

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2005-427**
(22) Přihlášeno: **29.06.2005**
(40) Zveřejněno: **14.02.2007**
(Věstník č. 2/2007)
(47) Uděleno: **09.04.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **21.05.2008**
(Věstník č. 21/2008)

(11) Číslo dokumentu:

299 215

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 239/42 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

CZ 2004-86; WO 2005/023778; EP 521 471; WO 2000/042024; WO 2003/016317; WO 2004/052867; CZ 2004-337.

(73) Majitel patentu:

ZENTIVA, a. s., Praha, CZ

(72) Původce:

Rádl Stanislav Ing. CSc., Praha, CZ

Stach Jan Ing., Praha, CZ

Klvaňa Robert Ing., Praha, CZ

Jirman Josef Ing. CSc., Praha, CZ

(74) Zástupce:

ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jirotková,
Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

Způsob výroby hemivápenaté soli (E)-7-[4-(4-fluorofenyl)-6-isopropyl-2-methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny

(57) Anotace:

Způsob výroby hemivápenaté soli rosuvastatinu, tj. (E)-7-[4-(4-fluorofenyl)-6-isopropyl-2-methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny vzorce I v krystalické nebo amorfní formě v tuhém stavu, při němž

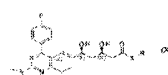
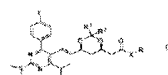
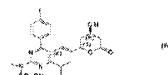
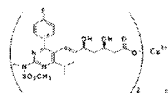
a) laktón vzorce IV nebo ester či amid obecného vzorce V nebo XIII, kde X je buď kyslík nebo aminoskupina, R¹CR² je ochranná skupina, kde R¹ a R² jsou s výhodou volené z C₁ až C₃ alkylů, a R je alkyl zvolený z C₁ až C₁₀ alkylů, výhodně methyl, ethyl nebo terc-butyl, po odstranění ochranné skupiny v případě sloučeniny vzorce V, se alkalickou hydrolyzou pomocí báze alkalického kovu nebo Ca²⁺ převede na sůl rosuvastatinu,

b) v případě, že byla v bodu a) použita báze alkalického kovu, převede se vzniklá alkalická sůl rosuvastatinu na vápenatou sůl rosuvastatinu reakcí s vápenatou solí ve vodném prostředí,

c) surová vápenatá sůl rosuvastatinu vzorce I se převede do rozpouštědla omezeně mísitelného s vodou vybraného z řady R¹COOR², R¹COR² nebo R¹OH, kde R¹ a R² znamenají nezávisle vodík nebo zbytek alifatického uhlovodíku C₁ až C₁₀, aromatického uhlovodíku C₆, cyklického uhlovodíku C₅ nebo C₆, popřípadě kombinace alifatického a aromatického nebo cyklického uhlovodíku,

d) roztok vápenaté soli rosuvastatinu připravený podle bodu c) se dále promyje vodou a

e) produkt vzorce I se izoluje chlazením roztoku a filtrací nebo přidáním antirozpouštědla a filtrací nebo nastříkovaním do proudu inertního plynu.



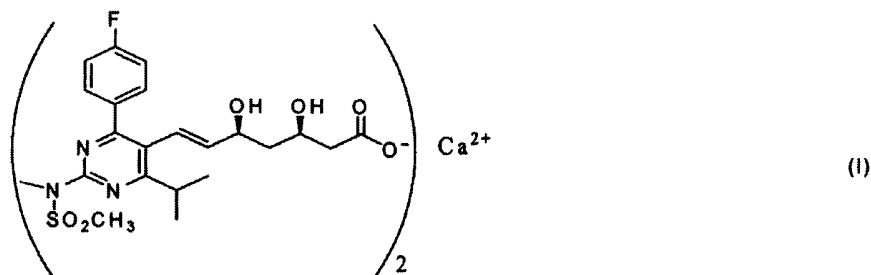
CZ 299215 B6

Způsob výroby hemivápenaté soli (*E*)-7-[4-(4-fluorofenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny

5 Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu výroby hemivápenaté soli rosuvastatinu, což je nechráněný
název (*E*)-7-[4-(4-fluorofenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-
(3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny, vzorce I.

10



Uvedené léčivo je významným představitelem hypolipidemických a hypocholesterických léčiv.

15

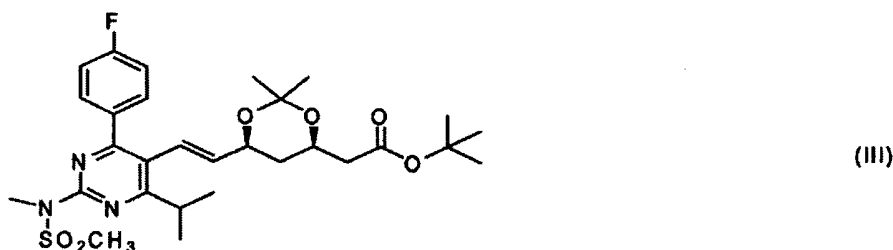
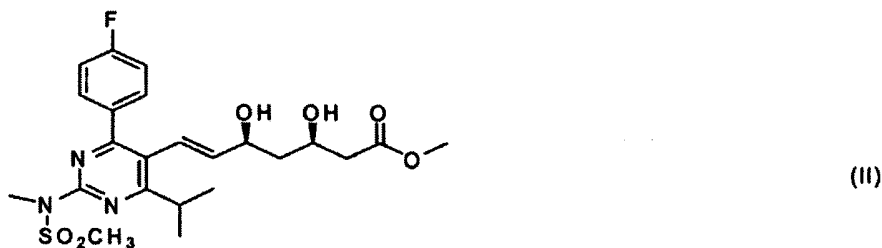
Dosavadní stav techniky

Rosuvastatin se vyrábí podle zveřejněného patentu (EP 521 471) obvykle ze sodné soli (*E*)-7-[4-(4-fluorofenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny a vhodné, ve vodě rozpustné vápenaté soli, s výhodou z chloridu vápenatého.

20

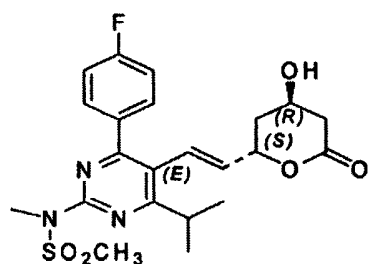
Výchozí sodnou sůl je možné získat podle výše uvedeného patentu z methylesteru (*E*)-7-[4-(4-fluorofenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny vzorce II hydrolyzou ethanolickým hydroxidem sodným nebo nověji (podle mezinárodní patentové přihlášky WO 00/49 014) z *tert*-butyl (*E*)-(6-[2-[4-(4-fluorofenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]vinyl](4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetátu vzorce III.

