

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 157543 B

(21) Patentansøgning nr.: 0838/86

(22) Indleveringsdag: 21 feb 1986

(24) Løbedag: 18 jun 1985

(41) Alm. tilgængelig: 21 feb 1986

(44) Fremlagt: 22 jan 1990

(86) International ansøgning nr.: PCT/EP85/00293

(86) International indleveringsdag: 18 jun 1985

(85) Videreførelsesdag: 21 feb 1986

(30) Prioritet: 22 jun 1984 US 623393

(51) Int.Cl.⁵

C 07 D 231/12

C 07 D 405/06

(71) Ansøger: *SANDOZ AG; Lichtstrasse 35; Basel, CH

(72) Opfinder: James Richard *Wareing; US

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Pyrazolanaloge af mevalonolacton og derivater deraf samt deres anvendelse

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

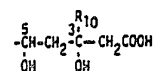
R₃ og R₆ uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkoxy, trifluormethyl, fluor, chlor, phenoxy eller benzyloxy,

hvert af symbolerne

R₄ og R₇ uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, C₁₋₂-alkyl, C₁₋₂-alkoxy, fluor eller chlor, med det forbehold, at der kun kan være én substituent trifluormethyl, phenoxy eller benzyloxy på hver af ringene A og B,

X betegner -(CH₂)_m- eller -(CH₂)_qCH=CH(CH₂)_q-, hvor m betegner 0, 1, 2 eller 3, og begge symboler q betegner 0, eller det ene betegner 0, og det andet betegner 1, og

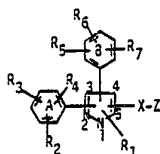
Z har den almene formel II



II

838-86

Forbindelser med formel I



hvor

R₁ betegner C₁₋₆-alkyl,

hvert af symbolerne

R₂ og R₅ uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy (bortset fra tert.butoxy), trifluormethyl, fluor, chlor, phenyl, phenoxy eller benzyloxy,

hvert af symbolerne

hvor R₁₀ betegner hydrogen eller C₁₋₃-alkyl, med det generelle forbehold, at gruppen -X-Z sidder i 4- eller 5-stilling i pyrazolringen og i ortho-stilling i forhold til R₁; i fri syreform eller i form af en ester eller δ-lacton deraf eller i saltform, hvilke forbindelser er indiceret til anvendelse som hypolipoproteinæmiske og anti-atherosclerotiske midler.

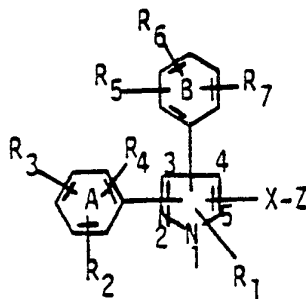
DK 157543 B

Den foreliggende opfindelse angår pyrazolanalogue af mevalonolacton og derivater deraf, farmaceutiske præparater indeholdende disse forbindelser og deres anvendelse som farmaka, især som hypolipoproteinæmiske og antiatherosclerotiske midler.

- 5 Det er kendt, at visse mevalonatderivater inhiberer biosyntesen af cholesterol, jfr. F. M. Singer et al, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 102, 270 (1959) og F. H. Hulcher, *Arch. Biochem. Biophys.*, 146, 422 (1971). Imidlertid har det vist sig, at virkningen af disse kendte forbindelser ikke altid er tilfredsstillende, dvs. at de ikke altid
10 er praktisk anvendelige.

- For nylig har Endo et al. (US P 4.049.495, US P 4.137.322 og US P 3.983.140) omtalt fremstillingen af et fermenteringsprodukt, der var ret aktivt i inhiberingen af kolesterol-biosyntese. Dette naturprodukt, Compactin, er af Brown et al. (*J. Chem. Soc. Perkin I*, 1165
15 (1976)) omtalt som havende en kompleks mevalonolacton-struktur.

Opfindelsen angår især forbindelser med den almene formel I



I

- 20 hvor

R_1 betegner C_{1-6} -alkyl,
hvert af symbolerne

- R_2 og R_5 uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy (bortset fra tert.butoxy), trifluormethyl, fluor, chlor, phenyl, phenoxy eller benzyloxy,
25 hvert af symbolerne

R_3 og R_6 uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkoxy, trifluormethyl, fluor, chlor, phenoxy eller benzyloxy,

hvert af symbolerne

- R_4 og R_7 uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, C_{1-2} -alkyl, C_{1-2} -alkoxy, fluor eller chlor, med det forbehold, at der kun kan være én substituent trifluormethyl, phenoxy eller benzyloxy på hver af ringene A og B,
- X betegner $-(CH_2)_2-$ eller $-CH=CH-$, og
- Z betegner en gruppe med formlen II



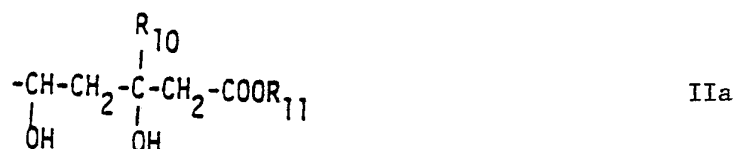
10

hvor

- R_{10} betegner hydrogen eller C_{1-3} -alkyl, med det generelle forbehold, at gruppen $-X-Z$ sidder i 4- eller 5-stilling i pyrazolringen og i ortho-stilling i forhold til R_1 ;
- 15 i fri syreform eller i form af en C_{1-4} -alkyl- eller benzylester eller δ -lacton deraf eller i form af et farmaceutisk acceptabelt salt.

Ved udtrykket "fysiologisk hydrolyserbar og fysiologisk tolerabel ester" forstås en ester af en forbindelse ifølge opfindelsen, i hvilken en eventuelt tilstedeværende carboxyldel er esterificeret med C_{1-4} -alkyl- eller benzylalkohol, og som kan hydrolyseres under fysiologiske betingelser til dannelse af en alkohol, som på sin side er fysiologisk tolerabel, fx ikke-toxisk på de ønskede dosisniveauer. Fortrinsvis kan sådanne estere som Z illustreres med den almene formel IIa sammen med den frie syre

25



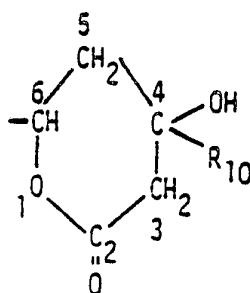
i hvilken almen formel

R_{11} betegner hydrogen, C_{1-4} -alkyl eller benzyl, fortrinsvis hydrogen, C_{1-3} -alkyl, n-butyl, isobutyl, tert.butyl eller benzyl, og

R_{10} har den ovenfor anførte betydning.

- 5 Når IIa er i saltform, betegner R_{11} en kation.

Når Z er i lactonform, danner den en δ -lacton med den almene formel IIb



IIb

10

og ved omtale af "lacton" menes der i nærværende beskrivelse og krav δ -lactoner.

- Salte af forbindelserne ifølge opfindelsen, fx af forbindelserne med formlen I, omfatter især de farmaceutisk tolerable salte. Sådanne
- 15 farmaceutisk tolerable salte omfatter fx alkalimetalsalte såsom natrium- og kaliumsaltene og salte med ammonium.

Henvisninger til forbindelser med formlerne I, II, IIa og IIb og underrepræsentanter derfor skal forstås således, at de dækker alle former, såfremt intet andet er angivet.

- 20 Alt afhængigt af stillingen af de forskellige substituentter i pyrazolringen kan forbindelser med formlen I inddeles i fire grupper på følgende måde:

Gruppe af forbindelser	Stilling i pyrazolringen			
	1	3	4	5
Formel IA	R ₁	ring A	ring B	-X-Z
Formel IB	ring B	ring A	R ₁	-X-Z
Formel IC	ring A	ring B	-X-Z	R ₁
Formel ID	ring A	R ₁	-X-Z	ring B

Disse fire grupper kan yderligere hver inddeles i to undergrupper efter betydningen af Z som enten en gruppe med formelen II i andet end lactonform (undergruppe "a") eller en gruppe med formelen IIb (undergruppe "b"). De resulterende otte undergrupper betegnes henholdsvis som formel IAa, IAb, IBa, IBb, ICa, ICb, IDa og IDb.

Det er klart for fagmanden, at hver forbindelse med formelen I (og hver undergruppe og eksempler derpå) har mindst to asymmetriske centre (fx de to carbonatomer, der bærer hydroxygrupperne i gruppen med formelen IIa, og det carbonatom, der bærer hydroxygruppen, og det carbonatom, der har den fri valens i gruppen med formelen IIb), og disse fører (fx med to centre) til fire stereoisomere former (enantiomerer) af hver forbindelse (to racemater eller diastereoisomerpar). I de foretrukne forbindelser med kun to sådanne asymmetricentre kan disse fire stereoisomerer betegnes R,R-, R,S-, S,R- og S,S-enantiomerer, hvorhos alle fire stereoisomerer ligger inden for opfindelsens omfang. Alt afhængig af substituenternes natur kan der forekomme yderligere asymmetriske carbonatomer, og de resulterende isomerer og blandinger deraf udgør også en del af opfindelsen. Forbindelser indeholdende kun to asymmetricentre (fire nævnte stereoisomerer) foretrækkes.

R₁ indeholder fortrinsvis ikke et asymmetrisk carbonatom og betegner fortrinsvis R₁', hvor R₁' betegner C₁₋₃-alkyl, n-butyl eller isobutyl, navnlig R₁", hvor R₁" betegner C₁₋₃-alkyl og særlig foretrukket isopropyl.

R_2 er fortrinsvis hydrogen, C_{1-3} -alkyl, n-butyl, isobutyl, tert.-butyl, C_{1-3} -alkoxy, n-butoxy, isobutoxy, trifluormethyl, fluor, chlor, phenyl, phenoxy eller benzyloxy og især R_2' , hvor R_2' betegner hydrogen, C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkoxy, trifluormethyl, fluor eller chlor, 5 navnlig R_2'' , hvor R_2'' betegner hydrogen eller fluor og særlig foretrukket hydrogen.

R_3 er fortrinsvis R_3' , hvor R_3' betegner hydrogen, C_{1-2} -alkyl, C_{1-2} -alkoxy, fluor eller chlor og særlig foretrukket hydrogen.

R_4 er fortrinsvis R_4' , hvor R_4' betegner hydrogen eller methyl og 10 særlig foretrukket hydrogen.

Den R_2 -bærende phenylgruppe (ring A) er fortrinsvis usubstitueret.

R_5 er fortrinsvis hydrogen, C_{1-3} -alkyl, n-butyl, isobutyl, tert.-butyl, C_{1-3} -alkoxy, n-butoxy, isobutoxy, trifluormethyl, fluor, chlor, phenyl, phenoxy eller benzyloxy og især R_5' , hvor R_5' betegner 15 hydrogen, C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkoxy, trifluormethyl, fluor eller chlor, mere foretrukket R_5'' , hvor R_5'' betegner hydrogen eller fluor og særlig foretrukket fluor.

R_6 er fortrinsvis R_6' , hvor R_6' betegner hydrogen, C_{1-2} -alkyl, C_{1-2} -alkoxy, fluor eller chlor, navnlig R_6'' , hvor R_6'' betegner hydrogen 20 eller methyl og særlig foretrukket hydrogen.

R_7 er fortrinsvis R_7' , hvor R_7' betegner hydrogen eller methyl og særlig foretrukket hydrogen.

Når to af symbolerne R_5 (R_5' , etc.), R_6 (R_6' , etc.) og R_7 (R_7' , etc.) har en anden betydning end hydrogen, og ét betegner hydrogen, sidder 25 mindst ét af de to, som er forskelligt fra hydrogen, fortrinsvis i meta- eller para-stilling, og højst ét af dem er valgt fra den gruppe, der består af tert.butyl, trifluormethyl, phenyl, phenoxy og benzyloxy; det foretrækkes især, at de to, som har en anden betydning end hydrogen, ikke sidder i ortho-stilling i forhold til hinanden, 30 når ingen af dem er valgt fra den gruppe, der består af methyl, methoxy, fluor og chlor.

Når hvert af symbolerne R_5 (R_5' , etc.), R_6 (R_6' , etc.) og R_7 (R_7' , etc.) har en anden betydning end hydrogen, sidder mindst to af dem fortrinsvis i meta- eller para-stilling, og højst ét af dem er valgt fra den gruppe, der består af tert.butyl, trifluormethyl, phenyl, phenoxy og benzyloxy; det foretrækkes især, at ikke to af dem sidder i ortho-stilling i forhold til hinanden, medmindre mindst den ene i hvert substituentpar, som sidder i ortho-stilling i forhold til hinanden, er valgt fra den gruppe, der består af methyl, methoxy, fluor og chlor.

- 10 Den R_5 -bærende phenylgruppe (ring B) er fortrinsvis 4-fluorphenyl eller 3,5-dimethylphenyl, fortrinsvis den første.

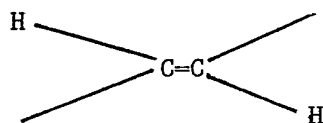
R_{10} er fortrinsvis R_{10}' , hvor R_{10}' betegner hydrogen eller methyl og navnlig hydrogen.

- 15 R_{11} er fortrinsvis R_{11}' , hvor R_{11}' betegner hydrogen eller C_{1-3} -alkyl, navnlig R_{11}'' , som betegner hydrogen eller C_{1-2} -alkyl.

- Forbindelser med formlen I, hvor Z har formlen II eller IIa, er særlig foretrukket i saltform. Foretrukne saltdannende kationer er sådanne, der er fri for asymmetricentre, især fx natrium, kalium eller ammonium, navnlig natrium. Sådanne kationer kan også være di- eller trivalente og afbalanceres af 2 eller 3 carboxylatholdige anioner.
- 20

En eventuelt tilstedeværende $-CH=CH-$ holdig bro X er fortrinsvis trans, dvs. (E).

- X betegner fortrinsvis X' , som er CH_2CH_2 eller $-CH=CH-$, navnlig $-CH=CH-$ og fortrinsvis
- 25



- 30 (dvs. (E)- $CH=CH-$).

Z er fortrinsvis en gruppe med formlen IIa, hvor R_{10} betegner R_{10}' (især hydrogen), eller en gruppe med formlen IIb, navnlig en gruppe med formlen IIa, hvor R_{10} betegner hydrogen, og R_{11} betegner R_{11}' eller en kation, eller en gruppe med formlen IIb, endnu mere fore-

5 trukket en gruppe med formlen IIa, hvor R_{10} betegner hydrogen, og R_{11} betegner R_{11}'' eller en kation; eller en gruppe med formlen IIb og navnlig en gruppe med formlen IIa, hvor R_{10} betegner hydrogen, og R_{11} betegner en kation, især natrium.

Som mellem i øvrigt identiske forbindelser med formlen I foretrækkes

10 sådanne forbindelser, hvor Z har en anden form end lactonformen, generelt i forhold til sådanne, hvor Z betegner en gruppe med formlen IIb.

Hvad angår forbindelserne i grupperne IAa, IBa, ICa og IDa og hver af disses undergrupper, foretrækkes *erythro*-isomererne fremfor *threo*-

15 isomererne, hvorhos *erythro* og *threo* angiver de relative stillinger for hydroxygrupperne i 3- og 5-stillingen i gruppen med formlen II.

Hvad angår forbindelserne i grupperne IAb, IBb, ICb og IDb og hver af disses undergrupper, foretrækkes *trans*-lactonerne generelt fremfor *cis*-lactonerne, hvorhos *cis* og *trans* angiver de relative stillinger

20 for R_{10} og hydrogenatomet i 6-stillingen i gruppen med formlen IIb.

De foretrukne stereoisomerer af forbindelserne med formlen I med kun to asymmetriccentre, hvor X er $-\text{CH}=\text{CH}-$, og Z er en gruppe med formlen II, er 3R,5S-isomeren og racematet, hvoraf det er en bestanddel, dvs. 3R,5S-3S,5R-(*erythro*)-racematet.

25 De foretrukne stereoisomerer af forbindelserne med formlen I med kun to asymmetriccentre, hvor X betegner $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, og Z er en gruppe med formlen II, er 3R,5R-isomeren og racematet, hvoraf det er en bestanddel, dvs. 3R,5R-3S,5S-(*erythro*)-racematet.

De præferencer, der er angivet i de to foregående afsnit, gælder også

30 for forbindelser med formlen I med mere end to asymmetriccentre og repræsenterer de foretrukne konfigurationer i de angivne stillinger.

De foretrukne stereoisomerer af forbindelserne med formlen I, hvor X betegner $-\text{CH}=\text{CH}-$, og Z betegner en gruppe med formlen IIb, er 4R,6S- og 4R,6R-isomererne og racematet, hvoraf hver af disse er en bestanddel, dvs. 4R,6S-4S,6R-(trans-lacton)- og 4R,6R-4S,6S-(cis-lacton)-racematet, idet 4R,6S-isomerer og racematet, hvoraf den er en bestanddel, er mere foretrukket, og 4R,6S-isomerer er særlig foretrukket.

