

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 107475 A
7(51) C 07 D 309/30



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107475

(22) Заявено на 17.01.2003

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 401/MAS/2001 (32) 18.05.2001 (33) IN

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 1 на 30.01.2004

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

AUROBINDO PHARMA LIMITED
HYDERABAD (IN)

(72) Изобретател(и):

Dandala Ramesh,
Sebastian Sonny,
Jadan Mohan Reddy Sanapu Reddy,
Shivakumaran Meenakshisunderam,
Hyderabad (IN)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Костадин Чанев Манев,
1164 София, п.к. 94

(86) № и дата на PCT заявка:

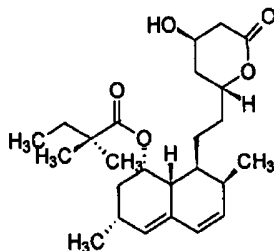
PCT/IN02/00122, 16.05.2002

(87) № и дата на PCT публикация:

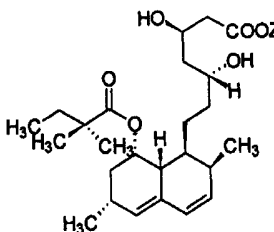
WO02/094804, 28.11.2002

(54) ЛАКТЕНИЗАЦИОНЕН МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА СИМВАСТАТИН

(57) Изобретението се отнася до метод за производство на симвастатин с формула



който метод включва нагряване на съединение, а именно киселина или амониева сол на съединение с формула



в която Z е H или NH₄⁺, в органичен разтворител при температура от 130 до 140°C.

4 претенции

BG 107475 A

ЛАКТЕНИЗАЦИОНЕН МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА СИМВАСТАТИН

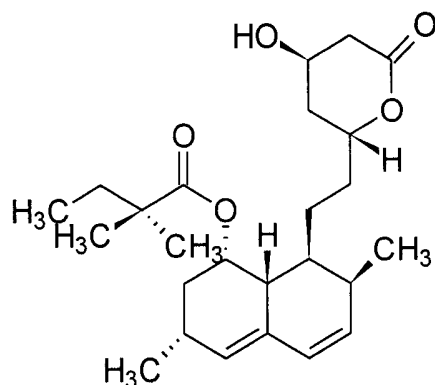
ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Изобретението се отнася до метод за лактонизация за производство на симвастатин.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

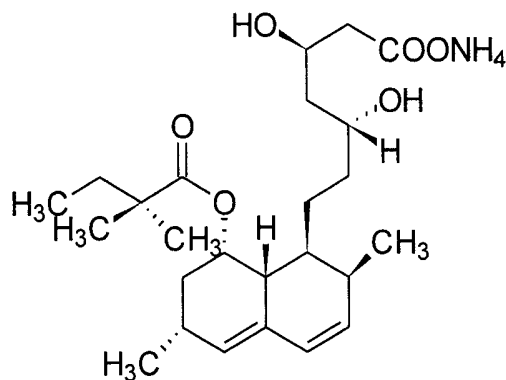
Ловастатин, симвастатин, правастатин, аторвастатин и мевастатин са добре известни мощни антихиперхолестеролни средства, които ограничават биосинтезата на холестерола чрез инхибиране на ензима HMG-CoA редуктаза. Този клас съединения, разглеждани основно като статини, се получават или чрез природни ферментационни методи или чрез полусинтетични или напълно синтетични методи. Две от най-популярните съединения от тази терапевтична група са симвастатин и аторвастатин. Първият е едно от най-предписваните лекарства при лечение на първична хиперхолестеролемия с минимум странични ефекти и добре установен профил. Използването на свръхчист симвастатин е извънредно необходимо при производство на фармацевтични продукти, тъй като се избягва натрупването на примеси по време на продължителна употреба и се намаляват възможните странични ефекти по време на лечението.

