

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2005-573

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 207/34

(2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.09.2005**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **21.03.2007**
(Věstník č. 12/2007)

(71) Přihlašovatel:

Vontor Tomáš, Hradec Králové, CZ

(72) Původce:

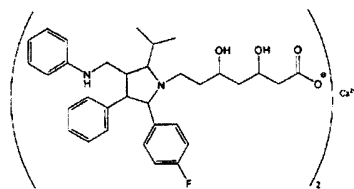
Vontor Tomáš, Hradec Králové, CZ

(54) Název přihlášky vynálezu:

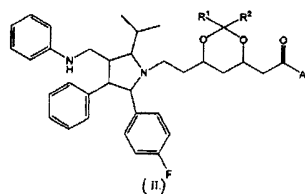
**Způsob výroby krystalické formy
hemivápenaté soli (3R, 5R) 7-[3-fenyl-4-
fenylkarbamoyl-2-(4-fluorofenyl)-5-
isopropylpyrrol-1-yl]-3,5
dihydroxyheptanové kyseliny (atorvastatinu)**

(57) Anotace:

Řešení se týká nového způsobu výroby krystalické formy atorvastatinu, formy Je a Fa hemivápenaté soli (3R, 5R) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4fluorofenyl)-5-isopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny, vyznačující se tím, že k přípravě významným představitelem inhibitorů HMG-CoA reductázy, která se používá jako se použije meziprodukt obecného vzorce II, s výhodou meziprodukt vzorce III v krystalické, nebo amorfni formě, případně ve formě roztoku z předešlého syntetického stupně.



(I)



(II)

CZ 2005 - 573 A3

Způsob výroby krystalické formy hemivápenaté soli (3R,5R) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4fluorofenyl)-5-isopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny(atorvastatinu)

Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu výroby krystalické formy atorvastatinu, formy Je a Fa hemivápenaté soli (3R,5R) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4fluorofenyl)-5-isopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny. Tato látka známa pod názvem atorvastatin, je významným představitelem inhibitorů HMG-CoA reduktázy, která se používá jako antihypercholesterolemikum.

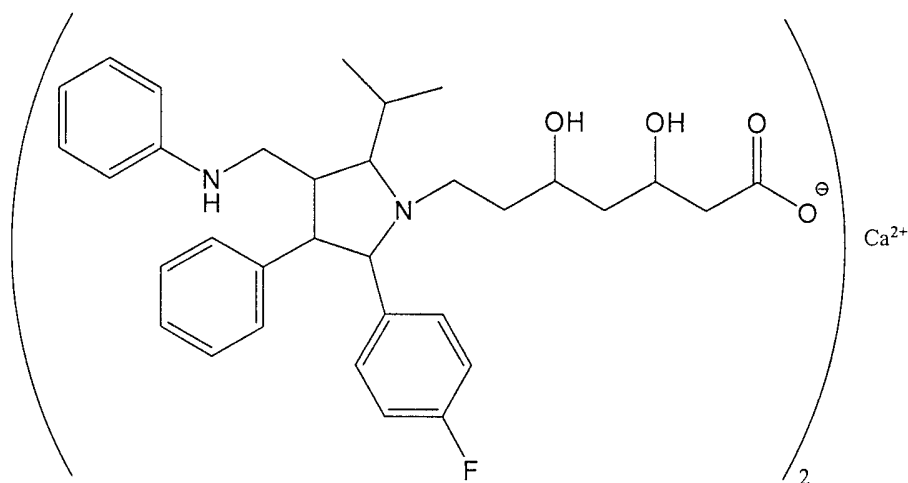
Dosavadní stav techniky

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, 5 273 995, 5 280 126, 5 342 952, 5 397 792. Atorvastatin se připravuje ve formě své vápenaté soli, tato forma je zvláště výhodná k přípravě léčivých přípravků pro orální podání.

Vápenatá sůl atorvastatinu existuje v amorfní formě nebo ve formě krystalické. Je popsáno několik desítek krystalických forem majících odlišné rentgenové spektrum. Je známo, že forma aktivní substance v pevných lékových formách ovlivňuje rozpouštěcí charakteristiky léčiva a může významně ovlivnit i biologickou dostupnost léčiva. Z tohoto důvodu farmaceutické firmy hledají nové formy krystalických forem léčiv, s výhodnějšími vlastnostmi.

