



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76826** (13) **C2**
(51) **МПК**
C07D 207/337 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

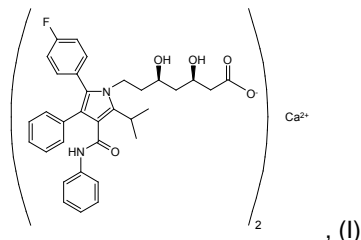
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ АМОРФНОЇ ФОРМИ ГЕМІКАЛЬЦІЄВОЇ СОЛІ (3R,5R) 7-[3-ФЕНІЛ-4-ФЕНІЛКАРБАМОІЛ-2-(4-ФТОРФЕНІЛ)-5-ІЗОПРОПІЛПІРОЛ-1-ІЛ]-3,5-ДИГІДРОГЕПТАНОВОЇ КИСЛОТИ (АТОРВАСТАТИНУ)

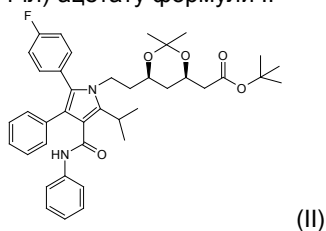
1

2

- (21) 20040907211
(22) 30.01.2003
(24) 15.09.2006
(86) PCT/CZ03/00007, 30.01.2003
(31) PV 2002-413
(32) 01.02.2002
(33) CZ
(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.
(72) Радл Станіслав, CZ, Стах Ян, CZ
(73) ZENTIVA A.C., CZ
(56) BROWER, PHILIP L. ET AL: "The synthesis of (4R-cis)-1,1-dimethylethyl-6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4-acetate, a key intermediate for the preparation of CI-981, a high potent, tissue selective inhibitor of HMG-CoA reductase" TETRAGEDRON LETTERS (1992), 33(17)
WO 92 06968 A 30.04.1992
US 5 273 995 A 28.12.1993
WO 01 42209 A 14.06.2001
WO 02 083638 A 24.10.2002
(57) 1. Спосіб одержання аморфної форми гемікальцієвої солі (3R,5R) 7-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-ізопропілпірол-1-іл]-3,5-дигідрогептанової кислоти формули I



який відрізняється тим, що (3R,5R) трет-бутил (6-{2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-ізопропілпірол-1-іл]-етил}-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл)-ацетату формули II



спочатку перетворюють у процесі кислотного гідролізу із наступним лужним гідролізом у сіль (3R,5R) 7-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-ізопропілпірол-1-іл]-3,5-дигідрогептанової кислоти з лужним металом, яку потім екстрагують в органічному розчиннику, вибраному з групи естерів, утворених C₁-C₅ кислотами зі C₁-C₅ спиртами, та у якому кислоту, після очищення, перетворюють шляхом обробки кальцієвою сіллю або гідроксидом кальцію, або алкоголятом C₁-C₅ кальцію у гемікальцієву сіль, яку осаджують вуглеводнем C₅-C₁₂ або діалкіловим етером формули R₁OR₂, де кожен з R₁ і R₂ є C₁-C₅ алкільною групою.

2. Спосіб згідно з пунктом 1, який відрізняється тим, що розчин солі (3R,5R) 7-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-ізопропілпірол-1-іл]-3,5-дигідрогептанової кислоти з катіоном лужного металу, одержаний із сполуки формули II, який містить надлишок хлориду і гідроксиду відповідного катіону, підкислюють і екстрагують з одержанням розчину (3R,5R) 7-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-ізопропілпірол-1-іл]-3,5-дигідрогептанової кислоти, який потім перетворюють, шляхом реакції з гідроксидом кальцію або алкоголятом кальцію, у розчин гемікальцієвої солі.

3. Спосіб згідно з принаймні одним з пунктів 1 і 2, який відрізняється тим, що розчин (3R,5R) 7-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-ізопропілпірол-1-іл]-3,5-дигідрогептанової кислоти у відповідному естері, утвореному C₁-C₅ кислоту зі C₁-C₅ спиртом, перетворюють у сіль лужного металу.

4. Спосіб згідно з принаймні одним з пунктів 1-3, який відрізняється тим, що гемікальцієву сіль осаджують з розчину етилацетату.