25



30

Tento meziprodukt se nejprve mícháním s kyselinou chlorovodíkovou a posléze s hydroxidem sodným převede na sodnou sůl příslušné kyseliny. Vápenatá sůl poté vzniká přidáním chloridu vápenatého k roztoku sodné soli ve vodě. Takto připravená sůl je však znečištěna anorganickými látkami a například zbytkový hydroxid sodný poskytuje s vápenatou solí ve vodě nerozpustný hydroxid vápenatý. Filtrace takové soli je podle zveřejněné přihlášky (WO 04 014872) zdlouhá-
 5 vá. Ještě vylepšený způsob přípravy amorfního rosuvastatinu, který poskytne zvýšené výtěžky, uvádí přihláška WO 41 08691. Autoři další patentové přihlášky (WO 00 042024) tvrdí, že látka připravená podle patentu EP 521 471 měla amorfní strukturu, nicméně proces její přípravy byl
 10 obtížně reprodukovatelný. Podle další patentové přihlášky (WO 03 016317) lze získat vápenatou sůl také působením hydroxidu vápenatého na lakton vzorce IV



(IV)

15 nebo jiné estery rosuvastatinu.

Z našich předchozích výsledků vyplývá, že je možné z vodného roztoku sodné nebo draselné soli rosuvastatinu vyextrahovat uvedenou sůl do organického rozpouštědla a tím ji oddělit od anorganických příměsí. Tento postup se však zvláště ve větším měřítku ukázal být nepříliš efektivním
 20 kvůli nutnosti použít několikanásobnou extrakci ethylacetátem k dosažení kvantitativního výtěžku. Vápenatá sůl se pak získala opakovaným promýváním výše uvedeného extraktu ve vodě rozpustnou vápenatou solí.

Tento vynález se týká nového, zlepšeného způsobu výroby hemivápenaté soli (*E*)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny (rosuvastatinu) I, který odstraňuje výše uvedené nevýhody.
 25

Podstata vynálezu

30
 35
 40
 45
 Předmětem vynálezu je nový způsob výroby hemivápenaté soli (*E*)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny I, spočívající v tom, že je roztok vápenaté soli (*E*)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny s případnou příměsí hydroxidu vápenatého nebo dalších sodných, draselných nebo lithných solí s anorganickým aniontem převeden do organického rozpouštědla omezeně mísitelného s vodou vybraného z řady R^1COOR^2 , R^1COR^2 nebo R^1OH , kde R^1 a R^2 znamenají nezávisle vodík nebo zbytek alifatického uhlovodíku C_1 až C_{10} , aromatického uhlovodíku C_6 , cyklického uhlovodíku C_5 nebo C_6 , popřípadě kombinace alifatického a aromatického nebo cyklického uhlovodíku, roztok vápenaté soli I je dále promyt vodou a pevná vápenatá sůl rosuvastatinu vzorce I se získá chlazením a/nebo přidáním antirozpouštědla a filtrací nebo nastříkáním do proudu inertního plynu.

Celý tento postup je založen na překvapivém zjištění, že vápenatou sůl (*E*)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny je možno kvantitativně převést do rozpouštědel typu esterů, ketonů nebo alkoholů vzorce R^1COOR^2 , R^1COR^2 nebo R^1OH , kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam.

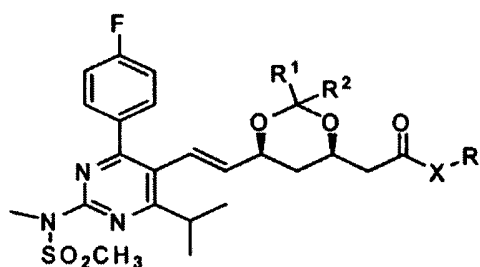
Při provedení vynálezu, kdy je vápenatá sůl převáděna z vodné fáze do fáze organické, stačí jen přibližně čtvrtinové množství extrakčního rozpouštědla oproti extrakci sodné, draselné nebo lithné soli. Celý postup je svou jednoduchostí zvláště vhodný pro průmyslovou výrobu.

5

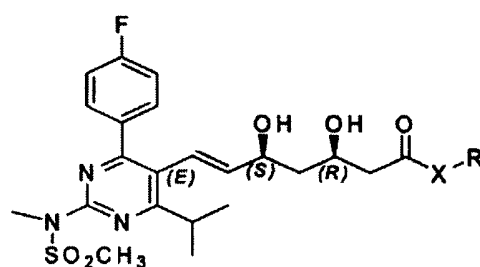
Následuje podrobnější popis vynálezu:

Estery či amidy rosuvastatinu vzorce V a XIII, kde X je buď O, NH nebo N-R a R, R¹, R² je jakýkoliv uhlovodíkový zbytek, nebo lakton rosuvastatinu vzorce IV je možno hydro lyžovat ve vhodném rozpouštědle hydroxidem sodným, draselným nebo lithným za vzniku příslušné soli rosuvastatinu. Vzorce V a XIII zahrnují také cyklické amidy, XR v tomto případě znamená pyrrolidinový, piperidinový, piperazinový a morfolinylový zbytek. Preferovanými obecnými látkami vzorců V a XIII jsou methylester (X = O, R = methyl) nebo ethylester (X = O, R = ethyl) a také příslušný N-methyl amid (X = NH, R = methyl). Komerčně dostupné jsou methylester II i ethylester rosuvastatinu, které lze využít rovnou, nebo po ochránění volných OH skupin. Syntéza methylesteru rosuvastatinu II, je popsána v původním patentu EP 521 471.

15



(V)



(XIII)

20 Sloučeniny vzorce V jsou před bazickou hydrolyzou podrobeny deprotekcí OH skupin. Ukázalo se, že je kromě běžné kyselé hydrolyzy pomocí např. kyseliny trifluoroctové, *p*-toluensulfonové nebo zředěné kyseliny chlorovodíkové možné deprotekcí provést působením methanolu s katalytickým množstvím jodu.

25 Reakční směs je po provedení bazické hydrolyzy extrahována směsí demineralizované vody a C₅ až C₇ uhlovodíku (např. hexanu), přičemž alkalická sůl rosuvastatinu přechází do vody.