Krystalické formy I, II, III, a IV vápenaté soli atorvastatinu jsou popsány v US patentech 5 969 156 a 6 121 461. Forma V je popsána ve WO 01/36384 a stejné označení je použito i pro formy popsané v patentech WO 02/057274 a WO 02/057229. Patenová přihláška WO 02/43732 popisuje formy VI, VII, VIII, IX, X a XI. Další formy označené X, A, B, B2, C, D, a E popisuje WO 02/051804. WO 03/004470 popisuje formy V až XIX. WO 03/050085 firmy IVAX Corporation chrání nové formy Fa a Je vápenaté soli atorvastatinu a postup jejich přípravy. Výhodou těchto forem dle vynálezu je menší povrch ve srovnání s amorfním nebo semikrystalickým atorvastatinem a nižší stupeň solvatace/hydratace, obojí vedou k vyšší stabilitě substance.

Cílem tohoto patentu je popsat nový, ekonomicky výhodný postup přípravy krystalické formy atorvastatinu, formy Je a Fa hemivápenaté soli (3R,5R) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4fluorofenyl)-5-isopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny vzorce I



(I)

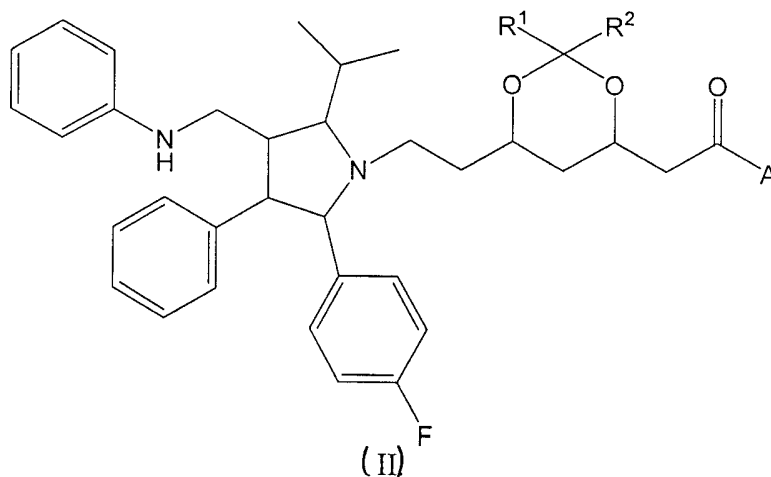
Podstata vynálezu

Krystalické formy Fa a Je atorvastatinu lze dle WO 03/050085 připravovat dvěma odlišnými cestami :

- 1) Konverzí krystalické formy na jinou krystalickou formu, takto popisuje WO 03/050085 v příkladu 2 konverzi atorvastatinu formy I na atorvastatin formy Je
- 2) Konverzi amorfního atorvastatinu na formu krystalickou, WO 03/050085 v příkladu 1 uvádí konverzi amorfního atorvastatinu na atorvastatin formy Fa a v příkladu 4 na formu Je.

Postupy přípravy atorvastatinu vedoucí k těmto finálním formám představují náročné syntetické postupy o mnoha stupních, jejichž důsledkem je vysoká cena těchto látek. Záměrem předloženého vynálezu bylo minimalizovat počet syntetických kroků, tím zvýšit výtěžek a ekonomizovat celý postup.

Předložený vynález řeší přípravu formy Fa a Je konverzí meziprojektu majícího obecný vzorec (II) v jednom stupni, bez nutnosti předem připravit a izolovat amorfni, nebo krystalickou formu atorvastatinu.



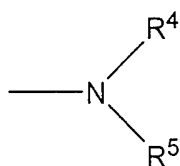
Kde substituenty R_1 a R_2 jsou nezávisle atom vodíku, alkyl mající jeden až tři atomy uhlíku nebo fenyly, nebo substituenty R_1 a R_2 jsou spojeny dohromady vytvářejí $(-CH_2-)_n$, kde n je 4 nebo 5

