

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.01.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.01.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/01100010**
(33) Země priority: **SI**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.11.2003**
(Věstník č. 11/2003)
(86) PCT číslo: **PCT/IB02/00161**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/059087**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1988

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 207/34

C 07 D 405/06

(71) Přihlašovatel:
**LEK PHARMACEUTICAL AND CHEMICAL
COMPANY D. D., Ljubljana, SI;**

(72) Původce:
Sorsak Gorazd, Kidricevo, SI;

(74) Zástupce:
**Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,
17000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Způsob přípravy nekrystalické vápenaté soli
atorvastatinu**

(57) Anotace:

Atorvastatin je látka známá pod chemickým názvem hemivápenatá sůl [(R-(R*,R*))]-2-(4-fluorfenyl)-b,d-dihydroxy-5-(1-methyl-ethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-heptanové kyseliny nebo jako inhibitor HMG-CoA reduktázy se používá jako antipercholesterolemikum. Atorvastatin se obvykle připravuje ve formě vápenaté soli, poněvadž tato forma umožňuje připravit standardně farmaceutické formulace, např. tablety, kapsle, prášky atd., pro perorální podání. Atorvastatin může existovat v amorfní formě nebo v jedné z krystalických forem (Forma I, Forma II, Forma III a Forma IV). Atorvastatin je látka, která je jen slabě rozpustná ve vodě a bylo zjištěno, že krystalické formy jsou hůře rozpustné než amorfní forma, což může způsobovat problémy při biologické dostupnosti atorvastatinu v těle. Předložené řešení se týká nového způsobu konvertování meziprojektu při syntéze atorvastatinu majícího obecný vzorec nebo laktanu atorvastatinu na amorfni atorvastatin, kde A znamená běžnou chránící skupinu nebo separované chránící skupiny pro dihydroxyskupinu a B znamená chránící skupinu pro karboxylovou kyselinu.

18.07.03

2003-1988

ZPŮSOB PŘÍPRAVY NEKRYSTALICKÉ VÁPENATÉ SOLI ATORVASTATINU

Oblast techniky

Předložený vynález se týká vápenaté soli atorvastatinu, látky známé pod chemickým názvem hemivápenatá sůl $[(R-(R^*,R^*))]-2-(4\text{-fluorfenyl})\text{-b,d-}$
 $\text{-dihydroxy-5-(1-methyl-ethyl)-3-fenyl-4-[(fenylamino)karbonyl]-1H-pyrrol-1-}$
heptanové kyseliny nebo jako inhibitor HMG-CoA reduktázy, která se používá jako antihypercholesterolemikum.

Dosavadní stav techniky

Způsob přípravy atorvastatinu a klíčových meziproduktů je popsán v patentech US č. 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; 5,280,126; 5,342,952 a 5,397,792. Atorvastatin se obecně připravuje ve formě své vápenaté soli, jelikož tato forma umožňuje atorvastatin vhodně vpravit do farmaceutických formulací, např. do tablet, kapslí, prášků, atd. pro perorální podání.

Vápenatá sůl atorvastatinu může existovat v amorfnní formě nebo v jedné z krystalických forem (Forma I, Forma II, Forma III a Forma IV), které jsou publikovány v PCT přihlášce vynálezu č. WO-A-97/3958 a WO-A-97/3959. Je známo, že amorfnní formy v mnoha farmaceutických látkách mají různé rozpouštěcí charakteristiky a charakteristiky biologické dostupnosti v porovnání s krystalickými formami (Konno T., *Chem. Pharm. Bull.*, 1990: 38: 2003-2007). U některých terapeutických indikací je biologická dostupnost jedním z klíčových parametrů určujících formu látky, která má být použita ve farmaceutické formulaci. Poněvadž způsoby krystalizace, resp. příprava, amorfnní látky jsou někdy velmi náročné na provedení a jako produkt se získávají amorfnní-krystalické směsi, tzn. krystalická forma místo amorfnní formy, existuje zde stálá potřeba nalézt způsob, který umožňuje připravit nekystalickou formu bez současné tvorby

krystalických forem, jinými slovy způsob, který umožní konvertovat krystalickou formu na nekystalickou formu.

