

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-520444

(P2004-520444A)

(43) 公表日 平成16年7月8日(2004.7.8)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 309/30

F 1

C07D 309/30

R

テーマコード(参考)

4 C062

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2002-591476 (P2002-591476)
 (86) (22) 出願日 平成14年5月16日 (2002.5.16)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年2月25日 (2003.2.25)
 (86) 國際出願番号 PCT/IN2002/000121
 (87) 國際公開番号 WO2002/094803
 (87) 國際公開日 平成14年11月28日 (2002.11.28)
 (31) 優先権主張番号 402/MAS/2001
 (32) 優先日 平成13年5月18日 (2001.5.18)
 (33) 優先権主張国 インド (IN)

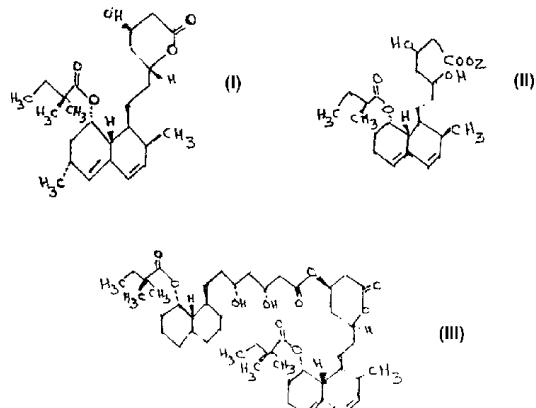
(71) 出願人 503074706
 オーロビンド ファーマ リミテッド
 インド国、ハイドラバード、アメールベット
 、マイトリ ビハール コンプレックス
 、プロット ナンバー 2
 (74) 代理人 100066692
 弁理士 浅村 皓
 (74) 代理人 100072040
 弁理士 浅村 肇
 (74) 代理人 100088926
 弁理士 長沼 晉夫
 (74) 代理人 100102897
 弁理士 池田 幸弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】高純度シンバスタチンを生成するためのラクトン化法

(57) 【要約】

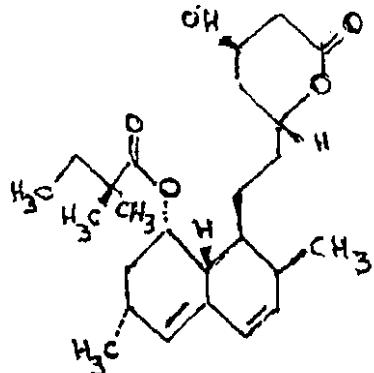
式 I [F . I] の高純度シンバスタチンを生成するためのラクトン化法であって、前記方法は、アセトニトリルと冰酢酸の混合物中で、ZがHまたはNH₄である式 I I [F . I I] の化合物をラクトン化して65~70の温度で無水条件を提供することを含み、形成される式 I I I の二量体不純物は0.1未満であり、次いで、反応混合物に水を添加することによって式 I のシンバスタチンを反応混合物から沈殿させることができ。 [F . I I I]