De foretrukne stereoisomerer af de forbindelser med formlen I, hvor X betegner $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, og Z betegner en gruppe med formlen IIb, er 4R,6R- og 4R,6S-isomererne og racematet, hvoraf hver af disse er en bestanddel, dvs. 4R,6R-4S,6S-(trans-lacton)- og 4R,6S-4S,6R-(cis-lacton)-racematet, idet 4R,6R-isomerer og racematet, hvoraf den er en bestanddel, er mere foretrukket, og 4R,6R-isomerer er særlig foretrukket.

Hver af de ovenfor angivne præferencer angår ikke kun forbindelserne med formlen I, men også forbindelserne i gruppe IA, IB, IC og ID og i gruppe IAa, IAb, IBa, IBb, ICa, ICb, IDa og IDb samt enhver anden undergruppe deraf, som er angivet i beskrivelsen, fx gruppe (i) og følgende, såfremt intet andet er angivet. Når en eventuel præference eller gruppe indeholder en variabel, gælder de foretrukne betydninger af den variable den pågældende præference, såfremt intet andet er angivet.

Foretrukne grupper af forbindelser med formlerne IAa og IAb omfatter de forbindelser

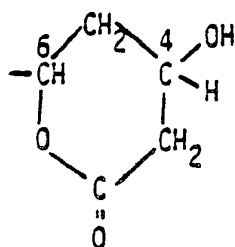
(i) i gruppe IAa, hvor R_1 betegner R_1' , R_2 betegner R_2' , R_3 betegner R_3' , R_4 betegner R_4' , R_5 betegner R_5' , R_6 betegner R_6' , R_7 betegner R_7' , R_{10} betegner R_{10}' , og X betegner X' ,

(ii) i (i), hvor R_2 betegner R_2'' , R_3 betegner hydrogen, R_4 betegner hydrogen, R_5 betegner R_5'' , R_6 betegner R_6'' , R_{10} betegner hydrogen, R_{11} betegner R_{11}' eller en kation, og X betegner (E)- $\text{CH}=\text{CH}-$,

(iii) i (ii), hvor R_1 betegner R_1'' ,

- (iv)-(vi) i (i)-(iii), hvor R_{11} betegner en kation, især natrium,
- (vii)-(xii) i (i)-(vi), hvor hydroxygrupperne i 3- og 5-stillingen i gruppen med formlen IIa har *erythro*-konfiguration;
- (xiii)-(xviii) 3R,5S-enantiomererne af forbindelserne i (vii)-(xii),
 5 hvor X betegner CH=CH, og 3R,5R-enantiomererne af dem, hvor X betegner CH₂CH₂;
- (xiii)-(xviii) 3R,5S-enantiomererne af forbindelserne i (vii)-(xii),
- (xix) i gruppe IAb, hvor R_1 betegner R_1' , R_2 betegner R_2' , R_3 betegner R_3' , R_4 betegner R_4' , R_5 betegner R_5' , R_6 betegner R_6' , R_7
 10 betegner R_7' , R_{10} betegner R_{10}' , og X betegner X' ;
- (xx) i (xix), hvor R_2 betegner R_2'' , R_3 betegner hydrogen, R_4 betegner hydrogen, R_5 betegner R_5'' , R_6 betegner R_6'' , R_{10} betegner hydrogen, og X betegner (E)-CH=CH-,
- (xxi) i (xx), hvor R_1 betegner R_1'' ,
- 15 (xxii)-(xxiv) i (xix)-(xxi), hvor R_{10} og hydrogenatomet i 6-stillingen i gruppen med formlen IIb sidder trans i forhold til hinanden (dvs. trans-lactonerne), og
- (xxv)-(xxvii) 4R,6S-enantiomererne af forbindelserne i (xxii)-(xxiv), hvor X betegner -CH=CH-, og 4R,6R-enantiomererne af dem, hvor X be-
 20 tegner CH₂CH₂.
- Grupperne (viii)-(xii) omfatter 3R,5S-3S,5R-racematet og 3R,5S- og 3S,5R-enantiomererne, hvorhos 3S,5R-enantiomerer er mindst foretrukket.
- Grupperne (xxiii) og (xxiv) omfatter 4R,6S-4S,6R-racematet og
 25 4R,6S- og 4S,6R-enantiomererne, hvorhos 4S,6R-enantiomerer er mindst foretrukket.
- Hvad angår grupperne IBa, IBb, ICa, ICb, IDa og IDb, er foretrukne undergrupper sådanne, som svarer til gruppe (i)-(xxvii). Det turde





hvor

R_{11} " " betegner hydrogen, R_{12} eller M,

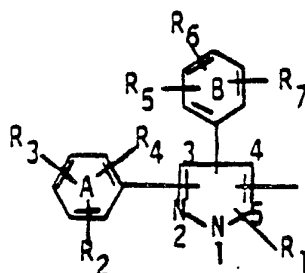
5 hvor R_{12} betegner en fysiologisk tolerabel og hydrolyserbar estergruppe, og

M betegner en farmaceutisk tolerabel kation,

med de forbehold, at (i) -X-Z-gruppen sidder i 4- eller 5-stilling i pyrazolringen, og (ii) gruppen R_1 og -X-Z-gruppen sidder i

10 ortho-stilling i forhold til hinanden.

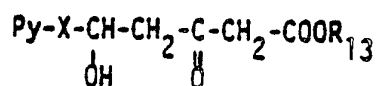
Forbindelserne med formlen I kan fremstilles ved nedenstående reaktioner, i hvilke "Py" betegner



15 hvor R_1 - R_7 har den ovenfor anførte betydning med de ovenfor angivne forbehold:

a) Når R_{10} betegner hydrogen, reduceres en forbindelse med den almene formel XX

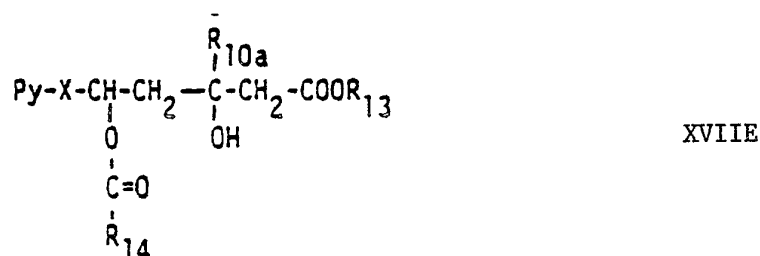
20



XX

hvor R_{13} betegner et esterdannende radikal, og
X har den ovenfor anførte betydning,

b) når R_{10} betegner C_{1-3} -alkyl, hydrolyseres en forbindelse med den almene formel XVIIE



5

hvor R_{10a} betegner C_{1-3} -alkyl, R_{14} betegner en del af en esterdannende gruppe, og X og R_{13} har den ovenfor anførte betydning,

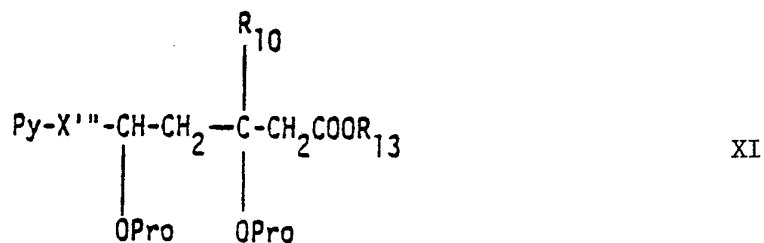
c) når X betegner $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}=\text{CH}-$, afbeskyttes en forbindelse med den almene formel V

10



hvor X'' betegner $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ eller $-\text{CH}=\text{CH}-$, og Pro betegner en beskyttelsesgruppe,

15 d) når X betegner $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, afbeskyttes en forbindelse med den almene formel XI



20 hvor X''' betegner $-(\text{CH}_2)_2-$ eller $-\text{CH}=\text{CH}-$,
og R_{10} , R_{13} og Pro har den ovenfor anførte betydning,

e) en forbindelse med formelen I i form af en ester eller en lacton hydrolyseres, eller

f) en forbindelse med formelen I i fri syreform esterificeres eller lactoniseres,

- 5 og når der forekommer en fri carboxygruppe, isoleres den vundne forbindelse i fri syreform eller i form af et salt.

I fremgangsmådevariant a), b) og d) betegner R_{13} fortrinsvis C_{1-3} -alkyl, n-butyl, isobutyl, tert.butyl eller benzyl, navnlig C_{1-3} -alkyl og især C_{1-2} -alkyl, og R_{14} betegner fortrinsvis C_{1-3} -alkyl, 10 navnlig n- C_{1-3} -alkyl, især C_{1-2} -alkyl.

Fremgangsmådevariant a) er særlig velegnet til forbindelser, hvor X betegner $-(CH_2)_2-$ eller $(E)-CH=CH$, og forbindelser i esterform.

Fremgangsmådevariant b) er særlig velegnet til forbindelser, hvor X betegner $(CH_2)_2-$ eller $(E)-CH=CH$, i saltform.

- 15 Fremgangsmådevariant c) er særlig velegnet til forbindelser, hvor X betegner $-CH=CH-$, og lactonen er i 4R,6S-konfiguration, og sådanne, hvor X betegner $-CH_2-CH_2-$, og lactonen er i 4R,6R-konfiguration.

Fremgangsmådevariant d) er særlig velegnet til forbindelser i esterform.

- 20 Det er klart, at de forskellige former for forbindelser med formelen I indbyrdes kan omdannes som angivet under e) og f) ovenfor.

På samme måde kan forbindelser, der er fremstillet ifølge fremgangsmådevariant a), b), c) og d), hydrolyseres til frie syreformer, og frie syreformer kan esterificeres eller lactoniseres til dannelse af 25 et ønsket slutprodukt. Endvidere kan forbindelser med formelen I fremstilles ved, at en forbindelse med formelen I i ester- eller lactonform hydrolyseres, eller en forbindelse med formelen I i fri syreform esterificeres eller lactoniseres, og hvis der forekommer en

fri carboxygruppe, den vundne forbindelse isoleres i fri syreform eller i form af et salt.

Såfremt intet andet er angivet, foretages reaktioner på en måde, der er sædvanlig for den pågældende reaktionstype. Molforhold og reakti-
5 onstider er som regel konventionelle og ikke-kritiske og vælges efter veletablerede principper inden for området på basis af de valgte reaktioner og betingelser.

Der vælges generelt opløsningsmidler, alene eller som blandinger, som forbliver inerte og flydende under den pågældende reaktion.

10 Eksempler på inerte atmosfærer er carbondioxid og navnlig nitrogen eller en ædelgas, hvorhos nitrogen foretrækkes. De fleste reaktioner, herunder sådanne, i hvilke brug af inert atmosfære ikke er nævnt, udføres under en inert gas af bekvemmelighedsgrunde.

EP 114027 og 117228, herunder eksemplerne, beskriver analoge frem-
15 gangsmåder og yderligere egnede reaktionsbetingelser.

Reduktionen ifølge fremgangsmådevariant a) foretages fortrinsvis under anvendelse af et mildt reduktionsmiddel, fx natriumborhydrid eller et complex af tert.butylamin og boran i et inert organisk opløsningsmiddel, fx en lavere alkanol, fortrinsvis ethanol, bekvemt
20 ved en temperatur på mellem -10°C og $+30^{\circ}\text{C}$, under en inert atmosfære.

Anvendelse af et optisk rent udgangsmateriale fører til kun to optiske isomerer (diastereoisomerer) af det resulterende slutprodukt. Hvis der imidlertid ønskes stereospecificitet, foretrækkes det at anvende stereoselektiv reduktion for at få maksimal produktion af en
25 blanding af erythro-stereoisomererne (racemat), hvoraf den foretrukne stereoisomer (som angivet ovenfor) er en bestanddel. Stereoselektiv reduktion foretages fortrinsvis i tre trin. Fx behandles i første trin en ketoester med formlen XX med en tri-(primær eller sekundær C_{2-4} -alkyl)boran, fortrinsvis triethylboran eller tri-n-butylboran,
30 og eventuelt luft til dannelse af et complex. Reaktionstemperaturen ligger hensigtsmæssigt på $0-50^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis på $0-25^{\circ}\text{C}$. Det første trin udføres i et vandfrit inert organisk opløsningsmiddel, fortrins-

vis i et etheropløsningsmiddel såsom tetrahydrofuran, diethylether, 1,2-dimethoxyethan eller 1,2-diethoxyethan, hvorhos tetrahydrofuran er et særligt foretrukket opløsningsmiddel. I det andet trin reduceres complexet med natriumborhydrid, fortrinsvis i det samme opløsningsmiddel, som blev anvendt til første trin, ved en temperatur på mellem -100°C og -40°C , fortrinsvis ved mellem -90°C og -70°C . I tredje trin behandles produktet fra andet trin fx fortrinsvis med vandfrit methanol ved $20-60^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis $20-30^{\circ}\text{C}$. Methanalmængden er ikke kritisk. Der anvendes imidlertid typisk et stort overskud, fx 50-500 mol pr. mol ketoester med formlen XX.

Hydrolysen ifølge b) eller e) udføres på til sådanne reaktioner sædvanlig måde, fx under anvendelse af et uorganisk hydroxid såsom NaOH eller KOH og, hvis det ønskes, påfølgende syrning til dannelse af den frie syreform. Egnede opløsningsmidler er blandinger af vand og med vand blandbare opløsningsmidler, fx lavere alkanoler såsom methanol eller ethanol, og reaktionen foretages bekvemt ved temperaturer på mellem 0°C og tilbagesvalingstemperatur, fortrinsvis ved $0-75^{\circ}\text{C}$, fx $20-70^{\circ}\text{C}$. Hvis det ønskes at isolere forbindelsen i en saltform svarende til kationen af det anvendte hydroxid, kan der anvendes lidt mindre end ækvivalente mængder af det sidste. I b) vil R_{14} bekvemt være den samme som R_{13} , fx C_{1-3} -alkyl, navnlig $n-C_{1-3}$ -alkyl, især C_{1-2} -alkyl.

Lactoniseringen ifølge f) udføres på sædvanlig måde, fx ved opvarmning af den tilsvarende syre i et vandfrit inert organisk opløsningsmiddel, fx et carbonhydrid såsom benzen, toluen eller xylen eller blandinger deraf, fortrinsvis ved en temperatur på mellem 75°C og tilbagesvalingstemperatur, omend den fortrinsvis ikke er på over 150°C . Der anvendes imidlertid fortrinsvis et lactoniseringsmiddel, fx et carbodiimid, fortrinsvis et vandopløseligt carbodiimid, fx N-cyclohexyl-N'-[2'-(N"-methyilmorpholinium)ethyl]carbodiimid-p-toluen-sulfonat, i et vandfrit inert organisk opløsningsmiddel, fx en halogeneret lavere alkan, fortrinsvis methylenchlorid. Reaktionstemperaturen ligger da typisk på mellem 10°C og 35°C , især på $20-25^{\circ}\text{C}$.

Det er klart for fagmanden, at en racemisk threo-3,5-dihydroxy-carboxylsyre giver en racemisk cis-lacton (to stereoisomerer), og at en

racemisk *erythro*-3,5-dihydroxycarboxylsyre giver en racemisk *trans*-lacton (to stereoisomerer). Hvis der på lignende måde anvendes en enkelt enantiomer af 3,5-dihydroxycarboxylsyren, fås en enkelt enantiomer af lactonen. Fx giver lactonisering af en 3R,5S-*erythro*-dihydroxycarboxylsyre en 4R,6S-lacton.

Esterificeringen ifølge fremgangsmådevariant f) er sædvanlig, hvorhos der fx anvendes et stort overskud af en forbindelse $R_{13}OH$, hvor R_{13} har den ovenfor anførte betydning, ved 0-70°C, fx ved 20-40°C, i nærværelse af en katalytisk mængde af en syre såsom p-toluensulfonsyre. Når der skal fremstilles methylestere, kan disse fx også fås ved anvendelse af diazomethan i et vandfrit inert etheropløsningsmiddel såsom tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan eller 1,2-diethoxyethan og især diethylether ved fx 0-30°C, fortrinsvis ved 20-30°C.

Esterificeringen foretages imidlertid fortrinsvis ved først at danne den tilsvarende lacton og omsætte denne med $M_2^{+-}OR_{13}$ ($M_2^+=Na^+$ eller K^+) ved 0-70°C, fortrinsvis ved 20-25°C, i et inert organisk opløsningsmiddel, fx en ether såsom tetrahydrofuran eller en alkohol med formlen $R_{13}OH$, hvis den er en væske.

