

Uporaba alilnih intermediatov v novi sintezi heterocikličnega gradnika pitavastatina: 2- ciklopropil-4-(4-fluorofenil)kinolin-3- karbaldehida

Use of allyl intermediates in novel synthesis of pitavastatin key heterocyclic building block: 2- cyclopropyl -4-(4-fluorophenyl)quinoline -3- carbaldehyde

Alen Čusak¹, Zdenko Časar^{2,3*}, Marko Jukič² in Damjan Šterk³

¹ EN-FIST center odličnosti, Trg osvobodilne fronte 13, 1000 Ljubljana, Slovenija

² izredni profesor*, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva cesta 7, p. p. 311, 1000 Ljubljana, Slovenija

³ Lek d.d., Sandozov razvojni center Slovenija, Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

Povzetek: Z novo sintezno metodo smo pripravili 2-ciklopropil-4-(4-fluorofenil)kinolin-3-karbaldehid, ki predstavlja ključni heterociklični gradnik pitavastatina. Sinteza temelji na uvedbi alilne skupine v zgodnji α -ciklopropil substituiran ketonski intermediat. Le tega je mogoče ciklizirati v ustrezen kinolin, ki vsebuje alilno skupino na mestu 3 kinolinskega skeleta. 3-Alilno substituiran kinolinski intermediat je mogoče pretvoriti v 2-ciklopropil-4-(4-fluorofenil)kinolin-3-karbaldehid v treh stopnjah, ki vključujejo izomerizacijo dvojne vezi, oksidacijo nastalega alkena v diol in oksidativno cepitev vicinalnega diola. Celotna petstopenjska sinteza omogoča pripravo naslovne spojine s 14-odstotnim celokupnim izkoristkom (68-odstotni povprečni izkoristek na stopnjo) za neoptimizirane reakcijske pogoje ob uporabi industrijsko sprejemljivih reagentov in reakcijskih pogojev.

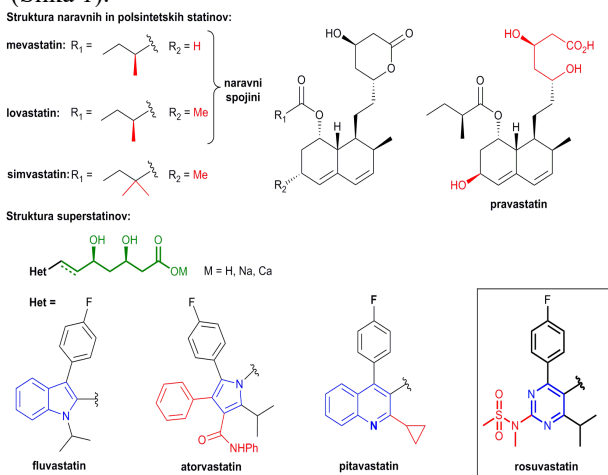
Ključne besede: statini; pitavastatin; heterociklične spojine; kinolini.

Abstract: A key building block of pitavastatin: 2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)quinoline-3-carbaldehyde was prepared *via* a new synthetic method. Key feature of the presented synthetic method is introduction of an allyl group into an early α -cyclopropyl substituted ketone intermediate. The latter can be cyclized with (2-aminophenyl)(4-fluorophenyl)methanone into 3-allyl-substituted quinoline. This quinoline can be transformed into title compound in 3 steps involving isomerisation of the allyl into alkene moiety, oxidation of the alkene to diol and oxidative cleavage of vicinal diol. Synthesis enables preparation of title compound in overall 14 % yield (68 % average yield per step) for un-optimized conditions by using industrially acceptable reagents and conditions.

Key words: statins; pitavastatin; heterocycles; quinolines.

1. Uvod

Statini so ena izmed najpomembnejših terapevtskih skupin zdravilnih učinkovin za zdravljenje povišanega nivoja holesterola in so v zadnjem desetletju izkazali izjemen komercialni uspeh. Po podatkih baze IMS Health Analytics Link™ je bil med letoma 2011 in 2016 svetovni trg statinov namreč vreden med 16 in 28 milijard dolarjev [1]. Čeprav so bili statini najprej odkriti kot naravni derivati, pridobljeni iz mikroorganizmov s fermentacijo (kompaktin in lovastatin) ter kasneje še kot polysintetski derivati (pravastatin in simvastatin) [2], so v klinični praksi kmalu zatem, zaradi višje selektivnosti in učinkovitosti, prevladali novorazviti in popolnoma sintetični analogi, ki jih pogosto imenujemo tudi superstatini [2–4]. Med analoge te skupine zdravilnih učinkovin, ki so prišli na trg in se uporabljajo v klinični praksi, se uvrščajo naslednje molekule: fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin in pitavastatin (Slika 1).