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

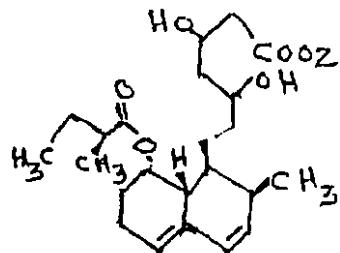
式 I の高純度シンバスタチンを生成するためのラクトン化法であって、



式 I

10

アセトニトリルと氷酢酸の混合物中で、式 II の化合物をラクトン化して 65 ~ 70 の温度で無水条件を提供することを含み、

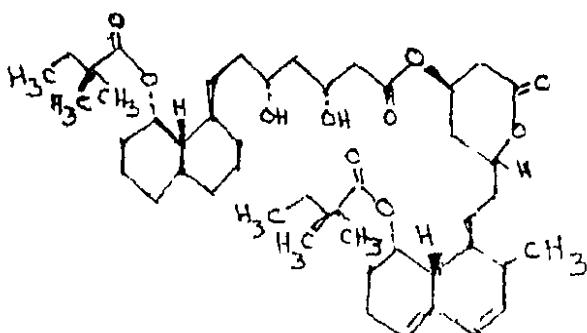


式 II

20

上式において、Z は、H または NH₄ であり、ここで、形成される式 III の二量体不純物は 0.1 % 未満であり、

30



式 III

40

次いで、反応混合物に水を添加することによって式 I のシンバスタチンを反応混合物から沈殿させる、
上記方法。

【請求項 2】

Z が NH₄ である請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

実質的に本明細書に記載される式 I の高純度シンバスタチンを生成するためのラクトン化法。

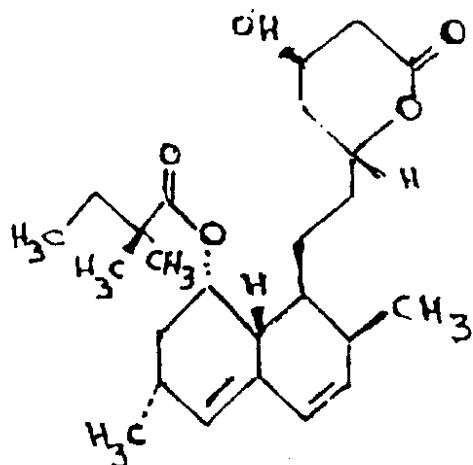
【発明の詳細な説明】

50

【0001】

(発明の分野)

1. 式1の高純度シンバスタチン(simvastatin)を生成するためのラクトン化法。



式I

10

20

【0002】

(発明の背景)

本発明は、高純度シンバスタチンを生成するためのラクトン化法に関する。

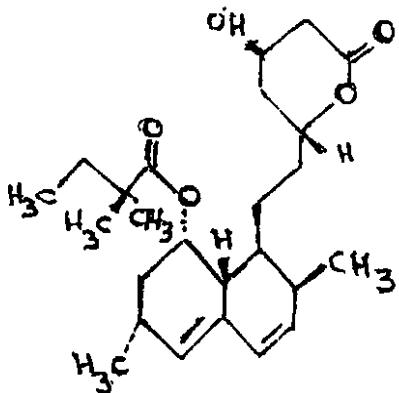
【0003】

ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチンおよびメバスタチンは、酵素、 HMg-CoA レダクターゼを阻害することによってコレステロール生合成を制限することによって機能する、良く知られた強力な抗高コレステロール血症剤である。一般にスタチンと呼ばれるこの種の化合物は、天然の発酵過程または半合成および完全合成のいずれかによって生成される。この治療の範疇において最も評判のよい化合物を2つ挙げるとすれば、シンバスタチンとアトルバスタチンである。前者は、初期の高コレステロール血症の治療において最も処方されている薬剤の1つであり、副作用が最小限に抑えられ、安全プロフィールが充分確立されている。高純度シンバスタチンの使用は、長期使用時の不純物の蓄積が回避され、治療時に起こり得る副作用も軽減されるため、医薬品の生成において非常に望ましいことである。

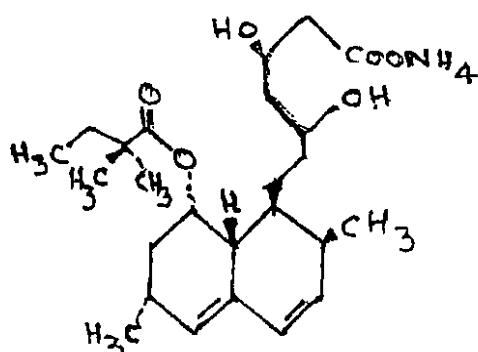
30

【0004】

下記のシンバスタチン(式1)を製造するための、知られている合成法の多くにおいて、下記の式IIIAの化合物は一般的な中間体であり、これを環化してシンバスタチンを得るため、ラクトン化はシンバスタチン合成のための必須のステップとなっている。



式I



式IIIA

40

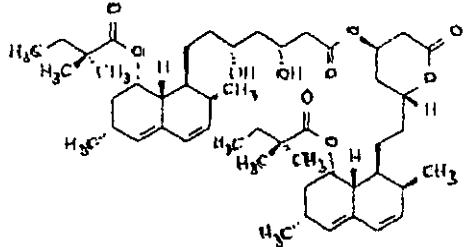
50

【0005】

高純度シンバスタチンを良好な収率で生成することができる効率的なラクトン化法を採用することは非常に重要である。

【0006】

米国特許第4,820,850号に開示されている方法は、ヒドロキシ酸アンモニウム塩のトルエン溶液を、窒素浄化(purge)下100°で加熱することを含む。ラクトン化の完了には6~8時間の還流が必要であり、その結果、増加した量の二量体(式III)が生成することになる。



