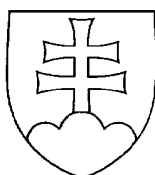


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **3602-91**
(22) Dátum podania: **27.11.91**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P 40 40 026.3,
MI 91A 002 125**
(32) Dátum priority: **14.12.90, 31.07.91**
(33) Krajina priority: **DE, IT**
(40) Dátum zverejnenia: **17.06.92**
(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: **06.08.99**
(86) Číslo PCT:

(11) Číslo dokumentu:

280 115

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. 6:

C 07D 213/55
A 61K 31/44

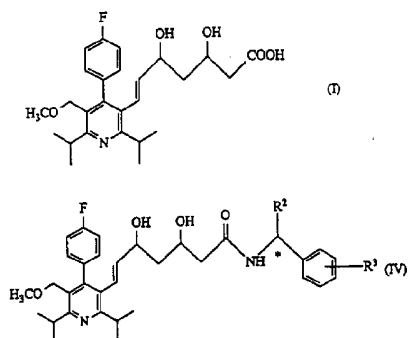
(73) Majiteľ patentu: **BAYER AKTIENGESellschaft, Leverkusen, DE;**

(72) Pôvodca vynálezu: Angerbauer Rolf, Dr., Wuppertal, DE;
Fey Peter, Dr., Wuppertal, DE;
Hübsch Walter, Dr., Wuppertal, DE;
Philipps Thomas, Dr., Köln, DE;
Bischoff Hilmar, Dr., Wuppertal, DE;
Petzinna Dieter, Dr., Düsseldorf, DE;
Schmidt Delf, Dr., Wuppertal, DE;
Thomas Günter, Dr., Wuppertal, DE;

(54) Názov vynálezu: **Kyselina 7-[4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énová, spôsob jej výroby, farmaceutický výrobok túto látku obsahujúci a medziprodukt na jej výrobu**

(57) Anotácia:

Je opísaná 7-[4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énová kyselina vzorca (I) a jej soli v základnej a izomérskej forme, spôsob jej výroby, medziprodukt tohto spôsobu všeobecného vzorca (IV), farmaceutický prostriedok s jej obsahom a jej použitie ako liečiva, najmä na znižovanie obsahu cholesterolu v krvi.



Oblasť techniky

Vynález sa týka kyseliny 7-[4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énovej, spôsobu jej výroby, farmaceutického výrobku túto látku obsahujúceho a medziproduktu na jej výrobu.

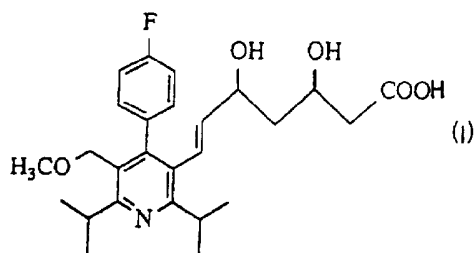
Doterajší stav techniky

Je známe, že laktónové deriváty izolované z kultúr plesní sú inhibítormi 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl koenzým A reduktázy (HMG-CoA-reduktáza) (Mevinolin, EP 22472, US 4 231 938).

Okrem toho je známe, že pyridín-substituované dihydroxyhepténové kyseliny sú inhibítormi HMG-CoA-reduktázy (EP 325 130, EP 307 342, EP 306 929).

Podstata vynálezu

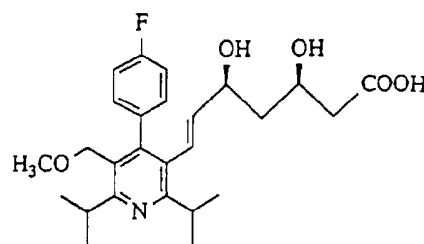
V súčasnosti sa zistilo, že kyselina 7-[4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énová všeobecného vzorca (I)



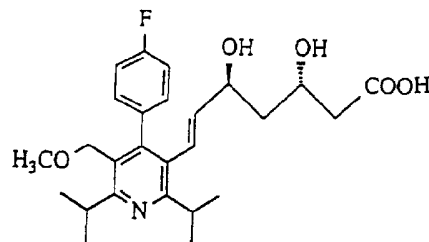
a jej soli, prípadne v izomérnej forme, majú silnejší inhibičný účinok na HMG-CoA-reduktázu, a tak spôsobujú prekvapujúco dobré zníženie obsahu cholesterolu v krvi.

