

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4820965号  
(P4820965)

(45) 発行日 平成23年11月24日(2011.11.24)

(24) 登録日 平成23年9月16日(2011.9.16)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>C O 7 D 207/34</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 207/34	C S P
<b>C O 7 D 309/10</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 309/10	
<b>C O 7 D 309/30</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 309/30	R
<b>C O 7 D 405/06</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 405/06	

請求項の数 22 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2006-521652 (P2006-521652)	(73) 特許権者	510258500
(86) (22) 出願日	平成16年7月23日 (2004.7.23)		ブラッドフォード・ファーマ・リミテッド
(65) 公表番号	特表2006-528655 (P2006-528655A)		Bradford Pharma Limited
(43) 公表日	平成18年12月21日 (2006.12.21)		イギリス国、ランカシャー・ダブリュエヌ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2004/003206		1・2ティービー、ウィガン、ウィガン・
(87) 国際公開番号	W02005/012246		レーン、ダグラス・バンク・ハウス
(87) 国際公開日	平成17年2月10日 (2005.2.10)		Douglas Bank House,
審査請求日	平成19年7月12日 (2007.7.12)		Wigan Lane, Wigan,
(31) 優先権主張番号	0317393.7		Lancashire, WN1 2T
(32) 優先日	平成15年7月25日 (2003.7.25)		B, United Kingdom
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100110423
(31) 優先権主張番号	0406760.9		弁理士 曾我 道治
(32) 優先日	平成16年3月26日 (2004.3.26)	(74) 代理人	100084010
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 古川 秀利

最終頁に続く

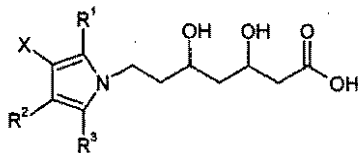
(54) 【発明の名称】 スタチン、特にアトルバスタチンの調製において有用な方法および中間体化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(7):

【化1】

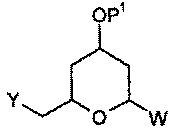


[式中、 $R^1$ がアルキル基を表し、 $R^2$ がアリール基を表し、 $R^3$ がフェニル基、トリル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、プロモフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、アニシル基、ナフチル基、またはフェロセニル基を表し、Xが式-COZの基を表し、ここで、Zが-OR<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>がアルキル基)または-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>(R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>各々が独立して、H、アルキル、もしくはアリール)を表す]

の化合物もしくはこの塩の調製方法であって:

a) 式(1):

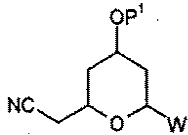
## 【化 2】



[ 式中、Y がハロ基を表し、P<sup>1</sup> が水素もしくは保護基を表し、W が = O もしくは - O P<sup>2</sup> を表し、ここで P<sup>2</sup> が水素もしくは保護基を表す ]

の化合物をシアノ化し、式 ( 2 ) :

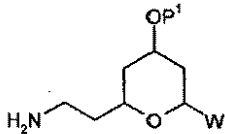
## 【化 3】



の化合物を与え ;

b ) 式 ( 2 ) の化合物を還元し、式 ( 3 ) :

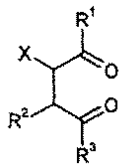
## 【化 4】



の化合物を与え ;

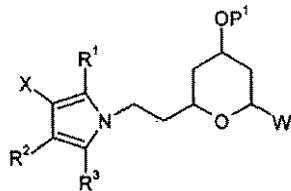
c ) 式 ( 3 ) の化合物を、式 ( 4 ) :

## 【化 5】



の化合物とカップリングさせ、式 ( 5 ) :

## 【化 6】

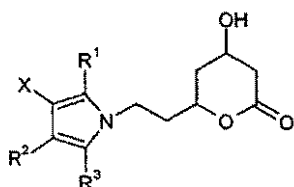


の化合物を与え ;

d ) W が - O P<sup>2</sup> を表す場合、式 ( 5 ) の化合物を脱保護し、次いで酸化して、式 ( 6 )

:

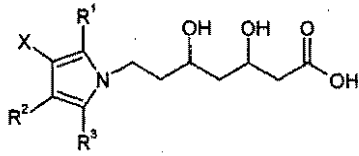
## 【化 7】



の化合物を与え ;

e) 式(5)の化合物(Wが=Oを表す場合)もしくは式(6)の化合物を開環反応に付し、残っている全ての保護基を除去し、式(7):

【化8】



の化合物もしくはこの塩を与える  
ことを含む調製方法。

10

【請求項2】

R<sup>1</sup>が炭素数1~6のアルキル基である、請求項1に記載の調製方法。

【請求項3】

R<sup>1</sup>がイソプロピル基であるか、R<sup>2</sup>がフェニル基であるか、R<sup>3</sup>が4-フルオロフェニル基であるか、R<sup>4</sup>がメチル基もしくはエチル基であるか、R<sup>5</sup>がHでありR<sup>6</sup>がフェニルであるかのいずれかである、請求項1または2に記載の調製方法。

【請求項4】

YがCl又はBrである、請求項1~3のいずれか1項に記載の調製方法。

【請求項5】

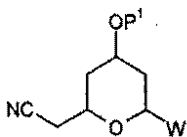
R<sup>1</sup>がイソプロピル基であり、R<sup>2</sup>がフェニル基であり、R<sup>3</sup>が4-フルオロフェニル基であり、Xが-CO<sub>2</sub>Me基、-CO<sub>2</sub>Et基、もしくは-CONHPh基である、請求項1に記載の調製方法。

20

【請求項6】

式(2):

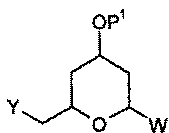
【化9】



30

の化合物の調製方法であって、式(1):

【化10】



[式中、Yがハロ基を表し、P<sup>1</sup>がベンジル基又はシリル基を表し、Wが=Oもしくは-O P<sup>2</sup>を表し、ここでP<sup>2</sup>がメチル基を表す]

40

の化合物をシアノ化することを含む調製方法。

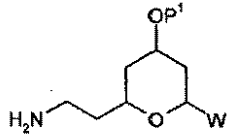
【請求項7】

YがCl又はBrである、請求項6に記載の調製方法。

【請求項8】

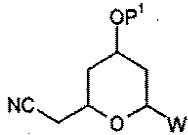
式(3):

