(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 26 203 T2** 2009.05.14

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 288 212 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 26 203.8**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 015 509.9**
(96) Europäischer Anmeldetag: **10.07.2002**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.03.2003**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **23.04.2008**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.05.2009**

(51) Int Cl.[8]: ***C07D 309/30*** (2006.01)

(30) Unionspriorität:
2001051796 27.08.2001 KR

(73) Patentinhaber:
Cheil Jedang Corp., Seoul/Soul, KR

(74) Vertreter:
HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR

(72) Erfinder:
Lee, Kwang-Hyeg, Bundang-gu, Seongnam Si, Gyeonggi-do, KR; Kim, Jin-Wan, Gangdong-gu, Seoul, KR; Yoon, Myeong-Sik, Suji-eup, Yongin Si, Gyeonggi-do, KR; Choi, Kwang-Do, Anyang Si, Gyeonggi-do, KR; Lee, Sang-Ho, Dongan-gu, Anyang Si, Gyeonggi-do, KR; Cho, Hong-Suk Cheil Jedang, Majang-myeon, Icheon Si, Gyeonggi-do, KR

(54) Bezeichnung: **Laktonisierung im Verfahren zur Herstellung von Statinen**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Technisches Gebiet

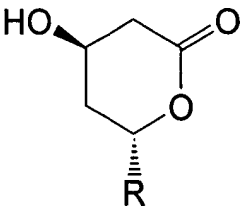
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Lactonisierung von Mevinsäure oder Analoga davon. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Lovastatin und Simvastatin mit einer hohen Ausbeute, das (1) die Durchführung einer Lactonisierung von Mevinsäure-Verbindungen und Analoga davon in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels ohne einen Säurekatalysator unter einem Stickstoffstrom und dann (2) die Herstellung von Kristallen bei hoher Temperatur umfaßt.

Hintergrund

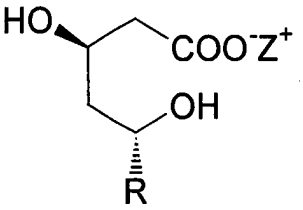
[0002] Hypercholesterinämie ist als einer der Hauptrisikofaktoren für eine ischämische kardiovaskuläre Erkrankung, wie zum Beispiel Arteriosklerose, bekannt. Gallensäure-Komplexbildner sind zum Behandeln dieser Erkrankungen verwendet worden. Sie scheinen mäßig wirksam zu sein, aber sie müssen in großen Mengen, d. h. mehreren Gramm auf einmal, konsumiert werden und sie schmecken nicht sehr gut.

[0003] Derzeit sind Lovastatin und Simvastatin, ein Analogon von Lovastatin, als hochwirksame therapeutische Mittel gegen Hypercholesterinämie kommerziell erhältlich. Sie hemmen die HMG-CoA-Reduktase, wodurch die Cholesterin-Biosynthese blockiert wird. Für diese Verbindungen, die sogenannten Statine, wird berichtet, daß sie in einer Dihydroxysäureform mit einer offenen Ringstruktur, wie in Formel (2) dargestellt, und in einer Lacton-Form, wie in Formel (1) dargestellt, vorliegen.

<Formel (1)>

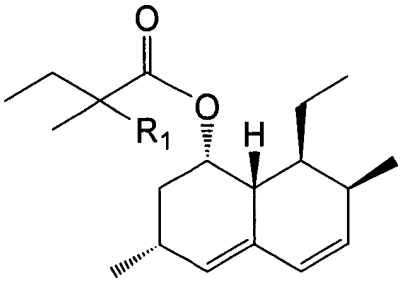


<Formel (2)>



[0004] Worin Z Wasserstoff, ein Ammonium- oder ein Metallkation ist, R ein Radikal der Formel (3) ist und R_1 H oder CH_3 ist.

