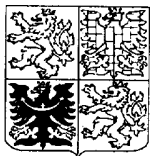


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286 576

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1997 - 2650

(22) Přihlášeno: 20.08.1997

(30) Právo přednosti:
13.03.1997 US 1997/816574

(40) Zveřejněno: 16.09.1998
(Věstník č. 9/1998)

(47) Uděleno: 13.03.2000

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17.05.2000
(Věstník č. 5/2000)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:
C 07 C 235/30

(73) Majitel patentu:

RANBAXY LABORATORIES
LIMITED, New Delhi,
IN;

(72) Původce vynálezu:

Khanna Jag Mohan, New Delhi, IN;
Kumar Yatendra, Haryana, IN;
Thaper Rajesh Kumar, Haryana, IN;
Misra Satyananda, New Delhi, IN;
Kumar Dillep S. M., New Delhi, IN;

(74) Zástupce:

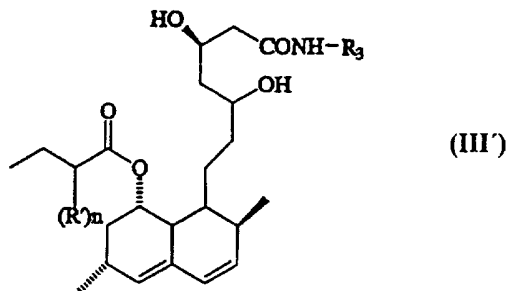
Smola Josef Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno,
603 00;

(54) Název vynálezu:

**Cyklopropylamid lovastatinu a způsob jeho
přípravy**

(57) Anotace:

Cyklopropylamid lovastatinu obecného vzorce III', kde
substituenty mají specifické významy, meziprodukt pro
přípravu simvastatinu, a způsob jeho přípravy.



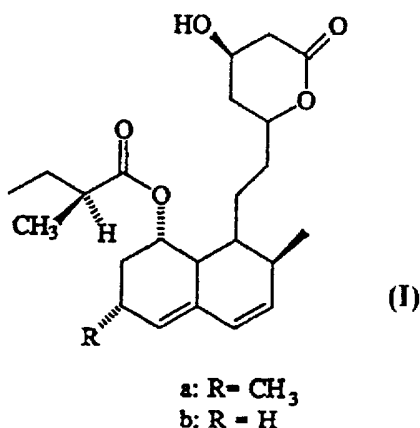
Cyklopropylamid lovastatinu a způsob jeho přípravy.Oblast techniky

5

Vynález se týká cyklopropylamid lovastatinu jako klíčového meziproduktu při výrobě simvastatinu a způsobu jeho přípravy.

10 Dosavadní stav techniky

Sloučeniny obecného vzorce I uvedené níže jsou velmi účinnými antihypercholesterolémickými činidly, jejichž funkcí je snížit biosyntézu cholesterolu inhibicí enzymu HMG-CoA reduktázy.



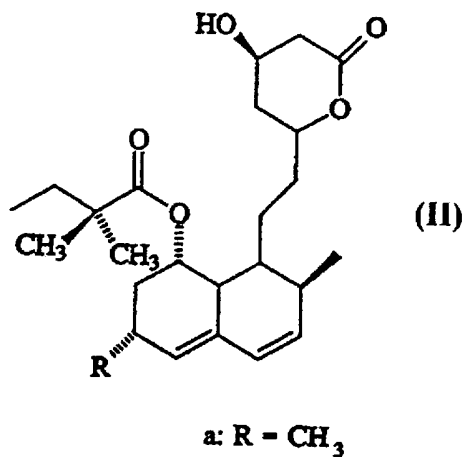
15

Sloučeniny obecného vzorce I zahrnují přírodní fermentační produkty mevinolin (vzorec Ia, kde R je CH₃, zveřejněno v U.S. patentu č. 4,231,938 a také je známý jako lovastatin), compactin (vzorec Ib, kde R je H, zveřejněno v U.S. patentu č. 3,983,140), a i jejich rozmanité semisyntetické nebo zcela syntetické analogy, které všechny mají přirozený vedlejší 2-methylbutyrátový řetězec.