Vápenatá sůl atorvastatinu je látka, která je velmi špatně rozpustná ve vodě, a bylo zjištěno, že krystalické formy jsou ještě méně ochotné se rozpouštět než amorfni forma, což může způsobovat problémy z hlediska biologické dostupnosti atorvastatinu v těle. Zjistilo se, že příprava amorfni vápenaté soli atorvastatinu podle doposavad publikovaných způsobů není zcela reprodukovatelná, a z tohoto důvodu byl vyvinut způsob konvertování krystalických forem vápenaté soli atorvastatinu (připravený při syntéze atorvastatinu) na amorfni formu. Způsob je popsán v přihlášce vynálezu PCT č. WO-A-97/3960 a zahrnuje rozpuštění krystalické formy vápenaté soli atorvastatinu v nehydroxylovém rozpouštědle a po odstranění rozpouštědla tento způsob poskytne amorfni vápenatou sůl atorvastatinu. Výhodné nehydroxylové rozpouštědlo je vybráno ze skupiny sestávající se z tetrahydrofuranu a směsi tetrahydrofuranu a toluenu. Nevýhodou výše uvedeného způsobu je primárně použití syntetických, životní prostředí zatěžujících rozpouštědel. Podobný způsob je popsán v PCT přihlášce vynálezu č. WO-A-00/71116 a zahrnuje rozpuštění krystalické formy vápenaté soli atorvastatinu v nehydroxylovém rozpouštědle, např. tetrahydrofuranu. Do roztoku vápenaté soli atorvastatinu se přidá nepolární organické rozpouštědlo nebo roztok vápenaté soli atorvastatinu se přidá do nepolárního organického rozpouštědla, aby došlo k precipitaci této soli. Vzniklý precipitát se odfiltruje.

Podstata vynálezu

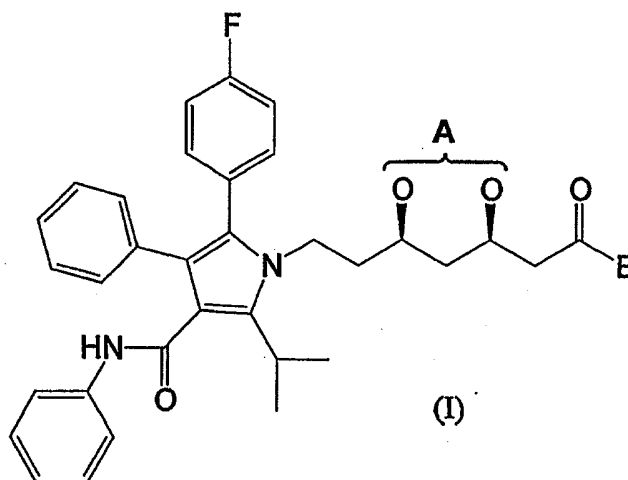
Syntéza vápenaté soli atorvastatinu je náročná a z hlediska finálních produktů drahá. Tudíž záměrem předloženého vynálezu bylo minimalizovat počet syntetických kroků ve způsobu přípravy vápenaté soli atorvastatinu a tímto způsobem zlepšit výtěžek.

Předložený vynález poskytuje konverzi meziprojektu majícího obecný vzorec (I) uvedený níže, na nekystalickou, zejména amorfni, vápenatou sůl atorvastatinu, bez nutnosti předem připravit lakton atorvastatinu a vápenatou sůl atorvastatinu ve formě krystalů nebo směsi krystalů amorfni a krystalické formy vápenaté soli atorvastatinu. V dalším aspektu také předložený vynález poskytuje

konverzi atorvastatinu ve formě laktonu na nekystalickou, zejména amorfni, vápenatou sůl atorvastatinu bez tvorby meziprojektu vápenaté soli atorvastatinu ve formě krystalů nebo směsi amorfni a krystalické formy. V dalším aspektu také předložený vynález poskytuje způsob přípravy farmaceutické formulace obsahující vápenatou sůl atorvastatinu, která byla připravena přímo v nekystalické, zejména amorfni, formě.

Tudíž předložený vynález poskytuje v prvním aspektu nový způsob přímé přípravy nekystalické vápenaté soli atorvastatinu z následujícího meziprojektu bez nutnosti ji předem transformovat na lakton atorvastatinu nebo resp. vápenatou sůl atorvastatinu v krystalické formě, kde uvedený nový způsob zahrnuje následující kroky:

- a) připravení roztoku obsahujícího meziprojekt mající obecný vzorec (I) v nehydroxylovém rozpouštědle:

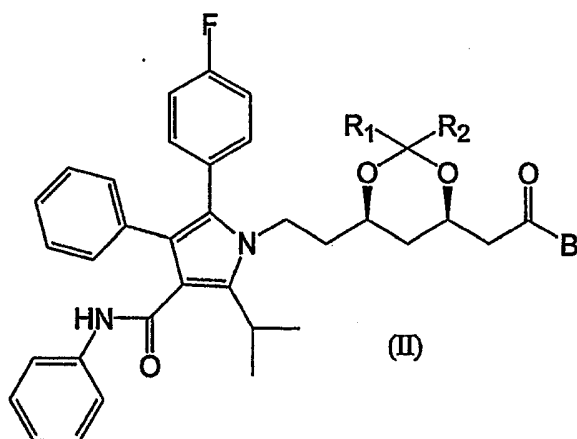


kde A znamená společnou chránicí skupinu nebo oddělené chránicí skupiny pro dihydroxyskupinu a B znamená chránicí skupinu pro karboxylovou kyselinu;