A je

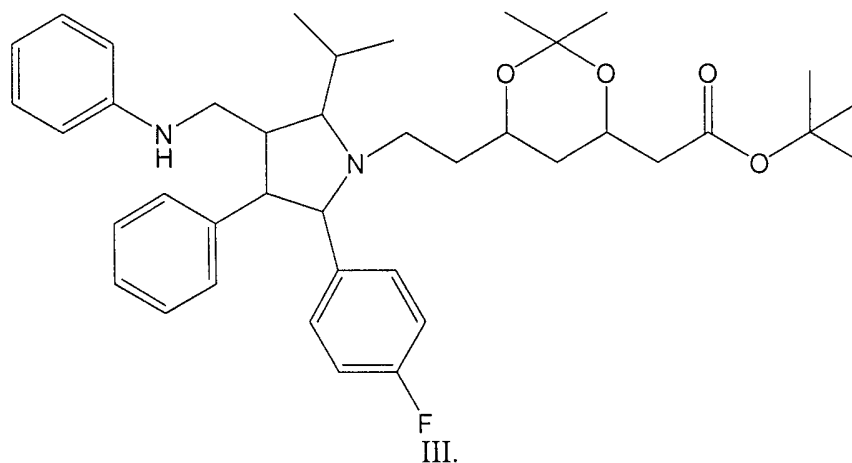
a) $O-R_3$, kde substituent R_3 je

- lineární nebo rozvětvený alkylový řetězec mající jeden až osm atomů uhlíku
- tři až šesti členná cykloalkylová skupina, nebo

b) skupina obecného vzorce

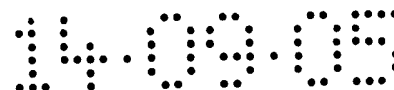


Kde substituenty R_4 a R_5 jsou nezávisle alkyl mající jeden až deset atomů uhlíku, cykloalkyl mající tři až sedm atomů uhlíku, aryl nebo aralkyl, nebo substituenty R_4 a R_5 spojeny dohromady vytvářejí čtyř až šesti člennou uhlovodíkovou vazebnou skupinu, případně obsahují jeden nebo více heteroatomů, které jsou případně substituované alkylem mající jeden až čtyři atomy uhlíku. Zvláště výhodné je použití meziprojektu vzorce III, který je typickým meziprojektu syntézy ATV.



Uvedený nový způsob zahrnuje následující kroky :

a) meziprojekt vzorce (II) se rozpustí ve vhodném množství rozpouštědla s výhodou methanol a zvláště pak ethanol.



- b) odstranění chránicí skupiny z dihydroxyskupiny se provede přidáním zředěné minerální kyseliny, alternativně je možno vycházet z meziprojektu, který má volné hydroxyskupiny, pak se tento krok vynechá
- c) odstranění chránicí skupiny karboxylové kyseliny se provádí přidáním vhodné báze, např. hydroxidu alkalických kovů nebo hydroxidu alkalických zemin, s výhodou hydroxidu vápenatého. Pořadí kroků b a c může být zaměněno
- d) oddestilování části rozpouštědla a přidání vody
- e) extrakce s vodou nemísitelným rozpouštědlem s výhodou octanem etylnatým a zahuštění extraktu
- f) přidáním tetrahydrofuranu a vody se připraví roztok
- g) roztok ATV se přidává do vroucího hexanu, heptanu, oktanu, isooktanu, cyklohexanu, metylcyklohexanu nebo jejich směsi, s výhodou do n-heptanu jak je popsáno ve WO 03/05008

h) filtrace a sušení

Při optimalizaci postupu přípravy formy Fa a Je, bylo zjištěno, že zvláště výhodné je použití hydroxidu vápenatého k odstranění chránicí skupiny karboxylu, kdy po odstranění chránicí skupiny je jeho nadbytkem uvolněná kyselina přímo převedena na žádanou vápenatou sůl.

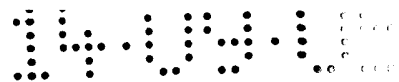
Předložený vynález je blíže objasněn v následujících příkladech. Tyto příklady ilustrují alternativy přípravy atorvastatinu podle vynálezu, charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5,0 g (0,0076M) esteru vzorce III bylo rozpuštěno v 80 ml EtOH při teplotě 45 °C (teplota lázně 50 °C). Během 10-15 min. bylo přidáno za míchání 5 ml 1,0 M HCl při výše uvedené teplotě. Reakce probíhá 3 hod. (konec reakce potvrzena TLC). K reakční směsi bylo přidáno 10 ml vody a 3,18 g (0,043 M) hydroxidu vápenatého. Po pěti min. bylo přidáno 0,23 g fázového katalyzátoru. Reakční směs byla míchána při teplotě 45 °C (teplota lázně 50 °C) 2 hod. (konec reakce potvrzena TLC).

