

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 9700203 A**

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **9700203**

(51) MPK⁶: **C07C 235/78**, C07C 235/14,
C07C 235/30, C07C 231/02

(22) Datum prijave: **29.07.1997**

(45) Datum objave: **31.10.1998**

(30) Prednost: **13.03.1997 US 08/816574**

(72) Izumitelj: **KHANNA JAG MOHAN, Village Complex, New Delhi 110 049, IN;
KUMAR YATENDRA, Gurgaon 122001, Haryana, IN;
THAPER RAJESH KUMAR, Gurgaon 122001, Haryana, IN;
MISRA SATYANANDA, Janakpuri, New Delhi 110 058, IN;
KUMAR S.M. DILEEP, Kalkaji Extension, New Delhi 110 019, IN**

(73) Nosilec: **Ranbaxy Laboratories Limited, 19, Nehru Place, New Delhi 110 019, IN**

(74) Zastopnik: **JANKO PUČNIK, odvetnik, Novakova ulica 5, 1000 Ljubljana, SI**

(54) **KLJUČNE VMESNE SPOJINE PRI IZDELAVI SIMVASTATINA IN POSTOPEK IZDELAVE SIMVASTATINA
IZ LOVASTATINA ALI MEVINOLINSKE KISLINE**

(57) Postopek za pripravo simvastatina iz lovastatina ali mevinolinske kisline v obliki soli, obsega obdelavo enega ali drugega začetnega materiala s ciklopropilom ali z butil amidom, pri čemer se odpre piranonski obroč, kadar je začetni material lovastatin, dodajanje metilne skupine v stransko verigo 2-metilbutirata in nato zapiranje odprtega piranonskega

obroča, da dobimo simvastatin. Postopek je izveden brez protekcije in deprotekcije dveh hidroksi skupin odprtega piranonskega obroča. V prednostni izvedbi je začetni material obdelan s ciklopropilnim aminom, ki proizvede simvastatin preko nove vmesne spojine lovastatin ciklopropil amid.

SI 9700203 A

RANBAXY LABORATORIES Limited

1-1155

19, Nehru Place

New Delhi 110 019

INDIA

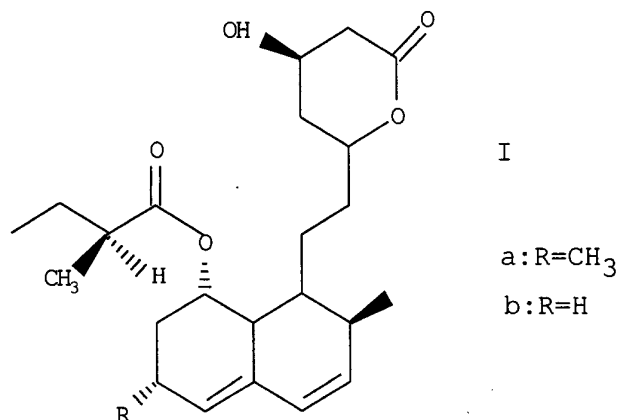
**KLJUČNE VMESNE SPOJINE PRI IZDELAVI SIMVASTATINA IN POSTOPEK
IZDELAVE SIMVASTATINA IZ LOVASTATINA ALI MEVINOLINSKE KISLINE**

Povezava s sorodno prijavo

Ta patentna prijava je povezana s patentno prijavo P-9700202, ki ima naslov "Postopek izdelave simvastatina iz lovastatina ali mevinolinske kisline" in je bila vložena skupaj s predmetno prijavo.

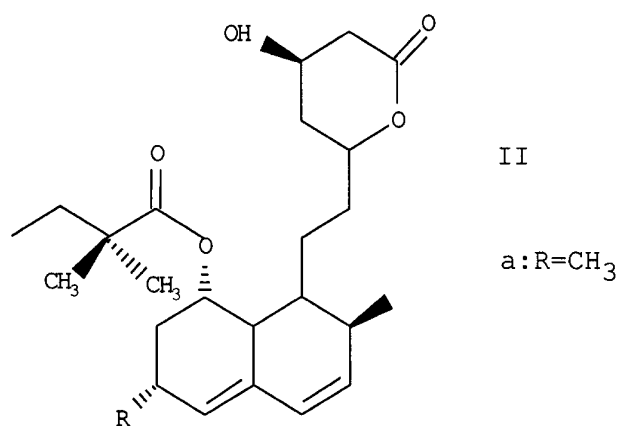
Ozadje izuma

Spojine s strukturno formulo I, ki je prikazana spodaj so zelo aktivni antihiperholesterolemni agensi, ki delujejo tako, da omejijo biosintezo holesterola s pomočjo inhibicije encima HMG-CoA reduktaze.



