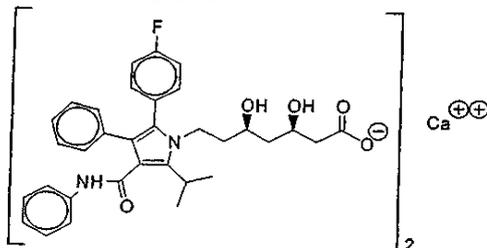


Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области органического синтеза, более конкретно к технологии способа получения фармацевтически приемлемой соли аторвастатина в аморфном состоянии. Настоящее изобретение позволяет, используя технологически простой способ, осуществить получение аморфного аторвастатина кальция без промежуточного выделения твердого кристаллического аторвастатина кальция.

Предшествующий уровень техники

Аторвастатин кальция, вещество с химическим названием полукальциевая соль (R-(R*,R*))-(2-(4-фторфенил)-β,δ-дигидрокси-5-(1-метилэтил)-3-фенил-4-((фениламино)карбонил)-1Н-пиррол-1-гептано-вой кислоты, соответствующее химической формуле



известно как ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы), то есть фермента, катализирующего внутриклеточный синтез холестерина. Таким образом, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы особенно подходят для лечения гиперхолестеринемии и гиперлипидемии.

Соединение аторвастатин впервые было описано в патенте США 4681893 с указанием общей формулы, однако, соль этого соединения - аторвастатин кальция - впервые была описана в патенте США 5273995. Способы получения аторвастатина, его солей и ключевые промежуточные соединения описаны в нескольких патентных заявках, например в опубликованных международных заявках WO 89/07598, WO 92/06968, WO 93/07115, WO 94/20492. Аторвастатин обычно в виде кальциевой соли в качестве фармацевтически активного соединения присутствует в фармацевтических формах, например, таких как таблетки, капсулы, порошки, и в других фармацевтических формах, используемых для перорального введения лекарственного средства.

Аторвастатин кальция может существовать в различных кристаллических модификациях, которые описаны в различных патентных заявках, например в опубликованных международных заявках WO 97/03958, WO 97/03959, WO 01/36384, WO 02/41834, WO 02/43732, WO 02/51804, WO 02/57229, WO 03/004470. Существование значительного числа известных кристаллических модификаций аторвастатина кальция свидетельствует о том, что соединение более или менее стабильно в виде нескольких полиморфных модификаций.

Известно, что аторвастатин кальция, полученный с использованием различных технологий получения, выпадает в осадок в виде низкокристаллического твердого вещества, обладающего неопределенной структурой. Следствием этого является относительно низкая воспроизводимость способов получения целевых соединений в отношении вида полиморфной модификации, т.е. фармацевтически активные соединения, получаемые таким образом, не подходят для введения в такие фармацевтические формы, для приготовления которых требуется строгая воспроизводимость в отношении вида полиморфной модификации активного соединения.

Способы получения аморфного аторвастатина кальция описаны в различных патентных заявках, например в опубликованных международных заявках WO 97/03960, WO 00/71116, WO 01/28999, WO 01/42209, WO 02/057228, WO 03/018547. Эти способы включают стадию предварительного выделения кристаллического аторвастатина кальция или неопределенной смеси кристаллического и аморфного аторвастатина кальция. Выделение соединения в кристаллической или некристаллической форме и дополнительный перевод в аморфное состояние представляют собой две стадии процесса синтеза, которые снижают выход соединения при осуществлении способа в целом.

Способы получения некристаллического аторвастатина кальция без промежуточного выделения твердого продукта описаны в опубликованных международных заявках WO 01/72706, WO 02/059087, WO 02/083638 и WO 02/083637. Указанные аморфные формы не являются полностью аморфными, поскольку представляют собой структуры с ядрами кристаллизации, которые согласно различным ссылкам характеризуют как аморфные. В опубликованной международной заявке WO 03/018547 раскрыт способ получения аморфного аторвастатина кальция с использованием водных растворов оснований щелочного или щелочно-земельного металла с преимущественным использованием гидроксида кальция.

Известно, что индивидуальное фармацевтически активное соединение в аморфном состоянии характеризуется показателями растворимости и показателями биодоступности, которые отличаются от соответствующих показателей соединения в кристаллическом виде (Konno T., Chem. Pharm. Bull., 1990, 38:2003-2007). Для некоторых терапевтических показаний биодоступность является одним из ключевых параметров, принимаемых во внимание при выборе состояния фармацевтически активного соединения,

используемого в составе фармацевтической формы. Общеизвестно, что фармацевтически активные соединения в аморфном состоянии легче растворимы или растворяются быстрее, чем эти же соединения в кристаллическом состоянии. Преимущество аморфного фармацевтически активного соединения по сравнению с этим же соединением в кристаллическом состоянии особенно заметно в случае плохо растворимых соединений, например, таких как аторвастатин кальция, такое преимущество выражается в более высокой биологической доступности активного соединения.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 приведена порошковая рентгеновская дифрактограмма кальциевой соли аторвастатина, полученного способом согласно примеру 1;

на фиг. 2 - порошковая рентгеновская дифрактограмма кальциевой соли аторвастатина, полученного способом согласно примеру 2;

на фиг. 3 - порошковая рентгеновская дифрактограмма аторвастатина кальция, полученного в соответствии со способом, описанным в примере получения 3;

на фиг. 4 - порошковая рентгеновская дифрактограмма аторвастатина кальция, полученного способом согласно примеру 4;

на фиг. 5 - порошковая рентгеновская дифрактограмма аторвастатина кальция, полученного способом согласно примеру 5.

