



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **174201**

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 D 405/06, 213/04, 319/04

Styret for det industrielle rettsvern

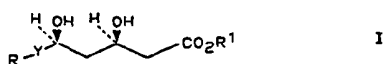
(21) Søknadsnr	885438	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	07.12.88	(85) Videreføringdag	
(24) Løpedag	07.12.88	(30) Prioritet	08.12.87, DE, 3741509
(41) Alm. tilgj.	09.06.89		
(44) Utlegningsdato	20.12.93		

(71) Patentsøker Hoechst Aktiengesellschaft, D-6230 Frankfurt am Main 80, DE
 (72) Oppfinner Günther Wess, Erlensee, DE
 Kurt Kessler, Bad Soden am Taunus, DE
 Ekkehard Baader, Königstein/Taunus, DE
 Gerhard Beck, Frankfurt am Main, DE
 (74) Fullmektig Bryns Patentkontor AS, Oslo

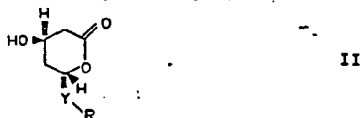
(54) **Benevnelse** **Fremgangsmåte til fremstilling av optisk aktive 3- desmetylmevalonsyrederivater samt mellomprodukter**

(56) **Anførte publikasjoner** NO 883071, 883073, EP 244364, US 4571428.

(57) **Sammendrag** **Optisk aktive 3-desmetylmevalonsyrederivater med formel I**



(3,5-dihydroksykarboksylsyrederivater) eller formel II

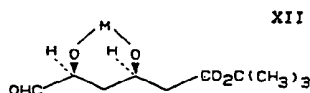


(8-hydroksylaktonet)

hvor Y betyr -CH-CH- eller CH₂-CH₂-gruppen, R kan ha forskjellige betydninger og bl.a. bety en rest med formel α



hvor Z betyr en rest med formel -CH eller et nitrogenatom, R³, R⁴, R⁵ kan ha forskjellige betydninger og uavhengig av hverandre bl.a. bety hydrogen, en rettlinjert eller forgrenet hydrokarbonrest med inntil 6 C-atomer, som eventuelt kan være substituert ved det terminale karbon, R¹ betyr hydrogen eller et metallkation eller alkyl med 1 til 8 C-atomer. Det omtales en ny fremgangsmåte til deres fremstilling. Forbindelsene er verdifulle legemidler. Videre omtales aldehyder med formel XII



hvor M betyr en rest med formelene

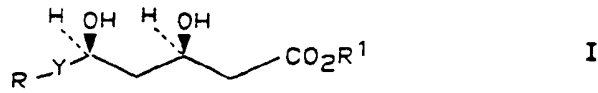


Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte til fremstilling av optisk aktive 3-desmetylmevalonsyrederivater med formel I, samt aldehyder som utgjør mellomproduktet for fremgangsmåten.

Derivater av desmetylmevalonsyre som f.eks. mevinolin, er av stor interesse som inhibitorer av 3-hydroksey-3-metylglutaryl-koenzym-A-reduktase (HMG-CoA-reduktase). Dette enzym katalyserer dannelsen av mevalonsyre fra 3-hydroksey-3-metylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) og spiller som hastighetsbestemmende enzym en sentral rolle ved biosyntesen av kolesterol. Derivater av 3-desmetylmevalonsyre kommer derfor på tale til senkning av høyt kolesterolspeil som står i forbindelse med tallrike sykdommer (M.S. Brown, J.L. Goldstein, Science 232, 34 (1986)). Ved siden av naturstoffet mevinolin finnes en rekke av strukturelt enklere analoger (Drugs of the Future 12, 437 (1987)), som som mevinolin inneholder desmetylmevalonsyre-delstrukturen. Disse forbindelser fremstilles syntetisk. Desmetylmevalonsyre-delstrukturen er et sentralt strukturelement av disse forbindelser og det finnes en rekke fremgangsmåter til deres oppbygning som nedenfor eksempelvis oppførte publikasjoner viser:

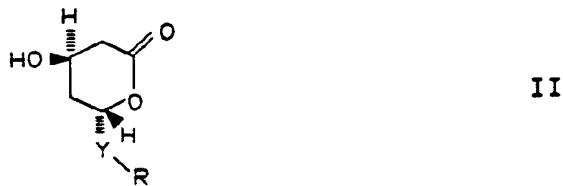
D.E. Lynch, R.P. Volante, R.V. Wattley, I. Shinakai, Tetrahedron Lett. 28, 1385 (1987), T. Rosen, C.H. Heathcock, Tetrahedron 42, 4909 (1986), J.D. Prugh, C.S. Rooney, A.A. Deana, H.G. Ramjit, J. Org. Chem. 51, 648 (1986), Y. Guindon, C. Yoakim, M.A. Bernstein, H.E. Morton, Tetrahedron Lett. 26, 1185 (1985), M. Sletzinger, T.R. Verhoeven, R.P. Volante, J.M. McNamara, E.G. Corley, T.M.H. Liu, Tetrahedron Lett. 25, 2951 (1985), J.D. Prugh, A. Deana, Tetrahedron Lett. 23, 281 (1982), Y.L. Yang, J.R. Falck, Tetrahedron Lett. 23, 4305 (1982). Alt etter fremgangsmåte fremkommer desmetylmevalonsyre-delstrukturen i to forskjellige, men syntetisk ekvivalente former:

- som 3,5-dihydroksykarboksylsyrederivat I



5

eller som β -hydroksylakton II



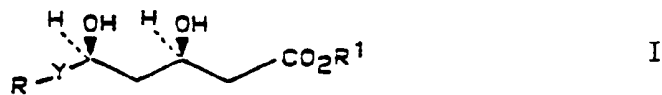
10

Begge formler I og II er omdannbare til hverandre etter kjente fremgangsmåter. Farmakologisk er forbindelsene som har de i formlene I og II angitte absolutte konfigurasjoner interessante.

15

Oppfinnelsen vedrører en ny fremgangsmåte til fremstilling av optisk aktive 3-desmetylmevalonsyrederivater med formel I

20



25

(3,5-dihydroksykarboksylsyrederivater) eller formel II



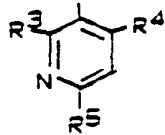
30

(β -hydroksy-laktoner)

hvori

35

Y betyr $-\text{CH}=\text{CH}-$ eller $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ gruppen,
R betyr en rest med formel α



α

5 hvori

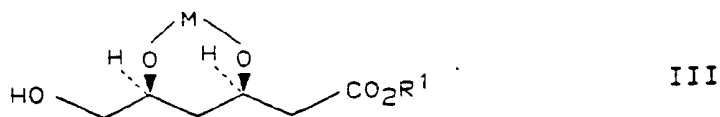
10 R³, R⁴, R⁵ uavhengig av hverandre betyr hydrogen, en rettlinjet eller forgrenet hydrokarbonrest med inntil 6 C-atomer, en fenylrest eller en med fluor substituert fenylrest,

R¹ betyr hydrogen, et metallkation eller alkyl med 1 til 8 C-atomer.

15 Egnede grupper R foreslås i den tyske patentpublikasjonen P 37 22 807.2 (formel β) og P 38 23 045.3 (formel α, prioritetsdata 10.7.1987 [patentpublikasjon P 37 22 808.0] og 7.7.1988).

20 Sammenlignet med de omtalte fremgangsmåter betyr fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen en vesentlig forenkling og forkortning av synteseveien.

25 Et sentralt mellomprodukt for gjennomføring av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er forbindelsen med formel III



30 hvori M betyr en for 1,3-dioler egnet beskyttelsesgruppe som f.eks. H₃C-C-CH₃-gruppen eller en rest av følgende formeler



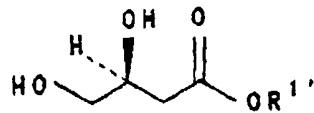
og R^1 betyr C_1 - C_8 -alkyl, f.eks. t-butyl, som kan overføres i forskjellige derivater med formel I resp. II.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjennetegnet ved at

5

1) overfører en diolester med formel VI

10

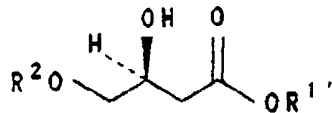


VI

15

hvor R^1 betyr C_1 - C_8 -alkyl, med innføring av en vanlig beskyttelsesgruppe, til en på den primære alkoholgruppen beskyttet forbindelse med formel VII

20



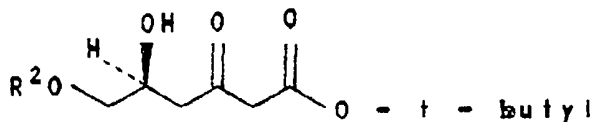
VII

hvor R^1 betyr C_1 - C_8 -alkyl og R^2 betyr en vanlig alkoholbeskyttelsesgruppe,

25

2) overfører en oppnådd forbindelse med formel VII eller dens tilsvarende alkoholat ved kondensasjon med eddiksyre-t-butylester til en forbindelse med formel VIII

30

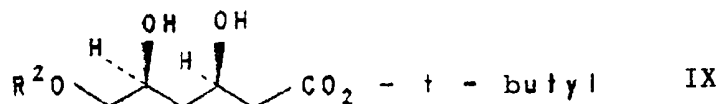


VIII

hvor R^2 har den ved formel VII angitte betydningen,

35

3) reduserer en oppnådd hydrokso-ketoester VIII til 1,3-diolesteren med formel IX

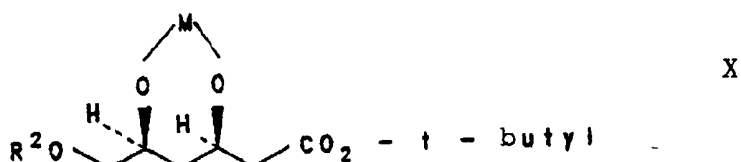


5

hvor R^2 har den under formel VII angitte betydningen,

4) overfører en oppnådd 1,3-diolester med formel IX ved innføring av en for 1,3-dioler egnet beskyttelsesgruppe til en forbindelse med formel X

10



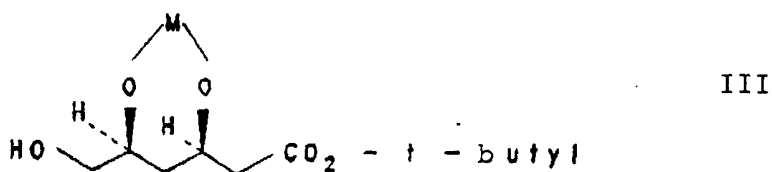
15

hvor M står for en for 1,3-dioler egnet beskyttelsesgruppe og R^2 har den ved formel VII angitte betydningen,

20

5) overfører en oppnådd forbindelse med formel X under avspaltning av beskyttelsesgruppen R^2 til en forbindelse med formel III

25

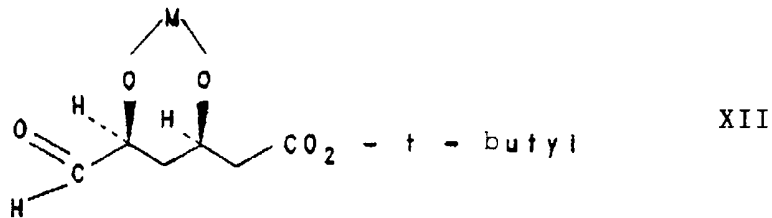


30

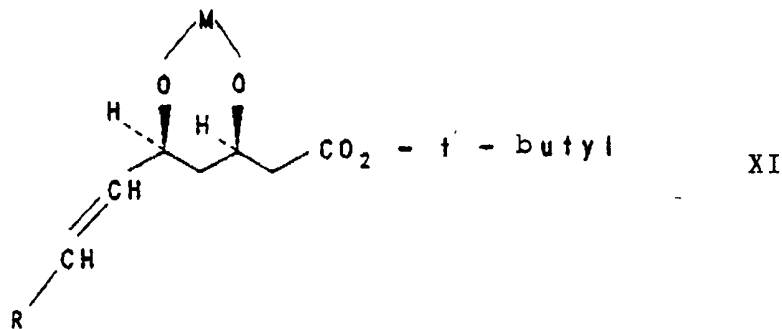
hvor M betyr en for 1,3-dioler egnet beskyttelsesgruppe,

6) oksyderer en oppnådd forbindelse med formel III til aldehyd med formel XII

35



10 hvori M har den ved formel X angitte betydningen og ved en Wittig- eller Wittig-Horner-reaksjon overføres det til et olefinderivat med formel XI



20 (Y av formel I = CH=CH) og R er som definert ovenfor, og

7) hydrolyserer en oppnådd forbindelse med formel XI til en forbindelse med formel I, hvori Y betyr CH=CH-gruppen og R¹ utgjør en t-butylrest,

25 8) eventuelt hydrerer en oppnådd forbindelse med formel I, hvori Y utgjør en CH=CH-gruppe til en forbindelse med formel I, hvori Y er CH₂-CH₂-gruppen,

30 9) eventuelt overfører en oppnådd forbindelse til syren (R¹ = H) eller et salt (R¹ = metallkation), og

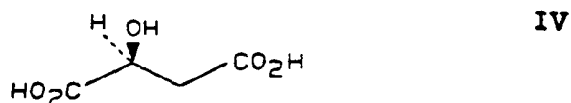
10) eventuelt overfører en oppnådd forbindelse med formel I til en forbindelse med formel II.

35 Hvis R¹ betyr en alkylrest med 1 til 8 karbonatmer, så er alkylresten rettlinjert eller forgrenet.

Utgangsforbindelsene med formel VI er kjente eller kan fremstilles etter vanlige metoder. Ved fremstillingen går man hensiktsmessig ut fra L(-)-eplesyre[S(-)-2-hydroksyrav-

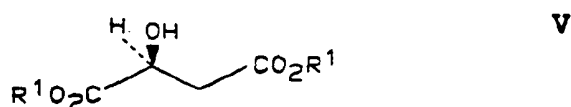
5

syre] med formel IV



10

Denne overføres etter kjente metoder til en C₁-C₈-alkylester med formel V



15

hvor R¹ betyr C₁-C₈-alkyl, fortrinnsvis metyl eller etyl, fortrinnsvis ved behandling med alkohol under sure betingelser.

20

Forbindelse V reduseres til diolester VI, fortrinnsvis med boran-dimetylsulfid-kompleks under anvendelse av en katalytisk mengde natriumborhydrid etter en fremgangsmåte av T. Moriwake et al. (Chemistry Letters 1984, 1389).

25

Ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen beskyttes diolesteren VI i første trinn ved den primære alkoholgruppe. I formel VII betyr R² en alkoholbeskyttelsesgruppe (sml. Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York 1981), fortrinnsvis t-butyldifenylsilyl.

30

Kondensasjonen ifølge trinn 2 gjennomføres f.eks. med eddiksyre-t-butylester, fortrinnsvis med litiumenolatet av eddiksyre-t-butylesteren i et oppløsningsmiddel ved -78°C, ved værelsestemperatur, fortrinnsvis mellom -30°C og -10°C i tetrahydrofuran (THF). Det anvendes 2 til 5 ekvivalenter av

35

enolatet. Litiumenolatet tilberedes etter de vanlige metoder, fortrinnsvis med litiumdiisopropylamid (LDA) ved 70°C til -50°C. En fremgangsmåtevariant kan bestå i at forbindelsen VII anvendes i form av dens alkoholat, nemlig f.eks. som litium-, natrium- eller magnesiumalkoholat.

Hydroksy-ketoester VIII reduseres til 1,3-diolester IX, nemlig således at det fortrinnsvis eller utelukkende oppstår den i formel IX angitte konfigurasjon.

Hertil anvender man fortrinnsvis et alkylboran eller alkoksyalkylboran i forbindelse med natriumborhydrid ved temperaturer mellom -110°C og 0°C, nemlig i tilknytning til kjente litteraturfremgangsmåter (K. Narasaka, H.C. Pai, Chem. Lett. 1980, 1415, Tetrahedron Lett. 28, 155 (1987)).

Forbindelse IX overføres hensiktsmessig til acetonidet X

($M = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$), fortrinnsvis under anvendelse av 2,2-

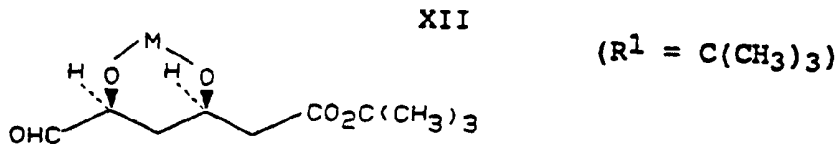
dimetoksypropan i aceton under tilsetning av en sur katalysator, som f.eks. p-toluensulfonsyre.

Acetonidet X overføres til alkoholen III ($2 = \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$).

Til avspaltning av beskyttelsesgruppen R² anvendes i og for seg kjente fremgangsmåter. t-butyldifenylsilyl spaltes fortrinnsvis med fluoridioner, f.eks. med tetrabutylammoniumfluorid i THF.

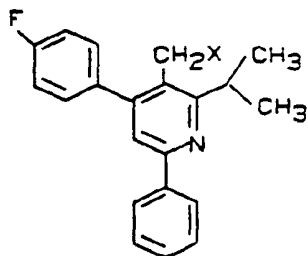
Alkohol III er en verdifull syntesebyggesten for fremstillingen av desmetylmevalonsyrederivater.

Til fremstilling av olefinderivatene med formel XI oksyderes III til aldehyd XII, f.eks. med dimetylsulfonid/oksalylklorid/trietylamin (Synthesis 1981, 165).



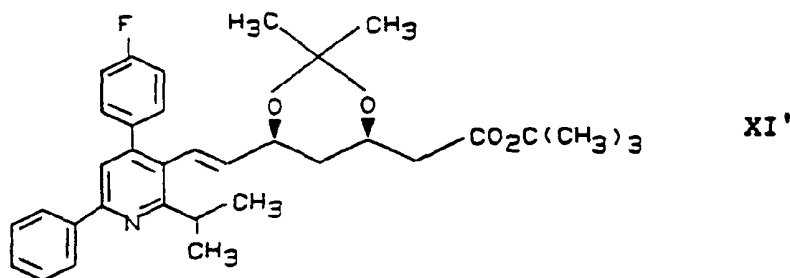
5 Sammenknytningen av XII, hvori M f.eks. er $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ C \\ | \\ CH_3 \end{array}$, med et

egnet halogenid XIII f.eks. til fremstilling av forbindelser tilsvarende den tyske patentpublikasjon P 37 22 808.0

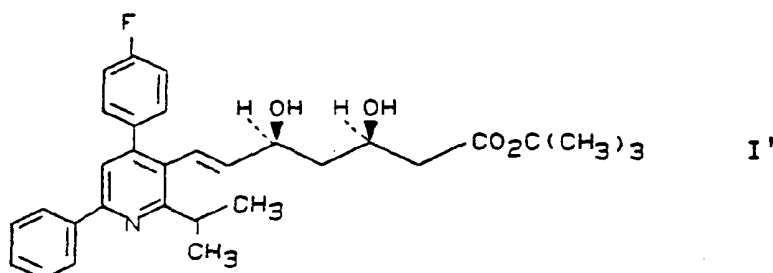


XIII X = Cl, Br
 XIV X = $PPh_3^+Br^-$
 XV X = $PO(OAk)_2$
 Ak = C_1-C_4 -Alkyl

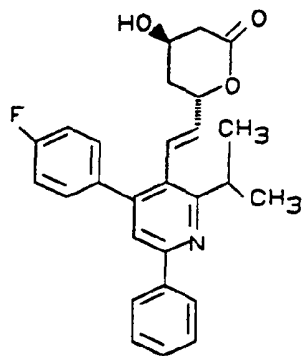
foregår fortrinnsvis ved en Wittig- resp. Wittig-Horner-reaksjon over de tilsvarende fosfoniumhalogenider XIV eller alkylfosfonater XV til forbindelser XI' med formel



På analog måte kan det fremstilles ytterligere forbindelser XI. Forbindelser XI hydrolyseres etter i og for seg kjente metoder til forbindelse I med $Y = CH=CH$. Overføringen av forbindelse XI til et ønsket sluttprodukt forklares nedenfor ved reaksjonen med forbindelse XI'. Hydrolyse av acetonidet med formel XI' under sure betingelser fører til forbindelse I'



5 I' overføres etter standardfremgangsmåter til det tilsvarende lakton



II'

15 fortrinnsvis med trifluoreddiksyre i metylenklorid.

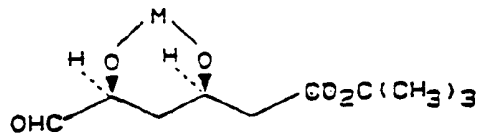
Overføringen av forbindelse I til laktonet II foregår enten direkte fra esterene ($R^1 = C_1-C_8$ -alkyl) eller fra de tilsvarende frie syrer ($R^1 = H$). Videre fremstilles laktoner av syrefølsomme forbindelser fra de frie syrer ved anvendelse av laktoniseringsreagenser som f.eks. karboanimider.

25 Aldehydene med formel XII, hvori M betyr en rest med formel



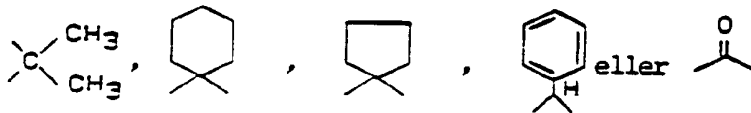
30 er nye.

Oppfinnelsen tilveiebringer følgelig likeledes aldehyder, kjennetegnet ved formel XII



XII

5 hvori M betyr en rest med formel



10 Aldehydene er f.eks. verdifulle mellomprodukter til fremstilling av forbindelser med formel I og formel II, som er verdifulle legemidler.

Eksempel 1

S-3-hydroksy-4-(t-butyldifenylsilyloksy)smørsyremetylester (formel VII)

20 Til en oppløsning av 31,1 g (0,233 mol) (3S)-3,4-dihydroksy-smørsyremetylester (formel VI), Chem. Lett. 1984, 1389 og 31,7 g (0,466 mol) imidazol i 400 ml tørr dimetylformamid dryppes ved 0°C 64,05 g (0,233 mol) t-butyldifenylklorsilan. Det omrøres 2 timer ved værelsestemperatur, deretter blandes med 1 000 ml vann og ekstraheres med eter (2 ganger). De forenede organiske faser tørkes (MgSO₄) og innroteres. Flash-kromatografi på kiselgel (cykloheksan/eddikester = 3:1 + 1% NEt₃) ga 77,4 g (0,208 mol, 89% av det teoretiske) eksempel 1.

$$[\alpha]^{20}_D = -9,6^\circ \quad (c=10,2 \text{ i metanol})$$

35 H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): $\delta = 7,80-7,20$ (m, 10H), 4,20-3,60 (m, 6H), 2,5 (d, 2H), 1,05 (s, 9H).

Eksempel 2

(5S)-5-hydroksy-3-okso-6-(t-butyldifenylsilyloksy)heksansyre-t-butylester (formel VIII)

5 Til en oppløsning av 41,0 g (0,405 mol) diisopropylamin i 400 ml tørr THF dryppes ved 0°C under argon 225 ml (0,36 mol) n-butyllitium (heksan). Etter 30 minutter ved 0°C ble det avkjølt til -70°C og dråpevis tilsatt 36,7 ml (0,27 mol) eddiksyre-t-butylester.

10 Etter 1 time ved -70°C ble det tildryppet 27,9 g (0,075 mol) av forbindelsen ifølge eksempel 1 oppløst i litt THF. Etter 1,5 time ved -70°C ble det langsomt tilsatt -15°C. Til slutt etteromrørte man 15 minutter ved -15°C og helte deretter på kald 500 ml 2n HCl/500 ml eter. Den vandige fase ble ekstrahert 2 ganger med eter og de forenede organiske faser nøytralvasket med mettet natriumkloridoppløsning 3 ganger. Tørking med MgSO₄ og fjerning av oppløsningsmidlet i vakuum ga 36 g (kvantitativt) av tittelforbindelsen. Den ble
20 uten ytterligere rensing omsatt til neste trinn.

$[\alpha]_D^{20} = -9,8^\circ$ (c=10,6 i metanol) for råproduktet.

Eksempel 3

25 **3R, 5S-dihydroksy-6-(t-butyldifenylsilyloksy)heksansyre-t-butylester (formel IX)**

30 Til 9,13 g (0,02 mol) av forbindelsen fra eksempel 2 i 200 ml tørr THF ble det under argon dråpevis tilsatt 32 ml (0,032 mol) trietylboranoppløsning (THF) ved værelsestemperatur. Etter 15 minutters omrøring ved værelsestemperatur ble det avkjølt til -70°C og tilsatt 1,51 g (0,04 mol) natriumborhydrid og deretter tilsatt 15 ml tørr metanol. Man lot det omrøre 2,5 timer ved -70°C og helte deretter på en kald
35 oppløsning av 35 ml 35%-ig hydrogenperoksyd i 300 ml vann. Ekstrahering med eddikester (3 ganger). De forenede organiske faser ble vasket med mettet natriumhydrogenkarbo-

natoppløsning 3 ganger og tørket (MgSO_4). Fjerning av oppløsningsmidlet i vakuum ga 9,48 g (kvantitativt) av tittelforbindelsen.

5 En analytisk prøve ble rensset ved Flash-kromatografi på kiselgel (eddikester/cykloheksan = 2:1 + 1% NEt_3).

$[\alpha]^{20}_D = -6,6^\circ$ (c=10,4 i metanol)

10 H-NMR (CDCl_3 , 270 MHz): $\delta = 7,15$ og $7,40$ (resp. m, tilsammen 10H), $4,21$ (m, 1H), $4,0$ (m, 1H), $3,51$ (m, 2H), $2,40$ (m, 2H), $1,70$ - $1,40$ og $1,05$ (flere m, tilsammen 20H).

Eksempel 4

15 **(3R,5S)-6-(t-butyldifenylsilyloksy)-3,5-O-isopropyliden-3,5-dihydroksyheksansyre-t-butylester (formel X)**

6,88 g (0,015 mol) av forbindelsen fra eksempel 3 (råprodukt) ble oppløst i 200 ml aceton/2,75 ml 2,2-dimetoksypropan og ved værelsestemperatur blandet med 250 mg p-toluensulfonsyre. Etter 2 timer ved værelsestemperatur ble det tilsatt 4 ml trietylamin og oppløsningsmidlet fjernet i vakuum. Resten ble fordelt mellom eter og vann. Den vandige fase ble ekstrahert 1 gang med eter. De forenede organiske faser ble vasket med natriumhydrogenkarbonatoppløsning og tørket (MgSO_4). Fjerning av oppløsningsmidlet i vakuum og Flash-kromatografi på kiselgel (cykloheksan/eddikester = 5:1) ga 5,2 g (0,010 mol), 70% av tittelforbindelsen.

30 $[\alpha]^{20}_D = -40,0$ (c=24,6 i metanol).

H-NMR (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,20$ og $7,40$ (resp. m, tilsammen 10H), $4,25$ (m, 1H), $4,00$ (m, 1H), $3,70$ (dd, 1H), $3,52$ (dd, 1H), $2,45$ (dd, 1H), $2,30$ (dd, 1H), $1,70$ (dt, 1H), $1,50$ - $1,00$ (forskjellig m, tilsammen 25H).

Eksempel 5

(3R,5S)-6-hydroksy-3,5-0-isopropyliden-3,5-dihydroksyheksansyre-t-butylester (formel III)

5 Til en oppløsning av 2,49 g (5 mmol) av forbindelsen fra eksempel 4 i 20 ml THF ble det ved 0°C tilsatt 1,89 g (6 mmol) tetrabutylammoniumkloridtrihydrat. Etter 3 timer ved 0°C ble det fortynnet med 100 ml eter og oppløsningen vasket med 100 ml mettet natriumkloridoppløsning. Den vandige fase
10 ble reekstrahert en gang med eter og de forenede organiske faser tørket (MgSO₄). Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum og resten flash-kromatografert på kiselgel (cykloheksan/-eddikester = 1:1). Utbytte 1,04 g (4,0 mmol, 80%).

15 $[\alpha]^{20}_D = -3,7$ (c=14,9 i metanol)

H-NMR (DMSO-d₆, 270 MHz): $\delta = 4,61$ (t, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 2H), 2,38 (dd, 1H), 2,22 (dd, 1H), 1,55 (dt, 1H), 1,40 (s, 12H), 1,25 (s, 3H), 1,15 (m, 1H).
20

MS: C₁₃H₂₄O₅, 261 (M + H⁺)

Eksempel 6

25 **(3R,5S)-6-okso-3,5-0-isopropyliden-3,5-dihydroksyheksansyre-t-butylester (formel XII)**

En oppløsning av 0,235 ml (2,75 mmol) oksalyklorid i 10 ml diklormetan ble ved -78°C dråpevis blandet med 0,43 g (5,50 mmol) dimetylsulfoksyd og omrørt 5 minutter ved samme
30 temperatur. Deretter ble det tildryppet 0,65 g (2,5 mmol) av forbindelsen ifølge eksempel 5. Etter 5 minutters omrøring ble det tilsatt 1,70 ml trietylamin og reaksjonsblandingen ble i løpet av 2 timer bragt til værelsestemperatur. Til
35 opparbeidelsen ble blandingen hatt på vann og utrustet 3 ganger hver gang med 50 ml eter. De forenede organiske ekstrakter ble tørket over MgSO₄ og inndampet. Den gjenbliv-

ende olje ble i høyvakuum befridd for flyktige bestanddeler og videreomsatt med en gang.

Rf (cykloheksan/eddikester = 1:1) : 0,24

5

Eksempel 7

E-6S-2-(4-(4-fluorfenyl)-2-(1-metyletyl)-6-fenylpyridin-3-yl)-etenyl-4R-hydroksy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (formel II)

10

Trinn a: E,3R,5S-3,5-O-isopropyliden-3,5-dihydroksy-7-(4-(4-fluorfenyl)-2-(1-metyletyl)-6-fenylpyridin-3-yl)hept-6-ensyre-t-butylester (formel XI)

15

En oppløsning av 0,26 g (2,5 mmol) diisopropylamin i 10 ml THF ble ved 0°C dråpevis blandet med 1,6 ml (2,5 mmol) av 1,6 M oppløsning av n-butyllitium i heksan og omrørt 15 minutter ved samme temperatur. Til denne oppløsning ble det dråpevis tilsatt 1,10 g (2,5 mmol) dietyl-(4-(4-fluorfenyl)-2-(1-metyletyl)-6-fenylpyridin-3-yl-metyl)fosfonat (formel XV, fremstilt ved 8 timers oppvarming av det tilsvarende bromid med trietylfosfitt i toluen og kromatografisk rensing (cykloheksan/etylacetat = 2:1, silikagel)) i 5 ml THF. Den resulterende mørke grønne reaksjonsoppløsning ble omrørt en time ved 0°C, deretter blandet med 0,65 g av råproduktet fra eksempel 6 og under omrøring i løpet av 3 timer bragt til værelsestemperatur. Til opparbeidelse ble blandingen hatt på 100 ml vann og ekstrahert 3 ganger, hver gang med 100 ml eter. De forenede organiske ekstrakter ble vasket med mettet koksaltoppløsning, tørket (MgSO₄) og inndampet. Flash-kromatografi på kiselgel (cykloheksan/eddikester = 3:1 + 1% NEt₃).

25

30

35

H-NMR (DMSO-d₆, 270 MHz): δ = 0,93 (mc, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,31 (d, J=7Hz, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,43 (s, 3H), 2,48 (mc, 2H), 3,52 (h. J=7Hz, 1H), 4,30 (mc, 1H), 4,47 (mc, 1H), 5,33

(dd, $J=16\text{Hz}$, 6Hz , 1H), $6,56$ (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), $7,25$ (mc, 2H), $7,40-7,53$ (m, 5H), $7,66$ (s, 1H), $8,16$ (mc, 2H) ppm.

MS (DCI): $m/e = 546$ ($\text{M}^+ + \text{H}$).

5

Trinn b:

E, 3R, 5S-3,5-dihydroksy-7-(4-(4-fluorfenyl)-2-(1-metyletyl)-6-fenylpyridin-3-yl)hept-6-ensyre-t-butylester (formel I)

10

107 mg ($0,19$ mmol) forbindelse fra trinn 7a ble oppløst i 10 ml THF og blandet med 5 ml 2n HCl. Etter $1,5$ time ved værelsestemperatur ble det nøytralisert med mettet natriumhydrogenkarbonatoppløsning og ekstrahert med eter. De forenede eterfaser ble vasket en gang med mettet natriumkloridoppløsning og tørket (MgSO_4). Fjerning av oppløsningsmidlet og krystallisering fra diisopropyleter/n-pentan ga 78 mg ($0,15$ mmol, 79%).

15

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): $\delta = 1,36$ (d, $J=7\text{Hz}$, 6H), $1,43-1,55$ (m, 11H), $2,35$ (s, 1H), $2,37$ (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), $3,30$ (brs, 1H), $3,46$ (h, $J=7\text{Hz}$, 1H), $3,73$ (brs, 1H), $4,11$ (mc, 1H), $4,41$ (mc, 1H), $5,38$ (dd, $J=16\text{Hz}$, 7Hz , 1H), $6,62$ (dd, $J=16\text{Hz}$, 2Hz , 1H), $7,08$ (mc, 2H), $7,25-7,49$ (m, 6H), $8,10$ (mc, 2H).

25

MS: (FAB): $m/e = 506$ ($\text{M}^+ + \text{H}$)

Trinn c:

E-6S-2-(4-(4-fluorfenyl)-2-(1-metyletyl)-6-fenylpyridin-3-yl)etenyl-4R-hydroksy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on (formel II)

30

35

En oppløsning av 41 mg ($0,08$ mmol) forbindelse fra trinn b i 2 ml diklormetan og $0,10$ ml ($0,59$ mmol) trifluoreddiksyre ble omrørt ved værelsestemperatur, idet omsetningens forløp ble kontrollert tynnsjikt-kromatografisk (silikagel, sykloheksan/etylacetat = $2:1$). Etter 8 timer var det ikke lenger tilstede noe addukt. Reaksjonsoppløsningen ble helt

på mettet NaHCO_3 -oppløsning og utetret flere ganger. De forenede organiske ekstrakter ble vasket med vann, tørket (MgSO_4) og inndampet. Det ble tilbake 40 mg (100%) eksempel 7 som i alle trekk stemte overens med det autentiske material
5 (sml. tysk patentpublikasjon P 3722808.0).

Trinn d:

Fra esteren ifølge trinn b får man de tilsvarende natriumsalter:
10

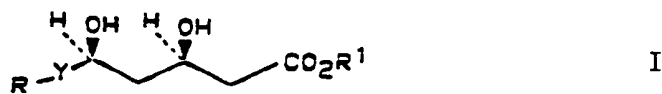
E, 3R, 5S-3,5-dihydroksy-7-(4-(4-fluorfenyl)-2-(1-metyletyl)-6-fenylpyridin-3-yl)hept-6-ensyre natriumsalt.

1 mmol ester ifølge trinn b forsåpes med 1 mmol natronlut i etanol/vann ved værelsestemperatur. Oppløsningsmidlet fjernes i vakuum og resten avrykes flere ganger med toluen. Resten tritureres med eter/heksan.
15
20
25
30
35

P a t e n t k r a v

1.

Fremgangsmåte til fremstilling av optisk aktive 3-desmetyl-
 5 mevalonsyrederivater med formel I



(3,5-dihydroksykarboksylsyrederivater) eller formel II

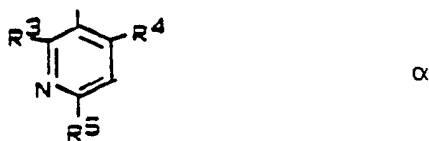


(β-hydroksey-laktoner)

hvor

Y betyr -CH=CH- eller -CH₂-CH₂-gruppen,

R betyr en rest med formel α



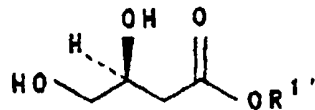
hvor

R³, R⁴, R⁵ uavhengig av hverandre betyr hydrogen, en
 30 rettlinjert eller forgrenet hydrokarbonrest med inntil 6 C-
 atomer, en fenylrest eller en med fluor substituert fenyl-
 rest,

R¹ betyr hydrogen, et metallkation eller alkyl med 1 til 8 C-
 atomer,

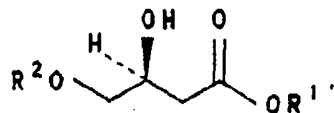
k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n

1) overfører en diester med formel VI



VI

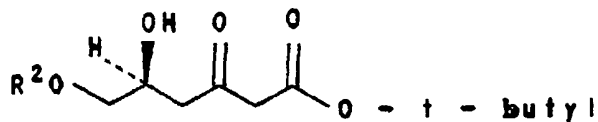
5 hvori R¹, betyr C₁-C₈-alkyl, med innføring av en vanlig beskyttelsesgruppe, til en på den primære alkoholgruppen beskyttet forbindelse med formel VII



VII

10 hvori R¹, betyr C₁-C₈-alkyl og R² betyr en vanlig alkoholbeskyttelsesgruppe,

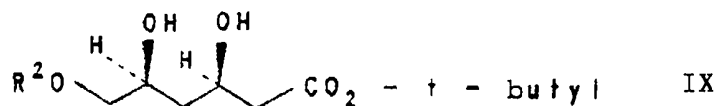
2) overfører en oppnådd forbindelse med formel VII eller dens tilsvarende alkoholat ved kondensasjon med eddiksyre-t-butylester til en forbindelse med formel VIII



VIII

25 hvori R² har den ved formel VII angitte betydningen,

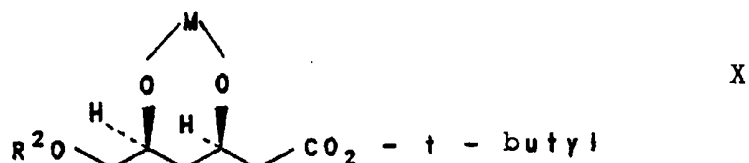
3) reduserer en oppnådd hydroksy-ketoester VIII til 1,3-diolesteren med formel IX



IX

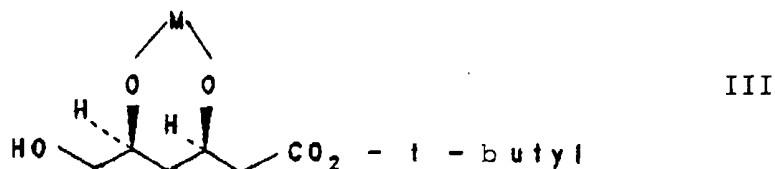
35 hvori R² har den under formel VII angitte betydningen,

4) overfører en oppnådd 1,3-diolester med formel IX ved innføring av en for 1,3-dioler egnet beskyttelsesgruppe til en forbindelse med formel X



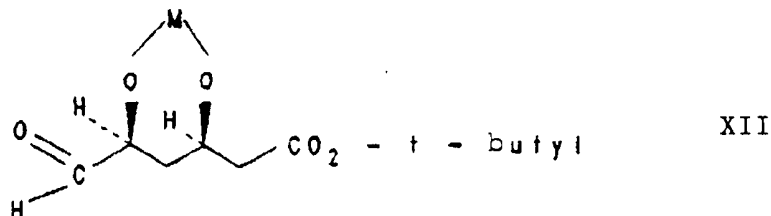
10 hvori M står for en for 1,3-dioler egnet beskyttelsesgruppe og R² har den ved formel VII angitte betydningen,

15 5) overfører en oppnådd forbindelse med formel X under avspaltning av beskyttelsesgruppen R² til en forbindelse med formel III

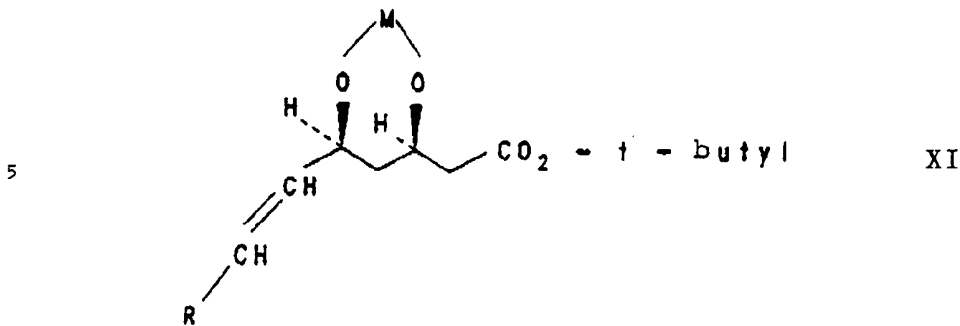


25 hvori M betyr en for 1,3-dioler egnet beskyttelsesgruppe,

6) oksyderer en oppnådd forbindelse med formel III til aldehyd med formel XII



35 hvori M har den ved formel X angitte betydningen og ved en Wittig- eller Wittig-Horner-reaksjon overføres det til et olefinderivat med formel XI



10 (Y av formel I = CH=CH) og R er som definert ovenfor, og

7) hydrolyserer en oppnådd forbindelse med formel XI til en forbindelse med formel I, hvori Y betyr CH=CH-gruppen og R¹ utgjør en t-butylrest,

15 8) eventuelt hydrerer en oppnådd forbindelse med formel I, hvori Y utgjør en CH=CH-gruppe til en forbindelse med formel I, hvori Y er CH₂-CH₂-gruppen,

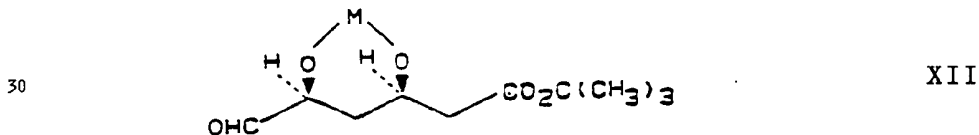
20 9) eventuelt overfører en oppnådd forbindelse til syren (R¹ = H) eller et salt (R¹ = metallkation), og

10) eventuelt overfører en oppnådd forbindelse med formel I til en forbindelse med formel II.

25

2.

Aldehyder, k a r a k t e r i s e r t v e d formel XII



hvori M betyr en rest med formel

35