式III

10

【0007】

この二量体不純物は、繰り返し結晶化を行っても所望のラクトンから分離することは難しい。二量体の生成を最小限に抑えるために、ラクトン化反応時に高度に希釈を行うことがなされてきた。しかし、この方法は効率の低下をまねき、商業規模での生成には不利である。

20

【0008】

米国特許第4,916,239号は、酢酸と水の混合物中、強酸性触媒の存在下でヒドロキシ酸アンモニウム塩を処理することによって、ラクトン化反応を行う方法を開示している。この方法は、ラクトン化された生成物を反応媒体から結晶化させ、平衡をラクトン側にシフトさせるために、幾つかのロットにおいて水を徐々に加える必要があり、これによってラクトン化を完了させるものである。この方法では、得られるシンバスタチンの二量体含有量が0.2%未満となると報告されているが、シンバスタチン生成物の廃液が生じまたその純度が低いことから、工業規模での生成にはなじまない。

30

【0009】

米国特許第5,917,058号は、無水条件下、酢酸で処理することによってヒドロキシ酸またはその塩をラクトン化する代替法を提示している。しかし、この方法によって得られる最終生成物の純度はせいぜい99%である。さらに、この特許は、この方法で生成される二量体不純物の濃度には一切言及していない。

【0010】

本発明の目的は、二量体不純物の含有量が0.1%未満である、高純度シンバスタチンを得ることにある。純度が99.5%を上回るシンバスタチンの生成を達成した例は、WO99/42601に引用されているが、そこではアセトン水溶液からと酢酸エチルからの連続結晶化によって生成物が純化されている。

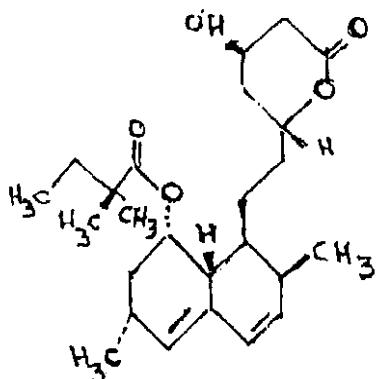
30

【0011】

(発明の簡単な記述)

本発明によれば、式1の高純度シンバスタチンを生成するためのラクトン化法が提供され、

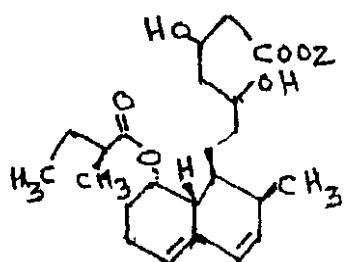
40



10

式 I

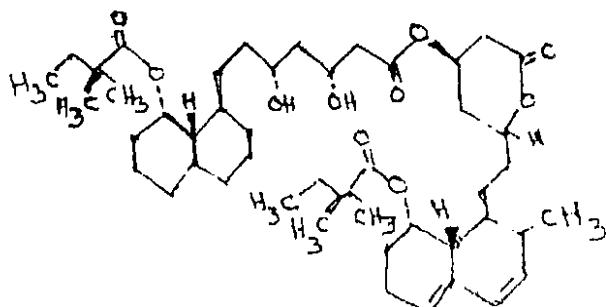
前記方法は、アセトニトリルと冰酢酸の混合物中で式 II の化合物をラクトン化して 65 ~ 70 の温度で無水条件を提供することを含み、



20

式 II

上式において、Z は H または NH₄ であり、ここで、生じる式 III の二量体不純物は 0.1 未満であり、



30

式 III

次いで、反応混合物に水を添加することによって式 I のシンバスタチンを反応混合物から沈殿させる。

【0012】

40

本方法の上記式 II において、Z は NH₄ であることが好ましい。

【0013】

本方法はさらに、反応混合物に水を添加することを含み、それによって式 I のシンバスタチンを反応混合物から沈殿させる。

【0014】

50

(発明の詳細な説明)

本発明は、腐食性の強酸の使用および厳しい加熱条件の使用を避けた、シンバスタチンヒドロキシ酸またはその塩をラクトン化する新規方法に関する。本方法によれば、適度な温度下、酢酸とアセトニトリルの混合物中でラクトン化反応を生じることが可能であって、二量体含有量が 0.1 % 未満で純度が 99.5 % を上回るシンバスタチンが一貫して提供

