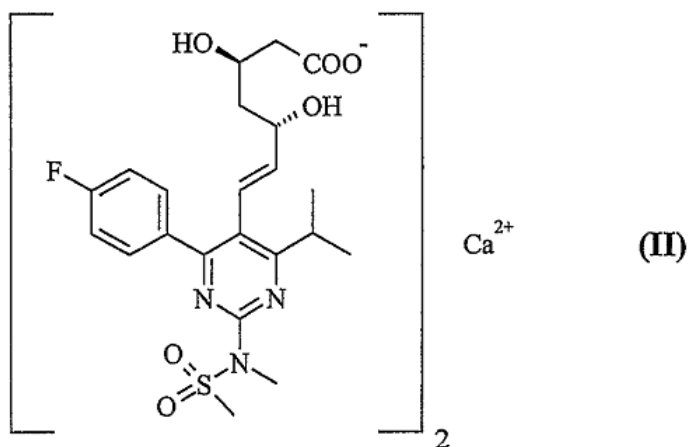


5

(+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-енова формула кислоти (I), що має міжнародну патентовану назву (МНН) розувастатин, який є фармацевтично активним інгредієнтом для регуляції ліпідного метаболізму. Дією розувастатину є інгібування ферменту 2-гідрокси-2-метил-глутарил-коензим-А редуктази в печінці, відповідно зниження швидкості біосинтезу холестеролу та рівня холестеролу в плазмі крові. Розувастатин формули(I) застосовують в основному у вигляді його солей для лікування гіперхолестеремії, гіперліпопротеїнемії і атеросклерозу.

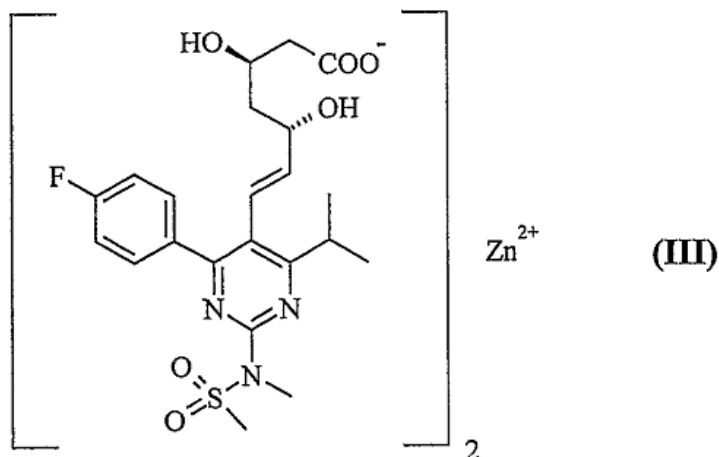
10

Метою цього винаходу є спосіб приготування кальцієвої солі кислоти (2:1) формули (II):

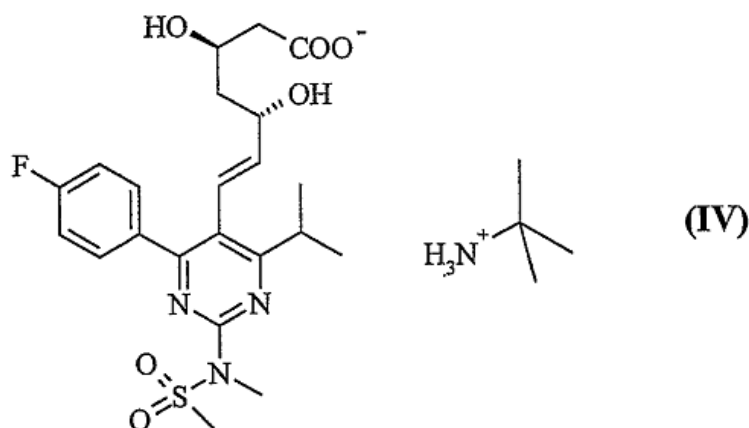


15

і цинкової солі кислоти (2:1) формули (III):



з трет-бутиламонієвої солі кислоти (2:1) формули (IV):

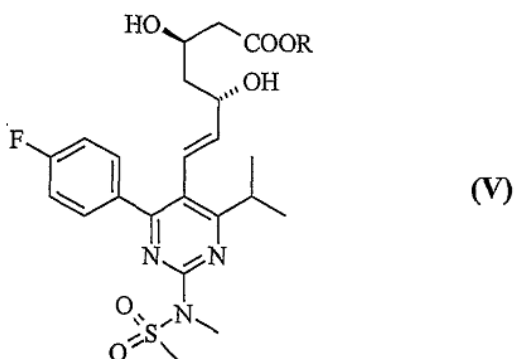


згідно з яким продукт безпосередньо утворюється із сполуки формули (IV), і сполуки формули (II) або (III) одержують із середовища, що включає органічний розчинник.

Рівень техніки

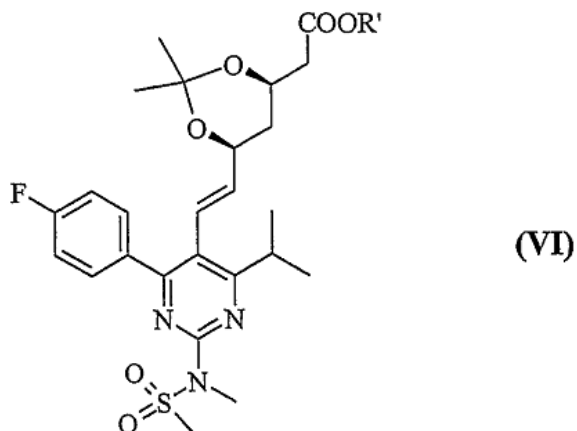
Сполуки кислоти (розувастатин) відомі з рівня техніки. Вони вперше були описані в Європейському патенті № 521471 у вигляді кислоти і у вигляді деяких фармацевтично прийнятних солей, включаючи кальцієву сіль формули (II) і амонієву сіль. Цинкова сіль розувастатину (2:1) формули (III) вперше описана в угорській заявці на патент P0600293 і в міжнародній заявці на патент № WO 2007/119085.

Згідно способу, описаного в Європейському патенті № 521471 солі розувастатину готують за допомогою омилення алкілових ефірів розувастатину загальної формули (V):

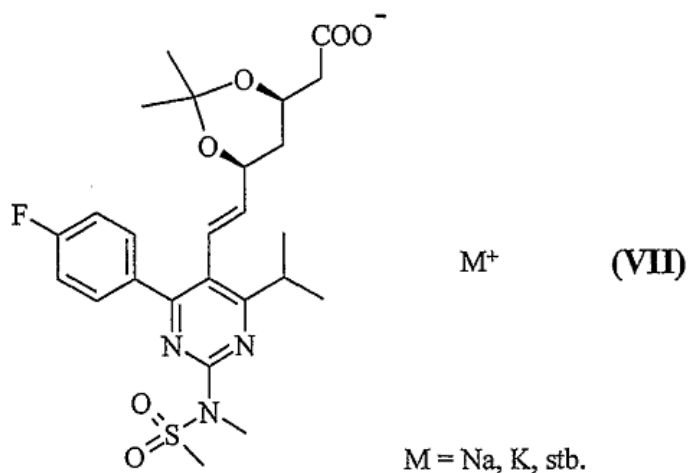


отриману таким чином сіль розувастатину в деяких випадках перетворюють на вільну кислоту і отриману сіль або кислоту перетворюють на фармацевтично прийнятну сіль, переважно кальцієву сіль.

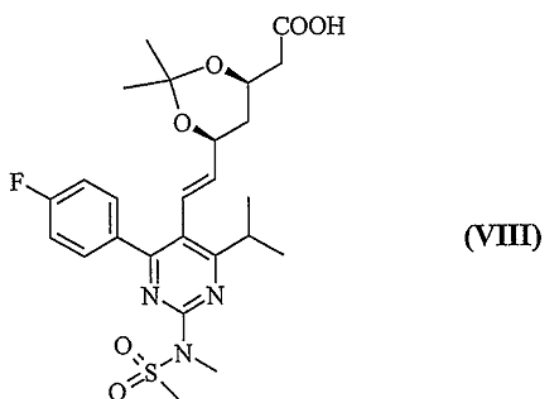
З рівня техніки відомі деякі способи приготування, згідно з якими кальцієву сіль розувастатину готують за допомогою різних проміжних продуктів. Спосіб за допомогою кетальної проміжної сполуки розувастатину загальної формули (VI):



5 описаний у міжнародних заявках на патент WO 2006/126035 і WO 2005/042522, у той час як кетальна кислота сіль формули (VII):



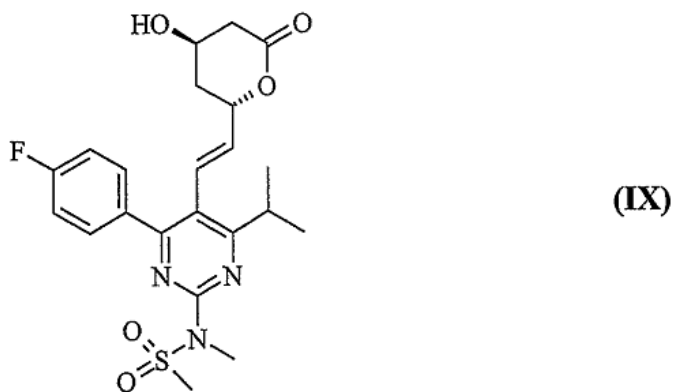
і кетальна кислота формули розувастатину (VIII):



10

розкриті в якості проміжних продуктів у міжнародній заявці на патент WO 2006/126035. Способи застосування сполуки формули (V) в якості вихідної сполуки описані, наприклад, у міжнародних заявках на патент WO 2003/097614 і WO 2005/023778. Спосіб приготування кальцієвої солі з лактона розувастатину формули (IX):

15



описаний у міжнародних заявках на патент WO 2005/040134, WO 2005/077916 і WO 2006/136407.

