



Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

155 989

Int.Cl.³

3(51) C 07 D309/28

C 07 D309/38

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

21) AP C 07 D/ 227 405 0
31) 118,049;175,232
118,051; 175,460

(22) 03.02.81
(32) 04.02.80;05.08.80
04.02.80;05.08.80

(44) 21.07.82
(33) US;US
US

71) siehe (73)
72) WILLARD, ALVIN K.;SMITH, ROBERT L.;HOFFMANN, WILLIAM F.;US;
73) MERCK & CO., INC., NEW JERSEY;US;
74) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN, 1020 BERLIN, WALLSTRASSE 23/24

54) Verfahren zur Herstellung von 6(R)-[2-(8'-Acyloxy-2'-methyl-6'-methyl-(oder Wasserstoff)-polyhydronaphtyl-1')-äthyl]-4-(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onen und von Derivaten dieser Verbindungen

57)Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formeln, in der die Reste die im Erfindungsanspruch angegebene Bedeutung haben.Diese Verbindungen sind Arzneistoffe, die als Inhibitoren der Biosynthese von Cholesterin wirken. Die Herstellung der genannten 8'-Acyloxyverbindungen erfolgt durch Acylierung der entsprechenden 8'-Hydroxyverbindungen. Die 8'-Hydroxyverbindungen werden durch Hydrolyse der entsprechenden, natürlich vorkommenden 8'-(2-(S)-methylbutyryloxy)-verbindungen mit einer starken Base bei erhöhten Temperaturen erhalten.
- Formeln -

-1-227405 0

16449

Titel der Erfindung:

Verfahren zur Herstellung von 6(R)-/2-(8'-Acyloxy-2'-methyl-6'-methyl-(oder Wasserstoff)-polyhydronaphthyl-1')-äthyl/4-(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onen und von Derivaten dieser Verbindungen.

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Anwendung der vorliegenden Erfindung erfolgt auf dem Gebiet der Arzneimittel zur Bekämpfung von Hypercholesterinämie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Es ist bekannt, dass bestimmte Mevalonatderivate die Biosynthese von Cholesterin hemmen; vgl. F.M. Singer et al., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., Bd. 102 (1959), S. 370 und F.H. Hulcher, Arch. Biochem. Biophys., Bd. 146 (1971), S. 422. Allerdings ist die Aktivität dieser Verbindungen nicht immer für eine praktische Anwendung ausreichend.

Aus den US-PSen 4 049 495, 4 137 322 und 3 983 140 ergibt sich die Bildung von Fermentationsprodukten, die bei der Hemmung der Cholesterinbiosynthese aktiv sind. Nach den Angaben von Brown et al., J. Chem. Soc. Perkin I, 1976, S. 1165, weist die aktivste Verbindung dieser Gruppe von Naturprodukten, das sogenannte Compactin der Formel III_a (R' = H; vgl. Tabelle I) eine komplexe Mevalonolactonstruktur auf.

In der US-PS 4 231 938, auf die vollinhaltlich Bezug genommen wird, ist ein als MK-803 bezeichneter Inhibitor der Formel III_a (R' = CH₃; vgl. Tabelle I) beschrieben, der aus einem vollkommen anderen Fermentationsansatz isoliert wurde. In AP C 12 P/221832 ist ein Dihydroderivat von MK-803 der Formel III_d (R' = CH₃; vgl. Tabelle I) beschrieben, das aus dem gleichen Fermentationsansatz wie MK-803 isoliert wurde und das die gleiche Aktivität wie MK-803 aufweist. In der US-Anmeldung US-SN 118,050 vom 4. Februar 1980 sind Dihydro- und Tetrahydroderivate von MK-803 unterschiedlicher Strukturen (III_b, c und e; R' = CH₃; vgl. Tabelle I) beschrieben, die durch katalytische Hydrierung von MK-803 hergestellt werden.

Ein tetrahydroanaloges III_e (R' = H; vgl. Tabelle I) von Compactin ist in der veröffentlichten japanischen Patentanmeldung (Kokai) 55009-024 beschrieben.

Ziel der Erfindung:

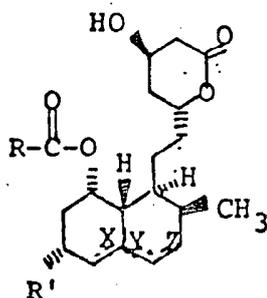
Ziel der Erfindung ist es, neue Arzneistoffe zur Bekämpfung von Hypercholesterinämie bereitzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Arzneistoffe zur Bekämpfung von Hypercholesterinämie bereitzustellen, wobei

die Nachteile des Stands der Technik durch höhere Wirksamkeit der Wirkstoffe überwunden werden sollen.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



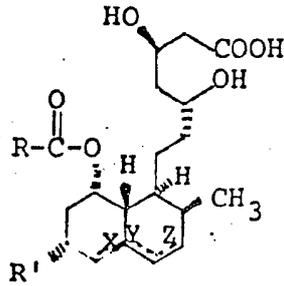
in der

R' H oder CH₃ bedeutet,

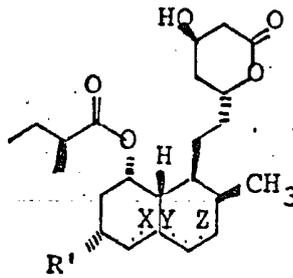
- R
- (1) geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₁₀-Alkyl, ausgenommen 2-(S)-Butyl,
 - (2) C₃₋₁₀-Cycloalkyl,
 - (3) C₂₋₁₀-Alkenyl,
 - (4) C₁₋₁₀-CF₃-substituiertes Alkyl,
 - (5) Phenyl,
 - (6) Halogenphenyl,
 - (7) Phenyl-C₁₋₃-alkyl,
 - (8) substituiertes Phenyl-C₁₋₃-alkyl, wobei es sich beim Substituenten um Halogen, C₁₋₃-alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy handelt,

bedeutet,

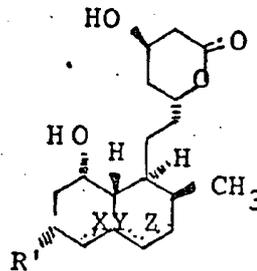
die punktierten Linien bei X, Y und Z gegebenenfalls vorhandene Doppelbindungen bedeuten, wobei diese Doppelbindungen, falls vorhanden, entweder als Kombination von X und Z oder einzeln in den Positionen X, Y oder Z vorliegen, sowie der entsprechenden Dihydroxysäuren der Formel



oder der pharmakologisch verträglichen Salze dieser Säuren oder der gegebenenfalls durch Phenyl, Dimethylamino oder Acetylamino substituierten niederen Alkylester, insbesondere der C₁₋₄-Alkylester, dieser Säuren, gekennzeichnet dadurch, dass man



mit einem Alkalimetallhydroxid in einem protischen Lösungsmittel erwärmt und anschliessend ansäuert und lactonisiert, 2) die erhaltene Verbindung der Formel IV_{a-e}



mit tert.-Butyldimethylchlorsilan unter inerter Atmosphäre bei Umgebungstemperatur in Gegenwart eines Säureakzeptors umsetzt,

- 3) die erhaltene 4-tert.-Butyldimethylsilyloxyverbindung acyliert, indem man sie
- a) in Lösung bei Umgebungstemperatur mit einem Säurechlorid RCOCl in Pyridin in inerter Atmosphäre in Gegenwart eines Acylierungskatalysators rührt oder
 - b) in Lösung bei Umgebungstemperatur mit einer Säure RCOOH und N, N-Dicyclohexylcarbodiimid in Gegenwart eines Acylierungskatalysators rührt und
- 4) die Silylgruppe durch Rühren bei Umgebungstemperatur in Tetrahydrofuran in Gegenwart von 3 Äquivalenten Tetrabutylammoniumfluorid und 4 Äquivalenten Essigsäure pro 1 Äquivalent der Silylverbindung entfernt.

Die Herstellung der Ausgangsverbindungen der Formeln III_a und III_d ($\text{R}' = \text{CH}_3$; vgl. Tabelle I) erfolgt durch Fermentation des Stammes *Aspergillus terreus* ATCC 20542, der in der Mikroorganismensammlung von Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, als MF-4845 bezeichnet wird.

Herstellung der Verbindungen III_a und III_d ($\text{R}' = \text{CH}_3$; vgl. Tabelle I)

A. Fermentation

Ein Röhrchen mit einer lyophilisierten Kultur von MF-4845 wird unter aseptischen Bedingungen geöffnet. Der Inhalt wird in einem keine Prallplatten aufweisenden, 250 ml fassenden Erlenmeyer-Kolben (Anzuchtkolben) mit einem Gehalt an etwa 10 ml des Mediums der nachstehend angegebenen Zusammensetzung suspendiert.

Medium

Maisquellflüssigkeit	5 g
Tomatenpaste	40 g
Hafermehl	10 g

Glucose 10 g
 Lösung mit Spurenelementen 10 g
 destilliertes Wasser 1000 ml
 pH-Wert mit NaOH auf 6,8 eingestellt.

Spurenelementlösung:

FeSO₄·7H₂O 1000 mg
 MnSO₄·4H₂O 1000 mg
 CuCl₂·2H₂O 25 mg
 CaCl₂·2H₂O 100 mg
 H₃BO₃ 56 mg
 (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O 19 mg
 ZnSO₄·7H₂O 200 mg
 destilliertes, ent-
 ionisiertes Wasser 1000 ml

Der beimpfte Kolben wird 24 Stunden bei 28°C auf einem Schüttler mit 220 U/min (5,1 cm Hub) inkubiert. Ein keine Prallplatten aufweisender, 2 Liter fassender Erlenmeyer-Kolben mit einem Gehalt an 500 ml Medium wird sodann mit 10 ml Gärflüssigkeit des Anzuchtgemisches der ersten Stufe beimpft. Auch hier wird 24 Stunden bei 28°C geschüttelt.

Ein 757 Liter (200 Gallonen) fassender Fermentationstank aus rostfreiem Stahl wird mit 485 Liter Medium der nachstehend angegebenen Zusammensetzung beschickt:

Cerelose 4,5% (Gew./Vol.)
 peptonisierte Milch 2,5% (Gew./Vol.)
 autolytierte Hefe 0,25% (Gew./Vol.)
 Polyglykol P2000 0,25% (Vol./Vol.)

Der pH-Wert des Mediums wird auf 7,0 eingestellt. Das Medium wird 15 Minuten bei 121°C sterilisiert. 1 Liter der vorstehend

erhaltenen zweiten Fermentationsstufe wird sodann überimpft. Das Gemisch wird bei 28°C 12 Stunden bei 85 U/min und einer Belüftungsgeschwindigkeit von 0,142 m³/min (5 cfm) und anschliessend 84 Stunden bei 130 U/min und einer Belüftungsgeschwindigkeit von 0,283 m³/min (10 cfm) inkubiert.

B. Isolation

1. Extraktion

2 Ansätze mit jeweils 378,5 Liter (100 Gallonen) an vollständiger Gärbrühe werden vereinigt, unter Rühren durch vorsichtige Zugabe von 800 ml konzentrierter Salzsäure auf den pH-Wert 4,1 angesäuert und durch Zusatz von 283,9 Liter (75 Gallonen) Essigsäureäthylester unter 2-stündigem Rühren extrahiert.

Sodann werden etwa 15,88 kg (25 lb) Filtrationshilfsmittel auf Kieselsäurebasis zugesetzt. Die gesamte Aufschlammung wird durch eine 61 cm-Filterpresse gepumpt. Weitere 283,9 Liter (75 Gallonen) Essigsäureäthylester werden zum Waschen des Presskuchens und zur Fortsetzung der Extraktion verwendet, indem die Pumprichtung durch die Presse 4-mal geändert wird. Sodann wird die gesamte Waschflüssigkeit aus der Presse entfernt und mit dem ersten Filtrat vereinigt. Nach dem Absetzen des zweiphasigen Filtrats wird die Wasserphase entfernt. Die Essigsäureäthylesterphase wird mit 37,85 Liter (10 Gallonen) entionisiertem Wasser gewaschen. Nach Trennung der Phasen werden die Essigsäureäthylesterextrakte unter vermindertem Druck zu einem Rückstand von etwa 37,85 Liter (10 Gallonen) eingeengt.

2. Lactonisation

Die Essigsäureäthylesterextrakte von weiteren 1135,5 Liter (300 Gallonen) Gärbrühe werden zu dem vorstehenden Extrakt

gegeben. Das Volumen wird durch Destillation unter vermindertem Druck auf etwa 113,6 Liter (etwa 30 Gallonen) verringert. Etwa 187,8 Liter (50 Gallonen) Toluol werden zugesetzt. Der Ansatz wird unter vermindertem Druck auf 121,1 Liter (32 Gallonen) eingeengt. Diese Stufe wird wiederholt. Sodann wird das Volumen mit frischem Toluol auf 283,9 Liter (75 Gallonen) gebracht. Ohne Druckverminderung wird der Ansatz unter Rückfluss erwärmt und 2 Stunden in diesem Zustand belassen, wobei die Temperatur über 106°C liegt.