В повечето от известните синтетичните методи за производство на симвастатин (Формула I)



Формула I

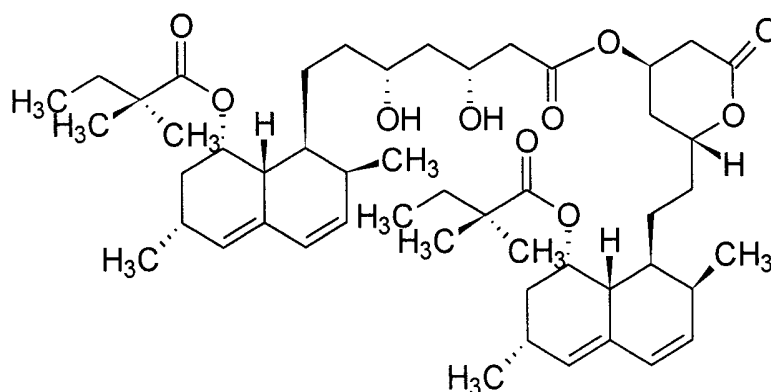
Амониевата сол на хидроксикиселината от Формула II е стандартният полупродукт,



Формула II

която се циклизира за получаване на симвастатин и по този начин лактонизацията се явява важен етап в процеса. Разбираема е необходимостта от използването на ефикасен метод за лактонизацията, който да осигури получаването на симвастатин с висока чистота и с добър добив.

Методът, описан в US Patent 4,820,850 включва нагряване на амониевата сол на хидроксикиселина в толуен при 100 °C в среда от чист азот. Пълното протичане на лактонизацията изисква 6-8 часа нагряване на обратен хладник и води до получаване на повишени количества от димер (Формула III).



Формула III

Този примес от димер е труден за отделяне от искания лактон, дори и чрез прекристализация. Наличието на димер понижава чистотата на продукта симвастатин.

US Patent 4,916,239 описва друг метод, при който лактонизацията се осъществява чрез обработка на амониевата сол на хидрокси киселината в смес на оцетна киселина и вода и в присъствието на силен киселинен катализатор. Процесът изисква допълнително прибавяне на вода на няколко пъти, за да може лактонизираният продукт да кристализира от реакционната среда. Това измества равновесието по посока на образуване на лактон и води до завършване на лактонизацията. Методът не е подходящ за индустриални цели поради образуването на много отпадни продукти и ниска чистота на продукта симвастатин, въпреки че съдържанието на димер е под 0.2%, както е отбелязано.

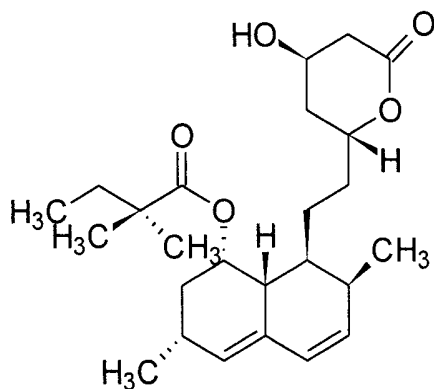
US Patent 5,917,058 осигурява алтернативен метод за лактонизация на хидроксикиселината или нейна сол чрез взаимодействие с оцетна киселина в безводни условия. Реакцията протича за около 5-7 часа като е необходимо обилно измиване с вода на крайния продукт, за да се отстранят следите от оцетна киселина.

Цел на настоящото изобретение е да се осигури ефикасен метод за лактонизация за производство на симвастатин с чистота над 99% и висок

добив. Пример за получаване на симвастатин с чистота над 99.5% е цитиран в WO99/42601, където продуктът се пречиства чрез последователна кристализация от воден ацетон и от етил ацетат.