Kyselina 7-[4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énová môže byť vo forme svojich soli. Všeobecne ide o soli s organickými alebo anorganickými bázami. V rozsahu predloženého vynálezu sú výhodné fyziologicky prijateľné soli. Fyziologicky prijateľnými soľami kyseliny 7-[4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énovej podľa vynálezu môžu byť kovové alebo amóniové soli. Výhodné sú soli sodné, draselné, horečnaté alebo vápenaté, ako i amóniové soli, odvodené od amoniaku alebo organických aminov, ako je napríklad metylamín, etylamín, propylamín, izopropylamín, di- prípadne trietylamin, diizopropylamin, di-, prípadne trietanolamin, dicyklohexylamin, arginín, lyzín alebo etyléndiamín. Obzvlášť výhodné sú soli sodné a draselné.

7-[4-(4-Fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énová kyselina podľa vynálezu, ako i jej soli majú dva asymetrické uhlíkové atómy, najmä obidva atómy uhlíka, na ktoré sú viazané hydroxyskupiny a môžu preto existovať v rôznych stereochemických formách. Vynález zahŕňa jednotlivé izoméry a tak tiež ich zmesi. Látky podľa vynálezu sa tak môžu podľa relatívneho postavenia hydroxyskupín vyskytovať v erytro- alebo v treo-konfigurácii:



erytro - forma



treo - forma

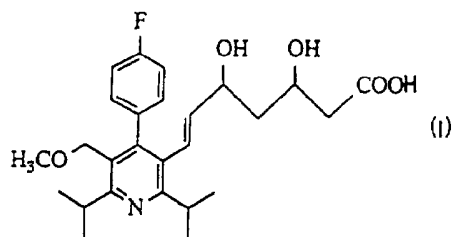
Výhodná je erytro-konfigurácia.

Od zlúčeniny tak v treo-, ako tiež v erytro-konfigurácii existujú vždy dva enantioméry, najmä 3R,5S-izoméry, prípadne 3S,5R-izoméry (erytro-forma), ako i 3R,5R-izoméry a 3S,5S-izoméry (treoforma). Výhodné sú 3R,5S/3S,5R-racemát, ako i 3R,5S-enantiomér.

Vzhľadom na dvojitú väzbu môžu zlúčeniny podľa vynálezu existovať v E-konfigurácii alebo Z-konfigurácii. Výhodné sú tie zlúčeniny, ktoré sú v E-konfigurácii.

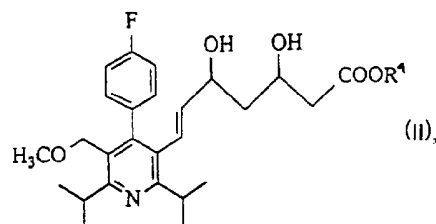
Obzvlášť výhodné sú (+)-enantioméry substituované pyridyl-dihydroxy-hepténovej kyseliny v erytro-(E)-konfigurácii a taktiež ich soli.

7-[4-(4-Fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énová kyselina všeobecného vzorca (I)



ako i jej soli, prípadne v izomérnej forme, sa pripraví, keď sa

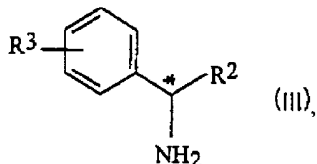
A) v prípade racemických produktov hydrolyzuje zodpovedajúci racemický ester všeobecného vzorca (II)



v ktorom

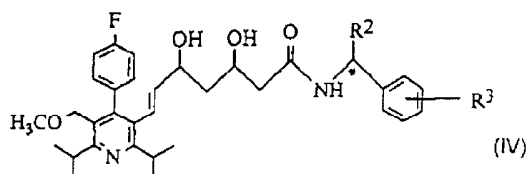
R¹ znamená C₁-C₄-alkyl alebo benzyl, alebo

B) v prípade stereoizoméren jednotných produktov sa najprv racemické estery všeobecného vzorca (II) prevedú pôsobením (+)- alebo (-)-enantiomérov amínu všeobecného vzorca (III)



