

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-413**
(22) Přihlášeno: **01.02.2002**
(40) Zveřejněno: **15.10.2003**
(Věstník č. 10/2003)
(47) Uděleno: **22.06.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **16.08.2006**
(Věstník č. 8/2006)

(11) Číslo dokumentu:

296 967

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 207/34 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

SI 20425; WO 0071116; EP 0848704; EP 0839132; US 5273995; US 4681893.

(73) Majitel patentu:

Zentiva, a.s., Praha 10, CZ

(72) Původce:

Rádl Stanislav Ing. CSc., Praha, CZ

Stach Jan Ing., Praha, CZ

(74) Zástupce:

Ing. Ivana Jirotková, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

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

(57) Anotace:

Způsob výroby amorfnní formy hemivápenaté soli (3R,5R) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-isopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny vzorce I, při němž se (3R,5R) terc-butyl (6-{2-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-isopropylpyrrol-1-yl]ethyl}-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetát převede kyselou a následně alkalickou hydrolýzou na sůl kyseliny (3R,5R) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-isopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové s alkalickým kovem, která se následně po případném okyselení extrahuje do organického rozpouštědla zvoleného ze skupiny esterů C₁ až C₅ kyseliny s C₁ až C₅ alkoholem, kde se po čistících operacích převede působením vápenaté soli nebo hydroxidu vápenatého, nebo C₁ až C₅ alkoholátu vápenatého na hemivápenatou sůl a ta se vysráží uhlovodíkem C₅ až C₁₂ nebo dialkyletherem vzorce R₁OR₂, kde R₁ a R₂ je alkylskupina C₁ až C₅.

CZ 296967 B6

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

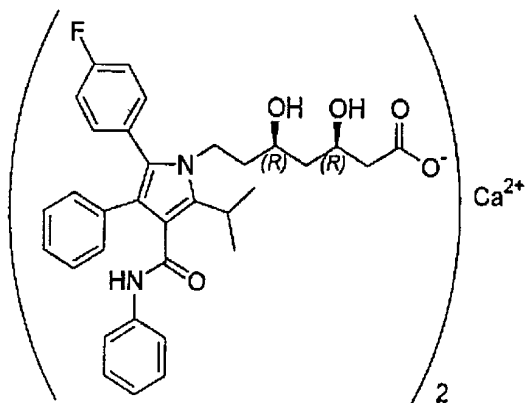
5 Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu výroby amorfní formy hemivápenaté soli (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-izopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny známé pod nechráněným názvem atorvastatin. Uvedené léčivo je významným představitelem
10 hypolipidemických a hypocholesterických léčiv.

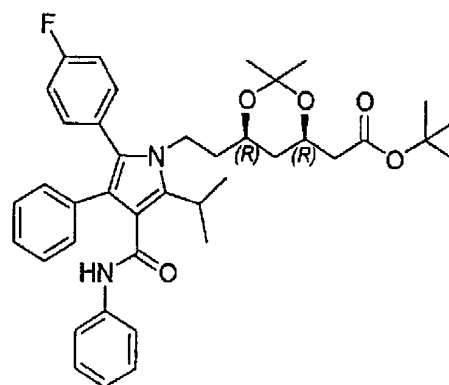
Dosavadní stav techniky

15 Atorvastatin (vzorec I) se vyrábí podle zveřejněných patentů (patenty US 4 681 893; 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; 5 397 792; 5 342 952) obvykle ze sodné soli (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-izopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny a vhodné, ve vodě rozpustné vápenaté soli, s výhodou z octanu nebo chloridu vápenatého.

20 Výchozí sodnou sůl (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-izopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny je možné získat z uvedené kyseliny, která se běžně získává z (3*R*,5*R*) *tert*-butyl (6-{2-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-izopropylpyrrol-1-yl]-ethyl}-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetátu (vzorec II).



I

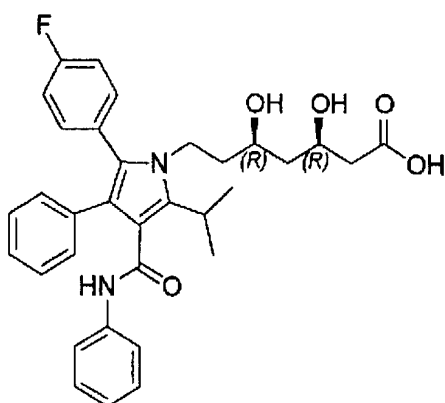


II

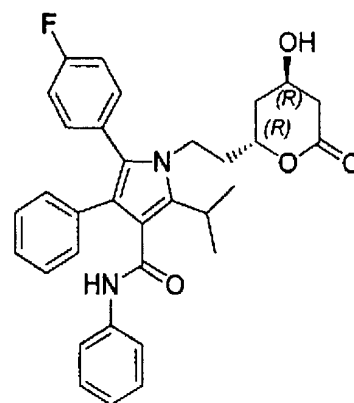
25

Tento klíčový meziprodukt se nejprve mícháním s kyselinou chlorovodíkovou a posléze s velkým přebytkem hydroxidu sodného převede na sodnou sůl příslušné kyseliny, která je ale doprovázena velkým množstvím přebytečného hydroxidu a také chloridu sodného. Okyselením a extrakcí se pak získá roztok příslušné kyseliny (vzorec III) bez anorganických nečistot. Takto získaná kyselina je pak převedena na příslušný laktón (vzorec IV), který lze přechistit krystalizací a takto přečištěný laktón je pak převáděn na sodnou sůl mícháním s ekvivalentem hydroxidu sodného; přebytek nelze použít, protože by v dalším stupni s vápenatou solí poskytl hydroxid vápenatý, který by se při následném zpracování dle uvedených patentů zcela z produktu neodstranil. Při použití ekvivalentu hydroxidu je ale reakce zdlouhavá a je nutné ji sledovat HPLC. Další nevýhodou
30 tohoto postupu je ztráta výtěžku kolem 20 %.