5. Спосіб згідно з принаймні одним з пунктів 1-4, який відрізняється тим, що осадження проводять шляхом додавання неполярного розчинника із групи, яка складається з пентану, гексану, гептану або циклогексану, або діалкілового етеру формули R₁OR₂, де кожен з R₁ і R₂ є C₁-C₅ алкільною групою, до розчину гемікальцієвої солі (3R,5R) 7-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-

(13) **C2**

(11) **76826**

(19) **UA**

ізопропілпірол-1-іл]-3,5-дигідроксигептанової кислоти у відповідному розчиннику.

6. Спосіб згідно з принаймні одним з пунктів 1-5, який **відрізняється** тим, що розчин гемікальцієвої солі (3R,5R) 7-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-ізопропілпірол-1-іл]-3,5-дигідрогептанової кислоти в естері, утвореному C₁-C₅ кислотою зі C₁-C₅ спиртом, додають до неполярного розчинника із групи, яка складається з пентану, гексану, гептану або циклогексану, або діалкілового етеру формули R₁OR₂, де кожен з R₁ і R₂ є C₁-C₅ алкільною групою.

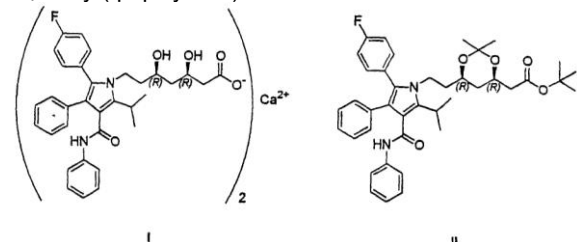
7. Спосіб згідно з принаймні одним із пунктів 1-6, який **відрізняється** тим, що розчин гемікальцієвої солі (3R,SR) 7-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-ізопропілпірол-1-іл]-3,5-дигідрогептанової кислоти у відповідному естері розводять, до осадження, 5-95%, переважно 30-70%, придатним співрозчинником.

8. Спосіб згідно з пунктом 7, який **відрізняється** тим, що толуол, т-бутилметилловий етер або тетрагідрофуран використовують як співрозчинник.

Винахід стосується нового способу одержання аморфної форми гемі-кальцієвої солі (3R,5R) 7-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-ізопропіл-пірол-1-іл]-3,5-дигідрогептанової кислоти, відомою під патентованою назвою аторвастатин. Даний лікарський засіб є важливим представником медикаментів, що знижують рівень ліпідів та холестерину у крові.

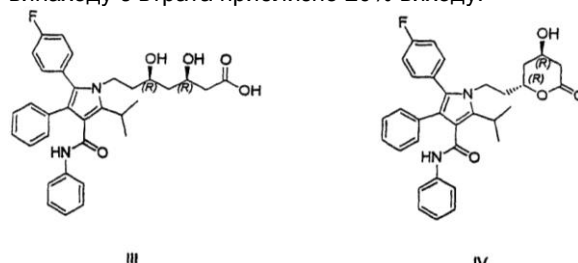
Аторвастатин (формула I) одержують відповідно до опублікованих патентів [патенти США №№4,681,893; 5,003,080; 5,097,045; 5,103,024; 5,124,482; 5,149,837; 5,155,251; 5,216,174; 5,245,047; 5,248,793; 5,273,995; 5,397,792; 5,342,952] звичайно із натрієвої солі (3R,5R) 7-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-ізопропіл-пірол-1-іл]-3,5-дигідрогептанової кислоти і придатної, розчинної у воді солі кальцію, переважно із ацетату або хлориду кальцію.

Початкову натрієву сіль (3R,5R) 7-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-ізопропіл-пірол-1-іл]-3,5-дигідрогептанової кислоти одержують із зазначеної кислоти, яку звичайно одержують з (3R,5R) трет-бутил (6-{2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-ізопропіл-пірол-1-іл]-етил}-2,2-диметил-[1,3]диоксан-4-іл)-ацетату (формула II).



Цю основну проміжну сполуку перетворюють у натрієву сіль відповідної кислоти шляхом змішування спочатку із соляною кислотою і потім із великим надлишком гідроксиду натрію, який, однак, супроводжується великою кількістю надлишку гідроксиду, а також хлориду натрію. Окисленням із наступним екстрагуванням одержують розчин відповідної кислоти (формула III) без будь-яких неорганічних домішок. Одержану таким чином кислоту потім перетворюють у відповідний лактон (формула IV), який очищують кристалізацією. Очищений лактон потім перетворюють у натрієву сіль шляхом перемішуванням із еквівалентом гідроксиду натрію; у наступній стадії надлишок не може використовуватись, якщо він утворює, із сіллю кальцію, гідроксид кальцію, який не може бути повністю

видалений із речовини у наступних стадіях процесу згідно із вищезазначеними патентами. Також, якщо використовується еквівалент гідроксиду, реакція займає багато часу і має контролюватись за допомогою ВЕРХ. Ще одним недоліком даного винаходу є втрата приблизно 20% виходу.



