



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 372 460**

② Número de solicitud: 201031052

⑤ Int. Cl.:  
**C07D 205/08** (2006.01)  
**C07D 263/26** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **09.07.2010**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **20.01.2012**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**20.01.2012**

⑰ Solicitante/s: **Moehs Ibérica, S.L.**  
**c/ César Martinell i Brunet, 12A**  
**Polígono Rubí Sur**  
**08191 Rubí, Barcelona, ES**

⑱ Inventor/es: **Sánchez Casals, Carles;**  
**Dobarro Rodríguez, Alicia;**  
**Bosch Cartes, Juan y**  
**García Díaz, Davinia**

⑳ Agente: **Arias Sanz, Juan**

⑤④ Título: **Nuevo método para la preparación de ezetimiba.**

⑤⑦ Resumen:

Nuevo método para la preparación de ezetimiba.  
La presente invención se refiere a un nuevo método para la preparación de ezetimiba que comprende una etapa de ciclación del compuesto (4S)-fenil-3-[(5S)-(4-fluorofenil)-(2R)-[(1S)-(4-fluorofenilamino)-1-(4-nitrofenil)metil]-5-hidroxipentanoil]oxazolidin-2-ona o sus derivados en los que el grupo hidroxilo se encuentra protegido. La invención también se refiere asimismo a nuevos intermedios utilizados en este método.

ES 2 372 460 A1

## DESCRIPCIÓN

Nuevo método para la preparación de ezetimiba.

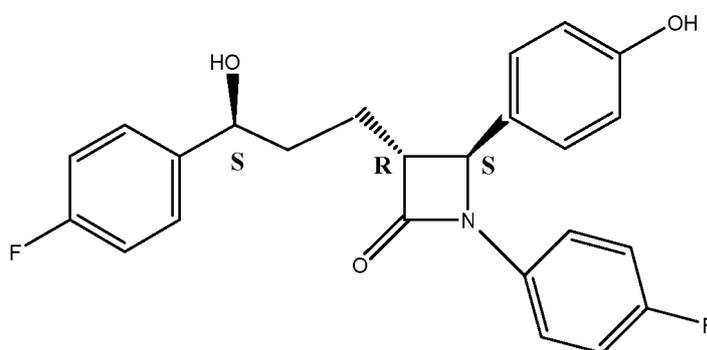
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo método para la preparación de ezetimiba. La invención también se refiere asimismo a nuevos intermedios utilizados en este método.

10 **Técnica anterior**

La ezetimiba o 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3-(4-fluorofenil)-3(S)-hidroxipropil]-4(S)-(4-hidroxifenil)-2-azetidiona pertenece a una clase de compuestos antihiperlipidémicos utilizados para disminuir los niveles de colesterol.

La estructura química de ezetimiba se representa por:

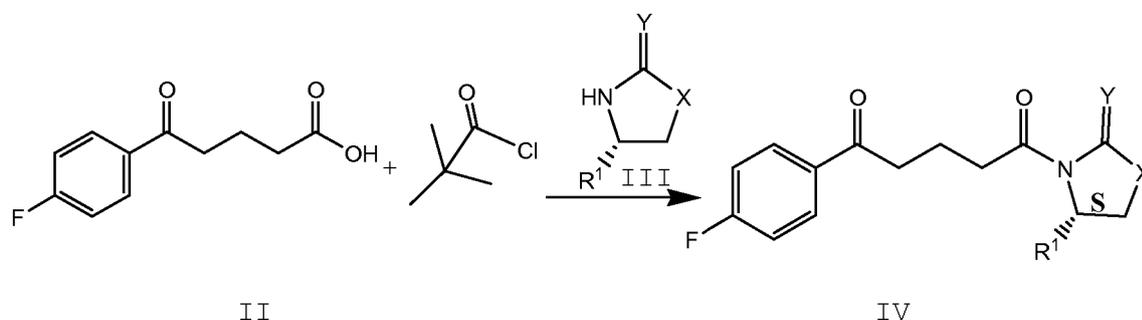


La acción de ezetimiba se localiza en el intestino delgado inhibiendo la absorción del colesterol de la dieta mediante un mecanismo complementario al de los inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa. Ezetimiba está comercializado en la mayoría de países bajo el nombre de Zetia (Merck/Schering Plough). La combinación de ezetimiba con una estatina, concretamente simvastatina, también es comercialmente asequible.

La ezetimiba fue descrita por primera vez en la solicitud de patente WO95/08532 A1. En el mismo documento también se describe un proceso de preparación en 6 etapas de síntesis, obteniéndose varios de los intermedios de la misma en forma de aceite.

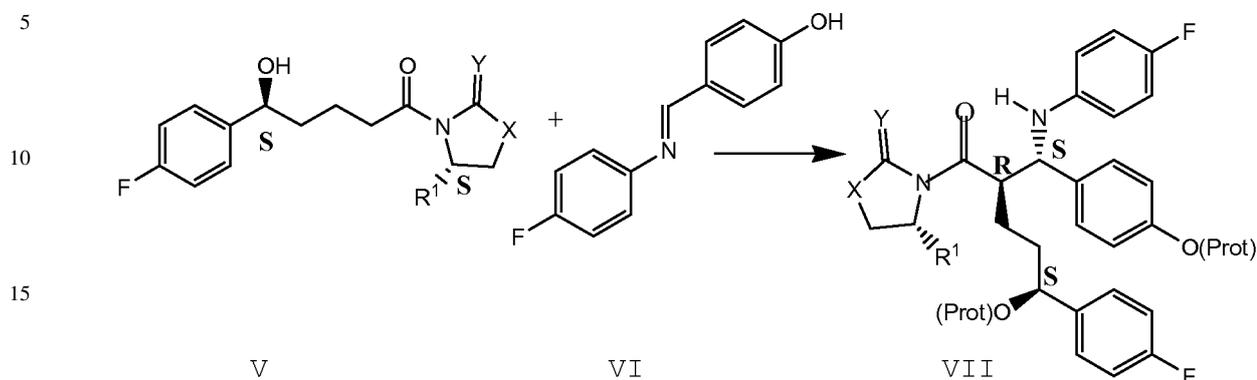
La solicitud de patente WO97/45406 A1 describe un proceso de preparación de ezetimiba que comprende la reacción inicial entre una lactona y una imina para formar un diol quiral que se oxida al correspondiente aldehído. La preparación de ezetimiba comprende el uso posterior de un reactivo éter de enol en una condensación aldólica, hidrogenación, reducción catalítica quiral y desbenzilación final.

La solicitud de patente WO 00/34240 A1 describe un proceso que comprende la reacción del ácido (II) con cloruro de pivaloilo seguida de acilación con un auxiliar quiral (III) para obtener un intermedio (IV).



donde X es -O-, -S- o -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo); Y es =O o =S; y R<sup>1</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, fenilo, naftilo, fenilo sustituido, naftilo sustituido, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxicarbonilo o bencilo, en el que los sustituyentes del fenilo y del naftilo son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, fenilo y bencilo.

A continuación el intermedio IV es reducido en presencia de un catalizador quiral para obtener el correspondiente (S)-alcohol (V) con un 98% de exceso diastereoisomérico, el cual es condensado con la imina (VI) y un agente protector sililado conduciendo a la obtención de (VII):



20 En la solicitud de patente se indica la estabilidad del grupo protector (Prot) trimetilsililo del hidroxilo fenólico observada durante el proceso de condensación. Sin embargo, no se menciona la pureza diastereoisomérica del intermedio VII o la diastereoselectividad observada en la etapa de condensación.

25 Los inventores de la presente invención han reproducido el ejemplo de la solicitud de patente WO 00/34240 A1 observando una diastereoselectividad en la etapa de condensación de aproximadamente 2,6:1 (SRS:SRR), aislándose tras cristalización el producto de condensación VII prácticamente puro diastereoisoméricamente hablando.

La ciclación de (VII) y posterior reacción de desprotección permiten obtener ezetimiba.

30 Más recientemente, se han publicado solicitudes de patentes (WO 2007/072088 A1, WO 2007/119106 A2 o WO 2008/106900 A1) en las que se describen procesos de obtención de ezetimiba siguiendo estrategias sintéticas similares. Estas se basan en la protección del grupo carbonilo que posteriormente da lugar al grupo 3(S)-hidroxilo de ezetimiba mediante el uso de diferentes acetales. Las correspondientes etapas de adición y ciclación son estudiadas en estos procesos.

35 Por tanto, existe en el estado de la técnica una necesidad de procedimientos alternativos para la síntesis de ezetimiba que presenten mejoras con respecto a los ya existentes.

#### 40 Sumario de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar un método mejorado para la síntesis de ezetimiba en el que el primer intermedio de reacción se obtiene con una elevada diastereoselectividad en relación a la obtenida siguiendo los métodos descritos en el estado de la técnica.

45 Es otro objeto de la presente invención proporcionar nuevos intermedios para la síntesis de ezetimiba.

En un aspecto de la presente invención se proporciona un método para la preparación de ezetimiba (7) que comprende las siguientes etapas:

- 50
- 55
- 60
- 65
- hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1) con una imina de fórmula (2) para dar una mezcla diastereoisomérica (3a) y (3b) cuyo producto mayoritario es el compuesto de fórmula (3a),
  - opcionalmente, hidrólisis del grupo protector de hidroxilos para dar una mezcla diastereoisomérica (4a) y (4b) cuyo producto mayoritario es el compuesto de fórmula (4a),
  - separación del compuesto (3a) a partir de la mezcla diastereoisomérica de la etapa (a) o en el caso de haber efectuado la etapa (b) separación del compuesto (4a) a partir de la mezcla diastereoisomérica de la etapa (b),
  - la ciclación del compuesto de fórmula (3a) o del compuesto de fórmula (4a) con un agente sililante y una sal de flúor para dar el compuesto (5),
  - la reducción y desprotección del compuesto (5) para dar el compuesto (6),
  - la conversión del compuesto (6) en ezetimiba (7) por reacción con una fuente de ácido nitroso y posterior hidrólisis en medio acuoso alcalino.

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (3a).

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (3b).

5 Aún en otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (4a).

Todavía en otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (4b).

En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (5).

10

Finalmente, en otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (6).

### Descripción detallada de la invención

15

Los inventores han desarrollado un método de síntesis de ezetimiba cuya primera etapa consiste en hacer reaccionar el compuesto (4S)-fenil-3-[(5S)-(4-fluorofenil)-5-hidroxipentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona protegido con un grupo protector de hidroxilos (fórmula 1) con el compuesto de fórmula (2) 4-fluoro-N-(4-nitrobenziliden)anilina para dar lugar a una mezcla diastereoisomérica de dos productos (3a) y (3b) SRS:SRR en una relación en moles de aproximadamente 8:1, donde el producto mayoritario, representado por la fórmula (3a), es un nuevo intermedio en la síntesis de ezetimiba. Posteriormente, la síntesis continúa con las etapas de separación del compuesto (3a), ciclación de dicho compuesto, reducción y desprotección del producto de la ciclación y, finalmente, conversión a ezetimiba.

20

La primera etapa de la síntesis parte del compuesto (2), en el que un grupo nitro ha reemplazado al grupo hidroxilo del producto de partida utilizado en los métodos de síntesis de ezetimiba conocidos en el estado de la técnica (ver por ejemplo la solicitud de patente WO 00/34240 A1). Sorprendentemente, el empleo del compuesto (2) con un grupo nitro en lugar del grupo hidroxilo, permite obtener una mayor diastereoselectividad en la reacción de condensación de los compuestos (1) y (2), mejorando el proceso de obtención del producto final ezetimiba.

25

Concretamente, en el ejemplo experimental de esta invención, se obtiene una relación en moles de diastereoisómeros SRS:SRR de aproximadamente 8:1 en la que el diastereoisómero deseado es el mayoritario, mientras que en el ejemplo comparativo realizado por los inventores según el método descrito en el documento WO 00/34240 A1 la relación es de 2,6:1.

