

P03 01771

DR. ASBÓTH · DR. BICZI & TÁRSA

ÜGYVÉDI ÉS SZABADALMI IRODA

4 1 8 7 1



Dr. Asbóth Domokos
Dr. Biczki Éva
Dr. Krajnyák András
Krenner Andrea
Schiller Erika

1013 Budapest, Váralja utca 3.
☒ H-1535 Budapest, Pf.: 901.
Tel. & fax: (+ 36 1) 201-80-42; 201-83-30; 214-82-26
E-mail: asbothd@abklaw-patent.hu
Internet: www.abklaw-patent.hu

ELJÁRÁS STATINOK NÁTRIUM SÓINAK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Bejelentő: Ranbaxy Laboratories Limited, New Delhi, India

A nemzetközi bejelentés napja: 2000.12.14.

Elsőbbsége: 1999.12.17.(1546/DEL/99) India

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/IB/00/01873

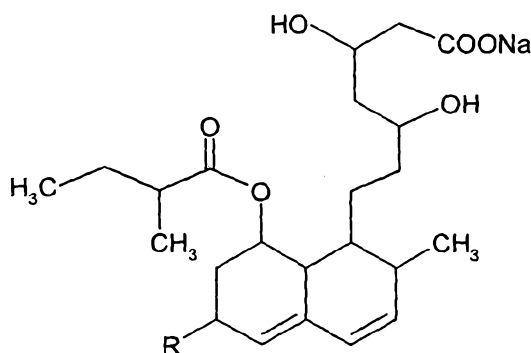
A nemzetközi közzététel száma: WO 01/44144

Képviselő: DR. ASBÓTH · DR. BICZI & TÁRSA ÜGYVÉDI ÉS SZABADALMI IRODA

NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA

KIVONAT

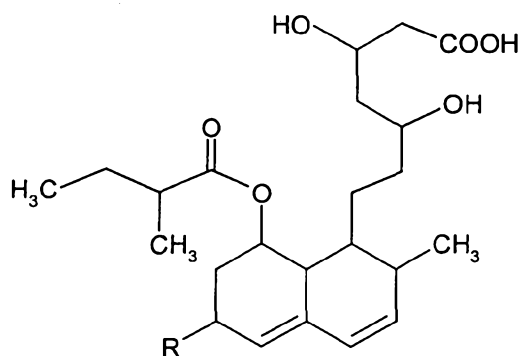
A találmány tárgya új eljárás az Ia képletű – ahol a képletben R jelentése hidrogénatom, metil- vagy hidroxil-csoport – vegyületek, összefoglaló néven: statinok nátrium-sóinak előállítására,



Ia

- 2 -

olyan módon, hogy az



I b

Ib általános képletű – ahol a képletben R jelentése a fenti - statinok hidroxisav formájának oldatát 2-etil-hexanoát-nátriummal reagáltatják, majd a statinok megfelelő nátrium-sóit azok oldatából kinyerik.

5

10

DR. ASBÓTH · DR. BICZI & TÁRSA
ÜGYVÉDI ÉS SZABADALMI IRODA

Dr. Asbóth Domokos
5 Dr. Bicz Éva
Dr. Krajnyák András
Krenner Andrea
Schiller Erika

1013 Budapest, Váralja utca 3.
☒ H-1535 Budapest, Pf.: 901.
Tel. & fax: + 36 1 201-80-42; 201-83-30; 214-82-26
E-mail: asbothd@abklaw-patent.hu
Internet: www.abklaw-patent.hu

NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA

ELJÁRÁS STATINOK NÁTRIUM SÓINAK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Bejelentő: Ranbaxy Laboratories Limited, New Delhi, India

15 Feltalálók: NARULA, Pardeep, Delhi, India

RAMAN, S., Tamil Nadu, India

KUMAR, Lakshmi, M., Warangal, India

KUMAR, Parveen, Haryana, India

A nemzetközi bejelentés napja: 2000.12.14.