Spojine s strukturno formulo I obsegajo naravne fermentcijske produkte mevinolina (strukturna formula Ia, kjer je $R=CH_3$, prikazana v ZDA patentu št. 4,231,938, ki je poznana pod imenom lovastatin), kompaktin (strukturna formula Ib, kjer je $R=H$, prikazana v ZDA patentu št. 3,983,140), ter skupino njihovih pol-sintetičnih in povsem sintetičnih analogov, ki imajo vsi naravno 2-metilbutiratno stransko verigo.

Spojine s strukturno formulo II, ki je prikazana spodaj, imajo 2,2-dimetilbutiratno stransko verigo (t.j. simvastatin, struktura IIa, kjer je $R=CH_3$) so znani kot bolj aktivni inhibitorji HMG-CoA reduktaze kakor njihovi 2-metilbutiratni analogi, ter imajo tako večjo uporabno vrednost pri zdravljenju ateroskleroze, hiperlipemije, familialne hiperholesterolemije, ter podobnih motenj.



Nedavna tržna predstavitev simvastatina (IIa), močnejšega inhibitorja HMG-CoA reduktaze kot lovastatin (Ia), je povzročil potrebo po bolj učinkovitem postopku, ki bi bil ekonomsko bolj učinkovit in okolju prijaznejši od v stroki poznanih.

Spojine s strukturno formulo II (t.j. simvastatin), z 2,2-dimetilbutiratno stransko verigo, ter postopki za njihovo pridobivanje, so bili že razkriti v ZDA patentu št. 4,444,784 ter EPO objavljeni patentni prijavi s številko 33538. Postopek prikazan v omenjenih dokumentih vključuje štiri ločene kemijske korake:

1. de-esterifikacija 2-metilbutiratne stranske verige;
2. zaščita 4-hidroksi skupine piranonskega obroča;
3. re-esterifikacija stranske verige, da bi tako oblikovali željeni 2,2-dimetilbutirat; ter
4. deprotekcija 4-hidroksi skupine.

Ta pot je počasna, in daje slabe donose.

Simvastatin je bil pripravljen tudi z α -alkilacijo esterskega dela, kakor je bilo že opisano v ZDA patentu št. 4,582,915 in 4,820,850.

ZDA patent št. 4,582,915 (1986) prikazuje neposredno metilacijo naravne 2-(S)-metilbutiriloksi stranske verige mevinolina v enem samem kemijskem koraku z uporabo kovinskega alkilnega amida in metilnega halida, da bi tako pridobili simvastatin.

