



H U 0 0 0 2 2 7 1 2 4 B 1



(19) HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: 227 124

(13) B1

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 01 03702

(51) Int. Cl.: C07D 405/06 (2006.01)

(22) A bejelentés napja: 2001. 09. 14.

(40) A közzététel napja: 2003. 06. 30.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyterjesztőben: 2010. 07. 28.

(72) Feltalálók:

dr. Barkóczy József 16%, Budapest (HU);
dr. Simig Gyula 16%, Budapest (HU);
dr. Greff Zoltán 16%, Budapest (HU);
dr. Kótay Nagy Péter 16%, Vác (HU);
Szent Királyi Zsuzsa 2%, Budapest (HU);
Bartha Ferenc 12%, Tiszavasvári (HU);
dr. Vereczkeyné Donáth Györgyi 11%,
Budapest (HU);
dr. Nagy Kálmán 11%, Budapest (HU)

(73) Jogosult:

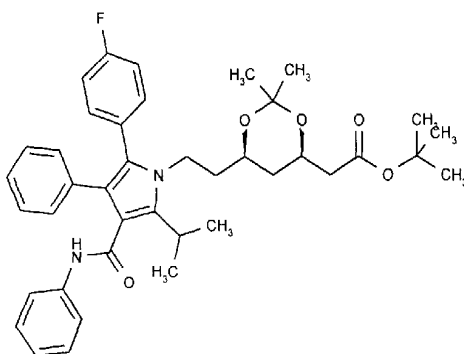
EGIS Gyógyszergyár Nyilvánosan Működő
Részvénytársaság, Budapest (HU)

(54) Egy 1-pirrolszármazék polimorf kristályformái, atorvastatin előállításának közbelső terméke

(57) Kivonat

A találmány az (I) képletű (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter új 1. és 2. kristályformájára, valamint ezek előállítására vonatkozik.

A találmány szerinti új polimorfok gyógyszeripari közbelső termékek, amelyek az atorvastatin szabadnevű hidroxil-metil-glutaril koenzin A (HMG-COA) redukáló enzim inhibitor előállításánál alkalmazhatók.



(I)

HU 227 124 B1

Az aktában kiegészítő műszaki információ található.

A leírás terjedelme 10 oldal (ezen belül 3 lap ábra)

A találmány területe

A találmány (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter új polimorf kristályformáira és ezek előállítására vonatkozik.

Találmányunk tárgya közelebbről az (I) képletű (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter új 1. és 2. kristályformája, valamint ezek előállítási eljárása.

Műszaki háttér

Az (I) képletű (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter-vegyület értékes ismert közbelső termék, amely a gyógyszeriparban kedvező gyógyászati tulajdonságokkal rendelkező végtermékek pl. az atorvastatin néven ismert HMG-CoA (hidroxi-metil-glutaril koenzim A) redukáló enzim inhibitor, azaz a (3R-5R)-3,5-dihidroxi-(3-fenil-4-(fenil-amino)-karbonil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-1H-pirrol-1-il]-etil]-heptánsav hemikalciumsó előállítására alkalmazható.

Műszaki háttér

Az (I) képletű (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter-vegyületet először a 330 172 EP sz. európai szabadalmi leírásban ismertették. A szabadalom szerint az (I) képletű (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter-vegyületet oly módon állítják elő, hogy a (II) képletű (4R-cisz)-1,1-dimetil-etil-6-(2-amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxán-4-acetátot a (III) képletű 2-[1-fenil-2-(4-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-4-metil-N-metil-N-fenil-3-oxo-pentánamidat heptán és toluol 9:1 arányú elegyében, forralás közben, 24 órán át reagáltatják, majd a reakcióelegyet lehűtik, kevés 2-propanol adnak hozzá és a kiváló terméket szűrővel izolálják. A szabadalmi leírásban a termék olvadáspontját nem közölték és kristályformájáról sem történt említés.

Az 5 103 024 US sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint a reakciót a 330 172 EP sz. európai szabadalmi leírás szerint, azonban toluol és heptán 9:1 arányú elegyében végzik el. A reakcióelegyet 24 órás forralás után lehűtik, majd az (I) képletű vegyületet kevés 2-propanol hozzáadása után szűrővel izolálják. A termék olvadáspontjáról és kristályformájáról azonban ezen az irodalmi helyen sem tettek említést.