Po odlití organické fáze je sodná, draselná nebo lithná sůl rosuvastatinu následně převedena ve vodě na vápenatou sůl působením vhodné vápenaté soli. Aby se zamezilo jejímu vysrážení z vody, postupuje se tak, že je do roztoku sodné, draselné nebo lithné soli přidáno organické rozpouštědlo omezeně mísitelné s vodou vybrané z řady R¹COOR², R¹COR² nebo R¹OH, kde R¹ a R² 30 znamenají nezávisle vodík nebo zbytek alifatického uhlovodíku C₁ až C₁₀, aromatického uhlovodíku C₆, cyklického uhlovodíku C₅ nebo C₆, popřípadě kombinace alifatického a aromatického nebo cyklického uhlovodíku a poté je do dobře míchaného roztoku přidávána vhodná vápenatá sůl jako je zejména chlorid nebo octan vápenatý, přičemž se postupně dosáhne prakticky kvantitativního převedení vápenaté soli rosuvastatinu do organického rozpouštědla. Zvláště vhodnými rozpouštědly jsou pro toto převedení C₁ až C₄ alkyl estery kyseliny octové (např. ethylacetát).

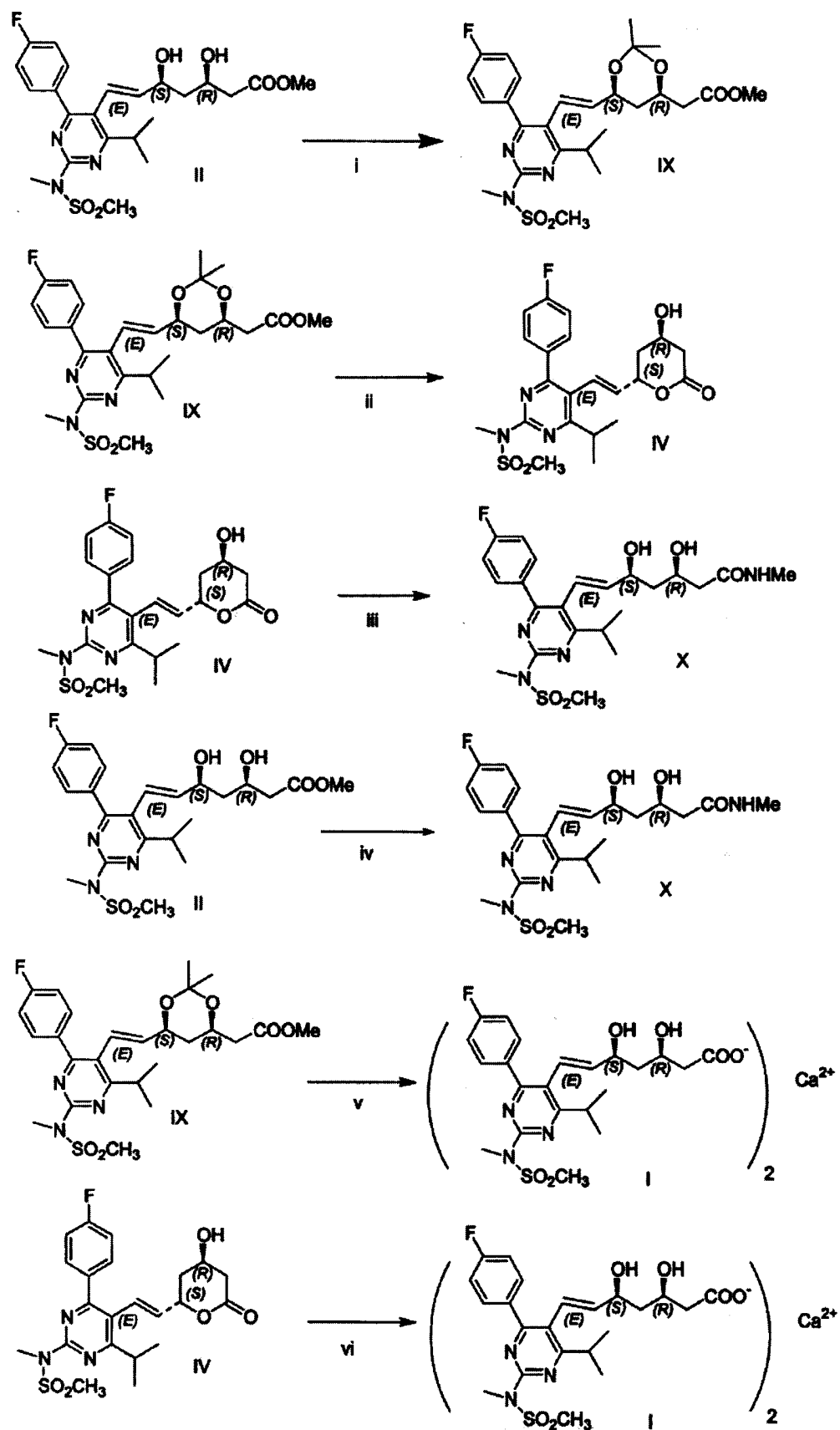
35

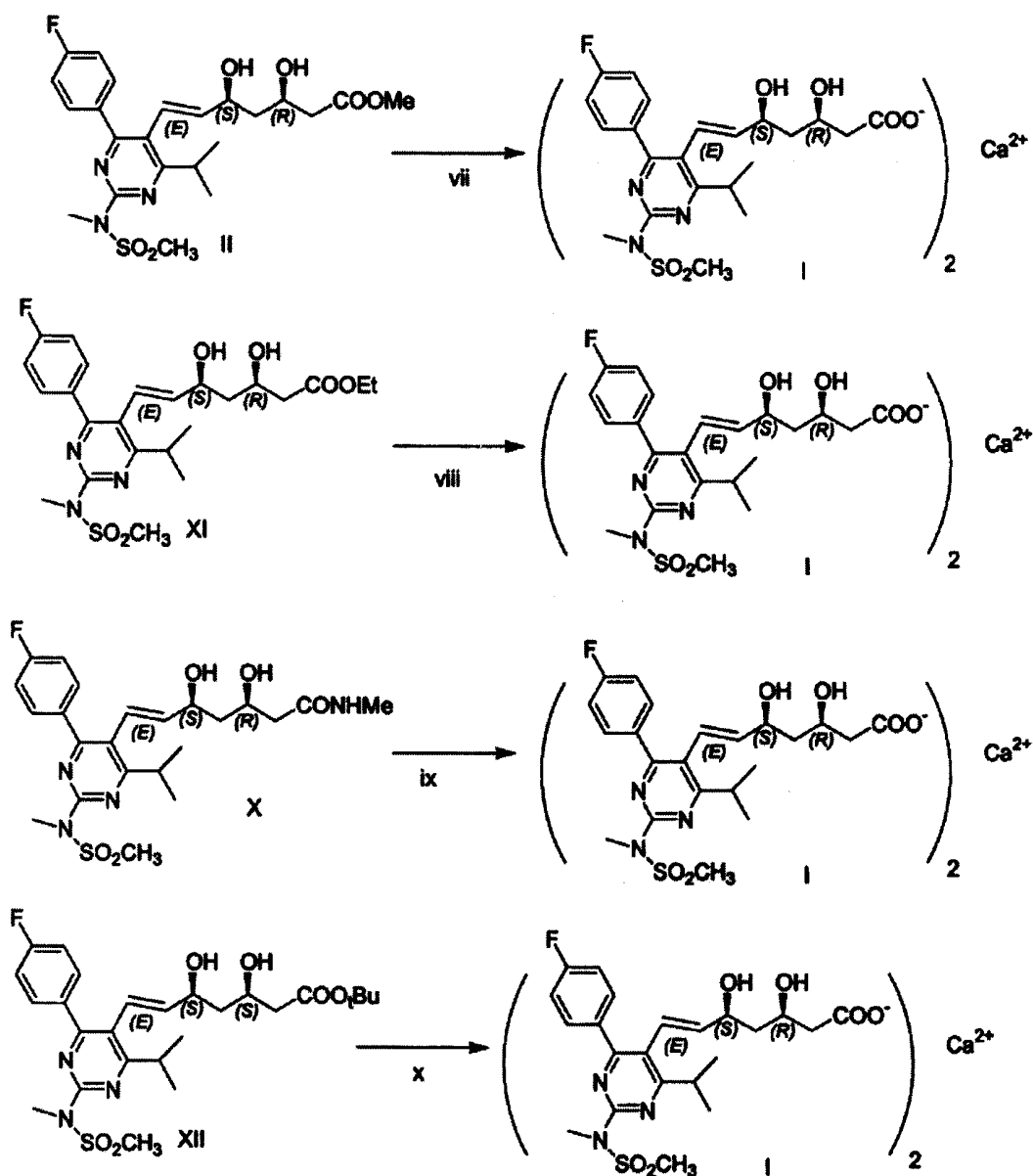
Alternativně lze estery či amidy V, XIII nebo lakton IV rosuvastatinu hydrolyzovat přímo hydroxidem vápenatým. V tomto případě je k roztoku derivátu rosuvastatinu ve vhodném rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, nejprve přidán hydroxid vápenatý a po proběhnutí reakce je reakční směs převedena do organického rozpouštědla ze skupiny R^1COOR^2 , R^1COR^2 nebo R^1OH , popřípadě jejich směsi, kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, zvláště vhodnými jsou C_1 až C_4 alkyl estery kyseliny octové (např. ethylacetát). Takto získaný roztok vápenaté soli rosuvastatinu se následně promyje vodou, vysuší síranem vápenatým a zahustí na vakuové odparce. Pevnou vápenatou sůl rosuvastatinu vzorce I lze z roztoku získat různými způsoby. Částečně zahuštěný roztok lze vysrážet do vhodného rozpouštědla (jako např. pentan, hexan, neptan, cyklohexan), nebo lze pevný produkt získat ochlazením roztoku a filtrací. Roztok lze rovněž odpařit do sucha, znovu rozpustit ve vhodném rozpouštědle (jako např. methylethylketon, aceton) a izolovat pevný produkt buď vysrážením do vhodného antirozpouštědla (pentan, hexan, neptan, cyklohexan), nebo s výhodou vstříkáním roztoku do proudu inertního plynu, čímž je získán produkt neznečištěný uhlovodíkovými rozpouštědly.

Výše uvedenými způsoby podle vynálezu lze získat produkt I o čistotě vyšší než 98,5 %.

Použité postupy jsou zobrazeny ve *Schématu 1*. Reakce i až iv ilustrují způsob přípravy některých výchozích látek a reakce v až x ilustrují přípravu rosuvastatinu z různých výchozích látek.

Schéma 1





Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení, které ilustrují přednostní alternativy výroby rosuvastatinu podle vynálezu. Uvedené příklady v žádném ohledu neomezují rozsah vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(*E*)-7-[4-(4-Fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-
