

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 239/42 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510005170.X

[45] 授权公告日 2008 年 4 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 100378081C

[22] 申请日 2003.1.27

[21] 申请号 200510005170.X

分案原申请号 03802877.8

[30] 优先权

[32] 2002.1.28 [33] US [31] 60/352,316

[32] 2002.5.24 [33] US [31] 60/383,188

[73] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 G-P·陈 P·K·卡帕

E·M·勒泽尔 U·博伊特勒

W·佐格 M·J·吉尔吉斯

[56] 参考文献

EP0520406A 1992.12.30

CN1589263A 2005.3.2

Bioorganic & medicinal chemistry. Mikio Suzuki et. al., 2727. 2743, Synthesis and Biological Evaluations of Quinoline. based HMG. CoA Reductase Inhibitors. 2001

Tetrahedron: Asymmetry. Annunziata Soriente et. al., 2255. 2258, Enantioselective aldol condensation of 1,3. bis. (trimethylsilyloxy). 1. methoxy. buta. 1,3. dienepromoted by chiral Ti(IV)/BINOL complex. 2000

审查员 张春艳

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄草生 安佩东

权利要求书 8 页 说明书 27 页

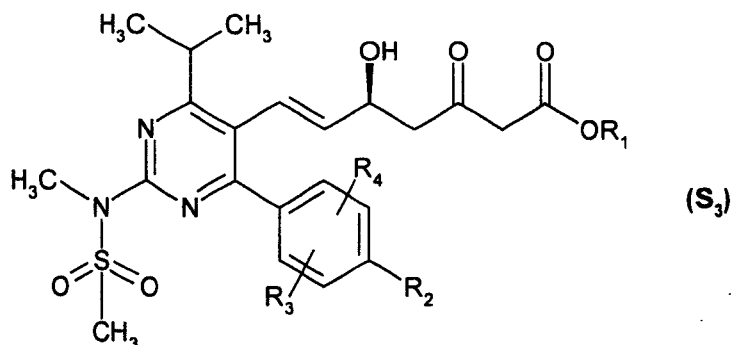
[54] 发明名称

制备有机化合物的方法

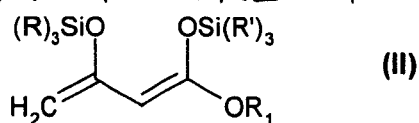
[57] 摘要

本发明涉及一种制备碱金属盐的方法, 包括:

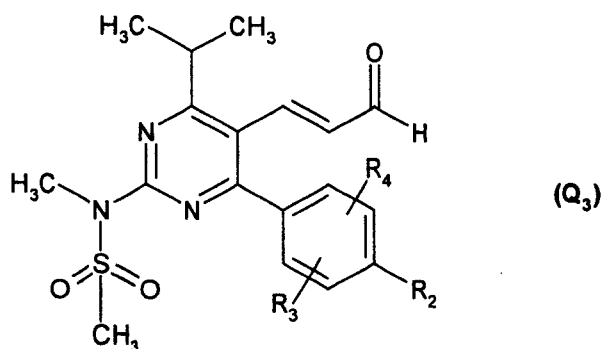
(a) 将二甲硅烷氧基二烯与醛在钛(IV)催化剂的存在下在惰性溶剂中缩合生成 5(S)-羟基-3-酮基酯; (b) 将 5(S)-羟基-3-酮基酯在二(低级烷基)甲氧基硼烷的存在下还原为 3(R), 5(S)-二羟基酯; 和(c) 将 3(R), 5(S)-二羟基酯在含水碱的存在下水解生成碱金属盐。

1. 一种制备具有下式(S₃)的化合物的方法:

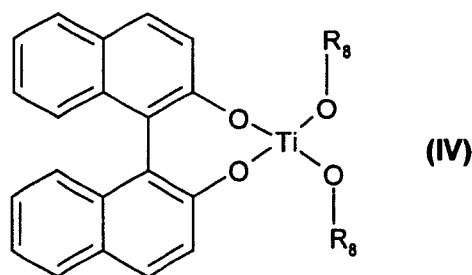
该方法包括将具有式(II)的二甲硅烷氧基二烯



与具有下式(Q₃)的醛:



在式(IV)的钛(IV)催化剂的存在下



在惰性溶剂中缩合得到具有式(S₃)的 5(S)-羟基-3-酮基酯，
其中

R₁ 是 C₁-C₇ 烷基;

R₂、R₃ 和 R₄ 独立地是氢或卤素;

R₈ 为 C₁-C₇ 烷基; 联萘基部分为 S-构型; 且

R 和 R'独立地是 C₁-C₇ 烷基。

2. 权利要求 1 的方法, 其中式(II)的二甲硅烷氧基二烯与式(Q₃)的醛最初在反应混合物中的摩尔比范围为 1:1 - 6:1。

3. 权利要求 1 的方法, 其中该方法还包括使用分子筛。

4. 权利要求 3 的方法, 其中在使用分子筛之前向分子筛中加入水。

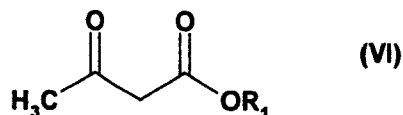
5. 权利要求 4 的方法, 其中分子筛的含水量为 1 重量%至 15 重量%, 基于钛(IV)催化剂的总量计。

6. 权利要求 5 的方法, 其中分子筛位于处于反应容器外部的固定床中, 并且反应混合物通过该固定床。

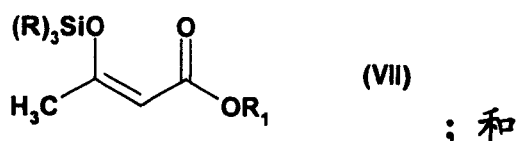
7. 权利要求 6 的方法, 其中的分子筛被重复使用。

8. 权利要求 1 的方法, 其中式(II)的二甲硅烷氧基二烯是通过如下方法制备的

(a) 将式(VI)的乙酰乙酸酯



与甲硅烷化试剂在碱和有机溶剂的存在下反应形成式(VII)的甲硅烷基烯醇醚



(b) 将具有式(VII)的甲硅烷基烯醇醚用碱和甲硅烷化试剂在惰性溶剂中处理生成式(II)的二甲硅烷氧基二烯,

其中

R_1 独立地是 C_1 - C_7 烷基；且

R 是 C_1 - C_7 烷基。

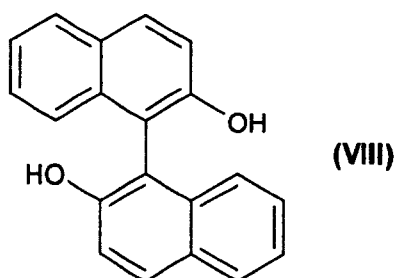
9. 权利要求 8 的方法，其中步骤(a)的有机溶剂为己烷，并且步骤(b)中的惰性溶剂为乙醚或四氢呋喃。

10. 权利要求 8 的方法，其中步骤(a)中的碱为三乙胺。

11. 权利要求 8 的方法，其中步骤(b)中的碱选自二异丙基氨基锂、二(三甲基甲硅烷基)氨基锂、二(三甲基甲硅烷基)氨基钠和二(三甲基甲硅烷基)氨基钾。

12. 权利要求 8 的方法，其中步骤(a)和(b)中的甲硅烷化试剂为三甲基甲硅烷基氯。

13. 权利要求 1 的方法，其中通过四异丙醇钛(IV)与式(VIII)的(S)-2,2'-联萘酚反应就地制备式(IV)的钛(IV)催化剂



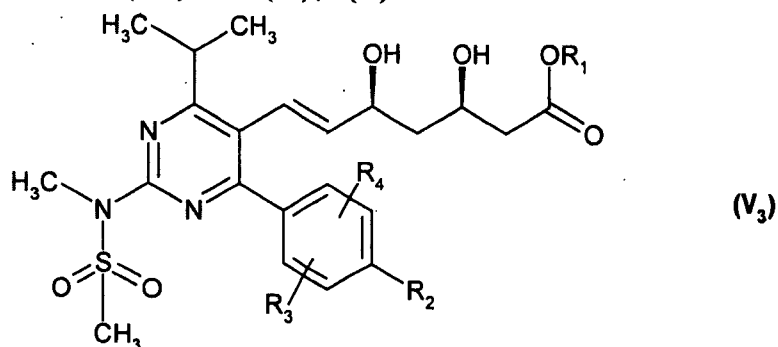
14. 权利要求 13 的方法，其中式(IV)的钛(IV)催化剂与式(Q₃)的醛最初在反应混合物中的摩尔比为 0.01:1 - 0.15:1。

15. 权利要求 1 的方法，其中 R_1 为 C_1 - C_7 烷基、 R_2 为卤素；且 R_3 和

R_4 为氢。

16. 权利要求 15 的方法, 其中 R_1 为乙基; 且 R_2 为氟。

17. 制备式(V₃)化合物的方法, 该方法包括将权利要求 1 中所定义的式(S₃)的 5(S)-羟基-3-酮基酯在二(C₁-C₇ 烷基)甲氧基硼烷、还原剂和极性溶剂的存在下还原得到式(V₃)的 3(R),5(S)-二羟基酯



其中

R_1 是 C₁-C₇ 烷基; 且

R_2 、 R_3 和 R_4 独立地是氢或卤素。

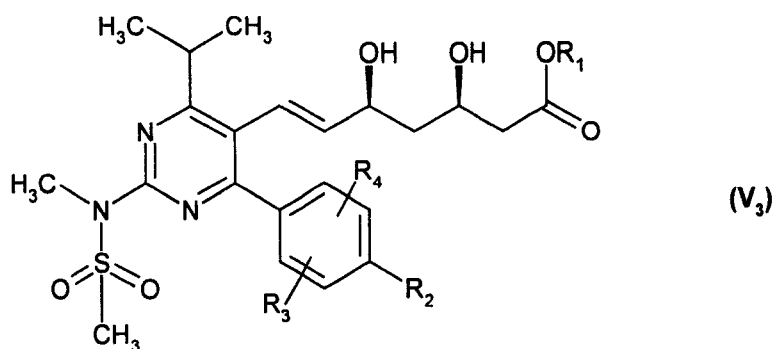
18. 权利要求 17 的方法, 其中的二(C₁-C₇ 烷基)甲氧基硼烷为二乙基甲氧基硼烷或二丁基甲氧基硼烷。

19. 权利要求 17 的方法, 其中的极性溶剂选自四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇和其混合物。

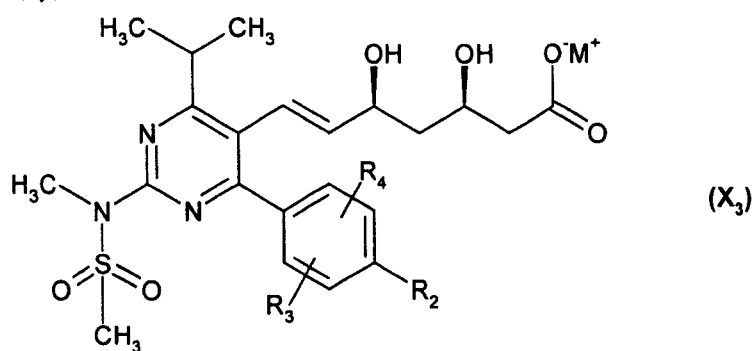
20. 权利要求 17 的方法, 其中的还原剂为硼氢化钠或硼氢化锂。

21. 制备式(W₃)化合物的方法, 该方法包括

(a) 将权利要求 1 中所定义的式(S₃)的 5(S)-羟基-3-酮基酯在二(C₁-C₇ 烷基)甲氧基硼烷、还原剂和极性溶剂的存在下还原得到式(V₃)的 3(R),5(S)-二羟基酯

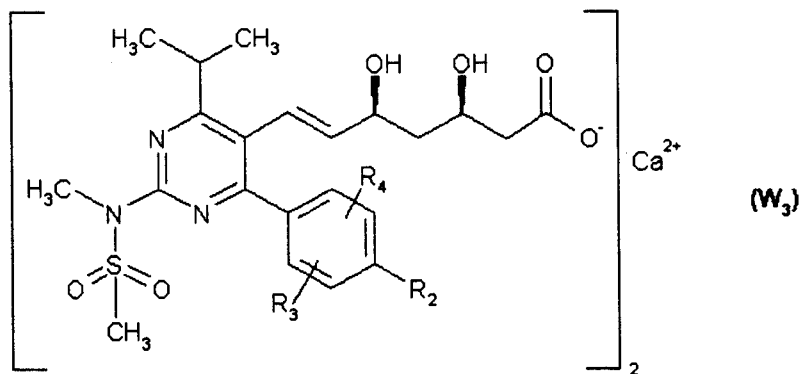


(b) 将具有式(V₃)的 3(R),5(S)-二羟基酯在含水碱的存在下水解生成具有下式(X₃)的碱金属盐:



; 和

(c) 将式(X₃)的碱金属盐在钙源存在下转化为式(W₃)的钙盐,



其中

R₁ 是 C₁-C₇ 烷基;

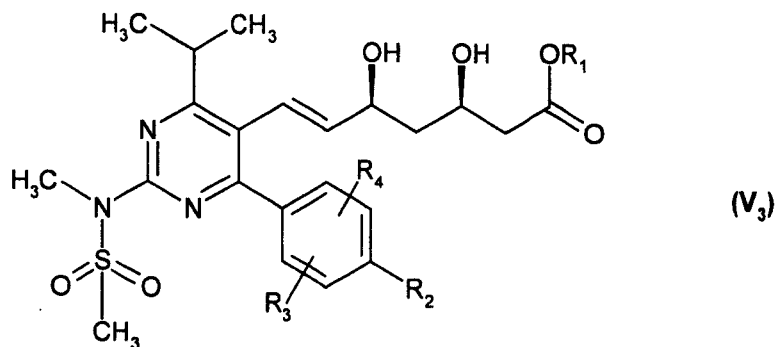
R₂、R₃ 和 R₄ 独立地是氢或卤素; 且

M 为钠、锂或钾。

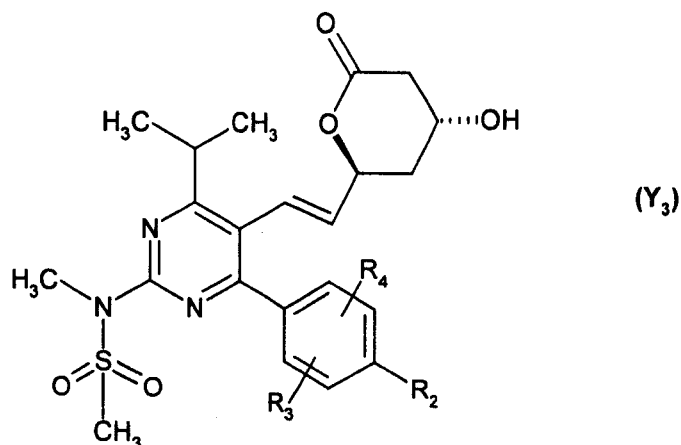
22. 权利要求 21 的方法, 其中步骤(c)中的钙源为氯化钙。

23. 制备式(W₃)化合物的方法, 该方法包括,

(a) 将权利要求 1 中所定义的式(S₃)的 5(S)-羟基-3-酮基酯在二(C₁-C₇烷基)甲氧基硼烷、还原剂和极性溶剂的存在下还原得到式(V₃)的 3(R),5(S)-二羟基酯

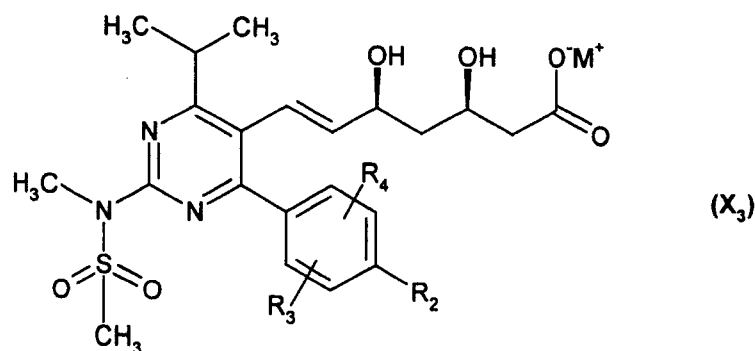


(b) 在酸和非质子水可混溶溶剂的存在下环化具有式(V₃)的 3(R),5(S)-二羟基酯生成具有下式(Y₃)的内酯:



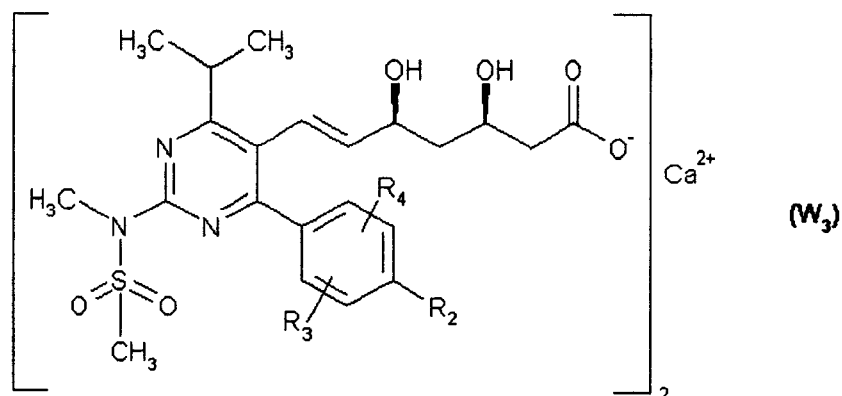
及其酸加成盐;

(c) 在含水碱的存在下水解具有式(Y₃)的内酯或其酸加成盐, 生成具有下式(X₃)的碱金属盐:



; 和

(d) 在钙源的存在下将式(X₃)的碱金属盐转化为式(W₃)的钙盐,



其中

R₁ 是 C₁-C₇ 烷基;

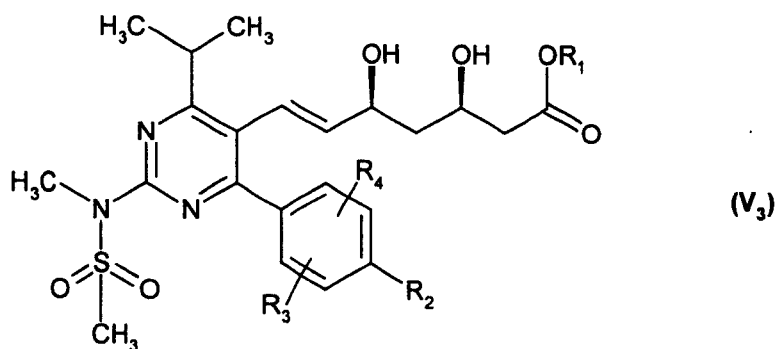
R₂、R₃ 和 R₄ 独立地是氢或卤素; 且

M 为钠、锂或钾。

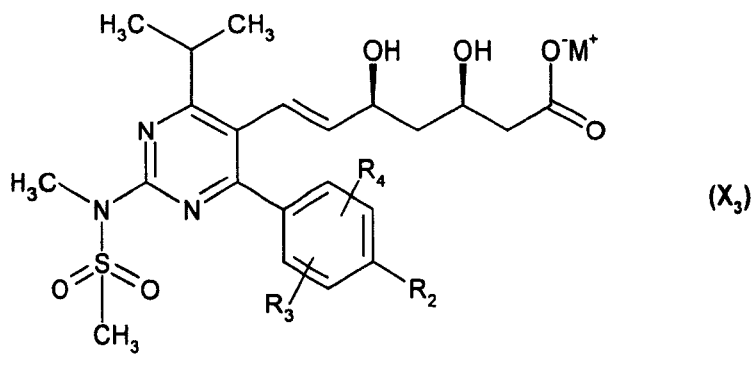
24. 权利要求 23 的方法, 其中步骤(b)中的酸为浓盐酸, 非质子水可混溶溶剂为乙腈, 并且其酸加成盐为盐酸盐。

25. 制备式(X₃)化合物的方法, 该方法包括

(a) 将权利要求 1 中所定义的式(S₃)的 5(S)-羟基-3-酮基酯在二(C₁-C₇ 烷基)甲氧基硼烷、还原剂和极性溶剂的存在下还原得到式(V₃)的 3(R),5(S)-二羟基酯



(b) 将具有式(V₃)的 3(R),5(S)-二羟基酯在含水碱的存在下水解生成具有式(X₃)的碱金属盐;



其中

R₁ 是 C₁-C₇ 烷基;

R₂、R₃ 和 R₄ 独立地是氢或卤素; 且

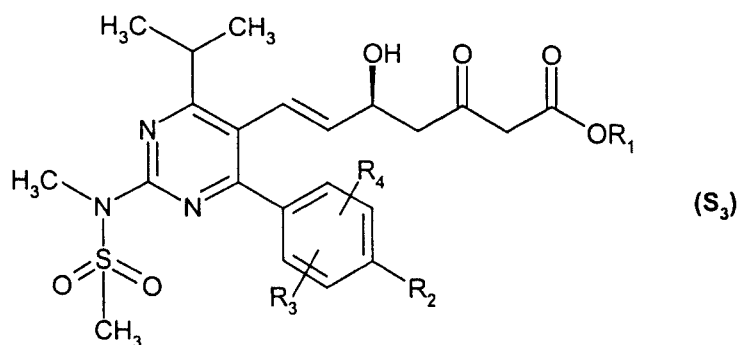
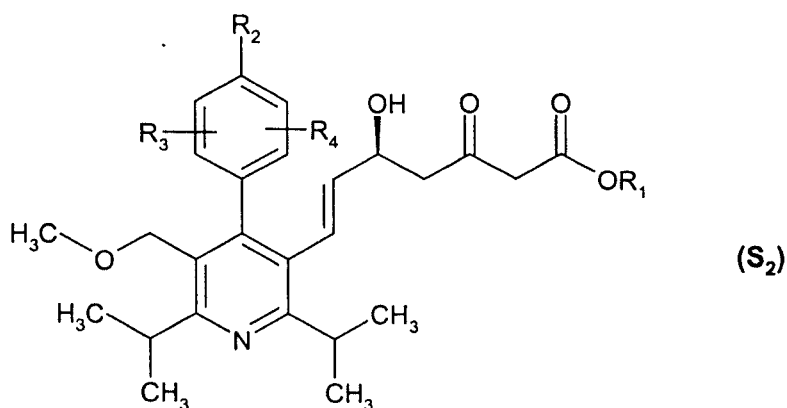
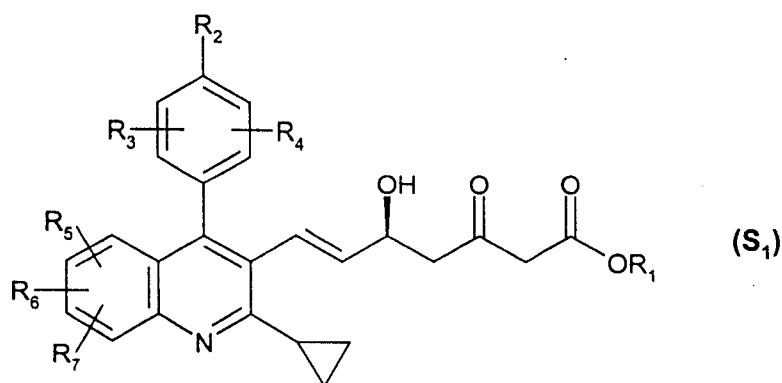
M 为钠、锂或钾。

26. 权利要求 25 的方法, 其中步骤(b)中的含水碱为氢氧化钠且 M 表示钠。

制备有机化合物的方法

本申请是中国专利申请号 03802877.8 (PCT 国际专利申请号 PCT/EP03/00804, 申请日 2003 年 1 月 27 日), 发明名称为“制备有机化合物的方法”的发明专利申请的分案申请。

在一个实施方式中, 本发明提供一种制备具有下式(S₁)、(S₂)或(S₃)的化合物的对映体选择性方法:



其中

R_1 独立地是未取代或取代的烷基、环烷基或芳烷基；且

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立地是氢、卤素、羟基、未取代或取代的烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳烷基、未取代或取代的烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、杂环氧基或杂芳烷氧基。

下面是描述本发明的化合物所用的多种术语的定义。这些定义适用于在整个说明书中使用的该术语，除非在特定情况中单独或作为较大基团的一部分另外限定。

术语“未取代或取代的烷基”是指未取代或取代的直链或支链的含有 1-20 个碳原子，优选 1-7 个碳原子的烃基。未取代的烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基等。取代的烷基包括但不限于，被一个或多个下列基团取代的烷基：卤素、羟基、环烷基、烷氧基、链烯基、链炔基、烷硫基、烷基硫羰基、磺酰基、硝基、氰基、烷氧基羰基、芳基、芳烷氧基、杂环基，所述杂环基包括吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、吗啉基等。