Az US 5 155 251 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban az EP 330 172 sz. európai szabadalmi leírás példáját ismertetik. Az (I) képletű vegyület olvadáspontjáról és kristályformájáról azonban ebben a szabadalmi leírásban sem tettek említést.

A Tetrahedron Letters Vol. 33, No. 17, 2283–2284 (1992) irodalmi helyen közöltek értelmében a (II) és (III) képletű vegyület reakcióját 1:4:1 arányú toluol-hep-

tán-tetrahidrofurán elegyben, pivalinsavkatalizátor jelenlétében hajtják végre. A terméknek a reakcióelegyből való izolálását nem írták le és azt sem közölték, hogy az (I) képletű vegyület szilárd formában keletkezett-e.

Az utóbbi időben jelentős igény merült fel tiszta és morfológiailag egységes termékek iránt. Gazdaságossági szempontok miatt is reprodukálható módon, mindig azonos kristályformájú anyagot eredményezően, egyszerűen méretnövelhető és ipari méretekben is előnyösen végrehajtható eljárással előállítható morfológiailag egységes termékekre van szükség.

Ismeretes, hogy az amorf termékek nagyon nehezen szűrhetők és száríthatók, előállítási eljárásuk során a méretnövelés rendkívül nehézkes, valamint a termék stabilitása is komoly kívánalmakat hagy maga után.

A találmány összefoglalása

Találmányunk célkitűzése a (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter jól szűrhető és szárítható, hosszú időn át stabil és jól tárolható új kristályos formáinak a kifejlesztése.

A fenti célkitűzést a jelen találmány segítségével oldjuk meg.

Találmányunk alapja az a felismerés, hogy az (I) képletű (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter a fenti követelményeket kielégítő, morfológiailag egységes két polimorf kristályos formában állítható elő.

A morfológiailag egységes két új polimorfot a jelen szabadalmi leírásban 1. és 2. formaként jelöljük.

A találmány részletei

Találmányunk tárgya 1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter, amelynek polimorf CuK_{α} sugárnál por alakban felvett röntgendiffrakciós felvétele az 1. diagramnak felel meg és jellemző adatai az alábbi 1. táblázatban megadottak:

1. táblázat

1. polimorf diffrakciós vonalak helyzete és a relatív intenzitások (>10%)

Csúcs No.	2 th [deg]	d(hkl) [Å]	I(abs) [cts]	I(rel) [%]
1.	9,85	8,9800	6 701	100,00
2.	11,20	7,8983	996	14,86
3.	13,14	6,7401	771	11,51
4.	15,89	5,5793	1 043	15,56
5.	17,76	4,9940	2 565	38,28
6.	18,29	4,8508	2 710	40,44

1. táblázat (folytatás)

Csúcs No.	2 th [deg]	d(hkl) [Å]	I(abs) [cts]	I(rel) [%]
7.	18,69	4,7483	2 152	32,11
8.	19,17	4,6300	3 325	49,62
9.	19,66	4,5155	983	14,67
10.	20,24	4,3865	10 064	15,88
11.	21,10	4,2107	671	10,01
12.	21,49	4,1351	1 362	20,33
13.	22,05	4,0310	889	13,27
14.	22,90	3,8836	863	12,88
15.	26,41	3,3749	681	10,16
16.	26,95	3,3080	597	8,91
17.	27,89	3,1995	612	9,13

Az 1. kristályformájú új polimorf por alakban felvett röntgendiffrakciós adatait az alábbi körülmények között határozzuk meg:

Készülék: PHILIPS – XPERT PW 3710 pordiffraktométer

Sugárzás: CuK_α (λ: 1.54190Å)

Monokromátor: grafit

Gerjesztőfeszültség: 40 kV

Anódáram: 30 mA

Standard reference anyag: SRM 675

Mica Powder (synthetic fluorophlogopite), serial number: 981307.

