



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

233743

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 309/30
C 07 C 69/616
~~/A 62 K 31/35~~

A61K 31/35

- (22) Přihlášeno 03 02 81
(21) (PV 235-83)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 04 02 80
(118049 a 118051)
Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 13 08 84
(45) Vydáno 15 08 86

(72) Autor vynálezu

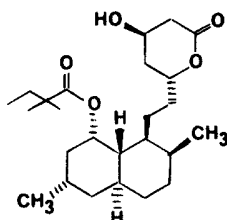
WILLARD ALVIN K., WILMINGTON, SMITH ROBERT L., HOFFMAN WILLIAM F.,
LANSDALE (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu

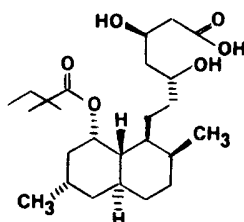
MERCK AND CO., INC., RAHWAY, NEW JERSEY (Sp. st. a.)

- (54) Způsob přípravy 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimethylbutyryloxy)-2(S),6(S)-dimethyl-
-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydronaftyl-1(S)]ethyl]-4(R)-hydroxy-
-3,4,5,6,-tetrahydro-2H-pyran-2-onu

Vynález se týká způsobu přípravy sloučeniny vzorce I nebo Ia



(I) nebo



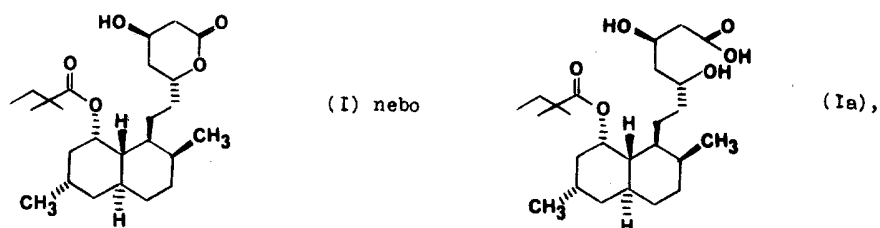
(Ia)

nebo farmaceuticky vhodných solí sloučeniny vzorce Ia, jako je sodná, draselná, vápenatá, hořečnatá a amonná sůl apod. nebo alkylesterů sloučeniny vzorce Ia, jako je methyl, ethyl nebo ~~oct~~-monoglycerid. Výše uvedené sloučeniny jsou antihypercholesterolemická činidla.

V literatuře jsou známy sloučeniny, které mají strukturu a biologické účinky obdobné sloučenině vzorce I. V USA patentu č. 3 983 140 se popisuje fermentační příprava sloučeniny, která je známá jako ML-236B a jako compactin. V USA patentu č. 4 231 938 a v USA patentu č. 4 294 846 se popisuje za použití jiného organismu fermentační příprava mevinolinu a 4a, 5-dihydromevinolinu a japonská publikovaná přihláška (Kokai) č. 55009-024 popisuje tetrahydrocompactin, kde polyhydronaftyllová část je dekalín.

Vynález popisuje novou sloučeninu vzorce I odvozenou od mevinolinu, která má místo hexahydronaftyllové skupiny trans-dekalínovou část molekuli a 8(S)-(2,2-dimethylbutyryloxy)-skupinu místo přírodní 8(S)-(2(S)-methylbutyryl)-skupiny.

