



(12) **PATENTSKRIFT**

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(51) Int.Cl.⁸: **C 07 F 7/18** // **C 07 D 309/30**

(21) Patentansøgning nr: **PA 1988 03807**

(22) Indleveringsdag: **1988-07-08**

(24) Løbedag: **1988-07-08**

(41) Alm. tilgængelig: **1989-02-15**

(45) Patentets meddelelse bkg. den: **1999-07-26**

(30) Prioritet: **1987-07-10 US 072066**

(73) Patenthaver: **Merck & Co. Inc., Rahway, New Jersey, USA**

(72) Opfinder: **Thomas R. Verhoeven, 106 Oak Lane, Cranford, New Jersey 07016, USA**
David Askin, 285 Tall Oak Road, Edison, New Jersey 08837, USA

(74) Fuldmægtig: **Hofman-Bang & Boutard, Lehmann & Ree A/S, Hans Bekkevolds Allé 7, 2900 Hellerup, Danmark**

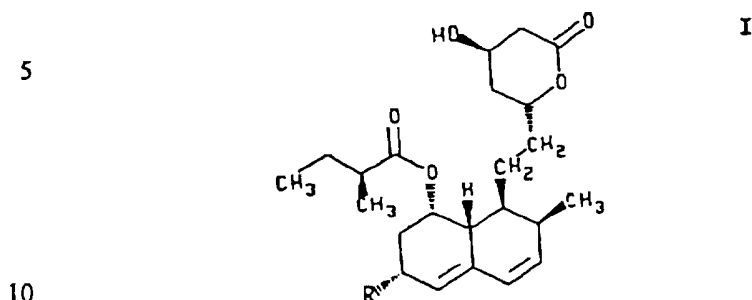
(54) Benævnelse: **Fremgangsmåde til alkylering af en mevinolinforbindelse**

(57) Sammendrag:

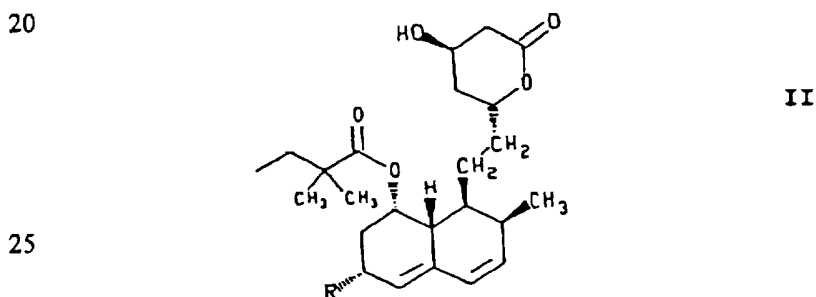
Fremgangsmåde til alkylering af 8-acylsidekæden i mevinolin og dermed analoge forbindelser i α -stillingen.

Fremgangsmåden skrider frem med en enkelt tilsætning af base og alkylhalogenid under opnåelse af produkter med farmaceutisk acceptabel renhed.

Forbindelser med formlen I er kendte og har HMG-CoA-reduktase inhiberende egenskaber.



De omfatter de naturlige fermenteringsprodukter mevinolin (R=CH₃, US patentskrift nr. 4 231 938) og compactin (R=H, US patentskrift nr. 3 983 140) og derivater deraf alle med den naturlige 2-methylbutyratsidekæde. Forbindelser med formlen II med 2,2-dimethylbutyratsidekæden og R=CH₃ er kendte for at være mere aktive inhibitorer for HMG-CoA-reduktase end deres 2-methylbutyrat analoge.