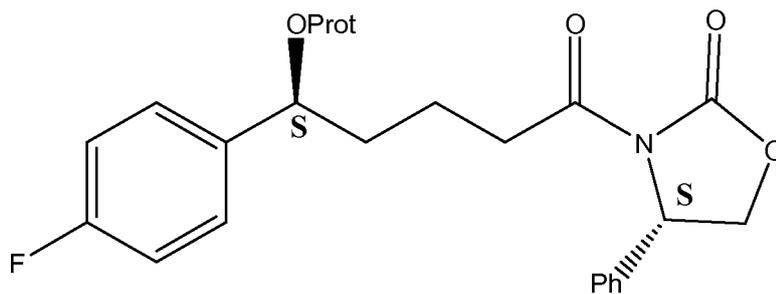
30

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para la preparación de ezetimiba (7) que comprende las siguientes etapas:

35

- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1)

40



45

50

(1)

55

donde Ph representa un grupo fenilo y Prot representa un grupo protector de hidroxilos,

60

65

# ES 2 372 460 A1

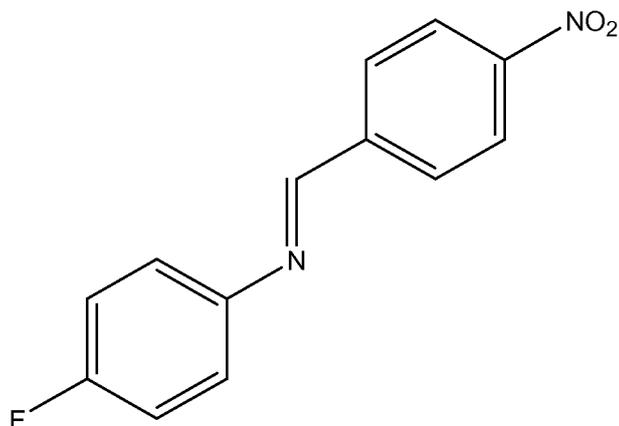
con una imina de fórmula (2)

5

10

15

20



(2)

25

para dar una mezcla diastereoisomérica (3a) y (3b) cuyo producto mayoritario es el compuesto de fórmula (3a)

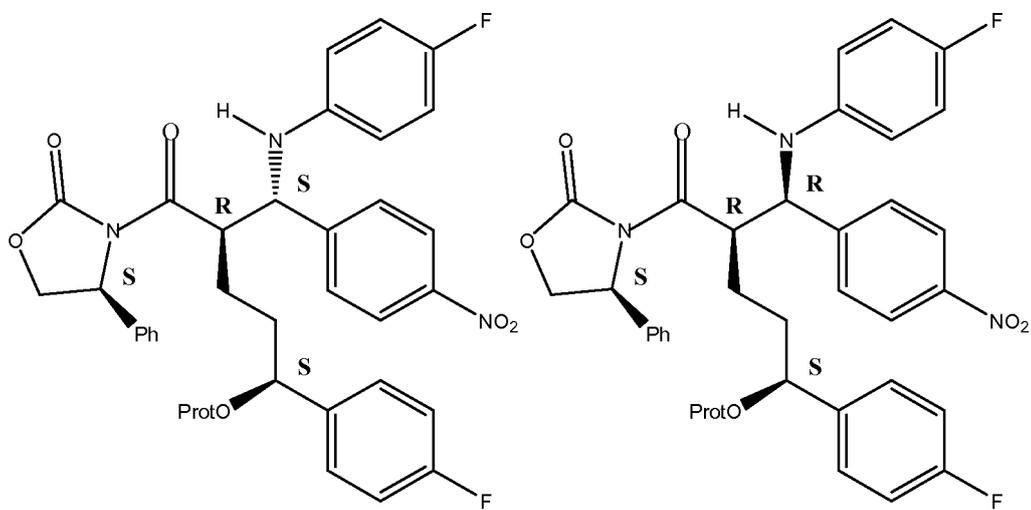
30

35

40

45

50



(3a)

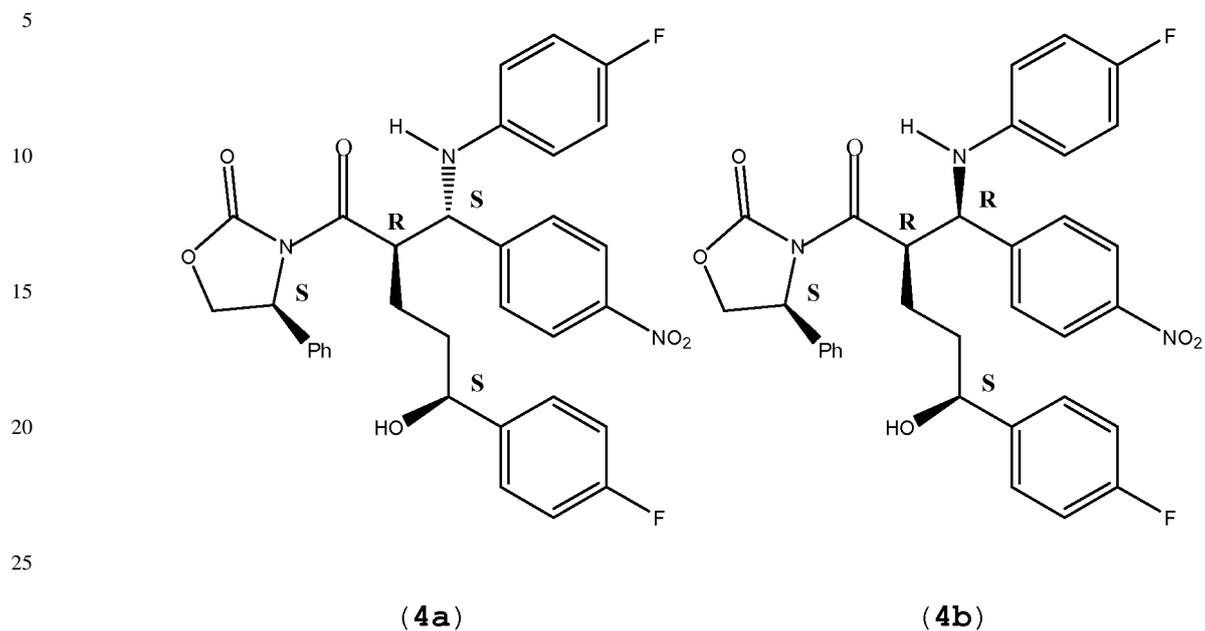
(3b)

55

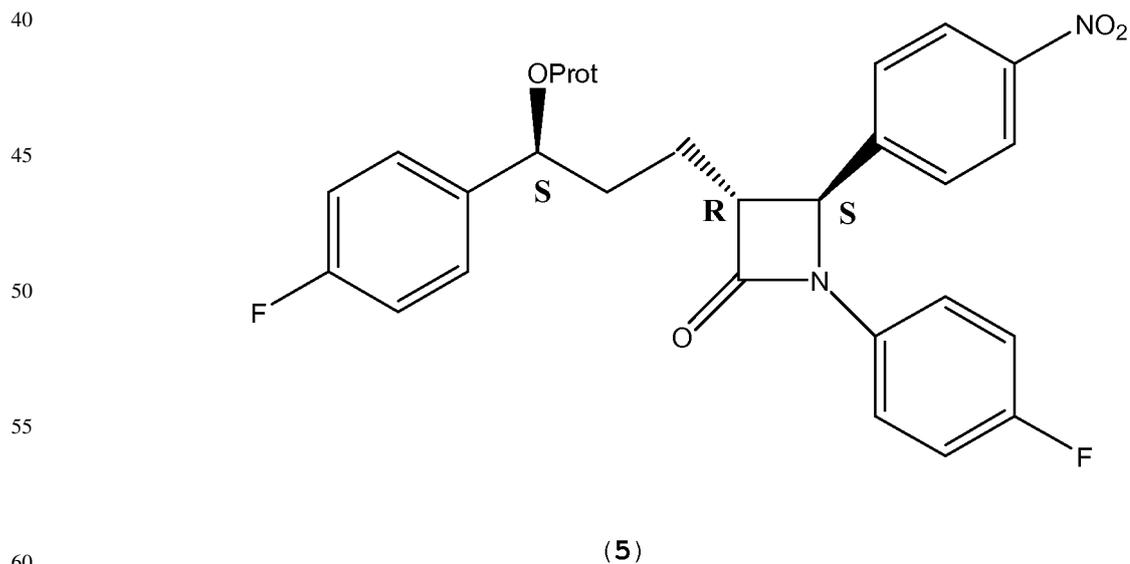
60

65

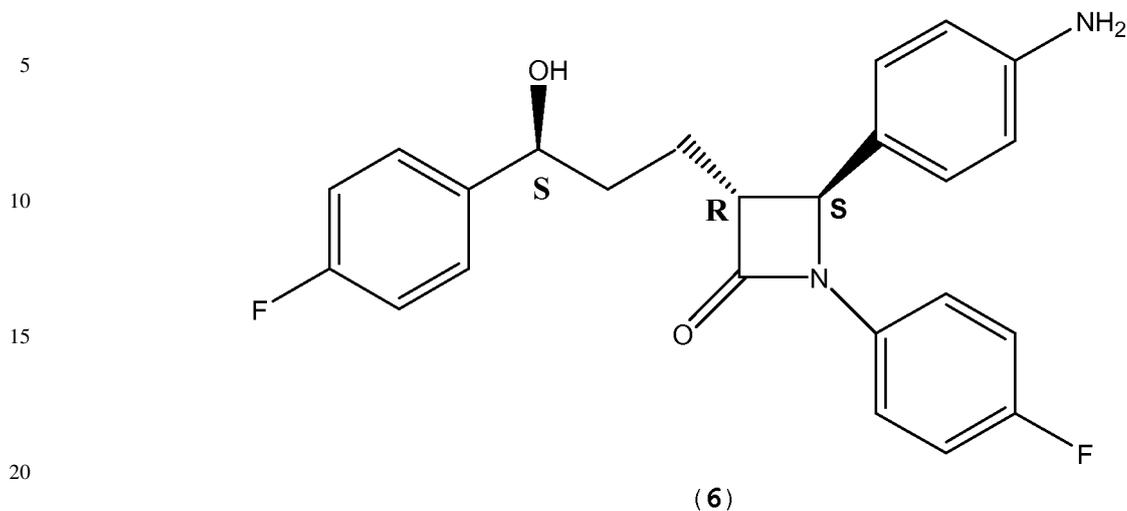
- (b) opcionalmente, hidrólisis del grupo protector de hidroxilos para dar una mezcla diastereoisomérica (4a) y (4b) cuyo producto mayoritario es el compuesto de fórmula (4a),



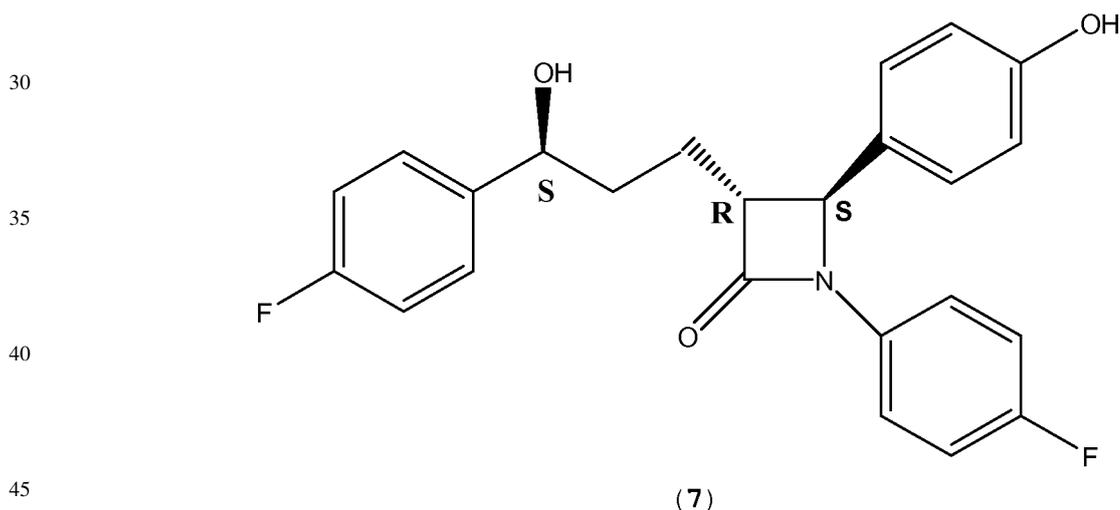
- 30
- (c) separación del compuesto (3a) a partir de la mezcla diastereoisomérica de la etapa (a) o en el caso de haber efectuado la etapa (b) separación del compuesto (4a) a partir de la mezcla diastereoisomérica de la etapa (b),
- 35
- (d) la ciclación del compuesto de fórmula (3a) o del compuesto de fórmula (4a) con un agente sililante y una sal de flúor para dar el compuesto (5),