Slika 1. Struktura statinov.

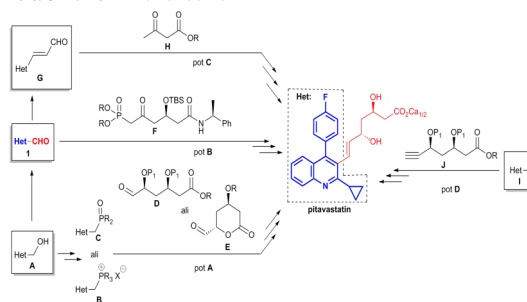
Pitavastatin ima med superstatini poseben položaj, saj je kot zadnji vstopil na trg in se uveljavil kot pomembna alternativa drugim analogom pri zdravljenju povišanega holesterola. Pitavastatin se namreč presnavlja drugače kot drugi superstatini, in zato omogoča večjo kompatibilnost pri bolnikih, ki jemljejo že mnoga druga zdravila [5]. Svetovna prodaja pitavastatina se je med letoma 2011 in 2016 gibala med 600 in 700 milijoni dolarjev [1].

Pitavastatin je bil prvič sintetiziran že pred četrto stoletje [4], vendar je na trg vstopil mnogo kasneje (2003 Japonska, 2010 ZDA, 2011 EU). Pitavastatin je bil v preteklosti pripravljen z različnimi metodami olefinacije, med katerimi so najbolj izstopale Wittigova in Horner-Wadsworth-Emmonssova reakcija (Slika 2, pot A in B) [4, 6–8]. Med uveljavljene pristope sodi tudi aldolna kondenzacija (Slika 2, pot C) [4, 9]. Industrijsko manj zanimiva, vendar znana je tudi Suzukijeva reakcija v pripravi pitavastatina (Slika

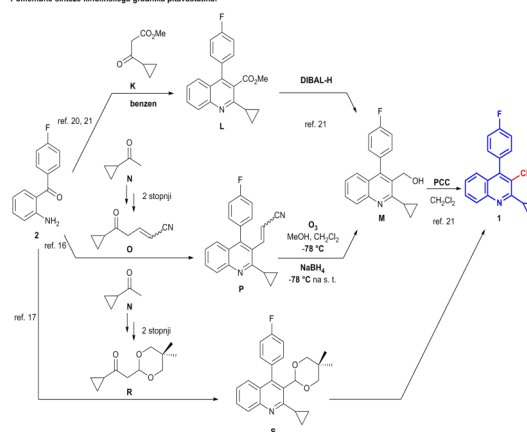
2, pot D) [4, 10–12]. Pred kratkim smo v naših laboratorijih uporabili za sintezo pitavastatina tudi Julia-Kocienski reakcijo [2–3, 13–14]. Zaradi svoje pomembnosti med superstatini je pitavastatin pred kratkim sprožil dodatne raziskave na področju njegove učinkovite sinteze [15–19].

Ključne sintezne poti za pripravo pitavastatina v koraku olefinacije med prekursorjem kiralne stranske statinske verige in heterocikličnim prekursorjem uporabljajo slednjega v obliki formiliranega derivata **1** (Slika 2). Tak tip heterocikličnega derivata se je izkazal za pomembnega tudi pri pripravi drugih superstatinov [2–4]. V primeru pitavastatina je bil kinolinski derivat **1** pripravljen z omejenim številom metod (Slika 2) [2–4]. Večina znanih metod temelji na Friedländerjevi kondenzaciji med (2-aminofenil)(4-fluorofenil)metanonom **2** in ustrezno substituiranim α -ciklopropil ketonskim derivatom (npr. **K** [20–21], **O** [16] in **R** [17]). Večina teh metod uporablja reagente, kot so npr. ozon [16], natrijev borhidrid [16], DIBAL-H [21], piridinjev klorokromat (PCC) [21], ki niso primerni oz. so nezaželeni za industrijsko uporabo v nadstehiometrijskih količinah, in toksična topila, kot je na primer benzen [21]. To nas je spodbudilo, da smo se odločili razviti lastno neodvisno sintezo 2-ciklopropil-4-(4-fluorofenil)kinolin-3-karbaldehida **1**.