(3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenová kyselina, hemivápenatá sůl I

K naváženému laktonu IV (5 g, 10,8 mmol) se přidá tetrahydrofuran (75 ml). K takto získanému roztoku je během 5 min přidán roztok 40 % NaOH (10 ml) a heterogenní směs je intenzivně míchána 3 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 rozsazení se do vodné fáze přilije ethylacetát (40 ml) a přidá se octan vápenatý (2 g). Po 10 minutách intenzivního míchání se fáze oddělí a vodná fáze je reextrahována ethylacetátem (20 ml). Vzniklý ethylacetátový extrakt je promyt demineralizovanou vodou (2x5 ml) a po vysušení je zahuštěn na vakuové odparce na objem 30 ml a přikapán do hexanu (150 ml). Získá se 4,5 g (83 %) amorfního rosuvastatinu.

^1H NMR (DMSO) δ : 1,22 (d, $J = 7$, 6H); 1,41 (m, 1H); 1,61 (m, 1H); 2,18 (dd, $J = 3$, 2H); 3,43 (m, 1H); 3,45 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,83 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 5,56 (dd, $J = 7,16$, 1H); 6,58 (d, $J = 16$, 1H); 7,33 (m, 2H); 7,76 (m, 2H)

MS pro $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_6\text{SNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ vypočteno 504,1; nalezeno 503,8.

HPLC: 99,0 %.

Příklad 2

(*E*)-7-[4-(4-Fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-
(3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenová kyselina, hemivápenatá sůl I

Postupem popsaným v příkladu 1, kde byl k hydrolyze esteru použit místo hydroxidu sodného hydroxid draselný a následně byla získána draselná sůl rosuvastatinu, která byla dále zpracována podle postupu popsaného v Příkladu 1, bylo získáno 4,2 g amorfního rosuvastatinu.

Příklad 3

Methyl (*E*)-(6-[2-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl-(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-
-5-yl]vinyl](4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetát IX

Methylester IX (1,07 g) byl rozpuštěn v acetonu (5,5 ml) a dimethoxypropanu (5,5 ml). Následně byla přidána *p*-toluensulfonová kyselina (0,1 g) a směs byla míchána 1,5 h za laboratorní teploty. Poté byla provedena alkalizace triethylaminem (0,12 ml) a roztok byl odpařen. Po přidání ethylacetátu (60 ml) byla směs protřepána vodou (2x8 ml). Organická vrstva byla vysušena Na_2SO_4 a odpařena. Surový produkt byl krystalován z isopropylalkoholu. Bylo získáno 0,88 g bílých krystalů acetonidu IX, které byly rekrystalovány z isopropylalkoholu.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,62 (m, 2H); 7,08 (m, 2H); 6,52 (dd, 1H, $J_1=16,21$, $J_2=1,30$); 5,45 (dd, 1H, $J_1=16,23$, $J_2=5,36$); 4,45 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,56 (s, 3H); 3,51 (s, 3H); 3,37 (sept, 1H, $J=6,68$); 2,56 (dd, 1H, $J_1=15,68$, $J_2=6,71$); 2,38 (dd, 1H, $J_1=15,69$, $J_2=6,39$); 1,49 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,68 (m, 1H); 1,27 (d, 3H, $J=6,69$); 1,23 (d, 3H, $J=6,66$).