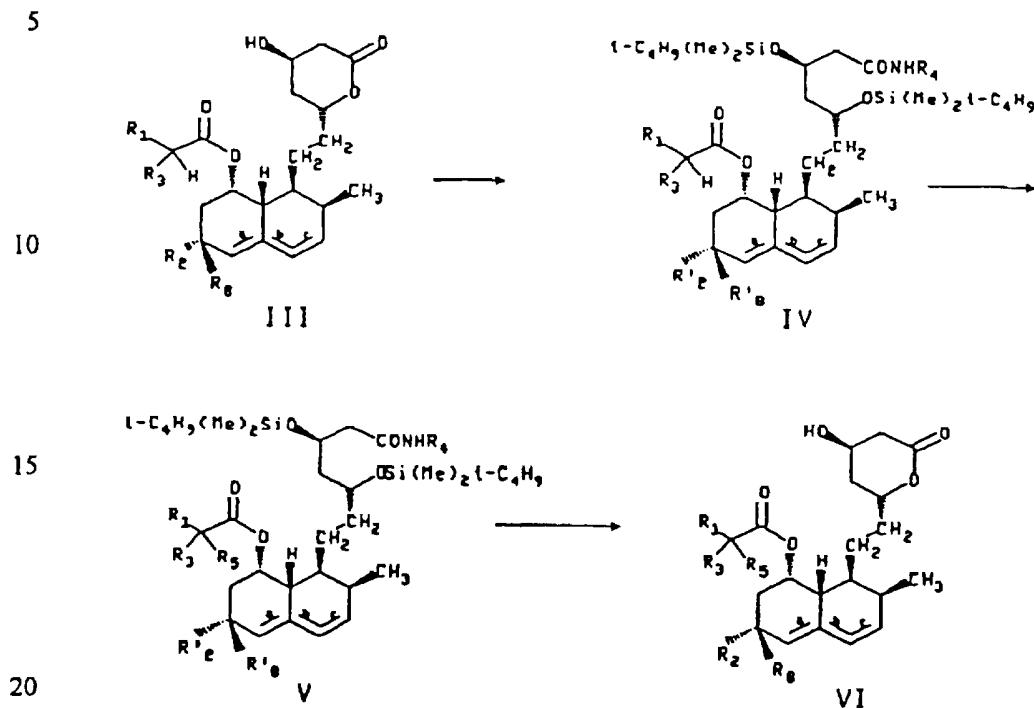


Nogle forbindelser med formlen II og fremgangsmåder til fremstilling deraf er omhandlet i US patentskrift nr. 4 444 784 og publiceret EPO-ansøgning nr. 33 538. De deri omhandlede fremgangsmåder involverer imidlertid fire forskellige kemiske trin: (1) afestring af 2-methylbutyratsidekæden, (2) beskyttelse af 4-hydroxylgruppen i pyranonringen, (3) genforestring til dannelse af det ønskede 2,2-dimethylbutyrat, og (4) afbeskyttelse af 4-hy-

droxylgruppen. Denne vej var lang og gav lave totaludbytter.

- US patentskrift nr. 4 582 915 omhandler en ny vej til dimethylbutyratsidekæden via direkte alkylering af α -carbonatomet i den naturligt forekommende methylbutyratsidekæde under anvendelse af et metalalkylamid og et metalhalogenid. Denne fremgangsmåde har imidlertid vist sig at have visse ulemper ved kommerciel fremstilling af et lægemiddel. For at opnå en høj overføring af udgangsmateriale er det nødvendigt at anvende en gentagen tilsætning af amidbasen og methylhalogenidet. Dette bevirker selv-
sagt et nedsat udbytte og er tidsforbrugende. Endvidere er en selektiv hydrolyse stadig nødvendig for at reducere
mængden af umethyleret udgangsmateriale til mindre end 0,7 %. Dette trin er tidsforbrugende, da hydrolysen af uomsat udgangsmateriale er meget langsom og normalt kræver 20 timer. Totaludbyttet for denne proces er moderat, når udgangsmaterialet er mevinolin. Foruden uomsat udgangsmateriale dannes der under methyleringen og hydrolysetrinnene en række andre urenheder. Disse omfatter, når udgangsmaterialet er mevinolin, des-butytratmevinolin og bis-methylerede forbindelser, hvori α -lactoncarbonatomet er methyleret foruden carbonatomet på 8'-C-estersidekæden, og en methylether, hvori ringoxxygenatomet i lactonen nu på åben form er blevet methyleret. Renheden af det slutprodukt, der isoleres fra hele processen, er nær grænsen for anvendelse som produkt ved human behandling. En fremgangsmåde med et mindre udtalt urenhedsspektrum ville sikre mindre ændring i variationer fra portion til portion af forårsagende problemer med opnåelse af en acceptabel endelig lægemiddelrenhed uden at ty til gentagne omkrystalliseringer med deraf følgende tab.
- En hidtil ukendt fremgangsmåde, der ikke hører til teknikens stade (DK offentliggjort patentansøgning nr.