Najbolj pogosto uporabljeni sintezni pristopi za pripravo pitavastatina:



Pomembne sinteze kinolinskega gradnika pitavastatina:

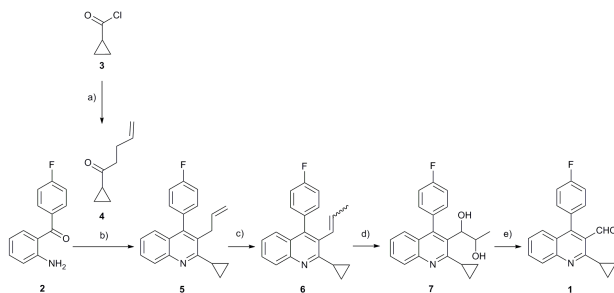


Slika 2. Ključni sintezni pristopi za pripravo pitavastatina in njegovega heterocikličnega gradnika.

2. Rezultati in diskusija

Naš sintezni pristop (Slika 3) smo začeli s pripravo 1-ciklopropilpent-4-en-1-ona (**4**) [22–23]. Tega smo

pripravili z reakcijo pripajanja but-3-en-1-il magnezijevega bromida na ciklopropankarbonil klorid (**3**) pri $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ v THF. 1-Ciklopropilpent-4-en-1-on (**4**) smo izolirali v 65-odstotnem izkoristku. V naslednjem koraku smo izvedli Friedländerjevo kondenzacijo med ketonom (**4**) in 2-amino-4'-fluorobenzofenonom (**2**) ob prisotnosti paratoluensulfonske kisline pri $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ in izolirali 3-alil substituirani kinolinski intermediat (**5**) z 48-odstotnim izkoristkom za neoptimizirane pogoje. Po pripravi kinolinskega sistema z uvedenim alilnim substituentom na mestu 3 smo se osredotočili na pretvorbo alilne skupine v formilno funkcionalno skupino. Tako smo v naslednji sintezni stopnji izvedli pretvorbo alilnega derivata (**5**) v 2-ciklopropil-4-(4-fluorofenil)-3-(prop-1-en-1-il)kinolin (**6**). Izomerizacijo dvojne vezi smo izvedli ob prisotnosti Bu_4NOH v THF pri $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ in izolirali pričakovani alkenski derivat (**6**) z odličnim 93-odstotnim izkoristkom. Alken (**6**) smo nato pretvorili v vicinalni diol (**7**) z Upjohnovo dihidroksilacijo ob uporabi katalitske količine OsO_4 (5 mol%) in stehiometrijske količine *N*-metilmorfolin-*N*-oksida v zmesi aceton/ H_2O (8 : 1) pri sobni temperaturi. 1-(2-Ciklopropil-4-(4-fluorofenil)kinolin-3-il)propan-1,2-diol (**7**) smo izolirali s 73-odstotnim izkoristkom. V zadnji stopnji smo izvedli oksidativno cepitev vicinalnega diola (**7**) z NaIO_4 v zmesi THF/ H_2O (5 : 1) pri sobni temperaturi in izolirali ciljni 2-ciklopropil-4-(4-fluorofenil)kinolin-3-karbaldehid (**1**) z 68-odstotnim izkoristkom. Celokupni izkoristek preko petih sinteznih stopenj znaša tako 14 %, kar da 68-odstotni povprečni izkoristek na stopnjo za neoptimizirane reakcijske pogoje.



Slika 3. Nova sinteza 2-ciklopropil-4-(4-fluorofenil)kinolin-3-karbaldehida **1**. Reagenti in reakcijski pogoji: **a)** $\text{CH}_2=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgBr}$, THF, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 24 h, 65-odstotni izkoristek; **b)** $p\text{-TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$, $110\text{ }^{\circ}\text{C}$, 24 h, 48-odstotni izkoristek; **c)** Bu_4NOH , THF, $80\text{ }^{\circ}\text{C}$; 72 h, 93-odstotni izkoristek; **d)** *N*-metilmorfolin-*N*-oksid $\times \text{H}_2\text{O}$, OsO_4 (5 mol% glede na **6**), aceton/ H_2O = 8 : 1, sobna temperatura, 72 h, 73-odstotni izkoristek; **e)** NaIO_4 , THF/ H_2O = 5 : 1, sobna temperatura, preko noči, 68-odstotni izkoristek.