Описание изобретения и примеры

В связи с указанными выше преимуществами аморфного аторвастатина, такими как лучшая биодоступность и лучшая растворимость, существует постоянная необходимость в получении аморфного аторвастатина кальция, осуществляемом в одну стадию, без выделения промежуточного твердого продукта, что вносит значительный вклад в снижение стоимости продукта. Авторы настоящего изобретения установили, что ключевым фактором при осуществлении этого процесса является выбор органического растворителя, используемого на стадии формирования кальциевой соли аторвастатина, т.е. до выпадения осадка. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что аторвастатин кальция очень хорошо растворяется в смеси хлорированного органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из хлороформа, дихлорметана, трихлорэтана или тетрахлорэтана и органического растворителя, не содержащего гидроксильные группы, например, такого как тетрагидрофуран, и воды. Дополнительно неожиданно было обнаружено, что аторвастатин кальция, несмотря на его ионную природу, хорошо растворим в смеси циклического углеводородного растворителя, выбранного из группы, состоящей из циклогексана, циклопентана или метилциклогексана, органического растворителя, не содержащего гидроксильные группы, например, такого как тетрагидрофуран, и воды.

Особым преимуществом является то, что в указанной смеси растворителей соединение растворяется лучше, чем в водном растворе. Следовательно, на стадии получения кальциевой соли аторвастатина с использованием неорганического источника ионов кальция может быть использована следующая система растворителей - хлорированный органический растворитель/органический растворитель, не содержащий гидроксильные группы/вода или система растворителей - циклический углеводородный растворитель/органический растворитель, не содержащий гидроксильные группы/вода, причем без выпадения осадка, имеющего место в случае менее растворимых соединений, таких как неорганические соли кальция и натриевая соль аторвастатина, указанное выпадение осадка происходит вследствие подщелачивания реакционной смеси гидроксидом натрия.

Главной целью настоящего изобретения, таким образом, является получение аторвастатина кальция в аморфном состоянии без промежуточного выделения или образования осадка, соответственно, кристаллической или неопределенной смеси кристаллического и аморфного аторвастатина кальция. Эта цель достигается тем, что формирование кальциевой соли аторвастатина проводят в смеси растворителей, а именно в смеси хлорированного органического растворителя, органического растворителя, не содержащего гидроксильные группы, и воды или в смеси таких растворителей как циклический углеводородный растворитель, органический растворитель, не содержащий гидроксильные группы, и вода.

На стадии формирования кальциевой соли аторвастатина не происходит выпадение осадка кальциевой или какой-либо другой соли аторвастатина. Хлорированные органические растворители или циклические углеводородные растворители могут быть использованы в таком количестве, которое при получении смеси с органическим растворителем, не содержащим гидроксильные группы, и водой обеспечивает полную растворимость всех компонентов вплоть до последней стадии синтеза, на которой кальциевая соль аторвастатина выпадает в осадок из раствора при добавлении растворителя, в котором продукт мало растворим или является нерастворимым соответственно.

Для получения кальциевой соли аторвастатина могут быть использованы различные источники кальция, например, такие как водный раствор ацетата кальция или хлорида кальция соответственно. Согласно настоящему изобретению возможно использование ацетата кальция или хлорида кальция. А именно, при использовании некоторых других источников кальция, например, таких как гидроксид кальция, необходимо перед осаждением аторвастатина из смеси органических растворителей отфильтровать смесь вследствие того обстоятельство, что гидроксид кальция является менее растворимым в хлорированных органических растворителях по сравнению с ацетатом кальция. Дополнительный недостаток

присутствия гидроксида кальция в реакционной смеси с хлорированным органическим растворителем или циклическим углеводородным растворителем состоит в появлении мутности реакционной смеси, которая оказывает влияние на формирование целевого аморфного аторвастатина, а также на количество примесей, присутствующих в конечном продукте. В этом случае для использования в составе фармацевтических препаратов получаемый продукт необходимо дополнительно подвергать очистке.

Другой целью настоящего изобретения является получение аторвастатина кальция в аморфном состоянии в соответствии со способом, который включает следующие стадии:

а) получение нейтральной реакционной смеси, содержащей натриевую соль аторвастатина, которая растворяется в смеси органического растворителя, не содержащего гидроксильные группы, например, такого как тетрагидрофуран, и воды в соотношении 8:1. Полученная реакционная смесь характеризуется величиной pH в интервале от 6,5 до 8,0;

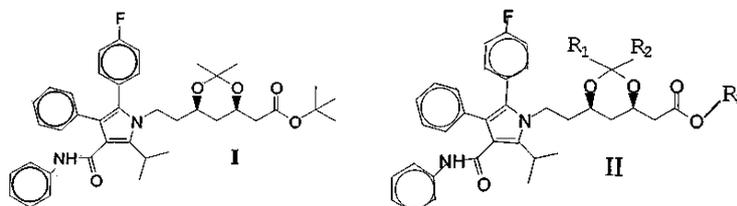
б) к полученному раствору добавляют в количестве от 1 до 5 объемов по отношению к имеющемуся объему хлорированный органический растворитель, выбранный из группы, состоящей из дихлорметана, тетрахлорэтана, трихлорэтана, хлороформа, предпочтительно хлороформа, или циклический углеводородный растворитель, выбранный из группы, состоящей из циклогексана, циклопентана или метилциклогексана, предпочтительно циклогексана, и от 0,5 до 2 объемов насыщенного водного раствора хлорида кальция по отношению к имеющемуся объему. Необязательно в случае используемых хлорированных органических растворителей и обязательно в случае используемых циклических углеводородных растворителей осуществляют разделение органического и водного слоя в делительной воронке. После разделения органический слой сохраняют для дальнейшего использования в процессе синтеза;