(e) la reducción y desprotección del compuesto (5) para dar el compuesto (6),



(f) la conversión del compuesto (6) en ezetimiba (7) por reacción con una fuente de ácido nitroso y posterior hidrólisis en medio acuoso alcalino



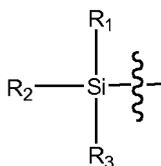
50 En la primera etapa de la reacción (etapa a), el compuesto (4S)-fenil-3-[(5S)-(4-fluorofenil)-5-hidroxipentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona cuyo hidroxilo está protegido con un grupo protector de hidroxilos (1) es sometido a una condensación con el compuesto 4-fluoro-N-(4-nitrobenziliden) anilina (2), para obtener una mezcla diastereoisomérica (3a) y (3b) donde el diastereoisómero mayoritario es (4S)-fenil-3-[(5S)-(4-fluorofenil)-(2R)-[(1S)-(4-fluorofenilamino)-1-(4-nitrofenil)metil]-5-hidroxipentanoil]oxazolidin-2-ona cuyo grupo hidroxilo está protegido con un grupo protector de hidroxilos (3a). La reacción se realiza en presencia de un disolvente orgánico anhidro, como por ejemplo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y un ácido de Lewis como TiCl<sub>4</sub>, opcionalmente en presencia de amina terciaria tal como la DIPEA, manteniendo la temperatura entre -20°C y -40°C, más preferiblemente entre -35°C y -40°C durante un tiempo determinado. Finalmente, la reacción se detiene mediante la adición de un ácido tal como ácido acético glacial seguido de una solución de ácido tartárico acuoso. La adición de ácido acético glacial puede producir la hidrólisis del grupo protector de hidroxilos (etapa b opcional de la reacción) para dar una mezcla diastereoisomérica (4a) y (4b) cuyo producto mayoritario es el compuesto de fórmula (4a).

65 En la etapa (c) de la reacción la mezcla de diastereoisómeros obtenida en cualquiera de las etapas anteriores se somete a una separación para obtener el producto mayoritario (3a) o (4a). La extracción y purificación del producto mayoritario puede realizarse mediante técnicas convencionales como la cristalización/precipitación selectiva o la cromatografía en columna. Así, en una realización preferida, la separación de los diastereoisómeros se lleva a cabo mediante precipitación selectiva en etanol. En otra realización esta separación es una separación cromatográfica.

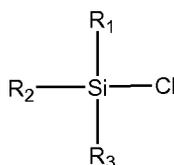
## ES 2 372 460 A1

En una realización de la presente invención la mezcla diastereoisomérica SRS: SRR obtenida en la etapa (a) o en la etapa (b) tiene una relación de ambos diastereómeros en moles mayor que 3:1, siendo el intermedio (3a) o (4a) el diastereoisómero mayoritario, preferiblemente una relación en moles mayor que 4:1, más preferiblemente una relación en moles mayor que 5:1, aún más preferiblemente una relación en moles mayor que 6:1, todavía más preferiblemente una relación en moles mayor que 7:1, lo más preferiblemente una relación en moles entre 7,5:1 y 8,5:1.

El hidroxilo del compuesto de fórmula (1) que interviene en la etapa (a) ha sido previamente protegido con un grupo protector de hidroxilos, preferiblemente un grupo protector sililo, para evitar que reaccione en las etapas posteriores de la reacción. Por "grupo protector de hidroxilos", en el contexto de esta invención, se entiende como un grupo que anula la potencial reactividad del grupo hidroxilo para favorecer la quimioselectividad de una posterior reacción. El grupo hidroxilo puede protegerse mediante la formación de éteres (por ejemplo, R-O-CH<sub>2</sub>-Ph o R-O-CH<sub>3</sub>), acetales (R-O-C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O = R-O-tetrahidropirano), ésteres (R-O-CO-CH<sub>3</sub>) o éteres de sililo (R-O-SiR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>). En una realización de la invención el grupo protector de hidroxilos es un grupo protector sililo. Por "grupo protector sililo", en el contexto de esta invención, se entiende un grupo de fórmula

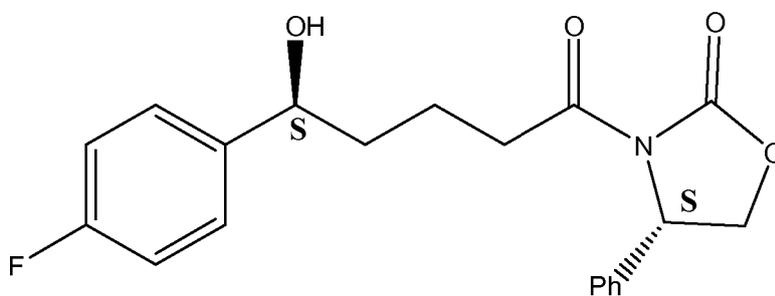


donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo o fenilo. El grupo protector puede introducirse mediante la utilización de un cloruro de sililo de fórmula:



El grupo protector sililo se adiciona de manera selectiva sobre el grupo funcional hidroxilo del compuesto a proteger formando un enlace covalente entre el átomo de silicio del grupo protector y el átomo de oxígeno del hidroxilo protegido. Cloruros de sililo que pueden utilizarse en el contexto de la presente invención son, sin limitación, cloruro de trimetilsililo (TMSCl), cloruro de *tert*-butildifenilsililo, (TBDPSCl), cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBS-Cl/TBDMSCl), cloruro de triisopropilsililo (TIPSCl), etc. En una realización preferida de la invención el grupo protector sililo preferiblemente trimetilsililo.

Así, en una realización de la invención, el compuesto (1) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (8)



(8)

mediante la protección del grupo hidroxilo con un grupo protector de hidroxilos.

## ES 2 372 460 A1

Generalmente esta reacción se lleva a cabo con un grupo protector de hidroxilos y una base en presencia de un disolvente orgánico anhidro. Preferiblemente, la base es una base aminica. En una realización particular, la reacción de protección del compuesto (8) se lleva a cabo con cloruro de trimetilsililo (TMSCl) y diisopropiletilamina (DIPEA) en presencia de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

5

Cuando el hidroxilo se protege mediante la formación de un acetal, por ejemplo R-O-tetrahidropirano, la reacción de protección se realiza en medio ácido.

10 Por "disolvente orgánico anhidro" se entiende una sustancia química capaz de disolver sustancias no hidrosolubles que no contiene agua. Disolventes orgánicos anhidros que pueden usarse en esta invención son  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , tolueno, tetrahidrofurano (THF) o 2-metil-THF, preferiblemente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Por "base aminica" se entiende una base que contiene un grupo funcional amina.

15 En una realización de la presente invención la etapa (a) de condensación entre el compuesto de fórmula (1) y la imina de fórmula (2) se realiza a continuación de la reacción de protección del compuesto de fórmula (8) para dar el compuesto de fórmula (1) sin aislar dicho compuesto de fórmula (1).

20 En una realización de la presente invención la etapa (c) se realiza a continuación de la etapa (a) sin realizar la etapa (b).

En una realización alternativa de la presente invención entre las etapas (a) y (c) se realiza la etapa (b) de hidrólisis del grupo protector de hidroxilos.

25 En la etapa (d) de la reacción, el compuesto (4S)-fenil-3-[(5S)-(4-fluorofenil)-(2R)-[(1S)-(4-fluorofenilamino)-1-(4-nitrofenil)metil]-5-hidroxipentanoil]oxazolidin-2-ona cuyo grupo hidroxilo se encuentra protegido por un grupo protector de hidroxilos (3a) se cicla con un agente sililante y una sal de flúor tal como un fluoruro de amonio cuaternario o un fluoruro alcalino para dar el compuesto protegido (5). En este caso, el agente sililante actuará únicamente sobre el grupo amino secundario del compuesto (3a), puesto que el grupo hidroxilo ya está protegido.

30

Alternativamente, cuando la mezcla diastereoisomérica (3a) y (3b) se ha hidrolizado en la etapa (b) para dar mezcla diastereoisomérica (4a) y (4b), el compuesto (4a) se cicla durante la etapa (d) también con un agente sililante y una sal de flúor tal como un fluoruro de amonio cuaternario o un fluoruro alcalino para dar el compuesto (5). En este caso, el agente sililante, además de actuar sobre el grupo amino secundario del compuesto (4a), también protegerá el grupo hidroxilo de dicho compuesto, que ha quedado desprotegido tras la etapa (b).

35

El agente sililante puede ser N,O-bis-trimetilsililacetamida, N-metil-O-trimetilsililacetamida o iso-propeniloxitrimetilsilano, preferiblemente N,O-bis-trimetilsililacetamida en un disolvente orgánico inerte adecuado a una temperatura comprendida entre  $-20^\circ\text{C}$  y  $110^\circ\text{C}$ , preferiblemente entre aproximadamente  $40^\circ\text{C}$  y  $100^\circ\text{C}$ , más preferiblemente entre aproximadamente  $50^\circ\text{C}$  y  $90^\circ\text{C}$ . El agente sililante es capaz de producir la sililación del grupo -NH- durante la primera parte de la etapa (d), y posteriormente el grupo -N-Si- es selectivamente desililado con la sal de flúor permitiendo la ciclación intramolecular.

40

La sal de flúor se selecciona preferiblemente de entre los fluoruros de amonio cuaternario y los fluoruros alcalinos. Típicamente los sustituyentes del átomo de nitrógeno de los fluoruros de amonio cuaternario pueden ser grupos alquilo y arilalquilo. Son ejemplos de compuestos de amonio cuaternario el fluoruro de tetrabutilamonio y sus hidratos. Típicamente los fluoruros alcalinos se seleccionan entre el fluoruro de cesio y el fluoruro de potasio.

45

Cuando la sililación y la ciclación se realizan secuencialmente, la reacción de sililación puede continuar durante tres horas a  $90^\circ\text{C}$  hasta la adición de la sal de flúor, que se lleva a cabo preferiblemente a  $50^\circ\text{C}$  durante más de 2 horas, preferiblemente durante 14 horas. La fuente de ión fluoruro usada para catalizar la ciclación intramolecular del compuesto de fórmula (III) es típicamente una sal cuaternaria de fluoruro de alquilo como fluoruro de tetrabutilamonio, preferentemente fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado. El producto de la ciclación puede purificarse por técnicas estándar tales como cristalización o cromatografía en columna.

50

La expresión "disolvente orgánico inerte adecuado" se refiere a cualquier disolvente orgánico o combinación de disolventes que no es reactivo en la reacción que se lleva a cabo y que es un disolvente para los reactantes. Disolventes adecuados son compuestos halogenados como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , compuestos heterociclicos como tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), acetonitrilo, carbociclicos aromáticos como tolueno; y t-BuOMe. Se prefiere tolueno.

60

En una realización preferida de la invención la etapa (d) de la reacción se realiza con N,O-bis(trimetilsilil)acetamido, tolueno y fluoruro de tetrabutilamonio.

65 En la siguiente etapa de la reacción (etapa e) se produce la reducción y desprotección del compuesto de fórmula (5) para dar el compuesto de fórmula (6). La eliminación del grupo protector se lleva a cabo usando métodos convencionales de eliminación. Cuando el grupo protector es un grupo sililo se utilizan métodos convencionales de eliminación del grupo sililo, por ejemplo mediante el tratamiento con un ácido diluido en un disolvente. En una realización preferida

## ES 2 372 460 A1

de la invención la etapa (e) se lleva a cabo con Fe/ácido acético, HCl en agua y etanol. El producto obtenido se extrae y purifica por técnicas estándar, tales como cristalización.