Залежно від способу втілення, аторвастатин одержують у деяких його кристалічних формах, або у аморфній формі. В первинних патентах [наприклад, патентах №№4,681,893 і 5,273,995] форма речовини, одержаної відповідно до цих патентів, не зазначається. В наступних патентах [патенти США №№5,969,156 і 6,121,461], в яких описуються кристалічні форми аторвастатину, припускається, що речовина, одержана відповідно до первинних патентів, була у аморфній формі. [В патенті EP 839,132], в якому описується новий спосіб одержання аморфної форми аторвастатину шляхом розчинення аторвастатину в кристалічній формі I у розчиннику, який не гідроксилує (у патентах вказується тетрагідрофуран та суміш тетрагідрофурану та толуолу у якості прикладів таких розчинників), з наступним висушуванням, знову зазначається, що у перших патентах одержували аторвастатин у аморфній формі, але методом, який важко відтворити. Із нашого досвіду випливає, що аторвастатин, одержаний згідно із попередніми патентами [США 4,681,893, 5,298,627 і 5,273,995], не є абсолютно аморфним, і результати рентгенографічного аналізу свідчать про присутність кристалічних компонентів (див. Фіг.1). [В первинному патенті 4,681,893] також описується можливість очищення невідповідної речовини шляхом її розчинення в етилацетаті, фільтрації через суперцел, і осадження розчину гексаном при температурі 50°C. Патент на ім'я Ranbaxy Laboratories [WO 00/71116 A1] описує перетворення кристалічної форми аторвастатину у розчиннику, який не гідроксилує, та осадження одержаного розчину неполярним вуглеводневим розчинником. Той же самий принцип описаний у патенті на ім'я

Lek [WO 01/42209 A1], в якому описується перетворення кристалічної форми аторвастатину у аморфну шляхом її розчинення у різних розчинниках, включаючи розчинники, які не гідроксильють, і нижчі спирти, із наступним осадженням таких розчинів розчинами, в яких аторвастатин є нерозчинним. Знову, такі розчинники мають широке визначення і, окрім неполярних вуглеводневих розчинників, включають аліфатичні етери.

Предметом даного винаходу є опис нового покращеного способу одержання аморфної форми гемі-кальцієвої солі (3R,5R) 7-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-ізопропіл-пірол-1-іл]-3,5-дигідрогептанової кислоти, якому не будуть притаманні недоліки вищезазначених способів.

На перевагах аморфного аторвастатину для деяких способів застосування було вже наголошено у вищезазначеному [патенті EP 839,132]. Предметом даного винаходу є новий спосіб одержання аморфної форми гемі-кальцієвої солі (3R,5R) 7-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-ізопропіл-пірол-1-іл]-3,5-дигідрогептанової кислоти, який полягає у перетворенні (3R,5R) 7-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-ізопропіл-пірол-1-іл]-3,5-дигідрогептанової кислоти, або її солі, яка містить катіон M^+ , який є або катіоном лужного металу, або катіоном амонію формули $R_nN^{(+)H_{(4-n)}}$, де R є нижчим алкілом C_1-C_5 , і n може досягати значень у проміжку 0-3, без відділення сполуки у формі гемікальцієвої солі, або іншої солі, кислоти або лактону із розчину шляхом обробки кальцієвої солі гідроксидом кальцію, або алкоголатом кальцію C_1-C_5 , з одержанням гемі-кальцієвої солі, після чого її осаджують вуглеводнем C_5-C_{12} , або диалкіловим етером формули R_1OR_2 , де кожен з R_1 і R_2 є C_1-C_5 алкільною групою, з утворенням твердої аморфної фази.

