



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86613** (13) **C2**
(51) **МПК**
C07D 239/42 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

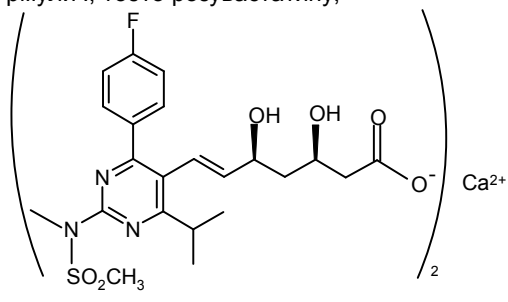
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ АМОРФНОЇ ФОРМИ ГЕМІКАЛЬЦІЄВОЇ СОЛІ (Е)-7-[4-(4-ФТОРФЕНІЛ)-6-ІЗОПРОПІЛ-2-[МЕТИЛ(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)АМІНО]ПІРИМІДИН-5-ІЛ](3R,5S)-3,5-ДИГІДРОКСИ-6-ГЕПТЕНОВОЇ КИСЛОТИ

1

(21) а200609104
(22) 17.12.2004
(24) 12.05.2009
(86) PCT/CZ2004/000088, 17.12.2004
(31) PV 2004-86
(32) 16.01.2004
(33) CZ
(46) 12.05.2009, Бюл.№ 9, 2009 р.
(72) ШЕБЕК ПАВЕЛ, РАДЛ СТАНІСЛАВ, СТАХ ЯН
(73) ЗЕНТІВА А.С.
(56) WO 03016317 A1, 27.02.2003
WO 0042024 A1, 20.07.2000
EP 0521471 A1, 07.01.1993
WO03068739 A1, 21.08.2003
(57) 1. Спосіб одержання аморфної форми гемікальцієвої солі (Е)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідрокси-6-гептанової кислоти формули I, тобто розувастатину,



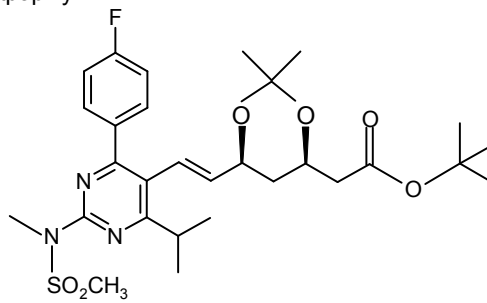
який **відрізняється** тим, що водний розчин натрієвої або калієвої солі (Е)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідрокси-6-гептанової кислоти екстрагують органічним розчинником, що неповністю змішується з водою, який вибирають з ряду R¹COOR², R¹COR² і R¹OH, де R¹ і R² незалежно представляють залишок C₁-C₁₀-аліфатичного вуглеводню, C₆-ароматичного вуглеводню, C₅ або C₆-циклічного вуглеводню, або комбінацію аліфатичного і ароматичного або циклічного вуглеводню, екстракт потім збовтують з водним розчином неорганічної або C₁-C₅-органічної кальцієвої солі, і продукт формули I надалі виділяють шляхом охоло-

2

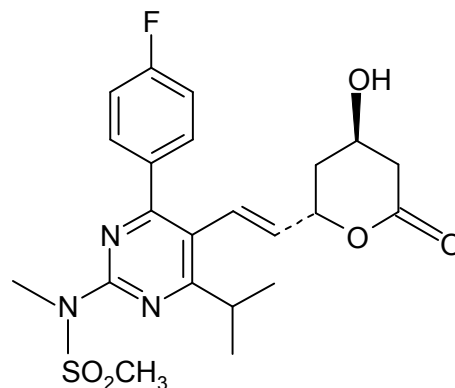
дження і додавання антирозчинника, і фільтрування з одержанням аморфної форми.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що водний розчин натрієвої або калієвої солі (Е)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідрокси-6-гептанової кислоти додатково містить суміш з гідроксидом натрію або калію або іншою натрієвою або калієвою сіллю, що має неорганічні аніони.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що водний розчин натрієвої або калієвої солі (Е)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідрокси-6-гептанової кислоти одержують поступовим кислотним гідролізом і наступним лужним гідролізом захищеного естеру формули III



або шляхом лужного розкриття лактону формули IV



IV.