20

Sloučeniny vzorce II ukázané níže, mají vedlejší 2,2-dimethylbutyrátový řetězec (například simvastatin vzorec IIa, kde R je CH₃). Je známo, že jsou účinnějšími inhibitory HMG-CoA reduktázy, než jejich 2-methylbutyrátové analogy a tedy jsou užitečnější při léčbě aterosklerózy, hyperlipémie, familiární hypercholesterolémie a podobných poruch.

25



Nedávné uvedení simvastatinu vzorce IIa na trh, jako silnějšího inhibitoru HMG-CoA reduktázy než je lavostatin vzorce Ia, vedlo k potřebě vývoje způsobu, který by zajistil vyšší výtěžek a který by byl ekonomicky účinný a šetrný vůči životnímu prostředí, než způsoby uveřejněné ve stavu techniky.

Sloučeniny obecného vzorce II (například simvastatin) s vedlejším 2,2-dimethylbutyrátovým řetězcem a způsoby jejich přípravy jsou uveřejněny v U.S. patentu č. 4,444,784 a EP zveřejněné patentové přihlášce č. 33538. Uveřejněný postup zahrnuje odlišné chemické kroky. Jsou to deesterifikace vedlejšího 2-methylbutyrátového řetězce, ochrana 4-hydroxy skupiny pyranonového kruhu, opětovná esterifikace vedlejšího řetězce za současného vzniku 2,2-dimethylbutyrátu a odstranění ochrany ze 4-hydroxy skupiny. Tato cesta je těžkopádná, vykazuje nižší celkové výtěžky.

Simvastatin byl již také připraven α -alkylací esterové části, jak je popsáno v U.S. patentech č. 4,582,915 a 4,820,850.

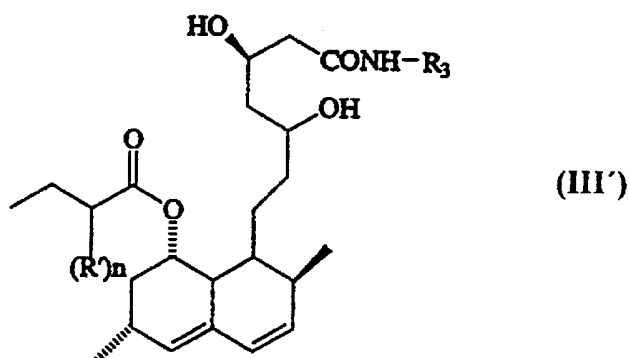
Co se týče získání simvastatinu uveřejňuje U.S. patent č. 4,582,915 (1986) přímou methylací přirozeného vedlejšího 2-(S)-methylbutyryloxy řetězce mevinolinu v jednom chemickém kroku, užitím alkylamidu kovu a methylhalogenidu. Nedostatkem tohoto postupu je nízká rychlost přeměny při C-methylačním kroku. Dále při methylaci probíhá množství vedlejších reakcí na jiných částech molekuly. Rychlost C-methylační přeměny může být zlepšena v určitém rozsahu pomocí druhé nebo třetí dávky zásaditého amidu a methylhalogenidu. Přesto však jsou celkové výtěžky průměrné. Také čistota simvastatinu, získaného tímto postupem, se blíží hranici jeho užití, jako produktu pro léčbu.

U.S. patent číslo 4,820,850 (1989) uveřejňuje postup, který zahrnuje rychlou C-methylační přeměnu vedlejšího 2-(S)-methylbutyryloxy řetězce mevinolinu, probíhající s jednou dávkou zásaditého amidu a alkylhalogenidu. Postup popsáný v tomto patentu zahrnuje šest kroků a není ekonomicky výhodný, protože zahrnuje ochranu a zbavení ochrany dvou hydroxy skupin meziprojektu butylamidu lovastatinu užitím drahého silylačního činidla, tj. terc.butyl-dimethylsilylchloridu.