- b) odstranění chránicí skupiny z dihydroxyskupiny;
 c) odstranění chránicí skupiny karboxylové kyseliny;
 přičemž pořadí kroků b) a c) může být převráceno;
 d) zahuštění roztoku na asi polovinu původního objemu nebo méně;
 e) přidání přebytku vody vzhledem k objemu koncentrovaného roztoku;

- f) přidání, za použití stejného nebo většího množství než byl objem vody v kroku e), rozpouštědla, které je slabě mísitelné nebo nemísitelné s vodou, a ve kterém je vápenatá sůl atorvastatinu nerozpustná nebo prakticky nerozpustná;
- g) případně smíchání a separace obou fází;
- h) neutralizaci vodné fáze;
- i) konvertování atorvastatinu ve formě dihydroxy-karboxylové kyseliny na formu farmaceuticky přijatelné soli; a
- j) tvorbu precipitátu atorvastatinu, který již byl konvertován na uvedenou formu farmaceuticky přijatelné soli.

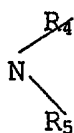
Příprava meziprojektu obecného vzorce (I) je popsána v EP 0 320 172 a WO 99/20492, oba dokumenty jsou zde uvedeny jako odkaz. Meziprojekt má výhodně následující obecný vzorec (II):



kde substituenty R_1 a R_2 jsou nezávisle atom vodíku, alkyl mající jeden až tři atomy uhlíku nebo fenyl, nebo substituenty R_1 a R_2 jsou spojeny dohromady a vytváří $(-CH_2)_n-$, kde n je 4 nebo 5, a

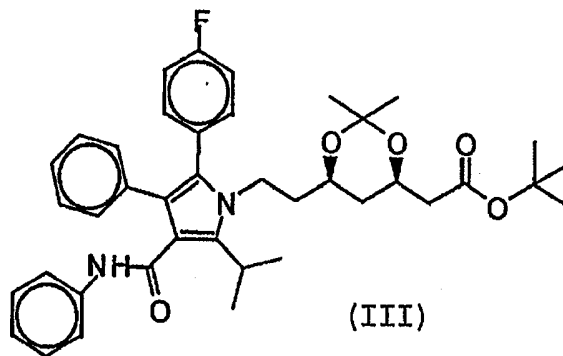
B je

- a) $O-R_3$, kde substituent R_3 je
 - lineární nebo rozvětvený alkylový řetězec mající jeden až osm atomů uhlíku, výhodně *terc*-butyl, *terc*-amyl nebo α,α -dimethylbenzyl, nebo
 - tří až šesti členná cykloalkylová skupina,
- b) skupina obecného vzorce:



kde substituenty R_4 a R_5 jsou nezávisle alkyl mající jeden až deset atomů uhlíku, cykloalkyl mající tři až sedm atomů uhlíku, např. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl, aryl nebo aralkyl, např. benzyl nebo fenyl, nebo substituenty R_4 a R_5 spojeny dohromady vytvářejí čtyř až šesti člennou uhlovodíkovou vazebnou skupinu případně obsahující jeden nebo více heteroatomů, např. O, a které jsou případně substituované alkylem majícím jeden až čtyři atomy uhlíku, např. $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH(R_6)-CH_2)_3-$, $-(CH(R_6)-CH_2)_4-$, $-(CH(R_6)-(CH_2)_2-CH(R_6))-$, $-(CH(R_6)-(CH_2)_3-CH(R_6))-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH(R_6)-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ a $-CH(R_6)-CH_2-O-CH_2-CH(R_6)-$, kde substituent R_6 je alkyl mající jeden až čtyři atomy uhlíku.

Zvláštní příklad meziproductu používaného jako výchozí látka je sloučenina mající obecný vzorec (III):



V druhém aspektu se předložený vynález dále týká způsobu konverze atorvastatinu ve formě laktonu na nekrystalickou formu vápenaté soli atorvastatinu. V tomto alternativním způsobu se získá atorvastatin ve formě laktonu v nehydroxylovém rozpouštědle; provede se reakce za účelem otevření laktonového kruhu; a následně kroky definované v bodech d) až j) popsané výše v souvislosti s prvním aspektem vynálezu.

Stručný popis obrázku na přiloženém výkresu

Na obrázku je uveden rentgenový práškový difraktogram vápenaté soli atorvastatinu připravené způsobem podle předloženého vynálezu.

Předložený vynález je popsán detailněji ve spojitosti s následujícími provedeními.