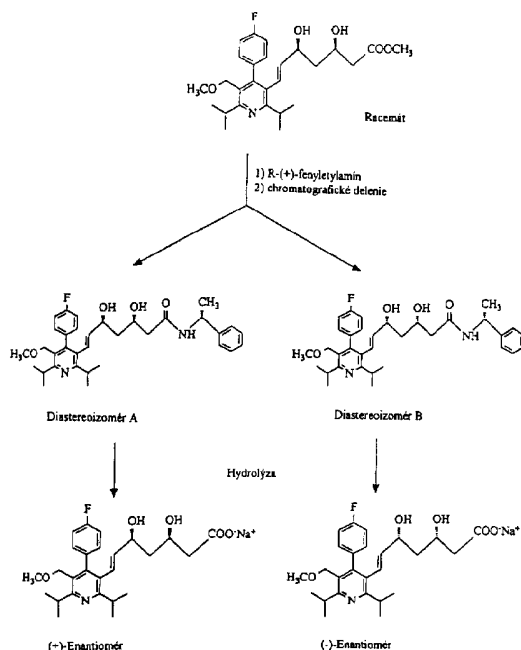
kde

R^2 prípadne hydroxylom substituovaný C_1 - C_4 -alkyl a R^3 znamená vodík, halogén, C_1 - C_4 -alkyl alebo C_1 - C_4 -alkoxy, na zodpovedajúce diastereoméren amidy všeobecného vzorca (IV)



zmes diastereomérnych amidov sa rozdelí chromatograficky alebo kryštalizáciou na jednotlivé diastereoméren, a nakoniec sa čisté diastereoméren amidy hydrolyzujú na enantioméren čisté produkty.

Spôsob môže byť napríklad znázornený nasledujúcou schémou:



Hydrolyza esteru vzorca (II) sa všeobecne vykonáva tak, že sa ester spracuje bázou v inertnom rozpúšťadle, pričom všeobecne najprv vznikne soľ, ktorá sa nakoniec v druhom stupni spracovaním s kyselinou prevedie na voľnú kyselinu všeobecného vzorca (I).

Ako rozpúšťadlá sú na hydrolyzu esterov vhodné voda alebo na zmydlenie esterov bežné organické rozpúšťadlá. Medzi ne patria výhodne alkoholy, ako je metanol, etanol,

propanol, izopropanol alebo butanol alebo étery ako tetrahydrofurán alebo dioxán alebo dimetylformamid alebo dimetylsulfoxid. Obzvlášť výhodné sú alkoholy ako metanol, propanol alebo izopropanol. Je rovnako možné používať zmesi uvedených rozpúšťadiel.

Ako báza na hydrolyzu esterov sú vhodné bežné anorganické bázy. K nim výhodne patria hydroxidy alkalických kovov alebo hydroxidy kovov alkalických zemín, ako je napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný alebo hydroxid bárnatý alebo uhličitany alkalických kovov, ako je uhličitan sodný alebo draselný alebo hydrogenuhličitan sodný alebo alkoholáty alkalických kovov, ako je metanolát sodný, etanolát sodný, metanolát draselný, etanolát draselný alebo terc.-butanolát draselný. Ako obzvlášť výhodné sa používajú hydroxid sodný alebo hydroxid draselný.

Hydrolyza esteru sa všeobecne vykonáva v teplotnom rozsahu od $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodne od $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Všeobecne sa hydrolyza esteru vykonáva za normálneho tlaku. Je ale tiež možné pracovať za zníženého tlaku alebo za pretlaku (napr. od $0,5$ až $5 \cdot 10^5$ Pa).

Pri vykonávaní hydrolyzy sa všeobecne báza používa v množstve od 1 do 3 mol, výhodne 1 až 5 mol, vzťahujúc na 1 mol esteru. Obzvlášť výhodne sa používajú molárne množstvá reaktantov. Pri vykonávaní hydrolyzy vznikajú v prvom stupni soli kyseliny podľa vynálezu, ktoré môžu byť izolované. Kyselina podľa vynálezu sa získava spracovaním soli s bežnými anorganickými kyselinami. K tým patrí výhodne minerálna kyselina ako napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová alebo kyselina fosforečná. Ako výhodné sa pri výrobe karboxylovej kyseliny preukázalo okyslenie bázeckej zmesi po hydrolyze bez izolácie solí v druhom stupni.

Reakcia esteru vzorca (II) s enantiomérnymi amínmi vzorca (III) na diastereoméren amidy vzorca (IV) sa všeobecne vykonáva v inertných rozpúšťadlách.

Ako rozpúšťadlá sú vhodné bežné organické rozpúšťadlá používané na amidáciu. Hlavné k nim patria étery ako dietyléter, dioxán alebo tetrahydrofurán alebo chlórované uhľovodíky ako metylénchlorid alebo chloroform alebo dimetylformamid. Obzvlášť výhodné sa používa zodpovedajúci amín vzorca (III) v prebytku, prípadne s tetrahydrofuránom alebo dioxánom ako rozpúšťadlom.

Reakcia sa výhodne vykonáva v rozmedzí $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$, všeobecne v teplotnom rozsahu od $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Reakcia sa všeobecne vykonáva za normálneho tlaku, je však tiež možné pracovať za zníženého alebo zvýšeného tlaku.