Diese Lösung wird sodann unter vermindertem Druck auf ein geringes Volumen eingeengt. Das Konzentrat wird mit einem grossen Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck weiter zu einem öligen Rückstand eingeengt.

3. Chromatographie an Kieselgel

Der vorstehend erhaltene Extrakt wird durch Zusatz von 7,57 Liter (2 Gallonen) Methylenchlorid und durch nochmaliges Konzentrieren zu einem Öl von Lösungsmitteln befreit.

Der ölige Rückstand wird in etwa 18,9 Liter (etwa 5 Gallonen) Essigsäureäthylester/Methylenchlorid (30/70 Vol./Vol.) gelöst. Nach Zusatz von 2,8 kg Kieselgel wird eine Aufschlammung gebildet.

Die Aufschlammung wird als eine Schicht auf den Kopf einer im vorgenannten Lösungsmittelgemisch mit Kieselgel gepackten Säule der Abmessungen 30,5 x 127 cm (12 x 50 in) aufgesetzt.

Die Elution wird mit Essigsäureäthylester/Methylenchlorid (40/60 Vol./Vol.) mit 800 ml/min durchgeführt. Ein Vorlauf von 37,85 Liter (10 Gallonen) und weitere Fraktionen von jeweils 15,14 Liter (4 Gallonen) werden gesammelt.

Die Fraktionen 6 bis einschliesslich 10 werden unter vermindertem Druck zu einem öligen Rückstand eingeengt. Dieser Rückstand wird in heissem Essigsäureäthylester gelöst, mit Aktivkohle entfärbt, heiss filtriert und abgekühlt. Die Kristalle der Verbindung III_a (R' = CH₃; vgl. Tabelle I) werden abfiltriert. Die Mutterlauge wird für die weitere Chromatographie zu einem Öl eingeengt. Die reine Verbindung III_a (R' = CH₃) weist einen F. von 170 bis 171°C auf.

4. Rechromatographie an Kieselgel

Die Rückstände der Mutterlaugen, die nach Aufarbeitung ähnlicher Gärbrühenextrakte - entsprechend weiteren 2271 Liter (600 Gallonen) an Fermentationsansatz - werden mit der vorgenannten Methylenchloridlösung vereinigt. Die Hälfte dieser Lösung wird für die weitere Chromatographie an Kieselgel verwendet. Eine kleine Aliquotmenge ergibt einen Gesamtfeststoffgehalt von 325 g. Die Lösung wird mit 40 g Aktivkohle entfärbt und filtriert. Der Filterkuchen wird mit Methylenchlorid gespült. Das vereinigte Filtrat und die Waschflüssigkeit werden unter vermindertem Druck zu einem öligen Rückstand eingeengt. Der Rückstand wird in 800 ml Essigsäureäthylester/Methylenchlorid (30/70 Vol./Vol.) gelöst und mit 225 g Kieselgel aufgeschlämmt. Die Aufschlämmung wird oben auf eine im gleichen Lösungsmittelgemisch mit Kieselgel gepackte Säule der Abmessungen 14 x 36 cm aufgesetzt. Die Elution wird mit Essigsäureäthylester/Methylenchlorid (40/60 Vol./Vol.) durchgeführt. Ein Vorlauf von 3 Liter wird entfernt. Sodann werden Fraktionen von jeweils 800 ml gesammelt.

5. Chromatographie an Umkehrphasen-Füllmaterial

40 ml der Fraktion 12 der vorstehenden Chromatographie werden zu 500 mg Öl eingeengt. Das Öl wird in 5 ml Acetonitril gelöst. Diese Acetonitrillösung wird auf eine Chromatographie-

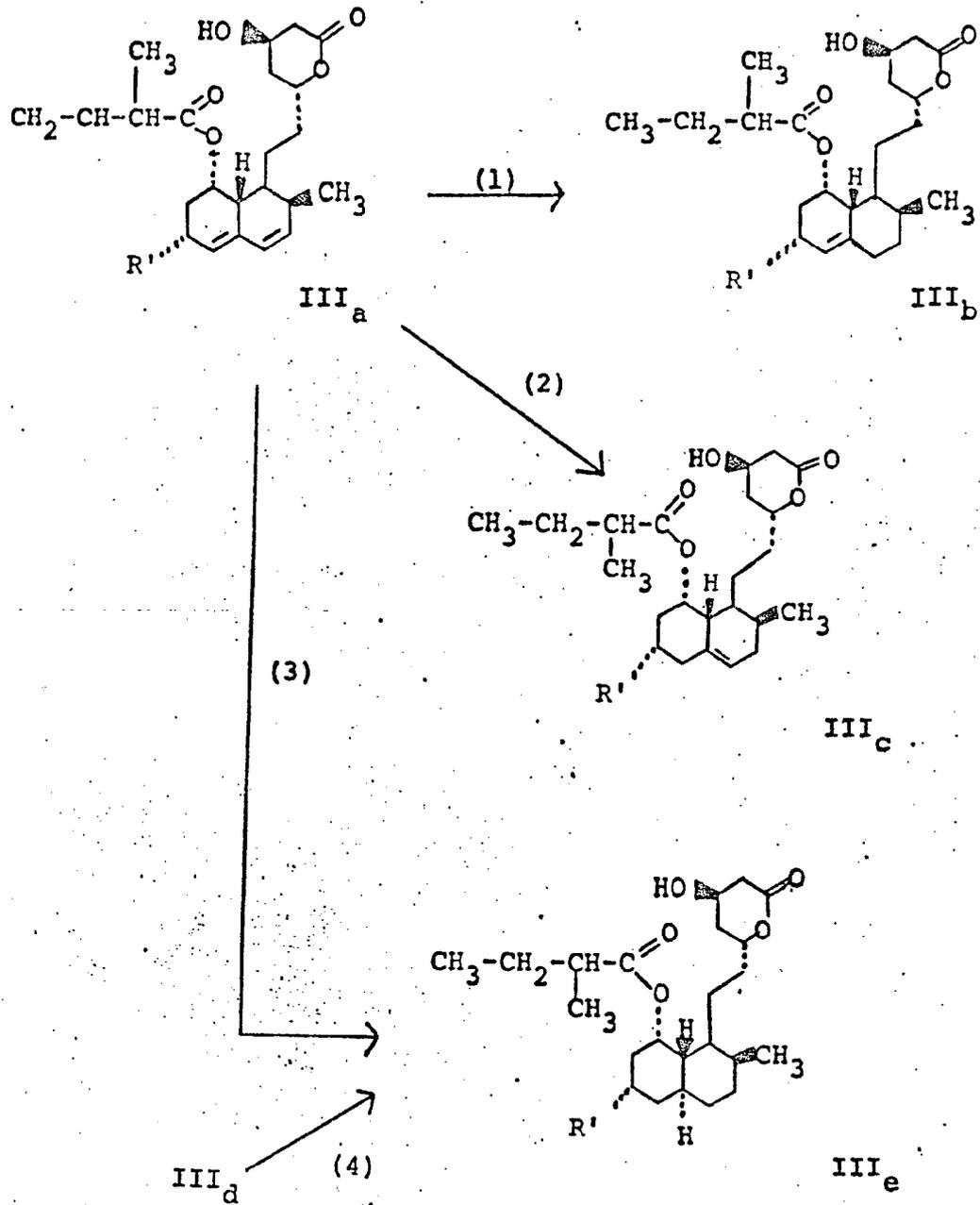
säule aus rostfreiem Stahl der Abmessungen 15,9 mm (5/8 in) Aussendurchmesser und 1,83 m (6 ft) Länge, die mit dem Füllmaterial für die präparative Umkehrphasen-Flüssigchromatographie "Bondapak C18/PorasilB" (Waters Associates, Inc., Milford, Mass. 01757) gepackt ist, aufgesetzt. Die Säule wird mit einem Gemisch (Vol./Vol.) aus 55 Prozent Acetonitril und 45 Prozent 0,05 m Ammoniumphosphatlösung vom pH-Wert 3 eluiert. Das Elutionsvolumen zwischen 1360 und 1700 ml wird auf der Basis des Nachweises des Brechungsindex vereinigt. Das organische Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die verbleibende wässrige Lösung wird mit Essigsäureäthylester extrahiert. Nach Entfernen des Essigsäureäthylesters unter vermindertem Druck verbleiben 120 mg Produkt, das aus konzentrierter Acetonitrillösung kristallisiert wird. Man erhält Kristalle der Verbindung III_d (R' = CH₃) vom F. 129 bis 131°C.

Herstellung der Verbindungen III_b, III_c, III_e

Die Ausgangsmaterialien III_b, III_c und III_e (R' = CH₃) werden entsprechend dem nachstehenden Reaktionsschema und den nachstehenden präparativen Methoden hergestellt.

Die Desmethylanalogen III_b, III_c und III_e (R' = H) werden im wesentlichen gemäss USSN 118,050 erhalten, wobei aber jeweils von der Verbindung III_a (R' = H) ausgegangen wird.

Zur Herstellung von III_e ist es vorteilhaft, III_d zu reduzieren, da die gewünschte trans-Verschmelzung des Perhydronaphthalinrings, die in den Ausgangsmaterialien vorliegt, im Endprodukt beibehalten wird und somit die Trennung von Isomeren nicht erforderlich ist.

Reaktionsschema

Reaktionen und Reagentien

1. Hydrierung bei etwa 20 bis 75°C und bei einem Druck von Atmosphärendruck bis etwa 4 Atmosphären über Tris-(triphenylphosphin)-chlorrhodium in einem aromatischen Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol oder Xylol, vorzugsweise Toluol. Die bevorzugten Bedingungen sind etwa 40°C und etwa 2 bis 7 Atmosphären in Toluol.
2. Hydrierung bei etwa 20 bis 25°C bei Atmosphärendruck über 5% Palladium-auf-Calciumcarbonat in einem niederen Alkanol, wie einem C₁₋₃-Alkanol, insbesondere Äthanol.
3. Hydrierung bei etwa 20 bis 25°C bei Atmosphärendruck über Platinoxid in Essigsäureäthylester.
4. Hydrierung bei 20 bis 25°C bei Atmosphärendruck über 10% Palladium-auf-Aktivkohle in Essigsäureäthylester.

Herstellung von 6 α /2-8' β -2-(S)-Methylbutyryloxy-2' β ,6' α -dimethyl-1',2',3',4',6',7',8',8a'-octahydronaphthyl-1)-äthyl-4 β -hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on, III_b (R' = CH₃)

Ein Gemisch aus 50 mg (0,1236 mmol) von Verbindung III_a (R' = CH₃) und einer gleichen Molmenge (114,35 mg, 0,1236 mmol) Tris-(triphenylphosphin)-chlorrhodium in 10 ml wasserfreiem Toluol wird 6 Tage bei Raumtemperatur hydriert, wobei insgesamt 14,6 ml Wasserstoff aufgenommen werden. Das Gemisch wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der rote Rückstand wird der präparativen Dünnschichtchromatographie an mit Silberbitrat imprägnierten Kieselgelplatten unterworfen, wobei 2 mal in einem System aus 10 Prozent Essigsäureäthylester/Äther entwickelt wird. Die Ausbeute an Verbindung III_b (R' = CH₃) beträgt 22,3 mg.

Massenspektrum (M/e) 406 (m⁺)
 304 (m-102)
 286 (304-H₂O)

NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz)

δ 4,37 (m, 1H)
 4,60 (m, 1H)
 5,34 (d von t, J = 2,5 Hz, 1H)
 5,41 (m, 1H)

Herstellung von 6 α /2-(8' β -2-(S)-Methylbutyryloxy-2' β ,6' α -dimethyl-1',2',3',5',6',7',8',8'a-octahydronaphthyl-1)-äthyl-7-4 β -hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on, III_c (R' = CH₃)

Eine Lösung von 80,91 mg (0,2 mMol) der Verbindung III_a (R' = CH₃) in 10 ml absolutem Äthanol wird in Gegenwart einer gleichen Gewichtsmenge von 5% Pd-auf-CaCO₃ bei Atmosphärendruck bis zur Aufnahme von 1 Moläquivalent Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird sodann abfiltriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft. Man erhält 81 mg Produkt. Nach Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie zur Entfernung einer geringen Menge von als Nebenprodukt gebildeter Tetrahydroverbindung erhält man 72 mg des 1,4-Reduktionsprodukts III_c (R' = CH₃).

Massenspektrum (M/e) 406 (m⁺)
 304 (m-102)
 286 (304-H₂O)

NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz)

δ 4,38 (m, 1H)
 4,64 (m, 1H)
 5,28 (d von t, J = 3,5 Hz, 1H)
 5,48 (m, 1H)

Herstellung von 6α - $\overline{1}$ -2-(8' β -2(S)-methylbutyryloxy-2' α ,6' β -dimethyl-1',2',3',4',4' α ,5',6',7',8',8'a-decahydronaphthyl-1)-äthyl $\overline{1}$ -4 β -hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on, III_e (R' = CH₃)

Eine Lösung von 80,91 mg (0,2 mmol) an Verbindung III_a (R' = CH₃) in 10 ml Essigsäureäthylester wird in Gegenwart einer gleichen Gewichtsmenge an Platinoxid bei 1 Atmosphäre hydriert. Innerhalb von 1 Stunde werden genau 2 Moläquivalent Wasserstoff verbraucht. Der Katalysator wird abfiltriert. Nach dem Eindampfen des Filtrats erhält man ein Öl. Die cis- und trans-Isomeren werden durch präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgelplatten (10% Essigsäureäthylester/Äther, Nachweis der Banden durch Besprühen mit Wasser) getrennt. Das trans-Isomere III_e (R' = CH₃) erscheint im Vergleich zum cis-Isomeren als stärker polarer Flecken. Es werden 60 mg Produkt isoliert.