3. Eksperimentalni del

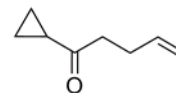
3.1 Splošni eksperimentalni pogoji

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 ogrevalno mizico. Spektroskopijo NMR smo izvajali na spektrometru NMR Agilent Technologies Unity Inova 300 MHz pri $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ v CDCl_3 kot topilu. Kot interni standard pri ^1H in ^{13}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

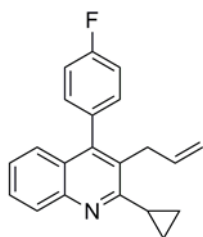
Priprava 1-ciklopropilpent-4-en-1-ona (4). Suh THF (20 mL) smo dodali v suho in z dušikom preprihano stekleno bučo in jo nato ohladili na $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. V bučo smo potem dodali ciklopropankarbonil klorid (**3**) (1 ekviv., 9,2 mmol, 0,96 g) in nastalo zmes mešali pri $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 10 minut. But-3-en-1-il magnezijev bromid (0,5 M v THF, 1,1 ekviv., 10,6 mmol, 21 mL) smo dodali v reakcijsko zmes s siringo v 30 minutah. Reakcijsko zmes smo pustili mešati še 24 ur pri $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. V dobljeno reakcijsko zmes smo dodali nasičeno vodno raztopino NH_4Cl (10 mL) in zmes potem segreli na sobno temperaturo. Nato smo odfiltrirali oborino in jo sprali s THF ($3 \times 40\text{ mL}$). Vodno fazo smo ekstrahirali s CH_2Cl_2 ($2 \times 20\text{ mL}$). Združene organske faze smo posušili z MgSO_4 in uparili pod znižanim tlakom. Dobljeni surovi produkt smo očistili s kolonsko kromatografijo na silikagelu in dobili 0,74 g (65-odstotni izkoristek) 1-ciklopropilpent-4-en-1-ona, katerega lastnosti so bile enake že prej opisanim v literaturi. [22–23]



Priprava 3-alil-2-ciklopropil-4-(4-fluorofenil)kinolina (5). 2-Amino-4'-fluorobenzofenon (**2**) (4,3 mmol, 0,92 g), $p\text{-TsOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (6,45 mmol, 1,23 g) in 1-ciklopropilpent-4-en-1-on (**4**) (6,45 mmol, 0,8 g) smo natehtali v tlačni reaktor. Reaktor smo zaprli in segrevali 15 minut na oljni kopeli pri $110\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nato smo reaktor odprli in reakcijsko zmes homogenizirali. Proceduro segrevanja in homogenizacije smo ponovili še enkrat in nato pustili reakcijsko zmes mešati 24 ur pri $110\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ohlajeno reakcijsko zmes smo prenesli v lij

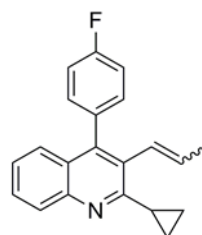
ločnik in dodali AcOEt (10 mL) in H₂O (35 mL) ter ločili organsko fazo od vodne faze. Vodno fazo smo nadalje ekstrahirali z AcOEt (3 × 20 mL). Organske ekstrakte smo združili, jih sprali s slanico (1 × 15 mL) in posušili z MgSO₄. Topilo smo odstranili z uparevanjem pod znižanim tlakom. Dobljeni surovi produkt smo očistili s kolonsko kromatografijo na silikagelu z mobilno fazo toluen/AcOEt (19 : 1) in dobili 0,63 g (48-odstotni izkoristek) spojine **5**.