术语“低级烷基”是指上述那些具有 1-7 个碳原子，优选 1-4 个碳原子的烷基。

术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“链烯基”是指具有至少两个碳原子且进一步含有至少一个碳碳双键的上述烷基。优选具有 2-4 个碳原子的基团。

术语“链炔基”是指具有至少两个碳原子且进一步含有至少一个碳碳三键的上述烷基。优选具有 2-4 个碳原子的基团。

术语“环烷基”是指 3-12 个碳原子的未或取代的单环、双环或三环烃基，其分别可以被一个或多个取代基，例如烷基、卤素、氧代、羟基、烷氧基、烷硫基、硝基、氰基、烷氧基羰基、磺酰基、杂环基等取代。

示例性的单环烃基包括但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基等。

示例性的双环烃基包括冰片基、吲哚基、六氢吲哚基、四氢萘基、十氢萘基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基双环[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基双环[3.1.1]庚基、双环[2.2.2]辛基等。

示例性的三环烃基包括金刚烷基等。

术语“烷氧基”是指烷基-O-。

术语“烷硫基”是指烷基-S-。

术语“烷基硫羰基”是指烷基-S(O)-。

术语“三烷基甲硅烷基”是指(烷基)₃Si-。

术语“三烷基甲硅烷氧基”是指(烷基)₃SiO-。

术语“烷基磺酰基”是指烷基-S(O)₂-。

术语“磺酰基”是指烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳烷基磺酰基、杂芳烷基磺酰基等。

术语“芳基”是指环部分中含有 6-12 个碳原子的单环或双环芳烃基、例如苯基、萘基、四氢萘基、联苯基和二苯基基团，其各自可以任选地被 1-4 个取代基，例如烷基、卤素、羟基、烷氧基、酰基、巯基、烷硫基、硝基、氰基、磺酰基、杂环基等取代。

术语“单环芳基”是指如芳基下所述的未取代或取代的苯基。

术语“芳烷基”是指直接经烷基连接的芳基、例如苄基。

术语“芳烷硫基”是指芳烷基-S-。

术语“芳烷氧基”是指直接经烷氧基连接的芳基。

术语“芳基磺酰基”是指芳基-S(O)₂-。

术语“芳硫基”是指芳基-S-。

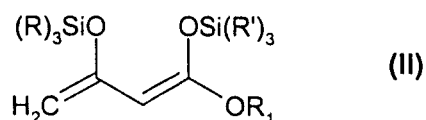
术语“杂环基”或“杂环”是指未取代或取代的、完全饱和或不饱和的、芳香或非芳香的环状基团，例如，是 4-至 7-元单环、7-至 12-元双环或 10-至 15-元三环环系，其在至少一个含碳原子的环中具有至少一个杂原子。含有杂原子的杂环基的各环可以具有 1、2 或 3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子，其中氮和硫杂原子还可以任选地被氧化。杂环基可以连接在杂原子或碳原子上。

术语“杂芳基”是指芳族杂环，例如，单环或双环芳基，例如吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基等，它们可以是未取代的或被例如低级烷基、低级烷氧基或卤素取代。

术语“杂芳基磺酰基”是指杂芳基-S(O)₂-。

术语“杂芳烷基”是指经烷基连接的杂芳基。

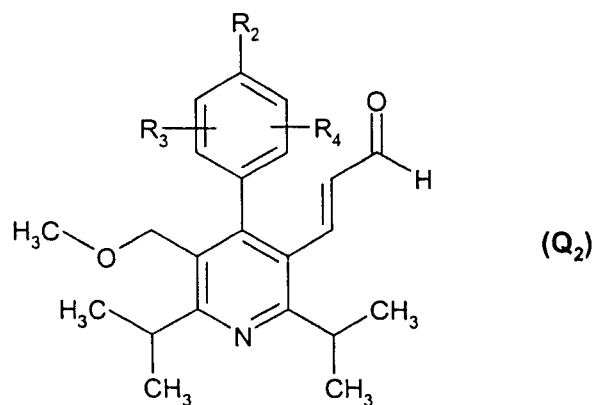
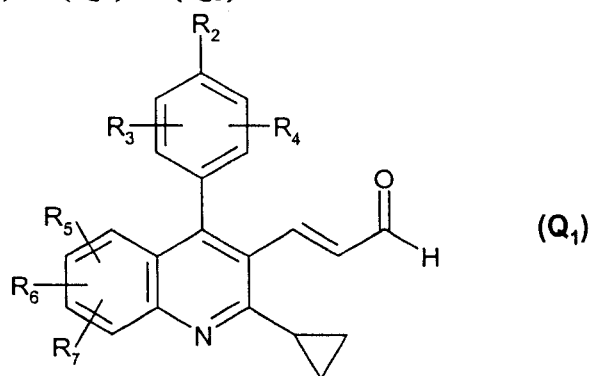
所以，具有式(S₁)、(S₂)或(S₃)的化合物可以通过首先将具有式(II)的二甲硅烷氧基二烯

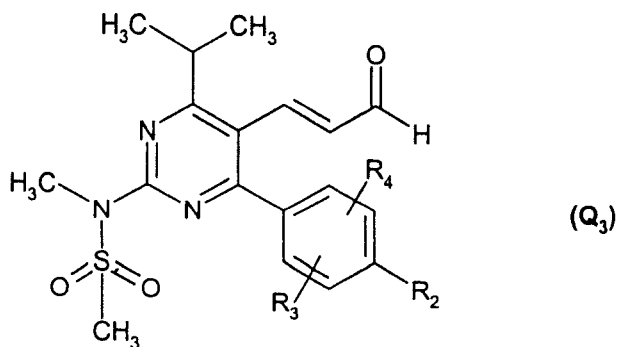


其中

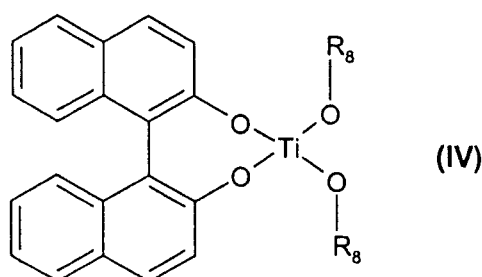
R₁独立地是未取代或取代的烷基、环烷基或芳烷基；且

R和R'表示低级烷基、优选乙基或甲基，且R和R'可以相同或不同，与具有下式(Q₁)、(Q₂)或(Q₃)的醛缩合来制备：





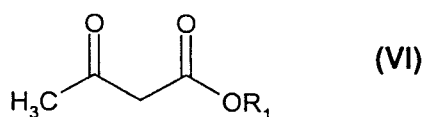
其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 具有关于式(S₁)、(S₂)或(S₃)所定义的含义，该缩合是在具有式(IV)的钛(IV)催化剂的存在下



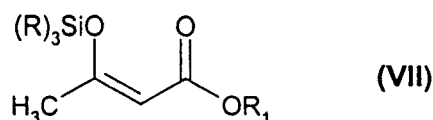
其中 R_8 是低级烷基，并且联萘基部分为 S-构型，在惰性溶剂中进行的，从而得到高化学收率和对映体纯的式(S₁)、(S₂)或(S₃)的化合物。

在上述羟醛缩合中，最初在该反应混合物存在的式(II)的甲硅烷氧基二烯与具有式(Q₁)、(Q₂)或(Q₃)的醛的摩尔比为 1:1 - 6:1，优选 1:1 - 4:1，且更优选 1.5:1 - 3:1。

式(II)的二甲硅烷氧基二烯可以通过如下方法制备，将具有式(VI)的乙酰乙酸酯



其中 R_1 独立地是未取代或取代的烷基、环烷基或芳烷基；与甲硅烷化试剂，例如三(低级烷基)甲硅烷基氯或三(低级烷基)甲硅烷基三氟甲磺酸酯，优选三甲基甲硅烷基氯或三乙基甲硅烷基氯，在碱，例如三乙胺，二异丙基乙胺或 N-甲基吗啉，优选三乙胺的存在下，在有机溶剂，例如戊烷、己烷、庚烷、四氢呋喃、乙醚或二氯甲烷，优选己烷中，于约 -25°C 至约 30°C 的温度下反应得到式(VII)的甲硅烷基烯醇醚



其中

R_1 独立地是未取代或取代的烷基、环烷基或芳烷基；且

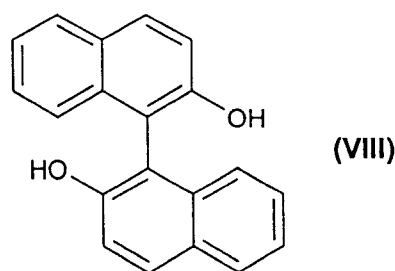
R 是低级烷基。

式(VII)的甲硅烷基烯醇醚随后可以用碱处理，例如用二异丙基氨基锂或锂、钠或钾的二(三甲基甲硅烷基)氨基化物，优选二异丙基氨基锂处理，此后加入甲硅烷化试剂，例如三(低级烷基)甲硅烷基氯或三(低级烷基)甲硅烷基三氟甲磺酸酯，优选三甲基甲硅烷基氯或三乙基甲硅烷基氯，在惰性溶剂中，例如乙醚或四氢呋喃，优选四氢呋喃中，在约 -40°C 至约 -100°C 的温度下进行反应，形成式(II)的二甲硅烷氧基二烯。

二异丙基氨基锂可以就地由二异丙基胺和正丁基锂在本领域已知的或本文实施例中列举的条件下制备。

在上述羟醛缩合中，式(IV)的钛(IV)催化剂与式(Q_1)、(Q_2)或(Q_3)的醛的摩尔比初始为 0.01:1 – 0.15:1，优选 0.04:1 – 0.1:1。

式(IV)的钛(IV)催化剂可以就地通过 $\text{Ti}(\text{OR}_8)_4$ ，其中 R_8 为低级烷基、优选异丙基，与式(VIII)的(S)-2,2'-联萘酚反应来制得



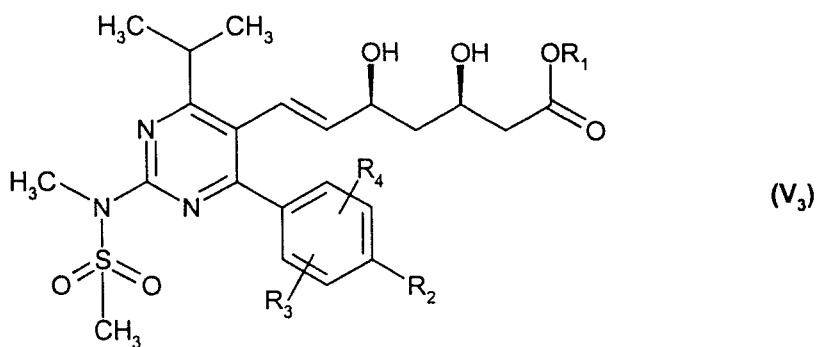
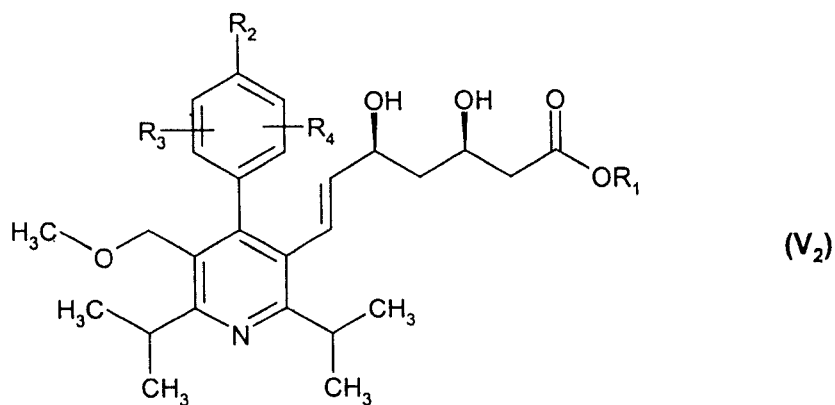
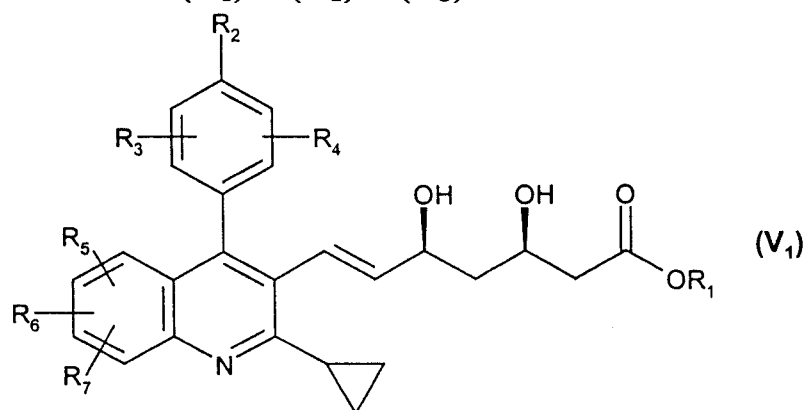
式(VIII)的(S)-2,2'-联萘酚可以商购得到，例如，以 BINOL 的商标购自 Karlshamns，并且钛(IV)四醇化物，优选四异丙醇钛(IV)，可以任选地就地由四氯化钛和醇化钠或醇化锂生成，优选异丙醇钠或异丙醇锂。