Pri reakcii sa ako výhodné preukázalo použiť amín priamo ako rozpúšťadlo vo veľmi veľkom prebytku alebo pri použití ďalšieho rozpúšťadla v až 10-násobnom prebytku.

Hydrolyza diastereomérnych amidov vzorca (IV) sa vykonáva bežnými metódami, napríklad spracovaním amidu bázami alebo kyselinami v inertných rozpúšťadlách.

Ako inčné rozpúšťadlá sú vhodné voda a/alebo organické rozpúšťadlá. Ako organické rozpúšťadlá sú obzvlášť vhodné alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol alebo izopropanol alebo éter ako dietyléter, dioxán alebo tetrahydrofurán. Obzvlášť výhodné sú voda alebo zmesi voda/alkohol.

Ako kyseliny sú na hydrolyzu amidov vhodné bežné anorganické alebo organické kyseliny. Výhodné sú kyseliny chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, ako i kyselina metánsulfónová alebo toluénsulfónová.

Ako bázy sú na hydrolýzu amidov vhodné bežné anorganické bázy, ako je hydroxid sodný alebo draselný alebo metanolát sodný alebo draselný alebo etanolát sodný alebo draselný alebo uhličitan sodný alebo draselný.

Výhodne sa hydrolýza amidov v prípade fenetylamidu vykonáva v etanolickej kyseline chlorovodíkovej a v prípade fenylglycinolamidu v hydroxide sodnom, prípadne za prítomnosti alkoholu.

Hydrolýza diastereomérnych amidov vzorca (IV) sa všeobecne vykonáva v teplotnom rozmedzí od 0 °C do 150 °C, výhodne od +20 °C do +100 °C.

Hydrolýza amidov sa všeobecne vykonáva za normálneho tlaku, môže ale tiež byť vykonávaná za tlaku zníženého alebo zvýšeného.

Je tiež možné vyrobiť enantiomérené čisté soli vzorca (I) tak, že sa zodpovedajúci racemát robí bežnými spôsobmi, používanými v chromatografii.

Východiskové látky aminy vzorca (III) sú známe alebo môžu byť pripravené známymi metódami. Výhodne sa pri reakcii podľa vynálezu používajú aminy vzorca III, v ktorom R¹ znamená vodík a R² znamená metyl alebo hydroxymetyl.

Diastereomérené amidy vzorca (IV) sú nové. Sú cennými medziproduktmi pri výrobe enantiomérené čistej substituovanej pyridyl-dihydroxy-hepténovej kyseliny a jej solí.

Substituovaná pyridyl-dihydroxy-hepténová kyselina podľa vynálezu, jej soli, ako i izomérené formy majú cenné, v porovnaní so stavom techniky, farmakologické vlastnosti, obzvlášť sú vysoko účinnými inhibítormi 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl koenzým A (HGM-CoA) reduktázy a v dôsledku toho inhibítormi biosyntézy cholesterolu. Môžu sa preto teda použiť na liečenie hyperlipoproteinémie. Účinné látky podľa vynálezu okrem toho spôsobujú pokles hladiny cholesterolu v krvi.

Farmakologická účinnosť zlúčenín podľa vynálezu bola stanovená nasledujúcimi testami:

A) Stanovenie enzymatickej aktivity bolo vykonané modifikovaným postupom podľa G. C. Nessa a spol., Archives of Biochemistry and Biophysics 197, 493 - 499 (1979). Samci Rico kryš (tel. hmotnosť 300 až 400 g) boli kŕmení 11 dní práškovitou potravou Altromin, ku ktorej bolo pridaných 40 g cholesterylamínu/kg potravy. Po dekapitácii bola zvieraťam vybraná pečeň a uložená do ľadu. Pečeň bola rozdrvená a homogenizovaná trikrát v Potter - Elvehjemovom homogenizátore v 3 objemoch 0,1 M sacharózy, 0,05 M KCl, 0,04 M K₂H₂P₂O₇ - fosfátu (zmes K₂HPO₄ a KH₂PO₄ s pH 7), 0,03 M kyseliny etyléndiamintetraoctovej, 0,002 M ditiotreit (SPE)-pufru (pufr sacharóza - fosfát - kyselina EDTA) pH 7,2. Potom bola odstredovaná 15 minút a sediment bol odložený. Supernatant bol sedimentovaný 75 minút pri 1 000 000 g. Peleta bola vybraná do 5-násobku svojho objemu SPE pufru, homogenizovaná a zmrazená pri -78 °C a skladovaná (roztok enzýmu).

