

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-516064

(P2005-516064A)

(43) 公表日 平成17年6月2日(2005.6.2)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**C07D 215/14**  
**// C07B 53/00**  
**C07B 61/00**  
**C07M 7:00**

F I

C O 7 D 215/14  
 C O 7 B 53/00 B  
 C O 7 B 53/00 E  
 C O 7 B 61/00 3 O O  
 C O 7 M 7:00

テーマコード (参考)

4 C O 3 1  
 4 H O O 6  
 4 H O 3 9

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 49 頁)

(21) 出願番号 特願2003-564005 (P2003-564005)  
 (86) (22) 出願日 平成15年1月27日 (2003.1.27)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年7月23日 (2004.7.23)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/000804  
 (87) 国際公開番号 W02003/064382  
 (87) 国際公開日 平成15年8月7日 (2003.8.7)  
 (31) 優先権主張番号 60/352,316  
 (32) 優先日 平成14年1月28日 (2002.1.28)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/383,188  
 (32) 優先日 平成14年5月24日 (2002.5.24)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 597011463  
 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト  
 スイス国、4 O 5 6 バーゼル、リヒトシ  
 ユトラーセ 3 5  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稔  
 (74) 代理人 100067035  
 弁理士 岩崎 光隆  
 (74) 代理人 100064610  
 弁理士 中嶋 正二  
 (74) 代理人 100072730  
 弁理士 小島 一晃

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 有機化合物の製造方法

## (57) 【要約】

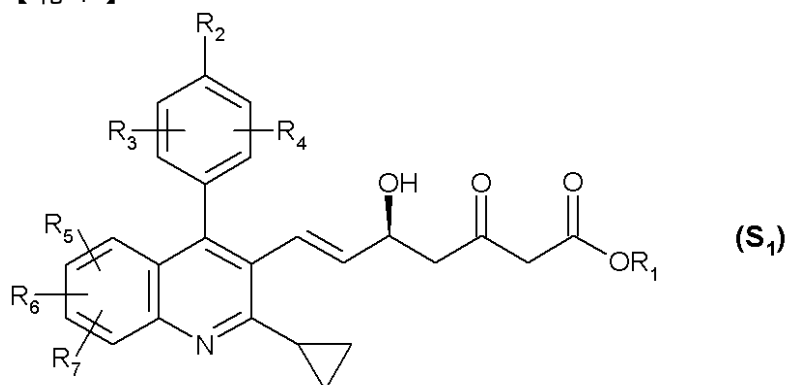
(a) 不活性溶媒中、チタン (I V) 触媒の存在下でジシリルオキシジエンをアルデヒドと縮合させて 5 (S) - ヒドロキシ - 3 - ケトエステルを形成すること ; (b) ジ (低級アルキル) メトキシボランの存在下で 5 (S) - ヒドロキシ - 3 - ケトエステルを 3 (R) , 5 (S) - ジヒドロキシエステルへと還元すること ; および (c) 水性塩基の存在下で 3 (R) , 5 (S) - ジヒドロキシエステルを加水分解してアルカリ金属塩を形成することを含む、アルカリ金属塩の製造方法。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

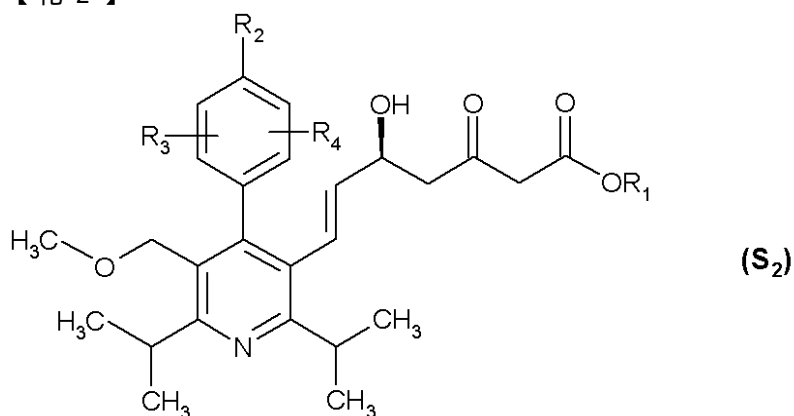
下記式 ( S<sub>1</sub> )、( S<sub>2</sub> ) または ( S<sub>3</sub> ) :

## 【化 1】



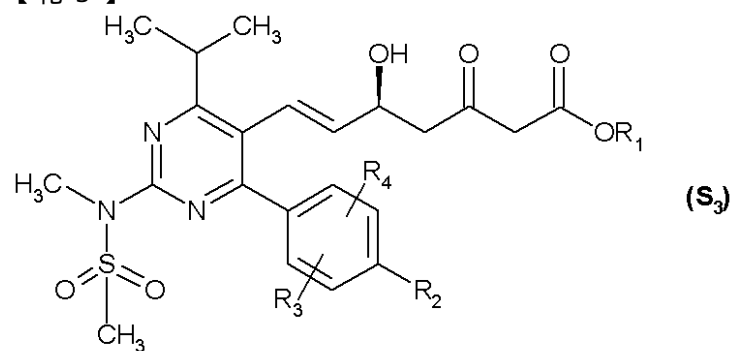
10

## 【化 2】



20

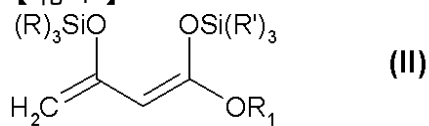
## 【化 3】



30

を有する化合物を製造するための方法であって、式 ( I I )

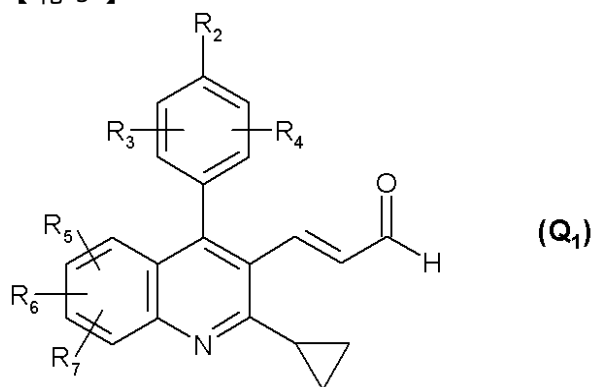
## 【化 4】



40

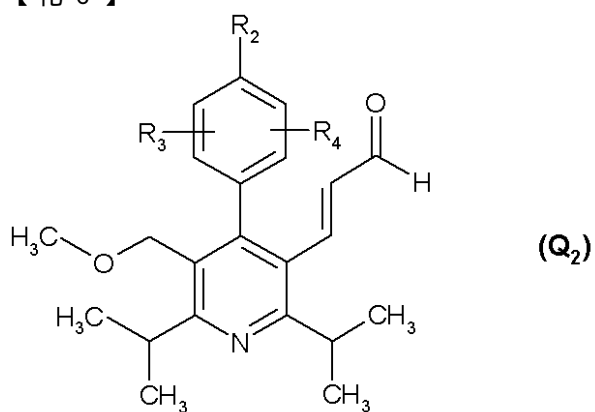
を有するジシリルオキシジエンを下記式 ( Q<sub>1</sub> )、( Q<sub>2</sub> ) または ( Q<sub>3</sub> )

## 【化 5】



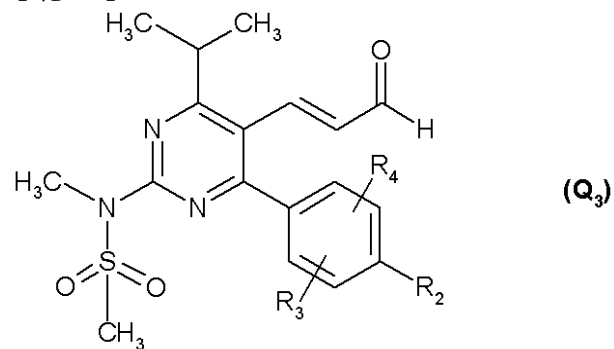
10

## 【化 6】



20

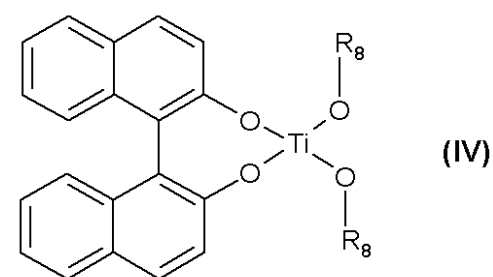
## 【化 7】



30

を有するアルデヒドと、不活性溶媒中、式 (I V)

## 【化 8】



40

のチタン (I V) 触媒の存在下で縮合させて式 (S<sub>1</sub>)、(S<sub>2</sub>) または (S<sub>3</sub>) を有する 5 (S) - ヒドロキシ - 3 - ケトエステルを得ることを含む方法

[ 式中、R<sub>1</sub> は独立して非置換または置換アルキル、シクロアルキルまたはアラルキルであり；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、所

50

望により置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアラルキル、所望により置換されていてもよいアルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクロオキシまたはヘテロアラルコキシであり；

R<sub>8</sub> は低級アルキルであり；ピナフチル部分は S - 配置にあり；

R および R' は独立して低級アルキルであり；かつ、

M はナトリウム、リチウムまたはカリウムである ]。

【請求項 2】

反応混合物中に最初に存在する式 ( I I ) のジシリルオキシジエンと式 ( Q<sub>1</sub> )、( Q<sub>2</sub> ) または ( Q<sub>3</sub> ) のアルデヒドのモル比が 1 : 1 ~ 6 : 1 の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

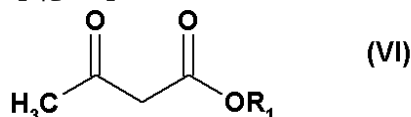
10

【請求項 3】

式 ( I I ) のジシリルオキシジエンが、

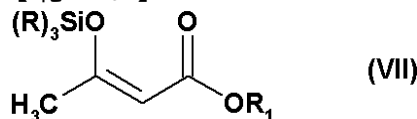
( a ) 式 ( V I )

【化 9】



のアセトアセートを、塩基と有機溶媒の存在下でシリル化剤と反応させて式 ( V I I )

【化 10】



20

を有するシリルエノールエーテルを形成すること；および

( b ) この式 ( V I I ) を有するシリルエノールエーテルを不活性溶媒中で塩基およびシリル化剤で処理して式 ( I I ) のジシリルオキシジエンを形成すること

により製造される、請求項 1 に記載の方法

[ 式中、R<sub>1</sub> は独立して非置換または置換アルキル、シクロアルキルまたはアラルキルであり；かつ、

30

R は低級アルキルである ]。

【請求項 4】

ステップ ( a ) の有機溶媒がヘキサンであり、ステップ ( b ) の不活性溶媒がジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

ステップ ( a ) の塩基がトリエチルアミンである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

ステップ ( b ) の塩基がリチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス ( トリメチルシリル ) アミド、ナトリウムビス ( トリメチルシリル ) アミド、およびカリウムビス ( トリメチルシリル ) アミドからなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法。

40

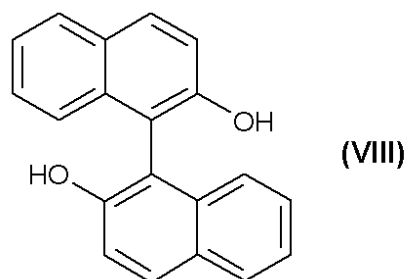
【請求項 7】

シリル化剤が塩化トリメチルシリルまたは塩化トリエチルシリルである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 8】

式 ( I V ) のチタン ( I V ) 触媒が、チタン ( I V ) テトライソプロポキシドを式 ( V I I I )

## 【化 1 1】



の (S) - 2, 2' - ビナフトールと反応させることによりインシツで製造される、請求項 10 1 に記載の方法。

## 【請求項 9】

反応混合物中に最初の存在する式 (I V) のチタン (I V) 触媒と式 (I I) のアルデヒドのモル比が 0.01 : 1 ~ 0.15 : 1 の範囲である、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

$R_1$  が低級アルキルであり、 $R_2$  がハロゲンであり、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  および  $R_7$  が水素である、請求項 1 に記載の方法。

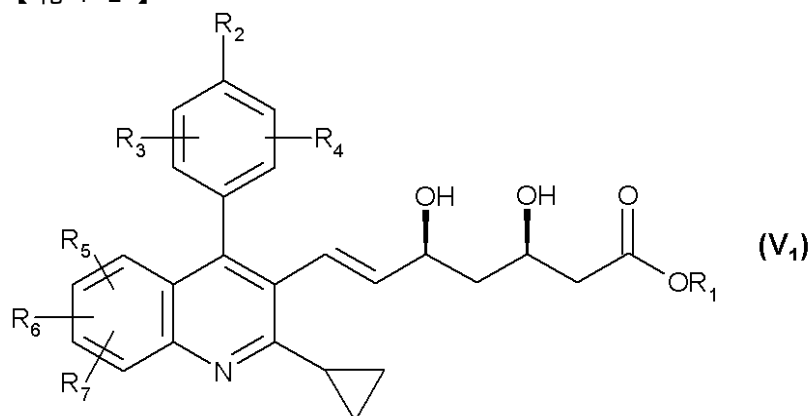
## 【請求項 11】

$R_1$  がエチルであり、 $R_2$  がフッ素である、請求項 10 に記載の方法。

## 【請求項 12】

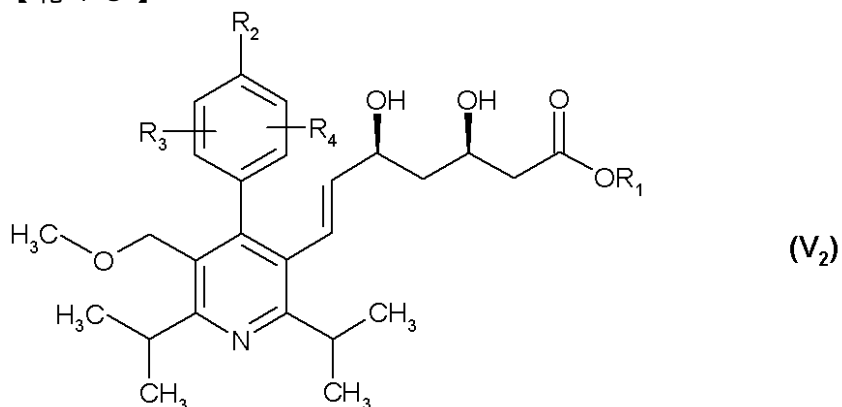
下記式 (V<sub>1</sub>)、(V<sub>2</sub>) または (V<sub>3</sub>)

## 【化 1 2】



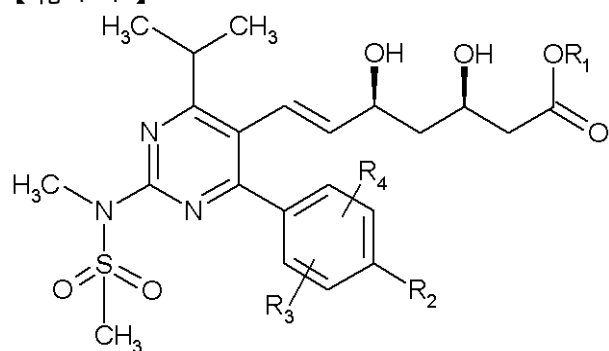
30

## 【化 1 3】



40

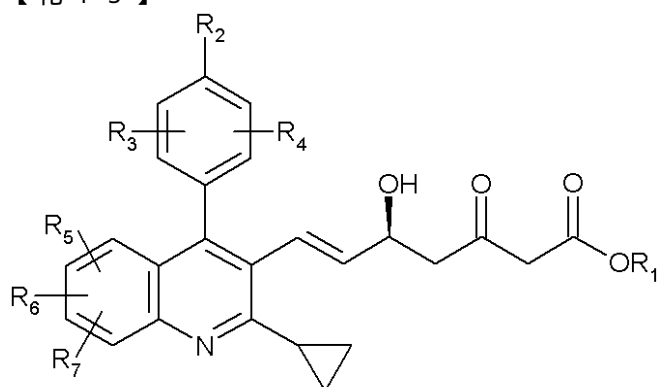
## 【化 1 4】

(V<sub>3</sub>)

10

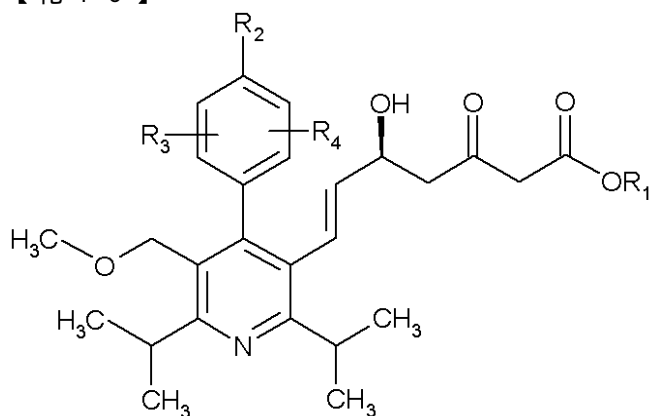
を有する *syn*-3(R), 5(S)-ジヒドロキシエステルを製造するための方法であって、ジ(低級アルキル)メトキシボラン、還元剤および極性溶媒の存在下で式 ( $S_1$ )、( $S_2$ ) または ( $S_3$ ) の化合物を還元することを含み、式 ( $S_1$ )、( $S_2$ ) または ( $S_3$ ) の化合物が以下の通りである方法

## 【化 1 5】

( $S_1$ )

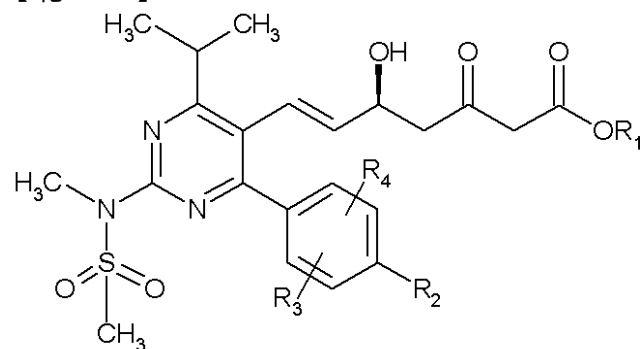
20

## 【化 1 6】

( $S_2$ )

30

## 【化 1 7】

( $S_3$ )

40

50

[ 式中、 $R_1$  は独立して非置換または置換アルキル、シクロアルキルまたはアラルキルであり；かつ、

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  および  $R_7$  は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、所望により置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアラルキル、所望により置換されていてもよいアルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクロオキシまたはヘテロアラルコキシである ]。

【請求項 13】

ジ（低級アルキル）メトキシボランがジエチルメトキシボランまたはジブチル - メトキシボランである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

極性溶媒がテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 12 に記載の方法。

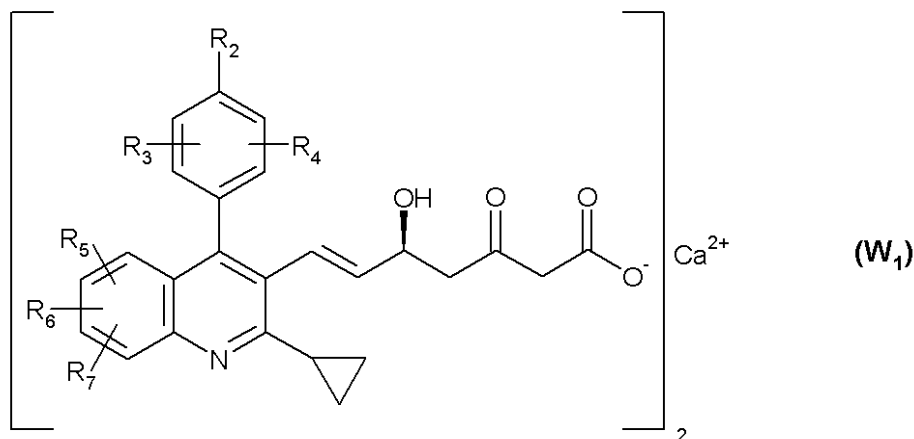
【請求項 15】

還元剤が水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素リチウムである、請求項 12 に記載の方法。

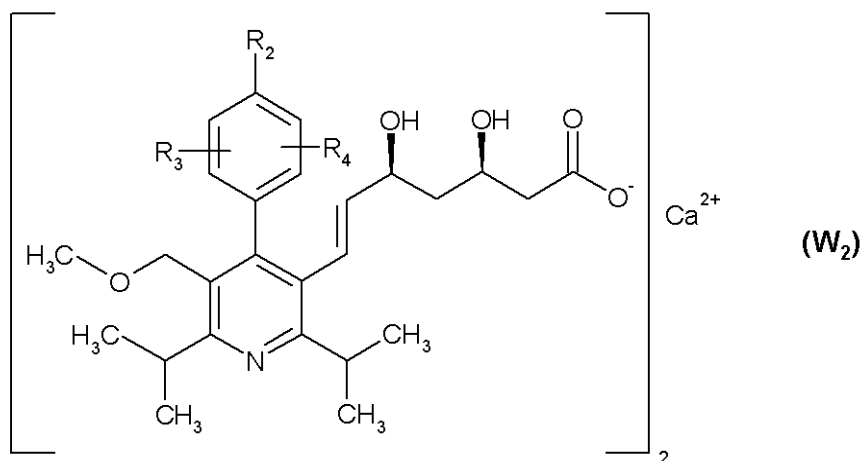
【請求項 16】

下記式 ( $W_1$ )、( $W_2$ ) または ( $W_3$ )

