



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 632**

51 Int. Cl.:  
**C07D 215/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02780087 .9**

96 Fecha de presentación : **14.11.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1466905**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.10.2004**

54 Título: **Procedimiento de producción de éster de ácido oxoheptenoico ópticamente activo.**

30 Prioridad: **14.11.2001 JP 2001-348569**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.09.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**08.09.2011**

73 Titular/es: **NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, Ltd.**  
**7-1, Kandanishiki-cho 3-chome**  
**Chiyoda-ku, Tokyo, JP**

72 Inventor/es: **Horiuchi, Takashi;**  
**Shimizu, Masamichi;**  
**Kondo, Shoichi;**  
**Soejima, Tadashi y**  
**Umeo, Kazuhiro**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

**ES 2 364 632 T3**

**Aviso:** En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

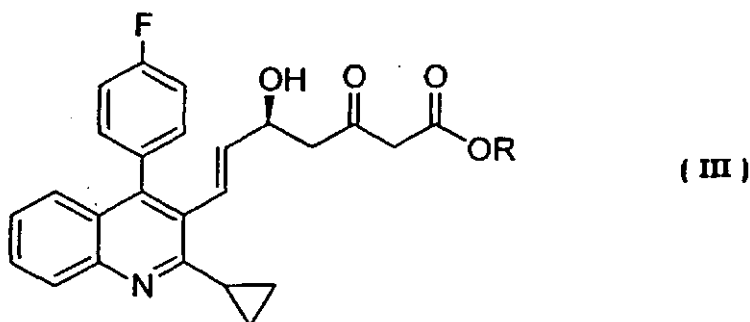
Procedimiento de producción de éster de ácido oxoheptenoico ópticamente activo

**Campo técnico**

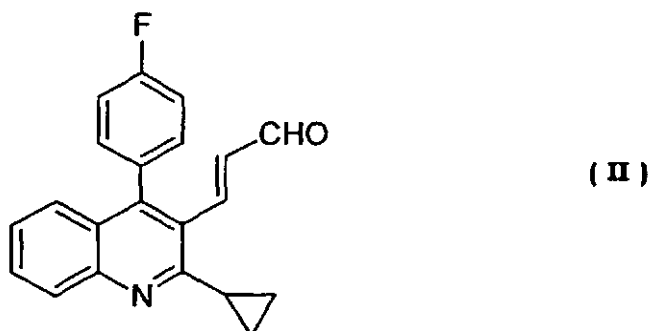
5 La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de un éster de ácido (E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxohept-6-enoico ópticamente activo que es un intermedio para sintetizar sal del ácido (3R,5S,6E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico útil para la prevención y el tratamiento de hiperlipidemia o aterosclerosis.

**Técnica anterior**

10 Se sabe que un éster de ácido (E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxohept-6-enoico ópticamente activo (referido en adelante como compuesto (III)) de fórmula (III)

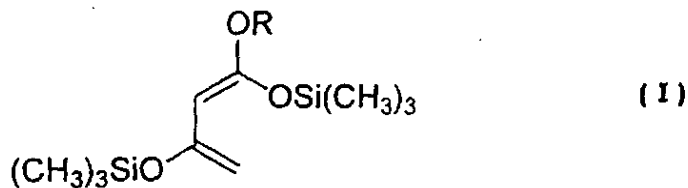


en la que R es un alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono que es un compuesto deseado de la presente invención, se produce haciendo reaccionar (E)-3-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-prop-2-en-1-al (en adelante referido como un compuesto (II)) de fórmula (II)



15 con diqueteno en un disolvente orgánico en presencia de un complejo de base de Schiff-titanio ópticamente activo preparado haciendo reaccionar una base de Schiff ópticamente activa con un compuesto de titanio (Patente Japonesa Abierta a Inspección Pública N.º: Hei 8-92217).