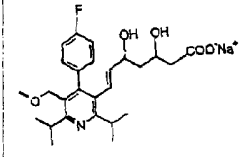
Testovali sa zlúčeniny (prípadne Mevinolin ako referenčná látka) rozpustené v DMF za prídavku 5 % obj. 1 N NaOH a použité po 10 µl v rôznych koncentráciách v enzymovom teste. Test je naštartovaný po 20 - minútovej predchádzajúcej inkubácii zlúčenín s enzýmom pri 37 °C. Na test bolo použitých 0,380 ml, obsahujúcich 4 µmol glukóza-6-fosfátu, 1,1 mg hovädzieho sérového albumínu, 2,1 µmol ditiotreitu, 0,35 µmol NADP (beta-nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfát), 1 jednotku glukóza-6-fosfátdehydrogenázy, 35 µmol K₂H₂P₂O₇-fosfátu pH 7,2, 20 µl enzymového prípravku a 56 mmol 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl koenzýmu A (glutaryl-3-¹⁴C) 100 000 dpm.

Inkubuje sa 60 minút pri 37 °C a reakcia sa skončí prídavkom 300 µl 0,25 M HCl. Po ďalšej inkubácii 60 minút

pri 37 °C sa národa odstredí a 600 µl supernatantu sa nanesie na kolónu 0,7 x 4 cm, plnenú 5-chlorid aniónovýmennou živcou s veľkosťou zrna 0,074 až 0,147 mm. Potom sa premyje 2 ml destilovanej vody a eluuje premývacou vodou s 3 ml scintilačnej kvapaliny a spočíta sa v scintilačnom čítači. IC₅₀-hodnoty sa stanovujú vynesením percentuálneho zníženia proti koncentrácii zlúčeniny v teste a intrapoláciou. Na stanovenie relatívnej inhibičnej schopnosti sa hodnota IC₅₀ referenčnej substancie mevinolínu hodnotí ako 100 a porovnáva sa so súčasne stanovenou hodnotou IC₅₀ testovanej zlúčeniny.

Porovnanie relatívnej aktivity zlúčeniny podľa príkladu 1 s mevinolínom ako referenčnou látkou podľa testovacej metódy A/je uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Tabuľka

zlúčenina	relatívna aktivita
mevinolin	1
	110

B) Pôsobenie zníženia sérového cholesterolu zlúčeninami podľa vynálezu na krvnú hladinu cholesterolu u psov sa zisťovalo viactýždennými pokusmi s potravou. Na tento účel boli skúšané substancie podávané v priebehu viacerých týždňov raz denne vo forme kapsuly zdravým psom plemena beagle spolu s potravou p.o. K potrave bol počas celého obdobia pokusu, t. j. pred, počas a po aplikačnej perióde skúšanej substancie prímiešaný colestyramín (4 g/100 g potravy 9 ako sekvestrant žľových kyselín). Dvakrát týždenne bola psom odoberaná venózna krv a enzymaticky bol stanovený obsah cholesterolu obchodne dostupným gitom na test. Hodnoty sérového cholesterolu počas aplikačnej periódy boli porovnávané s hodnotami sérového cholesterolu pred aplikačnou periódou (kontrola).

K predloženému vynálezu patria tiež farmaceutické prípravky, ktoré obsahujú okrem inertných, netoxických, farmaceuticky vhodných pomocných a nosných látok jednu alebo viacero zlúčenín všeobecného vzorca (I) alebo sú tvorené jednou alebo viacerými účinnými látkami vzorca (I), ako i spôsoby prípravy týchto prípravkov.

Účinné látky vzorca (I) sú v týchto prípravkoch v koncentracii od 0,1 do 99,5 % hmotn., výhodne od 0,5 do 95 % hmotn. vzťahnuté na celkovú zmes.

Okrem účinných látok vzorca (I) môžu farmaceutické prípravky obsahovať tiež ďalšie farmaceuticky vhodné účinné látky.

Uvedené farmaceutické prípravky môžu byť vyrobené bežným spôsobom známymi metódami, napríklad s pomocnou alebo nosičovou látkou (látkami).

Všeobecne sa ako vhodné prejavilo kvôli dosiahnutiu požadovaných výsledkov podávanie účinnej látky (látok) vzorca (I) v celkovom množstve od asi 0,1 µg/kg do asi 100 µg/kg, výhodne v celkovom množstve od asi 1 µg/kg do 50 µg/kg telesnej hmotnosti počas 24 hodín, prípadne vo forme viacerých jednotlivých dávok.