5 Згідно рівня техніки існують способи, при яких кальцієву сіль розувастатину формули (II) готують з будь-яких солей розувастатину, отриманих за допомогою амінів. Спільною рисою цих способів, відомих з рівня техніки, є те, що кальцієву сіль розувастатину формули (II) відокремлюють від водного середовища.

10 Як відомо з рівня техніки, перетворення виконують наступним способом: сіль розувастатину, утворену за допомогою аміну, перетворюють в натрієву сіль, потім у водному розчині з натрієвої солі отримують кальцієву сіль, і ізолюють її.

У більшості випадків, описаних у рівні техніки, приготування, що починається з солей, утворених за допомогою амінів, виконують за допомогою натрієвої солі розувастатину. Міжнародна заявка на патент WO 01/060804 описує кристалічні форми амонієвої, метил-амонієвої, етил-амонієвої, диетанол-амонієвої, тріс-(гідроксиметил)-метил-амонієвої, бензиламонієвої і 4-метоксibenзиламонієвих солей розувастатину. Крім того, перетворення цих кристалічних солей в кальцієву сіль розувастатину також розкрито так, що амонієві солі перетворюють на натрієву сіль розувастатину за допомогою гідроксиду натрію у водному середовищі, потім продукт перетворюють на кальцієву сіль формули (II), і продукт фільтрують з водного розчину. Чистота продукту в описі не згадується.

20 Міжнародна заявка на патент № WO 2005/051921 розкриває очищення кальцієвої солі розувастатину за допомогою кристалічних форм ізопропіл-і циклогексил-амонієвих солей у кілька етапів. Кальцієву сіль розувастатину перетворюють на розувастатин формули (I), потім його трансформують у ізопропіл або циклогексил-амонієві солі за допомогою етилацетату в якості розчинника. Кальцієву сіль розувастатину отримують через натрієву сіль розувастатину з амонієвих солей розувастатину, згаданих вище, після фільтрації з водного розчину з виходом 73,6 %. Проте чистота продукту не розкрита.

Міжнародна заявка на патент № WO 2005/077916 показує кристалічні форми і аморфні форми циклогексил, дициклогексил, ізопропіл, діізопропіл і (S)-1-метилбензиламонієвих солей розувастатину. Згадані солі трансформують у кальцієву сіль розувастатину формули (II) таким чином, що амонієву сіль розувастатину перетворюють на лактон розувастатин формули (IX), який перетворюють на натрієву сіль, і яка реагує з джерелом кальцію у водному середовищі, потім аморфну кальцієву сіль розувастатину фільтрують. Крім того, опис розкриває рекристалізаційний спосіб очищення амонієвих солей розувастатину і одержаних кальцієвих солей розувастатину, з чистотою вище 99,5 %. Кількість діастереоізомерних домішок досить висока, згідно згаданої заявки на патент кількість домішок при застосуванні розкритого способу може бути знижено до приблизно 0,25 %. Однак активний інгредієнт, що має вищевказану чистоту, не відповідає межах міжнародно-прийнятих вимог ICH, оскільки найвищою прийнятною кількістю домішок є 0,15 %.

40 Міжнародна заявка на патент № WO 2008/067440 розкриває дегідроабієтинову сіль розувастатину, з якої готують кальцієву сіль розувастатину через натрієву сіль у воді. Продукт фільтрують з водного розчину. При використанні ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) чистота кальцієвої солі розувастатину згідно з прикладом становить 99,80 %, кількість діастереоізомерних домішок становить 0,14 %, близько до прийнятого обмеження 0,15 %.

45 Вищезазначені заявки на патент не розкривають трет-бутиламонієву сіль розувастатину формули (IV). Міжнародні заявки на патент WO 2007/125547 і WO 2008/044243 розкривають новий спосіб приготування трет-бутиламонієвої солі розувастатину та приготування кальцієвої

солі розувастатину у водному розчині за допомогою натрієвої солі розувастатину та ізолювання шляхом фільтрації. Чистота продукту не згадується.

Перетворення різних амонієвих солей розувастатину в кальцієву сіль безпосередньо, замість перетворення в натрієву сіль, розкрито в міжнародних заявках на патент WO 2004/014872 і WO 2006/136407. Реакцію проводять у воді згідно обох винаходів.

Міжнародна заявка на патент WO 2004/014872 захищає спосіб застосування спеціальних параметрів способу, які призводять до підвищення ефективності фільтрації обложеної солі. У процесі способу кальцієву сіль розувастатину отримують з певних водорозчинних солей амонієвих сполук за допомогою розувастатину (амонію, тріс-(гідроксиметил)-метиламонію, метиламонію) за допомогою додавання до них хлориду кальцію і відфільтровування з водного розчину. Чистота продукту в описі не вказується.

Міжнародна заявка на патент WO 2006/136407 розкриває спосіб приготування кальцієвої солі розувастатину вільної від контамінацій. У процесі способу ефір розувастатину гідролізують у суміші води і апротонних розчинників і отриману амонієву сіль (наприклад, ізопропіламоній, N-метилциклогексиламоній тощо) кип'ятять у воді з джерелом кальцію і отримують кальцієву сіль розувастатину, вільну від лужних металів, з чистотою 99,9 % (ВЕРХ). Чистота ВЕРХ, наведена авторами, стосується продукту до висушування. Тре-бутиламонієва сіль розувастатину не згадується серед застосовуваних вихідних сполук згідно заявки.

Цинкова сіль розувастатину є об'єктом нашої угорської заявки на патент № P0600293 і нашої міжнародної заявки на патент WO 2007/119085. У нашій угорській заявці на патент № P0700667 описані способи приготування цинкової солі розувастатину формули (III), де розувастатин формули (I) або його натрієва сіль, алкілефір розувастатину формули (V), лактон розувастатину формули (IX) або кетальний ефір розувастатину формули (VI) застосовують як вихідну сполуку.

Міжнародна заявка на патент WO 2008/015563 описує спосіб приготування цинкової солі розувастатин формули (III) з трет-бутиламонієвої солі розувастатину за допомогою натрієвої солі шляхом фільтрації продукту з водного розчину. Чистота цинкової солі становить 99,41 %.

Не існує інших, згаданих у рівні техніки способів приготування цинкової солі розувастатину формули (III) з амонієвих солей розувастатину.

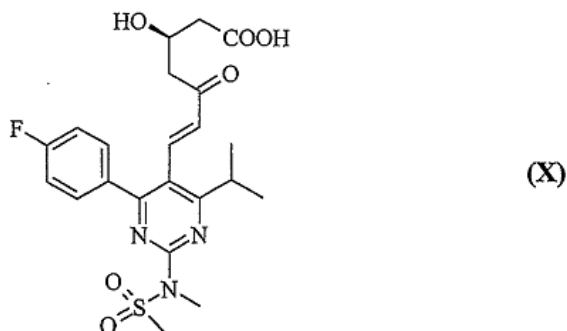
Стислий опис винаходу

До активних інгредієнтів фармацевтичних композицій застосовують вимоги суворого контролю якості, деякі з яких стосуються хімічної чистоти та стабільності активного інгредієнта. По відношенню до фармацевтичних композицій додатковими вимогами є виготовлення композиції прийнятної якості та підтвердження її стабільності. Ці вимоги розкриті і опубліковані у відповідних параграфах фармакопій. Відповідність вимогам якості фармацевтичних композицій і фармацевтичні активні інгредієнти є основною вимогою реєстраційного свідоцтва фармацевтичної композиції. Щодо застосування розувастатину в якості фармацевтичної композиції основними вимогами є висока ступінь чистоти, відповідна стабільність і легкість приготування.

Протягом нашого дослідження і дослідної роботи з приготування кальцієвої солі розувастатину, ми виявили, що було неможливо приготувати продукт, що має чистоту і вміст води, прийнятні для фармацевтичної композиції, зі способів, відомих з рівня техніки.

Ми виявили, що в процесі здійснення способів у водному середовищі відповідно до рівня техніки, утворюється значна кількість, 0,25-0,30 % (ВЕРХ), лактона розувастатину формули (IX). Виходи цих варіантів способу становлять тільки 60-80 % і продукт, отриманий з трет-бутиламонієвої солі розувастатину, містить значну кількість (2000-3000 мд.) Домішок трет-бутиламонію та іонів лужних металів. Крім того, навіть якщо продукт, відфільтрований з водного середовища, мав прийнятну чистоту, дослідженої за допомогою ВЕРХ, висушування продукту, як виявилось, було проблематичним. Продукт містить 10 % води, навіть якщо його висушують при 50 °C у високому вакуумі протягом 6 годин. У разі застосування більш тривалого періоду висушування або більш високої температури кількість домішки лактона зростає більш ніж на 0,50 %, у той час як специфікація компанії виробника допускає тільки 0,20 % цієї домішки навіть у фармацевтичній композиції. Наприклад, кількість домішки лактона кальцієвої солі розувастатину, відфільтрованої з води і висушеної при 80 °C протягом 2 годин, складає 0,22 %, після 10 годин - 0,67 %.