Massenspektrum (M/e)	408 (m ⁺)
	323 (m-85)
	306 (m-102)

NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz)

δ	4,36 (breites Singulett, 1H)
	4,59 (m, 1H)
	5,19 (d von t, J = 2,5 Hz, 1H)

Fermentative Bildung der Verbindung III_d (R' = H)

A. Fermentation

Ein natürliches Isolat von *Penicillium citrinum* NRRL 8082 wird zur Herstellung einer Hefe-Malzextrakt (YME)-Schräggkultur verwendet, wobei 2 Wochen bei 28°C inkubiert wird.

Jeweils 1/5 der Schrägkultur (MF-4870a) wird zur Beimpfung von 5 · 250 ml fassenden, keine Prallplatten aufweisenden Anzuchtkolben mit einem Gehalt an 44 ml KF-Anzuchtmedium mit CaCl_2 verwendet. Man inkubiert 3 Tage bei 28°C und 220 U/min. Zur Beimpfung von 100 Kolben (250 ml Fassungsvermögen, ohne Prallplatten) mit 40 ml LM-Produktionsmedium ohne Malzextrakt werden mit jeweils 1,5 ml der Anzuchtkultur verwendet. Die Produktionskolben werden 4 Tage bei 25°C inkubiert.

Eine weitere Gruppe von 140 Kolben mit Produktionsmedium, die jeweils 40 ml unmodifiziertes LM-Produktionsmedium enthalten, werde beimpft und unter den vorstehend erläuterten Bedingungen inkubiert. Die Gärflüssigkeiten aus beiden Fermentationsvorgängen werden vereinigt.

Bei den vorstehenden Fermentationen werden folgende Medien verwendet:

YME-Schrägkultur

Dextrose	4 g/Liter
Malzextrakt	10 g/Liter
Hefeextrakt	4 g/Liter
Agar	20 g/Liter
destilliertes Wasser	ad 1 Liter
pH-Wert	7,0

KF-Anzuchtmedium mit CaCl_2

CaCl_2	10 g
Maisquellflüssigkeit	5 g
Tomatenpaste	40 g
Hafermehl	10 g
Cerelose	10 g
Spurenelemente-Gemisch	10ml
destilliertes Wasser	1000 ml
pH-Wert	6,8

Spurenelemente-Gemisch

FeSO ₄ ·7H ₂ O	1 g
MnSO ₄ ·4H ₂ O	1 g
CuCl ₂ ·2H ₂ O	25 mg
CaCl ₂	100 mg
H ₃ BO ₃	56 mg
(NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₄ ·4H ₂ O	19 mg
ZnSO ₄ ·7H ₂ O	200 mg
destilliertes Wasser	1000 ml

LM-Produktionsmedium ohne Malzextrakt

Dextrose	20 g
Glycerin	20 ml
Ardamin pH	10 g
CoCl ₂ ·6H ₂ O	8 mg
Polyglykol p 2000	0,25%
destilliertes Wasser	1000 ml
pH-Wert	7,0

unmodifiziertes LM-Produktionsmedium

Dextrose	20 g
Glycerin	20 ml
Ardamin pH	10 g
Malzextrakt	20 g
CoCl ₂ ·6H ₂ O	8 mg
Polyglykol p 2000	0,25%
destilliertes Wasser	1000 ml
pH-Wert	7,0

B. Isolation

Die vereinigte vollständige Gärbrühe (10,3 Liter) wird filtriert. Der Myzelkuchen wird mit 2,5 Liter entionisiertem Wasser gewaschen. Filtrat und Waschflüssigkeit werden vereinigt und mit 1 n Salzsäure auf den pH-Wert 4,0 eingestellt. Die wässrige Lösung wird mit 7 Liter Essigsäureäthylester extrahiert. Der Extrakt wird 3 mal mit je 2 Liter wässriger Natriumhydroxidlösung rückextrahiert. Der vereinigte Natriumhydroxidextrakt wird mit 1 n Salzsäure auf den pH-Wert 3,8 eingestellt und 1 mal mit 2 Liter und 1 mal mit 1 Liter Essigsäureäthylester extrahiert. Die vereinigte Essigsäureäthylesterlösung wird über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wird in Toluol gelöst und 1 Stunde unter Rückfluss erwärmt. Die Toluollösung wird zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 18 ml eines Gemisches aus n-Hexan, Toluol und Methanol (4 : 1 : 1 Volumenteile) gelöst. Die Lösung wird auf eine mit Sephadex LH-20 gepackte Säule der Abmessungen 30 mm (Innendurchmesser) x 40 cm, die im gleichen Lösungsmittelsystem äquilibriert worden ist, aufgesetzt. Nach Elution mit 300 ml Lösungsmittel wird eine 10 ml-Fraktion erhalten, die zu einem Öl eingedampft wird. Nach Durchführung einer Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) an einer ES Industries Chromega-Säule (9 mm x 50 cm) unter Verwendung eines Gemisches aus Acetonitril und Wasser (60 : 40 Volumenteile) als Elutionslösungsmittel erhält man 45 mg Dihydrocompactin (Verbindung III_d, R' = H) mit einem massenspektrometrisch ermittelten MG von 392,2560 (berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5$ 392,2558).

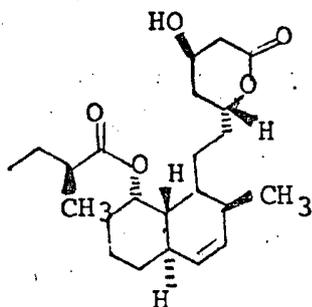
Ein KBr-Pressling ergibt nach Fourier-Transformation (FTIR, Nicolet, Modell 7199) folgende Haupt-IR-Banden: 1724, 1704, 1258, 1078 und 1070 cm^{-1} . Von Bedeutung ist die Bande bei 3005 cm^{-1} und die Abwesenheit einer Bande bei 3030 cm^{-1} .

Ein NMR-Spektrum wird in CDCl_3 (~ 1 mg/0,5 ml) an einem Varian SC-300 superleitendem NMR-Spektrometer aufgenommen. Die folgenden Banden sind in ppm (δ) relativ zu internem Tetramethylsilan (TMS) angegeben.

δ	Zuordnung
5,62 d,d,d (2,17, 4,5, 10,0)	$\text{H}_{3'}$ (oder $4'$)
5,43 d (10)	$\text{H}_{4'}$ (oder $3'$)
5,20 m	$\text{H}_{8'}$
4,63 m	H_6
4,39 m	H_4
2,75 d,d (17,5, 5,5)	3-CH_2
2,63 d,d,d (17,5, 4,0, 1,5)	$\text{CH}_3\text{HCC}=\text{O}$
2,39 m	$\text{H}_{4a'} + \text{H}_{2'}$
2,29 m	$\text{CH}_3\text{CHC}=\text{O}$
1,14 d	CH_3CH_2
0,90 t	CH_3CH_2
0,84 d	$2'\text{-CH}_3$

d: Dublett; m: Multipllett; t: Triplet

Die Verbindung hat somit folgende Strukturformel:



Erfindungsgemäss wurde festgestellt, dass die α -Methylbutyrylgruppe in der Verbindung III_a ($R' = \text{CH}_3$) und in den Hydroderivaten III_{b-e} glatt unter Bildung von 6(R)- $\overline{1}$ -2-(8'-Hydroxy-2',6'-dimethylpolyhydronaphthyl-1')-äthyl $\overline{1}$ -4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-onen entfernt werden kann. Die letztgenannten Verbindungen sind selbst hypercholesterinämische Wirkstoffe und sind ferner sehr wertvoll als Zwischenprodukte zur Herstellung noch wirksamerer neuer Ester. Ferner stellen diese Verbindungen Zwischenprodukte für die vorerwähnten 8'-Acyloxyverbindungen dar.

Die Herstellung der neuen Alkohole wird durchgeführt, indem man die Ester III_{a-e} ($R' = \text{CH}_3$) mit einem Alkalimetallhydroxid, wie Lithium-, Kalium- oder Natriumhydroxid, in einem protischen Lösungsmittel, wie Wasser oder Alkoholen, über längere Zeit hinweg erwärmt. Vorzugsweise wird Lithiumhydroxid in Wasser unter Rückfluss etwa 50 bis 72 Stunden oder unter Druck bei höheren Temperaturen von 120 bis 180°C über kürzere Zeiträume hinweg von 8 bis 24 Stunden angewendet.

Der Pyranonring öffnet sich bereitwillig, während die Entfernung der Acylseitenkette nicht leicht erfolgt. Der Erwärmungsvorgang muss verlängert werden und/oder es muss Druck angelegt werden. Auch eine inerte Atmosphäre ist günstig. Es ist überraschend, dass Moleküle mit derart vielen hochempfindlichen funktionellen Zentren unter den drastischen Bedingungen, die zur Entfernung der stark sterisch behinderten α -Butylbutyrylester erforderlich sind, beständig sind. Besonders überraschend ist es, dass hohe Ausbeuten erzielt werden.

Im Fall der Verbindungen III_{a-e} ($R' = \text{H}$) verläuft die Verseifung der 8'-Ester leichter und ist in etwa 20 Stunden unter Bildung der Verbindungen IV_{a-e} ($R' = \text{H}$) beendet.

Die Verbindung IV_a (R' = H) wird in der US-PS 3 983 140 als ML-236A bezeichnet.

Die Produkte werden durch Ansäuern und Extraktion mit organischen Lösungsmitteln isoliert. Man erhält die Trihydroxysäuren der Verbindungen IV_{a-e}. Diese Trihydroxysäuren können durch Erwärmung einer Lösung der Säuren in einem entsprechenden organischen Lösungsmittel, wie Toluol oder Benzol, in einer Apparatur, die eine kontinuierliche Abtrennung des gebildeten Wassers ermöglicht, relactonisiert werden.

Zu den erfindungsgemäss herstellbaren Alkoholen gehören Verbindungen der Formel IV_{a-e} (R' = CH₃) sowie die durch Öffnung des Lactonrings erhältlichen Trihydroxysäuren.

Ein weiteres Syntheseverfahren für die Verbindungen IV_{b,c,e} besteht in der Hydrolyse von III_a zu IV_a, wie hier beschrieben, und in der nachfolgenden Hydrierung von IV_a unter den Bedingungen, wie sie vorstehend für die Herstellung von III_{b,c,e} angegeben sind. Dabei erhält man je nach den Reaktionsbedingungen IV_b, IV_c oder IV_e.

Herstellung der Verbindungen IV_{a-e}

Die Ausgangsmaterialien, nämlich die 8'-Hydroxyverbindungen IV_{a-e} (R' = CH₃) werden aus den verschiedenen 8'-Estern (vgl. US-PS 4 231 938, (III_a, R' = CH₃), vgl. AP C 12 P/221832 (III_d, R' = CH₃) und USSN 118,050 (III_{b,c,e}, R' = CH₃)) hergestellt, indem man sie längere Zeit mit einer Lithiumhydroxidlösung erwärmt. Der Pyranonring öffnet sich bereitwillig, während die Entfernung der Acylseitenkette nicht leicht erfolgt. Es muss über längere Zeit hinweg erwärmt und/oder es muss Druck angelegt werden. Eine inerte Atmosphäre ist ebenfalls vorteilhaft.

Im Fall der Verbindungen III_{a-e} (R' = H) verläuft die Verseifung der 8'-Ester leichter und ist in etwa 20 Stunden beendet.

Die 8'-Hydroxyverbindungen werden durch Ansäuern und Extraktion mit organischen Lösungsmitteln isoliert, wobei man die Hydroxysäureform erhält, bei der der Pyranonring noch offen ist. Die Hydroxysäuren werden durch Erwärmen einer Lösung der Säure in einem entsprechenden organischen Lösungsmittel, wie Benzol oder Toluol, in einer Apparatur, die eine kontinuierliche Abtrennung des gebildeten Wassers ermöglicht, relactonisiert.

Die Verbindung IV_a (R' = H) ist in der US-PS 3.983.140 als ML-236A bezeichnet.

In der Lactonform handelt es sich bei diesen Alkoholen um die Verbindungen der Formel IV_{a-e} von Tabelle I. Diese Verbindungen werden auf die nachstehend beschriebene Weise hergestellt.