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje nový způsob a nové meziprojekty pro přípravu simvastatinu vzorce IIa. Nový způsob je popsán v reakčním schématu níže.

Vynález poskytuje nový klíčový meziprojekt lovastatinu cyklopropylamid obecného vzorce III'



kde R je methyl, R₃ je cyklopropyl a n je 1 nebo 2 a způsob jeho přípravy.

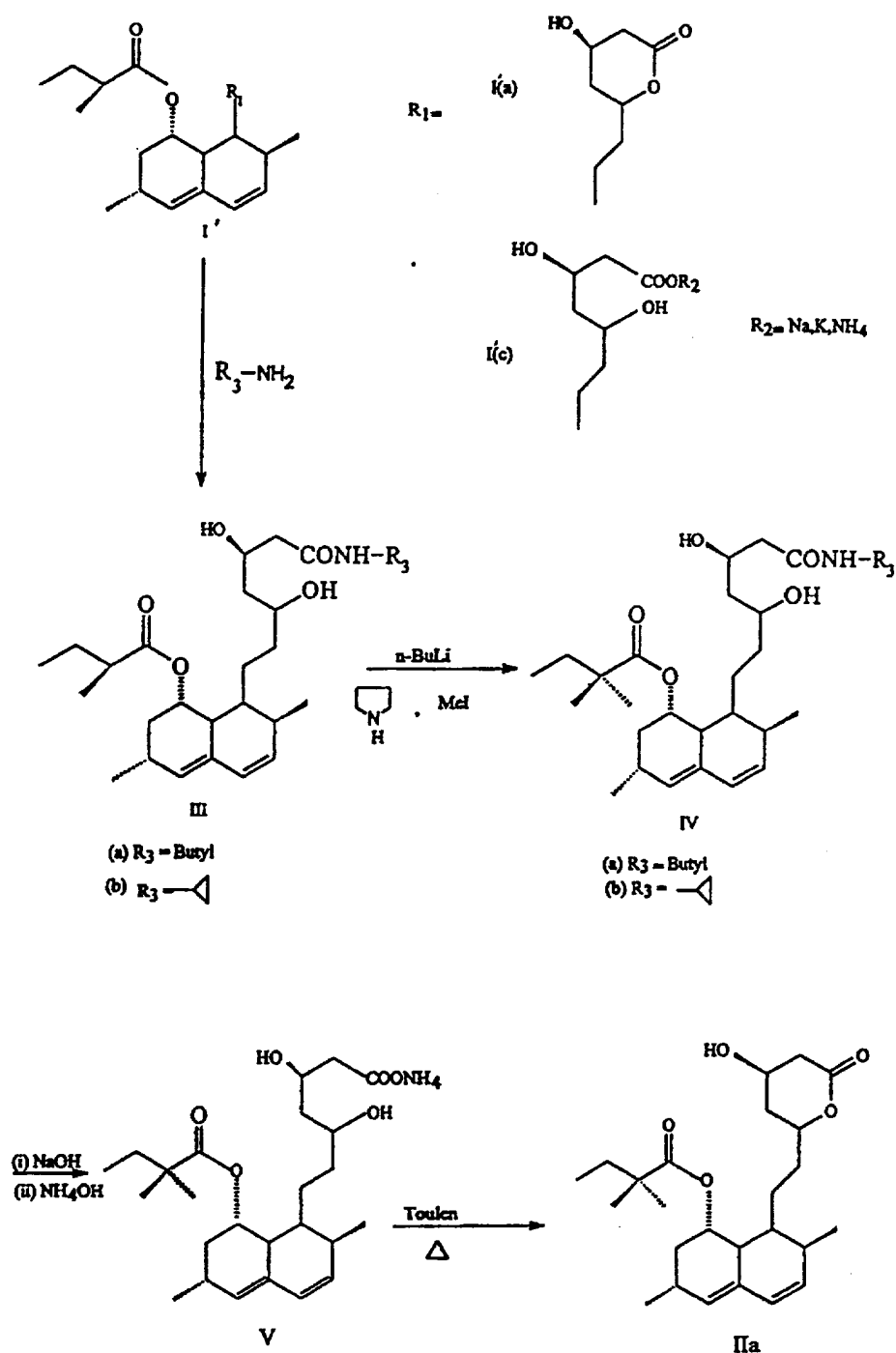
Výchozím materiálem pro přípravu je lovastatin vzorce I'a nebo forma soli kyseliny mevinolinové vzorce I'c. Reakcí s cyklopropylamidem vzniká nový meziprodukt vzorce IIIb, který je pak přeměněn C-methylací na druhý nový meziprodukt vzorce IVb.