Ми виявили, що навіть після тривалого висушування продукт містив багато води, що це ускладнювало його застосування під час процесу приготування фармацевтичних композицій. В умовах сильного висушування, що необхідно для приготування абсолютно сухого продукту, кількість лактона формули (IX) і 5-оксо домішки формули (X)



має хімічну назву кислота (відповідно її кальцієва або цинкова сіль) підвищується. З урахуванням вищесказаного важливим є той факт, що документи з рівня техніки не згадують чистоту і вміст води після висушування кальцієвих солей розувастатину, приготованих з водних розчинів.

Пряме перетворення різних амонієвих солей розувастатину в кальцієву сіль розувастатину описано в міжнародних патентних заявках WO 2004/014872 і WO 2006/136407, які детально обговорювалися вище. Автори обох винаходів реакцію проводять у воді. Автори міжнародної заявки на патент WO 2004/014872 не згадують чистоту продукту, в той час як автори міжнародної заявки на патент WO 2006/136407 розкривають чистоту продукту тільки до висушування. У документах рівня техніки немає даних про кількість відповідних домішок аміну та іонів амонію в кальцієвій солі розувастатину, приготовленої з амонієвих солей розувастатину.

Під час нашого дослідження і дослідної роботи ми перевірили кілька варіантів способу, які застосовували трет-бутиламонієву сіль розувастатину як вихідний матеріал і які базуються на реакції третбутиламонієвої солі розувастатину з іонами кальцію у водному розчині. Способи і дані аналізу продуктів, приготованих згідно з рівнем техніки, наведено в прикладах 6 і 7. Чистота цих продуктів відповідала даним, які наведені у заявках на патент, але вміст трет-бутиламіну було неприйнятно високим (40000 і 62000 мд., відповідно).

Вищезазначені реакції проводили в етанолі або із застосуванням хлориду кальцію або із застосуванням ацетату кальцію, але в обох випадках виходи були дуже низькими.

Нашою метою було удосконалення хімічного способу приготування кальцієвої солі розувастатину формули (II) і цинкової солі розувастатину формули (III) з застосуванням трет-бутиламонієвої солі формули (IV) як вихідної сполуки, такий спосіб може бути відтворений в промисловому масштабі з хорошим виходом і високою чистотою, одержаний продукт вільний від лужних металів і тре-бутиламіна, в достатній мірі вільний від води (вміст води нижче 3 мас. %) і прийнятний для приготування.

Щодо чистоти активного інгредієнта нашою метою було мінімізувати кількість лактона розувастатину формули (IX) і 5-оксо сполуки кислоти (або її кальцієвої або цинкової солі, відповідно) протягом способу і висушування.

Вищезгадану завдання вирішують згідно цього винаходу.

Детальний опис винаходу

Даний винахід стосується способу приготування кальцієвої солі кислоти формули (II) (2:1) і цинкової солі кислоти (2:1) формули (III) високої чистоти, яка відтворена в промисловому масштабі.

У процесі здійснення способу в якості вихідної сполуки застосовують трет-бутиламонієву сіль кислоти формули (IV).

Несподівано виявили, що при отриманні кінцевого продукту з органічного розчинника замість водного середовища досягаються такі значні покращення:

- кількість домішки лактона в продукті істотно нижче;
- складність висушування вологого активного інгредієнта може бути усунено, вміст води кальцієвої солі розувастатину може бути знижено з звичайних 4-5 % до 1 % і навіть нижче;
- вихід способу в окремих випадках підвищується з 60-80 % до 95 % і вище;
- вміст трет-бутиламіну в продукті може бути значно знижено, з кількості 2000-7000 мд. продукту, відфільтрованого з водного середовища, до 100 мд. і навіть нижче;
- вміст лактона в продукті становить менше 0,15 % навіть після висушування.

Приготування високочистої кальцієвої солі розувастатину формули (II) з низьким, навіть менше 1,5 %, вмістом води і високочистої цинкової солі розувастатину формули (III), що має

низький, навіть менш ніж 2 %, вміст води, неможливо за допомогою будь-якого із способів, розкритих у рівні техніки.

Вміст води в солях розувастатину є критичним. Ми виявили, що кальцієва сіль формули розувастатину (II), що має низький вміст води, і цинкова сіль формули розувастатину (III), що має низький вміст води, за винаходом виявляли значно низькі швидкості розпаду протягом висушування і тесту на стабільність, ніж солі, отримані з водного середовища згідно рівня техніки. Даний ефект може бути пояснений тим, що вміст води активного інгредієнта грає важливу роль під час розпаду. Найбільш важливі продукти розпаду є лактон розувастатину формули (IX) та 5 оксо сполуки формули (X), тобто кислоту.

Під час тесту на стабільність солей розувастатину формули (II), приготованих згідно з рівнем техніки, найбільш важливим продуктом розпаду було 5-оксо сполуки формули (X). У разі кальцієві солі формули розувастатину (II), отриманої за допомогою фільтрації з води, кількість 5-оксо домішки підвищувався з початкової кількості 0,10 % до 0,33 % при зберіганні при 40 °C/75 % вологості протягом трьох місяців, що означає значний розпад. За допомогою інертної атмосфери розпад може бути знижений до 0,24 %. Проте розпад відбувається не тільки протягом тесту на стабільність. Ми виявили, що після приготування продукту, висушування, проведене з метою усунення води, служило причиною значної лактонізації: продукт містив 0,67 % домішки лактона вже після висушування при 80 °C під тиском 10-2 мм рт. ст. протягом 10 годин (таблиця 1).

Кальцієва сіль розувастатину формули (II), приготовлена згідно з цим винаходом в двофазному середовищі, що містить воду і етилацетат, розпадалася істотно менше, як у процесі висушування, так і протягом тесту на стабільність. При застосуванні подібних умов під час висушування зміст лактона склав тільки 0,16 %.

У випадку цинкової солі формули розувастатину (III) більш значним продуктом розпаду є лактон формули розувастатину (IX). У разі цинкової солі формули розувастатину (III), отриманої за допомогою фільтрації з води, початкова кількість домішки лактона є високим, 0,24 %, і підвищується до 0,63 % під час зберігання при 40 °C, 75 % вологості протягом трьох місяців, що свідчить про значний розпад. Проте розпад відбувається не тільки протягом тестів на стабільність. Ми виявили, що після приготування продукту, висушування, яке проводиться для усунення води, призводило до істотної лактонізації. Продукт, отриманий за допомогою фільтрації з води, містив 0,51 % домішки лактона після висушування при 25 °C під тиском 1 мм рт. ст. протягом 2 годин, потім протягом наступних 5 годин при 50 °C під тиском 1 мм рт. ст. При цьому цинкова сіль формули розувастатину (III), приготована за даним винаходом в двофазному середовищі, що складається з води і етилацетату, розпадалася істотно менше, як у процесі висушування, так і під час тесту на стабільність. Продукт, виготовлений за цим винаходом, містив менше домішки лактона (0,04 %) до висушування, і в процесі висушування при подібних умовах цей рівень знижувався тільки до 0,13 % (таблиця 2).

Таблиця 1:

дані висушування кальцієвої солі розувастатину

		Початкове	80 °C/10 ⁻² мм рт. ст. після 10 годин
Кальцієва сіль розувастатину, одержана з води (за довідковим прикладом 3) [#]	Лактон	0,05 %	0,67 %
	Вміст води	50,51 %	0,01 %
Кальцієва сіль розувастатину, одержана за прикладом 9 даного винаходу [#]	Лактон	0,03 %	0,16 %
	Вміст води	2,45 %	0,23 %

[#] висушування продукту проводилось в умовах, зазначених у цій таблиці.

Таблиця 2:

дані висушування цинкової солі розувастатину

		Початкове	25 °C/1 мм рт. ст. протягом 2 годин, потім 50 °C/1 мм рт. ст. в протягом 5 годин
Цинкова сіль розувастатину, одержана з води (за довідковим прикладом 5) [#]	Лактон	0,12 %	0,51 %
	Вміст води	>20,1 %	2,20 %
Цинкова сіль розувастатину за прикладом 11 даного винаходу [#]	Лактон	0,04 %	0,13 %
	Вміст води	1,90 %	0,87 %

[#] Висушування продукту проводили під дією умов, зазначених у цій таблиці.

