

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 20159 A**

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **9900025**

(51) MPK⁶: **C07D 309/30**

(22) Datum prijave: **04.02.1999**

(45) Datum objave: **31.08.2000**

(72) Izumitelj: **Ručman Rudolf, 1120 Ljubljana-Šmartno, SI;
Žličar Marko, 3000 Celje, SI**

(73) Nosilec: **LEK, TOVARNA FARMACEVTSKIH IN KEMIČNIH IZDELKOV, d.d.,
Verovškova 57, 1526 LJUBLJANA, SI**

(54) **NOV POSTOPEK ZA ODSTRANITEV SILILOKSI ZAŠČITNE SKUPINE IZ 4-SILILOKSI
TETRAHIDRO-PIRAN-2-ONOV**

(57) Lovastatin, pravastatin, simvastatin, mevastatin, atorvastatin, fluvastatin, cervastatin, njihovi derivati in analogi so poznani kot inhibitorji HMG-CoA reduktaze in se uporabljajo kot antihiperholesterolemiki. Večino jih proizvajajo s fermentacijo z mikroorganizmi različnih vrst, ki pripadajo rodovom *Aspergillus*, *Monascus*, *Nocardia*, *Amycolatopsis*, *Mucor* ali

Penicillium, nekateri, kot na primer pa so rezultat obdelave fermentacijskih produktov z metodami kemijske sinteze, kot naprimer simvastatin oziroma so produkti totalne kemijske sinteze. Predloženi izum se nanaša na nov postopek odstranitve sililne zaščite s 4-hidroksi skupine, ki je uporaben v postopku priprave simvastatina, njegovih derivatov in analogov.

SI 20159 A

LEK, tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov, d.d.

Naziv izuma

Nov postopek za odstranitev sililoksi zaščitne skupine iz 4-sililoksi-tetrahidropiran-2-onov

C07D 309/30, C07D 405/06

Ozadje izuma

Lovastatin, pravastatin, simvastatin, mevastatin, atorvastatin, fluvastatin, cervastatin, njihovi derivati in analogi so poznani kot inhibitorji HMG-CoA reduktaze in se uporabljajo kot antihiperholesterolemiki. Večino jih proizvajajo s fermentacijo z mikroorganizmi različnih vrst, ki pripadajo rodovom *Aspergillus*, *Monascus*, *Nocardia*, *Amycolatopsis*, *Mucor* ali *Penicillium*, nekateri pa so rezultat obdelave fermentacijskih produktov z metodami kemijske sinteze (simvastatin) oziroma so produkti totalne kemijske sinteze (atorvastatin, fluvastatin).

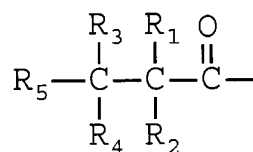
Postopki priprave simvastatina oziroma njegovih derivatov in analogov v večini primerov vključujejo sililno zaščito 4-hidroksi skupine, ki jo je potrebno kasneje, ponavadi v zadnji stopnji sintezne poti, odstraniti. V literaturi so opisani postopki deprotekcije (desiliranja), pri katerih se uporablja tetra-n-butilamonijev fluorid v raztopini očetne kisline (US 4.444.784), ali v raztopini očetne in trifluorocetne kisline (EP 0 349 063), oziroma vodikov fluorid v piridinu (EP 0 349 063), ali v acetonitrilu (EP 0 331 240). V enem izmed novejših postopkov (EP 0 444 888) je kot deproteksijsko sredstvo omenjen borov trifluorid eterat. Deprotekcijo je možno izvesti tudi z uporabo metansulfonske kisline, ki pa povzroča odprtje laktonskega obroča, zaradi česar je potrebno v sintezni postopek uvesti dodatno stopnjo laktonizacije.

Uporabi vodikovega fluorida se zaradi njegove močne korozijske narave in strupenosti poskušamo v industrijskem merilu izogibati. Tetra-n-butilamonijev fluorid je nekoliko manj koroziven in strupen, vendar pa je izredno drag in njegova uporaba močno podraži sam postopek pridobivanja končnega produkta. Poleg tega predstavlja problem pri regeneraciji topil, saj ob njegovi uporabi ostanejo fluoridni ioni tako v vodnih kot v organskih fazah, kar z ekološkega in z vidika ekonomike samega

Prednosti predloženega izuma so predvsem v majhnem korozivnem vplivu na uporabljeno opremo in v manjši vsebnosti barvnih stranskih produktov, ki so nastali v stopnji deprotekcije. Z uporaba predloženega izuma postane proces sinteze simvastatina oziroma njegovih derivatov in analogov tudi bolj ekonomičen in ekološko prijazen, saj ves uporabljen amonijev fluorid ostaja v toluenski fazi in se ne razporedi po vseh uporabljenih topilih kot na primer tetra-n-butilamonijev fluorid, kar zmanjša probleme pri regeneraciji topil in naredi postopek bolj ekološko prijazen, količine uporabljenih topil so v primerjavi z ostalimi postopki precej manjše.