20 Además, los documentos Tetrahedron Asymmetry, volumen 11, 2255-2258 (2000) y Tetrahedron Asymmetry, volumen 12, 959-963 (2001) describen procedimientos para producir un alcohol ópticamente activo haciendo reaccionar 1,3-bis(trimetilsililo)-1-alcohibuta-1,3-dieno (en adelante referido como compuesto (I)) de fórmula (I)



en la que R es un alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, con un aldehído en presencia de un complejo binaftol-titanio ópticamente activo.

25 Sin embargo, el procedimiento descrito en la Patente Japonesa Abierta a Inspección Pública N.º: Hei 8-92217 es problemático ya que requiere una pluralidad de etapas para preparar el complejo base de Schiff-titanio ópticamente

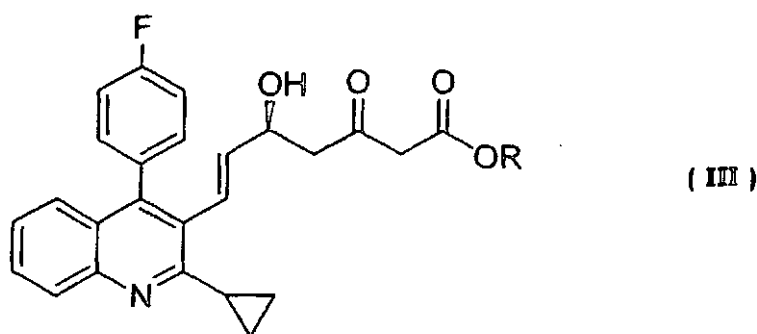
activo. Adicionalmente, la pureza óptica del compuesto (III) producido por el procedimiento es de exceso enantiomérico de aproximadamente el 78%, por lo tanto se requiere una resolución óptica adicional para obtener compuesto (III) que tenga una pureza óptica alta que se pueda usar como un intermedio para síntesis.

- 5 Además, el procedimiento descrito en los documentos Tetrahedron Asymmetry, volumen 11, 2255-2258 (2000) y Tetrahedron Asymmetry, volumen 12, 959-963 (2001) da los compuestos deseados en un rendimiento y pureza óptica relativamente altos, pero ello requiere no sólo condiciones de reacción estrictas, tales como destilación y purificación de un disolvente a usarse sino también una adición de un filtro molecular secado a una temperatura alta durante la preparación del complejo. Así, es difícil considerar el procedimiento como práctico.

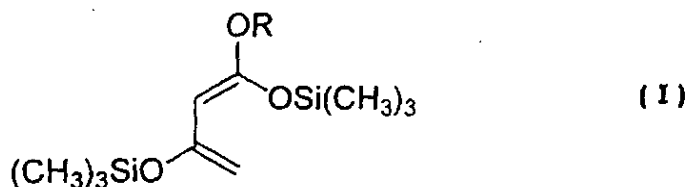
### Divulgación de la Invención

- 10 Para solucionar los problemas mencionados anteriormente, los inventores han realizado investigación extensa y han descubierto que la purificación óptica y el rendimiento de la reacción se mejoran enormemente añadiendo una sal metálica y diversas aminas en un sistema de reacción entre compuesto (I) y compuesto (II) en presencia de un complejo de binaftol-titanio ópticamente activo que puede prepararse con facilidad haciendo reaccionar 1,1'-bi-2-naftol con tetraisopropóxido de titanio. Adicionalmente, se averiguó que se producen compuestos (III) deseados en una pureza óptica de exceso enantiomérico al 99% o más y a un rendimiento del 85% o más sometiendo a la mezcla de reacción a una destilación en el sistema de reacción tal como está.

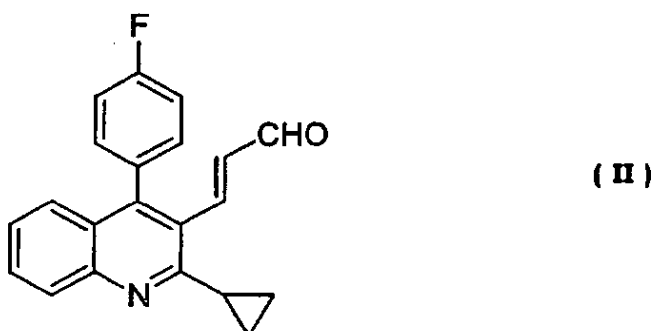
Es decir, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir un éster del ácido (E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxohept-6-enoico ópticamente activo de fórmula (III)