Podle způsobu se meziprodukt obecného vzorce (I), zejména pak obecného vzorce (II) a zvláště pak obecného vzorce (III), které jsou definované pomocí specifitějších chránicích skupin, připraví v roztoku. Roztok se získá během syntézy meziproduktu nebo může být sloučenina rozpuštěna ve vhodném množství, např. 100 až 300 ml (maximální koncentrace meziproduktu až 80 g na litr), nehydroxylového rozpouštědla, např. v tetrahydrofuranu, 1,4-dioxanu, acetonu, ethylacetátu nebo směsi těchto rozpouštědel; nebo směsi výše uvedených rozpouštědel s toluenem, *n*-heptanem, *n*-hexanem, acetonitrilem v objemovém poměru mezi 1:0,01 až 1:1,0. Pak se provede odstranění chránicích skupin z hydroxylů na bočním řetězci (v poloze 3 a 5) meziproduktu, což lze standardně provést přidáním kyseliny, jako je minerální kyselina, např. zředěné kyseliny chlorovodíkové nebo sírové, trifluoroctové, mravenčí, propanové, *para*-toluensulfonové. Množství přidávané kyseliny k meziproduktu se v molárním objemu pohybuje v rozmezí od 1:0,05 do 1:0,2 (pro jednosytné kyseliny), výhodně v rozmezí od 1:0,09 do 1:0,1. Výsledný roztok se udržuje, výhodně hlavně při míchání, promíchávání nebo třepání roztoku, při teplotě od 5°C do 40°C, výhodně při pokojové teplotě, tak, aby meziprodukt obecného vzorce (I), resp. (II) nebo (III), nebyl detegovatelný pomocí chromatografie v tenké vrstvě (TLC). Následně se provede odstranění chránicí skupiny karboxylové kyseliny (odstranění části B, např. substituent R₃, např. *terc*-butyl), což lze standardně provést přidáním vhodné báze, např. hydroxidu alkalického kovu nebo hydroxidu kovu alkalických zemin, např. hydroxidu sodného, draselného, lithného, barnatého, atd., kde výhodné je použití hydroxidu sodného a draselného, do roztoku k upravení hodnoty pH roztoku na 8 až 13, výhodně 9 až 12. Výsledný roztok se udržuje, výhodně při míchání, smíchávání nebo třepání roztoku, při teplotě od 5°C do 40°C, výhodně

při pokojové teplotě, tak aby meziprodukt s odstraněnou chránicí skupinou z hydroxylu a s chránicí skupinou karboxylové kyseliny nebyl již detegovatelný pomocí chromatografie v tenké vrstvě (TLC).

Roztok se dále zahustí, např. na vakuové odparce, na asi polovinu původního objemu nebo méně, výhodně na 15 až 50% původního objemu a výhodněji na asi $\frac{1}{4}$ původního objemu. Koncentrovaný roztok se zředí objemem vody, který je větší než objem koncentrovaného roztoku, výhodně 0,6 až 3 násobně více než objem koncentrovaného roztoku. Do tohoto roztoku se přidá, za použití stejného nebo většího množství než předtím přidávaného objemu vody, výhodně 1 až 5-ti násobně nebo výhodněji 2 až 3 násobně více než předtím přidávané vody, rozpouštědla, které je slabě mísitelné nebo nemísitelné s vodou, a ve kterém je atorvastatin nerozpustný nebo prakticky nerozpustný. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují hexan, heptan, cyklohexan, ether, diisopropylether, atd. Výhodně se výsledný roztok intenzivně míchá, např. promícháváním nebo třepáním, a následně se fáze separují. Pak se vodná fáze výhodně intenzivně míchá, promíchává nebo třepá, přičemž se opatrně přidává kyselina, např. minerální kyselina uvedená výše, např. chlorovodíková kyselina, k neutralizaci roztoku, výhodně se hodnota pH vodné fáze upraví tak, aby se pohybovala v rozmezí od 6,5 do 8, výhodněji od 6,8 do 7,5.

Poté se takto získaný atorvastatin ve formě dihydroxy-karboxylové kyseliny konvertuje na formu farmaceuticky přijatelnou sůl. Nejvýhodnější forma soli je vápenatá sůl. Toto konvertování lze provést zahříváním výsledného neutralizovaného vodného roztoku na teplotu od 30 do 40°C, výhodně při teplotě asi 35°C. Do tohoto roztoku, který se intenzivně míchá, promíchává nebo třepá, se přidá 0,05 až 0,5 M, výhodně 0,1 až 0,3 M, vodný roztok odpovídající soli, která je obdobným způsobem předem zahřátá na teplotu 30 až 40°C, výhodně asi 35°C. Aby se připravila výhodná vápenatá sůl atorvastatinu, použije se vodná vápenatá sůl, výhodně octan vápenatý, citrát vápenatý, oxalát vápenatý nebo chlorid vápenatý nebo jodid vápenatý. Po kompletním přidání se směs výhodně udržuje, vhodně za míchání,

promíchávání nebo třepání, po určitou dobu, např. od 0,5 do 3 hodin, výhodně po dobu 1 až 2 hodin, při teplotě v rozmezí od 10°C do 30°C, výhodně v rozmezí od 20°C do 25°C.