Весь вищевикладений спосіб ґрунтується на несподіваному відкритті, що в етилацетаті та у деяких інших відповідних розчинниках не тільки вільна кислота, яка відповідає аторвастатину, але і ряд її солей, наприклад сіль натрію, сіль калію, солі амонію, які походять від аміаку, первинних, вторинних та третинних амінів, а також безпосередньо гемі-кальцієва сіль є легко розчинними.

Аморфну форму аторвастатину переважно одержують безпосередньо осадженням розчину гемі-кальцієвої солі аторвастатину у придатному розчиннику, переважно у естері, утвореному C_1-C_5 кислотою і C_1-C_5 спиртом, причому застосування етилацетату є особливо бажаним, неполярним розчинником, переважно пентаном, гексаном, гептаном або циклогептаном, необов'язково, диалкіловим етером R_1OR_2 , де кожний з R_1 і R_2 є C_1-C_5 алкільною групою, переважно діетиловим етером, диізопропіловим етером або т-бутилметилловим етером. Для покращення чистоти продукту, було доведено доцільність розведення розчину аторвастатину в етилацетаті, до його випадіння в осад, додатковим розчинником, наприклад толуолом, трет-бутилметилловим етером або тетрагідрофураном, у кількості 5-95%, переважно 30-70%. Аморфну форму також можна одержувати оберненим способом, при якому розчин гемі-кальцієвої солі у придатному розчиннику додають

до одного із вищезазначених неполярних розчинників. На жодній із вищенаведених стадій цього процесу, гемі-кальцієву сіль не виділяють у твердому стані і, тому, права на жоден з патентів, якими охороняються кристалічні форми цієї речовини, або способи перетворення кристалічного аторвастатину у аморфний аторвастатин, не порушуються.

Розчин гемі-кальцієвої солі аторвастатину у придатному розчиннику, переважно у естері, утвореному C_1-C_5 кислотою і C_1-C_5 спиртом, більш переважно у етилацетаті, можна одержувати з розчину відповідної вільної кислоти, одержаної за допомогою описаного вище способу із проміжної сполуки II. Цей розчин перетворюють у розчин гемі-кальцієвої солі шляхом змішування із водним розчином гідроксиду кальцію, суспензією гідроксиду кальцію в меншій кількості води, або, необов'язково, розчином алкоголяту кальцію C_1-C_5 у придатному розчиннику, переважно у відповідному спирті. Також можливо використати розчин однієї із вищенаведених солей аторвастатину у придатному розчиннику, переважно у етилацетаті, і перетворити його у розчин гемі-кальцієвої солі аторвастатину шляхом перемішування із придатною розчинною у воді сіллю кальцію, переважно із ацетатом кальцію. Надлишок використаних солей можна легко видалити шляхом промивання органічного розчину гемі-кальцієвої солі аторвастатину водою, або певними водними розчинами, наприклад розчином солі і потім водою. В залежності від системи осадження і способу осадження, розчин гемі-кальцієвої солі аторвастатину потім використовують у наступній стадії без висушування, або він може бути попередньо висушений відповідним десикантом, переважно сульфатом натрію, кальцію або магнезію.

Придатні розчинні у воді солі аторвастатину можуть бути переважно одержані із розчину відповідної вільної кислоти відповідно до описаного вище способу із проміжної сполуки формули II. Розчин потім перетворюють у відповідну сіль шляхом додавання розчину гідроксиду лужного металу в воді, шляхом додавання розчину аміаку у воді, або розчину відповідного аміну у воді з наступним перемішуванням. Переважно, використовуються такі аміни як триетиламін, які є рідкими при нормальній температурі і які можуть додаватися до розчину відповідної вільної кислоти без використання розчинника. Одержані таким чином розчини солей можуть одразу використовуватись без будь-якого очищення для перетворення у розчин гемі-кальцієвої солі аторвастатину як було описано вище. Розчини деяких солей аторвастатину також можна випарювати на цій стадії і очищувати шляхом кристалізації в придатних розчинниках. Розчин натрієвої або кальцієвої солі аторвастатину можна переважно одержувати також одразу із розчину після проведення реакції конверсії проміжної сполуки формули II. На останній стадії одержують розчин, який містить відповідний хлорид лужного металу, натрієву або кальцієву сіль аторвастатину, а також надлишок використаного гідроксиду лужного металу. Було несподівано виявлено, що повторним екстрагуванням цього розчину відповідним розчинником, переважно естером, утвореним

C₁-C₅ кислотою і C₁-C₅ спиртом, більш переважно етилацетатом, майже всю кількість відповідної солі можна перевести в органічну фазу, яка може бути використана надалі як було описано вище.

