



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 56303

(13) C2

(51) 7 C07D309/30

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СИМВАСТАТИНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ

1

2

(21) 2000095504

(22) 24 02 1999

(24) 15 05 2003

(86) PCT/SI99/00006, 24 02 1999

(31) P-9800057

(32) 26 02 1998

(33) SI

(46) 15 05 2003, Бюл. №5, 2003 р.

(72) Жупанчич Силво, SI, Штімак Антон, SI,
Гндовек Йозе, SI

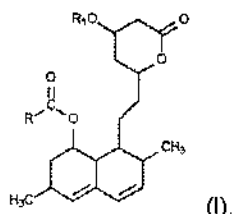
(73) КРКА, ТОВАРНА, ЗДРАВІЛ, Д.Д., SI

(56) US, 4444784, A, 24 04 1984

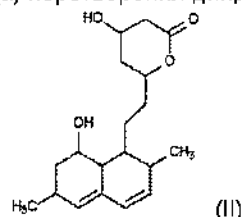
EP, 0287340, A, 19 10 1988

EP, 0033538, A, 12 08 1981

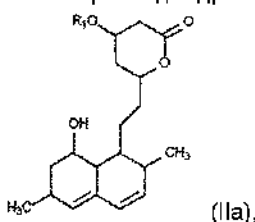
(57) 1 Спосіб одержання сполуки формули (I)

де R означає алкіпну групу з 1-12 атомами вуглецю і R₁ означає захисну групу або H,
що включає

(a) перетворення дигідроксилактону формули (II)



на захищений дигідроксилактон формули (IIa),

де R₁ означає захисну групу,(b) ацилювання захищеного дигідроксилактону формули (IIa) з одержанням сполуки (I), де R₁ означає захисну групу, і(c) необов'язкове вилучення захисної групи R₁ з одержанням сполуки (I), де R₁ означає H, і в якому стадії (a) і/або (b) проводять в присутності N-метилімідазолу

2 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що N-метилімідазол використовують в кількості, достатній для розчинення дигідроксилактону (II) і захищеного дигідроксилактону (IIa) відповідно при температурі проведення реакції

3 Спосіб за п. 1 або 2, який відрізняється тим, що захисна група, яку використовують як R₁, являє собою силіпну групу і, зокрема, триалкілсиліпну групу4 Спосіб за будь-яким з пп. від 1 до 3, який відрізняється тим, що як захисну групу R₁ використовують трет-бутилдиметилсиліпну групу5 Спосіб за будь-яким з пп. від 1 до 4, який відрізняється тим, що на стадії (b) захищений дигідроксилактон формули (IIa) ацилюють активованою формою кислоти формули (III)
R-CO-OH (III)

і R є таким, як визначено в п. 1

6 Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що як активовану форму кислоти (III) використовують галогенангідрид кислоти формули (IIa)
R-CO-галоген (IIa)чи ангідрид кислоти формули (IIIb)
(R-CO)₂O (IIIb)

7 Спосіб за п. 6, який відрізняється тим, що як галогенангідрид кислоти використовують хлорангідрид кислоти

8 Спосіб за будь-яким з пп. від 1 до 7, який відрізняється тим, що по закінченні стадії (b) до реакційної суміші додають алифатичний спирт із 1-8 атомами вуглецю

9 Спосіб за п. 8, який відрізняється тим, що як алифатичний спирт використовують метанол

10 Спосіб за будь-яким з пп. від 1 до 9, який відрізняється тим, що стадії (a) і (b) проводять як реакцію в одній посудині без виділення захищеного дигідроксилактону (IIa)

11 Спосіб за будь-яким з пп. від 1 до 10, який відрізняється тим, що стадії (a) і/або (b) проводять при температурі від приблизно 0 до приблизно 30°C

(13) C2

(11) 56303

(19) UA

12 Спосіб за будь-яким з пп від 1 до 11, який відрізняється тим, що R означає алкільну групу з 5

атомами вуглецю, більш прийнятно $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C(CH}_3)_2\text{-}$

Даний винахід належить до галузі органічної хімії, до способу одержання інгібітора гідроксиметилглутарил-CoA-редуктази - симвастатину та його похідних

Симвастатин є напівсинтетичним аналогом природного продукту ферментації ловастатину, що містить 2-метилбутиратний боковий ланцюг у положенні 8 гексагідронафталінової циклічної системи. Виявлено, що заміна 2-метилбутиратної групи на 2,2-диметилбутиратну групу приводить до більш активних інгібіторів гідроксиметилглутарил-CoA-редуктази (J Med Chem, 1986, 29(5), 849-852).