La etapa final de la reacción (etapa f) consiste en la conversión del compuesto de fórmula (6) en ezetimiba mediante una reacción en la que interviene el compuesto de fórmula (6) y una fuente de ácido nitroso en un disolvente apropiado, opcionalmente seguida de destrucción del exceso de ácido nitroso y posterior hidrólisis en medio acuoso alcalino. Preferiblemente, la fuente de ácido nitroso es una sal de ácido nitroso y un ácido, preferiblemente  $\text{NaNO}_2$  y un ácido inorgánico, tal como ácido sulfúrico. Por "disolvente apropiado" se entiende un disolvente que permita solubilizar el producto de partida de fórmula (6), habitualmente insoluble. Disolventes apropiados para esta solubilización son disolventes polares apróticos, tal como dimetilformamida (DMF) o dimetilacetamida. La destrucción del ácido nitroso puede realizarse mediante la adición de urea. Preferiblemente, el medio acuoso alcalino en el que se realiza la hidrólisis es una solución de bicarbonato sódico.

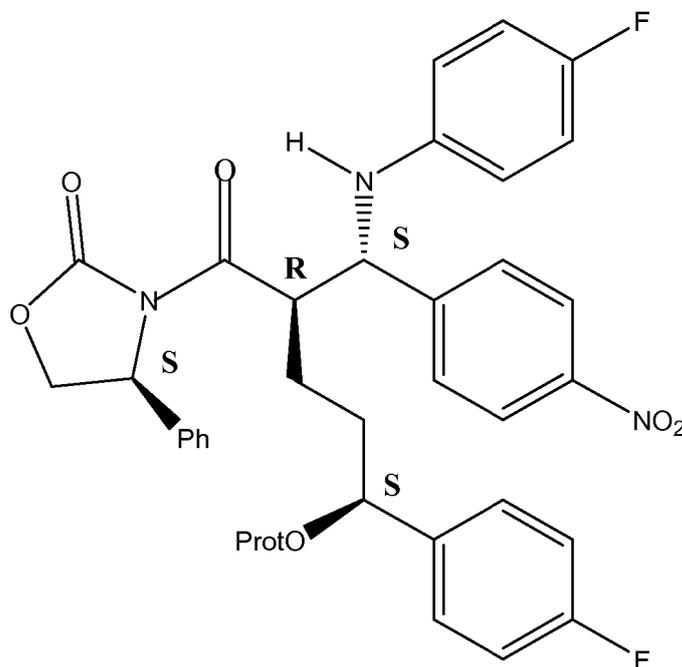
Tras la adición de urea, puede adicionarse  $\text{H}_2\text{O}$  a la mezcla y basificarla con la base alcalina. Alternativamente, se puede realizar la síntesis por un procedimiento de adición inversa, en el que tras la adición de urea la mezcla obtenida se añade gota a gota sobre agua y, acabada la adición, la mezcla se agita, se enfría y se basifica con la base alcalina. El producto final (ezetimiba) se extrae y purifica por métodos estándar tales como cristalización.

En una realización preferida de la invención la fuente de ácido nitroso de la etapa (f) es  $\text{NaNO}_2$  y ácido sulfúrico; y el medio acuoso alcalino es una solución de bicarbonato sódico.

En una realización preferida de la invención entre las etapas (a) y (c) existe una etapa adicional (etapa b) en la que se produce la hidrólisis del grupo protector de hidroxilos.

Los intermedios (3a), (3b), (4a), (4b), (5) y (6) obtenidos en la reacción de síntesis de ezetimiba de la invención no han sido descritos con anterioridad.

Por lo tanto, es otro aspecto de la invención proporcionar un compuesto intermedio de fórmula (3a) donde Prot es un grupo protector de hidroxilos, preferentemente un grupo protector sililo, más preferiblemente es trimetilsililo.



(3a)

Otro aspecto de la invención es proporcionar un compuesto intermedio de fórmula (3b) donde Prot es un grupo protector de hidroxilos, preferentemente un grupo protector sililo, más preferentemente es trimetilsililo.

5

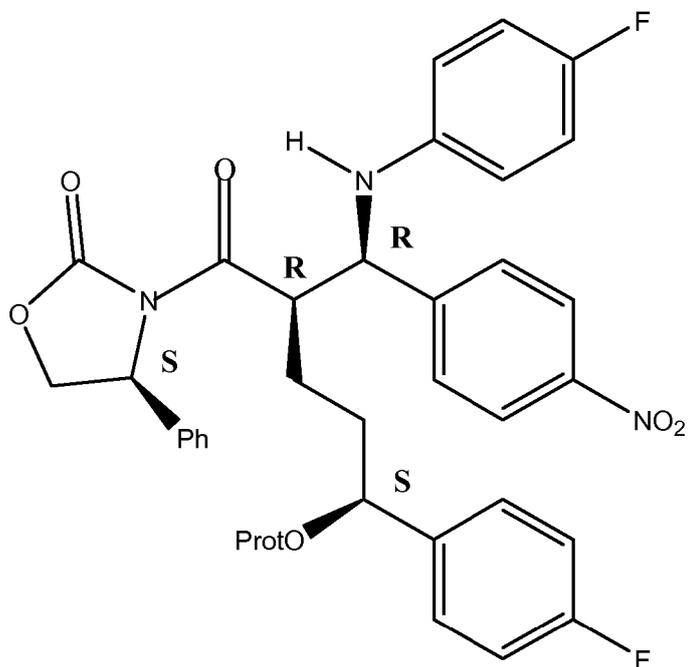
10

15

20

25

30



(3b)

En todavía otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto intermedio de fórmula (4a)

35

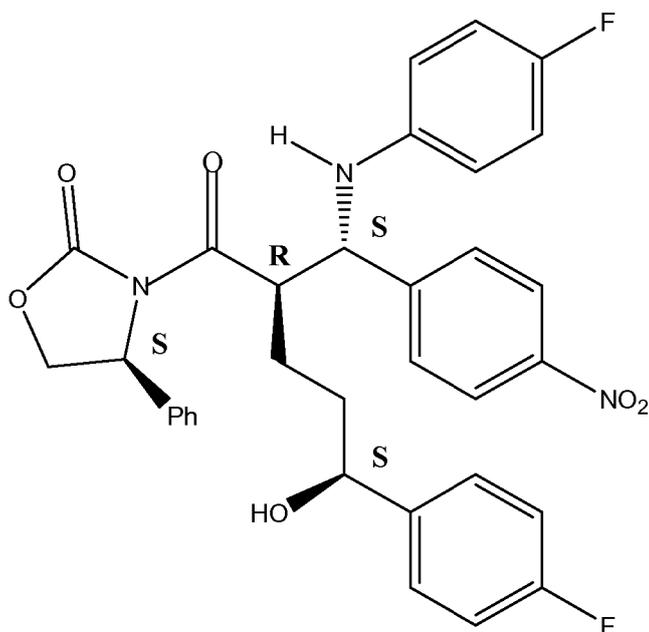
40

45

50

55

60



(4a)

65

En todavía otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto intermedio de fórmula (4b)

5

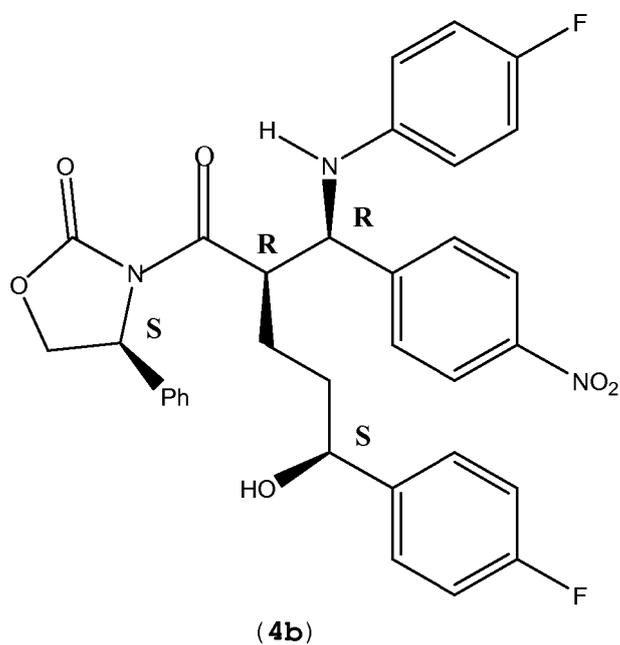
10

15

20

25

30



En aún otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto intermedio de fórmula (5) donde Prot es un grupo protector de hidroxilos, preferentemente un grupo protector sililo, más preferentemente trimetilsililo.

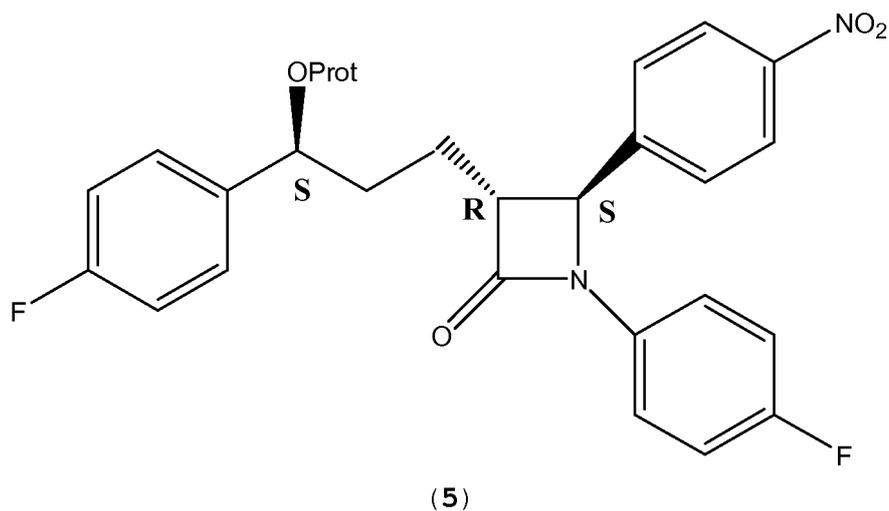
35

40

45

50

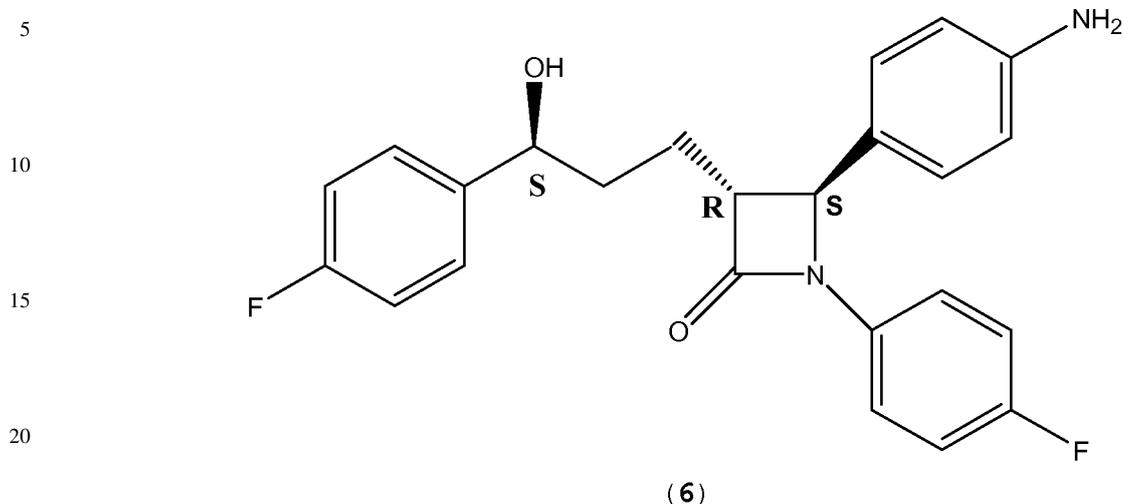
55



60

65

En un último aspecto de la invención se proporciona un compuesto intermedio de fórmula (6).