## 【化 1 1】



の化合物の調製方法であって、式(2)：

## 【化 1 2】



10

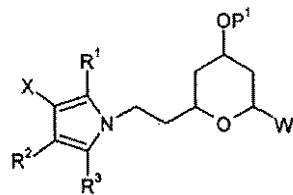
[式中、P<sup>1</sup>がベンジル基又はシリル基を表し、Wが=Oもしくは-O P<sup>2</sup>を表し、ここでP<sup>2</sup>がメチル基を表す]

の化合物の還元を含む調製方法。

## 【請求項 9】

式(5)：

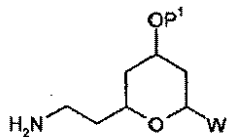
## 【化 1 3】



20

の化合物の調製方法であって、式(3)：

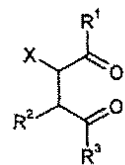
## 【化 1 4】



30

の化合物を、式(4)：

## 【化 1 5】



の化合物とカップリングさせることを含み、式中、R<sup>1</sup>がアルキル基を表し、R<sup>2</sup>がアリー  
ル基を表し、R<sup>3</sup>がフェニル基、トリル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、ブ  
ロモフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、アニシル基、ナフチル基、またはフェ  
ロセニル基を表し、Xが式-COZの基を表し、ここで、Zが-OR<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>がアルキル基  
)  
または-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>(R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>各々が独立して、H、アルキル、もしくはアリールを  
表し)を表し、P<sup>1</sup>が水素もしくは保護基を表し、Wが=Oもしくは-O P<sup>2</sup>を表し、こ  
こで、P<sup>2</sup>が水素もしくは保護基を表す調製方法。

40

## 【請求項 10】

R<sup>1</sup>が炭素数1~6のアルキル基である、請求項9に記載の調製方法。

## 【請求項 11】

R<sup>1</sup>がイソプロピル基であるか、R<sup>2</sup>がフェニル基であるか、R<sup>3</sup>が4-フルオロフェニ

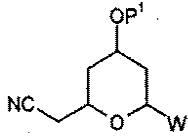
50

ル基であるか、 $R^4$ がメチル基もしくはエチル基であるか、 $R^5$ がHであり $R^6$ がフェニルであるか、 $P^1$ がベンジル基もしくはシリル基であるか、またはWが $-OP^2$ であって $P^2$ がメチル基であるかのいずれかである、請求項9または10に記載の調製方法。

【請求項12】

式(2)：

【化16】



10

[式中、 $P^1$ が保護基を表し、Wが $=O$ もしくは $-OP^2$ を表し、ここで $P^2$ が保護基を表す]

の化合物。

【請求項13】

Wが $-OP^2$ (ここで $P^2$ は保護基を表す)である、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

$P^1$ 及び $P^2$ の保護基がそれぞれ異なっている、請求項13に記載の化合物。

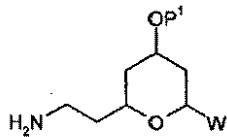
【請求項15】

$P^1$ がベンジル基もしくはシリル基であり、 $P^2$ がメチル基である、請求項13または14に記載の化合物。 20

【請求項16】

式(3)：

【化17】



[式中、 $P^1$ が保護基を表し、Wが $=O$ もしくは $-OP^2$ を表し、ここで $P^2$ が保護基を表す] 30

の化合物。

【請求項17】

Wが $-OP^2$ (ここで $P^2$ は保護基を表す)である、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

$P^1$ 及び $P^2$ の保護基がそれぞれ異なっている、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

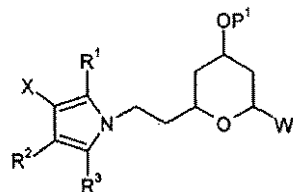
$P^1$ がベンジル基もしくはシリル基であり、 $P^2$ がメチル基である、請求項17または18に記載の化合物。

【請求項20】

40

式(5)：

【化18】



[式中、 $R^1$ がアルキル基を表し、 $R^2$ がアリール基を表し、 $R^3$ がフェニル基、トリル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、プロモフェニル基、トリフルオロメチルフェ

50

ニル基、アニシル基、ナフチル基、またはフェロセニル基を表し、Xが式 -COZの基を表し、ここで、Zが -OR<sup>4</sup> (R<sup>4</sup>がアルキル基)または -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>各々が独立して、H、アルキル、もしくはアリールを表す)を表し、P<sup>1</sup>が水素もしくは保護基を表し、Wが -OP<sup>2</sup>を表し、ここで、P<sup>2</sup>が水素もしくは保護基を表す]の化合物。

【請求項21】

R<sup>1</sup>が炭素数1~6のアルキル基である、請求項20に記載の化合物。

【請求項22】

R<sup>1</sup>がイソプロピル基であるか、R<sup>2</sup>がフェニル基であるか、R<sup>3</sup>が4-フルオロフェニル基であるか、R<sup>4</sup>がメチル基もしくはエチル基であるか、R<sup>5</sup>がHでありR<sup>6</sup>がフェニルであるかのいずれかである、請求項20または21に記載の化合物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、スタチン、特にアトルバスタチンの調製において有用な方法および中間体化合物に関する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

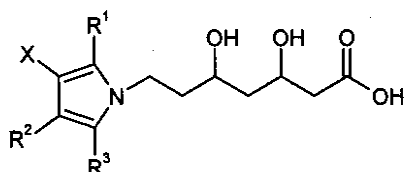
【0002】

本発明によれば、式(7)：

20

【0003】

【化1】



【0004】

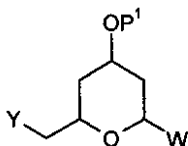
[式中、R<sup>1</sup>が水素もしくは炭化水素基を表し、R<sup>2</sup>が水素もしくは置換基を表し、R<sup>3</sup>が水素もしくは炭化水素基を表し、Xが水素もしくは置換基を表す]の化合物もしくはこの塩の調製方法が与えられ：

30

a) 式(1)：

【0005】

【化2】



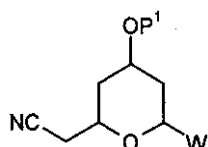
【0006】

[式中、Yがハロ基、好ましくはClもしくはBrを表し、P<sup>1</sup>が水素もしくは保護基を表し、Wが=Oもしくは-OP<sup>2</sup>を表し、ここでP<sup>2</sup>が水素もしくは保護基を表す]の化合物をシアノ化し、式(2)：