C2
(13)

86613
(11)

UA
(19)

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що екстрагування натрієвої або калієвої солі з водного розчину проводять естером формули R^1COOR^2 , де R^1 і R^2 є такими, як визначено в пункті 1.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що екстрагування проводять естером R^1COOR^2 , де R^1 і R^2 є незалежно C_1 - C_5 -аліфатичний залишок, переважно етилацетатом.

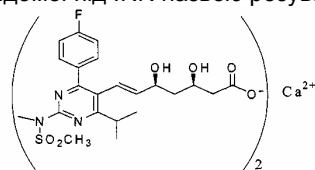
6. Спосіб одержання аморфної форми гемікальцієвої солі (E)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідрокси-6-гептанової кислоти формули I, тобто розувастатину, за п. 1, який **відрізняється** тим, що розчин гемікальцієвої солі (E)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідрокси-6-гептанової кислоти в органічному розчиннику, що вибирають з ряду R^1COOR^2 , R^1COR^2 і R^1OH , де R^1 і R^2 є такими, як визначено в пункті 1, додають по краплях до розчинника, в якому розувастатин є нерозчинним, що вибирають з ряду, який включає сполуки формул

R^1H і R^1OR^2 , де R^1 і R^2 є такими, як визначено в пункті 1, і воду.

7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що сполуку формули I розчиняють в розчиннику, що вибирають з ряду R^1COOR^2 , R^1COR^2 і R^1OH , де R^1 і R^2 є такими, як визначено в пункті 5, і додають по краплях до розчинника, в якому розувастатин є нерозчинним, що вибирають з ряду, який включає сполуки формул R^1H або R^1OR^2 , де R^1 і R^2 є такими, як визначено в пункті 5, і воду.

8. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що сполуку формули I розчиняють в розчиннику, що включає кетони, зокрема ацетон, етилметилкетон, ізопропілметилкетон, спирти, зокрема метанол, етанол, ізопропанол або бутаноли, крім того, естери, зокрема, мурашиної кислоти, оцтової кислоти або пропіонової кислоти з метиловим, етиловим або пропіловим спиртом, і продукт осаджують розчинниками, що включають гептан, пентан, циклогексан, толуол, петролейний ефір, діетиловий етер або воду.

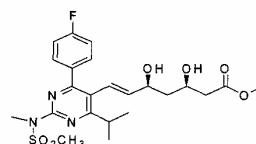
Винахід стосується нового способу одержання гемі-кальцієвої солі (E)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідрокси-6-гептанової кислоти відомої під INN назвою розувастатин, формули I.



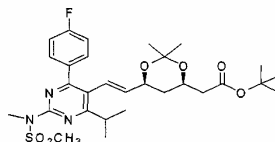
Згаданий медикамент проявляє значні поліпідемічні і гіпохолестеричні властивості.

Розувастатин одержують згідно методикою опублікованого патенту (EP 521471), зазвичай з натрієвої солі (E)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]-піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідрокси-6-гептанової кислоти і прийнятної водорозчинної кальцієвої солі, переважно з хлориду кальцію.

Вихідну натрієву сіль можна одержати згідно із згаданим вище патентом з метилового естеру (E)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]-піримідин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідрокси-6-гептанової кислоти формули II шляхом гідролізу етанольним гідроксидом натрію або як було описано пізніше (згідно з міжнародною заявкою WO 00/49014) з трет-бутил (E)-6-[2-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл]вініл](4R,6S)-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл)-ацетату, формули III



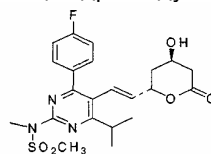
II



III

Цей проміжний продукт спочатку переводять у відповідну натрієву сіль шляхом безперервного перемішування спочатку з хлорводневою кислотою, а потім з гідроксидом натрію. Кальцієву сіль одержують шляхом додавання хлориду кальцію до розчину натрієвої солі у воді. Однак, сіль одержана цим шляхом забруднена неорганічними речовинами. Наприклад, залишковий гідроксид натрію реагує з хлоридом кальцію з утворенням водонерозчинного гідроксиду кальцію. Автори нової заявки на патент (WO 00/042024) відмітили, що речовина одержана згідно з патентом EP 521471, має аморфну структуру; і тим не менше спосіб її одержання був складним для відтворення.

Згідно з іншою заявкою (WO 03/016317), кальцієву сіль також можна одержати за допомогою реакції гідроксиду кальцію з лактоном формули IV



IV

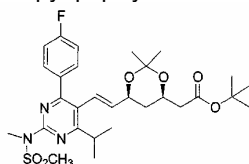
або іншим естером розувастатину.