<Formel (3)>



[0005] Statine sind dafür bekannt in der Dihydroxysäureform physiologisch aktiv zu sein, aber sie werden üblicherweise in Lactonform an die Patienten verabreicht. Daher ist es notwendig, ein effizientes Verfahren zur

Durchführung einer Lactonisierung mit hoher Ausbeute zu entwickeln. Da die Lactonisierung eine Gleichgewichtsreaktion ist, müssen spezielle Mittel verwendet werden, um das Gleichgewicht in Richtung der Lactone zu verschieben, wie im Reaktionsschema 1 gezeigt, um die lactonisierten Produkte mit einer hohen Ausbeute herzustellen.

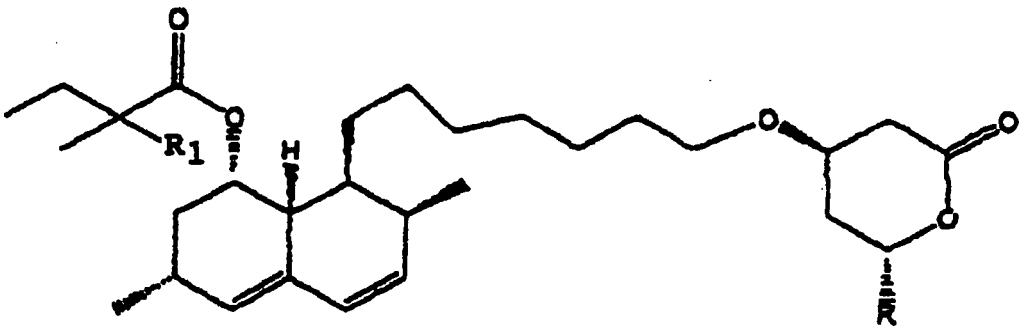
<Reaktionsschema 1>

Dihydroxysäure (oder dessen Ammoniumsalz) ↔ Lacton + H_2O(+ NH_3).

[0006] In U.S.P. Nr. 4,820,850 wurden eine azeotrope Destillation oder ein Stickstoffstrom ausgenutzt, um Nebenprodukte der Reaktion (Wasser oder Ammoniak) aus den Reaktionsmischungen zu entfernen, so daß es zu einer annähernd vollständigen Lactonisierung kam. Allerdings gibt es bei diesem Verfahren verschiedene Nachteile.

[0007] Genauer, das Hydroxysäure-Substrat fungiert als Säurekatalysator und vermindert daher die Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit vom verbrauchten Substrat, so daß für die Reaktion ein längerer Zeitraum benötigt wird und die gebildeten Nebenprodukte zunehmen. Unter solchen Reaktionsbedingungen wird das Produkt 3-Hydroxylacton während des verlängerten Zeitraums mit freien Säuren umgesetzt. Als ein Ergebnis nimmt die Menge der in Formel (1a) dargestellten Heterodimeren, die durch die Veresterungsreaktion zwischen der 3-Hydroxy-Gruppe des 3-Hydroxylactons und den freien Säuren hergestellt werden, zu.

<Formel (1a)>



[0008] Worin R und R_1 wie oben beschrieben definiert sind.

[0009] In dem Fall, daß diese Art der Heterodimere vorliegt, wird die Gesamtausbeute und die Reinheit der Lacton-Produkte vermindert. Daher wird das gebildete Produkt vor der Verwendung in einem hohem Maß verdünnt, um die Bildung von Heterodimeren zu minimieren. Dies ist allerdings für die Effizienz der Reaktion ebenfalls nachteilig.