Раніше одержання симвастатину та його похідних було можливим лише з низьким виходом. Способам, що відповідають попередньому рівню техніки, притаманний той недолік, що по закінченні реакції залишаються великі кількості невикористаних вихідних речовин. Ці вихідні речовини, а також значні кількості небажаних побічних продуктів, що утворилися, приводять до ускладнень при виділенні продукту. Таким чином, необхідний спосіб, у якому ці ускладнення подолано.

Відомі способи одержання симвастатину та його похідних можна в основному поділити відповідно до двох використовуваних синтетичних підходів, а саме, (А) з так званою схемою переетерифікації і (В) із прямим метилюванням метилбутиратного бокового ланцюга.

Приклад першого синтетичного підходу описаний в EP-B-33538. У ньому розкритий п'ятистадійний спосіб, який включає стадії (1) вичерпного омилення ловастатину, (2) перелактонізації, (3) селективного силілування, (4) переацитування, і (5) десилілування. Опубліковані повні виходи, що досягаються при цьому способі, є низькими, а саме лише 48% (J Org Chem 56, 4929 (1991)). Це частково приписується дорівнюючому 69% низькому виходу на стадії селективного силілування (3). Крім того, переацитування (4) проводиться при високій температурі, яка дорівнює 100°C, протягом тривалого часу (18-36 годин) у присутності 4-піролідінопіридину чи діалкіламінопіридину. Такі умови проведення реакції приводять до одержання значної кількості небажаного побічного продукту (ненасиченого лактону), що утворюється внаслідок елімінування трет-бутилдиметилсилілоксильного радикала, наявного в якості захисної групи спирту, від δ-валеролактонового фрагмента. Крім того, наприкінці реакції також залишаються великі кількості вихідного дигідроксилактону і невитраченого хлорангідриду кислоти.

В EP-B-287340 розкрито поліпшений спосіб одержання антигіперхолестеринемічних сполук,

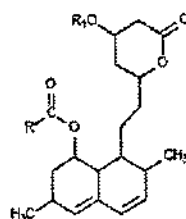
який включає реакцію підходячого хлорангідриду кислоти з бромідом лужного металу, діалкіламінопіридином і полігідронафтиловим спиртом з одержанням відповідного ацилованого продукту. Реакція проводиться при відносно високій температурі, що дорівнює 70°C, так що в кількості близько 1-2% також утворюється побічний продукт-ненасичений лактон. Крім того, для використання в цьому способі більш прийнятним розчинником є піридин, що небезпечний для навколишнього середовища і людини.

Другий синтетичний підхід, пряме алкілювання метилбутиратного бокового ланцюга, розкритий в EP-B-137445 і EP-B-289656. Ці способи включають використання алкіламіду металу і метилгалогеніду. Основним недоліком цих способів є забруднення продукту значною кількістю вихідних речовин, що не прореагували, наприклад, ловастатину. Оскільки симвастатин і ловастатин відрізняються один від одного тільки однією метильною групою, за допомогою звичайних методів поділу дуже важко виділити симвастатин із суміші, що містить обидві ці сполуки. З цієї причини звичайно необхідна додаткова стадія очищення, наприклад, селективний гідроліз ловастатину, що залишився, методом, розкритим у WO 93/16188.

N-Метилпімідазол, який також називається 1-метилпімідазолом, є відомою сполукою, що використовується при ацетилюванні гідроксисполук оцтовим ангідридом (див Anal Chem 50, 1542-1545 (1978)). Однак зі стерично загальмованими спиртами ця реакція дає поганий вихід. У випадку трет-бутилового спирту вихід складає лише 36%.

