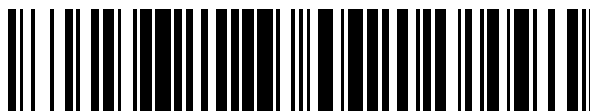


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 802**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2009 E 09776534 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 2419407**

54 Título: **Procedimiento mejorado para la preparación de fluvastatina y sales de la misma**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.03.2013**

73 Titular/es:

**PHARMATHEN S.A. (100.0%)  
6, Dervenakion str.  
15351 Pallini Attikis, GR**

72 Inventor/es:

**KOFTIS, THEOHARIS, V.;  
PANAGIOTIDIS, THEODOROS;  
SONI, ROHIT, RAVIKANT y  
LITHADIOTI, ALEXANDRA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 398 802 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento mejorado para la preparación de fluvastatina y sales de la misma

## 5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de fluvastatina y sales o derivados farmacéuticamente aceptables de la misma y, en particular, a un procedimiento en un solo recipiente para la producción a gran escala de fluvastatina o sales de la misma y a preparados farmacéuticos que contienen dichos compuestos.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

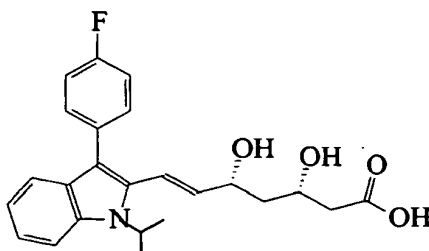
Fluvastatina pertenece a una clase de fármacos denominada estatinas que actúan como inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima-A (HMG-CoA) reductasa. Las estatinas son eficaces para reducir partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el torrente sanguíneo y se utilizan para el tratamiento de la hipercolesterolemia y de la hiperlipoproteinemia. Además de ello, son muy útiles para prevenir la enfermedad cardiaca coronaria (CHD) que continúa siendo un problema de salud principal en los países desarrollados.

Fluvastatina se utiliza en forma de fluvastatina sódica, que es más deseable, ya que puede formularse de manera más eficaz. Esto es importante, ya que las formulaciones necesitan cumplir determinados requisitos y especificaciones farmacéuticos. Fluvastatina sódica puede formularse fácilmente en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, polvos y otras formas de administración oral.

Fluvastatina sódica se designa químicamente como (3*RS*, 5*SR*, 6*E*)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-indol-2-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoato sódico.

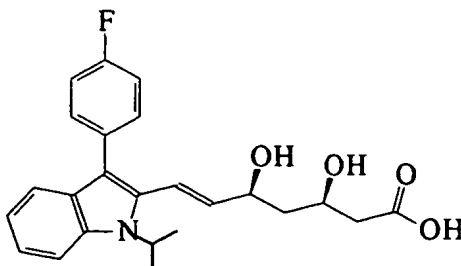
Fluvastatina es una mezcla racémica de los enantiómeros (3*R*, 5*S*) y (3*S*, 5*R*) y presenta la siguiente fórmula estructural:

(I)



30 ácido (3*R*, 5*S*, 6*E*)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-indol-2-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico

(II)



ácido (3*S*, 5*R*, 6*E*)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-indol-2-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico

35 A estos dos isómeros se les denomina también isómeros *sin*-diol y los otros isómeros de la misma estructura química se denominan *anti*-isómeros.

Fluvastatina y su sal sódica y métodos para su preparación se describieron por primera vez en el documento EP-B-114 027, en donde fluvastatina sódica se obtiene mediante hidrólisis de éster metílico de fluvastatina con hidróxido de sodio en etanol, seguido de liofilización. Además, también se han descritos varios procedimientos para la preparación de fluvastatina sódica, que incluyen un cierto número de formas polimórficas de la misma. Sin embargo, la liofilización es un proceso costoso y laborioso a gran escala.

Los procedimientos de la técnica anterior para la preparación de fluvastatina sódica presentan la desventaja de un rendimiento no satisfactorio del producto. Además de ello, el compuesto comprende a menudo cantidades significativas de impurezas, y las reacciones químicas pueden requerir de un largo período de tiempo hasta que se completan.