20 Elsőbbsége: 1999.12.17.(1546/DEL/99) India

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/IB/00/01873

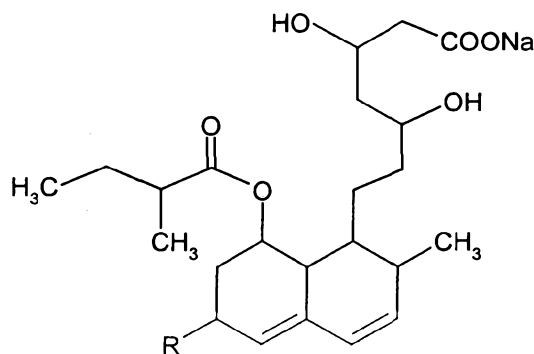
A nemzetközi közzététel száma: WO 01/44144

Képviselő: DR. ASBÓTH · DR. BICZI & TÁRSA ÜGYVÉDI ÉS SZABADALMI
IRODA

25

A TALÁLMÁNY TERÜLETE

A találmány tárgya eljárás statinok, nevezetesen az Ia képletű – ahol a képletben R jelentése hidrogénatom, metil- vagy hidroxil-csoport – vegyületek, így, a compactin, a
30 lovastatin és a pravastatin nátrium-sóinak előállítására.



Ia

R = H

R = CH₃

R = OH

5

A TALÁLmány Háttere

- 10 A „statin” nevű vegyület-család tagjai a 3-hidroxi-3-metil-glutaril koenzim A (HMG-CoA) reductáz inhibitorai. Ez a reductáz a sebesség meghatározó enzim a koleszterin bioszintézisében. Mint HMG-CoA reductáz inhibitorok; a statinok képesek a plazma koleszterin szintjét csökkenteni különböző emlősökben, beleértve az embert is és ezért hatásosak a hiperkoleszterémia kezelésében.

15

- Az ismert statinok közül csak kettőt állítanak elő közvetlenül fermentációval. Ezek a lovastatin (más néven mevinolin vagy monacolin-K) és a compactin (más néven mevastatin vagy ML-236B). Az egyéb statinokat kémiai vagy enzimatisz módszerekkel állítják elő a lovastatinból vagy compactinból. Ezen statinok egyike a pravastatin, mely
20 mostanában került előtérbe, mint a lovastatinnál vagy a compactinnál hatásosabb HMG-CoA reductáz inhibitor és amit a 4 346 227 számú USA-beli szabadalmi leírásban tettek közzé.

- Ezen vegyületek nátrium-sóinak előállítását a 4 448 979; a 4 346 227 és a 4 447 626 számú
25 USA-beli szabadalmi leírásokban közzétették. Az alkalmazott módszerekben lúgot, savat,

oldószereket, ioncserélő kromatográfiát használnak, melyet liofilizálási lépés követ, **nyersanyagként pedig a pravastatin lakton- vagy metil-észter formáját használják.**

Továbbá, a 4 432 996 számú USA-beli szabadalmi leírás a compactin nátrium-sójának előállítására ad meg egy módszert. Ez a módszer a compactin lakton-formáját alkalmazza kiindulási anyagként és a nátrium-só képzés magában foglalja a nátrium-hidroxid alkalmazását és az azt követő izolálást vákuumban történő szárazra párolással.