Eksempler på beskyttelsesgrupper til reaktionerne c) og d) er diphenyl-tert.butylsilyl, tri-isopropylsilyl og dimethyl-tert.butylsilyl, benzyl, triphenylmethyl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydropyran-2-yl, 4-methoxytetrahydrofuran-4-yl og C_{2-6} -n-alkanoyl. Der foretrækkes især trisubstituerede silylradikaler, især diphenyl-tert.-butylsilyl (=Pro').

Afbeskyttelsen udføres på sædvanlig måde, fx ved spaltning under milde betingelser, hvorhos der fx til fjernelse af en diphenyl-tert.-butylsilylgruppe anvendes et fluoridreagens, fx tetra-n-butylammoniumfluorid, i et vandfrit inert organisk medium, fortrinsvis tetrahydrofuranholdig iseddike, ved temperaturer på 20-60°C, især 20-25°C. Der anvendes fortrinsvis 1-4 molfluorid med 1,2-1,5 mol iseddike pr. mol fluorid.

De nødvendige udgangsmaterialer kan fx fremstilles som illustreret i nedenstående reaktionsskemaer eller i de nedenfor angivne eksempler.

Yderligere egnede reaktionsbetingelser er beskrevet i fx EP 114027 og EP 117228, herunder i eksemplerne.

FORKORTELSER:

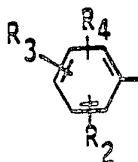
- | | | | |
|----|-------|---|---|
| 5 | AIO | - | vandfrit inert organisk opløsningsmiddel |
| | ES | - | etheropløsningsmiddel, fx diethylether, 1,2-diethoxyethan, 1,2-dimethoxyethan, THF eller blandinger deraf |
| | HC | - | carbonhydridopløsningsmiddel, fx benzen, toluen, xylene eller blandinger deraf |
| 10 | HLA | - | halogeneret lavere alkanopløsningsmiddel, fx CCl ₄ , CHCl ₃ , 1,1-dichlorethan, 1,2-dichlorethan, methylenchlorid eller 1,1,2-trichlorethan |
| | IO | - | inert organisk opløsningsmiddel |
| | THF | - | tetrahydrofuran |
| 15 | DMSO | - | dimethylsulfoxid |
| | LDA | - | lithiumdiisopropylamid |
| | nBuLi | - | n-butyllithium |
| | DMF | - | dimethylformamid |
| | DIBAH | - | diisobutylaluminiumhydrid |

20 Ikke tidligere definerede variable:

hvert symbol R₁₅ betegner uafhængigt C₁₋₃-alkyl, fortrinsvis n-C₁₋₃-alkyl, især C₁₋₂-alkyl,

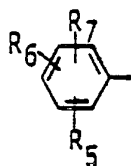
- | | | |
|----|----------------|---|
| | X ₁ | betegner -(CH ₂) ₂ -, |
| | X ₂ | betegner en direkte binding eller -CH ₂ -, |
| 25 | X ₃ | betegner -CH=CH-, fortrinsvis (E)-CH=CH-, |
| | X ₄ | betegner -(CH ₂) ₂ -, |
| | X ₅ | betegner -(CH ₂) ₂ - eller (E)-CH=CH-, |
| | Y | betegner Cl, Br eller I, |
| | Y' | betegner Cl eller Br, |

30 A betegner

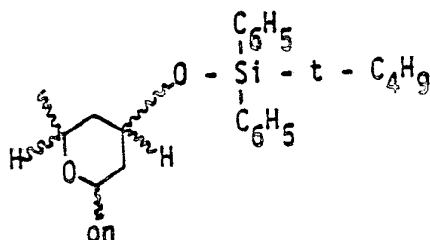


18

B betegner

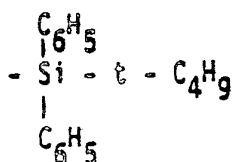


Lac betegner



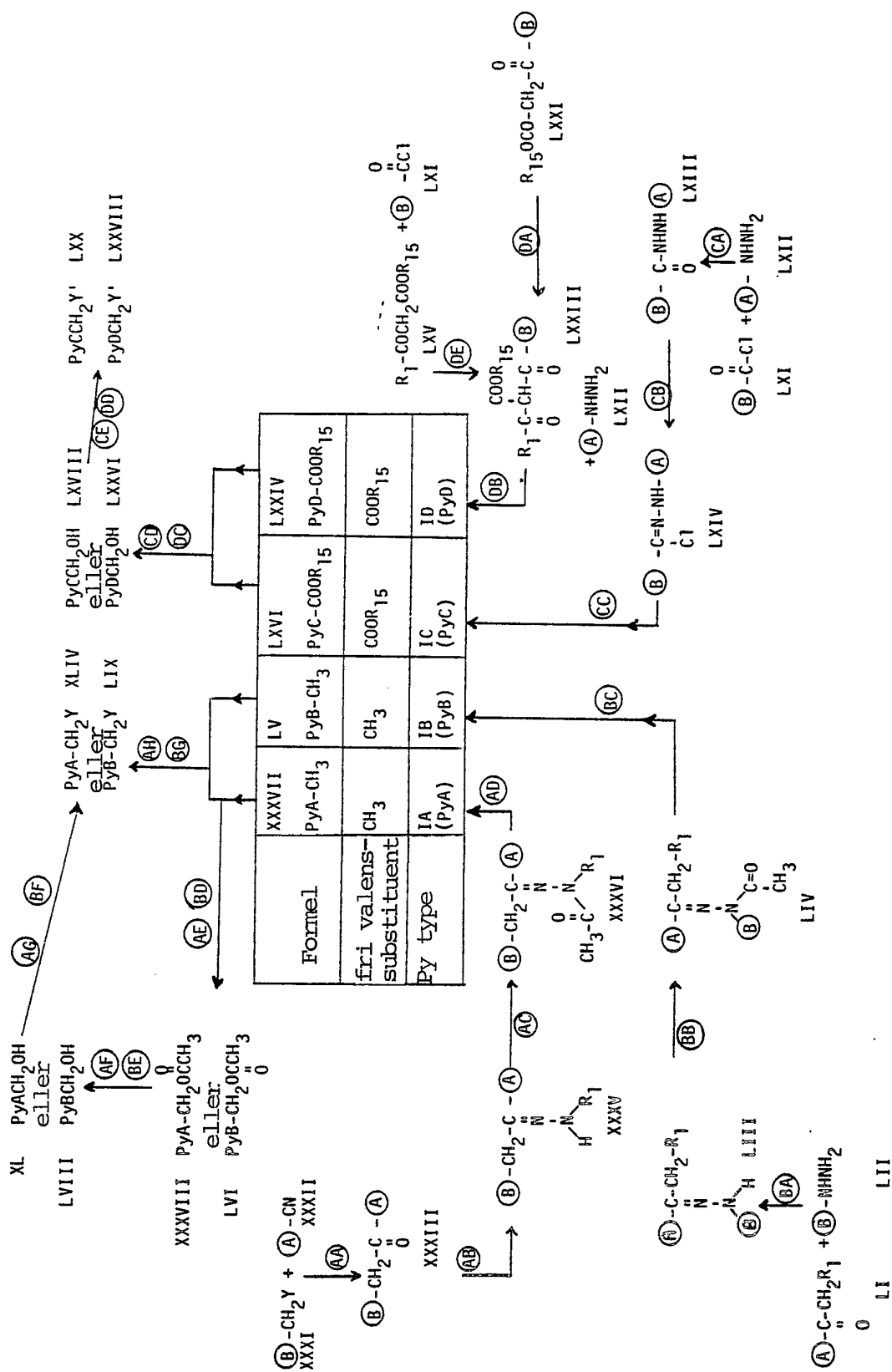
on = OCH_3 (Lac₁)
 OH (Lac₂)
 O = (Lac₃)

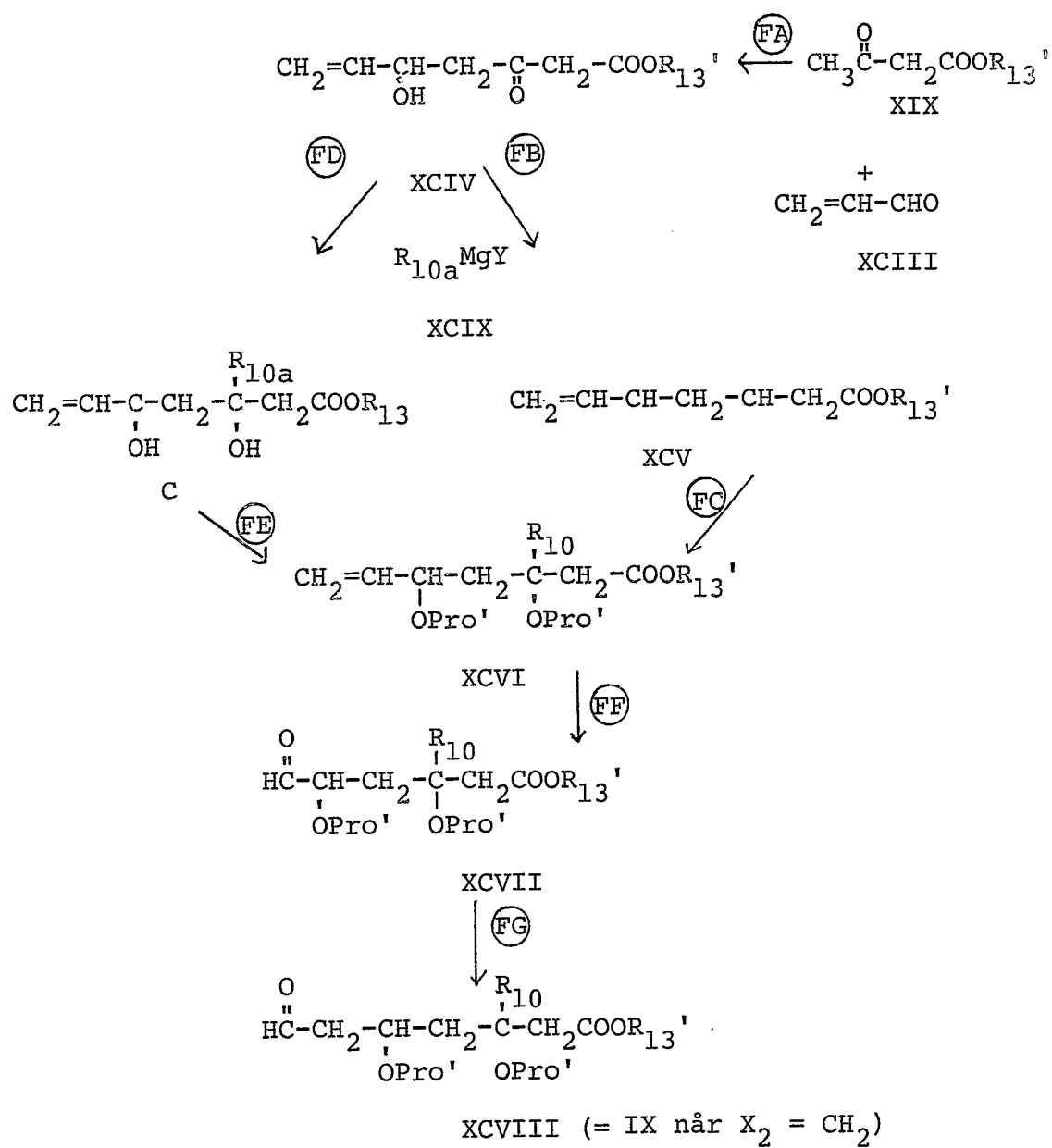
Pro' betegner



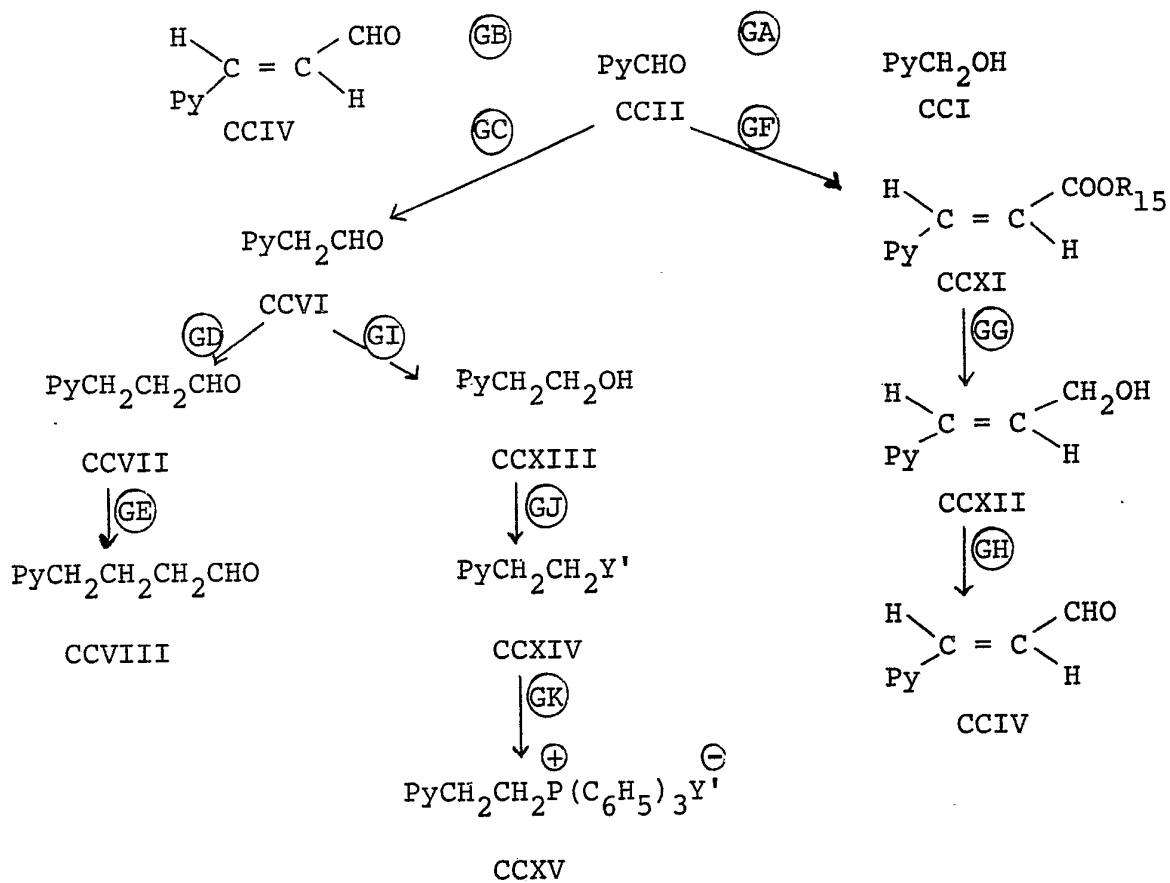
R₁₃' betegner C₁₋₃-alkyl, n-butyl, isobutyl, tert.butyl eller benzyl.