Příklad 4

N-Methylamid (*E*)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny X

K surovému methyl esteru rosuvastatinu IX (1,22 g) v 10 ml MeOH bylo přidáno 1,5 ml 40 % $\text{MeNH}_2/\text{MeOH}$. Směs míchána při teplotě 20 °C 5 h. Po odpaření a krystalizaci ze směsi ethylacetát/hexan bylo získáno 1,0 g amidu X.

Příklad 5

5 *N*-Methylamid (*E*)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny X

K 570 mg laktonu IV v 7 ml THF bylo přidáno 1,35 ml 1,83 M MeNH₂/THF. Směs byla míchána 4 h při 20 °C a následně odpařena. Krystalizací ze směsi ethylacetát/hexan bylo získáno 570 mg bílé krystalické látky X.

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,65 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 6,60 (dd, 1H, *J*₁=16,07, *J*₂=1,33); 6,05 (d, 1H, *J*=4,45); 5,45 (dd, 1H, *J*₁=16,06, *J*₂=5,32); 4,45 (m, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,55 (s, 3H); 3,50 (s, 3H); 3,35 (sept, 1H, *J*=6,65); 2,78 (d, 3H, *J*=4,80); 2,28 (d, 2H, 5,78); 1,25 (d, 6H, *J*=6,69).

15

Příklad 6

Lakton rosuvastatinu IV

20 K naváženému esteru IX (3 g) se přidá acetonitril (60 ml) a po rozpuštění veškeré látky se přilije 10 % HCl (4 ml). Tato směs je míchána 20 h za laboratorní teploty. Poté je k roztoku během 5 min přidán roztok 4 % NaOH (13 ml) a heterogenní směs je intenzivně míchána 17 h a poté nalita do dělicí nálevky obsahující demineralizovanou vodu (60 ml) a hexan (40 ml). Po vytřepání se organická vrstva odlije a vodná vrstva je extrahována toluenem (40 ml). Po úplném rozsazení se do vodné fáze přilije ethylacetát (100 ml) a přidá se 10 % HCl (5,5 ml). Po oddělení je vodná fáze reextrahována ethylacetátem (20 ml). Vzniklý ethylacetátový roztok je promyt demineralizovanou vodou (2x10 ml) a po vysušení síranem vápenatým je zahuštěn na vakuové odparce. Vzniklý odparek je refluxován v toluenu (50 ml) 4 h a po ochlazení je odsát bílý krystalický produkt (1,4 g).

30

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7,60 (m, 2H); 7,08 (m, 2H); 6,70 (dd, 1H, *J*₁=16,1, *J*₂=1,35); 5,45 (dd, 1H, *J*₁=16,08, *J*₂=5,97); 5,25 (m, 1H); 4,30 (pent, 1H, *J*=3,71); 3,55 (s, 3H); 3,50 (s, 3H); 3,32 (sept, 1H, *J*=6,69); 2,75 (m, 1H); 2,65 (m, 1H); 1,92 (m, OH); 1,90 (m, 1H); 1,68 (m, 1H); 1,25 (d, 3H, *J*=6,66); 1,23 (d, 3H, *J*=6,67).

35

Příklad 7

40 (*E*)-7-[4-(4-Fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]- (3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenová kyselina, hemivápenatá sůl I

K naváženému esteru IX (1 g) se přidá tetrahydrofuran (15 ml) a po rozpuštění veškeré látky se přilije 10 % HCl (4 ml). Tato směs je míchána 24 h za laboratorní teploty. Poté je k roztoku během 5 min přidán roztok 40 % NaOH (2 ml) a heterogenní směs je intenzivně míchána 17 h a poté nalita do dělicí nálevky obsahující demineralizovanou vodu (30 ml) a hexan (10 ml). Po vytřepání se organická vrstva odlije a vodná vrstva je extrahována směsí hexanu (8 ml) a tetrahydrofuranu (2 ml). Po úplném rozsazení se do vodné fáze přilije ethylacetát (10 ml) a přidá se octan vápenatý (0,4 g). Po 10 minutách intenzivního míchání se fáze oddělí a vodná fáze je reextrahována ethylacetátem (20 ml). Vzniklý ethylacetátový roztok je promyt demineralizovanou vodou (2x3 ml) a po vysušení síranem vápenatým je zahuštěn na vakuové odparce. Poté je látka přidána do cyklohexanu (30 ml) za vzniku bílé amorfnní látky, po odsátí a vysušení získáno 0,7 g (75 %) rosuvastatinu. HPLC: 99,3 %.

50

Příklad 8

5 (E)-7-[4-(4-Fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-
(3R,5S)-3,5-dihydroxy-6-heptenová kyselina, hemivápenatá sůl I

K naváženému esteru IX (1 g) se přidá methanol (15 ml) a po rozpuštění veškeré látky se přidá katalytické množství jodu. Tato směs je míchána 24 h za laboratorní teploty. Poté je k roztoku během 5 min přidán roztok 40 % NaOH (2 ml) a heterogenní směs je intenzivně míchána 30 minut a poté nalita do dělicí nálevky obsahující demineralizovanou vodu (30 ml) a hexan (10 ml). Po vytřepání se organická vrstva odlije a vodná vrstva je extrahována směsí hexanu (8 ml) a tetrahydrofuranu (2 ml). Po úplném rozsazení se do vodné fáze přilije ethylacetát (30 ml) a přidá se octan vápenatý (0,4 g). Po 10 minutách intenzivního míchání se fáze oddělí a vodná fáze je reextrahována ethylacetátem (20 ml). Vzniklý ethylacetátový roztok je promyt demineralizovanou vodou (2x3 ml) a po vysušení síranem vápenatým je odpařen na vakuové odparce. Po rozpuštění v methylethylketonu (5 ml) je látka přidána do cyklohexanu (30 ml) za vzniku bílé amorfni látky, po odsátí a vysušení získáno 0,7 g rosuvastatinu. HPLC: 99,0 %.