Крім того, у Anal Chem 52, 572 (1980) показано, що N-метилпімідазол також можна використовувати як каталізатор при ацетилюванні полімерів з кінцевими гідроксильними групами за допомогою оцтового ангідриду.

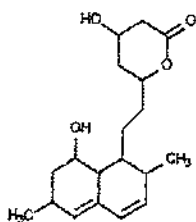
Відповідно до цього винаходу пропонується спосіб одержання сполуки формули (I)



(I)

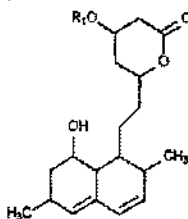
де R означає алкільну групу з 1-12 атомами вуглецю і R1 означає захисну групу чи H, і цей спосіб включає

(а) перетворення дигідроксилактону формули (II)



(II)

на захищений дигідроксилактон формули (IIa), де R_1 означає захисну групу,



(IIa)

(b) ацилювання захищеного дигідроксилактону формули (IIa) з одержанням сполуки (I), де R_1 означає захисну групу, і

(c) необов'язкове вилучення захисної групи R_1 з одержанням сполуки (I) де R_1 означає H, і

в якому стадії (а) і/або (b) проводяться в присутності N-метилімідазолу

Сполуки формули (I) є ефективними антигіперхолестеринемічними сполуками і, зокрема, включають симвастатин. У формулі (I) група R може являти собою розгалужену чи лінійну алкільну групу з 1-12 атомами вуглецю або циклоалкільну групу з 3-10 атомами вуглецю, більш прийнятно алкільну групу з 5 атомами вуглецю, особливо $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-}$

Підходими прикладами захисних груп R_1 є групи, що, як правило, використовуються для селективного захисту гідроксильних груп, такі як силільні групи. Більш прийнятними є триалкілсилільні групи, такі як ізопропілдиметилсилільна, (трифенілметил)диметилсилільна, трет-бутилдифенілсилільна, метилдіізопропілсилільна, трибензилсилільна, триізопропілсилільна, а особливо прийнятним прикладом є трет-бутилдиметилсилільна група

Несподівано було показано, що сполуки (I) можна одержати за допомогою процесу ацилювання, що відповідає даному винаходу, в дуже ефективний спосіб і з високим виходом без утворення значних кількостей небажаного побічного продукту. Виявлено, що особливо гарні результати виходять, коли N-метилімідазол наявний на обох стадіях процесу, (а) і (b). Таким чином, N-метилімідазол, очевидно, діє як каталізатор не тільки на стадії захисту (а), але і на стадії ацилювання (b), що приводить до чудового сумарного виходу

Дигідроксилактон (II), який використовується на стадії (а), можна одержати, наприклад, шляхом гідролізу ловастатину методом, розкритим в EP-B-33538

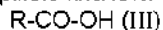
У випадку введення силільної групи, такої як

трет-бутилдиметилна захисна група, вихід на стадії (а) сягає практично 100%. Оскільки на стадії (а) побічний продукт практично не утворюється, можна проводити стадії (а) і (b) як реакцію в одній посудині без виділення захищеного дигідроксилактону (IIa), що утворився. Ця більш прийнятна реалізація даного винаходу значно спрощує одержання цільової сполуки (I). Також виявлено, що через присутність N-метилімідазолу тривалість протікання реакції (а) зменшується і звичайно складає лише від 1,5 до 4 год

N-Метилімідазол більш прийнятно використовувати в кількості, достатній для того, щоб при вибраній температурі реакції розчинявся дигідроксилактон (II) і захищений дигідроксилактон (IIa) відповідно. Тому він може також служити розчинником. З огляду на можливість його застосування на стадіях (а) і (b), немає необхідності замінити розчинник по закінченні стадії (а), що дуже сприятливо при проведенні синтезу в одній посудині

На відміну від відомого рівня техніки стадії (а) і/або (b) можна проводити при низьких температурах, зокрема, у діапазоні від приблизно 0 до приблизно 30°C. Низька температура реакції, особливо при проведенні реакції ацилювання (b) приводить до значного зниження вмісту побічних продуктів, таких як ненасичений лактон. У способах, що відповідають відомому рівню техніки, для проведення стадії ацилювання необхідна температура, що дорівнює 100 або 70°C