También es conocido que fluvastatina sódica pura existe en forma amorfa y que hidratos/solvatos de fluvastatina sódica se pueden fácilmente convertir en otras formas cristalinas durante el almacenamiento. Además, la pureza es de gran importancia con relación a los ingredientes farmacéuticos activos tales como fluvastatina, que han de considerarse sobre una base a largo plazo, dado que la impureza puede acumularse con el tiempo y puede provocar efectos secundarios indeseados. Por lo tanto, por el bien de la estabilidad y la pureza química es ventajoso fabricar fluvastatina sódica anhidra en una forma amorfa esencialmente pura.

El documento WO 2006/038219 describe un procedimiento para la preparación de fluvastatina sódica amorfa, en el que disoluciones en metanol de NaOH y éster *terc*-butílico de fluvastatina se combinan y agitan. Cuando se completa la reacción, la masa de la reacción se concentra dos veces, se disuelve en metanol y se filtra. El rendimiento de dicho procedimiento es muy bajo, menor que 50%. Además de ello, NaOH se añade en exceso, pero no se lleva a cabo un tratamiento acuoso para separar las impurezas inorgánicas.

El documento WO 2004/113292 describe un procedimiento para la preparación de fluvastatina sódica amorfa, que comprende disolver éster metílico de fluvastatina en acetona, añadir una disolución de NaOH en metanol, agitar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante una noche y aislar el producto mediante filtración bajo nitrógeno. El producto final se seca durante 24 horas. De acuerdo con otra realización, fluvastatina sódica se disuelve en 1,4-dioxano a temperatura elevada y luego la disolución se enfría hasta la temperatura ambiente y se agita durante 70 horas para inducir la precipitación de fluvastatina sódica amorfa. El rendimiento en ambos procedimientos es del 90%, y ambos procedimientos requieren un tiempo de reacción prolongado, y no se lleva a cabo ningún tratamiento adicional para separar las impurezas. Además, el uso de 1,4-dioxano a gran escala y a temperatura elevada es extremadamente peligroso, ya que este disolvente se considera como un posible carcinógeno por parte de la International Agency for Research on Cancer. Estos procedimientos son obviamente no factibles para la práctica industrial.

El documento EP-A-1847529 describe un procedimiento de hidrólisis selectivo para la producción a gran escala de fluvastatina, en el que sólo se hidroliza el isómero *sin* deseado, y los anti-isómeros indeseados permanecen sin cambiar y pueden ser fácilmente separados mediante extracción. La pureza diastereoisomérica del compuesto resultante se controla por parte de dos factores, a saber la pureza diastereoisomérica del éster que reacciona y de las cantidades de los reactivos y disolventes. A pesar de que dicho procedimiento parece ser menos costoso para conseguir una estereoselección a gran escala, no se describe sin embargo aislamiento alguno del producto a través de filtración, más bien la destilación de disolventes hasta que se obtenga un sólido húmedo, dejando cuestionado el contenido de otras impurezas.

A pesar de que cada una de las patentes anteriores representa un intento de superar el uso de material costoso y peligroso, sigue existiendo la necesidad de un procedimiento económico y más seguro para la producción a gran escala que proporcione el mayor rendimiento con una mayor pureza.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de fluvastatina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma o sus derivados, que supere las deficiencias de los procedimientos de la técnica anterior y que resulte en una producción industrial económica, sin sacrificar el rendimiento y la calidad del producto.

Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un método mejorado para la preparación de fluvastatina o sales de la misma o sus derivados, seleccionando los reaccionantes, catalizadores, sistemas disolventes y condiciones apropiados utilizados durante las reacciones orgánicas, de modo que aumentan la pureza (tanto la pureza química como la pureza óptica) y el rendimiento de la reacción y se minimiza la presencia de cualesquiera contaminantes y subproductos formados.

Objeto adicional de la presente invención consiste en proporcionar un método mejorado para la preparación de fluvastatina o sales de la misma, o sus derivados, utilizando condiciones de reacción más suaves y seguras, que

ayude a proteger el medio ambiente y el personal.

De acuerdo con los objetos anteriores de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de fluvastatina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma o sus derivados, que comprende las siguientes etapas:

- a) disolución de (3*R*\*,5*S*\*,6*E*)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-indol-2-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoato de 1,1-dimetiletilo, también conocido como éster *terc*-butílico de fluvastatina, en una mezcla de tolueno y metanol;
- b) adición de disolución acuosa de NaOH a la disolución obtenida de la etapa a);
- c) separación de fases de la masa de reacción;
- d) concentración de las capas acuosas reunidas para obtener una suspensión acuosa;
- e) filtración del sólido precipitado suspendido y lavado con agua para obtener una pasta espesa;
- f) disolución del sólido en THF, filtración a través de celite o un filtro de cartucho y adición de ciclohexano a la disolución en THF transparente y agitación del producto precipitado durante aproximadamente tres horas y enfriamiento gradual hasta aproximadamente 25°-30°C;
- g) filtración y lavado del sólido obtenido con ciclohexano; y
- h) disolución de la torta húmeda obtenida en metanol, filtración y secado por pulverización.