Uvedené množstvá sa môžu vhodne upraviť, a to v závislosti od druhu a telesnej hmotnosti ošetrovaného objektu, individuálnej odozvy na liek, druh a závažnosť ochoro-

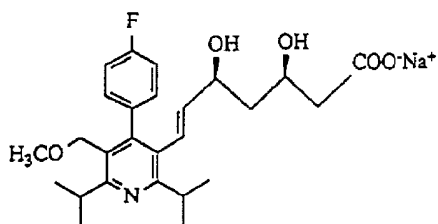
renia, druhu prípravku a aplikácie, ako i prípadne intervalu, v ktorom sa podávanie realizuje.

Nasledujúce príklady slúžia na ilustráciu vynálezu a v žiadnom prípade ho neobmedzujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

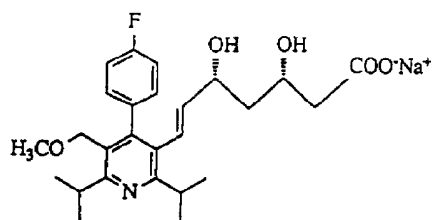
Príklad 1

3R,5S-(+)-Nátrium-erytro-(E)-7-[4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoát



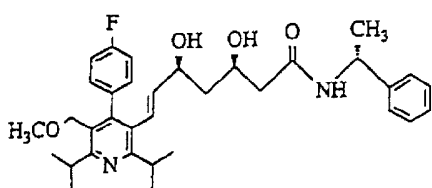
Príklad 2

3S,5R-(-)-Nátrium-erytro-(E)-7-[4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoát

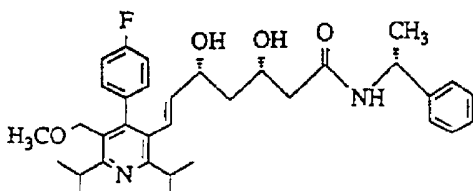


Variant A spôsobu - delenie R-(+)-fenyletylamínom

a) Výroba a delenie diastereoimérnych fenetylamidov



Diastereoizomér A1



Diastereoizomér B1

4,7 g (10 mmol) metyl-erytro-(E)-4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoátu sa rozpustí v 20 ml R-(+)-fenyletylamínu a zahrieva 72 hodín na 40 °C. Reakčný roztok sa naleje do 150 ml vody a pH roztoku sa nastaví na 4 1N kyselinou

chlorovodíkovou. Potom sa niekoľkokrát extrahuje éterom. Spojené organické extrakty sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, sušia sa nad síranom horečnatým a odparia sa. Po predčistení cez silikagél 63 - 200 µm (elučné činidlo octan/petroléter 4/6 → 6/4) sa delí na 15 µm - hotovej kolóne (elučné činidlo octan/petroléter 1/1).

Výťažok: 2,1 g diastereoiméru A1 (37,4 % teor.)

1,5 g diastereoiméru B1 (26,6 % teor.)

b) Výroba enantioméne čistej sodnej soli (pr. 1/2)

2,1 g (3,7 mmol) diastereoiméru A1 sa rozpustí v 70 ml 15 % etanolu a po prídavku 13 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej sa zahrieva 48 hodín pod refluxom. Po ochladení sa supernatant odfiltruje a zvyšok sa viackrát rozmieša s etanolom. Spojené etanolové roztoky sa odparia a zvyšok sa vyberie do 50 ml vody a 50 ml dichlórmetánu. pH roztok sa upraví na 3,5 1N kyselinou chlorovodíkovou a roztok sa potom viackrát extrahuje dichlórmetánom. Spojené organické roztoky sa sušia nad síranom sodným a odparia sa. Zvyšok sa vyberie do 50 ml tetrahydrofuránu/vody 1/1 a pH sa nastaví na hodnotu 7,5 1N hydroxidom sodným. Tetrahydrofurán sa odparí na rotačnej odparke a zvyšný vodný roztok sa lyofilizuje. Surový lyofilizát sa prečistí cez RP 18 (elučné činidlo: acetonitril : voda 30/70). Po vymrazení frakcií obsahujúcich produkt sa získa 8,50 mg (48 % teória) (+)-enantioméne sodnej soli (pr. 1).

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta (ppm) = 1,0 (m, 1H), 1,23 (d, 6H), 1,28 (d, 6H), 1,3 (m, 1H), 1,75 (dd, 1H), 1,98 (dd, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,2 - 3,4 (m, 3H), 3,52 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 5,28 (dd, 1H), 6,17 (d, 1H), 7,1 - 7,3 (m, 4H).

