



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년03월08일
 (11) 등록번호 10-0945763
 (24) 등록일자 2010년02월26일

(51) Int. Cl.
 C07C 51/09 (2006.01) C07C 69/66 (2006.01)
 C07D 239/42 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2007-7018312
 (22) 출원일자 2006년02월22일
 심사청구일자 2007년08월09일
 (85) 번역문제출일자 2007년08월09일
 (65) 공개번호 10-2007-0100970
 (43) 공개일자 2007년10월15일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2006/006520
 (87) 국제공개번호 WO 2006/091771
 국제공개일자 2006년08월31일
 (30) 우선권주장
 60/655,580 2005년02월22일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
 (56) 선행기술조사문헌
 EP0554455 A
 WO2003097614 A1

(73) 특허권자
 테바 파마슈티컬 인더스트리즈 리미티드
 이스라엘 파타크-티크바 49131 피.오.박스 3190
 바젤 스트리트 5
 (72) 발명자
 니담 힐데셰임 발레리에
 이스라엘 카디마 60920 피.오. 박스 3948
 발라노브 안나
 이스라엘 76573 레호보트 케셀만 3/7
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 김성기, 김진희

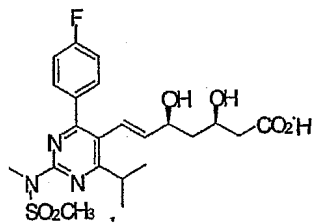
전체 청구항 수 : 총 20 항

심사관 : 이영완

(54) 로수바스타틴의 제조 방법

(57) 요약

로수바스타틴 중간체의 제조 방법 그리고 로수바스타틴 및 로수바스타틴염의 제조에서 이의 용도를 제공한다.

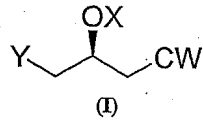
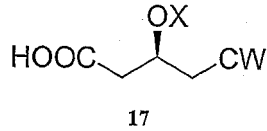


<p>(72) 발명자</p> <p>웬카르 나탈리아</p> <p>이스라엘 파타크 티크바 11/1 하쇼켓 브란데스 스트리트</p> <p>샤밧 샬롬</p> <p>이스라엘 야브네 마르가니트 3</p> <p>마이단 하노크 달리아</p> <p>이스라엘 40300 크파 요나 50 시가론 스트리트</p>	<p>(30) 우선권주장</p> <p>60/676,388 2005년04월28일 미국(US)</p> <p>60/723,491 2005년10월03일 미국(US)</p> <p>60/723,875 2005년10월04일 미국(US)</p> <p>60/732,979 2005년11월02일 미국(US)</p> <p>60/751,079 2005년12월15일 미국(US)</p> <p>60/760,506 2006년01월19일 미국(US)</p> <p>60/762,348 2006년01월25일 미국(US)</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

특허청구의 범위

청구항 1

극성 용매 및 하기 구조의 화합물 I의 용액을 제공하는 단계; 상기 용액과 염기를 혼합하여 10 내지 13의 pH를 갖는 반응 혼합물을 얻는 단계; 및 화합물 17을 회수하는 단계를 포함하는 하기 구조의 화합물 17의 제조 방법:



상기 식에서, Y는 C₁-C₄ 에스테르이고, W는 카르복실 보호기이고, X는 히드록실 보호기임.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 극성 용매가 C₁₋₄ 알코올, 니트릴, 아세톤, 디옥산, 및 THF로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 극성 용매가 메탄올 또는 에탄올인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 극성 용매가 화합물 I에 대해 2 내지 15 부피의 양으로 존재하는 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 극성 용매가 화합물 I에 대해 5 내지 10 부피의 양으로 존재하는 것인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 극성 용매가 화합물 I에 대해 5 부피의 양으로 존재하는 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 염기가 모노-, 디-, 트리-(C₁₋₄ 알킬)아미노 피리딘, 모노-, 디-, 트리-(C₁₋₄ 알킬)아민, 알칼리 금속, 알칼리토류 수산화물, 알칼리토류 알콕시드, 및 C₁₋₄ 알킬 리튬 카보네이트로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 염기가 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화리튬 중 하나 이상인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 염기가 수산화나트륨인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 염기가 화합물 I에 대해 0.9 내지 1.8 부피의 농도로 존재하는 것인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 염기가 화합물 I에 대해 1.2 부피의 농도로 존재하는 것인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 염기가 점적(drop-wise)으로 첨가되는 것인 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 용액과 염기를 혼합한 후에 얻어지는 반응 혼합물이 30℃ 내지 70℃의 온도에서 가열되는 것인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 반응 혼합물이 45℃ 내지 55℃에서 가열되는 것인 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 화합물 17을 회수하는 단계가 미정제 화합물 17의 용액을 제공하는 단계; 용매를 부분적으로 증발시키는 단계; 물을 가하는 단계; C₅-C₇ 알킬로 세척하는 단계; 포화 또는 방향족 C₅-C₁₂ 탄화수소, 모노-, 디-, 트리-(C₁ 내지 C₄) 알킬 치환 벤젠의 군으로부터 선택된 유기 용매를 사용하여 추출하는 단계; 무기산을 사용하여 상기 혼합물을 7 내지 5의 pH로 산성화하는 단계; 및 화합물 17을 회수하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 16

제1항의 방법에 따라 화합물 17을 제조하고, 화합물 17을 로수바스타틴 또는 이의 염으로 전환시키는 것을 포함하는 로수바스타틴 및 이의 염의 제조 방법.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

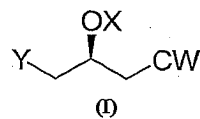
청구항 63

삭제

청구항 64

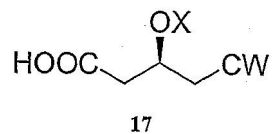
하기 단계를 포함하는 로수바스타틴, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법:

a. 극성 용매 및 하기 구조의 화합물 I의 용액을 제공하는 단계;



상기 식에서, Y는 C₁-C₄ 에스테르이고, W는 카르복실 보호기이고, X는 히드록실 보호기임;

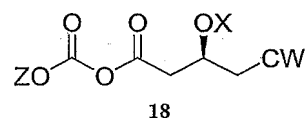
b. 10 내지 13의 pH를 얻도록 상기 용액을 염기와 혼합하여, 하기 구조의 화합물 17을 포함하는 제1 용액을 형성하는 단계;



상기 식에서, W는 카르복실 보호기이고, X는 히드록실 보호기임;

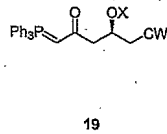
c. -50℃ 내지 -10℃의 온도를 유지하면서, 모노-, 디-, 트리-(C₁ 내지 C₄) 알킬 치환 벤젠 클로로포메이트, 포화 또는 방향족 C₅-C₁₂ 클로로포메이트 또는 C₁₋₈ 알킬 클로로포메이트 및 유기 용매를 포함하는 제2 용액을 첨가하여 반응 혼합물을 얻는 단계;

d. 상기 반응 혼합물을 충분한 시간 동안 방치하여 하기 구조의 화합물 18을 얻는 단계;



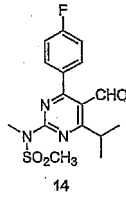
상기 식에서, W는 카르복실 보호기이고, X는 히드록실 보호기이고, Z는 C₁₋₈ 알킬임;

e. 화합물 18을 하기 구조의 화합물 19로 전환하는 단계;

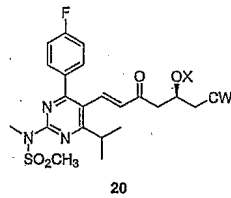


상기 식에서, W는 카르복실 보호기이고, X는 히드록실 보호기임;

f. 아르곤 또는 질소와 같은 불활성 대기에서, 화합물 19 및 하기 구조의 화합물 14 및 아세트니트릴 이외의 적절한 유기 용매를 혼합하여 반응 혼합물을 얻는 단계;

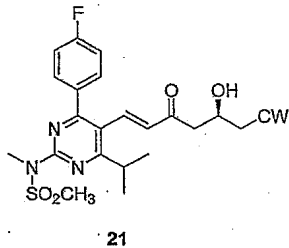


g. 상기 반응 혼합물을 70°C 내지 환류 온도로 가열하여 하기 구조의 화합물 20을 얻는 단계;



상기 식에서, W는 카르복실 보호기이고, X는 히드록실 보호기임;

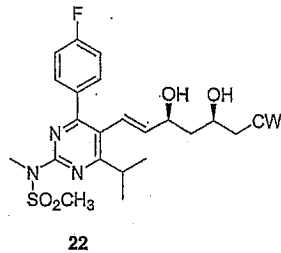
h. 화합물 20을 하기 구조의 화합물 21로 전환하는 단계;



상기 식에서, W는 카르복실 보호기임;

i. 선택적으로, 미정제 화합물 21 및 화합물 21에 대해 각각 4 내지 6 부피의 양인 비극성 지방족 용매와 비극성 방향족 용매의 혼합물 및 저급 지방족 알코올과 물의 혼합물을 포함하는 2상 시스템을 제공하고, 비극성상을 저급 지방족 알코올과 물의 혼합물로 세척하고, 유기상으로부터 화합물 21을 회수함으로써 화합물 21을 회수하는 단계;

j. 화합물 21을 하기 구조의 화합물 22로 전환하는 단계;

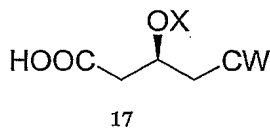


상기 식에서, W는 카르복실 보호기임; 및
k. 화합물 22를 로수바스타틴으로 전환하는 단계.

청구항 65

제64항에 있어서,

a. 제1 용액으로부터 용매를 부분적으로 증발시키고; 물을 첨가하고; C₅-C₇ 알킬로 세척하고; 포화 또는 방향족 C₅-C₁₂ 탄화수소, 모노-, 디-, 트리-(C₁ 내지 C₄) 알킬 치환 벤젠으로 구성된 군으로부터 선택된 유기 용매를 사용하여 추출하고; 무기산을 사용하여 상기 혼합물을 7 내지 5의 pH로 산성화하고; 화합물 17을 유기상으로부터 회수함으로써, 단계 b.로부터 하기 구조의 화합물 17은 회수되고;



상기 식에서, W는 카르복실 보호기이고, X는 히드록실 보호기임; 그리고
b. 화합물 17은 제1 유기 용매 및 염기와 혼합되어 화합물 17을 포함하는 제1 용액을 형성하는 것인 방법.

청구항 66

제64항에 있어서, 상기 얻어진 로수바스타틴이 로수바스타틴의 약학적으로 허용가능한 염으로 더욱 전환되는 것인 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 로수바스타틴의 염이 칼슘염인 방법.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2005년 2월 22일에 출원된 미국 가출원 제60/655,580호; 2005년 4월 28일에 출원된 미국 가출원 제60/676,388호; 2005년 10월 3일에 출원된 미국 가출원 제60/723,491호; 2005년 10월 4일에 출원된 미국 가출원 제60/723,875호; 2005년 11월 2일에 출원된 미국 가출원 제60/732,979호; 2005년 12월 15일에 출원된 미국 가출원 제60/751,079호; 2006년 1월 19일에 출원된 미국 가출원 제60/760,506호; 및 2006년 1월 25일에 출원된 미국 가출원 제60/762,348호에 대해 우선권을 주장한다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 로수바스타틴 중간체의 제조 방법 그리고 로수바스타틴 및 로수바스타틴염의 제조에서 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 심근 경색증, 뇌졸중, 및 말초 혈관 질환과 같은 심혈관계 질환의 합병증은 미국 내 모든 사망 원인의 반을 차

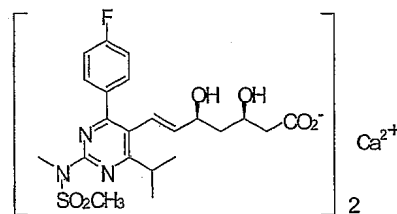
지한다. 혈류 내의 저밀도 지단백(LDL)의 높은 수치는 혈액의 흐름을 차단하고 혈전증을 향상시키는 관상동맥 손상의 생성과 관련된다(Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., p. 879 (1996) 참조). 혈장 LDL 수치의 감소는 심혈관계 질환자 및 심혈관계 질환은 없지만 고콜레스테롤혈증 환자에서 임상적 결과의 위험을 감소시키는 것으로 보인다(Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994; Lipid Research Clinics Program, 1984a, 1984b.).

[0006] 스타틴 약물은 최근 심혈관계 질환의 위험이 있는 환자의 혈류 내의 LDL 수치를 낮추는데 사용되는 치료학적으로 가장 효과적인 약물이다. 이러한 종류의 약물은 특히 컴팩틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴 및 플루바스타틴을 포함한다.

[0007] 스타틴 약물의 작용 기전은 어느 정도 자세히 밝혀졌다. 스타틴 약물은 3-히드록시-3-메틸-글루타릴-조효소 A 환원효소(reductase)("HMG-CoA 환원효소")를 경쟁적으로 저해함으로써 간 내에서 콜레스테롤 및 다른 스테롤의 합성을 차단한다. HMG-CoA 환원효소는 콜레스테롤 생합성에서 속도 결정 단계인 HMG-CoA의 메발로네이트로의 전환을 촉진한다. 결과적으로, HMG-CoA 환원효소 저해는 간 내에서 콜레스테롤의 생성 속도의 감소를 가져온다. 콜레스테롤 생성의 감소는 LDL 수용체 수의 증가와, 혈류 내의 LDL 입자 농도의 상응하는 감소를 야기한다. 혈류 내의 LDL 수치 감소는 관상동맥 질환의 위험을 감소시킨다[J.A.M.A. 1984, 251, 351- 74].

[0008] 최근 사용되는 스타틴은 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 세리바스타틴 및 아토르바스타틴을 포함하고, 이들은 나트륨염 또는 칼슘염으로서 락톤 형태로 투여된다.

[0009] 로수바스타틴 (7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-(N-메틸-N-메틸술폰아미노)피리미딘-5-일]-(3R, 5S)-디히드록시-(E)-6-헵텐산) 칼슘, HMG-CoA 환원효소 저해제는 LDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드 수치를 제1 세대 스타틴 약물보다 더 효과적으로 낮출 수 있다. 로수바스타틴 칼슘은 하기의 화학식을 갖는다:



로수바스타틴 칼슘

[0010]

[0011] 로수바스타틴 및 이의 염의 몇몇 적절한 제조 방법이 개시되었다. 로수바스타틴 칼슘, 중간체 및 이의 제법이 미국특허 제5,260,440호(본 명세서에서, 이하'440)에 개시되었다. WO 03/097614는 '440에 개시된 중간체인 후기 중간체 (3R)-3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-5-옥소-6-트리페닐-포스포팔리텐 헥사네이트로부터 로수바스타틴의 합성을 개시한다. WO 03/087112는 다른 중간체, (3R)-3-(t-부틸디메틸실릴옥시)-6-디메톡시포스포닐-5-옥소헥사네이트로부터 로수바스타틴의 합성을 개시한다. WO/0049014는 비티히 반응(Wittig reaction)을 통한 다른 잔기를 갖는 중간체를 사용하는 로수바스타틴의 합성을 개시한다. EP 850,902는 혼합물에서 트리페닐포스핀 유도체의 제거를 개시한다.

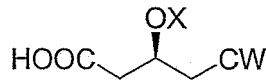
[0012] 그러나, 비용면에서 효율적이고 더 적은 정제 단계를 갖기 때문에, 산업적 규모의 제조에 적절한 로수바스타틴의 제조 방법에 대한 요구가 당업계에 여전히 남아있다.

발명의 상세한 설명

[0013] **발명의 요약**

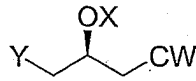
[0014] 본 발명은 로수바스타틴 및 로수바스타틴 중간체의 제조 방법을 제공한다.

[0015] 본 발명의 일 양상에서, 하기 구조의 화합물 I, 디에스테르의 부분적 가수분해에 의하여 하기 구조의 중간체 화합물 17의 제조 방법이 제공된다:



화합물 17

[0016]



화합물 (I)

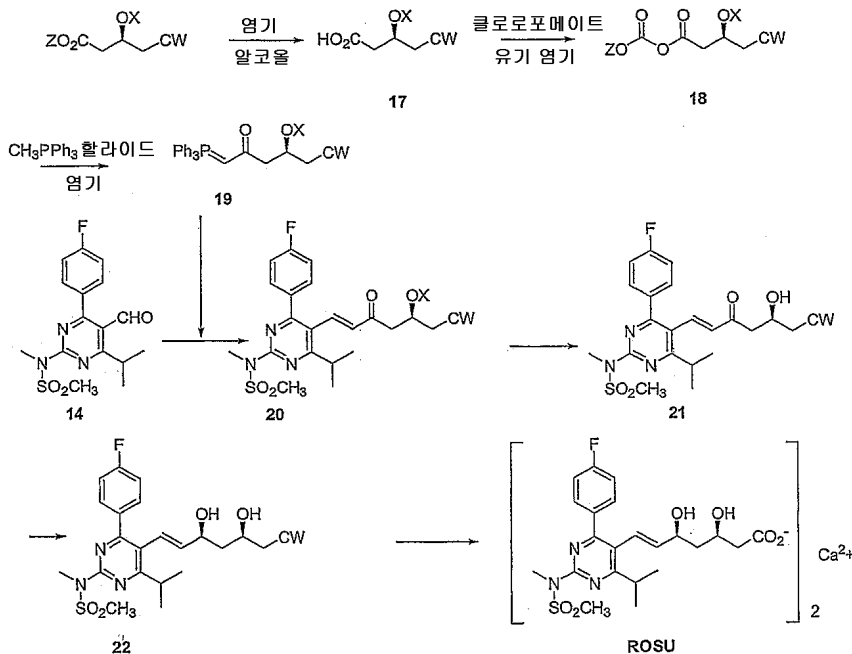
[0017]

[0018] 상기 식에서, Y는 C₁-C₄ 에스테르이고, W는 카르복실 보호기이고, 그리고 X는 히드록실 보호기이다. 상기 방법은 극성 용매 및 화합물 I의 용액을 제공하는 단계; 약 10 내지 약 13의 pH를 얻을 수 있도록 상기 용액을 염기와 혼합하는 단계; 및 화합물 17을 회수하는 단계를 포함한다.

[0019] 본 발명의 다른 양상에서, 반응 혼합물로부터 화합물 17을 회수하는 방법이 제공된다. 이 방법은 미정제 화합물 17을 제공하는 단계; 용매를 부분적으로 증발시키는 단계; 물을 가하는 단계; C₅-C₇ 알킬로 세척하는 단계; 포화 또는 방향족 C₅-C₁₂ 탄화수소, 모노-, 디-, 트리-(C₁ 내지 C₄) 알킬 치환 벤젠으로 구성된 군으로부터 선택된 유기 용매를 사용하여 추출하는 단계; 무기산을 사용하여 상기 혼합물을 약 7 내지 약 5의 pH로 산성화하는 단계; 및 유기상으로부터 화합물 17을 회수하는 단계를 포함한다.

[0020] 선택적으로, 화합물 17은 당업자에게 공지된 기법을 사용하여 반응 혼합물로부터 회수될 수 있다.

[0021] 본 발명의 다른 양상에서, 본 발명의 방법으로 제조된 화합물 17은 일반적인 방법, 예를 들어, US 5,260,440에서 서술하는 방법에 의해 다운스트림 중간체, 로수바스타틴 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는데 사용된다. 예를 들어, 하기의 반응식은 화합물 17을 로수바스타틴 칼슘염으로 전환시키는 한 방법을 나타내고, 여기서 화합물 17 내지 화합물 22는 숫자로서 나타낸다:

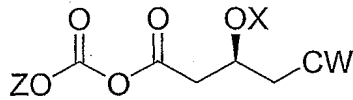


[0022]

[0023] 중간체를 통한 로수바스타틴의 제조

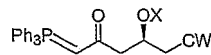
[0024] 상기 식에서, W는 카르복실 보호기, Z는 C₁-C₆ 알킬기 또는 C₈ 알킬기이고 그리고 X는 히드록실 보호기이다.

[0025] 다른 양상에서, 본 발명은 하기 구조의 중간체 화합물 18의 제조 방법을 제공한다:



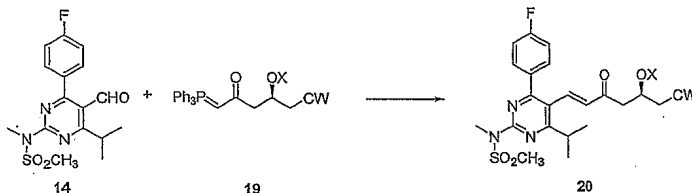
화합물 18

- [0026]
- [0027] 상기 식에서, W는 카르복실 보호기이고, X는 히드록실 보호기이고 그리고 Z는 C₁-C₈ 알킬기이다. 상기 방법은 약 -50℃ 내지 약 -10℃의 온도를 유지하면서, 화합물 17, 제1 유기 용매 및 염기를 포함하는 제1 용액을 모노-, 디-, 트리-(C₁ 내지 C₄) 알킬 치환 벤젠 클로로포메이트, 포화 또는 방향족 C₅-C₁₂ 클로로포메이트 또는 C₁₋₈ 알킬 클로로포메이트 및 제2 유기 용매를 포함하는 제2 용액에 첨가하여 반응 혼합물을 얻는 단계; 및 반응 혼합물을 충분한 시간 동안 방치하여 화합물 18을 얻는 단계를 포함한다.
- [0028] 선택적으로, 화합물 18은 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 반응 혼합물로부터 회수될 수 있다.
- [0029] 본 발명의 다른 양상에서, 본 발명의 방법으로 제조된 화합물 18은 다운스트림 중간체, 로수바스타틴 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는데 사용된다.
- [0030] 당업계에서 공지된 방법, 예를 들어, 톨루엔 내의 화합물 18 용액을 약 -60℃를 유지하면서 메틸 트리페닐포스 포늄 브로마이드, THF, 및 부틸리튬을 포함하는 냉각된 용액에 점차적으로 첨가하여 반응 혼합물을 얻고, 반응 혼합물을 충분한 시간 동안 약 -20℃의 최대 온도로 유지하여 화합물 19를 얻는 방법에 의하여 화합물 18이 하기 구조의 화합물 19로 전환될 수 있다[미국특허 제5,260,440호 참조]:



화합물 19

- [0031]
- [0032] 상기 식에서, X는 임의의 히드록실 보호기이고, W는 임의의 카르복실 보호기이다.
- [0033] 본 발명의 다른 양상에서, 하기와 같은 화합물 19 및 화합물 14의 비티히 축합을 통한 화합물 20의 제조 방법이 제공된다:



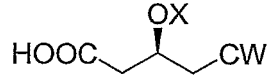
- [0034]
- [0035] 상기 식에서, W는 카르복실 보호기이고, X는 히드록실 보호기이다. 상기 방법은 아르곤 또는 질소와 같은 불활성 대기에서, 화합물 19, 화합물 14 및 아세트니트릴 이외의 적절한 유기 용매를 제공하여 반응 혼합물을 얻는 단계; 및 반응 혼합물을 약 70℃ 내지 약 환류 온도로 충분한 시간동안 가열하여 화합물 20을 얻는 단계를 포함한다.
- [0036] 선택적으로, 화합물 20은 당업자에게 공지된 기법을 사용하여 반응 혼합물로부터 회수될 수 있다.
- [0037] 본 발명의 다른 양상에서, 본 발명의 방법으로 제조된 화합물 20은 다운스트림 중간체, 로수바스타틴 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는데 사용된다.
- [0038] 본 발명의 또 다른 양상에서, 화합물 21을 회수하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 미정제 화합물 21 및 화합물 21에 대해 각각 약 4 내지 약 6 부피의 양인 비극성 지방족 용매와 비극성 방향족 용매의 혼합물 및 저급 지방족 알코올과 물의 혼합물을 포함하는 2상 시스템을 제공하는 단계; 비극성상을 저급 지방족 알코올과 물의 혼합물로 세척하는 단계; 및 유기상으로부터 화합물 21을 회수하는 단계를 포함한다.
- [0039] 이어지는 중간체 화합물 21의 화합물 22로의 환원은 당업자에게 공지된 조건 하에서 수행된다. 로수바스타틴은 화합물 22의 비환화에 의해 얻어질 수 있다. 또한, 본 발명의 방법으로 제조된 로수바스타틴은 약학적으로 허용가능한 염, 예를 들어, 칼슘염으로 전환될 수 있다.

- [0040] 다른 양상에서, 본 발명은 화합물 17을 로수바스타틴으로 전환시킴으로써 로수바스타틴, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0041] a. 극성 용매 및 화합물 I의 용액을 제공하는 단계;
- [0042] b. 약 10 내지 약 13의 pH를 얻을 수 있도록 상기 용액을 염기와 혼합하여, 화합물 17을 포함하는 제1 용액을 형성하는 단계;
- [0043] c. 약 -50℃ 내지 약 -10℃의 온도를 유지하면서, 모노-, 디-, 트리-(C₁ 내지 C₄) 알킬 치환 벤젠 클로로포메이트, 포화 또는 방향족 C₅-C₁₂ 클로로포메이트 또는 C₁₋₈ 알킬 클로로포메이트 및 유기 용매를 포함하는 제2 용액을 첨가하여 반응 혼합물을 얻는 단계;
- [0044] d. 반응 혼합물을 충분한 시간 동안 방치하여 화합물 18을 얻는 단계;
- [0045] e. 화합물 18을 화합물 19로 전환하는 단계;
- [0046] f. 아르곤 또는 질소와 같은 불활성 대기에서, 화합물 19, 화합물 14 및 아세토니트릴 이외의 적절한 유기 용매를 제공하여 반응 혼합물을 얻는 단계;
- [0047] g. 반응 혼합물을 약 70℃ 내지 약 환류 온도로 충분한 시간 동안 가열하여 화합물 20을 얻는 단계;
- [0048] h. 화합물 20을 화합물 21로 전환하는 단계;
- [0049] i. 선택적으로, 미정제 화합물 21 및 화합물 21에 대해 각각 약 4 내지 약 6 부피의 양인 비극성 지방족 용매와 비극성 방향족 용매의 혼합물 및 저급 지방족 알코올과 물의 혼합물로 구성된 2상 시스템을 제공하고, 비극성상을 저급 지방족 알코올과 물의 혼합물로 세척하고, 그리고 유기상으로부터 화합물 21을 회수하는 것에 의하여 화합물 21을 회수하는 단계;
- [0050] j. 화합물 21을 화합물 22로 전환하는 단계; 및
- [0051] k. 화합물 22를 로수바스타틴으로 전환하는 단계.
- [0052] 선택적으로, 화합물 17은 제1 용액으로부터 용매를 부분적으로 증발시키고, 물을 첨가하고, C₅-C₇ 알킬로 세척하고, 포화 또는 방향족 C₅-C₁₂ 탄화수소, 모노-, 디-, 트리-(C₁ 내지 C₄) 알킬 치환 벤젠으로 구성된 균으로부터 선택된 유기 용매를 사용하여 추출하고, 무기산을 사용하여 상기 혼합물을 약 7 내지 약 5의 pH로 산성화하고; 그리고 화합물 17을 유기상으로부터 회수함으로써 단계 b.로부터 회수될 수 있다. 회수된 화합물 17은 그 후 제 1 유기 용매 및 염기와 혼합되어 화합물 17을 포함하는 제1 용액을 형성할 수 있다. 본 발명의 방법에 의해 얻어진 로수바스타틴은 로수바스타틴의 약학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 칼슘염으로 전환될 수 있다.
- [0053] **발명의 상세한 설명**
- [0054] 본 명세서에서 사용된 KF는 물의 함량을 정량하는 분석법에서 널리 사용되는 칼피셔 적정(Karl Fisher titration)을 나타낸다.
- [0055] 본 명세서에서 사용된 RT는 실온을 나타내고, 약 25±5℃를 포함한다.
- [0056] 본 명세서에서 구조 내 카르복실 보호기는 임의의 적합한 카르복실 보호기, 예를 들어, 에스테르, 아마이드, 벤젠 또는 히드라지드일 수 있다. 더욱 바람직하게는, 카르복실 보호기가 에스테르이고, 가장 바람직하게는 본 발명 구조 내의 tert-부틸 에스테르이다. 일부 히드록실 보호기의 일반적인 예는 메톡시메틸 에스테르, 테트라히드로 피라닐 에테르, 트리메틸실릴 에테르, tert-부틸 디페닐 실릴, 주석 유도체, 및 아세테이트 에스테르를 포함한다. 바람직하게는 트리(C₁-C₆ 알킬)실릴은 트리(C₁ 내지 C₄ 알킬)실릴이고, 더욱 바람직하게는 트리메틸실릴 또는 tert-부틸디메틸실릴(TBDMS)이고, TBDMS가 특히 바람직하다. 다른 카르복실 또는 히드록실 보호기가 T. W. Greene, John Wiley & Sons, Inc.의 "Protective Groups in Organic Synthesis"(1981)에 개시된다.
- [0057] 본 명세서에서 사용된, 저급 지방족 알코올은 C₁ 내지 C₄ 알코올을 포함한다.
- [0058] 본 명세서에서 사용된, 접미사 "TB"는 R이 t-부틸인 요약에서 기술한 중간체 화합물을 나타낸다. 예를 들어, 용어 "17TB"는 R이 t-부틸인 중간체 화합물 17을 나타낸다. 접미사 "M"은 R이 메틸인 중간체 화합물을 나타낸다. 예를 들어, 용어 "17M"은 R이 메틸인 중간체 화합물 17을 나타낸다. 접미사 "TBPH"는 R이 t-부틸이고 PH는 페

닐인 화합물을 나타낸다. 접미사 "TBRE"는 R이 tert-부틸이고 RE는 로수바스타틴 에스테르인 화합물을 나타낸다. 접미사 "TBDMS"는 R이 t-부틸이고 DMS는 tert-부틸 디메틸 실릴인 화합물을 나타낸다.

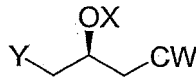
[0059] 본 발명은 비용적으로 효과적인 시약을 사용하여 높은 수율의 로수바스타틴 및 이의 중간체를 제조하는 향상된 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 시약의 정량적 전환을 제공하고 부산물의 생성을 감소시켜, 정제 단계가 적게 요구되는 로수바스타틴의 제조 방법을 가져온다. 특정 케이스의 예가 널리 산재해 있다.

[0060] 본 발명의 일 양상에서, 하기 구조의 화합물 I, 디에스테르의 부분적 가수분해에 의하여 하기 구조의 중간체 화합물 17의 제조 방법이 제공된다:



화합물 17

[0061]



화합물 (I)

[0062]

[0063] 상기 식에서, Y는 C₁-C₄ 에스테르이고, W는 카르복실 보호기이고, 그리고 X는 히드록실 보호기이다. 상기 방법은 극성 용매 및 화합물 I의 용액을 제공하는 단계; 약 10 내지 약 13의 pH를 얻기 위해 상기 용액을 염기와 혼합하는 단계; 및 화합물 17을 회수하는 단계를 포함한다. 이 방법에서, 화합물 17의 합성은 이산(diacid) 유도체가 적게 오염되도록 일산(monoacid) 유도체의 생성을 가능하게 한다.

[0064] 극성 용매는 C₁₋₄ 알코올, 니트릴, 아세톤, 디옥산, 및 THF, 가장 바람직하게는 메탄올 및 에탄올로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 극성 용매는 화합물 I에 대해 약 2 내지 약 15 부피, 바람직하게는 약 5 내지 약 10 부피, 그리고 가장 바람직하게는 5 부피의 양이다.

[0065] 사용되는 염기는 임의의 적절한 염기이고, 모노-, 디-, 트리-(C₁₋₄ 알킬)아미노 피리딘, 모노-, 디-, 트리-(C₁₋₄ 알킬)아민, 알칼리 금속, 알칼리토류 수산화물, 알칼리토류 알콕시드, 및 C₁₋₄ 알킬 리튬 카보네이트로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 또는 수산화리튬 중 적어도 하나이고, 가장 바람직하게는 수산화나트륨이다. 염기는 화합물 I에 대해 바람직하게는 약 0.9 내지 약 1.8 부피, 가장 바람직하게는 약 1.2 부피의 농도이다.

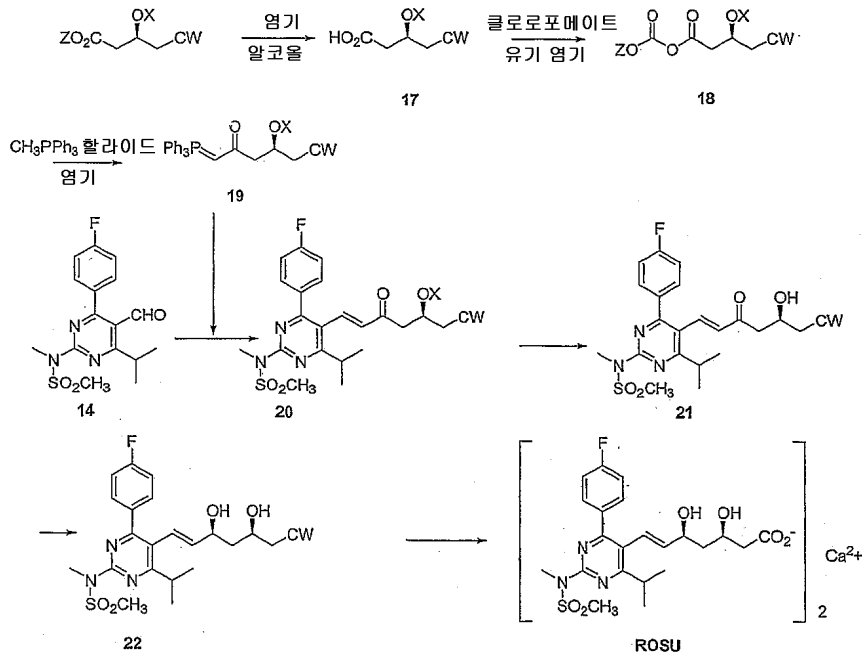
[0066] 특히 바람직한 구제예에서, 염기는 화합물 (I)의 용액에 점적으로 가해진다. 염기는 pH를 이러한 수준으로 유지할 수 있을 만큼 첨가될 수 있다. 반응을 일으키는데 필요한 염기의 양은 반응 규모에 의존하고, TLC와 같은 기법을 사용하여 실험을 전혀 하지 않거나 거의 하지 않고 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

[0067] 바람직하게는, 반응 혼합물은 약 30°C 내지 약 70°C의 온도에서 가열된다. 가장 바람직하게는, 반응 혼합물은 약 45°C 내지 약 55°C에서 가열된다. 가열 시간은 규모와 혼합 과정에 의존할 것이고, HPLC 또는 TLC와 같은 기법을 사용하여 제한 시약의 부재 측정에 의해 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 예를 들어, 약 288 mmol의 화합물 I이 사용되는 경우, 가열 시간은 약 1 시간 내지 약 10 시간, 바람직하게는 약 7시간이다.

[0068] 본 발명의 다른 양상에서, 반응 혼합물로부터 화합물 17을 회수하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은 미정제 화합물 17을 제공하는 단계; 용매를 부분적으로 증발시키는 단계; 물을 첨가하는 단계; C₅₋₇ 알킬로 세척하는 단계; 포화 또는 방향족 C₅₋₁₂ 탄화수소, 모노-, 디-, 트리-(C₁ 내지 C₄) 알킬 치환 벤젠으로 구성된 군으로부터 선택된 유기 용매를 사용하여 추출하는 단계; 무기산을 사용하여 혼합물을 약 7 내지 약 5의 pH로 산성화하는 단계; 및 유기상으로부터 화합물 17을 회수하는 단계를 포함한다.

[0069] 사용되는 물은 미정제 화합물 17에 대해 바람직하게는 약 2 내지 약 10 부피, 가장 바람직하게는 4 부피의 양이다. 바람직하게는, C₅₋₇ 알킬은 헥산이다. 세척은 수회일 수 있고, 바람직하게는 약 2 회이다. 유기 용매는 바람직하게는 톨루엔이다. 임의의 무기산, 바람직하게는 HCl이 산성화에 사용될 수 있다. 바람직하게는, 약 6의 pH로 산성화된다. 유기상으로부터의 회수는 MgSO₄ 상에서와 같은 건조에 의할 수 있다.

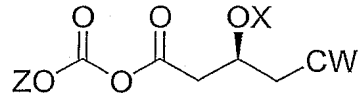
[0070] 본 발명의 다른 양상에서, 본 발명의 방법으로 제조된 화합물 17은 일반적인 방법, 예를 들어, US 5,260,440에 서술하는 방법에 의하여 임의의 다운스트림 중간체, 로수바스타틴 및 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조에 사용된다. 예를 들어, 하기 반응식은 화합물 17을 로수바스타틴 칼슘으로 전환하는 한 방법을 나타내고, 여기서 화합물 17 내지 화합물 22는 숫자로 나타낸다:



[0071]

[0072] 중간체를 통한 로수바스타틴의 제조

[0073] 상기 식에서, W는 카르복실 보호기, Y는 C₁-C₆ 알킬기 또는 C₈ 알킬기이고 그리고 X는 히드록실 보호기이다. 본 발명의 다른 양상에서, 하기 구조와 같은 중간체 화합물 18의 제조 방법이 제공된다:



화합물 18

[0074]

[0075] 상기 식에서 W는 카르복실 보호기이고, X는 히드록실 보호기이고, 그리고 Z는 C₁₋₈ 알킬이다. 상기 방법은 약 -50°C 내지 약 -10°C의 온도를 유지하면서, 화합물 17, 제1 유기 용매 및 염기를 포함하는 제1 용액을 모노-, 디-, 트리-(C₁ 내지 C₄) 알킬 치환 벤젠 클로로포메이트, 포화 또는 방향족 C₅-C₁₂ 클로로포메이트 또는 C₁₋₈ 알킬 클로로포메이트 및 제2 유기 용매를 포함하는 제2 용액에 첨가하여 반응 혼합물을 얻는 단계; 그리고 반응 혼합물을 충분한 시간 동안 방치하여 화합물 18을 얻는 단계를 포함한다.

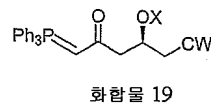
[0076] 염기는 임의의 적절한 유기 염기일 수 있고, 디-(C₁ 내지 C₄ 알킬)피리딘으로서 상기 알킬기는 같거나 다른 것, 모노-, 디-, 트리-(C₁ 내지 C₄ 알킬)아민으로서 상기 알킬기는 같거나 다른 것, 알칼리토금속, 알칼리토류 수산화물, 알칼리토류 알콕사이드, C₁₋₄ 알킬 리튬을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 바람직하게는, 염기는 C₁-C₄ 트리알킬아민이고, 가장 바람직하게는 트리에틸아민이다.

[0077] 본 발명의 방법에 사용하기에 적절한 제1 유기 용매 및 제2 유기 용매는 포화 또는 방향족 C₅-C₁₂ 탄화수소, 모노-, 디-, 트리-, (C₁₋₄) 알킬 치환 벤젠, 및 벤젠을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 예를 들어, THF, 톨루엔, 염화 메틸렌, 디에틸에테르, 벤젠, 및 클로로포름이 사용될 수 있다. 톨루엔 및 THF는 바람직한 유기 용매이다. 제1 유기 용매 및 제2 유기 용매에 대하여 바람직하게는 동일한 유기 용매가 사용된다.

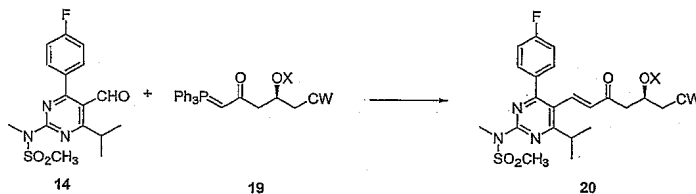
[0078] 바람직하게는 모노-, 디-, 트리-(C₁ 내지 C₄) 알킬 치환 벤젠 클로로포메이트, 포화 또는 방향족 C₅-C₁₂ 클로로포

메이트 또는 C₁₋₈ 알킬 클로로포메이트는 C₁₋₄ 알킬 클로로포메이트이고, 더욱 바람직하게는 에틸 클로로포메이트 또는 메틸 클로로포메이트이고, 에틸 클로로포메이트가 특히 바람직하다. 반응 혼합물 내에서 클로로포메이트 대 화합물 17의 몰비는 약 1 몰 대 약 3 몰이고, 바람직하게는 약 1 몰 대 약 1.5 몰이다.

- [0079] 약 -50℃ 내지 약 -10℃, 더욱 바람직하게는 약 -50℃ 내지 약 -30℃ 그리고 가장 바람직하게는 약 -45℃ 내지 약 -40℃의 온도에서 제1 용액이 제2 용액과 혼합된다. 바람직하게는 용액은 약 30분에 걸쳐 혼합된다.
- [0080] 반응 혼합물은 약 -10℃ 내지 약 30℃, 더욱 바람직하게는 약 0℃로 점진적 가열에 의해 유지된다. 화합물 18을 얻는데 충분한 시간은 예를 들어, 규모 및 혼합 과정에 의존할 것이다. 이는 HPLC 또는 TLC, 바람직하게는 TLC와 같은 기법을 사용하여 제한 시약의 부재 측정에 의해 당업자에 의해 결정될 수 있다. 선택적으로, 반응 혼합물은 바람직하게는 물로 킨칭(quenching)될 수 있다.
- [0081] 선택적으로, 화합물 18은 당업자에게 공지된 기법을 사용하여 반응 혼합물로부터 회수될 수 있다. 바람직하게는, 화합물 18은 반응 혼합물로부터 킨칭되는 동안 생성되는 유기층을 분리하고, 유기층을 NaHCO₃와 같은 마일드 염기(pH 7-11)로 세척함으로써 회수된다. 반응 혼합물은 NaCl을 첨가함으로써 세척가능하다. 유기층은 그 후 예를 들어, 금속염, 바람직하게는 Na₂SO₄ 또는 MgSO₄로 건조된다. 그 후 용매가 증발되어 화합물 18이 얻어진다. 대안으로, 반응되는 동안 형성되는 염을 제거하기 위해 반응 혼합물이 여과된다.
- [0082] 본 발명의 방법에 따른 화합물 18의 제조는 대칭적 무수 불순물의 생성을 감소시키고 혼합 무수 생성물의 정량적 생성을 가능하게 한다. 또한, -70℃ 내지 -85℃가 이상적으로 사용되는 US 5,260,440와 대비하여, 본 발명의 방법은 극한의 온도가 사용되지 않기 때문에, 산업적 규모에 쉽게 사용될 수 있다.
- [0083] 본 발명의 다른 양상에서, 본 발명의 방법으로 제조된 화합물 18은 로수바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 임의의 다운스트림 중간체의 제조에 사용된다.
- [0084] 당업계에서 공지된 방법, 예를 들어, 톨루엔 내의 화합물 18의 용액을 약 -60℃를 유지하면서 메틸 트리페닐포스포늄 브로마이드, THF, 및 부틸리튬을 포함하는 냉각된 용액에 점차적으로 첨가하여 반응 혼합물을 얻고; 반응 혼합물을 충분한 시간 동안 약 -20℃의 최대 온도에서 유지하여 화합물 19를 얻는 방법에 의하여, 화합물 18이 하기 구조의 화합물 19로 전환될 수 있다[미국특허 제 5,260,440 참조]:



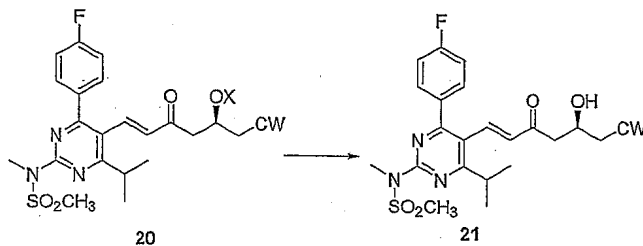
- [0085]
- [0086] 상기 식에서, X는 임의의 히드록실 보호기이고, W는 임의의 카르복실 보호기이다.
- [0087] 본 발명의 다른 양상에서, 본 발명의 방법으로 제조된 화합물 19는 임의의 다운스트림 중간체, 로수바스타틴 및 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조에 사용될 수 있다.
- [0088] 본 발명의 또 다른 양상에서, 하기와 같이 화합물 19 및 화합물 14의 비티히 축합을 통한 화합물 20의 제조 방법이 제공된다:



- [0089]
- [0090] 상기 식에서, W는 카르복실 보호기이고, X는 히드록실 보호기이다. 상기 방법은 아르곤 또는 질소와 같은 불활성 대기에서, 화합물 19, 화합물 14 및 아세트니트릴 이외의 적절한 유기 용매를 제공하여 반응 혼합물을 얻는 단계; 그리고 반응 혼합물을 약 70℃ 내지 약 환류 온도로 충분한 시간 동안 가열하여 화합물 20을 얻는 단계를 포함한다.
- [0091] 유기 용매는 임의의 적절한 유기 용매일 수 있고, 포화 또는 방향족 C₅-C₁₂ 탄화수소, 모노-, 디-, 트리-(C₁ 내

지 C₄)알킬 치환 벤젠, 및 벤젠을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 바람직하게는, 유기 용매가 톨루엔이다.

- [0092] 화합물 19는 화합물 14에 대해 1.5 당량이고, 아세토니트릴 이외의 유기 용매는 화합물 14에 대해 약 10 부피이다. 반응 혼합물은 바람직하게는 약 70℃ 내지 약 110℃, 가장 바람직하게는 약 100℃로 가열된다. 필요한 시간은 방법의 규모 및 온도에 의존하고, 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.
- [0093] 화합물 20을 얻는 데 있어, 본 발명의 방법으로 제조된 미정제 화합물 20 내의 화합물 20의 양을 측정하기 위하여 측정법이 수행될 수 있다. 일반적으로, 기준과 비교하여 HPLC로 측정되듯이 중량당 약 50% 화합물이 얻어진다. 이러한 측정법은 염 또는 비UV(non-UV) 불순물에 의한 화합물 20의 오염, 또는 분해 반응, 특히 비티히 반응의 경우에서 부산물의 형성을 측정한다. 이러한 불순물에도 불구하고, 본 방법으로부터 생성된 화합물 20은 화합물 21을 생성하는 다음 단계에서 추가 정제 없이 바로 사용될 수 있다.
- [0094] 결국, 이러한 방법은 출발 물질의 정량적 전환을 가져온다. 화합물 14는 HPLC로 측정하는 경우 바람직하게는 5% 이하의 양, 가장 바람직하게는 2% 이하의 양으로 존재한다.
- [0095] 트리페닐포스핀 산화물이 반응의 부산물로 형성되고, 이것은 반응 혼합물로부터 제거될 수 있다. 바람직하게는, 유럽특허 제0850902A1에서 개시한 바와 같이, 반응 혼합물과 금속염, 바람직하게는 무수 염화마그네슘의 혼합에 의하여 금속염과의 복합체를 형성하고, 약 100℃로 가열하고 약 0℃로 냉각하고, 여과하고, 물 또는 톨루엔으로 세척하고, 그리고 용매를 증발시킴으로써 화합물 20을 분리시킴으로써 트리페닐포스핀 산화물이 제거된다.
- [0096] 본 발명의 다른 양상에서, 본 발명의 방법으로 제조된 화합물 20은 로수바스타틴 및 이의 약학적으로 허용가능한 염의 임의의 다운스트림 중간체의 제조에 사용된다.
- [0097] 화합물 21은 하기와 같은 WO 2003/097614 A2에 개시된 바와 같이 화합물 20의 히드록실기의 탈보호화에 의해 제조될 수 있다:

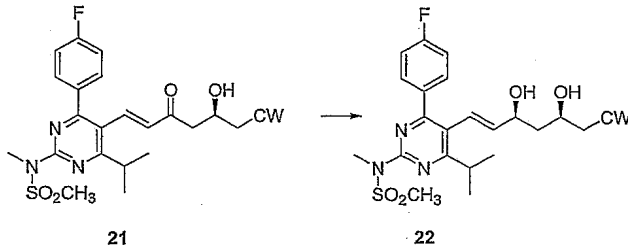


- [0098]
- [0099] 상기 식에서, W는 카르복실 보호기이고, X는 히드록실 보호기이다. 한 예에서, 메탄올, THF 또는 아세토니트릴 내의 화합물 20의 용액을 불소 이온 공급원 또는 HF 이외의 무기산과 같은 탈보호제와 혼합하여 반응 혼합물을 얻고; 그리고 반응 혼합물을 충분한 시간 동안 일정 온도에서 방치하여 화합물 21을 얻는다.
- [0100] 본 발명의 다른 양상에서, 화합물 21을 회수하는 방법이 제공된다. 이 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0101] a. 미정제 화합물 21 및 화합물 21에 대해 각각 약 4 내지 약 6 부피의 양인 비극성 지방족 용매와 비극성 방향족 용매의 혼합물 및 저급 지방족 알코올과 물의 혼합물을 포함하는 2상 시스템을 제공하는 단계;
- [0102] b. 비극성상을 저급 지방족 알코올과 물의 혼합물로 세척하는 단계; 및
- [0103] c. 유기상으로부터 화합물 21을 회수하는 단계.
- [0104] 약 80% 이상, 바람직하게는 약 90%(HPLC로 측정하는 경우)의 순도 및 약 90% 이상, 바람직하게는 약 95% 이상의 수율을 갖는 화합물 21을 상기 회수 방법을 사용하여 얻을 수 있다.
- [0105] 바람직하게는, 단계 a.에서의 비극성 지방족 용매, 비극성 방향족 용매, 저급 지방족 알코올 및 물은 화합물 21에 대해 각각 약 5 부피와 동일한 부피이다. 바람직하게는, 비극성 지방족 용매는 헵탄이다. 바람직하게는 비극성 방향족 용매는 톨루엔이다. 바람직하게는 저급 지방족 알코올은 에탄올이다. 바람직하게는, 단계 a.의 2상 시스템을 제공하는 것은 투명한 용매가 얻어질 때까지 실온에서 단계 a.의 시약을 혼합하는 것과 상기 혼합물을 상(phase)으로 분리하는 것을 포함한다.
- [0106] 비극성상을 극성 용매 및 물의 혼합물로 세척하는 것을 여러 단계로 하는 것이 바람직하고, 5회면 충분할 것이다. 더욱 바람직한 구체예에서, 에탄올 및 물이 4회 사용된다. 바람직하게는 에탄올 대 물의 비율은 약 2:1의

부피비이다. 바람직하게는, 에탄올은 화합물 21에 대해 약 4 내지 약 6 부피, 바람직하게는 5 부피의 양이고, 물은 화합물 21에 대해 약 8 내지 약 12 부피, 바람직하게는 약 10 부피의 양이다. 바람직하게는 감압하에서, 바람직하게는, 5개의 분획에서 분획 2 내지 5가 수집되고, 혼합되고, 농축되어, 화합물 21의 오일 잔류물을 얻는다.

[0107] 상기한 화합물 21의 회수 방법은 화합물 21의 입체 선택적 환원 후에, 화합물 22의 결정화를 가능하게 한다. 화합물 21의 정제로부터 생성되는 고체 형태의 화합물 22의 제조는 필요에 따라 로수바스타틴을 더욱 정제 가능하게 한다. 화합물 21의 결정화는 존재하는 불순물을 더욱 감소시킬 수 있으나, 이러한 결정화는 만족스런 수율을 제공하지 않을 수 있다.

[0108] 하기하는 중간체 화합물 21의 후속 환원은 화합물 22를 생성시킨다:



[0109] 상기 식에서, W는 카르복실 보호기이고, X는 히드록실 보호기이다. 상기 방법은 당업자에게 공지된 조건 하에서 수행되고, 바람직하게는 THF 및 수소화붕소나트륨 내의 디에틸테트라히드로피란을 사용하여 수행된다.

[0110] 로수바스타틴은 화합물 22의 비누화에 의해 얻을 수 있다.

[0111] 다른 양상에서, 본 발명은 화합물 17을 로수바스타틴으로 전환시킴으로써 로수바스타틴, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 하기 단계를 포함한다:

- [0112] a. 극성 용매 및 화합물 I의 용액을 제공하는 단계;
- [0113] b. 약 10 내지 약 13의 pH를 얻을 수 있도록 상기 용액을 염기와 혼합하여, 화합물 17을 포함하는 제1 용액을 형성하는 단계;
- [0114] c. 약 -50°C 내지 약 -10°C의 온도를 유지하면서, 모노-, 디-, 트리-(C₁ 내지 C₄) 알킬 치환 벤젠 클로로포메이트, 포화 또는 방향족 C₅-C₁₂ 클로로포메이트 또는 C₁₋₈ 알킬 클로로포메이트 및 유기 용매를 포함하는 제2 용액을 첨가하여 반응 혼합물을 얻는 단계;
- [0115] d. 반응 혼합물을 충분한 시간 동안 방치하여 화합물 18을 얻는 단계;
- [0116] e. 화합물 18을 화합물 19로 전환하는 단계;
- [0117] f. 아르곤 또는 질소와 같은 불활성 대기에서, 화합물 19, 화합물 14 및 아세트니트릴 이외의 적절한 유기 용매를 제공하여 반응 혼합물을 얻는 단계;
- [0118] g. 반응 혼합물을 약 70°C 내지 약 환류 온도로 충분한 시간 동안 가열하여 화합물 20을 얻는 단계;
- [0119] h. 화합물 20을 화합물 21로 전환하는 단계;
- [0120] i. 선택적으로, 미정제 화합물 21 및 화합물 21에 대해 각각 약 4 내지 약 6 부피의 양인 비극성 지방족 용매와 비극성 방향족 용매의 혼합물 및 저급 지방족 알코올과 물의 혼합물로 구성된 2상 시스템을 제공하고, 비극성상을 저급 지방족 알코올과 물의 혼합물로 세척하고, 그리고 유기상으로부터 화합물 21을 회수하는 것에 의해 화합물 21을 회수하는 단계;
- [0121] j. 화합물 21을 화합물 22로 전환하는 단계; 및
- [0122] k. 화합물 22를 로수바스타틴으로 전환하는 단계.

[0123] 선택적으로, 화합물 17은 제1 용액으로부터 용매를 부분적으로 증발시키고, 물을 첨가하고, C₅-C₇ 알킬로 세척하고, 포화 또는 방향족 C₅-C₁₂ 탄화수소, 모노-, 디-, 트리-(C₁ 내지 C₄) 알킬 치환 벤젠으로 구성된 군으로부터 선택된 유기 용매를 사용하여 추출하고, 무기산을 사용하여 상기 혼합물을 약 7 내지 약 5의 pH로 산성화하고;

그리고 화합물 17을 유기상으로부터 회수함으로써 단계 b.로부터 회수될 수 있다. 회수된 화합물 17은 그 후 제 1 유기 용매 및 염기와 혼합되어 화합물 17을 포함하는 제1 용액을 형성할 수 있다.

[0125] 본 발명의 방법에 의해 얻어진 로수바스타틴은 로수바스타틴의 약학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 칼슘염으로 전환될 수 있다[미국특허 제5,260,440호 참조]. 로수바스타틴을 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시키는 방법은 로수바스타틴을 수산화칼슘, 또는 수산화나트륨과 같은 보다 더 강한 염기와 접촉시키는 것을 포함한다. 상기 염기는 바람직하게는 적절한 온도에서, 예를 들어, 약 25°C ± 5°C의 온도에서 로수바스타틴의 반응 혼합물에 점적되어 혼합된다. 반응 혼합물은 적절한 수불혼화성 유기 용매로 세척될 수 있다. 적절한 수불혼화성 유기 용매는 탄화수소를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니며, 바람직하게는 수불혼화성 유기 용매는 톨루엔이다. 수불혼화성 유기 용매는 상 분리에 의하여 제거될 수 있다. 남은 수불혼화성 유기 용매는 바람직하게는 약 40°C 내지 약 45°C의 온도 및 감압 하에서(약 50 mmHg 이하), 반응 혼합물의 증류에 의하여 제거될 수 있다.

[0126] 그 후 반응 혼합물은 염화칼슘 또는 아세트산칼슘과 같은 칼슘 공급원을 포함하는 알칼리 금속과 혼합되어 로수바스타틴의 염을 형성할 수 있다[미국특허 제6,777,552호 참조]. 예를 들어, 염화칼슘은 적절한 온도, 예를 들어, 약 35°C 내지 약 45°C의 온도, 바람직하게는 약 40°C에서, 약 30분 내지 약 90분에 걸쳐 로수바스타틴의 반응 혼합물에 점적될 수 있다. 활성 탄소를 로수바스타틴의 반응 혼합물과 혼합시켜서, 반응 혼합물로부터 불순물을 제거할 수 있다. 로수바스타틴이 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환되는 동안 활성 탄소가 사용되는 경우, 활성 탄소는 로수바스타틴과 알칼리 금속과의 접촉 전 또는 후에 사용될 수 있다.

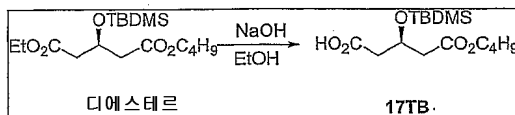
[0127] 로수바스타틴의 이의 약학적으로 허용가능한 염으로의 전환은 반응 혼합물을 여과하는 단계를 포함할 수도 있다. 반응 혼합물은 수불혼화성 유기 용매로 세척하기 전 또는 후에, Synter and Hyflo[®]와 같은 것으로 여과될 수 있다.

[0128] 본 발명은 하기 실시예에 의해 설명되나, 발명을 한정하고자 하는 것은 아니다.

[0129] 본 명세서에서 언급되는 모든 순도는 공지된 기준과 생성물의 HPLC를 비교하여 측정된, 중량당 수율을 나타낸다.

실시예

[0130] 실시예 1: 화합물 17TB의 제조



[0131]

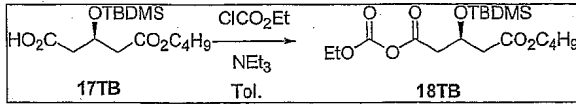
[0132] 콘덴서, 기계적 교반기, pH-미터 및 온도계가 장착된 1 리터 플라스크에 TBDMS로 보호된 t-부틸에틸 글루타르산 (100 g, 288 mmol) 및 무수 EtOH(500 ml)을 넣어 반응 혼합물을 생성하였다. 반응 혼합물을 50°C로 가열하고, NaOH 1N(115.2 ml)을 점적하였다. pH는 12.8로 측정되었다.

[0133] 이 온도에서 1 시간 후, pH는 10.59로 측정되었다. NaOH 1N(115.2 ml)을 더 가하였다. pH는 12.25로 측정되었다. 1시간 후, NaOH 1 N(115.2 ml)을 더 가하였다.

[0134] 출발 물질이 TLC로 검출되지 않을 때까지, 반응 혼합물을 50°C에서 7시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 300 ml의 최종 부피가 되도록 증발시켰다. H₂O(400 ml) 및 EtOH(95%, 50 ml)를 반응 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물을 헥산으로 2회 세척하였다(각각 300ml).

[0135] 톨루엔(300ml)을 수상(aqueous phase)에 가하고, 반응 혼합물을 HCl(32%)로 pH 6이 되도록 중화하였다. 톨루엔으로 2번 더 추출하였다(각각 300ml). 톨루엔층을 혼합하고 MgSO₄ (약 12 g)로 건조하고 증발시켜, 황색 오일 78.3 g(85% 수율)을 얻었다.

[0136] 실시예 2: 화합물 18TB의 제조



[0137]

[0138]

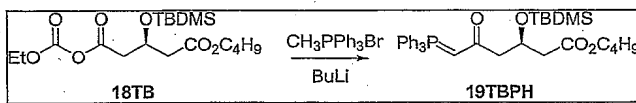
2 L 플라스크에 900 ml의 건조 톨루엔(KF = 0.01% 이하) 내의 에틸 클로로포메이트 제1 용액(16.44 ml)을 넣고, 상기 용액을 -45℃로 냉각하였다. 드로핑 깔 때기를 통해 100 ml의 톨루엔 내의 화합물 17TB(50 g) 및 Et₃N(26.06 ml)의 제2 용액을 상기 제1 용액에 약 30분에 걸쳐 점적하여, 반응 혼합물을 형성시키고, 반응 혼합물의 온도를 -45 내지 -40℃로 유지하였다.

[0139]

반응 혼합물은 1.5 시간에 걸쳐 0℃로 천천히 가열하고, 물로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 곧바로 2L의 분리 깔 때기에 옮기고, 유기층을 NaHCO₃ (포화, 250 ml) 및 NaCl (포화, 250 ml)로 세척하고, 그리고 MgSO₄로 건조하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0140]

실시예 3: 화합물 19TBPH의 제조



[0141]

[0142]

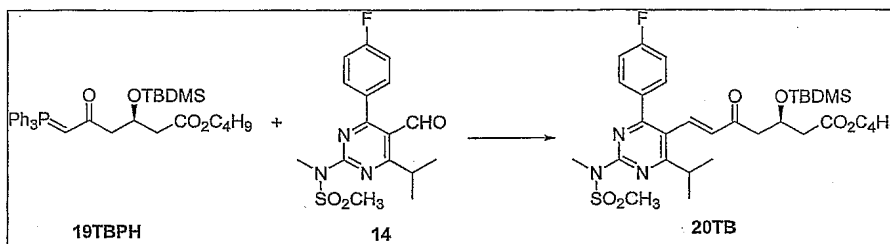
메틸 트리페닐 포스포늄 브로마이드(224.3 g)를 THF(600 ml)에 현탁시키고, 약 -55 내지 -50℃의 온도에서 30 분에 걸쳐 BuLi(1.6 M, 392.5 ml)를 가하였다. 그 후 반응 혼합물은 1.5 시간에 걸쳐 약 0℃로 가열하고, 약 -60℃로 냉각하였다.

[0143]

톨루엔 (360 ml) 내의 무수 화합물 18TB(122.6 g, 314 mmol) 용액을 약 2시간에 걸쳐 반응 혼합물에 점적하고, 이 때 반응 혼합물의 온도는 약 -55 내지 -65℃로 유지하였다. 반응 혼합물을 1.5 시간에 걸쳐 약 0℃로 가열하고, 물(250 ml)로 켄칭하였다. 수상을 분리하고, 생성물을 톨루엔(100 ml)을 사용하여 수상으로부터 추출하였다. 두 유기층을 함께 혼합하고, NaHCO₃(포화, 2 x 100 ml) 및 NaCl(2 x 100 ml)로 세척하였다. 유기상을 하룻밤 동안 약 -25℃에서 Na₂SO₄에 방치하고, 사용 전에 용매를 증발시켰다.

[0144]

실시예 4: 비티히 반응에 의한 19TBPH로부터 화합물 20TB의 제조



[0145]

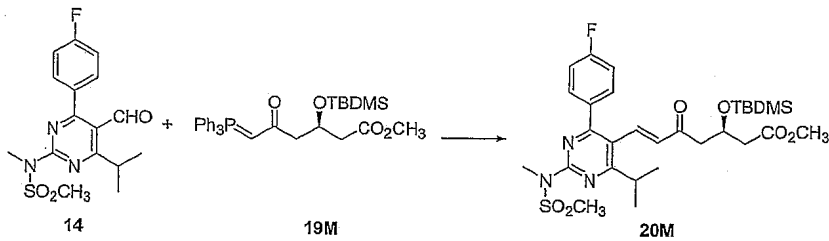
[0146]

N₂ 흐름이 제공되는 차광 100 ml 플라스크에 화합물 14(3.6 g, 10.5 mmol), 화합물 19TBPH(9.05 g, 15.7 mmol), 및 건조 톨루엔(36 ml, 화합물 14에 대해 10 부피)를 넣었다. 반응 혼합물을 19.5 시간 동안 약 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물의 샘플을 HPLC로 분석하자, 1.7%의 화합물 14를 함유하였다.

[0147]

무수 MgCl₂(2 g, 화합물 19TBPH에 대해 2 당량)를 반응 혼합물에 가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 0℃로 냉각하고, 세척 없이 고체를 여과하였다. 여과물을 얻고 H₂O로 2 회 세척하고(각각 100 ml), 용매를 증발시켜, 7.56 g의 갈색 고체를 얻었다.

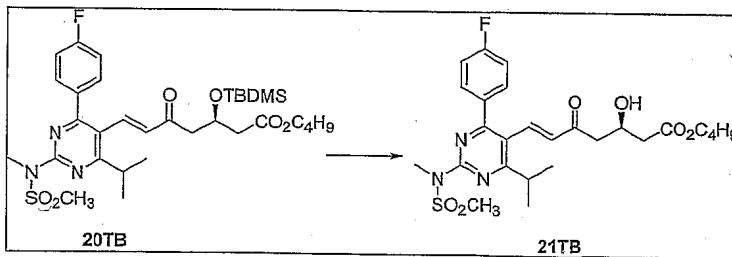
[0148] 실시예 5: 비티히 반응을 통한 19M으로부터 화합물 20M의 제조



[0149]

[0150] N₂ 흐름이 제공되는 차광 250 ml 플라스크에 화합물 14(4.38 g, 12.5 mmol), 화합물 19M(10 g, 18.7 mmol), 및 충분한 건조 톨루엔(100 ml)을 넣었다. 반응 혼합물을 15 시간 동안 약 100℃로 가열하였다. 반응의 완료 후에, 무수 MgCl₂(4.8 g, 2.7 당량)를 반응 혼합물에 가하고, 반응 혼합물을 약 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 약 2 시간에 걸쳐 0℃로 냉각하고, 여과하고, 그리고 45 ml의 톨루엔으로 세척하여, 12.73 g의 점성 오일을 얻었다.

[0151] 실시예 6: HCl/메탄올 내의 화합물 21TB의 제조



[0152]

[0153] HCl(물 내에 32%, 1 mL), 물(0.5 mL) 및 메탄올(8 mL)의 혼합물을 메탄올(10 mL) 내의 화합물 20TB(2 g) 용액에 점적하였다. TLC(헥산/EtAc, 4:1)가 출발 물질의 모든 소비를 나타낼 때까지, 반응 혼합물을 약 1.5 시간 동안 30℃에서 교반하였다.

[0154] 에틸 아세테이트(150 mL)를 반응 혼합물에 가하고, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액(50 mL x 2)으로 세척하여, 유기층을 형성하였다. 유기층을 MgSO₄를 통해 건조하고, 용매를 감압 하에서 제거하여, 화합물 21TB(1.72 g)를 얻었다.

[0155] 실시예 7: HCl/THF 내의 화합물 21TB의 제조

[0156] HCl(물 내에 32%, 0.57 g), 물(2 mL), 및 THF(17.5 mL)의 혼합물을 제조하였다. 5.4 mL의 상기 혼합물을 THF(8.1 mL) 내의 화합물 20TB(2.7g) 용액에 점적하였다. TLC에 의한 반응의 모니터링이 반응의 완료를 나타낼 때까지, 반응 혼합물을 하룻밤 동안 주위 온도에서 교반하였다.

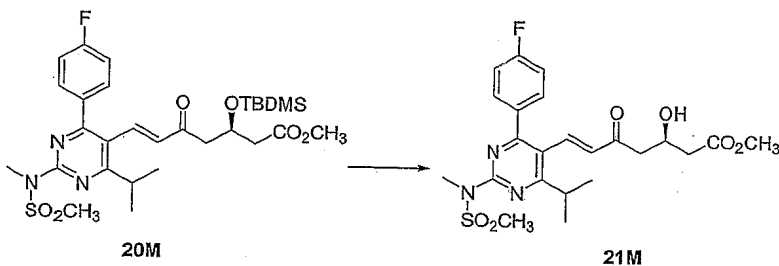
[0157] 에틸 아세테이트(20 mL)를 반응 혼합물에 가하고, 반응 혼합물을 물(20 mL)로 세척하였다. 수용성 층이 생성되었고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하였다. 유기층을 혼합하고, 약 10.5의 pH에서 Et₃N의 수용액(2 x 5 mL)으로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄를 통해 건조하고 용매를 감압 하에서 제거하여, 화합물 21TB의 오일(2.03 g)을 얻었다.

[0158] 실시예 8: 테트라부틸암모늄 플루오라이드/THF로 화합물 21TB의 제조

[0159] 화합물 20TB(5 g)를 THF(40 mL)에 용해시켰다. THF 내의 테트라부틸암모늄 플루오라이드(8.46 ml, 1 M 용액)를 상기 용액에 점적하여, 반응 혼합물을 생성하였다. 반응 혼합물을 실온에서 약 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 톨루엔 (300 ml)을 상기 용액에 가하였다. 상기 용액을 NaHCO₃ 포화 용액(50 mL)으로 3회 세척하고 감압 하에서 농축하여, 화합물 21TB를 얻었다.

[0160] 실시예 9: CsF, K₂CO₃ 및 NH₂OH.HCl로 TBDMS 탈보호화에 의한 화합물 21TB의 제조

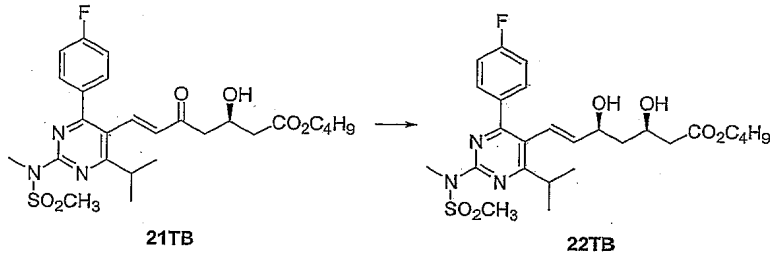
- [0161] 화합물 20TB(0.3 g)를 실온에서 아세토니트릴(10 ml)에 용해시켰다. CsF(70 mg), K₂CO₃(300 mg), 및 NH₂OH.HCl(160 mg)을 상기 용액에 가하여, 반응 혼합물을 생성하였다. 반응 혼합물을 약 75°C에서 가열하였다. 화합물의 부분적 탈보호화는 가열 약 4.5 시간 후에 관찰되었다.
- [0162] 실시예 10: CsF로 TBDMS 탈보호화에 의한 화합물 21TB의 제조
- [0163] 화합물 20TB(300 mg)를 아세토니트릴(10 ml)에 용해시켰다. CsF(70 mg)를 상기 용액에 가하여, 슬러리를 형성하였다. 상기 슬러리를 약 17 시간 동안 약 75°C에서 가열하자, 물질의 완전한 탈보호화가 관찰되었다.
- [0164] 실시예 11: 20TB의 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 TBDMS의 탈보호화에 의한 화합물 21TB의 제조
- [0165] 화합물 20TB(5g)를 THF(40 mL)에 용해시키고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 THF(8.46 mL) 내의 1 M 용액으로 점적하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 톨루엔(300 ml)을 잔류물에 가하였다. 상기 용액을 NaHCO₃ 포화 용액(50 mL x 3)으로 세척하고 감압 하에서 농축하자 미정제 21TB가 생성되었다.
- [0166] 실시예 12: 메탄술폰산/메탄올 내의 화합물 21TB의 제조
- [0167] 메탄술폰산 용액(15 mL, 메탄올/물 10:1 내의 0.2M)을 메탄올(15 mL) 내의 화합물 20TB(3 g) 용액에 가하였다. TLC(헥산/EtAc, 4:1)에 의한 모니터링이 출발 물질의 완전한 소비를 나타낼 때까지, 반응 혼합물을 약 3 시간 동안 30°C에서 교반하였다.
- [0168] 톨루엔(200 mL)을 반응 혼합물에 가하고, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액(50 mL x2)으로 세척하여, 유기층을 생성하였다. 유기층을 MgSO₄를 통해 건조하고, 용매를 감압 하에서 제거하여, 화합물 21TB(2.97 g)를 얻었다.
- [0169] 실시예 13: 메탄올 내의 메탄술폰산으로 TBDMS의 탈보호화에 의한 화합물 21TB의 제조
- [0170] 메탄올(200 ml) 내의 메탄술폰산(1.66 g) 용액 및 물(19 ml)을 메탄올(185 ml) 내의 20TB(20.26 g, 81.2 % 측정) 용액에 가하였다. 생성된 혼합물을 약 30°C에서 교반하였다. 10.5 시간 후에, HPLC는 출발 물질의 수치가 6%(면적)임을 나타냈고, 용액을 실온으로 냉각하였다.
- [0171] EtOAc(400 mL)을 상기 용액에 가하고 염수(400 mL)로 세척하였다. 그 후 유기층을 NaHCO₃의 포화 용액(2 x 200 mL)으로 세척하고, 최종적으로 염수(2 x 100 ml)로 세척하였다.
- [0172] 유기층을 Na₂SO₄를 통해 건조하고 용매를 감압 하에서 제거하여, 21TB(19.9g)를 얻었다.
- [0173] 실시예 14: 메탄올 내의 메탄술폰산으로 TBDMS의 탈보호화에 의한 화합물 21M의 제조



- [0174]
- [0175] 메탄술폰산 용액(50 mL, 메탄올/물 10:1 내에 0.2 M)을 메탄올(50 mL) 내의 화합물 20M(10 g) 용액에 가하여, 반응 혼합물을 형성하였다. 반응 혼합물을 약 4시간 동안 약 30°C에서 교반하였다. 메탄술폰산(0.35 ml)을 반응 혼합물에 가하고, 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 교반하였다.
- [0176] 생성물을 톨루엔(2 x100 mL)로 추출하고, 포화 NaHCO₃ 용액(100 mL)으로 세척하여, 유기층을 형성하였다. 유기층을 MgSO₄를 통해 건조하고, 용매를 감압 하에서 제거하여, 9.15 g의 오일을 얻었다.
- [0177] 실시예 15: 화합물 21TB의 추출
- [0178] 기계적 교반기가 장착된 1 리터 플라스크에 미정제 21TB(41.6 g, 측정법= 40.8%), 톨루엔(200 mL), 에탄올(200 mL), 헵탄(200 mL), 및 물(200 mL)을 넣어 서스펜션을 생성하였다. 투명 용액이 얻어질 때까지 서스펜션을 실온

에서 교반하였다. 그 후 용액을 분리 깔때기에 부어, 상 분리가 가능하게 하였다. EtOH/H₂O 상을 제거하였다. 그 후 톨루엔/헵탄 상을 EtOH/H₂O(400 mL:200 mL)의 혼합물로 4회 세척하고, 분획을 수집하였다. 분획 2-5를 혼합하고 감압 하에서 농축하여, 정제된 21TB의 오일 잔류물을 얻었다(24.2 g, 측정법 = 56.0%, 80%의 수율).

[0179] 실시예 16: 화합물 22TB(TBRE)의 제조



- [0180]
- [0181] 건조 THF(26 mL) 및 건조 메탄올(7 mL) 내의 21TB(1 g) 용액에, THF(2 mL) 내의 디에틸메톡시보란 용액(1 M)을 약 -78℃에서 가하여, 반응 혼합물을 생성하였다. 반응 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하고, NaBH₄를 가하고, 3시간 동안 교반을 계속하였다. 아세트산(1.2 mL)을 반응 혼합물에 가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 따뜻하게 하였다.
- [0182] 에틸 아세테이트(150 mL)를 반응 혼합물에 가하고 농축 NaHCO₃ 수용액의 첨가에 의해 pH를 8에 맞추었다. 층이 분리되었고, 에틸 아세테이트(50 mL)를 더 첨가하여 물을 추출하였다. 유기층을 혼합하고, MgSO₄를 통해 건조하였다. 그 후 용매를 감압 하에서 증발시키자, 잔류물이 남았다. 잔류물을 메탄올로 처리한 후, 메탄올을 증발시켰다. 메탄올 처리 및 증발이 2회 이상 수행되어, 미정제 화합물 22TB (TBRE)(0.87 g, 86%)를 얻었다.
- [0183] 실시예 17: 에틸 아세테이트 내의 추출로 화합물 22TB의 로수바스타틴 Ca으로의 전환
- [0184] 기계적 교반기가 장착된 1 L의 반응기에 EtOH(3 L), 물(1800 mL), 및 TBRE(600 g)를 넣어, 반응 혼합물을 생성하였다. NaOH(47%, 1.2 당량, 114 g)를 실온에서 반응 혼합물에 천천히 가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 약 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 Synter and Hyflo로 여과하여, 존재하는 작은 입자를 제거하였다. 약 40℃에서 감압 하에서 반응 혼합물 부피의 반이 남을 때까지 반응 혼합물을 농축하였다.
- [0185] 물(2000 mL)을 반응 혼합물에 가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 약 실온에서 교반하였다. 수상 및 유기상이 생성되었다. 상이 분리되었고, 수상을 에틸 아세테이트(3000 mL)로 세척하고, 30분 동안 실온에서 교반하였다. 유기상을 제거하였다.
- [0186] 수상을 감압 하에서 약 40℃에서 부피의 반이 남을 때까지 농축하였다. 물(2800 mL)을 수상에 가하고, 수상을 5분 동안 약 실온에서 교반하였다. CaCl₂(124 g)을 수상에 약 실온에서 약 10분에 걸쳐 일부분씩 가하였다. 그 후 수상을 약 1시간 동안 약 실온에서 교반하고, 여과하고, 그리고 1200 mL의 물로 세척하여, 분말 화합물(491 g, 88%)을 얻었다.
- [0187] 실시예 18: 톨루엔 내의 추출로 화합물 22TB의 로수바스타틴 Ca으로의 전환
- [0188] 기계적 교반기가 장착된 500 mL의 반응기에 EtOH(150 mL), 물(90 mL), 및 22TB(30 g)를 넣어, 반응 혼합물을 생성하였다. NaOH(47%, 1.2 당량, 5.7 g)를 약 실온에서 반응 혼합물에 천천히 가하였다. 반응 혼합물을 약 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 Synter and Hyflo로 여과하여, 존재하는 작은 입자를 제거하였다. 반응 혼합물을 톨루엔(150 mL)으로 세척하고, 약 30분간 실온에서 교반하여, 수상 및 유기상을 형성시켰다. 두 상이 분리되었고, 유기상을 제거하였다.
- [0189] 수상을 감압 하에서 약 40℃에서 부피의 반이 남을 때까지 농축하였다. 물(104 mL)을 수상에 가하고, 수상을 5분 동안 약 실온에서 교반하였다. CaCl₂(6.2 g)을 약 실온에서 1분에 걸쳐 수상에 적가하였다. 그 후 수상을 약 1시간 동안 실온에서 교반하고, 여과하고, 그리고 1200 mL의 물로 세척하여, 분말 화합물(26 g, 92%)을 얻었다.
- [0190] 실시예 19: 톨루엔 내의 추출로 화합물 22TB(TBRE)의 로수바스타틴 Ca으로의 전환
- [0191] 기계적 교반기가 장착된 1 L의 반응기에 EtOH(300 mL), 물(90 mL), 및 22TB(60 g)를 넣어, 반응 혼합물을 생성하였다. NaOH(47%, 1.2 당량, 11.4 g)를 실온에서 반응 혼합물에 점적하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 약 실

온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 Synter and Hyflo로 여과하여, 존재하는 작은 입자를 제거하였다. 물(420 mL)을 반응 혼합물에 가하였다.

[0192]

그 후 반응 혼합물을 톨루엔 (3000 mL)으로 추출하고, 30분 동안 실온에서 교반하였다. 수상이 형성되고 분리되었다. 수상을 감압 하에서 40℃에서 부피의 반으로 농축하였다. 남은 수상의 반을 500 mL 반응기에 옮기고, 물 (110 mL)을 가하여, 용액을 형성하였다. 상기 용액을 5분 동안 실온에서 교반하였다. $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ (8.8 g)를 실온에서 1분에 걸쳐 상기 용액에 점적하였다. 상기 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 여과하고, 그리고 60 mL의 물로 세척하여, 분말 화합물(26 g, 94%)을 얻었다.