Realizaciones preferidas de la presente invención se recogen en las reivindicaciones 2 a 14 dependientes.

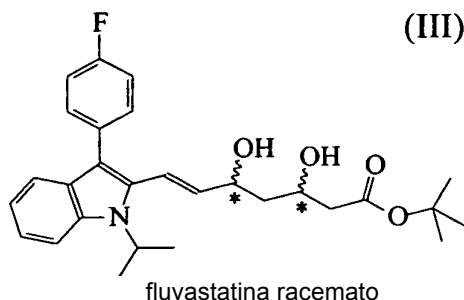
Otros objetos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a la vista de la siguiente descripción detallada.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de fluvastatina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma en una forma estable, el cual se caracteriza por un tiempo de reacción esencialmente más corto, condiciones de reacción más suaves y seguras sin sacrificar el rendimiento ni la calidad del producto y el bajo coste de los reaccionantes y reactivos.

De acuerdo con la presente invención, el procedimiento para la preparación de fluvastatina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma o sus derivados, comprende las siguientes etapas:

Un compuesto de fórmula (III), (3*R*\*,5*S*\*,6*E*)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-indol-2-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoato de 1,1-dimetiletilo, es decir, éster *terc*-butílico de fluvastatina, se añade en una mezcla de tolueno y metanol (aproximadamente 2:1, v/v) y la mezcla se agita a aproximadamente 25°C-30°C hasta que se obtiene una disolución transparente;



Una disolución acuosa de NaOH (al 10%, p/v) se añade a la disolución obtenida en la etapa a) al tiempo que se agita y mantiene la temperatura de la disolución a aproximadamente 25°C-30°C durante aproximadamente 3-5 horas.

La masa de la reacción se deja sedimentar en dos capas y subsiguientemente la capa acuosa se lava utilizando tolueno, y la capa orgánica reunida se extrae con agua desmineralizada (DM) y después se desechan las capas orgánicas.

Las capas acuosas reunidas se concentran en vacío hasta aproximadamente 3,0-3,5 veces del volumen del material de partida y la suspensión acuosa del sólido precipitado se agita durante aproximadamente tres horas y se enfría gradualmente hasta aproximadamente 15-20°C.



El procedimiento de la presente invención se demostrará con mayor detalle con referencia a los siguientes ejemplos que se proporcionan a modo de ilustración solamente y que no deben considerarse como limitantes del alcance de la reacción de modo alguno.

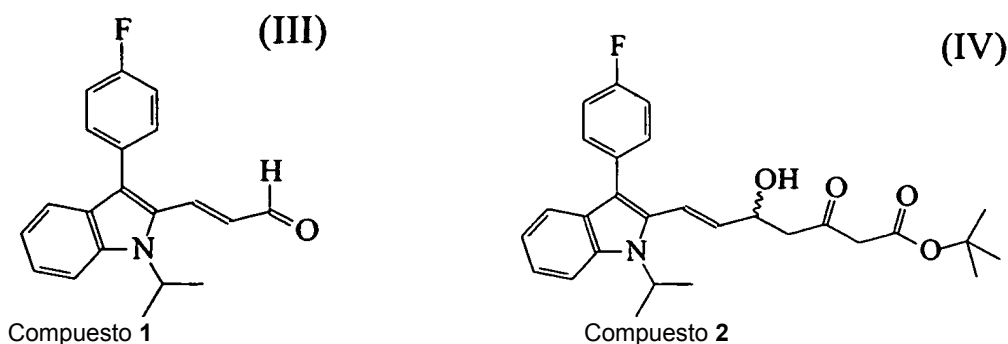
5 Ejemplo 1: Preparación de (3R, 5S, 6E)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoato de 1,1-dimetiletilo

10 26 g de NaH se disuelven en 200 ml de THF a 20-30°C y se agita durante 10-15 min. Esta disolución se enfría hasta aproximadamente 0°C y se añade una disolución de 106 ml de acetoacetato de *terc*-butilo en 200 ml de THF a lo largo de un período de aproximadamente 15 min, al tiempo que se agita y se mantiene la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla se agita por debajo de 5°C durante 2 horas adicionales, seguido de la adición de 278 ml de *n*-BuLi (1,6 M en hexano) a lo largo de un período de 30-60 min, y se agita por debajo de 5°C durante otros 120 min. La masa de reacción se enfría hasta aproximadamente -10°C, se añade una disolución de 100 g de 3-(4-fluorofenil)-1-(metiletil)-1H-indol-2-carboxialdehído (compuesto 1, fórmula III) en 230 ml de THF a lo largo de un período de 15-30 min, manteniendo la temperatura por debajo de -5°C. La masa de la reacción se agita por debajo de -5°C durante 60 min, se enfría bruscamente con aprox. 200-250 ml de HCl 6,0 N, al tiempo que se mantiene la temperatura por debajo de 10°C (manteniendo el pH entre 6,0 - 7,0) y luego se añaden 50 ml de H<sub>2</sub>O. Esta masa de la reacción se agita durante 15-30 min.

20 La masa de reacción se separa en fases en dos capas. La capa acuosa se extrae dos veces con tolueno (250 ml y 150 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavan de nuevo con salmuera (200 ml) y se concentran a presión reducida proporcionando el compuesto 2 (fórmula IV) en forma de un aceite espeso. La disolución del compuesto 2 en 800 ml de THF y 200 ml de metanol, la adición de 76 ml de dietilmetoxiborano (al 50% en THF) y la masa de reacción se enfría hasta -78°C, se añaden 20 g de borohidruro de sodio y, después de completarse la reacción, la masa se calienta hasta -25°C. Se enfría bruscamente con 800 ml de agua y 100 ml de peróxido de hidrógeno (al 30% p/v), y la masa de reacción se calienta hasta 25°C. Se añaden 500 ml de tolueno. La masa de reacción se filtra para separar los sólidos inorgánicos. El filtrado se transfiere a un embudo separador para la separación de fases.

30 Los sólidos inorgánicos se suspenden en 300 ml de tolueno, se calientan hasta 35-40°C y se separan por filtración. Las aguas madre se utilizan para extraer la fase acuosa obtenida de la separación de fases. Las capas orgánicas se reúnen y se lavan con 200 ml de tiosulfato de sodio ac. (al 2,5% p/v) y se concentran para dar una masa sólida bruta que se re-cristaliza dos veces con la mezcla de tolueno y ciclohexano (150 ml/600 ml la primera, 200 ml/500 ml la segunda) para proporcionar 105-110 g de (3R,5S,6E)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoato en una pureza del 99,8-99,9% y con el anti-isómero menos de 0,7%.

35



40 Ejemplo 2: Preparación de fluvastatina sódica amorfa

A un matraz de fondo redondo de tres bocas, 100 g de (3R,5S,6E)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoato, preparado de acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente invención, se añaden a una mezcla de 1100 ml de tolueno y 500 ml de metanol bajo agitación a 25°C-30°C. La mezcla se agita a la misma temperatura hasta que se disuelva el material (dura aproximadamente 15 min). Después, se añaden 100 ml de disolución al 10% de NaOH (p/v) en el espacio de 1-2 minutos a 25-35°C.

45 Después de agitar a 25-30°C durante aproximadamente 5 horas, la masa de reacción se transfiere a un embudo separador. La capa acuosa separada se lava con 200 ml de tolueno. Las capas orgánicas se reúnen y se extraen con 400 ml de agua DM. La capa orgánica se desecha. Las capas acuosas reunidas se transfieren de nuevo a un embudo separador para separar cualquier disolvente orgánico residual, y la capa acuosa se concentra en vacío

5 hasta aproximadamente 2,8-3,2 volúmenes (referidos al material de partida). La suspensión se agita durante tres horas, al tiempo que se enfría gradualmente hasta 15°C-20°C. El sólido precipitado se filtra, se lava con 50 ml de H<sub>2</sub>O y se disuelve en 200 ml de THF a 50°C. Se añaden 1500 ml de ciclohexano a la disolución transparente resultante. La suspensión se agita durante tres horas, al tiempo que se enfría gradualmente hasta 25°C-30°C. El sólido precipitado se filtra y se lava con 3 x 100 ml de ciclohexano. La torta húmeda resultante se disuelve en 1000 ml de metanol y se seca por atomización a 100°C para proporcionar 85-90 g de fluvastatina sódica amorfa con una pureza mayor que 99,9% y con los anti-isómeros menores que 0,5%.

10 Ejemplo 3: Preparación de (3R, 5S, 6E)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoato de 1,1-dimetiletilo

El producto preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 se re-cristaliza una vez más utilizando el mismo sistema disolvente que en la cristalización previa del Ejemplo 1 de la presente invención.

15 El rendimiento obtenido es 95 g de (3R, 5S, 6E)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoato con una pureza mayor que 99,9% y los anti-isómeros menores que 0,2%.

Ejemplo 4: Preparación de fluvastatina sódica amorfa

20 Se sigue el procedimiento de acuerdo con el Ejemplo 2 utilizando el producto preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3 de la presente invención. El rendimiento obtenido es 85 – 90 g de fluvastatina sódica amorfa en una pureza mayor que 99,9% y que tiene menos de 0,1% de los anti-isómeros.

25 La presente invención describe un procedimiento de fabricación a gran escala para la preparación de fluvastatina sódica en una forma estable y con una elevada pureza a un coste de producción relativamente bajo en comparación con los procedimientos disponibles para preparar productos similares.

30 Por lo tanto, la fluvastatina sódica amorfa de acuerdo con el procedimiento de la presente invención se obtiene con un excelente rendimiento (superior al 90%), con una elevada pureza (superior al 99,8%) directamente a partir de éster *terc*-butílico de fluvastatina, sin ningún aislamiento ni secado en ninguna fase intermedia. Este es un proceso industrial avanzado capaz de proporcionar fluvastatina sódica de elevada calidad a escala de múltiples toneladas, cumpliendo con mucho las especificaciones de la Farmacopea de EE.UU.

35 Aun cuando la presente invención se ha descrito con respecto a las realizaciones particulares, resultará evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones en la invención sin apartarse del espíritu y alcance de la misma, según se define en las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

- 1.- Procedimiento para la preparación de fluvastatina sódica amorfa, que comprende:
- 5 a) disolución de (3*R*\*,5*S*\*,6*E*)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1*H*-indol-2-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoato de 1,1-dimetiletilo, también conocido como éster *terc*-butílico de fluvastatina, en una mezcla de tolueno y metanol;
  - b) adición de disolución acuosa de NaOH a la disolución obtenida de la etapa a);
  - c) separación de fases de la masa de reacción;
  - d) concentración de las capas acuosas reunidas para obtener una suspensión acuosa;
  - 10 e) filtración del sólido precipitado suspendido y lavado con agua para obtener una pasta espesa;
  - f) disolución del sólido en THF, filtración a través de celite o un filtro de cartucho y adición de ciclohexano a la disolución en THF transparente y agitación del producto precipitado durante aproximadamente tres horas y enfriamiento gradual hasta aproximadamente 25°-30°C;
  - g) filtración y lavado del sólido, así obtenido, con ciclohexano; y
  - 15 h) disolución de la torta húmeda obtenida en metanol, filtración y secado por pulverización.
- 2.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la concentración de la disolución de la etapa a) está en el intervalo de 4% a 10%, preferiblemente 6,5%.
- 3.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la relación de tolueno a metanol está en el intervalo de 5:1 a 1:5 (v/v), preferiblemente 2:1 (v/v).
- 20 4.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la relación molar de éster *terc*-butílico de fluvastatina a NaOH es ligeramente inferior a 1.
- 25 5.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la masa de reacción de la etapa b) se mantiene a aproximadamente 25-30°C durante aproximadamente 3 a 5 horas.
- 6.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que durante la separación de fases, la capa acuosa se lava con tolueno y la capa orgánica se extrae con agua DM, dichas capas acuosas se reúnen y dichas capas orgánicas se desechan.
- 30 7.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las capas acuosas reunidas se concentran en vacío hasta aproximadamente ¼ de su volumen y 2,8-3,2 veces el volumen del material de partida.
- 35 8.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la suspensión acuosa obtenida en la etapa d) se agita durante aproximadamente 3 horas y se enfría gradualmente hasta aproximadamente 15°-20°C.
- 9.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la relación de THF y ciclohexano está en el intervalo de 1:5 a 1:10 (v/v), preferiblemente 1:7,5 (v/v).
- 40 10.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el secado por atomización se realiza a 100°C.