- 20 en la que R es un alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que comprende hacer reaccionar 1,3-bis(trimetilsililo)-1-alcoxibuta-1,3-dieno de fórmula (I)



en la que R es según se define anteriormente, con (E)-3-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-quinolin-3-il]-prop-2-en-1-al de fórmula (II)



- 25 en presencia de un complejo binaftol-titanio ópticamente activo preparado haciendo reaccionar 1,1'-bi-2-naftol con

tetraisopropóxido de titanio, una sal metálica y una amina y sometiendo después el producto de reacción resultante a desililación.

### **Mejor modo para llevar a cabo la Invención**

5 El complejo de binaftol-titanio ópticamente activo usado en el procedimiento de producción de acuerdo con la presente invención puede prepararse fácilmente por ejemplo haciendo reaccionar (S)-(-)- o (R)-(+)-1,1'- bi-2-naftol con tetraisopropóxido de titanio

en un disolvente orgánico tal como tolueno, benceno, cloruro de metileno o éter dietílico de acuerdo con el procedimiento de Ji-Tao Wang y cols. (Synthesis, 291 (1989)). Los compuestos preparados como anteriormente pueden usarse en la etapa siguiente sin aislamiento.

10 El tetraisopropóxido de titanio usado para preparar el complejo de binaftol-titanio ópticamente activo se usa en una cantidad de 0,5 a 2,3 moles, preferentemente 0,85 a 1,15 moles en base a 1 mol de 1,1'- bi-2-naftol ópticamente activo.

El complejo de binaftol-titanio ópticamente activo para producir compuesto (III) se usa en una cantidad de 0,001 a 1 mol, preferentemente 0,02 a 0,06 mol en base a 1 mol del compuesto (II).

15 En compuesto (I) usado en el procedimiento de producción de acuerdo con la presente invención, R en fórmula (I) es un alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono y se pueden usar preferentemente compuestos de fórmula (I) en los que R es metilo o etilo.

20 El compuesto (I) puede producirse en base al procedimiento de Tsuji y cols. (Chem. Letter., 649 (1978)) de acuerdo con un procedimiento que comprende hacer reaccionar un éster alquílico de ácido acetoacético con cloruro de trimetilsililo para producir éster alquílico de ácido 3-(trimetilsililo)but-2-enoico y hacer reaccionar el éster al principio con isopropilamida de litio y después con cloruro de trimetilsililo.

El compuesto (I) se usa en la producción de compuesto (III) en una cantidad de 1 a 5 mol, preferentemente 1 a 3 moles en base a 1 mol del compuesto (II).

25 La sal metálica añadida en la producción de compuesto (III) incluye sales de litio tales como cloruro de litio, bromuro de litio, acetato de litio, hidróxido de litio, borato de litio o fosfato de litio, y sales de metales distintos de litio, tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de aluminio o cloruro de cobre. Aunque la sal metálica se selecciona dependiendo de la cantidad y de la clase de las aminas lipófilas usadas, la concentración de complejo de binaftol-titanio ópticamente activo o la concentración de compuesto (II), las sales de litio entre estas sales proporcionan resultados preferibles, y el cloruro de litio es más preferible entre las sales de litio.

30 La cantidad usada de la sal metálica depende de la cantidad de complejo de binaftol-titanio ópticamente activo y de amina que se añaden conjuntamente, o de la concentración de solución de reacción, pero en un caso donde se usa cloruro de litio, se usa en una cantidad de 0,03 a 1,0 mol, preferentemente 0,1 a 0,4 mol en base a 1 mol del compuesto (II).

35 La amina añadida en la producción de compuesto (III) incluye N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina y similares. N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina, diisopropiletilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina proporcionan resultados preferibles y entre ellas N,N,N',N'-metiletilenodiamina es más preferible.