Pak se připraví precipitát atorvastatinu konvertovaného na farmaceuticky přijatelnou sůl. V tomto bodě se výsledný roztok může ochladit na nižší teplotu, např. na teplotu od 2°C do 15°C, výhodně od 4°C do 10°C. Místo ochlazení roztoku se může vápenatá sůl atorvastatinu precipitovat přidáním organického rozpouštědla mísitelného s vodou, ve kterém je vápenatá sůl atorvastatinu mírně rozpustná nebo prakticky nerozpustná.

V další alternativě lze vápenatou sůl atorvastatinu precipitovat zahuštěním roztoku, např. na vakuové odparce.

K získání vápenaté soli atorvastatinu v požadované nekystalické formě se může precipitát připravit pomocí vhodných prostředků a následně filtrovat, promývat vodou a sušit.

V případě, že výchozí látka je atorvastatin ve formě laktonu, pak se laktonová sloučenina (která může být připravena podle odkazů uvedených výše), připraví obdobně v roztoku. Taktéž se roztok může získat během syntézy laktonové sloučeniny nebo se laktonová sloučenina může rozpustit ve vhodném množství, např. ve 100 až 300 ml nehydroxylovém rozpouštědla, např. tetrahydrofuranu.

Pak následuje otevření laktonového kruhu, které se výhodně provádí přidáním báze, např. výše zmíněné hydroxidy alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, např. NaOH. Množství přidávané báze k laktonu se v molárním poměru pohybuje v rozmezí od 1:0,2 do 1:0,6, výhodně od 1:0,29 do 1:0,57. Výsledný roztok se zahřívá na vhodnou teplotu, výhodně na 40 až 60°C a výhodně na teplotu asi 50°C a udržuje při této teplotě po vhodnou dobu, dokud laktonová sloučenina nezreaguje (podle TLC).

Následně se roztoku zahustí a dále zpracovává podle způsobu uvedeného výše pro přípravu nekystalické formy látky z meziprojektu obecného vzorce (I) (viz kroky d) až j) popsané výše).

Podle třetího aspektu předloženého vynálezu zahrnuje způsob přípravy farmaceutické formulace, která obsahuje vápenatou sůl atorvastatinu v nekystalické formě, přípravu vápenaté soli atorvastatinu v nekystalické formě buď z meziprojektu obecného vzorce (I) (přesněji obecného vzorce (II) nebo (III)) nebo z laktonové formy a smíchání tímto způsobem připravené nekystalické vápenaté soli atorvastatinu s farmaceuticky přijatelným nosičem provedené standardním způsobem. Výhodně se nekystalický atorvastatin připraví ve formě vápenaté soli. Farmaceutická formulace je pro perorální podání obvykle pevná ve formě tablet, kapslí, prášků, atd.

Tímto způsobem připravená farmaceutická formulace může zahrnovat, kromě takto přímo připravené nekystalické vápenaté soli atorvastatinu, zejména pak vápenatá hemisůl, jeden nebo více plnidel, např. mikrokrystalickou celulosu, laktosu, cukry, škroby, modifikované škroby, mannitol, sorbitol a další polyoly, dextrin, dextran a maltodextrin, uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý a/nebo hydrogenfosforečnan, sulfát, jeden nebo více pojidel, např. laktosa, škroby, modifikované škroby, dextrin, dextran a maltodextrin, mikrokrystalická celuloza, cukry, polyethylenglykoly, hydroxypropylceluloza, hydroxypropylmethylceluloza, ethylceluloza, hydroxyethylceluloza, methylceluloza, karboxymethylceluloza, želatina, arabská guma, tragant, polyvinylpyrrolidon, hydridohlinitan hořečnatý, jeden nebo více látek zajišťujících rozpad tablety po požití (dezintegrátorů), např. kroskarmeloza sodná, sesítený polyvinylpyrrolidon, sesítený karboxymethylový škrob, škroby a mikrokrystalická celuloza, hydridohlinitan hořečnatý, polyakrylin draselný, jeden nebo více různých glidantů, např. stearát hořečnatý, stearát vápenatý, stearát zinečnatý, behenát vápenatý, stearylumarát sodný, talek, trisilikát hořečnatý, stearová kyselina, palmitová kyselina, karnaubský vosk, oxid křemičitý, jeden nebo více pufrů, např. citrát sodný nebo draselný, fosforečnan sodný, monohydrofosforečnan sodný, uhličitan vápenatý, hydrogenfosforečnan,

fosfát, sulfát, uhličitan sodný nebo hořečnatý, askorbinát sodný, benzoát, hydrouhličitan sodný nebo draselný, laurylsulfát, nebo směsi těchto pufrů.