される。

【0015】

具体的には、本発明の方法は、塩の形をとるシンバスタチンヒドロキシ酸、最も好ましくはアンモニウム塩（式II）の形をとるシンバスタチンヒドロキシ酸の溶液を、無水条件下、50～80の温度範囲、好ましくは65～70の温度範囲にて、酢酸とアセトニトリルの混合物中で加熱することを含む。

【0016】

ラクトン化反応は、典型的な場合、約5～7時間以内に完了する。酢酸の使用量は、出発原料1体積部に対して少なくとも3～5体積部である。アセトニトリルの量は、出発原料1体積部に対して10～20体積部であって、好ましくは15体積部が使用される。ラクトン化物は、反応完了後、水を添加することによって分離される。 10

【0017】

従来技術の方法と比較した場合の本発明の主な利点は、生成物の純度が高いことであって、二量体不純物の濃度を0.1%未満にまで大きく低減したことにある。反応混合物に水を添加することによって均質なスラリー（slurry）としてのラクトンが直接得られ、この均質なスラリーによってろ過操作を大規模で非常に容易なものとし、生成物の分離に先立ち溶剤の濃縮または中和が必要となることもない。

【0018】

本発明を、以下の実施例に関してより詳しく説明する。これら実施例は例示のために示したものにすぎず、本発明を限定するものではない。 20

【0019】

実施例1

(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR) - 3, 7 -ジメチル - 8 - [2 - [(2 R , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] エチル] - 1 , 2 , 3 , 7 , 8 , 8a - ヘキサヒドロナフタリン - 1 - イル 2 , 2 - ジメチルブタン酸塩の製造

【0020】

ラクトン化

7 - [1 , 2 , 6 , 7 , 8 , 8a (R) - ヘキサヒドロ - 2 (S) , 6 (R) - ジメチル - 8 (S) - (2 , 2 - ジメチルブチリルオキシ) - 1 (S) - ナフチル] - 3 (R) , 5 (R) - ジヒドロキシヘプタン酸アンモニウム（式II）(10g、0.022モル)を、アセトニトリル(150ml)と冰酢酸(30ml)の混合物中に溶解した。次いでこの溶液を65～70まで加熱し、6時間この温度を維持した。反応終了時に、HPLCによって、シンバスタチン97.4%、未反応の出発原料0.69%および二量体0.07%であることが判明した。反応塊を15～20まで冷却し、30分にわたって水(350ml)を添加した。沈殿した生成物をさらに10～15まで冷却し、1時間攪拌を続けた。生成物をろ過した後、水(2×10ml)および1:2v/vのアセトニトリル-水(2×10ml)でそれぞれ洗浄し、真空中にて45～50で乾燥した。こうして得られた生成物を80～85のシクロヘキセン(200ml)に溶解し、1時間かけて10～12まで冷却した。生成物をろ過した後、冷シクロヘキセン(10ml)で洗浄し、真空中にて45～50で乾燥すると、HPLCで純度99.63%、二量体不純物0.04%である高純度の表題の化合物8.2g(89%)が得られた。 30 40

【0021】

実施例2

(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR) - 3, 7 -ジメチル - 8 - [2 - [(2 R , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] エチル] - 1 , 2 , 3 , 7 , 8 , 8a - ヘキサヒドロナフタリン - 1 - イル 2 , 2 - ジメチルブタン酸塩の製造

【0022】

ラクトン化

7 - [1 , 2 , 6 , 7 , 8 , 8 a (R) - ヘキサヒドロ - 2 (S) , 6 (R) - ジメチル - 8 (S) - (2 , 2 - ジメチルブチリルオキシ) - 1 (S) - ナフチル] - 3 (R) , 5 (R) - ジヒドロキシヘプタン酸アンモニウム (式 II) (10 g , 0 . 0 2 2 モル) を、アセトニトリル (150 ml) と氷酢酸 (30 ml) の混合物中に溶解した。この反応混合物を、65 ~ 70 まで無水条件下で6時間加熱した。反応の進行をHPLCでチェックした。反応終了時には、シンバスタチン97.55%、未反応の出発原料0.66%および二量体0.07%であった。この後、反応混合物を10 ~ 15まで冷却し、30分にわたって水 (350 ml) を徐々に添加し、30分間攪拌を続けた。生成物をろ過した後、水 (2 × 10 ml) で洗浄し、25 ~ 30のメタノール (90 ml) に溶解した。この溶液を5 ~ 10まで冷却し、30分間で水 (82 ml) を添加した。このように結晶化した生成物を5 ~ 10で攪拌した後、ろ過し、冷メタノール / 水混合物 (1 : 1 v / v , 8 ml) で洗浄した。生成物を45 ~ 50の真空中にて恒量まで乾燥し、シンバスタチン (8.3 g , 90%) を得た。クロマトグラフィーでの純度 (HPLC) は99.55%、二量体不純物は0.07%であった。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
28 November 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/094803 A1