Рентгенограма аторвастатину, одержаного способом, описаним у цьому винаході, свідчить про повністю аморфну структуру (див. Фіг.2).

Винахід також ілюструється доданими графіками та наступним прикладами. Приклади, в яких наведено переважні альтернативні шляхи одержання аторвастатину згідно з даним винаходом, мають лише ілюстративний характер і ніяким чином не обмежують об'єм цього винаходу.

На Фіг.1 наведена рентгенограма аторвастатину, одержаного способом, описаним [у патенті США No.5,298,627].

На Фіг.2 наведена рентгенограма аторвастатину, одержаного способом, одержаним згідно з даним винаходом.

Приклади

Приклад 1

До зваженого естеру формули II (5г, 7.6ммоль) додавали тетрагідрофуран (75мл) і, після розчинення усієї речовини, додавали 10% HCl (17мл). Суміш перемішували при лабораторній температурі протягом 6 годин. До одержаного розчину додавали розчин 40% NaOH (10мл) протягом 5 хвилин для того, щоб температура не перевищувала 35°C, і неоднорідну суміш інтенсивно струшували протягом 15 годин і, після цього, заливали у воронку для розділення, в якій знаходилась демінералізована вода (150мл) і гексан (50мл). Після струшування, органічний шар видаляли і водний шар екстрагували сумішшю гексану (40мл) і тетрагідрофурану (10мл). Після повного розділення, водний шар екстрагували етилацетатом (1×40мл, 4×20мл). Екстракт етилацетату потім поетапно струшували тричі з демінералізованою водою (5мл), завжди із вмістом 1г ацетату кальцію у 5мл води. Одержаний екстракт етилацетату промивали демінералізованою водою (2×5мл), концентрували на вакуумному випарювачі до об'єму 20мл. Після фільтрації прозорий розчин додавали по краплях до гексану (200мл) при інтенсивному перемішуванні протягом 5 хвилин, і потім суміш перемішували протягом наступних 20 хвилин, нерозчинні фракції відсмоктували, промивали гексаном (20мл) і сушили у вакуумі при лабораторній температурі. Одержували 4.1 г аморфного аторвастатину.

Приклад 2

У способі, описаному у Прикладі 1, замість гідроксиду натрію для гідролізу естеру використовували гідроксид калію, таким чином одержували калійну сіль аторвастатину, яку далі оброблювали відповідно до методики, описаної у Прикладі 1.

Приклад 3

До зваженого естеру формули II (5г, 7.6ммоль) додавали тетрагідрофуран (75мл), і після розчинення усієї речовини додавали 10% розчин HCl (17мл). Суміш перемішували при лабораторній температурі протягом 24 годин. До розчину потім протягом 5 хвилин додавали 40% розчин NaOH (10мл) і неоднорідну суміш інтенсивно перемішували 17 годин і, після цього, заливали у воронку для розділення, в якій знаходилась демінералізована вода (150мл) і гексан (50мл). Після перемі-

шування, органічний шар видаляли і водний шар екстрагували сумішшю гексану (40мл) і тетрагідрофурану (10мл). Після повного розділення, водний шар екстрагували етилацетатом (1×40мл, 3×20мл). Після випарювання одержували 4г екстракту натрієвої солі аторвастатину. Після перекристалізації з етанолу сіль розчиняли в етилацетаті (100мл) і розчин етилацетату поступово тричі струшували з демінералізованою водою (5мл), завжди із вмістом 1г ацетату кальцію у 5мл води. Одержаний розчин етилацетату промивали демінералізованою водою (2×5мл) і, після просушування сульфатом магнію, його концентрували на вакуумному випарювачі до об'єму 30мл. Після фільтрації, прозорий розчин додавали по краплях до гексану (300мл) при інтенсивному перемішуванні протягом 5 хвилин, потім суміш перемішували протягом наступних 20 хвилин, нерозчинні фракції відсмоктували, промивали гексаном (20мл) і сушили у вакуумі при лабораторній температурі. Одержували 3.1г аморфного аторвастатину.