Згідно з даним винаходом приготування кальцієвої солі формули розувастатину (II) проводили таким чином, що двофазна суміш змішується з водою розчинника і додають воду до трет-бутіламонієвої солі розувастатину, переважно двофазну суміш етилацетату і води у співвідношенні 5:1-5:4 (об./об.), більш переважно суміш етилацетату і води у співвідношенні 3:2 (об./об.) застосовують при температурі від 0 °C і 50 °C. Грунтуючись на молярній кількості вихідної сполуки, 0,45-50 молярного еквівалента джерела іонів кальцію додають по 1-10 порцій в твердому стані або у формі його рідкого розчину. Суміш зберігають при перемішуванні протягом 0,01-10 годин, переважно 0,1-2 годин при температурі від 0 °C і 50 °C, особливо серед 20 °C -40 °C. Потім органічну фазу відокремлюють, екстрагують за допомогою водного розчину водорозчинної кальцієвої солі або ацетату кальцію та/або необов'язково води, органічний шар необов'язково висушують за допомогою осушувача і випарюють. Вміст води в отриманому в такий спосіб розувастатину кальцію надалі знижують за допомогою додавання і випарювання етилацетату за один або кілька разів, потім органічний розчинник випарюють. Залишкову кальцієву сіль розувастатину перемішують з неполярним розчинником або його сумішшю, переважно з гексаном, гептаном, петролейним ефіром, циклогексаном, толуолом, трет-бутил-метилмовим ефіром, діізопропіловим ефіром або діетиловим ефіром або їх сумішшю, фільтрують і додатково промивають за допомогою неполярного розчинника.

Згідно цього винаходу приготування цинкової солі формули розувастатину (III) виконують таким чином, що двофазна суміш змішується з водою розчинника і воду додають при температурі від 0 °C і 50 °C до трет-бутіламонієвої солі розувастатину. Переважно застосовують суміш етилацетату і води у співвідношенні 5:1 1:1 (об./об.). Грунтуючись на молярній кількості вихідної сполуки, 0,45-20 молярного еквівалента джерела іонів цинку додають по 15 порцій у твердому стані або у формі його рідкого розчину. Суміш зберігають при перемішуванні протягом 0,01-10 годин, переважно 0,12 годин при температурі від 0 °C і 50 °C, особливо серед 20 °C -40 °C. Потім органічну фазу відокремлюють, екстрагують за один або кілька разів за допомогою водного розчину водорозчинної цинкової солі або ацетату кальцію та/або при бажанні за допомогою води, при бажанні органічний шар висушують за допомогою осушувача і випарюють. Вміст води в отриманій солі розувастатину надалі знижують за допомогою додавання і випарювання етилацетату за один або декілька прийомів, потім органічний розчинник випарюють. Залишкову цинкову сіль розувастатину перемішують неполярним розчинником або його сумішшю, переважно з гексаном, гептаном, петролейним ефіром, циклогексаном, толуолом, трет-бутил-метилмовим ефіром, діізопропіловим ефіром або діетиловим ефіром або їх сумішшю, фільтрують і додатково промивають за допомогою неполярного розчинника.

Цинкова і кальцієва солі, що застосовуються у вищезгаданих варіантах способу приготування кальцієвої солі розувастатину формули (II) і цинкової солі розувастатину формули (III), можуть бути солями кальцію або цинку неорганічних або органічних кислот, або їх гідратованими формами, і гідроксидом кальцію, відповідно.

Для приготування кальцієвої солі формули розувастатину (II) можуть бути застосовані гідроксид кальцію або органічна або неорганічна сіль кальцію, наприклад, сіль кальцію, одержана за допомогою мурашиної кислоти, оцтової кислоти, пропіонової кислоти, малеїнової кислоти, фумарової кислоти, янтарної кислоти, молочної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти, аскорбінової кислоти, маленової кислоти, щавлевої кислоти, гліколевої кислоти, метансульфонової кислоти, етансульфонової кислоти, сіль кальцію,

одержана за допомогою амінокислоти, хлорид кальцію або нітрат кальцію. Переважно може бути застосований хлорид кальцію або ацетат кальцію.

Для приготування цинкової солі розувастатину формули (III) можуть бути застосовані органічні й неорганічні солі, наприклад, сіль цинку, одержана за допомогою мурашиної кислоти, оцтової кислоти, пропіонової кислоти, малеїнової кислоти, фумарової кислоти, янтарної кислоти, молочної кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти, аскорбінової кислоти, малоновної кислоти, щавлевої кислоти, гліколевої кислоти, метансульфонової кислоти, етансульфонової кислоти, сіль цинку, одержана за допомогою амінокислоти, сульфат цинку, хлорид цинку, бромід цинку, карбонат цинку або нітрат цинку. Переважно може бути застосований сульфат цинку, хлорид цинку або ацетат цинку.

Подальші деталі цього винаходу наведені в наступних прикладах, без обмеження обсягу захисту згаданими прикладами.

Приклад 1

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дігідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

До двошарової суміші 10 мл води і 15 мл етилацетату додають 1,67г етилацетату (3,0 моль) трет-бутиламонієвої солі кислоти під дією інтенсивного перемішування при кімнатній температурі. Після повного розчинення вихідного сполуки 5×1,5 мл (5×7,5 моль) насиченого розчину хлориду кальцію додають по краплі з інтервалами 15 хв. Після дозування суміш перемішують протягом наступної години, потім верхній шар, що містить етилацетат відокремлюють і промивають за допомогою 5 мл 2 М розчину хлориду кальцію, потім 2×5 мл води. Дегідратацію органічного шару проводять за допомогою азеотропної перегонки таким чином, що фазу, яка містить етилацетат випарюють до сухості і отриманий білий осад розчиняють в безводному етилацетаті. Розчин перемішують протягом 5 хв, потім випарюють до сухості при 42-45 °C під тиском 50 мбар. До осаду додають 6 мл циклогексану і суспензію перемішують протягом 30 хв. Твердий продукт фільтрують, промивають за допомогою 5 мл безводного циклогексану і висушують при 50 °C протягом 7 годин при зниженому тиску. Таким чином, отримують 1,30 г (87 %) продукту.

ВЕРХ чистота: 99,90 %.

Домішка діастеріомеру: 0,01 %.

Домішка лактона розувастатину: 0,03 %.

Зміст трет-бутиламіну: менше 10 мд.

Вологість: 0,95 %.

IR (KBr): 3425, 1548, 1382, 1156, 965 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 МГц): δ 7,71(dd, J=8,7; 5,5 Гц; 2H), 7,26 (t, J=8,9 Гц, 2H), 6,52 (d, J=16,1 Гц, 1H), 5,71 (br s, 1H), 5,54 (dd, J=16,1; 5,4 Гц, 1H), 5,05 (b, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,21 (d, J=6,6 Гц, 6H) мд.

Приклад 2

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-ил]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

До двошарової суміші 10 мл води і 15 мл етилацетату додають 1,67 г (3,0 моль) трет-бутиламонієвої солі кислоти під дією інтенсивного перемішування при 0 °C. Після повного розчинення вихідної сполуки 5× 1,5 мл (5 × 7,5 моль) насиченого розчину хлориду кальцію додають по краплі з інтервалами 15 хв. Після дозування суміш перемішують протягом наступної години при 0 °C, потім верхній шар, що містить етилацетат відокремлюють і промивають за допомогою 5 мл 2,0 М розчину хлориду кальцію, потім 2×5 мл води. Дегідратацію органічного шару проводять за допомогою азеотропної перегонки таким чином, що фазу, яка містить етилацетат, випарюють до сухості і отриманий білий осад розчиняють в 5 мл безводного етилацетату. Розчин перемішують протягом 5 хв, потім випарюють до сухості при 42-45 °C під тиском 50 мбар. До осаду додають 6 мл циклогексану і суспензію перемішують протягом 30 хв. Твердий продукт фільтрують, промивають за допомогою 5 мл безводного циклогексану і висушують при 50 °C протягом 7 годин під вакуумом, таким чином, отримують 1,13 г (75 %) продукту.

ВЕРХ чистота: 99,87 %.

Домішка діастеріомеру: 0,02 %.

Домішка лактона розувастатину: 0,02 %.

Вміст трет-бутиламіну: менше 68 мд.

Вологість: 1,05 %.

Приклад 3

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

До двошарової суміші 10 мл води і 15 мл етилацетату додають 1,67 г (3,0 моль) трет-бутіламонієвої солі кислоти під дією інтенсивного перемішування при 40 °С. Після повного розчинення вихідної сполуки 5×1,5 мл (5×7,5 моль) насиченого розчину хлориду кальцію додають по краплі з інтервалами 15 хв. Після дозування суміш перемішують протягом наступної години при 40 °С, потім верхній шар, що містить етилацетат відокремлюють і промивають за допомогою 5 мл 2,0 М розчину хлориду кальцію, потім 2×5 мл води. Дегідратацію органічного шару проводять за допомогою азеотропної перегонки таким чином, що фазу, яка містить етилацетат, випарюють до сухості, і отриманий білий осад розчиняють в 5 мл безводного етилацетату. Розчин перемішують протягом 5 хв, потім випарюють до сухості при 42-45 °С під тиском 50 мбар. До осаду додають 6 мл циклогексану і суспензію перемішують протягом 30 хв. Твердий продукт фільтрують, промивають за допомогою 5 мл безводного циклогексану і висушують при 50 °С протягом 7 годин при зниженому тиску, таким чином, отримують 1,25 г (83 %) продукту.

ВЕРХ чистота: 99,85 %.

Домішка діастеріомера: 0,03 %.

Домішка лактона розувастатину: 0,05 %.

Вміст трет-бутіламіна: менше 127 мд.

Вологість: 1,40 %.