в) к реакционной смеси ранее полученной натриевой соли аторвастатина добавляют эквивалентное количество или избыток источника ионов кальция. В качестве источника ионов кальция используют водный раствор ацетата кальция или хлорида кальция, предпочтительно водный раствор ацетата кальция. Продукт - кальциевая соль аторвастатина - формируется в растворе;

г) выделение кальциевой соли аторвастатина проводят в соответствии с известными из предшествующего уровня техники и описанными методиками.

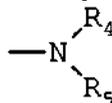
Целью настоящего изобретения также является получение аторвастатина кальция в аморфном состоянии, исходя из соединения формулы I или II без промежуточного выделения кристаллического аторвастатина кальция или неопределенной смеси кристаллического и аморфного аторвастатина кальция. Преимуществом такого способа является то, что он обеспечивает получение конечного продукта, обладающего фармацевтическим качеством, без проведения дополнительной очистки полученного соединения.

Согласно способу, который также является объектом настоящего изобретения, соединение формулы I или II



в которой R_1 и R_2 могут независимо представлять собой водород, алкил, содержащий от одного до трех атомов углерода, фенил, или R_1 и R_2 вместе образуют $(-CH_2)_n$, где n может означать 4 или 5; R_3 может представлять собой алкил с линейной или разветвленной цепью, содержащий от одного до восьми атомов углерода, или циклоалкил, содержащий от одного до шести атомов углерода, R_3 может представлять собой трет-бутил, трет-амил или α, α -диметилбензил,

группа $-O-R_3$ может быть замещена группой следующей формулы:



в которой R_4 и R_5 могут независимо представлять собой

алкил, содержащий от одного до десяти атомов углерода, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бензил или фенил,

или R_4 и R_5 вместе образуют

$-(CH_2)_4-$,

$-(CH_2)_5-$,

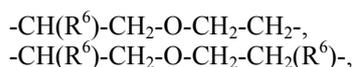
$-(CH(R^6)-CH_2)_3-$,

$-(CH(R^6)-CH_2)_4-$,

$-(CH(R^6)-(CH_2)_2-CH(R^6))-$,

$-(CH(R^6)-(CH_2)_3-CH(R^6))-$,

$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$,



где R^6 представляет собой алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода,

растворяют в растворителе, не содержащем гидроксильные группы, например, таком как тетрагидрофуран.

Полученный раствор подкисляют и перемешивают при температуре от 5 до 40°C, предпочтительно при комнатной температуре, до тех пор, пока по данным тонкослойной хроматографии не перестанут определяться исходные соединения формулы I или II. После этого к раствору добавляют основание, например NaOH, до тех пор, пока величина pH раствора не достигнет значения, составляющего от 8,0 до 14,0, предпочтительно от 9,0 до 12,0. Полученный раствор перемешивают при температуре от 5 до 40°C, предпочтительно при комнатной температуре. К реакционной смеси при интенсивном перемешивании осторожно добавляют кислоту до тех пор, пока величина pH не будет находиться в интервале от 6,5 до 8,0, предпочтительно составит 7,8. Полученная реакционная смесь содержит натриевую соль аторвастатина.

К полученному раствору добавляют в количестве от 1 до 5 объемов по отношению к имеющемуся объему хлорированный органический растворитель, выбранный из группы, состоящей из дихлорметана, трихлорэтана, тетрахлорэтана, хлороформа, предпочтительно хлороформа, или циклический углеводородный растворитель, выбранный из группы, состоящей из циклогексана, циклопентана и метилциклогексана, и также от 0,5 до 2 объемов насыщенного водного раствора хлорида натрия по отношению к имеющемуся объему. Если используют циклический углеводородный растворитель, то полученные слои разделяют, используя делительную воронку. Органический слой сохраняют для дальнейшего проведения процесса получения.

К реакционной смеси или к органическому слою, полученному в результате процесса разделения, добавляют эквивалентное количество или избыток ионов кальция. В качестве источника ионов кальция используют водный раствор ацетата кальция или хлорида кальция, предпочтительно водный раствор ацетата кальция. К органической фазе полученной двухфазной системы добавляют высушивающий агент, например, такой как сульфат магния, который затем удаляют посредством фильтрации. Реакционную смесь дополнительно концентрируют до порогового значения, при котором концентрат еще остается полностью прозрачным, и в течение всего процесса осуществления способа раствор должен постоянно оставаться прозрачным.

Необязательно после этого реакционную смесь концентрируют до приблизительно половины начального объема или до порогового значения, при котором концентрат еще остается полностью прозрачным, причем в течение всего этого процесса раствор должен оставаться совершенно прозрачным. После этого к концентрированной смеси добавляют двукратное количество растворителя, в котором аторвастатин хорошо растворим, например, такого как метанол, этанол или пропанол, и который также смешивается с используемым хлорированным органическим растворителем или циклическим углеводородом, кроме того, добавляют к указанной концентрированной смеси порцию активированного угля. Реакционную смесь перемешивают в течение приблизительно 1 ч и отфильтровывают. Реакционную смесь дополнительно концентрируют до порогового значения, при котором концентрат еще остается полностью прозрачным, причем в течение всего этого процесса раствор должен оставаться совершенно прозрачным.