上述羟醛缩合可以在极性非质子溶剂中进行，例如四氢呋喃、乙醚或二甲氧基乙烷，优选四氢呋喃。也可以使用溶剂的组合。反应温度可以在约 0°C – 约 70°C ，优选约 10°C – 约 60°C ，并且更优选约 15°C – 约 55°C

之间。该反应进行的时间为约 1 小时 - 约 72 小时, 优选约 2 小时 - 约 24 小时。

具有式(S₁)、(S₂)或(S₃)的化合物可以任选地通过物理或化学方式提纯以提高对映体纯度。提纯方式的实例包括但不限于, 结晶和手性制备色谱, 例如高压液相色谱(HPLC)。

在另一实施方式中, 本发明提供一种通过还原式(S₁)、(S₂)或(S₃)的化合物制备顺式-3(R),5(S)-二羟基酯的立体选择性方法。顺式-3(R),5(S)-二羟基酯具有如下所示的式(V₁)、(V₂)或(V₃):



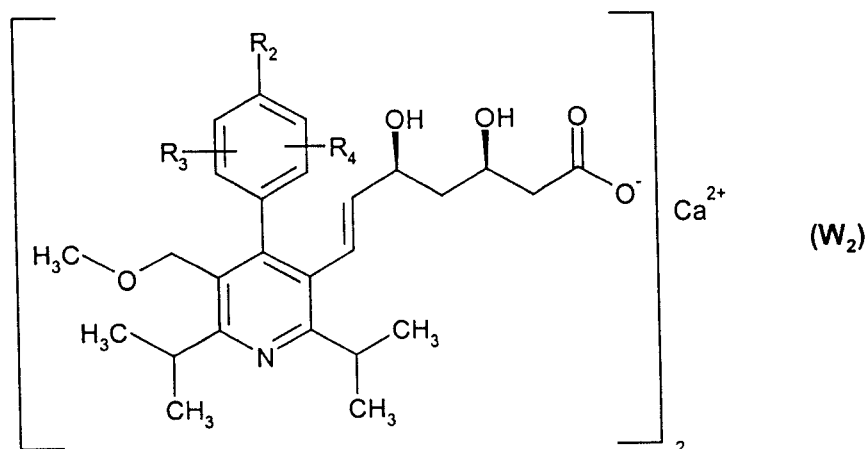
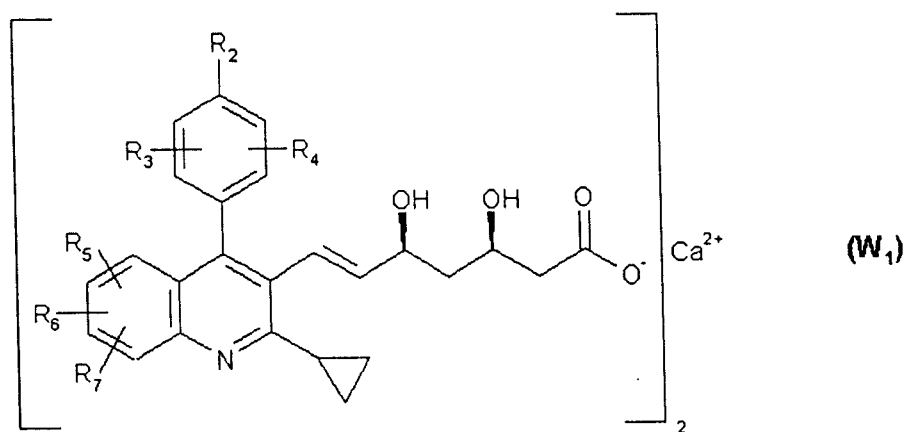
其中

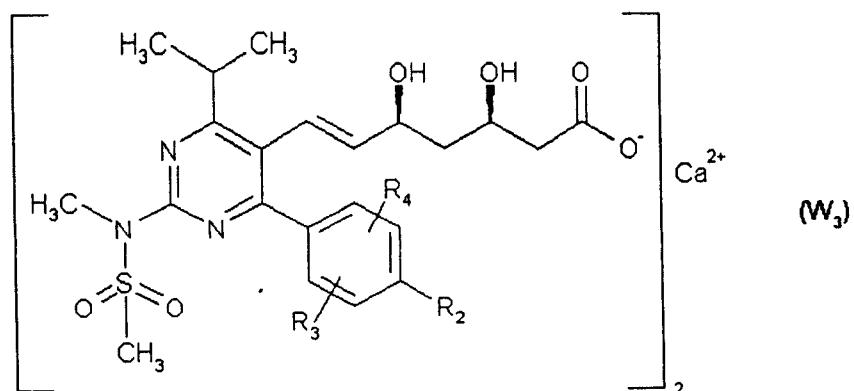
R₁ 独立地是未取代或取代的烷基、环烷基或芳烷基; 且

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立地是氢、卤素、羟基、未取代或取代的烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳烷基、未取代或取代的烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、杂环氧基或杂芳烷氧基。

式(S₁)、(S₂)或(S₃)的化合物的立体选择性还原反应是在二(低级烷基)甲氧基硼烷, 例如二乙基甲氧基硼烷或二丁基甲氧基硼烷, 优选二乙基甲氧基硼烷的存在下, 在极性溶剂, 例如四氢呋喃或低级醇, 例如甲醇或乙醇或溶剂的混合物, 优选四氢呋喃和甲醇的混合物中进行的。上述还原步骤中使用的还原剂可以选自氢化物试剂, 例如硼氢化钠和硼氢化锂。优选该还原剂为硼氢化钠。该反应可以在约-20°C - 约-100°C, 优选约-50°C - 约-80°C 的温度下进行。

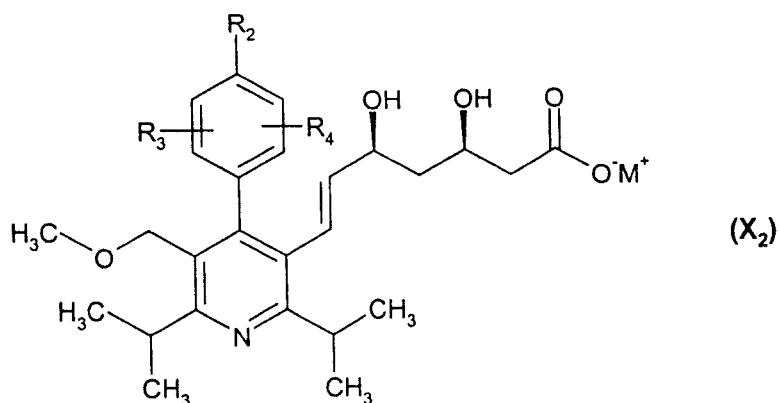
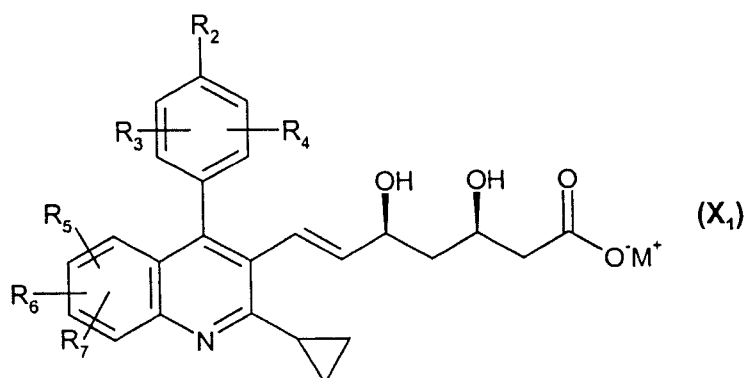
在另一实施方式中, 本发明提供具有下式(W₁)、(W₂)或(W₃)的钙盐的制备方法:

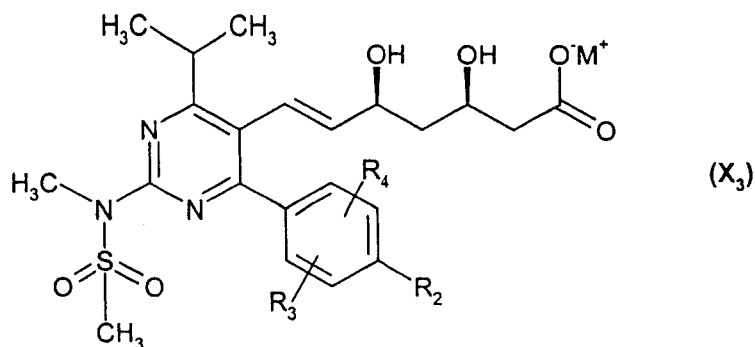




其中 R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 独立地是氢、卤素、羟基、未取代或取代的烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳烷基、未取代或取代的烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、杂环氧基或杂芳烷氧基。

式(W₁)、(W₂)或(W₃)的钙盐可以通过如下方法制备：首先在含水碱的存在下水解式(V₁)、(V₂)或(V₃)的化合物形成具有下式(X₁)、(X₂)或(X₃)的相应碱金属盐：



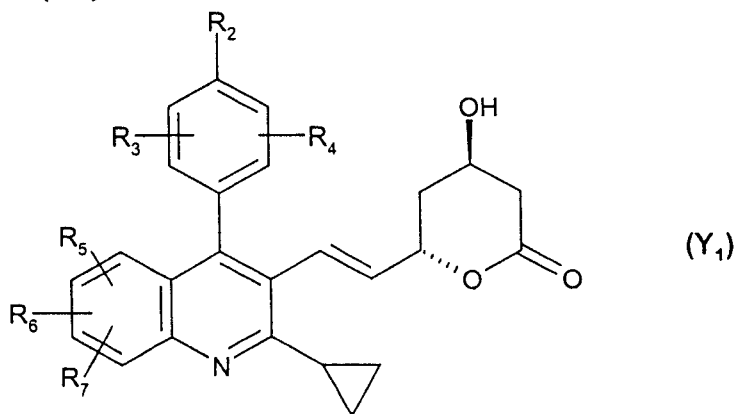


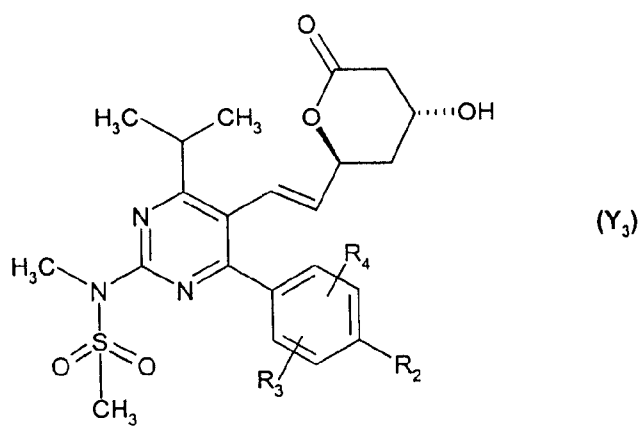
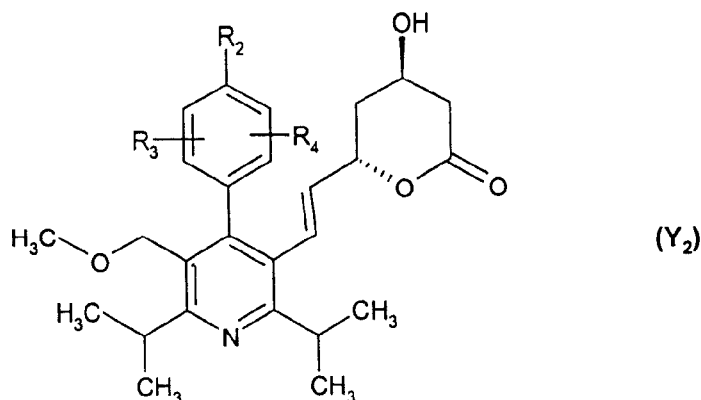
其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立地是氢、卤素、羟基、未取代或取代的烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳烷基、未取代或取代的烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、杂环氧基或杂芳烷氧基；且 M 是钠、锂或钾，优选钠。

