



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95287 (13) C2

(51) МПК

C07D 239/42 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЦИНКОВА СІЛЬ РОЗУВАСТАТИНУ

1

2

(21) а200813120

(22) 12.04.2007

(24) 25.07.2011

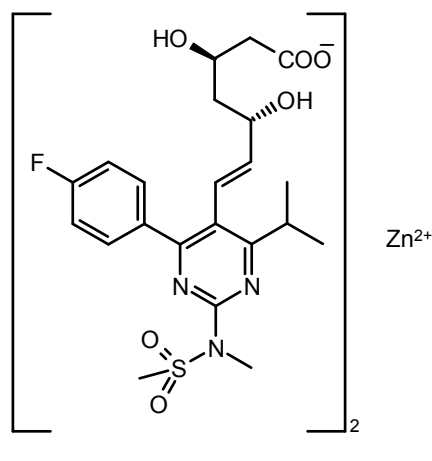
(86) PCT/HU2007/000030, 12.04.2007

(31) P 0600293

(32) 13.04.2006

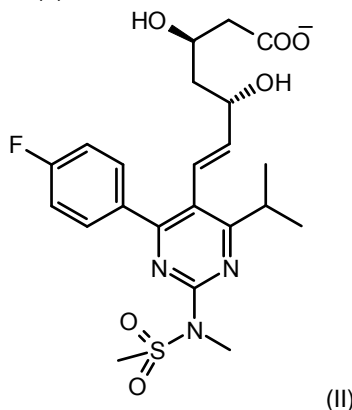
(33) HU

(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.

(72) ВАГО ПОЛЬ, HU, СІМІГ ДЬЮЛА, HU, КЛЕМЕН-  
ТИС ДЬЙОРДЬ, HU, ТОМПЕ ПЕТЕР, HU, ТАПАІ  
САНДОРНЕ, HU(73) ЕГІШ ДЬЙОДЬСЕРДЬЯР НІЛЬВАНОШАН  
МЮКЬОДО РЕСВЕНЬТАРШАШАГ, HU(56) DATABASE WPI Derwent Publications Ltd.,  
London, GB; AN 2006-089591 XP002448430 ZHAO  
ZHIQUAN [CN]: "An Anti-hyperlipemia Composition"  
& WO 2005/123082 A (LUNAN PHARMACEUTICAL  
COMPANY L [CN]); 2005WO 2004/108691 A (ASTRAZENECA UK LTD [GB];  
CRABB JEFFREY NORMAN [GB]; HORBURY JOHN  
[GB]), 16.12.2004WO 01/60804 A (ASTRAZENECA AB [SE];  
ASTRAZENECA UK LTD [GB]; SHIONOGI & CO  
[JP]; TAYL), 23.08.2001GRAUL A ET AL: "ATORVASTATIN CALCIUM"  
DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol.  
22, no. 9, 1997, pages 956-968, XP000904817 ISSN:  
0377-8282EP 1336405 A (RANBAXY LAB LTD [IN]), 20.08.2003  
WO 2006/017698 A (TRANSFORM  
PHARMACEUTICALS INC [US]; GUZMAN HECTOR  
[US]; ALMARSSON OERN), 16.02.2006WO 03/068739 A (LECIVA A S [CZ]; RADL  
STANISLAV [CZ]; STACH JAN [CZ]), 21.08.2003(57) 1. Цинкова сіль (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-  
ізопропіл-2-(N-метил-N-  
метилсульфоніламіно)піримідин-5-іл]-(3R,5S)-  
дигідрокси-(E)-6-гептенкарбонової кислоти (2:1)  
формули (I)

або її гідрати.

2. Спосіб одержання цинкової солі (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(E)-6-гептенкарбонової кислоти (2:1) формули (I), при якому піддають взаємодії (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(E)-6-гептенкарбонову кислоту формули (II)



або її сіль у водному або органічному розчиннику з неорганічною або органічною сполукою цинку і виділяють одержану таким чином цинкову сіль розувастатину формули (I).

