

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 21234 A**

(12)

PATENT(21) Številka prijave: **200220004**(51) MPK: **C07D 309/30**(22) Datum prijave: **16.05.2002**(45) Datum objave: **31.12.2003**(86) Mednarodna patentna prijava:
16.05.2002 WO PCT/IN02/00121(30) Prednostna pravica:
18.05.2001 IN 402/MAS/2001(87) Objava mednarodne patentne prijave:
WO 02/94803, 28.11.2002

(72) Izumitelji: **RAMESH Dandala, Hyderabad - 500 038, Andhra Pradesh, IN;**
SONNY Sebastian, Hyderabad - 500 038, Andhra Pradesh, IN;
DANDALA Subramanyam, Hyderabad - 500 038, Andhra Pradesh, IN;
MEENAKSHI SUNDERAM Sivakumaran, Hyderabad-500038, Andhra Pradesh, IN

(73) Imetnik: **AUROBINDO PHARMA LIMITED,**
Plot 2, Maitri Vihar Complex, Ameerpet, Hyderabad - 500 038, Andhra Pradesh, IN

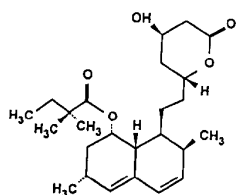
(74) Zastopnik: **Marjan Pipan, ing. el., Kotnikova 5, 1000 Ljubljana, SI**

(54) POSTOPEK LAKTONIZACIJE ZA PROIZVODNJO IZREDNO ČISTEGA SIMVASTATINA

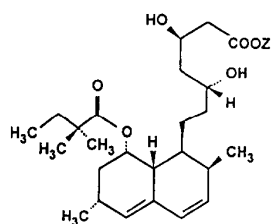
(57) Razkrit je postopek za laktonizacijo za proizvodnjo izredno čistega simvastatina s formulo I, ki obsega laktonizacijo spojine s formulo II, pri čemer je Z H ali NH₄ v mešanici acetonitrila in glacialne očetne kisline pri pogojih brez vode in temperaturi 65-70

stopinj Celzija, in pri čemer je nastale dimerne nečistoče s formulo III manj kot 0,1% in nato dodajanje vode reakcijski mešanici, da s tem simvastatin s formulo I sedimentira iz reakcijske mešanice.

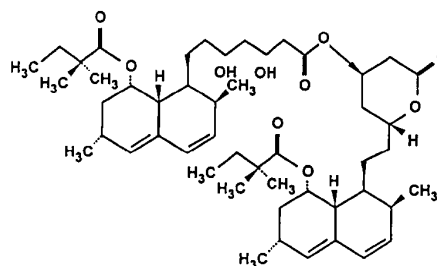
(I)



(II)



(III)



SI 21234 A

AUROBINDO PHARMA LIMITED

Indija

5

POSTOPEK LAKTONIZACIJE ZA PROIZVODNJO IZREDNO ČISTEGA SIMVASTATINA

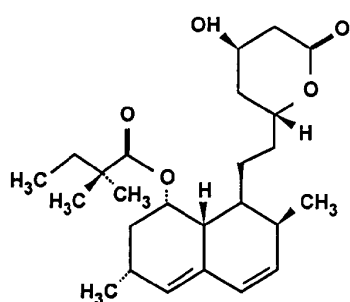
Izum se nanaša na postopek laktonizacije za proizvodnjo izredno čistega
10 simvastatina.

Lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin in mevastatin so dobro
znana učinkovita sredstva proti hiperholesterolemiji, ki delujejo tako, da
omejujejo biosintezo holesterola z inhibiranjem encima HMG-CoA reduktaze.
Te spojine, splošno znane kot statini, se proizvajajo s postopkom naravnega
15 vrenja ali pa preko pol-sintetičnih in popolnoma sintetičnih sredstev. Dva
izmed najbolj priljubljenih spojin v tej terapevtski kategoriji sta simvastatin in
atorvastatin. Prvi je eno izmed najpogostejše predpisanih zdravil pri zdravljenju
primarne hiperholesterolemije z minimalnimi stranskimi učinki in dobro
uveljavljenim profilom varnosti. Uporaba izredno čistega simvastatina je zelo
20 zaželena pri pripravi farmacevtskega izdelka, saj bi se tako izognili kopičenju
nečistoč med dolgotrajno uporabo in bi znižali možne stranske učinke med
zdravljenjem.