A mérés folyamatos $\Theta/2\Theta$ scan: 4,5°–35,00° 2 Θ

Lépésméret: 0,04°

Minta: sík felületű, 0,5 mm vastag, kvarc mintatartóban, szobahőmérsékleten mérve és tárolva.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az 1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter előállítására, oly módon, hogy

a) amorf (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert poláris protikus oldószerben, dipoláris aprotikus oldószerben vagy éter típusú oldószerben melegítés közben oldunk, majd az 1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert kikristályosítjuk és izoláljuk; vagy

b) 2. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert poláris protikus oldószerben, vagy dipoláris aprotikus oldószerben vagy éter típusú oldószerben melegítés közben oldunk, majd az 1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-

tercier butil-észtert kikristályosítjuk és izoláljuk; vagy

c) amorf vagy 2. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert poláris protikus oldószerben, dipoláris aprotikus oldószerben vagy éter típusú oldószerben 1–120 órán át szuszpendálunk, majd az 1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert izoláljuk.

Poláris protikus oldószerként valamely kis szénatomszámú alkanolt (előnyösen metanolt, etanolt, 2-propanolt), vizet vagy a fenti oldószerek elegyeit alkalmazhatjuk. Az eljárás előnyös fogatosítási módja szerint poláris protikus oldószerként etanolt, 2-propanolt, vizet vagy 2-propanol és víz elegyét alkalmazhatjuk.

Dipoláris aprotikus oldószerként acetont, acetonitrilt, etil-acetátot, dimetil-formamidot, dimetil-szulfoxidot vagy hexametil-foszforosav-triamidot alkalmazhatunk. E célra előnyösen acetonitrilt használhatunk.

Éter típusú oldószerként előnyösen diizopropil-étert használhatunk.

Az 1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter előállításának pontos körülményeit kísérleti úton állapíthatjuk meg.

Az a) és b) eljárás során az amorf, illetve 2. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert poláris protikus oldószerben, dipoláris aprotikus oldószerben vagy éter típusú oldószerben visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben oldjuk, az oldatot néhány percen át ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük és állni hagyjuk. Ezután a kristályokat szűréssel vagy centrifugálással izoláljuk.

A c) eljárás során amorf vagy 2. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert poláris protikus oldószerben, dipoláris aprotikus oldószerben vagy éter típusú oldószerben 1–120 órán keresztül szuszpendálunk, majd a kiváló 1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert szűréssel vagy centrifugálással izoláljuk. A szuszpendálás időtartama az alkalmazott oldószerrel függ és kísérleti úton megállapítható.

Találmányunk tárgya továbbá 2. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter, amelynek polimorf CuK_α sugárnál por alakban felvett röntgendiffrakciós felvétele a 2. diagramnak felel meg, és jellemző adatai a 2. táblázatban megadottak.

2. táblázat

2. polimorf diffrakciós vonalak helyzete és a relatív intenzitások (>10%)

Csúcs No.	2 th [deg]	d(hkl) [Å]	I(abs) [cts]	I(rel) [%]
1.	6,45	13,7061	463	18,54
2.	6,94	12,7356	1639	65,64
3.	11,43	7,7393	1331	53,30
4.	12,21	7,2491	1039	41,61
5.	12,53	7,0652	866	34,68
6.	13,17	6,7223	1247	49,94
7.	14,29	6,1983	2497	100,00
8.	15,05	5,8866	998	39,97
9.	16,45	5,3873	6250	25,03
10.	17,50	5,0665	1837	73,57
11.	17,85	4,9690	2325	93,11
12.	18,65	4,7584	1685	67,48
13.	19,03	4,6626	1105	44,25
14.	19,97	4,4468	1367	54,75
15.	20,16	4,4055	1457	58,35
16.	20,90	4,2495	946	37,89
17.	21,36	4,1606	1616	64,72
18.	21,99	4,0426	1169	46,82
19.	22,24	3,9972	1486	59,51
20.	22,74	3,9111	1471	58,91
21.	23,80	3,7391	279	11,17
22.	24,37	3,6526	422	16,90
23.	24,69	3,6060	323	12,94
24.	25,35	3,5141	628	25,15
25.	25,71	3,4648	635	25,43
26.	26,41	3,3750	332	13,30
27.	27,73	3,2172	483	19,34
28.	28,05	3,1812	395	15,82
29.	28,64	3,1173	449	17,98
30.	29,33	3,0452	409	16,38
31.	29,77	3,0010	400	16,02
32.	30,48	2,9330	249	9,97

A 2. kristályformájú új polimorf por alakban felvett röntgendiffrakciós adatait az 1. kristályforma kapcsán megadott körülmények között határozzuk meg.