- 5 Následné kroky pak vedou přes amonnou sůl vzorce V a opětovnou laktonizaci pyranonového kruhu k simvastatinu vzorce IIa.

Čistota i výtěžek simvastatinu, připraveného způsobem podle vynálezu, je vysoký za současné malé spotřeby reakčních činidel, času, práce a výtěžků a je vyroben v méně krocích.

10

Reakční schéma



Příklady provedení vynálezu

Výchozí látkou způsobu podle vynálezu je lovastatin vzorce I'a nebo kyselina mevinolinová vzorce I'c, což je pozdější otevřená forma lovastatinu. Kyselinu mevinolinovou produkuje *Aspergillus terreus* (viz U.S. patent č. 4,231,938). Typické je, že jako výchozí látka se použije buď lovastatin vzorce I'a, nebo forma soli kyseliny mevinolinové vzorce I'c. Pokud není termín „kyselina mevinolinová“ specifikován jinak, zahrnuje její vhodné formy soli. Je přípustná jakákoliv forma soli, která neinterferuje s ostatními reakčními činidly nebo podmínkami, při kterých se vynález uskutečňuje. Mohou být použity soli alkalických kovů, například Na a K nebo s výhodou forma amonné soli.

Lovastatin se získá z kyseliny mevinolinové laktonizací, postupy dobře známými ve stavu techniky a je izolován pomocí krystalizačních technik, při kterých dochází ke ztrátám. Při přeměně přírodně se vyskytující kyseliny mevinolinové na lovastatin dochází k pravděpodobně 20% ztrátě materiálu. Jedním z cílů vynálezu je eliminovat tuto ztrátu použitím kyseliny mevinolinové jako výchozího materiálu, lépe než lovastatinu.

Podle způsobu podle vynálezu je simvastatin vzorce IIa připraven reakcí lovastatinu vzorce Ia nebo kyseliny mevinolinové vzorce Ic, která je s výhodou ve formě amonné soli, s n-alkylaminem nebo cykloalkylaminem vzorce R_3-NH_2 , kde R_3 je C_3 až C_6 . S výhodou je amin R_3-NH_2 cyklopropylaminem a meziprodukt, který vzniká je lovastatin cyklopropylamid IIIb. Případně je aminem R_3-NH_2 n-butylamin a meziproduktem, který vzniká je n-butylamid lovastatinu vzorce IIIa.

Takto připravené cyklické meziprodukty, amidy vzorců IIIa a IIIb, jsou rozpuštěny v suchém tetrahydrofuranu a jsou přidány do roztoku alkylického kovu, například lithium pyrolididu v tetrahydrofuranu při teplotě asi $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Lithium pyrolidid se tvoří v *in situ* reakcí n-BuLi s pyrolidinem v tetrahydrofuranu. Roztok meziproduktu, amidu IIIa nebo IIIb a báze vzniklé v *in situ* je ponechán stát jednu hodinu při asi $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a poté je v jedné dávce přidán suchý alkyhalogenid, s výhodou methyljodid (2 až 3,5 molární ekvivalent). Obsahy jsou 1 hodinu míchány při asi $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, dále zahřáty na $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a 20 minut ponechány stát. Do reakční směsi je přidána voda a vrstvy jsou odděleny. Tetrahydrofuranová vrstva je promyta minerální kyselinou, s výhodou kyselinou chlorovodíkovou, a pak je koncentrována na olejovitou hmotu, která obsahuje meziprodukty vzorce IVa nebo vzorce IVb.