Pokud je třeba, může farmaceutická formulace také zahrnovat surfaktanty a další standardní složky pro pevné farmaceutické formulace, např. barviva, organická barviva, aroma a adsorbenty. Jako surfaktanty mohou být používány následující látky: iontové surfaktanty, např. laurylsulfát sodný nebo neiontové surfaktanty, např. různé poloxamery (kopolymery na bázi polyoxyethylenu a polyoxypropylenu), přírodní nebo syntetické lecitiny, estery sorbitanu a mastné kyseliny (např. Span®, vyrobené firmou Atlas Chemie), estery polyoxyethylensorbitanu a mastné kyseliny (např. Tween®, vyrobené firmou Atlas Chemie), polyoxyetylovaný hydrogenovaný ricinový olej (např. Cremophor®, vyrobený firmou BASF), polyoxyethylenstearáty (např. Brij®, vyrobené firmou Atlas Chemie), dimethylpolysiloxany nebo jakákoliv kombinace výše uvedených surfaktantů.

Pokud je farmaceutická formulace ve formě potažených tablet, může být potah připraven alespoň z jedné filmotvorné látky, např. hydroxypropylmethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa, alespoň z jednoho změkčovadla, např. polyethylenglykolů, dibutylsebakátu, triethylcitrátu a další farmaceutických pomocných látek, které se standardně používají k přípravě filmových potahů, např. pigmenty, plnidla a další.

Farmaceutická formulace může být připravena standardními způsoby, které jsou známy odborné veřejnosti.

Předložený vynález je ilustrován, ale není nikterak limitován, následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Sloučenina obecného vzorce (III) (4,37 g, 0,0067 mol) se rozpustí v 200 ml tetrahydrofuranu, přidá se 15 ml 10% HCl a roztok se míchá při pokojové teplotě po dobu 15 hodin. Do tohoto roztoku se přidá 3,6 g (0,090 mol) pevného NaOH a v míchání se pokračuje dalších 30 hodin. Roztok se koncentruje (na vakuové odparce) na objem 50 ml. Přidá se 50 ml vody a 80 ml hexanu. Fáze se separují a do intenzivně míchané vodné fáze se opatrně přidá 5M HCl tak, aby se hodnota pH roztoku upravila na 7,0 - 7,5. Roztok se zahřívá při teplotě 35°C a do míchaného roztoku se přidá 0,76 g (0,0043 mol) $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ v 20 ml vody předem zahřáté na teplotu 35°C. Po kompletním přidání se roztok míchá další 1 hodinu při pokojové teplotě a pak se umístí do chladničky na 2 hodiny. Vzniklý precipitát se filtruje, omyje vodou (2 x 20 ml) a suší při teplotě 40°C po dobu 18 hodin, čímž se získá 3,75 g nekrystalického produktu (výtěžek činí 95%).

Příklad 2

Sloučenina obecného vzorce (III) (3,00 g) se rozpustí ve 140 ml tetrahydrofuranu, přidá se 10 ml 10% HCl a roztok se míchá při pokojové teplotě. Do tohoto roztoku se přidá 3,6 g pevného NaOH a v míchání se pokračuje dalších 30 hodin. Roztok se koncentruje (na vakuové odparce) na 1/4-1/5 původního objemu. Pak se přidá stejné množství vody a 1,6 násobné množství hexanu vzhledem ke zbylému koncentrovanému roztoku. Fáze se separují a do intenzivně míchané vodné fáze se opatrně přidá 5M HCl tak, aby se hodnota pH roztoku upravila na 7,0. Roztok se zahřívá při teplotě 35°C a do míchaného roztoku se přidá 0,76 g $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ v 20 ml vody předem zahřáté na teplotu 35°C. Po kompletním přidání se roztok míchá další 1 hodinu při pokojové teplotě a pak se umístí do chladničky na 2 hodiny. Vzniklý precipitát se filtruje, omyje vodou (2 x 20 ml) a suší při teplotě 40°C po dobu 18 hodin, čímž se získá 2,23 g nekrystalické vápenaté soli atorvastatinu.

Připravená nekystalická vápenatá sůl atorvastatinu má rentgenový práškový difraktogram uvedený na přiloženém obrázku. Rentgenový práškový difraktogram byl změřen na difraktometru Philips PW1710 v reflexní geometrii. Přístroj byl pravidelně kalibrován se silikonovým standardem. Před měřením vzorek nebyl drcen. Byl používán standardní držák vzorku se zpětným chodem značky Philips. Skladování vzorku, manipulace a měření bylo provedeno při pokojové teplotě.