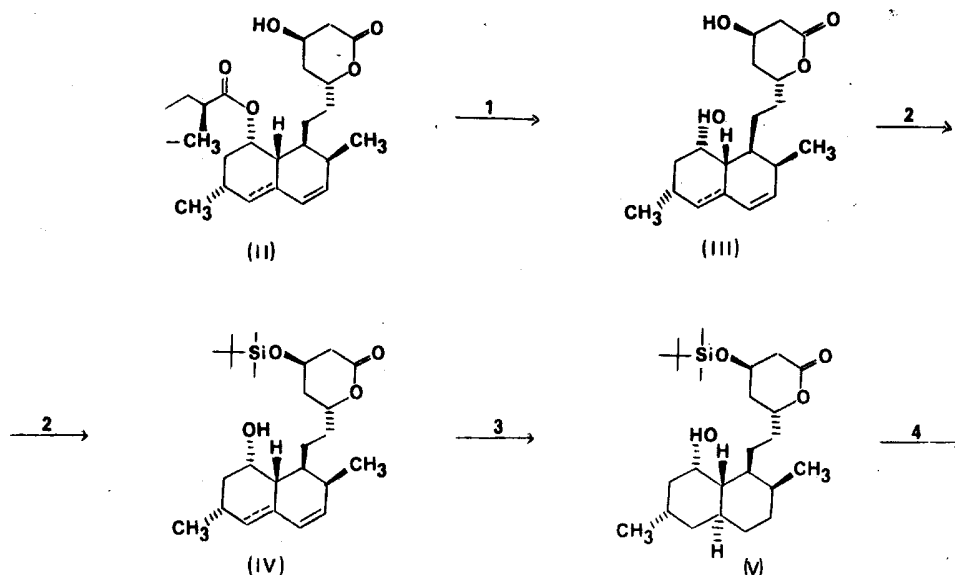
Předmětem vynálezu je způsob přípravy sloučeniny vzorce I nebo Ia

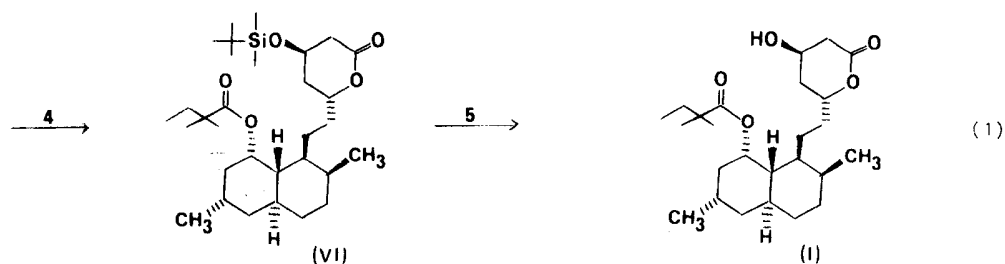


nebo farmaceuticky vhodné soli sloučeniny vzorce Ia, jako je sodná, draselná, vápenatá, hořečnatá nebo amonná sůl apod. nebo alkylesteru sloučeniny vzorce Ia, jako methyl, ethyl nebo α -monoglycerid.