Do roztoku meziproduktu vzorce IVa nebo vzorce IVb v methanolu je bez předchozího přečištění přidán 2,0 M NaOH, přičemž probíhala refluxe při asi $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $81\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2 až 6 hodin, s výhodou 2 hodiny. Směs byla ochlazená na asi $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a za sníženého tlaku je odstraněn methanol a pak je směs zředěna vodou. Směs je pak okyselená při asi $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ opatrným přidáváním 2,0M HCl, za současného udržování pH 6, dále je extrahována ethylacetátem, zatímco je provedeno další okyselení na pH 4. Ethylacetátová vrstva je oddělena a hydrolyzovaný produkt je vysrážen jako krystalická látka ve formě amonné soli vzorce V pomocí pomalého více jak 30 minutového přidavku methanolickeho hydroxidu amonného při asi $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, přičemž následuje ochlazením na $5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Amonná sůl vzorce V je opětovně laktonizována zahřátím v uhlovodíkovém rozpouštědle například toluenu. Směs je suspendována v toluenu, zahřata a míchána při asi $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2 až 10 hodin, s výhodou při asi $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5 hodin pod proudem plynného dusíku. Směs je pak ochlazená na asi $35\text{ }^{\circ}\text{C}$, je přidán uhlík. Směs je zfiltrována a filtrát je koncentrován za sníženého tlaku při teplotě lázně asi $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ na jednu desetinu svého původního objemu. Lakton je krystalován z uhlovodíkového rozpouštědla, například cyklohexanu, aby se získal simvastatin vzorce IIa o vysoké čistotě.

Nejvýhodnějším provedením způsobu podle vynálezu je to, že je použita forma amonné soli kyseliny mevinolinové vzorce Ic, jako výchozí materiál a je přeměněn na cyklopropylamid lovastatinu vzorce IIIb. Sůl kyseliny mevinolinové je suspendována v toluenu a refluxována 5 až 6 hodin při asi 100 °C až 110 °C, a s výhodou při asi 105 °C až 107 °C. Výsledný roztok je koncentrován na jednu desetinu svého objemu destilací toluenu za sníženého tlaku při teplotě lázně asi 55 °C až 57 °C. Při 30 °C je přidán cyklopropylamin a směs je opět zahřívána 5 až 6 hodin při asi 40 °C až 50 °C. Toluén a nezreagovaný cyklopropylamin jsou vydestilovány za sníženého tlaku, čímž se získal cyklopropylamid lovastatinu vzorce IIIb v kvantitativním výtěžku. Takto připravený cyklický amid je v příštím kroku C-methylace užít podobně, jak je popsáno výše bez ochrany dihydroxy systému, aby se získal simvastatin vzorce IIa.

Následující příklady vynález dále objasňují.

Příklad 1

Příprava simvastatinu vzorce IIa z amonné soli kyseliny mevinolinové vzorce Ic užitím cyklopropylaminu

Krok 1: amid N-cyklopropyl-7-[1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydro-2(S),6(R)-dimethyl-8(S)-[[2(S)-methylbutanoyl]oxy]-1(S)-naftyl]-3(R),5(R)-dihydroxyheptanové kyseliny (IIIb)