1009/98), beskriver fremstilling af et naphthalenderivat VI ved alkylering af α -stillingen i en acylgruppe, hvilken fremgangsmåde er skitseret ved hjælp af følgende reaktionsskema:



Den foreliggende opfindelse angår et naphthalenderivat V som defineret i krav 1.

25

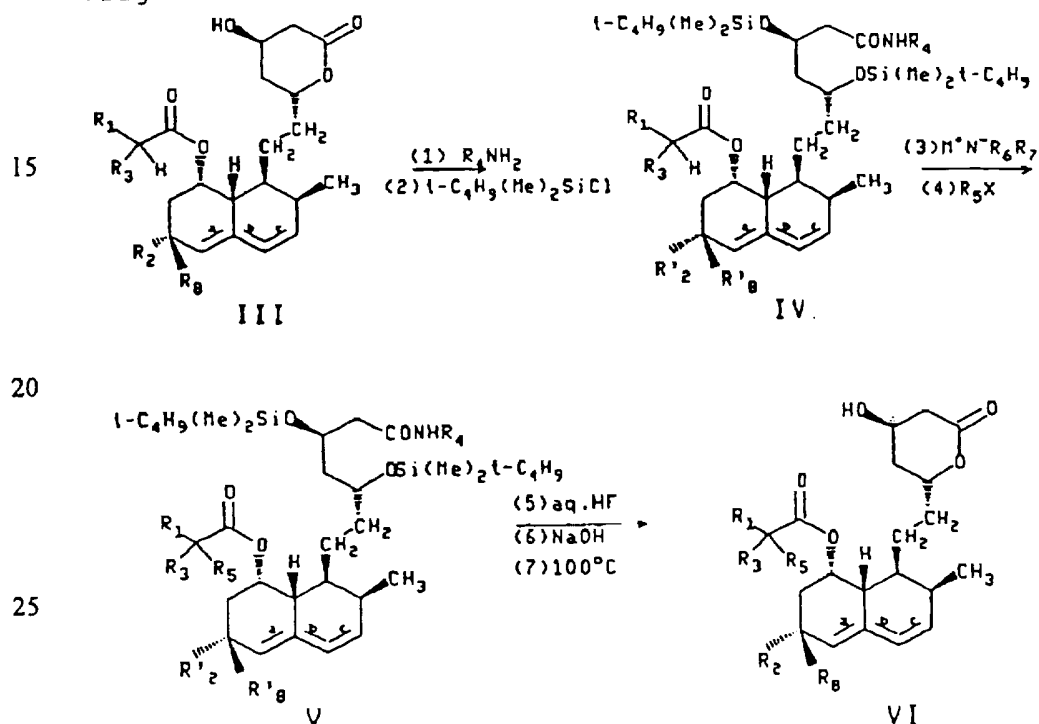
Opfindelsen angår endvidere en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelse V, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 2's kendetegnende del angivne.

30 Fremgangsmåden ifølge DK-A-1009/98 kan specielt anvendes til at methylere mevinolin til fremstilling af et produkt, som er en mere reaktiv inhibitor for HMG-CoA-reduktase end mevinolin. Reaktionen skrider frem under anvendelse af blot en enkelt portion base og methylhalogenid til dannelse af et produkt med farmaceutisk acceptabel renhed.

35

Denne fremgangsmåde til alkylering af α -carbonatomet i 8'-C-estersidekæden i mevinolin og dermed analoge med blot en enkelt portion base og alkylhalogenid til dannelsen af et produkt giver et væsentligt højere udbytte og, hvilket er vigtigere, med en højere renhed end et tilsvarende produkt fremstillet efter fremgangsmåden ifølge US patentskrift nr. 4 582 915.