A 2. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter por alakban felvett röntgendiffrakciós felvételét a 2. ábrán tüntetjük fel és jellemző adatait a fenti 2. táblázatban foglaljuk össze.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás 2. a kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-

(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter előállítására oly módon, hogy

- 5 a) amorf (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter apoláris oldószerben melegítés közben oldunk, majd a 2. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter kikristályosítjuk és izoláljuk; vagy
- 10 b) 1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter apoláris oldószerben melegítés közben oldunk, majd a 2. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter kikristályosítjuk és izoláljuk; vagy
- 15 c) a (II) képletű (4R-cisz)-1,1-dimetil-etil-6-(2-amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxán-4-acetátot a (III) képletű 2-[1-fenil-2-(4-fluor-fenil)-2-oxo-etil]-4-metil-N-metil-3-oxo-pentánamiddal toluol, heptán és tetrahidrofuran 1:4:1 arányú elegyében, pivalinsav katalizátor jelenlétében reagáltatjuk, a reakcióelegyhez a reakció végén diizopropil-étert adunk, majd a 2. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter izoláljuk.
- 20
- 25
- 30

Az a) és b) eljárást az 1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter előállításánál leírt körülmények között végezhetjük el. Apoláris oldószerként különösen előnyösen ciklohexánt, heptánt, hexánt vagy toluolt vagy ezek elegyeit alkalmazhatjuk. Az inert oldószer az apoláris jelleg megtartása mellett kevés éter típusú oldószert (pl. diizopropil-éter vagy tetrahidrofuran) tartalmazhat.

A 2. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter előállításánál alkalmazott pontos körülményeket kísérleti úton állapíthatjuk meg.

A c) eljárás során a (II) és (III) képletű vegyület toluol, heptán és tetrahidrofuran 1:4:1 arányú elegyében, pivalinsavkatalizátor jelenlétében végzett reakciójakor kapott reakcióelegyhez a reakció végén diizopropil-étert adunk, majd a 2. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter izoláljuk.

A fentiekből látható, hogy a 1. és 2. kristályformájú polimorfok egymásba átalakíthatók.

Találmányunk segítségével egységes kristályszerkezetű (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-

(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter állítható elő és a találmányunk szerinti eljárás igen nagy tisztaságú (I) képletű vegyületet eredményez.

Találmányunk az alábbi előnyöket mutatja:

- technológiailag egységes szűrési és szárítási tulajdonságokkal rendelkező, igen könnyen szűrhető és szárítható terméket kapunk;
- az átkristályosítási eljárás és morfológiailag egységes kristályszerkezet igen nagy tisztaságú termék előállítását teszi lehetővé;
- a HPLC úton meghatározott tartalom >99,5%;
- a találmány szerinti egységes morfológiájú termék hosszú időn át stabil és tárolható;
- speciális tárolási körülményekre nincs szükség;
- a találmány szerinti eljárás könnyen méretnövelhető és ipari méretekben is egyszerűen végrehajtható.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük, anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

1. példa

2. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter előállítására 1. kristályformát tartalmazó (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észterből. 10 cm³-es, visszacsepegő hűtővel és hőmérővel ellátott gömblobbikba bemérünk 2 g 1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert és 5 cm³ ciklohexánt. Az elegyet 5 percen át refluxáljuk, ezután szobahőmérsékletre hűtjük és egy éjjelen át állni hagyjuk. A szuszpenziót szűrjük, mossuk, majd 35–40 °C-on tömegállandóságig szárítjuk. Így 1,87 g cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja 128–130 °C.

2. példa

1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter előállítására 2. kristályformát tartalmazó (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észterből. 25 cm³-es, visszacsepegő hűtővel és hőmérővel ellátott gömblobbikba bemérünk 2 g 2. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert és 5 cm³ etanolt. Az elegyet 5 percen át refluxáljuk, szobahőmérsékletre hűtjük és egy éjjelen át állni hagyjuk. A szuszpenziót szűrjük, mossuk, majd 35–40 °C-on tömegállandóságig szárítjuk. Így 1,81 g cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja 140–142 °C.