40

【0007】

【化3】



50

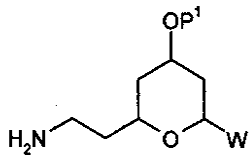
【0008】

の化合物を与え；

b) 式(2)の化合物を還元し、式(3)：

【0009】

【化4】



10

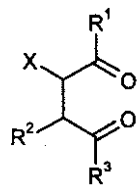
【0010】

の化合物を与え；

c) 式(3)の化合物を、式(4)：

【0011】

【化5】



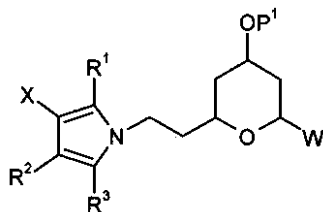
20

【0012】

の化合物とカップリングさせ、式(5)：

【0013】

【化6】



30

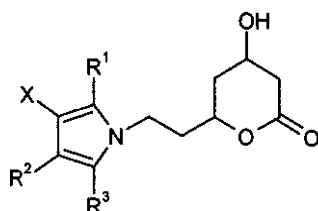
【0014】

の化合物を与え；

d) Wが -OP<sup>2</sup> を表す場合、式(5)の化合物を脱保護し、次いで酸化して、式(6)：

【0015】

【化7】



40

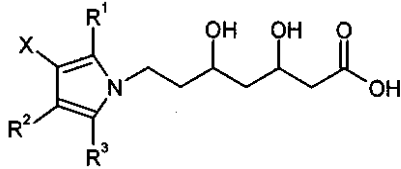
【0016】

の化合物を与え；

e) 式(5)の化合物(Wが = O を表す場合)もしくは式(6)の化合物を開環反応に付し、残っている全ての保護基を除去し、式(7)：

【0017】

## 【化8】



## 【0018】

の化合物もしくはこの塩を与えることを含む。

## 【0019】

R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> によって表される場合の炭化水素基は独立に、アルキル基、アルケニル基、およびアリール基、ならびに、アリールアルキル基（アラルキル基。例えばベンジル基）およびアルキルアリール基（アルカリール基）のようなこれらの如何なる組み合わせをも包含する。

10

## 【0020】

R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> によって表される場合のアルキル基は、20までの炭素原子、特に1～7炭素原子、好ましくは1～5炭素原子を含む、直鎖もしくは分岐アルキル基を包含する。該アルキル基が分岐している場合、該基はしばしば、10までの分岐鎖炭素原子、好ましくは4までの分岐鎖（炭素）原子を含む。ある実施形態では、該アルキル基が環状であってもよく、その最大の環中に通常3～10炭素原子を含み、任意に1つ以上の架橋環を備えている。R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> によって表される場合のアルキル基の例は、メチル基、エチル基、プロピル基、2-プロピル基、ブチル基、2-ブチル基、t-ブチル基、およびシクロヘキシル基を包含する。

20

## 【0021】

R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> によって表される場合のアルケニル基は、C<sub>2</sub> - 20、好ましくはC<sub>2</sub> - 6のアルケニル基を包含する。1つ以上の炭素=炭素2重結合が存在していてもよい。該アルケニル基は、1つ以上の置換基、特にフェニル置換基を有してよい。アルケニル基の例は、ビニル基、スチリル基、およびインデニル基を包含する。

## 【0022】

R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> によって表される場合のアリール基は、1つの環もしくは2つ以上の縮合した環を含有してもよく、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロ環（複素環）を包含してよい。R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> によって表される場合のアリール基の例は、フェニル基、トリル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、プロモフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、アニシル基、ナフチル基、およびフェロセニル基を包含する。

30

## 【0023】

R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> のいずれかが置換炭化水素基である場合、該置換基（単数もしくは複数）は、全ての本反応ステップもしくは本方法全体の速度もしくは選択性に悪影響を及ぼさないようなものであるべきである。任意の置換基は、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、アミノ基、チオール基、アシル基、炭化水素基、複素環基、炭化水素オキシ基、（モノもしくはジ炭化水素）アミノ基、炭化水素チオ基、エステル基、カルバメート基、カーボネート基、アミド基、スルホニル基、およびスルホンアミド基を包含し、ここで、該炭化水素基は、上記R<sup>1</sup> に関して定義されたとおりである。1つ以上の置換基が存在してもよい。1つより多い置換基を持っているR<sup>1</sup> もしくはR<sup>3</sup> 基の例は、-CF<sub>3</sub> および -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> を包含する。

40

## 【0024】

X および R<sup>2</sup> によって表される場合の置換基は独立に、R<sup>1</sup> に関して上に定義されたとおりの炭化水素基、電子供与基、電子求引基、ハロゲン基、および複素環基を包含する。置換基は通常、任意に置換されたアルコキシ（好ましくはC<sub>1-4</sub>アルコキシ）、任意に置換されたアリール（好ましくはフェニル）、任意に置換されたアリールオキシ（好ましくはフェノキシ）、ポリアルキレンオキシド（好ましくは、ポリエチレンオキシドもしくはポ

50

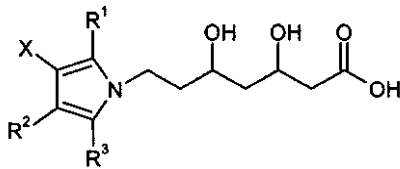
リプロピレンオキシド)、カルボキシ、ホスフェート、スルホ、ニトロ、シアノ、ハロ、ウレイド、 $-SO_2F$ 、ヒドロキシ、エステル、 $-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-NHCO R^a$ 、 $-OCONR^aR^b$ 、カルボキシエステル、スルホン、および $-SO_2NR^aR^b$ からなる群から選択され、ここで、 $R^a$ および $R^b$ は各々独立して、H、任意に置換されたアリール、特にフェニル、もしくは任意に置換されたアルキル(特に $C_{1-4}$ アルキル)、または、 $-NR^aR^b$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-OCONR^aR^b$ 、および $-SO_2NR^aR^b$ の場合、 $R^a$ および $R^b$ はこれらが結合した窒素原子と一緒に、脂肪族環もしくは芳香環系またはこれらの組み合わせを表してもよい。