10 Fremgangsmåden kan mere præcist illustreres ved hjælp af følgende reaktionsskema:



30 hvori R_1 er alkyl med 1 til 5 carbonatomer,

R_2 er H, CH_3 , OH eller CH_2OH ,

R_3 er H eller alkyl med 1 til 3 carbonatomer,

35

R_4 er alkyl med 3 til 5 carbonatomer,

R'_2 er identisk med R_2 med undtagelse af, at hvor R_2 er OH eller CH_2OH , er R'_2 $OSi(Me)_2t-C_4H_9$ eller $CH_2OSi(Me)_2t-C_4H_9$,

5 R_5 er alkyl med 1 til 3 carbonatomer,

R_6 og R_7 er uafhængigt (i) alkyl med 1 til 3 carbonatomer eller (ii) R_6 og R_7 er knyttet sammen med det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, under dannelse af en heterocyclisk gruppe med 5 eller 6 led, såsom pyrrolidin eller piperidin,

10

R_8 er valgt blandt H, OH og CH_2OH , forudsat at mindst én af grupperne R_2 og R_8 er H,

15

R'_8 er identisk med R_8 med undtagelse af, at hvor R_8 er OH eller CH_2OH , er R'_8 $OSi(Me)_2t-C_4H_9$ eller $CH_2OSi(Me)_2t-C_4H_9$,

X er chlor, brom eller iod,

20

M' er en kation afledt fra lithium, natrium eller kalium, og

a, b og c betegner hver især enkelt bindinger, eller a, b eller c betegner en dobbeltbinding eller både a og c betegner dobbeltbindinger.

25

Med mindre andet er angivet omfatter udtrykket alkyl såvel alkyl med ligekæde som forgrenet alkyl.

30

Ifølge en udførelsesform for den foreliggende opfindelse fremstilles forbindelser med formlen V, hvori R_1 er ethyl, R_3 er methyl, og R_5 er methyl.

35 I en klasse af denne udførelsesform er de forbindelser, hvori R'_2 er H, CH_3 eller $CH_2OSi(Me)_2t-C_4H_9$. I en under-

klasse er de forbindelser, hvori a og c begge betegner dobbeltbindinger. Eksempler på forbindelser fra denne underklasse er sådanne, hvori

5 $R_1 = \text{ethyl}, R_2 = \text{methyl}, R_3 = \text{n-butyl}, R_4 = \text{methyl}$ og

a. $R'_2 = \text{CH}_3$, og $R'_8 = \text{H}$, eller

b. $R'_2 = \text{CH}_2\text{OSi}(\text{Me})_2\text{t-C}_4\text{H}_9$, og $R'_8 = \text{H}$, eller

10

c. $R'_2 = \text{H}$, og $R'_8 = \text{CH}_2\text{OSi}(\text{Me})_2\text{t-C}_4\text{H}_9$.

I en anden underklasse er de forbindelser, hvori a, b og c alle er enkeltbindinger. Eksempler fra denne underklasse er de forbindelser, hvori

15

$R_1 = \text{ethyl}, R_2 = \text{methyl}, R_3 = \text{n-butyl}, R_4 = \text{methyl}$, og

a. R'_2 er CH_3 , og R'_8 er H , eller

20

b. R'_2 er $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{Me})_2\text{t-C}_4\text{H}_9$, og R'_8 er H , eller

c. R'_2 er H , og R'_8 er $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{Me})_2\text{t-C}_4\text{H}_9$.

25

Fremgangsmåden omfatter selektiv C-alkylering af α -stillingen af 8'-acylsidekæden i polyhydronaphthyliden med formelen III. C-alkyleringen foregår i nærværelse af α -hydroxyvalerolacton maskeret som alkylamid-bis(tert-butyltrimethylsilyl)ether. Der opnås gode udbytter med en enkelt portion base og alkylhalogenid. Efter C-alkylering overføres alkylamidet rent i valerolactonen uden påvirkning af den C-alkylerede acylsidekæde. Hele fremgangsmåden med beskyttelse og C-alkylering udføres i en enkelt

35

beholder.