(51) International Patent Classification: C07D 309/30

Limited, Plot No.2, Mairivihar Complex (Regd. Office),

(21) International Application Number: PCT/IN02/00121

Ameerpet, Hyderabad 500 038 (IN). **MEENAKSHISUNDERAM, Sivakumaran**; *c/o* Aurobindo Pharma Limited, Plot No.2, Mairivihar Complex (Regd. Office), Ameerpet, Hyderabad 500 038 (IN).

(22) International Filing Date: 16 May 2002 (16.05.2002)

(25) Filing Language:

English

(74) Agent: **RAJAGOPALAN, Krishnan**; Rajagopalan & Associates, 15, Ganesh Chandra Avenue, 2nd Floor, Room No.6, Calcutta 700 013 (IN).

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

402/MAS/2001 18 May 2001 (18.05.2001) IN

(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EH, ES, H, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SI, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) Applicant: **AUROBINDO PHARMA LIMITED** [IN/IN]; Plot No.2, Mairivihar Complex, Ameerpet, Hyderabad 500 038 (IN).(72) Inventors: **RAMESH, Dandala**; *c/o* Aurobindo Pharma Limited, Plot No.2, Mairivihar Complex (Regd. Office), Ameerpet, Hyderabad 500 038 (IN). **SONNY, Sebastian**; *c/o* Aurobindo Pharma Limited, Plot No.2, Mairivihar Complex (Regd. Office), Ameerpet, Hyderabad 500 038 (IN). **DANDALA, Subramanyam**; *c/o* Aurobindo Pharma Limited, Plot No.2, Mairivihar Complex (Regd. Office), Ameerpet, Hyderabad 500 038 (IN).

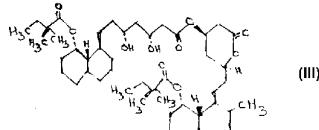
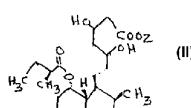
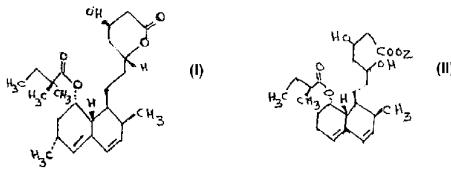
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CII, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent

[Continued on next page]

(54) Title: A PROCESS FOR LACTONIZATION TO PRODUCE HIGHLY PURE SIMVASTATIN



WO 02/094803 A1



(57) Abstract: There is disclosed, a process for lactonization to produce highly pure simvastatin of formula I [I, II] which comprises lactonization of a compound of the Formula II, [II, III] where Z is H or NH₂ in a mixture of acetonitrile and glacial acetic acid to provide anhydrous conditions at a temperature of 65-70° C and wherein the dimer impurity of formula III formed is less than 0.1, thereafter adding water to the reaction mixture thereby causing simvastatin of formula I to precipitate from the reaction mixture. [F, III]

WO 02/094803 A1



(BE, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NL, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- *as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i)) for the following designations A1, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GH, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GR, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)* *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations A1, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GH, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZB, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GR, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)* *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations*

Published:

- *with international search report before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/094803

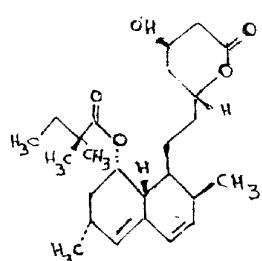
PCT/IN02/00121

Title:

A process for lactonization to produce simvastatin

Field of the Invention:

1. A process for lactonization to produce highly pure simvastatin of Formula 1.



FORMULA I

WO 02/094803

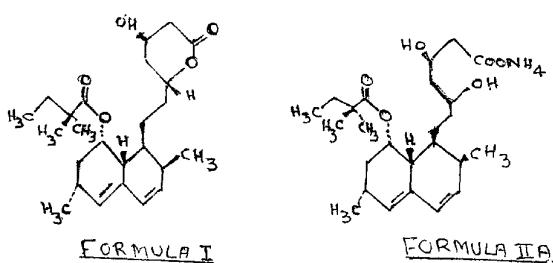
PCT/IN02/00121

Background of the Invention:

This invention relates to a process for lactonization to produce highly pure simvastatin.

Lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin and mevastatin are well known potent antihypercholesterolemic agents that function by limiting cholesterol biosynthesis by inhibiting the enzyme, HMg-CoA reductase. This class of compounds referred to generally as statins are produced either by natural fermentation process or through semi-synthetic and totally synthetic means thereof. Two of the most popular compounds in this therapeutic category are simvastatin and atorvastatin. The former is one of the most prescribed drugs in the treatment of primary hypercholesterolemia with minimum side effects and well established safety profile. The use of highly pure simvastatin is exceedingly desirable in preparation of a pharmaceutical product as it would avoid accumulation of impurities during prolonged usage and would reduce the possible side effects during medical treatment.

In most of the synthetic methods known to manufacture simvastatin (Formula 1) shown below, the compound of formula II_A also shown below, is the common intermediate, which is cyclized to obtain simvastatin and thus lactonization constitutes an essential step of the synthesis.

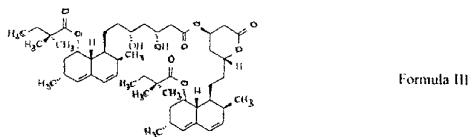


It is of considerable importance to employ an efficient method for the lactonization that can produce simvastatin of high purity in good yield.

WO 02/094803

PCT/IN02/00121

The process disclosed in the US Patent 4,820,850 involves heating of hydroxyacid ammonium salt in toluene at 100° C under a purge of nitrogen. The lactonization completion requires 6-8 hours refluxing and results in formation of increased amounts of dimer (Formula III).



This dimer impurity is difficult to separate from the desired lactone even with repeated crystallization. Efforts to minimize the formation of the dimer have led to the use of high dilution during lactonization reaction. Nevertheless, this technique results in lower efficiency and is disadvantageous at commercial scale.

US Patent 4,916,239 describes another process where the lactonization reaction has been carried out by treating hydroxyacid ammonium salt in a mixture of acetic acid and water, and in the presence of a strong acid catalyst. This process requires gradual addition of water in several lots to effect crystallization of the lactonized product from the reaction medium to shift the equilibrium to the lactone side and this drives the lactonization to completion. This process is not amenable to industrial scale due to effluent generation and low purity of simvastatin product even though dimer content obtained is reported to be less than 0.2%.

US Patent 5,917,058 provides an alternate process to lactonize hydroxyacid or its salt by treatment with acetic acid under anhydrous conditions. However, the purity of the final product obtained by this procedure is not more than 99%. Furthermore, in this patent, there is no reference to the level of dimeric impurity produced in the process.

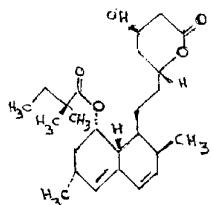
The aim of the present invention is to obtain highly pure simvastatin that contains dimeric impurity less than 0.1%. An example where simvastatin of greater than 99.5% purity has been achieved is cited in WO 99/42601 wherein the product was purified by successive crystallizations from aqueous acetone and from ethyl acetate.

WO 02/094803

PCT/IN02/00121

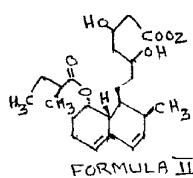
Brief Statement of the Invention:

According to this invention, there is provided a process for lactonization to produce highly pure simvastatin of Formula I



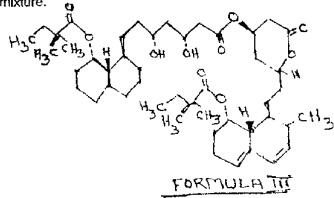
FORMULA I

which comprises lactonization of a compound of the Formula II,



FORMULA II

where Z is H or NH₄ in a mixture of acetonitrile and glacial acetic acid to provide anhydrous conditions at a temperature of 65-70° C and wherein the dimer impurity of formula III formed is less than 0.1, thereafter adding water to the reaction mixture thereby causing simvastatin of formula I to precipitate from the reaction mixture.