35



III



IV

Podle způsobu provedení je potom získán atorvastatin v některé z krystalických forem, nebo atorvastatin amorfní. V původních patentech (například v patentech US 4 681 893 a 5 273 995) není zmínka o formě substance získané podle těchto patentů. V pozdějších patentech (patent US 5 969 156 a patent US 6 121 461) popisujících krystalické formy atorvastatinu se uvádí, že substance získané podle původních patentů byla amorfní. V patentu EP 839 132 popisujícím nový způsob získání amorfní formy atorvastatinu rozpouštěním krystalického atorvastatinu formy I v nehydroxylovaném rozpouštědle (v patentu jsou uváděny jako příklady rozpouštědel tetrahydrofuran a směs tetrahydrofuranu s toluenem) a jeho sušením, je opět opakováno, že původní patenty vedou k amorfnímu atorvastatinu, že však je tento způsob špatně reprodukovatelný. Podle našich zkušeností není atorvastatin získaný podle dřívějších patentů (US 4 681 893, 5 298 627 a 5 273 995) dokonale amorfní a podle X-ray analýzy vykazuje přítomnost krystalických složek (viz obr. 1). Původní patent US 4 681 893 také popisuje možnost přečištění nevyhovující substance jejím rozpouštěním v ethylacetátu, filtrací přes supercel a srážením tohoto roztoku hexanem při 50 °C. Patent firmy Ranbaxy Laboratories (WO 00/71116 A1) popisuje převedení krystalické formy atorvastatinu v nehydroxylovaném rozpouštědle a srážením takto vzniklého roztoku nepolárním uhlovodíkovým rozpouštědlem. Obdobný přístup je popsán i v patentu firmy Lek (WO 01/42209 A1), který popisuje převedení krystalické formy atorvastatinu na amorfní formu rozpouštěním v široké škále rozpouštědel, zahrnující jak nehydroxylovaná rozpouštědla, tak nižší alkoholy, a následné srážení těchto roztoků rozpouštědly v nichž je atorvastatin nerozpustný. Tato rozpouštědla jsou opět široce definovaná a kromě nepolárních uhlovodíkových rozpouštědel také alifatické ethery.

Úkolem tohoto vynálezu je popsat nový, zlepšený způsob výroby amorfní formy hemivápenaté soli (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-izopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny, která by neměla nevýhody výše zmíněných postupů.

Podstata vynálezu

Výhodnost amorfního atorvastatinu pro některé aplikace byla zdůrazněna ve výše citovaném patentu EP 839 132. Předmětem vynálezu je nový způsob výroby amorfní formy hemivápenaté soli (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-izopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny spočívající v tom, že se nejprve (3*R*,5*R*) *tert*-butyl (6-{2-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-izopropylpyrrol-1-yl]-ethyl}-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetát vzorce II převede kyselou a následně alkalickou hydrolyzou na sůl kyseliny (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-izopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové s alkalickým kovem, která se následně po případném okyselení extrahuje do organického rozpouštědla zvoleného ze skupiny esterů C1 až C5 kyseliny s C1 až C5 alkoholem, kde se po čisticích operacích převede působením vápenaté soli nebo hydroxidu vápenatého, nebo C₁

až C_5 alkoholátu vápenatého na hemivápenatou sůl a ta se vysráží uhlovodíkem C_5 až C_{12} nebo dialkyletherem vzorce R_1OR_2 , kde každý ze substituentů R_1 až R_2 je alkylskupina C_1 až C_5 .

Celý tento postup je založen na překvapivém zjištění, že v ethylacetátu a v některých příbuzných rozpouštědlech se dobře rozpouští nejen atorvastatinu odpovídající volná kyselina, ale i řada jejích solí, například sodná, draselná, amoniové soli odvozené od amoniaku, primárních, sekundárních i terciárních aminů, ale také vlastní hemivápenatá sůl. Postup se tak obejde bez izolace meziprojektu ve formě hemivápenaté nebo jiné soli, kyseliny nebo laktanu.

Následuje podrobnější popis vynálezu.

Amorfní forma atorvastatinu je s výhodou získána přímo srážením roztoku hemivápenaté soli atorvastatinu ve vhodném rozpouštědle, s výhodou v esteru C_1 až C_5 kyseliny s C_1 až C_5 alkoholem, zvláště výhodné je použití ethylacetátu, nepolárním rozpouštědlem, s výhodou pentanem, hexanem, heptanem, nebo cyklohexanem, popřípadě dialkyletherem R_1OR_2 , kde R_1 a R_2 je alkylskupina C_1 až C_5 , s výhodou diethyletherem, diizopropyletherem, nebo *t*-butylmethyletherem. Pro zvýšení čistoty produktu se osvědčilo před srážením roztok atorvastatinu v ethylacetátu zředit dalším korozpouštědlem, například toluenem, *tert*-butylmethyletherem, nebo tetrahydrofuranem v množství 5 až 95 %, s výhodou 30 až 70 %. Amorfní formu lze získat také opačným postupem, kdy je roztok hemivápenaté soli ve vhodném rozpouštědle přidán do jednoho z výše uvedených nepolárních rozpouštědel. V žádném předchozím stadiu tohoto postupu není izolována hemivápenatá sůl v pevném stavu, nemůže tedy docházet k porušení jakéhokoli patentu chránícího jednotlivé krystalické formy této látky nebo postupy převedení krystalického atorvastatinu na atorvastatin amorfní.