Приклад 4

До зваженого естеру формули II (5г, 7.6ммоль) додавали тетрагідрофуран (75мл) і, після розчинення усієї речовини, додавали 10% розчин HCl (17мл). Суміш перемішували при лабораторній температурі 24 години. До розчину потім додавали 40% розчин NaOH (10мл) протягом 5 хвилин і неоднорідну суміш інтенсивно перемішували 17 годин і, після цього, заливали у воронку для розділення із демінералізованою водою (150мл) і гексаном (50мл). Водний шар окислювали 10% розчином HCl до рівня pH 3 і екстрагували етилацетатом (4×20мл). Одержаний екстракт перемішували із сумішшю гідроксиду кальцію (0.87г) в демінералізованій воді (15мл) 20 хвилин. Потім водний шар відділяли, екстракт промивали демінералізованою водою (2×5мл) і сушили сульфатом магнію (10г) 1 годину. До висушеного екстракту додавали гексан (160мл) при перемішуванні і через 1 годину одержані нерозчинні фракції відсмоктували. Після висушування одержували 3.3г аморфного аторвастатину.

Приклад 5

У способі, описаному у Прикладі 4, замість гідроксиду кальцію використовували розчин метанолату кальцію в метанолі для перетворення кислоти аторвастатину у відповідну кальцієву сіль, і одержували таку ж кількість аморфного аторвастатину після проведення процесу, описаного у Прикладі 4.

Приклад 6

Відміряну кількість естеру формули II (8.7г, 13.3ммоль) додавали, при перемішуванні, до круглої колби, яка містила суміш тетрагідрофурану (100мл) і 10% розчину HCl (30мл, 0.082ммоль) і одержаний розчин перемішували при лабораторній температурі 24 години. Потім, протягом 15 хвилин, до розчину додавали по краплях 30% розчин NaOH (24мл, 7.2г, 0.18ммоль); реакційна суміш нагрівалась і ставала мутною. Цю суміш перемішували при лабораторній температурі протягом 15 годин і, після цього, її заливали у воронку для розділення, яка містила гексан (100мл) і демінералізовану воду (300мл). Після ретельного перемішування і розділення шарів нижній водний шар

перемішували додатково з гексаном (2×50мл). Промитий водний шар окислювали 10% розчином HCl до рівня pH 4 і екстрагували дихлорметаном (1×100мл, 2×50мл, 2×25мл), органічний шар промивали насиченим розчином солі (2×25мл) і сушили CaSO₄ (25г) протягом ночі. Потім десикант відфільтровували, промивали сухим дихлорметаном (50мл) і до одержаного розчину додавали розчин триетиламіну (3мл, 21.5ммоль) в сухому дихлорметані (20мл), розчин випарювали до одержання сухого залишку на роторному вакуумному випарювачі після перемішування при лабораторній температурі протягом 0.5 годин. Одержану тверду піну (приблизно 10-11г) перемішували з сухим дихлорметаном (25мл) і знову випарювали до одержання сухого залишку (приблизно 9г). Цю процедуру повторювали ще раз з одержанням 8.34г жовтуватої твердої піни солі триетиламонію (12.6ммоль, 95%). Сіль триетиламонію розчиняли в етилацетаті (50мл) і розчин переносили в воронку для розділення. Потім додавали розчин моногідрату ацетату кальцію (1.2г, 6.8ммоль) в демінералізованій воді (10мл), вміст воронки для розділення струшували. Після розділення водний шар видаляли, органічний шар струшували з водою (2×10мл) і сушили сульфатом магнію. Після розділення, органічний шар розводили толуолом (50мл) і, при інтенсивному перемішуванні при лабораторній температурі, додавали по краплях гексан (25мл). Потім, температура суміші піднялась до 50°C і суміш перемішували при цій температурі поки не щезло раніш утворене помутніння. При інтенсивному перемішуванні, температурі дали мимоволі опуститись до 30°C (знову з'явилось деяке помутніння) і, при цій температурі додавали по краплях гексан (100мл) без подальшого нагрівання. Потім, суміш перемішували при лабораторній температурі протягом наступних 10 хвилин, кількість гексану, яка залишилась (100мл), додавали по краплях і суміш перемішували при лабораторній температурі 1 годину. Відділений таким чином аторвастатин відсмоктували, промивали гексаном (25мл), сушили у вакуумі до досягнення постійної ваги і потім розтирали в порошок в агатовій колбі. Одержували 5.6г аморфного аторвастатину.