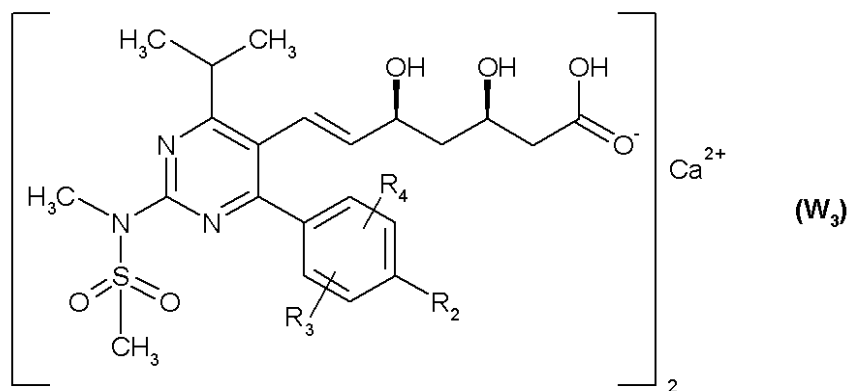
【化 18】



【化 19】



## 【化 2 0】

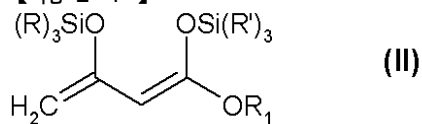


10

を有するカルシウム塩を製造するための方法であって、

(a) 式 (I I)

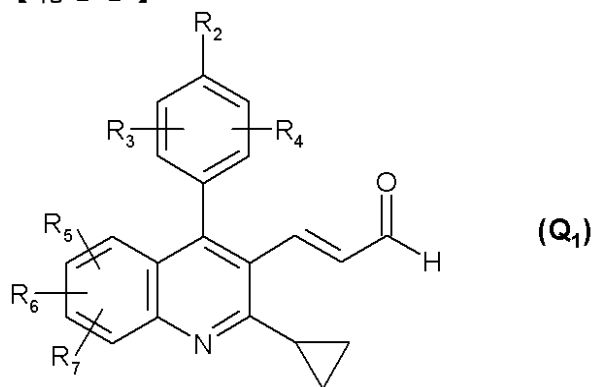
## 【化 2 1】



のジシリルオキシジエンを下記式 (Q<sub>1</sub>)、(Q<sub>2</sub>) または (Q<sub>3</sub>)

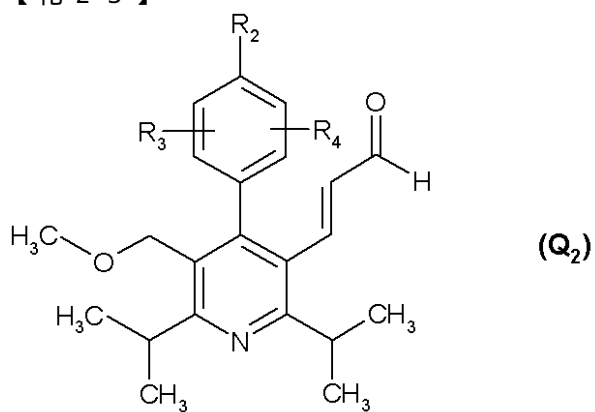
20

## 【化 2 2】



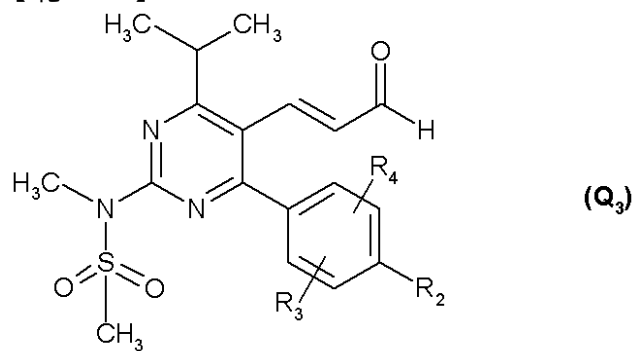
30

## 【化 2 3】



40

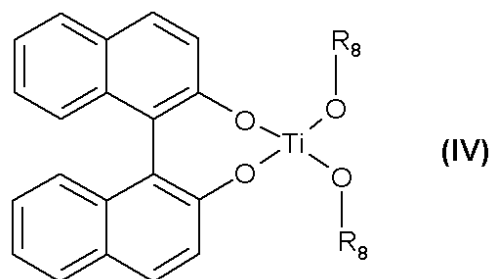
## 【化 2 4】



10

を有するアルデヒドと、不活性溶媒中、式 (I V)

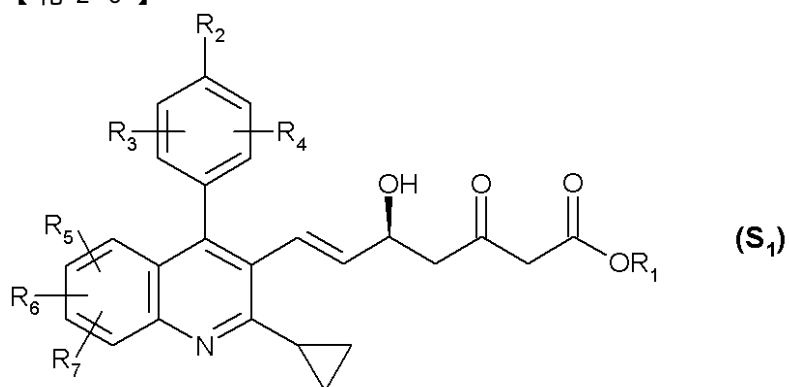
## 【化 2 5】



20

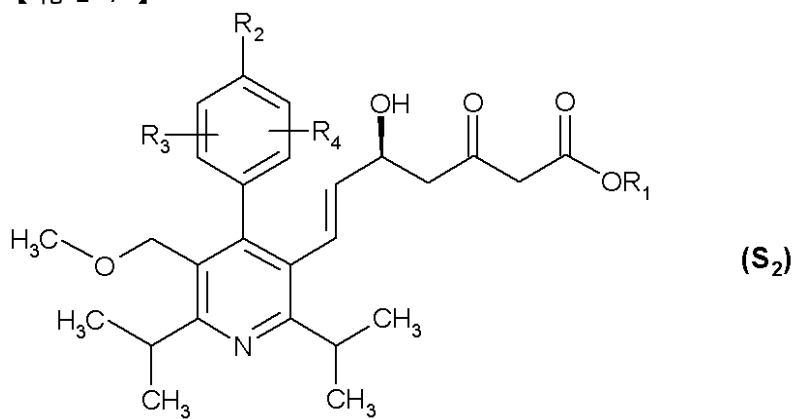
を有するチタン (I V) 触媒の存在下で縮合させて下記式 (S<sub>1</sub>)、(S<sub>2</sub>) または (S<sub>3</sub>)

## 【化 2 6】



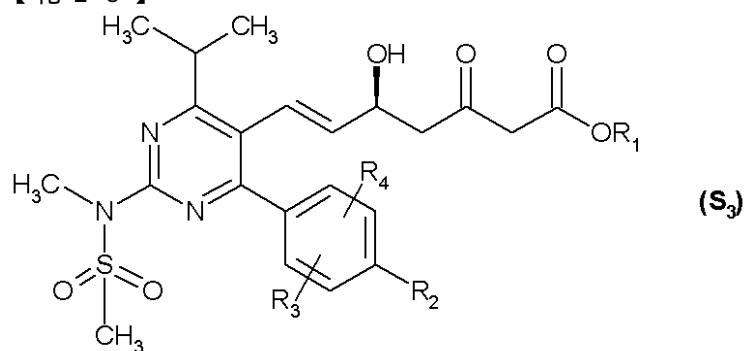
30

## 【化 2 7】



40

## 【化 2 8】

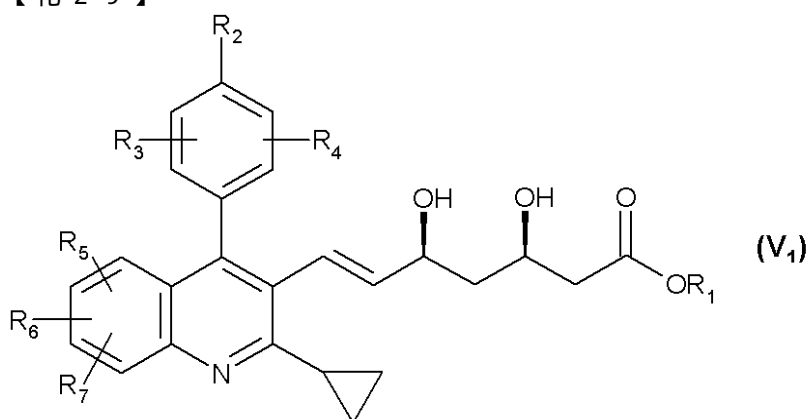


10

を有する 5 ( S ) - ヒドロキシ - 3 - ケトエステルを形成すること ;

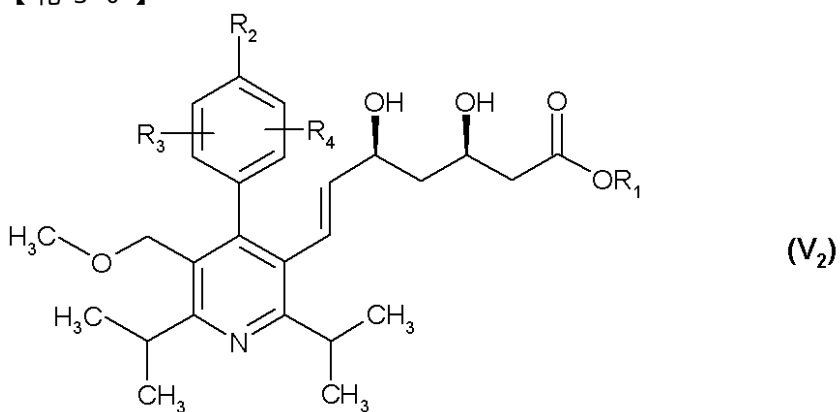
( b ) この式 ( S<sub>1</sub> )、( S<sub>2</sub> ) または ( S<sub>3</sub> ) を有する 5 ( S ) - ヒドロキシ - 3 - ケトエステルを、ジ ( 低級アルキル ) メトキシボランの存在下で 3 ( R )、5 ( S ) - ジヒドロキシエステルへと還元すること [ ここで、3 ( R )、5 ( S ) - ジヒドロキシエステルは下記式 ( V<sub>1</sub> )、( V<sub>2</sub> ) または ( V<sub>3</sub> ) ]

## 【化 2 9】



20

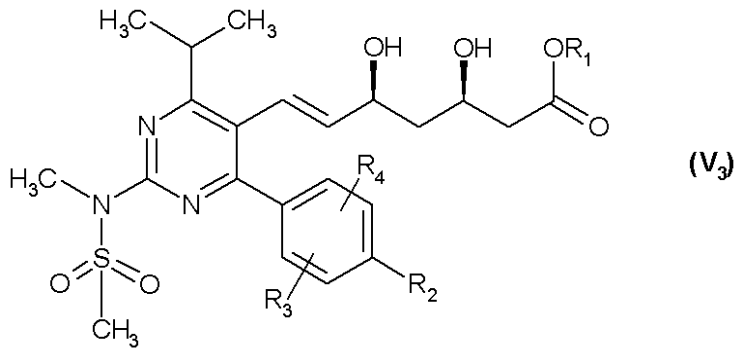
## 【化 3 0】



30

40

## 【化 3 1】

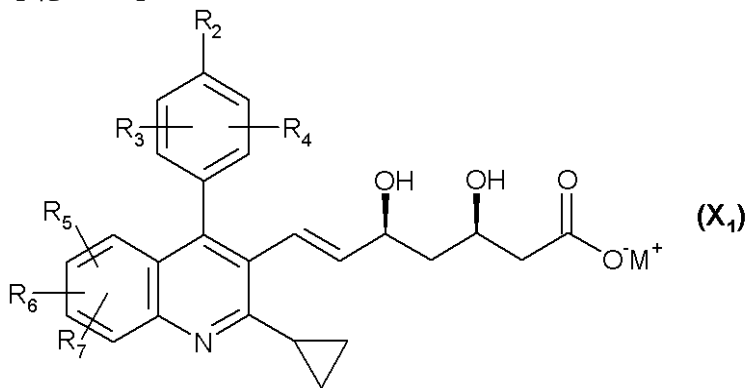


10

を有する]、

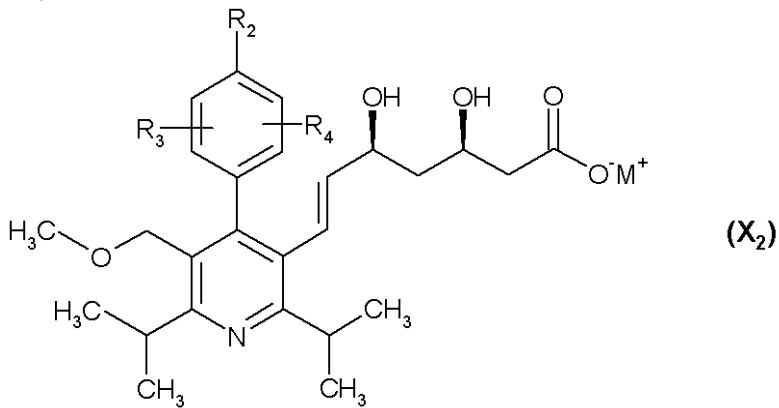
(c) この式 (V<sub>1</sub>)、(V<sub>2</sub>) または (V<sub>3</sub>) を有する 3(R), 5(S) - ジヒドロキシエステルを、水性塩基の存在下で加水分解して下記式 (X<sub>1</sub>)、(X<sub>2</sub>) または (X<sub>3</sub>)

## 【化 3 2】



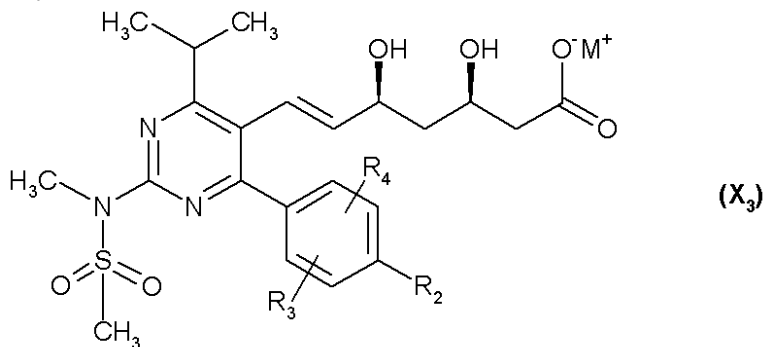
20

## 【化 3 3】



30

## 【化 3 4】



40

50

を有するアルカリ金属塩を形成すること；

(d) この式 (X<sub>1</sub>)、(X<sub>2</sub>) または (X<sub>3</sub>) のアルカリ金属塩を、カルシウム源の存在下で式 (W<sub>1</sub>)、(W<sub>2</sub>) または (W<sub>3</sub>) のカルシウム塩へと変換することを含む方法

[ 式中、R<sub>1</sub> は独立して非置換または置換アルキル、シクロアルキルまたはアラルキルであり；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、所望により置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアラルキル、所望により置換されていてもよいアルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクロオキシまたはヘテロアラルコキシであり；

10

R<sub>8</sub> は低級アルキルであり；ピナフチル部分は S - 配置にあり、

R および R' は独立して低級アルキルであり；かつ、

M はナトリウム、リチウムまたはカリウムである ]。

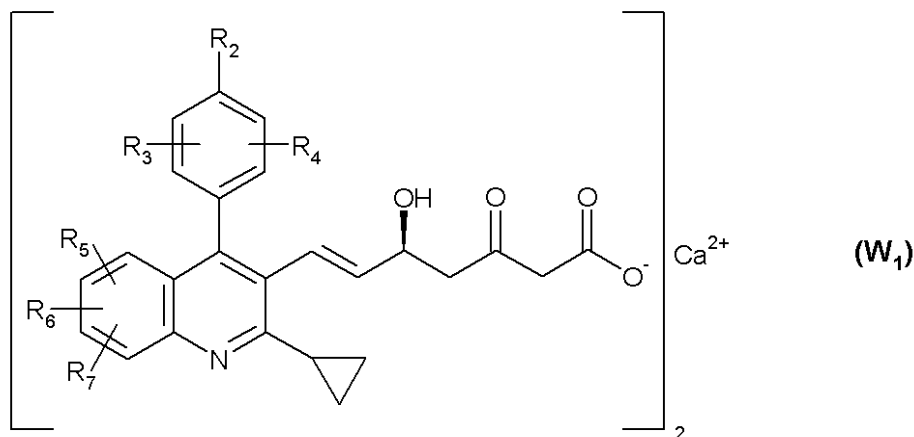
【請求項 17】

ステップ (d) のカルシウム源が塩化カルシウムである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

下記式 (W<sub>1</sub>)、(W<sub>2</sub>) または (W<sub>3</sub>)

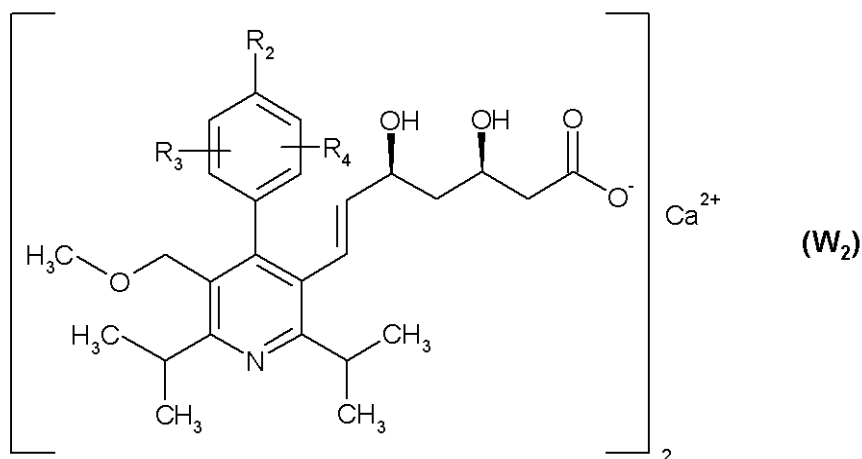
【化 35】



20

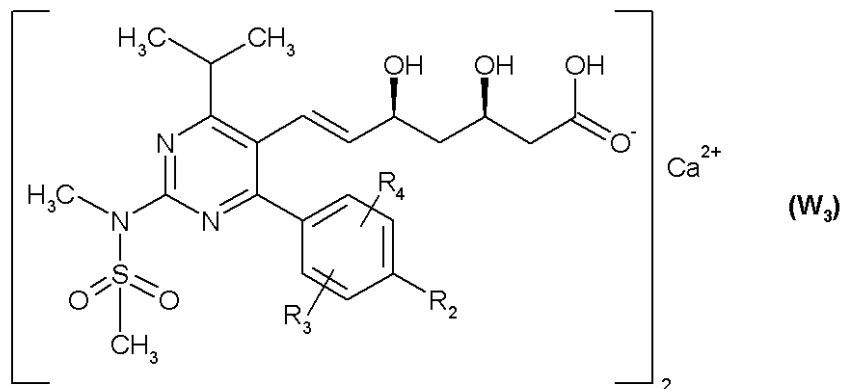
30

【化 36】



40

## 【化 3 7】

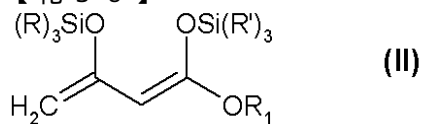


10

を有するカルシウム塩を製造するための方法であって、

(a) 式 (I I)

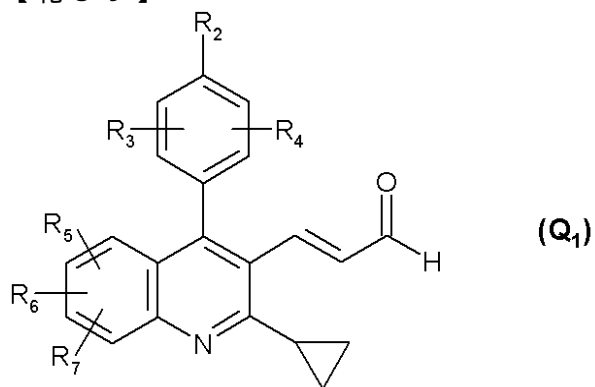
## 【化 3 8】



のジシリルオキシジエンを下記式 (Q<sub>1</sub>)、(Q<sub>2</sub>) または (Q<sub>3</sub>)