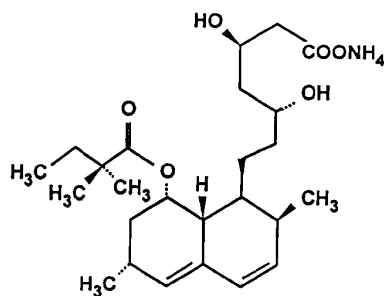
V večini znanih sintetičnih metod za izdelavo spodaj prikazanega simvastatina (formula I), je običajna vmesna spojina prav tako spodaj prikazana spojina s formulo IIA, ki se ciklizira, da nastane simvastatin, in tako laktonizacija predstavlja bistven korak sinteze.

5

10



formula I



formula IIA

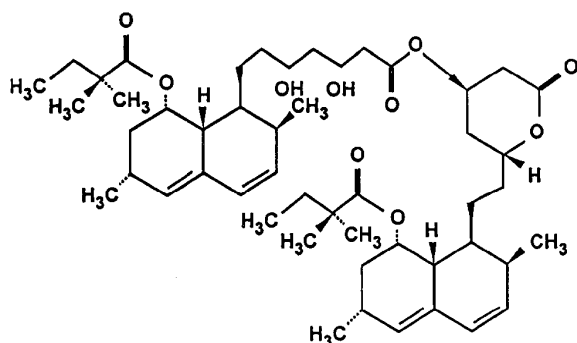
15

Zelo pomembno je uporabiti učinkovito metodo za laktonizacijo, ki lahko proizvede simvastatin z izredno čistostjo in dobrim donosom.

Postopek, razkrit v patentu US 4,820,850, vključuje segrevanje hidroksi kislinske amonijeve soli v toluenu pri 100°C s pomočjo čistila iz dušika. Izvršitev laktonizacije zahteva 6-8 urni refluks in povzroči nastanek povečanih

20

količin dimere (formula III).



formula III

5

To dimerno nečistočo je težko ločiti od želenega laktone celo s ponavljajočo kristalizacijo. Težnje za izničenje nastajanja dimere so pripeljale do uporabe visokega razredčenja med reakcijo laktonizacije. Kljub temu je ta tehnika manj učinkovita in je zato na tržni lestvici neugodna.

Patent US 4,916,239 opisuje drug postopek, pri katerem se je reakcija laktonizacije izvršila z obdelavo hidroksi kisline amonijeve soli v mešanici oetne kisline in vode, in v prisotnosti močnega katalizatorja kisline. Ta postopek zahteva postopno dodajanje vode v večih odmerkih, da učinkuje na kristalizacijo laktoniziranega produkta iz reakcijskega medija, da se ravnotežje premakne na stran laktone in to vodi laktonizacijo do konca. Ta postopek industrijski lestvici ni dostopen zaradi izvajanja odtoka in slabe čistosti simvastatinskega izdelka kljub temu, da naj bi bila vsebnost nastale dimere manjša od 0,2%.

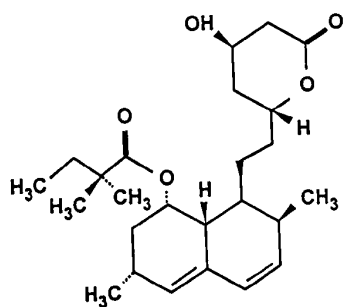
20

Patent US 5,917,058 omogoča izmeničen postopek za laktonizacijo hidroksi kisline ali njene soli z obdelavo z oetno kislino pri pogojih brez vode. Čistost končnega izdelka, ki nastane pri tem postopku, pa ni večja od 99%.

Nadalje v tem patentu ni podatkov o nivoju dimerne nečistoče, nastale v tem postopku.

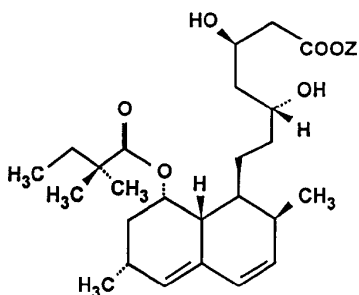
Namen sedanje iznajdbe je pridobiti izredno čisti simvastatin, ki vsebuje manj kot 0,1% dimerne nečistoče. V WO 99/42601 je naveden primer, pri katerem je bil dosežen simvastatin z več kot 99,5% čistostjo, pri čemer se je izdelek očistil s postopno kristalizacijo iz vodnega acetona in iz etil acetata.

