



(12) PATENT

(19) NO

(11) 327363

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 215/14 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

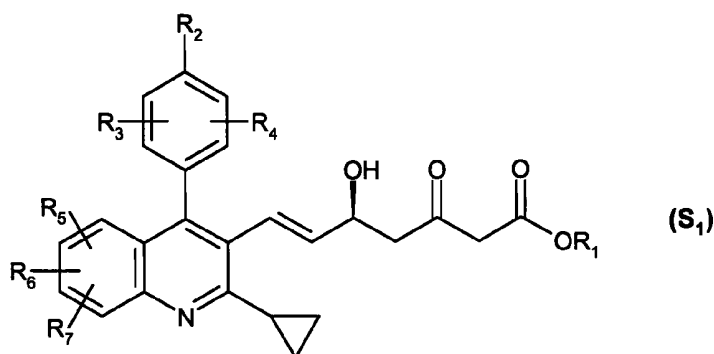
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20043586	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.01.27 PCT/EP03/00804
(22)	Inng.dag	2004.08.27	(85)	Videreføringsdag	2004.08.27
(24)	Løpedag	2003.01.27	(30)	Prioritet	2002.01.28, US, 352316 2002.05.24, US, 383188
(41)	Alm.tilgj	2004.10.07			
(45)	Meddelt	2009.06.15			
(73)	Innehaver	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 BASEL, CH			
(72)	Oppfinner	Prasad Koteswara Kapa, 4 Faber Road, NJ07054 PARSIPPANY, US			
		Ulrich Beutler, Im Lohgraben 42, 4104 OBERWIL, CH			
		Werner Zaugg, Waltersgrabenweg 15, 4125 RIEHEN, CH			
		Eric M Loeser, 2393 Richmond Street, NJ07076 SCOTCH PLAINS, US			
		Guang-Pei Chen, 33 Preston Drive, NJ07039 LIVINGSTON, US			
		Michael J Girgis, 15 Springbrook Road West, NJ07045 MONTVILLE, US			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO			

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av organiske forbindelser
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

Fremgangsmåte for å fremstille et alkalimetallsalt som omfatter: (a) å kondensere et disilyloksydien med et aldehyd i nærvær av en titan (IV) katalysator i et inert løsningsmiddel for å danne en 5(S)-hydroksey-3-ketoester; (b) å redusere 5(S)-hydroksey-3ketoesteren til en 3(R),5(S)-dihydrokseyester i nærvær av en di(lavere alkyl)metoksyboran; og (c) å hydrolysere 3(R),5(S)-dihydrokseyesteren i nærvær av en vandig base for å danne et alkalimetallsalt.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en enantioselektiv fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel (S₁) som følger:



5

der

R₁ uavhengig er en substituert alkyl, cykloalkyl eller aralkyl; og

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ og R₇ uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, hydroksy, eventuelt substituert alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaralkyl,

10 eventuelt substituert alkoksy, aryloksy, aralkoksy, heterocyklooksy eller heteroaralkoksy.

Nedenfor er definisjoner for forskjellige betegnelser som er benyttet for å beskrive forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen opplistet. Disse definisjonene
 15 gjelder betegnelsene som de benyttes gjennom hele beskrivelsen dersom ikke de er begrenset med spesifikke eksempler enten individuelt eller som deler av en større gruppe.

Betegnelsen "eventuelt substituert alkyl" henviser til usubstituerte og substituerte rett-
 20 kjedete eller forgrenede hydrokarbongrupper med 1 – 20 karbonatomer, fortrinnsvis 1 – 7 karbonatomer. Eksempler på usubstituerte alkylgrupper inkluderer metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, isobutyl, pentyl, heksyl, isoheksyl, heptyl, 4,4-dimetylpentyl, oktyl og lignende. Substituerte alkylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, alkylgrupper som er substituert med en eller flere av de følgende gruppene, halo, hydroksy,
 25 cykloalkyl, alkoksy, alkenyl, alkynyl, alkyltio, alkyltiono, sulfonyl, nitro, cyano, alkoksykarbonyl, aryl, aralkoksy, heterocyklyl inkludert indolyl, imidazolyl, furyl, tienyl, tiazolyl, pyrrolidyl, pyridyl, pyrimidyl, piperidyl, morfolinyl og lignende.

Betegnelsen "lavere alkyl" henviser til de alkylgruppene som er beskrevet over med 1 –
 30 7 karbonatomer, fortrinnsvis 1 – 4 karbonatomer.

Betegnelsen "halogen" eller "halo" henviser til fluor, klor, brom eller iod.

Betegnelsen "alkenyl" henviser til en hvilken som helst av alkylgruppene over med
 5 minst to karbonatomer og som videre inneholder minst en karbon til karbon dobbelt-
 binding i tilknytningspunktet. Grupper med 2 – 4 karbonatomer er foretrukne.

Betegnelsen "alkynyl" henviser til en hvilken som helst av alkylgruppene over med
 minst 2 karbonatomer og som videre inneholder minst en karbon til karbon trippel-
 10 binding i tilknytningspunktet. Grupper med 2 – 4 karbonatomer er foretrukne.

Betegnelsen "cykloalkyl" henviser til eventuelt substituerte monocykliske, bicykliske
 eller tricykliske hydrokarbongrupper med 3 – 12 karboantomer, der hver av disse kan
 være substiuert med en eller flere substituent, slik som alkyl, halo, okso, hydroksy,
 15 alkoksy, alkyltio, nitro, cyano, alkoksykarbonyl, sulfonyl, heterocyklyl og lignende.

Eksempler på monocykliske hydrokarbongrupper inkluderer, men er ikke begrenset til,
 syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, syklopentenyl, sykloheksyl og sykloheksenyl og
 lignende.

20 Eksempler på bicykliske hydrokarbongrupper inkluderer bornyl, indyl, heksahydro-
 indyl, tetrahydronafty, dekahydronafty, bicyklo[2.1.1]heksyl, bicyklo[2.2.1]heptyl,
 bicyklo[2.2.1]heptenyl, 6,6-dimetylbicyklo[3.1.1]heptyl, 2,6,6-trimetylbicyklo[3.1.1]-
 heptyl, bicyklo[2.2.2]oktyl og lignende.

25 Eksempler på tricykliske hydrokarbongrupper inkluderer adamantyl og lignende.

Betegnelsen "alkoksy" henviser til alkyl-O-.

30 Betegnelsen "alkyltio" henviser til alkyl-S-.

Betegnelsen "alkyltiono" henviser til alkyl-S(O)-.

Betegnelsen "trialkylsilyl" henviser til (alkyl)₃-Si.

35 Betegnelsen "trialkylsilyloksy" henviser til (alkyl)₃-SiO-.

Betegnelsen "alkylsulfonyl" henviser til alkyl-S(O)₂-.

Betegnelsen "sulfonyl" henviser til alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, aralkylsulfonyl, heteroalkylsulfonyl og lignende.

5

Betegnelsen "aryl" henviser til monocykliske eller bicykliske aromatiske hydrokarbon-grupper med 6 – 12 karbonatomer i ringdelen, slik som fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, bifenyl og difenylgrupper, der disse eventuelt kan være substituert med 1 – 4 substituenten, slik som alkyl, halo, hydroksy, alkoksy, acyl, tiol, alkyltio, nitro, cyano, sulfonfyl, heterocyklyl og lignende.

10

Betegnelsen "monocyklisk aryl" henviser til eventuelt substituert fenyl som beskrevet under aryl.

15 Betegnelsen "aralkyl" henviser til en arylgruppe som er bundet direkte via en alkyl-gruppe, slik som benzyl.

Betegnelsen "aralkyltio" henviser til aralkyl-S-.

20 Betegnelsen "aralkoksy" henviser til en arylgruppe som er bundet direkte via en alkoksygruppe.

Betegnelsen "arylsulfonyl" henviser til aryl-S(O)₂-.

25 Betegnelsen "aryltio" henviser til aryl-S-.

Betegnelsen "heterocyklyl" eller "heterocyklo" henviser til en eventuelt substituert, fullstendig mettet eller umettet, aromatisk eller ikke-aromatisk cyklisk gruppe, f.eks som er et 4- til 7-medlems monocyklisk, 7- til 12-medlems bicyklisk eller 10- til 15-medlems tricyklisk ringsystem, som har minst et heteroatom i minst en karbonatomholdig ring. Hver ring av den heterocykliske gruppen som inneholder et heteroatom kan ha 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra nitrogenatomer, oksygenatomer og svovelatomer, der nitrogen- og svovelheteroatomene eventuelt er oksiderte. Den heterocykliske gruppen kan være bundet til et heteroatom eller et karbonatom.

30

Betegnelsen "heteroaryl" henviser til en aromatisk heterocyklisk, f.eks monocyklisk eller bicyklisk aryl, slik som pyrrolyl, pyrazolyl, imidiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl,

tiazolyl, isotiazolyl, furyl, tienyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl, benzotienyl, kinoliny, isokinoliny, benzimidazolyl, benzofuryl og lignende, eventuelt substiert med f.eks lavere alkyl, lavere alkoksy eller halogen.

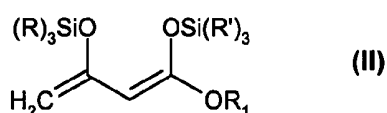
5

Betegnelsen "heteroarylsulfonyl" henviser til heteroaryl-S(O)₂-.

Betegnelsen "heteroaralkyl" henviser til en heteroarylgruppe som er bundet via en alkylgruppe.

10

Følgelig kan forbindelser med formel (S₁) fremstilles ved først å kondensere et disilyloksidien med formel (II)

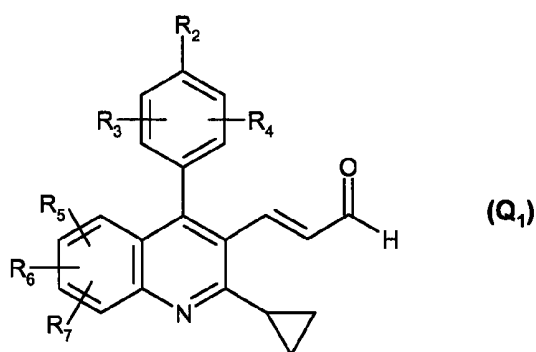


15

der

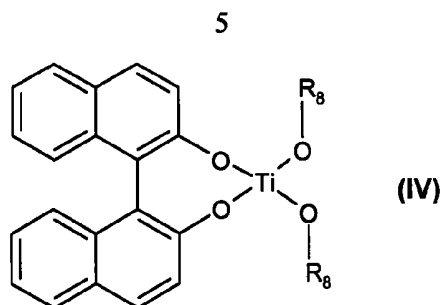
R₁ uavhengig er et substituert alkyl, cykloalkyl eller aralkyl; og

R og R' står for lavere alkyl, fortrinnsvis etyl eller metyl, og R og R' kan være like eller forskjellige,

20 med et aldehyd med formelen (Q₁) som følger:

25

der R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ og R₇ har betydninger som er definert for formel (S₁) i nærvær av en titan (IV) katalysator med formel (IV)

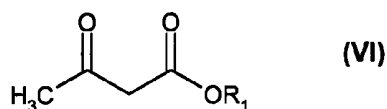


der R_8 er en lavere alkyl, og binafitylenheten er i S-konfigurasjon, i et inert løsnings-
 middel for å oppnå forbindelser med formel (S₁) i et høyt kjemisk utbytte og
 5 enantiomerisk renhet.

I aldolkonsentrasjonen over strekker molarforholdet av en disilyloksidien med formel
 (II) til et aldehyd med formel (Q₁) som initielt er til stede i reaksjonsblandingen, seg fra
 1:1 til 6:1, fortrinnsvis fra 1:1 til 4:1, og mer foretrukket fra 1,5:1 til 3:1.

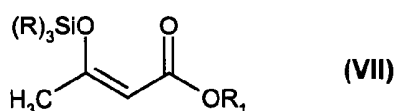
10

Disilyloksidienet med formel (II) kan fremstilles ved å reagere et acetoacetat med
 formel (VI)



15

der R_1 uavhengig er en usubstituert eller substituert alkyl, cykloalkyl eller aralkyl; med
 et silyleringsmiddel, slik som tri(lavere alkyl)silylchlorid eller tri(lavere alkyl)silyl
 trifluormetansulfonat, fortrinnsvis trimetylsilylchlorid eller trietylsilylchlorid i nærvær av
 en base, slik som trietylamin, diisopropyletylamin eller N-metylmorfolin, fortrinnsvis
 20 trietylamin, i et organisk løsningsmiddel slik som pentan, heksan, heptan, tetrahydro-
 furan, etyleter og diklormetan, fortrinnsvis heksan, ved en temperatur som strekker seg
 fra omtrent -25°C til omtrent 30°C for å danne en silylenoleter med formele (VII)



25 der

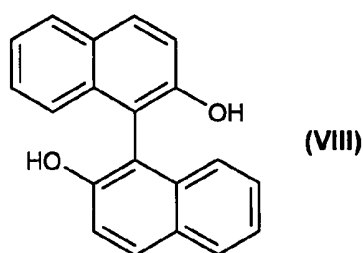
R_1 uavhengig er en usubstiuert eller substituert alkyl, cykloalkyl eller aralkyl; og
 R er lavere alkyl.

Silylenoleteren med formel (VII) kan deretter behandles med en base, slik som litium diisopropylamid eller litium, natrium eller kalium bis(trimetylsilyl)amid, fortrinnsvis litiumdiisopropylamid, etterfulgt av tilsetning av et silyleringsmiddel, slik som tri(lavere alkyl)silylklorid eller tri(lavere alkyl)silyltrifluormetansulfonat, fortrinnsvis trimetyl-
 5 silylklorid eller trietyl-silylklorid, i et inert løsningsmiddel, slik som dietyleter eller tetrahydrofuran, fortrinnsvis tetrahydrofuran, ved en temperatur som strekker seg fra omtrent -40°C til omtrent -100°C for å danne disilyloksidienet med formel (II).

Litiumdiisopropylamid kan genereres in situ fra diisopropylamin og n-butyllitium under
 10 betingelser som er velkjente innenfor fagområdet eller som her er illustrert i eksemplene.

Molarforholdet av titan (IV) katalysatoren med formel (IV) til et aldehyd med formel (Q₁) som initielt er til stede ved aldolkondensasjonen over strekker seg fra 0,01:1 til
 15 0,15:1, fortrinnsvis fra 0,04:1 til 0,1:1.

Titan (IV) katalysatoren med formel (IV) kan fremstilles in situ ved å reagere Ti(OR₃)₄, der R₃ er lavere alkyl, fortrinnsvis isopropyl, med (S)-2,2'-binaftol med formelen (VIII)



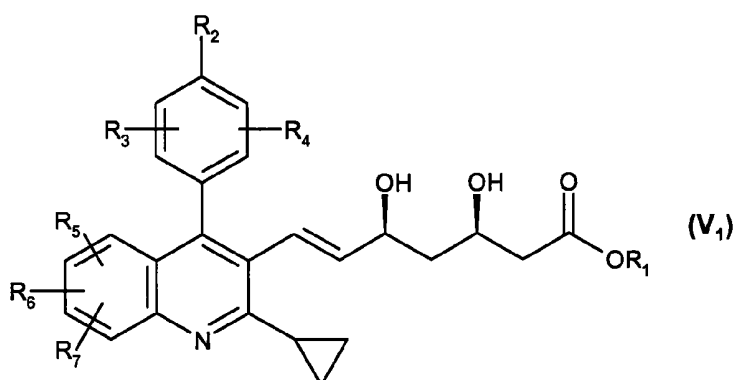
20

(S)-2,2'-binaftol av formel (VIII) er kommersielt tilgjengelig f.eks fra Karlshams under varemerket BINOL, og titan (VI) tetraalkoksider, fortrinnsvis titan (VI) tetraisopropoksid, kan eventuelt genereres in situ fra titantetraklorid og natrium eller litiumalkoksid,
 25 fortrinnsvis natrium eller litiumisopropoksid.

Aldolkondensasjonen ovenfor kan utføres i et polart aprotisk løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, dietyleter eller dimetoksyetan, fortrinnsvis tetrahydrofuran. En kombinasjon av løsningsmidler kan også benyttes. Reaksjonstemperaturen kan strekke
 30 seg fra omtrent 0°C til omtrent 70°C, fortrinnsvis omtrent 10°C til omtrent 60°C, og mer foretrukket fra omtrent 15°C til omtrent 55°C. Reaksjonen utføres i en tidsperiode på fra omtrent 1 time til omtrent 72 timer, fortrinnsvis fra omtrent 2 timer til omtrent 24 timer.

Forbindelsene med formel (S₁) kan eventuelt renses ved fysiske eller kjemiske midler for å anrike den enantiomere renheten. Eksempler på slike midler for anrikning inkluderer, men er ikke begrenset til, krystallisasjon og chiral preparativ kromatografi, slik som høytrykksvæskerkromatografi (HPLC).

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen omfatter videre å redusere forbindelser med formel (S₁) i nærvær av et di(lavere alkyl)-metoksyboran, et reduksjonsmiddel og et polart løsningsmiddel for å gi en 3(R),5(S)-dihydroksyester med formel (V₁) som følger:



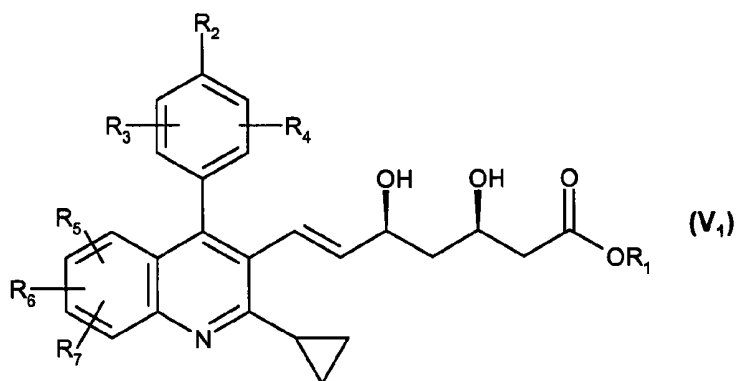
15 der

R₁ er en eventuelt substituert alkyl, cykloalkyl eller aralkyl; og R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ og R₇ uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, hydroksy, eventuelt substituert alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaralkyl, eventuelt substituert alkoksy, aryloksy, aralkoksy, heterocyklooksy eller heteroaralkoksy.

Den stereoselektive reduksjonen av forbindelser med formel (S₁) kan oppnås i nærvær av di(lavere alkyl)metoksyboran slik som dietylmetoksyboran eller dibutylmetoksyboran, fortrinnsvis dietylmetoksyboran, i et polart løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran eller lavere alkyl, f.eks metanol eller etan, eller en blanding av løsningsmidler derav, fortrinnsvis en blanding av tetrahydrofuran og metanol. Reduksjonsmidlet som benyttes i reduksjonstrinnet over kan velges fra en gruppe av hydridreagenser, slik som natrium- og litiumborhydrid. Reduksjonsmidlet er fortrinns-

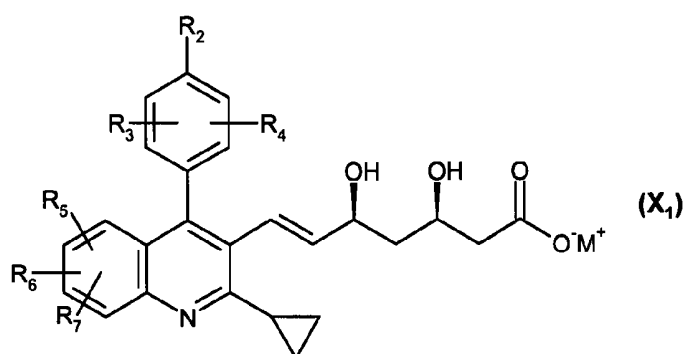
vis natriumborhydrid. Reaksjonen kan utføres ved en temperatur som strekker seg fra omtrent -20°C til omtrent -100°C , fortrinnsvis fra omtrent -50°C til omtrent -80°C .

- 5 Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen omfatter videre (a) å redusere en 5(S)-hydroksy-3-ketoester med formel (S₁) i nærvær av et di(lavere alkyl)metoksyboran, et reduksjonsmiddel og et polart løsningsmiddel for å gi en 3(R),5(S)-dihydroksyester med formel (V₁)



10

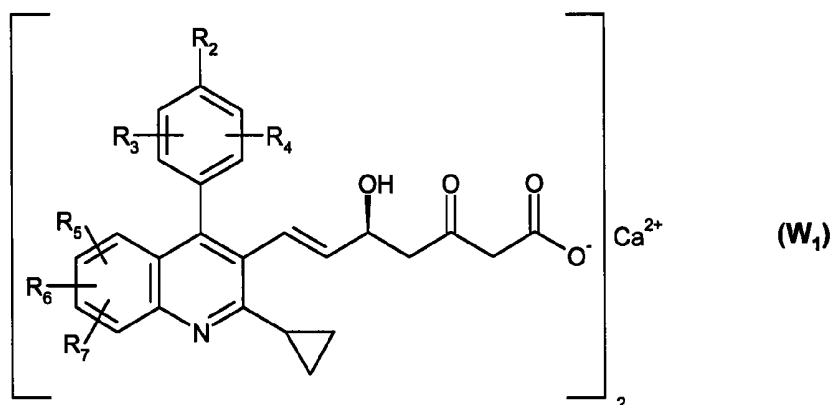
- (b) å hydrolysere 3(R),5(S)-dihydroksyesteren med formel (V₁) i nærvær av en vandig base for å danne et alkalimetallsalt med formel (X₁) som følger:



15

; og

- (c) å omdanne alkalimetallsaltet med formel (X₁) til et kalsiumsalt med formel (W₁)



i nærvær av en kalsiumkilde,
der

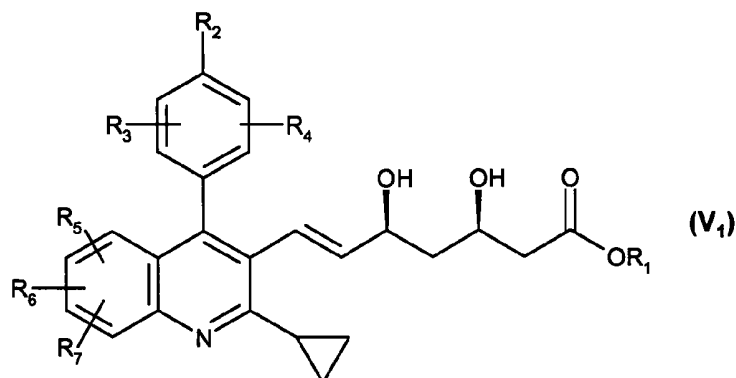
- 5 R₁ er eventuelt substituert alkyl, cykloalkyl eller aralkyl;
R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ og R₇ er uavhengig av hverandre hydrogen, halogen, hydroksy,
eventuelt substituert alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaralkyl,
eventuelt substituert alkoksy, aryloksy, aralkoksy, heterocyklooksy eller heteroaralk-
oksy; og
10 M er natrium, litium eller kalium.

Hydrolysetrinnet over kan utføres i et organisk løsningsmiddel, slik som en lavere
alkohol, fortrinnsvis etanol, og basen som er benyttet i den nevnte hydrolysen velges
fortrinnsvis fra vandig kaliumhydroksid, vandig litiumhydroksid og vandig natrium-
15 hydroksid. Mer foretrukket er basen natriumhydroksid. Hydrolysen utføres fortrinnsvis
ved en temperatur som strekker seg fra omtrent -10°C til omtrent 30°C, fortrinnsvis fra
omtrent 0°C til omtrent 25°C.

Alkalimetallsaltene med formel (X₁) kan deretter omdannes til de tilsvarende
20 kalsiumsaltene med formel (W₁) ved å reagere en vandig løsning av et alkalimetallsalt
med formel (X₁) med en vandig løsning av en egnet kalsiumkilde ved omgivelses-
temperatur, fortrinnsvis ved romtemperatur. Egnede kalsiumkilder inkluderer, men er
ikke begrenset til, kalsiumklorid, kalsiumoksid og kalsiumhydroksid.

25 Alternativt omfatter fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen videre

(a) å redusere en 5(S)-hydroksy-3-ketoester med formel (S₁) i nærvær av et di(lavere alkyl)metoksyboran, et reduksjonsmiddel og et polart løsningsmiddel for å gi en 3(R),5(S)-dihydroksyester med formel (V₁)

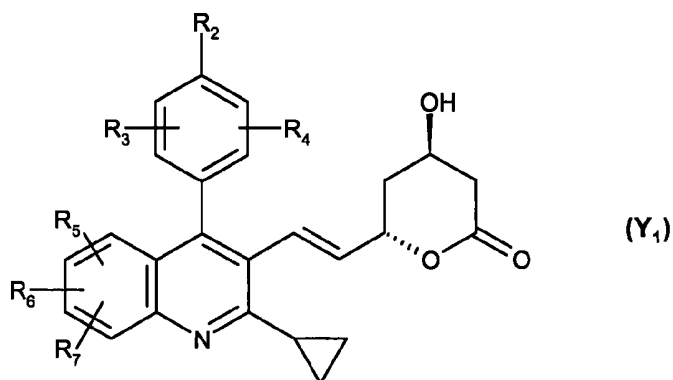


5

;

(b) å ringslutte 3(R),5(S)-dihydroksyesteren med formel (V₁) i nærvær av en syre og et aprotisk vannblandbart løsningsmiddel for å danne et lakton med formel (Y₁) som følger:

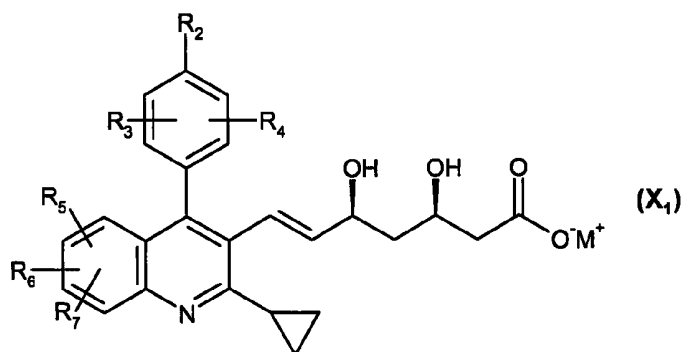
10



og syreaddisjonssalter derav;

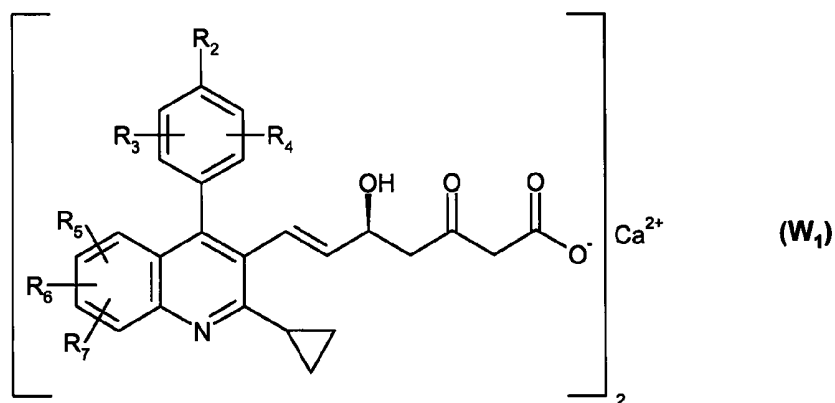
(c) å hydrolysere laktonet med formel (Y₁) eller et syreaddisjonssalt derav, i nærvær av en vandig base for å danne et alkalimetallsalt med formel (X₁) som følger:

15



; og

(d) å omdanne alkalimetallsaltet med formel (X₁) til et kalsiumsalt med formel (W₁)



5

i nærvær av en kalsiumkilde,

der

R₁ er eventuelt substituert alkyl, cykloalkyl eller aralkyl;

10 R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ og R₇ er uavhengig av hverandre hydrogen, halogen, hydroksy, eventuelt substeurt alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaralkyl, eventuelt substituert alkoksy, aryloksy, aralkoksy, heterocyklooksy eller heteroaralkoksy; og

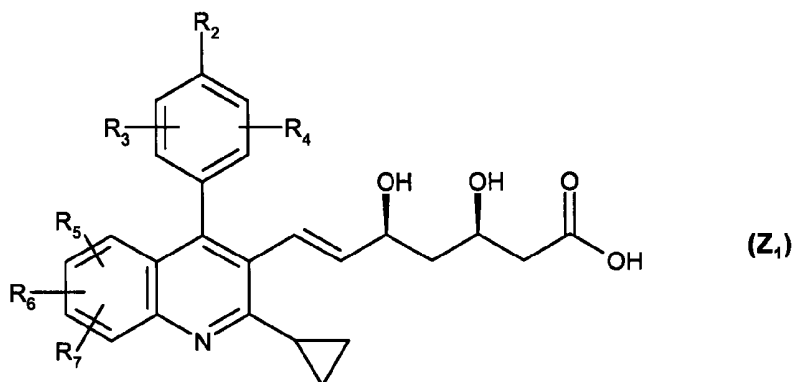
M er natrium, litium eller kalium.

15

Ringslutningen over kan utføres i nærvær av en syre, slik som trifluoreddiksyre eller en sterk mineralsyre, fortrinnsvis konsentrert saltsyre, i et aprotisk vanblandbart løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran eller aceonitril, fortrinnsvis acetonitril, ved en temperatur som strekker seg fra 0 - 25°C. Laktoner med formel (Y₁) og syreaddisjonssalter derav, fortrinnsvis saltsyresalter derav, kan inneholde små mengder av ureagert

20

utgangsmateriale med formel (V₁), og den tilsvarende syren med formel (Z₁) som følger:



og syreaddisjonssalter derav, fortrinnsvis saltsyresalter derav;
 der R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ og R₇ uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, hydroksey,
 eventuelt substituert alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaralkyl,
 eventuelt substituert alkoksy, aryloksy, aralkoksy, heterocyklooksy eller heteroaralk-
 oksy.

Laktoner med formel (Y₁), forurensninger derav, og syreaddisjonssalter derav, kan
 deretter omdannes til de tilsvarende kalsiumsaltene med formel (W₁) analogt som
 beskrevet foran for forbindelser med formel (V₁) eller modifikasjoner derav.

Ved en utførelsesform ifølge oppfinnelsen er kalsiumsaltet pitavastatinkalsium.

Fremgangsmåtene som er beskrevet foran utføres under inært atmosfære, fortrinnsvis
 under nitrogenatmosfære. Det er innenfor omfanget av oppfinnelsen å benytte en
 molekylsil under fremstillingen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, spesielt i
 kondenseringstrinnet av et disilyloksiddien med et aldehyd med formel (Q₁) i nærvær av
 en titan (IV) katalysator. Vann kan eventuelt tilsettes til molekylsilen før molekylsilen
 benyttes. Ved en utførelsesform er vanninnholdet i molekylsilen fortrinnsvis fra 1 vekt-
 % til omtrent 15 vekt-%, mer foretrukket fra omtrent 2,6 vekt-% til omtrent 10 vekt-%,
 basert på den totale vekten av titan (IV) katalysatoren.

Reaktortypen som benyttes for å fremstille forbindelsene ved fremgangsmåten ifølge
 oppfinnelsen inkluderer batch-, kontinuerlige og halvkontinuerlige reaktorer. Det er
 innenfor omfanget av oppfinnelsen å fremstille forbindelsene i en ekstern

resirkuleringsreaktor som tillater: (i) in situ forbehandling eller etterbehandling av de faste molekylsilene, (ii) eliminering av molekylsilfiltrering ved slutten av reaksjonen og (iii) enkel gjenbruk av molekylsilene for mulig flergangsdrift.

- 5 I utgangsforbindelsene og mellomproduktene, som omdannes til forbindelsene som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen på en måte som her er beskrevet, er funksjonelle grupper som er til stede, slik som amino-, tiol-, karboksyl- og hydroksygrupper eventuelt beskyttet med konvensjonelle beskyttelsesgrupper som er vanlige ved preparativ organisk kjemi. Beskyttede aminer-, tiol-, karboksyl- og
- 10 hydroksylgrupper er de som kan omdannes under milde betingelser til frie amino-, tiol-, karboksyl- og hydroksylgrupper uten at det molekylære skjelettet ødelegges eller andre uønskede sidereaksjoner forekommer.

Hensikten med å innføre beskyttelsesgrupper er å beskytte de funksjonelle gruppene fra

15 uønskede reaksjoner med reaksjonskomponenter under betingelsene som benyttes for å utføre en ønsket kjemisk omdanning. Behovet og valget av beskyttelsesgrupper for en bestemt reaksjon er kjent for en fagmann på området og avhenger av naturen til den funksjonelle gruppen som skal beskyttes (hydroksylgruppe, aminogruppe, etc), strukturen og stabiliteten til molekylet hvorav substituenten er en del og reaksjons-

20 betingelsene. Velkjente beskyttelsesgrupper som imøtekommer disse betingelsene og deres introduksjon og fjerning er beskrevet f.eks i McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); og Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, NY (1991).

- 25 Forbindelsene som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan fremstilles med høy enantiomerisk renhet, og eliminerer derfor behovet for oppløsning. Slik det her er benyttet betyr høyenantiomerisk renhet eller enantioselektive midler minst 70 % optisk renhet, fortrinnsvis minst 80 % optisk renhet, mest foretrukket minst 97 % optisk renhet.

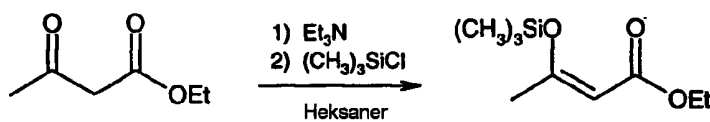
30

- Forbindelsene som fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er spesielt nyttige for å behandle eller forebygge aterosklerose. Ved en utførelsesform hemmer forbindelsene enzymet 3-hydroksey-3-metylglutarylkoenzym A (HMG-CoA) reduktase som er blitt identifisert som et hastighetsbegrensende enzym i kolesterolbiosyntese-
- 35 reaksjonsveien.

De følgende eksemplene er ment for å illustrere oppfinnelsen og må ikke fortolkes som å være begrensende for denne. Temperaturene er gitt i grader Celsius. Dersom ikke annet er nevnt, er alle fordampninger utført under redusert trykk, fortrinnsvis mellom omtrent 15 og 100 mm Hg (= 20 – 133 mbar). Strukturen til sluttprodukter, mellomprodukter og utgangsmaterialer er bekreftet ved standard analytiske metoder, f.eks mikroanalyse, smeltepunkt (smp) og spektroskopiske karakteristika, f.eks MS, IR og NMR. Forkortelsene som er benyttet er de som er vanlige innenfor fagområdet.

10 (i) Eksempel 1

Fremstilling av 3-trimetylsilanyloksy-but-2-ensyreetyler



15

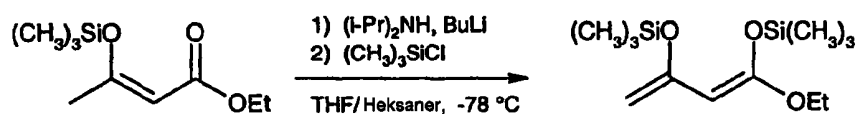
En løsning av 31,9 ml (0,25 mol) etylacetoacetat røres i heksan (350 ml) ved romtemperatur. Trietylamin (42 ml, 0,30 mol) tilsettes, etterfulgt av dråpevis tilsetning av trimetylsilylklorid (35 ml, 0,276 mol) for å holde den indre temperaturen på under 25°C ved å benytte et vannbad (omtrent 18°C). Den tykke hvite slurrien røres over natten ved romtemperatur. 200 ml heksan blir deretter tilsatt og blandingen røres deretter i et isbad i 1 time. Blandingens filtreres og de faste stoffene vaskes med 50 ml kald heksan. Fordampning av det forenede filtratet og vaskinger gir 46 g 3-trimetylsilanyloksy-but-2-ensyreetyler som en fargeløs, svakt grumsete olje. Dette materialet benyttes uten videre rensing i det følgende trinnnet.

25

Eksempel 2

Fremstilling av 1-etoksy-1,3-bis-trimetylsilanyloksy-buta-1,3-dien

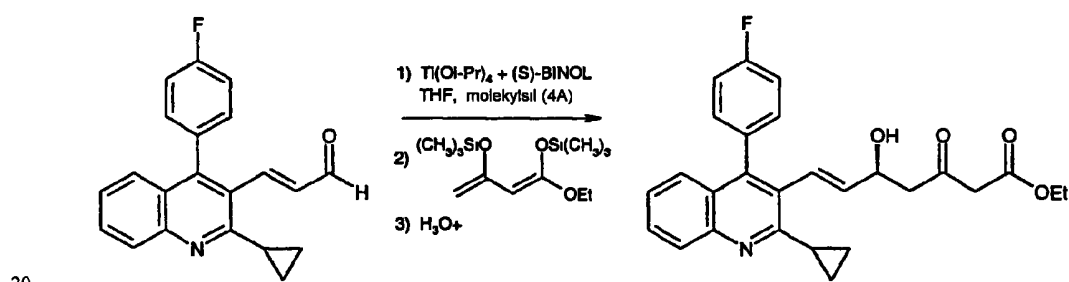
30



- Under nitrogenatmosfære avkjøles 600 ml vannfri tetrahydrofuran og 38 ml diisoprylamin (0,271 mol) til -5°C . 121 ml 2,5 M n-butyllitium (i heksan) tilsettes mens intern-temperaturen holdes ved $-3 \pm 3^{\circ}\text{C}$. Blandingen avkjøles deretter til -78°C med et tørt isacetonbad. 45,2 g (0,22 mol) av forbindelsen ifølge eksempel 1, 3-trimetylsilanyloksybut-2-ensyreester tilsettes, og den indre temperaturen holdes under -70°C . Etter røring i 25 minutter tilsettes 44 ml trimetylsilylklorid (0,347 mol) mens den indre temperaturen holdes under -70°C . Blandingen blir deretter varmet opp til romtemperatur. Etter fordampning av løsningsmidler, røres resten i 250 ml heksan, avkjøles med et isbad og røres i 1 time, etterfulgt av filtrering for å fjerne faste stoffer. Filtratet
- fordampes til omtrent 64,7 g 1-etoksy-1,3-bis-trimetylsilanyloksy-buta-1,3-dien som en gul olje, som benyttes uten videre rensing i det følgende trinnet. Materialet beskyttes for fukt og lagres i en fryser (-35°C).

Eksempel 3

Fremstilling av (E)-(5S)-7-[2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl]-5-hydroksy-3-okso-hept-6-ensyreester.



Fremgangsmåte 1:

- Til en tørr 500 ml kolbe under nitrogenatmosfære fylles 25,4 g (E)-3-[2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl]-propanol, som er fremstilt i henhold til en fremgangsmåte som er beskrevet i "Synthesis and Biological Evaluations of Quinoline-based HMG-CoA Reductase Inhibitors", Bioorganic Med. Chem., vol 9, side 2727-2743 (2001). 0,080 mol, 0,91 g (S)-BINOL (4 mol-%) og 5 g av molekylsilene (4A aktivert pulver).
- 200 ml vannfri tetrahydrofuran tilsettes og blandingen røres i 40 minutter. 0,95 ml (4 mol-%) titan (IV) isopropoksid tilsettes deretter dråpevis. Blandingen blir mørkerød

umiddelbart. Etter røring i 30 minutter ved romtemperatur tilsettes 39,2 g (omtrent 44 ml, 0,143 mol) av forbindelsen ifølge eksempel 2, 1-etoksy-1,3-bis-trimetylsilanyloksy-buta-1,3-dien dråpevis i løpet av 10 minutter. Kolben holdes i et 18 C varmt bad for å opprettholde en indre temperatur på under 25 C. Blandingen røres ved romtemperatur og forsvinningen av (E)-3-[2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl]-propenal kontrolleres ved TLC (33 % etylacetat/heksan, R_f aldehyd = 0,65). Reaksjonstiden varierer fra 1 time til 72 timer avhengig av mengden katalysator som benyttes. Etter reaksjonen er fullført, tilsettes 50 ml vann og blandingen avkjøles med et isbad, og deretter tilsettes 10 ml 1:1 (v/v) trifluoreddiksyre/vann. Blandingen varmes til romtemperatur i løpet av 30 minutter. På dette tidspunktet fullføres desilylering bedømt ved TLC (forsvinning av silyloksidaldoladdukt R_f = 0,75, forekomst av desilylert produkt R_f = 0,22). Blandingen tilsettes til en hurtigr rt kolbe som inneholder 400 ml etylacetat og 100 ml mettet vandig natriumbikarbonat. Etter røring i 5 minutter filtreres blandingen for å fjerne molekylsilene. Det organiske laget separeres og vaskes med saltoppløsning, tørkes over vannfri natriumsulfat og filtreres. Etter fjerning av løsningsmiddel ved fordampning, tilsettes omtrent 150 ml heksan til den oppnådde oljen i løpet av 45 minutter for å indusere utfelling. Blandingen røres i et isbad i ytterligere 45 minutter. De utfelte faste stoffene samles opp ved vakuump tr ring, vaskes med kald heksan og tørkes over natten under vakuum ved 35 C for å danne 33,8 g (94 %) (E)-(5S)-7-[2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl]-5-hydroksy-3-okso-hept-6-ensyreetylster i 97,4 % optisk renhet (HPLC: Chiralpak AD; eluent, heksan/i-PrOH – 94/6; strømnings-hastighet 1 ml/min; UV @ 254 nm).

Fremgangsmåte 2:

Under nitrogen fylles en tørr 1.000 ml kolbe med 1,44 g (S)-BINOL, 14,8 g molekylsiler 4A pulver (tidligere lagret i minst 24 timer i en ordinær varmluftsovn ved 110 C), og 210 ml vannfri tetrahydrofuran. Blandingen røres ved $20 \pm 2^\circ\text{C}$ i omtrent 15 minutter, og deretter tilsettes 1,44 ml titan (IV) isopropoksid dråpevis og den mørkerøde blandingen varmes til $50 \pm 1^\circ\text{C}$ og røres i 30 minutter, og avkjøles deretter tilbake til $20 \pm 2^\circ\text{C}$. 32,0 g (2E)-3-{2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl}-2-propenal tilsettes som et fast stoff og blandingen røres i 10 minutter. Fem porsjoner 64,6 g (omtrent 71 ml) av forbindelsen ifølge eksempel 2, 1-etoksy-1,3-bis-trimetylsilanyloksy-buta-1,3-dien blir deretter tilsatt, der hver porsjon tilsettes i løpet av 5 minutter (mild eksoterm) og ved å vente i 30 minutter før neste porsjon tilsettes. Den interne temperaturen holdes ved $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Forsvinning av aldehyd kontrolleres ved TLC (2:1 (v/v) heksan/EtOAc, R_f aldehyd = 0,65). Når reaksjonen er fullført, avkjøles blandingen med et isbad og 40 ml

- 20 % (v/v) vandig trifluoreddiksyre tilsettes. Blandingen varmes til romtemperatur. Etter 30 minutter er desilyleringen bedømt som fullført ved TLC (forsvinning av silyloksyd aldoladdukt $R_f = 0,75$, forekomst av desilylert produkt $R_f = 0,22$). Blandingen avkjøles med et isbad og 80 g 25 % (v/v) vandig fosforsyre tilsettes (eksoterm) mens den indre
- 5 temperaturen holdes under 25°C. Blandingen røres i 3 timer, og deretter separeres lagene. Det vandige laget ekstraheres med 210 ml t-butylmetyleter og de organiske lagene forenes og vaskes med 4 x 150 ml 10 % vandig natriumklorid. Løsningsmidlet fjernes ved roterende fordampning og den oppnådde oljen oppløses i 150 ml n-butanol og fordampes under redusert trykk. Denne fremgangsmåten gjentas med ytterligere 150
- 10 ml n-butanol for å danne (E)-(5S)-7-[2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl]-5-hydroksy-3-okso-hept-6-ensyreetylster i 99,3 % optisk renhet (HPLC: Chiralpak AD; eluent, heksan/I-PrOH – 94/6; strømningshastighet 1 ml/min; UV @ 254 nm). Produktet kan benyttes i neste trinn uten videre rensing.
- 15 Det er mulig å fremstille molekylsiler 4A ved andre temperaturer og også å tilsette den passende mengden av vann til THF løsningen av (S)-BINOL og molekylsiler (MS) for å regulere vanninnholdet til det ønskede området. Effekten av optisk renhet av disse faktorene så vel som forholdet av MS til (S)-BINOL er vist i den følgende tabellen:

MS fremstilling	MS:(S)- Binolforhold (vekt/vekt)	Optisk renhet (%)
Lagret i 110°C ovn >24 timer	2,6	89,4
Kommersielt anskaffet aktivert MS	4,2	95,8
Lagret i 140°C ovn >24 timer	4,2	97,6
Lagret i 110°C ovn >24 timer	4,2	98,4
Lagret i 65°C ovn >24 timer	4,2	98,4
Lagret i 110°C ovn >24 timer	4,2	98,7
Lagret i 110°C ovn >24 timer	10	99,0-99,6
MS tørket til 6,1 % (vekt/vekt) vanninnhold ved 125°C under tørr N ₂	10	96,4
MS tørket til 8,9 % (vekt/vekt) vanninnhold ved 125°C under tørr N ₂	10	98,5
MS med 6,1 % (vekt/vekt) H ₂ O innhold og 6,1 % H ₂ O tilsatt	10	98,9

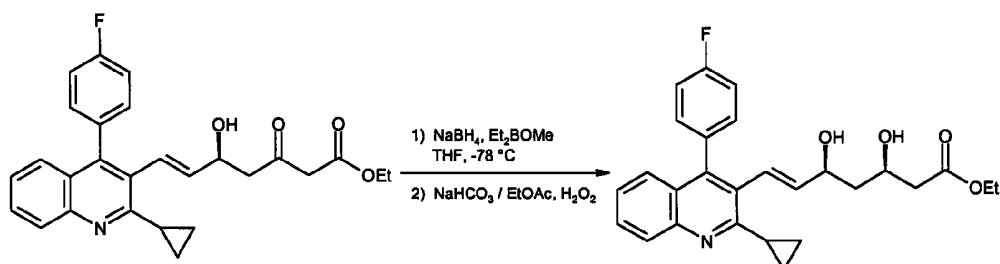
Fremgangsmåte 3:

Under argon fylles en tørr 350 ml kolbe med 0,92 g (S)-BINOL (5 mol-%), 9,24 g
 5 relativ tørr molekylsil (4Å aktivert pulver; vanninnhold: 1,0 %) og 130 ml vandig tetra-
 hydrofuran som inneholder 462 µl vann. Denne blandingen røres ved 20 – 25°C i 1
 time, deretter tilsettes 0,96 ml titan (IV) isopropoksid (5 mol-%) dråpevis og den møre-
 røde blandingen varmes til $50 \pm 1^\circ\text{C}$ og røres i 30 minutter, deretter avkjøles det tilbake
 til $20 \pm 2^\circ\text{C}$. 20 g (2E)-3-[2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl]-2-propenal
 10 (0,063 mol) tilsettes som et fast stoff og blandingen røres i 10 minutter. Syv porsjoner
 av 56,56 g (omtrent 62 ml, 0,206 mol) av forbindelsen ifølge eksempel 2, 1-etoksy-1,3-
 bis-trimetylsilanyloksy-buta-1,3-dien tilsettes deretter, hver porsjon tilsettes i løpet av
 omtrent 5 minutter (mild eksoterm) og venter 30 minutter før neste porsjon tilsettes.
 Den indre temperaturen holdes ved $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Forsvinningen av aldehyd kontrolleres
 15 ved TLC (2:1 (vol/vol) heksan/EtOAc, R_f aldehyd = 0,65). Når reaksjonen er fullført,
 avkjøles blandingen med et isbad og 150 g 25 % vandig fosforsyre tilsettes (eksoterm) i
 løpet av 10 minutter mens den indre temperaturen holdes under 25°C . Blandingens røres
 i 1 time ved 20 – 25°C . Desilylering bedømmes som fullført ved TLC (forsvinning av
 silyloksyaldoladdukt $R_f = 0,75$, forekomst av desilylert produkt $R_f = 0,22$). Etterpå
 20 separeres lagene. Det organiske laget ekstraheres med 87 g 25 % vandig fosforsyre. De
 forenede vandige lagene ekstraheres med 2 x 130 ml t-butylmetyleter og de organiske
 lagene forenes og vaskes med 4 x 76 ml 10 % vandig natriumklorid. Løsningsmidlene
 fordampes under redusert trykk, den oppnådde oljen oppløses i 100 ml n-butanol og
 løsningen fordampes igjen under redusert trykk. Denne fremgangsmåten gjentas med
 25 ytterligere 1 ml n-butanol for å gi 49,4 g av en oljeaktig rest. 247 g av heptanfraksjon
 tilsettes til denne oljen og blandingen varmes til $45^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ og røres i 1 time. Etter
 avkjøling til 0 – 5°C røres blandingen i ytterligere 1 time ved denne temperaturen. De
 utfelte faste stoffene samles opp ved filtrering, vaskes med 2 x 30 ml heptanfraksjon og
 tørkes over natten under vakuum ved 60°C for å gi 26,3 g (89 %) (E)-(5S)-7-[2-cyklo-
 30 propyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl]-5-hydroksy-3-okso-hept-6-ensyreetyler i 99,7
 % optisk renhet HPLC Chiralpak AD-H; eluent n-heksan/etanol 90/10; strømnings-
 hastighet 1,0 ml/min; $T = 30^\circ\text{C}$; deteksjon UV ved 244 nm) og 95,7 % kjemisk renhet
 (HPLC: YMC-Pack ODS-AQ; eluent 0,01 M vandig ammoniumacetatløsning/aceto-
 nitril 45/55; strømningshastighet 0,7 ml/min; $T = 60^\circ\text{C}$; deteksjon UV ved 245 nm).

Eksempel 4

Fremstilling av (E)-(3R,5S)-7-[2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl]-3,5-dihydroksyhept-6-ensyreetyler.

5

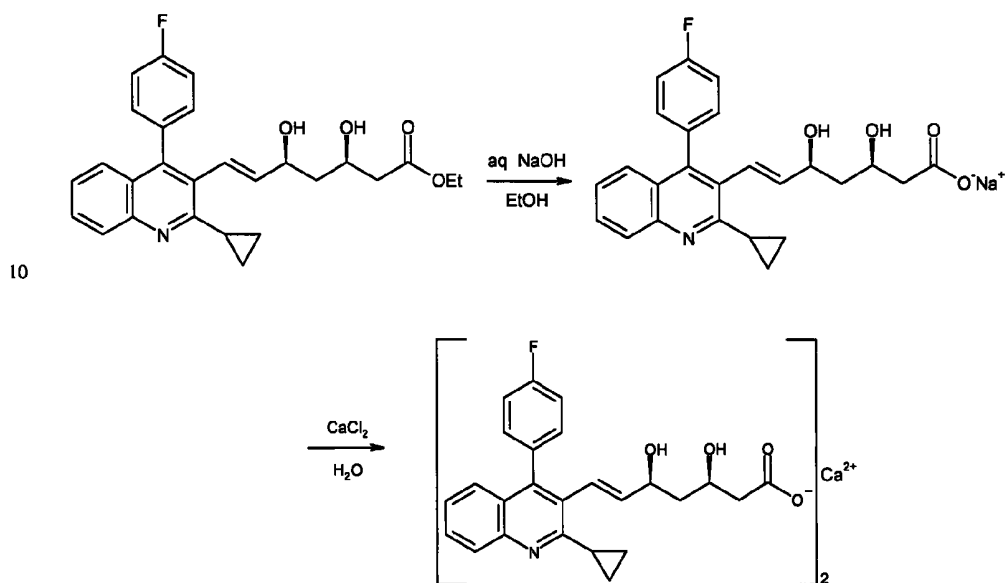


Til en tørr 1 l kolbe i et tørris acetonbad under nitrogenatmosfære tilsettes 4,16 g natriumborhydrid (0,11 mol) og 300 ml tetrahydrofuran. Blandingen røres i omtrent 30 minutter etter den indre temperaturen er under -70°C . 10,8 ml dietylmetoksyboran (0,082 mol) tilsettes dråpevis i løpet av 10 minutter. Denne blandingen røres i 15 minutter, deretter tilsettes en løsning av 30 g av forbindelsen ifølge eksempel 3, (E)-(5S)-7-[2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl]-5-hydroksy-3-okso-hept-6-enosyreetyler (fremgangsmåte 1, 0,067 mol) i 60 ml tetrahydrofuran og 100 ml metanol dråpevis i løpet av 30 minutter mens den indre temperaturen holdes under -70°C . Etter 30 minutter, varmes blandingen til romtemperatur og tilsettes til en hurtigrørende kolbe som inneholder 200 ml mettet vandig natriumbikarbonat og 400 ml etylacetat. Etter røring, separeres lagene. Den organiske løsningen konsentreres, og resten oppløses i 400 ml etylacetat, hvortil 70 ml av 30 % (v/v) vandig hydrogenperoksid tilsettes langsomt, ved å benytte et kjølebad for å holde den indre temperaturen under 25°C . Etter røring 1 time ved romtemperatur, avbrytes røringen og lagene separeres. Det organiske laget vaskes med 150 ml mettet natriumsulfitt etterfulgt av 150 ml saltoppløsning hvortil 15 ml mettet vandig natriumbikarbonat tilsettes. Etter fordampning av løsningsmidler fra det organiske laget, destilleres den oppnådde oljen med toluen etterfulgt av heptan for å oppnå en råolje i 97,2 % optisk renhet (HPLC: Chiralpak AD; eluent heksan/i-PrOH – 94/6; strømningshastighet 1 ml/min; UV @ 254 nm). Oljen oppløses i 330 ml 90:10 (v/v) cykloheksan/metyl-t-butyleter ved 45°C . Avkjøling til romtemperatur og røring over natten resulterer i dannelsen av en liten mengde faste stoffer. Ved frafiltrering av de faste stoffene blir den optiske renheten til produktet i morluten anriket til 99,3 %. Fordampning av morluten gir en tykk olje som renses ved silikagelkromatografi (etylacetat/hexsan) til å gi 20,8 g (E)-(2R,5S)-7-[2-cyklopropyl-4-

(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl]-3,5-dihydroksy-hept-6-ensyreetyler som et hvitt fast stoff i 99,3 % optisk renhet.

5 Eksempel 5

Fremstilling av (E)-(3R,5S)-7-[2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl]-3,5-dihydroksy-hept-6-ensyre kalsiumsalt, pitavastatinkalsium, Fremgangsmåte 1



- Under en nitrogenatmosfære, tilsettes 5,75 g (0,0128 mol) av forbindelsen ifølge eksempel 4, (E)-(3R,5S)-7-[2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl]-3,5-dihydroksy-hept-6-ensyreetyler og 40 ml etylalkohol til en 250 ml kolbe. Blandingen røres inntil en klar gul løsning dannes. Løsningen avkjøles deretter til en indre temperatur i området på 0 – 3°C, og 2,6 ml 5 N vandig natriumhydroksidløsning (0,0128 mol) tilsettes dråpevis. Reaksjonen holdes ved denne temperaturen i 45 minutter. TLC (etylacetat/heksan = 3:7) viser at utgangsmaterialet har forsvunnet og reaksjonen er fullført. Løsningsmidlet fjernes på en roterende fordamper ved en temperatur på mindre enn 45°C. 75 ml vann og 50 ml metyl-t-butyleter tilsettes til resten, og blandingen røres i 10 minutter, lagene separeres og det vandige laget vaskes to ganger med 50 ml metyl-5-butyleter. For å fullstendig fjerne det organiske løsningsmidlet konsentreres den vandige løsningen til 20 ml med en roterende fordamper (vann-

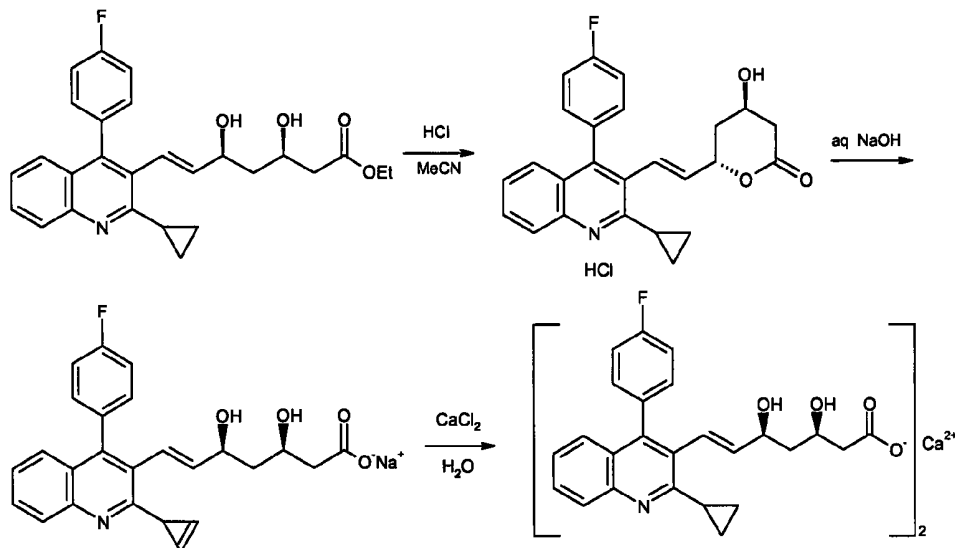
bad <45°C), 50 ml vann tilsettes til resten, og løsningen redestilleres til 20 ml volum, og igjen tilsettes 50 ml vann, som deretter redestilleres til 20 ml under de samme betingelsene. 200 ml vann tilsettes til resten for å danne en lysegul klar natriumsalt-løsning. En løsning av 1,035 g kalsiumkloriddihydrat (0,007 mol) i 20 ml vann tilsettes til natriumsaltløsningen under kraftig røring. Løsningen endres umiddelbart til en hvit slurry. Røringen fortsetter i 3 timer til. Det faste stoffet samles opp ved filtrering, vaskes tre ganger med 50 ml vann og tørkes ved 35°C i en vakuumovn for å oppnå pitavastatin-kalsium i 99,4 % optisk renhet (HPLC: Chiralpak AD; eluent, heksan/i-PrOH – 94/6; strømningshastighet 1 ml/min; UV @ 254 nm).

10

Eksempel 6

Fremstilling av (E)-(3R,5S)-7-[2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl]-3,5-dihydroksy-hept-6-ensyre kalsiumsalt, pitavastatinkalsium, Fremgangsmåte 2

15



20

A. 6-[2-{2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl}-E-etylenyl]-tetrahydro-4-hydroksy-4R-trans)-2H-pyranon saltsyresalt

En løsning av forbindelsen ifølge eksempel 5, (E)-(3R,5S)-7-[2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl]-3,5-dihydroksy-hept-6-ensyre etylester (45,5 g, 0,101 mol) i 400 ml MeCN tilsettes til en blanding av 11,2 ml konsentrert HCl syre og 400 ml MeCN,

25

mens reaksjonstemperaturen holdes ved $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Etter røring i 3 timer til ved $20 \pm 2^\circ\text{C}$, dannes et bunnfall og reaksjonen avkjøles til $0 \pm 2^\circ\text{C}$ i løpet av 1 time. Blandingen røres i ytterligere 2 timer ved $0 \pm 2^\circ\text{C}$, og de faste stoffene samles opp ved vakuumfiltrering, vaskes med 100 ml MeCn, og tørkes under vakuum for å danne 37,7 g (85 %) 6-[2-{2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl}-E-etylenyl]-tetrahydro-4-hydroksy-4R-trans)-2H-pyranon saltsyresalt.

B. (E)-(3R,5S)-7-[2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl]-3,5-dihydroksy-hept-6-ensyre kalsiumsalt, pitavastatinkalsium

10

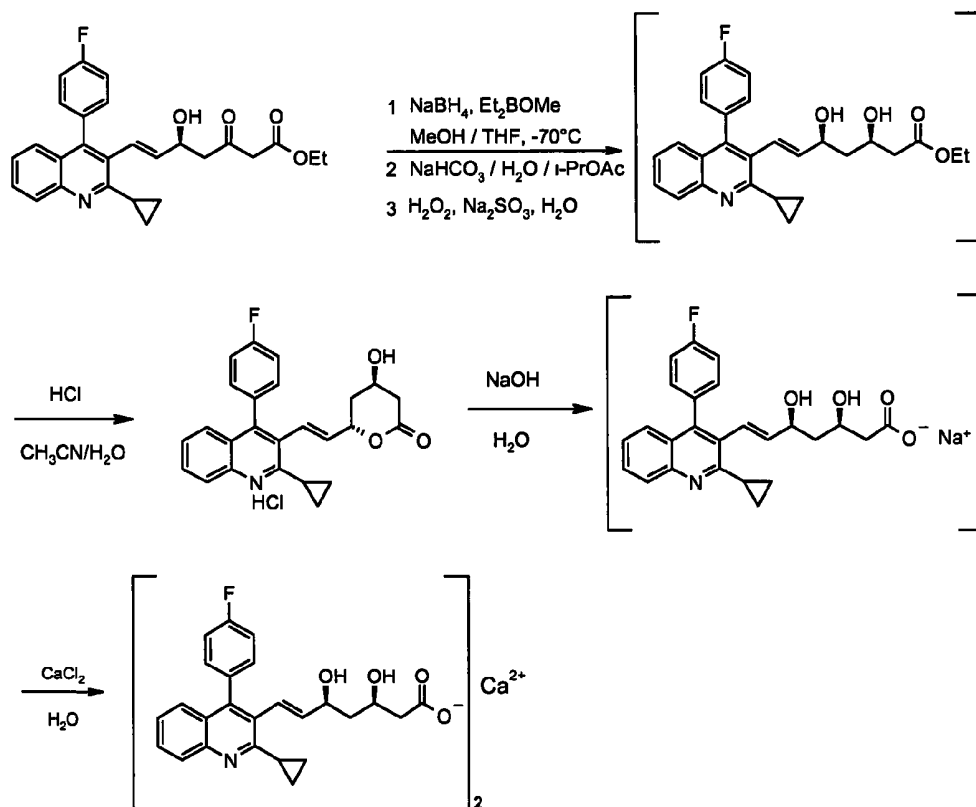
Under en nitrogenatmosfære suspenderes 10,0 g (0,0227 mol) 6-[2-{2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl}-E-etylenyl]-tetrahydro-4-hydroksy-4R-trans)-2H-pyranon saltsyresalt i 250 ml vann, og 9,1 ml (0,0455 mol) vandig 5 N natriumhydroksid tilsettes. Blandingen røres inntil oppløsningen er fullstendig (omtrent 2 timer), deretter 15 filtreres det gjennom celitt. Filtratet vaskes tre ganger med 100 ml metyl-t-butyleter og de organiske vaskingene tømmes ut. For å fjerne metyl-t-butyl fullstendig, konsentreres den vandige løsningen til omtrent 40 ml under redusert trykk (vannbad $<45^\circ\text{C}$) og justeres igjen til 400 ml. En løsning av 1,84 g kalsiumkloriddihydrat (0,0125 mol) i 20 ml vann tilsettes til natriumsaltløsningen under kraftig røring. Løsningen endres 20 umiddelbart til en hvit slurry. Røringen fortsetter i minst 2 timer til. De faste stoffene samles opp ved filtrering, vaskes med 100 ml vann og de faste stoffene suspenderes i 75 ml vann og 320 ml isopropanol. Blandingen varmes ved reflux inntil en homogen løsning er oppnådd. Løsningen avkjøles til romtemperatur og røres i 18 timer. Den oppnådde slurryen avkjøles til $1 - 3^\circ\text{C}$ og holdes ved denne temperaturen i 3 timer. De 25 faste stoffene samles opp ved vakuumfiltrering, vaskes tre ganger med 20 ml vann og tørkes ved 55°C i en vakuumovn for å oppnå 6,5 g (65 %) pivastatinkalsium i 99,9 % optisk renhet (HPLC: CHiracel OD; eluent, heksan/EtOH/TFA – 900/100/0,5; strømningshastighet 1 ml/min; UV @ 254 nm).

30

Eksempel 7

Fremstilling av (E)-(3R,5S)-7-[2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl]-3,5-dihydroksyhept-6-ensyre kalsiumsalt, pivastatinkalsium, Fremgangsmåte 3

35



A. 6-[2-{2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl}-E-etylenyl]tetrahydro-4-hydroksy-4R-trans)-2H-pyran-on salstyresalt

5

- I en 20 liter reaktor under nitrogenatmosfære avkjøles tørr tetrahydrofuran (2,6 l) til -68°C og natriumborhydrid (106,3 g, 2,78 mol) tilsettes. Når den indre temperaturen når -75°C , tilsettes dietylmetoksyboran (430 g, 2,14 mol, 50 % løsning i tetrahydrofuran) i løpet av 20 minutter etterfulgt av 140 ml tetrahydrofuran. Den hvite suspensjonen røres i 30 minutter, deretter tilsettes en løsning ifølge forbindelsen som er fremstilt som i eksempel 3, fremgangsmåte 3 (498,5 g, 1,07 mol) i 900 ml tetrahydrofuran og 900 ml metanol dråpevis i løpet av 3 timer mens den indre temperaturen holdes under -70°C . Blandingen røres i 1 time ved denne temperaturen og varmes deretter opp til 0°C . En natriumhydrogenkarboantløsning 5 % (5,3 l) tilsettes, etterfulgt av 2 l isopropylacetat.
- Etter kraftig røring i 10 minutter ved 20°C , avbrytes røringen og lagene separeres. Den vandige fasen ekstraheres igjen med 800 ml isopropylacetat. Etter fordampning av løsningsmidler fra det forenede organiske laget ved 30 til 40°C , oppløses den oppnådde oljen i 2 liter isopropylacetat. Hydrogenperoksid 30 % (263 ml, 2,5 mol) tilsettes i løpet av 20 minutter, den indre temperaturen holdes ved 20°C og blandingen røres i 2 timer.

Etter tilsetning av saltoppløsning (1 l) separeres lagene og det vandige laget ekstraheres igjen med 250 ml isopropylacetat. Til det forenede organiske laget tilsettes vandig natriumsulfitt (2 l, 8 % løsning) og røres i 30 minutter inntil en peroksidtest er negativ. Etter separasjon av lagene vaskes det organiske laget med 1 liter vann og fordampes til

5 tørrhet ved 30 – 40°C under vakuum. Den oppnådde oljen oppløses i 3,2 liter acetonitril, fordampes til tørrhet, oppløses igjen i 2 liter acetonitril og filtreres gjennom celitt. Til løsningen tilsettes en blanding av 37 % saltsyre (142 g, 1,44 mol) 3 liter acetonitril i løpet av 20 minutter. Etter poding røres denne løsningen i 3 timer ved 20°C og over natten ved 0 – 5°C. Det faste stoffet filtreres fra, vaskes med 840 ml kald acetonitril og

10 tørkes ved 35°C i en vakuumovn for å gi 389 g (82 %) 6-[2-{2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl}-E-etylenyl]-tetrahydro-4-hydroksy-4R-trans)-2H-pyranon saltsyresalt som et blekt orange pulver.

B. (E)-(3R,5S)-7-[2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl]-3,5-

15 dihydroksy-hpet-6-ensyre kalsiums salt, pitavastatinkalsium

Under en nitrogenatmosfære suspenderes 388 g (0,873 mol) 6-[2-{2-cyklopropyl-4-(4-fluorfenyl)-quinolin-3-yl}-E-etylenyl]-tetrahydro-4-hydroksy-4R-trans)-2H-pyranon saltsyresalt i 9,6 liter vann og 349 ml (1,746 mol) vandig 5 N natriumhydroksid.

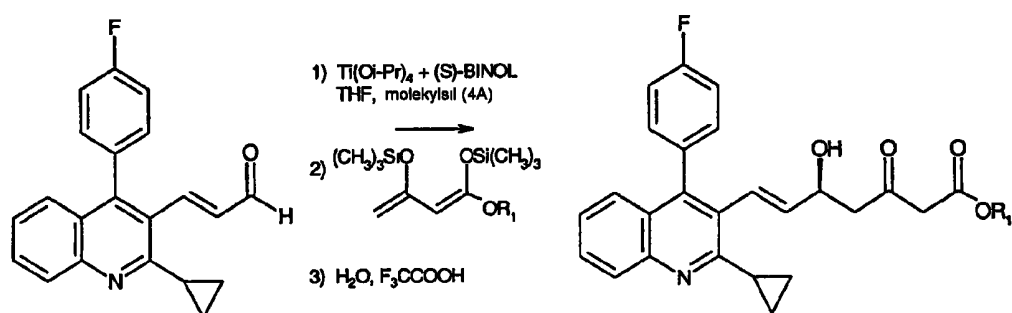
20 Blandingen røres i 2 timer, filtreres deretter gjennom celitt og vaskes med 2 liter vann. Filtratet vaskes tre ganger med 3,8 liter (= 11,4 l) etylacetat og de organiske vaskingene tømmes ut. For å fjerne etylacetat fullstendig, konsentreres den vandige løsningen til omtrent 11 liter under redusert trykk ved 35 – 40°C. En løsning av 70,61 g kalsiumkloriddihydrat (0,480 mol) i 786 ml vann tilsettes til natriumsaltløsningen under kraftig

25 røring. Løsningen endres umiddelbart til en hvit slurry. Røringen fortsettes i minst 2 timer til. De faste stoffene samles opp ved filtrering, vaskes med 2 liter vann og tørkes ved 40°C/20 mbar i 24 timer for å oppnå pivastatinkalsium (358,5 g, 93 %, renhet 99 areal-% HPLC); diastereomerisk renhet 98,9 % (HPLC: YMC-Pack Pro C18; eluent 0,01 M vandig natriumkloridløsning, eddiksyre, pH 3,4/metanol; strømningshastighet

30 0,6 ml/min; T = 40°C; deteksjon UV ved 245 nm); optisk renhet: 99,7% (HPLC: Chiracel OD; eluent, heksan/EtOH/TFA – 900/100/0,5; strømningshastighet 1 ml/min; UV @ 254 nm). Dette produktet kan omkrystalliseres som i eksempel 6B for å oppnå en diastereomerisk renhet på 99,8 % og en optisk renhet på >99,9 %.

Eksempel 8

- Syv disilyloksydienreagenser med forskjellige R_1 grupper er evaluert med hensyn på enantioselektivitet i aldolkonsentrasjonen i henhold til fremgangsmåten som er angitt i fremgangsmåte 1 i eksempel 3 for å danne 5(S)-hydroksy-3-ketoestere som følger:



- Resultatene er oppsummert i den følgende tabellen, og viser at bedre enantiomerisk renhet oppnås når R_1 er en lineær alkylgruppe, slik som metyl, etyl eller n-propyl, sammenlignet med en forgrenet alkylgruppe, slik som isopropyl eller isobutyl:

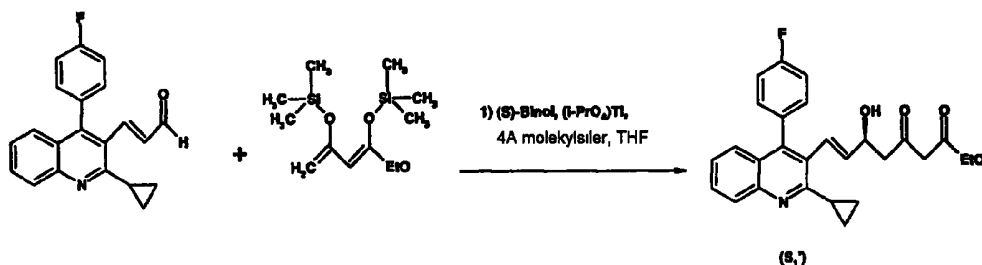
R_1	Utbytte ¹ (%)	Optisk renhet ² (%)	smp (°C)
Me	62	98	47-51
Et	91 ³	97 ³	81-84
n-Pr	91	98	Oil
i-Pr	74 ³	83 ³	82-83
$\text{MeO}(\text{CH}_2)_2-$	90	90	Olje
i-Bu	71	80	Olje
Benzyl	47	88	Olje

¹ Isolerte utbytter.

² Bestemt ved HPLC.

³ Gjennomsnitt av to eksperimenter.

Eksempel 9



- 5 5(S)-hydroksy-3-ketoester (S,1) ble fremstilt ved å benytte en ekstern resirkulerings-reaktor. Reaktoren innholdt en 0,5-liter beholder med kappe utstyrt med et retrettkurve løpehjul og temperatursensor for å bestemme batch temperaturen; en resirkulerings-pumpe; et 1"OD rør pakket med faste stoffer; to treveis ventiler plassert henholdsvis ved innløpet og utløpet av røret; forbindelsesrør for å danne en ytre resirkuleringssløyfe; og
10 en doseringspumpe for å tilsette væske til resirkuleringssløyfen.

1"-OD røret ble pakket med 5,06 g 4A molekylsilpellets (Aldrich, Cat. Nr 334304, batch nr 07701LS) med en diameter på 1,6-mm. 4A molsilene ble begrenset til midt-
15 delen av 1"-røret ved å benytte metallsikter. Toppen og bunnen i røret ble pakket med 3-m Pyrex glasskuler. Silene ble varmet til 115°C under en N₂ strøm (100 cm³/min) og holdt ved denne temperaturen i 12,5 timer. Varming ble utført ved å benytte en elektrisk varmetape surret rundt røret. Temperaturen i sjiktet av faste stoffer ble bestemt ved å benytte en bevegelig RTD plassert inne i et 1/18"-rør montert koaksialt inne i 1"-røret. De to treveisventilene ble så penset til å tillate strøm inn i røret fra beholderen, og ut av
20 røret tilbake til beholderen.

Beholderen ble spylt med luft med nitrogen, og fylt med 0,4788 g (S)-Binol, 10,70 g aldehyd og 222,03 g tetrahydrofuran og lukket. Røringen ble skrudd på ved 250
25 omdr/min, og det øvre av beholderen ble spylt med luft. Strømning til resirkulerings-sløyfen ble startet ved å slå på resirkuleringspumpen (resirkuleringsstrømningshastighet = 825 cm³/min) og rørehastigheten ble redusert til 225 omdr/min. Batch temperaturen ble kontrollert ved 19°C.

Etter omtrent 30 minutter ble 45,44 g av en løsning (som omfatter 1,00 g titan (IV)
30 isopropoksid i 88,95 g THF) tilsatt ved å benytte doseringspumpen i løpet av 6 min. Omtrent 20 min etter denne tilsetningen, ble 4,31 g disilylokidien tilsatt i løpet av 6

min. Etter 1 time ble en andre del disilyloksydien (8,8 g i løpet av 2 min) tilsatt. Etter 1 time ble en tredje porsjon av disilyloksydien (8,8 g i løpet av 2 min) tilsatt. Etter 2 dager var aldehydforsvinningen fullstendig basert på TLC analyse. Beholderen og resirkuleringsløyfen ble tømt og reaksjonsblandingen ble opparbeidet i en separat kolbe ved å
 5 langsomt tilsette 25 ml 20 % (vol/vol) vandig trifluoreddiksyre mens den indre temperaturen ble holdt 10°C (isbadkjøling).

Blandingen ble deretter varmet til romtemperatur og rørt i 30 minutter. TLC viste at omdanning av det initielle trimetylsilyladduktet til (S_1') var fullstendig. 300 ml t-
 10 BuOMe og 200 ml mettet NaHCO₃ ble tilsatt og blandingen ble rørt kraftig. Etter filtrering av blandingen for å fjerne en liten mengde av uløst stoff, ble lagene separert og det organiske laget ble roterende fordampet for å oppnå en olje som ble destillert med n-BuOH (2 x 160 ml, 45°C bad temperatur, omtren 20 mbar) for å fjerne etyl-acetoacetat (dannet ved hydrolyse av overskudd av disilyloksydien under opparbeiding).
 15 Basert på NMR analyse av råproduktet ble et (S_1') utbytte på 81,6 % oppnådd, og mengden av uønsket enantiomer var under deteksjonsgrensen.

Eksempel 10

20 Beholderen med resirkuleringsløyfe som ble benyttet i eksempel 9 ble skylt tre ganger, hver gang med minst 250 ml tetrahydrofuran, og deretter tørket ved nitrogenstrømning ved romtemperatur. Den tørre beholderen ble fylt med 0,48 g (S)-binol, 10,67 g aldehyd og 220 g tetrahydrofuran. Sløyfen og beholderen ble spylt med luft med nitrogen.
 25 Røringen ble skrudd på, og resirkuleringsstrømmen ble startet ved den samme strømningshastigheten som i eksempel 9, med batch temperaturen kontrollert ved 19°C.

Etter 20 min ble 44,96 g av en løsning av titan (IV) isopropoksid (fremstilt ved å tilsette 1 g av det sistnevnte til 89,10 g THF) tilsatt i løpet av 4 minutter. Etter 30 minutter ble
 30 4,4 g disilyloksydien tilsatt i løpet av 10 minutter. Den andre porsjonen av disilyloksydien ble tilsatt (8,6 g i løpet av 2 min) 1 time senere. Den tredje disilyloksydien-porsjonen (8,8 g i løpet av 2 min) ble tilsatt etter 1 time. Etter 2 dager ble reaksjonen stanset og reaksjonsblandingen ble opparbeidet som i eksempel 9. Utbytte av (S_1'), basert på NMR analyse av råproduktet, var 90 %, og mengden av uønsket enantiomer
 35 var under deteksjonsgrensen.

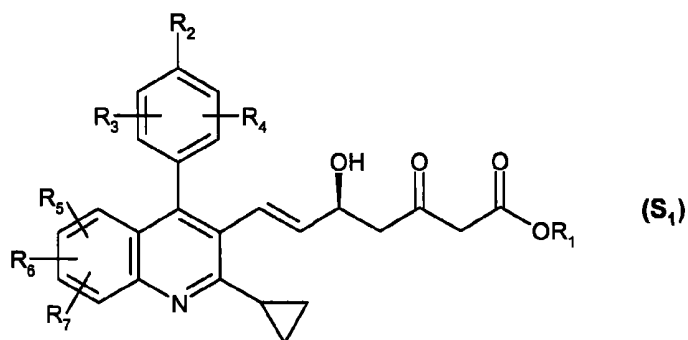
Mens oppfinnelsen er beskrevet med særlig referanse til visse utførelsesformer derav, skal det forstås at endringer og modifikasjoner kan gjøres av en fagmann på området innenfor omfanget og tanken til de følgende kravene:

P a t e n t k r a v

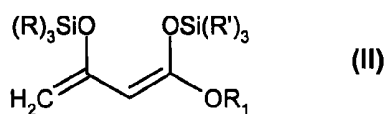
1.

Fremgangsmåte til fremstilling av forbindelser med formel (S₁) som følger:

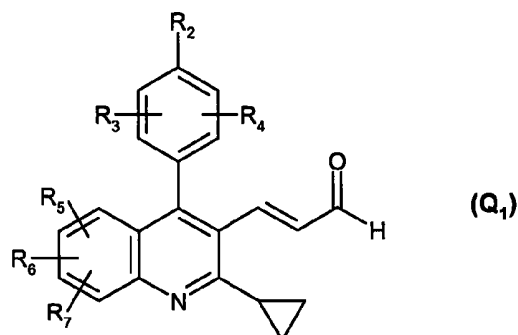
5



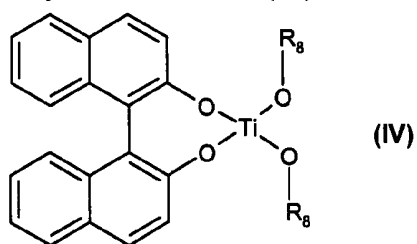
der fremgangsmåten omfatter å kondensere et disilyloksydien med formel (II)



10

med et aldehyd med formelen (Q₁) som følger:

15 i nærvær av en titan (IV) katalysator med formel (IV)



i et inert løsningsmiddel for å oppnå en 5(S)-hydroksy-3-ketoester med formelen (S₁)
der

R₁ uavhengig er en substituert alkyl, cykloalkyl eller aralkyl;

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ og R₇ uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, hydroksy,
5 eventuelt substituert alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaralkyl,
eventuelt substituert alkoksy, aryloksy, aralkoksy, heterocyklooksy eller
heteroaralkoksy;

R₈ er en lavere alkyl; binafilylenheten er på S-konfigurasjon;

R og R' er uavhengig av hverandre en lavere alkyl;

10

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, der molarforholdet av et disilyloksydien med formel (II)
til et aldehyd med formel (Q₁) som initielt er tilstede i reaksjonsblandingen strekker seg
fra 1:1 til 6:1.

15

3.

Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, der fremgangsmåten i tillegg omfatter anvendelse
av molekylsiler.

20

4.

Fremgangsmåte ifølge krav 3, der vann tilsettes til molekylsilene før molekylsilene
benyttes.

5.

25 Fremgangsmåte ifølge krav 4, der vanninnholdet i molekylsilene er fra 1 vekt-% til 15
vekt-%.

6.

30 Fremgangsmåte ifølge krav 5, der vanninnholdet i molekylsilene er fra 2,6 vekt-% til 10
vekt-%.

7.

35 Fremgangsmåte ifølge krav 5, der molekylsilene er plassert i et fast leie utenfor en
reaksjonsbeholder, og reaksjonsblandingen føres igjennom det faste leiet.

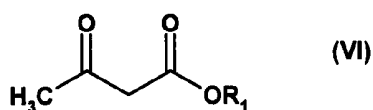
8.

Fremgangsmåte ifølge krav 7, der molekylsilene gjenbrukes.

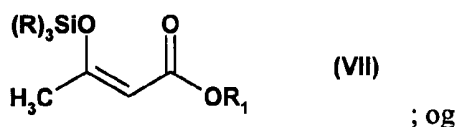
9.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, der disilyloksydienene med formel (II) er fremstilt ved

- 5 (a) å reagere et acetoacetat med formel (VI)



- med et silyleringsmiddel i nærvær av en base og et organisk løsningsmiddel for å danne
10 en silylenoleter med formel (VII)



- (b) å behandle silylenoleteren med formel (VII) med en base og et silyleringsmiddel
15 i et inert løsningsmiddel for å danne disilyloksydienene med formel (II),
der

R_1 uavhengig er en usubstituert eller substituert alkyl, cykloalkyl eller aralkyl; og
R er en lavere alkyl.

- 20 10.

Fremgangsmåte ifølge krav 9, der det organiske løsningsmidlet i trinn (a) er heksan, og
det inerte løsningsmidlet i trinn (b) er dietyleter eller tetrahydrofuran.

11.

- 25 Fremgangsmåte ifølge krav 9 eller 10, der basen i trinn (a) er trietylamin.

12.

- Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 11, der basen i trinn (b) er
valgt fra gruppen bestående av litiumdiisopropylamid, litiumbis(trimetylsilyl)amid,
30 natriumbis(trimetylsilyl)amid og kaliumbis(trimetylsilyl)amid.

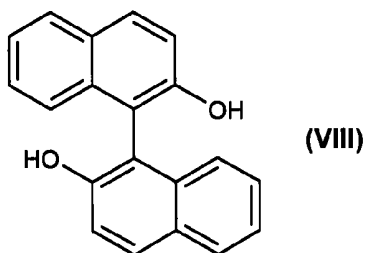
13.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 12, der silyleringsmidlet i
trinn (a) og (b) er trimetylsilylklorid.

14.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, der titan (IV) katalysatoren med formel (IV) fremstilles in situ ved å reagere titan (IV) tetraisopropoksid med (S)-2,2'-binaftol med formel

5 (VIII)



15.

10 Fremgangsmåte ifølge krav 14, der molarforholdet av titan (VI) katalysatoren med formel (IV) til aldehydet med formel (Q₁) som initielt er tilstede i reaksjonsblandingen strekker seg fra 0,01:1 til 0,15:1.

16.

15 Fremgangsmåte ifølge krav 1, der R₁ er lavere alkyl, R₂ er halogen; og R₃, R₄, R₅, R₆ og R₇ er hydrogen.

17.

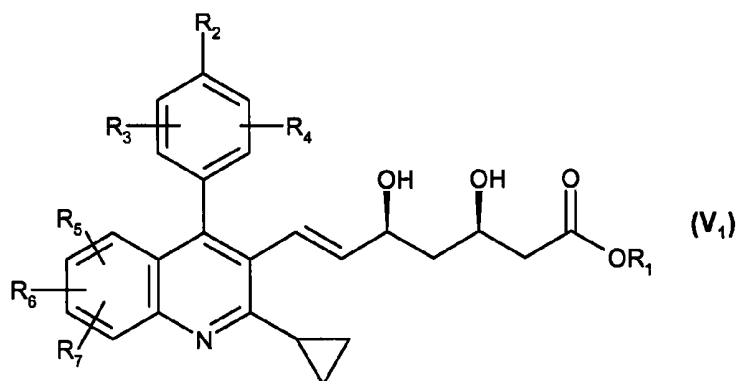
Fremgangsmåte ifølge krav 16, der R₁ er etyl; og R₂ er fluor.

20

18.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, der fremgangsmåten videre omfatter å redusere en 5(S)-hydroksy-3-ketoester med formel (S₁) i nærvær av et di(lavere alkyl)metoksyboran, et reduksjonsmiddel og et polart løsningsmiddel for å gi en 3(R),5(S)-dihydroksyester

25 med formel (V₁)



der

R₁ er en eventuelt substituert alkyl, cykloalkyl eller aralkyl; og

- 5 R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ og R₇ uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, hydroksy, eventuelt substituert alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaralkyl, eventuelt substituert alkoksy, aryloksy, aralkoksy, heterocyklooksy eller heteroaralkoksy.

10 19.

Fremgangsmåte ifølge krav 18, der di(lavere alkyl)metoksyboranen er i dietylmetoksyboran eller dibutyl-metoksyboran.

20.

- 15 Fremgangsmåte ifølge krav 18 eller 19, der det polare løsningsmidlet er valgt fra gruppen bestående av tetrahydrofuran, metanol, etanol, isopropanol, butanol og blandinger derav.

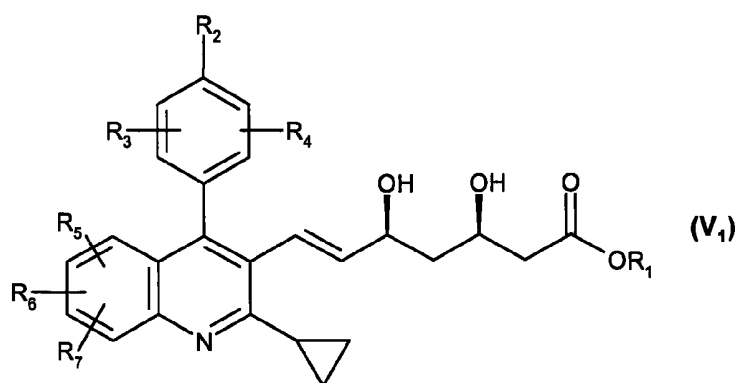
21.

- 20 Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 18 til 20, der reduksjonsmidlet er natriumborhydrid eller litiumborhydrid.

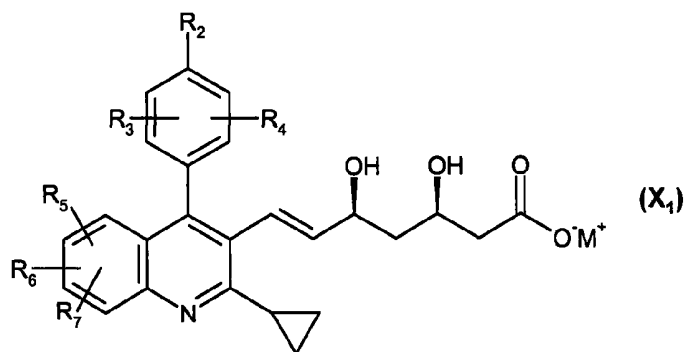
22.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, der fremgangsmåten videre omfatter

- 25 (a) å redusere en 5(S)-hydroksy-3-ketoester med formel (S₁) i nærvær av et di(lavere alkyl)metoksyboran, et reduksjonsmiddel og et polart løsningsmiddel for å gi en 3(R),5(S)-dihydroksyester med formel (V₁)



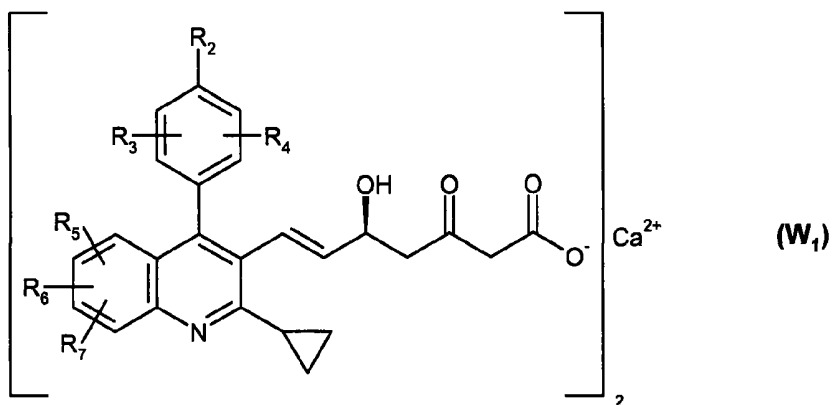
- 5 (b) å hydrolysere 3(R),5(S)-dihydroksyesteren med formel (V₁) i nærvær av en vandig base for å danne et alkalimetallsalt med formel (X₁) som følger:



; og

10

- (c) å omdanne alkalimetallsaltet med formel (X₁) til et kalsiumsalt med formel (W₁)



i nærvær av en kalsiumkilde,

der

R₁ er eventuelt substituert alkyl, cykloalkyl eller aralkyl;

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ og R₇ er uavhengig av hverandre hydrogen, halogen, hydroksy,

- 5 eventuelt substituert alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaralkyl, eventuelt substituert alkoksy, aryloksy, aralkoksy, heterocyklooksy eller heteroaralkoksy; og

M er natrium, litium eller kalium.

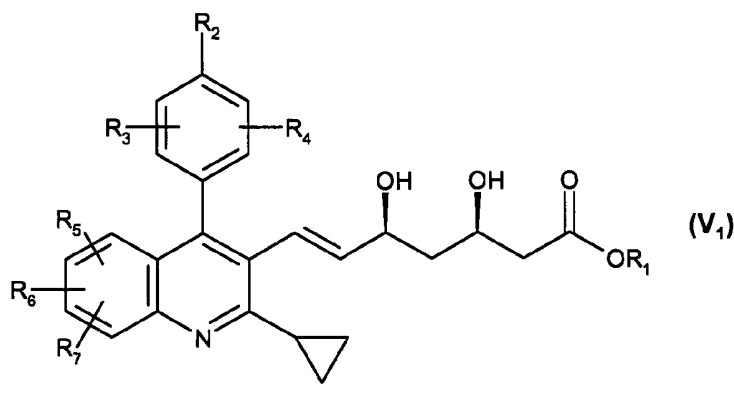
10 23.

Fremgangsmåte ifølge krav 22, der kalsiumkilden i trinn (c) er kalsiumklorid.

24.

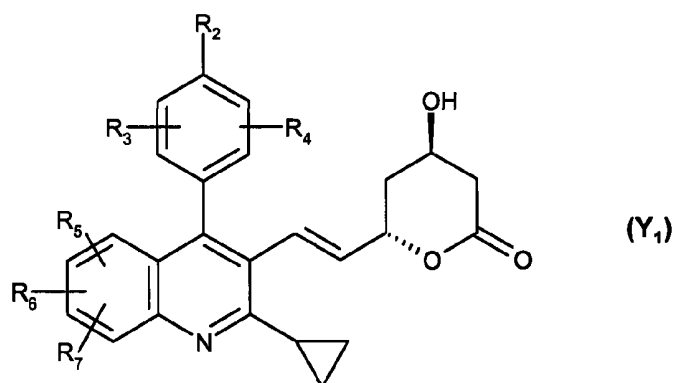
Fremgangsmåte ifølge krav 1, der fremgangsmåten videre omfatter

- 15 (a) å redusere en 5(S)-hydroksy-3-ketoester med formel (S₁) i nærvær av et di(lavere alkyl)metoksyboran, et reduksjonsmiddel og et polart løsningsmiddel for å gi en 3(R),5(S)-dihydroksyester med formel (V₁)



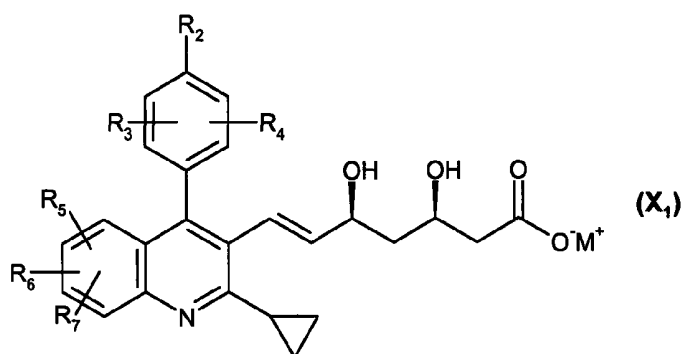
20

- (b) å ringslutte 3(R),5(S)-dihydroksyesteren med formel (V₁) i nærvær av en syre og et aprotisk vannblandbart løsningsmiddel for å danne et lakton med formel (Y₁) som følger:



og syreaddisjonssalter derav;

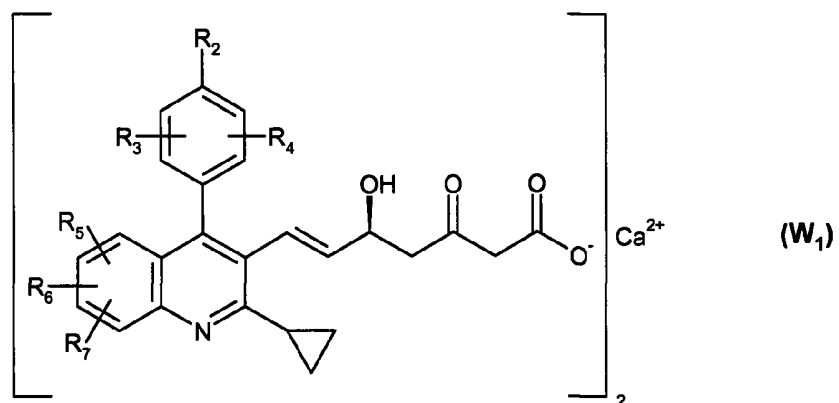
- 5 (c) å hydrolysere laktonet med formel (Y₁) eller et syreaddisjonssalt derav, i nærvær av en vandig base for å danne et alkalimetallsalt med formel (X₁) som følger:



; og

10

- (d) å omdanne alkalimetallsaltet med formel (X₁) til et kalsiumsalt med formel (W₁)



i nærvær av en kalsiumkilde,

der

R_1 er eventuelt substituert alkyl, cykloalkyl eller aralkyl;

R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 og R_7 er uavhengig av hverandre hydrogen, halogen, hydroksey,

- 5 eventuelt substituteert alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaralkyl, eventuelt substituert alkoksy, aryloksy, aralkoksy, heterocyklooksy eller heteroaralkoksy; og

M er natrium, litium eller kalium.

10 25.

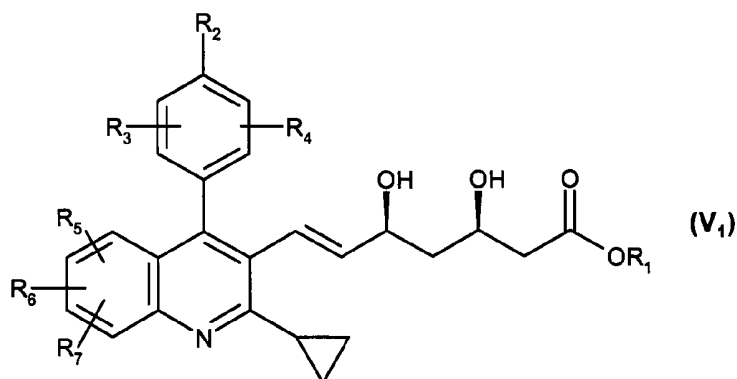
Fremgangsmåte ifølge krav 24, der syren i trinn (b) er konsentrert saltsyre, det aprotiske vannblandbare løsningsmidlet er acetonitril, og syreaddisjonssaltet derav er saltsyresaltet.

15 26.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, der fremgangsmåten videre omfatter

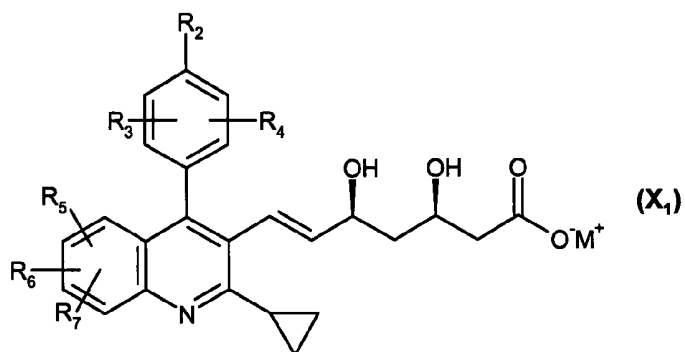
(a) å redusere en 5(S)-hydroksey-3-ketoester med formel (S_1) i nærvær av et di(lavere alkyl)metoksyboran, et reduksjonsmiddel og et polart løsningsmiddel for å gi en 3(R),5(S)-dihydroksyester med formel (V_1) som følger

20



; og

- (b) å hydrolysere 3(R),5(S)-dihydroksyesteren med formel (V_1) i nærvær av en
25 vandig base for å danne et alkalimetallsalt med formel (X_1)



der

R₁ er eventuelt substituert alkyl, cykloalkyl eller aralkyl;

- 5 R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ og R₇ er uavhengig av hverandre hydrogen, halogen, hydroksy, eventuelt substituert alkyl, cykloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyklyl, heteroaralkyl, eventuelt substituert alkoksy, aryloksy, aralkoksy, heterocyklooksy eller heteroaralkoksy; og

M er natrium, litium eller kalium.

10

27.

Fremgangsmåte ifølge krav 26, der den vandige basen i trinn (b) er natriumhydroksid og M står for natrium.

15

20