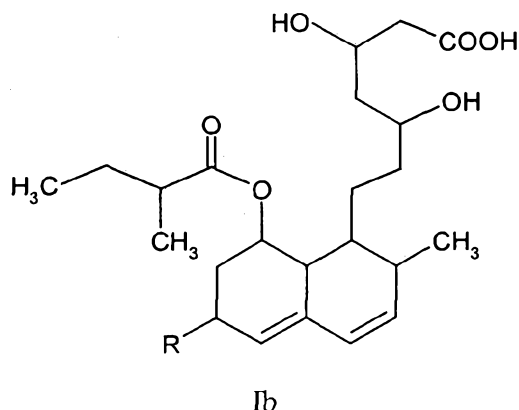
Az eddig ismert izolálási módszer az oldószer teljes eltávolítását foglalja magában, liofilizálással vagy vákuumban történő bepárlással együttesen. Ráadásul, az eljárás a feldolgozásra egy körülményes extrakciós műveletet tartalmaz és a kereskedelmi méretekben történő gyártás gazdaságtalan a nagyszámú technológiai lépés miatt. Hátrány az is, hogy ez a művelet időigényes és ipari méretekben költséges készülék szükséges hozzá.

A kémiai szintetizált HMG-CoA reduktáz inhibitorok közelmúltbeli kereskedelmi bevezetése szükségessé tette a statinok előállítására szolgáló magas hozamú, fermentációs alapú eljárások fejlesztését. Az eljárások ilyen módon történő fejlesztése, javítása magában foglalja a termelő mikroorganizmusok fejlesztését, az eljárás méretnövelését, a tenyésztő közeg fejlesztését vagy a visszaforgatási eljárás kidolgozását vagy egyszerűsítését.

A TALÁLMÁNY LEÍRÁSA

A találmány célja az, hogy a jelenlegi problémák megoldásával egy egyszerűsített és hatékony módszert szolgáltatson az ismert statinok nátrium- sóinak előállítására, olyan feltételek alkalmazásával, melyek kényelmesen alkalmazhatók kereskedelmi méretekben is.

A találmány tárgya, tehát, az Ia képletű statinok nátrium-sóinak előállítására és izolálására szolgáló eljárás. Az eljárás szerint úgy járunk el, hogy az Ib képletű statinok hidroxisav formájának oldatát



2-etil-hexanoát-nátriummal reagáltatjuk, majd a statinok megfelelő nátrium-sóit kinyerjük azok oldatából.

A találmány szerinti eljárás kiindulási anyaga a statinok hidroxi-sav formája. Ezeket a lakton-formából vagy más észterből vagy a statinok sóiból in situ állíthatjuk elő. A 2-etil-hexanoát-nátrium-sóját az irodalomból ismert módszerek szerint állíthatjuk elő.

Az alkalmazható oldószereket általában a statinok hidroxi-sav formájának oldékonyságától függően választjuk meg és ezek előnyösen vízzel nem elegyedő szerves oldószerek. Ezek lehetnek klórozott szénhidrogének, mint például kloroform, diklór-metán, diklór-etán és mások, továbbá aromás szénhidrogének, mint például benzol, toluol, xilol, ketonok, mint például metil-etil-ke-
15 ton, metil-izobutil-ke-
ton vagy észterek, mint például etil-acetát, butil-acetát, izopropil-acetát vagy izobutil-acetát vagy ezek keverékei. Gazdasági szempontok miatt a legelőnyösebben alkalmazható oldószer az etil-acetát.

Az irodalomból már ismert egyéb módszerek a jelen találmány szerinti eljárással együtt alkalmazhatók, így eljárásunk hatékonysága tovább javítható. Például a kristálysuszpenziót szűrés előtt lehűthetjük vagy előnyösen egy elegyedő „ellen-oldószert” használhatunk, hogy teljessé tegyük a kristály kiválást. Az ellen-oldószert az oldószerek több csoportjából választhatjuk, így előnyösen acetont és acetonitrilt, legelőnyösebben acetont vagy vízzel nem elegyedő oldószereket, mint étert és hexánt alkalmazhatunk.