К полученному концентрату необязательно добавляют растворитель в количестве от 2 до 6 объемов, предпочтительно 3 объема, по отношению к имевшемуся объему. Используют такой растворитель, в котором аторвастатин хорошо растворим, т.е., например, метанол, этанол или пропанол, и который может смешиваться с используемым согласно настоящему изобретению хлорированным органическим растворителем или циклическим углеводородным растворителем, а также с растворителем, используемым на последующей стадии для осаждения аторвастатина кальция. Реакционную смесь затем концентрируют до порогового значения, при котором концентрат еще остается полностью прозрачным, причем в течение всего этого процесса раствор должен все время оставаться совершенно прозрачным.

После этого необязательно добавляют растворитель, в котором аторвастатин кальция не растворяется или мало растворим, в количестве от 0,4 объема до 0,8 объема по отношению к имеющемуся объему. В качестве растворителя можно использовать простой эфир, предпочтительно простой диизопропиловый эфир. Реакционную смесь, полученную таким образом, при интенсивном перемешивании выливают в тот же самый растворитель, используемый в количестве от 4 до 8 объемов по отношению к имеющемуся объему, предпочтительно использовать пятикратный объем того же самого растворителя. Реакционную смесь перемешивают при температуре от 10 до 30°C, предпочтительно при комнатной температуре. На этой стадии формируется осадок целевого продукта - аморфной кальциевой соли аторвастатина. После удаления растворителя фильтрацией необязательно проводят обработку продукта органическим растворителем, в котором кальциевая соль аторвастатина не растворяется или мало растворима, и промывку продукта на фильтре, целевой продукт - аморфную кальциевую соль аторвастатина высушивают в вакууме при температуре от 35 до 45°C.

Еще одним объектом настоящего изобретения являются фармацевтическая композиция и фармацевтическая форма, содержащая аморфный аторвастатин кальция, полученный согласно настоящему

изобретению, и фармацевтически приемлемые добавки. Преимуществом аторвастатина кальция, полученного согласно настоящему изобретению, является то, что впервые при его использовании в фармацевтической промышленности активное соединение не нуждается в дополнительной очистке. Фармацевтическая форма может включать таблетки, капсулы, порошки, облатки, сиропы или суспензии для перорального, парентерального, ректального, трансдермального или назального введения. Фармацевтическая форма может быть получена в соответствии с общепринятыми методиками, известными из предшествующего уровня техники.

Аморфный аторвастатин кальция, полученный согласно настоящему изобретению, используют для получения лекарственных средств, предназначенных для лечения заболеваний, выбранных из группы, состоящей из дислипидемии, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, артериосклероза, сердечно-сосудистых (кардиоваскулярных) заболеваний, заболеваний коронарной артерии, коронарных сердечных заболеваний, нарушений и расстройств кровообращения, воспалительных заболеваний, заболеваний костной системы, расстройства процессинга бета-амилоидного белка-предшественника, такие как болезнь Альцгеймера или синдром Дауна.

Настоящее изобретение проиллюстрировано приведенными ниже примерами. Приведенные примеры служат только для иллюстрации изобретения и, как предполагается, не ограничивают объем изобретения.

Пример 1.

4,37 г трет-Бутил (6-{2-[2-(4-фторфенил)-5-изопропил-3-фенил-4-фенилкарбамоилпиррол-1-ил]этил}-2,2-диметил-[1,3]диоксан-4-ил)ацетата растворяют в 35 мл тетрагидрофурана, затем добавляют 5 мл 10%-ной хлороводородной кислоты и перемешивают полученный раствор при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем добавляют 1,2 г твердого гидроксида натрия и перемешивают дополнительно в течение 3 ч. Величину pH реакционной смеси устанавливают равной 7,8, используя 5N раствор хлороводородной кислоты при комнатной температуре. К полученному раствору добавляют 50 мл хлороформа и 25 мл насыщенного раствора хлорида натрия.

К этому раствору при интенсивном перемешивании добавляют раствор 0,76 г $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в 10 мл воды. Полученную двухфазную систему перемешивают в течение 30 мин при 30°C и затем слои разделяют. Органическую фазу высушивают, используя сульфат магния, и концентрируют. К прозрачному концентрату добавляют метанол и затем полученную смесь еще раз концентрируют.

К прозрачному концентрату добавляют 5 мл простого диизопропилового эфира. Полученный раствор при интенсивном перемешивании добавляют к 100 мл простого диизопропилового эфира. Осуществляют перемешивание в течение 1 ч, фильтруют, после чего осадок обрабатывают, используя 50 мл эфира, фильтруют и полученный осадок на фильтре промывают три раза, используя каждый раз 10 мл эфира. Осадок высушивают в вакууме, составляющем приблизительно 1 мбар при 45°C в течение ночи и получают при этом 3,74 г аморфной кальциевой соли аторвастатина.

Пример 2.