Prekristalizacija iz CH₂Cl₂/heksan pri 0 °C da spojino **5** kot belo kristalinično snov. $T_f = 87-89$ °C; $R_f = 0,64$ (toluen/AcOEt = 19 : 1); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 1,02$ (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 2,33 (app tt, $J = 5,0, 8,1$ Hz, 1H), 3,48 (m, 2H), 4,79 (app dq, $J = 1,8, 17,2$ Hz, 1H), 5,05 (app dq, $J = 1,7, 10,2$ Hz, 1H), 5,96 (app ddt, $J = 5,1, 10,4, 17,2$ Hz, 1H), 7,14-7,32 (m, 6H), 7,57 (ddd, $J = 1,7, 6,7, 8,4$ Hz, 1H), 7,96 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 9,7, 14,9, 33,8, 115,3$ (² $J_{C,F} = 21,4$ Hz), 116,0, 125,1, 125,9, 126,6, 128,3, 128,8, 128,9, 130,9 (³ $J_{C,F} = 7,9$ Hz), 133,2 (⁴ $J_{C,F} = 3,5$ Hz), 136,3, 145,5, 146,6, 162,0, 162,4 (¹ $J_{C,F} = 247,0$ Hz) ppm; IR (ATR): 3010, 1603, 1512, 1492, 1409, 1216, 1160, 917, 861, 761 cm⁻¹; HRMS (ESI): izračunan za C₂₁H₁₉FN [$M^+ + H$]: 304,1496, ugotovljen: 304,1497.

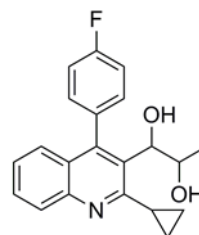


Priprava 2-ciklopropil-4-(4-fluorofenil)-3-(prop-1-en-1-yl)kinolina (6). Raztopini 3-alil-2-ciklopropil-4-(4-fluorofenil)kinolina (**5**) (1,0 g, 3,3 mmol) v THF (6,6 mL) smo dodali tetrabutilamonijev hidroksid (6,60 mL, 1,5 M v H₂O, 9,9 mmol) pri sobni temperaturi. Reakcijsko zmes smo mešali 72 ur v tlačni stekleni tubi pri 80 °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 Na₂SO₄. Topilo smo odstranili z uparevanjem pod znižanim tlakom. Trdni surovi produkt smo očistili s kolonsko kromatografijo na silikagelu z mobilno fazo toluen/AcOEt (19 : 1) in prekristalizacijo iz CH₂Cl₂/heksan pri 0 °C ter dobili 0,93 g (93-odstotni izkoristek) spojine **8** kot bele kristalinične snovi: $T_f = 128-130$ °C; $R_f = 0,68$ (toluen/AcOEt = 19 : 1); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 1,00$ (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,72 (dd, $J = 1,8, 6,6$ Hz, 3H), 2,47 (app tt, $J = 4,9, 8,2$ Hz, 1H), 5,68 (dq, $J = 6,6, 16,1$ Hz, 1H), 6,31 (dq, $J = 1,7, 16,1$ Hz, 1H), 7,10-7,38 (m, 6H), 7,55 (m, 1H), 7,93 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 10,3, 15,8, 18,9, 115,1$ (² $J_{C,F} = 21,4$ Hz), 125,2, 125,8, 126,1, 126,7, 128,4, 128,8, 130,1, 131,8 (³ $J_{C,F} = 8,0$ Hz), 133,4, 133,5 (⁴ $J_{C,F} = 3,5$ Hz), 143,8, 146,5, 160,8, 162,1 (¹ $J_{C,F} =$

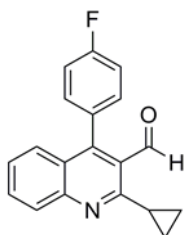
246,6 Hz) ppm; IR (ATR): 2915, 1603, 1512, 1491, 1410, 1216, 1156, 1022, 973, 831, 767 cm⁻¹; HRMS (ESI): izračunan za C₂₁H₁₉FN [$M^+ + H$]: 304,1496, ugotovljen 304,1496.