R predstavlja:

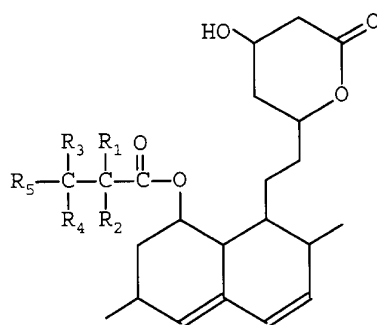


kjer sta R_1 in R_2 neodvisno vodik ali alkil z enim do deset C atomov;

R_3 in R_4 sta neodvisno vodik ali alkil z enim do tremi C atomi;

R_5 je vodik, halogen ali alkil z enim do tremi C atomi.

Postopek deprotekcije, ki je predmet predloženega izuma izvedemo tako, da spojino s formulo I kontaktiramo z amonijevim fluoridom oziroma amonijevim hidrogen difluoridom raztopljenem v topilu, kot je naprimer ocetna kislina. Reakcija deprotekcije poteče pri temperaturi med 30 in 80°C, najbolje med 40 in 55°C v 2-ih do 8-ih urah pri čemer nastane spojina s formulo II.



II

kjer sta R_1 in R_2 neodvisno vodik ali alkil z enim do deset C atomov;

R_3 in R_4 sta neodvisno vodik ali alkil z enim do tremi C atomi;

R_5 je vodik, halogen ali alkil z enim do tremi C atomi.

V nadaljevanju reakcijsko zmes najprej ekstrahiramo z alkanskim topilom kot je naprimer n-heptan, n-pentan, petroleter z namenom ekstrakcije nepolarnih nečistoč. Produkt ekstrahiramo iz reakcijske zmesi s toluenom ali zmesjo toluen/etil acetat. Dobljene toluenske faze speremo z vodno raztopino natrijevega hidrogen karbonata, toluen odparimo na rotavaporju in nato kristaliziramo željeno substanco naprimer iz raztopine voda/metanol. kristalizacijo lahko izvedemo tudi v topilih kot so cikloheksan, zmes n-butilklorid/alkani (pentan, heksan, ...), diizopropilketon/n-heptan

in podobnimi. Končni produkt lahko po potrebi še nadaljnje čistimo z uporabo klasičnih izolacijskih tehnik, kot so naprimer različne vrste kromatografije (naprimer tekočinska kromatografija visoke ločljivosti, izpodrinjevalna kromatografija) ali izmenične prekristalizacije iz vodomešljivih in z vodo slabo- ali nemešljivih organskih topil.

Poleg t-butildimetilsililoksi zaščitne skupine lahko na podoben način odstranimo tudi druge sililoksi zaščitne skupine, kot je naprimer trimetilsililoksi, trietilsililoksi, isopropildimetilsililoksi, (trifenilmetil)-dimetilsililoksi, t-butildifenilsililoksi, metildiizopropilsililoksi, tribenzilsililoksi, tri-p-ksililsililoksi, triizopropilsililoksi ali trifenilsililoksi.

Reakcija deprotekcije lahko potek pri temperaturi med 30 in 80°C, prednostno med 40 in 55°C, kot topilo, v katerem kontaktiramo spojino s formulo I z amonijevim fluoridom oziroma amonijevim hidrogen difluoridom, pa lahko namesto očetne kisline uporabimo tudi druge organske kisline kot so metanojska kislina, trifloroacetna in druge, oziroma njihove zmesi z organskimi topili, kot naprimer zmes očetna kislina/etil acetat.

Molarno razmerje med spojino s formulo I in amonijevim fluoridom oziroma amonijevim hidrogen fluoridom je lahko med 1 proti 5 do 1 proti 15, najbolje med 1 proti 8 in 1 proti 12.

Spojine s formulo I se lahko pripravijo po postopkih opisanih v US 4.444.784.

Predloženi izum prikazujejo, vendar v ničemer ne omejujejo naslednji primeri.