Приклад 4

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

До двошарової суміші 10 мл води і 15 мл етилацетату додають 1,67 г (3,0 моль) трет-бутіламонієвої солі кислоти під дією інтенсивного перемішування при кімнатній температурі. Після повного розчинення вихідної сполуки 3×0,4 г (3 × 2,5 моль) твердого ацетату кальцію додають до розчину з інтервалами 15 хв. Після дозування суміш перемішують протягом наступної години при кімнатній температурі, потім верхній шар, що містить етилацетат відокремлюють і промивають 3×5 мл води. Дегідратацію органічного шару проводять за допомогою азеотропної перегонки таким чином, що фазу, яка містить етилацетат, випарюють до сухості і отриманий білий осад розчиняють в 5 мл безводного етилацетату. Розчин перемішують протягом 5 хв, потім випарюють до сухості при 42-45° С під тиском 50 мбар. До осаду додають 6 мл циклогексану і суспензію перемішують протягом 30 хв. Твердий продукт фільтрують, промивають за допомогою 5 мл безводного циклогексану і висушують при 50 °С протягом 7 годин при зниженому тиску, таким чином, отримують 1,36 г (91 %) продукту.

ВЕРХ чистота: 99,27 %.

Домішка діастеріомера: 0,05 %.

Домішка лактона розувастатину: 0,08 %.

Вміст трет-бутіламіна: 566 мд.

Вологість: 2,21 %.

Приклад 5

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

До двошарової суміші 10 мл води і 15 мл етилацетату додають 1,67 г (3,0 моль) трет-бутіламонієвої солі кислоти під дією інтенсивного перемішування при кімнатній температурі. Після повного розчинення вихідної сполуки 1,1 г (15 моль) гідроксиду кальцію додають до двофазного розчину. Після дозування суміш перемішують протягом наступної години при кімнатній температурі, потім верхній шар, що містить етилацетат, відокремлюють і промивають 3×5 мл води. Дегідратацію органічного шару проводять за допомогою азеотропної перегонки таким чином, що фазу, яка містить етилацетат, випарюють до сухості і отриманий білий осад розчиняють в 5 мл безводного етилацетату. Розчин перемішують протягом 5 хв, потім випарюють до сухості при 42-45 °С під тиском 50 мбар. До осаду додають 6 мл циклогексану і суспензію перемішують протягом 30 хв. Твердий продукт фільтрують, промивають за допомогою 5 мл безводного циклогексану і висушують при 50 °С протягом 7 годин при зниженому тиску, таким чином, отримують 0,65 г (43 %) продукту.

ВЕРХ чистота: 99,69 %.

Домішка діастеріомеру: 0,10 %.

Домішка лактона розувастатину: 0,11 %.

Вміст трет-бутіламіна: 4922 мд.

Приклад 6

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

До двошарової суміші 10 мл води і 15 мл етилацетату додають 1,67 г (3,0 моль) трет-бутіламонієвої солі кислоти під дією інтенсивного перемішування при кімнатній температурі. Після повного розчинення вихідної сполуки 5×1,5 мл (5×7,5 моль) насиченого розчину хлориду кальцію додають по краплі з інтервалами 15 хв. Після дозування суміш перемішують протягом наступної години при кімнатній температурі, потім верхній шар, що містить етилацетат відокремлюють і промивають за допомогою 5 мл 2,0 М розчину хлориду кальцію і 2×5 мл води. Дегідратацію органічного шару проводять за допомогою азеотропної перегонки таким чином, що фазу, яка містить етилацетат, випарюють до сухості і отриманий білий осад розчиняють в 5 мл безводного етилацетату. Розчин перемішують протягом 5 хв, потім випарюють до сухості при 42-45 °С під тиском 50 мбар. До осаду додають 6 мл метил-трет-бутилового ефіру і суспензію перемішують протягом 30 хв. Твердий продукт фільтрують, промивають за допомогою 5 мл безводного метил-трет-бутилового ефіру і висушують при 50 °С протягом 7 годин при зниженому тиску, таким чином, отримують 1,05 г (70 %) продукту.

ВЕРХ чистота: 99,88 %.

Домішка діастеріомера: 0,02 %.

Домішка лактона розувастатину: 0,04 %.

Вміст трет-бутіламіна: 648 мд.

Вологість: 1,50 %.

Приклад 7

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

До двошарової суміші 30 мл води і 45 мл етилацетату додають 5 г (9,0 моль) трет-бутіламонієвої солі кислоти під дією інтенсивного перемішування при кімнатній температурі. Після повного розчинення вихідного сполуки 5 × 4,5 мл (5×7,5 моль) насиченого розчину хлориду кальцію додають по краплі з інтервалами 15 хв. Після дозування суміш перемішують протягом наступної години при кімнатній температурі, потім верхній шар, що містить етилацетат відокремлюють і додають 15 мл 2,0 М розчину хлориду кальцію і перемішують протягом наступної години. Фази розділяють, і органічну фазу промивають 2×15 мл води. Дегідратацію органічного шару проводять за допомогою азеотропної перегонки таким чином, що фазу, яка містить етилацетат, випарюють до сухості і отриманий білий осад розчиняють в 15 мл безводного етилацетату. Розчин перемішують протягом 5 хв, потім випарюють до сухості при 42-45 °С під тиском 50 мбар. До осаду додають 18 мл циклогексану і суспензію перемішують протягом 30 хв. Твердий продукт фільтрують, промивають за допомогою 5 мл безводного циклогексану і висушують при 50 °С протягом 7 годин при зниженому тиску, таким чином, отримують 4,37 г (97 %) продукту.

ВЕРХ чистота: 99,83 %.

Домішка діастеріомера: 0,03 %.

Домішка лактона розувастатину: 0,04 %.

Вміст трет-бутіламіна: 204 мд.

Вологість: 1,90 %.

Приклад 8

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

До двошарової суміші 90 мл води і 150 мл етилацетату додають 15 г (27 моль) трет-бутіламонієвої солі кислоти під дією інтенсивного перемішування при кімнатній температурі і захищають від світла. Після повного розчинення вихідного сполуки 2×13,5 мл (2×27 моль) 2,0 М насиченого розчину хлориду кальцію додають по краплі з інтервалами 15 хв. Після дозування суміш перемішують протягом наступної години при кімнатній температурі, потім верхній шар, що містить етилацетат відокремлюють і промивають за допомогою 45 мл 2,0 М розчину хлориду кальцію і 2 × 45 мл води. Дегідратацію органічного шару проводять за допомогою азеотропної перегонки таким чином, що фазу, яка містить етилацетат, випарюють до сухості і отриманий білий осад розчиняють в 45 мл безводного етилацетату

Приклад 6

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

До двошарової суміші 10 мл води і 15 мл етилацетату додають 1,67 г (3,0 моль) трет-бутіламонієвої солі кислоти під дією інтенсивного перемішування при кімнатній температурі. Після повного розчинення вихідної сполуки 5×1,5 мл (5×7,5 моль) насиченого розчину хлориду

кальцію додають по краплі з інтервалами 15 хв. Після дозування суміш перемішують протягом наступної години при кімнатній температурі, потім верхній шар, що містить етилацетат відокремлюють і промивають за допомогою 5 мл 2,0 М розчину хлориду кальцію і 2×5 мл води. Дегідратацію органічного шару проводять за допомогою азеотропної перегонки таким чином, що фазу, яка містить етилацетат, випарюють до сухості і отриманий білий осад розчиняють в 5 мл безводного етилацетату. Розчин перемішують протягом 5 хв, потім випарюють до сухості при 42-45 °С під тиском 50 мбар. До осаду додають 6 мл метил-трет-бутилового ефіру і суспензію перемішують протягом 30 хв. Твердий продукт фільтрують, промивають за допомогою 5 мл безводного метил-трет-бутилового ефіру і висушують при 50 °С протягом 7 годин при зниженому тиску, таким чином, отримують 1,05 г (70 %) продукту.

ВЕРХ чистота: 99,88 %.

Домішка діастеріомера: 0,02 %.

Домішка лактона розувастатину: 0,04 %.

Вміст трет-бутіламіна: 648 мд.

Вологість: 1,50 %.

Приклад 7

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

До двошарової суміші 30 мл води і 45 мл етилацетату додають 5 г (9,0 моль) трет-бутіламонієвої солі кислоти під дією інтенсивного перемішування при кімнатній температурі. Після повного розчинення вихідного сполуки 5 × 4,5 мл (5 × 7,5 моль) насиченого розчину хлориду кальцію додають по краплі з інтервалами 15 хв. Після дозування суміш перемішують протягом наступної години при кімнатній температурі, потім верхній шар, що містить етилацетат відокремлюють і додають 15 мл 2,0 М розчину хлориду кальцію і перемішують протягом наступної години. Фази розділяють, і органічну фазу промивають 2×15 мл води. Дегідратацію органічного шару проводять за допомогою азеотропної перегонки таким чином, що фазу, яка містить етилацетат, випарюють до сухості і отриманий білий осад розчиняють в 15 мл безводного етилацетату. Розчин перемішують протягом 5 хв, потім випарюють до сухості при 42-45 °С під тиском 50 мбар. До осаду додають 18 мл циклогексану і суспензію перемішують протягом 30 хв. Твердий продукт фільтрують, промивають за допомогою 5 мл безводного циклогексану і висушують при 50 °С протягом 7 годин при зниженому тиску, таким чином, отримують 4,37 г (97 %) продукту.