上述水解步骤可以在有机溶剂中进行，例如低级醇，优选乙醇，并且该水解反应中使用的碱优选选自氢氧化钾水溶液、氢氧化锂水溶液和氢氧化钠水溶液。更优选该碱是氢氧化钠。该水解可以在约 -10°C - 约 30°C ，优选约 0°C - 约 25°C 的温度下进行。

随后通过使式 (X_1) 、 (X_2) 或 (X_3) 的碱金属盐的水溶液与适当钙源的水溶液在常温下，优选在室温下反应，具有式 (X_1) 、 (X_2) 或 (X_3) 的碱金属盐可以转化为式 (W_1) 、 (W_2) 或 (W_3) 的相应钙盐。适当的钙源包括但不限于，氯化钙、氧化钙和氢氧化钙。

或者，式 (W_1) 、 (W_2) 或 (W_3) 的钙盐可以通过如下方法制得：首先在酸和非质子水可混溶溶剂的存在下环化式 (V_1) 、 (V_2) 或 (V_3) 的化合物形成具有下式 (Y_1) 、 (Y_2) 或 (Y_3) 的相应内酯：

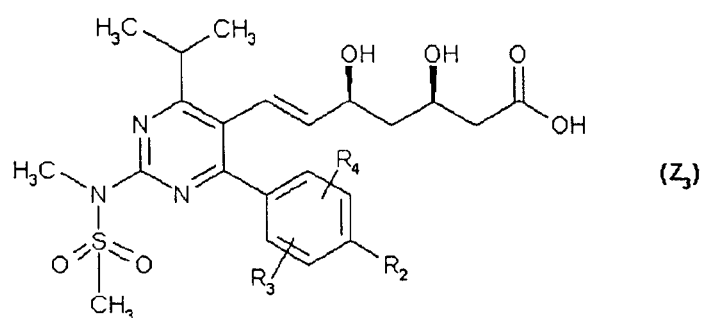
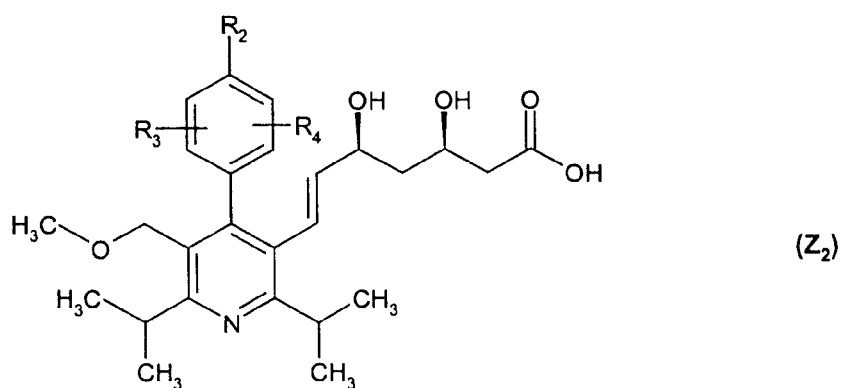
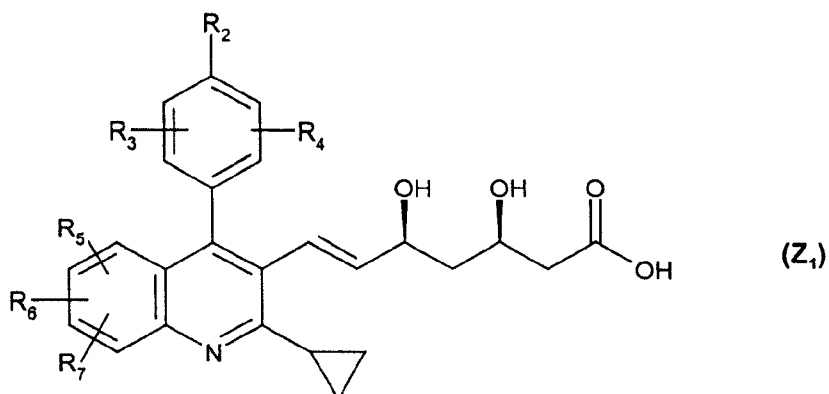




及其酸加成盐;

其中 R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 和 R₇ 独立地是氢、卤素、羟基、未取代或取代的烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳烷基、未取代或取代的烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、杂环氧基或杂芳烷氧基。

上述环化反应可以在酸, 例如三氟乙酸或强无机酸, 优选浓盐酸的存在下, 在非质子水可混溶溶剂例如四氢呋喃或乙腈, 优选乙腈中, 在 0-25°C 的温度下进行。式(Y₁)、(Y₂)或(Y₃)的内酯及其酸加成盐, 优选其盐酸盐, 可以含有少量未反应的式(V₁)、(V₂)或(V₃)的起始原料; 和具有下式(Z₁)、(Z₂)或(Z₃)的相应酸:



及其酸加成盐，优选其盐酸盐；

其中 R₂、R₃、R₄、R₅、R₆和 R₇独立地是氢、卤素、羟基、未取代或取代的烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳烷基、未取代或取代的烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、杂环氧基或杂芳烷氧基。

式(Y₁)、(Y₂)或(Y₃)的内酯、其杂质、及其酸加成盐随后可以按照类似于上述式(V₁)、(V₂)或(V₃)的化合物或其改进方法转化为式(W₁)、(W₂)或(W₃)的相应钙盐。

在本发明的一个实施方式中，该钙盐为匹伐他汀钙。

上述方法在惰性气氛下进行,优选在氮气气氛下进行。在制备本发明化合物的过程中,尤其是在钛(IV)催化剂的存在下将二甲硅烷氧基二烯与式(Q₁)、(Q₂)或(Q₃)的醛缩合的步骤中使用分子筛也在本发明的范围内。在使用分子筛之前可以任选地向分子筛中加入水。在一个实施方式中,分子筛的含水量优选约为1重量%-约15重量%,基于钛(IV)催化剂的总量计。

制备本发明化合物所用的反应器的类型包括分批、连续和半连续反应器。在本发明的范围内包括在外部再循环反应器中制备所述的化合物,这些反应器能够:(i)就地处理或后处理固体分子筛,(ii)在反应结束时过滤除去分子筛和(iii)便于分子筛可以在多次循环操作中再利用。

在以上述方式转化为本发明化合物的起始化合物和中间体中,存在的官能团,例如氨基、巯基、羧基和羟基,可以任选地用制备有机化学中常见的常规保护基加以保护。保护的氨基、巯基、羧基和羟基是那些可以在温和条件下转化为游离氨基、巯基、羧基和羟基而不会破坏分子结构或发生其他不希望的副反应的基团。

引入保护基的目的在于保护官能团在进行所需化学转化反应的条件 下不与反应组分发生不利反应。具体反应的保护基的要求和选择是所属领域技术人员已知的并且依赖于被保护官能团的性质(羟基、氨基等),取代基是其组成部分的分子的结构和稳定性以及反应条件。符合这些条件的已知保护基及其引入和脱除,记载于例如,McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); 和 Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, NY (1991)中。

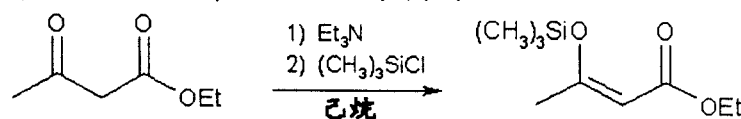
本发明的化合物可以以高对映体纯度制备,并且因此不需要拆分。在此使用的高对映体纯或对映体选择性是指至少70%光学纯度,优选至少80%光学纯度,首选至少97%光学纯度。

本发明的化合物尤其适用于治疗或预防动脉粥样硬化。在本发明的一个实施方式中,所述的化合物抑制酶3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶,该酶被鉴定为是胆固醇生物合成途径中的限速酶。

下列实施例举例说明本发明且不构成对其的限定。温度以摄氏度计。如果没有另外说明,所有蒸发是在减压下进行,优选在约 15 - 100 mmHg (= 20-133 mbar)之间。终产物、中间体和起始原料的结构是通过标准分析方法确定,例如,微量分析、熔点(mp)和光谱学定性,例如,MS、IR 和 NMR。所用的缩写是该领域中常用的那些。

实施例 1

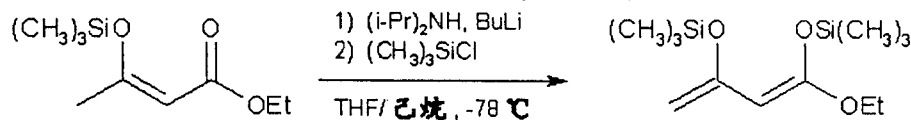
3-三甲基甲硅烷氧基-丁-2-烯酸乙酯的制备



将 31.9mL (0.25mol) 乙酰乙酸乙酯的己烷(350mL)溶液在室温下搅拌。加入三乙胺(42mL, 0.30mol), 随后用水浴(约 18°C)保持内温低于 25°C 下滴加三甲基甲硅烷基氯(35mL, 0.276mol)。将稠的白色浆液在室温下搅拌过夜。此后加入 200mL 己烷且将该混合物在冰浴中搅拌 1 小时。过滤该混合物, 固体用 50mL 冷己烷洗涤。将合并的滤液和洗涤液蒸发得到 46g 的 3-三甲基甲硅烷氧基-丁-2-烯酸乙酯, 其为无色、略浑浊的油。该原料无需进一步纯化就可用于下面步骤。

实施例 2

1-乙氧基-1,3-二-三甲基甲硅烷氧基-丁-1,3-二烯的制备

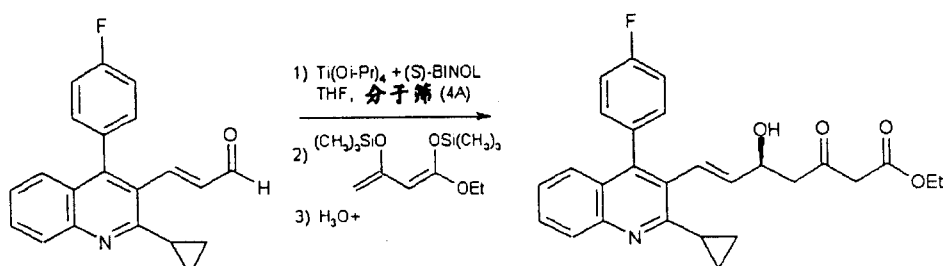


在氮气气氛下, 将 600mL 无水四氢呋喃和 38mL 二异丙基胺(0.271mol)冷却至-5°C。加入 121mL 的 2.5 M 正丁基锂(在己烷中)同时保持内温为-3 ± 3°C。该混合物随后用干冰丙酮浴冷却至-78°C。加入 45.2g (0.22mol)的实施例 1 的化合物, 3-三甲基甲硅烷氧基-丁-2-烯酸乙酯, 保持内温低于-70°C。搅拌 25 分钟后, 加入 44mL 的三甲基甲硅烷基氯(0.347mol)同时保持内温低于-70°C。使该混合物升至室温。蒸发溶剂之后, 残余物在 250mL

己烷中搅拌,用冰浴冷却且搅拌1小时,随后过滤除去固体。蒸发滤液得到64.7g的1-乙氧基-1,3-二-三甲基-甲硅烷氧基-丁-1,3-二烯,其为黄色油,它无需进一步纯化就可用于下面步骤。保护该原料不与水气接触且储存在冷冻室内(-35°C)。

实施例 3

(E)-(5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟-苯基)-喹啉-3-基]-5-羟基-3-氧代-庚-6-烯酸乙酯的制备



方法 1:

向干燥的500mL烧瓶中在氮气氛围下加入25.4g的(E)-3-[2-环丙基-4-(4-氟-苯基)-喹啉-3-基]-丙烯醛,该化合物按照“基于喹啉的HMG-CoA还原酶抑制剂的合成和生物学评估”,Bioorganic Med. Chem.,第9卷,2727-2743页(2001)所述的方法制备,0.080mol、0.91g (S)-BINOL (4mol%)和5g的分子筛(4Å活化粉末)。加入200mL的无水四氢呋喃且将该混合物搅拌40分钟。随后滴加0.95mL (4mol%)的异丙醇钛(IV)。该混合物立刻变为深红色。室温下搅拌30分钟后,在10分钟内滴加39.2g (约44mL, 0.143mol)的实施例2的化合物,1-乙氧基-1,3-二-三甲基甲硅烷氧基-丁-1,3-二烯。该烧瓶放置在18°C水浴中以保持内温低于25°C。将该混合物在室温下搅拌并且通过TLC (33%乙酸乙酯/己烷, R_f 醛=0.65)监测(E)-3-[2-环丙基-4-(4-氟-苯基)-喹啉-3-基]-丙烯醛的消失。反应时间在1小时-72小时之间变化,这取决于催化剂的用量。反应完全后,加入50mL的水并且将该混合物用冰浴冷却,此后加入10mL的1:1 (v:v)三氟乙酸/水。使该混合物在约30分钟内升至室温。此时通过TLC (甲硅烷氧基羟醛加合物 R_f =0.75消失,去甲硅烷化产物 R_f =0.22出现)判断去甲硅烷化达到完全。将该混合

物加入到快速搅拌的烧瓶中, 该烧瓶含有 400mL 乙酸乙酯和 100mL 饱和碳酸氢钠水溶液。搅拌 5 分钟后, 过滤该混合物除去分子筛。分离有机层且用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥且过滤。蒸发除去溶剂后, 将约 150mL 己烷在 45 分钟内加入到所得油中引发沉淀。该混合物在冰浴中继续搅拌 45 分钟。沉淀的固体通过真空过滤收集, 用冷己烷洗涤且在真空、35°C 下干燥得到 33.8g (94%) (E)-(5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟-苯基)-喹啉-3-基]-5-羟基-3-氧代-庚-6-烯酸乙酯, 为 97.4%光学纯度(HPLC: Chiralpak AD; 洗脱剂, 己烷/i-PrOH - 94/6; 流速 1mL/分钟; UV @254nm)。

方法 2:

在氮气下向干燥的 1000mL 烧瓶加入 1.44g 的(S)-BINOL、14.8g 的分子筛 4Å 粉末(预先储存在 110°C 的普通对流烘箱内至少 24 小时)和 210mL 无水四氢呋喃。该混合物在 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 下搅拌约 15 分钟, 随后滴加 1.49mL 的异丙醇钛(IV)并且将该深红色混合物升至 $50 \pm 1^\circ\text{C}$ 且搅拌 30 分钟, 此后冷却至 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 。加入 32.0g 的(2E)-3-{2-环丙基-4-(4-氟苯基)-喹啉-3-基}-2-丙烯醛固体且将该混合物搅拌 10 分钟。分五份加入 64.6g (约 71mL) 的实施例 2 的化合物, 1-乙氧基-1,3-二-三甲基甲硅烷氧基-丁-1,3-二烯, 每份用约 5 分钟的时间加入(轻度放热)且在加入下一份之前等待 30 分钟。内温保持在 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 。通过 TLC 监测醛的消失(2:1 (v/v) 己烷/EtOAc, R_f 醛 = 0.65)。当该反应完全时, 该混合物用冰浴冷却且加入 40mL 的 20% (v/v) 三氟乙酸水溶液。该混合物升至室温。30 分钟后, TLC 表明去甲硅烷化完全(甲硅烷氧基羟醛加合物 $R_f = 0.75$ 消失, 出现去甲硅烷化产物 $R_f = 0.22$)。该混合物用冰浴冷却且加入 80g 的 25% (v/v) 磷酸水溶液(放热)同时维持内温低于 25°C 。将该混合物搅拌 3 小时, 随后分离各层。水层用 210mL 的叔丁基甲基醚萃取且合并有机层并用 4 x 150mL 的 10% 氯化钠水溶液洗涤。通过旋转蒸发除去溶剂且将所得油溶于 150mL 正丁醇并在减压下蒸发。用另外的 150mL 正丁醇重复该过程得到(E)-(5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟-苯基)-喹啉-3-基]-5-羟基-3-氧代-庚-6-烯酸乙酯, 为 99.3%光学纯度(HPLC: Chiralpak

AD; 洗脱剂, 己烷/*i*-PrOH - 94/6; 流速 1mL/分钟; UV @ 254nm)。该产物无需进一步纯化就可以用于下面步骤。

可以在其他温度下制备分子筛 4Å 粉末且将适量的水加入到 (S)-BINOL 和分子筛(ms)的 THF 溶液内以便调整含水量至所需范围。这些因素以及 ms 与 (S)-BINOL 的比例对光学纯度的影响如下表所示:

ms 制备	ms:(S)-Binol 比 (^w / _w)	光学纯度 (%)
储存在 110°C 烘箱中 >24 小时	2.6	89.4
商购的活化的 MS	4.2	95.8
储存在 140°C 烘箱中 >24 小时	4.2	97.6
储存在 110°C 烘箱中 >24 小时	4.2	98.4
储存在 65°C 烘箱中 >24 小时	4.2	98.4
储存在 110°C 烘箱中 >24 小时	4.8	98.7
储存在 110°C 烘箱中 >24 小时	10	99.0-99.6
在 125°C 干燥 N ₂ 下干燥至 6.1% (w/w) 含水量的 ms	10	96.4
在 125°C 干燥 N ₂ 下干燥至 8.9% (w/w) 含水量的 ms	10	98.5
具有 6.1% (w/w) H ₂ O 含量并且加入 6.1% H ₂ O 的 ms	10	98.9

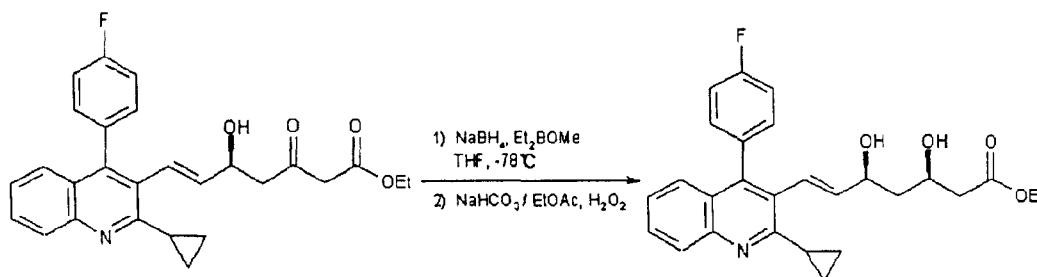
方法 3:

在氩气下向干燥的 350mL 烧瓶内加入 0.92g (S)-BINOL (5mol%), 9.24g 相对干燥的分子筛(4Å 活化粉末; 含水量: 1.0%)和 130mL 的含有 462 μL 水的四氢呋喃水溶液。该混合物在 20 – 25°C 下搅拌 1 小时, 随后滴加 0.96mL 的异丙醇钛(IV) (5mol%)且使深红色混合物升至 50 ± 1°C 且搅拌 30 分钟, 随即再次冷却至 20 ± 2°C。加入 20g 的(2E)-3-[2-环丙基-4-(4-氟苯

基)-喹啉-3-基]-2-丙烯醛(0.063 mol)固体并将该混合物搅拌 10 分钟。此后分 7 份加入 56.56g (约 62mL, 0.206 mol)的实施例 2 的化合物, 1-乙氧基-1,3-二-三甲基甲硅烷氧基-丁-1,3-二烯, 每份在约 5 分钟(轻度放热)内加入且在加入下一份之前等待 30 分钟。内温保持在 $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 。通过 TLC 监测醛的消失(2:1 (v/v) 己烷/EtOAc, R_f 醛 = 0.65)。当该反应完全时, 该混合物用冰浴冷却且在 10 分钟内加入 150g 的 25%磷酸水溶液(放热)同时保持内温低于 25°C 。将该混合物在 $20 - 25^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1 小时。通过 TLC 判断去甲硅烷化是否完全(甲硅烷氧基羟醛加合物 $R_f = 0.75$ 消失, 去甲硅烷化产物 $R_f = 0.22$ 出现)。分离各层。有机层用 87g 的 25%磷酸水溶液萃取。合并的水层用 2 x 130mL 的叔丁基甲基醚萃取且合并有机层并用 4 x 76mL 的 10%氯化钠水溶液洗涤。减压下蒸发溶剂, 将所得油溶解在 100mL 的正丁醇中并再次将该溶液在减压下蒸发。用另外 100mL 正丁醇重复进行该过程得到 49.4g 的油状残余物。将 247g 庚烷加入到该油中且将该混合物升至 $45^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 并搅拌 1 小时。冷却至 $0 - 5^{\circ}\text{C}$ 后, 将该混合物继续在室温下搅拌 1 小时。沉淀的固体通过真空过滤收集, 用 2 x 30mL 庚烷洗涤且在真空、 60°C 下干燥得到 26.3g (89%) (E)-(5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)-喹啉-3-基]-5-羟基-3-氧代-庚-6-烯酸乙酯, 其具有 99.7%光学纯度(HPLC: Chiralpak AD-H; 洗脱剂: 正己烷/乙醇 90/10; 流速 1.0mL/分钟; $T = 30^{\circ}\text{C}$; UV 在 244nm 下检测)和 95.7%化学纯度(HPLC: YMC-Pack ODS-AQ; 洗脱剂: 0.01 M 醋酸铵水溶液/乙腈 45/55; 流速 0.7mL/分钟; $T = 60^{\circ}\text{C}$; UV 在 245nm 下检测)。

实施例 4

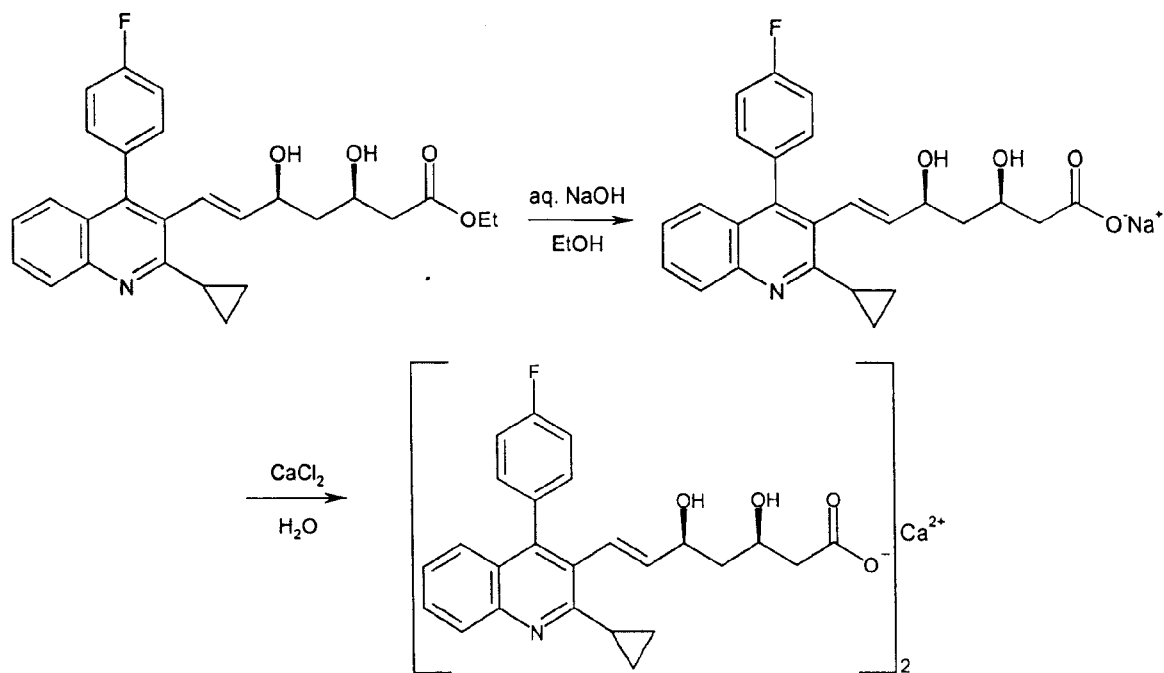
(E)-(3R,5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟-苯基)-喹啉-3-基]-3,5-二羟基-庚-6-烯酸乙酯的制备