Amonná sůl kyseliny mevinolinové (Ic) (12,5 g, 0,296 mol) byla suspendována v toluenu (400 ml). Směs byla zahřívána a míchána při 105 °C až 107 °C po dobu 5 hodin pod proudem dusíku. Poté byla teplota snížena na 60 °C a bylo oddestilováno asi 350 ml toluenu. Při 30 °C byl přidán cyklopropylamin (12 ml, 0,172 mol) a roztok byl znovu míchán 4 hodiny při 40 °C až 45 °C. Za sníženého tlaku a při teplotě lázně 55 °C byl toluén pomalu odstraněn, čímž se získala titulní sloučenina v podobě pryskyřice. HPLC čistota odpovídá 99,63 %, ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0,495 (m, 2H), 0,50 (m, 2H), 0,86 (m, 6H), 1,08 (m, 6H), 2,3 (d, 2H), 2,6 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 5,4 (m, 1H), 5,5 (bt, J=3,0 Hz, 1H), 5,7 (dd, J=6,1, 9,5 Hz, 1H), 5,9 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,2 (bt, J=5,3 Hz, 1H); IR(CHCl₃): _{max} 3500 – 3300 (b), 3000, 1740, 1660, 1530, 1450, 1210, 860, 760 cm⁻¹.

Tato sloučenina v podobě pryskyřice byla užita přímo v příštím kroku bez přečištění.

Krok 2: amid N-cyklopropyl-7-[1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydro-2(S),6(R)-dimethyl-8(S)-[[2,2-dimethylbutanoyl]oxy]-1(S)-naftyl]-3(R),5(R)-dihydroxyheptanové kyseliny (IVb)

Pyrolidin (13,5 ml, 0,163 mol) v tetrahydrofuranu (50 ml) byl ochlazen na -45 °C a pod dusíkem byl přidán n-butyllithium v hexanu (1,6 M, 100 ml, 0,163 mol) takovou rychlostí, aby se udržela teplota od -20 °C do -15 °C. Směs byla po dokončení přídavku míchána při -20 °C až -25 °C 40 minut.

Roztok sloučeniny vzorce IIIb v tetrahydrofuranu (300 ml) byl připraven tak, jak je popsáno výše a pak byl pomalu přidáván kanylovou, za současného udržování teploty pod -35 °C v průběhu celého přídavku. Roztok byl ponechán 1 hodinu stát při -35 °C až -40 °C. V jedné dávce byl přidán prosetý, suchý methyljodid (4,82 ml, 0,077 mol). Takto získaný, ne zcela bílý, zakalený roztok byl 1 hodinu míchán při -35 °C až -40 °C, pak ohřát na -10 °C a nechán stát 20 minut. Do reakční směsi byla přidána destilovaná voda (105 ml) a obsah byl 5 minut silně míchán. Vrstvy byly odděleny a horní tetrahydrofuranová vrstva byla podrobena reakci s 1M HCl (105 ml). Tetrahydrofuranová vrstva byla zakoncentrována za sníženého tlaku na objem asi 40 ml, aby se výtěžila titulní sloučenina vzorce IVb, kde R₃ je cyklopropyl.

Krok 3: 6(R)-[2-[8(S)-2,2-dimethylbutyryloxy]-2(S),6(R)-dimethyl-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydro-1(S)-naftyl]ethyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (IIa) (simvastatin)

- 5 Do zakoncentrovaného roztoku z předešlého kroku obsahujícího sloučeninu vzorce IVb byl přidán vodný roztok NaOH (2M, 25 ml) a methanol (175 ml). Směs byla 2 hodiny refluxována při 80 °C až 81 °C a ochlazená na 50 °C. Za sníženého tlaku bylo odstraněno maximum methanolu a směs byla rozpuštěna ve vodě (90 ml). Okyselení roztoku bylo provedeno opatrným přidáváním 2M HCl (pH 6). Bylo přidáno 200 ml ethylacetátu a směs byla prudce promíchávána, zatímco probíhalo další okyselování na pH 4. Vrstva ethylacetátu byla oddělena od vodné vrstvy. 10 Roztok hydroxidu amonného a methanolu v poměru 1:1 (10 ml) byl pomalu přidáván více jak 30 minut při 22 °C až 25 °C. Sraženiny byly míchány při 25 °C po dobu 1,5 hodiny, ochlazeny na 5 °C a 30 minut míchány při této teplotě. Po filtraci následovalo promytí studeným ethylacetátem (25 ml) a sušení ve vakuu při 35 °C, čímž se získala amonná sůl vzorce V.