Приклад 7

Відміряну кількість естеру формули II (1г) додавали, перемішуючи, до суміші тетрагідрофурану (20мл) і 10% розчину HCl (3.5мл) і одержаний розчин перемішували при лабораторній температурі 10 годин. Потім, протягом 15 хвилин, до розчину додавали по краплях 40% розчин NaOH (2мл) і цю суміш перемішували при лабораторній температурі 15 годин, після цього, її заливали у воронку для розділення, в якій знаходився гексан (10мл) і демінералізована вода (30мл). Після ретельного перемішування і розділення шарів нижній водний шар додатково перемішували з гексаном (2×5мл). Промитий водний шар окислювали 10% розчином HCl до рівня pH=4 і екстрагували диетилетером (2×10мл, 2×5мл), органічний шар промивали насиченим розчином солі (2×5мл) і сушили Na₂SO₄. Потім десикант відфільтровували, промивали сухим диетилетером і до одержаного розчину додавали триетиламін (0.3мл), розчин випарювали до одержання сухого залишку на роторному ваку-

умному випарювачі після перемішування при лабораторній температурі 0.5 годин. Одержану тверду піну перемішували з сухим диетилетером (25мл) і знову випарювали до одержання сухого залишку (приблизно 0.9г). Сіль триетиламонію розчиняли в етилацетаті (10мл) і розчин переносили до воронки для розділення. Потім туди додавали розчин моногідрату ацетату кальцію (0.13г) в демінералізованій воді (1мл) і вміст воронки для розділення перемішували. Після розділення водний шар видаляли, органічний шар перетрушували з водою. Після розділення, у органічний шар при інтенсивному перемішуванні додавали по краплях пентан при лабораторній температурі. Після додавання по краплях приблизно 3мл пентану розчин ставав помітно мутним, і суміш перемішували при лабораторній температурі 15 хвилин. Потім, додаткові 7.5мл пентану швидко додавали по краплях, суміш перемішували при лабораторній температурі 1 годину і потім залишали на ніч. Аторвастатин, який таким чином відділяли, відсмоктували, промивали пентаном (2мл), сушили на повітрі до досягнення постійної ваги і потім розтирали в порошок в агатовій колбі. Одержували 0.6г аморфного аторвастатину.

Приклад 8

У способі, описаному у Прикладі 7, замість етилового ететру використовували етилацетат для виділення кислоти і одержували таку ж кількість аморфного аторвастатину.

Приклад 9

У способі, описаному у Прикладі 7, замість пентану використовували гексан для осадження, і одержували таку ж кількість аморфного аторвастатину.

Приклад 10

У способі, описаному у Прикладі 7, замість пентану використовували гептан для осадження, і одержували таку ж кількість аморфного аторвастатину.

Приклад 11

У способі, описаному у Прикладі 7, замість пентану використовували циклогексан для осадження, і одержували таку ж кількість аморфного аторвастатину.

Приклад 12

У способі, описаному у Прикладі 7, замість пентану використовували диетилетер для осадження, і одержували таку ж кількість аморфного аторвастатину.

Приклад 13

У способі, описаному у Прикладі 7, замість пентану використовували диізопропіловий етер для осадження, і одержували таку ж кількість аморфного аторвастатину.

Приклад 14

У способі, описаному у Прикладі 7, замість пентану використовували трет-бутилметиловий етер для осадження, і одержували таку ж кількість аморфного аторвастатину.

Приклад 15

У способі, описаному у Прикладі 7, до осадження гексаном розчин етилацетату аторвастатину розводили 5мл толуолу.

Приклад 16

У способі, описаному у Прикладі 7, до оса-

дження гексаном розчин етилацетату аторвастатину розводили 3мл трет-бутилметилового етеру.

Приклад 17

У способі, описаному у Прикладі 7, до осадження гексаном, розчин етилацетату аторвастатину розводили 10мл тетрагідрофурану.