Roztok hemivápenaté soli atorvastatinu ve vhodném rozpouštědle, s výhodou v esteru C_1 až C_5 kyseliny s C_1 až C_5 alkoholem, zvláště výhodně v ethylacetátu, lze získat z roztoku odpovídající volné kyseliny získané již dříve popsáním způsobem z meziprojektu II. Tento roztok se na roztok hemivápenaté soli převede protřepáním s vodným roztokem hydroxidu vápenatého, se suspenzí hydroxidu vápenatého v menším množství vody, popřípadě s roztokem C_1 až C_5 alkoholátu vápenatého ve vhodném rozpouštědle, s výhodou v příslušném alkoholu. Další možností je pak použít roztoku některé výše uvedené soli atorvastatinu ve vhodném rozpouštědle, s výhodou v ethylacetátu, a převést ji na roztok hemivápenaté soli atorvastatinu třepáním s vhodnou ve vodě rozpustnou vápenatou solí, s výhodou s octanem vápenatým. Přebytky použitých solí lze pak jednoduše odstranit promytím organického roztoku hemivápenaté soli atorvastatinu vodou nebo některými vodnými roztoky, například solankou a následně vodou. Podle použité srážecí soustavy a způsobu srážení se poté roztok hemivápenaté soli atorvastatinu bez sušení použije k dalšímu stupni, nebo se provede jeho předsušení vhodným sušidlem, s výhodou síranem sodným, vápenatým nebo hořečnatým.

Vhodné ve vodě rozpustné soli atorvastatinu lze s výhodou získat z roztoku odpovídající volné kyseliny získané již dříve popsáním způsobem z meziprojektu vzorce II. Tento roztok je pak na příslušnou sůl převeden přidáním roztoku alkalického hydroxidu ve vodě, přidáním roztoku amoniaku ve vodě, nebo roztoku příslušného aminu ve vodě a následným protřepáním. Výhodné je použití aminů za normální teploty kapalných, například triethylaminu, které lze přidat k roztoku odpovídající volné kyseliny bez použití rozpouštědla. Takto získané roztoky uvedených solí lze bez čištění použít přímo k převedení na roztok hemivápenaté soli atorvastatinu, jak je uvedeno výše. Roztoky některých uvedených solí atorvastatinu lze v tomto stadiu také odpařit a krystalizací ve vhodných rozpouštědlech je přečistit. Roztok sodné nebo draselné soli atorvastatinu lze s výhodou také získat přímo z roztoku po zpracování reakce převedení meziprojektu vzorce II. V závěrečném stupni se získá roztok obsahující příslušný chlorid alkalického kovu, sodnou nebo draselnou sůl atorvastatinu a přebytek použitého alkalického hydroxidu. Překvapivě bylo zjištěno, že opakovanou extrakcí tohoto roztoku vhodným rozpouštědlem, s výhodou v esteru C_1 až C_5 kyseliny s C_1 až C_5 alkoholem, zvláště výhodně ethylacetátem, lze

příslušnou sůl téměř kvantitativně převést do organické fáze a tu pak použít k dalšímu zpracování, jak je uvedeno výše.

5 Rentgenový difraktogram atorvastatinu připraveného postupem podle vynálezu vykazuje plně amorfni strukturu (viz obr. 2).

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují přednostní alternativy výroby atorvastatinu podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

10

Přehled obrázků na výkresech

15 Obr. 1 znázorňuje rentgenový difraktogram atorvastatinu připraveného postupem popsaným v patentu US 5 298 627.

Obr. 2 znázorňuje rentgenový difraktogram atorvastatinu připraveného postupem podle vynálezu.

20 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

25 K naváženému esteru vzorce II (5 g, 7,6 mmol) se přidá tetrahydrofuran (75 ml) a po rozpuštění veškeré látky se přilije 10% HCl (17 ml). Tato směs je míchána 6 h za laboratorní teploty. K takto získanému roztoku je během 5 min přidán roztok 40 % NaOH (10 ml) tak, aby teplota nepřekročila 35 °C a heterogenní směs je intenzivně míchána 15 h a poté nalita do dělicí nálevky obsahující demineralizovanou vodu (150 ml) a hexan (50 ml). Po vytřepání se organická vrstva odlije a vodná vrstva je extrahována směsí hexanu (40 ml) a tetrahydrofuranu (10 ml). Po úplném 30 rozsazení je vodná vrstva extrahována ethylacetátem (1 x 40 ml, 4 x 20 ml). Ethylacetátový extrakt je poté postupně protřepán 3 x s demineralizovanou vodou (5 ml) obsahující vždy 1 g octanu vápenatého v 5 ml vody. Vzniklý ethylacetátový extrakt je promyt demineralizovanou vodou (2 x 5 ml) a po vysušení síranem hořečnatým je zahuštěn na vakuové odparce na objem 20 ml. Po zfiltrování je čirý roztok přikapán během 5 min do hexanu (200 ml) za energického 35 míchání, poté je směs míchána dalších 20 min, nerozpustná podíl je odsát, promyt hexanem (20 ml) a sušen za vakua za laboratorní teploty. Získá se 4,1 g amorfniho atorvastatinu.