Стадію ацилювання (b) більш прийнятне проводити шляхом введення захищеного дигідроксилактону (IIa) у реакцію з піджою активованою формою кислоти формули (III)

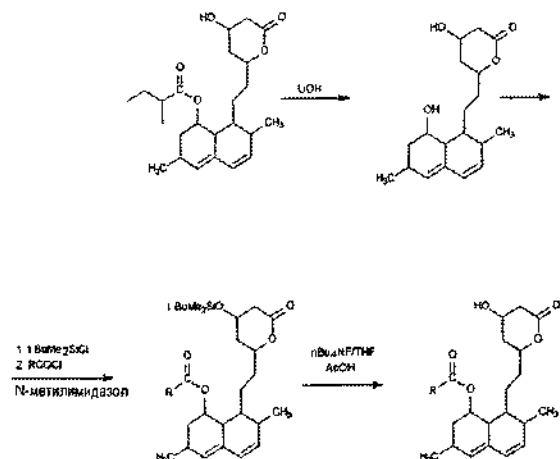


Більш прийнятними активованими формами є ангідриди відповідних кислот або їх галогенангідриди. Ці галогенангідриди кислот і ангідриди кислот наявні у продажу або їх можна одержати з відомих вихідних речовин з використанням стандартних хімічних реакцій

Несподівано було виявлено, що обробка реакційної суміші, отриманої після завершення реакції ацилювання (b), значною мірою полегшується при додаванні до цієї суміші аліфатичного спирту з 1-8 атомами вуглецю, особливо метанолу. Було зроблено припущення, що спирт взаємодіє з активованою кислотою (III), яка не прореагувала, з утворенням відповідного складного ефіру, який легше вилучити

На необов'язковій стадії (c) цього процесу захисну групу R_1 вилучають звичайними способами і одержують відповідну сполуку формули (I), де R_1 означає H, таку як симвастатин. Наприклад, силільні захисні групи можна відщепити за допомогою системи тетрабутиламонійфторид/оцтова кислота, і відповідна процедура описана в EP-B-33538 або шляхом використання ефірату трифториду бору, як це розкрито в EP-A-444888

Більш прийнятний спосіб проведення даного процесу ілюструється такою послідовністю реакцій, що починається з ловастатину



t-Bu - трет-бутил, Me - метил, vBu - n-бутил, Ac - ацетил, THF - тетрагідрофуран

Ловастатин, що використовується у цій послідовності реакцій як вихідна речовина, наявний у продажу або його можна одержати за допомогою відомих способів, наприклад, способів, розкритих в EP-B-22478 чи WO 97/05269. На першій стадії ловастатин гідролізують в умовах, розкритих у EP-B-33538, з одержанням дигідроксилактону (II). Після введення силільної захисної групи й ацилювання в присутності N-метилімідазолу утворюється відповідна сполука (I), її можна перетворити на сполуку (I) без захисної групи, де R₁ означає H, шляхом обробки за допомогою системи тетрабутиламонійфторид/оцтова кислота в тетрагідрофурані.

Основними перевагами цього способу порівняно з відомими способами є високі виходи продукту (I), які звичайно сягають 90-95% (у розрахунку на дигідроксилактон (II)), знижена кількість побічних продуктів, можливість проведення реакції в одній посудині і легкість вилучення надлишку ацилювального реагенту, що здійснюється шляхом додавання спирту до реакційної суміші.

Нижче даний винахід ілюструється прикладами.

Приклади

У цих прикладах зміст визначають за допомогою ВЕРХ (високоєфективної рідинної хроматографії).

При описі спектрів ЯМР використані такі позначення d-дублет, s-синглет, m-мультиплет.