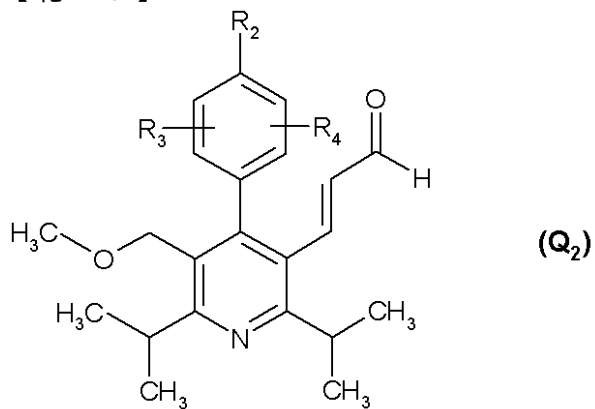
20

## 【化 3 9】



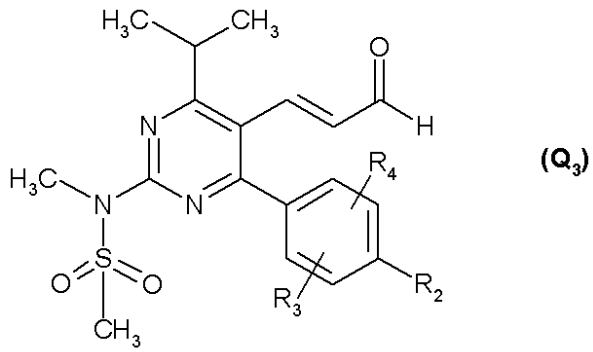
30

## 【化 4 0】



40

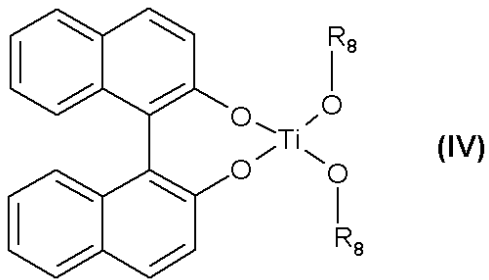
## 【化 4 1】



10

を有するアルデヒドと、不活性溶媒中、式 (I V)

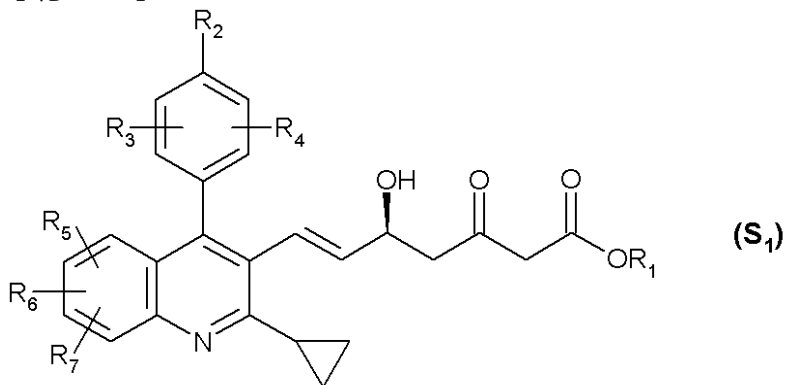
## 【化 4 2】



20

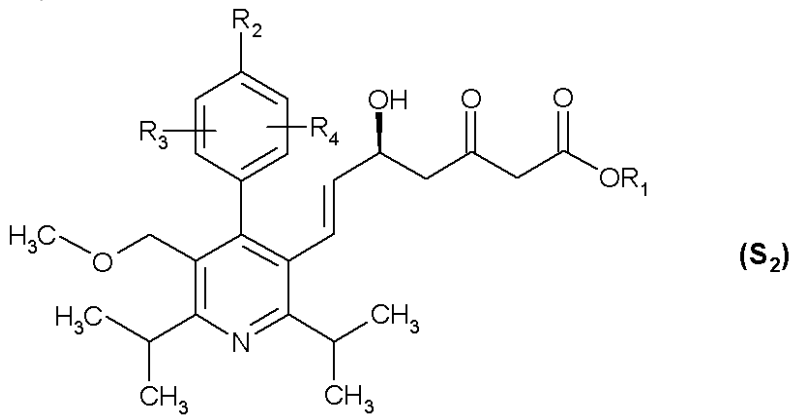
を有するチタン (I V) 触媒の存在下で縮合させて下記式 (S<sub>1</sub>)、(S<sub>2</sub>) または (S<sub>3</sub>)

## 【化 4 3】



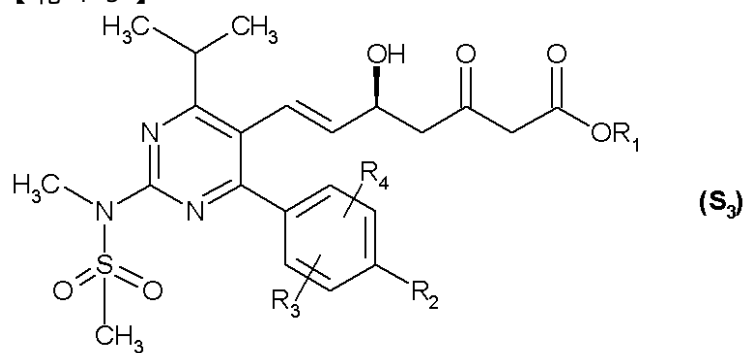
30

## 【化 4 4】



40

## 【化 4 5】

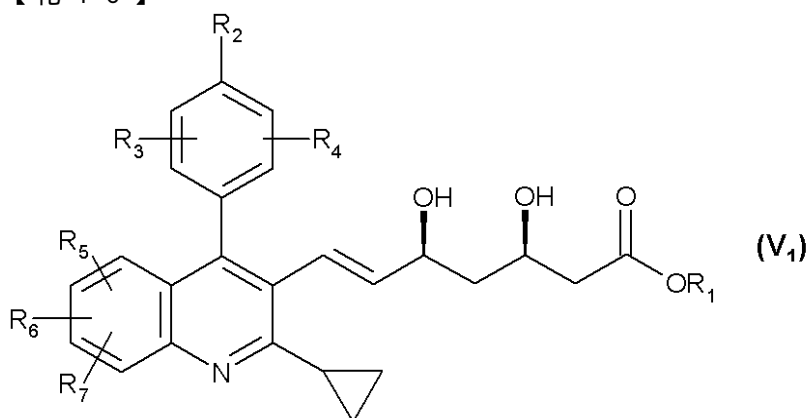


10

を有する 5 ( S ) - ヒドロキシ - 3 - ケトエステルを形成すること ;

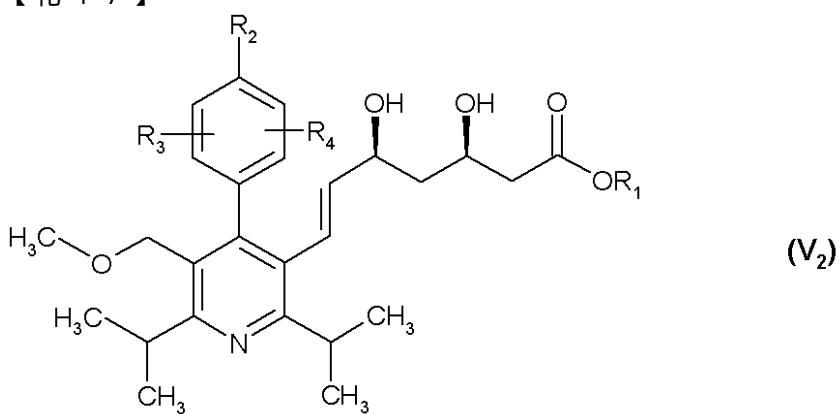
( b ) この式 ( S<sub>1</sub> )、( S<sub>2</sub> ) または ( S<sub>3</sub> ) を有する 5 ( S ) - ヒドロキシ - 3 - ケトエステルを、ジ ( 低級アルキル ) メトキシボランの存在下で還元して下記式 ( V<sub>1</sub> )、( V<sub>2</sub> ) または ( V<sub>3</sub> )

## 【化 4 6】



20

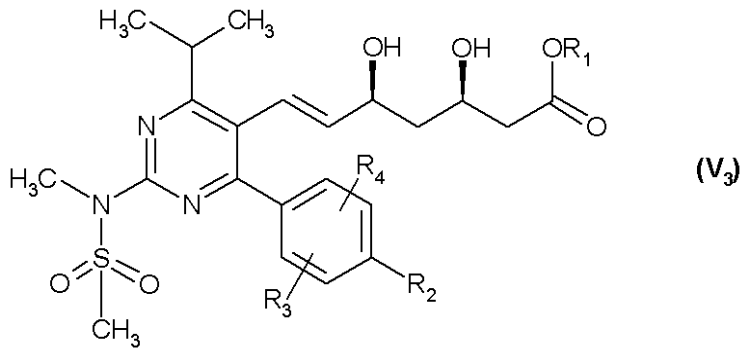
## 【化 4 7】



30

40

## 【化 4 8】

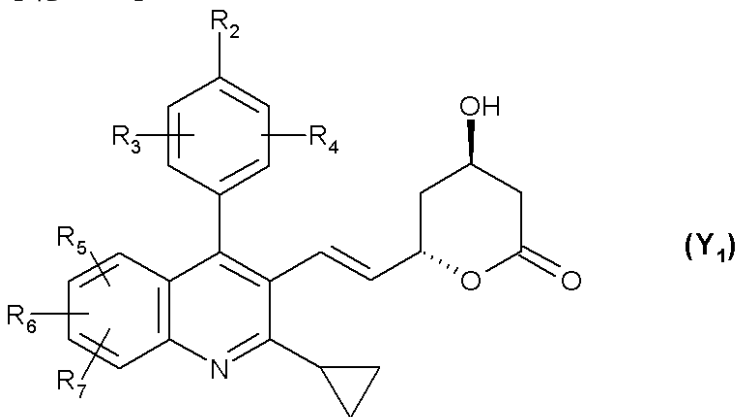


10

を有する 3 ( R ) , 5 ( S ) - ジヒドロキシエステルを形成すること ;

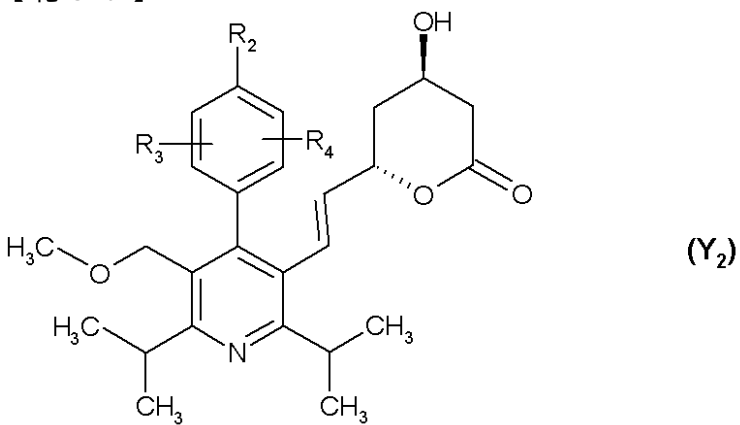
( c ) この式 ( V<sub>1</sub> ) 、 ( V<sub>2</sub> ) または ( V<sub>3</sub> ) を有する 3 ( R ) , 5 ( S ) - ジヒドロキシエステルを、酸および非プロトン性水和性溶媒の存在下で環化して下記式 ( Y<sub>1</sub> ) 、 ( Y<sub>2</sub> ) または ( Y<sub>3</sub> )

## 【化 4 9】



20

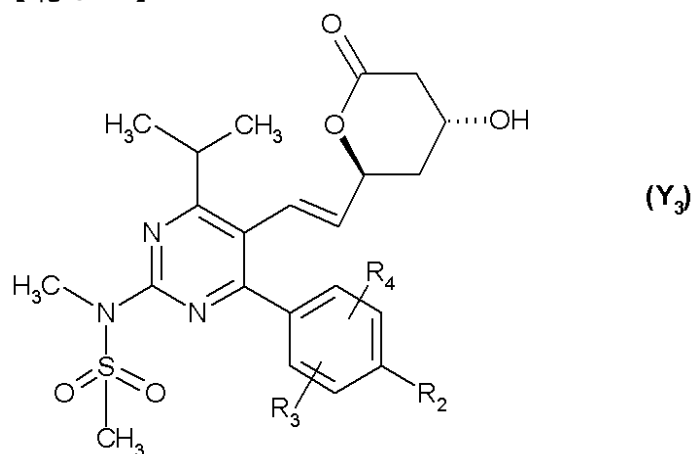
## 【化 5 0】



30

40

## 【化 5 1】

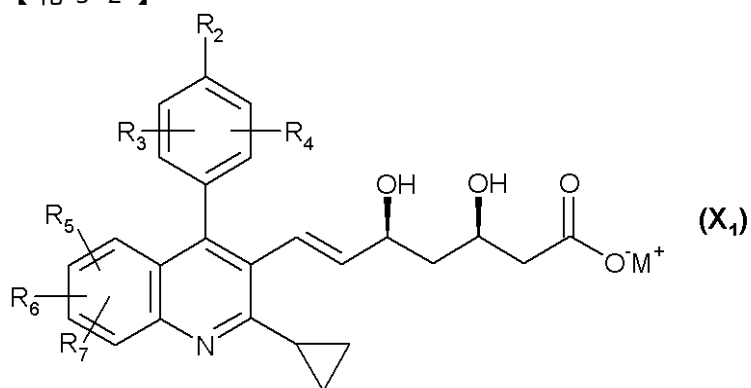


10

を有するラクトンおよびその酸付加塩を形成すること；

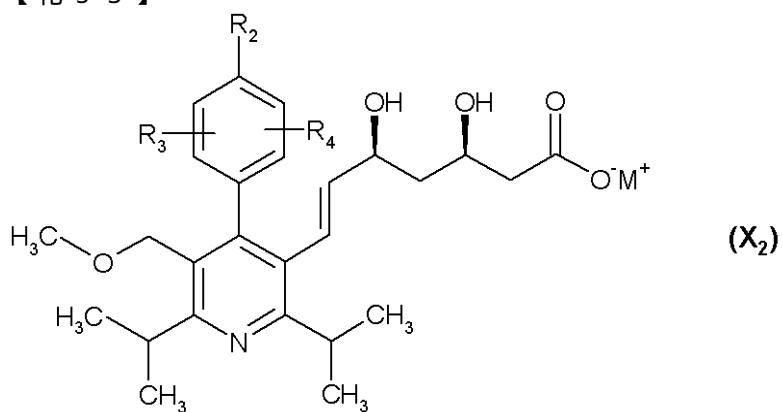
(d) この式 (Y<sub>1</sub>)、(Y<sub>2</sub>) または (Y<sub>3</sub>) を有するラクトンまたはその酸付加塩を、水性塩基の存在下で加水分解して、下記式 (X<sub>1</sub>)、(X<sub>2</sub>) または (X<sub>3</sub>)

## 【化 5 2】



20

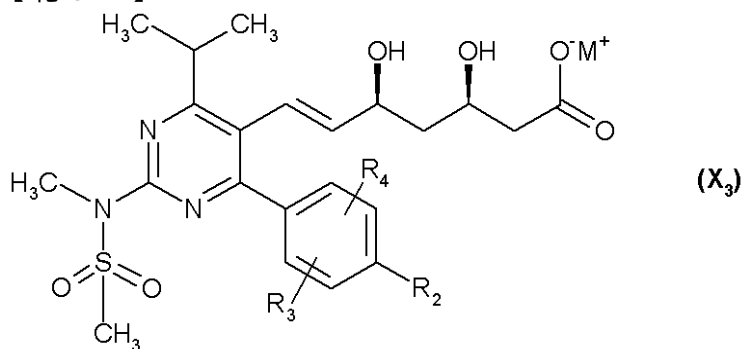
## 【化 5 3】



30

40

## 【化 5 4】



10

を有するアルカリ金属塩を形成すること；および

(e) この式 (X<sub>1</sub>)、(X<sub>2</sub>) または (X<sub>3</sub>) のアルカリ金属塩を、カルシウム源の存在下で式 (W<sub>1</sub>)、(W<sub>2</sub>) または (W<sub>3</sub>) のカルシウム塩へと変換することを含む方法

[ 式中、R<sub>1</sub> は独立して非置換または置換アルキル、シクロアルキルまたはアラルキルであり；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、所望により置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアラルキル、所望により置換されていてもよいアルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクロオキシまたはヘテロアラルコキシであり；

R<sub>8</sub> は低級アルキルであり；ピナフチル部分は S - 配置にあり、

R および R' は独立して低級アルキルであり；かつ、

M はナトリウム、リチウムまたはカリウムである ]。

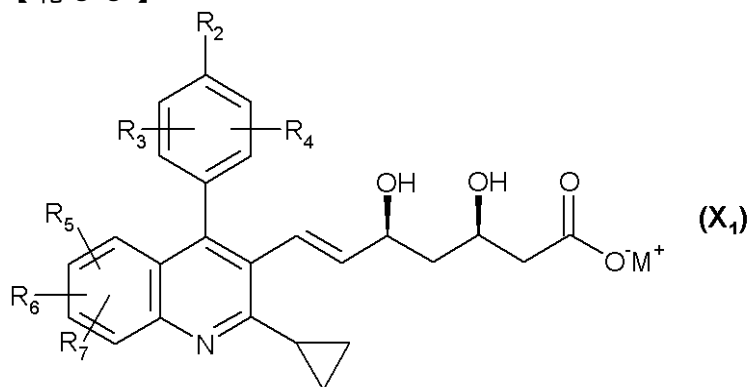
## 【請求項 19】

ステップ (c) の酸が濃塩酸であり、非プロトン性水和性溶媒がアセトニトリルであり、その酸付加塩が塩酸塩である、請求項 18 に記載の方法。

## 【請求項 20】

下記式 (X<sub>1</sub>)、(X<sub>2</sub>) または (X<sub>3</sub>)

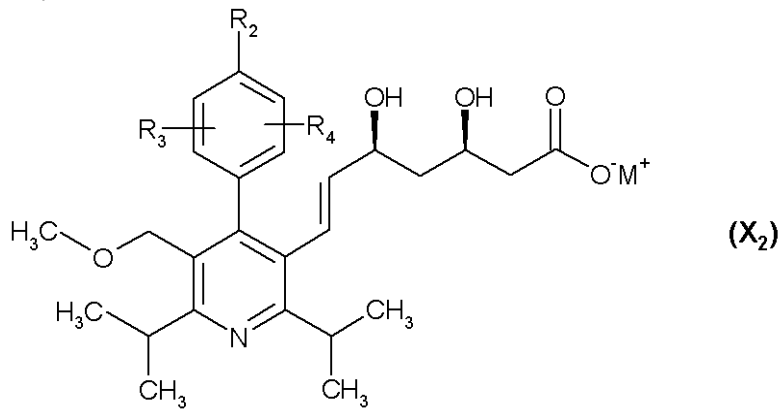
## 【化 5 5】



30

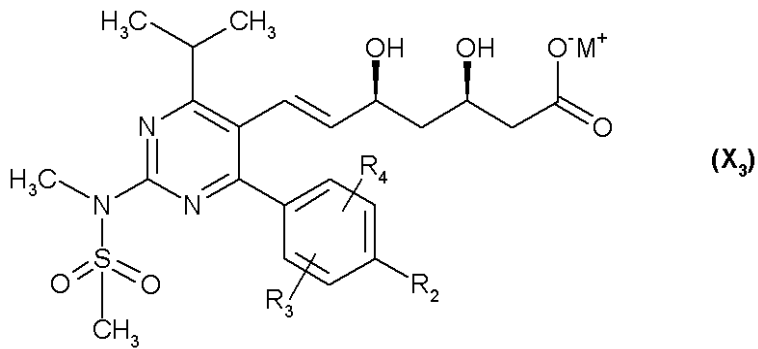
40

## 【化 5 6】



10

## 【化 5 7】

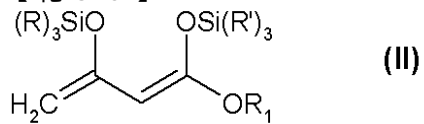


20

を有するアルカリ金属塩を製造するための方法であって、

(a) 式 (I I)