ВЕРХ чистота: 99,83 %.

Домішка діастеріомера: 0,03 %.

Домішка лактона розувастатину: 0,04 %.

Вміст трет-бутіламіна: 204 мд.

Вологість: 1,90 %.

Приклад 8

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

До двошарової суміші 90 мл води і 150 мл етилацетату додають 15 г (27 моль) трет-бутіламонієвої солі кислоти під дією інтенсивного перемішування при кімнатній температурі і захищають від світла. Після повного розчинення вихідного сполуки 2×13,5 мл (2×27 моль) 2,0 М насиченого розчину хлориду кальцію додають по краплі з інтервалами 15 хв. Після дозування суміш перемішують протягом наступної години при кімнатній температурі, потім верхній шар, що містить етилацетат відокремлюють і промивають за допомогою 45 мл 2,0 М розчину хлориду кальцію і 2×45 мл води. Дегідратацію органічного шару проводять за допомогою азеотропної перегонки таким чином, що фазу, яка містить етилацетат, випарюють до сухості і отриманий білий осад розчиняють в 45 мл безводного етилацетату. Розчин перемішують протягом 5 хв, потім випарюють до сухості при 42-45 °С під тиском 50 мбар і захищають від світла. До осаду додають 54 мл циклогексану і суспензію перемішують протягом 30 хв. Твердий продукт фільтрують, промивають за допомогою 45 мл безводного циклогексану і висушують при 50 °С протягом 7 годин при зниженому тиску. Після висушування отримують 13,1 г (97 %) продукту.

ВЕРХ чистота: 99,88 %.

Домішка діастеріомера: 0,02 %.

Домішка лактона розувастатину: 0,04 %.

Зміст трет-бутіламіна: 115 мд.

Вологість: 0,91 %.

Приклад 9

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

До двошарової суміші 10 мл води і 15 мл етилацетату додають 1,67 г (3,0 моль) трет-бутіламонієвої солі розувастатину під дією інтенсивного перемішування при кімнатній температурі і захищають від світла. У суміш по краплі додають 4,45 мл (157 екв) насиченого розчину хлориду кальцію. Після дозування суміш перемішують протягом наступних двох годин при кімнатній температурі, потім верхній шар, що містить етилацетат відокремлюють і промивають за допомогою 5 мл 2,0 М розчину хлориду кальцію, потім 2×5 мл води. Органічну фазу випарюють до того, як осад стане густою суспензією, додають 3,3 мл етилацетату і суміш перемішують протягом 5 хв, потім випарюють до густої суспензії при 42-45 °С під тиском 50 мбар і захищають від світла. До осаду додають 5,5 мл циклогексану і випарюють до густої суспензії. До суспензії додають 6,6 мл циклогексану і перемішують протягом 20 хв, потім 6 мл циклогексану відганяють при 42-45 °С під тиском 50 мбар і захищають від світла. До цієї суспензії додають 6,6 мл циклогексану і перемішують протягом 20 хв, потім циклогексан відганяють. До твердого осаду додають 10 мл води і суміш перемішують протягом 30 хв, потім фільтрують. Продукт висушують при 50 °С протягом 7 годин під тиском 10-2 мбар. Після висушування отримують 1,45 г (97 %) продукту.

ВЕРХ чистота: 99,86 %.

Домішка діастеріомера: 0,02 %.

Домішка лактона розувастатину: 0,03 %.

Вміст трет-бутіламіна: 115 мд.

Вологість: 1,59 %.

Приклад 10

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

При перемішуванні 50 мл етилацетату додають до 5,0 г (9,0 моль) трет-бутіламонієвої солі кислоти при 25 °С. Потім до суспензії додають 15,3 мл води. Утворюється світла двошарова суміш, до якої по краплі в 10 хвилин додають 5,5 мл (12,24 моль) 2,23 М водного розчину ZnSO₄. Реакційну суміш інтенсивно перемішують протягом години, потім шари поділяють і органічну фазу промивають 2×10 мл 2,23 М водного розчину ZnSO₄, потім 10 мл води. Дегідратацію органічного шару проводять за допомогою азеотропної перегонки таким чином, що половину розчинника випарюють, потім до густої суспензії додають 150 мл етилацетату і випарюють безперервно як азеотропний дистилат у вакуумі при 50 °С під тиском 50-70 мбар. До осаду додають 10 мл етилацетату і перемішують протягом 5 хвилин, випарюють, потім промивають 2×10 мл циклогексану. Продукт висушують при 50 °С протягом 7 годин під дією вакууму. Таким чином, отримують 3,5 г (77 %) продукту.

IR (KBr): 3423, 1546, 1381, 1156 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 МГц): δ 7,72 (dd, J=7,7; 5,9 Гц; 4H), 7,27 (t, J=8,5 Гц, 4H), 6,52 (d, J=15,9 Гц, 2H), 5,54 (dd, J=15,9; 5,1 Гц, 2H), 4,94 (br s, 4H), 4,21 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,55 (s, 6H), 3,46 (s, 6H), 3,40 (m, 2H), 2,26 (d, J=13,7 Гц, 2H), 2,16 (dd, J=14,5; 7,7 Гц, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,22 (d, J=6,4 Гц, 12H) мд.

ВЕРХ чистота: 99,83 %.

Домішка діастеріомера: 0 %.

Домішка лактона розувастатину: 0,12 %.

Вміст трет-бутіламіна: 52 мд.

Вологість: 1,13 %.

Приклад 11

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

При перемішуванні 50 мл етилацетату додають до 5,0 г (9,0 моль) трет-бутіламонієвої солі кислоти при 25 °С. Потім до суспензії додають 15,3 мл води. Утворюється світла двошарова суміш, до якої по краплі протягом 10 хвилин додають 5,5 мл (12,24 моль) 2,23 М водного розчину ZnSO₄. Реакційну суміш інтенсивно перемішують протягом години, потім фази поділяють і органічну фазу промивають 2×10 мл 2,23 М водного розчину ZnSO₄, потім 10 мл води. Дегідратацію органічного шару проводять за допомогою азеотропної перегонки у вакуумі при 50 °С під дією 50-70 мбар за допомогою переривчастого способу, як зазначено далі. Перш за все, органічну фазу випарюють до сухості, потім осад розчиняють в 50 мл етилацетату і потім випарюють до стану загущеною суспензії, потім додають 30 мл етилацетату і перемішують протягом 5 хв, потім знову випарюють до стану густої суспензії, потім додають наступні 20 мл етилацетату і перемішують протягом 5 хв, потім фільтрують. Продукт промивають за допомогою

5 мл і 2×10 мл циклогексану. Продукт висушують при 50 °С протягом 7 годин при зниженому тиску, отримують 3,95 г (86 %) продукту.

ВЕРХ чистота: 99,81 %.

Домішка діастеріомера: 0 %.

5 Домішка лактона розувастатину: 0,13 %.

Вміст трет-бутіламіна: 66 мд.

Вологість: 0,87 %.

Приклад 12

10 Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

При перемішуванні 50 мл етилацетату додають до 5,0 г (9,0 моль) трет-бутіламонієвої солі кислоти при 25 °С. Потім до суспензії додають 15,3 мл води. Утворюється світла двошарова суміш, до якої по краплі за 10 хвилин додають 9,2 мл (20,34 моль) 2,23 М водного розчину ZnSO₄. Реакційну суміш інтенсивно перемішують протягом години, потім шари розділяють, і

15 органічний шар промивають 2 × 10 мл 2,23 М водного розчину ZnSO₄, потім 10 мл води. Дегідратацію органічного шару проводять за допомогою азеотропної перегонки таким чином, що половину розчинника випарюють, потім додають 150 мл етилацетату і безперервно випарюють як азеотропний дистилят при 50 °С під дією 50-70 мбар вакууму до густої суспензії. Потім до осаду додають 10 мл етилацетату, перемішують протягом 5 хв і фільтрують. Продукт промивають 2×10 мл циклогексану. Продукт висушують при 50 °С протягом 7 годин при зниженому тиску і отримують 3,37 г (73 %).

ВЕРХ чистота: 99,80 %.

Домішка діастеріомера: 0,06 %.

Домішка лактона розувастатину: 0,14 %.

25 Вміст трет-бутіламіна: 54 мд.

Вологість: 1,30 %.

Приклад 13

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

30 При перемішуванні 50 мл етилацетату додають до 5,0 г (9,0 моль) трет-бутіламонієвої солі кислоти при 25° С. Потім до суспензії додають 15,3 мл води. Утворюється світла двошарова суміш, до якої по краплі протягом 10 хвилин додають 9,2 мл (20,34 моль) 2,23 М водного розчину ZnSO₄. Реакційну суміш інтенсивно перемішують протягом години, потім фази поділяють і органічну фазу промивають 2 × 10 мл 2,23 М водного розчину ZnSO₄, потім 10 мл води. Дегідратацію органічного шару проводять за допомогою азеотропної перегонки у вакуумі при 50 °С під тиском 50-70 мбар за допомогою переривчастого способу, як зазначено далі. Перш за все, органічну фазу випарюють до сухості, потім осад розчиняють в 50 мл етилацетату, потім випарюють до стану загущеної суспензії, потім додають 30 мл етилацетату і перемішують протягом 5 хв, потім знову випарюють до стану густої суспензії, потім додають наступні 20 мл етилацетату, перемішують протягом 5 хв і фільтрують. Продукт промивають за допомогою 5 мл і 2×10 мл циклогексану. Продукт висушують при 50 °С протягом 7 годин при зниженому тиску і отримують 3,31 г (72 %) продукту.