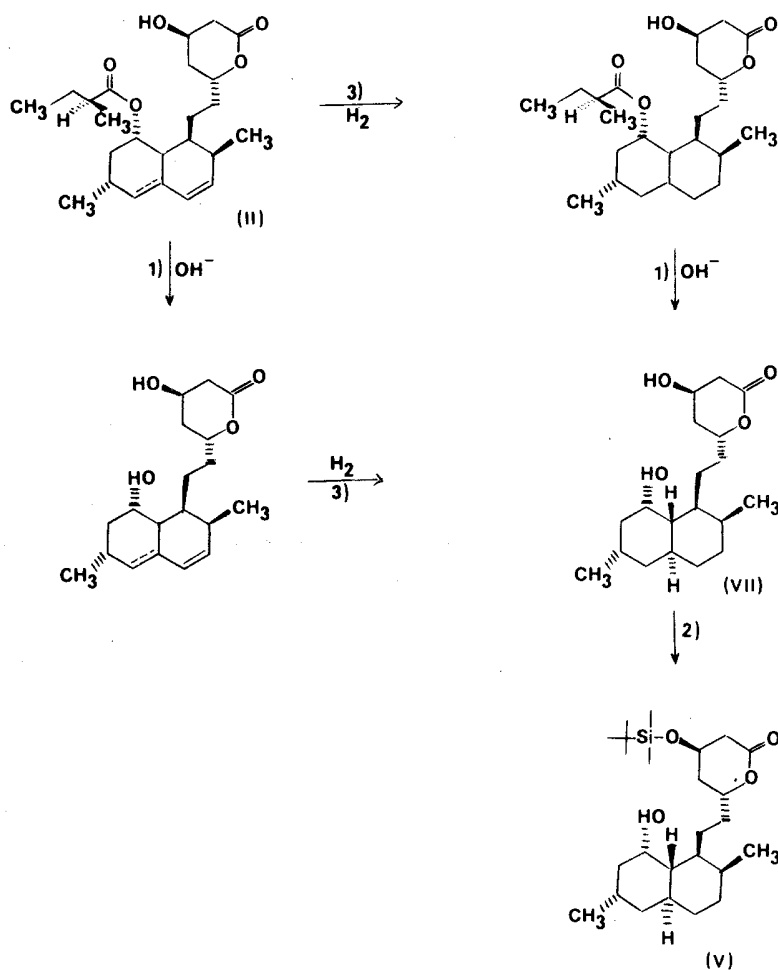
Způsob přípravy sloučeniny podle vynálezu je blíže objasněn na následujících syntetických schématech I a II.

Syntetické schéma I





Syntetické schéma II



Syntetická schemata I a II objasňují 3 různé způsoby přípravy meziproduktu vzorce V, vycházející z identického výchozího materiálu, načež se dvěma stupni připraví nová sloučenina vzorce I podle vynálezu. Postupy podle těchto stupňů zahrnují:

Stupeň 1

Sloučenina *mK-803* (mevinolin) nebo odpovídající 4a,5-dihydroderivát se nechá reagovat s přebytkem hydroxidu lithného ve vodném roztoku při 50 až 100 °C (teplota varu pod zpětným chladičem) po dobu 2 až 4 dnů, načež se reakční směs ochladí, okyselí, extrahuje rozpouštědlem a zahřátím toluenového roztoku se provede laktonisace.

Stupeň 2

Diol vzorce III nebo VII se monosilyluje reakcí s terc.butyldimethylsilylchloridem a imidazolem v aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid, při teplotě místnosti po dobu 12 až asi 24 hodin za vzniku 4-silyletheru.

Stupeň 3

Dvojnásobné vazby polyhydronaftylové části molekuly se redukuje vodíkem za použití katalyzátoru vzácného kovu, jako je kysličník platiny v organickém rozpouštědle, jako je ethylacetát za tlaku 0,1 až 10 MPa při teplotě místnosti po dobu 10 až 20 hodin. Po izolaci se vzniklý dekalinový produkt chromatografuje, s výhodou na silikagelu a izoluje se pouze trans-dekalin vzorce V.

Stupeň 4

8-hydroxylová skupina ve sloučenině vzorce V se esterifikuje reakcí s 2,2-dimethylbutyrylchloridem v pyridinu za použití nebo bez použití acylačního katalyzátoru, jako je 4-pyrrolidinopyridin, 4-dimethylaminopyridin nebo 4-hydroxybenzotriazol při teplotě asi 100 až 140 °C po dobu 4 až 10 hodin.

Stupeň 5

4-0-silylová skupina se odstraní reakcí sloučeniny vzorce VI asi s 4 ekvivalenty ledové kyseliny octové a asi 3 ekvivalenty trihydrátu tetrabutylaminiumfluoridu v etherickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, ether, 1,2-dimethoxyethan apod. v inertní atmosféře při teplotě 15 až 30 °C po dobu 1 až 3 dnů.