Udgangslactonen overføres i et amid ved omsætning med en alkylamin, foretrukket n-butylamin, under en inert atmosfære, såsom nitrogen. Hydroxylgrupperne beskyttes med tert-butyldimethylsilylchlorid eller et lignende reagens, og en base såsom imidazol.

Alkalimetalamidet dannes ved at kombinere en carbonhydridopløsning af et n-butylalkalimetal, hvori alkalimetallet er lithium, natrium eller kalium, foretrukket lithium, med en tørret opløsning af R_1R_2NH , hvor R_1R_2NH er diethylamin, dimethylamin, diisopropylamin eller pyrrolidin, foretrukket pyrrolidin i et etherisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, diethylether, 1,2-dimethoxyethan, foretrukket tetrahydrofuran ved en temperatur på ca. $-20^{\circ}C$.

Opløsningen af hydroxylbeskyttet alkylamid dannet forud afkøles til ca. $-35^{\circ}C$, og opløsningen af alkalimetalamid tilsættes ved en sådan hastighed, så temperaturen holdes under $-30^{\circ}C$. Opløsningen henstår ved ca. $-35^{\circ}C$ i ca. 2 timer. Alkylhalogenid, foretrukket methylchlorid, methylbromid eller methyliodid, særlig foretrukket methyliodid, sættes til blandingen på engang. Blandingen genafkøles til ca. $-30^{\circ}C$ i ca. 1 time efter alkylhalogenidtilsætningen, hvorpå den opvarmes til ca. $-10^{\circ}C$ i løbet af et tidsrum på ca. 20 minutter og henstår i ca. 20 minutter ved ca. $-10^{\circ}C$. Reaktionsblandingen afskrækkes med et overskud af vand og ekstraheres med et carbonhydridopløsningsmiddel, såsom cyclohexan eller lignende.

Udgangsmaterialet lovastatin, hvori $R_1 = \text{ethyl}$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = CH_3$ og a og c er dobbeltbindinger, er let tilgængeligt eller kan fremstilles efter de fermenteringsprocedurer, der er beskrevet i US patentskrift nr. 4 231 938. Hydrogeneringsderivater af lovastatin fremstilles efter

de procedurer, der er skitseret i US patentskrift nr. 4 444 784. Udgangsmaterialet compactin, hvori R_1 = ethyl, R_2 = H, og R_3 = CH_3 , og a og c er dobbeltbindinger, fremstilles efter den fermenteringsprocedure, der er skitseret i US patentskrift nr. 4 231 938. Udgangsmaterialer, hvori R_2 = CH_2OH , fremstilles efter den procedure, der er skitseret i U.S.S.N. 048 136. De forbindelser, hvori R_2 eller R_3 er OH, fremstilles efter de fremgangsmåder, der er beskrevet i US patentskrifterne nr. 4 537 859 og 4 517 373.

Opfindelsen forklares nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

15 Eksempel 1

Fremstilling af 3,5-bis-(tert-butyldimethylsilyl)-synvinolin-butylamid (en forbindelse med formelen V, hvori

R_1 = ethyl, R'_2 = methyl, R_3 = methyl, R_4 = n-butyl, R'_5 = H, og a og c er dobbeltbindinger).

(1a) 3,5-bis(tert-butyldimethylsulyl)lovastatin-butylamid (En forbindelse med formelen IV, hvori R_1 = ethyl, R'_2 = methyl, R_3 = methyl, R_4 = n-butyl, R'_5 = H, og a og c er dobbeltbindinger).

Alle manipulationer udføres under en nitrogenatmosfære.