[0010] Ferner offenbart die koreanische Patentveröffentlichung Nr. 97-11286 ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Lactonen. Es schließt die Behandlung der freien Hydroxysäure oder der Ammonium- oder Metallsalz-Derivate der Mevinsäure oder Analoga davon in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel (insbesondere einem Essigsäure-Medium), das eine ausreichende Löslichkeitsdifferenz zwischen der Hydroxysäure und dem Lacton besitzt, und einem starken Säurekatalysator ein. Nachdem sich das freie Hydroxysäure-Lacton-Gleichgewicht eingestellt hat, wird Wasser in einer Menge hinzugefügt, die ausreichend ist, um die vollständige Kristallisation des Lactons aus dem Reaktionsmedium zu bewirken. Allerdings sollten bei diesem Verfahren starken Säuren, wie zum Beispiel Methansulfonsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Trifluoressigsäure und dgl. in einer Konzentration von 1,2 bis 1,5 M verwendet werden und starke Basen sollten ebenfalls in einer großen Menge zugegeben werden, um die Lösung zu neutralisieren. Dieses ist daher für die industrielle Verwendung im großen Maßstab nicht ungeeignet sowie sehr umweltschädlich. Außerdem sollte zusätzliches Wasser zugeführt werden, um die Lactonisierung abzuschließen, aber dieses führt wiederum zu einer Kristallisation auf den bestehenden Kristallen und die erhaltenen Lactonkristalle werden inhomogen. Zusätzlich gibt es einige weitere Probleme. Da darüber hinaus das resultierende Produkt nicht gründlich filtriert wird, dauert das Verfahren zur Umsetzung und zur Aufarbeitung sehr lang, ungefähr 9 bis 12 Stunden, was die Herstellungseffizienz vermindert.

[0011] Um das oben beschriebene herkömmliche Verfahren zu verbessern, hat U.S.P. Nr. 5,917,058 ein Verfahren zur Herstellung von Lactonen erläutert, in welchem die Dihydroxy-Gruppen der Statine oder Analoga

davon, insbesondere in einem Ammoniumsalz, mit einem Essigsäure-Medium ohne Zugabe eines sauren Katalysators und ohne Entfernung von Wasser oder Ammoniak bei 35 bis 40°C umgesetzt werden und anschließend ein Anti-Lösungsmittel, wie zum Beispiel Wasser, Hexan, Cyclohexan und dgl., zugesetzt wird, um die Lactone herzustellen. Allerdings wird in diesem Verfahren Essigsäure als Lösungsmittel in einer 3- bis 7-fach größeren Menge als der Recktand verwendet und sollte mit Basen neutralisiert werden, wodurch das neutrale Salz (Ammoniumacetat) erzeugt wird und in den endgültigen Lacton-Verbindungen verbleibt. Daher wird ein anderes Verfahren zur Rekristallisation benötigt und das Verfahren zur Herstellung der Lactone wird unpraktisch und unwirtschaftlich. Die Lacton-Verbindung und deren neutrale Salze bestehen in einem Mischzustand und werden nicht in geeigneter Weise filtriert, was das Verfahren ineffizient macht. Ferner kann eine zusätzliche Verunreinigung, die aus der 3-Hydroxy-Gruppe des Lacton-Rings durch Dehydratisierung gebildet wird, unter sauren Bedingungen im erhitzten Zustand beobachtet werden, da nur Essigsäure als Lösungsmittel verwendet wird. Die Verunreinigung kann durch Rekristallisation nicht leicht entfernt werden und vermindert die Reinheit und die Ausbeute der Lacton-Verbindungen.

[0012] Wie oben gezeigt, ist es notwendig, ein neues Verfahren zur Herstellung von Lacton-Verbindungen mit einer hohen Reinheit zu entwickeln. Genauer, da Lacton-Verbindungen in einer Gleichgewichtsreaktion aus Mevinsäure oder Analoga davon hergestellt werden, sollten die Nebenprodukte (Wasser und Ammoniak) entfernt werden, um die Reaktion abzuschließen. Im Ergebnis kann eine Lacton-Verbindung mit einer hohen Ausbeute erhalten werden und durch dieses Verfahren wird die Menge der erzeugten Heterodimere vermindert.

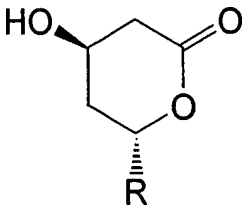
Offenbarung der Erfindung

[0013] Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben in diese Gebiet geforscht, um das Vorgenannte und weitere Nachteile des oben beschriebenen herkömmlichen Verfahrens zu überwinden. Folglich haben die Erfinder ein neues Verfahren für die Lactonisierung bei der Herstellung von Statinen entwickelt, um so die bestehenden Probleme zu lösen, und haben die vorliegende Erfindung erfolgreich ausgeführt.