(13) C2

(11) 95287

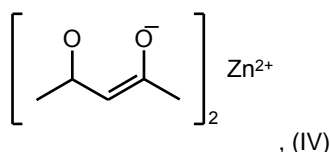
(19) UA

3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(E)-6-гептенкарбонову кислоту формули (II) піддають взаємодії з алкоголятом цинку формули (III)

$R-O-Zn-O-R$ , (III)

де залишок алкоголяту містить алкільну групу, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, після чого виділяють цинкову сіль розувастатину формули (I).

4. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що для одержання цинкової солі (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(E)-6-гептенкарбонової кислоти (2:1) формули (I) розувастатин формули (II) піддають взаємодії з енолятом цинку формули (IV)



переважно з ацетилацетонатом цинку, і виділяють одержану таким чином цинкову сіль розувастатину формули (I).

5. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що сіль (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(E)-6-гептенкарбонової кислоти з лужним металом, переважно з натрієм, піддають взаємодії з неорганічною або органічною сіллю цинку, переважно з хлоридом цинку, сульфатом цинку або ацетатом цинку, і виділяють одержану таким чином цинкову сіль розувастатину формули (I).

6. Спосіб за будь-яким з пп. 2-5, який **відрізняється** тим, що утворення солі проводять при температурі між кімнатною температурою і температурою кипіння розчинника, переважно при температурі між кімнатною температурою і 50 °C.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 2-5, який **відрізняється** тим, що утворення солі проводять в розчиннику, вибраному з води, аліфатичних спиртів, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, аліфатичного кетону, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, аліфатичних складних ефірів, що містять від 3 до 8 атомів вуглецю, аліфатичного нітрилу, що містить від 2 до 5 атомів вуглецю, або аліфатичних простих ефірів, що містять від 4 до 8 атомів вуглецю, переважно в етанолі, ацетоні, ацетонітрилі, етилацетаті або діоксані.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 2-5, який **відрізняється** тим, що алкоголят цинку, енолят цинку або неорганічну або органічну сіль цинку, що використовують для утворення солі, використовують в кількості 0,5-0,6 молярного еквівалента з розрахунку на молярну кількість розувастатину формули (II) або його солі.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 2-5, який **відрізняється** тим, що цинкову сіль розувастатину формули (I) виділяють з реакційної суміші осадження або екстракцією.

10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що екстракцію проводять з використанням аліфатичного складного ефіру, що містить від 2 до 8 атомів вуглецю.

11. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що осадження проводять з використанням розчинника типу аліфатичного складного ефіру, що містить від 2 до 8 атомів вуглецю, можливо, змішаного з аліфатичним простим ефіром, що містить від 4 до 8 атомів вуглецю, і антирозчинником типу простого ефіру, що містить від 4 до 8 атомів вуглецю.

12. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що неочищену цинкову сіль розувастатину формули (I) виділяють з екстракту шляхом змішування екстракту з розчинником типу аліфатичного простого ефіру, що містить від 4 до 8 атомів вуглецю, і виділень цинковій солі розувастатину формули, що випала в осад (I).

13. Спосіб за будь-яким з пп. 2-5, який **відрізняється** тим, що цинкову сіль розувастатину формули (I) одержують в аморфній, кристалічній або частково кристалічній формі.

14. Застосування цинкової солі (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(E)-6-гептенкарбонової кислоти (2:1) для виготовлення лікарського препарату.

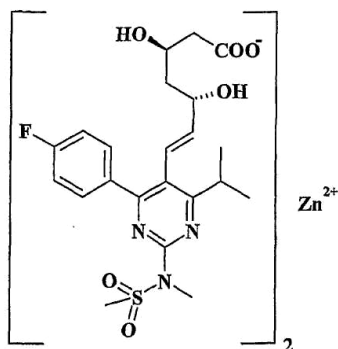
15. Лікарський препарат, що містить цинкову сіль (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(E)-6-гептенкарбонової кислоти (2:1) формули (I) в суміші з одним або більше ніж одним фармацевтично прийнятним носієм або допоміжним агентом.

16. Спосіб виготовлення лікарського препарату за п. 15, при якому змішують цинкову сіль розувастатину за п. 1 з фармацевтично прийнятними носіями або допоміжними агентами і перетворюють цю суміш на фармацевтичну лікарську форму.