Приклад 1

Одержання 6(R)-[2[8(S)-(2,2-диметилбутирилокси)-2(S),6(R)-диметил-1,2,6,7,8a(R)-гексагідронафтил-1(S)]-етил]-4(R)-трет-бутилдиметилсилілокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-піран-2-ону

1,81м (12ммоль) трет-бутилдиметилхлорсилану додають до розчину 3,2г (10ммоль) відповідного дигідроксилактону формули (II) у N-метилімідазолі, та суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 3,5год. Одержаний розчин охолоджують до 0°C і протягом 20 хвилин додають 5,5мл (39ммоль) 2,2-диметилбутирилхлориду. Суміш перемішують протягом 1год при 0°C і потім протягом 42год при кімнатній температурі. Додають 7мл метанолу та су-

міш перемішують протягом 1год. Одержану суміш розбавляють за допомогою 250мл бутилацетату і промивають 0,7% розчином HCl (300мл) та насиченим розчином NaCl (2x125мл). Об'єднані органічні фази сушать над безводним MgSO₄, фільтрують і випарюють леткі компоненти у вакуумі, одержуючи зазначену сполуку у вигляді ясно-коричневої олії.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) у м.ч. (головні піки): 5,97 (d, 1H, J=9,75Гц), 5,75 (dd, 1H, J=9,75, 6,15Гц), 5,43-5,52 (m, 1H), 5,26-5,35 (m, 1H), 4,48-4,64 (m, 1H), 4,22-4,33 (m, 1H), 2,17-2,65 (m, 5H), 0,70-2,05 (m, 35H, що містить два 3H синглети при 1,11 і 9H синглет при 0,85 м.ч.), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

Чистота продукту, визначена за допомогою ВЕРХ, становить 97-98,5% площі. Вміст ненасиченого побічного продукту складає менше 0,5%. Вміст продукту становить 93%.

Отриману сполуку можна перетворити на сим-вастатин шляхом вилучення силільної захисної групи, здійснюваного у стандартний спосіб.

Приклад 2 (порівняльний приклад)

Щоб продемонструвати перевагу способу, що відповідає цьому винаходу, повторено спосіб, який відповідає відомому рівню техніки, розкритий у прикладі 2 в EP-B-287340.

Одержання

6(R)-[2[8(S)-(2,2-диметилбутирилокси)-2(S),6(R)-диметил-1,2,6,7,8a(R)-гексагідронафтил-1(S)]-етил]-4(R)-трет-бутилдиметилсилілокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-піран-2-ону

Бромід літію (2,08м, 12ммоль, безводний, піданий сушнню у вакуумі протягом 4 дб при 135°C) якнайшвидше додають в атмосфері N₂ до розчину 2,2-диметилбутирилхлориду (1,62мл, 12ммоль) у безводному піридині (7мл). Після зниження температури до 25°C додають розчин відповідного дигідроксилактону, захищеного силільними групами (2,604м, 6ммоль) і 4,4-диметиламінопіридину (0,147м, 1,2ммоль) у піридині (7мл). Суміш перемішують при 70°C протягом 3,5год. Потім суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають у H₂O (70мл) та екстрагують за допомогою 2x70мл етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промивають за допомогою 2x35мл 1,2н розчину HCl, 35мл насиченого розчину NaHCO₃, 35мл насиченого розчину NaCl, сушать над безводним Na₂SO₄, фільтрують і випарюють у вакуумі, одержуючи зазначену сполуку у вигляді ясно-коричневої олії.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃) у м.ч. (головні піки): 5,97 (d, 1H, J=9,75Гц), 5,75 (dd, 1H, J=9,75, 6,15Гц), 5,43-5,52 (m, 1H), 5,26-5,35 (m, 1H), 4,48-4,64 (m, 1H), 4,22-4,33 (m, 1H), 2,17-2,65 (m, 5H), 0,70-2,05 (m, 35H, що містить два 3H синглети при 1,11 і 9H синглет при 0,85 м.ч.), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

Чистота продукту, визначена за допомогою ВЕРХ, становить лише 83% площі, а вміст ненасиченого побічного продукту складає 0,7%. Крім того, виявлено 12% відповідного захищеного дигідроксилактону (формула (IIa)), що свідчить про те, що реакція ацилювання не протікала задовільним чином.