Herstellung von 6(R)-/2-(8'(S)-Hydroxy-2'(S),6'(R)-dimethyl-1',2',6',7',8',8'a(R)-hexahydronaphthyl-1'(S)-äthyl-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on, IV_a (R' = CH₃)

Ein Gemisch aus 8,0 g (19,78 mmol) MK-803 (III_a, R' = CH₃) und 8,31 g (197,8 mmol) LiOH·H₂O in 600 ml Wasser wird unter Stickstoffatmosphäre 56 Stunden unter Rückfluss gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt und unter Rühren mit 20 ml konzentrierter Salzsäure behandelt. Das Gemisch wird sodann 3 mal mit je 250 ml Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden nacheinander 3 mal mit je 200 ml Wasser und sodann mit 200 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird die organische Lösung filtriert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man einen öligen Rückstand. Dieser Rückstand wird in 200 ml Toluol gelöst und unter Stickstoffatmosphäre 2 Stunden unter Rückfluss erwärmt, wobei zur Re-

lactonisierung das gebildete Wasser kontinuierlich entfernt wird. Nach dem Abdampfen des Toluols und nach Verreiben des Rückstands mit Hexan erhält man 5,15 g (81 Prozent d.Th.) der Titelverbindung IV_a (R' = CH₃) als weissen Feststoff, der keiner weiteren Reinigung bedarf.

Eine Analysenprobe wird durch Umkristallisieren eines Teils dieses Materials aus Butylchlorid hergestellt. Man erhält ein weisses Produkt vom F. 128 bis 131°C (verminderter Druck).

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 0,87 (d, 3, J = 7 Hz, CH₃), 1,16 (d, 3, J = 7 Hz, CH₃), 2,64 (m, 2, Pyran C₃H's), 4,27 (brm, 1, Naphthalin C₈H), 4,37 (m, 1, Pyran C₄H), 4,71 (m, 1, Pyran C₆H), 5,56 (m, 1, Naphthalin C₅H), 5,79 (dd, 1, J = 6,10 Hz, Naphthalin C₃H), 6,03 (d, 1, J = 10 Hz, Naphthalin C₄H);

IR-Spektrum (CHCl₃): 3400 (OH), 1725 (C=O), 1240, 1120, 1080 cm⁻¹.

C ₁₉ H ₂₈ O ₄ · 0,1C ₄ H ₉ Cl	C	H
ber.:	70,67	8,84
gef.:	70,77	8,75

Alternative zur Herstellung von 6(R)-/2-/8'(S)-Hydroxy-2'(S), 6'(R)-dimethyl-1',2',6',7',8',8'a(R)-hexahydronaphthyl-1'(S)-äthyl-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on, IV_a (R'=CH₃)

Eine Suspension von 188 mg (0,463 mMol) MK-803 (III_a, R' = CH₃) in 5 ml (5 mMol) einer wässrigen 1 n LiOH-Lösung wird 12 Stunden bei 135°C in einem 30 ml fassenden Druckgefäss aus rostfreiem Stahl geschüttelt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wird mit 1 m H₃PO₄ angesäuert und mit Essigsäureäthylester extrahiert. Die Essigsäureäthylesterlösung wird über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels

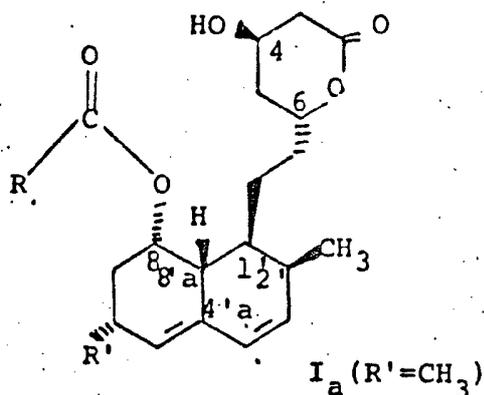
erhaltene Rückstand wird in 20 ml Toluol gelöst. Die Lösung wird zur Relactonisierung 4 Stunden in einer Dean-Stark-Apparatur unter Rückfluss erwärmt. Nach dem Abdampfen des Toluols erhält man die Titelverbindung.

Herstellung der Alkohole IV_a (R' = H) und IV_b, IV_c, IV_d und IV_e (R' = H oder CH₃)

Man verfährt im wesentlichen nach einem der beiden vorstehend angegebenen Verfahren, verwendet aber anstelle von III_a (R' = CH₃) äquivalente Mengen der Ester III_a (R' = H) oder III_b, III_c, III_d oder III_e (R' = H oder CH₃). Man erhält die entsprechenden Alkohole IV_a (R' = H), IV_b, IV_c, IV_d und IV_e (R' = H oder CH₃).

Erfindungsgemäss wurde festgestellt, dass sich die 8'-Hydroxyverbindungen der Formel IV unter Bildung einer neuen Klasse von 8-Acyloxyverbindungen der Formel I und II mit den nachstehend angegebenen Definitionen acylieren lassen. Diese neuen Verbindungen sind Inhibitoren der in vivo-Cholesterinsynthese.

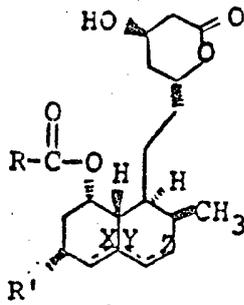
Die absolute Konfiguration dieser Verbindungen ist aus der Röntgenstrahlenbeugung bekannt. Tabelle I gibt die Strukturen und die stereochemischen Zusammenhänge wieder. Die Bezeichnungen der verschiedenen Verbindungen, einschliesslich derer der verschiedenen Reihen von Polyhydronaphthylstrukturen, werden in der gesamten Beschreibung beibehalten. Jeder der Ester I_{a-e} (R' = CH₃) enthält 7 oder 8 chirale Zentren. Die relative und absolute Konfiguration dieser asymmetrischen Zentren ergibt sich aus Tabelle I. Insbesondere lauten für den Ester I_a (R' = CH₃) die Bezeichnungen gemäss Cahn, Ingold und Prelog für die absolute Konfiguration: 4(R), 6(R), 1'(S), 2'(S), 6'(R), 8'(S) und 8a'(R); vgl. R.S. Cahn, C. Ingold und V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Bd. 5 (1966), S. 385.



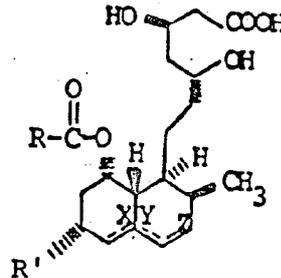
Wie sich aus den Formeln I_{a-e} ergibt, besitzen alle diese Verbindungen die gleiche räumliche Orientierung der Gruppen am jeweiligen chiralen Kohlenstoffatom und gehören deshalb zur gleichen stereochemischen Reihe. Die R-S-Bezeichnung für die jeweiligen Zentren ist möglicherweise nicht identisch mit der für den Ester I_a ($R' = CH_3$) gefundenen Bezeichnung, was auf die Einzelheiten der Sequenzregeln, die zur Bestimmung dieser Bezeichnung verwendet werden, zurückzuführen ist. In den beiden Estern I_d und I_e , die ein zusätzliches chirales Kohlenstoffatom, das im Ester I_a nicht vorhanden ist, besitzen, liegt das Wasserstoffatom in der Stellung $4a'$ in nach unten gerichteter Stellung oder α -Stellung vor, wie in Tabelle I gezeigt, was eine trans-Ringverbindung ergibt.

Tabelle I

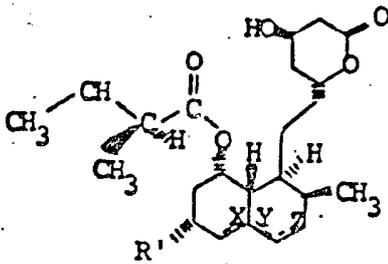
Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen und ihre
sterische Anordnung



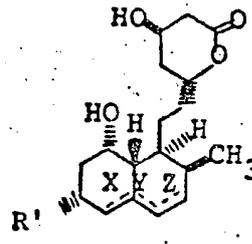
I a-e



II a-e



III a-e



IV a-e

R' = H oder CH₃

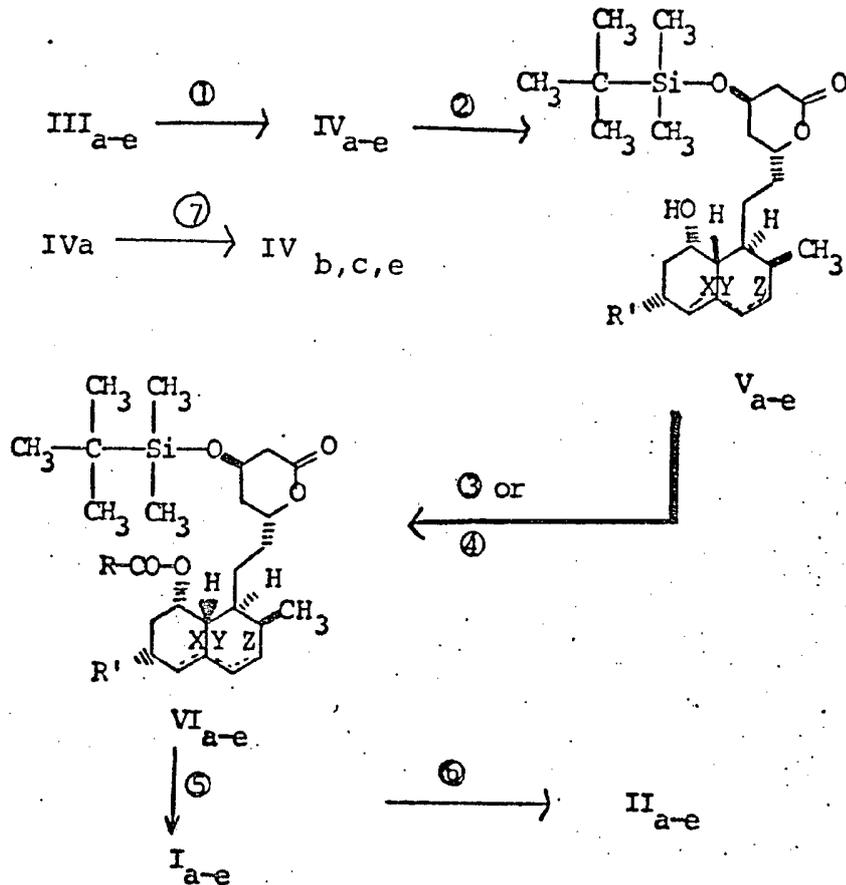
Stereochemie der Hydronaphthylreihe

Reihe	Doppelbindung bei	Struktur
a	X and Z	
b	X	
c	Y	
d	Z	
e	keine	

Die erfindungsgemäss hergestellten 8'-Acyloxyverbindungen sind wertvolle antihypercholesterinämische Wirkstoffe zur Behandlung von Atherosklerose, Hyperlipämie und ähnlichen Erkrankungen beim Menschen. Diese Wirkstoffe können oral oder parenteral in Form von Kapseln, Tabletten, injizierbaren Präparaten oder dergleichen verabfolgt werden. Im allgemeinen wird die orale Verabfolgung bevorzugt. Die Dosen können je nach Alter, Schwere der Erkrankung, Körpergewicht und anderen Zuständen des Patienten variieren. Die Tagesdosen für Erwachsene liegen im Bereich von etwa 2 bis 2000 mg, vorzugsweise 10 bis 100 mg, verabreicht in 3 oder 4 unterteilten Dosen. Nach Bedarf können auch höhere Dosen mit Erfolg gegeben werden.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen sind auch wertvolle Wirkstoffe gegen Pilze. Beispielsweise können sie zur Bekämpfung von Stämmen von *Penicillium* sp., *Aspergillus niger*, *Cladosporium* sp., *Cochliobolus miyabeanus* und *Helminthosporium cynodnotis* verwendet werden. Für diese Anwendungszwecke werden diese Verbindungen mit entsprechenden Formulierungshilfsmitteln, Pulvern, Emulgiermitteln oder Lösungsmitteln, wie wässrigem Äthanol, vermischt und auf die zu schützenden Pflanzen gesprüht oder gestäubt.

Im nachfolgenden Reaktionsschema A ist das erfindungsgemässe Herstellungsverfahren erläutert.

Reaktionsschema A

Definitionen: X, Y, Z, R und R' besitzen die vorstehend angegebene Bedeutung. Die Reihen a-e sind in Tabelle I definiert.

- Reaktionen:
- 1) Lithiumhydroxid, Erwärmen, Ansäuern und Lactonisieren.
 - 2) tert.-Butyldimethylchlorsilan und Imidazol in Dimethylformamid bei Umgebungstemperatur in inerter Atmosphäre.
 - 3) Behandlung mit RCOCl und 4-Dimethylaminopyridin in absolutem Pyridin, vorzugsweise unter inerter Atmosphäre.

- 4) Behandlung mit RCOOH und N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 4-Pyrrolidinopyridin in Dichlormethan, vorzugsweise in inerter Atmosphäre.
- 5) 3 Äquivalente Tetrabutylammoniumfluorid und 4 Äquivalente Essigsäure pro 1 Äquivalent Ester in Tetrahydrofuran, vorzugsweise in inerter Atmosphäre.
- 6) Wässriges Alkali unter anschliessender vorsichtiger Ansäuerung mit verdünnter Säure.
- 7) Vgl. die Reaktionen und Reagentien sowie das Reaktionsschema zur Herstellung von III_{b, c, e}.