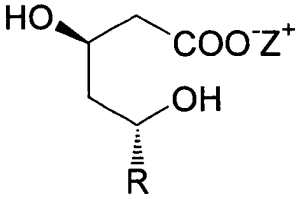
[0014] Daher ist das Ziel der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Lacton-Verbindungen zur Verfügung zu stellen, das bequem und wirtschaftlich ist sowie den Gehalt an Heterodimeren deutlich vermindert.

[0015] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Lactonisierung der Mevinsäure oder Analoga davon. Genauer betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1), das (1) den Schritt der Durchführung einer Lactonisierung der Formel (2) in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels und ohne einen Säurekatalysator unter einem Stickstoffstrom umfaßt; und dann (2) den Schritt der Umwandlung des Lactonprodukts in Kristalle.

<Formel (1)>

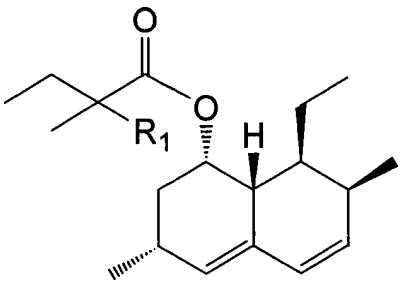


<Formel (2)>



worin Z Wasserstoff, ein Ammonium- oder ein Metallkation ist, R ein Radikal wie in Formel (3) dargestellt ist und R_1 H oder CH_3

<Formel (3)>



[0016] Im folgenden wird die vorliegende Erfindung deutlicher erklärt.

[0017] Bei der vorliegenden Erfindung kann das Dehydratisierungsmittel eines ausgewählt aus der Gruppe umfassend Magnesiumsulfat, Natriumsulfat, Calciumchlorid, Molekularsiebe und dgl. sein. Vorzugsweise kann Magnesiumsulfat verwendet werden. Das Dehydratisierungsmittel vervollständigt die Reaktion durch die Entfernung von Wasser, das bei der Gleichgewichtsreaktion erzeugt wird. Im Ergebnis vermindert es Verunreinigungen durch Nebenprodukte bei Verkürzung des Zeitraums der Reaktionszeit. Daher wirkt es hervorragend, um die Ausbeute der Lacton-Verbindungen zu verbessern.

[0018] Durch die Verwendung des Dehydratisierungsmittels in der vorliegenden Erfindung kann der Zeitraum für die Reaktion auf 2 bis 4 und vorzugsweise auf ungefähr 3 Stunden verringert werden. Im herkömmlichen Verfahren dauert es, als Bezugsgröße, 5 bis 7 Stunden. Daher sind die Heterodimere (Formel (1a)), die bei der Veresterungsreaktion zwischen der 3-Hydroxy-Gruppe des 3-Hydroxylacton-Produkts und den freien Säuren erzeugt werden, deutlich vermindert, wenn man es mit dem Ergebnis aus dem Stand der Technik vergleicht. Vorzugsweise kann die Menge des Dehydratisierungsmittels in einem Bereich von 1 bis 2 Äquivalenten gegenüber 1M Dihydroxy des Statins oder Analoga davon, insbesondere in einer Ammoniumsalz-Form, liegen und stärker bevorzugt in einem Bereich von 1,2 bis 1,5 Äquivalenten.

[0019] Das bei der Lactonisierung verwendete Lösungsmittel kann ausgewählt werden aus Toluol, Ethylacetat, Isopropylacetat, Acetonitril, Aceton, Dichlorethan, Chloroform und dgl. als neutralem organischen Lösungsmittel und vorzugsweise aus Toluol, Acetonitril, Aceton oder Dichlorethan. Das in der oben beschriebenen vorliegenden Erfindung verwendete organische Lösungsmittel besteht aus nur einem Lösungsmittel und kann daher mittels Wiedergewinnung des Lösungsmittels durch einfache Destillation verwendet werden, was dazu beiträgt, die Kosten enorm zu vermindern.