20 Příklad 9

(E)-7-[4-(4-Fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-
(3R,5S)-3,5-dihydroxy-6-heptenová kyselina, hemivápenatá sůl I

25 K naváženému esteru IX (1 g) se přidá tetrahydrofuran (15 ml) a po rozpuštění veškeré látky se přilije 50 % vodná trifluoroctová kyselina. Tato směs je míchána 24 h za laboratorní teploty. Poté je k roztoku během 5 min přidán 40% roztok NaOH (2 ml) a heterogenní směs je intenzivně míchána 30 minut a poté nalita do dělicí nálevky obsahující demineralizovanou vodu (30 ml) a hexan (10 ml). Po vytřepání se organická vrstva odlije a vodná vrstva je extrahována směsí hexanu (8 ml) a tetrahydrofuranu (2 ml). Po úplném rozsazení se do vodné fáze přilije ethylacetát (30 ml) a přidá se octan vápenatý (0,4 g). Po 10 minutách intenzivního míchání se fáze oddělí a vodná fáze je reextrahována ethylacetátem (20 ml). Vzniklý ethylacetátový roztok je promyt demineralizovanou vodou (2x3 ml) a po vysušení síranem vápenatým je zahuštěn na vakuové odparce. Po ochlazení a filtraci získáno 0,65 g (70%) rosuvastatinu. HPLC: 99,0 %.

35

Příklad 10

40 (E)-7-[4-(4-Fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-
(3R,5S)-3,5-dihydroxy-6-heptenová kyselina, hemivápenatá sůl I

K naváženému esteru IX (1 g) se přidá methanol (10 ml) a po rozpuštění veškeré látky se přidá katalytické množství *p*-toluensulfonové kyseliny. Tato směs je míchána 24 h za laboratorní teploty. Poté je k roztoku během 5 min přidán 40% roztok NaOH (2 ml) a heterogenní směs je intenzivně míchána 30 minut a poté nalita do dělicí nálevky obsahující demineralizovanou vodu (30 ml) a hexan (10 ml). Po vytřepání se organická vrstva odlije a vodná vrstva je extrahována směsí hexanu (8 ml) a tetrahydrofuranu (2 ml). Po úplném rozsazení se do vodné fáze přilije ethylacetát (30 ml) a přidá se octan vápenatý (0,4 g). Po 10 minutách intenzivního míchání se fáze oddělí a vodná fáze je reextrahována ethylacetátem (20 ml). Vzniklý ethylacetátový roztok je promyt demineralizovanou vodou (2x3 ml) a po vysušení síranem vápenatým je odpařen na vakuové odparce. Po rozpuštění v methylethylketonu (5 ml) je látka přidána do pentanu (30 ml) za vzniku bílé amorfni látky, po odsátí a vysušení získáno 0,7 g rosuvastatinu. HPLC: 99,4 %.

50

Příklad 11

5 (E)-7-[4-(4-Fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-
(3R,5S)-3,5-dihydroxy-6-heptenová kyselina, hemivápenatá sůl I

10 K naváženému amиду X (1 g) se přidá tetrahydrofuran (15 ml) a po rozpuštění veškeré látky je k roztoku během 5 min přidán 40% roztok LiOH (2 ml) a heterogenní směs je intenzivně míchá-
na 17 h při 60 °C a poté nalita do dělicí nálevky obsahující demineralizovanou vodu (30 ml)
a hexan (10 ml). Po vytřepání se organická vrstva odlije a vodná vrstva je extrahována hexanem
(8 ml). Po úplném rozsazení se do vodné fáze přilije ethylacetát (30 ml) a přidá se octan vápenatý
(0,4 g). Po 10 minutách intenzivního míchání se fáze oddělí a vodná fáze je reextrahována ethyl-
acetátem (20 ml). Vzniklý ethylacetátový roztok je promyt demineralizovanou vodou (2x3 ml)
15 a po vysušení síranem vápenatým je zahuštěn na vakuové odparce. Poté je roztok přidán do
cyklohexanu (30 ml) za vzniku bílé amorfni látky, po odsátí a vysušení získáno 0,75 g rosuvasta-
tinu. HPLC: 99,5 %.

Příklad 12

20 (E)-7-[4-(4-Fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-
(3R,5S)-3,5-dihydroxy-6-heptenová kyselina, hemivápenatá sůl I

25 K naváženému methylesteru II (6 g) se přidá tetrahydrofuran (35 ml). K takto získanému roztoku
je během 5 min přidán roztok 40 % LiOH (10 ml) a heterogenní směs je intenzivně míchána 3 h
a poté nalita do dělicí nálevky obsahující demineralizovanou vodu (150 ml) a hexan (50 ml).
Po úplném rozsazení se do vodné fáze přilije ethylacetát (40 ml) a přidá se octan vápenatý (2 g).
Po 10 minutách intenzivního míchání se fáze oddělí a vodná fáze je reextrahována ethylacetátem
(20 ml). Vzniklý ethylacetátový extrakt je promyt demineralizovanou vodou (2x5 ml) a po vysu-
30 šení je odpařen, odparek se rozpustí v acetonu a nastříkuje se do proudu inertního plynu, získáno
4,5 g (74 %) amorfniho rosuvastatinu. HPLC: 99,1 %.

Příklad 13

35 (E)-7-[4-(4-Fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-
(3R,5S)-3,5-dihydroxy-6-heptenová kyselina, hemivápenatá sůl I

40 K naváženému ethylesteru XI (6 g) se přidá tetrahydrofuran (35 ml). K takto získanému roztoku
je během 5 min přidán roztok 40% NaOH (10 ml) a heterogenní směs je intenzivně míchána 3 h
a poté nalita do dělicí nálevky obsahující demineralizovanou vodu (150 ml) a hexan (50 ml).
Po úplném rozsazení se do vodné fáze přilije ethylacetát (40 ml) a přidá se octan vápenatý (2 g).
Po 10 minutách intenzivního míchání se fáze oddělí a vodná fáze je reextrahována ethylacetátem
(20 ml). Vzniklý ethylacetátový extrakt je promyt demineralizovanou vodou (2x5 ml) a po zahuš-
45 tění je přidán do cyklohexanu, po filtraci se pevná látka míchá 2 h v isopropanolu (40 ml)
a odsaje se. Získá se 3,8 g rosuvastatinu. HPLC: 99,2 %.

Příklad 14

50 (E)-7-[4-(4-Fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-
(3R,5S)-3,5-dihydroxy-6-heptenová kyselina, hemivápenatá sůl I

55 K naváženému laktonu IV (0,5 g) se přidá tetrahydrofuran (10 ml). K takto získanému roztoku je
přidán hydroxid vápenatý (0,2 g) a heterogenní směs je intenzivně míchána 3 h při 25 °C a poté

zfiltrována. Po naředění ethylacetátem (10 ml) a promytí vodou (2x5 ml) je extrakt sušen síranem vápenatým a po zahuštění přikapán do 20 ml pentanu. Získá se 0,35 g amorfního rosuvastatinu po odsátí. Produkt se poté míchá s n-butanolem (5 ml) po odsátí získáno 0,30 g rosuvastatinu. HPLC: 99,5 %.