【0025】

好ましくは、式(7)：

【0026】

【化9】



【0027】

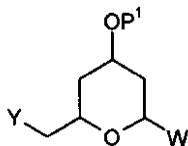
[式中、 $R^1$ が $C_{1-6}$ アルキル基のようなアルキル基、好ましくはイソプロピル基を表し、 $R^2$ がアリール基、好ましくはフェニル基を表し、 $R^3$ がアリール基、好ましくは4-フルオロフェニル基を表し、Xが式 $-COZ$ の基を表し、ここで、Zが $-OR^4$ ( $R^4$ がアルキル基、好ましくはメチル基もしくはエチル基)または $-NR^5R^6$ ( $R^5$ および $R^6$ 各々が独立に、H、アルキル、もしくはアリールを表し、好ましくは、 $R^5$ がHであり $R^6$ がフェニルである)を表す]

の化合物もしくはこの塩の調製方法が与えられ：

a) 式(1)：

【0028】

【化10】



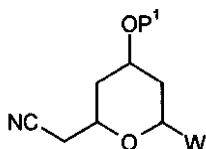
【0029】

[式中、Yがハロ基、好ましくはClもしくはBrを表し、 $P^1$ が水素もしくは保護基を表し、Wが $=O$ もしくは $-OP^2$ を表し、ここで $P^2$ が水素もしくは保護基を表す]

の化合物をシアノ化し、式(2)：

【0030】

【化11】



【0031】

の化合物を与え；

b) 式(2)の化合物を還元し、式(3)：

【0032】

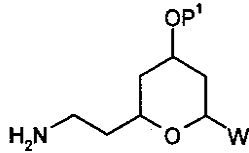
10

20

30

40

【化12】



【0033】

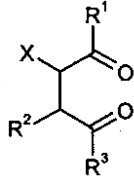
の化合物を与え；

c) 式(3)の化合物を、式(4)：

【0034】

10

【化13】



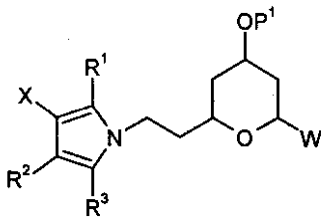
【0035】

の化合物とカップリングさせ、式(5)：

【0036】

【化14】

20



【0037】

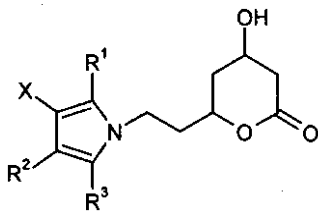
の化合物を与え；

d) Wが  $-OP^2$  を表す場合、式(5)の化合物を脱保護し、次いで酸化して、式(6)：

30

【0038】

【化15】



【0039】

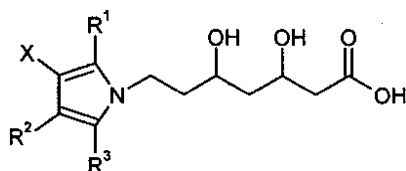
の化合物を与え；

e) 式(5)の化合物(Wが=Oを表す場合)もしくは式(6)の化合物を開環反応に付し、残っている全ての保護基を除去し、式(7)：

40

【0040】

【化16】



【0041】

50

の化合物もしくはこの塩を与えることを含む。

【0042】

より好ましくは、 $R^1$ がイソプロピル基であり、 $R^2$ がフェニル基であり、 $R^3$ が4-フルオロフェニル基であり、 $X$ が、 $-CO_2Me$ 基、 $-CO_2Et$ 基、もしくは $-CONHPh$ 基である。

【0043】

$P^1$ および $P^2$ によって表される場合の保護基は、アルコールを保護する基を包含し、この例は、当業界においてよく知られている。特に(好ましい)例は、テトラヒドロピラニル基を包含する。好ましい保護基は、シリル基、例えばトリアリールシリル基、特にトリアルキルシリル基、および、炭化水素基である。特に好ましいのは、ベンジル、メチル、トリメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、および*t*-ブチルジフェニルシリル基である。

10

【0044】

$P^1$ および $P^2$ によって表される場合の保護基は、同一でも異なってもよい。保護基 $P^1$ と $P^2$ とが異なる場合、このことは、 $P^1$ もしくは $P^2$ 一方のみの選択的除去を有利に可能にし得る。好ましくは、保護基 $P^1$ と $P^2$ とが異なる場合、 $P^1$ がベンジル基もしくはシリル基であり、 $P^2$ がメチル基ある。

【0045】

式(1)の化合物のシアノ化は、ハロ基をシアニドにより置き換えるための、当業界において知られている方法により、達成され得る。好ましくは、本方法は、式(1)の化合物を、シアニド源と接触させることを含む。好ましいシアニド源は、シアニド塩、特にアンモニウムシアニドもしくはアルカリ金属シアニド、特にナトリウムシアニドもしくはカリウムシアニドを包含する。特に好ましい方法は、式(1)の化合物を、ジメチルスルホキシド(DMSO)溶媒存在下、例えば50~120、好ましくは60~100、より好ましくは70~90、典型的には約80の温度において、5モル当量のKCNと接触させることを含む。

20

【0046】

式(2)の化合物の還元は、ニトリル基の還元のために、当業界において知られている還元系を使用して、達成され得る。好ましい還元系は、ラネーニッケルと水素とを用いる還元、パラジウム炭素(palladium on carbon)のような触媒存在下で水素を用いる還元、 $LiAlH_4$ のようなヒドリド( $H^-$ )試薬を使用する還元を包含する。最も好ましいのは、ボラン-THFのようなボランを使用する還元である。パラジウム炭素により触媒される水素化が採用される場合、好ましい条件は、約40のような高められた温度において、約0.01~100モル当量のアンモニア存在下での、メタノール溶媒の使用を含む。

30

【0047】

式(3)の化合物の、式(4)の化合物とのカップリングは、対応するカップリングに関して国際公開第89/07598号パンフレット中に与えられたものに類似の条件を採用してもよい。該条件は好ましくは、トルエンもしくはシクロヘキサンまたはこれらの混合溶媒のような炭化水素溶媒中、式(3)および(4)の化合物を還流させ、次いで、塩酸( $HCl_{aq}$ )のような水性の酸と接触させることを含む。