Ціллю цього винаходу є новий і покращений спосіб одержання гемі-кальцієвої солі (E)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-

[метил(метилсульфоніл)-аміно]піридин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідрокси-6-гептанової кислоти (розувастатин), який не має згаданих недоліків, а також покращений спосіб одержання аморфної форми.

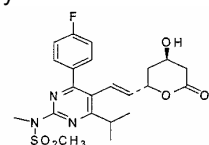
Об'єктом винаходу є покращення способу одержання гемі-кальцієвої солі (E)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)-аміно]піридин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідрокси-6-гептанової кислоти формули I, в якому водний розчин натрієвої або калієвої солі (E)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)-аміно]піридин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідрокси-6-гептанової кислоти, необов'язково, в суміші з гідроксидом натрію або калію або іншою натрієвою або калієвою сіллю, що має неорганічні аніони, екстрагують органічним розчинником, що неповністю змішується з водою, який вибирають з ряду R^1COOR^2 , R^1COR^2 і R^1OH , де R^1 і R^2 , незалежно, представляють водень або залишок C_1 - C_{10} аліфатичного вуглеводню, C_6 ароматичного вуглеводню, C_5 або C_6 циклічного вуглеводню, або комбінацію аліфатичного і ароматичного або циклічного вуглеводню, екстракт потім збовтують з водним розчином неорганічної або C_1 - C_5 органічної кальцієвої солі, і продукт формули I надалі виділяють шляхом охолодження і/або додавання антирозчинника і фільтрування.

Водний розчин натрієвої або калієвої солі (E)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)-аміно]піридин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідрокси-6-гептанової кислоти переважно одержують поступовим кислотним гідролізом і наступним лужним гідролізом захищеного естеру формули III



III

або шляхом лужного розкриття лактону формули IV



(IV)

Екстракцію натрієвої або калієвої солі з водного розчину проводять естером формули R^1COOR^2 , де R^1 і R^2 мають згадані вище значення, або, навіть більш переважно, екстракцію проводять естером R^1COOR^2 , де R^1 і R^2 є, незалежно, водень або C_4 - C_5 аліфатичний залишок, переважно етилацетатом.

Ця методика ґрунтується на тому, що винахідниками неочікувано було знайдено, що натрієва або калієва сіль (E)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)-аміно]піридин-5-іл](3R,5S)-3,5-дигідрокси-6-гептанової кислоти може кількісно екстрагуватись з водної фази в розчинники типу естерів, кетонів або спиртів формул R^1COOR^2 , R^1COR^2 або R^1OH , де R^1 і R^2 мають приведені вище значення. Натрієву або калієву сіль одержану таким чином можна кількісно пере-

вести в кальцієву сіль шляхом перемішування з водним розчином неорганічної або органічної кальцієвої солі. Розувастатин надалі можна одержати упарюванням і кристалізацією.

Інший аспект винаходу полягає в новому способі одержання аморфної форми, який ґрунтується на розчиненні кальцієвої солі розувастатину в придатному розчиннику і додавання її до антирозчинника, в якому розувастатин є повністю нерозчинним або розчиняється в незначній мірі. Розчин гемі-кальцієвої солі розувастатину в органічному розчиннику вибраному з ряду R^1COOR^2 , R^1COR^2 або R^1OH , де R^1 і R^2 мають приведені вище значення, додають по краплям до антирозчинника, в якому розувастатин є нерозчинним, вибраному з ряду, що включає сполуки формул R^1H і R^1OR^2 , де R^1 і R^2 мають приведені вище значення, або води.

Сполуку формули I розчиняють в розчиннику, що переважно вибирають з ряду R^1COOR^2 , R^1COR^2 або R^1OH , де R^1 і R^2 мають приведені вище значення, по краплям додають до антирозчинника, в якому розувастатин є нерозчинним, що вибирають з ряду, який включає сполуки формул R^1H , R^1OR^2 , де R^1 і R^2 мають приведені вище значення, або води.

Сполуку формули I переважно розчиняють в розчині, що включає кетони, зокрема, ацетон, етилметилкетон, ізопропілметилкетон, спирти, зокрема, метанол, етанол, ізопропанол або бутаноли, а також естери, зокрема, мурашиної кислоти, оцтової кислоти або пропіонової кислоти з метиловим, етиловим або пропіловим спиртом, і продукт осаджують розчинниками, що включають гептан, пентан, циклогексан, толуол, петролейний ефір, діетиловий етер або воду.