ВЕРХ чистота: 99,74 %.

Домішка діастеріомера: 0,07 %.

45 Домішка лактона розувастатину: 0,40 %.

Вміст трет-бутіламіна: 53 мд.

Вологість: 1,10 %.

Приклад 14

50 Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

При перемішуванні 50 мл етилацетату додають до 5,0 г (9,0 моль) трет-бутіламонієвої солі кислоти при 25 °С. Потім до суспензії додають 15,3 мл води. Утворюється світла двошарова суміш, до якої по краплі протягом 10 хвилин додають 5,5 мл (12,24 моль) 2,23 М водного розчину ZnSO₄. Реакційну суміш інтенсивно перемішують протягом години, потім фази поділяють і органічну фазу промивають 2×10 мл 2,23 М водного розчину ZnSO₄, потім 10 мл води. Висушування органічної фази виконують за допомогою нагрівання ZnSO₄ таким чином, що спочатку до органічної фази додають 2,0 г нагрітого ZnSO₄ і перемішують протягом 30 хв, потім фільтрують, потім додають 1,0 г нагрітого ZnSO₄ і знову перемішують протягом 30 хв і фільтрують. Розчин, що містить етилацетат, випарюють у вакуумі для отримання кристалічної суспензії, до якої додають 30 мл етилацетату, перемішують протягом 5 хв і фільтрують. Продукт

промивають за допомогою 5 мл і 2×10 мл циклогексану. Продукт висушують при 50 °С протягом 7 годин при зниженому тиску і отримують 3,64 г (79 %) продукту.

ВЕРХ чистота: 99,58 %.

Домішка діастеріомера: 0,04 %.

5 Домішка лактона розувастатину: 0,37 %.

Вміст трет-бутіламіна: 415 мд.

Вологість: 1,24 %.

Довідковий приклад 1

10 Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-еноєвої кислоти (2:1)

При перемішуванні 1,67 г (3,0 моль) трет-бутіламонієвої солі кислоти додають до 25 мл етанолу при кімнатній температурі. Після 10 хв перемішування 3,0 мл (3,0 моль) розчину 1,0 М хлориду кальцію додають по краплі. Реакційну суміш перемішують протягом наступної години. Відокремлений білий осад фільтрують і висушують при 50 °С протягом 7 годин. Після висушування отримують 0,60 г (40 %) продукту.

ВЕРХ чистота: 99,78 %.

Домішка діастеріомера: 0,05 %.

Домішка лактона розувастатину: 0,05 %.

Вміст трет-бутіламіна: 648 мд.

20 Довідковий приклад 2

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-еноєвої кислоти (2:1)

25 При перемішуванні 1,67 г (3,0 моль) трет-бутіламонієвої солі кислоти додають до 25 мл етанолу при кімнатній температурі. Після 10 хв перемішування розчин 1,0 г (6,3 моль) хлориду кальцію додають по краплі. Реакційну суміш перемішують протягом години, потім випарюють 20 мл органічного розчинника. Відокремлений білий осад фільтрують і висушують при 50 °С протягом 7 годин. Після висушування отримують 0,36 г (24 %) продукту.

ВЕРХ чистота: 99,42 %.

Домішка діастеріомера: 0,05 %.

30 Домішка лактона розувастатину: 0,15 %.

Вміст трет-бутіламіна: 587 мд.

Довідковий приклад 3

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-еноєвої кислоти (2:1)

35 При перемішуванні 1,67 г (3,0 моль) трет-бутіламонієвої солі кислоти додають до 60 мл води при кімнатній температурі. Після 10 хв перемішування розчин 3,0 г (3,0 моль) розчину 1,0 М хлориду кальцію додають по краплі. Реакційну суміш перемішують протягом наступної години. Відокремлений білий осад фільтрують і висушують при 50 °С протягом 7 годин. Після висушування отримують 0,95 г (63 %) продукту.

40 ВЕРХ чистота: 98,99 %.

Домішка діастеріомера: 0,05 %.

Домішка лактона розувастатину (до висушування): 0,05 %.

Вміст трет-бутіламіна: 1937 мд.

Вологість: 3,09 %.

45 Довідковий приклад 4

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-еноєвої кислоти (2:1)

50 При перемішуванні 5,0 г (9,0 моль) трет-бутіламонієвої солі кислоти додають до 200 мл води при кімнатній температурі. Після 10 хв перемішування розчин 9,0 мл (9,0 моль) 1,0 М розчину хлориду кальцію додають по краплі. Реакційну суміш перемішують протягом наступної години. Відокремлений білий осад фільтрують і висушують під дією вакууму при 50 °С протягом 7 годин. Після висушування отримують 3,0 г (68 %) продукту.

ВЕРХ чистота: 99,23 %.

Домішка діастеріомера: 0,05 %.

55 Домішка лактона розувастатину (до висушування): 0,24 %.

Вміст трет-бутіламіна: 3018 мд.

Вологість: 4,05 %.

Довідковий приклад 5

60 Цинкова сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-еноєвої кислоти (2:1)

При перемішуванні 250 мл води додають до 2,5 г (4,5 моль) трет-бутіламонієву сіль кислоти при температурі 25 °С. Рідку суспензію отримують через 15 хв, потім 2,75 мл (6,12 моль) 2,23 М водного розчину $ZnSO_4$ додають по краплі протягом 10 хв. Продукт осідає безперервно під час додавання. Після однієї години перемішування, осад відфільтровують і промивають 3×10 мл

води, потім висушують у вакуумі при 50 °С протягом 7 годин, таким чином, отримують 2,30 г (86 %) продукту.

ВЕРХ чистота: 99,30 %.

Домішка діастеріомера: 0,12 %.

Домішка лактона розувастатину: 0,51 %.

Вологість: 2,20 %.

Довідковий приклад 6 (відтворення прикладу 4 з міжнародної заявки на патент

№ WO 2004/014872, яка застосовує трет-бутіламонієву сіль як вихідну сполуку).

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

1,67 г (3,0 моль) трет-бутіламонієвої солі кислоти розчиняють в 12 мл дистильованої води при кімнатній температурі, потім розчин нагрівають до 40 °С. Розчин 0,26 г (1,7 моль) безводного хлориду кальцію в 2,5 мл води додають по краплі при 40 °С протягом 5 хвилин. Суміш перемішують протягом 15 хв, дозволяючи охолонути до кімнатної температури протягом години, потім перемішують протягом наступної години при кімнатній температурі. Утворену тверду сполуку відфільтровують, промивають за допомогою 14 мл води під дією азоту, таким чином, отримують 1,05 г (70 %) продукту.

Зміст трет-бутіламіну: 40000 мд.

Вологість: 3,30 %.

Довідковий приклад 7 (відтворення прикладу 14 з міжнародної заявки на патент

№ WO 2006/136407, яка застосовує трет-бутіламонієву сіль як вихідну сполуку)

Кальцієва сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

2,0 г (3,7 моль) трет-бутіламонієву сіль кислоти додають до 13 мл дистильованої води і 2 мл 1,0 М розчину ацетату кальцію.

Реагенти розчиняють під дією інтенсивного перемішування і атмосфери азоту при кімнатній температурі, потім перемішують протягом 10 хв при 10 °С. Утворений білий осад відфільтровують і промивають за допомогою 2 мл води. Осад висушують на ситі протягом години і потім при температурі між 50-60 °С під тиском 10 мбар протягом 2 годин. Продукт: 1,48 г (82 %) аморфної кальцієвої солі розувастатину.

Вміст трет-бутіламіна: 62000 мд.

Вологість: 0,40 %.