40 La cantidad usada de la amina depende de la clase de amina usada, de la cantidad de complejo de binaftol-titanio ópticamente activo y de la sal metálica que se añaden conjuntamente, o de la concentración de solución de reacción, pero en un caso donde se usa N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina, ella se usa en una cantidad de 0,03 a 2,0 mol, preferentemente 0,1 a 1,2 mol desde un punto de vista de efecto en el post-tratamiento de la reacción en base a un mol de compuesto (II).

Si el amina no toma parte en la reacción, puede ser añadida en la etapa para producir compuesto (I).

45 Cuando cloruro de litio y N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina se usan para producir compuesto (III) de acuerdo con la presente invención, la cantidad usada de ellos depende de la cantidad de complejo de binaftol-titanio ópticamente activo añadido conjuntamente o de la concentración de la solución de reacción, pero es 0,03 a 1,0 moles de cloruro de litio y 0,03 a 2,0 moles de N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina, preferentemente 0,1 a 0,4 moles de cloruro de litio y 0,1 a 1,2 moles de N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina en base a 1 mol del compuesto (II).

50 El procedimiento de la presente invención se puede llevar a cabo haciendo reaccionar compuesto (I) con compuesto (II) en un flujo de un gas inerte tal como gas nitrógeno, gas helio o gas argón, en presencia de un complejo de binaftol-titanio ópticamente activo, una sal metálica y una amina, en disolventes orgánicos.

El disolvente orgánico usado no está específicamente limitado a menos que tome parte en la reacción, y generalmente se pueden usar disolventes de éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico o éter diisopropílico y es

preferible el tetrahidrofurano. La cantidad usada del disolvente orgánico no está específicamente limitada, y es generalmente 1 a 100 veces (proporción de masas), preferentemente 5 a 30 veces (proporción de masas) en base al compuesto (II).

5 La temperatura de reacción depende de la clase y cantidad del disolvente orgánico usado, y es generalmente -20 a 55°C, preferentemente 0 a 45°C.

El tiempo de reacción depende de la concentración de compuesto (II) usada, de la clase y la cantidad de complejo de binaftol-titanio ópticamente activo y de disolvente usadas, de la temperatura de reacción y similares y es generalmente 2 a 12 horas, preferentemente 2 a 6 horas.

10 Después de la finalización de la reacción, la reacción se termina añadiendo agua o diversas soluciones acuosas a la mezcla de reacción y agitando. En general, se pueden usar agua, solución acuosa de bicarbonato de sodio, solución salina, solución acuosa de carbonato de sodio, amoníaco acuoso, solución acuosa de tartrato o similares y es preferible solución acuosa de bicarbonato de sodio o solución salina. La concentración de las mismas no está específicamente limitada, pero la solución acuosa de bicarbonato de sodio se usa preferentemente en una concentración del 3,5% a saturación, y la solución salina se usa preferentemente en una concentración del 10% a saturación. La cantidad usada de la solución acuosa depende de la concentración y clase de la misma, pero en un caso donde se usa una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, en general se usa en cantidad de 0,1 a 15 10 veces (proporción de volumen), preferentemente 0,1 a 5 veces (proporción de volumen) en base a la mezcla de reacción.

20 El procedimiento para extraer el producto de reacción de la mezcla de reacción depende de la clase del disolvente de la reacción. En un caso donde el tetrahidrofurano se usa como disolvente para la reacción, el producto de reacción se extrae con un disolvente orgánico después de evaporar tetrahidrofurano a una presión reducida. El disolvente orgánico no está específicamente limitado a menos que se se mezcle libremente con agua y se pueden usar acetato de etilo, éter dietílico, tolueno y acetato y es preferible acetato de etilo. La cantidad usada del disolvente orgánico no está específicamente limitada y es generalmente 0,1 a 10 veces (proporción de volumen), 25 preferentemente 0,5 a 2 veces (proporción de volumen) en base a la mezcla de reacción.

