



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 13 157 T2** 2006.06.14

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 363 516 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 13 157.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/KR01/00301**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 910 172.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/045484**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.02.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **28.06.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.11.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **31.08.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.06.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A44C 5/00** (2006.01)

(73) Patentinhaber:
**Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp.,
Seoul/Soul, KR**

(74) Vertreter:
**PAe Reinhard, Skuhra, Weise & Partner GbR,
80801 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE, ES, FR, GB, IE, PT

(72) Erfinder:
**HONG, Il, Chung, Chicago, US; KIM, Jung Woo,
Seoul 157-010, KR; SHIN, Hee Jong, Kyoungki-do,
Boocheon420-761, KR; KANG, Tae Won,
Nowon-ku, Seoul 139-220, KR; CHO, Dong Ock,
Suwon440-150, KR**

(54) Bezeichnung: **VERBESSERTES VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON SIMVASTATIN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

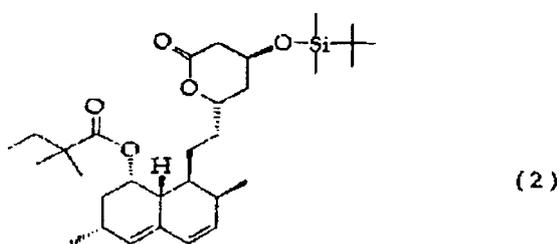
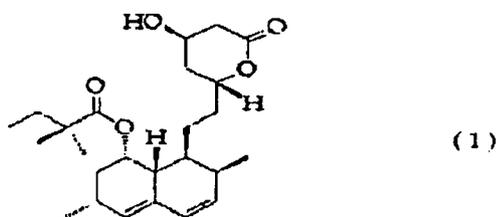
Hintergrund der Erfindung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Simvastatin und betrifft insbesondere ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Simvastatin, ausgedrückt durch Formel 1, mit hoher Ausbeute und hoher Reinheit, durch Durchführung der nachfolgenden aufeinanderfolgenden Verfahren:

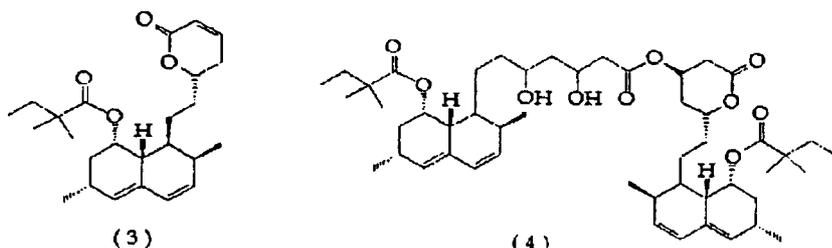
- (i) Hydrolysieren von Lovastatin als Ausgangsmaterial mit Kalium-t-butoxid in einem organischen Lösungsmittel und in einer kleinen Menge Wasser unter milden Reaktionsbedingungen, gefolgt von Lactonisieren des erzielten festen Zwischenproduktes unter Verhindern, dass Nebenprodukte gebildet werden;
- (ii) Schützen einer Alkoholgruppe mit einer t-Butyldimethylsilyl-Gruppe, die einfach mit konzentrierter Salzsäure ohne Bildung von Nebenprodukten entfernt werden kann;
- (iii) Acylieren des gewonnenen geschützten Zwischenproduktes mit einem Acyloxytriphenylphosphoniumsalz als Acylierungsmittel unter milden Reaktionsbedingungen; und
- (iv) Entfernen der Silyl-Schutzgruppe mit konzentrierter Salzsäure.

[0002] Die vorliegende Erfindung stellt das verbesserte Verfahren zur Herstellung von Simvastatin, ausgedrückt durch Formel 1, umweltgerecht, ökonomisch effizient und industriell nützlich bereit.



[0003] Simvastatin von Formel 1 ist als Antihypercholesterinämie-Mittel bekannt, das eine ausgezeichnete inhibitorische Wirksamkeit der HMG-Co A Reduktase zeigt, und seine Herstellungsverfahren wurden intensiv untersucht. Allgemeine Prozesse zur Herstellung von Simvastatin nach Formel 1 schließen eine Hydrolyse von Lovastatin, eine Lactonisierung, ein Schützen eines Alkohols im Lacton-Ring, Acylierung und Entschützung ein. Viele Patente mit einem verbesserten Verfahren zur Herstellung von Simvastatin wurden veröffentlicht, die jeden Schritt des Verfahrens charakterisieren. Insbesondere variiert die Reinheit des Produktes mit dem finalen Entschützungsschritt des Verfahrens.

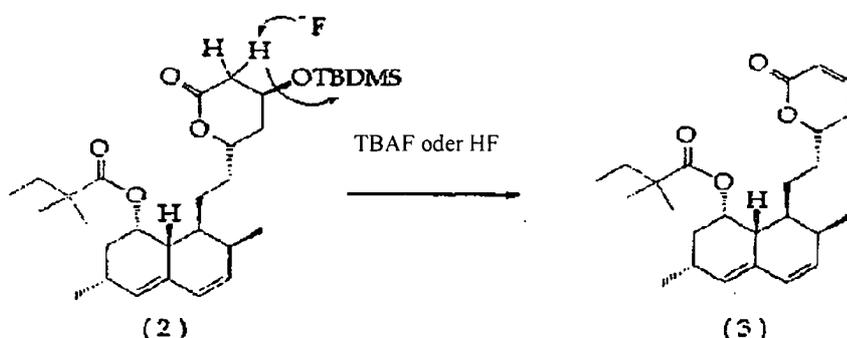
[0004] Wenn eine t-Butyldimethylsilyl-Gruppe als Schutzgruppe eingebracht wird, um die Verbindung nach Formel 2 zu gewinnen, leidet die Entschützungssreaktion unter einer schlechten Umwandlung zu Simvastatin, was auf die Bildung von Nebenprodukten, wie beispielsweise Verbindungen der Formel 3 und Formel 4 zurückzuführen ist.