3. példa

1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter előállítására 10 cm³-es, visszacsepegő hűtővel és hőmérővel ellátott gömblobbikba bemérünk 2 g amorf (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert és 3 cm³ acetonitrilt. Az elegyet 5 percen át refluxáljuk, ezután szobahőmérsékletre hűtjük és egy éjjelen át állni hagyjuk. A szuszpenziót szűrjük, a terméket mossuk, majd 35–40 °C-on tömegállandóságig szárítjuk. Így 1,84 g cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja 140–142 °C.

4. példa

1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter előállítására 10 cm³-es, visszacsepegő hűtővel és hőmérővel ellátott gömblobbikba bemérünk 2 g amorf (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert és 3,5 cm³ 2-propanolt. Az elegyet 5 percen át refluxáljuk, ezután szobahőmérsékletre hűtjük és egy éjjelen át állni hagyjuk. A szuszpenziót szűrjük, a terméket mossuk, majd 35–40 °C-on tömegállandóságig szárítjuk. Így 1,85 g cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja 140–142 °C.

5. példa

1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter előállítására 100 cm³-es, visszacsepegő hűtővel és hőmérővel ellátott gömblobbikba bemérünk 2 g amorf (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert és 47 cm³ diizopropil-étert. Az elegyet 5 percen át refluxáljuk, ezután szobahőmérsékletre hűtjük és egy éjjelen át állni hagyjuk. A szuszpenziót szűrjük, a terméket mossuk, majd 35–40 °C-on tömegállandóságig szárítjuk. Így 1,74 g cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja 140–142 °C.

6. példa

1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter előállítására 250 cm³-es, visszacsepegő hűtővel és hőmérővel ellátott gömblobbikba bemérünk 2 g amorf (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecet-

sav-tercier butil-észtert és 130 cm³ 2-propanol–víz 2:1 arányú elegyet. Az elegyet 5 percen át refluxáljuk, ezután szobahőmérsékletre hűtjük és egy éjjelen át állni hagyjuk. A szuszpenziót szűrjük, a terméket mossuk, majd 35–40 °C-on tömegállandóságig szárítjuk. Így 1,80 g cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja 140–142 °C.

7. példa

1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter előállítás

50 cm³-es, visszacsepegő hűtővel és hőmérővel ellátott gömbloblikba bemérünk 2 g amorf (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert és 19 cm³ 2-propanol–víz 4:1 arányú elegyet. Az elegyet 5 percen át refluxáljuk, ezután szobahőmérsékletre hűtjük és egy éjjelen át állni hagyjuk. A szuszpenziót szűrjük, a terméket mossuk, majd 35–40 °C-on tömegállandóságig szárítjuk. Így 1,86 g cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja 140–142 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. 1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter, amelynek polimorf CuK_α sugárnál por alakban felvett röntgendiffrakciós felvétele az 1. diagramnak felel meg és jellemző adatai az alábbiak:

1. polimorf diffrakciós vonalak helyzete és a relatív intenzitások (>10%)

Csúcs No.	2*th [deg]	d(hkl) [Å]	I(abs) [cts]	I(rel) [%]
1.	9,85	8,9800	6 701	100,00
2.	11,20	7,8983	996	14,86
3.	13,14	6,7401	771	11,51
4.	15,89	5,5793	1 043	15,56
5.	17,76	4,9940	2 565	38,28
6.	18,29	4,8508	2 710	40,44
7.	18,69	4,7483	2 152	32,11
8.	19,17	4,6300	3 325	49,62
9.	19,66	4,5155	983	14,67
10.	20,24	4,3865	10 064	15,88
11.	21,10	4,2107	671	10,01
12.	21,49	4,1351	1 362	20,33
13.	22,05	4,0310	889	13,27
14.	22,90	3,8836	863	12,88
15.	26,41	3,3749	681	10,16

Csúcs No.	2*th [deg]	d(hkl) [Å]	I(abs) [cts]	I(rel) [%]
16.	26,95	3,3080	597	8,91
17.	27,89	3,1995	612	9,13