25

Los ejemplos de realización incluidos en la presente memoria descriptiva describen en detalle procedimientos adecuados para la síntesis de ezetimiba según el método de la invención. Es obvio para el experto en la materia que estos ejemplos son sólo ilustrativos y no deben considerarse como limitación del alcance de la invención.

30

### Ejemplos

Los compuestos obtenidos en los ejemplos descritos a continuación están identificados mediante datos de resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H}$ -RMN) y de carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN).

35

La frecuencia de operación y el disolvente utilizado para registrar el espectro aparecen indicados en los espectros. Las posiciones de las señales se indican en  $\delta$  (ppm) y la señal de los protones del disolvente se toma como referencia. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertz. Se indica entre paréntesis el número de protones de cada señal medido mediante integración electrónica y el tipo de señal utilizando las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuadrupleto), dd (doblete de dobletes), ddd (doblete de doblete de dobletes), td (tripleto de dobletes), m (multiplete), br (señal ancha).

40

En la parte experimental se usan las siguientes abreviaturas:

- 45
- COSY: espectroscopia correlacionada homonuclear del protón
- HSQC: espectroscopia de coherencia heteronuclear a cuanto simple
- 50
- AE: Análisis Elemental
- OTMS: éter de trimetilsililo
- TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio
- 55
- AcOEt: acetato de etilo
- DMF: dimetilformamida
- DIPEA: diisopropiletilamina
- 60
- TMSCl: cloruro de trimetilsililo

65

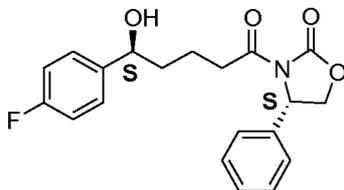
## ES 2 372 460 A1

### Ejemplo 1

#### Preparación del compuesto de fórmula (1)

5

10



(4S)-fenil-3-[(5S)-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-pentanoil]-1,3-oxazolidin-2-ona  
(8)

15

Datos espectroscópicos del compuesto de fórmula (8):

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ (ppm) 1.60-1.77 (m, 4H, CHOHC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>), 2.02 (br s, 1H, OH), 2.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 4.27 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OCO), 4.63 (dd, J = 7.0, 5.0 Hz, CHOH), 4.67 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OCO), 5.40 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H, CHN), 7.00 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 2H-Ar, m-PhF), 7.24-7.29 (m, 4H-Ar), 7.33-7.39 (m, 3H-Ar).

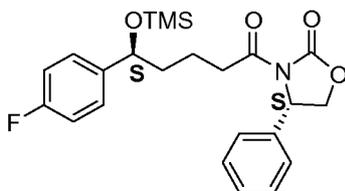
<sup>13</sup>C-RMN (100.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC): δ (ppm) 20.2 (CHOHC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>CO), 38.2 (CHOHC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>), 57.6 (CHN), 70.0 (CH<sub>2</sub>OCO), 73.3 (CHOH), 115.2 (d, J = 21.0 Hz, CH, m-PhF), 125.9 (CH, o-Ph), 127.4 (d, J = 7.7 Hz, CH, o-PhF), 128.8 (CH, p-Ph), 129.2 (CH, m-Ph), 139.1 (C, ipso-Ph), 140.2 (d, J = 3.1 Hz, C, ipso-PhF), 153.7 (NCOO), 162.1 (d, J = 244.6 Hz, C, p-PhF), 172.5 (CH<sub>2</sub>CON).

AE calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>4</sub>: C, 67, 22%; H, 5,64%; N, 3,92%.

Encontrado: C, 67,33%; H, 5,76%; N, 3,88%.

Sobre una disolución del compuesto 8 (25 g, 69,95 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) a -10°C se adicionó diisopropiletilamina (39 ml, 223,8 mmol) y cloruro de trimetilsililo (13,4 ml, 105 mmol) gota a gota hasta completar la protección del alcohol para obtener el compuesto 1.

40



compuesto 1

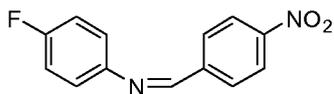
50

### Ejemplo 2

#### Preparación del compuesto de fórmula (2)

55

60



4-fluoro-N-(4-nitrobenzylidene)anilina  
(2)

Sobre una disolución de 4-nitrobenzaldehído (27,1 g, 179,3 mmol) en metanol (600 ml) se adicionó 4-fluoroanilina (17,2 ml, 179,3 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y a continuación se evaporó a sequedad obteniéndose 2 (43,36 g) como un sólido amarillo.

## ES 2 372 460 A1

Datos espectroscópicos del compuesto de fórmula (2):

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.11 (dd, *J* = 8.7, 8.7 Hz, 2H, *m*-PhF), 7.27 (dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 2H, *o*-PhF), 8.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, *o*-PhNO<sub>2</sub>), 8.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, *m*-PhNO<sub>2</sub>), 8.54 (s, 1H, CH=N).

<sup>13</sup>C-RMN (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 116.1 (d, *J* = 22.4 Hz, CH, *m*-PhF), 122.6 (d, *J* = 8.6 Hz, CH, *o*-PhF), 123.9 (CH, *m*-PhNO<sub>2</sub>), 129.3 (CH, *o*-PhNO<sub>2</sub>), 141.4 (C, *ipso*-PhNO<sub>2</sub>), 146.8 (d, *J* = 3.5 Hz, C, *ipso*-PhF), 149.2 (C, *p*-PhNO<sub>2</sub>), 156.9 (CH=N), 161.8 (d, *J* = 246.3 Hz, C, *p*-PhF).

AE calculado para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 63, 93%; H, 3,71%; N, 11,47%.

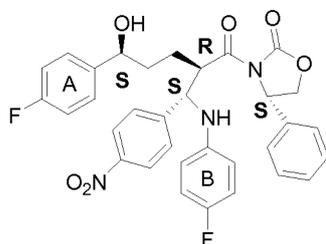
Encontrado: C, 63,72%; H, 3,90%; N, 11,56%.

### Ejemplo 3

*Reacción de condensación de los compuestos de fórmula (1) y (2). Etapas (a), (b) y (c) de la reacción*

Sobre la disolución obtenida en el ejemplo 1, una vez completada la protección del alcohol, la temperatura se redujo a -40°C, se adicionó TiCl<sub>4</sub> (9,2 ml, 84 mmol) gota a gota durante 45 minutos y a continuación una disolución de 2 (11,65 g, 45,45 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) durante 30 minutos manteniendo la temperatura entre -35°C y -40°C. Después de 2 horas a la misma temperatura se adicionó nuevamente una disolución de 2 (11,65 g, 45,45 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). La agitación se mantuvo a -38°C durante 17 horas más. El crudo de reacción muestra mediante análisis por <sup>1</sup>H-RMN una proporción de diastereoisómeros (3a) y (3b) SRS:SRR 8:1.

Transcurrido el tiempo de mantenimiento se añadió ácido acético glacial (20 ml). La mezcla obtenida se agitó 1 hora dejando aumentar la temperatura, se vertió sobre ácido tartárico 7% (500 ml) a 0°C y se agitó 1 hora más. A continuación se adicionó NaHSO<sub>3</sub> 20% (250 ml) a temperatura ambiente y se agitó nuevamente durante 1 hora. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). Las fases orgánicas se lavaron con brine (2 x 200 ml), se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El crudo obtenido (mezcla de diastereoisómeros 4a y 4b) se purificó por precipitación en etanol obteniéndose 4a (32,9 g) como un sólido ligeramente amarillento.



(4S)-fenil-3-[ (5S)-(4-fluorofenil)-(2R)-  
[ (1S)-(4-fluorofenilamino)-1-(4-  
nitrofenil)metil]-5-  
hidroxipentanoil]oxazolidin-2-ona (**4a**)

Datos espectroscópicos del compuesto de fórmula (4a):

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC, COSY): δ (ppm) 1.59-1.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOH), 1.75-1.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHCO), 4.21 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>O), 4.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CHNH), 4.58-4.61 (m, 2H, CHCO, CHOH), 4.64 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>O), 5.38 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H, NCHPh), 6.34 (dd, *J* = 8.8, 8.4 Hz, 2H, *o*-PhF<sup>B</sup>), 6.75 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 2H, *m*-PhF<sup>B</sup>), 6.98-7.02 (m, 4H, *m*-PhF<sup>A</sup>, *o*-Ph), 7.10 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 2H, *m*-Ph), 7.20-7.25 (m, 3H, *o*-PhF<sup>A</sup>, *p*-Ph), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *o*-PhNO<sub>2</sub>), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *m*-PhNO<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (100.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 26.7 (CH<sub>2</sub>CHCO), 36.1 (CH<sub>2</sub>CHOH), 47.3 (CHCO), 57.8 (NCHPh), 60.2 (CHNH), 70.0 (CH<sub>2</sub>OCO), 73.3 (CHOH), 114.7 (d, *J* = 6.9 Hz, CH, *o*-PhF<sup>B</sup>), 115.4 (d, *J* = 21.8 Hz, CH, *m*-PhF<sup>A</sup>), 115.7 (d, *J* = 22.6 Hz, CH, *m*-PhF<sup>B</sup>), 123.9 (CH, *m*-PhNO<sub>2</sub>), 125.6 (CH, *o*-Ph), 127.4 (d, *J* = 8.6 Hz, CH, *o*-PhF<sup>A</sup>), 127.8 (CH, *o*-PhNO<sub>2</sub>), 128.6 (CH, *p*-Ph), 129.0 (CH, *m*-Ph), 138.1 (C, *ipso*-Ph), 139.7 (d, *J* = 3.1 Hz, C, *ipso*-PhF<sup>A</sup>), 142.0 (C, *ipso*-PhF<sup>B</sup>), 147.2 (C-PhNO<sub>2</sub>), 148.1 (C-PhNO<sub>2</sub>), 154.0 (NCOO), 156.1 (d, *J* = 236.3 Hz, C, *p*-PhF<sup>B</sup>), 162.2 (d, *J* = 245.6 Hz, C, *p*-PhF<sup>A</sup>), 174.2 (CHCO).

AE calculado para C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: C, 65, 88%; H, 4,86%; N, 6,98%.

Encontrado: C, 65,84%; H, 4,97%; N, 6,94%

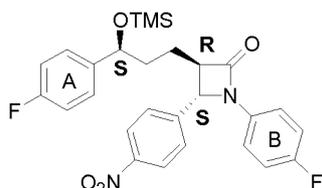
## ES 2 372 460 A1

### Ejemplo 4

#### Reacción de silylación y ciclación del compuesto de fórmula (4a). Etapa (d) de la reacción

5 Sobre una disolución de 4a (3,45 g, 5,73 mmol) en tolueno anhidro (38 ml) a 90°C se adicionó N,O-bis-trimetil-sililacetamida (5,6 ml, 22,9 mmol). Después de agitar 3 horas a 90°C la temperatura se redujo a 50°C, se adicionó TBAF·3H<sub>2</sub>O (271 mg, 0,86 mmol) y se agitó a la misma temperatura 14 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla se enfrió, se adicionó ácido acético (0,2 ml) y se evaporó a sequedad. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) con hexano:AcOEt 9:1 obteniéndose el compuesto 5 (1,76 g).

10



1- (4-fluorofenil) - (3R) - [ (3S) - (4-fluorofenil) - 3-trimetilsililoxipropil] - (4S) - (4-nitrofenil)azetidín-2-ona (5)

15

20

Datos espectroscópicos del compuesto de fórmula (5):

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC, COSY): δ (ppm) 0.00 (s, 9H, OTMS), 1.79-1.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOTMS), 1.90-1.97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHCO), 3.05 (td, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H, CHCO), 4.65 (t, J = 6.0, 1H, CHOTMS), 4.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H, CHN), 6.92-7.01 (m, 4H, *m*-PhF<sup>A</sup>, *m*-PhF<sup>B</sup>), 7.16-7.19 (m, 2H, *o*-PhF<sup>B</sup>), 7.21-7.25 (m, 2H, *o*-PhF<sup>A</sup>), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H, *o*-PhNO<sub>2</sub>), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H, *m*-PhNO<sub>2</sub>).