30 Para la retirada del grupo sililo desde el producto de reacción y la purificación de compuesto (III) producida por la retirada del grupo sililo, una sal de compuesto (III) con un ácido se precipita añadiendo el ácido a la solución de extracción antes mencionada y agitando, y la sal precipitada se retira por filtración. El ácido usado puede ser un ácido inorgánico tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico y es preferentemente ácido sulfúrico. La sal retirada por filtración se neutraliza con una solución alcalina acuosa, se extrae con un disolvente orgánico y se cristaliza para obtener un compuesto deseado. La solución acuosa alcalina usada para la fragmentación de sal incluye solución acuosa de carbonato metálico alcalino, tal como solución acuosa de bicarbonato de sodio o solución acuosa de carbonato de sodio, solución acuosa de metal alcalino tal como solución acuosa de hidróxido de sodio, amoníaco acuoso y similares y es preferentemente solución acuosa de carbonato de sodio.

35 Como el compuesto (III) producido como se menciona anteriormente tiene una pureza óptica alta de exceso enantiomérico del 99%, tiene una cualidad que lo hace totalmente posible para usar tal como un intermedio para sintetizar sal del ácido (3R,5S,6E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico útil para la prevención y el tratamiento de hiperlipidemia, aterosclerosis o similares.

### **Ejemplos**

40 En adelante, la presente invención se ilustrará en base a ejemplos.

Mientras tanto, la pureza óptica (exceso enantiomérico en %) de cada isómero óptico isómero se midió con cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones:

Columna: CHIRALPAK AD (preparado por Daicel Chemical Industries, Ltd.)

Fase móvil: hexano : etanol = 95 : 5

45 Caudal: 1,0 ml/min.

Longitud de onda de detección: 254 nm

Además, el nivel de progreso de la reacción en ejemplos se midió con cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en las condiciones siguientes:

50 Columna: Fase móvil de L-Columna-ODS (elaborada por Japan Chemicals Evaluation and Research Institute): condición de gradiente (el análisis se inició desde tampón de acetato de amonio 0,01 M (pH 5,3) : acetonitrilo = 60 : 40 y 40 minutos después la proporción es 10 : 90 Caudal: 1,0 ml/min.

Longitud de onda de detección: 254 nm

**Ejemplo de Referencia 1: Producción de 1,3-bis(trimetilsililoxi)-1-etoxibuta-1,3-dieno**

1) Producción de éster etílico del ácido 3-(trimetilsililoxi)but-2-enoico. 182,21 g (1,4 mol) de acetoacetato de etilo y 169,98 g (1,4 mol) de trietilamina se disuelven en un mezclador disolvente de 182 ml de tetrahidrofurano y 1,64 l de hexano en atmósfera de nitrógeno. A esta solución, se añadieron gota a gota 167,3 g (1,54 moles) de cloruro de trimetilsililo a una temperatura de 21 a 45°C y después la solución se agitó a 25°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C, la reacción se terminó añadiendo 547 ml de agua a la misma y se separó una fase orgánica. La fase orgánica se lavó dos veces con 273 ml de agua, se secó sobre 54,7 g de sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó obteniendo 301,3 g (rendimiento en bruto al 106,4%) de éster etílico de ácido 3-(trimetilsililoxi)but-2-enoico.

2) Producción de 1,3-bis(trimetilsililoxi)-1-etoxibuta-1,3-dieno.

En atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 28,13 g (0,28 mol) de diisopropilamina en 240 ml de tetrahidrofurano y la solución resultante se enfrió a -20°C. A la solución, se añadieron gota a gota 100,3 ml (0,27 mol) de solución de n-butilitio/n-hexano con una concentración de 2,66 mol/l y se agitaron a -30 a -20°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -80°C y se añadieron gota a gota 45,0 g (0,22 moles) de éster etílico de ácido 3-(trimetilsililoxi)but-2-enoico a la solución a -80 a -93°C, se agitaron a -90°C durante 1 hora y después se añadieron a esto 31,4 g (0,29 moles) de cloruro de trimetilsililo a -100°C y se agitaron durante 3 horas. El disolvente se evaporó a una temperatura ambiente a una presión reducida, el residuo se disolvió en 585 ml de n-hexano. La solución se agitó a una temperatura de 0 a 5°C, durante 1 hora, se dejó reposar durante 14 horas y el material insoluble precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a una presión reducida obteniéndose 59,85 g de 1,3-bis(trimetilsililoxi)-1-etoxibuta-1,3-dieno como residuo concentrado.