2. Eljárás az 1. igénypont szerinti 1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) amorf (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert poláris protikus oldószerben, dipoláris aprotikus oldószerben vagy éter típusú oldószerben melegítés közben oldunk, majd az 1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert kikristályosítjuk és izoláljuk; vagy

b) 2. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert poláris protikus oldószerben, dipoláris aprotikus oldószerben vagy éter típusú oldószerben melegítés közben oldunk, majd az 1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert kikristályosítjuk és izoláljuk; vagy

c) amorf vagy 2. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert poláris protikus oldószerben, dipoláris aprotikus oldószerben vagy éter típusú oldószerben 1–120 órán át szuszpendálunk, majd az 1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert izoláljuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy protikus oldószerként valamely kis szénatomszámú alkanolt, vizet vagy ezek elegyét alkalmazunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy metanolt, etanolt, 2-propanolt, vizet vagy 2-propanol és víz elegyét alkalmazunk.

5. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy dipoláris aprotikus oldószerként acetont, acetonitrilt, etil-acetátot, dimetil-formamidot, dimetil-szulfoxidot vagy hexametil-foszforsav-triamidot alkalmazunk.

6. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy éter típusú oldószerként diizopropil-étert alkalmazunk.

7. 2. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter, amelynek polimorf CuK_α sugárnál por alakban felvett röntgendiffrakciós felvétele a 2. diagramnak felel meg, és jellemző adatai az alábbiak:

2. polimorf diffrakciós vonalak helyzete
és a relatív intenzitások (>10%)

Csúcs No.	2*th [deg]	d(hkl) [Å]	I(abs) [cts]	I(rel) [%]
1.	6,45	13,7061	463	18,54
2.	6,94	12,7356	1639	65,64
3.	11,43	7,7393	1331	53,30
4.	12,21	7,2491	1039	41,61
5.	12,53	7,0652	866	34,68
6.	13,17	6,7223	1247	49,94
7.	14,29	6,1983	2497	100,00
8.	15,05	5,8866	998	39,97
9.	16,45	5,3873	625	25,03
10.	17,50	5,0665	1837	73,57
11.	17,85	4,9690	2325	93,11
12.	18,65	4,7584	1685	67,48
13.	19,03	4,6626	1105	44,25
14.	19,97	4,4468	1367	54,75
15.	20,16	4,4055	1457	58,35
16.	20,90	4,2495	946	37,89
17.	21,36	4,1606	1616	64,72
18.	21,99	4,0426	1169	46,82
19.	22,24	3,9972	1486	59,51
20.	22,74	3,9111	1471	58,91
21.	23,80	3,7391	279	11,17
22.	24,37	3,6526	422	16,90
23.	24,69	3,6060	323	12,94
24.	25,35	3,5141	628	25,15
25.	25,71	3,4648	635	25,43

5

10

15

20

25

30

35

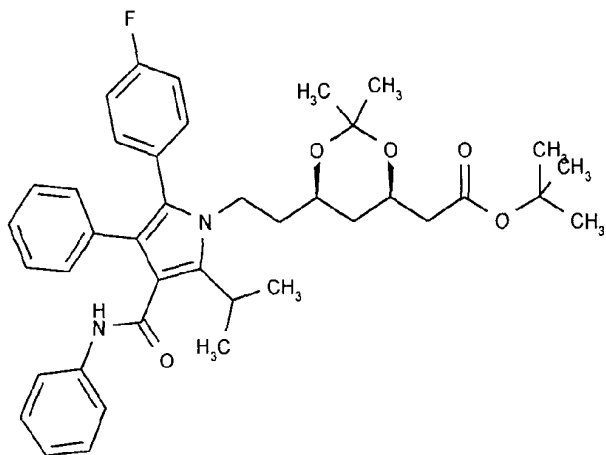
Csúcs No.	2*th [deg]	d(hkl) [Å]	I(abs) [cts]	I(rel) [%]
26.	26,41	3,3750	332	13,30
27.	27,73	3,2172	483	19,34
28.	28,05	3,1812	395	15,82
29.	28,64	3,1173	449	17,98
30.	29,33	3,0452	409	16,38
31.	29,77	3,0010	400	16,02
32.	30,48	2,9330	249	9,97

8. Eljárás a 7. igénypont szerinti 2. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észter előállítására, *azzal jellemezve, hogy*