Příklad 2

40 Postupem popsaným v příkladu 1, kde byl k hydrolyze esteru použit místo hydroxidu sodného hydroxid draselný a následně byla získána draselná sůl atorvastatinu, která byla dále zpracována podle postupu popsaného v příkladu 1.

Příklad 3

45

K naváženému esteru vzorce II (5 g, 7,6 mmol) se přidá tetrahydrofuran (75 ml) a po rozpuštění veškeré látky se přilije 10% HCl (17 ml). Tato směs je míchána 24 h za laboratorní teploty. Poté je k roztoku během 5 min přidán roztok 40 % NaOH (10 ml) a heterogenní směs je intenzivně míchána 17 h a poté nalita do dělicí nálevky obsahující demineralizovanou vodu (150 ml) a 50 hexan (50 ml). Po vytřepání se organická vrstva odlije a vodná vrstva je extrahována směsí hexanu (40 ml) a tetrahydrofuranu (10 ml). Po úplném rozsazení je vodná vrstva extrahována ethylacetátem (1 x 40 ml, 3 x 20 ml). Po odpaření extraktu se získá 4 g sodné soli atorvastatinu. Po překrystalování z ethanolu je tato sůl rozpuštěna v ethylacetátu (100 ml) a ethylacetátový

roztok je poté postupně protřepán 3 x s demineralizovanou vodou (5 ml) obsahující vždy 1 g octanu vápenatého v 5 ml vody. Vzniklý ethylacetátový roztok je promyt demineralizovanou vodou (2 x 5 ml) a po vysušení síranem hořečnatým je zahuštěn na vakuové odparce na objem 30 ml. Po zfiltrování je čirý roztok přikapán během 5 min do hexanu (300 ml) za energického
 5 míchání, poté je směs míchána dalších 20 min, nerozpustný podíl je odsát, promyt hexanem (20 ml) a sušen za vakua za laboratorní teploty. Získá se 3,1 g amorfního atorvastatinu.

Příklad 4

10 K naváženému esteru vzorce II (5 g, 7,6 mmol) se přidá tetrahydrofuranu (75 ml) a po rozpuštění veškeré látky se přilije 10% HCl (17 ml). Tato směs je míchána 24 h za laboratorní teploty. Poté je k roztoku během 5 min přidán roztok 40 % NaOH (10 ml) a heterogenní směs je intenzivně míchána 17 h a poté nalita do dělicí nálevky obsahující demineralizovanou vodu (150 ml) a hexan (50 ml). Vodná vrstva je okyselena 10% HCl na pH 3 a extrahována se ethylacetátem
 15 (4 x 20 ml). Takto získaný extrakt se míchá 20 minut se směsí hydroxidu vápenatého (0,87 g) v demineralizované vodě (15 ml). Poté se oddělí vodná vrstva, extrakt se promyje demineralizovanou vodou (2 x 5 ml) a suší se 1 hodinu síranem hořečnatým (10 g). K takto vysušenému extraktu se za míchání přidá hexan (160 ml) a vzniklý nerozpustný podíl je po 1 hodině odsát. Po vysušení se získá 3,3 g amorfního atorvastatinu.

20

Příklad 5

Postupem popsaným v příkladu 4, kdy se k převedení kyseliny atorvastatinu na vápenatou sůl je místo hydroxidu vápenatého použit roztok methanolátu vápenatého v methanolu, se po zpracování
 25 ní popsaném v příkladu 5 získá obdobné množství amorfního atorvastatinu.

Příklad 6

Navážka esteru vzorce II (8,7 g, 13,3 mmol) je za míchání přidána do kulaté baňky obsahující
 30 směs tetrahydrofuranu (100 ml) a 10% HCl (30 ml, 0,082 mol) a vzniklý roztok je míchán za laboratorní teploty 24 h. Poté je k roztoku během 15 min přikapán roztok 30 % NaOH (24 ml, 7,2 g, 0,18 mol), reakční směs se samovolně zahřeje a zakalí. Tato směs je míchána za laboratorní teploty 15 h a poté nalita do dělicí nálevky obsahující hexan (100 ml) a demineralizovanou vodu (300 ml). Po důkladném protřepání a rozsazení vrstev je dolní vodná vrstva protřepána
 35 dalším hexanem (2 x 50 ml). Takto promytá vodná vrstva je okyselena 10% HCl na pH 4 a extrahována dichlormethanem (1 x 100 ml, 2 x 50 ml, 2 x 25 ml), organická vrstva je promyta nasycenou solankou (2 x 25 ml) a sušena CaSO₄ (25 g) přes noc. Poté bylo sušidlo odfiltrováno, promyto suchým dichlormethanem (50 ml) a k takto vzniklému roztoku se přidá roztok triethylaminu (3 ml, 21,5 mmol) v suchém dichlormethanu (20 ml) a roztok byl po 0,5 h míchání za laboratorní
 40 teploty odpařen k suchu na rotační vakuové odparce. Vzniklá tuhá pěna (ca 10 až 11 g) byla smíchána se suchým dichlormethanem (25 ml) a opět odpařena k suchu (ca 9 g). Tato procedura byla ještě jednou opakována, bylo tak získáno 8,34 g, nažloutlé tuhé pěny triethylamoniové sole (12,6 mmol, 95 %). Triethylamoniová sůl se rozpustí v ethylacetátu (50 ml) a roztok se převede do dělicí nálevky. Tam se poté přidá roztok octanu vápenatého monohydrátu (1,2 g, 6,8 mmol)
 45 v demineralizované vodě (10 ml) a obsah dělicí nálevky je protřepán. Po odsazení je vodná vrstva oddělena, organická vrstva je protřepána vodou (2 x 10 ml) a sušena síranem hořečnatým. Po oddělení je organická vrstva zředěna toluenem (50 ml) a za intenzivního míchání je při laboratorní teplotě přikapáván hexan (25 ml). Poté je zvýšena teplota směsi na 50 °C a směs je míchána při této teplotě do úplného rozpuštění primárně vzniklého zákalu. Za intenzivního míchání se
 50 poté nechá teplota samovolně klesnout na 30 °C (opět se mírně zakalí) a při této teplotě je během 10 minut bez dalšího zahřívání přikapán hexan (100 ml). Směs je poté míchána 10 minut za laboratorní teploty, je přikapán zbytek hexanu (100 ml) a směs je míchána za laboratorní teploty