17. Застосування цинкової солі (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(E)-6-гептенкарбонової кислоти (2:1) формули (I) для виготовлення лікарського препарату, придатного для попередження або лікування гіперхолестеринемії, гіперліпопротеїнемії або атеросклерозу.

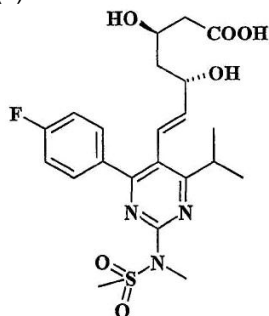
18. Спосіб лікування гіперхолестеринемії, гіперліпопротеїнемії або атеросклерозу, при якому пацієнтові, що потребує такого лікування, вводять фармакологічно ефективну кількість цинкової солі (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(E)-6-гептенкарбонової кислоти (2:1) за п. 1.

Даний винахід відноситься до цинкової солі (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)піримідин-5-іл]-(3R,5S) дигідрокси-(E)-6-гептенкарбонової кислоти формули (I)



до її гідратів, до способу її одержання, до лікарських препаратів, що містять вказані солі, до способу виготовлення лікарських препаратів і до застосування вказаних солей в медицині.

(+)-7-[4-(4-Фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(E)-6-гептенкарбонова кислота формули (II)



відома під міжнародною непатентованою назвою (MHN) як розувастатин.

Попередній рівень техніки

Розувастатин Формули (II) був вперше описаний в Європейському патенті №521471. Кальцієву сіль розувастатину застосовують в медицині для лікування гіперхолестеринемії, гіперліпопротеїнемії і атеросклерозу.

Органи охорони здоров'я встановлюють строгі критерії якості відносно фармацевтично активних інгредієнтів. Деякі з цих критеріїв відносяться до хімічної чистоти і стабільності фармацевтично активних інгредієнтів. Іншою офіційною вимогою є виготовлення лікарського препарату задовільної якості і те, що лікарський препарат повинен володіти відповідною стабільністю. Такі критерії визначені і опубліковані у відповідних фармакопейних статтях.

У випадку розувастатину формули (II) основними вимогами до активного фармацевтичного інгредієнту, призначеного для застосування в лікарських препаратах, є висока чистота, відповідна стабільність і можливість простого виготовлення препарату.

Згідно опублікованій Міжнародній патентній заявці №WO00/042024 аморфний розувастатин формули (II), одержаний згідно способу за Європейським патентом №521471, важко можна вико-

ристовувати у фармацевтичній технології. Щоб усунути цей недолік, одержують кристалічні форми, що мають вигідніші фізичні властивості, ніж аморфний продукт. Виготовлення кристалічної кальцієвої солі розувастатину, є виробничим процесом, що вимагає високої продуктивності, і приводить до великих втрат матеріалу.

Основна проблема при виготовленні кальцієвої солі розувастатину полягає в тому, що одержаний первинний продукт погано піддається фільтруванню і не може бути легко очищений. У опублікованій Міжнародній патентній заявці №WO04/14872 розкритий некристалічний продукт, що має добру здатність до фільтрування. Згідно способу за вказаною заявкою кальцієву сіль переважного розміру частинок одержують шляхом взаємодії солі розувастатину з лужним металом, амонієм, метиламонієм або трис(гідроксиметил) метиламонієм з хлоридом кальцію у водному розчині.

У опублікованій Міжнародній патентній заявці №WO01/60804 розкриті високочисті амонієва, літієва або магнієва солі розувастатину формули (II) з метою вирішення виробничих проблем, які виникають в процесі виготовлення аморфного розувастатину. Виходячи з вищезазначених солей, можливо одержати аморфний розувастатин придатної якості для виготовлення лікарських препаратів.

У опублікованій Міжнародній патентній заявці №WO2005/051921 розкритий подібний спосіб, при якому одержують ізопропіламонієву або циклогексилламонієву сіль розувастатину високої чистоти, і вказані солі перетворюють в натрієву сіль або високочисту аморфну кальцієву сіль розувастатину.

У опублікованій Міжнародній патентній заявці №WO2005/040132 розкрита аморфна кальцієва сіль розувастатину високої діастереомерної чистоти.

Згідно описаному способу первинний продукт аморфної кальцієвої солі розувастатину кристалізують на першій стадії, одержаний таким чином продукт згодом перетворюють в аморфну форму.