4,37 г трет-Бутил (6-{2-[2-(4-фторфенил)-5-изопропил-3-фенил-4-фенилкарбамоилпиррол-1-ил]этил}-2,2-диметил-[1,3]диоксан-4-ил)ацетата растворяют в 35 мл тетрагидрофурана, затем добавляют 5 мл 10%-ной хлороводородной кислоты и перемешивают полученный раствор при комнатной температуре в течение 15 ч. Добавляют 1,2 г твердого гидроксида натрия и осуществляют перемешивание дополнительно в течение 3 ч. Величину pH реакционной смеси устанавливают равной 7,8, используя 5N раствор хлороводородной кислоты при комнатной температуре. К полученному раствору добавляют 100 мл дихлорметана и 25 мл насыщенного раствора хлорида натрия.

Затем к этому раствору добавляют при интенсивном перемешивании раствор 0,76 г $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в 10 мл воды. Полученную двухфазную систему перемешивают в течение 1 ч при 30°C и разделяют слои. Органическую фазу высушивают, используя сульфат магния, и концентрируют.

К прозрачному концентрату добавляют 5 мл простого диизопропилового эфира. Полученный раствор при интенсивном перемешивании добавляют к 100 мл простого диизопропилового эфира. Осуществляют перемешивание в течение 1 ч, фильтруют, после чего осадок обрабатывают, используя 50 мл эфира, фильтруют и полученный осадок на фильтре промывают три раза, используя каждый раз 10 мл эфира. Осадок высушивают в вакууме, составляющем приблизительно 1 мбар, при 45°C в течение ночи и получают при этом 3,09 г аморфной кальциевой соли аторвастатина.

Пример 3.

4,37 г трет-Бутил (6-{2-[2-(4-фторфенил)-5-изопропил-3-фенил-4-фенилкарбамоилпиррол-1-ил]этил}-2,2-диметил-[1,3]диоксан-4-ил)ацетата растворяют в 35 мл тетрагидрофурана, затем добавляют 5 мл 10%-ной хлороводородной кислоты и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч. Добавляют 1,2 г твердого гидроксида натрия и перемешивают дополнительно в течение 3 ч. Величину pH реакционной смеси устанавливают равной 7,8, используя 5N раствор хлороводородной кислоты при комнатной температуре. К полученному раствору добавляют 50 мл хлороформа и 25 мл насыщенного раствора хлорида натрия.

К этому раствору при интенсивном перемешивании добавляют раствор 0,632 г $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 10 мл

воды. Полученную двухфазную систему перемешивают в течение 30 мин при 30°C, после чего слои разделяют. Органическую фазу высушивают, используя сульфат магния, и концентрируют.

К прозрачному концентрату добавляют 5 мл простого диизопропилового эфира. Полученный раствор при интенсивном перемешивании добавляют к 100 мл простого диизопропилового эфира. Осуществляют перемешивание в течение 1 ч, фильтруют, после чего осадок обрабатывают, используя 50 мл эфира, фильтруют и отделенный осадок на фильтре промывают три раза, используя каждый раз 10 мл эфира. Осадок высушивают в вакууме, составляющем приблизительно 1 мбар, при 45°C в течение ночи с получением при этом 3,65 г аморфной кальциевой соли аторвастатина.

Пример 4.

8,74 г трет-Бутил (6-{2-[2-(4-фторфенил)-5-изопропил-3-фенил-4-фенилкарбамоилпиррол-1-ил]этил}-2,2-диметил-[1,3] диоксан-4-ил)ацетата растворяют в 70 мл тетрагидрофурана, затем добавляют 10 мл 10%-ной хлороводородной кислоты и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем добавляют 2,4 г твердого гидроксида натрия и осуществляют перемешивание дополнительно в течение 3 ч. Величину pH реакционной смеси устанавливают равной 7,8, используя 5Н хлороводородную кислоту при комнатной температуре. К полученному раствору добавляют 70 мл циклогексана и 30 мл насыщенного водного раствора хлорида, затем слои разделяют.

К органической фазе при интенсивном перемешивании добавляют раствор 1,52 г $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в 20 мл воды. Полученную двухфазную систему перемешивают в течение 1 ч при 30°C и затем слои разделяют. Органическую фазу высушивают, используя MgSO_4 , затем MgSO_4 отфильтровывают, полученную смесь упаривают до объема, составляющего приблизительно 60 мл.

Полученный раствор при интенсивном перемешивании добавляют к 200 мл простого диизопропилового эфира. Осуществляют перемешивание в течение 1 ч, фильтруют, после чего осадок обрабатывают, используя 100 мл диэтилового эфира, фильтруют и затем полученный осадок на фильтре промывают три раза, используя каждый раз 20 мл диэтилового эфира. Осадок высушивают в вакууме, составляющем приблизительно 1 мбар, при 45°C в течение ночи, получая при этом 7,08 г аморфной кальциевой соли аторвастатина.

Пример 5.

8,47 г трет-Бутил (6-{2-[2-(4-фторфенил)-5-изопропил-3-фенил-4-фенилкарбамоилпиррол-1-ил]этил}-2,2-диметил-[1,3]диоксан-4-ил)ацетата растворяют в 70 мл тетрагидрофурана, затем добавляют 10 мл 10%-ной хлороводородной кислоты и перемешивают полученный раствор при комнатной температуре в течение 15 ч. Добавляют 2,4 г твердого гидроксида натрия, перемешивание осуществляют дополнительно в течение 3 ч. Величину pH реакционной смеси устанавливают равной 7,8, используя 5Н раствор хлороводородной кислоты при комнатной температуре. К полученному раствору добавляют 70 мл циклогексана и 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Затем слои разделяют.

К верхнему слою при интенсивном перемешивании добавляют раствор 1,52 г $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в 20 мл воды. Полученную двухфазную систему перемешивают в течение 1 ч при 30°C и затем слои разделяют.