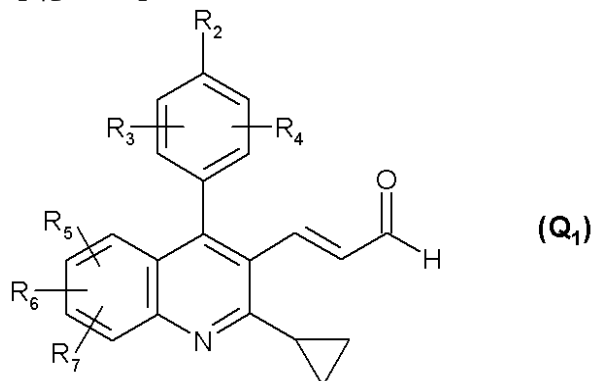
## 【化 5 8】



30

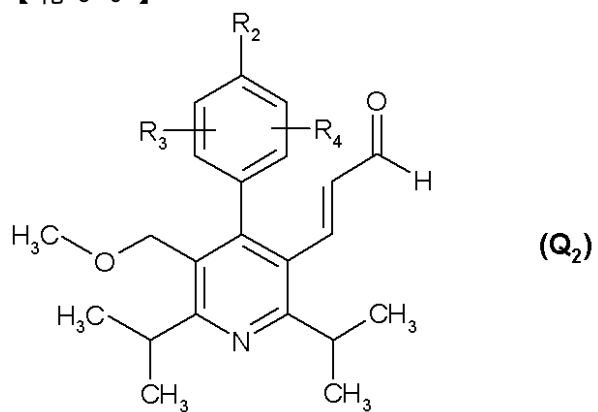
のジシリルオキシジエンを下記式 (Q<sub>1</sub>)、(Q<sub>2</sub>) または (Q<sub>3</sub>)

## 【化 5 9】



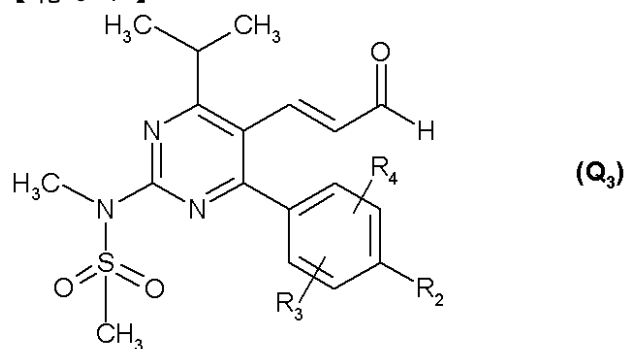
40

## 【化 6 0】



10

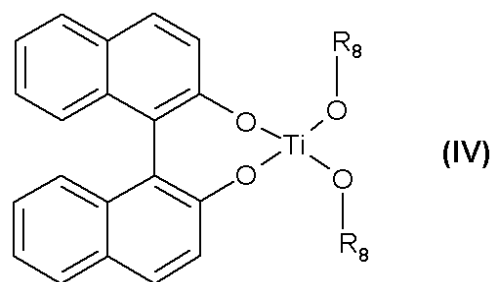
## 【化 6 1】



20

のアルデヒドと、不活性溶媒中、式 (I V)

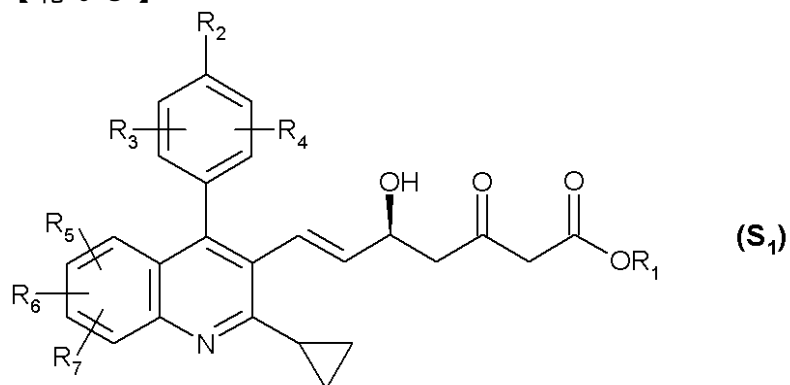
## 【化 6 2】



30

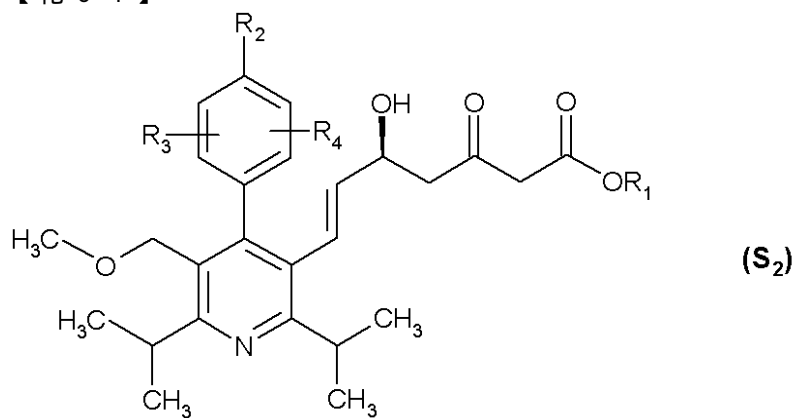
のチタン (I V) 触媒の存在下で縮合させて下記式 (S<sub>1</sub>)、(S<sub>2</sub>) または (S<sub>3</sub>)

## 【化 6 3】



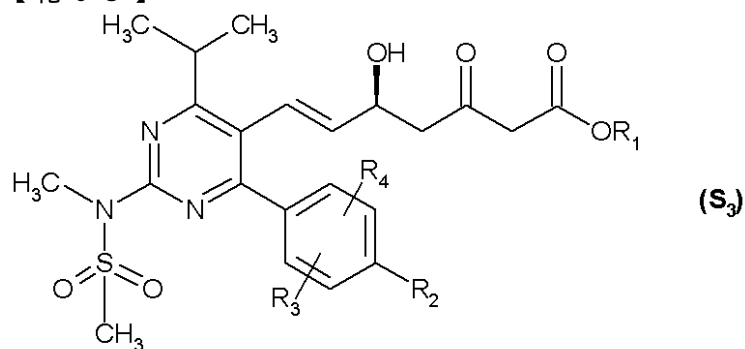
40

## 【化 6 4】



10

## 【化 6 5】

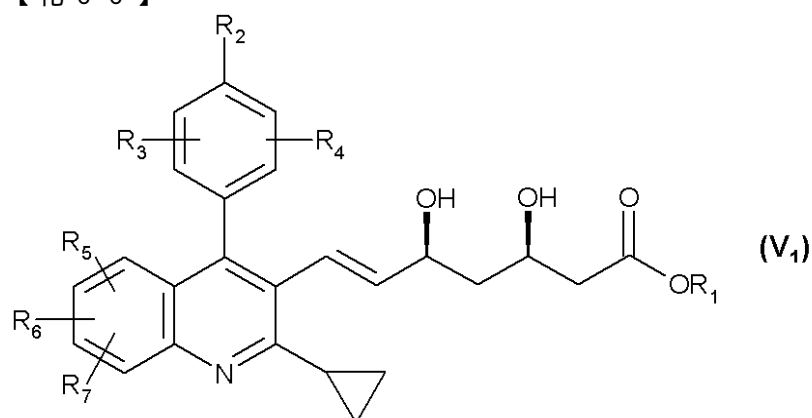


20

を有する 5 ( S ) - ヒドロキシ - 3 - ケトエステルを形成すること ;

( b ) この式 ( S<sub>1</sub> )、( S<sub>2</sub> ) または ( S<sub>3</sub> ) を有する 5 ( S ) - ヒドロキシ - 3 - ケトエステルを、ジ ( 低級アルキル ) メトキシボランの存在下で 3 ( R )、5 ( S ) - ジヒドロキシエステルへと還元すること [ ここで、3 ( R )、5 ( S ) - ジヒドロキシエステルは下記式 ( V<sub>1</sub> )、( V<sub>2</sub> ) または ( V<sub>3</sub> )

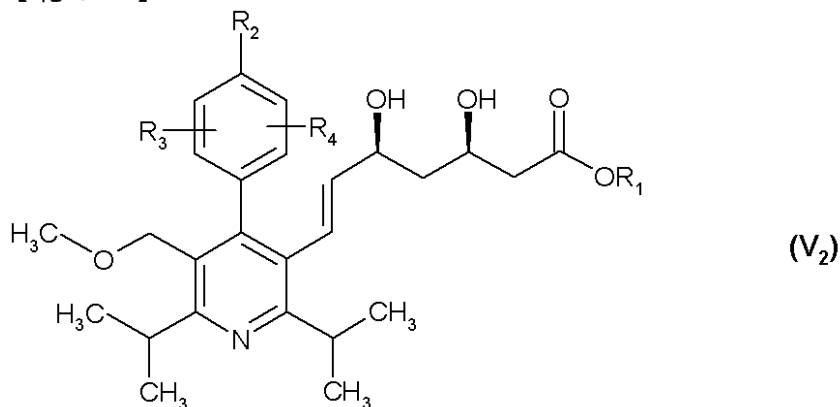
## 【化 6 6】



30

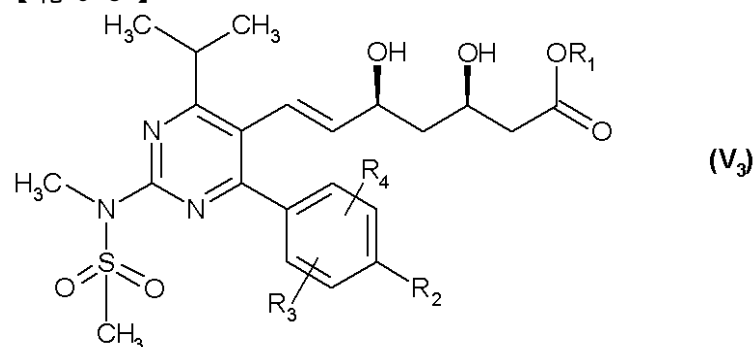
40

## 【化 6 7】



10

## 【化 6 8】



20

を有する ] ;

(c) この式 (V<sub>1</sub>)、(V<sub>2</sub>) または (V<sub>3</sub>) を有する 3 (R)、5 (S) - ジヒドロキシエステルを、水性塩基の存在下で加水分解して式 (X<sub>1</sub>)、(X<sub>2</sub>) または (X<sub>3</sub>) を有するアルカリ金属塩を形成することを含む方法

[ 式中、R<sub>1</sub> は独立して非置換または置換アルキル、シクロアルキルまたはアラルキルであり ;

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、所望により置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアラルキル、所望により置換されていてもよいアルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクロオキシまたはヘテロアラルコキシであり ;

R<sub>8</sub> は低級アルキルであり ; ピナフチル部分は S - 配置にあり、

R および R' は独立して低級アルキルであり ; かつ、

M はナトリウム、リチウムまたはカリウムである ]。

## 【請求項 2 1】

ステップ (c) の水性塩基が水酸化ナトリウムであり、M がナトリウムを表す、請求項 2 0 に記載の方法。

## 【請求項 2 2】

ステップ (a) にモレキュラーシーブをさらに含む、請求項 2 0 に記載の方法。

## 【請求項 2 3】

ステップ (a) でモレキュラーシーブを用いる前にモレキュラーシーブに水が添加される、請求項 2 2 に記載の方法。

## 【請求項 2 4】

モレキュラーシーブの水分含量がチタン (IV) 触媒の総重量に対して約 1 重量 % ~ 約 15 重量 % である、請求項 2 3 に記載の方法。

## 【請求項 2 5】

モレキュラーシーブの水分含量が約 2.6 重量 % ~ 約 10 重量 % である、請求項 2 4 に記載の方法。

50

## 【請求項 26】

モレキュラーシーブが、ステップ (a) が行われる反応容器の外部の固定床に置かれ、ステップ (a) の反応混合物がその固定床を通過する、請求項 22 に記載の方法。

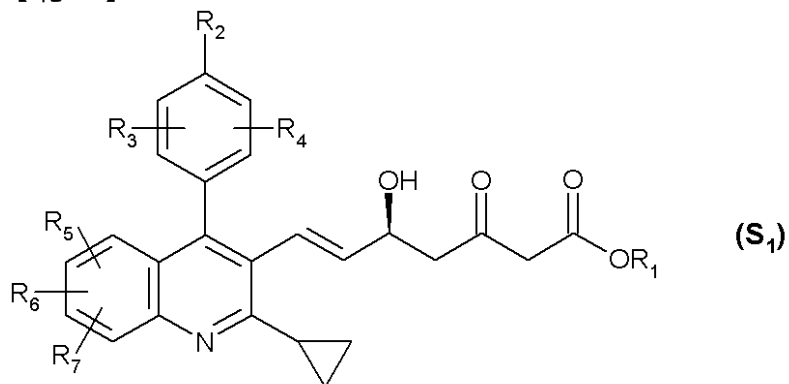
## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

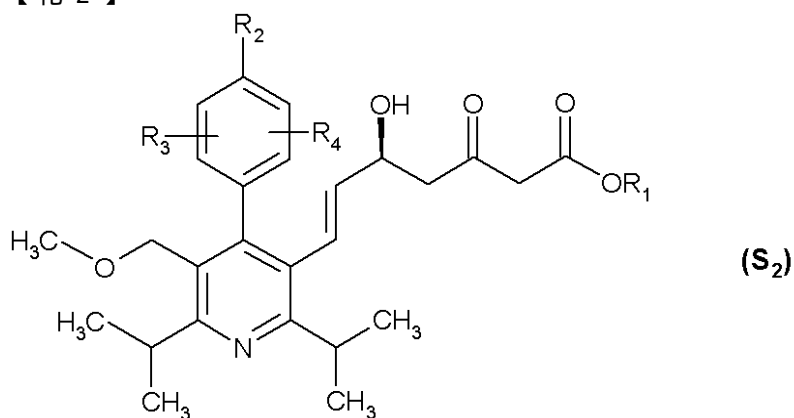
一実施形態では、本発明は、下記式 (S<sub>1</sub>)、(S<sub>2</sub>) または (S<sub>3</sub>)

## 【化 1】



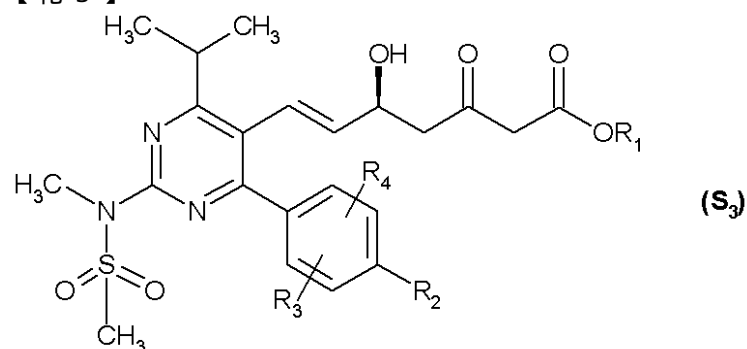
10

## 【化 2】



20

## 【化 3】



30

40

[ 式中、R<sub>1</sub> は独立して非置換または置換アルキル、シクロアルキルまたはアラルキルであり；かつ

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、所望により置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアラルキル、所望により置換されていてもよいアルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクロオキシまたはヘテロアラルコキシである ]

を有する化合物を製造するための鏡像異性体選択的方法を提供する。

## 【0002】

50

以下に、本発明の化合物を記載するために用いる種々の用語の定義を示す。これらの定義は、個々に、あるいはもっと大きな基の一部として特定の例でそうではないと断りのない限り、本明細書を通じてそれらが用いられる用語に当てはまる。

【0003】

「所望により置換されていてもよいアルキル」とは、1～20個の炭素原子、好ましくは1～7個の炭素原子を有する非置換または置換直鎖または分枝鎖炭化水素をさす。非置換アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチルなどが挙げられる。置換アルキル基としては、限定されるものではないが、以下の基：ハロ、ヒドロキシ、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルチオ、アルキルチオノ、スルホニル、ニトロ、シアノ、アルコキシカルボニル、アリール、アラルコキシ、ヘテロシクリル（インドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジル、ピペリジル、モルホリニルなどの1以上により置換されたアルキル基が挙げられる。

10

【0004】

「低級アルキル」とは、1～7個の炭素原子、好ましくは1～4個の炭素原子を有する上記のようなアルキル基をさす。

【0005】

「ハロゲン」または「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素をさす。

【0006】

「アルケニル」とは、少なくとも2個の炭素原子を有し、さらに結合点（attachment point）に少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む上記アルキル基のいずれかをさす。2～4個の炭素原子を有する基が好ましい。

20

【0007】

「アルキニル」とは、少なくとも2個の炭素原子を有し、さらに結合点に少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含む上記アルキル基のいずれかをさす。2～4個の炭素原子を有する基が好ましい。

【0008】

「シクロアルキル」とは、各々アルキル、ハロ、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、ニトロ、シアノ、アルコキシカルボニル、スルホニル、ヘテロシクリルなど、1以上の置換基により置換されていてもよい3～12個の炭素原子の、所望により置換されていてもよい単環式、二環式または三環式炭化水素基をさす。

30

【0009】

単環式炭化水素基の例としては、限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルなどが挙げられる。

【0010】

二環式炭化水素の例としては、ボルニル、インジル、ヘキサヒドロインジル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、ビスクロ[2.1.1]ヘキシル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプテニル、6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプチル、2,6,6-トリメチルビスクロ[3.1.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチルなどが挙げられる。

40

【0011】

三環式炭化水素の例としては、アダマンチルなどが挙げられる。

【0012】

「アルコキシ」とは、アルキル-O-をさす。

【0013】

「アルキルチオ」とは、アルキル-S-をさす。

【0014】

「アルキルチオノ」とは、アルキル-S(O)-をさす。

50

## 【0015】

「トリアルキルシリル」とは、(アルキル)<sub>3</sub>Si-をさす。

## 【0016】

「トリアルキルシリルオキシ」とは、(アルキル)<sub>3</sub>SiO-をさす。

## 【0017】

「アルキルスルホニル」とは、アルキル-S(O)<sub>2</sub>-をさす。

## 【0018】

「スルホニル」とは、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アラルキルスルホニル、ヘテロアラルキルスルホニルなどをさす。

## 【0019】

「アリール」とは、各々アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、チオール、アルキルチオ、ニトロ、シアノ、スルホニル、ヘテロシクリルなどの1～4個の置換基により所望により置換されていてもよい、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、ピフェニルおよびジフェニル基のような環部分に6～12個の炭素原子を有する単環式または二環式芳香族炭化水素基をさす。

10

## 【0020】

「単環式アリール」とは、アリールについて記載したように、所望により置換されていてもよいフェニルをさす。

## 【0021】

「アラルキル」とは、アルキル基を介して直接結合しているアリール基をさし、たとえばベンジルである。

20

## 【0022】

「アラルキルチオ」とは、アラルキル-S-をさす。

## 【0023】

「アラルコキシ」とは、アルコキシ基を介して直接結合しているアリール基をさす。

## 【0024】

「アリールスルホニル」とは、アリール-S(O)<sub>2</sub>-をさす。

## 【0025】

「アリールチオ」とは、アリール-S-をさす。

## 【0026】

「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクロ」とは、所望により置換されていてもよい完全飽和または不飽和、芳香族または非芳香族環式基をさし、例えば、4～7員単環、7～12員二環または10～15員三環構造があり、少なくとも1つの炭素原子を含む環に少なくとも1つのヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含む複素環式基の各環は窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1、2または3個のヘテロ原子を有してよく、ここで窒素および硫黄ヘテロ原子はまた所望により酸化されていてもよい。この複素環式基はヘテロ原子または炭素原子において結合していてもよい。

30

## 【0027】

「ヘテロアリール」とは、芳香族複素環、例えばピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾフリルなどのような単環式または二環式アリールをさし、所望により例えば低級アルキル、低級アルコキシまたはハロにより置換されていてもよい。

40

## 【0028】

「ヘテロアリールスルホニル」とは、ヘテロアリール-S(O)<sub>2</sub>-をさす。

## 【0029】

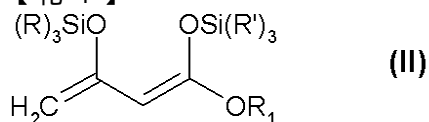
「ヘテロアラルキル」とは、アルキル基を介して直接結合しているヘテロアリール基をさす。

## 【0030】

50

よって、式 (S<sub>1</sub>)、(S<sub>2</sub>) または (S<sub>3</sub>) を有する化合物は、まず式 (I I)

【化 4】



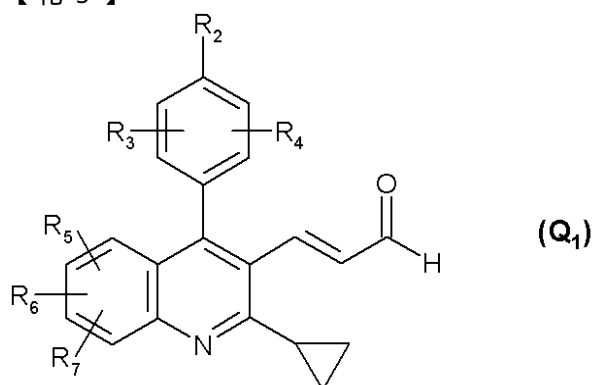
[ 式中、R<sub>1</sub> は独立して非置換または置換アルキル、シクロアルキルまたはアラルキルであり；