Отже, можна вважати, що згідно рівню техніки виготовлення кальцієвої солі розувастатину, придатної для одержання лікарських препаратів, є процесом особливої складності. Неочищений продукт необхідно піддати додатковим стадіям очищення і кристалізації, щоб одержати придатний продукт відносної чистоти і фізичних властивостей. Відомі способи важкі для виконання в процесі промислового масштабу, і застосування таких відомих способів часто приводить до значної втрати матеріалу і є неекономічним.

Короткий виклад суті винаходу

Метою нашої науково-дослідної розробки була розробка нової солі [(+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(E)-6-гептенкарбонової кислоти формули (II), що має високу стабільність, яка зберігає або підсилює фармакологічний ефект, характерний для групи статинів, і яку можна одержувати придатної якості для виготовлення лікарських препаратів.



Цю реакцію можна проводити у воді, використовуючи водорозчинну цинкову сіль, наприклад, хлорид цинку, сульфат цинку або ацетат цинку. Реакцію також можна проводити в органічних розчинниках, наприклад, в аліфатичних спиртах, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю; у кетоні, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю, включаючи ацетон, або в аліфатичному нітрилі, таких як ацетонітрил. Вищезазначений розчинник можна використовувати у формі сумішей один з одним або з водою.

Згідно переважного втілення цього способу використовують хлорид цинку, розчинений в етанолі або у воді, або сульфат цинку, розчинений у воді, і реакцію проводять при температурі між 25 і 50 °С.

Згідно особливо переважного втілення даного винаходу натрієву сіль розувастатину формули (II) піддають взаємодії з сульфатом цинку в кількості 0,5 молярного еквіваленту у водному розчині при температурі між 25 і 40 °С. Продукт виділяють з водного реакційного середовища або фільтруванням, або відмиванням продукту з водного розчину з використанням розчинника, що не змішується з водою. Потім органічну фазу відокремлюють, концентрують до невеликого об'єму і виділяють цинкову сіль розувастатину формули (I).

Переважними розчинниками, що не змішуються з водою, для екстракції цинкової солі розувастатину формули (I) є аліфатичні складні ефіри, що містять від 2 до 8 атомів вуглецю, які є хорошими розчинниками для цинкової солі розувастатину, наприклад, етилформіат, етилацетат або метилацетат. Цинкову сіль розувастатину формули (I) виділяють концентрацією екстракту до невеликого об'єму і осадженням цинкової солі розувастатину шляхом додавання простого ефіру, що містить від 4 до 8 атомів вуглецю, переважно діетилового ефіру.

Цинкова сіль розувастатину згідно даного винаходу подібна до інших солей розувастатину, відомих з рівня техніки, наприклад, кальцієвої солі, в тому відношенні, що жодна з них не має певної температури плавлення. Отже, цинкова сіль розувастатину згідно даного винаходу охарактеризована в прикладах за початком температури плавлення.

Крім того, було виявлено, що цинкову сіль розувастатину згідно даного винаходу можна одержувати в безводній, а також в гідратованій формі. Цинкову сіль розувастатину формули (I) зазвичай одержують у формі гідрату у випадку, якщо розчинник, використаний при її одержанні, є водним розчинником або сумішшю розчинників. Проте у випадку, якщо під час реакції утворення солі використовували органічні розчинники, одержують безводну форму.

Згідно наступного аспекту даного винаходу запропоновані лікарські препарати, що містять цинкову сіль розувастатину формули (I) в суміші з одним або більш, ніж одним фармацевтично прийнятним носієм або допоміжним агентом.

Лікарські препарати згідно даного винаходу зазвичай містять активний фармацевтичний інгредієнт в концентрації від 0,1 до 95 % мас/мас, пере-

важно, від 1 до 50 % мас/мас, найбільш переважні від 5 до 30 % мас/мас.