Reaktionschema I

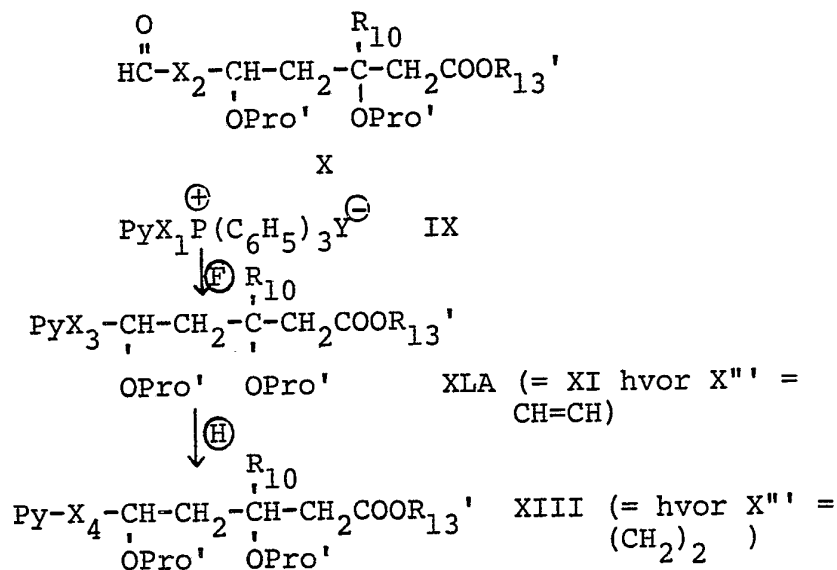
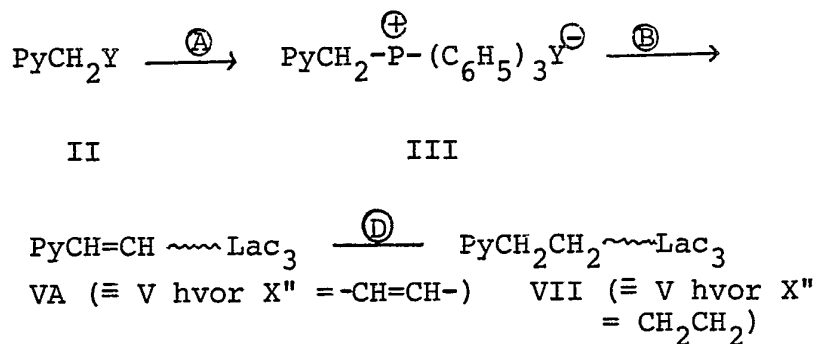
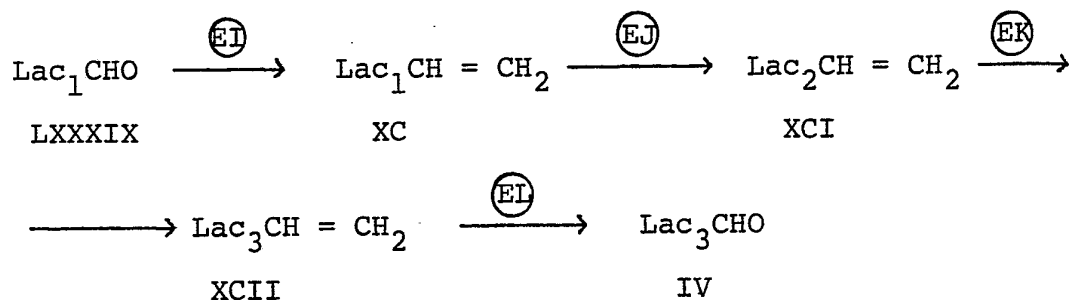


Reaktionsskema II

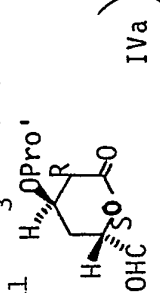
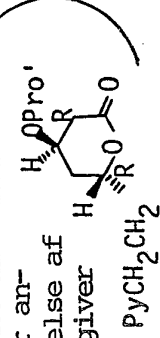
Reaktionsskema III



De ifølge dette skema fremstillede aldehyder og analoge deraf kan anvendes til fremstilling af udgangsmaterialer med formlerne XX og XVIIE (jfr. fx EP 117228).

Reaktionsskema IVReaktionsskema VReaktionsskema VI

På de følgende sider 23-29 vises eksempler på reaktionsbetingelser.

REAKTION/TYPE	BEMÆRKNINGER	TEMPERATUR, °C	OPLØSNINGSMIDDEL	INERT ATMOSFÆRE
A og analogt for GK	under anvendelse af $(C_6H_5)_3P$	60-tilbagesvaling, fortrinsvis ≤ 150 , især 75-90	AIO, fortrinsvis HC	ja
B (Wittig) og analogt for F	1. Stærk base, fx NaH, nBuLi 2. Tilsat Lac_3CHO (IV) (især vel-egnet til $H \text{---} OPro'$)  IVa)	1. Mellem -40 og +5 fortr. mellem -35 og -20 2. Mellem -55 og +25 fortr. mellem -35 og -5	AIO, fortrinsvis HC, fx benzen, toluen el- ler fortr. ES, fx THF " " " " " " " " "	ja ja ja
D (Hydrogenering) og analogt for H	H_2 ved forøget tryk (fx 30-60 psi) PtO_2 som katalysator (produkt af B fremstillet under an- vendelse af IVa giver  $PyCH_2CH_2$	20-25	Lavere alkanol, fx C_2H_5OH	-
AA (Grignard + hydrolyse)	1. XXXI + Mg 2. Tilsat XXXII 3. Overskydende vandig uorganisk syre, fx 10%'s HCl	1. 10-tilbagesvaling fortr. 30-38 2. 10-tilbagesvaling 10-75, fortr. 20-40, især 20-25 3. 0-25	1,2. Vandfri ES, især $(C_2H_5)_2O$ eller THF 3. Inert vandig org., fx som 1. 2. + H_2O	ja

REAKTION/TYPE	BEMÆRKNINGER	TEMPERATUR, °C	OPLØSNINGSMIDDEL	INERT ATMOSFÆRE
AB	R_1-NHNH_2 XXXIV + CH_3COOH som katalysator	60-100, fortr. 70-90	10 eventuelt + ca. 10% H_2O , fx lavere alkanol såsom CH_3OH , C_2H_5OH , fx 95% C_2H_5OH	-
AC (Acylering)	CH_3COCl + base, fx tertiær amin såsom triethylamin	0-5 stigende til 20-25	som B	-
AD (Cyclisering)	OH^+ , fx hydroxid såsom $NaOH$ eller KOH	50-90, fortr. 70-80	AIO, fx højerekogende ES, fortr. bis(2-meth- oxyethyl)- eller bis- (2-ethoxymethyl) ether	ja
AE	$Pb(OAc)_4$	20-80	Iseddike eller benzen	ja
AF (Hydrolyse)	som AD	20-50	Inert vandig org., fx H_2O + lavere alkanol, fortr. H_2O + CH_3OH eller især C_2H_5OH	
AG (Halogenering) og analogt for CE og GJ	SOY_2' eller PY_3' (Y i produkt = Y')	mellem -10 og +80	AIO fortr. ES, fx di- ethylether eller THF eller HLA, fx methy- lenchlorid eller HC, fx benzen	

REAKTION/TYPE	BEMÆRKNINGER	TEMPERATUR, °C	OPLØSNINGSMIDDEL	INERT ATMOSFÆRE
AH (Halogenering)	N-Br- eller N-Cl- eller N-I-succinimid + organisk peroxid, fx di-benzoyl-peroxid som katalysator	50-100, fortr. 70-90	AIO, fortr. HLA, især CCl_4	ja
BA	CH_3COOH som katalysator	som AB	som AB	-
BB-BG	som AC-AH	som AC-AH	som AC-AH	som AC-AH
CA (Acylering)	tertiær amin, fx triethylamin	mellem -10 og 0 stigende til 20-25	AIO, fx ES, fortr. diethylether eller THF	-
CB	PCl_5	30-40, fortr. 35	AIO, fx ES, fortr. diethylether	ja
CC	Base, fx NaOC_2H_5 + $\text{R}_1\text{-CO-CH}_2\text{COOR}_{15}$ (LXV)	20-25	Vandfri-lavere alkanol, fx abs. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	ja
CD (Reduktion)	Reduktionsmiddel, fx LiAlH_4	mellem -5 og +25 fortr. mellem -5 og +5 stigende til 20-25	som CB	ja
DA	1. Stærk base, fx NaH 2. $\text{R}_1\text{-CO-Cl}$ (LXXII)	1. Mellem -5 og +5 2. Mellem -5 og +5 stigende til 20-25	AIO, fortr. ES, især THF " " "	ja "

REAKTION/TYPE	BEMÆRKNINGER	TEMPERATUR, °C	OPLØSNINGSMIDDEL	INERT ATMOSFÆRE
DB (Cyclisering)	-	20-40, fortr. 20-25	Iseddlke eller DMSO	ja
DC og DD	som CD og AG	som CD og AG	som CD og AG	som CD og AG
DE	som DA	som DA	som DA	som DA
Ei (Wittig)	1. $(C_6H_5)_3P=CH_2$ fremstillet ud fra methyltriphenylphosphonium-bromid eller fortr. iodid + $n-BuLi$ 2. Tilsæt LXXXIX	mellem -30 og +25, fortr. mellem -5 og +5 mellem -10 og +10, fortr. mellem -5 og +5 stigende til 20-25	Vandfrit THF Vandfrit THF	ja ja
EJ (Hydrolyse)	-	60-70	Iseddlke + THF + H_2O , fortr. 3:2:2 i tilstr. mængde til at opnå et stort molært overskud, fx 40-60 mol CH_3COOH	
EK (Oxidation)	Mildt oxidationsmiddel, fx pyridinium-chlorchromat	20-25	Vandfrit methylen-chlorid	-
EL (Ozonolyse)	O_3 i overskud, standses med $(CH_3)_2S$ eller $(C_6H_5)_3P$	mellem -80 og -70 fortr. -78	C_{1-3} -alkanol, især CH_3OH eller HLA, især methylenchlorid eller ethylacetat	-

REAKTION/TYPE	BEMÆRKNINGER	TEMPERATUR, °C	OPLØSNINGSMIDDEL	INERT ATMOSFÆRE
FA	1. Stærk base, fx LDA eller NaH efterfulgt af n-BuLi for at danne dianion eller XIX 2. Tilsæt XCIII	1. Mellem -50 og +10, fortr. mellem -10 og +10 2. Mellem -80 og 0, fortr. mellem -40 og -20, især mellem -35 og -30, stigen- de til 20-25	som DA som DA	ja ja
FB (Reduktion)	Analogt med freng. a) —————>	—————>	—————>	—————>
FC (Silylering)	2-8 mol, fortr. 4 mol Pro'Cl pr. mol XCV + 2 mol imidazol pr. mol Pro'Cl	20-30, fortr. 20-25	Vandfrit DMF	ja
FD (Grignard)	R _{10a} MgY XCIX standses efter færdiggørelse, fx med vandigt NH ₄ Cl	Mellem -70 og +25, fortr. mellem -50 og 0	som DA	ja
FE	som FC	som FC	som FC	som FC
FF	som EL	som EL	som EL	som EL

REAKTION/TYPE	BEMÆRKNINGER	TEMPERATUR, °C	OPLØSNINGSMIDDEL	INERT ATMOSFÆRE
FG (Wittig)	$\begin{array}{c} \oplus \\ \text{P-CH}_2\text{OCH}_3\text{Cl}^- \text{CCV} + \\ \text{stærk base, fx NaH, phenylli-} \\ \text{thium eller n-BuLi} \end{array}$ <ol style="list-style-type: none"> Tilsæt XCVII Hydrolyse: overskud af stærk syre, fx 70% perchlorsyre 	<ol style="list-style-type: none"> Mellem -40 og 0 fortr. mellem -35 og -20 Mellem -30 og 0 fortr. mellem -20 og 0 0-30 	<ol style="list-style-type: none"> 2. som DA 3. Vandig syre + ES, fx perchlorsyre + THF 	<ol style="list-style-type: none"> ja ja -
GA (Oxidation)	pyridinium-chlorchromat eller pyridinium-dichromat eller chromtrioxid eller aktiveret mangandioxid, fortr. i moloverskud	20-30, fortr. 20-25	HLA fx methylenchlorid til alle bortset fra mangandioxid, hvor ES, fx diethylether, også kan anvendes	ja
GB	$\begin{array}{c} \text{H} & & \text{H} \\ & \diagdown & / \\ & \text{C}=\text{C} & \\ & / & \diagdown \\ \text{Li} & & \text{OC}_2\text{H}_5 \\ & & \text{CCl}_3 \end{array}$ <ol style="list-style-type: none"> Tilsæt fremstillet ud fra cis-1-ethoxy-2-tri-n-butylstannylethylen og n-BuLi Hydrolyse med vand og fx p-toluensulfonsyre som katalysator 	<ol style="list-style-type: none"> Mellem -80 og -40 fortr. mellem -80 og -60 20-40, fortr. 20-25 	<ol style="list-style-type: none"> som DA ES + H₂O, især THF + H₂O 	<ol style="list-style-type: none"> ja -

REAKTION/TYPE	BEMÆRKNINGER	TEMPERATUR, °C	OPLØSNINGSMIDDEL	INERT ATMOSFÆRE
GC - GE	som FG	som FG	som FG	som FG
GF (Wittig)	alt. a) Tilsæt $(C_6H_5)_3P=CH-COOR_{15}$ CCIX	Fra 80 til tilbagesva- ling, især toluentil- bagesvaling	AIO fortr. HC, især toluen	ja
	alt. b) 1. $(R_{15}O)_2PO-CH_2-COOR_{15}$ + stærk base, fx NaH	Mellem -20 og +25, fortr. mellem -20 og 0	som DA	ja
	2. CCII + produktet af 1.	Mellem -20 og 25	som DA	ja
GG (Reduktion)	1. $LiAlH_4$, DiBAH 2. Standses fx med vandigt NH_4Cl eller vandigt Na_2SO_4	0-25, fortr. 0-10	som DA	ja
GI (Reduktion)	a) som "a)" b) som CD	a) som "a)" b) som CD	a) som "a)" b) som CD	ja

De ovenfor anførte betingelser er stort set sædvanlige til sådanne reaktioner og kan varieres på sædvanlig måde alt afhængigt af de pågældende mellemprodukter/slutprodukter. Dette gør sig fx gældende med hensyn til molforhold, temperatur, reaktionstider, etc., som
5 vælges efter velkendte principper inden for området på basis af de anvendte reaktanter og betingelser.

Mellemprodukter, hvis fremstilling ikke er beskrevet ovenfor, er enten kendte eller kan fremstilles ifølge eller analogt med kendte metoder, fx som beskrevet i EP 114027 og EP 117228, herunder eksemplerne.
10

Reaktionsprodukterne, både mellemprodukter og slutprodukter, kan isoleres (fx fra forbindelsesblandinger eller reaktionsblandinger) og renses på sædvanlig måde, hvorhos mellemprodukter, hvis det er hensigtsmæssigt, kan anvendes direkte ved en påfølgende reaktion.

15 Blandinger af stereoisomerer (cis, trans og optiske) kan skilles på sædvanlig måde på et hvilket som helst syntesetrin efter ønske. Sådanne metoder omfatter omkrystallisation, chromatografi, dannelse af estere med optisk rene syrer og alkoholer eller af amider og salte og påfølgende genomdannelse under bibeholdelse af optisk renhed. Fx
20 kan diastereoisomere (-)- α -naphthylphenylmethylsilylderivater af et slutprodukt af lactontypen med formlen I skilles på sædvanlig måde.

Salte kan fremstilles på sædvanlig måde ud fra frie syrer, lactoner og estere og vice versa. Omend alle salte er omfattet af opfindelsen, foretrækkes farmaceutisk tolerable salte, især natrium-, kalium- og
25 ammoniumsalte, især natriumsalte.

De forskellige former af forbindelserne med formlen I er på grund af deres indbyrdes omdannelighed nyttige som mellemprodukter ud over den ovenfor angivne anvendelse.

Inden for opfindelsens omfang ligger også mellemprodukter med formlerne V, VII, XI, XIII, XVII, XVIIC, XVIIE, XX, XCVIII, C, CCIV, CCXI, CCXII og XCVI og XCVII, hvor R_{10} betegner R_{10a} .
30

De foretrukne af hver variabel er de samme som angivet i forbindelse med formelen I, og foretrukne grupper af forbindelser svarer til de grupper, der er angivet for formelen I.

- Forbindelserne med formelen I har farmakologisk virkning, især som konkurrerende inhibitorer for 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA)-reduktase, og er derfor inhibitorer for kolesterol-biosyntese, hvilket er påvist ved nedenstående tests:

TEST A

- 10 Mikrosomal *in vitro*-analyse af HMG-CoA-reduktaseinhibering:

- 200 μ l alikvote (1,08-1,50 mg/ml) af mikrosomale suspensioner fra rottelever, hvilke alikvote er frisk fremstillede ud fra Sprague-Dawley hanrotter (150-225 g legemsvægt), i buffer A med 10 mmol dithiothreitol inkuberes med 10 μ l teststof, der er opløst i dimethylacetamid, og underkastes assay for HMG-CoA-reduktaseaktivitet som beskrevet af Ackerman et al., *J. Lipid Res.*, 18, 408-413 (1977). I assayet er mikrosomerne kilden til HMG-CoA-reduktaseenzymerne, der katalyserer reduktionen af HMG-CoA til mevalonat. Assayet anvender ekstraktion med chloroform til at adskille produktet, [^{14}C]mevalonolacton, der er dannet ud fra substratet, [^{14}C]HMG-CoA, ved HMG-CoA-reduktasereaktionen. [^3H]mevalonolacton tilsættes som en indre reference. Inhibering af HMG-CoA-reduktase beregnes ud fra formindskelsen af specifik aktivitet [$^{14}\text{C}/^3\text{H}$]mevalonat hos testgrupper i sammenligning med kontroller.