[0005] Diese Nebenprodukte der Verbindungen 3 und 4 sind durch herkömmliche Aufreinigungen nicht leicht

zu entfernen und beeinträchtigen somit Ausbeute und Reinheit des endgültigen Produktes, nämlich Simvastatin. Von der Verwendung von *t*-Butylammoniumfluorid (TBAF) oder Fluorwasserstoff (HF) mit einem Fluoranion (F^-) in der Entschützung der *t*-Butyldimethylsilyl-Gruppe im Lacton-Ring wurde berichtet (J. Org. Chem. 1991, 56, 4929–4932). Wie jedoch in Schema 1 dargestellt, kann das Nebenprodukt von Formel 3 während der verlängerten Reaktion aufgrund einer Reaktion zwischen dem Fluoridion (F^-) und einem sauren α -Proton der Verbindung nach Formel 2 erzeugt werden. Die Ausbeute der Entschützung mit TBAF ist 72% (J. Org. Chem. 1991, 56, 4929–4932).

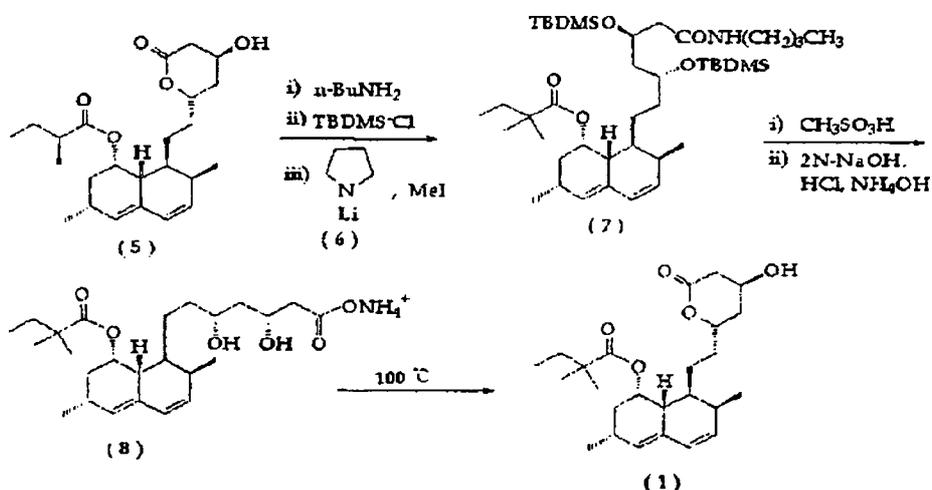
Schema 1



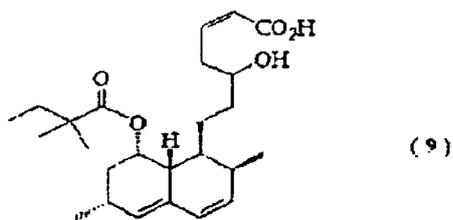
[0006] US-Patent Nr. 4 845 237 und das koreanische Patent Nr. 133 599 offenbaren, dass 0,4–0,8% der Verbindungen 3 und 4 als Nebenprodukte während der Reaktion erzeugt werden, was eine Abnahme der Reinheit zur Folge hat.

[0007] Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Simvastatin nach Formel 1 bringt eine Ringöffnung des Lacton-Ringes zu einer Amid-Gruppe mit sich, um das Problem zur Bildung von Nebenprodukten zu lösen, wie es in Schema 2 dargestellt ist (J. Org. Chem. 1991, 56, 4929–4932).

Schema 2



[0008] Dieses Verfahren weist jedoch ebenfalls Nachteile auf: (i) um eine Methylgruppe an der α -Position einer substituierten Butylestergruppe in der Verbindung nach Formel 5 einzubringen, muss eine instabile starke Base, wie beispielsweise eine Verbindung nach Formel 6, verwendet werden, die in industriellem Maßstab nicht geeignet ist; (ii) ein Nebenprodukt wie beispielsweise eine dehydrierte ungesättigte Säure der Verbindung 9, die ein Vorläufer der Verbindung nach Formel 3 ist, wird während der Hydrolyse der Verbindung nach Formel 7 und der anschließenden Acidifizierung mit Salzsäure produziert; (iii) weil eine hohe Temperatur erforderlich ist, um die erwünschte Verbindung nach Formel 1 aus der Verbindung nach Formel 8 zu gewinnen, wird ein Dimer der Verbindung nach Formel 4 als Nebenprodukt erzeugt.



[0009] Wie oben beschrieben, erzeugen viele Verfahren nach wie vor Nebenprodukte wie beispielsweise die Verbindung nach Formel 3 und die Dimer-Verbindung nach Formel 4, und weiterhin sind diese Nebenprodukte mit konventionellen Aufreinigungen nicht leicht entfernbar, was eine niedrige Reinheit von Simvastatin nach Formel 1 zur Folge hat.

[0010] Im Vergleich mit konventionellen Entfernungen einer Schutzgruppe ist das Verfahren nach Schema 1 im industriellen Maßstab zur Herstellung von Simvastatin zu bevorzugen, es erfordert jedoch ein verbessertes Verfahren, das eine hohe Ausbeute und eine hohe Reinheit ohne Bildung der Nebenprodukte der Verbindungen 3 und 4 verspricht.

[0011] Es existieren ebenfalls Reihen von Patenten zur Herstellung von Simvastatin nach Formel 1 aus Lovastatin als Ausgangsmaterial und es besteht nach wie vor ein Bedürfnis nach einer Verbesserung der Hydrolyse und Acylierung.