40

【0048】

$W$ が $-OP^2$ を表す場合、その保護基は、与えられた保護基の除去のための、当業界において知られた方法によって除去されて、ヒドロキシ基を形成してもよい。例えば、シリル系保護基は、テトラブチルアンモニウムフルオリドのようなフッ化物イオン源との接触により除去されてもよく、ベンジル基は、パラジウム炭素存在下での水素との反応のような、水素による分解により除去されてもよい。

【0049】

$W$ が $-OP^2$ を表す化合物の脱保護により形成される化合物の酸化は、ピラノールの、

50

ピラノンへの酸化のための、当業界において知られている条件を採用してもよく、Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 2nd Ed (1999) p 1670, published by Wiley VCH 中に与えられるものを包含し、本明細書において援用される。好ましい酸化系は、 $Ag_2CO_3$  / セライト、特にセライト J 2 ( $Ag_2CO_3$  と共に)、臭素 ( $Br_2$ )、スワーン酸化、もしくはデス = マーチン過酸化沃素 (periodinane) 酸化を包含する。

## 【0050】

W が = O を表す場合の式 (5) の化合物の開環、または、式 (6) の化合物の開環は、ピラノンの開環のための、当業界において知られている条件を採用してもよい。好ましくは、該環 (ピラノン環) は、水酸化ナトリウムのような塩基との接触により、開環される。溶媒としてメタノールが、手軽に用いられる。

10

## 【0051】

残った保護基は、与えられた保護基の除去のための、当業界において知られている方法により除去されてもよい。例えば、シリル系保護基は、テトラブチルアンモニウムフルオリドのようなフッ化物イオン源との接触により除去されてもよく、ベンジルエーテルは、水素による分解により除去されてもよく、メチルアセタールは、水性稀釈酸を用いる処理により除去されてもよい。

## 【0052】

X が式  $-COOR^4$  の基を表す場合、これが本方法中のいずれの段階においても、例えば、式 (4)、(5)、(6)、もしくは (7) 対応化合物の、式  $HNR^5R^6$  の化合物との反応により、X が  $-CONR^5R^6$  を表す基へと変換されてもよいことが、認識される。

20

## 【0053】

W が  $-OH$  を表す場合、式 (2) および (3) の化合物も酸化に付されてよく、W が  $-O-$  保護基 (P) を表す場合、脱保護および酸化に付されてよく、W が = O を表す対応する化合物を形成することも、認識される。

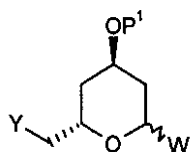
## 【0054】

式 (1) の好ましい化合物は、式：

## 【0055】

## 【化17】

30



## 【0056】

[ 式中、W、 $P^1$ 、および Y は、前記したとおり ] の化合物である。

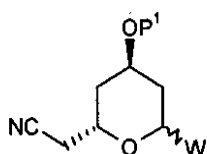
## 【0057】

式 (2) の好ましい化合物は、式：

40

## 【0058】

## 【化18】



## 【0059】

[ 式中、W および  $P^1$  は、前記したとおり ] の化合物である。

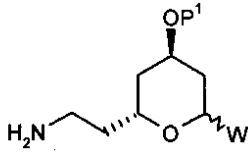
50

【 0 0 6 0 】

式 ( 3 ) の好ましい化合物は、式 :

【 0 0 6 1 】

【 化 1 9 】



【 0 0 6 2 】

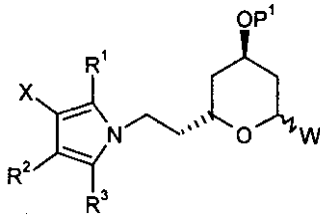
[ 式中、W および P<sup>1</sup> は、前記したとおり ]  
の化合物である。

【 0 0 6 3 】

式 ( 5 ) の好ましい化合物は、式 :

【 0 0 6 4 】

【 化 2 0 】



【 0 0 6 5 】

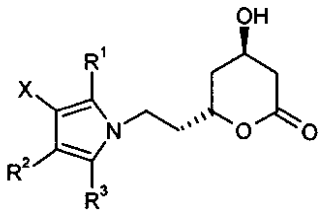
[ 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、W、X、および P<sup>1</sup> は、前記したとおり ]  
のものである。

【 0 0 6 6 】

式 ( 6 ) の好ましい化合物は、式 :

【 0 0 6 7 】

【 化 2 1 】



【 0 0 6 8 】

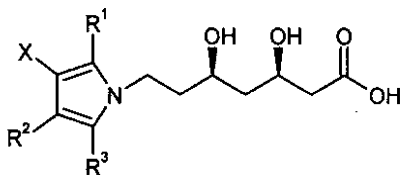
[ 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、および X は、前記したとおり ]  
のものである。

【 0 0 6 9 】

式 ( 7 ) の好ましい化合物は、式 :

【 0 0 7 0 】

【 化 2 2 】



【 0 0 7 1 】

[ 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、および X は、前記したとおり ]  
のものである。

10

20

30

40

50

## 【0072】

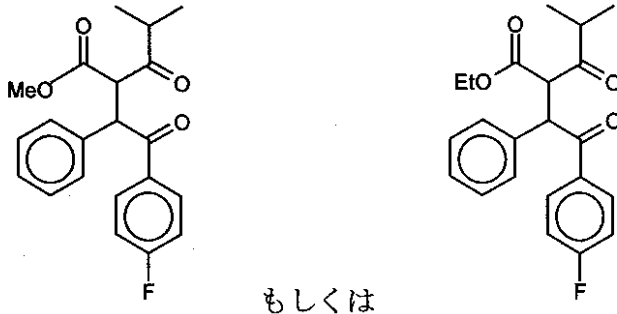
式(7)の化合物は有利に、医薬的に許容可能な塩、特にカルシウム塩へと変換される。

## 【0073】

式(4)の化合物は有利に、J. Med. Chem., 1991, 34, pp 357-366 中に与えられる方法により、調製される。式(4)の特に好ましい化合物は、式：

## 【0074】

## 【化23】



10

## 【0075】

の化合物である。

## 【0076】

式(1)の化合物は有利に、例えば米国特許第5,795,749号明細書中に与えられる方法を使用して、アセトアルデヒドや2-ハロアセトアルデヒドの酵素触媒縮合により、調製される。