1 h. Takto vyloučený atorvastatin je odsát, promyt hexanem (25 ml), sušen ve vakuu do konstantní hmotnosti a poté rozetřen na achátové misce. Získá se 5,6 g amorfního atorvastatinu.

Příklad 7

5

Navážka esteru vzorce II (1 g) je za míchání přidána ke směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a 10% HCl (3,5 ml) a vzniklý roztok je míchán za laboratorní teploty 10 h. Poté je k roztoku během 15 min přikapán roztok 40 % NaOH (2 ml) a tato směs je míchána za laboratorní teploty 15 h a poté nalita do dělicí nálevky obsahující hexan (10 ml) a demineralizovanou vodu (30 ml). Po důkladném protřepání a rozsazení vrstev je dolní vodná vrstva protřepána dalším hexanem (2 x 5 ml). Takto promytá vodná vrstva je okyslena 10% HCl na pH 4 a extrahována diethyletherem (2 x 10 ml, 2 x 5 ml), organická vrstva je promyta nasycenou solankou (2 x 5 ml) a sušena Na_2SO_4 . Poté bylo sušidlo odfiltrováno, promyto suchým diethyletherem a k takto vzniklému roztoku se přidá triethylamin (0,3 ml) a roztok byl po 0,5 h míchání za laboratorní teploty odpařen k suchu na rotační vakuové odparce. Vzniklá tuhá pěna byla smíchána se suchým diethyletherem a opět odpařena k suchu (ca 0,9 g). Tato triethylamoniová sůl se rozpustí v ethylacetátu (10 ml) a roztok se převede do dělicí nálevky. Tam se poté přidá roztok octanu vápenatého monohydrátu (0,13 g) v demineralizované vodě (1 ml) a obsah dělicí nálevky je protřepán. Po odsazení je vodná vrstva oddělena, organická vrstva je protřepána vodou. Po oddělení je k organické vrstvě za intenzivního míchání při laboratorní teplotě přikapáván pentan. Po přikapání ca 3 ml pentanu se roztok značně zakalí a směs je míchána za laboratorní teploty 15 minut. Poté je rychle přikapáno dalších 7,5 ml pentanu, směs je 1 h míchána za laboratorní teploty a poté ponechána stát přes noc. Takto vyloučený atorvastatin je odsát, promyt pentanem (2 ml), sušen na vzduchu do konstantní hmotnosti a poté rozetřen na achátové misce. Získá se 0,6 g amorfního atorvastatinu.

Příklad 8

Postupem popsaným v příkladu 7, kde bylo k extrakci kyseliny místo diethyletheru použito ethylacetátu se získá obdobné množství amorfního atorvastatinu.

Příklad 9

Postupem popsaným v příkladu 7, kdy se ke srážení místo pentanu použije hexan se získá obdobné množství amorfního atorvastatinu.

Příklad 10

Postupem popsaným v příkladu 7, kdy se ke srážení místo pentanu použije heptan, se získá obdobné množství amorfního atorvastatinu.

Příklad 11

Postupem popsaným v příkladu 7, kdy se ke srážení použije místo pentanu cyklohexan, se získá obdobné množství amorfního atorvastatinu.

Příklad 12

Postupem popsaným v příkladu 7, kdy se ke srážení použije místo pentanu diethylether, se získá obdobné množství amorfního atorvastatinu.

Příklad 13

Postupem popsaným v příkladu 7, kdy se ke srážení použije místo pentanu diizopropylether, se získá obdobné množství amorfního atorvastatinu.

Příklad 14

Postupem popsaným v příkladu 7, kdy se ke srážení použije místo pentanu t-butylmethylether, se získá obdobné množství amorfního atorvastatinu.

Příklad 15

Postupem popsaným v příkladu 7, kdy se před srážením hexanem ethylacetátový roztok atorvastatinu zředí 5 ml toluenu.

Příklad 16

Postupem popsaným v příkladu 7, kdy se před srážením hexanem ethylacetátový roztok atorvastatinu zředí 3 ml t-butyl-methyletheru.

Příklad 17

Postupem popsaným v příkladu 7, kdy se před srážením hexanem ethylacetátový roztok atorvastatinu zředí 10 ml tetrahydrofuranu.