Zusammenfassung der Erfindung

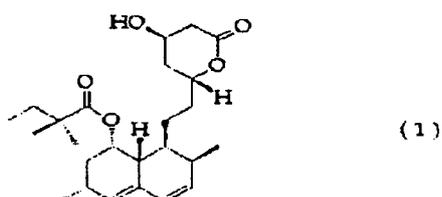
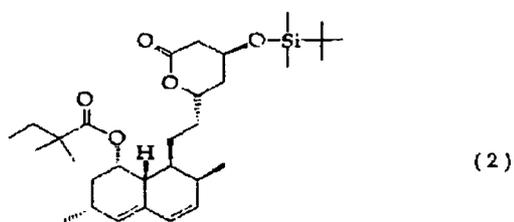
[0012] Als Ergebnis davon, dass die Erfinder eine lange Zeit in die Herstellung von Simvastatin involviert waren und intensive Studien zur Lösung der Nachteile durchgeführt haben, haben die Erfinder bemerkt, dass die Einbringung einer t-Butyldimethylsilyl(TBDMS)-Gruppe als Alkoholschutzgruppe und die Konstruktion einer Entschützungsreaktions-Bedingung, unter der Nebenprodukte der Verbindungen 3 und 4 nicht erzeugt werden, eine hochreine Produktion von Simvastatin nach Formel 1 in hoher Ausbeute versprechen.

[0013] Die vorliegende Erfindung ist ebenfalls durch das Verfahren zur Herstellung von Lovastatin zu Simvastatin gekennzeichnet, wobei das Verfahren unter milden Bedingungen durchgeführt wird und unter Verwendung von Reagenzien, die leicht handzuhaben und industriell nützlich sind.

[0014] Es ist deswegen eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein ökonomisches und effizientes Verfahren zur Herstellung von Simvastatin nach Formel 1 im industriellen Maßstab bereitzustellen, das als Antihypercholesterinämie-Mittel von Nutzen ist.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0015] Die vorliegende Erfindung ist durch Herstellung von Simvastatin nach Formel 1 durch Entschützen eines t-Butyldimethylsilyl-geschützten Zwischenproduktes nach Formel 2 mit konzentrierter Salzsäure in einem oder in gemischten Lösungsmitteln, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Tetrahydrofuran, 1,3-Dioxan, 1,4-Dioxan, Methoxyethan und Diethylether besteht, gekennzeichnet.



[0016] Die vorliegende Erfindung wird unten ausführlicher beschrieben werden.

[0017] Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren zur Herstellung von Simvastatin nach Formel 1 durch Entschützung unter Verwendung konzentrierter Salzsäure in einem ausgewählten Lösungsmittel bereit und die anschließende Kristallisierung des gewonnenen Simvastatins wird durchgeführt, um eine hohe Ausbeute (92%) und eine hohe Reinheit (99,5%; Flächenverhältnis der HPLC) des Endproduktes zu erzeugen.

[0018] Die Entschützung der vorliegenden Erfindung wird in einer solchen Weise durchgeführt, dass die konzentrierte Salzsäure einer Lösung, die die Verbindung nach Formel 2 enthält, bei -5 bis 10°C für 6 bis 7 Stunden zugesetzt wird. In der Entschützung der Verbindung nach Formel 2 zur Verbindung nach Formel 1 existiert keine Bildung von Nebenprodukten.

[0019] Gemäß der Erfindung variiert Ausbeute und Reinheit von Simvastatin mit den Reaktionsbedingungen (d. h. die Art der Säure, die Menge der Säure, das Lösungsmittel, die Temperatur, die Reaktionszeit und dergleichen) in der Entschützung von TBDMS-geschützten Zwischenprodukten nach Formel 2.

[0020] Beispiele für die Säure sind konzentrierte Salzsäure, verdünnte Salzsäure (verdünnte konzentrierte Salzsäure mit destilliertem Wasser), Essigsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Flusssäure, Methansulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure. Bei Verwendung von Essigsäure oder p-Toluolsulfonsäure trat die Reaktion überhaupt nicht auf. Bei Verwendung von Salpetersäure, Schwefelsäure oder Methanschwefelsäure verschwand das Ausgangsmaterial mit der Zeit, jedoch wurden lediglich Nebenprodukte, die unmöglich zu identifizieren waren, ohne irgendeine Bildung des Produktes Simvastatin erzeugt. Bei Verwendung von Flusssäure oder verdünnter Salzsäure wurde Simvastatin mit ungenügender Reinheit aufgrund der Bildung von Nebenprodukten der Verbindungen 3 und 4 gebildet. Andererseits wurde bei Verwendung von konzentrierter Salzsäure Simvastatin in hoher Reinheit und hoher Ausbeute ohne Bildung von Nebenprodukten erzeugt. Somit ist die konzentrierte Salzsäure bei der Entschützung am meisten bevorzugt.

[0021] Für die bevorzugten Reaktionsbedingungen ist die Menge an konzentrierter Salzsäure 5–10% (v/v) zu einem verwendeten Reaktionslösungsmittel, die Reaktionszeit beträgt 6 bis 7 Stunden und die Temperatur ist -5 – 10°C . Ein Reaktionslösungsmittel ist eines oder mehrere, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Tetrahydrofuran, 1,3-Dioxan, 1,4-Dioxan, Methoxyethan und Diethylether besteht. Ein bevorzugtes Lösungsmittel ist ein Gemisch aus Tetrahydrofuran und 1,4-Dioxan (Mischverhältnis 0–100 : 100–0) und das bevorzugtere Verhältnis hiervon ist 95:5.

[0022] Nach der Entschützung wird das gewonnene Simvastatin durch das nachfolgende Verfahren kristallisiert: (i) Lösen in Ethylacetat bei 40 bis 60°C ; (ii) zusetzen von n-Hexan; und (iii) abkühlen auf Raumtemperatur, um Simvastatin in hoher Reinheit (99,5%) und hoher Ausbeute (92%) zu erhalten. Ein unerwarteter Grund zur Gewinnung von hochreinem Simvastatin im Kristallisationsverfahren ist keine Bildung von Nebenprodukten der Verbindungen 3 und 4, die relativ instabile flaumige Kristalle waren und somit die Kristallisation von Simvastatin stören.

[0023] Konventionelle Verfahren in der Herstellung von Simvastatin erzeugen Nebenprodukte der Verbindungen 3 und 4 in der Entschützung, was die Kristallisation beeinträchtigt und somit die Ausbeute und Reinheit des Endproduktes senkt, während dasjenige der vorliegenden Erfindung keine Nebenprodukte in der Entschützung erzeugt, das mit konzentrierter Salzsäure durchgeführt wurde, und somit wird hochreines Simvastatin (99,5% Flächenverhältnis von HPLC) nach Kristallisation in hoher Ausbeute (92%) erzeugt.