Priprava 1-(2-ciklopropil-4-(4-fluorofenil)kinolin-3-yl)propan-1,2-diola (7). Raztopini alkena (**6**) (0,50 g, 1,65 mmol) v zmesi topil acetona/H₂O = 8 : 1 (16,5 mL) smo pri sobni temperaturi dodali *N*-metilmorfolin-*N*-oksid × H₂O (0,714 g, 5,28 mmol) in nato še OsO₄ (1,07 mL, raztopina z 2,5 utežnega odstotka v *t*-BuOH, 0,083 mmol). Reakcijsko zmes smo mešali 72 ur pri sobni temperaturi. Potem smo jo redčili z nasičeno vodno raztopino Na₂SO₃ 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 MgSO₄. Topilo smo odstranili z uparevanjem pod znižanim tlakom. Olnjati preostanek smo očistili s kolonsko kromatografijo na silikagelu z mobilno fazo toluen/AcOEt (2 : 1) in dobili 0,40 g produkta **7** (73-odstotni izkoristek) kot bele kristalinične snovi: $T_f = 115-117$ °C; $R_f = 0,34$ (toluen/AcOEt = 7 : 3); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 0,82$ (d, $J = 5,8$ Hz, 3H), 0,95-1,11 (m, 3H), 1,68 (m, 1H), 2,78 (br s, 1H), 2,94 (app tt, $J = 4,9, 8,1$ Hz, 1H), 3,31 (br s, 1H), 4,61 (m, 2H), 7,09-7,30 (m, 6H), 7,57 (ddd, $J = 1,5, 6,9, 8,4$ Hz, 1H), 7,91 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 9,9, 12,5, 15,8, 19,3, 69,6, 76,9, 115,3$ (² $J_{C,F} = 21,6$ Hz), 115,8 (² $J_{C,F} = 21,6$ Hz), 125,5, 126,0, 126,5, 128,6, 128,8, 129,2, 130,7 (³ $J_{C,F} = 8,0$ Hz), 132,0 (³ $J_{C,F} = 8,0$ Hz), 132,9 (⁴ $J_{C,F} = 3,6$ Hz), 146,8, 161,8, 162,3 (¹ $J_{C,F} = 247,8$ Hz) ppm; IR (ATR): 3275, 2972, 1605, 1512, 1492, 1414, 1224, 1063, 1028, 820, 754 cm⁻¹; HRMS (ESI): izračunan za C₂₁H₂₁FNO₂ [$M^+ + H$]: 338,1551, ugotovljen: 338,1545.



Priprava 2-ciklopropil-4-(4-fluorofenil)kinolin-3-karbaldehida (1). Raztopini diola (**7**) (0,40 g, 1,19 mmol) v zmesi topil THF/H₂O = 5 : 1 (11,9 mL) smo pri sobni temperaturi dodali NaIO₄ (0,51 g, 2,38 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 MgSO₄. Topilo smo odstranili z uparivanjem pod znižanim tlakom. Čisti aldehyd **1** (0,24 g, 68-odstotni izkoristek) smo dobili v obliki svetlo rumene kristalinične substance: T_t = 149-151 °C; R_f = 0,62 (toluen/AcOEt = 19 : 1); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1,08 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 3,21 (app tt, J = 4,8, 8,2 Hz, 1H), 7,20-7,47 (m, 6H), 7,72 (ddd, J = 1,7, 6,7, 8,4 Hz, 1H), 7,96 (m, 1H), 10,05 (s, 1H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 11,3, 14,4, 115,6 (²J_{C,F} = 21,7 Hz), 125,1, 126,0, 126,1, 126,4, 129,0, 129,8 (⁴J_{C,F} = 3,6 Hz), 131,8 (³J_{C,F} = 8,3 Hz), 131,9, 148,8, 152,7, 161,5, 162,9 (¹J_{C,F} = 249,3 Hz), 193,4 ppm; IR (ATR): 3012, 1691, 1605, 1553, 1512, 1490, 1410, 1390, 1223, 1158, 1066, 928, 897, 817 cm⁻¹; HRMS (ESI): izračunan za C₁₉H₁₅FNO [M⁺+H]: 292,1132, ugotovljen: 292,1130.



4. Zaključki

Razvili smo novo metodo sinteze 2-ciklopropil-4-(4-fluorofenil)kinolin-3-karbaldehida, ki predstavlja ključni heterociklični gradnik pitavastatina. Sinteza omogoča enostavno pripravo želenega heterocikličnega prekursorja pitavastatina v petih stopnjah s 14-odstotnim celokupnim izkoristkom, kar da 68-odstotni povprečni izkoristek na stopnjo za neoptimizirane reakcijske pogoje ob uporabi industrijsko sprejemljivih reagentov in ustreznih reakcijskih pogojev. Predstavljena nova sintezna metoda je solidna začetna osnova za razvoj in optimizacijo industrijskega procesa priprave 2-ciklopropil-4-(4-fluorofenil)kinolin-3-karbaldehida.