向干燥的在干冰丙酮浴中的 1 L 烧瓶内在氮气气氛下加入 4.16g 的硼氢化钠(0.11mol)和 300mL 四氢呋喃。当内温低于-70°C 后将该混合物搅拌约 30 分钟。在约 10 分钟内滴加 10.8mL 的二乙基-甲氧基硼烷(0.082mol)。将该混合物搅拌 15 分钟,随后在约 30 分钟内滴加 30g 的实施例 3 的化合物 (E)-(5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟-苯基)-喹啉-3-基]-5-羟基-3-氧代-庚-6-烯酸乙酯(方法 1, 0.067mol)在 60mL 四氢呋喃和 100mL 甲醇中的溶液且保持内温低于-70°C。30 分钟后,使该混合物升至室温且加入到含有 200mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 400mL 乙酸乙酯的快速搅拌的烧瓶内。混和之后,分离各层。浓缩有机溶液,并且将残余物溶解在 400mL 乙酸乙酯中,向其中缓慢加入 70mL 的 30% (w/w)过氧化氢水溶液,利用冷却浴保持内温低于 25°C。室温下搅拌 1 小时之后,停止搅拌且分离各层。有机层用 150mL 饱和亚硫酸钠洗涤,随后用其中加入了 15mL 饱和碳酸氢钠水溶液的 150mL 盐水洗涤。由有机层蒸发溶剂之后,所得油与甲苯一起蒸馏随后与庚烷一起蒸馏得到粗油,其为 97.2%光学纯度(HPLC: Chiralpak AD; 洗脱剂, 己烷/i-PrOH - 94/6; 流速 1mL/分钟; UV @ 254nm)。在 45°C 下将油溶解在 330mL 90:10 (v/v) 环己烷/甲基叔丁基醚中。冷却至室温且搅拌过夜导致少量固体的形成。通过过滤固体,母液中产物的光学纯度提高为 99.3%。蒸发母液得到稠油,其通过硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷)得到 20.8g 的 (E)-(3R,5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟-苯基)-喹啉-3-基]-3,5-二羟基-庚-6-烯酸乙酯,其为白色固体,99.3%光学纯度。

实施例 5

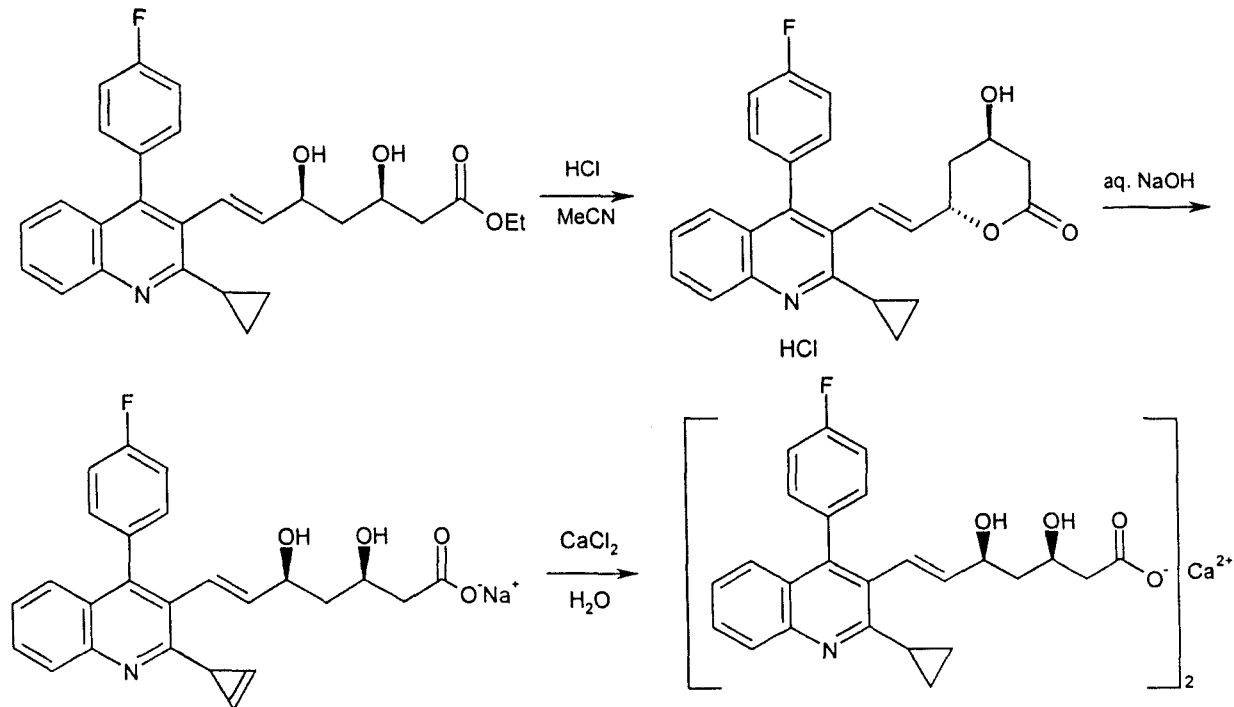
(E)-(3R,5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟-苯基)-喹啉-3-基]-3,5-二羟基-庚-6-烯酸钙盐, 匹伐他汀钙的制备, 方法 1



在氮气氛围下，向 250mL 烧瓶中加入 5.75g (0.0128mol) 实施例 4 的化合物，(E)-(3R,5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟-苯基)-喹啉-3-基]-3,5-二羟基-庚-6-烯酸乙酯和 40mL 乙醇。将该混合物搅拌直至生成澄清黄色溶液。随后使该溶液冷却至 0-3°C 的内温范围内，并且滴加 2.6mL 5N 氢氧化钠水溶液 (0.0128mol)。该反应在此温度下保持 45 分钟。TLC (乙酸乙酯/己烷= 3:7) 显示起始原料消失且该反应完全。在旋转蒸发器上于低于 45°C 的温度下除去溶剂，向该残余物加入 75mL 水和 50mL 甲基叔丁基醚，且将该混合物搅拌 10 分钟，分离各层且将水层用 50mL 甲基叔丁基醚洗涤 2 次。为了完全除去有机溶剂，用旋转蒸发器浓缩该水溶液至 20mL (水浴<45°C)，向残余物加入 50mL 水，并且该溶液再蒸馏至 20mL 的体积，并且再加入 50mL 水，随后在相同条件下重新蒸馏至 20mL。将 200mL 水加入到残余物中形成浅黄色澄清钠盐溶液。将 1.035g 氯化钙二水合物(0.007mol)在 20mL 水中的溶液加入到该钠盐溶液中同时剧烈搅拌。该溶液立刻变为白色浆液。进一步继续搅拌 3 小时。通过过滤收集固体，用 50mL 水洗涤 3 次且在 35°C 下在真空烘箱内干燥得到匹伐他汀钙，其为 99.4% 光学纯度 (HPLC: Chiralpak AD; 洗脱剂，己烷/i-PrOH - 94/6; 流速 1mL/分钟; UV @ 254nm)。

实施例 6

(E)-(3R,5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟-苯基)-喹啉-3-基]-3,5-二羟基-庚-6-烯酸钙盐，匹伐他汀钙的制备，方法 2。



• A. 6-[2-{2-环丙基-4-(4-氟苯基)-喹啉-3-基}-E-乙烯基]-四氢-4-羟基-4R-反式)-2H-吡喃酮盐酸盐

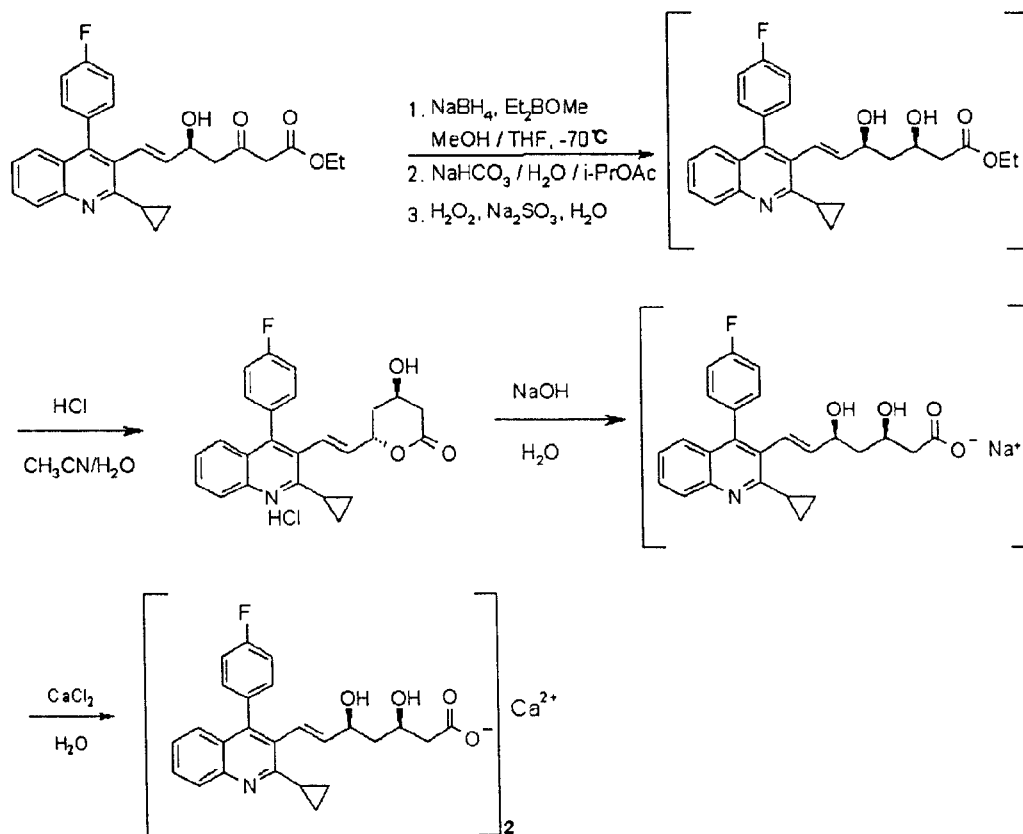
向实施例 5 的化合物，(E)-(3R,5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟-苯基)-喹啉-3-基]-3,5-二羟基-庚-6-烯酸乙酯(45.4g, 0.101mol)在 400mL MeCN 中的溶液内加入 11.2mL 浓 HCl 酸和 400mL MeCN 的混合物，同时保持反应温度为 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 。进一步在 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 下搅拌 3 小时后，形成沉淀且在 1 小时内冷却该反应至 $0 \pm 2^\circ\text{C}$ 。进一步在 $0 \pm 2^\circ\text{C}$ 搅拌该混合物 2 小时，并且通过真空过滤收集固体，用 100mL MeCN 洗涤，并且在真空下干燥得到 37.7g (85%) 的 6-[2-{2-环丙基-4-(4-氟苯基)-喹啉-3-基}-E-乙烯基]-四氢-4-羟基-4R-反式)-2H-吡喃酮盐酸盐。

B. (E)-(3R,5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟-苯基)-喹啉-3-基]-3,5-二羟基-庚-6-烯酸钙盐, 匹伐他汀钙

在氮气氛围下, 将 10.0g (0.0227mol) 6-[2-{2-环丙基-4-(4-氟苯基)-喹啉-3-基}-E-乙烯基]-四氢-4-羟基-4R-反式)-2H-吡喃酮盐酸盐悬浮在 250mL 水中, 并且加入 9.1mL (0.0455mol) 的 5 N 氢氧化钠水溶液。搅拌该混合物直至溶解完全(约 2 小时), 随后经硅藻土过滤。滤液用 100mL 甲基叔丁基醚洗涤 3 次且丢弃有机洗涤液。为了完全除去甲基叔丁基醚, 减压下浓缩水溶液至约 40mL (水浴<45°C)且再调节至 400mL。将 1.84g 氯化钙二水合物(0.0125mol)在 20mL 水中的溶液加入到钠盐溶液中且剧烈搅拌。该溶液立刻变为白色浆液。继续搅拌至少 2 小时。通过过滤收集该固体, 用 100mL 水洗涤且将固体悬浮在 75mL 水和 320mL 异丙醇中。该混合物在回流下加热直至得到均相溶液。使该溶液冷却至室温且搅拌 18 小时。所得浆液冷却至 1-3°C 且在此温度下保持 3 小时。通过真空过滤收集固体, 用 20mL 水洗涤 3 次且在 55°C 下在真空烘箱中干燥得到 6.5g (65%)的匹伐他汀钙, 其为 99.9%光学纯度(HPLC: Chiralcel OD; 洗脱剂, 己烷/EtOH/TFA - 900/100/0.5; 流速 1mL/分钟; UV @ 254nm)。