20

## 【0077】

式(2)および(3)、ならびにWが $-OP^2$ である場合の式(5)の化合物は、本発明の更なる態様を形成する。

## 【0078】

式(2)および(3)の好ましい化合物において、 $P^1$ が保護基であり、好ましくはWが $-OP^2$ を表す。 $P^1$ が保護基でありWが $-OP^2$ を表す場合、好ましくは $P^1$ と $P^2$ とが異なっている。

30

## 【0079】

式(2)および(3)のより好ましい化合物は、 $P^1$ がベンジル基もしくはシリル基で、Wが $-OP^2$ を表し、 $P^2$ がメチル基である化合物である。

## 【0080】

式(5)の好ましい化合物は、 $P^1$ が、水素、ベンジル基、もしくはシリル基で、Wが $=O$ もしくは $-OP^2$ を表し、 $P^2$ がメチル基である化合物である。

## 【0081】

式(5)のより好ましい化合物は、 $R^1$ が $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^2$ がアリール基であり、 $R^3$ がアリール基であり、XがCOZであり、ここで、Zが $OR^4$  ( $R^4$ がアルキル)もしくはZが $NR^5R^6$  ( $R^5$ および $R^6$ 各々が独立に、水素、アルキル、もしくはアリール)であり、 $P^1$ が、水素、ベンジル基、もしくはシリル基で、Wが $=O$ もしくは $-OP^2$ を表し、 $P^2$ がメチル基である化合物である。

40

## 【0082】

式(5)の最も好ましい化合物は、 $R^1$ がイソプロピル基であり、 $R^2$ がフェニル基であり、 $R^3$ が4-フルオロフェニル基であり、XがCOZであり、ここで、Zが $OR^4$  ( $R^4$ がメチル基もしくはエチル基)もしくはZが $NR^5R^6$  ( $R^5$ が水素で $R^6$ がフェニル)、 $P^1$ が、水素、ベンジル基、もしくはシリル基で、Wが $=O$ もしくは $-OP^2$ を表し、 $P^2$ がメチル基である化合物である。

## 【0083】

本発明が、以下の実施例により例示される。

50

## 【実施例】

## 【0084】

実施例1：Y = Cl、P<sup>1</sup> = H、W = -OP<sup>2</sup> (P<sup>2</sup> = Me)である式1の化合物、クロロラクトールメチルアセタール((2S, 4R) - 2 - (クロロメチル) - 6 - メトキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - オール)の調製

粗クロロラクトール(15g)をメタノール(MeOH, 150mL)に溶解し、硫酸0.1mL存在下で2時間、40℃まで加熱した。溶媒をロータリー・エバポレーターにより除去し、暗褐色の流動性オイルとして生成物を与えた。該生成物をジクロロメタン(DCM)に溶解し、重炭酸ナトリウム(重曹)溶液を用いて洗浄した。溶媒をロータリー・エバポレーターにより除去し、暗褐色の流動性オイルとして生成物を与え、これをカラム・クロマトグラフィーにより精製した(16.1g)。

10

m/z : 179、149、および113 ;

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) : 3.6 ~ 3.7 (m, 2H)、4.1 (m, 1H)、1.5 ~ 1.6 (m, 2H)、4.0 (m, 1H)、1.3 ~ 1.6 (m, 2H)、4.9 (m, 1H)、3.3および3.5 (s, 3H) ;

<sup>13</sup>Cnmr (CDCl<sub>3</sub>) : 32、36、45、55および56、64、65、94

## 【0085】

実施例2：Y = Cl、P<sup>1</sup> = ベンジル、W = -OP<sup>2</sup> (P<sup>2</sup> = Me)である式1の化合物、O - ベンジル - クロロラクトールメチルアセタール((2S, 4R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (クロロメチル) - 6 - メトキシテトラヒドロ - 2H - ピラン)の調製

20

クロロラクトールメチルアセタール(1g)をTHF(5mL)に溶解し、室温において、THF(5mL)中の水素化ナトリウム(NaH, 0.33g、鉱油中60%)に付した。ベンジルプロミド(1.9g)を滴下し、塊を2時間80℃まで加熱した。メタノール(2mL)を加え、塊をDCMと水との間で(DCM/水)分配し、次いで、水を用いて洗浄した。有機相を乾燥し、溶媒をロータリー・エバポレーターにより除去し、オレンジ色の流動性オイル(2.1g)を与えた。

m/z : 270、238、203、132、91 ;

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) : 1.6 ~ 2.0 (m, 4H)、3.4および3.5 (s, 3H)、3.6 (m, 2H)、3.8 (m, 1H)、4.0 (m, 1H)、4.5 (m, 2H)、4.7 (m, 1H)、7.3 ~ 7.5 (m, 5H) ;

30

<sup>13</sup>Cnmr (CDCl<sub>3</sub>) : 32および33、46、55および56、58、66、74、96および98、128 ~ 131

## 【0086】

実施例3：P<sup>1</sup> = ベンジル、W = -OP<sup>2</sup> (P<sup>2</sup> = Me)である式2の化合物、シアノ - O - ベンジル - ラクトールメチルアセタール([ (2R, 4R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル ] アセトニトリル)の調製

O - ベンジル - クロロラクトールメチルアセタール(5g)をカリウムシアニド(青酸カリ、5g)含有DMSO(50mL)に溶解し、80℃において4日間加熱した。次いで、塊をジエチルエーテル(50mL)と水(50mL)との間で分配した。有機相を除去、乾燥し、溶媒をロータリー・エバポレーターにより除去し、暗色のオイルを与え、これをカラム・クロマトグラフィーにより精製した。

40

m/z : 261、229、184、123、107、91 ;

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) : 1.6 ~ 1.9 (m, 4H)、2.5 (m, 2H)、3.4および3.5 (s, 3H)、3.6 (m, 1H)、3.8 (m, 1H)、4.5 (s, 2H) ;

<sup>13</sup>Cnmr (CDCl<sub>3</sub>) : 24、34、36、54、56、58、68、73、98および100、117、122 ~ 128

## 【0087】

実施例4：P<sup>1</sup> = ベンジル、W = -OP<sup>2</sup> (P<sup>2</sup> = Me)である式3の化合物、アミノエチル - O - ベンジル - ラクトールメチルアセタール(2 - [ (2R, 4R) - 4 - (ベン

50

ジルオキシ) - 6 - メトキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] エタナミン) の調製