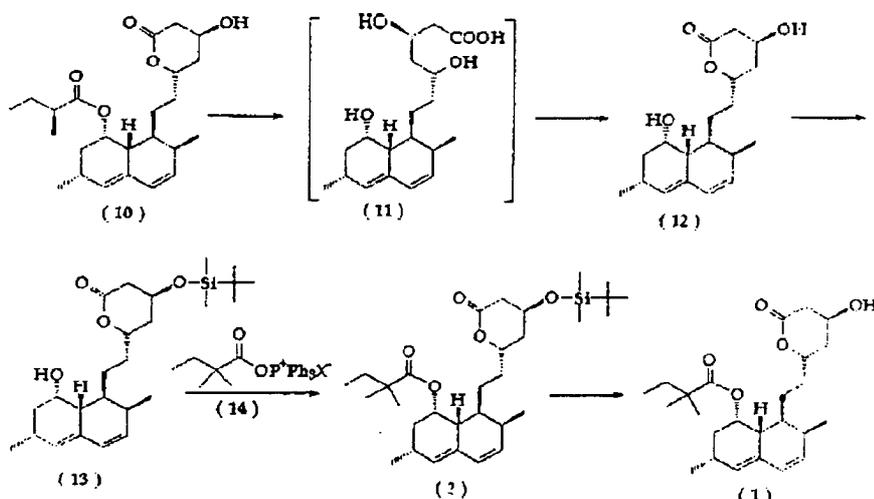
[0024] Die vorliegende Erfindung ist ebenfalls durch das nachfolgende aufeinanderfolgende Verfahren gekennzeichnet, das Folgendes umfasst; Hydrolyse von Lovastatin als Ausgangsmaterial, Lactonisierung, Schützen eines Alkohols am Lacton-Ring, Acylierung und Entschützung unter geeigneten Reaktionsbedingungen zur Gewinnung von Simvastatin nach Formel 1.

[0025] Das Herstellungsverfahren zur Erzeugung von Simvastatin aus Lovastatin als Ausgangsmaterial ist in Schema 3 beschrieben:

- (i) Hydrolyse von Lovastatin nach Formel 10 mit Kalium-t-butoxid, organischem Lösungsmittel und einer kleinen Menge Wasser bei einer Temperatur von -60 bis 25°C ;
- (ii) Lactonisierung des hydrolysierten Zwischenproduktes nach Formel 11 in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines sauren Katalysators;
- (iii) Schützen einer Alkoholgruppe der Verbindung nach Formel 12 zu einem t-Butyldimethylsilyl(TBDMS)-geschützten Zwischenprodukt nach Formel 13 mit einem Silylierungsmittel in Gegenwart einer Base;
- (iv) Acylierung der Verbindung nach Formel 13 mit Acyloxytriphenylphosphoniumsalz nach Formel 14 in Gegenwart einer Base bei einer Temperatur von 0 bis 25°C ; und

(v) Entschützen der acylierten Verbindung nach Formel 2.

Schema 3



wobei X ein Halogenatom repräsentiert.

[0026] Unten ist eine ausführlichere Beschreibung des Herstellungsverfahrens nach Schema 3 angegeben.

[0027] In der Hydrolyse der vorliegenden Erfindung wird Lovastatin, das eine bekannte Verbindung nach Formel 10 ist, mit Kalium-*t*-butoxid und einer kleinen Menge Wasser bei einer Temperatur von -60 bis 25°C für 8 Stunden in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt, so dass sich die Verbindung nach Formel 11 mit hoher Ausbeute (94%) ergibt. Das organische Lösungsmittel in der Hydrolyse ist Diethylether, Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran, vorzugsweise Tetrahydrofuran. 3 bis 10 Äquivalente Kalium-*t*-butoxid werden für Lovastatin nach Formel 10 verwendet, vorzugsweise 5 bis 8 Äquivalente, am meisten bevorzugt 8 Äquivalente. Zusätzlich ist eine kleine Menge Wasser in der Hydrolyse von Bedeutung, weil Wasser mit Kalium-*t*-butoxid zur Erzeugung von OH^- reagiert, das dazu erforderlich ist, den Ester-Ring der Verbindung nach Formel 10 zu öffnen. Wenn die Wassermenge zu klein oder zu groß ist, läuft die Hydrolyse nicht vollständig ab. Deswegen werden 2 bis 4 Äquivalente Wasser für Lovastatin nach Formel 10 bevorzugt, am meisten bevorzugt 2,2 Äquivalente. Anders als die bekannte konventionelle Hydrolyse, die LiOH in einer wässrigen Lösung verwendet, erzeugt die Hydrolyse der vorliegenden Erfindung die feste Verbindung nach Formel 11, und es ist deswegen möglich, 2-Methylbuttersäure, die ein Nebenprodukt ist, vollständig zu entfernen. Deswegen kann die Ausbeute mit der erzielten festen Verbindung nach Formel 11 bei der Lactonisierung durch Vorbeugen einer Veresterung zwischen Molekülen durch 2-Methylbuttersäure maximiert werden.

[0028] Die feste Verbindung nach Formel 11 kann durch bekannte Verfahren lactonisiert werden, der Rückflusskühlung in Toluol oder in Gegenwart eines sauren Katalysators in einem organischen Lösungsmittel bei Raumtemperatur, um die lactonisierte Verbindung nach Formel 12 in hoher Ausbeute zu erzeugen (98%). Das bei der Lactonisierung verwendete Lösungsmittel ist eines oder mehrere, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Toluol, Dichlormethan, Ethylacetat, Acetonitril und Diethylether besteht. Die verwendete Säure ist *p*-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluoressigsäure. Und danach kann die lactonisierte Verbindung nach Formel 12 für die nächste Reaktion isoliert werden oder direkt für die nächste Silylierung ohne Isolierung hiervon verwendet werden.