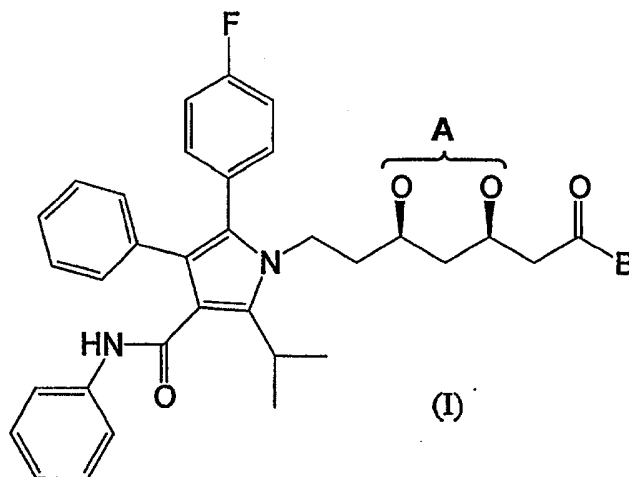
Parametry přístroje: záření $\text{CuK}\alpha$ (30 mA, 40 kV, $\lambda=1,5406\text{\AA}$), variabilní divergentní drážka (slit) (přibližně 12 x 16 mm ozařovaná plocha), 0,4 mm přijímací drážka, grafitový monochromátor na čelní straně, scintilační počítač.

Parametry měření: 2θ v mezích od 4 do 37° , krokový skenovací mód v krocích $0,01^\circ 2\theta$, integrační doba byl 1s v každém kroku.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy atorvastatinu v nekystalické formě, vyznačující se tím, že zahrnuje:

a) připravení roztoku obsahujícího meziprodukt mající obecný vzorec (I) v nehydroxylovém rozpouštědle:



kde A znamená společnou chránicí skupinu nebo oddělené chránicí skupiny pro dihydroxyskupinu a B znamená chránicí skupinu pro karboxylovou kyselinu;

b) odstranění chránicí skupiny z dihydroxyskupiny;

b) odstranění chránicí skupiny karboxylové kyseliny;

kde pořadí kroků b) a c) může být převráceno;

d) zahuštění roztoku na asi polovinu původního objemu nebo méně;

e) přidání přebytku vody vzhledem k objemu koncentrovaného roztoku;

f) přidání, za použití stejného nebo většího množství než byl objem vody v kroku e), rozpouštědla, které je slabě mísitelné nebo nemísitelné s vodou, a ve kterém je vápenatá sůl atorvastatinu nerozpustná nebo prakticky nerozpustná;

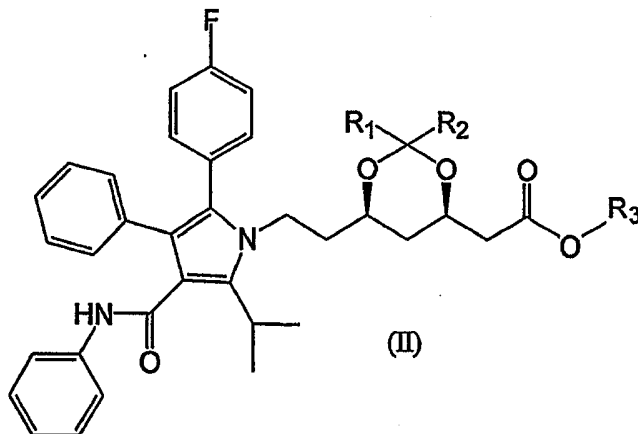
g) případně smíchání a separace obou fází;

h) neutralizaci vodné fáze;

i) konvertování atorvastatinu ve formě dihydroxy-karboxylové kyseliny na formu farmaceuticky přijatelné soli; a

j) tvorbu precipitátu vápenaté soli atorvastatinu, který již byl konvertován na uvedenou formu farmaceuticky přijatelné soli.

2. Způsob přípravy podle nároku 1, vyznačující se tím, že roztok obsahující meziprodukt mající obecný vzorec (II) se připraví v kroku a):



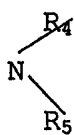
kde substituenty R_1 a R_2 jsou nezávisle atom vodíku, alkyl mající jeden až tři atomy uhlíku nebo fenyl, nebo substituenty R_1 a R_2 jsou spojeny dohromady vytvářejí $(-CH_2)_n-$, kde n je 4 nebo 5,