Im erfindungsgemässen Verfahren wird die 4-Hydroxylgruppe am Pyranonring der Alkohole IV_{a-e} zunächst als tert.-Butyldimethylsilylgruppe durch Umsetzung mit tert.-Butyldimethylchlorsilan in inerter Atmosphäre bei Umgebungstemperatur in Gegenwart eines Säureakzeptors, wie Imidazol, unter Bildung der geschützten Alkohole V_{a-e} geschützt. Die 8-Hydroxylgruppe am Polyhydronaphthylring wird sodann nach einer von 2 Möglichkeiten acyliert. Die erste Möglichkeit umfasst die Behandlung mit dem Säurechlorid der gewünschten Acylgruppe in Pyridin in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin als Katalysator. Die zweite Möglichkeit umfasst die Behandlung des 8'-Polyhydronaphthols mit der freien Säure der gewünschten Acylgruppe und einem Carbodiimid, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, mit 4-Pyrrolidinopyridin als Katalysator in Dichlormethan. Diese Verfahrensweisen ergeben die geschützten Ester VI_{a-e}. Die Entfernung der Silylschutzgruppe von der 4-Hydroxylgruppe des Pyranonrings wird unter Verwendung von 3 Äquivalenten Tetrabutylammoniumfluorid und 4 Äquivalenten Essigsäure pro 1 Äquivalent des Esters VI_{a-e} durchgeführt, wodurch man die gewünschten Verbindungen I_{a-e} erhält. Das Ver-

hältnis der Reagentien in der letztgenannten Reaktion ist für die Ausbeute des Verfahrens und die Reinheit der Produkte kritisch.

Bei den Acylresten an der 8'-Hydroxylgruppe handelt es sich um solche, bei denen R in I_{a-e} folgende Bedeutungen hat:

- 1) Geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₁₀-Alkyl, ausgenommen (S)-2-Butyl,
- 2) C₃₋₁₀-Cycloalkyl,
- 3) C₂₋₁₀-Alkenyl,
- 4) C₁₋₁₀-CF₃-substituiertes Alkyl,
- 5) Phenyl,
- 6) Halogenphenyl, wobei Halogen Chlor, Fluor, Brom oder Jod bedeutet,
- 7) Phenyl-C₁₋₃-alkyl,
- 8) substituiertes Phenyl-C₁₋₃-alkyl, wobei der Substituent Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkoxy ist.

Vorzugsweise bedeutet R' CH₃.

Bevorzugte Definitionen von R sind:

Geradkettiges C₂₋₅-Alkyl,
 verzweigtes C₃₋₁₀-Alkyl, ausgenommen (S)-2-Butyl,
 C₃₋₁₀-Cycloalkyl,
 C₃₋₁₀-Alkenyl, wobei die Doppelbindung nicht in Konjugation mit der Carbonylgruppe ist und insbesondere verzweigtes C₃₋₁₀-Alkyl, ausgenommen (S)-2-Butyl.

Bevorzugte Verbindungsgruppen sind solche, bei denen R 1,1-Diäthylpropyl oder 1-Äthyl-1-methylpropyl bedeutet. Insbe-

sondere bevorzugt sind Verbindungen, bei denen an keiner der Stellen X, Y oder Z eine Doppelbindung vorhanden ist.

Die Verbindungen I_{a-e} können mit Basen, wie NaOH, hydrolysiert werden, wodurch man die Salze, wie das Natriumsalz der Verbindungen II_{a-e} erhält. Die Verwendung von Basen mit anderen pharmakologisch verträglichen Kationen ergibt Salze, die diese Kationen aufweisen. Durch vorsichtiges Ansäuern der Salze erhält man die Hydroxysäuren (II_{a-e}), die bei saurem pH-Wert in die Verbindungen I_{a-e} zurückverwandelt werden. Durch Behandlung der Verbindungen I_{a-e} unter saurer oder basischer Katalyse mit Methanol, Äthanol, Propanol oder Butanol oder mit Phenyl-, Dimethylamino- oder Acetylaminoalkanolen erhält man die entsprechenden Ester der Verbindungen II_{a-e}, deren Herstellung ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist.

Bei den pharmakologisch verträglichen Salzen handelt es sich um Salze mit Kationen, die sich beispielsweise von Natrium, Kalium, Aluminium, Calcium, Lithium, Magnesium, Zink und Tetramethylammonium ableiten; sowie um mit Aminen gebildete Salze, die sich beispielsweise von Ammoniak, Äthylendiamin, N-Methylglucamin, Lysin, Arginin, Ornithin, Cholin, N,N'-Dibenzyläthylendiamin, Chlorprocain, Diäthanolamin, Procain, N-Benzylphenäthylamin, 1-p-Chlorbenzyl-2-pyrrolidin-1'-ylmethylbenzimidazol, Diäthylamin, Piperazin und Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan ableiten.

Ausführungsbeispiele:

B e i s p i e l 1

6(R)-/2-(8'(S)-2",2"-Dimethylpropanoyloxy-2'(S),6'(R)-dimethyl-1',2',6',7',8',8'a(R)-hexahydronaphthyl-1'(S))-äthyl-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

Stufe A: Herstellung von 6(R)- $\bar{1}$ -2-(8'(S)-Hydroxy-2'(S)-6'(R)-dimethyl-1',2',6',7',8',8'a(R)-hexahydronaphthyl-1'(S))-äthyl $\bar{7}$ -4(R)-(dimethyl-tert.-butylsilyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on, V_a (R' = CH₃)

Ein Gemisch von 18,3 g (57,1 mMol) des Alkohols IV_a (R' = CH₃), 21,5 g (142,8 mMol) tert.-Butyldimethylchlorsilan und 19,4 g (285,6 mMol) Imidazol in 200 ml N,N-Dimethylformamid wird 18 Stunden bei 20°C unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch mit 1500 ml Diäthyläther verdünnt und nacheinander mit Wasser, 2-prozentiger wässriger Salzsäure, Wasser und wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die Ätherlösung wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und auf ein Volumen von 1 Liter eingeeengt. Nach Zusatz von 600 ml Hexan wird das Volumen auf einem Dampfbad auf 600 ml verringert. Das Produkt kristallisiert bei Raumtemperatur. Nach Isolation und Trocknen an der Luft erhält man 13,7 g eines weissen, watteartigen Feststoffs. Die Mutterlaugen werden auf ein Volumen von 250 ml eingeeengt. Nach Stehenlassen dieser Lösung über Nacht bei 0°C erhält man eine zweite Ausbeute an Kristallen. Man erhält insgesamt 17,13 g (69 Prozent d.Th.) der Titelverbindung als weissen watteartigen Feststoff vom F. 142 bis 144°C (unter vermindertem Druck).

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 0,10 (s, 6, (CH₃)₂Si), 0,90 (s, 9, (CH₃)₃CSi), 1,19 (d, 3, J = 7 Hz, CH₃), 2,58 (d, 2, J = 4 Hz, Pyran C₃H's), 4,3 (m, 2, Pyran C₄H und Naphthalin C₈H), 4,70 (m, 1, Pyran C₆H), 5,57 (m, 1, Naphthalin C₅H), 5,58 (dd, 1, J = 6,10 Hz, Naphthalin C₃H), 6,03 (d, 1, J = 10 Hz, Naphthalin C₄H).

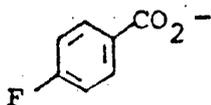
C ₂₅ H ₄₂ O ₄ Si:	C	H
ber.:	69,08	9,74
gef.:	69,46	9,83

Stufe B: Herstellung von 6(R)-[2-(8'(S)-2'',2''-Dimethylpropanoyloxy-2'(S),6'(R)-dimethyl-1',2',6',7',8',8'a(R)-hexahydronaphthyl-1'(S))-äthyl]-4(R)-(dimethyl-tert-butylsilyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on, VI_a (R' = CH₃)

Eine Lösung von 6,0 g (13,8 mMol) des Alkohols V_a (R' = CH₃) von Stufe A und 200 mg 4-Dimethylaminopyridin in 50 ml Pyridin wird unter Stickstoff auf 0°C gekühlt. Die Lösung wird innerhalb von 15 Minuten unter Rühren mit 6,8 ml (6,65 g, 55,2 mMol) Pivaloylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei 0°C und sodann 4 Tage bei 20°C gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch mit 750 ml Diäthyläther verdünnt und mit 2-prozentiger wässriger Salzsäure bis zur sauren Reaktion der Waschflüssigkeit und sodann mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird die Lösung filtriert und eingedampft. Man erhält 7,81 g der Titelverbindung als hell-orangefarbenes Öl.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 0,09 (s, 6(CH₃)₂Si), 0,88 (s, 9, (CH₃)₃CSi), 1,28 (s, 9, (CH₃)₃CCO₂-), 2,57 (d, 2, J = 4 Hz, Pyran C₃H's), 4,32 (m, 1, Pyran C₄H), 4,63 (m, 1, Pyran C₆H), 5,34 (m, 1, Naphthalin C₈H), 5,54 (m, 1, Naphthalin C₅H), 5,78 (dd, 1, J = 6, 10 Hz, Naphthalin C₃H), 6,03 (d, 1, J = 10 Hz, Naphthalin C₄H).

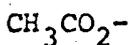
Unter Anwendung der wesentlichen Verfahrensschritte des Beispiel 1, Stufe B, wobei anstelle von Pivaloylchlorid äquimolare Mengen der in Tabelle II angegebenen Säurechloride der Formel R-COCl verwendet werden, erhält man die ebenfalls in Tabelle II aufgeführten Ester der Formel VI_a (R' = CH₃).

Tabelle II

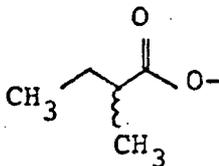
NMR(CDCl₃, δ)

7,10 (t, 2, J=8Hz, p-FPh-)

8,03 (dd, 2, J=5, 8Hz, p-FPh-)



2,02 (s, 3, CH₃CO₂⁻)



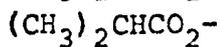
1,19 (d, J=7Hz, α-CH₃ Ester)

1,21 (d, J=7Hz, α-CH₃ Ester)

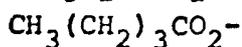
Total 3H



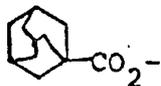
0,83 (d, 6, J=6Hz, (CH₃)₂CH-)



1,13 (d, 6, J=6Hz (CH₃)₂CH)



0,95 (t, 3, J=7Hz, CH₃-(CH₂)₃-)



1,60-2,08 (m, 15, Adamantyl)

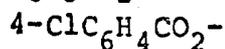
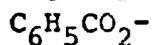
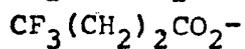
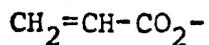
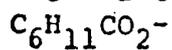
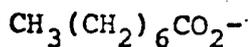
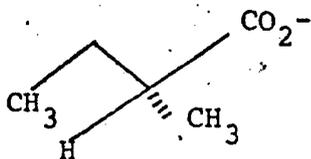
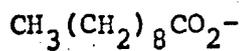
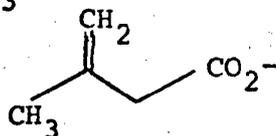
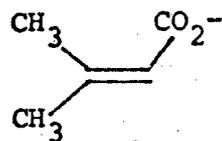
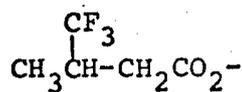
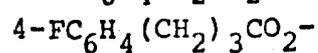
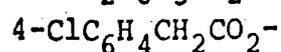
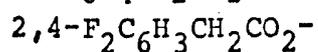
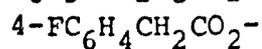
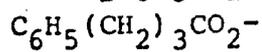
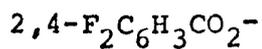


Tabelle II (Forts.)



NMR(CDCl₃, δ)



Stufe C: Herstellung von 6(R)-[2-(8'(S)-2'',2''-Dimethylpropanoyloxy-2'(S),6'(R)-dimethyl-1',2',6',7',8',8'a(R)-hexahydronaphthyl-1'(S))-äthyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on, I_a (R'=CH₃)

Eine Lösung von 10,0 g (31,7 mMol) Bu₄N⁺F⁻·3H₂O und 2,4 ml (2,5 g, 42,3 mMol) Essigsäure in 50 ml Tetrahydrofuran wird mit 7,81 g (13,8 mMol) Silyläther VI_a (R' = CH₃) von Stufe B in 50 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das Gemisch wird 18 Stunden bei 20°C unter Stickstoff gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch mit 700 ml Diäthyläther verdünnt und nacheinander mit 2-prozentiger wässriger Salzsäure, Wasser und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Lösung wird über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleiben 6,45 g eines grauweißen Feststoffs. Dieses Material wird aus 100 ml Butylchlorid kristallisiert. Die isolierten Kristalle werden bei 35°C/0,01 mm 4 Stunden getrocknet. Man erhält 4,0 g (72 Prozent d.Th.) der Titelverbindung als nahezu weisse Nadeln vom F. 167,5 bis 170,5°C (unter vermindertem Druck).