- 25 TEST B

In vivo-cholesterol-biosynteseinhibering:

- In vivo*-undersøgelser anvender Wistar Royal Hart hanrotter med en vægt på 150 ± 20 g, hvilke rotter i 7-10 dage er blevet holdt ved en skiftende lyscyklus (mørke kl. 6.30-18.30) med to rotter per bur og fodret med pulveriseret Purina Rat Chow og vand ad libitum. Tre timer

- før det daglige maksimum for kolesterol-syntese midt i mørkeperioden administreres teststoffet til rotterne, hvilket teststof er opløst eller som en suspension i 0,5% carboxymethylcellulose, i et volumen på 1 ml/100 g legemsvægt. Kontrollerne modtager udelukkende vehikel.
- 5 En time efter at have modtaget teststoffet injiceres rotterne intra-peritonealt med ca. 25 $\mu\text{Ci}/100$ g legemsvægt natrium[1- ^{14}C]acetat 1-3 mCi/mmol. To timer efter midten af mørkeperioden tages blodprøver under natriumhexobarbitolanæstesi, og serum adskilles ved centrifugering.
- 10 Serumprøverne forsæbes og neutraliseres, og 3β -hydroxysterolerne udfældes med digitonin, grundliggende som beskrevet af Sperry et al., *J. Biol. Chem.*, 187, 97 (1950). [^{14}C]digitoniderne tælles derefter ved flydende scintillationsspektrometri. Efter korrektion for effektiviteter beregnes resultaterne i nCi (nanocurie) sterol, der er
- 15 dannet per 100 ml serum. Inhibering af sterolsyntese beregnes ud fra reduktionen i nCi af dannet sterol hos testgrupper i sammenligning med kontroller.

Forbindelserne er således indiceret til anvendelse som hypolipoproteinæmiske og anti-atherosclerotiske midler.

- 20 En indiceret egnet daglig dosis til anvendelse til behandling af hyperlipoproteinæmi og atherosclerose ligger på mellem ca. 0,1 og 2000 mg, fortrinsvis mellem 0,1 og 150 mg, hensigtsmæssigt administreret i deldoser 1-4 gange dagligt eller som retardform. En typisk dosisenhed til oral administration kan indeholde 0,025-500 mg.
- 25 Forbindelserne med formlen I kan administreres på lignende måde som kendte forbindelser, der er foreslået til anvendelse ved sådanne indikationer, fx Compactin eller Mevinolin. Den egnede daglige dosis af en bestemt forbindelse afhænger af en række faktorer, såsom forbindelsens relative aktivitetsstyrke. Det er fx blevet bestemt, at
- 30 de foretrukne forbindelser (forbindelser ifølge eksempel 3 og 14) havde en ED_{50} -værdi på henholdsvis 0,05 og 0,013 mg/kg i test B i sammenligning med 3,5 mg/kg for Compactin og 0,41 mg/kg for Mevinolin. Det er derfor indiceret, at forbindelserne kan administreres i

doser, der ligner eller er signifikant lavere end sædvanligvis foreslået for Compactin eller Mevinolin.

De kan administreres i fri syreform eller i form en fysiologisk tolerabel ester, fx en ester, som også er fysiologisk hydrolyserbar, eller en lacton deraf eller i farmaceutisk tolerabel saltform.

Opfindelsen angår endvidere en metode til behandling af hyperlipoproteinæmi eller atherosclerose, ved hvilken metode der administreres en forbindelse med formlen I i fri syreform eller i form af en fysiologisk hydrolyserbar og fysiologisk tolerabel ester eller en lacton deraf eller i farmaceutisk tolerabel saltform, samt sådanne forbindelser til anvendelse som farmaka, fx som hypolipoproteinæmiske og anti-atherosclerotiske midler.

Forbindelserne kan administreres alene eller i blanding med et farmaceutisk tolerabelt fortyndingsmiddel eller bærestof og eventuelt andre excipiensers og administreres oralt i sådanne former som tabletter, eliksirer, kapsler eller suspensioner eller parenteralt i sådanne former som injicerbare opløsninger eller suspensioner.

De foretrukne farmaceutiske præparater er af fremstillings- og administrationsmæssige lethedsg Grunde faste præparater, især tabletter og faststoffylde eller væskefyldte kapsler.

Sådanne præparater udgør også et aspekt af opfindelsen.

Opfindelsen belyses nærmere i nedenstående eksempler:

EKSEMPEL 1

(E)-Trans-6S-(2'-[4"-(4'''-fluorphenyl)-1"-(1'''-methylethyl)-3"-phenyl-1H-pyrazol-5"-yl]ethenyl)-4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (forbindelse nr. 1 med formlen IAb, transisomer: 4R,6S-form)
(R₁ = i-C₃H₇, R₅ = p-F, R₂-R₄, R₆ og R₇ = H, R₁₀ = H, X = (E)-CH=CH).

Trin 1 (Reaktion AA)

α -(4-Fluorphenyl)acetophenon (forbindelse XXXIIIa) (type XXXIII; $R_5 = p\text{-F}$, $R_2\text{-}R_4$, R_6 og $R_7 = H$).

- 5 5,27 ml (42 millimol) 4-fluorbenzylbromid sættes langsomt til 928 mg (38 millimol) magnesiumspåner omrørt i 38 ml vandfri diethylether under nitrogenatmosfære i løbet af 45 minutter med en sådan hastighed, at reaktionsblandingen koger stille under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen lades afkøle til 20-25°C, 2,96 ml (29 millimol)
- 10 benzonitril i 5 ml vandfri diethylether tilsættes i løbet af 5 minutter, og reaktionsblandingen omrøres ved 20-25°C i 3 timer, medens reaktionsblandingen holdes under nitrogenatmosfære. Reaktionsblandingen hældes langsomt ud i iskold 10%'s saltsyre, og den organiske fase fraskilles. Den vandige fase ekstraheres fem gange med diethylether
- 15 og to gange med ethylacetat, og de organiske faser sammenhældes, vaskes en gang med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og en gang med mættet natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit magnesiumsulfat og indampes under reduceret tryk. Residualen opløses i 450 ml varmt petroleumsether, og opløsningen filtreres og afkøles, hvorved
- 20 produktet fås i form af et off-white fast stof, smeltepunkt 109-100°C.

Trin 2 (Reaktion AB)

- 1-[2'-(4"-Fluorphenyl)-1'-phenylethyliden]-2-(1'-methylethyl)hydrazin
- 25 (forbindelse XXXVa) (type XXXV: $R_5 = p\text{-F}$, $R_2\text{-}R_4$, R_6 og $R_7 = H$, $R_1 = i\text{-C}_3\text{H}_7$).

- En blanding af 3 g (14,0 millimol) forbindelse XXXIIIa, 2,45 ml (28 millimol) isopropylhydrazin og 0,5 ml eddikesyre i 23 ml 95%'s ethanol omrøres ved 80°C i 1,4 timer. Reaktionsblandingen afkøles, størstedelen af opløsningsmidlet afdampes under reduceret tryk, og der
- 30 tilsættes methylenchlorid. Methylenchloridopløsningen vaskes med mættet natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit natriumsulfat og indampes til tørhed under reduceret tryk. Der sættes toluen til

remanensen, og blandingen inddampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved produktet fås som en noget tåget gul væske.

- Isopropylhydrazin syntetiseres på følgende måde: 9,39 ml (0,1 mol) 2-brompropan sættes langsomt i løbet af 2 timer til 48,4 ml (1 mol) 5 hydrazinhydrat, der omrøres under nitrogen ved 20-25°C. Under til-sætningen stiger temperaturen helt op til 40°C. Reaktionsblandingen omrøres under nitrogenatmosfære ved 60°C i 3,25 timer, afkøles til 20-25°C og ekstraheres kontinuerligt med diethylether i 20 timer. Diethyletheren afdampes under reduceret tryk, hvorved der fås et 10 råprodukt, der anvendes i denne form. Kogepunkt 106-107°C (742 mm Hg).

Trin 3 (Reaktion AC)

- 15 1-Acetyl-2-[2'-(4"-fluorphenyl)-1'-phenylethyliden]-1-(1'-methylethyl)hydrazin (forbindelse XXXVIa) (type XXXVI: R₅ = p-F, R₂-R₄, R₆ og R₇ = H, R₁ = i-C₃H₇).

- 3,9 ml (28 millimol) triethylamin sættes til en opløsning af 3,97 g (≤14 millimol) rå forbindelse XXXVa i 140 ml toluen, blandingen afkøles til 0-5°C, 1,24 ml (17,5 millimol) acetylchlorid tilsættes, 20 og reaktionsblandingen omrøres i 1,5 timer under gradvis opvarmning til 20-25°C. 500 ml diethylether tilsættes, og opløsningen filtreres gennem vandfrit natriumsulfat og inddampes til tørhed under reduceret tryk. Der tilsættes toluen, og blandingen inddampes til tørhed under reduceret tryk. Remanensen chromatograferes på 160 g silicagel under 25 anvendelse af 75%'s diethylether/n-hexan som eluant. De fraktioner, der indeholder produktet (bestemt ved tyndtlagschromatografi) sammenhældes og inddampes under reduceret tryk, hvorved produktet fås som en gul olie.

Trin 4 (Reaktion AD)

4-(4'-Fluorphenyl)-5-methyl-1-(1'-methylethyl)-3-phenyl-1H-pyrazol
(forbindelse XXXVIIa) (type XXXVII: R₅ = p-F, R₂-R₄, R₆ og R₇ = H, R₁
5 = i-C₃H₇).

En blanding af 1,6 g (5,1 millimol) forbindelse XXXVIa og 0,656 g
(10,2 millimol) kaliumhydroxid i 51 ml bis-(2-methoxyethyl)ether
omrøres ved 80°C under nitrogenatmosfære i 2 timer, der tilsættes
yderligere 0,75 g kaliumhydroxid, og reaktionsblandingen omrøres
10 under nitrogenatmosfære ved 80°C i 2 timer og ved 20-25°C i 16 timer
og holdes ud i 300 ml destilleret vand. Blandingen ekstraheres tre
gange med hver gang 150 ml diethylether og én gang med 200 ml ethyl-
acetat. De organiske ekstrakter sammenhældes, vaskes med 500 ml
iskold 3% s salttsyre og to gange med mættet natriumchloridopløsning,
15 tørres over vandfrit magnesiumsulfat, filtreres, koncentrerer under
reduceret tryk og opvarmes til 90-100°C i et par minutter. En lille
smule chloroform og n-hexan tilsættes, og opløsningen afkøles i en
lukket beholder ved -78°C til dannelse af det krystallinske produkt,
smeltepunkt 139-140°C.

20 Trin 5 (Reaktion AH)

5-Brommethyl-4-(4'-fluorphenyl)-1-(1'-methylethyl)-3-phenyl-1H-pyra-
zol (forbindelse XLIVa) (type XLIV: R₅ = p-F, R₂-R₄, R₆ og R₇ = H,
R₁ = i-C₃H₇, Y = Br).

25 En blanding af 0,9 g (3,06 millimol) forbindelse XXXVIIa, 654 mg
(3,67 millimol) N-bromsuccinimid og 37 mg 5 molprocent dibenzoyl-
peroxid i 61,2 ml carbontetrachlorid omrøres ved 80°C under nitro-
genatmosfære i 45 minutter. Reaktionsblandingen afkøles til 20-25°C,
filtreres og indampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved det
30 rå produkt fås i form af en bleggul olie. Der tilsættes petroleums-
ether for delvis at krystallisere produktet. En analyseprøve omkrys-
talliseres af petroleumsether, smeltepunkt 93-95°C.

Trin 6 (Reaktion A)

4-(4'-Fluorphenyl)-1-(1'-methylethyl)-3-phenyl-5-triphenylphosphoni-
 ummethyl-1H-pyrazolbromid (forbindelse IIIa) (type III: Py = PyA, R₁
 5 = i-C₃H₇, R₅ = p-F, R₂-R₄, R₆ og R₇ = H, Y = Br).

En blanding af 0,6 g (1,77 millimol) forbindelse XLIVa (det olie-
 agtige produkt fra det foregående trin) og 0,58 g (2,21 millimol)
 triphenylphosphin i 42 ml toluen omrøres ved 80°C under nitrogen-
 atmosfære i 45 minutter. Reaktionsblandingen lades afkøle til
 10 20-25°C, og det faste hvide produkt isoleres ved filtrering og vaskes
 med diethylether.

Trin 7 (Reaktion EL og B)

(E)-Trans-4R-(1',1'-dimethylethyl-diphenylsilyloxy)-6S-(2'-[4"-
 15 (4'''-fluorphenyl)-1''-(1'''-methylethyl)-3''-phenyl-1H-pyrazol-5''-yl]-
 ethenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (forbindelse Va) og dens
 (Z)-isomer (forbindelse Vb) (type V: Py = PyA, R₁ = i-C₃H₇, R₅ = p-
 F, R₂-R₄, R₅ og R₆ = H, Pro = Pro', X'' = (E)-CH=CH- eller (Z)-CH=CH-
 transisomer; 4R,6S-form).

20 a) Trans-4R-(1',1'-dimethylethyl-diphenylsilyloxy)-6S-formyl-2H-py-
 ran-2-on (forbindelse IVa: type IV, transisomer; 4R,6S-form): Ozon
 bobles gennem en opløsning af 200 mg (0,526 millimol) trans-4R-(1',-
 1'-dimethylethyl-diphenylsilyloxy-6S-vinyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
 pyran-2-on (forbindelse XCIIa; type XCII, transisomer; 4R,6S-form) i
 25 26 ml methylenchlorid, som omrøres ved -78°C, indtil opløsningen har
 en blålig tone (ca. 5 minutter), og 0,5 ml dimethylsulfid tilsættes
 ved hjælp af en sprøjte for at standse reaktionen. Blandingen op-
 varmes til 20-25°C, opløsningsmidlet afdampes under reduceret tryk,
 og eventuelt tilbageværende opløsningsmiddel afdampes under højva-
 30 kuum, hvorved produktet fås i form af en olie.

b) 501 mg (0,789 millimol) forbindelse IIIa tørres under højvakuum i
 2 timer (for at fjerne eventuelle spor af opløsningsmiddel) og op-

løses i 7,89 ml tørt tetrahydrofuran. Opløsningen omrøres ved -30°C under nitrogenatmosfære, og 570 μl 1,7M n-butyllithium/n-hexan (0,969 millimol) tilsættes ved hjælp af en sprøjte, hvorved der fås en opløsning af ylidet (forbindelse med formlen IIIa med en gruppe
 5 $-\text{CH}=\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ i stedet for gruppen $-\text{CH}_2\text{P}^+(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Br}^-$).

c) Ylidopløsningen fra afsnit b) sættes ved hjælp af en sprøjte til en opløsning af forbindelse IVa (fra afsnit a)) i 5,26 ml tørt tetrahydrofuran, som omrøres ved -30°C under nitrogenatmosfære, reaktionsblandingen omrøres under de samme betingelser i 1 time, og reaktionen
 10 standses med 5 ml mættet ammoniumchloridopløsning. Blandingen ekstraheres med 150 ml diethylether, og diethyletherekstrakten vaskes to gange med mættet natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit magnesiumsulfat, filtreres og inddampes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der fås et råprodukt i form af et brunt skum.

d) Det brune skum fra afsnit c) tritureres tre gange med 50%'s diethylether/n-hexan, og diethylether/n-hexanopløsningerne sammenhældes og inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås en olie. Olien chromatograferes på 40 g silicagel under anvendelse af 50%'s diethylether/n-hexan som eluant, og de fraktioner, som indeholder hvert
 20 produkt, sammenhældes og inddampes under reduceret tryk, hvorved man får (E)-olefinen (forbindelse Va) og (Z)-olefinen (forbindelse Vb) som olier. (E)-Olefinen elueres før (Z)-olefinen.

Trin 8 (Reaktion c))

25 (E)-Trans-6S-(2'-[4"-(4"'-fluorphenyl)-1"-(1"-(1"'-methylethyl)-3"-phenyl-1H-pyrazol-5"-yl]ethenyl)-4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (forbindelse nr. 1).

16,2 μl (0,28 millimol) iseddike dryppes ved hjælp af en sprøjte til en opløsning af 36,6 mg (0,056 millimol) forbindelse Va i 2,8 ml
 30 tetrahydrofuran, som omrøres ved $20-25^{\circ}\text{C}$ under nitrogenatmosfære. 224 μl 1M tetra-n-butylammoniumfluorid/tetrahydrofuran (0,224 millimol) tilsættes ved hjælp af en sprøjte, og reaktionsblandingen omrøres ved $20-25^{\circ}\text{C}$ under nitrogenatmosfære i 3,75 timer og holdes ud

i 20 ml iskoldt vand. Blandingen ekstraheres fire gange med diethylether, og diethyletherekstrakterne sammenhældes, vaskes med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og med mættet natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit magnesiumsulfat, filtreres og inddampes
 5 til tørhed under reduceret tryk. Remanensen vaskes med 50%'s diethylether/petroleumsether, hvorved produktet fås i form af et hvidt fast stof, smeltepunkt 216°C (bliver gult og skrumper ind ved 214°C).

$$[\alpha]_D^{25} = -6,86^\circ \text{ (c = 0,35 i CH}_3\text{COCH}_3\text{)}.$$

EKSEMPEL 2

10 (Z)-Trans-6S-(2'-[4'-(4''-fluorphenyl)-1'-(1''-methylethyl)-3'-phenyl-1H-pyrazol-5'-yl]ethenyl)-4R-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (forbindelse nr. 2 med formlen IAb) (substituenten som i forbindelse nr. 1, bortset fra, at X = (Z)-CH=CH).