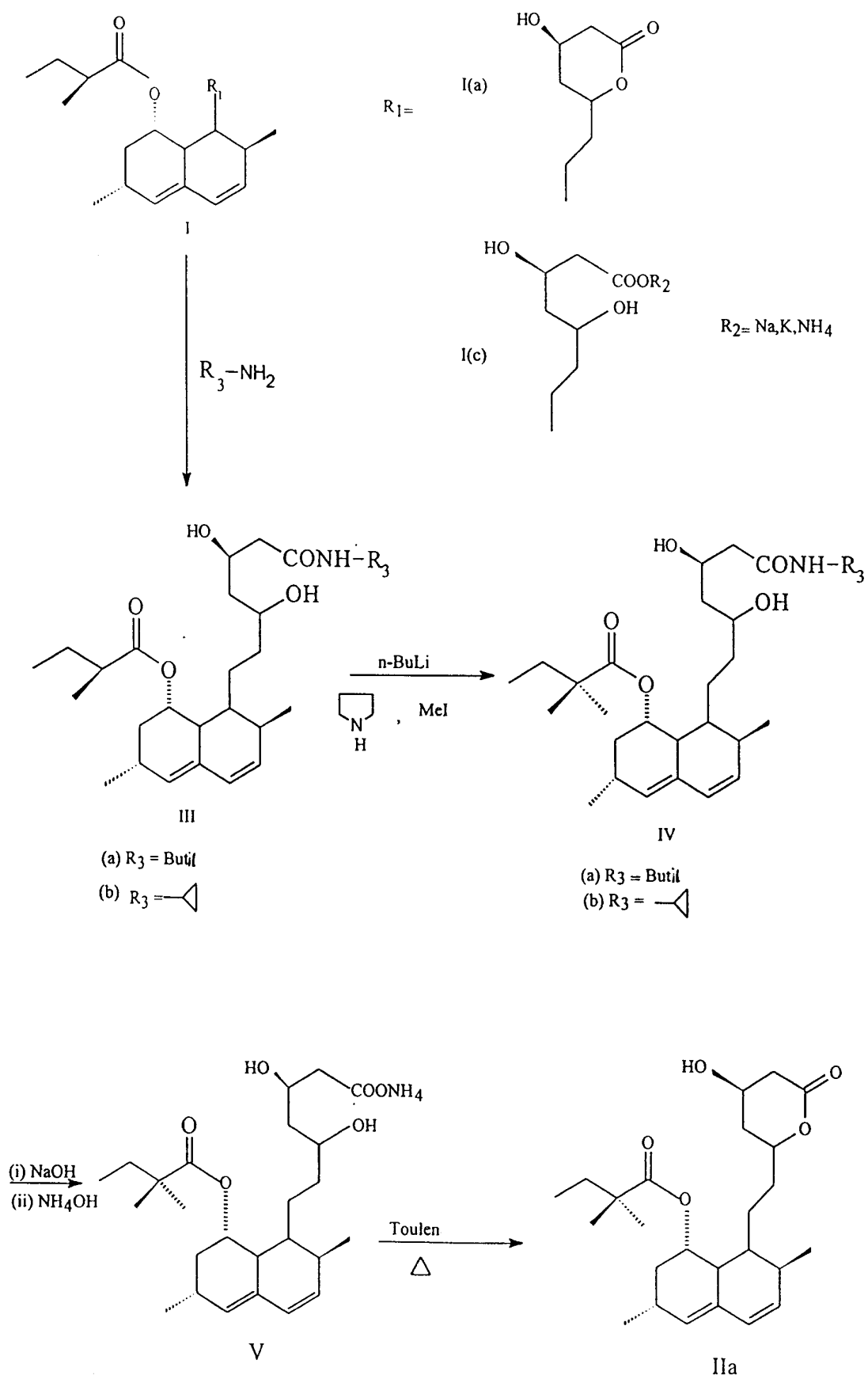
Ta postopek pa ima slabo pretvorno razmerje C-metilacijskega koraka. Dodatno, pa mnoge stranske reakcije potekajo zaradi metilacije na drugih mestih molekule. C-metilacijsko pretvorno razmerje se lahko izboljša do neke mere z drugim ali tretjim polnjenjem amidne baze in metilnega halida. Tudi pri tem pa so skupni donosi zelo skromni. Prav tako pa je tudi čistost tako pridobljenega simvastatina skoraj na meji, ki je še dovoljena za uporabo kot produkt za nego zdravja ljudi.

ZDA patent št. 4,820,850 (1989) prikazuje postopek, kjer se visoka konverzijska C-metilacija 2-(S)-metilbutiriloksi stranske verige mevinolina zgodi z enim samim polnjenjem amidne baze in alkilnega halida. Postopek opisan v tem patentu zajema šest korakov in ni ekonomičen, saj vključuje zaščito in deprotekcijo dveh hidroksilnih skupin vmesne spojine lovastatin butilamida z uporabo dragega sililatnega sredstva, tertbutildimetilsilil klorida.