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 0,88 (d, 3, J = 7 Hz, CH₃), 1,08 (d, 3, J = 7Hz, CH₃), 1,19 (s, 9, (CH₃)₃C), 2,67 (d, 2, J = 4 Hz, Pyran C₃H's), 4,39 (m, 1, Pyran C₄H), 4,65 (m, 1, Pyran C₆H), 5,36 (m, 1, Naphthalin C₈H), 5,55 (m, 1, Naphthalin C₅H), 5,80 (dd, 1, J = 6, 10 Hz, Naphthalin C₃H), 6,04 (d, 1, J = 10 Hz, Naphthalin C₄H);
HPLC (4,6 mm x 25 cm Partisil 10 PAC, 10% Isopropanol/Hexan, 4 ml/min) Retentionszeit 4,4 min.

C ₂₄ H ₃₆ O ₅	C	H
ber.:	71,25	8,97
gef.:	71,40	8,93

Man verfährt wie in Beispiel 1, Stufe C, verwendet aber anstelle des 2,2-Dimethylpropanoyloxy-silyläthers VI_a (R' = CH₃) eine äquimolare Menge der anderen in Tabelle II aufgeführten Ester der Formel VI_a (R' = CH₃). Man erhält die in Tabelle III angegebenen Ester der Formel I_a (R' = CH₃).

Tabelle III

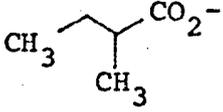
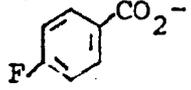
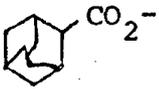
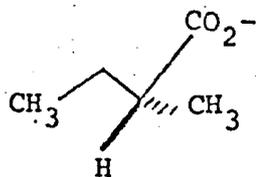
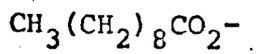
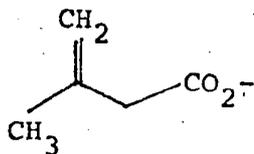
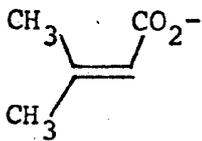
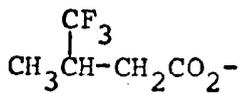
RCO ₂ ⁻	Formel	F. (°C)
	C ₂₄ H ₃₆ O ₅	139-148
	C ₂₆ H ₃₁ FO ₅	119,5-120,5 (unter verminder- tem Druck)
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CO ₂ ⁻	C ₂₄ H ₃₆ O ₅	126-128
(CH ₃) ₂ CHCO ₂ ⁻	C ₂₃ H ₃₄ O ₅	144-147
CH ₃ (CH ₂) ₃ CO ₂ ⁻	C ₂₄ H ₃₆ O ₅	
CH ₃ CO ₂ ⁻	C ₂₁ H ₃₀ O ₅ · 0.1C ₄ H ₉	153-156 (unter verminder- tem Druck)
	C ₃₀ H ₄₂ O ₅ · 0.05C ₆ H ₁₂	155-158
CH ₃ (CH ₂) ₆ CO ₂ ⁻		
C ₆ H ₁₁ CO ₂ ⁻		
CH ₂ =CH-CO ₂ ⁻		
CF ₃ (CH ₂) ₂ CO ₂ ⁻		

Tabelle III (Forts.)

RCO ₂ ⁻	Formel	F. (°C)
C ₆ H ₅ CO ₂ ⁻		
4-ClC ₆ H ₄ CO ₂ ⁻		
2,4-F ₂ C ₆ H ₃ CO ₂ ⁻		
C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ CO ₂ ⁻		
4-FC ₆ H ₄ CH ₂ CO ₂ ⁻		
2,4-F ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ CO ₂ ⁻		
4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ CO ₂ ⁻		
4-FC ₆ H ₄ (CH ₂) ₃ CO ₂ ⁻		



Beispiel 2

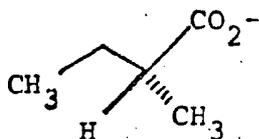
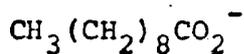
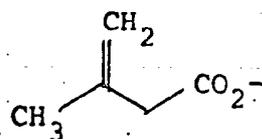
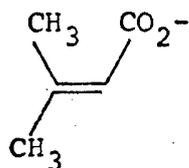
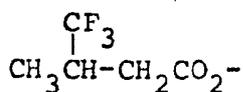
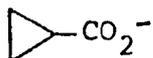
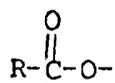
6(R)-[2-(8'(S)-Phenylacetoxy-2'(S),6'(R)-dimethyl-1',
2',6',7',8',8a'(R)-hexahydronaphthyl-1'(S))-äthyl]-4-(R)-
hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

Stufe A: Herstellung von 6(R)-[2-(8'(S)-Phenylacetoxy-
2'(S),6'(R)-dimethyl-1',2',6',7',8',8'a(R)-
hexahydronaphthyl-1'(S))-äthyl]-4(R)-dimethyl-
tert-butylsilyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-
pyran-2-on., VI_a (R'=CH₃)

Eine Lösung von 434 mg (1,0 mMol) des Alkohols V_a (R' = CH₃) von Beispiel 1, Stufe A, 204 mg (1,5 mMol) Phenyllessigsäure und 309 mg (1,5 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 10 ml Dichlormethan wird mit 22 mg (0,15 mMol) 4-Pyrrolidino-pyridin behandelt und bei 20°C unter Stickstoff gerührt. Nach 3 Tagen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird in 25 ml Diäthyläther suspendiert und filtriert. Das nach dem Eindampfen des Filtrats erhaltene viskose Öl wird an einer mit Kieselgel (230 bis 400 mesh) gepackten Säule der Abmessungen 3 x 15 cm chromatographiert. Nach Elution (unter Luftdruck) mit Äther/Hexan (1 : 1 Vol./Vol.) erhält man 460 mg (83 Prozent d.Th.) der Titelverbindung in Form eines viskosen Öls.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 0,10 (s, 6, (CH₃)₂Si), 0,90 (s, 9, (CH₃)₃CSi), 3,58 (s, 2, PhCH₂-) 5,34 (m, 1, Naphthalin C₈H), 7,30 (s, 5, Ph).

Man verfährt wie in Beispiel 2, Stufe A, verwendet aber anstelle von Phenyllessigsäure äquimolare Mengen der in Tabelle IV aufgeführten organischen Säuren der Formel R-COH. Man erhält die in Tabelle IV angegebenen Ester der Formel VI_a (R' = CH₃).

Tabelle IV

NMR(CDCl₃, δ)

0,78-1,02 (m, 4, Cyclopropan.)

1,04 (d, 3, J=7Hz, CH₃CHCF₃)

1,88 (s, 3, CH₃C=C)

2,17 (d, 3, J=2Hz, CH₃C=C)

5,68 (brs, 1, C=CH-)

1,80 (s, 3, CH₃C=C)

4,86, 4,92 (s, 2, CH₂=C)

0,87 (m, 3, CH₃(CH₂)₈CO₂⁻)

1,25 (m, 14, CH₃(CH₂)₇CH₂CO₂⁻)

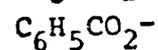
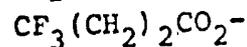
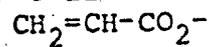
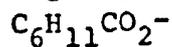
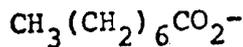
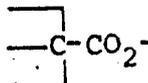
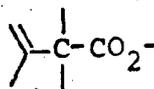
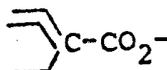
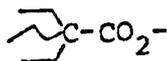
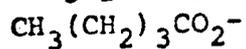
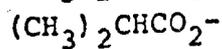
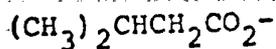
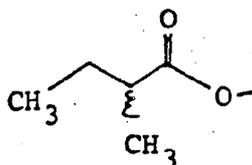
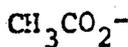
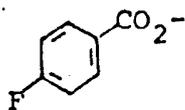
Tabelle IV (Forts.)NMR(CDCl₃, δ)

Tabelle IV (Forts.)

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{O} \end{array}$	<u>NMR(CDCl₃, δ)</u>
4-ClC ₆ H ₄ CO ₂ ⁻	
2,4-F ₂ C ₆ H ₃ CO ₂ ⁻	
C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ CO ₂ ⁻	
4-FC ₆ H ₄ CH ₂ CO ₂ ⁻	
2,4-F ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ CO ₂ ⁻	
4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ CO ₂ ⁻	
4-FC ₆ H ₄ (CH ₂) ₃ CO ₂ ⁻	

Stufe B: Herstellung von 6(R)-[2-(8'(S)-Phenylacetoxy-2'(S),6'(R)-dimethyl-1',2',6',7',8',8'a(R)-hexahydronaphthyl-1'(S))-äthyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on, I_a (R'=CH₃)

Man verfährt im wesentlichen wie in Beispiel 1, Stufe C, verwendet aber anstelle der Propanoyloxyverbindung eine äquimolare Menge der Phenylacetoxyverbindung von Beispiel 2, Stufe A. Man erhält die Titelverbindung vom F. 109 bis 112°C.

Man verwendet die anderen, in Beispiel 2, Stufe A, (Tabelle IV) beschriebenen Ester der Formel VI_a (R' = CH₃) und verfährt sodann wie in Beispiel 2, Stufe B. Man erhält die in Tabelle V aufgeführten Ester der Formel I_a (R' = CH₃).

Tabelle V

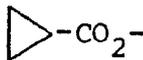
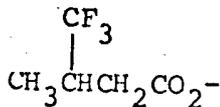
<u>RCO₂</u>	<u>Formel</u>	<u>F. (C°)</u>
	C ₂₃ H ₃₂ O ₅	116-119
	C ₂₄ H ₃₃ F ₃ O ₅	110-113

Tabelle V (Forts.)

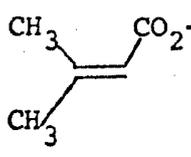
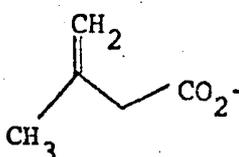
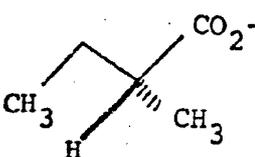
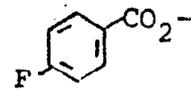
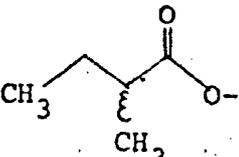
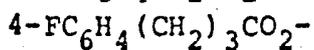
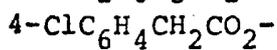
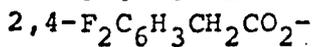
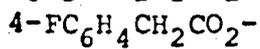
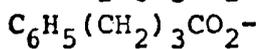
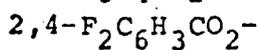
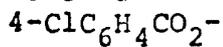
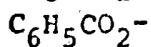
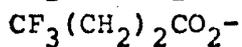
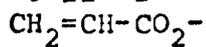
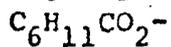
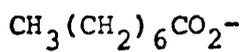
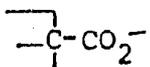
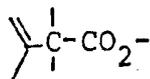
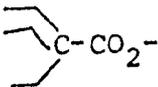
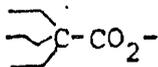
<u>RCO₂</u>	<u>Formel</u>	<u>F. (°C)</u>
	$C_{24}H_{34}O_5$	113-118
	$C_{24}H_{34}O_5$	116-119
$CH_3(CH_2)_8CO_2^-$	$C_{29}H_{46}O_5$	(Wachs)
	$C_{24}H_{36}O_5$	126-129
		
$CH_3CO_2^-$		
		
$(CH_3)_2CHCH_2CO_2^-$		
$(CH_3)_2CHCO_2^-$		
$CH_3(CH_2)_3CO_2^-$		

Tabelle V (Forts.)

RCO₂FormelF. (°C)

Beispiel 3

6(R)-[2-(8'(S)-2"-Äthyl-2"-methylbutyryloxy-2'(S)-6'(R)-dimethyl-1',2',6',7',8',8'a(R)-hexahydronaphthyl-1'(S))-äthyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

Stufe A: Herstellung von 6(R)-[2-(8'(S)-2"-Äthyl-2"-methylbutyryloxy-2'(S)-6'(R)-dimethyl-1',2',6',7',8',8'a(R)-hexahydronaphthyl-1'(S))-äthyl]-4(R)-(dimethyl-tert-butylsilyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on. VI_a (R'=CH₃)

3,0 g (20 mMol) 2-Äthyl-2-methylbutyrylchlorid werden unter Rühren mit einem Magnetrührer zu einer Lösung von 2,17 g (5 mMol) des Alkohols V_a (R' = CH₃) und 74 mg 4-Pyrrolidinopyridin in 20 ml Pyridin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 9 Stunden unter Stickstoff bei 100°C gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch mit 500 ml Diäthyläther verdünnt und mit 1 n HCl bis zur sauren Reaktion der Waschflüssigkeit und sodann 3 mal mit je 50 ml Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird die Lösung filtriert und eingedampft. Man erhält 4,2 g eines braunen Öls. Dieses Öl wird an einer mit Kieselgel (230 bis 400 mesh) gepackten Säule der Abmessungen 6 x 15 cm chromatographiert. Nach Elution (unter Luftdruck) mit Äther/Hexan (1 : 1 Vol./Vol.) erhält man 2,6 g (95 Prozent d.Th.) der Titelverbindung in Form eines viskosen gelben Öls.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 0,08 (s, 6, (CH₃)₂Si), 0,9 (s, 9, (CH₃)₃CSi), 2,57 (d, 2, J = 4 Hz, Pyran C₃H's), 4,30 (m, 1, Pyran C₄H), 4,63 (m, 1, Pyran C₆H), 5,42 (m, 1, Naphthalin C₈H), 5,53 (m, 1, Naphthalin C₅H), 5,78 (dd, 1, J = 6 Hz, 10 Hz, Naphthalin C₃H), 6,03 (d, 1, J = 10 Hz, Naphthalin C₄H).