Příklad 18

Navážka esteru II (1 g) je za míchání přidána ke směsi tetrahydrofuranu (15 ml) a 10% HCl (3,5 ml) a vzniklý roztok je míchán za laboratorní teploty 24 h. Poté je k roztoku během 15 min přikapán roztok 40 % NaOH (2 ml) a tato směs je míchána za laboratorní teploty 17 h a poté nalita do dělicí nálevky obsahující hexan (10 ml) a demineralizovanou vodu (30 ml). Po důkladném protřepání a rozsazení vrstev je dolní vodná vrstva protřepána dalším hexanem (2 x 5 ml). Takto promytá vodná vrstva je okyselena 10% HCl na pH 4 a extrahována dichlormethanem (1 x 10 ml, 2 x 5 ml), k organické vrstvě je přidán triethylamin (0,3 ml) a sušena MgSO₄. Poté bylo sušidlo odfiltrováno, promyto suchým dichlormethanem a spojené organické roztoky se odpaří k suchu na rotační vakuové odparce do konstantní hmotnosti (ca 0,85 g). Tato triethylamoniová sůl se rozpustí v ethylacetátu (10 ml) a roztok se převede do dělicí nálevky. Tam se poté přidá roztok octanu vápenatého monohydrátu (0,13 g) v demineralizované vodě (1 ml) a obsah dělicí nálevky je protřepán. Po odsazení je vodná vrstva oddělena, organická vrstva je protřepána vodou. Po oddělení je k organické vrstvě za intenzivního míchání při laboratorní teplotě přikapáván hexan. Takto vyloučený atorvastatin je odsát, promyt hexanem (2 ml), sušen ve vakuu do konstantní hmotnosti a poté rozetřen na achátové misce. Získá se 0,6 g amorfního atorvastatinu.

Příklad 19

K naváženému esteru II (5 g, 7,6 mmol) se přidá tetrahydrofuran (75 ml) a po rozpuštění veškeré látky se přilije 10% HCl (17 ml). Tato směs je míchána 24 h za laboratorní teploty. Poté je k roztoku během 5 min přidán roztok 40 % NaOH (10 ml) a heterogenní směs je intenzivně míchána 17 h a poté nalita do dělicí nálevky obsahující demineralizovanou vodu (150 ml) a hexan (50 ml). Po protřepání a opakované extrakci hexanem (50 ml) je vodná vrstva je okyselena 5 ml koncentrované HCl a extrahována ethylacetátem (4 x 20 ml). Po promytí solankou (2 x 10 ml) je poté k ethylacetátovému extraktu přidán triethylamin (1,5 ml) a vzniklý roztok je

postupně protřepán 3 x s demineralizovanou vodou (10 ml) obsahující vždy 1 g octanu vápenatého v 10 ml vody. Takto získaný roztok byl promyt demineralizovanou vodou (2 x 5 ml) a sušen 1 hodinu síranem hořečnatým (10 g). K takto vysušenému extraktu se za míchání přidá hexan (50 ml) a vzniklý nerozpustný podíl je po 1 hodině míchání odsát. Po vysušení se získá 3,35 g amorfního atorvastatinu.

Příklad 20

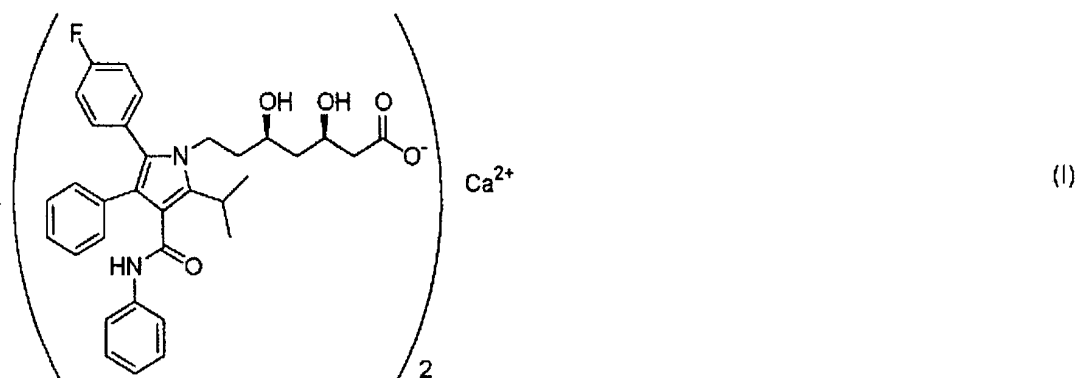
Postupem popsáním v příkladu 19, kdy se místo triethylaminu použije ekvivalentní množství 40% vodného roztoku methylaminu.

Příklad 21

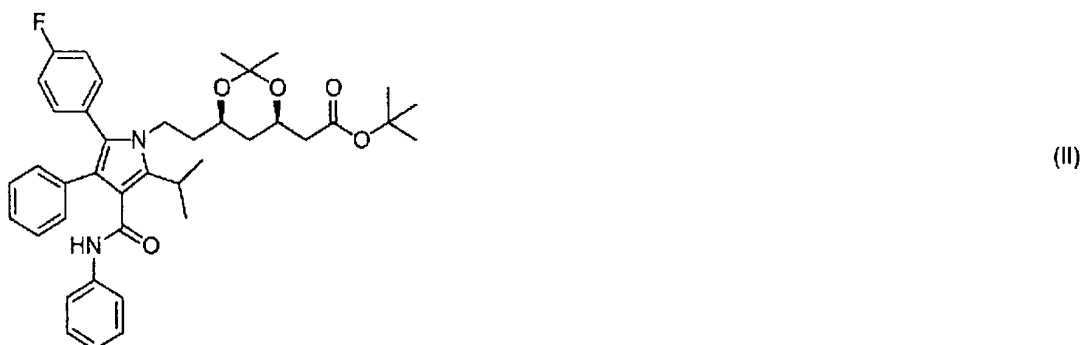
Postupem popsáním v příkladu 19, kdy se místo triethylaminu použije ekvivalentní množství 35% vodného roztoku amoniaku.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby amorfní formy hemivápenaté soli (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-izopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny vzorce I