25

<sup>13</sup>C-RMN (100.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) -0.01 (CH<sub>3</sub>, OTMS), 25.1 (CH<sub>2</sub>CHCO), 37.9 (CH<sub>2</sub>CHOTMS), 60.3 (CHN), 60.9 (CHCO), 73.8 (CHOTMS), 115.1 (d, J = 21.8 Hz, CH, *m*-PhF<sup>A</sup>), 116.1 (d, J = 22.5 Hz, CH, *m*-PhF<sup>B</sup>), 118.1 (d, J = 1.7 Hz, CH, *o*-PhF<sup>B</sup>), 124.6 (CH, *m*-PhNO<sub>2</sub>), 126.6 (CH, *o*-PhNO<sub>2</sub>), 127.2 (d, J = 7.7 Hz, CH, *o*-PhF<sup>A</sup>), 133.4 (d, J = 2.4 Hz, C, *ipso*-PhF<sup>B</sup>), 140.3 (d, J = 3.1 Hz, C, *ipso*-PhF<sup>A</sup>), 145.1 (C, *ipso*-PhNO<sub>2</sub>), 148.0 (C, *p*-PhNO<sub>2</sub>), 159.1 (d, J = 244.1 Hz, C, *p*-PhF<sup>B</sup>), 161.9 (d, J = 244.9 Hz, C, *p*-PhF<sup>A</sup>), 166.3 (CO).

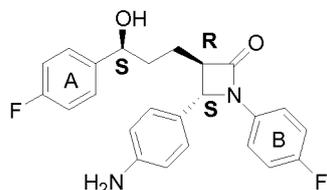
30

### Ejemplo 5

#### Reacción de desprotección y reducción del compuesto de fórmula (5). Etapa (e) de la reacción

35 Sobre una disolución de 5 (3,25 g, 6,36 mmol) en etanol (17 ml) a 0°C se adicionó consecutivamente ácido acético (17 ml), H<sub>2</sub>O (3,3 ml), HCl 6N (0,33 ml) y Fe (2,49 g, 44,55 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se adicionó H<sub>2</sub>O (5 ml) y se filtró a través de Celite®. El filtrado se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 30 ml) y las fases orgánicas se lavaron con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40 ml), se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El crudo obtenido se purificó por cristalización en hexano/AcOEt obteniéndose 6 (2,2 g).

45



(4S) - (4-aminofenil) - 1- (4-fluorofenil) - (3R) - [ (3S) - (4-fluorofenil) - 3-hidroxipropil]azetidín-2-ona. (6)

50

55

Datos espectroscópicos del compuesto de fórmula (6):

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC, COSY): δ (ppm) 1.86-1.99 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.05 (td, J = 7.4, 2.4 Hz, 1H, CHCO), 4.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H, CHN), 4.66-4.69 (m, 1H, CHOH), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H, *m*-PhNH<sub>2</sub>), 6.90 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 2H, *m*-PhF<sup>B</sup>), 6.99 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 2H, *m*-PhF<sup>A</sup>), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H, *o*-PhNH<sub>2</sub>), 7.21-7.28 (m, 4H-Ar).

60

<sup>13</sup>C-RMN (100.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 24.9 (CH<sub>2</sub>CHCO), 36.6 (CH<sub>2</sub>CHOH), 60.1 (CHCO), 61.3 (CHN), 72.9 (CHOH), 115.2 (d, J = 21.4 Hz, *m*-PhF<sup>A</sup>), 115.5 (CH, *m*-PhNH<sub>2</sub>), 115.7 (d, J = 22.9 Hz, *m*-PhF<sup>B</sup>), 118.4 (d, J = 1.6 Hz, *o*-PhF<sup>B</sup>), 126.8 (C, *ipso*-PhNH<sub>2</sub>), 127.1 (CH, *o*-PhNH<sub>2</sub>), 127.3 (d, J = 7.6 Hz, *o*-PhF<sup>A</sup>), 133.9 (C, *ipso*-PhF<sup>B</sup>), 140.1 (C, *ipso*-PhF<sup>A</sup>), 146.8 (C, *p*-PhNH<sub>2</sub>), 158.9 (d, J = 243.3 Hz, C, *p*-PhF<sup>B</sup>), 162.1 (d, J = 244.1 Hz, C, *p*-PhF<sup>A</sup>), 167.9 (CO).

65

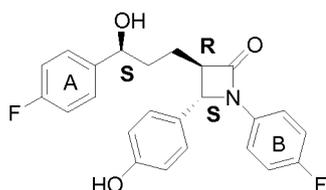
## Ejemplo 6

*Conversión del compuesto de fórmula (6) en ezetimiba (7). Etapa (f) de la reacción*

5 Sobre una disolución de 6 (400 mg, 0,98 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C se adicionó gota a gota una disolución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,16 ml, 2,94 mmol en 8 ml H<sub>2</sub>O) y seguidamente una disolución acuosa (5 ml) de NaNO<sub>2</sub> (81 mg, 1,17 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 horas. A continuación se adicionó urea (15 mg, 0,245 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y finalmente a 90°C hasta que cesó la generación de N<sub>2</sub> (aproximadamente 15 minutos). Entonces se adicionó H<sub>2</sub>O (5 ml), se basificó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con AcOEt (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se concentraron y se lavaron con salmuera (4 x 20 ml) para eliminar la DMF, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se filtraron. Finalmente se cristalizó el producto mediante adición de hexano, obteniéndose ezetimiba, 7 (328 mg), como un sólido blanco.

## Procedimiento de adición inversa:

15 Sobre una disolución de 6 (340 mg, 0,83 mmol) en DMF (4,2 ml) a 0°C se adicionó gota a gota una disolución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,13 ml, 2,5 mmol en 7 ml H<sub>2</sub>O) y seguidamente una disolución acuosa (4 ml) de NaNO<sub>2</sub> (69 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a 0°C 1,5 horas. A continuación se adicionó urea (13 mg, 0,2 mmol) y la mezcla obtenida se adicionó gota a gota durante 10 min sobre 15 ml de H<sub>2</sub>O a 85°C vigilando que la temperatura no disminuyera a menos de 80°C. Acabada la adición la mezcla se agitó 10 min más, se enfrió, se basificó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se concentraron y se lavaron con brine (4 x 25 ml), se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se cristalizó el producto mediante adición de heptano, obteniéndose 7 (275 mg) como un sólido blanco.



1- (4-fluorofenil) - (3R) - [ (3S) - (4-fluorofenil) - 3-hidroxiopropil] - (4S) - (4-hidroxiifenil) azetidín-2-ona.

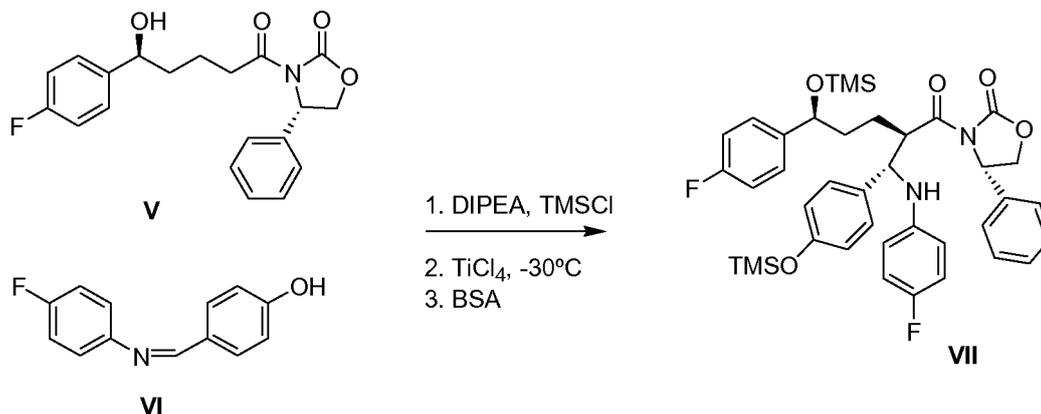
(Ezetimiba, 7)

## Datos espectroscópicos de ezetimiba (7):

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.85-2.01 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.05-3.09 (m, 1H, CHCO), 4.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H, CHN), 4.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H, CHOH), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H, m-PhOH), 6.92 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2H, m-PhFP<sup>B</sup>), 7.01 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2H, m-PhFP<sup>A</sup>), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H-Ar), 7.21-7.25 (m, 2H, o-PhFP<sup>B</sup>), 7.27-7.31 (m, 2H,-Ar).

40 <sup>13</sup>C-RMN (100.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 25.0 (CH<sub>2</sub>CHCO), 36.5 (CH<sub>2</sub>CHOH), 60.2 (CHCO), 61.2 (CHN), 73.1 (CHOH), 115.4 (d, J = 21.0 Hz, CH, m-PhFP<sup>A</sup>), 115.8 (d, J = 23.3 Hz, CH, m-PhFP<sup>B</sup>), 116.1 (CH, m-PhOH), 118.4 (d, J = 7.7 Hz, CH, o-PhFP<sup>B</sup>), 127.3 (CH-Ar), 127.4 (CH-Ar), 133.8 (C, ipso-PhFP<sup>B</sup>), 139.9 (d, J = 3.1 Hz, C, ipso-PhFP<sup>A</sup>), 156.1 (C, p-PhOH), 159.0 (d, J = 243.3 Hz, C, p-PhFP<sup>B</sup>), 162.2 (d, J = 245.6 Hz, C, p-PhFP<sup>A</sup>), 167.8 (CO).

## Ejemplo comparativo

*Reacción de condensación de los compuestos de fórmula (V) y (VI) del documento WO 00/34240 A1*

## ES 2 372 460 A1

Sobre una disolución de V (1 g, 2,8 mmol) y VI (1,2 g, 5,29 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (16 ml) a  $-10^\circ\text{C}$  se adicionó DIPEA (2,56 ml, 14,7 mmol) y  $\text{TMSCl}$  (1,17 ml, 9,24 mmol) gota a gota manteniendo la temperatura inferior a  $-5^\circ\text{C}$ . Una vez completada la protección (1 hora), la temperatura se redujo a  $-30^\circ\text{C}$ , se adicionó  $\text{TiCl}_4$  (0,34 ml, 3,08 mmol) gota a gota y se mantuvo la agitación a  $-30^\circ\text{C}$  durante 20 horas. (A las 4 h se observaba producto de partida por cromatografía en capa fina). El H-RMN del crudo de reacción obtenido muestra una mezcla de estereoisómeros 2,6:1.

Transcurrido este tiempo se añadió ácido acético glacial (0,8 ml). La mezcla obtenida se agitó 30 min dejando aumentar la temperatura, se vertió sobre ácido tartárico 7% (14 ml) a  $0^\circ\text{C}$  y se agitó 1 hora dejando aumentar la temperatura. A continuación se adicionó  $\text{NaHSO}_3$  20% (5 ml) y se agitó 1 hora más. La fase orgánica se separó, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml), se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró hasta un volumen aproximado de 10 ml. La disolución obtenida se trató con bistrimetilsilil acetamida (0,82 ml, 3,36 mmol) a reflujo durante 30 min y se evaporó a sequedad.

El estereoisómero mayoritario se purificó por cristalización en  $\text{AcOEt}$ :heptano (6:4) obteniéndose VII (1,21 g, 60%).