- 15 Surová amonná sůl vzorce V z předešlého kroku (10 g, 0,022 mol) byla suspendována v toluenu (350 ml). Směs byla ohřívána a míchána při 105 °C pod proudem dusíku po dobu 5 hodin. Roztok byl ochlazen na 35 °C, bylo přidáno aktivované uhlí (0,5 g) za současného 0,35 hodinového míchání a pak byl roztok přefiltrován přes vrstvu celitu. Filtrát byl dále zakoncentrován ve vakuu 20 na objem 40 ml při 60 °C lázně. Bylo přidáno 125 ml cyklohexanu a roztok byl 15 minut znovu refluxován a 1 hodinu chlazen na 25 °C a dále byl chlazen 30 minut na 10 °C až 12 °C. Sraženiny byly míchány při 10 až 12 °C 30 minut, filtrovány a promyty studeným cyklohexanem (50 ml), ve vakuu vysušeny při 35 °C, aby se získal bílý krystalický produkt vzorce IIa, který byl dále krystalován z bezvodého ethanolu, aby se získal titulní produkt o vyšší jak 99% čistotě.

25

Příklad 2

Příprava simvastatinu vzorce IIa z lovastatinu vzorce I'a užitím cyklopropylaminu

30

Krok 1: amid N-cyklopropyl-7-[1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydro-2(S),6(R)-dimethyl-8(S)-[2(S)-methylbutanoyl]oxy]-1(S)-naftyl]-3(R),5(R)-dihydroxyheptanové kyseliny (IVb)

- 35 Lovastatin vzorce Ia (12,5 g, 0,03 mol) byl suspendován v cyklopropylaminu (13 ml, 0,174 mol) při 25 °C. Směs byla pomalu zahřívána na 40 °C až 45 °C a míchána při této teplotě 5 hodin. Přebytek aminu byl odpařen za sníženého tlaku a 40 °C lázni, aby se získala titulní sloučenina ve formě gumy. Tato guma byla přímo užita v příštím kroku bez předešlého přečištění.

- 40 Kroky 2, 3: Sloučenina vzorce IIIb získaná z předcházejícího kroku byla přeměněna na simvastatin vzorce IIa stejným postupem jak je popsáno v příkladu I.

Příklady 3 a 4

- 45 Příprava simastatinu vzorce IIa z lovastatinu vzorce I'a amonné soli kyseliny mevinolinové vzorce I'c užitím n-butylaminu.

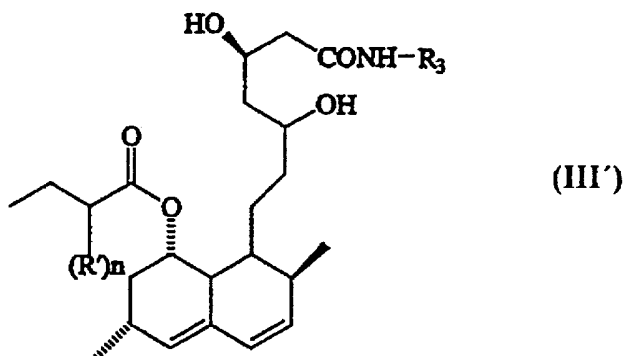
- 50 Simvastatin vzorce IIa byl připraven z lovastatinu vzorce Ia a amonné soli kyseliny mevinolinové vzorce Ic jako výchozích látek. Postupovalo se podle stejných kroků, jak je popsáno v příkladu 1 a 2, ale na místo cyklopropylaminu bylo použito ekvimolární množství n-butylaminu.