PRIMERI

Primer 1

Referenčni primer deprotekcije s s tetra-n-butilamonijevim fluoridom

10.35 g surovega 6(R) - [2 - (8'(S) - hidroksi - 2'(S), 6'(R) - dimetil -1',2',6',7',8',8a - (R) heksahidronaftil - 1' (S)) etil] - 4(R)(dimetil-terc-butilsiloksi) - 3,4,5,6 - tetrahidro - 2H - piran-2-ona (t-butildimetilsililoksi simvastatina) smo raztopili v 80 ml tetrahidrofurana (THF). Nastalo raztopino smo dodali k raztopini tetra-n-butilamonijevega fluorida (32.2 g) v zmesi 5.1 ml očetne kisline in 80 ml THF. Nastalo raztopino smo mešali 18 ur pod atmosfero dušika v temi pri sobni temperaturi (20°C). Reakcijsko zmes smo nato razredčili s 320 ml diklorometana (DKM) in ekstrahirali z:

2 x 480 ml 2% HCl

1 x 480 ml vode

2 x 480 ml nasičene raztopine NaHCO₃

DKM fazo smo nato osušili z Na₂SO₄, filtrirali in uparili do suhega. Dobitek surovega smolastega produkta je 7.98 g, ki po kristalizaciji iz zmesi t-butil metil eter/n-heksan =3:1 da 2.36 g kristaliničnega simvastatina.

Primer 2

Deprotekcije z amonijevim fluoridom

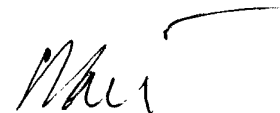
78 g surovega t-butildimetilsililoksi simvastatina smo ob mešanju raztopili v 220 ml očetne kisline pri 45°C pod atmosfero dušika. Nato smo dodali 40 g amonijevega fluorida in nadaljevali z mešanjem pod atmosfero dušika pri 45 - 50°C še 4 ure. Potek reakcije smo spremljali s HPLC-metodo. Ko je bilo v reakcijski zmesi prisotno manj kot 1% area izhodnega t-butildimetilsililoksi simvastatina, smo po 15 minutah nadaljnega mešanja zmes uparili pri temperaturi med 50 in 60°C ter tlakom 25 torrov do volumna 70 ml, ki smo ga v nadaljevanju ohladili na sobno temperaturo (med 15-30°C) in dvakrat ekstrahirali z 200 ml n-heptana. Preostanek smo ponovno ekstrahirali, tokrat s 3 x 200 ml zmesi toluen/etil acetat = 10:1 (v/v). Toluenske frakcije smo združili in sprali z 250 ml destilirane vode ter še dvakrat z 100 ml 5% vodne raztopine NaHCO₃. V kolikor pH zadnjega spiranja odpadne NaHCO₃ faze ni bil večji od 8, smo še enkrat sprali s 100 ml 5% vodne raztopine NaHCO₃. V nadaljevanju smo tolunesko fazo uparili pri temperaturi 60°C in tlaku vodne črpalke, produkt pa dosušili pri tlaku oljne črpalke (pod 1 torr). Dobili smo 48 g surovega produkta, ki smo ga prekristalizirali iz zmesi metanol/voda in dobili 35 g simvastatina v obliki kristalov.

Primer 3

Deprotekcije z amonijevim hidrogen difluoridom

Ponovili smo postopek iz Primera 2, pri čemer smo amonijev fluorid zamenjali z amonijevim hidrogen difluoridom. Surovi produkt (45 g) smo prekristalizirali iz cikloheksana in dobili 31 g simvastatina.

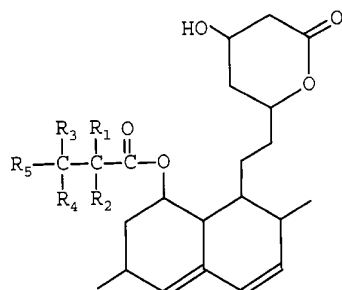
LEK,



tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov, d.d.

Patentni zahtevki:

1. Postopek priprave spojin s formulo

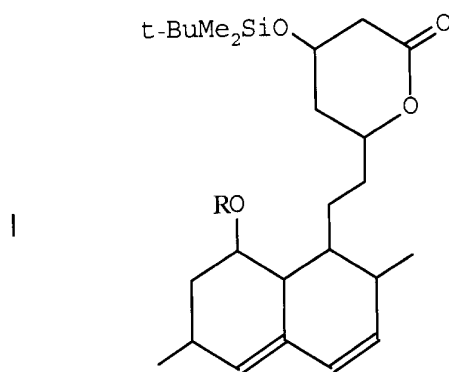


kjer sta R_1 in R_2 sta neodvisno vodik ali alkil z enim do deset C atomov;

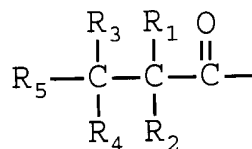
R_3 in R_4 sta neodvisno vodik ali alkil z enim do tremi C atomi;