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 super-statins. *Topics in Heterocyclic Chemistry* **2016**, *44*,

- 113–186.
3. Wu, Y.; Xiong, F.-J.; Chen, F.-E. Stereoselective synthesis of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8487–8510.
4. Časar, Z. Historic overview and recent advances in the synthesis of super-statins. *Current Organic Chemistry* **2010**, *14*, 816–845.
5. Corsini, A.; Ceska, R. Drug–drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins 'Achilles' heel? *Current Medical Research & Opinion* **2011**, *27*, 1551–1562.
6. Minami, T.; Hiyama, T. A novel enantioselective synthesis of HMG Co-A reductase inhibitor NK-104 and a related compound. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 7525–7526.
7. Minami, T.; Takahashi, K.; Hiyama, T. Stereoselective reduction of β,δ-diketo esters derived from tartaric acid. A facile route to optically active 6-oxo-3,5-syn-isopropylidenedioxyhexanoate, a versatile synthetic intermediate of artificial HMG Co-A reductase inhibitors. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 513–516.
8. Hiyama, T.; Minami, T.; Takahashi, K. Synthesis of artificial HMG-CoA reductase inhibitors based on the olefination strategy. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1995**, *68*, 364–372.
9. Chen, G.-P.; Kapa, P. K.; Loeser, E. M.; Beutler, U.; Zaugg, W.; Girgis, M. J. Process for the manufacture of organic compounds. PCT Patent Application WO 2003064382, **2003**; *Chemical Abstracts* **2003**, *139*, 164712
10. Takahashi, K.; Minami, T.; Ohara, Y.; Hiyama, T. A new synthesis of HMG-CoA reductase inhibitor NK-104 through hydrosilylation-cross coupling reaction. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 8263–8266.
11. Miyachi, N.; Yanagawa, Y.; Iwasaki, H.; Ohara, Y.; Hiyama, T. A novel synthetic method of HMG-CoA reductase inhibitor NK-104 via a hydroboration-cross coupling sequence. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 8267–8270.
12. Minami, T.; Ohara, Y.; Hiyama, T. Synthesis of an Artificial HMG-CoA Reductase Inhibitor NK-104 via a Hydrosilylation–Cross-Coupling Reaction. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1995**, *68*, 2649–2656.
13. 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.
14. Fabris, J.; Časar, Z.; Gazić Smilović, I. The use of a lactonized statin side-chain precursor in a concise and efficient assembly of pitavastatin. *Synthesis* **2012**, *44*, 1700–1710.

15. Kimura, H.; Yagi, Y.; Arimitsu, K.; Maeda, K.; Ikejiri, K.; Takano, J.; Kusuhara, H.; Kagawa, S.; Ono, M.; Sugiyama, Y.; Saji, H. Radiosynthesis of novel pitavastatin derivative ($[^{18}\text{F}]\text{PTV-F1}$) as a tracer for hepatic OATP using a one-pot synthetic procedure. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **2016**, *59*, 565–575.
16. Xiong, F.; Wang, H.; Yan, L.; Xu, L.; Tao, Y.; Wu, Y.; Chen, F. Diastereoselective synthesis of pitavastatin calcium via bismuth-catalyzed two-component hemiacetal/oxa-Michael addition reaction. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, *13*, 9813–9819.
17. Chen, W.; Xiong, F.; Liu, Q.; Xu, L.; Wu, Y.; Chen, F. Substrate stereocontrol in bromine-induced intermolecular cyclization: asymmetric synthesis of pitavastatin calcium. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4730–4737.
18. 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.
19. Yagi, Y.; Kimura, H.; Arimitsu, K.; Ono, M.; Maeda, K.; Kusuhara, H.; Kajimoto, T.; Sugiyama, Y.; Saji, H. The synthesis of $[^{18}\text{F}]$ pitavastatin as a tracer for hOATP using the Suzuki coupling. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, *13*, 1113–1121.
20. Suzuki, M.; Tanikawa, K.; Sakoda, R. Practical synthesis of quinoline nucleus of NK-104. *Heterocycles* **1999**, *50*, 479–483.
21. Suzuki, M.; Iwasaki, H.; Fujikawa, Y.; Kitahara, M.; Sakashita, M.; Sakoda, R. Synthesis and biological evaluations of quinoline-based HMG-CoA reductase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2001**, *9*, 2727–2743.
22. Tarakanova A.V.; Baranova S.V.; Pehhk T.I.; Dogadin O.B.; Zefirov N.S. Syntheses based on (cyclopropylmethyl)cyclopropylketone. *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1987**, *23*, 515–521.
23. Tarakanova A.V.; Baranova S.V.; Pehhk T.I.; Kolesnikov N.V.; Zefirov N.S. Synthesis of (cyclopropylmethyl) cyclopropyl ketone. *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1984**, *20*, 652–653.