Povzetek izuma

Ta izum zagotavlja nov postopek in nove vmesne spojine za pripravo simvastatina (IIa). Novi postopek se lahko opiše z naslednjo reakcijsko shemo:

REAKCIJSKA SHEMA



Glavne lastnosti tega izuma so:

- a) Simvastatin se lahko pripravi iz soli mevinolinske kisline, ki nam služi kot začetni material in ga uporabimo namesto lovastatina
- b) Simvastatin pripravimo v postopku s štirimi koraki, ki pa ne vključujejo zaščite in deprotekcije dveh hidroksilnih skupin odprtega piranonskega obroča. Zatorej metode, ki so bile opisane doslej v predhodnih postopkih potrebujejo zaščitenje in deprotekcijo hidroksi skupin ko bistvene korake za pripravljanje simvastatina.
- c) V prednostni izvedbi tega izuma se nova vmesna spojina lovastatin ciklopropil amid (IIIb) pripravi iz začetnega materiala (lovastatin ali sol iz mevinolinske kisline). Ta nova vmesna spojina se nato pretvori v drugo novo vmesno spojino (IVb).

Simvastatin, pripravljen z novim postopkom ima nekatere prednosti pri komercialni izdelavi. Čistost in donos simvastatina s pomočjo tega postopka sta velika, ob manjši porabi reagentov, časa, dela, in manjših stroških, dogaja pa se v manj korakih.

Podroben opis izuma

Začetni material za način po predmetnem izumu je lovastatin (Ia) ali mevinolinska kislina (Ic), s tem da je slednja odprta obročasta oblika lovastatina. Mevinolinska kislina je izdelana s fermentacijo *Aspergillus terreus* (glej ZDA patent št.

4,231,938). Lovastatin (Ia) ali sol iz mevinolinske kisline (Ic), bo tipično uporabljena kakor začetni material. Izraz "mevinolinska kislina" vključuje njene primerne oblike soli, razen, če ni naznačeno drugače; dovoljena je katerakoli sol, ki se ne meša z drugimi reagenti ali pogoji, ki so uporabljeni za izvedbo predmetnega izuma. Uporabijo se lahko na primer tudi soli alkalijskih kovin, kot sta Na in K, ali pa prednostno tudi oblike amonijeve soli.

Lovastatin pridobimo iz mevinolinske kisline z laktonizacijo, ki jo opravimo z metodami, ki so v tej stroki že znane, nato pa jo izoliramo s tehnikami kristalizacije, ki povzročajo izgubo materiala. Pri tem pride do okoli 20% izgube materiala, do katere pride ob pretvorbi naravne mevinolinske kisline v lovastatin. Eden izmed ciljev tega izuma je tudi odprava te izgube pri čemer za začetni material, namesto mevinolinske kisline raje uporabimo lovastatin.

Glede na ta novi postopek po predmetnem izumu, se simvastatin (IIa) pripravi z reakcijo med lovastatinom (Ia) ali mevinolinsko kislino (Ic), prednostno v obliki amonijeve soli, z n-alkilaminom ali cikloalkilaminom s formulo R_3-NH_2 , kjer je R_3 enak C_3-C_6 . Prednostno je amin R_3-NH_2 n-butilamin, vmesna spojina, ki se oblikuje pa je lovastatin n-butilamid (IIIa). Ciklični amid, vmesna spojina, IIIa ali IIIb, ki smo ga tako pripravili raztopimo v suhem tetrahidrofuranu (THF) ter ga dodamo v raztopino amida alkalijskih kovin, t.j. litijev pirolidid v THF pri temperaturi od okoli $-35^{\circ}C$ pa do $-40^{\circ}C$. Litijev pirolidid se generira in situ z reakcijo n-BuLi s pirolidinom v THF. Raztopino vmesnega amida IIIa ali IIIb in in situ generirano baza pustimo 1 uro stti pri $-35^{\circ}C$ do $-40^{\circ}C$, nato pa z enim samim polnjenjem dodamo osušeni alkilni halid, prednostno metilni jodid (2 do 3.5 mol. ekvivalentov). Vsebinsko nato 1 uro mešamo pri $-30^{\circ}C$, jo segrejemo na $-10^{\circ}C$, ter jo pri

tež temperaturi pustimo stati še 20 minut. Nato reakcijski mešanici dodamo vodo, sloje pa medsebojno ločimo. THF sloj izperemo z mineralno kislino, najbolje klorovodikovo kislino, nato pa jo koncentriramo do oljne mase, ki vsebuje vmesno spojino IVa ali IVb.