Sloučenina podle vynálezu je použitelná jako antihypercholesterolemické činidlo pro léčení aterosklerózy, hyperlipémie a podobných nemocí. Může se aplikovat orálně nebo parenterálně ve formě kapslí, tablet nebo injikovatelných preparátů apod. Obvykle je žádoucí použití orální aplikace. Dávky mohou být různé a závisí na věku, vážnosti onemocnění, tělesné hmotnosti a jiných stavů pacienta. Denní dávky dospělých lidí se pohybují v rozmezí asi od 2 do 2 000 mg (s výhodou od 10 do 100 mg) a aplikují se ve třech nebo čtyřech individuálních dávkách. V případě potřeby se mohou aplikovat vyšší dávky.

Sloučenina podle vynálezu také vykazuje protiplísňové vlastnosti. Například se může použít pro hubení kmenů *Penicillium* sp., *Aspergillus niger*, *Cladosporium* sp., *Cochliobolus miyabeanus* a *Helminthosporium cynodnotis*. Pro tato použití se sloučenina mísí s vhodnými činidly, prášky, emulsními činidly nebo rozpouštědly, jako je ethanol a postřikují se nebo poprašují na rostliny, které se mají chránit před plísněmi.

P ř í k l a d 1

Stupeň 1

Příprava 6(R)-[2-(8(S)-hydroxy-2(S),6(R)-dimethyl-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydronaftyl-1(S)ethyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onu(2).

Směs mevinolinu (50,2 g, 0,124 mol) a LiOH · H₂O (52,0 g, 1,24 mol) ve vodě (3 l) se magneticky míchá a zahřívá k varu v atmosféře dusíku po dobu 72 hodin. Míchaná směs se ochladí na 0 °C (lázeň ledu a acetonu) a přidává se 12 N HCL (120 ml, 1,44 mol) takovou rychlostí, aby teplota nepřesáhla 3 °C. Tato směs se nasatí pevným NaCl a extrahuje se etherem (4 x 500 ml). Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného (2 x 250 ml), vysuší se síranem hořečnatým a odpařením se získá oranžový olej (31,7 g).

Tento olej se rozpustí v toluenu (250 ml) a roztok se zahřívá k varu pod zpětným chladičem 4 hodiny v atmosféře dusíku za současného odstraňování vody v Dean-Starkově aparatuře, aby proběhla relaktonisace. Odpařením toluenu se získá olejovitý odparek, který se rozpustí v etheru (1,5 l). Tento roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (250 ml), vodou (250 ml) a roztokem chloridu sodného (250 ml), vysuší a odpařením se získá pevný produkt. Rozmělněním této pevné látky v hexanu (200 ml) se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě krémově zbarvené pevné látky (29,7 g, 75 %), která pro syntetické účely nevyžaduje další čištění. Analytický vzorek se připraví rekrystalizací části výše připravené pevné látky z n-butylochloridu a získají se bezbarvé drůzy t. t. 128 až 131 °C.

Stupeň 2

Příprava 6(R)-[2-(8(S)-hydroxy-2(S),6(R)-dimethyl-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahydronaftyl-1(S)ethyl]-4(R)-terc.butyldimethylsilyloxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onu(3)

Roztok alkoholu vzorce III (18,3 g 0,057 mol), terc.butyldimethylsilylchloridu (10,3 g 0,068 mol) a imidazolu (9,3 g 0,137 mol) v dimethylformamidu (200 ml) se magneticky míchá při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Reakční směs se zředí etherem (1 500 ml) a postupně se promyje vodou (200 ml), 2% vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (200 ml), vodou (200 ml), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (200 ml) a vodou (2 x 200 ml) a vysuší se síranem hořečnatým. Přefiltrovaný etherický roztok se zahustí na objem 1 litru, zředí se 600 ml hexanu a vzniklý roztok se zahustí na 600 ml a získá se bílá pevná látka (13,7 g). Druhý podíl krystalů (3,4 g) se získá odpařením matečných louhů na objem 250 ml a stáním přes noc při 0 °C. Celkový výtěžek 17,1 g (69 %) produktu teploty tání 142 až 144 °C.