Produktet fås ud fra 34 mg (0,052 millimol) forbindelse Vb ved den i
 15 trin 8 i eksempel 1 beskrevne proces under anvendelse af 15,0 µl (0,26 millimol) iseddike, 208 µl 1M tetra-n-butylammoniumfluorid/-tetrahydrofuran (0,208 millimol) og som opløsningsmiddel 26 ml tetrahydrofuran, bortset fra, at reaktionstiden er 24-28 timer, smeltepunkt 190°C.

20 $[\alpha]_D^{25} = +171,37^\circ \text{ (c = 0,51 i CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$

EKSEMPEL 3

Natrium-*erythro*-(E)-3R,5S-dihydroxy-7-[4'-(4''-fluorphenyl)-1'-(1''-methylethyl)-3'-phenyl-1H-pyrazol-5'-yl]hept-6-enoat (forbindelse nr. 3 med formlen IAa i natriumsaltform; *erythro*-isomer; 3R,5S-form)
 25 (substituenten som i forbindelse nr. 1). (Reaktion e)).

50,16 µl 0,5N natriumhydroxidopløsning (0,0251 millimol) sættes ved hjælp af en sprøjte til en opløsning af 11,1 mg (0,0264 millimol) forbindelse nr. 1 i 2 ml methanol, som omrøres ved 20-25°C, og reak-

tionsblandingen omrøres under nitrogenatmosfære ved denne temperatur i 3 timer. Methanolet afdampes under reduceret tryk, og remanensen opløses i 2 ml vand. Den vandige opløsning ekstraheres forsigtigt med diethylether, og de sidste spor af diethylether fjernes under reduceret tryk. Den vandige opløsning afkøles til -78°C og frysetørres under højvakuum, hvorved produktet fås som et fritflydende lysegult skum, som begynder at blive mørkt ved 166°C ; det er næsten helt forkullet ved 215°C .

10 NMR-Spektrum ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 1,53 (d ($J=6,5\text{Hz}$), 6H), 1,5 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 4,1 (bm, 1H), 4,3 (bm, 1H), 4,65 (m ($J=6,5\text{Hz}$), 1H), 5,62 (dd ($J_1=16\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$), 1H), 6,48 (d ($J=16\text{Hz}$), 1H), 6,9-7,4 (m, 9H).

EKSEMPEL 4

15 Natrium-*erythro*-(Z)-3R,5S-dihydroxy-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-1'-(1"-methylethyl)-3'-phenyl-1H-pyrazol-5'-yl]hept-6-enoat (forbindelse nr. 4 med formlen IAa i natriumsaltform; *erythro*-isomer; 3R,5S-form) (substituenten som i forbindelse nr. 2) (reaktion e)).

Forbindelsen fås analogt med eksempel 3 ud fra forbindelse nr. 2.

EKSEMPEL 5 og 6

20 Methyl-*erythro*-(E)-3,5-dihydroxy-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-1'-(1"-methylethyl)-3'-phenyl-1H-pyrazol-5'-yl]hept-6-enoat (forbindelse nr. 5 med formlen IAa i methylesterform; *erythro*-isomer).

25 (E)-Trans-6-(2'-[4"-(4'''-fluorphenyl)-1"-(1'''-methylethyl)-3"-phenyl-1H-pyrazol-5"-yl]ethenyl)-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-on (forbindelse nr. 6 med formlen IAb; *trans*-isomer) ($R_1 = i\text{-C}_3\text{H}_7$, $R_5 = p\text{-F}$, $R_2\text{-}R_4$, R_6 og $R_7 = \text{H}$, $R_{10} = \text{H}$, $X = (\text{E})\text{-CH=CH}$).

Trin 1 (Reaktion F)

Methyl-*erythro*-(E)-3,5-[di-(1',1'-dimethylethyl-diphenylsilyloxy)]-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-1'-(1"-methylethyl)-3'-phenyl-1H-pyrazol-5'-yl]-
 5 hept-6-enoat (forbindelse XIa; *erythro*-isomer) (Py = PyA, X'' = (E)-CH=CH, R₅ = p-F, R₂-R₄, R₆ og R₇ = H, R₁₀ = H, R₁ = i-C₃H₇, Pro = Pro', R₁₃ = CH₃).

Produktet fås ud fra 0,7 g (1,1 millimol) forbindelse IIIa, 0,7 g (1,1 millimol) methyl-*erythro*-3,5-di-(1',1'-dimethylethyl-diphenyl-
 10 silyloxy)-6-oxohexanoat, 1,4 ml 1,6M n-butyllithium/n-hexan (2,2 millimol) og 25 ml tørt tetrahydrofuran som opløsningsmiddel, i det væsentlige i overensstemmelse med afsnit b) og c) fra trin 7 i eksempel 1.

Trin 2 (Reaktion d))

15

Methyl-*erythro*-(E)-3,5-dihydroxy-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-1'-(1"-methylethyl)-3'-phenyl-1H-pyrazol-5'-yl]hept-6-enoat (forbindelse nr. 5) og (E)-trans-6-(2'-[4"-(4'''-fluorphenyl)-1"-(1'''-methylethyl)-3"-phenyl-1H-pyrazol-5"-yl]ethenyl)-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-
 20 2-on (forbindelse nr. 6).

a) 3,6 ml 1M tetra-n-butylammoniumfluorid/tetrahydrofuran (3,6 millimol) sættes til en blanding af 0,83 g (0,9 millimol) rå forbindelse XIa, 0,42 ml (7,2 millimol) iseddike og 20 ml tetrahydrofuran, og reaktionsblandingen omrøres ved 20-25°C i 24 timer og hældes ud i
 25 mættet natriumhydrogencarbonatopløsning. Blandingen ekstraheres med diethylether, diethyletherekstrakten tørres over vandfrit magnesiumsulfat, og diethyletheren afdampes under reduceret tryk. Remanensen chromatograferes på en silicagelkolonne (2,5 cm x 20,3 cm) under anvendelse af 7:2:1 methyl-tert.butylether/n-hexan/acetone som elu-
 30 ant. De fraktioner, som indeholder den første komponent af hovedproduktet (bestemt ved tyndtlagschromatografi), sammenhældes og indampes under reduceret tryk, hvorved forbindelse nr. 5 fås i form af en olie.

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,46-1,58 (m, 2H), 1,58 (d, 6H), 2,46 (d, 2H), 3,10-3,70 (bm, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 5,60 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 7,00 (t, 2H), 7,12-7,25 (m, 5H), 7,35-7,40 (m, 2H).

- 5 Produktet er et racemat, som kan opspaltes til dannelse af 3R,5S- og 3S,5R-enantiomeren.

b) De fraktioner, som indeholder den anden komponent af hovedproduktet (jfr. afsnit a)), sammenhældes og inddampes under reduceret tryk, hvorved forbindelse nr. 6 fås i form af krystallinske nåle.

- 10 Produktet er et racemat, som kan opspaltes til dannelse af 4R,6S- og 4S,6R-enantiomeren.

EKSEMPEL 7

- 15 Natrium-erythro-(E)-3,5-dihydroxy-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-1'-(1"-methylethyl)-3'-phenyl-1H-pyrazol-5'-yl]hept-6-enoat (reaktion e)) (forbindelse nr. 7; som forbindelse nr. 5, men i natriumsaltform i stedet for i methylesterform).

- 20 En blanding af 11 mg (0,026 millimol) forbindelse nr. 6, 0,05 ml 0,5N natriumhydroxid (0,25 millimol) og 5 ml 95%'s ethanol omrøres ved 20-25°C i 2 timer og inddampes til tørhed under reduceret tryk. Resanen opløses i ca. 3 ml vand, og opløsningen vaskes to gange med diethylether og frysetørres, hvorved produktet fås i form af et fast skum.

- 25 NMR-Spektrum ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ (ppm) = 1,4-1,5 (m, 2H), 1,58 (d, 6H), 2,18-2,5 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 5,65 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,92-7,05 (m, 2H), 7,10-7,40 (m, 7H).

Produktet er et racemat, som kan opspaltes til dannelse af 3R,5S- og 3S,5R-enantiomeren.

EKSEMPEL 8

Ethyl-(E)-3,5-dihydroxy-7-[3'-(4"-fluorphenyl)-5'-(1"-methylethyl)1'-phenyl-1H-pyrazol-4'-yl]hept-6-enoat (forbindelse nr. 8 med formelen ICa i ethylesterform) ($R_1 = i\text{-C}_3\text{H}_7$, $R_5 = p\text{-F}$, $R_2\text{-}R_4$, R_6 og $R_7 = \text{H}$,
 5 $R_{10} = \text{H}$, $X = (\text{E})\text{-CH=CH}$).

Trin 1 (Reaktion CA)

4-Fluorbenzoesyre-N'-phenylhydrazid (forbindelse LXIIIa) (type LXIII;
 $R_5 = p\text{-F}$, $R_2\text{-}R_4$, R_5 og $R_6 = \text{H}$).

- 10 30 ml (0,25 mol) 4-fluorbenzoylchlorid dryppes i løbet af en 30
 minutters periode til en blanding af 25 ml (0,25 mol) phenylhydrazin
 og 35 ml (0,25 mol) triethylamin i 500 ml vandfrit diethylether, som
 omrøres ved -10°C under nitrogenatmosfære. Reaktionsblandingen lades
 opvarme til $20\text{-}25^\circ\text{C}$ og omrøres under nitrogenatmosfære i 3 timer. De
 15 vundne faste stoffer isoleres ved filtrering, vaskes med diethylether
 og opløses i ca. 600 ml methylenchlorid. Methylenchloridopløsningen
 filtreres og inddampes til næsten tørhed under reduceret tryk, og der
 sættes n-hexan til for at danne det rå faste produkt. Råproduktet
 opløses i tetrahydrofuran og filtreres til fjernelse af triethylamin-
 20 hydrochlorid, tetrahydrofuranet afdampes under reduceret tryk, og det
 vundne produkt omkrystalliseres af acetone, smeltepunkt $181\text{-}186^\circ\text{C}$.

Trin 2 (Reaktion CB)

- 4-Fluor-N-phenylbenzencarbohydrazonoylchlorid (forbindelse LXIVa)
 25 (type LXIV; $R_5 = p\text{-F}$, $R_2\text{-}R_4$, R_6 og $R_7 = \text{H}$).

- En blanding af 8,6 g (41 millimol) phosphorpentachlorid, 8,0 g (35
 millimol) forbindelse LXIIIa og 60 ml vandfri diethylether koges
 under tilbagesvaling under nitrogenatmosfære i 16 timer og afkøles
 til $20\text{-}25^\circ\text{C}$, en opløsning af 15 g phenol i 20 ml diethylether til-
 30 sættes, blandingen omrøres i 5 minutter, 15 ml methanol tilsættes

meget langsomt (exoterm reaktion), og blandingen koncentrerer ved 70-75°C og afkøles i 16 timer i køleskab, hvorved man får det krystallinske produkt, som vaskes med koldt 5%'s vand/acetone, smeltepunkt 118-121°C.

5 Trin 3 (Reaktion CC)

Ethyl-3-(4'-fluorphenyl)-5-(1'-methylethyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (forbindelse LXVIa) (type LXVI; Py = PyC; R₁ = i-C₃H₇, R₅ = p-F, R₂-R₄, R₆ og R₇ = H, R₁₅ = C₂H₅).

- 10 0,28 g (12,0 millimol) natrium opløses i 40 ml absolut ethanol, der omrøres ved 20-25°C, 2,0 ml (12,0 millimol) ethylisobutyrylacetat tildryppes under omrøring ved 20-25°C, blandingen omrøres ved 20-25°C i 15 minutter, 3,0 g (12,0 millimol) forbindelse LXIVa tilsættes portionsvis i form af et fast stof (temperaturen stiger til 35°C), og
- 15 reaktionsblandingen omrøres ved 20-25°C i 4 timer, medens reaktionsblandingen hele tiden holdes under nitrogenatmosfære. Til reaktionsblandingen sættes 10 ml 10%'s saltsyre, og blandingen koncentrerer under reduceret tryk (hvilket fører til dehydratisering af et mellemprodukt). Remanensen ekstraheres med diethylether, og diethylether-
- 20 ekstrakten vaskes to gange med mættet natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit magnesiumsulfat og indampes under reduceret tryk. Remanensen flash-chromatograferes på en silicagelkolonne (2,5 cm x 20,3 cm) under anvendelse af chloroform som eluant, og chloroformet afdampes under reduceret tryk, hvorved råproduktet fås i form af en
- 25 rød olie.

Trin 4 (Reaktion CD)

- 3-(4'-Fluorphenyl)-5-(1'-methylethyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-methanol (forbindelse LXVIIIa) (type LXVIII; Py = PyC, R₁ = i-C₃H₇, R₂-R₄, R₆
- 30 og R₇ = H, R₅ = p-F).

En opløsning af 3,0 g (8,5 millimol) forbindelse LXVIa i 20 ml vandfrit diethylether sættes til en suspension af 0,65 g (17,1 millimol)

lithiumaluminiumhydrid i 30 ml vandfrit diethylether, som omrøres ved 0-5°C under nitrogenatmosfære, og reaktionsblandingen omrøres under de samme betingelser i 3 timer. Reaktionen standses med ca. 5 ml ethylacetat, og der tilsættes 10 ml 10%'s saltsyre. Den organiske fase fraskilles, og den vandige fase ekstraheres med diethylether. De organiske faser sammenhældes, vaskes to gange med mættet natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit magnesiumsulfat og inddampes under reduceret tryk. Den faste remanens omkrystalliseres af 5:1 n-hexan/chloroform, hvorved det krystallinske produkt fås, smeltepunkt 144-147°C.

Trin 5 (Reaktion CE)

4-Chlormethyl-3-(4'-fluorphenyl)-5-(1'-methylethyl)-1-phenyl-1H-pyrazol (forbindelse LXXa) (type LXX; Py = PyC, $R_1 = i-C_3H_7$, $R_5 = p-F$, R_2-R_4 , R_6 og $R_7 = H$, $Y' = Cl$).

En blanding af 2,0 g (6,5 millimol) forbindelse LXVIIIa, 0,6 ml (8,2 millimol) thionylchlorid og 20 ml benzen (reagensrenhed) koges under tilbagesvaling under nitrogenatmosfære i 4 timer og omrøres ved 20-25°C under nitrogenatmosfære i 16 timer. Overskydende thionylchlorid og benzenet afdampes under reduceret tryk, der tilsættes yderligere benzen, blandingen inddampes under reduceret tryk to gange, og remanensen tørres under højvakuum. Der tilsættes petroleumsether for at krystallisere produktet, smeltepunkt 124-128°C.

Trin 6 (Reaktion A)

3-(4'-Fluorphenyl)-5-(1'-methylethyl)-1-phenyl-4-triphenylphosphoniummethyl-1H-pyrazolchlorid (forbindelse IIIb) (type III; Py = PyC, $R_1 = i-C_3H_7$, $R_5 = p-F$, R_2-R_4 , R_6 og $R_7 = H$, $Y = Cl$).

Analogt med eksempel 1, trin 6.

Trin 7 (Reaktion F)

Ethyl-3,5-di-(1',1'-dimethylethyl-diphenylsilyloxy)-7-[3'-(4"-fluor-phenyl)-5'-(1"-methylethyl)-1'-phenyl-1H-pyrazol-4'-yl]hept-6-enoat
 5 (forbindelse XIb).

Analogt med fremgangsmåden ifølge trin 1 i eksempel 5 og 6. Udgangs-
 materialet, 3,5-di-(1',1'-dimethylethyl-diphenylsilyloxy)-6-oxohexa-
 noat er en *erythro:threo*-blanding i forholdet ca. 4:1. Produktet fås
 i form af et fast skum.

10 Produktet er en blanding af (E)-*erythro*-, (E)-*threo*-, (Z)-*erythro*- og
 (Z)-*threo*-racematerne, hvori forholdet mellem (E)-isomererne og (Z)-
 isomererne er ca. 2:1, og forholdet mellem *erythro*-isomererne og
threo-isomererne er ca. 4:1. De fire isomerer kan skilles på sædvan-
 lig måde. Hvert *erythro*-racemat kan opspaltes til dannelse af 3R,5S-
 15 og 3S,5R-enantiomeren, og hvert *threo*-racemat kan opspaltes til
 dannelse af 3R,5R- og 3S,5S-enantiomeren.

Trin 8 (Reaktion d))

Ethyl-(E)-3,5-dihydroxy-7-[3'-(4"-fluorphenyl)-5'-(1"-methylethyl)1'-
 20 phenyl-1H-pyrazol-4'-yl]hept-6-enoat (forbindelse nr. 8).