V raztopino vmesne spojine IVa ali IVb v metanolu brez purifikacije dodamo 2.0 N NaOH, nakar vse skupaj 2 do 6 ur refluksiramo pri temperaturi od 80°C do 81°C, prednostno pa le 2 uri. Mešanico nato ohladimo do 50°C, metanol pa odstranimo pri zmanjšanem tlaku, nakar ga razredčimo z vodo. Mešanico nato okisamo pri okoli 10°C s pozornim dodajanjem 2.0 N HCl, s tem da vzdržujemo pH 6, nato pa izvedemo še ekstrakcijo z etilnim acetatom med tem ko nadalje okisamo do pH 4. Etil acetatni sloj nato ločimo, hidrolizirani produkt pa percipitiramo ven kakor kristalni material v obliki amonijeve soli (V) s počasno adicijo metanolnega amonijevega hidroksida v trajanju 30 minut pri okoli 22°-25°C, čemur sledi hlajenje na 5°C.

Amonijevo sol (V) nato ponovno laktoniziramo s segrevanjem v ogljikovodikovemu topilu, kot je toluen. Mešanico nato suspendiramo v toluenu, segrejemo in mešamo pri okoli 100°-110°C v trajanju 2 do 10 ur, najbolje pa pri okoli 105°C v trajanju 5 ur, ob hitrem prehodu dušikovega plina. Mešanico nato ohladimo do okoli 35°C, obdelamo z ogljikom, filtriramo, nato pa filtrat pri znižanem tlaku koncentriramo pri temperaturi kopeli okoli 60°C na eno desetino prvotne prostornine. Lakton kristaliziramo iz ogljikovodikovega topila, kakršen je cikloheksan, da bi tako pridobili simvastatin (IIa) z visoko čistostostjo.

V najbolj prednostni izvedbi novega postopka po predmetnem izumu se mevinolinska kislina (Ic) v obliki amonijeve soli uporabi kot začetni material nato pa jo pretvorimo v lovastatin ciklopropilamid (IIIb). Mevinolinsko kislino suspendiramo v toluenu in jo 5-6 ur refluksiramo pri cca. 100⁰-110⁰C, prednostno pa pri cca. 105⁰-107⁰C. Dobljeno raztopino koncentriramo na eno desetino njene prvotne prostornine z destilacijo toluena pri znižanem tlaku pri temperaturi kopeli cca. 50⁰-55⁰C. Pri 30⁰C dodamo ciklopropilamin, mešanico ponovno grejemo 4-5 ur na cca. 40⁰-50⁰C. Toluena in nezreagirani ciklopropilamin pri znižanem tlaku odstranimo z destilacijo, da bi tako dobili lovastatin ciklopropilamid (IIIb) v kvantitativnem donosu. Tako pridobljeni ciklični amid se v nadaljnjem koraku C-metilacije uporabi kot tak, brez predhodne purifikacije, na podoben način, kot je bilo opisano zgoraj brez zaščite dihidroksi sistema, da dobimo simvastatin (IIa).

Nasednji primeri nadalje ilustrirajo ta izum:

Primer 1

Pripravljanje simvastatina (IIa) iz amonijeve soli mevinolinske kisline (Ib) z uporabo ciklopropilamina

Korak-1: amid N-Ciklopropil-7-(1, 2, 6, 7, 8, 8a (R)-heksahidro-2(S), 6(R)-dimetil-8 (S)-((2(S)-metilbutanoil)oksi)-1(S)-naftil)-3 (R), 5(R)-dihidroksiheptanojske kisline (IIIb)