ボラン - THF 錯体 (1 M 溶液、1.19 mL) を 10 において、窒素置換フラスコへと投入し、THF (2.5 mL) により希釈した。シアノ - O - ベンジル - ラクトールメチルアセタール (0.05 g) を 10 において、THF (7.5 mL) 中へ溶解し、該ボランへ付した。次いで、得られた混合物 を 9 時間加熱還流した。該混合物を冷却し、メタノール (10 mL) を用いて反応を止め、減圧下で濃縮した。更に 2 回、メタノール (2 × 10 mL) を加え、この混合物を 2 回濃縮し、乾燥させた。最終濃縮物は、オイルを与えた (4.5 mg)。

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = DCM) : R<sub>f</sub> = 0.05 に新たなスポット、ニンヒドリン発色有り (+)、ニトリル体残存せず

m/z : 265、233、107、91 ;

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) : 1.6 ~ 1.9 (m、6 H)、3.4 および 3.45 (s、3 H)、3.5 (2 H)、3.6 (m、1 H)、3.8 (m、1 H)、4.5 (s、2 H)、4.7 (m、1 H)、7.1 (m、5 H) ;

<sup>13</sup>Cnmr (CDCl<sub>3</sub>) : 24、26、34、36、54、56、58、68、73、98 および 100、122 ~ 128

【0088】

実施例 5 : R<sup>1</sup> = イソプロピル (iPr)、R<sup>2</sup> = フェニル (Ph)、R<sup>3</sup> = 4 - FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、X = エトキシカルボニル (CO<sub>2</sub>Et)、P<sup>1</sup> = ベンジル、W = -OP<sup>2</sup> (P<sup>2</sup> = Me) である式 5 の化合物、ピロールエステル O - ベンジル - ラクトールメチルアセタールの調製

アミノエチル - O - ベンジル - ラクトールメチルアセタール (1.00 g) を THF (10 mL) に溶解した。ジケトエステル (1.12 g) を加え、次いで、酢酸 (2 mL) を加え、この混合物を 2 日間 80 まで加熱した。減圧下で濃縮後、この反応塊をジエチルエーテル (10 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。有機相を集めて合わせ、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>、硫マグ)、溶媒を減圧下で除去し、褐色のオイルを与え、これをカラム・クロマトグラフィーにより精製した (0.38 g)。

m/z : 599、567、460、107、91 ;

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) : 1.15 (t、3 H)、1.3 (d、6 H)、1.6 ~ 1.9 (m、6 H)、3.4 および 3.45 (s、3 H)、3.5 (2 H)、3.6 (m、2 H)、3.8 (m、1 H)、4.1 (q、2 H)、4.5 (s、2 H)、4.7 (m、1 H)、7.1 (m、14 H) ;

<sup>19</sup>Fnmr : ジケトエステル体の 106 ppm から、生成物の 115 ppm へとシフト

【0089】

実施例 6 : R<sup>1</sup> = iPr、R<sup>2</sup> = Ph、R<sup>3</sup> = 4 - FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、X = C(O)NHPh、P<sup>1</sup> = ベンジル、W = -OP<sup>2</sup> (P<sup>2</sup> = Me) である式 5 の化合物、ピロールアニリド O - ベンジル - ラクトールメチルアセタールの調製

ピロールエステル O - ベンジル - ラクトールメチルアセタール (0.30 g) を DMF (5 mL) に溶解した。アニリン (1.0 g) を加え、この混合物を 18 時間 80 まで加熱した。冷却および減圧下での濃縮後、この反応塊をジエチルエーテル (5 mL) と水 (5 mL) との間で分配した。有機相を集めて合わせ、水 (5 mL) を用いて更に洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去し、褐色のオイルを与え、これをカラム・クロマトグラフィーにより精製した (0.26 g)。

m/z : 646、614、507、107、91 ;

<sup>1</sup>Hnmr (CDCl<sub>3</sub>) : 1.3 (d、6 H)、1.6 ~ 1.9 (m、6 H)、3.4 および 3.45 (s、3 H)、3.5 (2 H)、3.6 (m、2 H)、3.8 (m、1 H)、4.5 (s、2 H)、4.7 (m、1 H)、6.8 (br.s、1 H)、7.1 (m、19 H)

【0090】

10

20

30

40

50

実施例 7 :  $R^1 = iPr$ 、 $R^2 = Ph$ 、 $R^3 = 4-FC_6H_4$ 、 $X = C(O)NHPh$ 、 $P^1 = H$ 、 $W = -OP^2$  ( $P^2 = Me$ ) である式 5 の化合物、ピロールアニリドOH体ラクトールメチルアセタール (リピトールラクトール-OMe) の調製

ピロールアニリドO-ベンジル-ラクトールメチルアセタール (0.15 g) をメタノール (5 mL) に溶解した。10% Pd/C (0.1 g) を窒素下で加えた。この系を水素置換し、水素雰囲気下で6時間加熱した。濾過により該Pd/Cを除去し、減圧下にこの反応塊を濃縮した後、残渣の褐色オイルをカラム・クロマトグラフィーにより精製した。

$m/z$  : 556、524、506 ;

$^1Hnmr$  ( $CDCl_3$ ) : 1.3 (d, 6H)、1.6 ~ 1.9 (m, 6H)、3.4 および 3.45 (s, 3H)、3.5 (2H)、3.6 (m, 2H)、3.8 (m, 1H)、4.7 (m, 1H)、6.8 (br. s, 1H)、7.1 (m, 14H)

【0091】

実施例 8 :  $R^1 = iPr$ 、 $R^2 = Ph$ 、 $R^3 = 4-FC_6H_4$ 、 $X = C(O)NHPh$ 、 $P^1 = H$ 、 $W = -OP^2$  ( $P^2 = H$ ) である式 5 の化合物、ピロールアニリドOH体ラクトール (リピトールラクトール) の調製

ピロールアニリドOH体ラクトールメチルアセタール (0.050 g) をメタノール (2 mL) に溶解し、水 (2 mL) を加え、次いで、0.1 N 塩酸 (HCl, 1 mL) を加えた。室温において2時間攪拌した後、この混合物を減圧下で濃縮し、無色オイルとして生成物を与えた。

$m/z$  : 542、524、506 ;