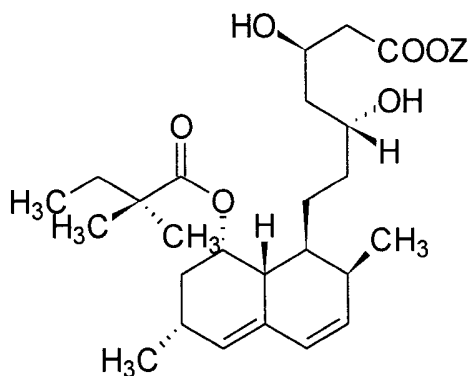
ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Съгласно изобретението има осигурен метод за лактонизация с цел получаване на симвастатин с Формула I,



Формула I

който включва нагряване на съединение, наречено киселина или амониева сол на съединението от Формула II,



Формула II

където Z е H или NH₄, в органичен разтворител, избран от ксилени, етилбензен или тяхна смес при температура 130-140 °C.

Като начален опит, лактонизацията на амониевата сол на хидроксикиселината е проведена в толуен (US Patent 4,820,850) като е забелязано, че примесите димер се образуват в количество 0.6 до 1%, а времетраенето на реакцията за достигане на нереагирани изходни суровини по-малко от 2% (определени чрез HPLC), варира от 6 до 8 часа. Наблюдава се и вариране на резултатите, зависещо от скоростта на нагриване и потока от чист азот. Оценката на други процедури за лактонизация, описани в литературата, води до извода, че циклизацията в толуен дава симвастатин с приемлива чистота. Единственият недостатък е образуването на излишък от примеси на димер. Ние доказахме, че образуването на примесите се дължи на по-дългия период на взаимодействие в толуен и не е резултат на по-високата температура на реакцията от 100 °C.

Настоящото изобретение се отнася до нов метод на лактанизация на амониева сол на хидроксикиселина в ксилени при температура на кипене на обратен хладник. Реакцията на лактонизация протича в рамките на 30 минути в присъствието на антиоксидант и постоянен поток от азот. Количеството на примесите димер в реакционната смес при предлаганите условия на циклизация са намалени до под 0.4%, а пречистването на симвастатин лактона от реакционната маса то намалява до по-малко от 0.2%, както препоръчва *Pharma Europa, Vol. 10, No. 3, September, 1998*. Този вид спокойна реакция и стабилността на продукта при висока температура не са очаквани и резултатите се определят като важна част от настоящото изобретение.

Количеството ксилени е 20 до 50 обемни части за една част от изходния материал, като 25 обемни части са достатъчни за провеждане на реакцията на лактонизация. Посочената реакция може да се проведе в различни разтворители с температура на кипене около 110°C, например етилбензен. Реакцията протича при температури 110-140°C, но за

предпочитане при 130-140°C. Използваните ксилени обикновено съдържат около 98% ортоксilen, а останалите са мета- и пара-ксилени. Прибавят се и антиоксиданти, а азотът барбутира в реакционната маса. Подходящи антиоксиданти са бутил хидрокситолуен и бутил хидроксианизол.

Продуктът се пречиства чрез отдестилиране на ксилените и прекристализация от циклохексан, като се получава симвастатин с чистота над 99%. Продуктът може след това да прекристализира от метанол и вода като се постига чистота над 99.4%.

Обикновено лактонизацията се провежда при нагриване на амониевата сол на симвастатина в ксилени при 135-140°C за 30 минути. Установено е, че продължителното нагриване в ксилени води до получаване на димер в количество 0.65% срещу 1.2% в толуен.

Основните предимства, получени по предложените условия за лактонизация в сравнение с известните в областта, са повишената продуктивност на метода и чистотата на продукта. Продължителността на процеса е обикновено 30 минути, което доказва по-високата производителност. Ксилените напълно се възстановяват и регенерират, като липсват каквито и да са отпадни води.

Следните конкретни примери илюстрират метода на изобретението.