Specifická provedení podle vynálezu jsou pouze ilustrativní. Řada případných provedení, které budou patrné odborníkům v dané oblasti spadají do rozsahu nároků.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Cyklopropylamid lovastatinu obecného vzorce III'



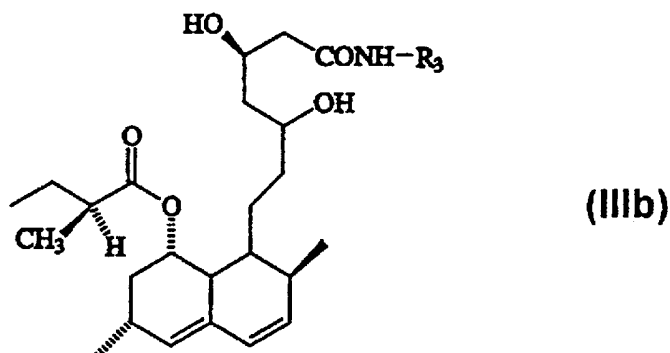
10 kde R' je methyl, R₃ je cyklopropyl a kde n=1 nebo n=2.

2. Cyklopropylamid lovastatinu podle nároku 1, kde n=1.

3. Cyklopropylamid lovastatinu podle nároku 1, kde n=2.

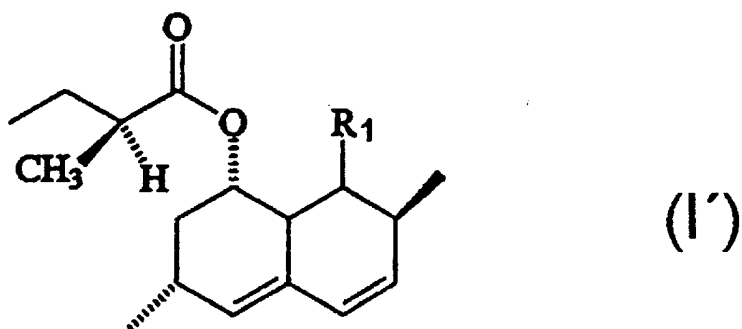
15

4. Způsob přípravy cyklopropylamid lovastatinu podle nároku 1, obecného vzorce IIIb



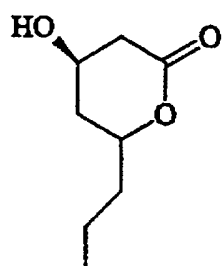
20 kde R₃ je cyklopropyl,

vyznačující se tím, že zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce I'

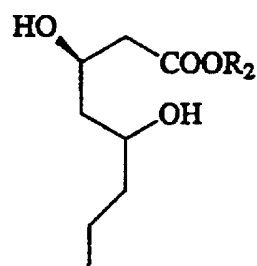


25

kde R₁ je



nebo

a R_2 je Na, K nebo NH_4

5

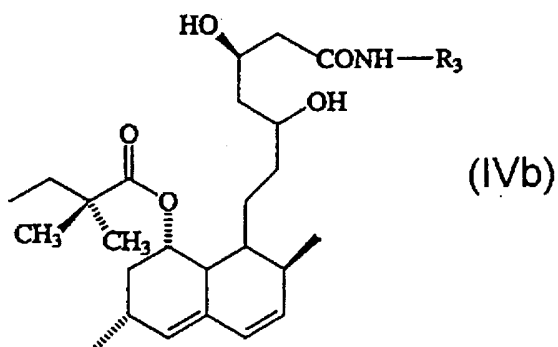
s cyklopropylamidem.

5. Způsob podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že vychází ze stejné sloučeniny jako v nároku 4, ve které R_2 je NH_4 .

10

6. Způsob podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že dále zahrnuje metylaci postranního methylbutyrátového řetězce sloučeniny vzorce IIIb za vzniku cyklopropylamidu lovastatinu obecného vzorce IVb

15



(IVb)

kde R_3 je definován výše.

20

 Konec dokumentu

25