vyznačující se tím, že se nejprve (3*R*,5*R*) terc-butyl (6-{2-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-izopropylpyrrol-1-yl]-ethyl}-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetát vzorce II



převeďte kyselinou a následně alkalickou hydrolyzou na sůl kyseliny (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-izopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové s alkalickým

kovem, která se následně po případném okyselení extrahuje do organického rozpouštědla zvoleného ze skupiny esterů C1 až C5 kyseliny s C1 až C5 alkoholem, kde se po čisticích operacích převede působením vápenaté soli nebo hydroxidu vápenatého, nebo C₁ až C₅ alkoholátu vápenatého na hemivápenatou sůl a ta se vysráží uhlovodíkem C₅ až C₁₂ nebo dialkyletherem vzorce R₁OR₂, kde každý ze substituentů R₁ a R₂ je alkylskupina C₁ až C₅.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že z roztoku soli (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-izopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny s kationtem alkalického kovu, připraveného ze sloučeniny II, s obsahem přebytku chloridu a hydroxidu příslušného kationtu se po okyselení a extrakci získá roztok (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-izopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny, který se dále reakcí s hydroxidem vápenatým nebo alkoholátem vápenatým převede na roztok hemivápenaté soli.

3. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 a 2, **vyznačující se tím**, že se roztok (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-izopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny v příslušném esteru C1 až C5 kyseliny s C1 až C5 alkoholem převede na sůl alkalického kovu.

4. Způsob podle nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že se hemivápenatá sůl sráží z roztoku ethylacetátu.

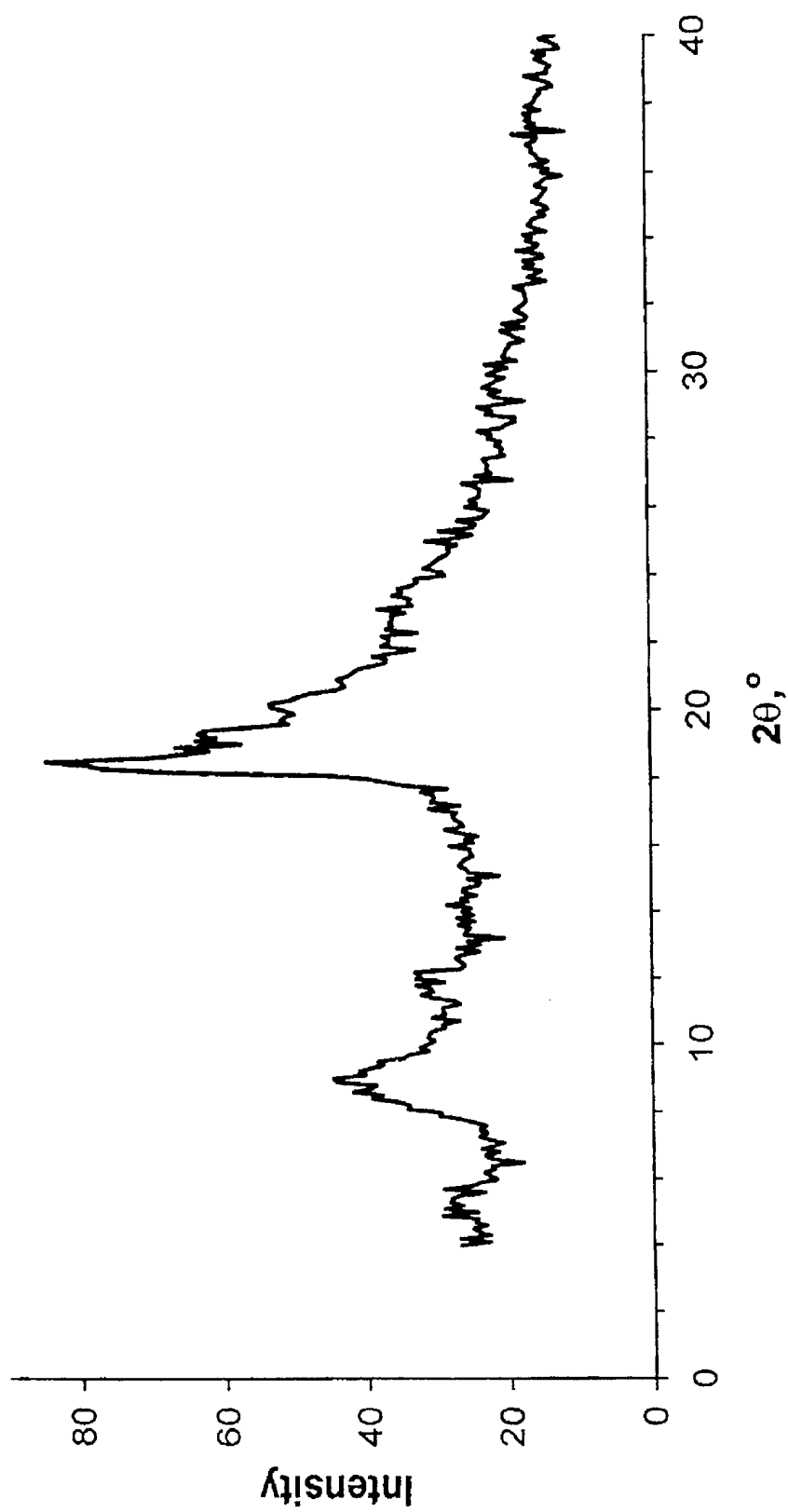
5. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že se srážení provádí přidáním nepolárního rozpouštědla ze skupiny pentanu, hexanu, heptanu, nebo cyklohexanu nebo dialkyletherem vzorce R₁OR₂, kde R₁ a R₂ mají význam uvedený v nároku 1, k roztoku hemivápenaté soli (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-izopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny v příslušném rozpouštědle.

6. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že se roztok hemivápenaté soli (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-izopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny v esteru C1 až C5 kyseliny s C1 až C5 alkoholem přidá k nepolárnímu rozpouštědlu ze skupiny pentanu, hexanu, heptanu, nebo cyklohexanu nebo dialkyletheru vzorce R₁OR₂, kde R₁ a R₂ mají význam uvedený v nároku 1.

7. Způsob podle alespoň jednoho z nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že se roztok hemivápenaté soli (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-izopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny v příslušném esteru před srážením zředí 5 až 95 %, s výhodou 30 až 70 %, vhodného korozpouštědla.

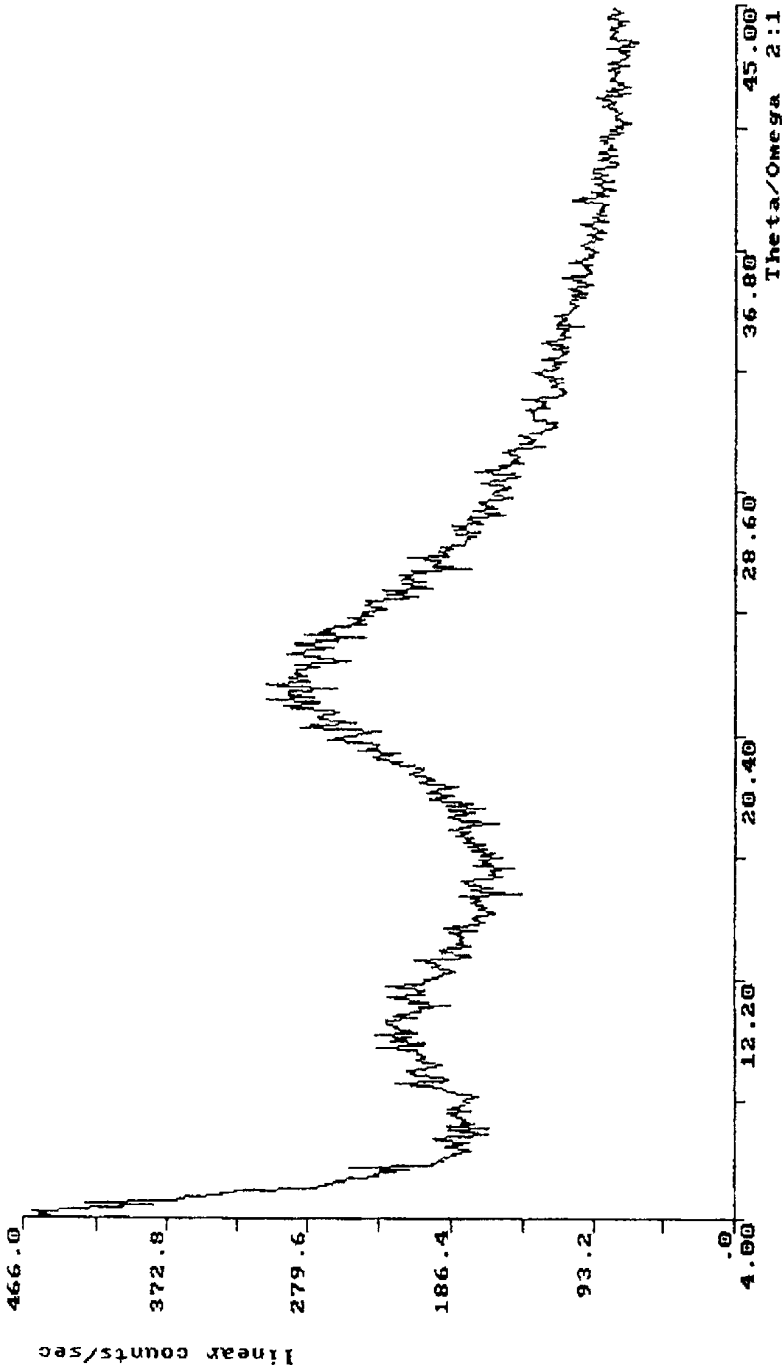
8. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že se jako korozpouštědlo použije toluen, *t*-butyl-methylether nebo tetrahydrofuran.

ATORVASTATIN VÚFB-1 (PN-G64)



Obr. 1

SI207%K interval 1, 4: 4.00 - 45.00 flags smoothed 0



SPECTRA 4.60 Copyright : RICH. SEIFERT & Co., 1983-1901

Obr. 2