Stupeň 3

Příprava 6(r)-[2-(8(S)-hydroxy-2(S),6(S)-dimethyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydronaftyl-1(S)ethyl]-4(R)-terc.butyldimethylsilyloxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onu (4).

Směs silyletheru vzorce IV (5,0 g, 0,011 5 mol) a PtO₂ (1,0 g) v ethylacetátu (200 ml) se hydrogenuje v Paarově aparatuře přes noc. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát se zahustí k suchu a získá se bílý pevný produkt. Tento produkt se chromatografuje na 80 mm koloně obsahující 17,5 cm silikagelu 230 až 400 ok. Eluce se provádí za tlaku vzduchu za použití směsi methylenchloridu a acetonu (98:2 obj./obj, 1,5 litru). Předek se vyleje a další eluci stejným rozpouštědlem (2 l) se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (3,4 g, 67 %) t. t. 146 až 147 °C.

Stupeň 4

Příprava 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimethylbutyryloxy)-2(S),6(S)-dimethyl-1,2,3,4,4a(S),-5,6,7,8,8a(S)-dekahydronaftyl-1(S)]ethyl]-4(R)-terc.butyldimethylsilyloxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onu (5)

2,2-dimethylbutyrylchlorid (0,067 g, 0,000 5 mol) se přidá k magneticky míchanému roztoku alkoholu vzorce V (0,11 g 0,000 25 mol) a 4-pyrrolidinopyridinu (0,007 4 g 0,000 05 mol) v pyridinu (2 ml). Roztok se zahřívá tři hodiny při 100 °C v atmosféře dusíku, načež se přidá 0,033 5 g 2,2-dimethylbutyrylchloridu a 0,003 9 g 4-pyrrolidinopyridinu a reakční směs se zahřívá další tři hodiny.

Reakční směs se ochladí, zředí etherem (50 ml), promyje 3 N kyselinou chlorovodíkovou (2 x 5 ml) a roztokem chloridu sodného (2 x 10 ml). Etherický roztok se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje se a odpařením se získá žlutý olej (0,136 g).

Tento olej se chromatografuje na 30 mm koloně s 15 cm silikagelu (230 až 400 ok). Kolona se eluuje za tlaku vzduchu dichlormethanem (300 ml) a pak směsí dichlormethanu a acetonu (98:2, obj./obj., 100 ml). Takto získaný předek se vyléje. Další elucí dichlormethanem a acetonem (98:2, obj./obj., 50 ml) se získá požadovaný produkt ve formě světle žlutého oleje (0,081 g, 60 %).

Stupeň 5

Příprava 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimethylbutyryloxy)-2(S),6(S)-dimethyl-1,2,3,4,4a(S),-5,6,7,8,8a(S)-dekahydronyftyl-1(S)]ethyl-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onu.

Silylether vzorce VI (0,5 g, 0,000 93 mol) se přidá k roztoku tetrahydrofuranu (30 ml) obsahujícím ledovou kyselinu octovou (0,224 g, 0,003 72 mol) a trihydrát tetrabutylamonium-fluoridu (0,88 g, 0,002 79 mol). Tento roztok se magneticky míchá v atmosféře dusíku po dobu 48 hodin. Reakční roztok se zředí etherem (150 ml) a promyje se vodou (25 ml), roztokem chloridu sodného (2 x 75 ml). Etherický roztok se vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje se a odpařením se získá viskózní olej (0,45 g). Tento olej se chromatografuje na 40 mm koloně obsahující 15 cm silikagelu (230 až 400 ok).

Kolona se eluuje směsí dichlormethanu a acetonu (85:15, obj./obj.) za tlaku vzduchu a jímají se 20 ml frakce. Frakce 21 až 37 se spojí a zahuštěním k suchu se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky (0,37 g, 94 %). Analytický vzorek se připraví rekrystalizací ze směsi etheru a hexanu a získají se bezbarvé destičky t. t. 159 až 160 °C.