Analogt med trin 2 i eksempel 5 og 6 (20-25°C i 72 timer, 40°C i 24
 timer). Produktet er en ca. 4:1-blanding af (E)-*erythro*- og (E)-
threo-racematet, som kan skilles på sædvanlig måde. Det første kan
 opspaltes til dannelse af 3R,5S- og 3S,5R-enantiomeren, og det sidste
 25 kan opspaltes til dannelse af 3R,5R- og 3S,5S-enantiomeren.

EKSEMPEL 9-11

(E)-Trans-6-(2'-[3"-(4'''-fluorphenyl)-5"-(1'''-methylethyl)-1"-phen-
 yl-1H-pyrazol-4"-yl]ethenyl)-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-
 on. (reaktion e) og f)) (forbindelse nr. 11 med formlen ICb; trans-

isomer) ($R_1 = i\text{-C}_3\text{H}_7$, $R_5 = p\text{-F}$, $R_2\text{-}R_4$, R_6 og $R_7 = \text{H}$, $R_{10} = \text{H}$, $X = (\text{E})\text{-CH=CH}$).

- 5 a) En blanding af 65 mg (0,14 millimol) forbindelse nr. 8, 0,32 ml 0,5N natriumhydroxidopløsning (0,16 millimol) og 10 ml ethanol omrøres ved 20-25°C i 2 timer og indampes til næsten tørhed under reduceret tryk. Der fås en ca. 4:1-blanding af *erythro*- og *threo*-racematet af forbindelse nr. 9 (= forbindelse nr. 8 i natriumsaltform i stedet for i ethylesterform).
- 10 b) Produktet fra afsnit a) opløses i vand og syrnes med 10%'s salt-syre, opløsningen ekstraheres med diethylether, og diethyletherekstrakten tørres over vandfrit magnesiumsulfat, filtreres og indampes under reduceret tryk til en olie, som er en ca. 4:1-blanding af *erythro*- og *threo*-racematet af forbindelse nr. 10 (= forbindelse nr. 9 i fri syreform i stedet for i natriumsaltform).
- 15 c) Produktet fra afsnit b) opløses i 10 ml methylenchlorid (reagensrenhed), 100 mg N-cyclohexyl-N'-[2'-N"-methyilmorpholinium)ethyl]-carbodiimid-p-toluensulfonat tilsættes, og reaktionsblandingen omrøres ved 20-25°C i 3 timer og hældes ud i natriumchloridopløsning. Blandingen ekstraheres med en 1:1-blanding af diethylether og tetra-
- 20 hydrofuran, og ekstrakten tørres over vandfrit magnesiumsulfat og indampes under reduceret tryk til dannelse af en gul olie. Olien flash-chromatograferes på en silicagelkolonne (1,25 cm x 20,3 cm) under anvendelse af en 7:2:1-blanding af methyl-tert.butylether/n-hexan/acetone som eluant, hvorved der fås forbindelse nr. 11.
- 25 NMR-Spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,23 (d, 6H), 1,50-2,0 (m, 2H), 2,21 (s, 1H), 2,42-2,74 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,50 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,00 (t, 2H), 7,31-7,58 (m, 7H).

Produktet er et racemat, som kan opspaltes til dannelse af 4R,6S- og 4S,6R-enantiomeren.

EKSEMPEL 12

Natrium-*erythro*-(E)-3,5-dihydroxy-7-[3'-(4"-fluorphenyl)-5'-(1"-methylethyl)-1'-phenyl-1H-pyrazol-4'-yl]hept-6-enoat (reaktion e)) (forbindelse nr. 12 = forbindelse nr. 9, men som *erythro*-isomer).

- 5 Produktet kan fremstilles analogt med eksempel 7. Det er et racemat, som kan opspaltes til dannelse af 3R,5S- og 3S,5R-enantiomeren.

EKSEMPEL 13

- 10 Ethyl-(±)-*erythro*-(E)-3,5-dihydroxy-7-[5'-(4"-fluorphenyl)-3'-(1"-methylethyl)-1'-phenyl-1H-pyrazol-4'-oyl]hept-6-enoat (forbindelse nr. 13 med formlen IDa i ethylesterform, *erythro*-isomer) ($R_1 = i\text{-C}_3\text{H}_7$, $R_5 = p\text{-F}$, $R_2\text{-}R_4$, R_6 og $R_7 = \text{H}$, $R_{10} = \text{H}$, $X = (E)\text{-CH=CH}$).

Trin 1 (Reaktion DA)

- 15 Ethyl-2-(4'-fluorbenzoxyl)-4-methyl-3-oxopentanoat (forbindelse LXXIIIa) (type LXXIII; $R_1 = i\text{-C}_3\text{H}_7$, $R_5 = p\text{-F}$, R_6 og $R_7 = \text{H}$, $R_{15} = \text{C}_2\text{H}_5$).

- 21,0 g (524 millimol) 60%'s natriumhydrid/mineralolie vaskes to gange med hexan, hexanet fradekanteres, natriumhydridet tørres i nitrogenstrøm og suspenderes i 500 ml tørt tetrahydrofuran, suspensionen afkøles til 0°C, 50,0 g (238 millimol) ethyl-3-(4'-fluorphenyl)-3-oxopropanoat tildryppes i løbet af 20 minutter ved 0°C, og reaktionsblandingen lades opvarme til 20-25°C, omrøres ved denne temperatur i 30 minutter og afkøles til 0°C. 38,0 g (357 millimol) isobutyrylchlorid tildryppes under omrøring ved 0°C, og reaktionsblandingen lades opvarme til 20-25°C, omrøres ved 20-25°C i 3 timer og afkøles til 0°C, idet reaktionsblandingen hele tiden omrøres under nitrogenatmosfære. Reaktionen standses ved 0°C med vand, der tilsættes en tilstrækkelig mængde vand til at danne en homogen blanding, tetrahydrofuranet afdampes under reduceret tryk, og den vandige opløsning syrnes til pH 1 med 10%'s saltsyre og ekstraheres to gange med hver

gang 200 ml diethylether. Diethyletherekstrakterne sammenhældes, vaskes med mættet natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit magnesiumsulfat, filtreres og inddampes under reduceret tryk, hvorved råproduktet fås i form af en orangefarvet olie.

5 Trin 2 (Reaktion DB)

Ethyl-5-(4'-fluorphenyl)-3-(1'-methylethyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (forbindelse LXXIVa) (type LXXIV; Py = PyD, $R_1 = i-C_3H_7$, $R_5 = p-F$, R_2-R_4 , R_6 og $R_7 = H$, $R_{15} = C_2H_5$).

- 10 38,6 g (357 millimol) phenylhydrazin sættes portionsvis til en opløsning af 72,99 g (≤ 238 millimol) af den rå forbindelse LXXIIIa i 300 ml iseddike, der omrøres ved 20-25°C under nitrogenatmosfære (tilsætningen er let exoterm), og reaktionsblandingen omrøres ved 20-25°C under nitrogenatmosfære i 16 timer og hældes ud i 700 ml vand. Blandingen ekstraheres to gange med hver gang 200 ml diethylether, og
- 15 diethyletherekstrakterne sammenhældes, ekstraheres med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning (indtil den vandige fase forbliver basisk), vaskes med mættet natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit magnesiumsulfat, filtreres og inddampes under reduceret tryk,
- 20 hvorved der fås en orangefarvet gel. Gelen tritureres med petroleums-ether, hvorved produktet fås i form af et gult pulver, smeltepunkt 91,5-93°C.

Trin 3 (Reaktion DC)

- 25 5-(4'-Fluorphenyl)-3-(1'-methylethyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-methanol (forbindelse LXXVIa) (type LXXVI; Py = PyD, $R_1 = i-C_3H_7$, $R_5 = p-F$, R_2-R_4 , R_6 og $R_7 = H$).

Analogt med trin 4 i eksempel 8.

Råproduktet fås i form af et lysebrunt pulver.

Trin 4 (Reaktion GA)

5- (4'-Fluorphenyl)-3-(1'-methylethyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxal-
dehyd (forbindelse CCIIa) (type CCII; Py = PyD, $R_1 = i-C_3H_7$, $R_5 = p-$
5 F, R_2-R_4 , R_6 og $R_7 = H$).

En opløsning af 33,95 g (≤ 109 millimol) rå forbindelse LXXVIa i 250
ml methylenchlorid dryppes hurtigt til en opløsning af 70,75 g (328
millimol) pyridinium-chlorchromat i 350 ml methylenchlorid, der omrø-
res ved 20-25°C, og reaktionsblandingen omrøres ved 20-25°C i 4
10 timer. 2,5 l diethylether tilsættes, og blandingen filtreres gennem
en 12,7 cm's pude af silicagel og inddampes under reduceret tryk,
hvorved der fås et brunt fast stof, som omkrystalliseres af diethyl-
ether, hvorved produktet fås i form af et hvidt fast stof, smelte-
punkt 110-112°C.

15 Trin 5 (Reaktion GF)

Ethyl-(E)-3-[5'-(4"-fluorphenyl)-3'-(1"-methylethyl)-1'-phenyl-1H-py-
razol-4'-yl]propenoat (forbindelse CCXIa) (type CCXI, Py = PyD, $R_1 =$
 $i-C_3H_7$, $R_5 = p-F$, R_2-R_4 , R_6 og $R_7 = H$, $R_{15} = C_2H_5$).

20 761 mg (19 millimol) 60%'s natriumhydrid/mineralolie vaskes to gange
med hexan, hexanet fradekanteres, natriumhydridet tørres i nitrogen-
strøm og suspenderes i 50 ml tørt tetrahydrofuran, suspensionen
afkøles til -15°C, 4,06 g (18 millimol) triethylphosphonoacetat
tildryppes under omrøring ved -15°C, reaktionsblandingen omrøres ved
25 -15°C i 45 minutter, en opløsning af 5,59 g (18 millimol) forbindelse
CCIIa i 50 ml tørt tetrahydrofuran tildryppes under omrøring ved -
15°C, og reaktionsblandingen omrøres ved -15°C i 45 minutter og lades
derefter opvarme til 20-25°C, hvorhos reaktionsblandingen hele tiden
omrøres under nitrogenatmosfære. Reaktionen standses ved 20-25°C ved
30 dråbevis tilsætning af mættet ammoniumchloridopløsning, tetrahydro-
furanet afdampes under reduceret tryk, og den faste remanens fordeles
mellem ethylacetat og vand. Den organiske fase fraskilles, vaskes to
gange med mættet natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit magne-

siumsulfat, filtreres og inddampes under reduceret tryk, hvorved råproduktet fås i form af et gult fast stof.

Trin 6 (Reaktion GG)

- 5 (E)-3-[5'-(4"-Fluorphenyl)-3'-(1"-methylethyl)-1'-phenyl-1H-pyrazol-4'-yl]prop-2-en-1-ol (forbindelse CCXIIa) (type CCXII; Py = PyD, $R_1 = i\text{-C}_3\text{H}_7$, $R_5 = p\text{-F}$, $R_2\text{-}R_4$, R_6 og $R_7 = \text{H}$).

- 46,4 ml 1,5M diisobutylaluminiumhydrid/toluen (69,6 millimol) dryppes til en opløsning af 6,59 g (≤ 17 millimol) rå forbindelse CCXIa i 150
10 ml tørt tetrahydrofuran, som omrøres ved 0°C under nitrogenatmosfære, idet reaktionsblandingen omrøres ved 0°C under nitrogenatmosfære i 45 minutter, reaktionen standses ved 0°C ved dråbevis tilsætning af mættet natriumsulfatopløsning, og reaktionsblandingen lades opvarme til 20-25°C, hvorefter der tilsættes en tilstrækkelig mængde 10%'s
15 saltsyre til at opløse den resulterende gel. Den organiske fase fraskilles, den vandige fase ekstraheres med diethylether, og den organiske fase og diethyletherekstrakten sammenhældes, vaskes med mættet natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit magnesiumsulfat, filtreres og inddampes under reduceret tryk, hvorved råproduktet fås i
20 form af et gult skum.

Trin 7 (Reaktion GH)

- (E)-3-[5'-(4"-Fluorphenyl)-3'-(1"-methylethyl)-1'-phenyl-1H-pyrazol-'-yl]propenal (forbindelse CCIVa) (type CCIV; Py = PyD, $R_1 = i\text{-C}_3\text{H}_7$, $R_5 = p\text{-F}$, $R_2\text{-}R_4$, R_6 og $R_7 = \text{H}$).
- 25

- En blanding af 36,8 g (423 millimol) aktiveret mangandioxid og en opløsning af 6,13 g (≤ 17 millimol) rå forbindelse CCXIIa i 150 ml diethylether omrøres ved 20-25°C i 16 timer og filtreres gennem en 5,1 cm's pude af Celite®-filterhjälpemiddel. Celiten® vaskes med
30 ethylacetat, og ethylacetatvaskevasken og diethyletherfiltratet sammenhældes og inddampes under reduceret tryk, hvorved der fås et gult

fast stof, som omkrystalliseres af diethylether, hvorved produktet fås i form af et gult fast stof, smeltepunkt 146-150°C.

Trin 8

- 5 Ethyl-(±)-(E)-7-[5'-(4"-fluorphenyl)-3'-(1"-methylethyl)-1'-phenyl]H-pyrazol-4'-yl]-5-hydroxy-3-oxohept-6-enoat.

- 1,355 g (33,88 millimol) 60%'s natriumhydrid/mineralolie vaskes med hexan, hexanet fradekanteres, natriumhydridet suspenderes i 100 ml tørt tetrahydrofuran, suspensionen afkøles til -15°C, 4,01 g (30,8
10 millimol) ethylacetoacetat tildryppes under omrøring ved -15°C, reaktionsblandingen omrøres ved -15°C i 30 minutter, 20,2 ml 1,6M n-butyllithium/hexan (32,3 millimol) tildryppes under omrøring ved -15°C, reaktionsblandingen omrøres ved -15°C i 15 minutter, en opløsning af
15 5,14 g (15,4 millimol) forbindelse CCIVa i 50 ml tørt tetrahydrofuran tildryppes under omrøring ved -15°C, og reaktionsblandingen omrøres ved -15°C i 1 time, idet reaktionsblandingen hele tiden omrøres under nitrogenatmosfære. Reaktionen standses ved -15°C med mættet ammoniumchloridopløsning, og der opvarmes til 20-25°C, tetrahydrofuranet afdampes under reduceret tryk, og remanensen fordeles mellem diethylether og vand. Den vandige fase ekstraheres med diethylether, og
20 diethyletherekstrakten og diethyletherfasen sammenhældes, vaskes med mættet natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit magnesiumsulfat, filtreres og indampes under reduceret tryk, hvorved der fås et gult skum, som chromatograferes på en kolonne med 350 g silicagel under
25 anvendelse af diethylether/hexan i forholdet 1:1 som eluant, hvorved produktet fås i form af en gul olie.

Produktet er et racemat, som kan opspaltes til dannelse af R- og S-enantiomeren.

Trin 9 (Reaktion a))

5 Ethyl-(±)-*erythro*-(E)-3,5-dihydroxy-7-[5'-(4"-fluorphenyl)-3'-(1"-methylethyl)-1'-phenyl-1H-pyrazol-4'-oyl]hept-6-enoat (forbindelse nr. 13).

23,34 ml 1,0M tri-n-butylboran/tetrahydrofuran (23,34 millimol) sættes via en sprøjte til en opløsning af 5,42 g (11,67 millimol) af titelforbindelsen fra trin 8 i 100 ml tørt tetrahydrofuran, som omrøres ved 20-25°C, idet der bobles luft gennem reaktionsblandingen i 2 minutter under omrøring, reaktionsblandingen omrøres ved 20-25°C i 1 time og afkøles til -78°C, 2,21 g (58,35 millimol) natriumborhydrid tilsættes, reaktionsblandingen omrøres ved -55°C i 16 timer og ved 0°C i 1 time, og såfremt tyndtlagschromatografi afslører forekomst af noget udgangsmateriale, afkøles reaktionsblandingen til -55°C, yderligere 1,1 g (29,1 millimol) natriumborhydrid tilsættes, og reaktionsblandingen omrøres ved -55°C i 16 timer og opvarmes til 0°C, idet reaktionsblandingen hele tiden omrøres under nitrogenatmosfære. Reaktionen standses ved 0°C ved tilsætning af 10%'s saltsyre (indtil boblingen ophører), der opvarmes til 20-25°C og fordeles mellem diethylether og vand. Den vandige fase ekstraheres med diethylether, og diethyletherekstrakten og diethyletherfasen sammenhældes, vaskes med mættet natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit magnesiumsulfat, filtreres og inddampes under reduceret tryk til en klar olie. Olien opløses i 10 ml isopropanol, og opløsningen indampes under reduceret tryk, denne fremgangsmåde gentages til dannelse af en lysegrøn voks, som opløses i den mindst mulige mængde varmt isopropanol, og opløsningen lades afkøle til 20-25°C og opbevares ved -30°C i 64 timer. Det resulterende voksagtige faste stof isoleres ved filtrering og vakuumtørres, hvorved der fås et hvidt pulver (*erythro:threo*-forhold ~9:1). Pulveret omkrystalliseres af isopropanol, hvorved der fås et voksagtigt fast stof, som vakuumtørres til dannelse af et hvidt pulver (*erythro:threo*-forhold ~19:1). Det hvide pulver opvarmes i methanol ved 40-60°C i 2 minutter, methanolet afdampes under reduceret tryk, remanensen opvarmes i methanol ved 40-60°C i 2 minutter, og methanolet afdampes under reduceret tryk, og denne fremgangsmåde gentages endnu en gang til dannelse af

et hvidt skum, som omkrystalliseres af benzen/hexan, hvorved produktet fås i form af et hvidt fast stof, smeltepunkt 101-104°C.