53,0 g (0,128 mol) lovastatin blev opløst i 210 ml (2,12 mol) n-butylamin ved 25 °C og opvarmet til forsigtig tilbagesvaling ved 80 °C. Efter 1 times forløb blev opløsningen afkølet til 25 °C, trykket blev reduceret til 120 mmHg, og butylaminen blev afdestilleret ved en badtempe-

ratur på 60 °C. Den koncentrerede opløsning blev afkølet til 25 °C, og 263 ml dimethylformamid (sigtetørret, K.F. = 43) blev tilført (tilsyneladende volumen = 373 ml). Trykket blev igen reduceret til 120 mmHg, og blandingen blev opvarmet ved 110 °C (badtemperatur) i 45 minutter under opsamling af 17 ml destillat. Blandingen blev derpå afkølet til 25 °C, og der blev tilsat 19,59 g (0,288 mol) imidazol og dernæst 44,4 g (0,288 mol) tert-butyldimethylsilylchlorid. Blandingen blev dernæst opvarmet ved 60 °C i 8 til 14 timer, indtil silyleringen var fuldstændig. Blandingen blev afkølet til 12 °C, og der blev tilsat 5,8 ml (0,143 mol) vandfri methanol, og blandingen henstod ved 10-15 °C i 0,5 time. Blandingen blev derpå fordelt mellem 1,5 liter cyclohexan og 750 ml destilleret vand og omrørt kraftigt. Lagene blev adskilt, og det øvre lag (cyclohexan) blev vasket med 750 ml mættet vandig natriumbicarbonat og 750 ml destilleret vand.

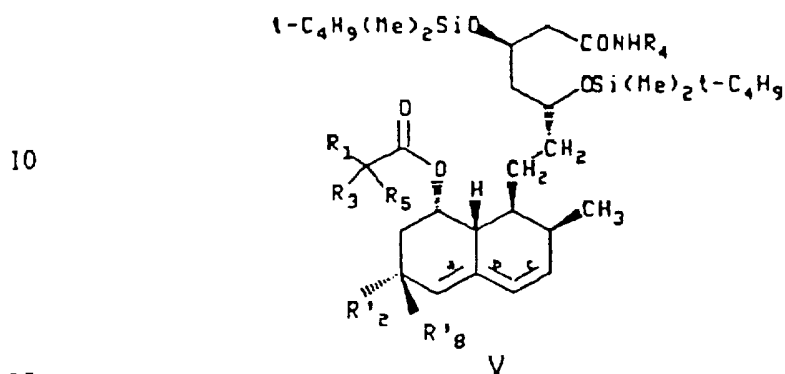
Cyclohexanlaget blev destilleret ved omgivelsernes tryk. Efter opsamling af 1320 ml destillat (beholdervolumen = 580 ml) blev opløsningen destilleret med 600 ml sigtetørret THF, og derpå blev der opsamlet 110 ml destillat under destillation af blandingen ved omgivelsernes tryk. Opløsningen blev derpå afkølet til 25 °C til anvendelse i næste trin.

En opløsning af 25,13 ml sigtetørret pyrrolidon og 192 ml sigtetørret THF blev afkølet til -18 °C. 182,5 ml af en 1,65 M opløsning af n-butyllithium (0,301 mol) i hexan blev tilsat med en sådan hastighed, at temperaturen blev holdt under -10 °C (ca. 15 minutter). Efter fuldendt tilsætning henstod blandingen ved -20 °C i 15 minutter.

- En opløsning af 3,5-bis-(tert-butyldimethylsilyl)lovastatin-butylamid i THF/cyclohexan blev afkølet til -35 °C.
- 5 Opløsningen af lithiumpyrrolidid ved -20 °C blev derpå hurtigt sat til den omrørte blanding ved en sådan hastighed, at temperaturen blev holdt under -30 °C under tilsætningen. Opløsningen henstod derpå ved -35 °C i 2 timer. 12,2 ml (0,196 mol) tørret methyliodid blev derpå
- 10 sat til blandingen på engang. Blandingen blev dernæst afkølet til -30 °C og henstod i 1 time efter methyliodidtilsætningen, hvorpå den blev opvarmet til -10 °C i løbet af 23 minutter og henstod ved -10 °C i 20 minutter.
- 15 Blandingen blev afskrækket med 550 ml vand og hurtigt omrørt i 10 minutter. Faserne blev adskilt og den nedre (vandige) fase blev genextraheret med 465 ml cyclohexan. Den kombinerede organiske fase blev vasket med 500 ml N HCl og 500 ml 10 %'s vandig natriumbisulfit (NaOHSO₃).
- 20 Den kombinerede organiske fase blev koncentreret ved 120 mmHg til et volumen på 300 ml. Det ønskede produkt isoleres ved hjælp af almindelig kendte metoder fra dette koncentrat.