R および R' は独立して低級アルキル、好ましくはエチルまたはメチルであり、R および R' は同一であっても異なってもよい ]

10

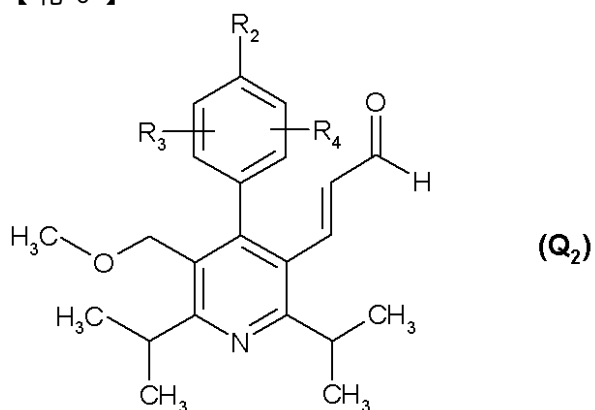
を有するジシリルオキシジエンを下記式 (Q<sub>1</sub>)、(Q<sub>2</sub>) または (Q<sub>3</sub>)

【化 5】



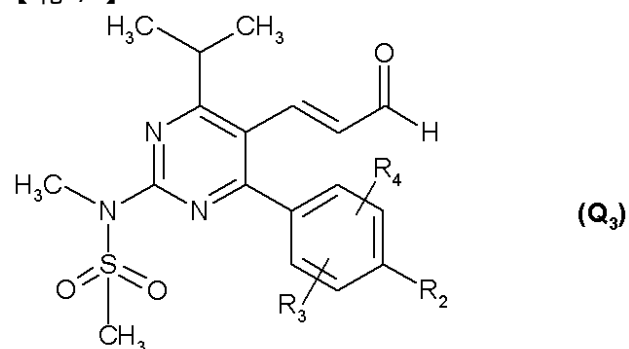
20

【化 6】



30

【化 7】

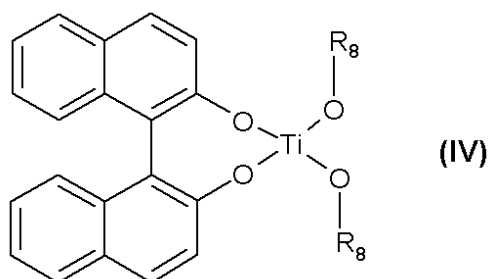


40

[ 式中、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> は式 (S<sub>1</sub>)、(S<sub>2</sub>) または (S<sub>3</sub>) に関して定義されたような意味を有する ]

を有するアルデヒドと、不活性溶媒中、式 (I V)

## 【化 8】



[ 式中、 $R_8$  は低級アルキルであり、ビナフチル部分は S - 配置にある ]  
 を有するチタン (IV) 触媒の存在下で縮合させて式 (S<sub>1</sub>)、(S<sub>2</sub>) または (S<sub>3</sub>)  
 を有する化合物を高い化学収率かつ鏡像異性体的純度で得ることにより製造され得る。

10

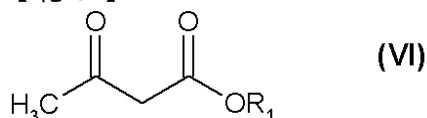
## 【0031】

上記のアルドール縮合において、反応混合物中に最初に存在する式 (II) のジシリル  
 オキシジエンと式 (Q<sub>1</sub>)、(Q<sub>2</sub>) または (Q<sub>3</sub>) を有するアルデヒドのモル比が 1 :  
 1 ~ 6 : 1、好ましくは 1 : 1 ~ 4 : 1、より好ましくは 1.5 : 1 ~ 3 : 1 の範囲である。

## 【0032】

式 (II) のジシリルオキシジエンが、式 (VI)

## 【化 9】



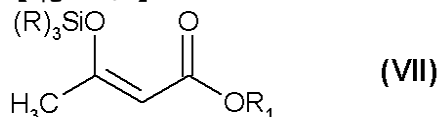
20

[ 式中、 $R_1$  は独立して非置換または置換アルキル、シクロアルキルまたはアラルキルで  
 ある ]

を有するアセトアセートを、有機溶媒 (ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロ  
 フラン、ジエチルエーテルまたはジクロロメタンなど、好ましくはヘキサン) 中、約 - 2  
 5 ~ 約 30 の範囲の温度、塩基 (トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンま  
 たは N - メチルモルホリンなど、好ましくはトリエチルアミンなど) の存在下でシリル化  
 剤 (塩化トリ (低級アルキル) シリルまたはトリフルオロメタンスルホン酸トリ (低級アル  
 キル) シリル、好ましくは塩化トリメチルシリルまたは塩化トリエチルシリル) と反応  
 させて式 (VII) を得る。

30

## 【化 10】



[ 式中、 $R_1$  は独立して非置換または置換アルキル、シクロアルキルまたはアラルキルで  
 あり ; かつ、

$R$  は低級アルキルである ]

40

のシリルエノールエーテルを形成することにより製造され得る。

## 【0033】

この式 (VII) のシリルエノールエーテルを次に、不活性溶媒 (ジエチルエーテルま  
 たはテトラヒドロフランなど、好ましくはテトラヒドロフラン) 中、約 - 40 ~ 約 - 1  
 00 の範囲の温度で、塩基 (リチウムジイソプロピルアミドまたはリチウム、ナトリウ  
 ムもしくはカリウムビス (トリメチルシリル) アミドなど、好ましくはリチウムジイソ  
 プロピルアミド) で処理した後、シリル化剤 (塩化トリ (低級アルキル) シリルまたはトリ  
 フルオロメタンスルホン酸トリ (低級アルキル) シリルなど、好ましくは塩化トリメチル  
 シリルまたは塩化トリエチルシリル) を加えて式 (II) のジシリルオキシジエンを形成  
 すればよい。

50

## 【0034】

リチウムジイソプロピルアミドは当技術分野で周知の、または本明細書の実施例で例示したような条件下でジイソプロピルアミンおよび *n*-ブチルリチウムからインシツ (in situ) にて生成し得る。

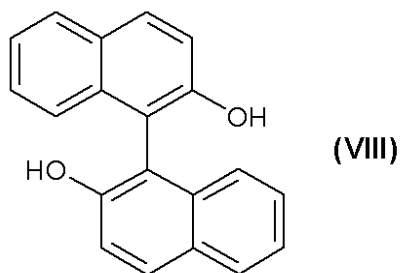
## 【0035】

上記のアルドール縮合に最初に存在する式 (IV) のチタン (IV) 触媒と式 (II) のアルデヒドのモル比は 0.01:1 ~ 0.15:1、好ましくは 0.04:1 ~ 0.1:1 の範囲である。

## 【0036】

式 (IV) のチタン (IV) 触媒は、 $Ti(OR_8)_4$  (ここで、 $R_8$  は低級アルキル、好ましくはイソプロピルである) を式 (VII) 10

## 【化11】



20

の (S)-2,2'-ビナフトールと反応させることによりインシツで製造され得る。

式 (VII) の (S)-2,2'-ビナフトールは例えば Karlshamns から商標 BINOL として市販されており、チタン (IV) テトラ-アルコキシド、好ましくはチタン (IV) テトライソプロポキシドは所望により四塩化チタンおよびナトリウムまたはリチウムアルコキシド、好ましくはナトリウムもしくはリチウムイソプロポキシドからインシツ生成され得る。

## 【0037】

上記のアルドール縮合はテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルまたはジメトキシエタン、好ましくはテトラヒドロフランなどの極性非プロトン性溶媒中で行える。また、溶媒の組合せを用いてもよい。反応温度は約 0 ~ 約 70、好ましくは約 10 ~ 約 60、より好ましくは約 15 ~ 約 55 の範囲であり得る。この反応は約 1 時間 ~ 約 72 時間、好ましくは約 2 時間 ~ 約 24 時間行う。 30

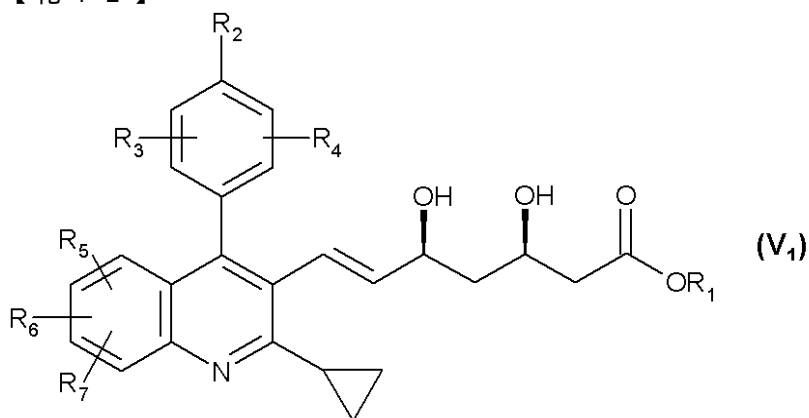
## 【0038】

式 ( $S_1$ )、( $S_2$ ) または ( $S_3$ ) を有する化合物は所望により鏡像異性体的純度を富化するための物理的または化学的手段により精製してもよい。このような富化のための手段の例としては、限定されるものではないが、結晶化、および高速液体クロマトグラフィー (HPLC) などのキラル分取クロマトグラフィーが挙げられる。

## 【0039】

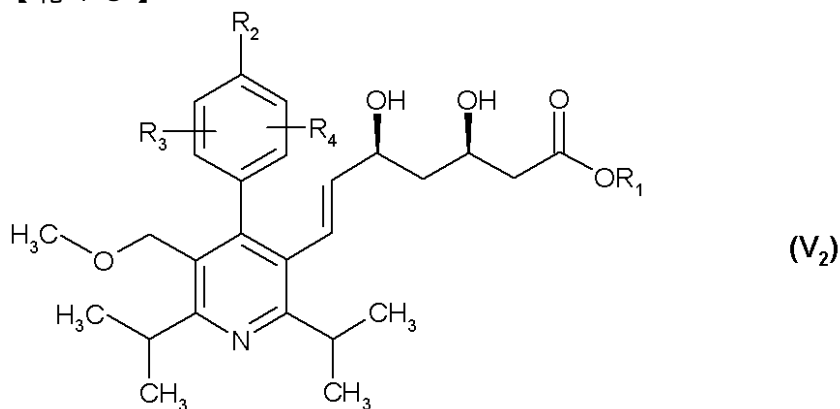
もう一つの実施形態では、本発明は、式 ( $S_1$ )、( $S_2$ ) または ( $S_3$ ) の化合物を還元することによる、syn-3(R),5(S)-ジヒドロキシエステルを製造するための立体異性体選択的方法を提供する。syn-3(R),5(S)-ジヒドロキシエステルは以下のように式 ( $V_1$ )、( $V_2$ ) または ( $V_3$ ) 40

## 【化 1 2】



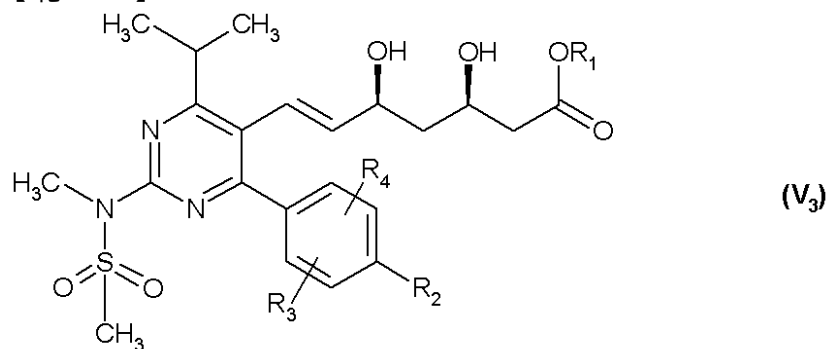
10

## 【化 1 3】



20

## 【化 1 4】



30

[ 式中、 $R_1$  は独立して非置換または置換アルキル、シクロアルキルまたはアラルキルであり；かつ

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  および  $R_7$  は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、所望により置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアラルキル、所望により置換されていてもよいアルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクロオキシまたはヘテロアラルコキシである ]

40

## 【 0 0 4 0 】

式 ( $S_1$ )、( $S_2$ ) または ( $S_3$ ) を有する化合物の立体異性体選択的還元は、テトラヒドロフランまたは低級アルコール（例えばメタノールまたはエタノール）などの極性溶媒、あるいはそれら溶媒の混合物、好ましくはテトラヒドロフランとメタノールの混合物中、ジ（低級アルキル）メトキシボラン（ジエチルメトキシボランまたはジブチルメトキシボランなど、好ましくはジエチルメトキシボラン）の存在下で達成し得る。上記の還元ステップで用いる還元剤は水素化ホウ素ナトリウムおよびリチウムなどの水素化物試

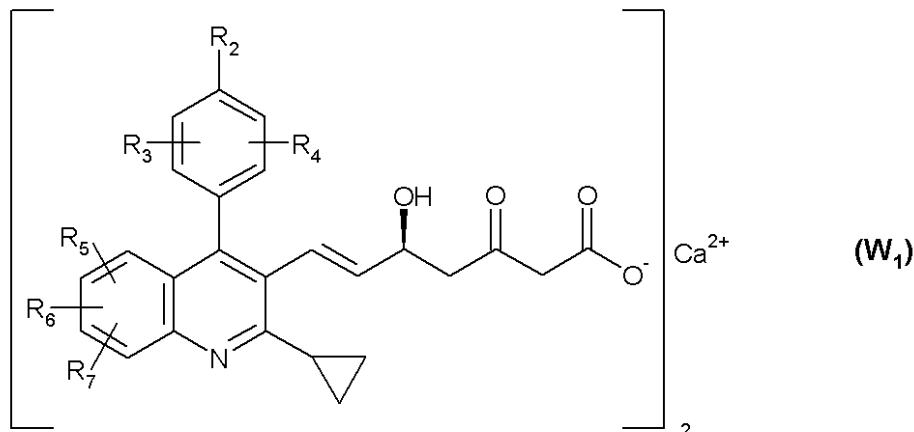
50

薬群から選択し得る。好ましくは、還元剤はおよび水素化ホウ素ナトリウムである。この反応は約 - 20 ~ 約 - 100、好ましくは約 - 50 ~ 約 - 80 の範囲の温度で行える。

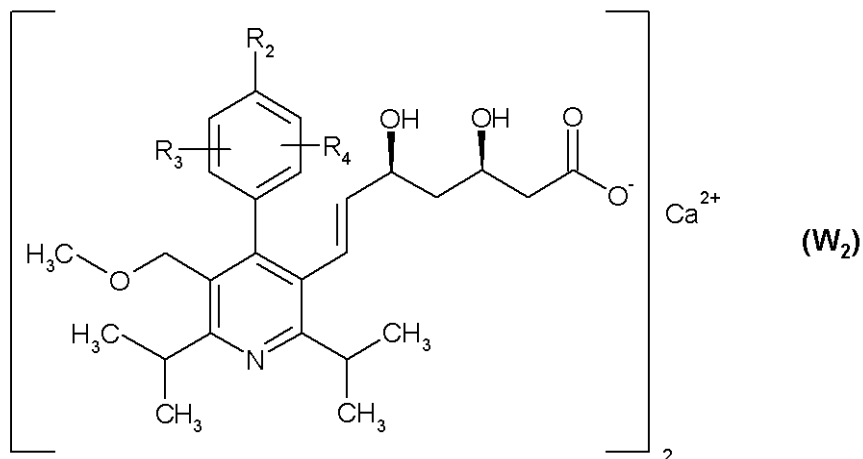
【 0 0 4 1 】

もう一つの実施形態では、本発明は、下記式 ( W<sub>1</sub> )、( W<sub>2</sub> ) または ( W<sub>3</sub> )

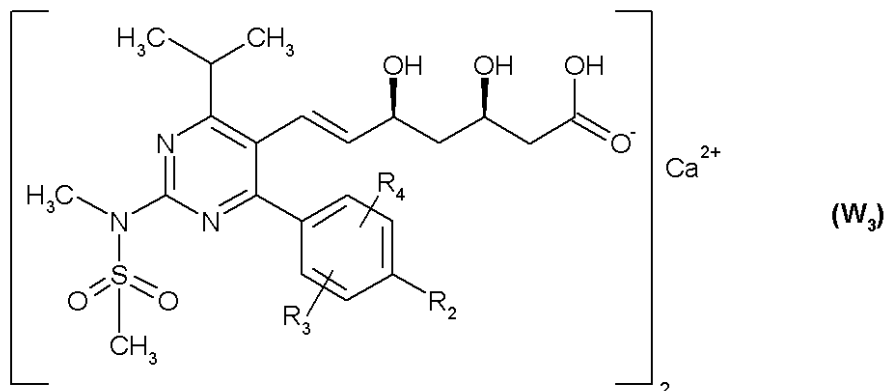
【 化 1 5 】



【 化 1 6 】



【 化 1 7 】



40

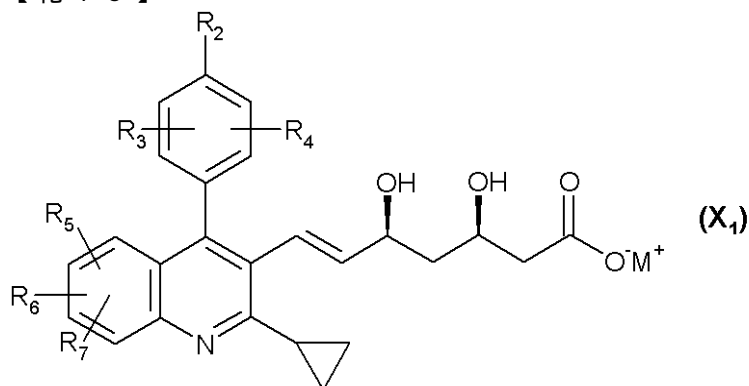
[ 式中、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、所望により置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアラルキル、所望により置換されていてもよいアルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクロオキシまたはヘテロアラルコキシである ]  
を有するカルシウム塩の製造のための方法を提供する。

50

## 【 0 0 4 2 】

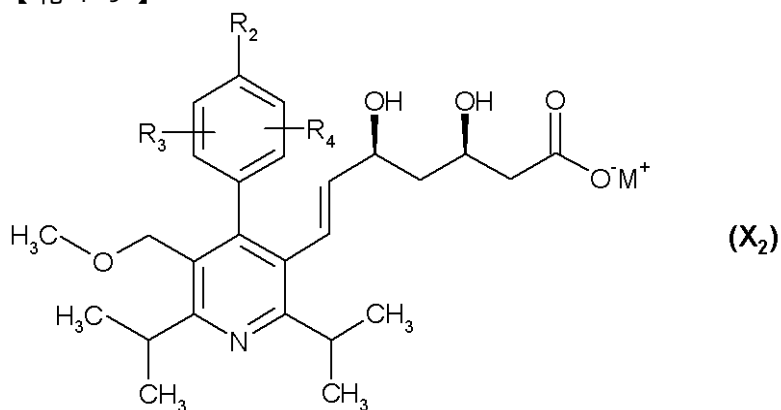
式 ( W<sub>1</sub> )、( W<sub>2</sub> ) または ( W<sub>3</sub> ) のカルシウム塩は、まず、水性塩基の存在下で式 ( V<sub>1</sub> )、( V<sub>2</sub> ) または ( V<sub>3</sub> ) の化合物を加水分解して下記式 ( X<sub>1</sub> )、( X<sub>2</sub> ) または ( X<sub>3</sub> )

## 【 化 1 8 】



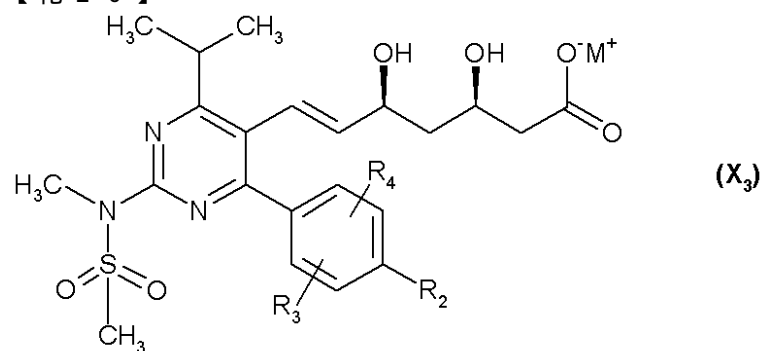
10

## 【 化 1 9 】



20

## 【 化 2 0 】



30

[ 式中、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、所望により置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアラルキル、所望により置換されていてもよいアルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクロオキシまたはヘテロアラルコキシであり；かつ、Mはナトリウム、リチウムまたはカリウム、好ましくはナトリウムである ]  
を有する対応するアルカリ金属塩を形成することにより製造され得る。