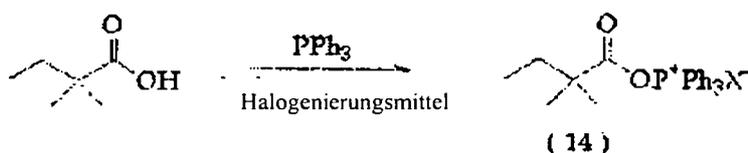
[0029] Eine Alkoholgruppe am Lacton-Ring der Verbindung 12 kann mit *t*-Butyldimethylsilylchlorid silyliert werden, so dass sich das Silyl-Gruppen-geschützte Zwischenprodukt nach Formel 13 mit hoher Ausbeute (95%) ergibt. Um die Alkoholgruppe selektiv zu schützen, werden 1 bis 4 Äquivalente *t*-Butyldimethylsilylchlorid in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base verwendet. Die in der Schutzreaktion verwendete Base ist Imidazol, Pyridin, Triethylamin oder Morpholin, und das organische Lösungsmittel, das verwendet wird, ist Acetonitril, Dichlormethan oder Chloroform, vorzugsweise Dichlormethan.

[0030] Die erzielte Verbindung nach Formel 13 wird dann mit Acyloxytriphenylphosphoniumsalz in einem organischen Lösungsmittel und unter milden Bedingungen in Gegenwart einer Base acyliert, um die Verbindung

nach Formel 2 ohne Bildung irgendwelcher Nebenprodukte in hoher Ausbeute (97%) zu erzeugen. Das in der Acylierung verwendete organische Lösungsmittel ist Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Diethylether, Acetonitril, Ethylacetat oder Aceton, vorzugsweise Dichlormethan. Die verwendete Base ist Pyridin, Triethylamin, Imidazol, Morpholin oder 2,6-Lutidin. Die Reaktion wird vorzugsweise bei einer Temperatur von -30° bis Raumtemperatur und unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt.

[0031] Das Acyloxytriphenylphosphoniumsalz der Formel 14, das in der Acylierung verwendet wird, wird durch Aktivieren von 2,2-Dimethylbuttersäure mit Triphenylphosphin und einem Halogenierungsmittel hergestellt, das in Schema 4 dargestellt ist.

Schema 4



wobei X ein Halogenatom repräsentiert.

[0032] N-Haloimid wird als Halogenierungsmittel in der Reaktion nach Schema 4 bevorzugt und Beispiele hiervon schließen N-Chlorsuccinimid, N-Iodsuccinimid, N-Bromsuccinimid, N-Chlorphthalimid, N-Iodphthalimid, N-Bromphthalimid, N-Bromacetamid und 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin ein.

[0033] Die erzielte acylierte Verbindung nach Formel 2 wird entschützt und kristallisiert, so dass die erwünschte Verbindung Simvastatin nach Formel 1 wie oben beschrieben erzeugt wird. Die Entschützung und anschließende Kristallisation sind das charakteristischste Merkmal der vorliegenden Erfindung.

[0034] Wenn der Prozess zur Herstellung von Simvastatin aus Lovastatin wie in der vorliegenden Erfindung beschrieben durchgeführt wird, ist die Gesamtausbeute über 80%, was wesentlich höher als diejenige der herkömmlichen Prozesse ist. Überdies hinaus ist es eine weitere Eigenschaft der vorliegenden Erfindung, Simvastatin mit hoher Reinheit ökonomisch herzustellen.

[0035] Diese Erfindung wird hierin ausführlicher auf Grundlage der folgenden Beispiele erklärt werden, ohne dadurch Einschränkungen einbringen zu wollen.

Beispiel 1: Herstellung von 7-(1',2',6',7',8',8a'(R)-Hexahydro-2'(S),6'(R)-dimethyl-8'(S)-hydroxy-1'(S)-naphthyl]-3(R),5(R)-dihydroxyheptansäure

[0036] Einer gemischten Lösung von 500 ml Tetrahydrofuran und 4,7 ml Wasser, abgekühlt auf -30° C, wurden 111 g Kalium-t-butoxid, gefolgt von 50 g Lovastatin zugesetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 5 Stunden gerührt wurde, wurde dies auf 0° C abgekühlt und 200 ml Wasser wurden zugesetzt und konzentriert. Das Reaktionsgemisch wurde auf pH 2,0 mit 6 N HCl angesäuert und für 1 Stunde in gekühltem Zustand gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, mit 100 ml Wasser und 100 ml Dichlormethan gewaschen und danach getrocknet, so dass sich 39,3 g (94%) weiße feste Verbindung ergaben.

Schmelzpunkt $127-128^{\circ}$ C

IR (KBr) 3453, 3389, 1720, 1649 cm^{-1} ;

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 0.79 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 7.30 Hz, 3H), 1.10–2.36 (m, 14H), 3.56 (brs, 1H), 3.99 (brs, 2H), 4.06 (brs, 1H), 4.42 (brs, 1H), 4.70 (brs, 1H), 5.37 (brs, 1H), 5.68–5.73 (m, 1H), 5.86 (d, J = 9.60 Hz, 1H), 11.96 (brs, 1H).

Beispiel 2: Herstellung von

6(R)-[2-[8'(S)-Hydroxy-2'(S),6'(R)-dimethyl-1',2',6',7',8',8a'(R)-hexahydronaphthyl-1'(S)]ethyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

[0037] 10 g Triolsäure, hergestellt in Beispiel 1, wurden in 100 ml Dichlormethan suspendiert und 112 mg p-Toluolsulfonsäure wurden zugesetzt und für 1 Stunde bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Lactonisierung gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung bzw. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen und danach getrocknet und konzentriert, so dass sich 9,2 g (97%) der erwünschten Verbindung ergaben.