Органическую фазу высушивают, используя MgSO_4 , затем MgSO_4 отфильтровывают и остаток упаривают до объема приблизительно 50 мл, после чего добавляют 100 мл метанола и 0,874 г активированного угля. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч, затем активированный уголь отфильтровывают. Полученную смесь концентрируют до объема, составляющего приблизительно 20 мл.

К прозрачному концентрату добавляют 10 мл простого диизопропилового эфира. Полученный раствор при интенсивном перемешивании добавляют к 200 мл простого диизопропилового эфира. Осуществляют перемешивание в течение 1 ч, фильтруют, после чего осадок обрабатывают, используя 100 мл диэтилового эфира, затем фильтруют и полученный осадок на фильтре промывают три раза, используя каждый раз 20 мл диэтилового эфира. Осадок высушивают в вакууме, составляющем приблизительно 1 мбар, при 45°C в течение ночи с получением при этом 5,83 г аморфной кальциевой соли аторвастатина.

Полученные образцы аморфной кальциевой соли аторвастатина анализируют, используя рентгеноструктурный дифракционный анализ порошка, полученные порошковые рентгеновские дифрактограммы приведены на фиг. 1-5.

Порошковые рентгеновские дифрактограммы снимают на дифрактометре "Philips PW1710" при отражении. Прибор регулярно калибруют, используя силиконовый стандарт. Используют обычный держатель для образцов "Philips back-loading". Хранение образцов, закрепление образцов и регистрацию данных осуществляют при комнатной температуре. Параметры прибора: CuK_α излучение (30 мА, 40 кВ, $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, регулируемая дивергентная щель (площадь облучения приблизительно $12 \times 16 \text{ мм}$), приемная щель 0,4 мм, графитовый монохроматор на втором участке, сцинтилляционный счетчик. Параметры регистрации данных: интервал углов 2θ от 4 до 37° , сканирование с шагом $0,04^\circ 2\theta$, время интегрирования 1 с для каждого шага.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения аморфного аторвастатина кальция, включающий получение кальциевой соли аторвастатина в смеси растворителей, состоящей из циклического углеводородного растворителя, вы-

бранного из циклопентана и метилциклогексана, органического растворителя, не содержащего гидроксильные группы, и воды, при осуществлении способа используют источник ионов кальция, выбранный из группы, состоящей из ацетата кальция и хлорида кальция.

2. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по п.1, отличающийся тем, что циклический углеводородный растворитель представляет собой циклопентан.

3. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по п.1, отличающийся тем, что циклический углеводородный растворитель представляет собой метилциклогексан.

4. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по п.1, отличающийся тем, что органический растворитель, не содержащий гидроксильные группы, представляет собой тетрагидрофуран.

5. Способ получения аморфного аторвастатина кальция, включающий:

а) получение нейтральной реакционной смеси, содержащей натриевую соль аторвастатина,

б) добавление циклического углеводородного растворителя, выбранного из группы, состоящей из циклопентана и метилциклогексана,

в) добавление эквивалентного количества или избытка источника ионов кальция, выбранного из группы, состоящей из ацетата кальция и хлорида кальция,

г) выделение аторвастатина кальция.

6. Способ получения аморфного аторвастатина кальция, включающий:

а) получение нейтральной реакционной смеси, содержащей натриевую соль аторвастатина,

б) добавление циклического углеводородного растворителя, выбранного из группы, состоящей из циклогексана, циклопентана и метилциклогексана,

в) разделение органического слоя и водного слоя,

г) добавление к органическому слою эквивалентного количества или избытка источника ионов кальция, выбранного из группы, состоящей из ацетата кальция и хлорида кальция,

д) выделение аторвастатина кальция.

7. Способ получения аморфного аторвастатина кальция, включающий:

а) получение нейтральной реакционной смеси, содержащей натриевую соль аторвастатина,

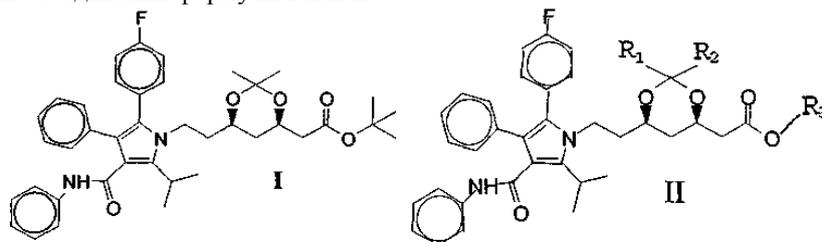
б) добавление хлорированного органического растворителя, выбранного из группы, состоящей из дихлорметана, трихлорэтана, тетрахлорэтана и хлороформа, в количестве от одного до пяти объемов по отношению к имеющемуся объему раствора, полученного на стадии а),

в) добавление эквивалентного количества или избытка источника ионов кальция, выбранного из группы, состоящей из ацетата кальция и хлорида кальция,

г) выделение аторвастатина кальция.

8. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по любому из пп.5-7, отличающийся тем, что нейтральную реакционную смесь, содержащую натриевую соль аторвастатина, получают способом, который включает следующее:

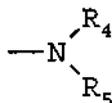
а) растворение соединения формулы I или II



в которой R_1 и R_2 могут независимо представлять собой водород, алкил, содержащий от одного до трех атомов углерода, фенил, или R_1 и R_2 объединяются вместе с образованием при этом группы $(-CH_2)_n$, в которой n может означать 4 или 5;

R_3 может представлять собой алкил с линейной или разветвленной цепью, содержащий от одного до восьми атомов углерода, или циклоалкил, содержащий от одного до шести атомов углерода,

группа $-O-R_3$ может быть замещенной группой следующей формулы:



в которой R_4 и R_5 могут независимо представлять собой алкил, содержащий от одного до десяти атомов углерода, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бензил или фенил, или R_4 и R_5 объединяются вместе с формированием при этом группы $-(CH_2)_4$ -, $-(CH_2)_5$ -, $-(CH(R^6)-CH_2)_3$ -, $-(CH(R^6)-CH_2)_4$ -, $-(CH(R^6)-(CH_2)_2-CH(R^6))$ -, $-(CH(R^6)-(CH_2)_3-CH(R^6))$ -, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ -, $-CH(R^6)-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ -, $-CH(R^6)-CH_2-O-CH_2-CH_2(R^6)-$, где R^6 означает алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода,

в органическом растворителе, не содержащем гидроксильные группы;

б) получение натриевой соли аторвастатина в нейтральной реакционной смеси.

9. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по п.8, отличающийся тем, что органиче-

ский растворитель, не содержащий гидроксильные группы, представляет собой тетрагидрофуран.

10. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по любому из пп.5-7, отличающийся тем, что нейтральная реакционная смесь, включающая натриевую соль аторвастатина, имеет величину pH от 6,5 до 8,0.

11. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по п.7, отличающийся тем, что хлорированный органический растворитель представляет собой хлороформ.

12. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по п.7, отличающийся тем, что хлорированный органический растворитель представляет собой дихлорметан.

13. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по п.6, отличающийся тем, что циклический углеводородный растворитель представляет собой циклогексан.

14. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по п.5 или 6, отличающийся тем, что циклический углеводородный растворитель представляет собой циклопентан.

15. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по п.5 или 6, отличающийся тем, что циклический углеводородный растворитель представляет собой метилциклогексан.

16. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по п.5 или 6, отличающийся тем, что циклический углеводородный растворитель добавляют в количестве от 1 до 5 объемов по отношению к имеющемуся объему раствора.

17. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по любому из пп.5-7, отличающийся тем, что одновременно с добавлением хлорированного органического растворителя или циклического углеводородного растворителя также добавляют насыщенный водный раствор хлорида натрия в количестве от 0,5 до 2 объемов по отношению к имеющемуся объему раствора.

18. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по любому из пп.5-7, отличающийся тем, что выделение аторвастатина кальция включает добавление растворителя, в котором аторвастатин кальция плохо растворим.

19. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по п.18, отличающийся тем, что растворитель, в котором аторвастатин кальция плохо растворим, представляет собой простой эфир.

20. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по п.19, отличающийся тем, что растворитель, в котором аторвастатин кальция плохо растворим, представляет собой диизопропиловый простой эфир.

21. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по любому из пп.5-7, отличающийся тем, что выделение аторвастатина кальция включает:

а) добавление растворителя, в котором аторвастатин кальция хорошо растворим,

б) концентрирование полученной смеси,

в) добавление растворителя, в котором аторвастатин кальция плохо растворим, то есть в результате такого действия аторвастатин кальция отделяется от реакционной смеси.

22. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по п.21, отличающийся тем, что растворитель, в котором аторвастатин кальция хорошо растворим, выбирают из группы, состоящей из метанола, этанола и пропанола.

23. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по п.22, отличающийся тем, что растворитель, в котором аторвастатин кальция хорошо растворим, представляет собой метанол.

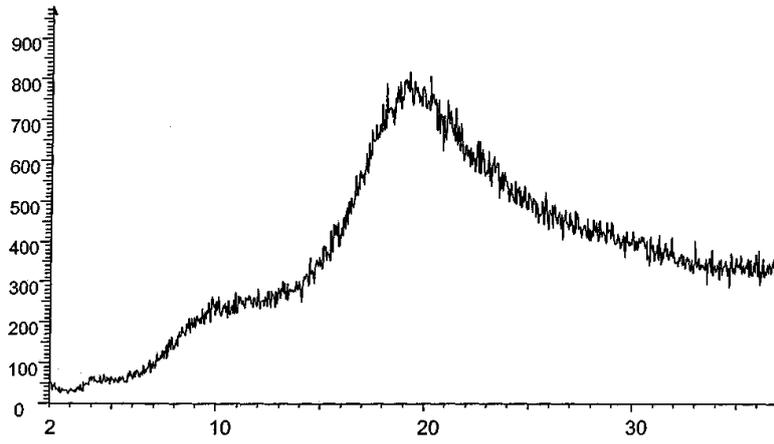
24. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по п.21, отличающийся тем, что растворитель, в котором аторвастатин кальция плохо растворим, представляет собой простой эфир.

25. Способ получения аморфного аторвастатина кальция по п.24, отличающийся тем, что растворитель, в котором аторвастатин кальция плохо растворим, представляет собой диизопропиловый простой эфир.