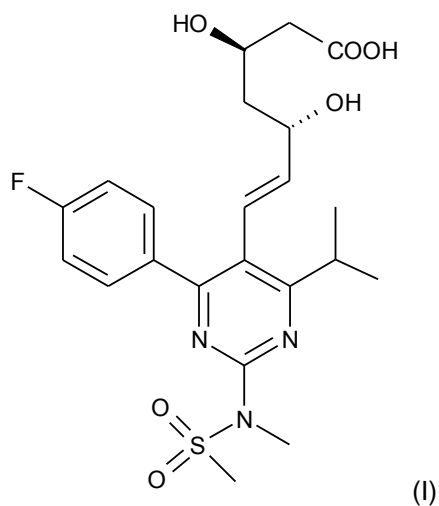
Довідковий приклад 8

Цинкова сіль 7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфоніл-метил-аміно)-піримідин-5-іл]-(3R, 5S)-дигідроксі-гепт-6-єноєвої кислоти (2:1)

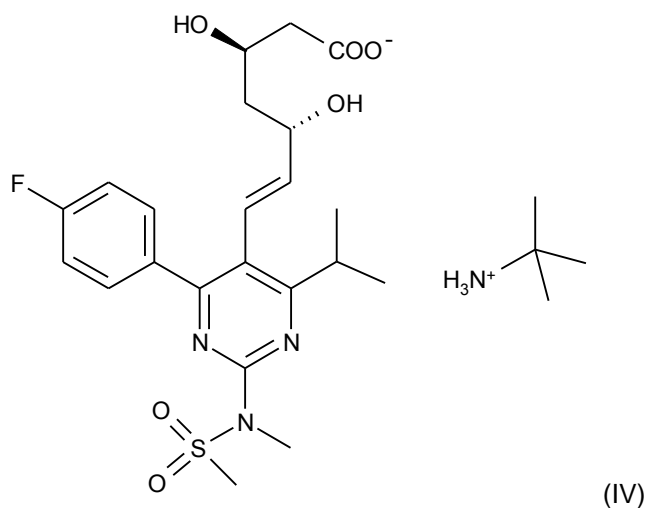
До 31,06 г (56,7 моль) натрієвої солі кислоти додають 400 мл води при перемішуванні при 25 °С. До безбарвного розчину додають по краплі 26,0 мл (26 моль) 1,0 М розчину $ZnSO_4$ протягом 15 хв. Осаджені білі кристали фільтрують, двічі промивають, потім висушують під дією вакууму при кімнатній температурі протягом 16 годин, таким чином, отримують 25,82 г продукту.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб отримання солей розувастатину [7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(метансульфонілметиламіно)-піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідроксигепт-6-єноєвої кислоти]



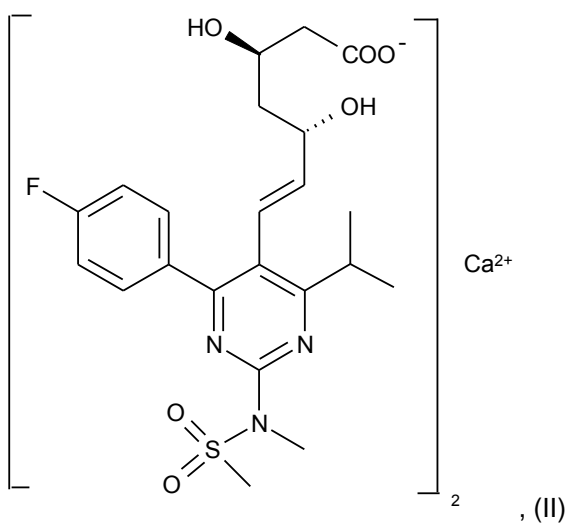
5



з бівалентним катіоном, переважно з іоном кальцію або цинку, в суміші розчинника, що не змішується або слабо змішується з водою, і води, потім отриману сіль відокремлюють.

10

2. Спосіб отримання кальцієвої солі розувастатину формули (II)



який **відрізняється** тим, що проводять реакцію трет-бутиламонієвої солі розувастатину формули (IV) з джерелом кальцієвих іонів в двофазній суміші органічного розчинника, що не змішується або слабо змішується з водою, і води, потім утворений продукт відокремлюють.

3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як джерело іонів кальцію застосовують гідроксид кальцію, солі кальцію органічних і неорганічних кислот, переважно ацетат кальцію або хлорид кальцію.

4. Спосіб за будь-яким з пп. 2 або 3, який **відрізняється** тим, що кількість застосовуваного джерела кальцію становить від 0,45 до 50 молярних еквівалентів молярної кількості застосовуваної сполуки формули (IV).

5. Спосіб за будь-яким з пп. 2-4, який **відрізняється** тим, що спосіб здійснюють при температурі від 0 °C до 50 °C, особливо від 0 °C до 40 °C.

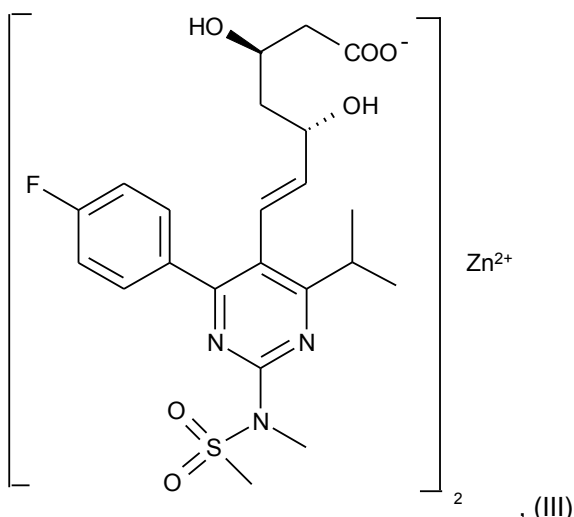
6. Спосіб за будь-яким з пп. 2-5, який **відрізняється** тим, що спосіб здійснюють в двофазній суміші води і етилацетату.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 2-6, який **відрізняється** тим, що кальцієву сіль розувастатину формули (II), отриману з органічного розчинника, переважно з етилацетату, висушують за допомогою азеотропної перегонки.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 2-6, який **відрізняється** тим, що органічну фазу етилацетату, що містить кальцієву сіль розувастатину формули (II), висушують за допомогою осушувача.

9. Спосіб отримання кальцієвої солі розувастатину формули (II), який **відрізняється** тим, що двофазну суміш органічного розчинника, що не змішується з водою, і води, переважно суміш етилацетату і води у співвідношенні від 5:1 до 5:4 (об./об.), найбільш переважно суміш етилацетату і води у співвідношенні 3:2 (об./об.), додають до трет-бутиламонієвої солі розувастатину формули (IV) при температурі від 0 °C до 50 °C, потім додають від 0,45 до 0,50 молярного еквівалента джерела іонів кальцію з розрахунку кількості застосовуваної вихідної сполуки, суміш перемішують від 0,01 до 10 годин, переважно від 0,1 до 2 годин при температурі від 0 °C до 50 °C, переважно від 20 °C до 40 °C, потім органічну і водну фази розділяють, промивають органічну фазу один або кілька разів за допомогою розчину кальцієвої солі та/або води, або органічний шар необов'язково висушують за допомогою осушувача, потім органічний шар випарюють і вміст води в отриманій кальцієвій солі розувастатину знижують за допомогою одноразового або повторного додавання та повного або часткового випарювання органічного розчинника, переважно етилацетату, і, необов'язково, змішують продукт з неполярним розчинником, переважно з гексаном, гептаном, петролейним ефіром, циклогексаном, толуолом, трет-бутилметиловим ефіром, діізопропіловим ефіром або діетиловим ефіром, фільтрують продукт і необов'язково, промивають і висушують продукт.

10. Спосіб отримання цинкової солі розувастатину формули (III)



який **відрізняється** тим, що проводять реакцію трет-бутиламонієвої солі розувастатину формули (IV) з джерелом іонів цинку в органічному розчиннику або в суміші органічних розчинників та води, потім утворений продукт відокремлюють.

11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що цинкові солі органічних або неорганічних кислот, переважно сульфат цинку, ацетат цинку, нітрат цинку або хлорид цинку, застосовують як джерела іонів цинку.

12. Спосіб за будь-яким з пп. 10 або 11, який **відрізняється** тим, що кількість застосовуваного джерела іонів цинку складає від 0,45 до 50 молярних еквівалентів молярної кількості застосовуваної сполуки формули (IV).
13. Спосіб за будь-яким з пп. 10-12, який **відрізняється** тим, що спосіб здійснюють при температурі від 0 °С до 50 °С, переважно від 0 °С до 40 °С.
14. Спосіб за будь-яким з пп. 10-13, який **відрізняється** тим, що спосіб здійснюють в двофазній суміші органічного розчинника, що не змішується або слабо змішується з водою, і води, особливо в двофазній суміші води і етилацетату.
15. Спосіб за будь-яким з пп. 10-14, який **відрізняється** тим, що сіль розувастатину формули (III), отриману з етилацетату, висушують за допомогою азеотропної перегонки.
16. Спосіб за будь-яким з пп. 10-15, який **відрізняється** тим, що фазу етилацетату, що містить цинкову сіль розувастатину формули (III), висушують за допомогою осушувача.
17. Спосіб отримання цинкової солі розувастатину формули (III), який **відрізняється** тим, що двофазну суміш органічного розчинника, що не змішується з водою, і води, переважно двофазну суміш етилацетату і води у співвідношенні від 5:1 до 5:4 (об./об.), переважніше суміш етилацетату і води у співвідношенні 3:2 (об./об.), додають до трет-бутиламонієвої солі розувастатину формули (IV) при температурі від 0 °С до 50 °С, потім додають від 0,45 до 0,50 молярного еквівалента джерела іонів цинку до кожного моля вихідної сполуки, суміш перемішують протягом від 0,1 до 2 годин при температурі від 0 °С до 50 °С, переважно від 20 до 40 °С, органічний шар відокремлюють, промивають один або кілька разів за допомогою розчину цинкової солі та/або необов'язково за допомогою води, або органічний шар висушують за допомогою осушувача, випарюють, вміст води в отриманій цинковій солі розувастатину знижують за допомогою одноразового або повторного додавання та повного або часткового випарювання органічного розчинника, переважно етилацетату, отриману таким чином цинкову сіль розувастатину необов'язково змішують з неполярним органічним розчинником, переважно з гексаном, гептаном, петролейним ефіром, циклогексаном, толуолом, трет-бутилметилловим ефіром, діізопропіловим ефіром або діетилловим ефіром, фільтрують чи висушують.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601