Amonijeva sol mevinolinske kisline (Ic) (12.5 g, 0.296 molov) smo suspendirali v toluenu (400 ml). Mešanico smo segreli in mešali pri 105-107⁰C ob hitrem prehodu dušikovega plina v

trajanju 5 ur. Temperaturo smo nato spustili na 60°C, nakar smo oddestilirali približno 350 ml toluena. Pri 30°C smo nato dodali ciklopropilamin (12 ml, 0.172 molov), nakar smo raztopino spet mešali pri 40-45°C v trajanju 4 ur. Toluen smo nato počasi odstranili pri znižanem tlaku in pri temperaturi kopeli 55°C, da bi tako dobili naslovno spojino v gumijasti obliki. HPLC čistost = 99.63%; ¹H NMR (CDCl₃, 300 Mhz): σ 0.495 (m, 2H), σ 0.50 (m, 2H), σ 0.86 (m, 6H), σ 1.08 (m, 6H), σ 2.3 (d, 2H), σ 2.6 (m, 1H), σ 3.7 (m, 1H), σ 4.18 (m, 1H), σ 5.4 (m, 1H), σ 5.5 (bt, J=3.0Hz, 1H), σ 5.7 (dd, J=6.1, 9.5 Hz, 1H), σ 5.9 (d, J=9.6 Hz, 1H), σ 6.2 (bt, J=5.3 Hz, 1H); IR(CHCl₃): $\lambda_{\max}$ 3500-3300 (b), 3000, 1740, 1660, 1530, 1450, 1210, 860, 760 cm⁻¹.

To gumo smo nato uporabili neposredno v naslednjem koraku, brez prečiščevanja.

Korak-2: amid N-Ciklopropil-7-(1, 2, 6, 7, 8, 8a (R)-heksahidro-2 (S), 6(R)-dimetil-8(S)-((2,2-dimetil-butanoil)oksi)-1(S)-naftil-3(R), 5(R)-dihidroksiheptanojske kisline (Ivb)

Pirolodin (13.5 ml, 0.163 molov) v THF (50 ml) smo ohladili na -45°C, nato pa smo dodali n-butil litijev heksan (1.6 M, 100 ml, 0.163 molov) pod dušikom v taki količini, da smo vzdrževali temperaturo od -20°C do -15°C. Mešanico smo nato mešali pri -20°C do -25°C v trajanju 40 minut po končani adiciji.

Raztopina spojine IIb v THF (300 ml) smo pripravili, kakor je bilo že opisano zgoraj, nato pa smo jo po cevki počasi dodajali, tako da smo vzdrževali temperaturo pod -35°C tokom celotnega postopka adicije. Raztopino smo nato pustili stati pri -35°C do -40°C v trajanju 1 ure. Na situ osušeni metilni

jodid (4.82 ml, 0.077 molov) smo dodali v enem samem koraku. Belkasto motno raztopino, ki smo jo tako pridobili smo mešali 1 uro pri -35°C , nato segreli na -10°C ter pustili stati 20 minut. Doddali smo destilirano vodo (105 ml), vsebino pa smo nato močno mešali 5 minut. Sloje smo nato medsebojno ločili, nakar smo zgornji THF sloj obdelali z 1N HCl (105 ml). THF sloj smo skoncentrirali pri reduciranem tlaku do prostornine 40 ml, da bi tako pridobili naslovno spojino Ivb, kjer je bil R_3 ciklopropil.

Korak-3: 6(R)-(2-(8(S)-(2,2-dimetilbutiriloksi)-2(S), 6(R)-dimetil-1, 2, 6, 7, 8, 8a(R)-heksahidro-1(S)-naftil) etil)-4(R)-hidroksi-3, 4, 5, 6-tetrahidro-2H-piran-2-on (IIa)
(Simvastatin)

Koncentrirani raztopini iz predhodnega koraka, ki je vsebovala spojino IVb smo dodali vodno raztopino NaOH (2N, 25 ml) ter MeOH (175 ml). Mešanica smo pri 80°C - 81°C dve uri refluxirali. Mešanico smo nato ohladili na 50°C , maksimalno količino MeOH pa smo nato postrgali pri zmanjšanem tlaku, nato pa smo jo še razredčili z vodo (90 ml). Raztopino smo nato okisali pri temperaturi 10°C s previdnim dodajanjem 2N HCl (pH 6). Mešanici smo dodali še etilni acetat (200 ml), nato pa smo vse skupaj močno agitirali med nadaljnjim okisanjem na pH 4. Sloj etil acetata smo nato ločili od vodnega sloja. Raztopino NH_4OH in MeOH (1:1, 10 ml) smo počasi dodajali v času več kot 30 minut pri 22°C - 25°C . Percipitate smo nato mešali pri 25°C v trajanju 1.5 ure, nato pa smo vse skupaj ohladili na 5°C ter pri tej temperaturi mešali še 30 minut. Filtraciji je sledilo spiranje s hladnim etilnim acetatom (25 ml) ter sušenje v vakuumu pri 35°C , s čimer smo dobili amonijevo sol (V). Surovo amonijevo sol (V) iz predhodnega koraka (10g, 0.022 molov) smo suspendirali v toluenu (350 ml). Mešanico smo nato