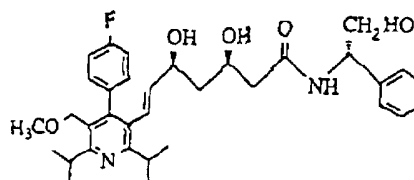
Špecifická otáčavosť (EtOH): (α)_D²⁰ = 24,1° (c = 1,0)

Z 1,5 g (2,6 mmol) diastereoiméru B1 sa uvedeným postupom získalo 800 mg (61,5 % teor.) (-)-enantioméne sodnej soli (pr. 2).

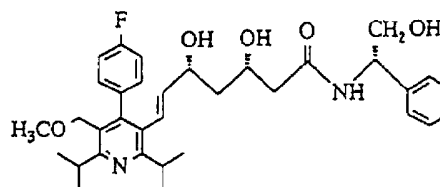
Špecifická otáčavosť (EtOH): (α)_D²⁰ = -23,2° (c = 1,0)

Variant B spôsobu - delenie racemátu pomocou S-(+)-fenylglycinolu

a) Výroba diastereoimérnych fenylglycinolamidov



Diastereoizomér A2



Diastereoizomér B2

418 g (0,88 mol) metyl-erytro-(E)-7-[4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoátu a 360 g (2,6 mol) S-(+)-fenylglycinolu sa rozpustí v 1 l absolútneho tetrahydrofuránu a zahrieva 96 hodín na 50 °C. Po ochladení na teplotu miestnosti sa pridá 1 l vody, pH roztoku sa nastaví na 4 5N kyselinou chlorovodíkovou a trikrát sa extrahuje vždy 400 ml éteru. Spojené organické fázy sa premyjú 400 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, sušia sa síranom sodným a odpa-

ria sa na rotačnej odparke. Zvyšok (500 g surového produktu) sa po dvoch častiach pretiahne stĺpcom (vždy asi 1,8 kg silikagél) (elúcia octan/petroléter 8/2). Získa sa tak 350 g predčisteného surového produktu, ktorý je tvorený obooma diastereomérnymi amidmi. Predčistený surový produkt sa v 7 podieloch á 50 g delí na stĺpci silikagél (Büchi - stĺpec, dĺžka 63 cm, priemer 7 cm, silikagél 20 µm, nanášanie vzorky 100 ml zabrušenou vzorkovnicou).
Výťažok: 195 g (38,2 % teória) diastereoméru A2. Diastereomér B2 nebol izolovaný čistý, ale pri vymývání stĺpca sa môže získať na prípadné neskoršie použitie ako surový produkt.

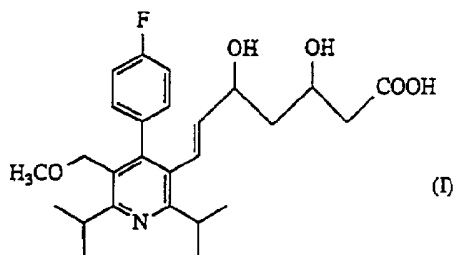
b) Výroba enantioméne čistej sodnej soli (pr. 1/2)

195 g (0,34 mol) diastereoméne čistých amidov A2 sa rozpustí v 1 l etanolu p.a. a po pridaní 1,2 l 1N hydroxidu sodného sa cez noc zahrieva na teplote refluxu. Po vychladnutí na teplotu miestnosti sa supernatant oddekuje a olejovitý zvyšok sa trikrát rozmieša vždy s 50 ml etanolu p.a. Roztoky sa spoja a odparia. Zvyšok sa vyberie do 500 ml vody a 500 ml metylénchloridu a pH roztoku sa nastaví na 3,5 1N kyselinou chlorovodíkovou. Potom sa organická fáza oddelí a vodná fáza sa trikrát extrahuje vždy 400 ml metylénchloridu. Spojené organické fázy sa sušia (síran sodný) a odparia. Zvyšok sa rozpustí v 100 ml tetrahydrofuránu a roztok sa zriedi 500 ml vody. Potom sa hodnota pH nastaví na 7,5 1N hydroxidom sodným, tetrahydrofurán sa odtiahne na rotačnej odparke a zvyšný vodný roztok sa lyofilizuje.

Získa sa 142 g surového lyofilizátu, ktorý bol kvôli odsoleniu ďalej v 27 podieloch po 5 g a 2 podieloch po 3,5 g prečistený na stĺpci RP 18 (dĺžka 40 cm, priemer 3 cm, silikagél RP 18, 30 µm, elučné činidlo acetonitril/voda 30/70) a odsolený. Všetky frakcie, obsahujúce produkt, sa spoja, acetonitril sa odtiahne na rotačnej odparke a vodný zvyšok sa lyofilizuje. Výťažok: 102 g (62,5 % teória) (+)-enantioméne sodnej soli (pr. 1).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kyselina 7-[4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énová so vzorcom (I)



a jej soli, v základnej a izoménej forme.