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Пример 1

Получаване на (1S,3R,7S,8S,8aR)-3,7-диметил-8-{2-[(2R,4R)-4-хидрокси-6-оксо-3,4,5,6-тетрахидро-2H-пиран-2-ил]етил}-1,2,3,7,8,8a-хексахидро нафталин-1-ил 2,2-диметилбутаноат

Лактонизация

Амониев 7-[1,2,6,7,8,8a(R)-хексахидро-2(S),6(R)-диметил-8(S)-(2,2-диметилбутирилокси)-1(S)-нафтил]-3(R),5(R)-дихидроксихептаноат

(Формула II) (100 г, 0.220 мол) се прибавят бързо в ксилени (2500мл) при 130-135°C, съдържащи бутилхидрокситолуен (0.05г) при непрекъднато барбутиране на азот. Температурата на реакционната смес се поддържа на 135-138°C за 30 минути. След това се охлажда до 25-30°C и се обработва с въглен DC-enoantiohromos (5 г) в продължение на 30 минути. Суспензията се филтрува през целит и филтратът се промива с ксилени (2x50 мл). Ксилените се отделят при 60-65°C при понижено налягане, а остатъкът се разтваря в циклохексан (2000 мл) при 80-85°C. Разтворът се охлажда бавно при разбъркване до 10-15°C и се остава да престои 1 час. Продуктът се филтрува и промива с циклохексан (75 мл), суши се под вакуум като се получава симвастатин (83 г, 90%) с чистота, определена чрез HPLC 99.28%.

Кристализация от метанол / вода

Симвастатин (83 г, 0.198 мол) се разтваря в метанол (830 мл) при 10-15°C, след което бавно за около 1 час се прибавя деминерализирана вода (830 мл). Суспензията се охлажда до 3-5°C и се държи при тази температура 1 час. Продуктът се филтрува и промива с охладена смес метанол/вода (1:1 v/v, 50 мл), суши се под вакуум при 50-55°C като се получава симвастатин (80 г, 96.4%) с фармацевтично приемлива чистота 99.55%, определена чрез HPLC. Съдържанието на димер е <0.2% (0.18%).

Пример 2

Получаване на (1S,3R,7S,8S,8aR)-3,7-диметил-8-{2-[(2R,4R)-4-хидрокси-6-оксо-3,4,5,6-тетрахидро-2H-пиран-2-ил]етил}-1,2,3,7,8,8a-хексахидро нафталин-1-ил 2,2-диметилбутаноат

Лактонизация

Амониев 7-[1,2,6,7,8,8a(R)-хексахидро-2(S),6(R)-диметил-8(S)-(2,2-диметилбутирилокси)-1(S)-нафтил]-3(R),5(R)-дихидроксихептаноат

(Формула II) (5 г, 11 ммол) се прибавя към ксилени (250 мл) и реакционната смес кипи на обратен хладник при 138-140 °C при непрекъснато продухване с азот. Кипенето на обратен хладник продължава 30 минути, след което реакционната смес се охлажда до 25-30 °C. Проследяването на хода на реакцията с HPLC показва наличие на нереагирала амониева сол (1.94%), симвастатин (94.8%) и димер (0.24%). Ксилените се отдестилират при 60-65°C при понижено налягане. Остатъкът се разтваря при 80-85°C в циклохексан (100 мл) и след това се охлажда за 1 час до 10-12°C. Продуктът се филтрува и промива с охладен циклохексан (5 мл), суши се под вакуум при 45-50°C като се получават 4.2 г (91.4%) от посоченото съединение с чистота 98.9% и съдържание на димер 0.15%, определени чрез HPLC.

Продуктът се разтваря в метанол (42 мл) при стайна температура и разтворът се охлажда до 5-10°C. Бавно, в продължение на 30 минути и температура 5-10°C се прибавя вода (42 мл). Кристализираният продукт се бърка при 5-10°C, филтрува се и се промива със смес метанол/вода (1:1 v/v, 8 мл). Продуктът се суши до постоянно тегло под вакуум и температура 45-50°C като се получава симвастатин (4г, 95.2%). Хроматографската чистота (HPLC) е 99.5% и съдържанието на димер – 0.16%.