segreli in mešali pri 105°C ob hitrem prehodu dušikovega plina v trajanju 5 ur. Raztopino smo nato ohladili do 35°C, nakar smo dodali aktivirano oglje (0.5 g), mešali smo še 0.35 ure, nato pa filtrirali skozi posteljo diatomejske zemlje blagovne znamke Celite. Filtrat smo koncentrirali v vakuumu do prostornine 40 ml pri 60°C temperature kopeli. Nato smo dodali cikloheksan (125 ml), raztopina smo ponovno refluksirali 15 minut, hladili 1 uro na 25°C, ter nato nadalje ohladili do 10⁰-12⁰C 30 minut. Percipitate smo nato pri 10⁰-12⁰C mešali 30 minut, jih filtrirali in nato sprali s hladnim cikloheksanom (50 ml), jih osušili v vakuumu pri 35°C, in tako dobili bel kristalni produkt (IIa), ki smo ga nato nadalje kristalizirali iz absolutnega etanola, da smo dobili naslovno spojino z >99% čistostjo.

Primer II

Priprava Simvastatina (IIa) iz lovastatina (Ia) z uporabo ciklopropilamina.

Korak-1: amid N-Ciklopropil-7-(1, 2, 6, 7, 8, 8a(R)-heksahidro-2(S), 6(R)-dimetil-8(S)-(2(S)-metilbutanoil)oksi)-1(S)-naftil)-3(R), 5(R)-dihidroheptanojske kisline (IIIb) Lovastatin (Ia) (12.5 g, 0.03 mol) smo suspendirali v ciklopropilamin (13 ml, 0.174 mol) pri 25°C. Mešanico smo nato počasi segreli do 40-45°C, nato pa mešali pri tej temperaturi 5 ur. Presežek amina smo pustili izhlapeti pri znižanem tlaku pri temperaturi kopeli 40°C, da smo dobili naslovno spojino v gumijasti obliki. To gumo smo nato uporabili v naslednjem koraku neposredno, brez prečiščevanja.

Koraka 2-3: Spojino (IIIb), pridobljeno iz predhodnega koraka smo pretvorili v simvastatin (IIa) s pomočjo istega postopka, kot je opisana za primer I.

Primeri III in IV

Priprava simvastatina (IIa) iz lovastatina (Ia) in amonijske soli mevinolinske kisline (Ic) z uporabo n-butilamina

Simvastatin (IIa) smo pripravili iz lovastatina (Ia) in amonijske soli mevinolinske kisline (Ic), ki sta nam služila kot začetna materiala tako, da smo sledili istim zaporednim korakom, ki so bili že opisani v primerih I in II s tem, da smo substituirali ekvimolarne količine n-butilamina namesto ciklopropilamina.

Čeprav je bil ta izum opisan s pozivanjem na določene upodobitve, pa so omenjene upodobitve namenjene le ilustraciji. V stroki izkušenim, bodo takoj očitne tudi številne druge alternativne upodobitve, ki so še vedno v obsegu tega izuma.