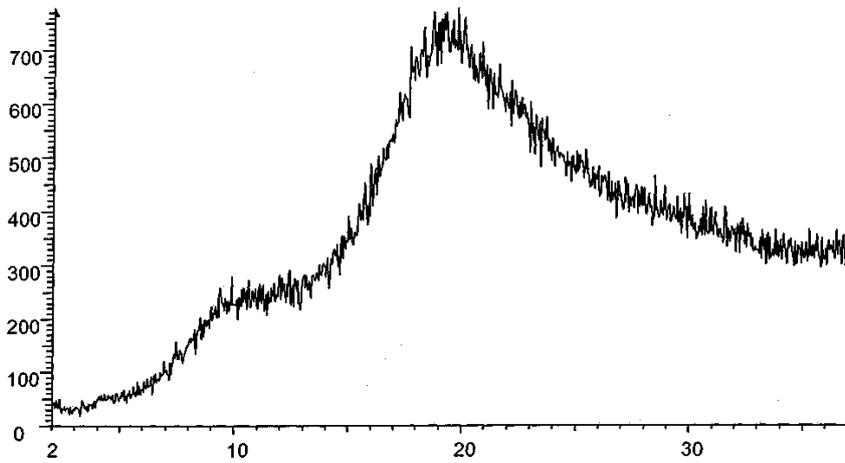
26. Применение аморфного аторвастатина кальция, полученного способом по любому из пп.1-25, для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, выбранных из группы, состоящей из дислипидемии, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, артериосклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний коронарной артерии, коронарных сердечных заболеваний, нарушений и расстройств кровообращения, воспалительных заболеваний, заболеваний костной системы, расстройства процессинга бета-амилоидного белка-предшественника, такие как болезнь Альцгеймера или синдром Дауна.

27. Фармацевтическая форма, включающая аморфный аторвастатин кальция, полученный способом по любому из пп.1-25, и фармацевтически приемлемые ингредиенты.

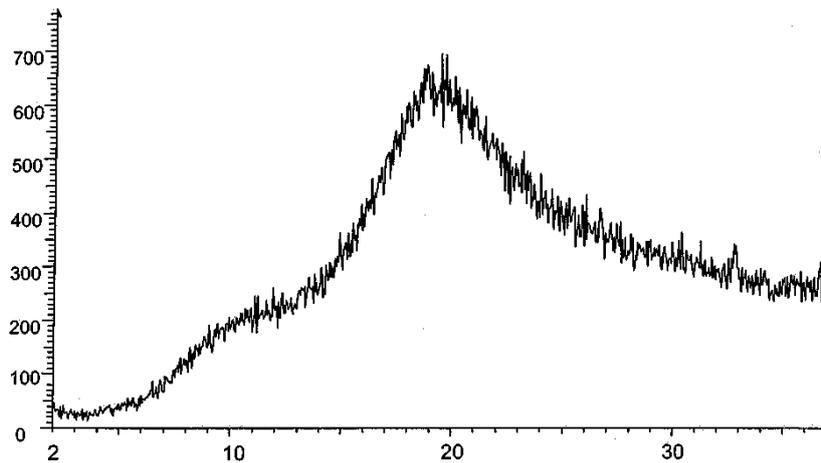
013500



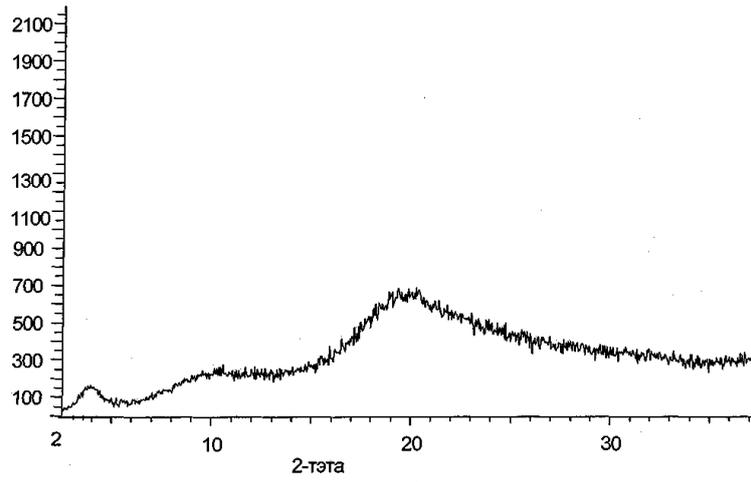
2-тэта
Фиг. 1



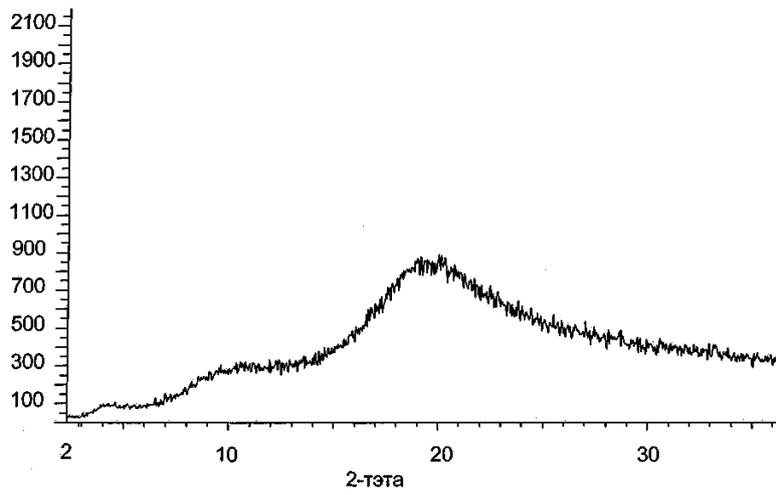
2-тэта
Фиг. 2



2-тэта
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