Schmelzpunkt $127-128^{\circ}$ C

IR (KBr) 3374, 2972, 2912, 1704 cm^{-1} ; und

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.89 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.40–2.75 (m, 14H), 4.24 (brs, 1H), 4.34–4.38 (m, 1H), 4.68–4.73 (m, 1H), 5.54 (brs, 1H), 4.77–5.81 (m, 1H), 5.97 (d, J = 9.60 Hz, 1H)

Beispiel 3: Herstellung von

6(R)-[2-(8'(S)-Hydroxy-2'(S),6'(R)-dimethyl-1',2',6',7',8',8'a(R)-hexahydronaphthyl-1'(S)ethyl]-4(R)-(dimethyl-tert-butylsilyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

[0038] 9,2 g der gewonnenen lactonisierten Verbindung wurden in 80 ml Dichlormethan gelöst und 8,0 g Imidazol und 8,9 g t-Butyldimethylsilylchlorid wurden zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5% wässriger Salzsäurelösung, Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen und danach über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und konzentriert, um die Verbindung zu erzeugen, die zu 200 ml Hexan zugesetzt wurde, und wurde bei gekühlten Bedingungen für 1 Stunde gerührt und danach filtriert, mit Hexan gewaschen und getrocknet, so dass sich 12,3 g (95%) der erwünschten weißen festen Verbindung ergaben.

Schmelzpunkt 133–134°C

IR (KBr) 3483, 1712 cm^{-1} ; und

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (d, J = 7.22 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 7.51 Hz, 3H), 1.48–2.60 (m, 14H), 4.24 (brs, 1H), 4.28–4.30 (m, 1H), 4.66–4.69 (m, 1H), 5.54 (brs, 1H), 5.77–5.82 (m, 1H), 5.97 (d, J = 9.64 Hz, 1H).

Beispiel 4: Herstellung von

6(R)-[2-(8'(S)-2'',2''-Dimethylbutyryloxy-2'(S),6'(R)-dimethyl-1',2',6',7',8',8'a(R)-hexahydronaphthyl-1'(S)ethyl)-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

[0039] 5,34 g 2,2-Dimethylbuttersäure wurden in 100 ml Dichlormethan gelöst und 13,3 g Triphenylphosphin wurden zugesetzt und auf 0°C abgekühlt. Nach Zusetzen von 8,6 g N-Bromsuccinimid wurde das Reaktionsgemisch für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, so dass ein Acyloxytriphenylphosphoniumsalz erzeugt wurde. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf 0°C wurden 5 g der in Beispiel 3 gewonnenen Verbindung und 6,2 ml N,N-Dimethylanilin zugesetzt. Die Temperatur wurde auf Raumtemperatur erhöht und danach wurde das Reaktionsgemisch für 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5% wässriger Salzsäurelösung, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen und danach konzentriert, so dass sich ein Kuchen ergab, der zu 100 ml Hexan zugesetzt wurde und wurde für 30 Minuten bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde konzentriert, so dass sich 6,0 g (97%) der acylierten öligen Verbindung ergaben. Die Verbindung wurde für die nächste Reaktion aufgrund ihrer hohen Reinheit ohne weitere Aufreinigung verwendet.

[0040] Die acylierte Verbindung wurde in 48 ml Tetrahydrofuran und in 2,5 ml 1,4 Dioxan gelöst. Nachdem das Gemisch auf 0°C abgekühlt war, wurden 3,5 ml konzentrierte Salzsäure zugesetzt und für 6 Stunden gerührt, um die Reaktion abzuschließen. Triethylamin wurde zugesetzt, um den pH auf 1,5 einzustellen, und danach bis zur Trockne konzentriert. Danach wurden 40 ml Ethylacetat zugesetzt und in Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen. Die Ethylacetat-Schicht wurde über MgSO_4 getrocknet und konzentriert, so dass sich ein farbloser Kuchen ergab. Der Kuchen wurde in 35 ml Dichlormethan gelöst und 0,07 g p-Toluolsulfonsäure wurden zugesetzt und für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert und 15 ml Ethylacetat wurden zugesetzt und auf 40 bis 60°C erhitzt. 60 ml n-Hexan wurden langsam zugesetzt und danach auf Raumtemperatur abgekühlt. Nachdem das Reaktionsgemisch für 1 Stunde gerührt wurde, wurde dies auf 0°C abgekühlt und erneut für 2 Stunden gerührt, um ein weißes Präzipitat zu erzeugen, das filtriert und getrocknet wurde. Der erzielte weiße Feststoff wurde im 50 ml Methanol gelöst und eine kleine Menge an Aktivkohle wurde zugesetzt und für 30 Minuten gerührt. Die Aktivkohle wurde durch Filtration entfernt und 50 ml Wasser wurden dem Filtrat zugesetzt und das Gemisch auf 0°C abgekühlt und für 2 Stunden gerührt, um ein weißes Präzipitat zu erzeugen. Das Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt und unter Vakuum getrocknet, so dass sich 4,4 g (92%) Simvastatin mit hoher Reinheit (über 99,5%, Oberflächenverhältnis HPLC) ergaben.

Schmelzpunkt 134–136°C

IR (KBr) 3552, 1730–1698 cm^{-1} ; und

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.20–7.96 (m, 10H), 2.28–2.76 (m, 6H), 4.37 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.51 (bt, J = 3.3 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 6.1, 9.6 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H).

[0041] Entschützungs- und Kristallisationsreaktionen wurden mit verschiedenen Säuren durchgeführt, ge-

nauso wie das Verfahren von Beispiel 4, und die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

Kategorie	Ergebnis			
	Ausbeute	Reinheit ¹⁾	Kristallinität ²⁾	Nebenprodukte
Konzentrierte Salzsäure	92 %	99,5 %	5	Unter 0,3 %
Essigsäure (75 %)	-	-	-	Keine Reaktion
p-Toluol-sulfonsäure (95 %)	-	-	-	Keine Reaktion
HF (50 %)	56-67 %	82-86 %	3	Mehr als 10 % (mehr als 50 Stunden Reaktion)
TBAF	60-65 %	85-92 %	3,5	1,6-15 % (mehr als 26 Stunden Reaktion)
Salpetersäure (20-50 %)	-	-	-	Kein Ausgangs- material und kein Produkt
Schwefelsäure (20-50 %)	-	-	-	Kein Ausgangs- material und kein Produkt
Methansulfon-säure (20-50 %)	-	-	-	Kein Ausgangs- material und kein Produkt
Verdünnte	40-60 %	Mehr als 85 %	3	Mehr als 15 %
Salzsäure (6 N-HCl)				(mehr als 50 Stunden Reaktion)
1) Reinheit: Oberflächenverhältnis HPLC				
2) Kristallinität: 5 (gut) ↔ 1 (schlecht)				