[0020] Die Lactonisierung der vorliegenden Erfindung wird unter einem Stickstoffstrom bei Rückflußtemperatur durchgeführt. Die Reaktionszeit wird so eingestellt, daß sie 4 Stunden vorzugsweise nicht überschreitet, da die gebildeten Nebenprodukte nach mehr als 4 Stunden zunehmen, und stärker bevorzugt läuft die Reaktion ungefähr 3 Stunden lang ab.

[0021] Das für die Kristallisation eingesetzte Lösungsmittel kann eins ausgewählt aus Wasser, Ethanol, Isopropylalkohol, n-Hexan, Cyclohexan, Toluol, Ethylacetat, Isopropylacetat, Acetonitril, Aceton, Dichlorethan oder Chloroform oder ein Mischlösungsmittel, das mehr als eins von diesen umfaßt, sein. Vorzugsweise kann das Mischlösungsmittel durch das Vermischen von Ethanol und Wasser oder von Toluol und Cyclohexan hergestellt werden.

[0022] Vorzugsweise kann das Lösungsmittel für die Kristallisation ein Mischlösungsmittel umfassend 8 bis 10 Volumenteile Wasser und 8 bis 10 Volumenteile Ethanol oder ein Mischlösungsmittel umfassend 2 bis 3 Volumenteile Toluol und 19 bis 21 Volumenteile Cyclohexan bezogen auf 1 Gew.-Teil Dihydroxy, insbesondere eines Ammoniumsalzes eines Statins und Analoga davon, sein. Wenn bei der vorliegenden Erfindung die Lösungsmittelmengen von Wasser/Ethanol und Toluol/Cyclohexan größer sind als dieser Bereich, können die Verunreinigungen nicht leicht entfernt werden und kann die Kristallisation des Feststoffes verringert sein, was nicht bevorzugt erscheint.

[0023] Zusätzlich wird das Verfahren zur Kristallisation vorzugsweise in einem Temperaturbereich von 30 bis 40°C unter Verwendung eines Mischlösungsmittels aus Wasser/Ethanol und Toluol/Cyclohexan durchgeführt. Als Bezugsgröße im Fall, daß die Temperatur für die Kristallisation weniger als 30°C beträgt, ist es schwierig Verunreinigungen zu entfernen und der Fall, daß sie mehr als 40°C beträgt, ist nicht bevorzugt, da die Kristallisation des Feststoffes vermindert sein kann.

[0024] Infolgedessen ist die Stabilität nachteilig verringert.

Beispiele

[0025] Geeignete und gegenwärtig bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind, wie in den folgenden Beispielen gezeigt, erklärend.

[0026] Es wird allerdings anerkannt, daß der Fachmann unter Berücksichtigung dieser Offenbarung, Veränderungen und Verbesserungen innerhalb des Geistes und des Umfangs der vorliegenden Erfindung vornehmen kann.

<Beispiel 1>

Herstellung von
6(R)-[2-[8(S)-(2,2-Dimethylbutylyloxy)-2(S),6(R)-dimethyl-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydronaphthyl]-1(S)ethyl]-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (Simvastatin)

[0027]
Ammonium-7-[1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydro-2(S),6(R)-dimethyl-8(S)-(2,2-dimethylbutylyloxy)-1(S)-naphthyl]-3(R),5(R)-dihydroxyheptanoat (2,42 g, 5,3 mmol) wurde unter einem Stickstoffstrom bei 100 bis 110°C 3 Stunden mit einer Mischung aus Toluol (49 ml) und Magnesiumsulfat (0,48 g, 4,0 mmol) zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf 25°C gekühlt und 2,4 g Aktivkohle wurden hinzugefügt. Dann wurde das Reaktionsprodukt 30 Minuten gerührt und anschließend filtriert und Toluol wurde unter reduziertem Druck abdestilliert, um so ein Volumen von 5 ml einzustellen. Anschließend wurden 50 ml Cyclohexan zu dem verbleibenden Produkt hinzugefügt und auf 35°C erhitzt und 3 Stunden gerührt. Die oben gebildeten Kristalle wurden filtriert, unter Verwendung von ungefähr 20 ml Toluol/Cyclohexan (1:10 (V/V)) gewaschen und unter Vakuum bei 40°C getrocknet. Als Ergebnis wurden 2,12 g (Ausbeute: 94,9%) 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-Dimethylbutylyloxy)-2(S),6(R)-dimethyl-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydronaphthyl]-1(S)ethyl]-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (Simvastatin) mit einer Reinheit von 98,5% (HPLC) erhalten. Die Menge des Heterodimers erreichte 0,17%.