Пример 3

Амониевата сол на хидрокси киселината от Формула II, необходима при лактонизацията се получава по следната процедура:

Етап – I

Получаване на N-бензил-7-{1,2,6,7,8,8a(R)-хексахидро-2(S),6(R)-диметил-8(S)-[(2(S)-метилбутаноил)окси]-1(S)-нафтил}-3(R),5(R)-дихидрокси амид на хептанова киселина
(Ловастатин бензиламид)

Смес от ловастатин (50 г, 0.124 мол) и бензиламин (46.3 г, 0.432 мол) се смесва с толуен (25 мл) и се загрява до 80 °С в азотна атмосфера за 1 час. Отсъствието на ловастатин се следи чрез HPLC. Излишъкът на бензиламин и толуен се отдестилира при 85-90 °С при понижено налягане (5-10 мм Hg). Остатъкът се смесва с ксилени (50 мл) и дестилира отново при 85-90 °С при понижено налягане (5-10 мм Hg) като се получава продукт ловастатин бензиламид във вид на светло кафява вискозна течност. Добив 67.5 г.

Етап – II

*Получаване на N-бензил-7-{1,2,6,7,8,8a(R)-хексахидро-2(S),6(R)-диметил-8(S)-[(2(S)-метилбутаноил)окси]-1(S)-нафтил}-3(R),5(R)-бис[(tert-бутилдиметилсилил)окси] амид на хептановата киселина
(Двойно защитен ловастатин бензиламид)*

Разтвор на ловастатин бензиламид (63.26 г, 0.124 мол) в N,N-диметилформаид (139 мл) се смесва с имидазол (21 г, 0.309 мол) и tert-бутилдиметилсилил хлорид (51.42 г, 0.341 мол) при 25-30 °С в азотна атмосфера. Реакционната смес се загрява до 60-65 °С и се разбърква в продължение на 4 часа. HPLC анализът показва пълно превръщане на ловастатин бензиламида в двойно защитеното производно.

Реакционната смес се охлажда до 10-15 °С, прибавя се метанол (2.85 мл) и се бърка 30 минути. След това реакционната смес се изсипва в смес от циклохексан (1500 мл) и 5% воден разтвор на натриев бикарбонат (750 мл) при температура 25-30 °С и се разбърква 10 минути. Слоевете се разделят и органичният слой се промива последователно с 5% воден разтвор на натриев бикарбонат (750 мл) и деминерализирана вода (750 мл). Органичният слой се концентрира напълно при 55-60 °С при понижено налягане като се получава двойно защитен ловастатин бензиламид във вид на вискозна течност. Добив 99 г.

Етап III

Получаване на амониев 7--{1,2,6,7,8,8a(R)-хексахидро-2(S),6(R)-диметил-8(S)-[(2(S)-метилбутаноил)окси]-1(S)-нафтил}-3(R),5(R)-бис[(tert-бутилдиметилсилил)окси] амид на хептановата киселина (Двойно защитен симвастатин бензиламид)

Разтвор на пиролидин (25.1 г, 0.353 мол) в тетраhydroфуран (150 мл) се прибавя бавно към разтвор на n-бутиллитий в хексан (13.5%, 224 мл, 0.321 мол) при температура -25 до -20 °C за период от 30 минути. Реакционната смес се разбърква още 30 минути при температура -25 до -20°C. След това се разрежда с тетраhydroфуран (450 мл) и се охлажда до -50°C. След това за около 10 минути се прибавя разтворът от Етап II двойно защитен ловастатин бензиламид (91.4 г, 0.123 мол) в тетраhydroфуран (450 мл) като се поддържа температура под -40 °C. Реакционната смес се разбърква два часа при температура -30 до -35°C. Прибавя се метил йодид (28.06 г, 0.197 мл) на една порция. Реакцията е екзотермична и температурата се повишава до -16°C, след което реакционната смес се разбърква 1.5 часа при температура -30°C. Ходът на реакцията се контролира с HPLC (изходните вещества <0.1%). Температурата на реакционната смес бавно се повишава до -10°C и разбъркването продължава 30 минути. Реакцията се спира с прибавяне на вода (550 мл) и съдържанието се разбърква 10 минути при 10°C. Слойовете се разделят и органичният слой се промива с 1N воден разтвор на солна киселина (550 мл) при 10 °C. Органичният слой се концентрира частично при 40-45 °C при понижено налягане, като се получава суров продукт, двойно защитен симвастатин бензиламид във вид на кафява течност, която се използва като такава в следващия етап.