[0042] Die Entschützungs- und Kristallisationsreaktionen wurden mit verschiedenen zahlreichen Lösungsmitteln entsprechend dem Verfahren von Beispiel 4 durchgeführt und die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

Kategorie	Ergebnis			
	Ausbeute	Reinheit ¹⁾	Kristallinität ²⁾	Nebenprodukte
Tetrahydrofuran/1,4-Dioxan (95/5, V/V)	92 %	99,5 %	5	Weniger als 0,3 % (6-7 Stunden Reaktionszeit)
Methoxyethan	50 %	Über 70 %	3	Weniger als 5 % (mehr als 10 Stunden Reaktionszeit)
Tetrahydrofuran	Über 90 %	Über 92 %	5	Weniger als 2 % (3-4 Stunden Reaktionszeit)
1,4-Dioxan	Über 80 %	Über 85 %	3,5	Weniger als 3 % (mehr als 10 Stunden Reaktionszeit)
1,3-Dioxan	Über 80 %	Über 90 %	4	Weniger als 5 % (mehr als 10 Stunden Reaktionszeit)
1) Reinheit: Flächenverhältnis HPLC				
2) Kristallinität: 5 (gut) ↔ 1 (schlecht)				

[0043] Die Überlegenheit der vorliegenden Erfindung wird in den Beispielen gezeigt und wird weiterhin durch die ausführliche Beschreibung, die unten folgt, dargelegt.

[0044] Zunächst wird in der Entschützung des TBDMS-geschützten Zwischenproduktes nach Formel 2 ein herkömmliches Verfahren mit Tetrabutylammoniumfluorid(TBAF)/Essigsäure oder HF für eine lange Zeitspanne (über 18 Stunden) durchgeführt, erzeugt jedoch ein halbreines Produkt in niedriger Ausbeute (72%, Gesamtausbeute 48%) aufgrund der Bildung von Nebenprodukten wie beispielsweise der Verbindungen nach Formeln 3 und 4. Andererseits wird sie in einem speziellen Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan für eine viel kürzere Zeit von 6 bis 7 Stunden durchgeführt, um Simvastatin ohne Bildung von solchen Nebenprodukten der Verbindungen 3 und 4 in hoher Reinheit (über 99,5%) und hoher Ausbeute (92%) zu erzeugen.

[0045] Zweitens wird in der Hydrolyse zur Erzeugung der Verbindung von Formel 11 ein herkömmliches Verfahren für 56 Stunden unter starken Bedingungen durchgeführt, so dass es unaufhaltsam Nebenprodukte erzeugt, und weiterhin ist eine Entfernung von 2-Methylbuttersäure, die ein weiteres Produkt in der Reaktion ist, nicht möglich, weil das hydrolysierte Produkt ein Öl ist. So nimmt 2-Methylbuttersäure an den Veresterungsreaktionen zwischen Molekülen so teil, dass die Ausbeute dieser Reaktion nicht mehr als 81% sein kann. Andererseits wird die Hydrolyse der vorliegenden Erfindung für eine viel kürzere Zeitspanne von 8 Stunden bei einer Temperatur von -60 bis 25°C unter Minimieren der Bildung von Nebenprodukten durchgeführt und weiterhin kann die Verbindung nach Formel 11 in einem festen Zustand gewonnen werden, ohne 2-Methylbuttersäure zu enthalten, was keine Nebenreaktionen zur Folge hat. Somit kann die Verbindung nach Formel 11 in hoher Ausbeute von 94% in der Hydrolyse der vorliegenden Erfindung erzielt werden, und die Gesamtausbeute der Herstellung der Verbindung nach Formel 12 ist 92%.

[0046] Drittens ist ein typisches Lösungsmittel in der konventionellen Schutzreaktion eine Alkoholgruppe N,N-Dimethylformaldehyd, das schwer nach der Reaktion zu entfernen ist, so dass die Ausbeute um 69% ist, während die vorliegende Erfindung ein organisches Lösungsmittel verwendet, das leicht zu entfernen ist und eine hohe Ausbeute von über 95% zur Folge hat.

[0047] Viertens erfordert die Acylierung des konventionellen Verfahrens die Bildung eines sauren Chloridsalzes und bringt Umweltprobleme wie beispielsweise die Bildung von Schwefeldioxid und Chlorwasserstoffgas

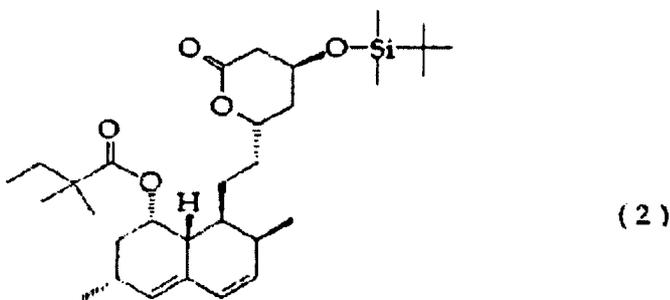
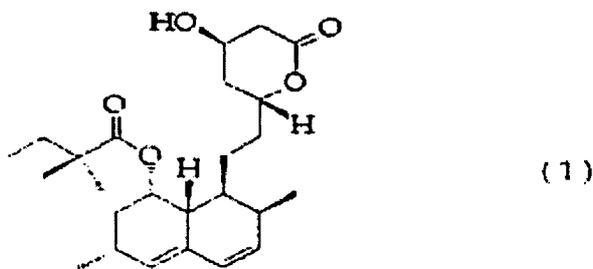
aufgrund der Verwendung von Thionylchlorid zur Erzeugung des sauren Chloridsalzes mit sich. Das Verfahren der vorliegenden Erfindung wird jedoch einfach durch Verwendung eines sehr reaktiven Acyloxytriphenylphosphoniumsalzes nach Formel 14 ohne Erzeugung von Säurechloriden durchgeführt. Darüber hinaus ist es in industriellem Maßstab profitabel, die Reaktion in Dichlormethan bei einer Temperatur von 0 bis 25°C gemäß der vorliegenden Erfindung anstelle der Verwendung von giftigem Pyridin bei hoher Temperatur von 100°C in konventionellen Verfahren durchzuführen. Die Gesamtausbeute der Acylierung und Entschützung der Verbindung nach Formel 13 ist 76% im konventionellen Verfahren, während über 90% der Verbindung nach Formel 1 in der vorliegenden Erfindung erzeugt werden.