**Ejemplo 1: Producción de éster etílico del ácido (5S,6E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxohept-6-enoico.**

En atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 25,0 (0,079 mol) de (E)-3-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-quinolin-3-il]-prop-2-en-1-al en 305,0 g de tetrahidrofurano. A la solución, se añadieron al principio 6,35 g (0,0016 mol) de una solución mezclada preparada disolviendo (S)-(-)-1,1'-bi-2-naftol y tetraisopropóxido de titanio en tolueno al principio y después se añadieron gota a gota 1,10 g (0,026 mol) de cloruro de litio y 6,14 g (0,053 mol) de N,N,N',N'-tetrametiletlenodiamina y 51,34 g de 1,3-bis(trimetilsililoxi)-1-etoxibuta-1,3-dieno como residuos concentrados obtenidos de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 1 a la solución y después se agitaron a una temperatura de 27 a 30°C durante 4 horas.

La reacción se terminó añadiendo una solución acuosa que comprendía 32,5 ml de agua de intercambio iónico y 32,5 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se evaporó tetrahidrofurano a una presión reducida y se extrajo una fase orgánica con 675 ml de acetato de etilo. La solución extraída se lavó con 125 ml de agua de intercambio iónico y 125 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre 20 g de sulfato de magnesio anhidro y se filtró.

El filtrado se enfrió a 0°C, se añadieron 23,9 g (0,118 mol) de solución acuosa de ácido sulfúrico al 50% en peso y se agitaron a una temperatura de 0 a 5°C durante 2 horas. El sulfato resultante se retiró por filtración y se lavó dos veces con 25 ml de acetato de etilo.

El sulfato obtenido en estado húmedo se dispersó en un disolvente de dos fases que comprendía 250 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua de intercambio iónico, se añadieron 150 ml de solución acuosa de carbonato de sodio al 10% en peso y se agitaron a una temperatura de 26 a 28°C durante 30 minutos. Se separó una fase orgánica y se añadieron 200 ml de acetato de etilo a una fase acuosa y después se re-extrajeron. El extracto junto con la fase orgánica se lavó con 125 ml de solución salina saturada, se secó sobre 20 g de sulfonato de sodio anhidro y después se filtró.

El filtrado se concentró a una presión reducida a aproximadamente 70 g en una masa total, después se añadieron 125 g de etilciclohexano y se evaporaron 60 g del disolvente. La solución se enfrió a 0 a 5°C y se añadieron adicionalmente 250 g de etilciclohexano y se agitaron durante 2 horas. El cristal precipitado se retiró por filtración, y se secó a una presión reducida obteniéndose 30,06 g de éster etílico de ácido (5S,6E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxohept-6-enoico. Pureza óptica: exceso enantiomérico del 99%.

Rendimiento en base a (E)-3-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-quinolin-3-il]-prop-2-en-1-al: 85,2%.

Punto de fusión: 90,5-92,0°C.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ: 1,0-1,1 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,3-1,4 (m, 2H), 2,3-2,4 (s, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,53 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,6-2,8 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 4,21 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 4,5-4,7 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 5,9 Hz, 16,1 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 1,5 Hz, 16,1 Hz, 1H), 7,1-7,3 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,5-7,7 (m, 1H), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

Los experimentos siguientes se llevaron a cabo con el fin de investigar un efecto de la adición de cloruro de litio y

N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina sobre la tasa de reacción y la pureza óptica.

**Ejemplo 2: Experimento en el que se añadieron tanto cloruro de litio como N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina.**

5 En atmósfera de nitrógeno, se disolvió 1,0 g (3,15 mol) de (E)-3-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-quinolin-3-il]-prop-2-en-1-al en 12 ml de tetrahidrofurano. A la solución, se añadieron al principio 42,57 mg (0,0945 mmol) de polvo de complejo binaftol-titanio ópticamente activo preparado haciendo reaccionar (S)-(-)-1,1'-bi-2-naftol con tetraisopropóxido de titanio en diclorometano y evaporando después el disolvente y después se añadieron 40,1 mg (0,945 mmol) de cloruro de litio y 292,9 mg (2,52 mmol) de N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina y se añadieron gota a gota a la solución 1,73 g (6,3 mmol) de 1,3-bis(trimetilsililoxi)-1-alcoxibuta-1,3-dieno como residuo concentrado obtenido de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 1 y se agitaron a una temperatura de 27 a 30°C.

10 El punto final de la reacción se confirmó a las 5 horas después de que la reacción se comenzara en análisis de HPLC con L-Column-ODS y la pureza óptica en base a CHIRALPAK AD fue de exceso enantiomérico al 99,9% o más.

**Ejemplo comparativo 1: Experimento en el que no se añadió ni cloruro de litio ni N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina**

15 En atmósfera de nitrógeno, se disolvió 1,0 g (3,15 mol) de (E)-3-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-quinolin-3-il]-prop-2-en-1-al en 12 ml de tetrahidrofurano. A la solución, se añadieron al principio 42,57 mg (0,0945 mmol) de polvo de complejo binaftoltitanio ópticamente activo preparado haciendo reaccionar (S)-(-)-1,1'- bi-2-naftol con tetraisopropóxido de titanio en diclorometano y evaporando después el disolvente y después se añadieron gota a gota 1,73 g (6,3 mmol) de 1,3-bis(trimetilsililoxi)-1-alcoxibuta-1,3-dieno como residuo concentrado obtenido de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 1 a la solución y se agitaron a una temperatura de 27 a 30°C.

La reacción llevó 31 horas hasta que el punto final de la misma se confirmó en análisis de HPLC con L-Column-ODS y la pureza óptica en base a CHIRALPAK AD fue de exceso enantiomérico del 7,2%.

**Ejemplo comparativo 2: Experimento en el que se añadió cloruro de litio y no se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina**

25 En atmósfera de nitrógeno, se disolvió 1,0 g (3,15 mol) de (E)-3-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-quinolin-3-il]-prop-2-en-1-al en 12 ml de tetrahidrofurano. A la solución, se añadieron al principio 42,57 mg (0,0945 mmol) de polvo de complejo de binaftol-titanio ópticamente activo preparado haciendo reaccionar (S)-(-)-1,1'-bi-2-naftol con tetraisopropóxido de titanio en diclorometano y evaporando después el disolvente y después se añadieron 40,2 mg (0,945 mmol) de cloruro de litio y se añadieron gota a gota a la disolución 1,73 g (6,3 mmol) de 1,3-bis(trimetilsililoxi)-1-alcoxibuta-1,3-dieno como residuo concentrado obtenido de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 1 y se agitaron a una temperatura de 27 a 30°C.

La reacción llevó 70 horas hasta que el punto final de la misma se confirmó en análisis de HPLC con L-Column-ODS y la pureza óptica en base a CHIRALPAK AD fue de exceso enantiomérico del 92,7% o más.

**Ejemplo comparativo 3: Experimento en el que se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina y no se añadió cloruro de litio**

35 En atmósfera de nitrógeno, se disolvió 1,0 g (3,15 mol) de (E)-3-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-quinolin-3-il]-prop-2-en-1-al en 12 ml de tetrahidrofurano. A la solución, se añadieron al principio 42,57 mg (0,0945 mmol) de polvo de complejo de binaftol-titanio ópticamente activo preparado haciendo reaccionar (S)-(-)-1,1'- bi-2-naftol con tetraisopropóxido de titanio en diclorometano y evaporando después el disolvente y después se añadieron 292,92 mg (2,52 mol) de N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina y se añadieron gota a gota 1,73 g (6,3 mmol) de 1,3-bis(trimetilsililoxi)-1-alcoxibuta-1,3-dieno como residuo concentrado obtenido de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 1 a la solución y se agitaron a una temperatura de 27 a 30°C.