实施例 7

(E)-(3R,5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟-苯基)-喹啉-3-基]-3,5-二羟基-庚-6-烯酸 钙盐, 匹伐他汀钙的制备, 方法 3



A. 6-[2-{2-环丙基-4-(4-氟苯基)-喹啉-3-基}-E-乙烯基]-四氢-4-羟基-4R-反式)-2H-吡喃酮盐酸盐

在 20 L 反应器中于氮气氛下使干燥的四氢呋喃(2.6L)冷却至 -68°C 并且加入硼氢化钠(106.3g, 2.78mol)。当内温达到 -75°C 时, 在 20 分钟内加入二乙基甲氧基硼烷(430g, 2.14mol, 50%在四氢呋喃中的溶液), 随后加入 140mL 四氢呋喃。将白色混悬液搅拌 30 分钟, 随后在 3 小时内滴加实施例 3, 方法 3 制备的化合物(498.5g, 1.07mol)在 900mL 四氢呋喃和 900mL 甲醇中的溶液且保持内温低于 -70°C 。在此温度下将该混合物搅拌 1 小时且随后升至 0°C 。加入 5%碳酸钠溶液(5.3 L), 随后加入 2L 乙酸异丙酯。 20°C 下剧烈搅拌 10 分钟后, 停止搅拌并分离各层。水相再用 800mL 乙酸异丙酯萃取。在 $30\text{-}40^\circ\text{C}$ 下由合并的有机层蒸发除去溶剂后, 将所得油溶解在 2L

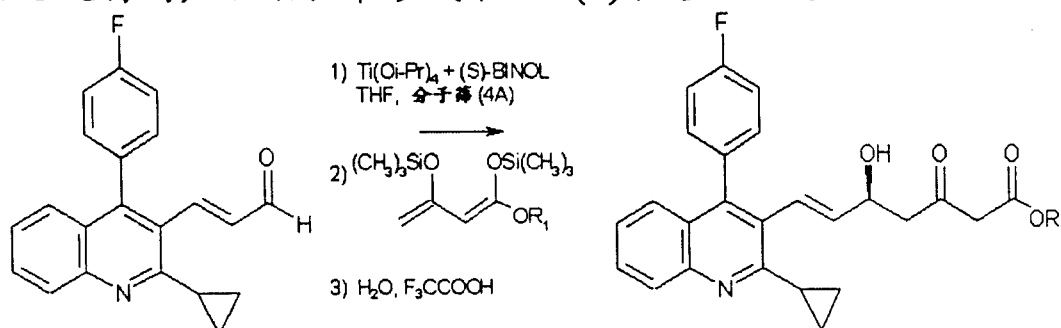
乙酸异丙酯中。在 20 分钟内加入 30%过氧化氢(263mL, 2.5mol), 保持内温在 20°C 并将该混合物搅拌 2 小时。加入盐水(1 L)后, 分离各层并将水层再用 250mL 乙酸异丙酯萃取。向合并的有机层中加入亚硫酸钠水溶液(2 L, 8%溶液)且搅拌 30 分钟直至过氧化物试验为阴性。分离各层后, 有机层用 1L 水洗涤且在 30-40°C 和真空下蒸发至干。残余的油溶解在 3.2L 乙腈中, 蒸发至干, 再溶解在 2L 乙腈中并经硅藻土过滤。该溶液在 20 分钟内加入到 37%盐酸(142g, 1.44mol)在 3L 乙腈中的溶液内。接种后将该混合物在 20°C 下搅拌 3 小时且在 0-5°C 下过夜。过滤出固体, 用 840mL 冷乙腈洗涤并在 35°C 下在真空烘箱中干燥得到 389g (82%)的 6-[2-{2-环丙基-4-(4-氟苯基)-喹啉-3-基}-E-乙烯基]-四氢-4-羟基-4R-反式)-2H-吡喃酮盐酸盐, 其为浅橙色粉末。

B. (E)-(3R,5S)-7-[2-环丙基-4-(4-氟-苯基)-喹啉-3-基]-3,5-二羟基-庚-6-烯酸 钙盐, 匹伐他汀钙

在氮气氛下, 将 388g (0.873mol) 6-[2-{2-环丙基-4-(4-氟苯基)-喹啉-3-基}-E-乙烯基]-四氢-4-羟基-4R-反式)-2H-吡喃酮盐酸盐悬浮在 9.6L 水中, 并且加入 349mL (1.746mol)的 5N 氢氧化钠水溶液。将该混合物搅拌 2 小时, 随后经硅藻土过滤并用 2L 水洗涤。滤液用 3.8L 乙酸乙酯洗涤 3 次(= 11.4 L)并丢弃有机洗涤液。为了完全除去乙酸乙酯, 减压下于 35-40°C 浓缩该水溶液至约 11L。将 70.61g 氯化钙二水合物(0.480mol)在 786mL 水中的溶液加入到该钠盐溶液中同时剧烈搅拌。该溶液立刻变为白色浆液, 进一步继续搅拌至少 2 小时。过滤收集该固体, 用 2L 水洗涤且在 40°C/20mbar 下干燥 24 小时得到匹伐他汀钙(358.5g, 93%, 纯度 99 面积% HPLC); 非对映体纯度 98.9% (HPLC: YMC-Pack Pro C18; 洗脱剂: 0.01M 氯化钠水溶液, 乙酸, pH 3.4/甲醇; 流速 0.6mL/分钟; T = 40°C; UV 在 245nm 检测); 光学纯度: 99.7% (HPLC: Chiralcel OD; 洗脱剂, 己烷/EtOH/TFA - 900/100/0.5; 流速 1mL/分钟; UV @254nm)。该产物可以按照实施例 6B 进行重结晶达到非对映体纯度为 99.8%和光学纯度为>99.9%。

实施例 8

评估具有不同 R_1 基团的 7 种二甲硅烷氧基二烯试剂在按照实施例 3 的方法 1 进行的羟醛缩合中形成下述 5(*S*)-羟基-3-酮基酯的对映体选择性:



结果概述在下表中, 并且显示当 R_1 为直链烷基, 例如甲基、乙基或正丙基时, 与支链烷基如异丙基或异丁基相比, 具有更高的对映体纯度:

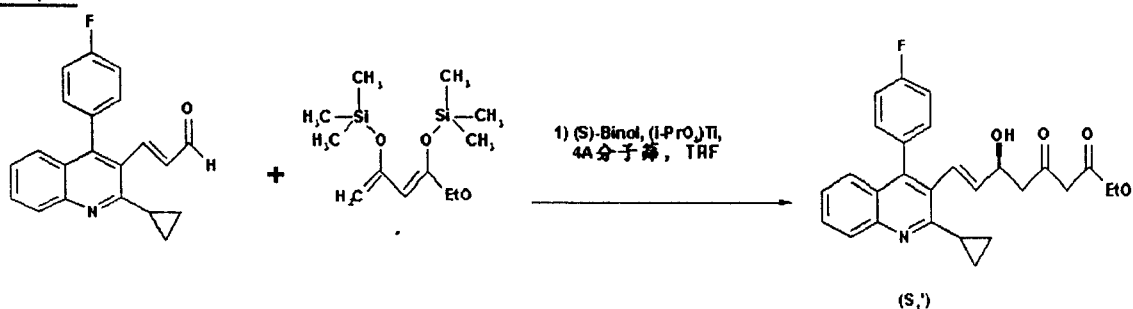
R_1	收率 ¹ (%)	光学纯度 ² (%)	mp (°C)
Me	62	98	47-51
Et	91 ³	97 ³	81-84
n-Pr	91	98	油
i-Pr	74 ³	83 ³	82-83
MeO(CH ₂) ₂ -	90	90	油
i-Bu	71	80	油
苄基	47	88	油

¹ 分离的收率。

² HPLC 测定。

³ 两次实验的平均值。

实施例 9



利用外部循环反应器制备 5(S)-羟基-3-酮基酯(S₁')。该反应器带有 0.5L 安装有再处理曲叶轮和测定批次温度的温度传感器的夹套容器；循环泵；装有固体的 1"-OD 管；分别安装在该管入口和出口处的两个三向阀；形成外部再循环回路的连接管道；和一个用于向再循环回路中加入液体的进料泵。

1"OD 管填有 5.06g 的直径为 1.6mm 的 4Å 分子筛小球(Aldrich, 目录号 334304, 批号 07701LS)。4Å 分子筛用金属网筛限制在 1"管的中部。该管的顶部和底部安装有 3mm Pyrex 玻璃珠。在氮气流(100cm³/分钟)下加热分子筛至 115°C 且在该温度下保持 12.5 小时。利用缠绕在该管四周的电热圈完成加热。固体床的温度用置于 1/8"管内的可动式 RTD 测定, 该管位于 1"管的同轴内部。打开两个三向阀门允许由容器流到该管内, 以及由管流出回到该容器中。

向容器中吹入氮气, 并且加入 0.4788g 的(S)-Binol、10.70g 的醛和 222.03g 的四氢呋喃, 并且密封。搅拌器设定在 250rpm, 并且排空容器顶部的空气。通过打开再循环泵(再循环流速= 825cm³/分钟)启动再循环回路且使搅拌速率减小至 225 rpm。批次温度控制在 19°C。

30 分钟后, 利用加料泵在 6 分钟内加入 45.44g 的溶液(在 88.95g THF 中含有 1.00g 的异丙醇钛(IV))。加料后约 20 分钟, 在 6 分钟内加入 4.31g 的二甲硅烷氧基二烯。1 小时后, 加入第 2 份的二甲硅烷氧基二烯(8.9g, 在 2 分钟内)。1 小时后, 加入第 3 份二甲硅烷氧基二烯(8.8g, 2 分钟内)。2 天后, TLC 分析表明上述醛全部消失。排空该容器和再循环回路并且该反应混合物在一个单独的烧瓶中通过缓慢加入 25mL 20% (v/v)三氟乙酸水溶

液进行处理且保持内温低于 10°C (冰浴冷却)。随后使该混合物升至室温且搅拌 30 分钟。TLC 显示初始三甲基甲硅烷基加合物向(S₁')的转化达到完全。加入 300mL *t*-BuOMe 和 200mL 饱和 NaHCO₃ 并且充分搅拌该混合物。过滤该混合物除去少量的不溶物之后, 分离各层且旋转蒸发有机层得到油, 将其与 *n*-BuOH 一起蒸馏(2 x 160mL, 45°C 浴温, 约 20mbar)除去乙酰乙酸乙酯(由过量二甲硅烷氧基二烯在处理过程中水解生成)。基于粗产物的 NMR 分析, (S₁')的收率达到 81.6%, 并且不希望的对映体的量低于检测限。

实施例 10

将实施例 9 中使用的容器再循环回路冲洗 3 次, 每次使用至少 250mL 四氢呋喃, 并且随后在室温下通入氮气流进行干燥。向干燥的容器加入: 0.48g 的(S)-binol、10.67g 的醛和 222g 的四氢呋喃。向回路和容器中吹入氮气排空空气。启动搅拌器, 再循环流以与实施例 9 相同的速率开始, 并且批次温度控制在 19°C。

20 分钟后, 于 4 分钟内加入 44.96g 的异丙醇钛(IV)溶液(通过加入 1g 的异丙醇钛(IV)到 89.10g 的 THF 中来制成)。30 分钟后, 在 10 分钟内加入 4.4g 的二甲硅烷氧基二烯。1 小时后加入第 2 份的二甲硅烷氧基二烯(8.6g, 在 2 分钟内)。1 小时后加入第 3 份二甲硅烷氧基二烯(8.8g, 在 2 分钟内)。2 天后, 停止该反应且将反应混合物按照实施例 9 处理。基于粗产物的 NMR 分析, (S₁')的收率为 90%, 并且不希望的对映体的量低于检测限。

虽然本发明具体参考某些其实施方式进行了说明, 但应理解, 所属领域普通技术人员在以下权利要求的实质和范围内可以进行变化和改进。