На Фігурі 1 показана дифрактограма аморфного зразка гемі-кальцієвої солі розувастатину.

Естери розувастатину або лактон розувастатину формули IV можна гідролізувати у водному тетрагідрофурані гідроксидом натрію і одержану натрієву сіль розувастатину можна кількісно екстрагувати в органічну фазу, переважно в етилацетат. Натрієву сіль одержану таким чином перетворюють у кальцієву сіль шляхом збовтування з розчином натрієвої солі в етилацетаті або іншому розчиннику згаданого вище типу з водорозчинною кальцієвою сіллю, переважно ацетатом кальцію. Залишкові неорганічні домішки видаляють шляхом промивання демінералізованою водою. Упарюванням і кристалізацією можна одержати розувастатин, який не містить неорганічних речовин.

Згідно з оригінальним патентом EP 521471, одержаний розувастатин мав аморфну структуру, але спосіб одержання не відтворюваний. Аморфна форма зазвичай має іншу розчинність і біодоступність порівняно з кристалічними формами (Коппо Т.: Chem. Pharm. Bull. 1990, 38, 2003). У випадку розувастатину, який є слабкорозчинним у воді, важливим є забезпечення репродукованого способу одержання аморфної форми.

В нашому способі, було встановлено, що повністю аморфний розувастатин можна одержати шляхом розчинення кристалічного або напівкристалічного розувастатину в розчиннику, в якому розувастатин розчиняється без нагрівання або при

підвищених температурах, що вибирають з ряду R^1COOR^2 , R^1COR^2 або R^1OH , де R^1 і R^2 мають приведені вище значення, і шляхом додавання одержаного розчину до антирозчинника, в якому розувастатин є нерозчинним, і який вибирають з ряду R^1H , R^1OR^2 , де R^1 і R^2 мають приведені вище значення, або води. Розчинник, в якому розувастатин є розчинним без нагрівання або при підвищених температурах, включає такі розчинники в яких розчинність є вищою за 1г в 50мл. Також можуть бути використані суміші придатних розчинників. Прикладами таких переважних розчинників є метанол, етилметилкетон або етилацетат. Антирозчинниками, в яких розувастатин є нерозчинним, є такі розчинники, в яких 1г речовини не розчиняється в 1000мл розчинника без нагрівання. Прикладами таких розчинників є, переважно, гексан, пентан, діетиловий етер або вода. Більш детальний перелік цих розчинників був приведений вище. Дифрактограма повністю аморфного зразка (одержаного згідно з Прикладом 5) показана на Фіг.1; вимірювання проводили на дифрактометрі SEIFERT 3000 XRD з графітом монохроматором, випромінюванням $CoK\alpha$ ($\lambda = 1,790\text{\AA}$) в інтервалі $2,5 - 40^\circ 2\theta$ з кроком $0,03$.

Винахід розкривається більш детально в наступних прикладах. Приклади, які ілюструють переважні альтернативи одержання розувастатину згідно з винаходом, мають чисто ілюстративний характер і не призначені для обмеження рамок винаходу будь-яким чином. Напівкристалічний розувастатин використаний в Прикладі 5 одержували згідно з оригінальним патентом EP 521471. Кристалічний розувастатин використаний в Прикладах 6 і 7 одержували згідно з WO 00/042024.

Приклади

Приклад 1

Тетрагідрофуран (75мл) додають до лактону IV (5г, 10,8ммоль). До розчину одержаного таким чином протягом 5 хвилин додають розчин 40% NaOH (10мл) і одержану гетерогенну суміш інтенсивно перемішують протягом 17г і потім виливають у воронку для розділення, що містить демінералізовану воду (150мл) і гексан (50мл). Після збовтування, органічний шар відокремлюють і водний шар екстрагують сумішшю гексану (40мл) і тетрагідрофурану (10мл). після повного розділення, водний шар екстрагують етилацетатом (1 x 40мл, 3 x 20мл). Етилацетатний екстракт обережно збовтують 3 рази з демінералізованою водою (5 мл), кожна порція містить 1г ацетату кальцію на 5мл води. Одержаний етилацетатний екстракт промивають демінералізованою водою (2x5мл) і, після висушування, концентрують у вакуумному упарювачі до об'єму 30мл і по краплям додають до гексану (150мл) одержуючи, після фільтрування, 4,5г аморфного розувастатину.