<Beispiel 2>

Herstellung von
6(R)-[2-[8(S)-(2,2-Dimethylbutylyloxy)-2(S),6(R)-dimethyl-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydronaphthyl]-1(S)ethyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (Simvastatin)

[0028]
Ammonium-7-[1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydro-2(S),6(R)-dimethyl-8(S)-(2,2-dimethylbutylyloxy)-1(S)-naphthyl]-3(R),5(R)-dihydroxyheptanoat (2,42 g, 5,3 mmol) wurde unter einem Stickstoffstrom bei 100 bis 110°C 3 Stunden mit einer Mischung aus Toluol (49 ml) und Magnesiumsulfat (0,48 g, 4,0 mmol) zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf 25°C gekühlt und 2,4 g Aktivkohle wurden hinzugefügt. Dann wurde das Reaktionsprodukt 30 Minuten gerührt, filtriert und unter reduziertem Druck destilliert. Anschließend wurden 21,2 ml Ethanol zu dem verbleibenden Produkt hinzugefügt und auf 40°C erhitzt. Dann wurden 21,2 ml Wasser zugetropft und 30 Minuten gerührt. In dem Fall, daß Kristalle entstanden, wurde die resultierende Lösung auf 4°C gekühlt und 2 Stunden gerührt. Die oben gebildeten Kristalle wurden filtriert, unter Verwendung von ungefähr 20 ml des Mischlösungsmittels aus Wasser/Ethanol (1:1 (V/V)) gewaschen und dann unter Vakuum bei 40°C getrocknet. Als Ergebnis wurden 1,97 g (Ausbeute: 88,2%) 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-Dimethylbutylyloxy)-2(5),6(R)-dimethyl-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydronaphthyl]-1(S)ethyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (Simvastatin) mit einer Reinheit von 98,5% (HPLC) erhalten. Die Menge der Heterodimere erreichte 0,13%.

<Beispiel 3>

Herstellung von
6(R)-[2-[8(S)-(2-Methylbutylyloxy)-2(S),6(R)-dimethyl-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydronaphthyl]-1(S)ethyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (Lovastatin)

[0029] Mit Ausnahme der Verwendung von Ammonium-7-[1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydro-2(S),6(R)-dimethyl-8(S)-(2-methylbutylyloxy)-1(S)-naphthyl]-3(R),5(R)-dihydroxyheptanoat als Ausgangsmaterial wurde das

gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 beschrieben wiederholt. Als Ergebnis wurden 2,05 g (Ausbeute: 92%) 6(R)-[2-[8(S)-(2-Methylbutylyloxy)-2(S),6(R)-dimethyl-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydronaphthyl]-1(S)ethyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (Lovastatin) mit einer Reinheit von 98,3% (HPLC) erhalten. Die Menge der Heterodimere erreichte 0,16%.

<Beispiel 4>

Herstellung von
6(R)-[2-[8(S)-(2-Methylbutylyloxy)-2(S),6(R)-dimethyl-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydronaphthyl]-1(S)ethyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (Lovastatin)

[0030] Mit Ausnahme der Verwendung von Ammonium-7-[1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydro-2(S),6(R)-dimethyl-8(S)-(2-methylbutylyloxy)-1(S)-naphthyl]-3(R),5(R)-dihydroxyheptanoat als Ausgangsmaterial wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 2 beschrieben wiederholt. Als Ergebnis wurden 1,95 g (Ausbeute: 87,5%) 6(R)-[2-[8(5)-(2-Methylbutylyloxy)-2(S),6(R)-dimethyl-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydronaphthyl]-1(S)ethyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (Lovastatin) mit einer Reinheit von 98,6% (HPLC) erhalten. Die Menge der Heterodimere erreichte 0,13%.