P ř í k l a d 2

Ethyl-3(R),5(R)-dihydroxy-7-[8(S)-(2,2-dimethylbutyryloxy)-2(S),6(S)-dimethyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydronaftyl-1(S)]heptanoát

Methoxid sodný (30 mg) se přidá k míchané suspenzi sloučeniny vzorce I (3,0 g) v ethanolu (50 ml) v atmosféře dusíku. Vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut a pak se zředí etherem (300 ml). Etherický roztok se promyje vodou (3 x 50 ml), vysuší se síranem hořečnatým a pak se přefiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu a získá se olej, který se chromatografuje na 60 mm koloně obsahující 15 cm silikagelu (230 až 400 ok). Elucí směsí methylenchloridu a ethanolu (96:4, obj./obj., 250 ml) za tlaku vzduchu se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě pevné látky.

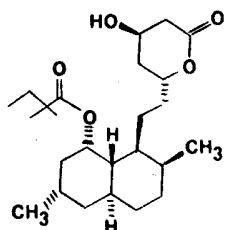
P ř í k l a d 3

2,3-dihydroxypropyl-3(R),5(R)-dihydroxy-7-[8(S)-(2,2-dimethylbutyryloxy)-2(S),6(S)-dimethyl-1,2,3,4,4a(S),5,6,7,8,8a(S)-dekahydronaftyl-1(S)]-heptanoát.

Sodná sůl sloučeniny vzorce Ia se připraví přidáním 1 N NaOH (0,55 ml) k roztoku sloučeniny vzorce I v 0,22 g dimethylformamidu (2 ml). Roztok se míchá 15 minut, přidá se 1-jod-2,3-dihydroxypropan (0,2 g) a míchaný roztok se zahřívá 6 hodin na 80 °C (olejová lázeň). Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční roztok naleje do etheru (100 ml). Tento etherický roztok se promyje roztokem chloridu sodného (2 x 25 ml), vysuší se síranem hořečnatým a přefiltruje se. Filtrát se odpaří ve vakuu a získá se olej, který se chromatografuje na 20 mm koloně obsahující 15 cm silikagelu (230 až 400 ok). Elucí směsí acetonu a methylenchloridu (60:40, obj./obj.) za tlaku vzduchu se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě oleje, který skladováním v mrazicím prostoru přes noc ztuhne.

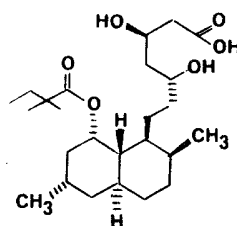
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimethylbutyryloxy)-2(S),6(S)-dimethyl-1,2,3,4,4a(S),-5,6,7,8,8a(S)-dekahydronaftyl-1(S)]ethyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onu vzorce I nebo Ia



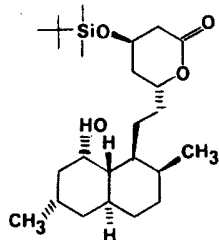
(I)

nebo

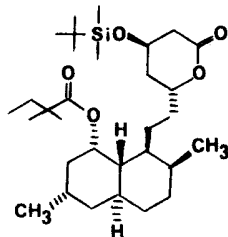


(Ia)

nebo farmaceuticky vhodné soli nebo methyl-, ethyl-, nebo α -monoglycerid-esteru vzorce Ia, vyznačený tím, že se sloučenina vzorce



nechá reagovat s 2,2-dimethylbutyrylchloridem za vzniku sloučeniny vzorce



načež se reakcí s trihydrátem tetrabutylaminiumfluoridu a kyselinou octovou v etherickém rozpouštědle připraví sloučenina vzorce I, načež se případně provede převedení na farmaceuticky vhodnou sůl sloučeniny vzorce Ia nebo methyl-, ethyl-, nebo α -monoglycerid-ester.