5

Příklad 15

10 (E)-7-[4-(4-Fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-
(3R,5S)-3,5-dihydroxy-6-heptenová kyselina, hemivápenatá sůl I

15 K naváženému methylesteru II (0,5 g) se přidá tetrahydrofuran (10 ml). K takto získanému roztoku je přidán hydroxid vápenatý (0,2 g) a heterogenní směs je intenzivně míchána 3 h při 25 °C a poté zfiltrována. Po naředění ethylacetátem (10 ml) a promytí vodou (2x5 ml) je extrakt sušen síranem vápenatým a po zahuštění přikapán do 20 ml pentanu. Získá se 0,35 g amorfního rosuvastatinu po odsátí. HPLC: 99,0 %.

Příklad 16

20

(E)-7-[4-(4-Fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-
(3R,5S)-3,5-dihydroxy-6-heptenová kyselina, hemivápenatá sůl I

25 K naváženému ethylesteru XI (0,5 g) se přidá tetrahydrofuran (10 ml). K takto získanému roztoku je přidán hydroxid vápenatý (0,2 g) a heterogenní směs je intenzivně míchána 3 h při 25 °C a poté zfiltrována. Po naředění ethylacetátem (10 ml) a promytí vodou (2x5 ml) je extrakt sušen síranem vápenatým a po zahuštění přikapán do 20 ml cyklohexanu. Získá se 0,30 g amorfního rosuvastatinu po odsátí. HPLC: 99,0 %.

30

Příklad 17

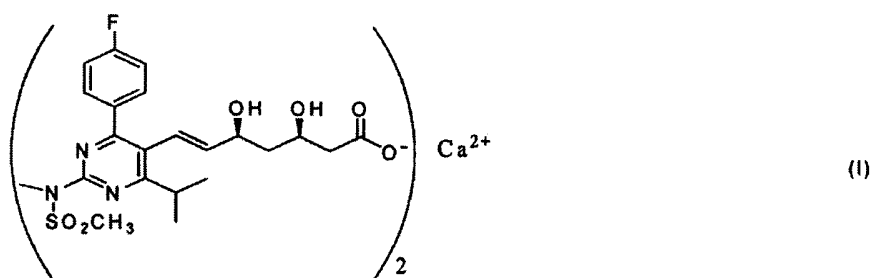
35 (E)-7-[4-(4-Fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]-
(3R,5S)-3,5-dihydroxy-6-heptenová kyselina, hemivápenatá sůl I

40 K naváženému tercbutylesteru XII (5 g) se přidá tetrahydrofuran (35 ml). K takto získanému roztoku je během 5 min přidán roztok 40% LiOH (10 ml) a heterogenní směs je intenzivně míchána 3 h a poté nalita do dělicí nálevky obsahující demineralizovanou vodu (150 ml) a hexan (50 ml). Po úplném rozsazení se do vodné fáze přilije ethylacetát (40 ml) a přidá se octan vápenatý (2 g). Po 10 minutách intenzivního míchání se fáze oddělí a vodná fáze je reextrahována ethylacetátem (20 ml). Vzniklý ethylacetátový extrakt je promyt demineralizovanou vodou (2x5 ml) a po vysušení je odpařen, odparek se rozpustí v acetonu a nastříkuje se do proudu inertního plynu, získáno 4,5 g amorfního rosuvastatinu. HPLC: 99,2 %.

45

PATENTOVÉ NÁROKY

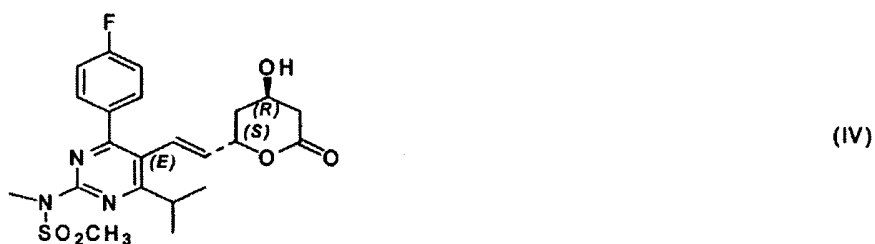
- 5 1. Způsob výroby hemivápenaté soli rosuvastatinu, tj. (*E*)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny vzorce I,



10

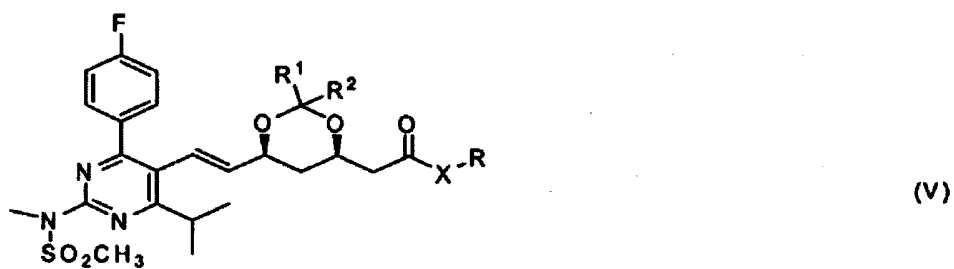
v krystalické nebo amorfní formě v tuhém stavu, vyznačující se tím, že

a) lakton vzorce IV

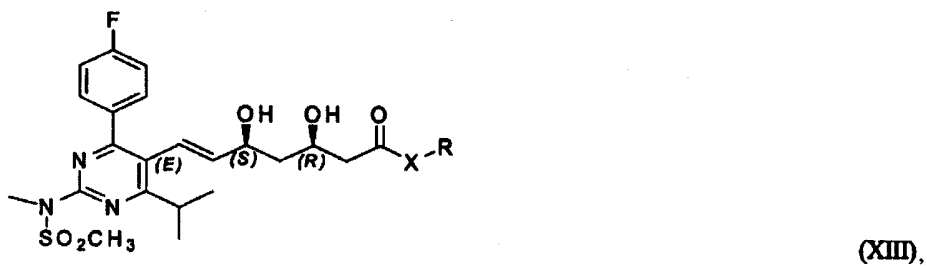


15

nebo ester či amid obecného vzorce V nebo XIII

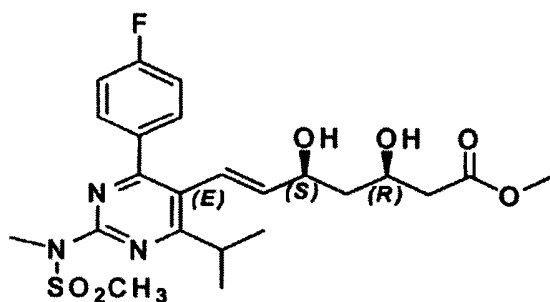


20



kde X je buď kyslík nebo aminoskupina, R^1CR^2 je ochranná skupina, kde R^1 a R^2 jsou s výhodou volené z C_1 až C_3 alkylů, a R je alkyl zvolený z C_1 až C_{10} alkylů, výhodně methyl, ethyl nebo *tert*-butyl, po odstranění ochranné skupiny v případě sloučeniny vzorce V,