Po izumu je omogočen postopek za laktonizacijo, s katerim se proizvaja izredno čisti simvastatin s formulo I,



formula I

ki obsega laktonizacijo spojine s formulo II,

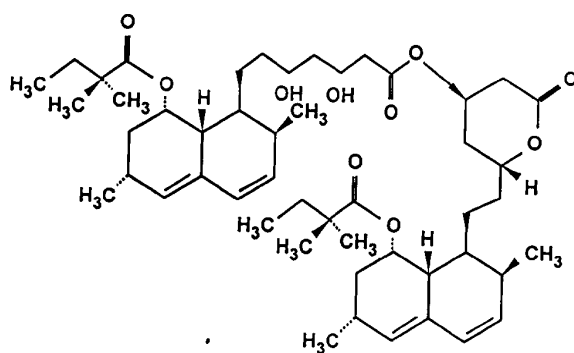


formula II

pri čemer je Z H ali NH_4 v mešanici acetonitrila in glacialne očetne kisline pri pogojih brez vode in temperaturi 65-70°C, in pri čemer je čistost nastale dimere s formulo III manjša od 0,1 in se potem reakcijski mešanici dodaja voda, da s tem simvastatin s formulo I sedimentira iz reakcijske mešanice.

5

10



15

formula III

V tem postopku je v formuli II zgoraj Z po možnosti NH_4 .

Postopek nadalje obsega dodajanje vode reakcijski mešanici, da s tem simvastatin s formulo I sedimentira iz reakcijske mešanice.

20

Izum se nanaša na nov postopek za laktonizacijo hidroksi kisline simvastatina ali njene soli, ki se izogiba uporabi močnih korozivnih kislin in izrazitim toplotnim pogojem. Ta postopek dovoljuje potek reakcije laktonizacije v mešanici očetne kisline in acetonitrila pri zmerni temperaturi in dosledno

omogoča simvastatin z več kot 99,5% čistostjo z manj kot 0,1% vsebnostjo dimere.

Postopek te iznajdbe specifično obsega segrevanje raztopine hidroksi kisline simvastatina ali njegove soli, najbolj zaželeno amonijeve soli (formula II) v mešanici očetne kisline in acetonitrila pri pogojih brez vode in temperaturi, ki variira od 50°C do 80°C in je po možnosti med 65-70°C.

Reakcija laktonizacije je ponavadi izvršena v okoli 5 do 7 urah. Količina uporabljene očetne kisline znaša vsaj 3 do 5 volumskih enot na enoto začetnega materiala. Količina acetonitrila znaša 10 do 20 volumskih enot na enoto začetnega materiala in se po možnosti lahko uporablja 15 volumskih enot. Laktonizirani produkt se po koncu reakcije izolira z dodatkom vode.

Glavna prednost sedanje iznajdbe v primerjavi s prejšnjimi podobnimi postopki je izredna čistost produkta, pri katerem je nivo dimerne nečistosti močno znižan na manj kot 0,1%. Dodatek vode v reakcijsko mešanico direktno omogoča lakton v obliki homogenega blata, kar zelo olajša obširno izvajanje filtracije in izdelava ne vključuje koncentriranja topila ali nevtralizacije pred izolacijo produkta.

Izum bo sedaj še podrobneje opisan z naslednjim primeri, ki so samo ilustrativni in niso navedeni zato, da bi predstavljali kakršnekoli omejitve.

Primer 1

PRIPRAVA (1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-3,7-DIMETIL-8-[2-[(2R,4R)-4-HIDROKSI-6-OKSO-3,4,5,6-TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL]ETIL]-1,2,3,7,8,8a-HEKSAHIDRO NAFTALIN-1-IL 2,2-DIMETILBUTANOATA

5 **Laktonizacija**

Amonijev 7-[1,2,6,7,8,8a(R)-heksahidro-2(S),6(R)-dimetil-8(S)-(2,2-dimetilbutiriloksi)-1(S)-naftil]-3(R),5(R)-dihidroksiheptanoat (formula II) (10 g, 0,022 mol) se je raztopilo v mešanici acetonitrila (150 ml) in glacialne očetne kisline (30 ml). Raztopino se je potem segrelo do 65-70°C in se jo na tej
10 temperaturi vzdrževalo 6 ur. Na koncu reakcije je HPLC pokazal 97,4% simvastatina, 0,69% nereagiranega začetnega materiala in 0,07% dimere. Reakcijsko maso se je ohladilo na 15-20°C in 30 minut dodajalo vodo (350 ml). Sedimentirani produkt se je ohladilo do nadaljnjih 10-15°C in se ga mešalo 1 uro. Produkt se je filtriralo, spralo z vodo (2 x 10 ml), 1:2 v/v acetonitril - voda (2
15 x 10 ml) in osušilo v praznem prostoru pri 45-50°C. Tako pridobljeni produkt se je raztopilo v cikloheksanu (200 ml) pri 80-85°C in potem 1 uro ohlajalo do 10-12°C. Produkt se je filtriralo in spralo z ohlajenim cikloheksanom (10 ml) in osušilo v praznem prostoru pri 45-50°C, da je nastalo 8,2 g (89%) izredno čiste spojine iz naslova s 99,63% čistostjo HPLC in 0,04% dimerno nečistostjo.