Man verfährt im wesentlichen wie in Beispiel 3, Stufe A, verwendet aber anstelle von 2-Äthyl-2-methylbutyrylchlorid äquimolare Mengen der in Tabelle VI aufgeführten Säurechloride der Formel R-COCl. Man erhält die Ester der in Tabelle VI aufgeführten Formel VI_a (R' = CH₃).

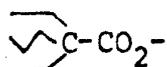
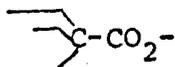
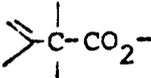
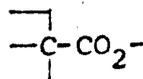
Tabelle VI

$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$	<u>NMR(CDCl₃,)</u>
	0,87 (m, 9, CH ₃ CH ₂ CH ₂ (CH ₃ CH ₂) ₂ CCO ₂)
	0,78 (t, 9, J=7Hz, (CH ₃ CH ₂) ₃ CCO ₂) 1,48 (q, 6, J=7Hz, (CH ₃ CH ₂) ₃ CCO ₂)
	1,28 (s, 6, (CH ₃) ₂ CCO ₂) 2,20 (s, 3, CH ₃ -C=CH ₂) 3,86 (m, 2, CH ₂ =C)
	1,12 (s, 6, (CH ₃) ₂ CCO ₂) 0,83 (t, 3, (CH ₃ CH ₂)CCO ₂)

Stufe B: Herstellung von 6(R)-[2-(8'(S)-2"-Äthyl-2"-methylbutyryloxy-2'(S)-6'(R)-dimethyl-1',2',6',7',8',-8'a-(R)-hexahydronaphthyl-1'(S))-äthyl]-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on

Man verfährt im wesentlichen wie in Beispiel 1, Stufe C oder Beispiel 2, Stufe B, verwendet aber als Ausgangsmaterial den Silyläther von Beispiel 3, Stufe A. Man erhält die Titelverbindung vom F. 111 bis 113°C (C₂₆H₄₀O₅).

In ähnlicher Weise werden die in Tabelle VII aufgeführten Ester der Formel I_a hergestellt, wobei man die anderen in Tabelle VI angegebenen Ester der Formel VI_a (R' = CH₃) als Ausgangsmaterialien verwendet.

Tabelle VII		
<u>RCO₂⁻</u>	<u>Formel</u>	<u>F. (°C)</u>
	C ₂₈ H ₄₄ O ₅	81-83
	C ₂₇ H ₄₂ O ₅	129-132
	C ₂₆ H ₃₈ O ₅	75-78
	C ₂₅ H ₃₈ O ₅	135-138

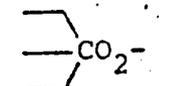
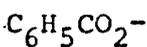
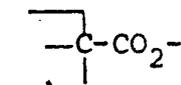
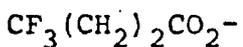
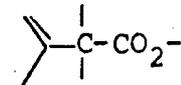
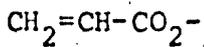
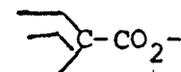
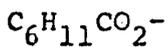
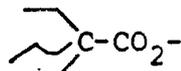
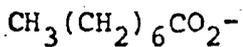
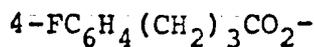
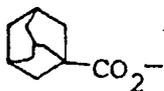
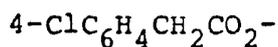
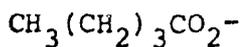
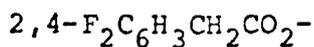
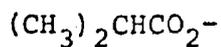
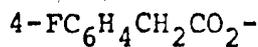
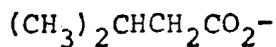
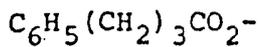
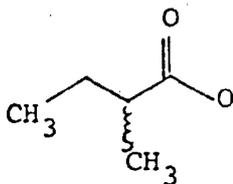
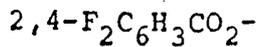
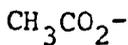
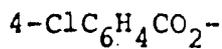
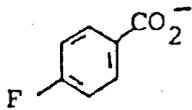
Man verfährt wie in Beispiel 1, Stufe A, anschliessend wie in Beispiel 1, Stufen B und C oder Beispiel 2 oder 3, Stufen A und B, verwendet aber anstelle des Diols der Formel IV_a (R' = CH₃) von Beispiel 1, Stufe A die entsprechenden Diole der Formel IV_a (R' = H) oder IV_{b, c, d} oder _e (R' = H oder CH₃). Man erhält nacheinander die Silyläther der Formel V_a (R' = H) oder V_{b, c, d} und _e (R' = H oder CH₃), die Ester der Formel VI_a (R' = H) oder VI_{b, c, d} und _e (R' = H oder CH₃) und die neuen Ester der Formel I_a (R' = H) oder I_{b, c, d} und _e (R' = H oder CH₃) gemäss dem Reaktionsschema A, wobei die Reste

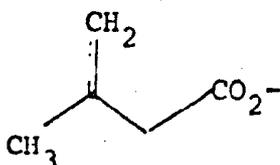
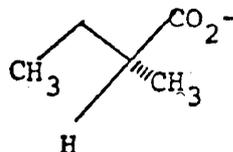
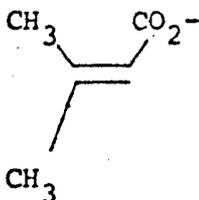
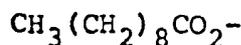
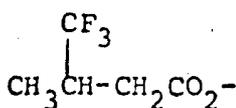


deutungen haben:

16449Y

- 47 - 227405 0





Beispiel 4

Herstellung von 6(R)-[2-[8(S)(2"-Äthyl-2"-methylbutyryl-
oxy)-2'(S),6'(S)-dimethyl-1',2',3',4',4'a(S),5',6',7',8',
8'a(S)-decahydronaphthyl-1'(S)]-äthyl]-4(R)hydroxy-3,4,5,6-
tetrahydro-2H-pyran-2-on, I_e (R'=CH₃)

Stufe A: Herstellung von 6(R)-[2-(8'(S)hydroxy-2'(S),
6'(S)dimethyl-1',2',3',4',4'a(S),5',6',7',8',
8'a(S)-decahydronaphthyl-1'(S)]-äthyl]-4(R)-
hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on IV_e
(R'=CH₃)

Eine Lösung von 2,0 g (6,2 mMol) des Alkohols IV_a (R' = CH₃)
in 100 ml Essigsäureäthylester wird in Gegenwart von 1 g
Platinoxid bei einem Druck von 2,8 kg/cm² (40 psi) hydriert,
bis eine Wasserstoffaufnahme von 2 Moläquivalenten festge-
stellt wird. Der Katalysator wird abfiltriert. Der nach dem
Eindampfen des Filtrats zur Trockne erhaltene weisse Fest-
stoff (1,9 g) wird an einer mit Kieselgel (230 bis 400 mesh)
gepackten Säule der Abmessungen 6 x 20 cm chromatographiert.
Nach Elution (unter Druck) mit Aceton/Methylenchlorid (3:7
Vol./Vol.) erhält man 1,0 g (50 Prozent d.Th.) der Titelver-
bindung als farblosen Feststoff.

Eine Analysenprobe wird hergestellt, indem man einen Teil des Materials aus Chloroform kristallisiert. Man erhält einen watteartigen Feststoff vom F. 166 bis 168°C.

Stufe B: Herstellung von $6(R)-[2-(8'(S)\text{-Hydroxy-}2'(S), 6'(S)\text{-dimethyl-}1', 2', 3', 4', 4'a(S), 5', 6', 7', 8', 8'a(S)\text{-decahydronaphthyl-}1'(S)\text{-äthyl})-4(R)\text{-}(\text{dimethyl-tert-butylsilyloxy})_3, 4, 5, 6\text{-tetrahydro-}2H\text{-pyran-}2\text{-on}]$, V_e ($R' = \text{CH}_3$)

Eine Lösung von 1,0 g (3,1 mMol) des Alkohols IV_e ($R' = \text{CH}_3$), 1,05 g (15,4 mMol) Imidazol und 1,16 g (7,7 mMol) tert.-Butyldimethylchlorsilan in 20 ml N,N-Dimethylformamid wird 18 Stunden bei 20°C unter Stickstoff gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 200 ml Äther verdünnt und nacheinander mit Wasser, 2-prozentiger wässriger Salzsäure und Kochsalzlösung gewaschen. Die Ätherlösung wird über MgSO_4 getrocknet und zur Trockne eingedampft. Man erhält 1,8 g eines weissen Feststoffs, der an einer mit Kieselgel (230 bis 400 mesh) gepackten Säule der Abmessungen 6 x 20 cm chromatographiert wird. Nach Elution unter Luftdruck mit Aceton/Methylenchlorid (1:19 Vol./Vol.) erhält man 1,0 g (74 Prozent d.Th.) der Titelverbindung als weissen Feststoff vom F. 136 bis 138°C.

Stufe C: Herstellung von $6(R)-\{2[8'(S)(2''\text{-Äthyl-}2''\text{-methylbutyryloxy})-2'(S), 6'(S)\text{-dimethyl-}1', 2', 3', 4', 4'a(S), 5', 6', 7', 8', 8'a(S)\text{-decahydronaphthyl-}1'(S)]\text{-äthyl}\}-4(R)\text{-}(\text{dimethyl-tert-butylsilyloxy})_3, 4, 5, 6\text{-tetrahydro-}2H\text{-pyran-}2\text{-on}$; VI_e ($R' = \text{CH}_3$)

Verwendet man eine äquimolare Menge des Alkohols V_e ($R' = CH_3$) anstelle des Alkohols V_a ($R' = CH_3$) in Stufe A von Beispiel 3 und verfährt man gemäss dem Verfahren von Stufe A so erhält man eine entsprechende Menge der Titelverbindung VI_e ($R' = CH_3$) als gelbes Öl.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): 0,08 (s, 6, $(CH_3)_2Si$), 0,90 (s, 9, $(CH_3)_3CSi$), 1,13 (s, 6, $(CH_3)_2CO_2$), 2,63 (m, 2, Pyran C_3H 's), 4,33 (m, 1, Pyran C_4H), 4,60 (m, 1, Pyran C_6H), 5,23 (m, 1, Naphthalin C_8H).

Stufe D: Herstellung von $6(R)-\{2-[8'(S)(2''-Äthyl-2''-methylbutyryloxy)-2'(S),6(S)-dimethyl-1',2',3',4',4'a(S),5',6',7',8',8'a(S)-decahydronaphthyl-1'(S)]-äthyl\}-4(R)-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on$, I_e ($R' = CH_3$)

Verwendet man im Verfahren von Stufe C von Beispiel 1 eine äquimolare Menge des Silyläthers VI_e ($R' = CH_3$) von Beispiel 4, Stufe C anstelle des Silyläthers von Stufe C von Beispiel 1, so erhält man eine entsprechende Menge der Titelverbindung als Feststoff.

Eine Analysenprobe wird durch Umkristallisieren des Materials aus Hexan hergestellt. Man erhält weisse Nadeln vom F. 146 bis 147°C.

Man verfährt im wesentlichen wie in Beispiel 4, Stufe A bis D, verwendet aber anstelle des Diols der Formel IV_a ($R' = CH_3$) in Stufe A eine äquimolare Menge des Diols der Formel IV_a ($R' = H$). Man erhält nacheinander die Verbindungen: IV_e ($R' = H$) in

Stufe A; V_e ($R' = H$) in Stufe B; VI_e ($R' = H$) in Stufe C;
und I_e ($R' = H$) in Stufe D.

Beispiel 5

$6(R)-\{2-[8'(S)-(2''\text{-Äthyl-2''-methylbutyryloxy})-2'(S),$
 $6'(R)\text{-dimethyl-1',2',3',4',6',7',8'a(S)-octahydro-}$
 $\text{naphthyl-1'(S)-äthyl}\}-4(R)\text{-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-}$
 $2H\text{-pyran-2-on}, I_b (R'=CH_3)$

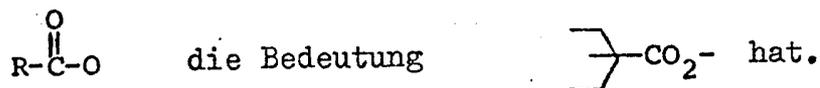
Stufe A: Herstellung von $6(R)-[2-(8'(S)\text{-Hydroxy-2'(S),}$
 $6'(R)\text{-dimethyl-1',2',3',4',6',7',8'a(S)-}$
 $\text{octahydronaphthyl-1'(S)-äthyl}]-4(R)\text{hydroxy-}$
 $3,4,5,6\text{-tetrahydro-2H-pyran-2-on}, IV_b (R'=CH_3)$

Man verfährt im wesentlichen wie bei der Herstellung des Ausgangsmaterials IV_a ($R' = CH_3$), das durch Hydrolyse von MK-803 durch 56-stündiges Erwärmen unter Rückfluss mit wässrigem $LiOH \cdot H_2O$ hergestellt wird, verwendet aber anstelle von MK-803 eine äquimolare Menge der Verbindung III_b ($R' = CH_3$). Man erhält in vergleichbarer Ausbeute die Titelverbindung IV_b ($R' = CH_3$) vom F. 136 bis 139°C.