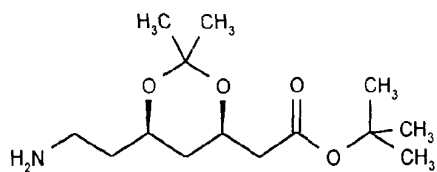
a) amorf (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert apoláris oldószerben melegítés közben oldunk, majd a 2. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert kikristályosítjuk és izoláljuk; vagy

b) 1. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert apoláris oldószerben melegítés közben oldunk, majd a 2. kristályformájú (4R-cisz)-6-[2-[3-fenil-4-(fenil-karbamoil)-2-(4-fluor-fenil)-5-(1-metil-etil)-pirrol-1-il]-etil]-2,2-dimetil[1,3]dioxán-4-il-ecetsav-tercier butil-észtert kikristályosítjuk és izoláljuk.

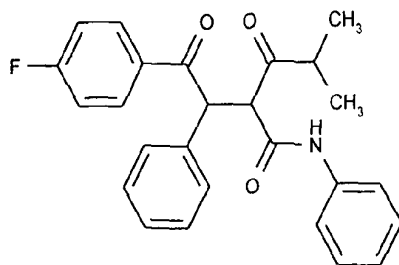
9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* apoláris oldószerként ciklohexánt, toluolt, hexánt, heptánt vagy ezek elegyét alkalmazunk.



(I)



(II)

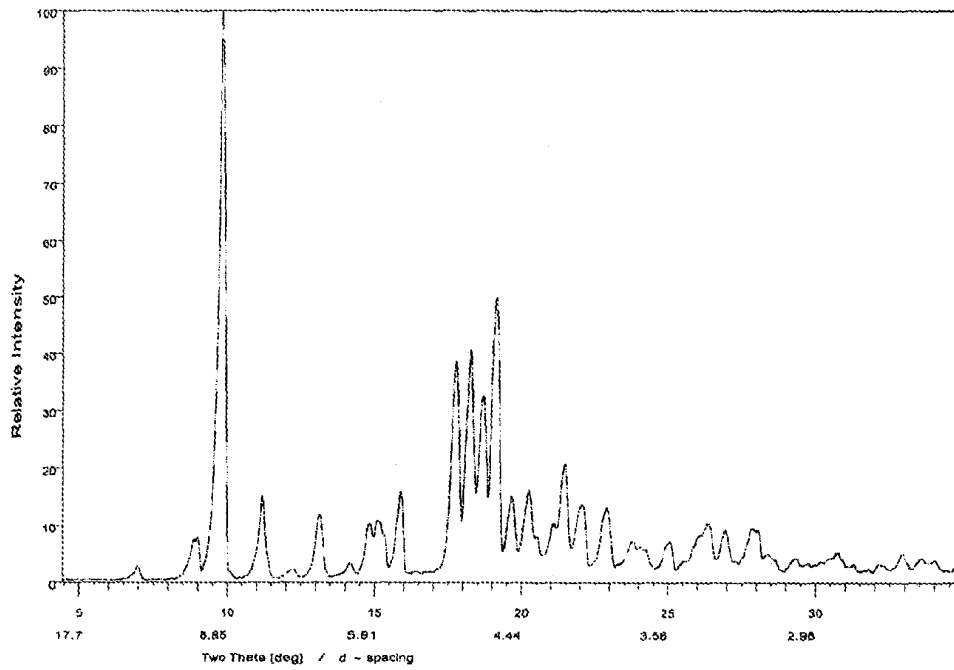


(III)

1. diagram

1. polimorf por alakban felvett röntgen-diffrakciós felvétele

FileName	Sample Ident.	Date	Wavelen	Tube kV	mA	Step Range	Max.I
ATOR071A	átörvastalín avá ETD	10-19-20001.54190	Cu	40	30	0.04 4.5-34.9	870.1



2. diagram

2. polimorf por alakban felvett röntgen-diffrakciós felvétele

FileName	Sample Ident.	Date	Wavelength	Tube KV	mA	Step Range	Max.I
ATOR074A	atorvaestatin ciklohe	10-18-2000	1.54180	Cu 40	30	0.04 4.5-34.8	2487