[0048] Als Ergebnis ist die Gesamtausbeute von Lovastatin nach Formel 2 zu Simvastatin nach Formel 1 48% durch das herkömmliche Verfahren, während über 80% durch die vorliegende Erfindung erzeugt werden.

[0049] Es wird deswegen erwartet, dass die vorliegende Erfindung ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Simvastatin ausgedrückt durch Formel 1 bereitstellt, das in der Behandlung der Hyperlipidämie in industriellem Maßstab effizient ist.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Simvastatin der Formel 1 durch Entschützen des t-Butyldimethylsilyl-geschützten Zwischenproduktes der Formel 2 mit konzentrierter Salzsäure in reinem Lösungsmittel oder einer Lösungsmittelmischung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Tetrahydrofuran, 1,2-Dioxan, 1,4-Dioxan, Methoxyethan und Diethylether.



2. Verfahren zur Herstellung von Simvastatin gemäß Anspruch 1, wobei das Lösungsmittel eine Mischung aus Tetrahydrofuran und 1,4-Dioxan ist.

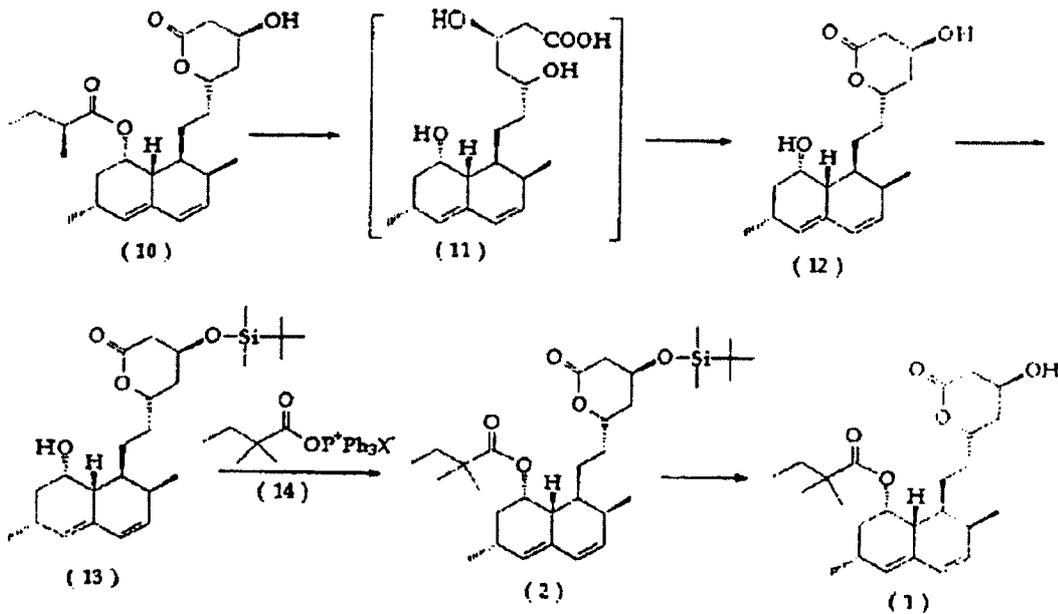
3. Verfahren zur Herstellung von Simvastatin gemäß Anspruch 1, wobei die erhaltene, entschützte Verbindung weiter kristallisiert wird durch Auflösen in Ethylacetat bei 40 bis 60°C und Zugabe von n-Hexan dazu.

4. Verfahren zur Herstellung von Simvastatin gemäß Anspruch 1, wobei die geschützte Verbindung nach Formel 2 durch folgendes Verfahren hergestellt wird:

(i) Hydrolisieren von Lovastatin nach Formel 10 mit Kalium-t-butoxid in einem organischen Lösungsmittel und einer geringen Menge Wasser bei von -60 bis 25°C und anschließendes Lactonisieren der hydrolisierten Verbindung in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart von Säure, um die Verbindung nach Formel 12 herzustellen;

(ii) Schützen der Alkoholgruppe der Verbindung nach Formel 12 mit einer t-Butyldimethylsilylgruppe in Gegenwart einer Base, um die Verbindung nach Formel 13 herzustellen; und

(iii) Acylieren der Verbindung 13 mit Acyloxytriphenylphosphoniumsalz nach Formel 14 in Gegenwart einer Base bei einer Temperatur von 0-25°C, um die Verbindung nach Formel 2 herzustellen,



wobei X ein Halogenatom darstellt.

5. Verfahren zur Herstellung von Simvastatin gemäß Anspruch 4, wobei die Hydrolyse (i) mit Kalium-t-but-oxid und 2–4 Äquivalenten Wasser in Tetrahydrofuran oder Diethylether durchgeführt wird.

6. Verfahren zur Herstellung von Simvastatin gemäß Anspruch 4, wobei das Schützen (ii) in Dichlormethan durchgeführt wird.

7. Verfahren zur Herstellung von Simvastatin gemäß Anspruch 4, wobei das Acyloxytriphenylphosphoniumsalz in der Acylierung (iii) durch Umsetzen von 2,2-Dimethylbuttersäure mit Triphenylphosphin und einem Halogenierungsmittel hergestellt wird.

8. Verfahren zur Herstellung von Simvastatin gemäß Anspruch 7, wobei das Halogenierungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus N-Bromacetamid, N-Bromsuccinimid, N-Chlorsuccinimid, N-Bromphthalimid, N-Chlorphthalimid und 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin.

9. Verfahren zur Herstellung von Simvastatin gemäß Anspruch 4, wobei die Acylierung (iii) in einem organischen Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Toluol und Aceton, durchgeführt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen