

# Uporaba alilnega intermedijata pri novi sintezni poti do heterocikličnega gradnika rosuvastatina: **N-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6- izopropilpirimidin-2-il)-N- metilmetansulfonamida**

*Use of allyl intermediate in novel synthetic route  
to rosuvastatin key heterocyclic building block:  
N-(4-(4-fluorophenyl)-5-formyl-6-  
isopropylpyrimidin-2-yl)-N-  
methylnethanesulfonamide*

Alen Čusak<sup>1</sup>, Zdenko Časar<sup>2,3\*</sup> in Damjan Šterk<sup>3</sup>

<sup>1</sup> EN-FIST center odličnosti, Trg osvobodilne fronte 13, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva cesta 7, p. p. 311, SI-1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Lek d.d., Sandozov razvojni center Slovenija, Verovškova 57, 1526 Ljubljana

\*Avtor za korespondenco: zdenko.casar@sandoz.com, zdenko.casar@ffa.uni-lj.si

**Povzetek:** Z novo sintezno metodo smo pripravili *N*-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-izopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetansulfonamid, ki predstavlja ključni heterociklični gradnik rosuvastatina. Sinteza temelji na uvedbi alilne skupine na mesto 5 predhodno pripravljenega pirimidinskega derivata. Alilno substituiran pirimidinski intermedijat je mogoče pretvoriti v *N*-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-izopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetansulfonamid v treh stopnjah, ki vključujejo izomerizacijo dvojne vezi, oksidacijo nastalega alkena v diol in oksidativno cepitev vicinalnega diola. Celotna štiristopenjska sinteza omogoča pripravo naslovne spojine s 60-odstotnim celokupnim izkoristkom, kar da odličen 88-odstotni povprečni izkoristek na stopnjo ob uporabi industrijsko sprejemljivih reagentov in blagih reakcijskih pogojev.

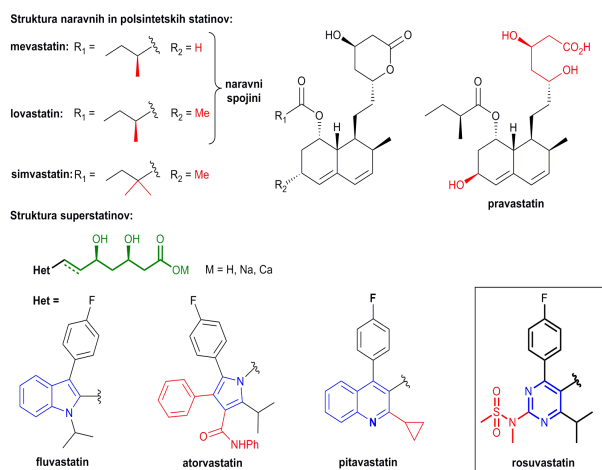
**Ključne besede:** statini; rosuvastatin; heterociklične spojine; pirimidini.

**Abstract:** A key building block of rosuvastatin was prepared *via* a novel synthetic method. Key feature of the presented synthetic approach is introduction of an allyl group into pyrimidine core at 5 position. 5-Allyl substituted pyrimidine derivative can be transformed into title compound in three steps involving isomerisation of the allyl into alkene moiety, oxidation of the alkene moiety to the diol structure and oxidative cleavage of vicinal diol. Synthesis enables preparation of title compound in overall 60 % yield, which represents 88 % average yield per step by applying industrially acceptable reagents and mild conditions.

**Key words:** statins; rosuvastatin; heterocycles; pyrimidines.

## 1. Uvod

Ateroskleroza, ki je posledica povišanega nivoja holesterola v krvi (hiperholesterolemija), je ključni dejavnik pri nastanku srčno-žilnih bolezni, kot so angina pectoris, srčni infarkt, možganska kap, periferna arterijska bolezen nog in gangrena. Statini, ki so bili odkriti konec sedemdesetih let prejšnjega stoletja, so ključno vplivali na obvladovanje hiperholesterolemije in posledično na izboljšanje kakovosti ter podaljšanje življenja bolnikov s hiperholesterolemijo. Zaradi svoje izjemne pomembnosti in klinične učinkovitosti so statini dosegli izjemen komercialni uspeh, o čemer pričča velikost trga statinov, ki je bil med letoma 2011 in 2016 po podatkih baze IMS Health Analytics Link™ vreden med 16 in 28 milijard dolarjev [1]. Prvi odkriti derivati statinov so bili naravni analogi, pridobljeni s fermentacijskimi procesi (mevastatin in lovastatin), sledili so jim polsintetski analogi (simvastatin in pravastatin) (Slika 1). Klinični razvoj statinov se je nadaljeval v smeri dodatne optimizacije strukture naravnih in polsintetskih statinov. To je povzročilo odkritje in razvoj superstatinov, pri katerih je bil dekalinski obroč naravnih statinov nadomeščen z različnimi heterocikličnimi strukturami. V tej skupini derivatov so na trg uspešno prišle in se uporabljajo v klinični praksi naslednje spojine: fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin in rosuvastatin (Slika 1) [2–4].

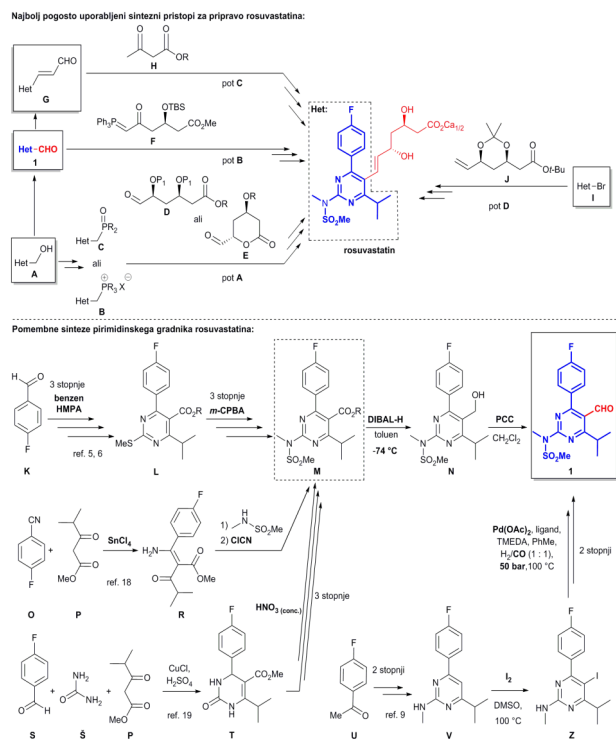


Slika 1. Struktura statinov.

Rosuvastatin je poleg atorvastatina eden izmed komercialno najbolj uspešnih statinov nasploh, saj se je njegova prodaja v letih od 2011 do 2016 gibala med 8,3 in 9,5 milijarde dolarjev [1]. Poleg tega se je zaradi svojih specifičnih strukturnih lastnosti (sulfonamidna substituenta na položaju 2 pirimidinskega obroča) izkazal kot eden izmed najbolj učinkovitih superstatinov. Rosuvastatin je bil prvič pripravljen leta

1993 [5–6], vendar se je kasneje v literaturi pojavilo več izboljšanih sinteznih pristopov za njegovo pripravo. Rosuvastatin vsebuje dva ključna strukturna elementa: kiralno diolno stransko verigo in pirimidinsko heterociklično jedro. Kiralna stranska veriga, ki vsebuje dvojno vez, je »pripeta« na pirimidinsko jedro na mestu 5. Posledično je najbolj očitna pot za pripravo rosuvastatina tvorba vezi  $C=C$  med ustreznim prekursorjem heterocikličnega jedra in kiralne verige. Zato je bil rosuvastatin v preteklosti pripravljen z različnimi metodami olefinacije, med katerimi sta najbolj izstopali Wittigova in HWE-reakcija (Slika 2, pot A in B) [2–4, 7–13]. Med uveljavljene pristope za pripravo rosuvastatina sodijo tudi aldolna kondenzacija z acetoacetatnimi estri (Slika 2, pot C) [4, 14] in sorodni pristopi [15]. Industrijsko manj uporabna, vendar v sintezi rosuvastatina uporabljena, je tudi Suzukijeva reakcija (Slika 2, pot D) [16]. Pred kratkim smo v naših laboratorijih sintetizirali rosuvastatin tudi z Julia-Kocienski reakcijo [2–4, 17].

Prvotna in nekatere kasnejše sintezne poti za pripravo rosuvastatina v koraku olefinacije med prekursorjem kiralne stranske statinske verige in heterocikličnim prekursorjem uporabljajo slednjega v obliki formiliranega derivata (**1**) (Slika 2) [5–6, 9]. Formilirani heterociklični derivat je bil pogosto uporabljen tudi pri pripravi drugih superstatinov [2–4]. V primeru rosuvastatina je bil formiliran pirimidinski derivat (**1**), pripravljen z omejenim številom metod (Slika 2) [2–4]. Večina znanih metod uporablja toksične in/ali nevarne reagente, kot so npr. DIBAL-H, piridinijev klorokromat (PCC),  $SnCl_4$ , ogljikov monoksid, koncentrirano  $HNO_3$  in klorcian (ClCN) v nadstehiometrijskih količinah, kar je generiralo veliko količino nevarnih odpadkov [2–4, 9, 18–19]. V teh sintezah so bili uporabljeni tudi dragi reagenti, kot sta *m*-CPBA in jod, ter dragi paladijevi katalizatorji [2–4, 5–6, 9]. V nekaterih postopkih so bila uporabljena kancerogena topila (npr. benzen in HMPA) in neželeni reakcijski pogoji, kot so nizke kriogene temperature ( $-70\text{ }^{\circ}C$ ) [2–4, 5–6] in visoki tlaki (50 barov) [9].



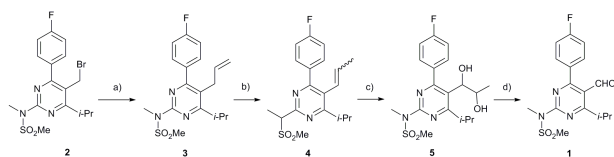
**Slika 2.** Ključni sintezni pristopi za pripravo rosuvastatina in njegovega heterocikličnega gradnika **1**.

Eden izmed znanih postopkov priprave pirimidina (**1**) iz alkoholnega prekursorja s pomočjo foto-redoks katalize daje nizek 31-odstotni izkoristek reakcije [20]. Vse prej našete pomanjkljivosti predhodno znanih metod sinteze pirimidina (**1**), predvsem pa uporaba nevarnih in toksičnih reagentov v stehiometrijskih presežkih in reakcijski pogoji, ki niso zaželeni v industrijski uporabi, so nas motivirali, da smo se odločili razviti lastno neodvisno sintezo naslovne spojine.

## 2. Rezultati in diskusija

Naš sintezni pristop (Slika 3) smo začeli s pripravo *N*-(5-alil-4-(4-fluorofenil)-6-izopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetansulfonamida (**3**). Kot začetno spojino za najenostavnejši dostop do 5-alil-pirimidina (**3**) smo predvideli *N*-(5-(bromometil)-4-(4-fluorofenil)-6-izopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetansulfonamid (**2**), ki ga je mogoče učinkovito pripraviti v štirih sinteznih stopnjah po znanem postopku [21]. Alkilbromid (**2**) smo pretvorili v 5-alil-pirimidin (**3**) s tvorbo vezi C-C po modificirani proceduri, ki so jo v sintezi drugih spojin prvotno objavili Kasatkin in sodelavci [22]. V naši proceduri smo namesto kancerogenega benzena v reakciji uporabili toluen in vinilmagnezijev bromid nadomestili s cenejšim in z varnejšim vinilmagnezijevim kloridom. Alkilbromid (**2**) torej reagira ob prisotnosti katalitiške količine CuI/2,2'-bipiridila (10 mol%) z vinilmagnezijevim kloridom pri sobni temperaturi, pri čemer

nastane pričakovani 5-alil-pirimidin (**3**) z visokim 87-odstotnim izkoristkom. Po pripravi pirimidinskega sistema z uvedenim alilnim substituentom na mestu 5 smo se osredotočili na pretvorbo alilne skupine v formilno funkcionalno skupino. V prvi stopnji smo izvedli izomerizacijo dvojne vezi v 5-alil-pirimidinu (**3**) z Bu<sub>4</sub>NOH v THF pri 50 °C in po štirih urah izolirali želeni alenski derivat (**4**) z odličnim 98-odstotnim izkoristkom. V naslednji stopnji smo uporabili Upjohnovo dihidrosilacijo ob uporabi katalitiške količine OsO<sub>4</sub> (5 mol% glede na alken **4**) in stehiometrijske količine *N*-metilmorfolin-*N*-oksida v zmesi aceton/H<sub>2</sub>O (8 : 1) pri sobni temperaturi za pretvorbo alkena (**4**) v vicinalni diol (**5**). *N*-(5-(1,2-dihidroksipropil)-4-(4-fluorofenil)-6-izopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetansulfonamid (**5**) smo po 72 urah reakcije izolirali z 71-odstotnim izkoristkom. V končni sintezni stopnji smo izvedli oksidativno cepitev vicinalnega diola (**5**) z NaIO<sub>4</sub> v zmesi THF/H<sub>2</sub>O (5 : 1) pri sobni temperaturi in izolirali ciljni *N*-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-izopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetansulfonamid (**1**) z odličnim 99-odstotnim izkoristkom.



**Slika 3.** Nova sinteza *N*-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-izopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetansulfonamida. Reagenti in reakcijski pogoji: **a)** CuI (10 mol% glede na **2**), 2,2'-bipiridil (10 mol% glede na **2**), CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>MgCl, toluen/THF, 0 °C, potem sobna temperatura 4 h, 87-odstotni izkoristek; **b)** Bu<sub>4</sub>NOH, THF, 50 °C; 48 h, 98-odstotni izkoristek; **c)** *N*-metilmorfolin-*N*-oksid × H<sub>2</sub>O, OsO<sub>4</sub> (5 mol% glede na **4**), aceton/H<sub>2</sub>O = 8 : 1, sobna temperatura, 72 h, 71-odstotni izkoristek; **d)** NaIO<sub>4</sub>, THF/H<sub>2</sub>O = 5 : 1, sobna temperatura, preko noči, 99-odstotni izkoristek.

## 3. Eksperimentalni del

### 3.1 Splošni eksperimentalni pogoji

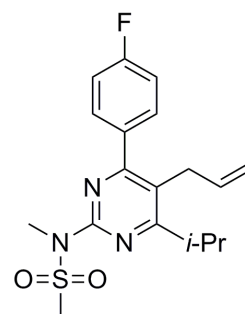
Komercialne reagente in topila smo uporabili brez predhodne obdelave (čiščenja ali sušenja). Reakcije smo izvajali v reakcijskih posodah, opremljenih z magnetnim mešalom. Preparativne kromatografske ločbe smo izvedli s kolonsko kromatografijo na silikagelu. Reakcije smo spremljali s tankoplastno kromatografijo (TLC) na komercialnih ploščah na osnovi silikagela, impregniranega s fluoresceinom (Fluka Silica Gel F-254). Za vizualizacijo je bila uporabljena UV-detekcija pri 254 nm in fluorescenca pri 360 nm. Tališča so nekorrigirana in so izmerjena s Koflerjevim mikroskopom z ogreval-

no mizico. Spektroskopijo NMR smo izvajali na spektrometru NMR Agilent Technologies Unity Inova 300 MHz pri 25 °C v CDCl<sub>3</sub> kot topilu. Kot interni standard pri <sup>1</sup>H in <sup>13</sup>C meritvah NMR smo uporabili tetrametilsilan (TMS). Kemijski premiki so podani v enotah ppm na δ-skali. Sklopitvene konstante *J* so podane v Hz. Pri očitnejših sklopitvah višjega reda je podana le navidezna sklopitev v Hz, kot razdalja med vrhovi signalov. Infrardečo spektroskopijo smo izvedli na spektrometru Bruker Vertex 80 FTIR na diamantni celici ATR. Meritve masne spektrometrije so bile izvedene na masnem spektrometru Waters Micromass Hybrid Quadrupole Time-of-Flight (Q-TOF). Uporabljena je bila ionizacija ESI (angl. electrospray ionization).

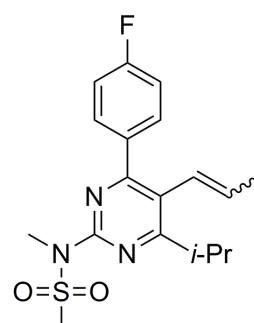
### 3.2 Eksperimentalne procedure

***N*-(5-alil-4-(4-fluorofenil)-6-izopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetansulfonamid (3).** Spojino (3) smo sintetizirali po modificirani sintezni proceduri, ki so jo prvotno razvili Kasatkin in sodelavci [22]. V mešajočo suspenzijo *N*-(5-(bromometil)-4-(4-fluorofenil)-6-izopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetansulfonamida (2) [21] (5,00 g, 12,0 mmol), CuI (0,229 g, 1,2 mmol), 2,2'-bipiridila (0,187 g, 1,2 mmol) in toluena (3,6 mL) v THF (35 mL) smo dodali vinilmagnezijev klorid (9,75 mL, 1,6 M v THF, 15,6 mmol) pri 0 °C. Po odstranitvi hladilnega medija smo nastalo zmes mešali na sobni temperaturi štiri ure. Nato smo reakcijsko zmes razredčili z nasičeno vodno raztopino NH<sub>4</sub>Cl (60 mL) in 25-odstotno vodno raztopino NH<sub>3</sub> (24 mL) ter dobljeno zmes mešali še 30 minut. Potem smo zmesi dodali AcOEt in produkt ekstrahirali v organsko fazo. Organske faze smo združili, jih sprali s slanico in posušili z Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Topilo smo odstranili z uparivanjem pod znižanim tlakom. Dobljeni surovi produkt smo očistili s kolonsko kromatografijo na silikagelu z mobilno fazo toluen/AcOEt (19 : 1) in s prekristalizacijo iz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan in dobili 3,79 g (87-odstotni izkoristek) spojine (3) v obliki bele kristalinične snovi: *T*<sub>t</sub> = 133-135 °C; *R*<sub>f</sub> = 0,45 (toluen/EtOAc 19 : 1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 1,27 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 3,23 (septet, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,37 (app dt, *J* = 2,2, 4,6 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 4,89 (app dq, *J* = 1,8, 17,3 Hz, 1H), 5,21 (app dq, *J* = 1,7, 10,3 Hz, 1H), 6,04 (app ddt, *J* = 4,9, 10,3, 17,3 Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,60 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 21,9, 31,3, 31,5, 33,0, 42,4, 115,1 (<sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 21,6 Hz), 116,6, 119,7, 130,7 (<sup>3</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 8,4 Hz), 134,5 (<sup>4</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 3,3 Hz), 136,5, 157,3, 163,3 (<sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 249,1 Hz), 165,7, 176,5 ppm; IR (ATR): 2975, 1549, 1511, 1433, 1375, 1328, 1227, 1151, 1134, 957, 934, 838, 814, 771 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): izračunan za

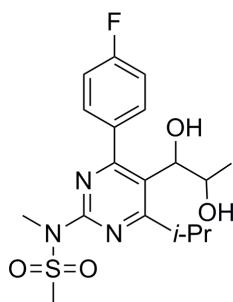
C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [*M*<sup>+</sup>+H]: 364,1490, ugotovljen: 364,1487.



***N*-(4-(4-fluorofenil)-6-izopropil-5-(prop-1-en-1-il)pirimidin-2-il)-*N*-metilmetansulfonamid (4).** Raztopini *N*-(5-alil-4-(4-fluorofenil)-6-izopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetansulfonamida (3) (1,00 g, 2,8 mmol) v THF (5,6 mL) smo dodali tetrabutilamonijev hidroksid (3,73 mL, 1,5 M v H<sub>2</sub>O, 5,6 mmol) pri sobni temperaturi. Reakcijsko zmes smo mešali 48 ur pri 50 °C. Nato smo reakcijsko zmes ohladili na sobno temperaturo, jo razredčili z vodo in dodali AcOEt. Organsko fazo smo ločili, sprali s slanico in posušili z Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Topilo smo odstranili z uparivanjem pod znižanim tlakom. Trdni surovi produkt smo očistili s kolonsko kromatografijo na silikagelu z mobilno fazo toluen/AcOEt (19 : 1) in s prekristalizacijo iz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heksan in dobili 0,98 g (98-odstotni izkoristek) spojine (4) kot bele kristalinične snovi: *T*<sub>t</sub> = 97-99 °C; *R*<sub>f</sub> = 0,49 (toluen/AcOEt = 19 : 1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 1,26 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,78 (dd, *J* = 1,8, 6,6 Hz, 3H), 3,36 (septet, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 5,47 (dq, *J* = 6,7, 16,0 Hz, 1H), 6,28 (dq, *J* = 1,8, 16,0 Hz, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,64 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 18,4, 21,4, 31,6, 32,8, 42,0, 114,6 (<sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 21,7 Hz), 121,9, 124,0, 131,8 (<sup>3</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 8,3 Hz), 133,3, 134,5 (<sup>4</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 3,3 Hz), 156,8, 162,8 (<sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 249,5 Hz), 163,0, 174,6 ppm; IR (ATR): 2971, 1603, 1542, 1509, 1377, 1334, 1226, 1150, 961, 903, 839, 773 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): izračunan za C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [*M*<sup>+</sup>+H]: 364,1490, ugotovljen: 364,1488.

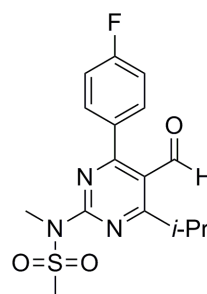


***N*-(5-(1,2-dihidroksipropil)-4-(4-fluorofenil)-6-izopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetansulfonamid (5).** Raztopini alkena (4) (0,381 g, 1,05 mmol) v zmesi topil aceton/H<sub>2</sub>O = 8 : 1 (10,5 mL) smo pri sobni temperaturi dodali *N*-metilmorfolin-*N*-oksid × H<sub>2</sub>O (0,460 g, 3,4 mmol) ter nato še OsO<sub>4</sub> (0,68 mL, raztopina z 2,5 utežnega odstotka v *t*-BuOH, 0,053 mmol). Reakcijsko zmes smo mešali 72 ur pri sobni temperaturi. Potem smo jo redčili z nasičeno vodno raztopino Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> in intenzivno mešali 30 minut. Dobljeni zmesi smo dodali AcOEt in produkt ekstrahirali v organsko fazo. Organske ekstrakte smo združili, jih sprali s slanico in posušili z Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Topilo smo odstranili z uparivanjem pod znižanim tlakom. Oljnati preostanek smo očistili s kolonsko kromatografijo na silikagelu z mobilno fazo toluen/AcOEt (2 : 1) in dobili 0,296 g produkta (5) (71-odstotni izkoristek) kot bele kristalinične snovi: *T*<sub>f</sub> = 195-197 °C; *R*<sub>f</sub> = 0,26 (toluen/AcOEt = 7 : 3); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 0,76 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,17 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,73 (septet, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,69 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,53 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 19,4, 22,0, 22,9, 32,6, 33,0, 42,4, 67,5, 70,3, 75,1, 115,5 (<sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 21,7 Hz), 121,1, 130,9 (<sup>3</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 8,3 Hz), 134,9 (<sup>4</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 3,4 Hz), 157,5, 163,1 (<sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 249,1 Hz), 167,1, 177,8 ppm; IR (ATR): 3427, 2963, 1608, 1545, 1512, 1440, 1370, 1324, 1227, 1138, 1043, 960, 845, 782 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): izračunan za C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [*M*<sup>+</sup>+H]: 398,1544, ugotovljen: 398,1548.



***N*-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-izopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetansulfonamid (1).** Raztopini diola (5) (0,36 g, 0,906 mmol) v zmesi topil THF/H<sub>2</sub>O = 5 : 1 (9 mL) smo pri sobni temperaturi dodali NaIO<sub>4</sub> (0,39 g, 1,812 mmol) in dobljeno zmes mešali preko noči. Reakcijsko zmes smo potem redčili s slanico in produkt ekstrahirali v AcOEt. Organske ekstrakte smo združili, jih sprali s slanico in posušili z Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Topilo smo odstranili z uparivanjem pod znižanim tlakom. Čisti aldehyd (1) (0,31 g, 99-odstotni izkoristek) smo dobili v obliki

bele kristalinične substance: *T*<sub>f</sub> = 180-182 °C; *R*<sub>f</sub> = 0,44 (toluen/AcOEt = 19 : 1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = 1,32 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 3,55 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,01 (septet, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 9,97 (s, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 21,7, 32,0, 33,1, 42,5, 115,9 (<sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 21,9 Hz), 119,5, 132,1 (<sup>4</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 3,3 Hz), 132,6 (<sup>3</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 8,8 Hz), 158,8, 164,4 (<sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 252,8 Hz), 169,8, 179,0, 190,4 ppm; IR (ATR): 2946, 1686, 1600, 1532, 1508, 1373, 1340, 1228, 1157, 1126, 954, 854, 825, 779 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): izračunan za C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [*M*<sup>+</sup>+H]: 352,1126, ugotovljen: 352,1123.



#### 4. Zaključki

Razvili smo novo metodo priprave *N*-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-izopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetansulfonamida, ki predstavlja enega izmed najpomembnejših heterocikličnih gradnikov za sintezo rosuvastatina. Sinteza omogoča enostavno pripravo želenega pirimidinskega prekursorja rosuvastatina v štirih stopnjah z visokim 60-odstotnim celokupnim izkoristkom, kar predstavlja odličen 88-odstotni povprečni izkoristek na sintezno stopnjo ob uporabi industrijsko sprejemljivih reagentov in reakcijskih pogojev. V sintezi sta vključena katalitska procesa za tvorbo vezi C-C ter oksidacije alkenskega intermedata v vicinalni diol. Predstavljena nova sintezna metoda lahko zagotavlja solidno začetno osnovo za razvoj in optimizacijo industrijskega procesa priprave *N*-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-izopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetansulfonamida.

#### Zahvala

Avtorji se zahvaljujemo Leku farmacevtski družbi d. d. za finančno podporo projekta.

#### Literatura

1. IMS Health Analytics Link™: <https://analyticslink.imshealth.com/>.
2. Časar, Z. Recent progress in the synthesis of superstatins. *Topics in Heterocyclic Chemistry* **2016**, *44*, 113–186.

- Wu, Y.; Xiong, F.-J.; Chen, F.-E. Stereoselective synthesis of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8487–8510.
- Časar, Z. Historic overview and recent advances in the synthesis of super-statins. *Current Organic Chemistry* **2010**, *14*, 816–845.
- Hirai, K.; Ishiba, T.; Koike, H.; Watanabe, M. Pyrimidine derivatives as HMG-CoA reductase inhibitors. European Patent Application EP 0521471, **1993**. *Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 254949.
- Watanabe, M.; Koike, H.; Ishiba, T.; Okada, T.; Sea, S.; Hirai, K. Synthesis and biological activity of methanesulfonamide pyrimidine- and N-methanesulfonyl pyrrole-substituted 3,5-dihydroxy-6-heptenoates, a novel series of HMG-CoA reductase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **1997**, *5*, 437–444.
- Koike, H.; Kabaki, M.; Taylor, N. P.; Diorazio, L. J. Process for the production of *tert*-butyl (*E*)-(6-[2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl) amino] pyrimidin-5-yl]vinyl](4*R*, 6*S*)-2,2-dimethyl[1,3]dioxan-4-yl) acetate. PCT Patent Application WO 2000049014, **2000**. *Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 193161.
- Joshi, N.; Bhirud, S. B.; Chandrasekhar, B.; Rao, K. E.; Damle, S. An improved process for preparation of rosuvastatin derivatives, useful as HMG-CoA inhibitor. US Patent Application US 2005124639, **2005**. *Chem. Abstr.* **2005**, *143*, 26633.
- Andrushko, N.; Andrushko, V.; König, G.; Spannenberg A.; Börner, A. A New Approach to the Total Synthesis of Rosuvastatin. *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, 847–853.
- Časar, Z.; Steinbücher, M.; Košmrlj, J. Lactone Pathway to Statins Utilizing the Wittig Reaction. The Synthesis of Rosuvastatin. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 6681–6684.
- Chen, X.; Xiong, F.; Zheng, C.; Li, J.; Chen, F. Synthetic studies on statins. Part 3: A facile synthesis of rosuvastatin calcium through catalytic enantioselective allylation strategy. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 5794–5799.
- Xiong, F.; Wang, H.; Yan, L.; Han, S.; Tao, Y.; Wu, Y.; Chen F. Stereocontrolled synthesis of rosuvastatin calcium via iodine chloride-induced intramolecular cyclization. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2016**, *14*, 1363–1369.
- Vempalaa, N.; Rao, S. V.; Shree, A. J.; Pradhan, B. S. An asymmetric synthesis of rosuvastatin calcium. *Synthesis* **2016**, *48*, 4167–4174.
- Šterk, D.; Zaugg, W.; Beutler, U.; Loeser, E. M.; Prasad, K.; Časar, Z. Efficient and highly stereoselective assembly of rosuvastatin. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 1338–1341.
- Tartaggia, S.; Ferrari, C.; Pontini, M.; De Lucchi, O. A practical synthesis of rosuvastatin and other statin intermediates. *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, 4102–4107.
- Butters, M.; Lenger, S. R.; Murray, P. M.; Snape, E. W. Process for the manufacture of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid (rosuvastatin). PCT Patent Application WO 2006067456, **2006**. *Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 103710.
- Fabris, J.; Časar, Z.; Gazić Smilović, I.; Črnugelj, M. Highly stereoselective formal synthesis of rosuvastatin and pitavastatin through Julia–Kocienski olefination using the lactonized statin side-chain precursor. *Synthesis* **2014**, *46*, 2333–2346.
- Veith, U. Process for preparing 2-amino-4-(4-fluorophenyl)-6-alkylpyrimidine-5-carboxylates. PCT Patent Application WO 2001004100, **2001**. *Chem. Abstr.* **2001**, *134*, 86275.
- Matsushita, A.; Oda, M.; Kawachi, Y.; Chika, J. Process for preparing aminopyrimidine compounds. PCT Patent Application WO 2003006439, **2003**. *Chem. Abstr.* **2003**, *138*, 122651.
- Li, J.; Wang, H.; Liu, L.; Sun, J. Metal-free, visible-light photoredox catalysis: transformation of arylmethyl bromides to alcohols and aldehydes. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 49974–49978.
- Šterk, D.; Časar, Z.; Jukič, M.; Košmrlj, J. Concise and highly efficient approach to three key pyrimidine precursors for rosuvastatin synthesis. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 2155–2160.
- Kasatkin, A. N.; Checksfield, G.; Whitby, R. J. Short total synthesis of (±)-galbulin and (±)-isogalbulin using zirconium chemistry. *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 3236–3238.