Industrielle Anwendbarkeit

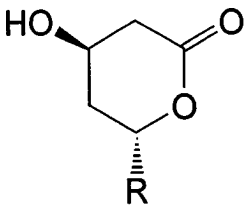
[0031] Gemäß dem Herstellungsverfahren der vorliegenden Erfindung können Lovastatin und Simvastatin in einem hochreinen Zustand mit einer hohen Ausbeute hergestellt werden und insbesondere ist das ganze Verfahren bequem und wirtschaftlich und die Menge der Heterodimere und Nebenprodukte kann deutlich reduziert werden.

[0032] Der Fachmann wird anerkennen, daß die Ideen und die besonderen Ausführungsformen, die in der vorhergehenden Beschreibung offenbart sind, leicht als Grundlage für die Veränderung oder Entwicklung weiterer Ausführungsformen zur Verwirklichung der Ziele der vorliegenden Erfindung verwendet werden können.

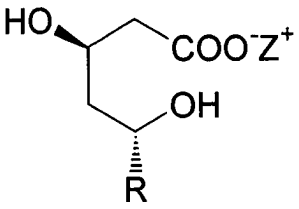
[0033] Der Fachmann wird ebenfalls anerkennen, daß solche äquivalenten Ausführungsformen nicht vom Geist und dem Umfang der Erfindung, so wie in den angefügten Ansprüchen dargestellt, abweichen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (1), das umfaßt: (1) die Durchführung eines Lactonisierungsschrittes einer Verbindung der Formel (2) in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels und ohne einen Säurekatalysator unter einem Stickstoffstrom; und dann (2) den Herstellungsschritt eines Lactonprodukts in einen Kristall:

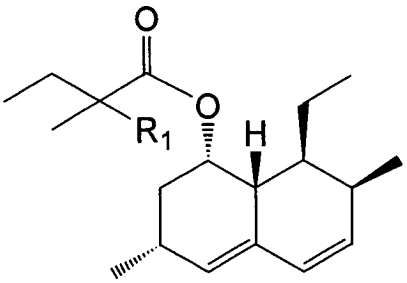


(1)



(2)

worin Z Wasserstoff, Ammonium oder ein Metallkation ist, R ein Radikal der Formel (3) ist und R_1 H oder CH_3 ist:



(3)

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß Anspruch 1, in welchem das Dehydratisierungsmittel mehr als eines ausgewählt aus einer Gruppe umfassend Magnesiumsulfat, Natriumsulfat, Calciumchlorid und einem Molekularsieb, sein kann.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß Anspruch 1, in welchem das Dehydratisierungsmittel in einem Bereich von 1 bis 2 Äquivalenten pro 1M der Verbindung der Formel (2) verwendet wird.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß Anspruch 1, in welchem das Lösungsmittel, das für die Kristallisation verwendet wird, eines oder mehr als eines, ausgewählt aus einer Gruppe umfassend Wasser, Ethanol, Isopropylalkohol, n-Hexan, Cyclohexan, Toluol, Ethylacetat, Isopropylacetat, Acetonitril, Aceton, Dichlorethan und Chloroform, sein kann.

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß Anspruch 4, in welchem das Lösungsmittel ein Mischlösungsmittel, umfassend 8 bis 10 Volumenanteile Wasser und 8 bis 10 Volumenanteile Ethanol, oder ein Mischlösungsmittel, umfassend 2 bis 3 Volumenanteile Toluol und 19 bis 21 Volumenanteile Cyclohexan gegenüber 1 Gewichtsanteil der Verbindung der Formel (2) sein kann.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß Anspruch 1, in welchem der Kristallisationsprozeß in einem Temperaturbereich von 30 bis 40°C durchgeführt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen