ZLATO PRIZNANJE

Postopek za pripravo ezetimiba in njegovih derivatov

Avtorji: dr. Anton Štimac, dr. Barbara Mohar, dr. Davor Kiđemet, Mojca Bevc, dr. Rok Zupet, Andrej Gartner, dr. Vesna Krošelj, dr. Matej Smrkolj, dr. Gregor Sedmak, dr. Primož Benkič, Alen Kljajić, dr. Miha Plevnik

Podjetje: KRKA, d. d., Novo mesto

Kratek opis inovacije

Cilj inovacije je bil razvoj novega, patentno neodvisnega postopka sinteze hipolipemika ezetimiba, kar nam je uspelo s pretvorbo dostopnega azetidinonskega intermediata 1 z metoksikarbonil-etilnim fragmentom. Za uporabo v industriji je najboljši postopek, pri katerem metilni ester 1 z benzilno zaščitno skupino pretvorimo z N,O-dimetilhidroksilaminom v prisotnosti dietilaluminijevega klorida v N-metil-N-metoksikarboksamidni derivat 2. Ta reagira s 4-fluorofenilmagnezijevim bromidom do arilketona 4. Ključno stopnjo inovacije predstavlja stereoselektivna redukcija arilketona 4 do O-substituiranega ezetimiba 6 s transfer hidrogeniranjem v prisotnosti rutenijevega kompleksa z optično aktivnimi N-sulfamoil-1,2-etilendiaminskimi ligandi nove generacije (npr. 5). Z uporabo rutenijevega kompleksa 5, ki ga pripravimo iz dikloro-(mezitilen)rutenij(II) dimera in N-[(1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-piperidin-1-sulfonamida, nastane kristalinični O-benzilezeti-mib 6 z 88-90-odstotnim diastereomernim presežkom, ki ga dalje pretvorimo v ezetimib 7 s katalitskim debenziliranjem z vodikom v prisotnosti paladija na oglju. S sledečo kristalizacijo dobimo kemijsko in stereoizomerno čisto učinkovino. Postopek smo uspešno prenesli tudi v industrijsko merilo in ga danes uspešno uporabljamo v redni kemijski proizvodnji. Patentna prijava opisuje še sestave in procese izdelave farmacevtskih formulacij, ki vsebujejo na opisane načine pripravljeno (sintetizirano) zdravilno učinkovino.