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

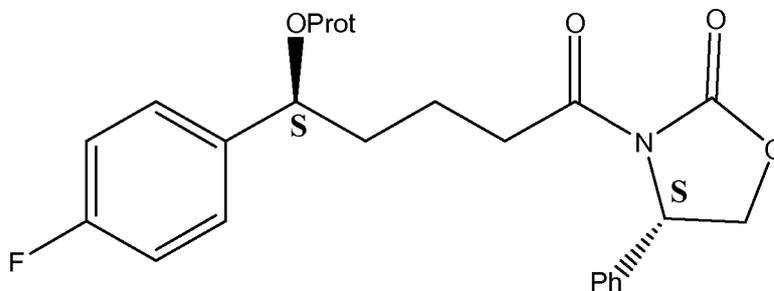
1. Método para la preparación de ezetimiba (7) que comprende las siguientes etapas:

5

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1)

10

15



(1)

20

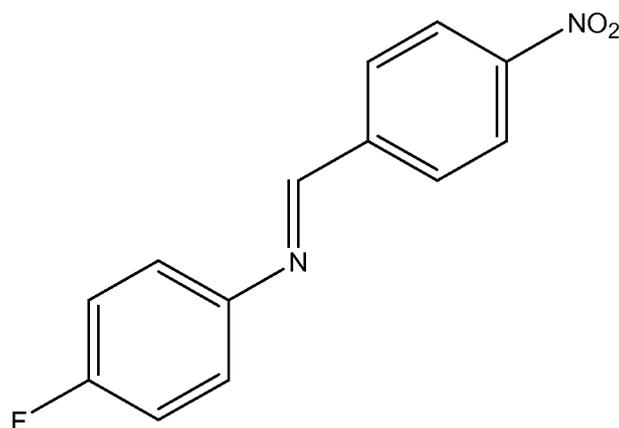
donde Ph representa un grupo fenilo y Prot representa un grupo protector de hidroxilos, con una imina de fórmula (2)

25

30

35

40



(2)

45

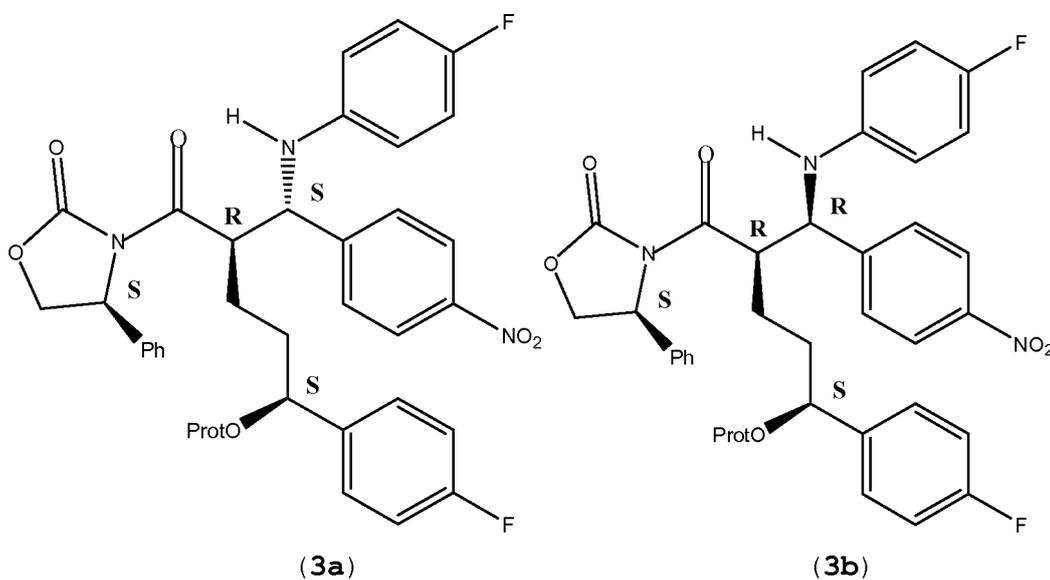
para dar una mezcla diastereoisomérica (3a) y (3b) cuyo producto mayoritario es el compuesto de fórmula (3a),

50

55

60

65



(3a)

(3b)

- (b) opcionalmente, hidrólisis del grupo protector de hidroxilos para dar una mezcla diastereoisomérica (4a) y (4b) cuyo producto mayoritario es el compuesto de fórmula (4a),

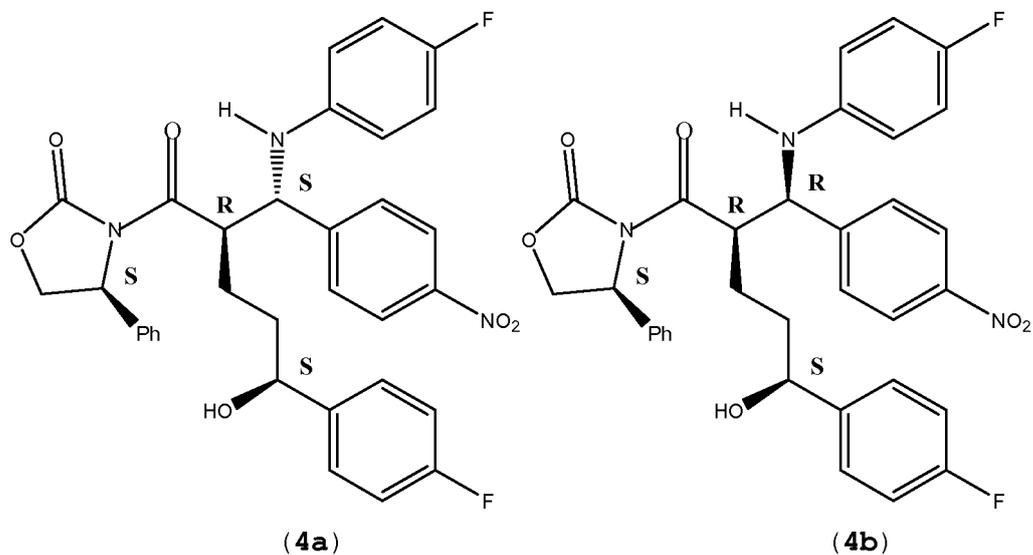
5

10

15

20

25



30

- (c) separación del compuesto (3a) a partir de la mezcla diastereoisomérica de la etapa (a) o, en el caso de haber efectuado la etapa (b), separación del compuesto (4a) a partir de la mezcla diastereoisomérica de la etapa (b),

35

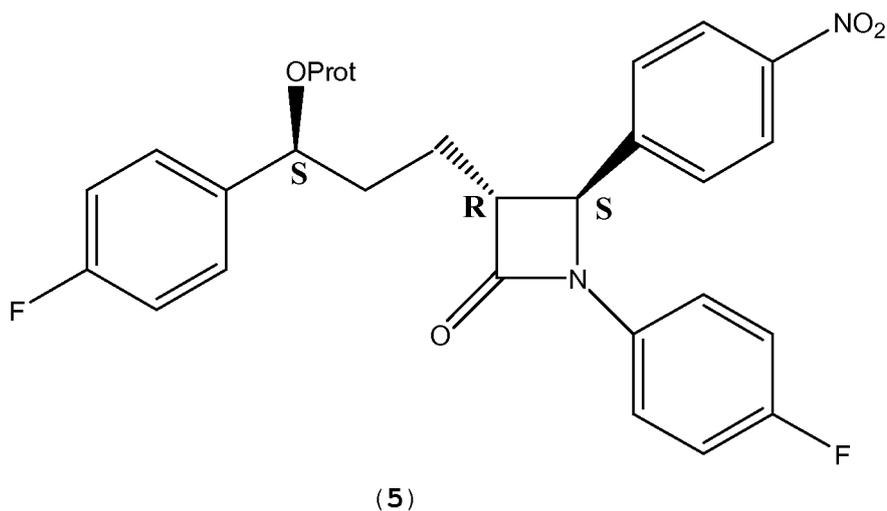
- (d) la ciclación del compuesto de fórmula (3a) o del compuesto de fórmula (4a) con un agente sililante y una sal de flúor para dar el compuesto (5)

40

45

50

55

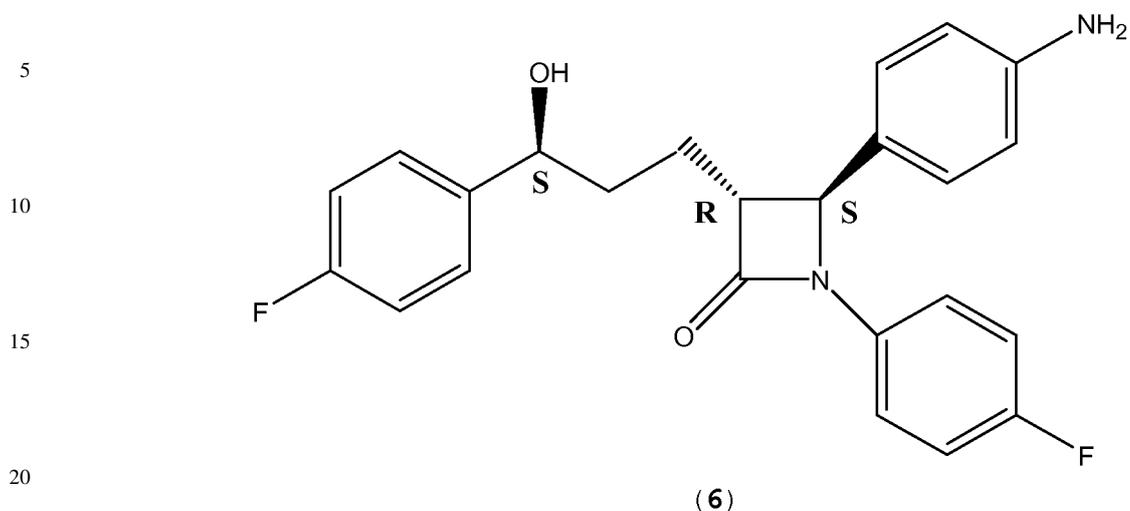


60

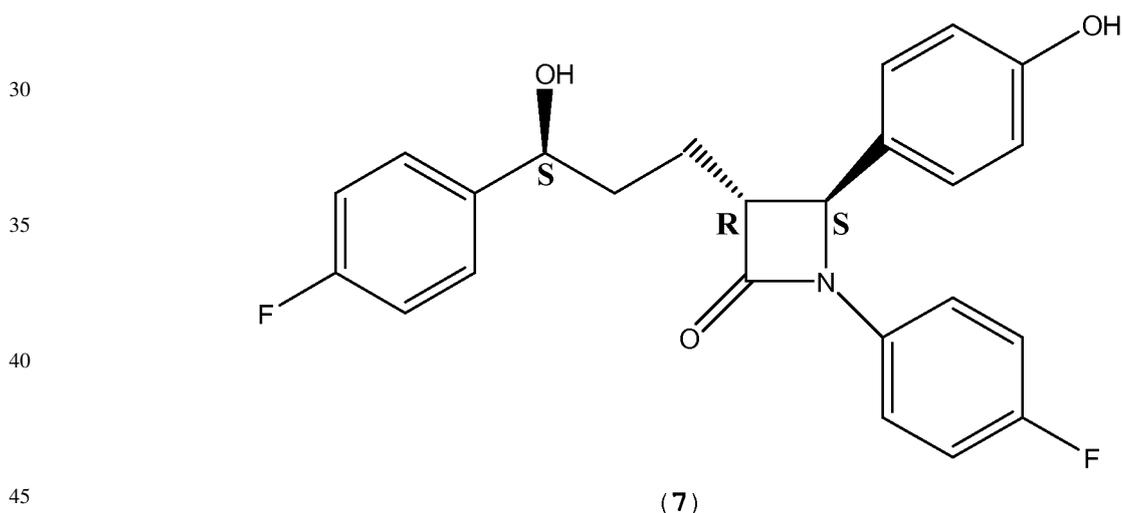
65

ES 2 372 460 A1

(e) la reducción y desprotección del compuesto (5) para dar el compuesto (6)



(f) la conversión del compuesto (6) en ezetimiba (7) por reacción con una fuente de ácido nitroso y posterior hidrólisis en medio acuoso alcalino



50 2. Método según la reivindicación 1 en el que el compuesto de fórmula (3a) se encuentra en una relación en moles respecto al compuesto (4b) de entre 7,5:1 y 8,5:1 en la mezcla diastereoisomérica (3a) y (3b) (SRS:SRR) obtenida en la etapa (a).