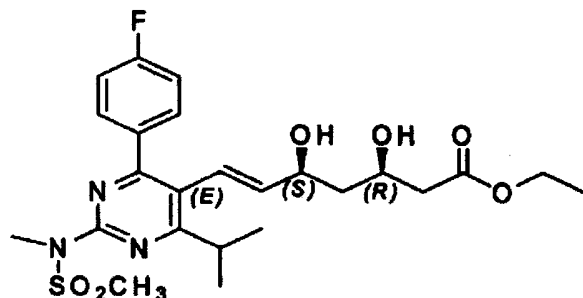
- 5 se alkalickou hydrolyzou pomocí báze alkalického kovu nebo Ca^{2+} převede na sůl rosuvastatinu,
- b) v případě, že byla v bodu a) použita báze alkalického kovu, převede se vzniklá alkalická sůl rosuvastatinu na vápenatou sůl rosuvastatinu reakcí s vápenatou solí ve vodném prostředí,
- 10 c) surová vápenatá sůl rosuvastatinu vzorce I se převede do rozpouštědla omezeně mísitelného s vodou vybraného z řady R^1COOR^2 , R^1COR^2 nebo R^1OH , kde R^1 a R^2 znamenají nezávisle vodík nebo zbytek alifatického uhlovodíku C_1 až C_{10} , aromatického uhlovodíku C_6 , cyklického uhlovodíku C_5 nebo C_6 , popřípadě kombinace alifatického a aromatického nebo cyklického uhlovodíku,
- 15 d) roztok vápenaté soli rosuvastatinu připravený podle bodu c) se dále promyje vodou a
- e) produkt vzorce I se izoluje chlazením roztoku a filtrací nebo přidáním antirozpouštědla a filtrací nebo nastříkáním do proudu inertního plynu.
- 20 2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se alkalická hydrolyza výchozí sloučeniny vzorce IV, V, nebo XIII provádí pomocí hydroxidu ze skupiny NaOH, KOH, LiOH a $Ca(OH)_2$.
- 25 3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako omezeně mísitelné rozpouštědlo podle bodu c) použije ester vzorce R^3COOR^3 , kde R^3 je vodík nebo C_1 až C_3 alkyl, a R^3 je C_1 až C_4 alkyl.
- 30 4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že se použije C_1 až C_4 alkyl ester kyseliny octové.
5. Způsob podle nároku 4, **vyznačující se tím**, že se použije ethyl acetát.
- 35 6. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako výchozí sloučenina použije methylester (*E*)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]-pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny vzorce II.



(II)

7. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako výchozí sloučenina použije ethylester (*E*)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]-pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny vzorce XI.

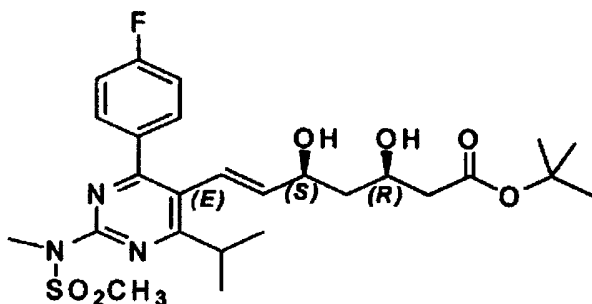
5



(XI)

8. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako výchozí sloučenina použije *tert*-butylester (*E*)-7-[4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]-pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-heptenové kyseliny vzorce XII.

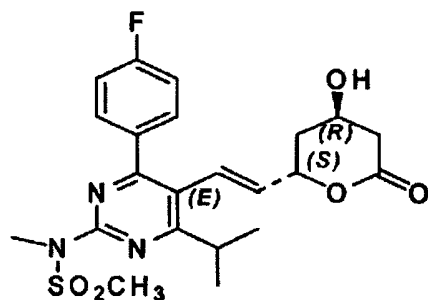
10



(XII)

9. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se jako výchozí sloučenina použije lakton vzorce IV.

15



(IV)

10. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se alkalická sůl rosuvastatinu připravená podle bodu a) převede na vápenatou sůl rosuvastatinu reakcí s vápenatou solí, jako je například chlorid nebo octan vápenatý, v dvoufázovém systému sestávajícím z vodné fáze a fáze tvořené rozpouštědlem omezeně mísitelným s vodou vybraném z řady R^1COOR^2 , R^1COR^2 nebo R^1OH , kde R^1 a R^2 znamenají nezávisle vodík nebo zbytek alifatického uhlovodíku C_1 až C_{10} , aromatického uhlovodíku C_6 , cyklického uhlovodíku C_5 nebo C_6 , popřípadě kombinace alifatického a aromatického nebo cyklického uhlovodíku, přičemž vznikající látka vzorce I současně přechází z vodné fáze do organického rozpouštědla, po oddělení vodné fáze se roztok látky vzorce I promyje vodou a pevná vápenatá sůl rosuvastatinu vzorce I se získá chlazením a filtrací nebo přidáním antirozpouštědla a filtrací nebo nastříkáním do proudu inertního plynu.

20

25

11. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že výchozí lakton IV, nebo sloučenina ze skupiny látek obecného vzorce V po odstranění ochranné skupiny, nebo sloučenina ze skupiny látek obecného vzorce XIII, se nechá reagovat rovnou s hydroxidem vápenatým za vzniku vápenaté soli rosuvastatinu I, která se následně po přidání organického rozpouštědla kvantitativně převede do tohoto rozpouštědla voleného z řady R^1COOR^2 , R^1COR^2 nebo R^1OH , kde R^1 a R^2 znamenají nezávisle vodík nebo zbytek alifatického uhlovodíku C_1 až C_{10} , aromatického uhlovodíku C_6 , cyklického uhlovodíku C_5 nebo C_6 , popřípadě kombinace alifatického a aromatického nebo cyklického uhlovodíku, roztok látky I se dále promyje vodou a pevná vápenatá sůl rosuvastatinu vzorce I se získá chlazením a filtrací nebo přidáním antirozpouštědla a filtrací nebo nastříkáním do proudu inertního plynu.

12. Způsob podle nároku 11, **vyznačující se tím**, že výchozí sloučenina ze skupiny látek obecného vzorce IV, V nebo XIII se nechá reagovat s hydroxidem vápenatým v prostředí rozpouštědla tetrahydrofuranu.

13. Způsob podle libovolného z nároků 1 až 10, **vyznačující se tím**, že se pevná látka I izoluje v amorfní formě vstříkáním jejího roztoku v organickém rozpouštědle, například acetonu nebo methylethylketonu, do proudu inertního plynu.

Konec dokumentu