Лікарські препарати згідно даного винаходу можна вводити перорально (наприклад, у формі порошків, пігулок, пігулок покритих оболонкою, жувальних пігулок, капсул, мікрокапсул, гранул, драже, пастил, розчинів, суспензій або емульсій), парентеральний (наприклад, у вигляді внутрішньовенних, внутрішньом'язових або внутрішньоочеревинних ін'єкцій або у формі інфузій), ректально (у вигляді супозиторіїв або утримуючих клізм), трансдермально (наприклад, у вигляді пластирів), у формі імплантатів, або їх можна вводити місцевим шляхом (наприклад, у формі мазей, кремів або пластирів). Тверді, напівтверді або рідкі лікарські препарати, що містять цинкову сіль розувастатину формули (I), можна готувати згідно способів фармацевтичної технології, відомих з рівня техніки.

Тверді лікарські препарати, що містять цинкову сіль розувастатину формули (I), приготувані для перорального введення, можуть містити носії або наповнювачі (наприклад, лактозу, глюкозу, крохмаль, фосфат кальцію, мікрокристалічну целюлозу), зв'язуючі агенти (наприклад, желатин, сорбіт, полівінілпіролідон), розпушувачі (наприклад, кроскармелозу, натрійкарбоксиметилцелюлозу, кросповідон), добавки, що полегшують таблетування (наприклад, стеарат магнію, тальк, поліетиленгліколи, кремнієву кислоту, кремнезем, діоксид кремнію) і сурфактанти (наприклад, лаурилсульфат натрію).

Рідкі лікарські препарати, що містять цинкову сіль розувастатину формули (I), придатні для перорального введення, можна готувати у формі розчинів, сиропів, суспензій або емульсій, і вони можуть містити суспендуючі агенти (наприклад, желатин, карбоксиметилцелюлозу), емульгатори (сорбітанмоноолеат), розчинники (наприклад, воду, масла, гліцерин, пропіленгліколь, етанол), буферні розчини (наприклад, ацетатний, фосфатний, цитратний буфер) або стабілізатори (наприклад, метил-4-гідроксибензоат).

Рідкі лікарські препарати, що містять цинкову сіль розувастатину формули (I), приготувані для парентерального застосування, є стерильним ізотонічним розчином, який, окрім розчинника, може містити консерванти і буферні розчини.

Напівтверді лікарські препарати, що містять цинкову сіль розувастатину формули (I), наприклад, супозиторії, містять активний інгредієнт, що однорідно диспергує в носії (наприклад, в поліетиленгліколі або маслі какао) препарату.

Лікарські препарати, що містять цинкову сіль розувастатину згідно даного винаходу як активний інгредієнт, містять вказану сполуку у вигляді стандартних лікарських форм.

Наступний аспект даного винаходу складає застосування цинкової солі розувастатину формули (I) для виготовлення лікарських засобів.

Лікарські препарати, що містять цинкову сіль розувастатину згідно даного винаходу, можна готувати з використанням способів фармацевтичної технології, відомих з рівня техніки. Активний інгредієнт змішують з твердими або рідкими фармацев-

тично прийнятними носіями або допоміжними агентами, і цю суміш приводять у фармацевтичну лікарську форму. Способи і фармацевтично прийнятні носії або допоміжні агенти відомі з літератури (Remington's Pharmaceutical Sciences, Edition 18, Mack Publishing Co., Easton, USA, 1990).

Наступний аспект даного винаходу складає спосіб лікування гіперліпопротеїнемії, гіперхолестеринемії і атеросклерозу, при якому пацієнтові, що потребує такого лікування, вводять цинкову сіль розувастатину згідно даного винаходу в клінічно ефективній дозі.

Додаткові подробиці даного винаходу описані в приведених нижче прикладах без обмеження суті винаходу вказаними прикладами.

#### Приклад 1

Цинкова сіль (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(Е)-6-гептенкарбонової кислоти (2:1)

4,16 моль (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно) піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(Е)-6-гептенкарбонової кислоти розчиняють в 70 мл метанолу, і до цього розчину додають 0,60 грамів (2,13 моль) ацетилацетонату цинку моногідрата при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом восьми годин. Після цього періоду додають 1,0 грамів силікагеля, і реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин. Суміш фільтрують, і фільтрат концентрують до однієї десятої об'єму випаровуванням розчинника. Залишок змішують з 20-кратним об'ємом діетилового ефіру, осад фільтрують, промивають діетиловим ефіром і висушують при 40 °C у вакуумі. Таким чином, одержують 2,05 грамів (93 %) продукту, який починає плавитися при температурі 137 °C.