40

## 【 0 0 4 3 】

上記の加水分解ステップは低級アルコール、好ましくはエタノールなどの有機溶媒中で行ってよく、該加水分解に用いる塩基は好ましくは水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液および水酸化ナトリウム水溶液から選択される。より好ましくは塩基は水酸化ナトリウムである。この加水分解は好ましくは約 - 10 ~ 約 30 、好ましくは約 0 ~

50

約 25 の範囲の温度である。

【 0 0 4 4 】

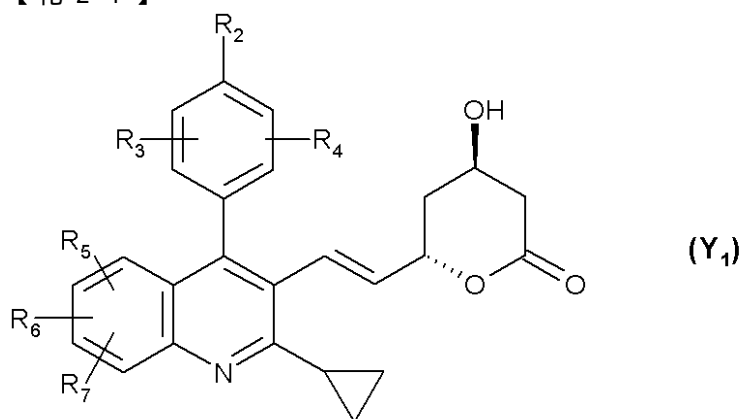
式 (  $X_1$  )、(  $X_2$  ) または (  $X_3$  ) を有するアルカリ金属塩は次に、式 (  $X_1$  )、(  $X_2$  ) または (  $X_3$  ) のアルカリ金属塩の水溶液を、周囲温度、好ましくは室温で好適なカルシウム源の水溶液と反応させることにより、式 (  $W_1$  )、(  $W_2$  ) または (  $W_3$  ) の対応するカルシウム塩へと変換し得る。好適なカルシウム源としては、限定されるものではないが、塩化カルシウム、酸化カルシウムおよび水酸化カルシウムが挙げられる。

【 0 0 4 5 】

あるいは、式 (  $W_1$  )、(  $W_2$  ) または (  $W_3$  ) のカルシウム塩は、まず、酸および非プロトン性水和性溶媒の存在下で式 (  $V_1$  )、(  $V_2$  ) または (  $V_3$  ) の化合物を環化して下記式 (  $Y_1$  )、(  $Y_2$  ) または (  $Y_3$  )

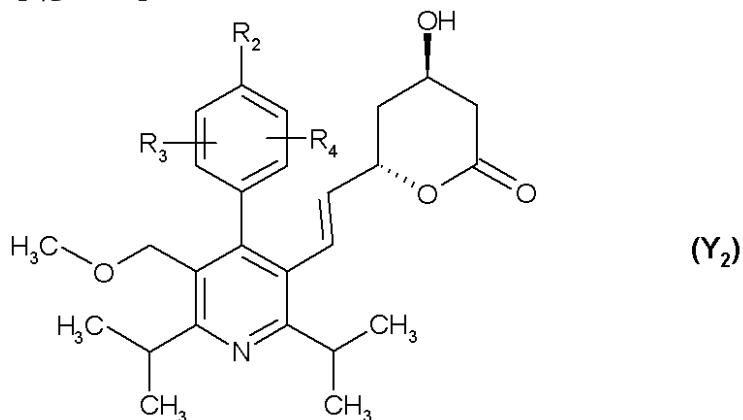
10

【 化 2 1 】



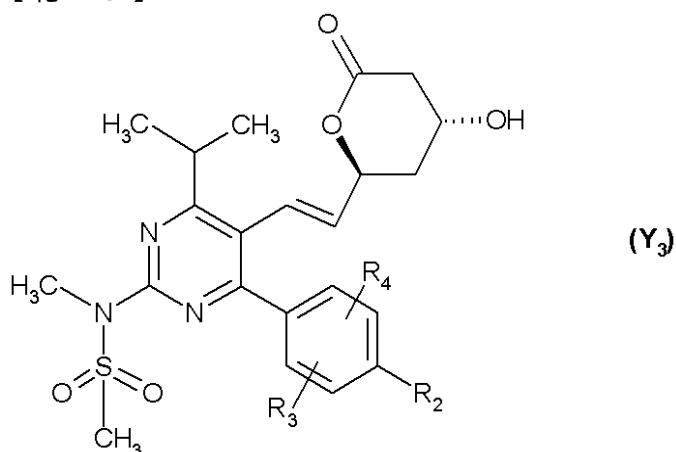
20

【 化 2 2 】



30

## 【化 2 3】



10

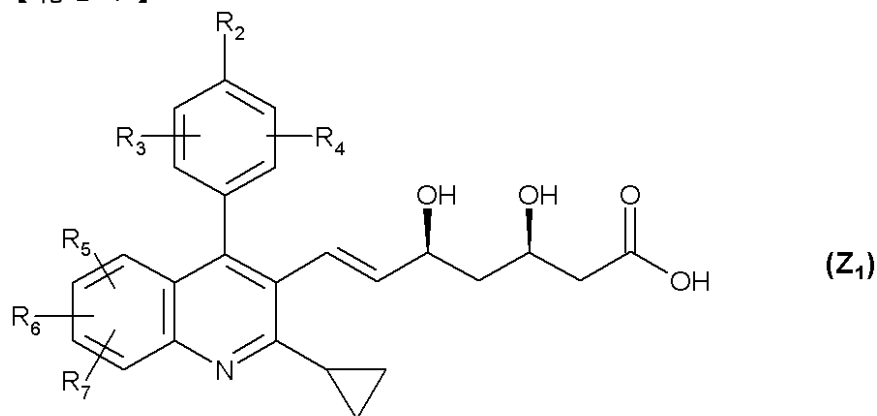
[ 式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  および  $R_7$  は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、所望により置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアラルキル、所望により置換されていてもよいアルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクロオキシまたはヘテロアラルコキシである ] を有する対応するラクトンおよびその酸付加塩を形成することにより得られる。

## 【 0 0 4 6】

20

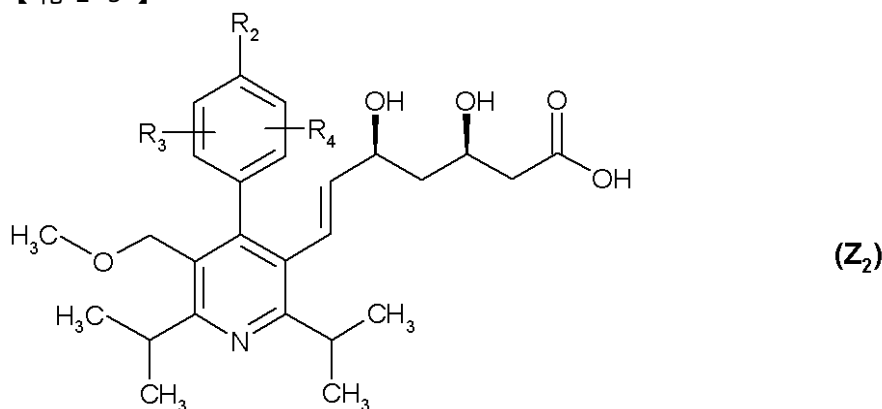
上記の環化は、非プロトン性水和性溶媒（テトラヒドロフランまたはアセトニトリルなど、好ましくはアセトニトリル）中、0 ~ 25 の範囲の温度、トリフルオロ酢酸などの酸、または強い無機酸、好ましくは濃塩酸の存在下で行える。式（ $Y_1$ ）、（ $Y_2$ ）または（ $Y_3$ ）のラクトンおよびその酸付加塩、好ましくはその塩酸塩は少量の、式（ $V_1$ ）、（ $V_2$ ）または（ $V_3$ ）の未反応の出発材料、ならびに下記式（ $Z_1$ ）、（ $Z_2$ ）または（ $Z_3$ ）

## 【化 2 4】



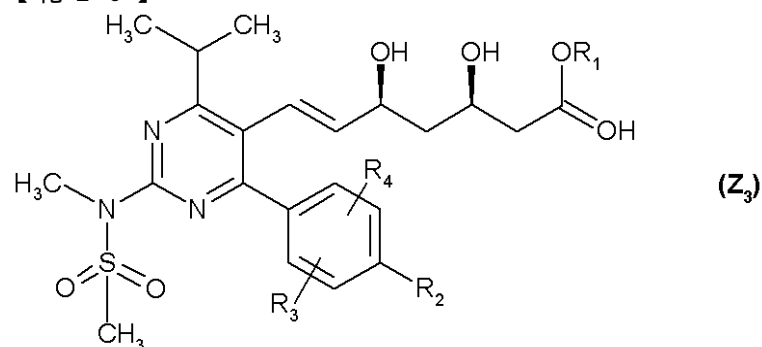
30

## 【化 2 5】



10

## 【化 2 6】



20

[ 式中、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  および  $R_7$  は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、所望により置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアラルキル、所望により置換されていてもよいアルコキシ、アリールオキシ、アラルコキシ、ヘテロシクロオキシまたはヘテロアラルコキシである ] を有する対応する酸、およびその酸付加塩、好ましくはその塩酸塩を含み得る。

## 【0047】

式 ( $Y_1$ )、( $Y_2$ ) または ( $Y_3$ ) のラクトン、その夾雑物 (contaminant) およびその酸付加塩は次に、式 ( $V_1$ )、( $V_2$ ) または ( $V_3$ ) の化合物、あるいはその修飾物に関して本明細書で上記したものと同様に、式 ( $W_1$ )、( $W_2$ ) または ( $W_3$ ) の対応するカルシウム塩へと変換し得る。

30

## 【0048】

本発明の一実施形態では、カルシウム塩はピタバスタチンカルシウムである。

## 【0049】

本明細書で上記したプロセスは不活性雰囲気下、好ましくは窒素雰囲気下で行う。本発明の化合物の製造の際、特に、チタン (IV) 触媒の存在下、ジシリルオキシジエンを式 ( $Q_1$ )、( $Q_2$ ) または ( $Q_3$ ) のアルデヒドと縮合させるステップにおいてモレキュラーシーブを用いることも本発明の範囲内である。所望により、モレキュラーシーブの使用前にモレキュラーシーブに水を添加してもよい。一実施形態では、モレキュラーシーブの水分含量は好ましくはチタン (IV) 触媒の総重量に対して約 1 重量% ~ 約 15 重量%、より好ましくは約 2.6 重量% ~ 約 10 重量% である。

40

## 【0050】

本発明の化合物を製造するために用いるリアクターのタイプとしてはバッチ式、連続式および半連続式リアクターが挙げられる。固体モレキュラーシーブのインシツ前処理または後処理、(ii) 反応終了時のモレキュラーシーブ濾過の排除、および (iii) 可能性のある多数回作動のためのモレキュラーシーブの容易な再利用を可能とする外付けリサイクルリアクターで化合物を製造することも本発明の範囲内である。

## 【0051】

50

本明細書に記載の方法で本発明の化合物へと変換される出発化合物および中間体において、アミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基などの存在する官能基は所望により、分取有機化学において一般的な通常の保護基で保護してもよい。保護されたアミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基は、穏和な条件下で、分子フレームがこわされることなく、あるいはその他の望ましくない副反応が起こることなくフリーのアミノ、チオール、カルボキシルおよびヒドロキシ基へと変換可能なものである。

#### 【0052】

保護基を導入する目的は目的の化学変換を行うために用いる条件下で官能基が反応化合物と望ましくない反応をしないように保護することである。ある特定の反応に関して保護基が必要かどうか、および保護基の選択は当業者に知られており、保護する官能基（ヒドロキシ基、アミノ基など）の性質、置換基がその一部である分子の構造および安定性、ならびに反応条件によって異なる。これらの条件に合うよく知られた保護基、ならびにそれらの導入および除去は例えば、McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); および Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, NY (1991) に記載されている。

10

#### 【0053】

本発明の化合物は高い鏡像異性体的純度で製造され得ることから、分離の必要がない。本明細書において鏡像異性体的純度または鏡像異性体選択性とは少なくとも70%の光学純度、好ましくは少なくとも80%の光学純度、最も好ましくは少なくとも97%の光学純度を意味する。

20

#### 【0054】

本発明の化合物は特にアテローム性動脈硬化症の治療または予防に有用である。本発明の一実施形態では、化合物はコレステロール生合成経路の律速酵素として同定されている酵素3-ヒドロキシ-3-メチル-グルタリル補酵素A (HMG-CoA) レダクターゼを阻害する。

#### 【0055】

以下の実施例は本発明を例示するものであり、本発明に対する制限となるものではない。温度は °C で示す。特に断りのない限り、蒸発は全て減圧下、好ましくは約15~100 mmHg (= 20~133 mbar) の間で行う。最終生成物、中間体および出発物質の構造は標準的な分析方法、例えば微量分析、融点 (mp) および分光光度的同定、例えば MS、IR および NMR によって確認する。用いた略号は当技術分野で慣例のものである。

30

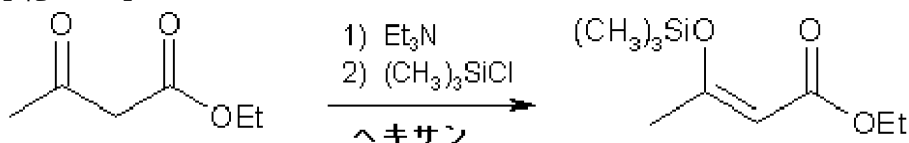
#### 【実施例】

#### 【0056】

##### 実施例 1

3-トリメチルシリニルオキシ-ブト-2-エノイック酸エチルエステルの製造

#### 【化27】



40

室温で、ヘキサン (350 mL) 中、31.9 mL (0.25 モル) のエチルアセトアセテートの溶液を攪拌する。トリエチルアミン (42 mL、0.30 モル) を加えた後、水浴 (約 18 °C) を用いて内部温度を 25 °C 以下に保ちながら塩化トリメチルシリル (35 mL、0.276 モル) を滴下する。粘稠な白色スラリーを室温で一晩攪拌する。次に 200 mL のヘキサンを加え、混合物を氷浴中で 1 時間攪拌する。混合物を濾過し、固体を 50 mL の冷ヘキサンで洗浄する。合した濾液を蒸発させ、洗浄すると、46 g の 3-トリメチルシリニルオキシ-ブト-2-エノイック酸エチルエステルが無色のやや曇りのあるオイルとして得られる。この材料をさらに精製せずに次のステップで用いる。

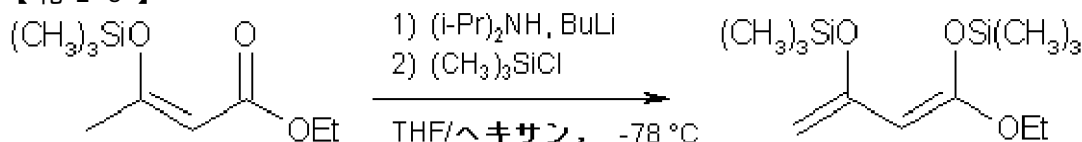
50

## 【 0 0 5 7 】

## 実施例 2

1 - エトキシ - 1, 3 - ビス - トリメチルシラニルオキシ - ブタ - 1, 3 - ジエンの製造

## 【 化 2 8 】



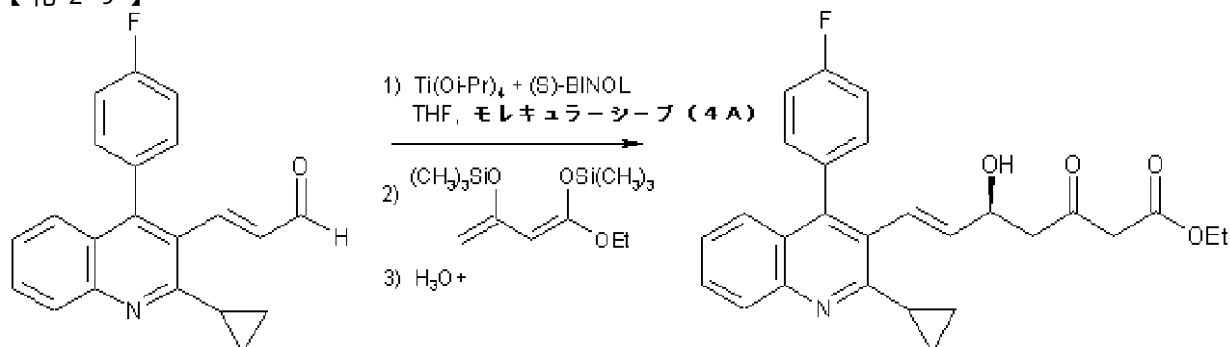
窒素雰囲気下、600 mL の無水テトラヒドロフランおよび38 mL のジイソプロピルアミン(0.271 モル)を-5 まで冷却する。内部温度を-3 ± 3 に保ちながら、121 mL の2.5 M n - ブチリチウム(ヘキサン中)を加える。次にこの混合物をドライアイスアセトン浴で-78 まで冷却する。45.2 g(0.22 モル)の実施例1の化合物、3 - トリメチルシラニルオキシ - ブト - 2 - エノイック酸エチルエステルを、内部温度を-70 以下に保ちながら加える。25 分間攪拌した後、44 mL の塩化トリメチルシリル(0.347 モル)を、内部温度を-70 以下に保ちながら加える。この混合物を次に室温まで温める。溶媒を蒸発させた後、残渣を250 mL 中のヘキサン中で攪拌し、氷浴で冷却し、1 時間攪拌した後、濾過して固体を除去する。濾液を蒸発させると、64.7 g の1 - エトキシ - 1, 3 - ビス - トリメチル - シラニルオキシ - ブタ - 1, 3 - ジエンが黄色のオイルとして得られ、これをさらに精製せずに次のステップで用いる。この材料は湿気から保護し、冷凍庫(-35 )で保存する。

## 【 0 0 5 8 】

## 実施例 3

(E) - (5S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - キノリン - 3 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - ヘプト - 6 - エノイック酸エチルエステルの製造

## 【 化 2 9 】



## 方法 1 :

窒素雰囲気下で乾燥した500 mL のフラスコに、"Synthesis and Biological Evaluations of Quinoline-based HMG-CoA Reductase Inhibitors", Bioorganic Med. Chem., Vol. 9, pp. 2727-2743 (2001) に記載の方法に従って製造した25.4 g の(E) - 3 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - キノリン - 3 - イル] - プロパノール、0.080 モル、0.91 g の(S) - BINOL (4 モル%) および5 g のモレキュラーシーブス(4A 活性化粉末)を仕込む。200 mL の無水テトラヒドロフランを加え、混合物を40 分間攪拌し、次に、0.95 mL (4 モル%) のチタン(IV) イソプロポキシドを滴下する。混合物はすぐに暗赤色になる。室温で30 分間攪拌した後、39.2 g (約44 mL、0.143 モル)の実施例2の化合物、1 - エトキシ - 1, 3 - ビス - トリメチルシラニルオキシ - ブタ - 1, 3 - ジエンを10 分間かけて滴下する。このフラスコを、18 の水浴で維持して内部温度を25 以下に保つ。この混合物を室温で攪拌し、(E) - 3 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - キノリン

- 3 - イル]-プロパノールの消失をTLC(33%酢酸エチル/ヘキサン、 $R_f$  アルデヒド = 0.65)によりモニタリングする。反応時間は用いる触媒の量によって1~72時間まで異なる。反応が完了した後、50mLの水を加え、混合物を氷浴で冷却した後、10mLの1:1(v:v)トリフルオロ酢酸/水を加える。この混合物を約30分かけて室温まで温める。この時、TLC(シリルオキシアルドール付加物の消失は $R_f$  = 0.75、脱シリル化生成物の出現は $R_f$  = 0.22)により判断されるように脱シリル化を完了する。この混合物を400mLの酢酸エチルと100mLの重炭酸ナトリウム飽和水溶液を入れ高速攪拌させたフラスコに加える。5分間攪拌した後、混合物を濾過してモレキュラーシーブスを除去する。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過する。溶媒を蒸発除去した後、得られたオイルに約150mLのヘキサンを45分間かけて加えて沈殿させる。この混合物を氷浴中でさらに45分間攪拌する。沈殿した固体を真空濾過により回収し、冷ヘキサンで洗浄し、35の真空下で一晩乾燥させると、33.8g(94%)の(E)-(5S)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イル]-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エノイック酸エチルエステルが97.4%の光学純度で形成される(HPLC: Chiralpak AD; 溶離剤ヘキサン/i-PrOH = 94/6; 流速1mL/分.; UV @ 254nm)。

10

#### 【0059】

方法2:

窒素下、乾燥させた1,000mLのフラスコに1.44gの(S)-BINOL、14.8gのモレキュラーシーブス4A粉末(予め110の通常の対流式オープンで少なくとも24時間保存しておいたもの)、および210mLの無水テトラヒドロフランを仕込む。混合物を20±2で約15分間攪拌した後、1.49mLのチタン(IV)イソプロポキシドを滴下し、この暗赤色の混合物を50±1まで温め、30分間攪拌し、その後、再び20±2まで冷却する。32.0gの(2E)-3-{2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イル}-2-プロパノールを固体として加え、混合物を10分間攪拌する。次に、64.6g(約71mL)の実例2の化合物、1-エトキシ-1,3-ビス-トリメチルシラニルオキシ-ブタ-1,3-ジエンを5回に分けて加えるが、各回は次の回を加えるまで30分待ち、約5分間かけて加える(穏やかな発熱)。内部温度は20±2に保つ。アルデヒドの消失はTLC(2:1(v/v)ヘキサン/EtOAc、 $R_f$  アルデヒド = 0.65)によりモニタリングする。反応が完了したら、混合物を氷浴で冷却し、40mLの20%(v/v)トリフルオロ酢酸水溶液を加える。この混合物を室温まで温める。30分後、脱シリル化をTLC(シリルオキシアルドール付加物の消失は $R_f$  = 0.75、脱シリル化生成物の出現は $R_f$  = 0.22)により完了を判断する。この混合物を氷浴で冷却し、80gの25%(v/v)リン酸水溶液を、内部温度を25以下に保ちながら加える(発熱)。この混合物を3時間攪拌した後、層を分離する。水層を210mLのt-ブチルメチルエーテルで抽出し、有機層を合し、4x150mLの10%塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。溶媒を回転蒸発により除去し、得られたオイルを150mLのn-ブタノールに溶解し、減圧下で蒸発させる。このプロセスをさらに150mLのn-ブタノールを用いて繰り返すと、(E)-(5S)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イル]-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エノイック酸エチルエステルが99.3%の光学純度で形成される(HPLC: Chiralpak AD; 溶離剤ヘキサン/i-PrOH = 94/6; 流速1mL/分.; UV @ 254nm)。この生成物はさらに精製せずに次のステップで用いてよい。

20

30

40

#### 【0060】

その他の温度でモレキュラーシーブス4A粉末を調製することもできるし、また、水分含量を所望の範囲に調節するために(S)-BINOLのTHF溶液およびモレキュラーシーブス(MS)に対して適当な量の水を加えることもできる。これらの因子ならびにMSと(S)-BINOLの比率の純度に及ぼす効果は下表に示されている。

50

【表 1】

MS 調製物	MS: (S) - Binol比 ( <sup>w</sup> / <sub>w</sub> )	光学純度 (%)	
110℃のオーブンで24時間を超えて保存したもの	2.6	89.4	
市販の活性化MS	4.2	95.8	
140℃のオーブンで24時間を超えて保存したもの	4.2	97.6	
110℃のオーブンで24時間を超えて保存したもの	4.2	98.4	10
65℃のオーブンで24時間を超えて保存したもの	4.2	98.4	
110℃のオーブンで24時間を超えて保存したもの	4.8	98.7	
110℃のオーブンで24時間を超えて保存したもの	10	99.0 - 99.6	
乾燥窒素下125℃で水分含量6.1% (w/w) まで乾燥させたMS	10	96.4	
乾燥窒素下125℃で水分含量8.9% (w/w) まで乾燥させたMS	10	98.5	20
水分含量6.1% (w/w) のMSに6.1%の水を加えたもの	10	98.9	

## 【0061】

## 方法3:

アルゴン下、乾燥させた350 mLのフラスコに0.92 gの(S) - BINOL (5 mol %)、9.24 gの比較的乾燥したモレキュラーシーブス(4 活性化粉末; 水分含量1.0%)および462 μLの水を含む130 mLのテトラヒドロフラン水溶液を仕込む。この混合物を20~25℃で1時間攪拌した後、0.96 mLのチタン(IV)イソプロポキシド(5 mol %)を滴下し、暗赤色の混合物を50 ± 1℃まで温め、30分間攪拌し、その後、再び20 ± 2℃に冷却する。20 gの(2E) - 3 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオルフェニル) - キノリン - 3 - イル] - 2 - プロパノール(0.063 mol)を固体として加え、混合物を10分間攪拌する。次に、56.56 g(約62 mL、0.206 mol)の実施例2の化合物、1 - エトキシ - 1,3 - ビス - トリメチルシラニルオキシ - ブタ - 1,3 - ジエンを数回に分けて加えるが、各回は次の回を加えるまで30分待ち、約5分間かけて加える(穏やかな発熱)。内部温度は20 ± 2℃に保つ。アルデヒドの消失はTLC(2:1(v/v)ヘキサン/EtOAc、R<sub>f</sub>アルデヒド = 0.65)によりモニタリングする。反応が完了したら、混合物を氷浴で冷却し、150 gの25%リン酸水溶液を、内部温度を25℃以下に保ちながら10分以内で加える(発熱)。この混合物を20~25℃で1時間攪拌する。脱シリル化はTLC(シリルオキシアルドール付加物の消失はR<sub>f</sub> = 0.75、脱シリル化生成物の出現はR<sub>f</sub> = 0.22)により完了を判断する。その後、層を分離する。有機層を87 gの25%リン酸水溶液で抽出する。合した水層を2 × 130 mLのt - ブチルメチルエーテルで抽出し、有機層を合し、4 × 76 mLの10%塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。減圧下で溶媒を除去し、得られたオイルを100 mLのn - ブタノールに溶解し、溶液を再び減圧下で蒸発させる。このプロセスをさらに100 mLのn - ブタノールを用いて繰り返すと、49.4 gの油性残渣が得られる。このオイルに247 gのヘプタン画分を加え、混合物を45 ± 1℃まで温め、1時間攪拌する。この混合物を0~5℃まで冷却した後、その温度でさらに1時間攪拌する。沈殿した固体を真空濾過により回収し、2 × 30 mLのヘプタン画分で洗

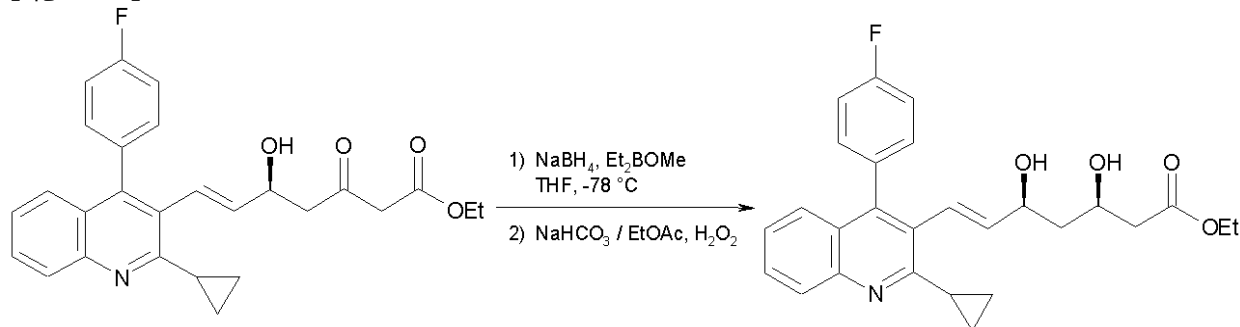
浄し、60 の真空下で一晩乾燥させると、26.3 g (89%) の (E) - (5S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - キノリン - 3 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - ヘプト - 6 - エノイック酸エチルエステルが 99.7% の光学純度 (HPLC: Chiralpak AD - H; 溶離剤 n - ヘキサン / エタノール 90 / 10; 流速 1.0 mL / 分; T = 30 ; 検出は 244 nm での UV) および 95.7% の化学純度 (HPLC: YMC - Pack ODS - AQ; 溶離剤 0.01 M 酢酸アンモニウム水溶液 / アセトニトリル 45 / 55; 流速 0.7 mL / 分; T = 60 ; 検出は 245 nm での UV) で得られる。

【0062】

#### 実施例 4

(E) - (3R, 5S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプト - 6 - エノイック酸エチルエステルの製造

【化 30】



窒素雰囲気下、ドライアイスアセトン浴中で乾燥させた 1 L フラスコに 4.16 g の水素化ホウ素ナトリウム (0.11 モル) と 300 mL のテトラヒドロフランを加える。この混合物を内部温度 - 70 以下となった後、約 30 分間攪拌する。10.8 mL のジエチル - メトキシボラン (0.082 モル) を約 10 分かけて滴下する。この混合物を 15 分間攪拌した後、60 mL のテトラヒドロフランおよび 100 mL のメタノール中、30 g の実施例 3 の化合物、(E) - (5S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - キノリン - 3 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - ヘプト - 6 - エノイック酸エチルエステル (方法 1、0.067 モル) の溶液を、内部温度を - 70 以下に保ちながら、約 30 分かけて滴下する。30 分後、混合物を室温まで温め、200 mL の重炭酸ナトリウム飽和水溶液および 400 mL の酢酸エチルを入れて迅速攪拌したフラスコに加える。混合後、層を分離する。有機溶液を濃縮し、残渣を 400 mL の酢酸エチルに溶解し、これに、内部温度を 25 以下に保つために冷却浴を用いて、70 mL の 30% (v/v) 過酸化水素水溶液 150 mL の飽和亜硫酸ナトリウム、次いで 150 mL のブラインで洗浄し、これに 15 mL の重炭酸ナトリウム飽和水溶液を加える。有機層から溶媒を蒸発させた後、得られたオイルをトルエン、次いでヘプタンで蒸留すると、粗オイルが 97.2% の光学純度で得られる (HPLC: Chiralpak AD; 溶離剤ヘキサン / i - PrOH - 94 / 6; 流速 1 mL / 分; UV 254 nm)。このオイルを 45 で 330 mL の 90 : 10 (v/v) シクロヘキサン / メチル - t - ブチルエーテルに溶解する。室温まで冷却し、一晩攪拌すると、少量の固体が生じる。これらの固体を濾去することにより、母液に残留する生成物の光学純度は 99.3% まで高まる。母液を蒸発させると粘稠なオイルが得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) により精製すると、20.8 g の (E) - (3R, 5S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプト - 6 - エノイック酸エチルエステルが白色固体として 99.3% の光学純度で得られる。

【0063】

(E) - (3R, 5S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプト - 6 - エノイック酸カルシウム、ピ

10

20

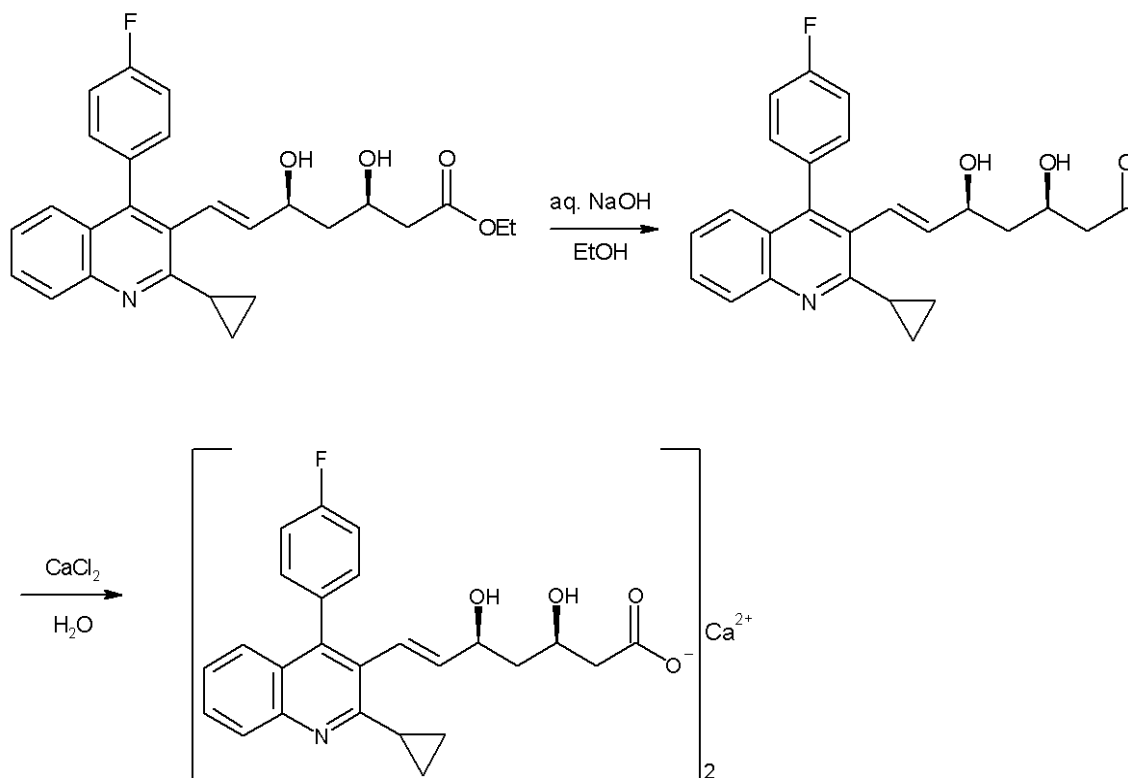
30

40

50

## タバスタチンカルシウムの製造方法 1

## 【化 3 1】



10

20

窒素雰囲気下、250 mL のフラスコに 5.75 g (0.0128 モル) の実施例 4 の化合物、(E) - (3R, 5S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプト - 6 - エノイック酸エチルエステルと 40 mL のエチルアルコールを加える。この混合物を、透明な黄色の液体が生じるまで攪拌する。次にこの混合物を内部温度が 0 ~ 3 の範囲になるまで冷却し、2.6 mL の 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.0128 モル) を滴下する。この温度で 45 分間反応を保持する。TLC (酢酸エチル / ヘキサン = 3 : 7) は、出発物質が消失し、反応が完了したことを示す。45 未満の温度でロータリーエバポレーターにて溶媒を除去し、この残渣に 75 mL の水と 50 mL のメチル - t - ブチルエーテルを加え、混合物を 10 分間攪拌し、層を分離し、水層を 50 mL のメチル - t - ブチルエーテルで 2 回洗浄する。有機溶媒を完全に除去するため、この水溶液をロータリーエバポレーター (水浴 < 45 ) で 20 mL まで濃縮し、残渣に 50 mL の水を加え、この溶液を 20 mL の容量まで再蒸留し、再び 50 mL の水を加えた後、同じ条件下で 20 mL まで再蒸留する。残渣に 200 mL の水を加えると、淡黄色の透明なナトリウム塩溶液が生じる。このナトリウム塩溶液に、激しく攪拌しながら、20 mL の水中、1.035 g の塩化カルシウム二水和物 (0.007 モル) の溶液を加える。この溶液はすぐに白色スラリーに変わる。攪拌をさらに 3 時間続ける。固体を濾取し、50 mL の水で 3 回洗浄し、真空炉中、35 で乾燥させると、ピタバスタチンカルシウムが 99.4 % の光学純度で得られる (HPLC : Chiralpak AD ; 溶離剤ヘキサン / i - PrOH - 94 / 6 ; 流速 1 mL / 分 ; UV 254 nm)。

30

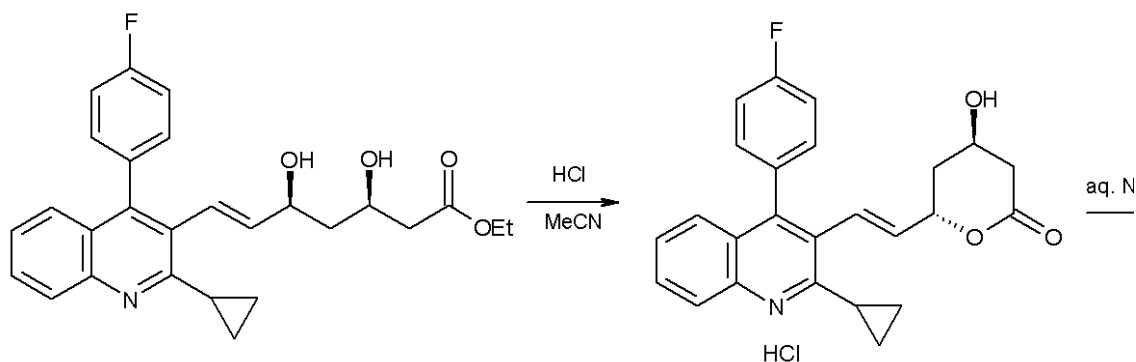
40

## 【0064】

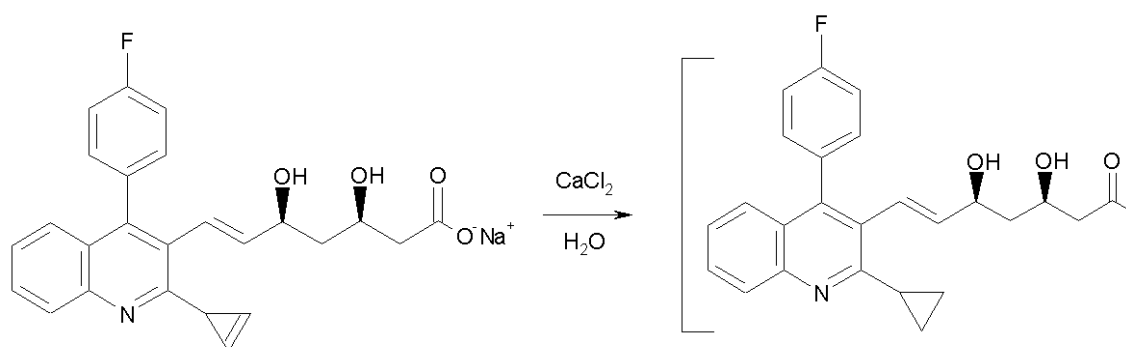
## 実施例 6

(E) - (3R, 5S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプト - 6 - エノイック酸カルシウム塩、ピタバスタチンカルシウムの製造方法 2

## 【化 3 2】



10



20

A. 6 - [2 - {2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - キノリン - 3 - イル} - E - エチレニル] - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 4 R - t r a n s ) - 2 H - ピラノン塩酸塩

400 mL の MeCN 中、実施例 5 の化合物、(E) - (3 R, 5 S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプト - 6 - エノイック酸エチル エステル (45.4 g、0.101 モル) の溶液を、11.2 mL の濃塩酸および 400 mL の MeCN の混合物に、反応温度を  $20 \pm 2$  に保ちながら加える。 $20 \pm 2$  でさらに 3 時間攪拌した後に沈殿が生じ、反応物を 1 時間かけて  $0 \pm 2$  まで冷却する。混合物を  $20 \pm 2$  でさらに 2 時間攪拌し、真空濾過により固体を回収し、100 mL の MeCN で洗浄し、真空下で乾燥させると、37.7 g (85%) の 6 - [2 - {2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - キノリン - 3 - イル} - E - エチレニル] - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 4 R - t r a n s ) - 2 H - ピラノン塩酸塩が生じる。

30

## 【0065】

B. (E) - (3 R, 5 S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプト - 6 - エノイック酸カルシウム塩、ピタバスタチンカルシウム

40

窒素雰囲気下、10.0 g (0.0227 モル) の 6 - [2 - {2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - キノリン - 3 - イル} - E - エチレニル] - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 4 R - t r a n s ) - 2 H - ピラノン塩酸を 250 mL の水に懸濁し、9.1 mL (0.0455 モル) の 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加える。混合物を溶解が完了するまで攪拌し (約 2 時間)、その後、セライトで濾過する。濾液を 100 mL のメチル - t - ブチルエーテルで 3 回洗浄し、有機洗液を廃棄する。メチル - t - ブチルエーテルを完全に除去するため、この水溶液を減圧下で (水浴  $< 45$ ) 約 40 mL まで濃縮し、再び 400 mL に調整する。20 mL の水中、1.84 g の塩化カルシウム二水和物 (0.0125 モル) の溶液をこのナトリウム塩溶液に、激しく攪拌しながら加える。この溶液

50

はすぐに白色スラリーに変わる。少なくともさらに2時間攪拌を続ける。固体を濾取し、100 mLの水で洗浄し、その固体を75 mLの水および320 mLのイソプロパノール中に懸濁する。この混合物を、均一な溶液が得られるまで還流加熱する。この溶液を室温まで冷却し、18時間攪拌する。得られたスラリーを1~3℃まで冷却し、この温度で3時間保持する。固体を真空濾過により回収し、20 mLの水で3回洗浄し、真空炉にて55℃で乾燥させると、6.5 g (65%) のピタバスタチンカルシウムが99.9%の光学純度で得られる (HPLC: Chiralcel OD; 溶離剤ヘキサン/EtOH/TFA = 900/100/0.5; 流速1 mL/分; UV 254 nm)。