2. Kyselina 7-[4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énová so vzorcom (I) podľa nároku 1 a jej soli v erytro-konfigurácii.

3. Kyselina 7-[4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énová so vzorcom (I) podľa nároku 1 a jej soli ako (+)-enantioméry.

4. Kyselina 7-[4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énová so vzorcom (I) podľa nároku 1 a jej soli ako (+)-enantioméry v erytro-konfigurácii.

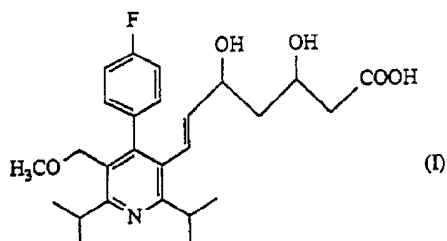
5. Kyselina 7-[4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énová kyselina so vzorcom (I) podľa nároku 1 ako sodná, draselná, horečnatá a amóniová soľ, v základnej a izoménej forme.

6. Kyselina 7-[4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énová so vzorcom (I) podľa nároku 1, ktorou je 3R, 5S -(+)-nátrium-erytro-(E)-7-[4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoát.

7. 7-[4-(4-Fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetylpyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énové kyseliny so vzorcom (I) podľa nárokov 1 až 6 na použitie ako liečivo na liečenie hyperlipoproteinémie.

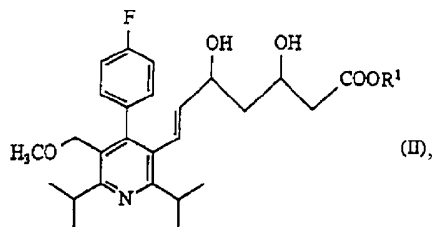
8. 7-[4-(4-Fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetylpyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énová so vzorcom (I) podľa nárokov 1 až 6 na použitie ako liečivo na liečenie arteriosklerózy.

9. Spôsob výroby kyseliny 7-[4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énovej so vzorcom (I),



a jej soli, v základnej a izoménej forme, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa

(A) v prípade racemických produktov hydrolyzuje zodpovedajúci racemický ester so všeobecným vzorcom (II)

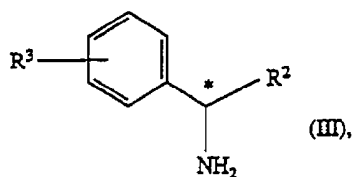


v ktorom znamená

R¹ alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo benzylovú skupinu,

alebo sa

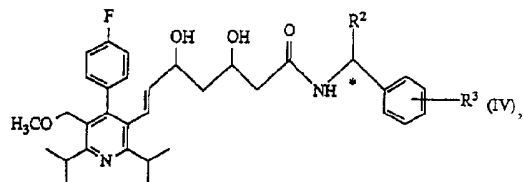
(B) v prípade stereoizoméne jednotných produktov prevedie racemický ester so všeobecným vzorcom (II) pomocou (+)- alebo (-)-enantioméneho amínu so všeobecným vzorcom (III)



v ktorom znamená

R² prípadne hydroxyskupinou substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami a

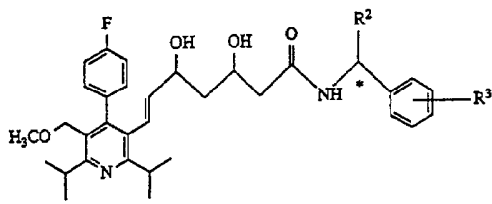
R^3 vodíkový atóm, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo alkokyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, na zodpovedajúce diastereoméne amidy so všeobecným vzorcom (IV)



tieto sa rozdeľia pomocou chromatografie alebo kryštalizácie na jednotlivé diastereoméry a nakoniec sa čisté diastereoméne amidy hydrolyzujú na enantioméne čisté produkty.

10. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ako účinnú látku obsahuje kyselinu 7-[4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énovú so vzorcom (I) podľa nárokov 1 až 6.

11. Diastereoméne amidy so všeobecným vzorcom (IV),



v ktorom majú R^2 a R^3 uvedený význam, ako medziprodukty na výrobu 7-[4-(4-fluórfenyl)-2,6-diizopropyl-5-metoxymetyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énovej kyseliny so vzorcom (I) podľa nárokov 1 až 6 a ich solí.

Koniec dokumentu