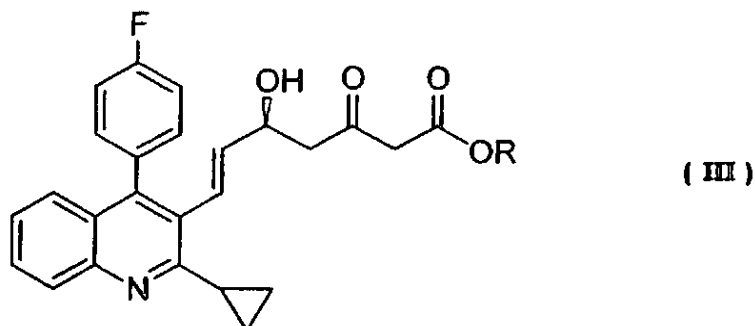
45 El punto final de la reacción no se pudo confirmar 94 horas después de que la reacción se empezase en análisis de HPLC con L-Column-ODS y la pureza óptica en base a CHIRALPK AD fue de exceso enantiomérico del 94,3% o más.

Aplicabilidad industrial

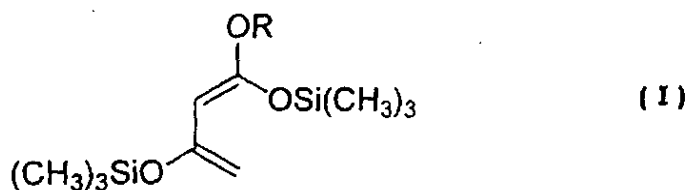
50 De acuerdo con la presente invención, se pueden obtener ésteres de ácido (E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxohept-6-enoico ópticamente activos que tienen pureza óptica alta de exceso enantiomérico del 99% o más en un rendimiento alto del 90% o más y por lo tanto se pueden usar suficientemente como un intermedio para sintetizar sal de ácido (3R,5S,6E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico útil para la prevención y el tratamiento de hiperlipidemia, aterosclerosis o similar. En consecuencia, los ésteres de ácido (E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxohept-6-enoico ópticamente activos obtenidos de acuerdo con la presente invención son industrialmente útiles.

## REIVINDICACIONES

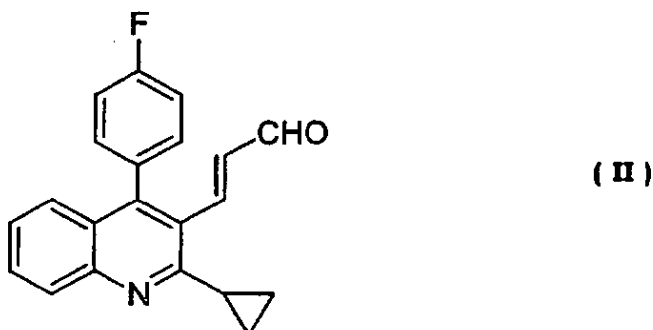
1. Un procedimiento para producir un éster de ácido (E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxohept-6-enoico ópticamente activo de fórmula (III)



5 en la que R es un alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que comprende hacer reaccionar 1,3-bis(trimetilsililoxi)-1-alcobut-1,3-dieno de fórmula (I)



en la que R es según se define anteriormente, con (E)-3-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-quinolin-3-il]-prop-2-en-1-al de fórmula (II)



10 en presencia de un complejo de bináftol-titanio ópticamente activo preparado haciendo reaccionar 1,1'-bi-2-naftol con tetraisopropóxido de titanio, una sal metálica y una amina y sometiendo después el producto de reacción resultante a desililación.

15 **2.** Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal metálica es cloruro de litio, bromuro de litio, acetato de litio, hidróxido de litio, borato de litio, fosfato de litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de aluminio cloruro o de cobre.

**3.** Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la amina es N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina o morfolina.

20 **4.** Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal metálica es cloruro de litio y la amina es N,N,N',N'-tetrametil-etilenodiamina.