Směs byla za horka přefiltrována, odstraněn přebytečný hydroxid vápenatý a oddestilována část ethanolu (cca 60 ml). Bylo přidáno 300 ml vody, mícháno 20 min. a extrahováno 4 x 30 ml octanu etylnatého. Vysušeno bezvodým síranem sodným, oddestilována větší část rozpouštědla do stavu "slurry", přidáno 10 ml vody a 20 ml THF a tato směs byla přidána během 1 hod. do 50 ml vroucího n-heptanu, který obsahoval 0,5 g očkovacích krystalů. Průběžně byla vydestilována azeotropická směs. Po přidání veškerého THF roztoku byly vydestilovány zbytky azeotropu (teplota par 96-98 °C) a suspenze byla refluxována ještě 6 hod. Po ochlazení byl pevný podíl odfiltrován a sušen v atmosféře dusíku při 100 °C.



Příklad 2

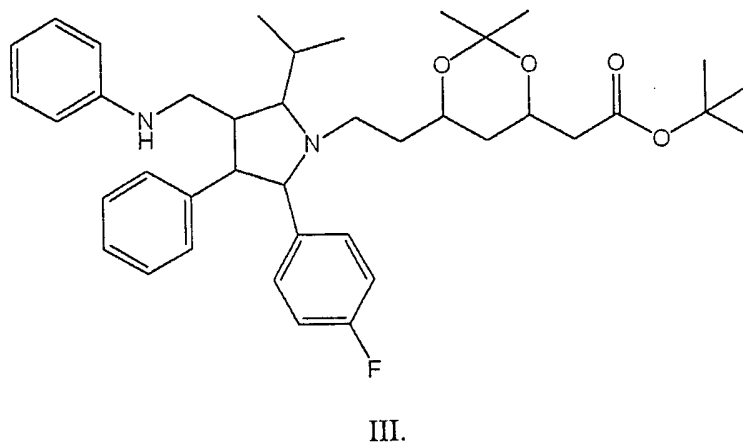
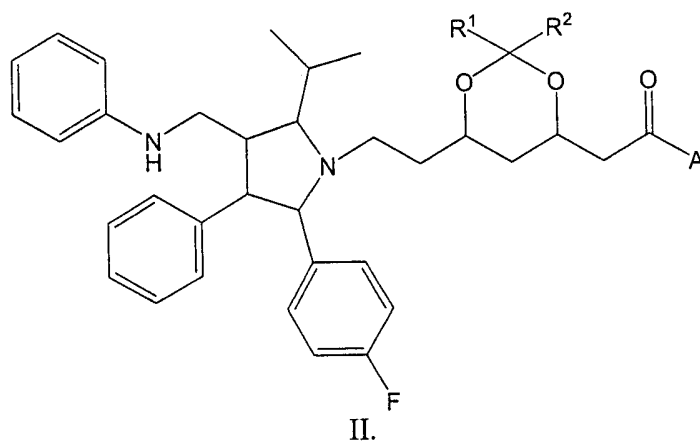
5,0 g (0,0076 M) meziproductu vzorce III bylo rozpuštěno v 80 ml MeOH (mírně zahřát). Reakční směs byla ochlazená na 25 °C a za míchání bylo přidáno 5 ml 0,1 ml 1,0 M HCl. Reakce probíhá cca 3-4 hod. (kontrola TLC). Teplota byla zvýšena na 40 °C a přidáno 6,0 g 10% roztoku NaOH a bylo mícháno do ukončení reakce (TLC kontrola). V případě nutnosti byla hodnota pH upravena na hodnotu 7, teplota byla zvýšena na 45 °C a byl přidán roztok octanu vápenatého (1,0 g octanu vápenatého v 5 ml vody). Reakční směs byla míchána 30 minut, přidáno 200 ml a extrahováno 4 x 30 ml octanu ethylnatého. Po vysušení síranem sodným byla část octanu oddestilována (stav slurry), přidáno 10 ml vody a 20 ml THF a tato směs byla přidávána během 1 hod. do 50 ml vroucího n-heptanu, který obsahoval 0,5 g očkovacích krystalů. Průběžně byla vydestilována azeotropická směs. Po přidání veškerého THF roztoku byly vydestilovány zbytky azeotropu (teplota par 96-98 °C). Krystalická suspenze byla refluxována ještě 6 hod. Po ochlazení byl pevný podíl odfiltrován a sušen v atmosféře dusíku při 100 °C.