Produktet er en blanding af *erythro*- og *threo*-racematet, hvor forholdet mellem den første og den sidste er $\sim 19:1$, og som, om ønsket, kan
 5 skilles på sædvanlig måde til dannelse af de rene *erythro*- og *threo*-racemater. Det første kan opspaltes til dannelse af 3R,5S- og 3S,5R-enantiomeren, hvoraf den første foretrækkes, og det sidste kan opspaltes til dannelse af 3R,5R- og 3S,5S-enantiomeren. Anvendelse af
 10 en ikke-stereoselektiv reduktion ville give en blanding af alle fire enantiomerer, i hvilken forholdet mellem *erythro*-isomererne og *threo*-isomererne ligger i området mellem 3:2 og 2:3.

EKSEMPEL 14

Natrium-*erythro*-(±)-(E)-3,5-dihydroxy-7-[5'-(4"-fluorphenyl)-3'-(1"-methylethyl)-1H-phenyl-1-pyrazol-4'-yl]hept-6-enoat (reaktion e)
 15 (forbindelse nr. 14 med formlen IDa i natriumsaltform; *erythro*-isomer) ($R_1 = i-C_3H_7$, $R_5 = p-F$, R_2-R_4 , R_6 og $R_7 = H$, $R_{10} = H$, $X = (E)-CH=CH$).

4,2 ml 0,5N natriumhydroxidopløsning (2,1 millimol) sættes til en opløsning af 1,02 g (2,2 millimol) forbindelse nr. 13 i 25 ml 95%'s
 20 ethanol, blandingen omrøres ved 20-25°C under nitrogenatmosfære i 5 timer, ethanolet afdampes under reduceret tryk, og remanensen fordeles mellem diethylether og vand. Den vandige fase vaskes to gange med diethylether og lyofiliseres ved -78°C i 16 timer. Remanensen opvarmes til 20-25°C og lyofiliseres ved -78°C i yderligere 16 timer,
 25 hvorved produktet fås i form af et flokkulent hvidt fast stof, smeltepunkt 205-210°C (sønderdeling).

Produktet er en blanding af *erythro*- og *threo*-racematet, hvor forholdet mellem det første og det sidste er $\sim 19:1$, og som, om ønsket, kan skilles på sædvanlig måde til dannelse af de rene *erythro*- og
 30 *threo*-racemater. Det første kan opspaltes til dannelse af 3R,5S- og 3S,5R-enantiomeren, hvoraf den første foretrækkes, og det sidste kan opspaltes til dannelse af 3R,5R- og 3S,5S-enantiomeren. Anvendelse af

et udgangsmateriale dannet ved at bruge en ikke-stereoselektiv reduktion ifølge trin 10 i eksempel 13 ville give en blanding af alle fire enantiomerer, i hvilken forholdet mellem *erythro*-isomererne og *threo*-isomererne ligger i området mellem 3:2 og 2:3.

5 EKSEMPEL 15

Ethyl-(±)-*erythro*-(E)-3,5-dihydroxy-7-[5'-(3",5"-dimethylphenyl)-3'-(1"-methylethyl)-1'-phenyl-1H-pyrazol-4'-yl]hept-6-enoat (forbindelse nr. 15 med formlen IDa i ethylesterform; *erythro*-isomer) ($R_1 = i-C_3H_7$, $R_5 = m-CH_3$, $R_6 = m-CH_3$, R_2-R_4 og $R_7 = H$, $R_{10} = H$; $X = (E)-CH=CH$).

Produktet kan fås som et fast skum analogt med trin 2-9 i eksempel 13 ud fra ethyl-2-(3',5'-dimethylbenzoyl-4-methyl-3-oxopentanoat). Denne forbindelse syntetiseres ud fra ethyl-4-methyl-3-oxopentanoat og 3,5-dimethylbenzoylchlorid ved reaktion DE udført analogt med trin 1 i eksempel 13.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,28 (t ($J=7,5$ Hz), 3H), 1,4 (d ($J=7,5$ Hz), 6H), 1,68 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,46 (m, 2H), 2,98 (bred s, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,74 (d ($J=2,5$ Hz), 1H), 4,16 (q ($J=7,5$ Hz), 2H), 4,22 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 5,69 (dd ($J_1=17,5$ Hz og $J_2=7,5$ Hz), 1H), 6,38 (d ($J=17,5$ Hz), 1H), 6,79 (bred s, 2H), 6,95 (bred s, 1H), 7,2 (m, 5H).

Produktet er en blanding af *erythro*- og *threo*-racematet, hvor forholdet mellem det første og det sidste er 9:1, og som, om ønsket, kan skilles på sædvanlig måde til dannelsen af de rene *erythro*- og *threo*-racemater. Det første kan opspaltes til dannelsen af 3R,5S- og 3S,5R-enantiomererne, af hvilke den første foretrækkes, og det sidste kan opspaltes til dannelsen af 3R,5R- og 3S,5S-enantiomererne. Anvendelse af en ikke-stereoselektiv reduktion ville give en blanding af alle fire enantiomerer, i hvilken forholdet mellem *erythro*-isomererne og *threo*-isomererne ligger i området mellem 3:2 og 2:3.

EKSEMPEL 16

Natrium-(±)-*erythro*-(E)-3,5-dihydroxy-7-[5'-(3",5"-dimethylphenyl)3'-(1"-methylethyl)-1'-phenyl-1H-pyrazol-4'-yl]hept-6-enoat (forbindelse nr. 16 = forbindelse nr. 15, men i natriumsaltform i stedet for i ethylesterform).

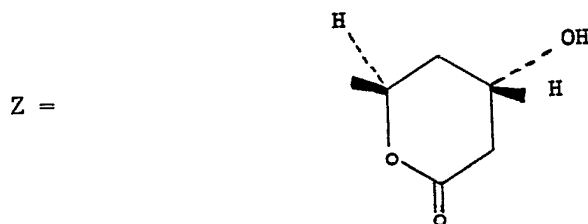
Produktet kan fås ud fra forbindelse nr. 15 analogt med eksempel 14, smeltepunkt 203-210°C (sønderdeling).

Produktet er en blanding af *erythro*- og *threo*-racematet, i hvilken forholdet mellem det første og det sidste er ~9:1, og som, om ønsket, kan skilles på sædvanlig måde til dannelsen af de rene *erythro*- og *threo*-racemater. Det første kan opspaltes til dannelsen af 3R,5S- og 3S,5R-enantiomeren, af hvilke den første foretrækkes, og det sidste kan opspaltes til dannelsen af 3R,5R- og 3S,5S-enantiomeren. Anvendelse af et udgangsmateriale fremstillet ved den i eksempel 15 beskrevne fremgangsmåde, men hvor det sidste trin er en ikke-stereoselektiv reduktion, ville føre til en blanding af alle fire enantiomerer, i hvilken forholdet mellem *erythro*-isomererne og *threo*-isomererne ligger i området mellem 3:2 og 2:3.

De nedenfor anførte forbindelser kan fremstilles analogt med eksemplerne eller som i øvrigt beskrevet i nærværende beskrivelse.

Trans-6-(2'-[1",5"-di-[4'''-fluorphenyl]-3"-[1'''-methylethyl]-1H-pyrazol-4"-yl]ethyl)-4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

(R₁ = i-C₃H₇; R₂ = R₅ = F; R₃ = R₄ = R₆ = R₇ = H; X = -(CH₂)₂-;



fremstillet ifølge fremgangsmådevariant f).
Smeltepunkt 138-142°C.

Ethyl-(±)-*erythro*-(E)-3,5-dihydroxy-7-[1',5'-diphenyl-3'-(1"-methyl-ethyl)-1H-pyrazol-4'-oyl]hept-6-enoat (forbindelse nr. 17 med formlen IDa i ethylesterform, *erythro*-isomer) ($R_1 = i-C_3H_7$, $R_2-R_7 = H$, $R_{10} = H$, $X = (E)-CH=CH$).

- 5 NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,26 (t, 3H), 1,41 (d, 6H), 1,72 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,96 (bred s, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,69 (bred s, 1H), 4,18 (q, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 5,68 (dd, 1H), 6,4 (d, 1H), 7,24 (m, 10H).

- 10 Natrium-(±)-*erythro*-(E)-3,5-dihydroxy-7-[1',5'-diphenyl-3'-(1"-methyl-ethyl)-1H-pyrazol-4'-oyl]hept-6-enoat (forbindelse nr. 18 (som forbindelse nr. 17), men i natriumsaltform i stedet for i ethylesterform), smeltepunkt 206-210°C (sønderdeling).

- 15 Natrium-(±)-*erythro*-3,5-dihydroxy-7-[5'-(4"-fluorphenyl)-3'-(1"-methyl-ethyl)-1'-phenyl-1H-pyrazol-4'-oyl]heptanoat (forbindelse nr. 19 med formlen IDa i natriumsaltform, *erythro*-isomer) ($R_1 = i-C_3H_7$, $R_5 = p-F$, R_2-R_4 , R_6 og $R_7 = H$, $R_{10} = H$, $X = (CH_2)_2$), smeltepunkt 198-210°C (sønderdeling).

NMR-Spektrum (CD_3OD): δ (ppm) = 1,36 (d, 6H); 1,55 (m, 4H), 2,3 (m, 4H), 3,66 (m-1H), 4,08 (m, 1H), 7,2 (m, 9H).

- 20 Alle NMR-spektre er optaget ved omgivelsestemperatur på et 200 MHz-spektrometer. Alle kemiske skift er angivet i ppm (δ) i forhold til tetramethylsilan, og hvor der er angivet en enkelt værdi for andet end en skarp singlet, er det dens centerpunkt. I NMR-dataene er anvendt følgende forkortelser:

- | | | |
|----|---------------------|---------------------|
| 25 | bm = bred multiplet | bs = bred singlet |
| | d = dublet | dd = dobbelt dublet |
| | m = multiplet | q = kvartet |
| | s = singlet | t = triplet |

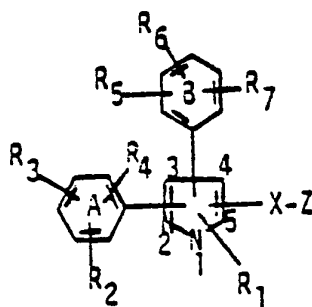
- 30 I de optiske rotationsdata er koncentrationerne (c) angivet i g/100 ml.

I alle eksemplerne angiver udtrykket "reduceret tryk" luftpumpe-
tryk. Hvor der ikke er angivet noget opløsningsmiddel i forbindelse med en
opløsning, er opløsningsmidlet vand, og alle opløsningsmiddelblandin-
ger er angivet beregnet på volumen. Når en reaktion udføres under
5 nitrogenatmosfære, anvendes der tørt nitrogen for at bibeholde vand-
frie betingelser (undtagen når reaktionsmediet indeholder vand).

PATENTKRAV

1. Pyrazolanalogue af mevalonolacton eller derivater deraf med den
almene formel I

10



I

hvor

R_1 betegner C_{1-6} -alkyl,

15 hvert af symbolerne

R_2 og R_5 uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy (bortset fra tert.butoxy), trifluormethyl, fluor, chlor, phenyl, phenoxy eller benzyloxy,

hvert af symbolerne

20 R_3 og R_6 uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkoxy, trifluormethyl, fluor, chlor, phenoxy eller benzyloxy,

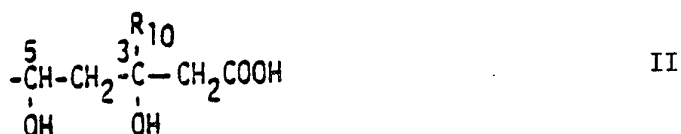
hvert af symbolerne

25 R_4 og R_7 uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, C_{1-2} -alkyl, C_{1-2} -alkoxy, fluor eller chlor,

med det forbehold, at der kun kan være én substituent trifluormethyl, phenoxy eller benzyloxy på hver af ringene A og B,

X betegner $-(CH_2)_2-$ eller $-CH=CH-$, og

Z betegner en gruppe med formlen II



5 hvor

R_{10} betegner hydrogen eller C_{1-3} -alkyl,
med det generelle forbehold, at gruppen -X-Z sidder i 4- eller 5-
stilling i pyrazolringen og i ortho-stilling i forhold til R_1 ;
i fri syreform eller i form af en C_{1-4} -alkyl- eller benzylester eller
10 δ -lacton deraf eller i form af et farmaceutisk acceptabelt salt.

2. Forbindelse ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at

R_1 betegner C_{1-6} -alkyl, der ikke indeholder et asymmetrisk
carbonatom,

15 hvert af symbolerne

R_2 og R_5 uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, C_{1-3} -al-
kyl, n-butyl, isobutyl, tert.butyl, C_{1-3} -alkoxy, n-butoxy,
isobutoxy, trifluormethyl, fluor, chlor, phenyl, phenoxy
eller benzyloxy,

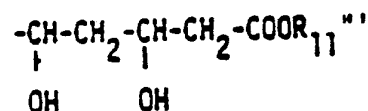
20 hvert af symbolerne

R_3 og R_6 uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, C_{1-3} -al-
kyl, C_{1-3} -alkoxy, trifluormethyl, fluor, chlor, phenoxy
eller benzyloxy,

hvert af symbolerne

25 R_4 og R_7 uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, C_{1-2} -al-
kyl, C_{1-2} -alkoxy, fluor eller chlor,
med de forbehold, at højst ét af symbolerne R_2 og R_3
betegner trifluormethyl, at højst ét af symbolerne R_2 og R_3
 R_3 betegner phenoxy, at højst ét af symbolerne R_2 og R_3
30 betegner benzyloxy, at højst ét af symbolerne R_5 og R_6
betegner trifluormethyl, at højst ét af symbolerne R_5 og
 R_6 betegner phenoxy, og at højst ét af symbolerne R_5 og R_6
betegner benzyloxy,

Z betegner

O=C1C(O)CC(=O)N1

R_{11}'' betegner hydrogen, R_{12} eller M,

10 hvor R_{12} betegner C_{1-4} -alkyl- eller benzyl, og

M betegner en farmaceutisk tolerabel kation,

med de forbehold, at i) gruppen -X-Z sidder i 4- eller 5-stilling i pyrazolringen, og at ii) gruppen R₁ og gruppen -X-Z sidder i ortho-stilling i forhold til hinanden.

15 3. Forbindelse ifølge krav 1,

kendetegnet ved, at den er valgt blandt erythro-(E)-3R,5S-dihydroxy-7-[4'-(4"-fluorphenyl)-1'-(1"-methylethyl)-3'-phenyl-1H-pyrazol-5'-yl]hept-6-enoat og erythro-(±)-(E)-3,5-dihydroxy-7-[5'-(4"-fluorphenyl)-3'-(1"-methylethyl)-1'-phenyl-1-pyrazol-4'-yl]hept-

20 6-enoat, i fri syreform eller i saltform.

4. Forbindelse ifølge krav 3,

kendte gnet ved, at den er i natriumsaltform.

5. Farmaceutisk præparat,
k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en forbindelse ifølge
krav 1, om hensigtsmæssigt i fri syreform eller i form af en C₁₋₄-
alkyl- eller benzylester eller en lacton deraf eller i farmaceutisk
5 tolerabel saltform, sammen med et farmaceutisk tolerabelt fortyn-
dingsmiddel eller bærestof.
6. Forbindelse ifølge krav 1, om hensigtsmæssigt i fri syreform eller
i form af en C₁₋₄-alkyl- eller benzylester eller en lacton deraf
eller i farmaceutisk tolerabel saltform til anvendelse som farmakon.
- 10 7. Forbindelse ifølge krav 1, om hensigtsmæssigt i fri syreform eller
i form af en C₁₋₄-alkyl- eller benzylester eller en lacton deraf
eller i farmaceutisk tolerabel saltform til anvendelse til inhibering
af kolesterol-biosyntese eller behandling af atherosclerose.