WO 02/094803

PCT/IN02/00121

In this process in Formula II above, preferably Z is NH₄.

The process further comprises adding water to the reaction mixture, thereby causing simvastatin of Formula 1 to precipitate from the reaction mixture.

Detailed Description of the Invention:

The instant invention relates to a novel process for lactonization of simvastatin hydroxyacid or its salt that avoids the use of strong corrosive acids and drastic heat conditions. This process allows lactonization reaction to proceed in a mixture of acetic acid and acetonitrile at moderate temperatures and consistently provides simvastatin of greater than 99.5% purity with dimer content less than 0.1%.

Specifically, the process of this invention comprises heating a solution of simvastatin hydroxyacid in its salt form, most preferably the ammonium salt (Formula II) in a mixture of acetic acid and acetonitrile under anhydrous conditions at a temperature that vary from 50° C to 80° C and preferably at 65-70° C.

The lactonization reaction is typically accomplished within about 5 to 7 hours. The amount of acetic acid used is at least 3 to 5 parts by volume per part of the starting material. The amount of acetonitrile is 10 to 20 parts by volume per part of the starting material and preferably 15 parts by volume may be used. The lactonized product is isolated after completion of reaction by addition of water.

Major advantage of the present invention as compared to the prior art procedures is the high product purity where the level of dimer impurity has been greatly reduced to less than 0.1%. The addition of water to the reaction mixture directly provides lactone as a homogeneous slurry that makes the filtration operation very easy at large scale and work up involves no solvent concentration or neutralization step prior to product isolation.

The invention will now be more fully described with reference to the following examples which are only illustrative and are not be construed as any limitation thereof.

WO 02/094803

PCT/IN02/00121

Example 1

PREPARATION OF (S, 3R, 7S, 8S, 8aR) -3, 7-DIMETHYL-8- [2- [(2R, 4R) -4-HYDROXY-6-OXO-3, 4, 5, 6-TETRAHYDRO-2H-PYRAN-2-YL] ETHYL] -1, 2, 3, 7, 8, 8a-HEXAHYDRO NAPHTHALIN-1-YL 2, 2-DIMETHYLBUTANOATE

Lactonization

Ammonium 7- [1, 2, 6, 7, 8, 8a (R) -hexahydro-2 (S), 6 (R) -dimethyl-8 (S) - (2, 2-dimethylbutyryloxy) -1 (S) -naphthyl] -3 (R), 5 (R)-dihydroxyheptanoate (Formula II) (10 g., 0.022 moles) was dissolved in a mixture of acetonitrile (150 ml.) and glacial acetic acid (30 ml.). The solution was then heated to 65-70° C and was maintained at this temperature for 6 hours. At the end of the reaction, HPLC showed simvastatin 97.4%, unreacted starting material 0.69% and dimer 0.07%. The reaction mass was cooled to 15-20° C and water (350 ml.) was added over as period of 30 minutes. The precipitated product was cooled further to 10-15° C and stirring continued for 1 hour. Product was filtered and washed with water (2x10 ml.), 1:2 v/v acetonitrile-water (2x10 ml.) and dried in vacuo at 45-50° C. The product thus obtained was dissolved in cyclohexene (200 ml.) at 80-85° C and then cooled over 1 hour to 10-12° C. Product was filtered and washed with chilled cyclohexene (10 ml.) and dried in vacuo at 45-50° C to yield highly pure 8.2 g. (89%) of the title compound with HPLC purity 99.63% and dimer impurity 0.04%.

Example 2

PREPARATION OF (S, 3R, 7S, 8S, 8aR) -3, 7-DIMETHYL-8- [2- [(2R, 4R) -4-HYDROXY-6-OXO-3, 4, 5, 6-TETRAHYDRO-2H-PYRAN-2-YL] ETHYL] -1, 2, 3, 7, 8, 8a-HEXAHYDRO NAPHTHALIN-1-YL 2, 2-DIMETHYLBUTANOATE