Man verfährt wie in Beispiel 4, Stufen B, C und D, verwendet aber anstelle der Verbindung IV_e ($R' = CH_3$) in Stufe B eine äquimolare Menge der Verbindung IV_b ($R' = CH_3$) von Stufe A dieses Beispiels. Man erhält in zu Beispiel 4 vergleichbaren Ausbeuten folgende Verbindungen:

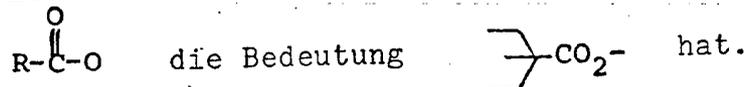
Stufe B: 6(R)-[2-(8'(S)-Hydroxy-2'(S),6'(R)-dimethyl-1',2',3',4',6',7',8'a(S)-octahydronaphthyl-1'(S)-äthyl]-4(R)-(dimethyl-tert-butylsilyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on, V_b ($R' = CH_3$),
F. 140-142°C.

Stufe C: 6(R)-{2-[8'(S)-(2"-Äthyl-2"-methylbutyryloxy)-2'(S),6'(R)-dimethyl-1',2',3',4',6',7',8'a(S)-octahydronaphthyl-1'(S)]-äthyl}-4(R)-(dimethyl-tert-butylsilyloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on, $VI_{(b)}$ ($R' = CH_3$) wobei

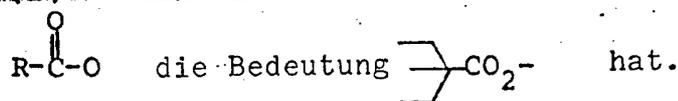


Stufe D: 6(R)-{2-[8'(S)-(2"-Äthyl-2"-methylbutyryloxy)-2'(S),6'(R)-dimethyl-1',2',3',4',6',7',8'a(S)-octahydronaphthyl-1'(S)]-äthyl}-4(R)hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-on, I_b ($R' = CH_3$)
F. 129-131°C.

wobei



Man verfährt im wesentlichen wie in Beispiel 5, verwendet aber als Ausgangsmaterial die Verbindungen III_b ($R' = H$) oder III_c , III_d oder III_e ($R' = H$ oder CH_3) anstelle der Verbindung III_b ($R' = CH_3$) als Ausgangsmaterial. Man erhält die Verbindungen IV_b ($R' = H$), oder IV_c , d , e ($R' = H$ oder CH_3), V_b ($R' = H$) oder V_c , d , e ($R' = H$ oder CH_3), VI_b ($R' = H$) oder VI_c , d , e ($R' = H$ oder CH_3) und I_b ($R' = H$) oder I_c , d , e ($R' = H$ oder CH_3), wobei



Beispiel 6

Typische Präparate werden hergestellt, indem man Hartgelatine-kapseln der Grösse 0 mit 3,125, 6,25, 12,5, 25 oder 50 mg von einer der erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen, beispielsweise die Produkte von Beispiel 3, Stufe B, Beispiel 1, Stufe C oder Beispiel 2, Stufe B und eine ausreichende Menge an fein verteilter Lactose bis zu einem Gesamtkapselgehalt von etwa 580 bis 590 mg füllt.

Berlin, den 10.7.1981

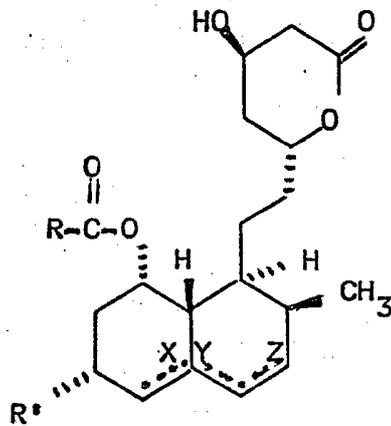
AP C 07 D/227 405/0

58 753/12

- 54 - 227405 0

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



in der

R' H oder CH₃ bedeutet,

R (1) geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₁₀-Alkyl,
ausgenommen 2-(S)-Butyl,

(2) C₃₋₁₀-Cycloalkyl,

(3) C₂₋₁₀-Alkenyl,

(4) C₁₋₁₀-CF₃-substituiertes Alkyl,

(5) Phenyl,

(6) Halogenphenyl,

(7) Phenyl-C₁₋₃-alkyl,

(8) substituiertes Phenyl-C₁₋₃-alkyl,

wobei der Substituent Halogen, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-
Alkoxy ist, bedeutet,

die punktierten Linien bei X, Y und Z gegebenenfalls

vorhandene Doppelbindungen bedeuten, wobei diese

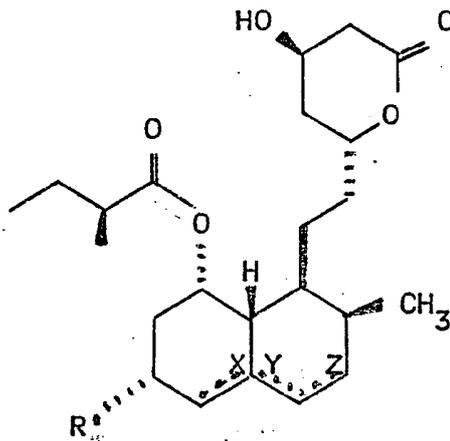
Doppelbindungen, falls vorhanden, entweder als Kom-

bination von X und Z oder einzeln als X, Y oder Z vor-

liegen,

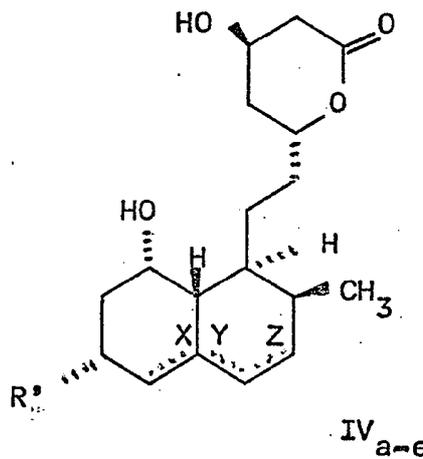
227405 0

gekennzeichnet dadurch, daß man
1) eine Verbindung der Formel



mit einem Alkalimetallhydroxid in einem protischen Lösungsmittel erwärmt und anschließend ansäuert und lactonisiert.

2) die erhaltene Verbindung der Formel IV_{a-e}



mit tert.-Butyldimethylchlorsilan unter inerter Atmosphäre

bei Umgebungstemperatur in Gegenwart eines Säureakzeptors umgesetzt,

3) die erhaltene 4-tert.-Butyldimethylsilyloxyverbindung acyliert, indem man sie

a) in Lösung mit einem Säurechlorid RCOCl in Pyridin in inerter Atmosphäre in Gegenwart eines Acylierungskatalysators rührt oder

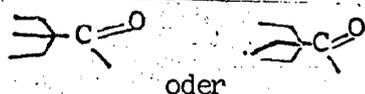
b) in Lösung bei Umgebungstemperatur mit einer Säure RCOOH und N,N' -Dicyclohexylcarbodiimid in Gegenwart eines Acylierungskatalysators rührt und

4) die Silylgruppe durch Rühren bei Umgebungstemperatur in Tetrahydrofuran in Gegenwart von 3 Äquivalenten Tetrabutylammoniumfluorid und 4 Äquivalenten Essigsäure pro 1 Äquivalent Silylverbindung entfernt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, dass $\text{R}' \text{CH}_3$ bedeutet.

3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, dass R verzweigtes C_{3-10} -Alkyl, ausgenommen 2(S)-Butyl, bedeutet.

4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, dass man Verbindungen herstellt, in denen $\text{R}-\text{C}=\text{O}$ die Bedeutungen



hat.

5. Verfahren nach Punkt 1, 2, 3 oder 4, gekennzeichnet dadurch, dass an keiner der Stellen X, Y und Z eine Doppelbindung vorhanden ist.

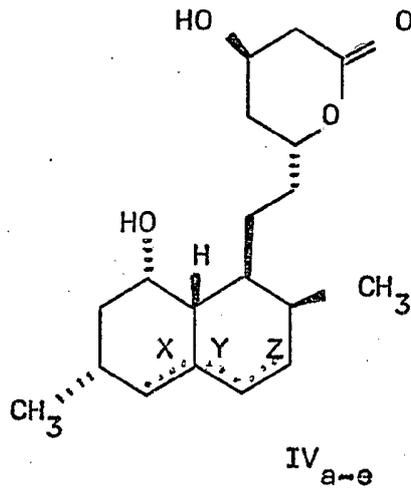
227405 0

AP C 07 D/227 405/0

- 57 -

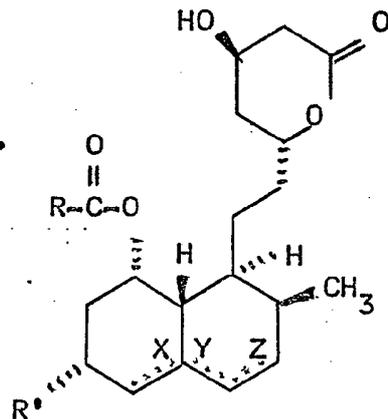
58 753/12

6. Verfahren nach Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der Formel



herstellt.

7. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der Formel herstellt



in der R

- (1) geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₁₀-Alkyl, ausgenommen 2-(S)-Butyl,
- (2) C₃₋₁₀-Cycloalkyl,
- (3) C₂₋₁₀-Alkenyl,

227405 0

AP C 07 D/227 405/0

- 58 -

58 753/12

(4) C_{1-10} - CF_3 -substituiertes Alkyl,

(5) Phenyl,

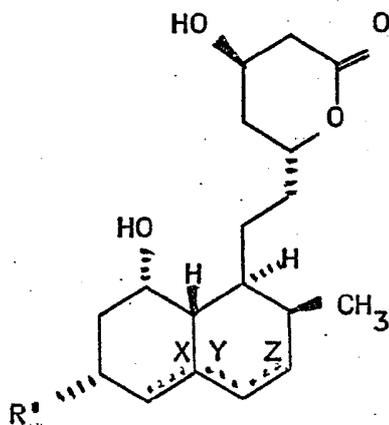
(6) Halogenphenyl,

(7) Phenyl- C_{1-3} -alkyl,(8) substituiertes Phenyl- C_{1-3} -alkyl,

wobei der Substituent Halogen, C_{1-3} -Alkyl oder C_{1-3} -Alkoxy ist, bedeutet und

die punktierten Linien bei X, Y und Z gegebenenfalls vorhandene Doppelbindungen bedeuten, wobei diese Doppelbindungen, falls vorhanden, entweder als Kombination von X und Z oder einzeln als X, Y oder Z vorliegen, gekennzeichnet dadurch, daß man

1) eine Verbindung der Formel



mit tert.-Butyldimethylchlorsilan unter inerter Atmosphäre bei Umgebungstemperatur in Gegenwart eines Säureakzeptors umsetzt,

2) die erhaltene 4-tert.-Butyldimethylsilyloxyverbindung acyliert, indem man sie

- a) in Lösung mit einem Säurechlorid RCOCl in Pyridin in inerter Atmosphäre in Gegenwart eines Acylierungskatalysators rührt oder
- b) in Lösung bei Umgebungstemperatur mit einer Säure RCOOH und N,N' -Dicyclohexylcarbodiimid in Gegenwart eines Acylierungskatalysators rührt und
- 3) die Silylgruppe durch Rühren bei Umgebungstemperatur in Tetrahydrofuran in Gegenwart von 3 Äquivalenten Tetrabutylammoniumfluorid und 4 Äquivalenten Essigsäure pro 1 Äquivalent Silylverbindung entfernt.
8. Verfahren nach Punkt 7, gekennzeichnet dadurch, dass R' CH_3 bedeutet.
9. Verfahren nach Punkt 7, gekennzeichnet dadurch, dass R verzweigtes C_{3-10} -Alkyl, ausgenommen 2-(S)-Butyl bedeutet.
10. Verfahren nach Punkt 7, gekennzeichnet dadurch, dass R 1-Äthyl-1-methylpropyl oder 1,1-Diäthylpropyl bedeutet.
11. Verfahren nach Punkt 7, 8, 9 oder 10, gekennzeichnet dadurch, dass an keiner der Stellen X, Y oder Z eine Doppelbindung vorhanden ist.
- - - - -