Příklad 3

5,0 g (0,0076 m) meziproductu vzorce III bylo rozpuštěno v 80 ml EtOH při teplotě 40 °C a přidáno 5,0 ml 1,0 M HCl. Reakce probíhá cca 3 hod. (kontrola TLC). K reakční směsi bylo přidáno 6,0 g 10% roztoku NaOH a mícháno do skončení reakce (TLC kontrola). V případě nutnosti bylo pH směsi upraveno na hodnotu 7, teplota byla zvýšena na 45 °C a přidán roztok octanu vápenatého (1,0 g v 5 ml vody). Reakční směs byla míchána 40 minut, přidáno 200 ml vody a extrahováno 4 x 30 ml octanu ethylnatého. Po vysušení síranem sodným byla část octanu oddestilována (stav slurry), přidáno 10 ml vody, 20 ml THF a tato směs byla přidána během 1 hod. do 50 ml vroucího n-heptanu, který obsahoval 0,5 g očkovacích krystalů. Průběžně vydestilována azeotropická směs. Po přidání veškerého THF roztoku byly vydestilovány zbytky azeotropu (teplota par 96-98 °C). Krystalická suspenze byla refluxována ještě 6 hod. Po ochlazení byl pevný podíl odfiltrován a sušen v atmosféře dusíku při 100 °C.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy krystalické formy Fa a Je atorvastatinu, vyznačující se tím, že k přípravě se použije meziprodukt obecného vzorce II, s výhodou meziprodukt vzorce III v krystalické, nebo amorfní formě, případně ve formě roztoku z předešlého syntetického stupně.



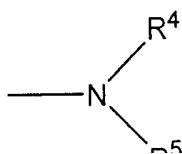
kde substituenty R_1 a R_2 jsou nezávisle atom vodíku, alkyl mající jeden až tři atomy uhlíku nebo fenyl, nebo substituenty R_1 a R_2 jsou spojeny dohromady vytvářejí $(-CH_2-)_n$, kde n je 4 nebo 5

A je

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

- lineární nebo rozvětvený alkylový řetězec mající jeden až osm atomů uhlíku
- tři 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 obsahují jeden nebo více heteroatomů, které jsou případně substituované alkylem mající jeden až čtyři atomy uhlíku

2. Způsob přípravy podle nároku 1 vyznačující se tím, že zahrnuje

- a) přípravu roztoku meziprojektu vzorce (II)
- b) odstranění chránící skupiny z dihydroxy skupiny, alternativně je možno vycházet z meziprojektu, který má volné hydroxy skupiny, pak se tento krok vynechá
- c) odstranění chránící skupiny karboxylové kyseliny, pořadí kroků b a c může být zaměněno
- d) oddestilování části rozpouštědla a přidání vody
- e) extrakce s vodou nemísitelným organickým rozpouštědlem, s výhodou octanem ethylnatým a zahuštění extraktu
- f) připraví se roztok ATV za použití THF a vody
- g) do vroucího n-heptanu se přidá roztok z bodu f

3. Způsob přípravy podle nároku 1 vyznačující se tím, že celý postup a až g se provede v jednom stupni bez izolace meziprojektů.

4. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že odstranění dihydroxy chránící skupiny se provede přidáním kyseliny, s výhodou kyseliny chlorovodíkové při teplotě od 5 do 40 °C

5. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že odstranění chránící skupiny karboxylové kyseliny se provede přidáním báze na pH 8 až 13

6. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že odstranění chránící skupiny karboxylové kyseliny se provede přidáním hydroxydu vápenatého a následně v jednom stupni se uvolněná kyselina převede na vápenatou sůl.

7. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že připravena vápenatá sůl atorvastatinu se převede do roztoku tetrahydrofuranu a vody který se použije k přípravě formy Fa a Je atorvastatinu