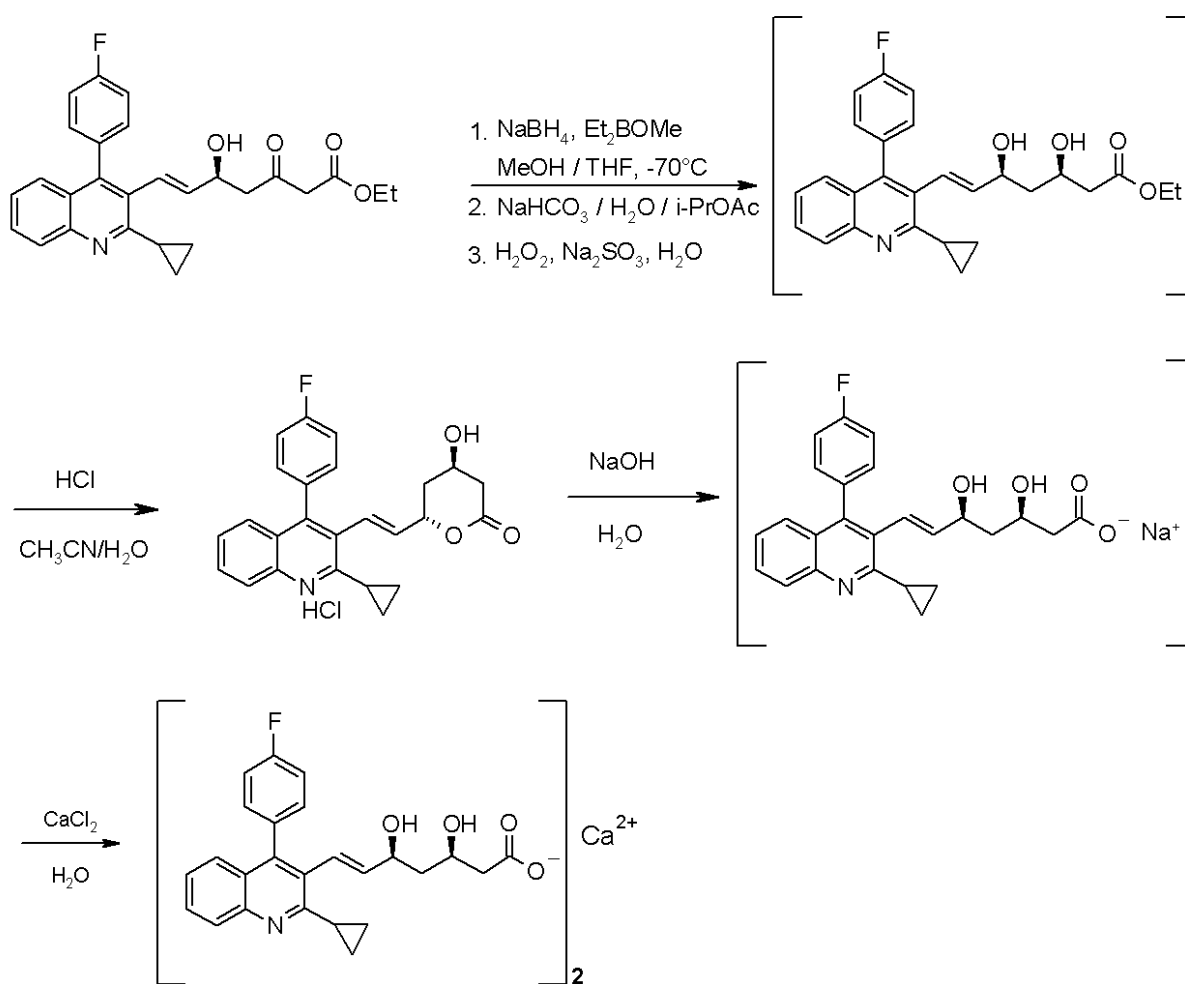
【0066】

#### 実施例 7

10

(E) - (3R, 5S) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - ヘプト - 6 - エノイック酸カルシウム塩、ピタバスタチンカルシウムの製造 方法 3

【化 3 3】



20

30

40

A. 6 - [2 - {2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - キノリン - 3 - イル} - E - エチレニル] - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 4R - trans) - 2H - ピラン - オン塩酸塩

窒素雰囲気下、20 Lのリアクターで、乾燥テトラヒドロフラン(2.6 L)を-68℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(106.3 g、2.78モル)を加える。内部温度が-75℃に達したところで、ジエチルメトキシボラン(430 g、2.14モル、テトラヒドロフラン中50%の溶液)を20分かけて加えた後、140 mLのテトラヒドロフランを加える。この白色懸濁液を30分間攪拌した後、900 mLのテトラヒドロフランおよび900 mLのメタノール中、実施例3方法3において製造された化合物(498

50

.5 g、1.07モル)の溶液を、内部温度を-70以下に保ちながら、3時間かけて滴下する。この混合物をこの温度で1時間攪拌した後、0まで温める。5%炭酸水素ナトリウム溶液(5.3 L)を加えた後、2 Lのイソプロピルアセテートを加える。20で10分間激しく攪拌した後、攪拌を止め、層を分離する。水相を800 mLのイソプロピルアセテートで再抽出する。合した有機層から30~40で溶媒を蒸発させた後、得られたオイルを2 Lのイソプロピルアセテートに溶解する。30%過酸化水素(263 mL、2.5モル)を、内部温度を20に保ちながら20分かけて加え、混合物を2時間攪拌する。ブライン(1 L)を添加した後、層を分離し、水層を250 mLのイソプロピルアセテートで再抽出する。合した有機層に亜硫酸ナトリウム水溶液(2 L、8%溶液)を加え、過酸化水素試験が陰性となるまで30分間攪拌する。層を分離した後、有機層を1 Lの水で洗浄し、真空下、30~40で蒸発乾固させる。得られたオイルを3.2 Lのアセトニトリルに溶解し、蒸発乾固させ、2 Lのアセトニトリルに再溶解し、セライトで濾過する。この溶液を、3 Lのアセトニトリル中、37%塩酸(142 g、1.44モル)の混合物に20分かけて加える。種結晶形成後、混合物を20で3時間、0~5で一晩攪拌する。固体を濾別し、840 mLの冷アセトニトリルで洗浄し、真空炉にて35で乾燥させると、389 g(82%)の6-[2-{2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イル}-E-エチレニル]-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-4R-trans)-2H-ピラノン塩酸塩が淡橙色の粉末として得られる。

10

【0067】

B.(E)-(3R,5S)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エノイック酸カルシウム塩、ピタバスタチンカルシウム

20

窒素雰囲気下、388 g(0.873モル)の6-[2-{2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イル}-E-エチレニル]-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-4R-trans)-2H-ピラノン塩酸を9.6 Lの水に懸濁させ、349 mL(1.746モル)の5N水酸化ナトリウム水溶液を加える。この混合物を2時間攪拌した後、セライトで濾過し、2 Lの水で洗浄する。濾液を3.8 Lの酢酸エチルで3回洗浄し(=11.4 L)、有機洗液を廃棄する。酢酸エチルを完全に除去するために、この水溶液を35~40の減圧下で約11 Lまで濃縮する。このナトリウム塩溶液に、786 mLの水中、70.61 gの塩化カルシウム二水和物(0.480モル)の溶液を激しく攪拌しながら加える。この溶液はすぐに白色スラリーに変わる。少なくともさらに2時間攪拌を続ける。固体を濾取し、2 Lの水で洗浄し、40/20 mbarで乾燥させるとピタバスタチンカルシウム(358.5 g、93%、99面積% HPLC)；ジアステレオマー純度98.9%(HPLC: YMC-Pack Pro C18；溶離剤0.01 M塩化ナトリウム水溶液、酢酸、pH 3.4/メタノール；流速0.6 mL/分；T=40；検出UV 245 nm)；光学純度：99.7%(HPLC: Chiralcel OD；溶離剤ヘキサン/EtOH/TFA-900/100/0.5；流速1 mL/分；UV 254 nm)が得られる。この生成物を実施例6Bのように再結晶化すると、ジアステレオマー純度99.8%および光学純度>99.9%が得られる。

30

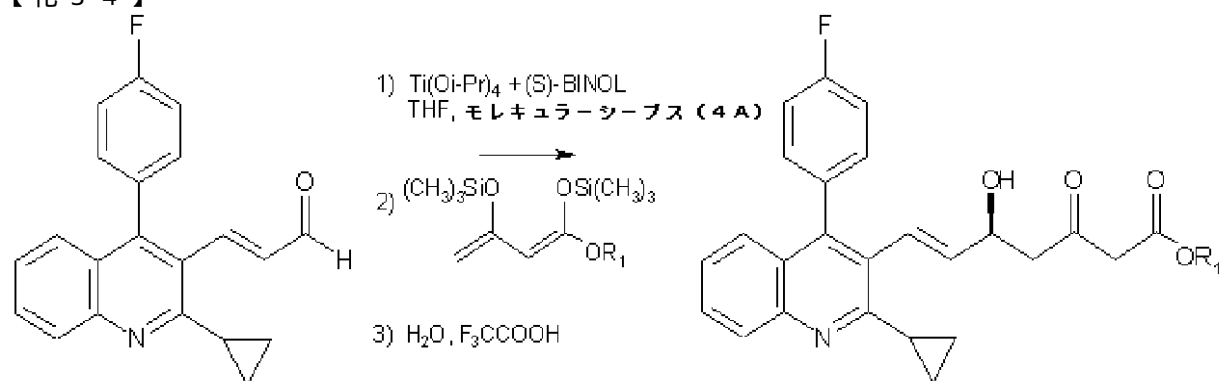
【0068】

40

#### 実施例 8

種々のR<sub>1</sub>基を有する7種のジシリルオキシジエン試薬を、下記5(S)-ヒドロキシ-3-ケトエステルを形成するための実施例3の方法1で示した手順に従ってアルドール縮合における鏡像異性体選択性に関して評価した。

## 【化 3 4】



10

## 【0069】

結果を下表にまとめるが、 $\text{R}_1$  がイソプロピルまたはイソブチルなどの分枝アルキル基に比べ、メチル、エチルまたは  $n$ -プロピルなどの直鎖アルキル基であるほうがより高い鏡像異性体純度が達せられることを示している。

【表 2】

$\text{R}_1$	収率 <sup>1</sup> (%)	光学純度 <sup>2</sup> (%)	mp (°C)
Me	62	98	47 – 51
Et	91 <sup>3</sup>	97 <sup>3</sup>	81 – 84
$n\text{-Pr}$	91	98	オイル
$i\text{-Pr}$	74 <sup>3</sup>	83 <sup>3</sup>	82 – 83
$\text{MeO}(\text{CH}_2)_2\text{-}$	90	90	オイル
$i\text{-Bu}$	71	80	オイル
ベンジル	47	88	オイル

<sup>1</sup> 単離収率  
<sup>2</sup> HPLCで測定  
<sup>3</sup> 2回の実験の平均値

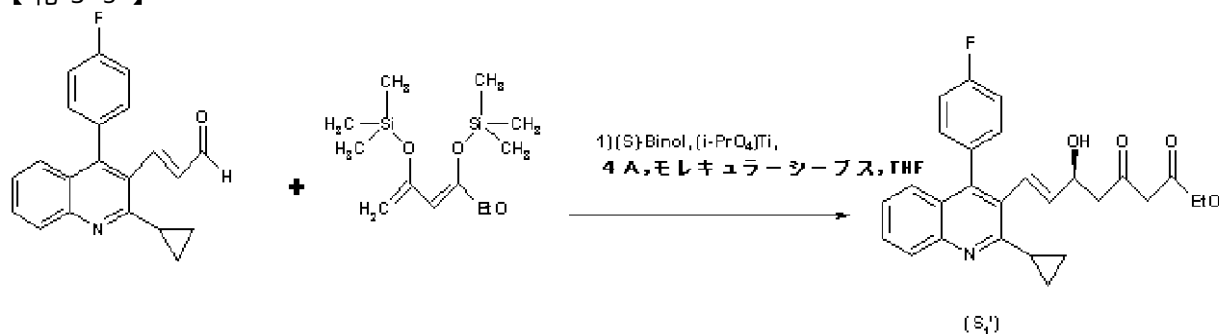
20

30

## 【0070】

## 実施例 9

## 【化 3 5】



40

5 (S) - ヒドロキシ - 3 - ケトエステル (S<sub>1</sub>) を、外部リサイクルリアクターを用いて製造した。リアクターには再処理カーブインペラーとバッチ温度を測定するための温度センサーを備えた 0.5 L ジャケット付き容器；リサイクルポンプ；固体を充填した 1" - OD チューブ；それぞれチューブの入口と出口に置いた 2 つの三つ又バルブ；外部リサイクルループを形成するための接続配管；およびリサイクルループに液体を添加するための導入ポンプを含んだ。

## 【0071】

50

1.6 mm径の1" - O Dチューブに5.06 gの4 Aモレキュラーシーブペレット ( Aldrich、Cat. No. 334304、Batch No.07701LS ) を充填した。4 Aモレキュラーシーブスは金属メッシュスクリーンを用いて1" - チューブの中央部に詰め込んだ。チューブの上部と下部には3 mmパイレックスガラスビーズを充填した。このシーブスを窒素流 (  $100\text{ cm}^3/\text{分}$  ) 下で115 °Cまで加熱し、この温度で12.5時間維持した。加熱はチューブを包んだ電気加熱テープを用いて行った。固体ベッドの温度は、1" チューブの内部に同軸上に取り付けた1/8" チューブの内部に入れた可動式RTDを用いて測定した。次に、2つの三つ又バルブを、容器からチューブに流れるよう、また、チューブから出て容器に戻るよう切り替えた。

【0072】

容器を窒素でエアージス、0.4788 gの(S) - Binol、10.70 gのアルデヒド、および222.03 gのテトラヒドロフランを仕込み、密閉した。攪拌機を250 rpmで回転させ、容器のヘッドスペースをエアージスした。リサイクルループへの流れはリサイクルポンプを回転させる (リサイクル流速 =  $825\text{ cm}^3/\text{分}$  ) ことにより開始させ、攪拌速度を225 rpmに減速した。バッチ温度を19 °Cに制御した。

【0073】

約30分後、45.44 gの溶液 ( 88.95 gのTHF中、1.00 gのチタン ( IV ) イソプロポキシドを含んだ ) を、導入ポンプを用いて6分間かけて添加した。この添加から約20分後に、4.31 gのジシリルオキシジエンを6分間かけて添加した。1時間後、2回目のジシリルオキシジエン ( 8.9 g、2分間かけて ) を添加した。1時間後、3回目のジシリルオキシジエン ( 8.8 g、2分間かけて ) を添加した。2日後、アルデヒドの消失はTLC分析に基づいて完全を期した。容器とリサイクルループを空にし、反応混合物を分液フラスコにて、内部温度を10 °C以下に保ちながら ( 氷浴冷却 ) 、25 mLの20% ( v/v ) トリフルオロ酢酸水溶液をゆっくり加えることで後処理した。次にこの混合物を室温まで温めた。TLCは、最初のトリメチルシリル付加物から ( S<sub>1</sub>' ) への変換が完全であったことを示した。300 mLのt - BuOMeおよび200 mLの飽和NaHCO<sub>3</sub>を加え、混合物を十分攪拌した。少量の不溶性物質を除去するために混合物を濾過した後、層を分離し、有機層を回転蒸発させるとオイルが得られ、これをn - BuOH ( 2 x 160 mL、浴温45 °C、約20 mbar ) を用いて蒸留してエチルアセトアセテート ( 後処理中の過剰なジシリルオキシジエンの加水分解によって生じたもの ) を除去した。粗生成物のNMR分析に基づけば、81.6%の ( S<sub>1</sub>' ) 収率が得られ、所望でない鏡像異性体の量は検出限界以下であった。

【0074】

実施例10

実施例9で用いた容器リサイクルループを、各少なくとも250 mLのテトラヒドロフランで3回すすいだ後、室温で窒素を通じることにより乾燥させた。乾燥容器に0.48 gの(S) - binol、10.67 gのアルデヒド、および222 gのテトラヒドロフランを仕込んだ。ループおよび容器を窒素でエアージスし、攪拌機を回転させ、リサイクル流を実施例9と同じ流速で開始させ、浴温は19 °Cに制御した。

【0075】

20分後、44.96 gのチタン ( IV ) イソプロポキシド溶液 ( 89.10 gのTHFに1 gのそれを加えることにより調製 ) を4分間かけて添加した。30分後、4.4 gのジシリルオキシジエンを10分間かけて添加した。1時間後、2回目のジシリルオキシジエンを添加した ( 8.6 g、2分間かけて ) 。さらに1時間後、3回目のジシリルオキシジエン ( 8.8 g、2分間かけて ) を添加した。2日後、反応を停止させ、反応混合物を実施例9のように後処理した。粗生成物のNMR分析に基づく ( S<sub>1</sub>' ) の収率は90%であり、所望でない鏡像異性体の量は検出限界以下であった。

【0076】

本発明を特にある特定のその実施形態に関して記載してきたが、当業者ならば本発明の範囲および精神の中で変更および改変をなし得ると考えられる。

10

20

30

40

50

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. ...  
PCT/EP 03/00804

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D215/14 C07D213/55 C07D239/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MIKIO SUZUKI ET AL.: "SYNTHESIS A. BIOLOGICAL EVALUATIONS OF QUINOLINE-BASED HMG-COA REDUCTASE" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 9, no. 10, 2001, pages 2727-43, XP001172444	1
X	page 2727 -page 2739 page 2729 -page 2739; figures 14-17; table SCHEME2	12-15
A	EP 0 520 406 A (NISSAN) 30 December 1992 (1992-12-30) the whole document	1,18
A	EP 0 521 471 A (SHIONOGI) 7 January 1993 (1993-01-07) page 1 -page 11; claims	1,12-18
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 October 2003

Date of mailing of the international search report

03/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/00804

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 125, no. 5, 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 58345g, page 1139; XP002258690 abstract & JP 00 892217 A (UBE;NISSAN) 9 April 1996 (1996-04-09) -----	1
A	SORIENTE,A.: "AN EFFICIENT ASYMETRIC ALDOL REACTION OF CHAN'S DIENE PROMOTED BY CHIRAL TI(IV)-BINOL COMPLEX" TETRAHEDRON: ASYMMETRY., vol. 12, April 2001 (2001-04), pages 959-63, XP004241721 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0957-4166 page 959 -page 963 -----	1
E	WO 03 42180 A (NISSAN) 22 May 2003 (2003-05-22) page 0; claims -----	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP03/00804

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 520406	A	30-12-1992	JP 5148237 A	15-06-1993
			AT 170513 T	15-09-1998
			CA 2072162 A1	25-12-1992
			DE 69226822 D1	08-10-1998
			DE 69226822 T2	11-02-1999
			DK 520406 T3	14-12-1998
			EP 0520406 A1	30-12-1992
			EP 0742209 A2	13-11-1996
			ES 2120973 T3	16-11-1998
			KR 208867 B1	15-07-1999
			US 5473075 A	05-12-1995
			US 5514804 A	07-05-1996
			US 5284953 A	08-02-1994
EP 521471	A	07-01-1993	AT 197149 T	15-11-2000
			CA 2072945 A1	02-01-1993
			DE 69231530 D1	30-11-2000
			DE 69231530 T2	13-06-2001
			DK 521471 T3	05-02-2001
			EP 0521471 A1	07-01-1993
			ES 2153824 T3	16-03-2001
			GR 3035189 T3	30-04-2001
			HK 1011986 A1	13-07-2001
			HU 220624 B1	28-03-2002
			HU 61531 A2	28-01-1993
			JP 2648897 B2	03-09-1997
			JP 5178841 A	20-07-1993
			KR 9605951 B1	06-05-1996
			PT 521471 T	30-04-2001
			US RE37314 E1	07-08-2001
			US 5260440 A	09-11-1993
JP 0892217	A		NONE	
WO 0342180	A	22-05-2003	WO 03042180 A1	22-05-2003

## フロントページの続き

(81)指定国 EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,I  
E,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D  
Z,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LT,LU,LV,MA,MD,MK,MN,MX,NO,NZ,OM  
,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SE,SG,SK,TJ,TM,TN,TR,TT,UA,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

## パイレックス

(72)発明者 グアン - ペイ・チェン

アメリカ合衆国 0 7 0 3 9 ニュージャージー州リビングストン、プレストン・ドライブ 3 3 番

(72)発明者 プラサド・コテスワラ・カパ

アメリカ合衆国 0 7 0 5 4 ニュージャージー州パーシパニー、フェイバー・ロード 4 番

(72)発明者 エリック・エム・ローサー

アメリカ合衆国 0 7 0 3 4 ニュージャージー州レイク・ヒアワサ、バン・ウィック・ロード 9 2 -  
エイ番

(72)発明者 ウルリッヒ・ボイトラー

スイス、ツェーハー - 4 1 0 4 オーバーヴィル、イム・ローグラーベン 4 2 番

(72)発明者 ヴェルナー・ツアウク

スイス、ツェーハー - 4 1 2 5 リーヘン、ヴァルテルスグラーベンヴェーク 1 5 番

(72)発明者 マイケル・ジェイ・ガージス

アメリカ合衆国 0 7 0 4 5 ニュージャージー州モントピル、スプリングブルック・ロード・ウエス  
ト 2 1 番

F ターム(参考) 4C031 BA08

4H006 AA02 AC81 BA10 BA45 BB14 BB25 BB42 BE23

4H039 CA42 CA60 CA62 CA66 CF30 CL25