Етап – IV

Получаване на амониев 7--{1,2,6,7,8,8a(R)-хексахидро-2(S),6(R)-диметил-8(S)-[(2(S)-метилбутаноил)окси]-1(S)-нафтил}-3(R),5(R)-дихидроксихептаноат

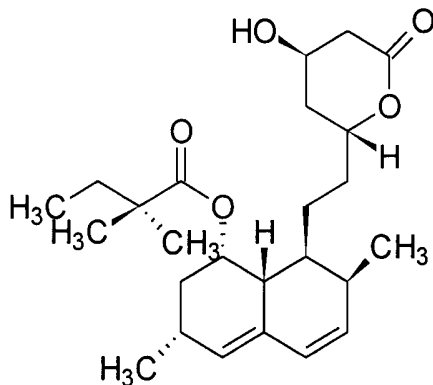
(Амониева сол на симвастатин)

Горното концентрирано количество се разтваря в метанол (750 мл) при 25-30°C, прибавя се метансулфонова киселина (2.22 г, 0.023 мол). Реакционната смес се разбърква 3 часа при температура 30-32°C. Прибавя се воден разтвор на натриева основа (2N, 375 мл) и реакционната смес се загрява до 78°C. Смес от тетраhydroфуран и метанол (675 мл) се отдестилира, а останалата реакционна смес кипи на обратен хладник 3 часа при 78-79 °C.

Реакционната смес се охлажда до 60°C и разтворителят се отделя под вакуум. Остатъкът се разрежда с вода (25 мл) и се охлажда до 10 °C. pH на разтвора се коригира до 7.0 чрез прибавяне на 3N солна киселина (265 мл). Прибавя се етил ацетат (800 мл) и pH се понижава до 5.0 с 3N водна солна киселина. След 10 минутно разбъркване при 15 °C слоевете се разделят и водният слой се екстрахира с етилацетат (125 мл). Обединените органични слоеве се разреждат с метанол (250 мл) и се загряват до 25-30 °C. Бавно, за период от 30 минути и при температура 25-30°C се прибавя смес от амонячна вода (~25%) и метанол(1:3 v/v, 83 мл), при което продуктът се утаява. Утаеният продукт се разбърква 30 минути при 25-30 °C, след което се охлажда до -10°C за 1 час. Продуктът се филтрува и промива със смес от метанол и етилацетат (1:3, v/v, 50 мл) при 10°C. Накрая продуктът се суши при понижено налягане и температура 40-45°C. Добив 40 г. Хроматографска чистота (HPLC) >99%.

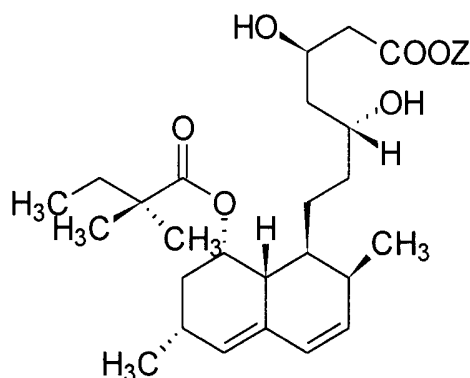
ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Лактонизационен метод за получаване на симвастатин с Формула I



Формула I

характеризиращ се това, че включва нагряване на съединение, наречено киселина или амониева сол на съединение от Формула II



Формула II

където Z е H или NH₄, в органичен разтворител при температура 130-140°C.

2. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че реакцията на лактонизация (нагряването) протича за 20-40 минути.
3. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че органичният разтворител е ксилени и Z е NH₄.
4. Метод за лактонизация за получаване на симвастатин, както е описан в описанието и примерите.