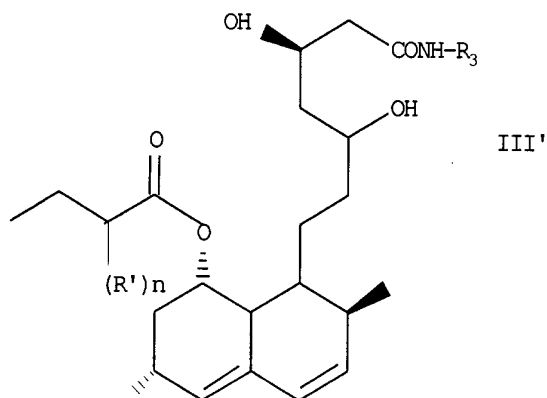
za

RANBAXY LABORATORIES Limited
19, Nehru Place, New Delhi 110 019
INDIA

Zastopnik: Janko Pučnik

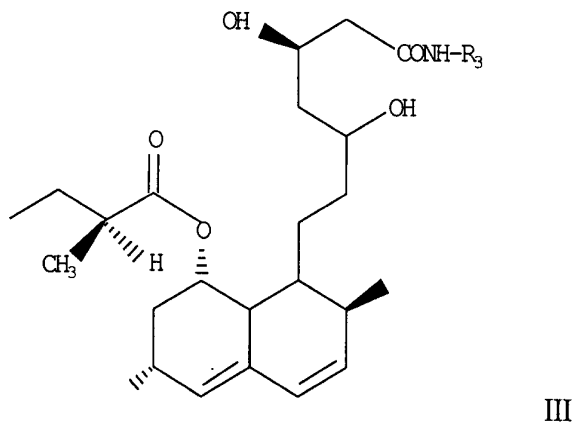
PATENTNI ZAHTEVKI

1. Spojina s strukturno formulo III':

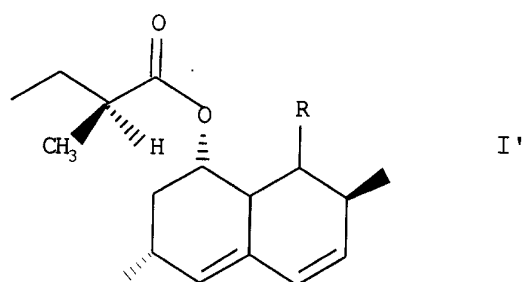


značilna po tem, da je R' metil, R_3 je ciklopropil in da je n 1 ali 2.

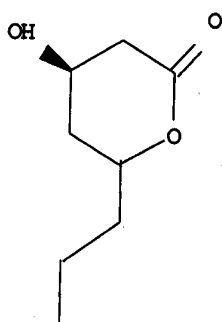
2. Spojina po zahtevku 1, značilna po tem, da je n enak 1.
3. Spojina po zahtevku 1, značilna po tem, da je n enak 2.
4. Postopek za pripravo spojine s strukturno formulo III



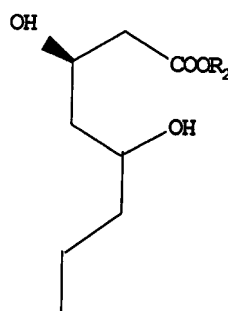
kjer je R3 ciklopropil, značilen po tem, da obsega obdelavo spojine s strukturno formulo I'



kjer je R

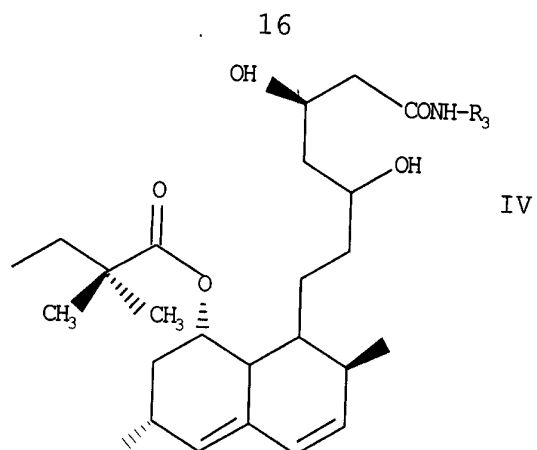


ali



5. Postopek po zahtevku 4, značilen po tem, da R_2 je NH_4 .

6. Postopek po zahtevku 4, značilen po tem, da nadalje obsega metiliranje metilbutiratne stranske verige, da dobimo spojino s strukturno formulo IV:



kjer je R3 kot je definirano zgoraj.

za

RANBAXY LABORATORIES Limited
19, Nehru Place, New Delhi 110 019

INDIA

Zastopnik: Janko Pučnik