20

Primer 2

PRIPRAVA (1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-3,7-DIMETIL-8-[2-[(2R,4R)-4-HIDROKSI-6-OKSO-3,4,5,6-TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL]ETIL]-1,2,3,7,8,8a-HEKSAHIDRO NAFTALIN-1-IL 2,2-DIMETILBUTANOATA

5 **Laktonizacija**

Amonijev 7-[1,2,6,7,8,8a(R)-heksahidro-2(S),6(R)-dimetil-8(S)-(2,2-dimetilbutiriloksi)-1(S)-naftil]-3(R),5(R)-dihidroksiheptanoat (formula II) (10 g, 0,022 mol) se je raztopilo v mešanici acetonitrila (150 ml) in glacialne očetne kisline (30 ml). Reakcijsko mešanico se je potem 6 ur segrevalo do 65-70°C pri pogojih brez vode. Napredovanje reakcije se je preverilo s HPLC. Na koncu reakcije je bilo 97,55% simvastatina, 0,66% nereagiranega začetnega materiala in 0,07% dimerne nečistoče. Potem se je reakcijsko mešanico 30 minut ohlajalo do 10-15°C in počasi dodajalo vodo (350 ml) in se jo mešalo še 30 minut. Produkt se je filtriralo, spralo z vodo (2 x 10 ml) in raztopilo v metanolu (90 ml) pri 25-30°C. Raztopino se je 30 minut ohlajalo do 5-10°C in dodajalo vodo (82 ml). Tako kristalizirani produkt se je mešalo pri 5-10°C, filtriralo in spralo s hladno mešanico metanola / vode (1:1 v/v, 8 ml). Produkt se je osušilo na konstantno težo v praznem prostoru pri 45-50°C, na je nastal simvastatin (8,3 g, 90%). Kromatografska čistost (HPLC) je bila 99,55%, dimerna nečistost pa 0,07%.

Za:

AUROBINDO PHARMA LIMITED

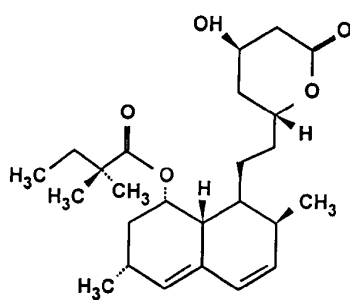
Indija



Marjan PIPAN, ing.
patentni zastopnik

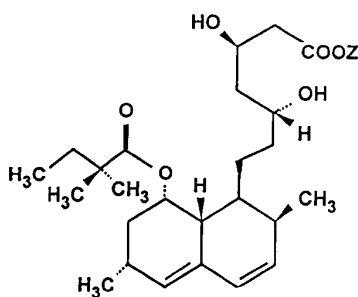
PATENTNI ZAHTEVKI

1. Postopek laktonizacije za proizvodnjo izredno čistega simvastatina s formulo I,



formula I

ki obsega laktonizacijo spojine s formulo II,

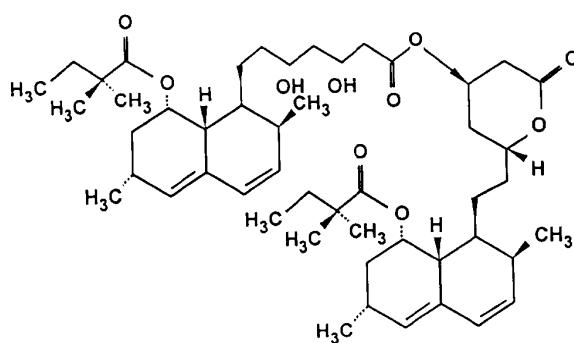


formula II

pri čemer je Z H ali NH₄ v mešanici acetonitrila in glacialne ocetne kisline pri pogojih brez vode in temperaturi 65-70°C, in pri čemer je nastale

dimerne nečistoče s formulo III manj kot 0,1% in nato dodajanje vode reakcijski mešanici, da s tem simvastatin s formulo I sedimentira iz reakcijske mešanice.

5



10

formula III

2. Postopek po zahtevku 1, pri čemer je Z NH₄.

15

20

Za:

AUROBINDO PHARMA LIMITED

Indija

Marjan PIPAN, ing.
patentni zastopnik