B je

a) $O-R_3$, kde substituent R_3 je

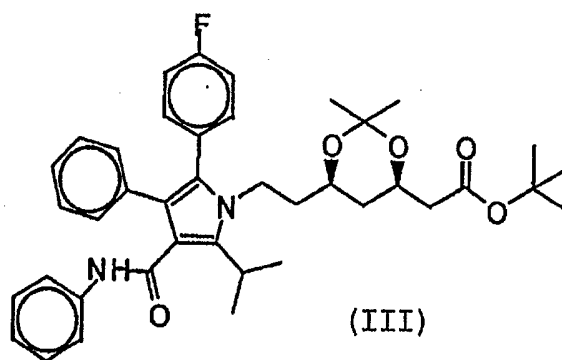
- lineární nebo rozvětvený alkylový řetězec mající jeden až osm atomů uhlíku, (substituent R_3 je *terc*-butyl, *terc*-amyl nebo α,α -dimethylbenzyl),
- tří až šesti členná cykloalkylová skupina, nebo

b) skupina obecného vzorce:



kde substituenty R_4 a R_5 jsou nezávisle alkyl mající jeden až deset atomů uhlíku, cykloalkyl mající tři až sedm atomů uhlíku, aryl nebo aralkyl, nebo substituenty R_4 a R_5 spojeny dohromady vytvářejí čtyř až šesti člennou uhlovodíkovou vazebnou skupinu případně obsahující jeden nebo více heteroatomů, a které jsou případně substituované alkylem mající jeden až čtyři atomy uhlíku.

3. Způsob přípravy podle nároku 1, vyznačující se tím, že roztok obsahující meziprodukt mající obecný vzorec (III) se připraví v kroku a):



4. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že odstranění dihydroxy chránicí skupiny v kroku b) se provádí přidáním kyseliny a udržením nebo mícháním roztoku při teplotě od 5 do 40°C.
5. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že odstranění chránicí skupiny karboxylové kyseliny v kroku c) se provádí přidáním báze k upravení hodnoty pH roztoku na 8 až 13 a udržením nebo mícháním roztoku při teplotě od 5 do 40°C.
6. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že v kroku d) se roztok zakoncentruje na 15 až 50% původního objemu.
7. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že voda se přidává v kroku e) v 0,6 až 3 násobném přebytku vzhledem k objemu koncentrovaného roztoku.
8. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že voda se přidává v kroku e) v 0,6 až 1,5 násobném přebytku vzhledem k objemu koncentrovaného roztoku.
9. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že uvedené rozpouštědlo se přidává v kroku f) v 1 až 5-ti násobném přebytku vzhledem k objemu vody přidávané v předchozím kroku e).

10. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že neutralizace vodné fáze v kroku h) se provádí přidáním kyseliny do vodné fáze kvůli upravení hodnoty pH na 6,5 až 8.
11. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že konverze v kroku i) se provádí zahříváním neutralizovaného vodného roztoku na teplotu od 30°C do 40°C a následně přidáním vodného roztoku odpovídající soli, která byla předem zahřátá na teplotu od 30°C do 40°C.
12. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 nebo 11, vyznačující se tím, že po přidání odpovídající soli se teplota roztoku při smíchávání udržuje v rozmezí od 10°C do 30°C.
13. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, 11 nebo 12, vyznačující se tím, že sůl je vápenatá sůl.
14. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že precipitační krok j) zahrnuje upravení teploty roztoku na 2°C až 15°C provedený za účelem precipitace nekystalické vápenaté soli atorvastatinu ve formě farmaceuticky přijatelné soli.
15. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že precipitační krok j) zahrnuje přidání organického rozpouštědla, které je mísitelné s vodou, a ve kterém je vápenatá sůl atorvastatinu prakticky nerozpustná nebo rozpustná.
16. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že precipitační krok j) zahrnuje zahuštění roztoku.
17. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, 14 až 16, vyznačující se tím, že zahrnuje další krok k), což je odfiltrování vzniklého precipitátu, promytí precipitátu vodou a sušení precipitátu za účelem získání nekystalické vápenaté soli atorvastatinu.

18. Způsob přípravy vápenaté soli atorvastatinu v nekrystalické formě, vyznačující se tím, že zahrnuje:

- připravení atorvastatinu ve formě laktonu v nehydroxylovém rozpouštědle;
- otevření laktonového kruhu; a následně
- provedení kroků definovaných v krocích d) až j) v nároku 1.

19. Způsob podle nároku 18, vyznačující se tím, že laktonový kruh se otevře přidáním báze a zahříváním roztoku na teplotu od 40°C do 60°C.

20. Způsob podle nároku 18, vyznačující se tím, že se provede kterýkoliv z kroků definovaných v nárocích 6 až 17 v souvislosti s kroky d) - f) a h) - k).

21. Způsob přípravy farmaceutické formulace obsahující vápenatou sůl atorvastatinu v amorfnní formě, vyznačující se tím, že zahrnuje přípravu vápenaté soli atorvastatinu v amorfnní formě podle nároku 1 nebo nároku 18 a jeho smíchání s farmaceuticky přijatelným nosičem.

22. Způsob podle nároku 21, vyznačující se tím, že se připraví amorfnní atorvastatin ve formě vápenaté soli.

18.07.03

2003-1988

1/1

Obr.