A következő példák a jelen találmányt mutatják be; anélkül, hogy a találmány oltalmi körét azokra korlátoznánk:

1. PÉLDA

5 Pravastatin nátrium sójának előállítása (Ia, R = OH)

5 g pravastatin-laktont, melyet nyers termékként izolálunk egy *Streptomyces* baktérium faj fermentációs táptalajából, 15 ml metanol-víz (1:2) elegyben - mely körülbelül 3 tömeg % nátrium-hidroxidot tartalmaz - szuszpendálunk. A reakcióelegyet 35°C-ra melegítjük és
10 40-60 percig keverjük, amíg a hidrolízis teljes nem lesz. Az oldat pH-ját tömény sósavval ~4,0-re állítjuk. A pravastatin hidroxi-sav formáját etil-acetáttal extraháljuk, 20-30 perces kevertetéssel és az etilacetátos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Sztöchiometrikus mennyiségű 2-etil-hexanoát-nátrium-sót adunk az etil-acetátos fázishoz és óvatosan keverjük 2 órán át, amíg a pravastatin-nátrium-só el nem kezd kiválni. A
15 szuszpenziót 5-10°C-ra hűtjük, 60 percen át tovább kevertetjük, a terméket szűrjük, mossuk és szárítjuk.

Így; 2,8 g pravastatin-nátrium-sót kapunk, száraz por formában.

2. PÉLDA

20

Mindenben az 1. példa szerint járunk el addig, hogy a pravastatin-nátrium sója kezd kiválni, ekkor 12,5 ml acetont adunk a szuszpenzióhoz, 5-10°C közé hűtjük és 60 percen át tovább kevertetjük. A terméket szűréssel izoláljuk és így körülbelül 3,2 g pravastatin nátrium-sót kapunk száraz porként.

25

3. PÉLDA

Compactin nátrium sójának előállítása (Ia, R = H)

5 g compactin-laktont, melyet nyers termékként izolálunk egy *Penicillium* baktérium faj
30 fermentációs táptalajából, 15 ml metanol : víz (1:2) elegyben - mely körülbelül 3 tömeg % nátrium-hidroxidot tartalmaz - szuszpendálunk. A reakcióelegyet 35°C-ra melegítjük és addig kevertetjük, amíg a hidrolízis teljes nem lesz. Az oldat pH-ját tömény sósavval ~4,0-

re állítjuk. A compactin hidroxisav formáját etil-acetáttal extraháljuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Sztöchiometrikus mennyiségű 2-etil-hexanoát-nátrium-sót adunk az etil-acetátos fázishoz és óvatosan addig kevertetjük, amíg a compactin-nátrium-só el nem kezd kiválni. A szuszpenziót 5-10°C közé hűtjük, 60 percen át tovább kevertetjük.

Termék: 2,5 g compactin-nátrium-sót izolálunk, száraz por formában.

4. PÉLDA

Mindenben a 3. példa szerint járunk el addig, hogy a compactin-nátrium sója kezd kiválni, ekkor 12,5 ml acetont adunk a szuszpenzióhoz, 5-10°C közé hűtjük és 60 percen át tovább kevertetjük.

Így; 2,9 g compactin-nátrium sót izolálunk, száraz porként.

5. PÉLDA

Lovastatin nátrium sójának előállítása (Ia, R = CH₃)

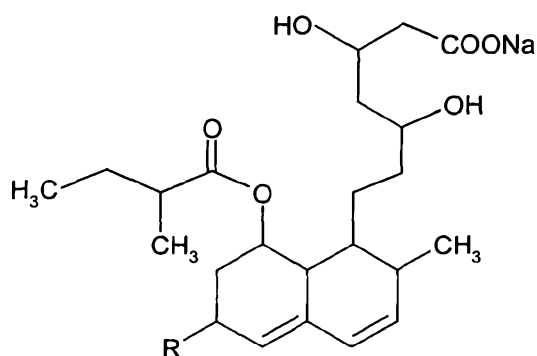
5 g lovastatin-laktont, melyet nyers termékként izolálunk egy *Aspergillus* baktérium faj fermentációs táptalajából, 15 ml metanol-víz (1:2) elegyben - mely körülbelül 3 tömeg % nátrium-hidroxidot tartalmaz - szuszpendálunk. A reakcióelegyet 35°C-ra melegítjük és addig kevertetjük, amíg a hidrolízis teljes nem lesz. Az oldat pH-ját tömény sósavval ~4,0-re állítjuk. A lovastatin hidroxisav formáját etil-acetáttal extraháljuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Sztöchiometrikus mennyiségű 2-etil-hexanoát-nátrium-sót adunk az etil-acetátos fázishoz és óvatosan addig kevertetjük, amíg a lovastatin-nátrium-só el nem kezd kiválni. A szuszpenzióhoz 12,5 ml acetont adunk, majd 5-10°C közötti hőmérsékletre hűtjük, 60 percen át tovább kevertetjük.

Termék: 4,0 g lovastatin-nátrium-sót izolálunk, száraz por formában.

Bár a jelen találmányt az egyedi megvalósítások szempontjából írjuk le, bizonyos módosítások és javítások, amelyek nyilvánvalóak egy átlagos szakértő számára, szintén a jelen találmány oltalmi körébe értendők.

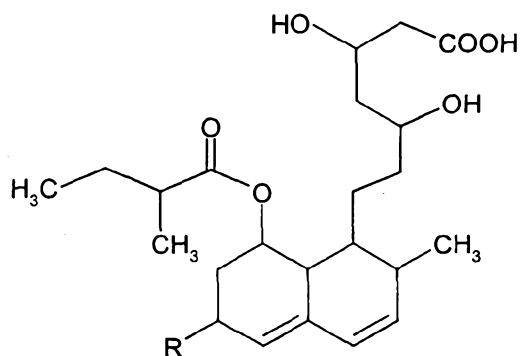
SZABADALMI IGÉNYPONTOK:

- 5 1. Eljárás az Ia képletű – ahol a képletben R jelentése hidrogénatom, metil- vagy hidroxil-csoport – vegyületek, összefoglaló néven: statinok nátrium-sóinak előállítására,



Ia

azzal jellemezve, hogy az



Ib

Ib általános képletű – ahol a képletben R jelentése a fenti - statinok hidroxil-sav formájának oldatát 2-etil-hexanoát-nátriummal reagáltatjuk, majd a statinok megfelelő nátrium-sóit azok oldatából kinyerjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként használt hidroxil-sav formában lévő I b általános képletű – ahol a képletben R

jelentése a fenti – vegyületet egy lakton-formából vagy a statinok más észter vagy só formájából in situ előállított formában alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakció közegeként egy oldószerből vagy oldószerek keverékéből álló rendszert használunk, melyeket klórozott szénhidrogének, aromás szénhidrogének, ketonok, észterek és ezek keverékei közül választjuk.
4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a klórozott szénhidrogénként kloroformot, diklór-metánt vagy diklór-etánt használunk.
5. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy ketonként metil-izobutil-ketont vagy metil-etil-ketont használunk.
6. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aromás szénhidrogénként toluolt, xilolt vagy benzolt közül használunk.
7. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy észterként etil-acetátot, butil-acetátot, izopropil-acetátot vagy izobutil-acetátot használunk.
8. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy oldószerként etil-acetátot alkalmazunk.
9. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kicsapás elősegítésére egy elegyedő ellen-oldószert adunk az oldathoz.
10. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy ellen-oldószerként szerves oldószert, mint például acetont, acetonitrilt, étert vagy hexánt alkalmazunk.
11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy ellen-oldószerként acetont alkalmazunk.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a statinok nátrium-sóit szűréssel nyerjük ki.
13. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kristály-szuszpenziót szűrés előtt lehűtjük.

A bejelentő helyett a meghatalmazott:

DR. ASBÓTH · DR. BICZI & TÁRSA
ÜGYVÉDI ÉS SZABADALMI IRODA
1535 Budapest, Pf: 901.

(Dr. ASBÓTH Domokos)