Lactonization

Ammonium 7- [1, 2, 6, 7, 8, 8a (R) -hexahydro-2 (S), 6 (R) -dimethyl-8 (S) - (2, 2-dimethylbutyryloxy) -1 (S) -naphthyl] -3 (R), 5 (R) -dihydroxyheptanoate (Formula II) (10 g., 0.022 moles) was dissolved in a mixture of acetonitrile (150 ml.) and glacial acetic acid (30 ml.). The reaction mixture was heated to 65-70° C under anhydrous conditions for 6 hours. Progress of reaction was checked by HPLC. At the end of the reaction, simvastatin was 97.55%, unreacted starting material 0.66% and dimer impurity 0.07%. Thereafter, reaction mixture was cooled to 10-15° C and water (350 ml.) was added slowly over as period of 30 minutes and stirring was continued for 30 minutes. The product was filtered, washed with water (2x10 ml.) and dissolved in

WO 02/094803

PCT/IN02/00121

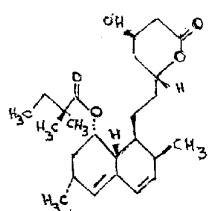
methanol (90 ml.) at 25-30° C. The solution was cooled to 5-10° C and water (82 ml.) was added in 30 minutes. The product thus crystallized was stirred at 5-10° C, filtered and washed with cold methanol/water mixture (1:1 v/v, 8 ml.). Product was dried to constant weight in vacuo at 45-50° C to obtain simvastatin (8.3 g., 90%). Chromatographic purity (HPLC) 99.55% and dimer impurity 0.07%.

WO 02/094803

PCT/IN02/00121

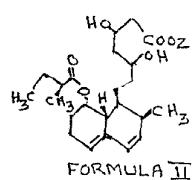
We Claim:

1. A process for lactonization to produce highly pure simvastatin of Formula 1.



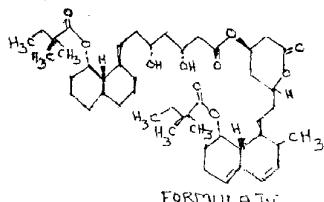
FORMULA I

which comprises lactonization of a compound of the Formula II



FORMULA II

where Z is H or NH, in a mixture of acetonitrile and glacial acid to provide anhydrous conditions at a temperature of 65-70° C and wherein the dimer impurity of formula III formed is less than 0.1%, thereafter adding water to the reaction mixture, thereby causing simvastatin of Formula 1 to precipitate from the reaction mixture.



FORMULA III

WO 02/094803

PCT/IN02/00121

2. The process according to Claim 1 wherein Z is NH₄.
3. A process for lactonization to produce highly pure simvastatin of formula I substantially as herein described.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		In International Application No PCT/IN 02/00121
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 CC7D309/30		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 CC7D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation or document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 917 058 A (Y.KUMAR) 29 June 1999 (1999-06-29) cited in the application column 1 -column 5 -----	1-3
Y	US 5 939 564 A (Y.KUMAR) 17 August 1999 (1999-08-17) column 1 -column 6 -----	1-3
Y	WO 01 30773 A (MERCK) 3 May 2001 (2001-05-03) page 1 -page 12; claims -----	1-3
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
E earlier document but published on or after the international filing date		
L document which may throw doubt on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
M document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 11 September 2002		Date of mailing of the international search report 23/09/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5018 Patentdienst 2 NL - 2280 HV Rijswijk P.O. Box 5018, NL - 2280, Rijswijk, NL Fax: (31-70) 394-3070		
Authorized officer Francois, J		

Form PCT/IN/210 (second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5917058	A 29-06-1999	NONE	
US 5939564	A 17-08-1999	NONE	
WO 0130773	A 03-05-2001	AU 8030900 A 08-05-2001 EP 1228057 A2 07-08-2002 WO 0130773 A2 03-05-2001 US 6380401 B1 30-04-2002	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ラメシュ、ダンダーラ

インド国 ハイドラバド、アメールペット、マイトリビハール コンプレックス、プロット ナンバー2、オーロビンド ファーマ リミテッド気付

(72)発明者 ソニー、セバスチャン

インド国 ハイドラバド、アメールペット、マイトリビハール コンプレックス、プロット ナンバー2、オーロビンド ファーマ リミテッド気付

(72)発明者 ダンダーラ、スプラマニヤム

インド国 ハイドラバド、アメールペット、マイトリビハール コンプレックス、プロット ナンバー2、オーロビンド ファーマ リミテッド気付

(72)発明者 メナクシシンデラム、シヴァクマラン

インド国 ハイドラバド、アメールペット、マイトリビハール コンプレックス、プロット ナンバー2、オーロビンド ファーマ リミテッド気付

F ターム(参考) 4C062 BB68 BB70