$^1Hnmr$  ( $CDCl_3$ ) : 1.3 (d, 6H)、1.6 ~ 1.9 (m, 6H)、3.45 (2H)、3.6 (m, 2H)、3.8 (m, 1H)、5.0 (m, 1H)、6.8 (br. s, 1H)、7.1 (m, 14H) ;

$^{13}Cnmr$  ( $CDCl_3$ ) : 91.6 ppm (ラクトールのC) ;

FTIR : 1652  $cm^{-1}$  (アミド)

【0092】

実施例 9 :  $R^1 = iPr$ 、 $R^2 = Ph$ 、 $R^3 = 4-FC_6H_4$ 、 $X = C(O)NHPh$ 、 $P^1 = H$  である式 6 の化合物、ラクトンの調製

ジクロロメタン (DCM, 0.5 mL) 中の該ピロールアニリドOH体ラクトール (35 mg、0.065 ミリモル) をデス=マーチン過酸化沃素 (30 mg、0.07 ミリモル) に加え、室温において2.5時間攪拌した。この反応を1M苛性ソーダとジエチルエーテルとの間で分配した。次いでこれらの相を分離し、有機相の体積を減圧下で減らし、粗生成物オイルを与えた。

$^1Hnmr$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) : 9.8、7.5、7.28、7.2、7.08、7.02、6.98、5.2、4.5、4.1、4.0、3.9、3.2、2.6、2.4、1.6、1.4 ;

$^{13}Cnmr$  (125.72 MHz, DMSO) : 169.6、165.9、139.3、135.9、134.7、133.3、129.4、128.8、128.4、127.5、127.2、125.3、122.9、120.7、119.3、117.6、115.4、25.5、22.1、22.3、39.5、34.5、72.8、36.8、61.0、38.3

【0093】

実施例 10 :  $R^1 = iPr$ 、 $R^2 = Ph$ 、 $R^3 = 4-FC_6H_4$ 、 $X = C(O)NHPh$  である式 7 の化合物、アトルバスタチンの調製 (ラクトンの加水分解)

該ラクトン (1.1 g) をエタノール (EtOH, 10 mL) に溶解した。水 (2 mL) および  $Ca(OH)_2$  (0.15 g) を加え、この懸濁を3時間60 まで加温した。更に10 mLの温水を加え、次いで、この混合物が室温までゆっくりと冷めるようにした。生じた沈澱を濾過し、乾燥させ、アトルバスタチンカルシウム塩 (0.3 g) を与えた。この塩は、オーセンティック・サンプル (基準試料) と混合した時の融点、NMR、お

10

20

30

40

50

よび質量分析により、オーセンティック・サンプルと同一であった。

【0094】

実施例11： $R^1 = iPr$ 、 $R^2 = Ph$ 、 $R^3 = 4-F C_6H_4$ 、 $X = C(O)NHPh$ 、 $P^1 = H$ 、 $W = -OP^2$  ( $P^2 = H$ )である式5の化合物、ピロールアニリドOH体ラクトール(リピトールラクトール)の、該ラクトン・オーセンティック源からの、独立した(別個の)調製

オーセンティック・サンプルのラクトン(530mg)を無水DMF(5mL)に溶解し、次いで、イミダゾール(174mg)、次いで、*t*-ブチルジメチルシリル(TBDMS)クロリド(371mg)を加えた。この混合物を室温において攪拌した。6時間後、ジエチルエーテル( $Et_2O$ 、30mL)および水(30mL)を加えることにより、この反応を止めた。分離した有機相を更に水( $2 \times 20mL$ )を用いて洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮して、シリル化ラクトンを白色粉末として与えた(470mg、73%)

10

【0095】

該シリル化ラクトン(233mg)を無水ジクロロメタン(DCM、5mL)に溶解し、次いで、窒素下で-78℃まで冷却した。ジイソブチルアルミニウムヒドリド(DIBAL、0.31mL、1Mトルエン溶液)を滴下し、この混合物を-78℃において10分間攪拌した。次いで、ロッシェル塩10%水溶液(1mL)を加えることにより、この反応を止め、室温まで戻した。更にジクロロメタン(DCM、10mL)および水(10mL)を加えた後、得られた2相を分離し、有機相を乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣のオイルをカラム・クロマトグラフィーにより精製した(ヘキサン中 $Et_2O$ 50%)。FTIR：1668  $cm^{-1}$ (アミド)。1735  $cm^{-1}$ における伸縮(ラクトンのもの)はもはや存在せず。

20

【0096】

得られたシリル化ラクトール(100mg)を無水THFに溶解した。0℃において、HF・ピリジン(0.1mL)を加え、室温まで戻した。この塊をエーテルおよび重曹溶液を用いてクエンチした(この反応を止めた)。得られた相(2相)を分離し、水相をエーテルを用いて逆抽出した。有機相を合わせ、乾燥させ、エバポレーションして、オイルを生成した(75mg)。

$m/z$  : 542、524、506 ;

30

$^1H$ nmr ( $CDCl_3$ ) : 1.3 (d、6H)、1.6~1.9 (m、6H)、3.45 (2H)、3.6 (m、2H)、3.8 (m、1H)、5.0 (m、1H)、6.8 (br.s、1H)、7.1 (m、14H) ;

$^{13}C$ nmr ( $CDCl_3$ ) : 91.6 ppm (ラクトールのC) ;

FTIR : 1652  $cm^{-1}$  (アミド)

---

フロントページの続き

(74)代理人 100094695

弁理士 鈴木 憲七

(74)代理人 100111648

弁理士 梶並 順

(74)代理人 100122437

弁理士 大宅 一宏

(72)発明者 ムーディ、デイヴィド・ジョン

イギリス国、ファイフ・ケイワイ15・7エイワイ、ファルクランド、ウェルブレイ、ウェルブレ  
イ・ハウス

(72)発明者 ウィッフェン、ジョナサン・ウィリアム

イギリス国、ウエスト・ヨークシャー・エイチディ22・1エフエフ、ハダースフィールド、リー  
ズ・ロード、ピーオー・ボックス・エイ 38

審査官 富永 保

(56)参考文献 国際公開第03/016317(WO, A1)

特開平07-304735(JP, A)

特表平08-507521(JP, A)

特表平03-502798(JP, A)

特表2005-533831(JP, A)

特表2006-525323(JP, A)

特表2006-512086(JP, A)

特表2006-523670(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CA/REGISTRY(STN)