ІК-спектр (KBr): 3423,1546,1381,1156  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500 МГц):  $\delta$  7,72 (dd, J=5,9 Гц, 7,7 Гц, 2H), 7,27 (t, J=8,5 Гц, 2H), 6,52 (d, J=15,9 Гц, 1H), 5,54 (dd, J=5,1 Гц, 15,9 Гц, 1H), 4,94 (b, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 2,26 (d, J=13,7 Гц, 1H), 2,16 (dd, J=7,7 Гц, 14,5 Гц, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,22 (d, J=6,4 Гц, 6H)  $\text{млн}^{-1}$ .

#### Приклад 2

Цинкова сіль (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(Е)-6-гептенкарбонової кислоти (2:1)

3,85 грамів (8,0 моль) (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно) піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(Е)-6-гептенкарбонової кислоти розчиняють в 40 мл етилацетату, і до цього розчину додають розчин 0,62 грамів (4,0 моль) етилату цинку в 40 мл етанолу. Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом двох годин. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують, і розчинник випаровують. Залишок титрують 50 мл діетилового ефіру. Суспензію фільтрують, тверді речовини розчиняють в 50 мл етилацетату, і розчин перемішують з 2 грамами силікагеля протягом трьох го-

дин. Силікагель фільтрують, дві третини об'єму розчинника випаровують, і залишок перемішують з десятиразовим об'ємом діетилового ефіру. Цинкову сіль, що випала в осад, фільтрують, промивають діетиловим ефіром і висушують. Таким чином, одержують 2,8 грамів (68 %) цинкової солі розувастатину, яка починає плавитися при 137 °C.

#### Приклад 3

Цинкова сіль (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(Е)-6-гептенкарбонової кислоти (2:1)

Слідують способу, описаному в Прикладі 2, з тією відмінністю, що реакцію проводять шляхом перемішування реакційної суміші при кімнатній температурі протягом шістнадцяти годин. Таким чином, одержують 3,0 грамів (73 %) цинкової солі розувастатину.

#### Приклад 4

Цинкова сіль (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(Е)-6-гептенкарбонової кислоти (2:1)

4,16 моль (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(Е)-6-гептенкарбонової кислоти розчиняють в 70 мл етилацетату, і до цього розчину при кімнатній температурі додають 4,2 мл (1,0 моль/мл) свіжоприготованого розчину етилату натрію в етанолі. При безперервному перемішуванні протягом 30 хвилин додають розчин 2,0 моль хлориду цинку, приготовлений в 10 мл етанолу. Реакційну суміш перемішують протягом двох годин при 50 °C, потім охолоджують до кімнатної температури і фільтрують. Фільтрат випаровують до однієї десятої об'єму, і продукт осаджують десятиразовим об'ємом діетилового ефіру. Потім продукт фільтрують і висушують при 50 °C. Таким чином, одержують 1,8 грамів (86 %) цинкової солі розувастатину, яка починає плавитися при 136 °C.

#### Приклад 5

Цинкова сіль (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно)піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(Е)-6-гептенкарбонової кислоти (2:1)

Сполуку, вказану в заголовку, одержують згідно способу Прикладу 4 з тією модифікацією, що реакцію проводять при кімнатній температурі. Таким чином, одержують 1,65 грамів (77 %) сполуки, вказаного в заголовку, яке починає плавитися при 137 °C.

#### Приклад 6

Цинкова сіль (+)-7-[4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метил-N-метилсульфоніламіно) піримідин-5-іл]-(3R,5S)-дигідрокси-(Е)-6-гептенкарбонової кислоти (2:1)

Сполука, вказана в заголовку, одержується за способом Прикладу 4 з тією відмінністю, що як реагент використовують 2,0 моль сульфату цинку, розчиненого у воді, і реакцію проводять при кімнатній температурі. Після відділення водного шару продукт виділяють випаровуванням двох третин

розчинника і розтиранням залишку в десятиразовому об'ємі діетилового ефіру. Випавший твердий осад фільтрують і висушують при температурі

50 °С. Таким чином, одержують 1,76 грамів (81 %) цинкової солі розувастатину, яка починає плавитися при 138 °С.