Приклад 18

Відміряну кількість естеру формули II (1г) додавали, перемішуючи, до суміші тетрагідрофурану (15мл) і 10% розчину HCl (3.5мл), і одержаний розчин перемішували при лабораторній температурі 24 години. Потім, протягом 15 хвилин, до розчину додавали по краплях 40% розчин NaOH (2мл), і цю суміш перемішували при лабораторній температурі 17 годин, після цього її заливали у воронку для розділення, в якій знаходився гексан (10мл) і демінералізована вода (30мл). Після ретельного перемішування і розділення шарів нижній водний шар додатково струшували з гексаном (2×5мл). Промитий водний шар окислювали 10% розчином HCl до рівня pH4 і екстрагували дихлорметаном (1×10мл, 2×5мл), до органічного шару додавали триетиламін (0.3мл) і шар висушували над MgSO₄. Потім, десикант відфільтровували, промивали сухим дихлорметаном і об'єднані органічні розчини випарювали до одержання сухого залишку на роторному вакуумному випарюванні до досягнення постійної ваги (приблизно 0.85г). Сіль триетиламонію розчиняли в етилацетаті (10мл) і розчин переносили у воронку для розділення. Потім додавали розчин моногідрату ацетату кальцію (0.13г) в демінералізованій воді (1мл) і вміст воронки для розділення струшували. Після розділення, водний шар видаляли; органічний шар перемішували з водою. Після розділення, до органічного шару додавали по краплях гексан при інтенсивному перемішуванні при лабораторній температурі. Відділений таким чином аторвастатин відсмоктували,

промивали гексаном (2мл), сушили у вакуумі до досягнення постійної ваги і потім розтирали в порошок в агатовій колбі. Одержували 0.6г аморфного аторвастатину.

Приклад 19

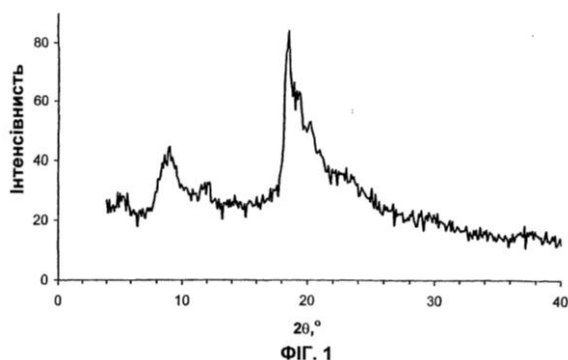
До зваженого естеру II (5г, 7.6ммоль) додавали тетрагідрофуран (75мл) і після розчинення усієї речовини додавали 10% розчин HCl (17мл). Суміш перемішували при лабораторній температурі 24 години. Потім, протягом 5 хвилин, до розчину додавали по краплях 40% розчин NaOH (10мл), і неоднорідну суміш інтенсивно перемішували 17 годин, після цього її заливали у воронку для розділення, в якій знаходилась демінералізована вода (150мл) і гексан (50мл). Після перемішування і повторного екстрагування гексаном (50мл) водний шар окислювали 5мл концентрованої HCl і екстрагували етилацетатом (4×20мл). Після промивання розчином солі (2×10мл) до екстракту етилацетату додавали триетиламін (1.5мл), який поетапно тричі перемішували з демінералізованою водою (10мл), завжди із вмістом 1г ацетату кальцію у 10мл води. Одержаний розчин промивали демінералізованою водою (2×5мл) і сушили сульфатом магнію (10г) 1 годину. До висушеного екстракту додавали гексан (50мл) при перемішуванні, і одержану нерозчинну фракцію відсмоктували після перемішування протягом 1 години. Після висушування одержували 3.35г аморфного аторвастатину.

Приклад 20

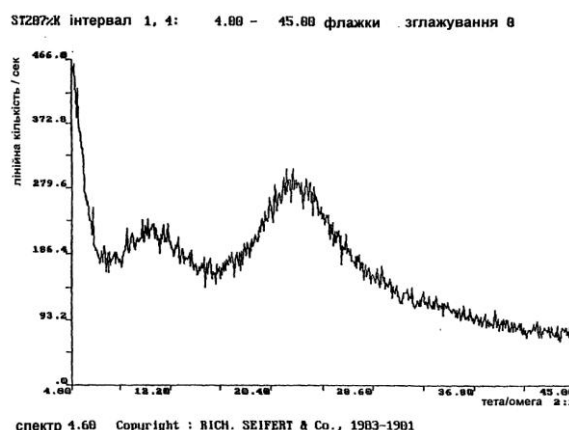
У способі, описаному у Прикладі 19, замість триетиламіну застосовували еквіваленту кількість 40% водного розчину метиламіну.

Приклад 21

У способі, описаному у Прикладі 19, замість триетиламіну застосовували еквіваленту кількість 35% водного розчину аміаку.



ФІГ. 1



ФІГ. 2