R_5 je vodik, halogen ali alkil z enim do tremi C atomi;

označen s tem, da zaobsega kontaktiranje amonijevega fluorida ali amonijevega
hidrogen difluorida s spojino s formulo I



kjer R predstavlja:

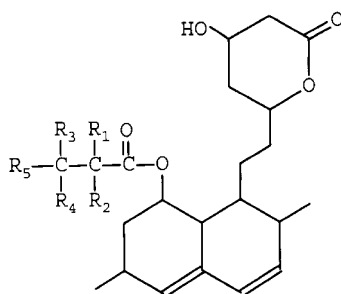


kjer sta R_1 in R_2 neodvisno vodik ali alkil z enim do deset C atomov;

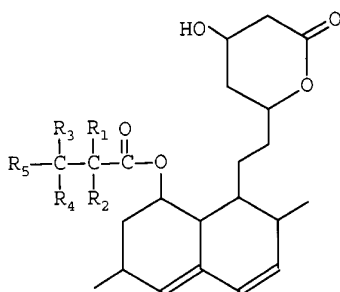
R_3 in R_4 sta neodvisno vodik ali alkil z enim do tremi C atomi;

R_5 je vodik, halogen ali alkil z enim do tremi C atomi;

v organskem topilu tako, da pridobimo spojino s formulo :



2. Postopek po Zahtevku 1, označen s tem, da poteka pri temperaturi med 30 in 80°C.
3. Postopek po Zahtevku 2, označen s tem, da poteka pri temperaturi med 40 in 55°C.
4. Postopek po Zahtevku 1, označen s tem, da je topilo organska kislina ali zmes organske kisline z organskim topilom.
5. Postopek po zahtevku 4, označen s tem, da je topilo ocetna kislina.
6. Postopek po zahtevku 1, označen s tem, da poteka reakcija deprotekcije v inertni atmosferi.
7. Postopek priprave spojin s formulo

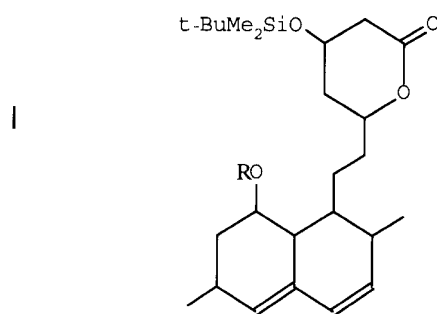


kjer sta R_1 in R_2 sta neodvisno vodik ali alkil z enim do deset C atomov;

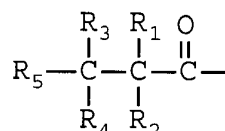
R_3 in R_4 sta neodvisno vodik ali alkil z enim do tremi C atomi;

R_5 je vodik, halogen ali alkil z enim do tremi C atomi;

označen s tem, da zaobsega kontaktiranje amonijevega fluorida ali amonijevega hidrogen difluorida s spojino s formulo I



kjer R predstavlja:

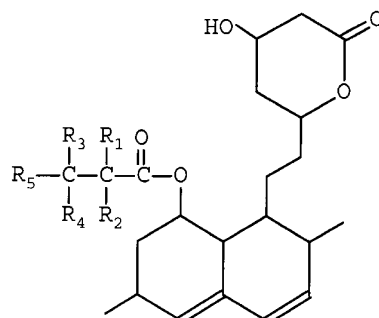


kjer sta R_1 in R_2 neodvisno vodik ali alkil z enim do deset C atomov;

R_3 in R_4 sta neodvisno vodik ali alkil z enim do tremi C atomi;

R_5 je vodik, halogen ali alkil z enim do tremi C atomi;

v organskem topilu tako, da pridobimo spojino s formulo :



ki jo v nadaljevanju ekstrahiramo z zmesjo toluen/etilacetat.

8. Postopek po katerem koli od predhodnih Zahtevkov pri čemer je kot sililoksi zaščitna skupina v spojini s formulo I uporabljena ena izmed naslednjih sililoksi zaščitni skupin: trimetilsililoksi, trietilsililoksi, isopropildimetilsililoksi, (trifenilmetil)-dimetilsililoksi, t-butildifenilsililoksi, metildiizopropilsililoksi, tribenzilsililoksi, tri-p-ksililsililoksi, triizopropilsililoksi ali trifenilsililoksi.
9. Postopek po katerem koli od predhodnih Zahtevkov, označen s tem, da je spojina, ki jo pridobimo simvastatin.

LEK,

[Signature]
tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov, d.d.