1H ЯМР (DMCO) δ :

1,22 (д, J = 7, 6H); 1,41 (м, 1H); 1,61 (м, 1H); 2,18 (дд, J = 3, 2H); 3,43 (м, 1H); 3,45 (с, 3H); 3,57 (с, 3H); 3,83 (м, 1H); 4,25 (м, 1H); 5,56 (дд, J = 7, 16, 1H); 6,58 (д, J = 16, 1H); 7,33 (м, 2H); 7,76 (м, 2H)

МС для $C_{22}H_{28}FN_3O_6SNa$ $[M + Na]^+$: розраховано 504,1; знайдено 503,8.

Приклад 2

Проводили згідно з методикою описаною в Прикладі 1 використовуючи гідроксид калію замість гідроксиду натрію для гідролізу естеру, одержують відповідну калієву сіль розувастатину. Розчин надалі обробляють згідно з методикою описаною в Прикладі 1, одержуючи 4,2г аморфного розувастатину.

Приклад 3

Тетрагідрофуран (15мл) додають до естеру III (1г, 1,7ммоль) і після утворення прозорого розчину додають 10% HCl (4мл). Суміш перемішують протягом ще 24 годин при кімнатній температурі. До розчину протягом 5 хвилин додають розчин 40% NaOH (2мл) і одержану гетерогенну суміш інтенсивно перемішують протягом 17г і потім виливають у воронку для розділення, що містить демінералізовану воду (30мл) і гексан (10мл). Після збовтування, органічний шар відокремлюють і водний шар екстрагують сумішшю гексану (8мл) і тетрагідрофурану (2мл). Після завершення розділення, водний шар екстрагують етилацетатом (1 x 20 мл, 3 x 10мл). Об'єднані етилацетатні екстракти обережно збовтують 3 рази з демінералізованою водою (1мл), кожна порція містить 0,2г ацетату кальцію на 1мл води. Одержаний етилацетатний розчин промивають демінералізованою водою (2x3мл) і після висушування сульфатом кальцію суміш упарювали у вакуумному упарювачі. Після кристалізації з ацетонітрилу і води, одержують 0,7г розувастатину.

Приклад 4

Тетрагідрофуран (15мл) додають до естеру II (1г, 2ммоль) і після повного розчинення, до розчину протягом 5 хвилин додають розчин 40% NaOH (2мл) і одержану гетерогенну суміш інтенсивно перемішують протягом 17г і потім виливають у воронку для розділення, що містить демінералізовану воду (30мл) і гексан (10мл). Після збовтування, органічний шар відокремлюють і водний шар екстрагують сумішшю гексану (8мл) і тетрагідрофурану (2мл). Після завершення розділення, водний шар екстрагують етилацетатом (1 x 20мл, 3 x 10мл). Етилацетатний розчин надалі збовтують 3 рази з демінералізованою водою (1мл), кожна порція містить 0,2г ацетату кальцію на 1мл води. Одержаний етилацетатний розчин промивають демінералізованою водою (2x3мл) і упарюють у вакуумному упарювачі. Після кристалізації з ацетонітрилу і води, одержують 0,7г розувастатину.

Приклад 5

Напівкристалічний розувастатин (1г) розчиняють в етилметилкетоні (10мл) при $40^\circ C$. Після фільтрування, одержаний розчин додають по краплям до пентану (70мл), інтенсивно перемішуючи суміш. Після 30хв перемішування, розчин відсмоктують і сушать у вакуумі одержуючи 0,95г аморфного розувастатину.

Приклад 6

Кристалічний розувастатин (1,5г) розчиняють в метанолі (10мл) при $25^\circ C$. Після фільтрування, одержаний розчин додають по краплям до води (150мл), інтенсивно перемішуючи суміш при $5^\circ C$. Після 30хв перемішування, розчин відсмоктують і сушать у вакуумі одержуючи 1,3г аморфного розувастатину.

Приклад 7

Кристалічний розувастатин (1г) розчиняють в метанолі (10мл) при 25°C Після фільтрування, одержаний розчин додають по краплям до діети-

лового етеру (150мл) при 25°C. Після 30хв перемішування, розчин відсмоктують і сушать у вакуумі одержуючи 0,7г аморфного розувастатину.

ФІГ. 1