P a t e n t k r a v:

1. Naphthalenderivat, k e n d e t e g n e t ved, at det
5 har den almene formel V



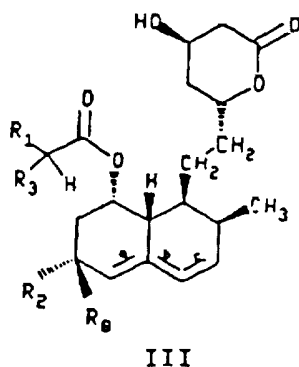
- hvor R_1 er alkyl med 1 til 5 carbonatomer,
- R_3 er H eller alkyl med 1 til 3 carbonatomer,
- 20 R_4 er alkyl med 3 til 5 carbonatomer,
- R_5 er alkyl med 1 til 3 carbonatomer,
- R'_2 er valgt blandt H, CH_3 , $\text{OSi}(\text{Me})_2\text{t-C}_4\text{H}_9$ og
25 $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{Me})_2\text{t-C}_4\text{H}_9$,
- R'_8 er valgt blandt H, $\text{OSi}(\text{Me})_2\text{t-C}_4\text{H}_9$ og $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{Me})_2\text{t-C}_4\text{H}_9$,
idet dog mindst én af grupperne R'_2 og R'_8 er H, og
- 30 a, b og c hver især betegner enkeltbindinger, eller a, b
eller c betegner en dobbeltbinding, eller både a og c be-
tegner dobbeltbindinger.

2. Fremgangsmåde til fremstilling af et naphthalenderivat
35 ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man

(A) under en inert atmosfære behandler en forbindelse med den almene formel

5

10



hvor R_1 er alkyl med 1 til 5 carbonatomer,

15 R_2 er H, CH_3 , OH eller CH_2OH ,

R_3 er H eller alkyl med 1 til 3 carbonatomer, og

20 R_6 er valgt blandt H, OH og CH_2OH , forudsat at mindst én af grupperne R_2 og R_6 er H, med en alkylamin, R_4NH_2 , hvor R_4 er alkyl med 3 til 5 carbonatomer, efterfulgt af beskyttelse med tert-butyldimethylsilylchlorid og imidazol, hvorpå man

25 (B) behandler med et alkalimetalamid med formlen $\text{M}'\text{N}^-\text{R}_6\text{R}_7$, hvor M' er en kation valgt blandt natrium, kalium og lithium, og R_6 og R_7 uafhængigt er alkyl med 1 til 3 carbonatomer, eller R_6 og R_7 sammen med det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, danner en heterocyclisk ring med 5
30 eller 6 led, efterfulgt af kontakt med R_5X , hvor X er chlor, brom eller iod, og R_5 er alkyl med 1 til 3 carbonatomer.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, kendetegnet ved, at trin (B) udføres i et etherisk opløsningsmiddel,

35

R_5 er methyl, og kontakten med R_5X sker ved en temperatur på $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t
 5 ved, at det etheriske opløsningsmiddel er tetrahydrofu-
 ran, alkylaminen er butylamin, alkalimetalamidet er li-
 thiumpyrrolidid, R_1 er ethyl, R_3 er methyl, og R'_2 er H,
 CH_3 eller $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{Me})_2\text{t-C}_4\text{H}_9$, R'_8 er H eller
 $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{Me})_2\text{t-C}_4\text{H}_9$, idet dog mindst én af grupperne R'_2 og
 10 R'_8 er H.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t
 ved, at a og c begge er dobbeltbindinger.

15 6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t
 ved, at

a. R'_2 er CH_3 , og R'_8 er H, eller

20 b. R'_2 er $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{Me})_2\text{t-C}_4\text{H}_9$, og R'_8 er H, eller

c. R'_2 er H, og R'_8 er $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{Me})_2\text{t-C}_4\text{H}_9$.