55 3. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que entre las etapas (a) y (c) se realiza la etapa (b) de hidrólisis del grupo protector de hidroxilos.

4. Método según la reivindicación 3 en el que el compuesto de fórmula (4a) se encuentra en una relación en moles respecto al compuesto (4b) de entre 7,5:1 y 8,5:1 en la mezcla diastereoisomérica (4a) y (4b) (SRS:SRR) obtenida en la etapa (b).

60 5. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el agente sililante utilizado en la etapa (d) es N,O-bis-trimetilsililacetamida.

65 6. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la sal de flúor utilizada en la etapa (d) es fluoruro de tetrabutilamonio.

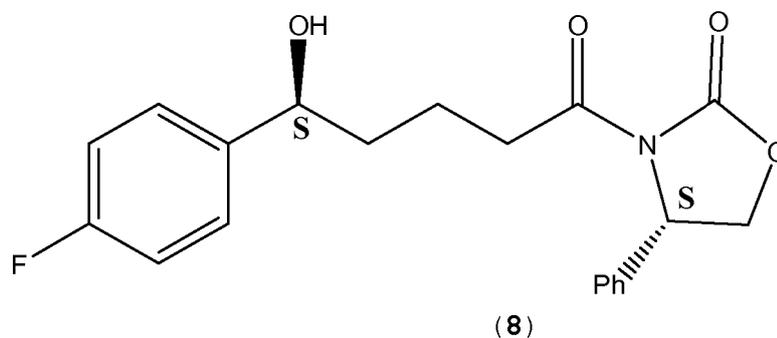
7. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la fuente de ácido nitroso de la etapa (f) es  $\text{NaNO}_2$  y ácido sulfúrico; y en la que el medio acuoso alcalino es una solución de bicarbonato sódico.

8. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el compuesto (1) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (8)

5

10

15



20

mediante la protección del grupo hidroxilo con un grupo protector de hidroxilos.

25

9. Método según la reivindicación 8 en el que el grupo protector de hidroxilos (Prot) es trimetilsililo.

10. Compuesto de fórmula (3a):

30

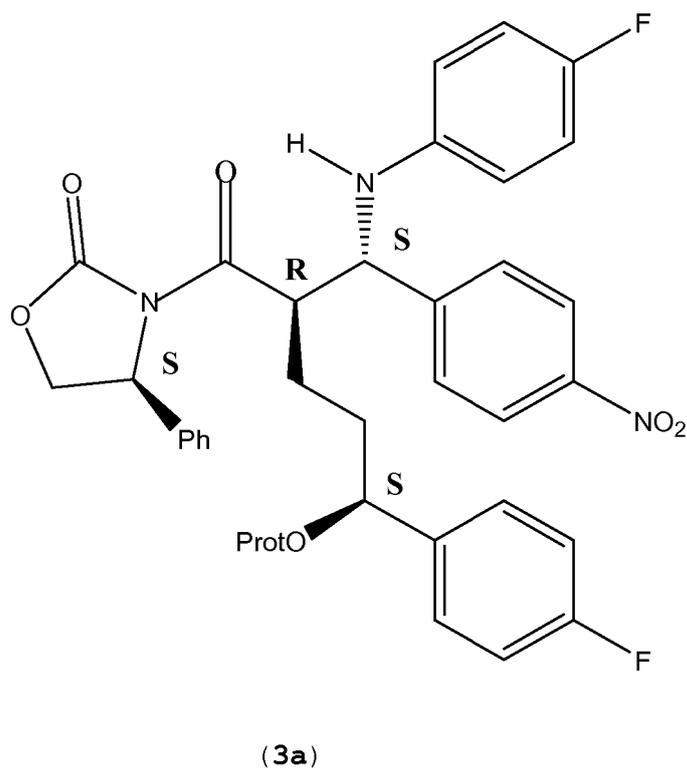
35

40

45

50

55



60

donde Prot representa un grupo protector de hidroxilos.

65

11. Compuesto de fórmula (3b):

5

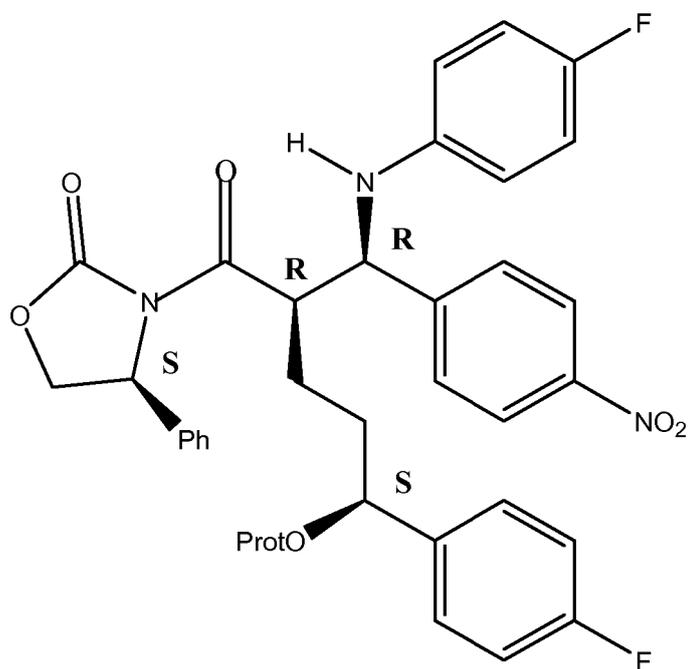
10

15

20

25

30



(3b)

donde Prot representa un grupo protector de hidroxilos.

35

12. Compuesto de fórmula (4a):

40

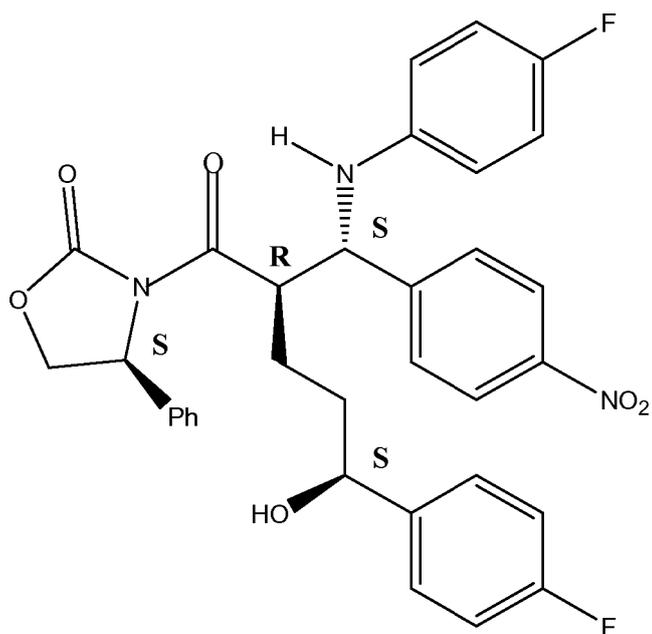
45

50

55

60

65



(4a)

13. Compuesto de fórmula (4b):

5

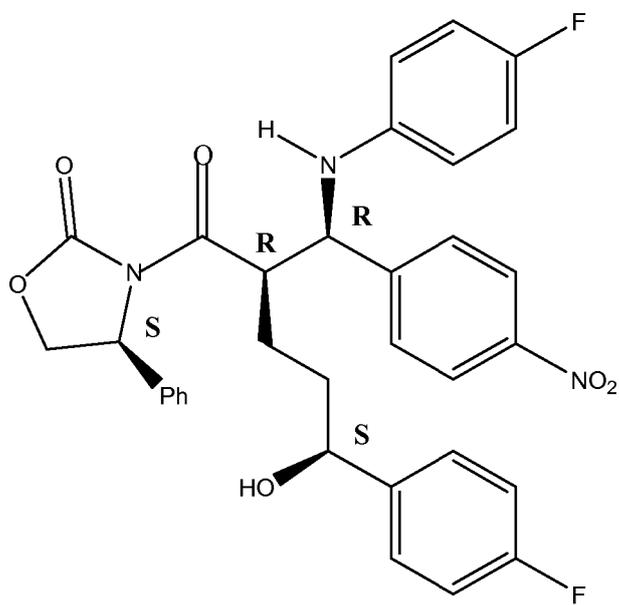
10

15

20

25

30



(4b)

35

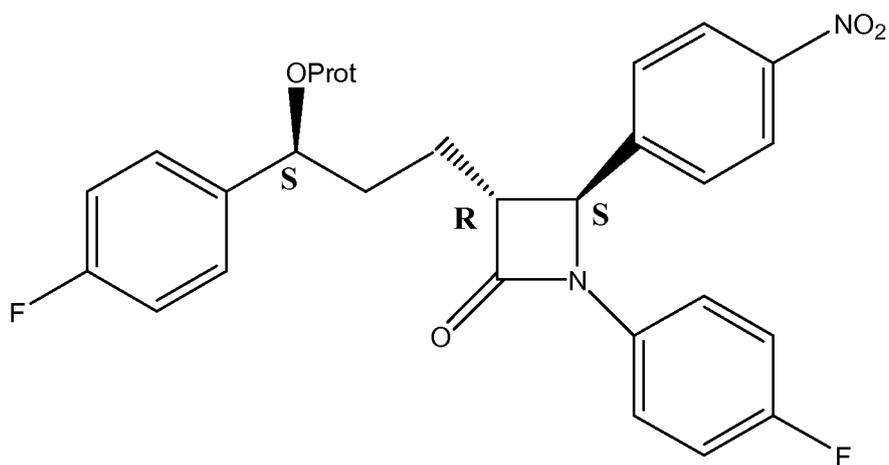
14. Compuesto de fórmula (5):

40

45

50

55



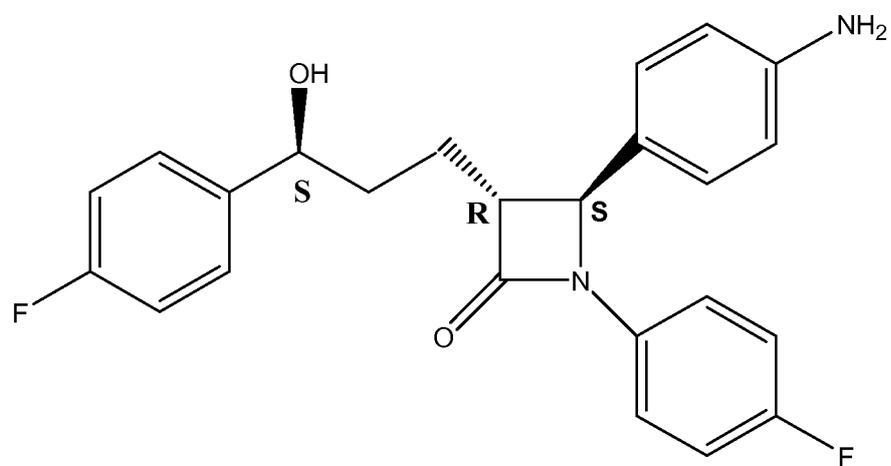
(5)

60

donde Prot representa un grupo protector de hidroxilos.

65

15. Compuesto de fórmula (6):



(6)



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201031052

②② Fecha de presentación de la solicitud: 09.07.2010

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2008/0281092 A1 (GLOMBIK, H. et al.) 13.11.2009, fórmula I; párrafos [0004],[0006]-[0009],[0088]-[0089],[0171]-[0178],[0222]-[0226].	1-15
X	US 6207822 B1 (TIRUVENGADAM, T.K. et al.) 27.03.2001, columnas 4-6, etapas c-e.	1-9
X	WO 2005066120 A1 (RANBAXY LABORATORIES LIMITED) 21.07.2005, página 3, fórmula I; páginas 7-11.	1-9
A	WO 2009140932 A2 (ZENTIVA, K.S.) 26.11.2009, reivindicación 1.	1-9
A	WO 2007072088 A1 (HETERODRUGS LIMITED) 02.06.2005, páginas 7-8.	1-9

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
20.12.2011

Examinador  
G. Esteban García

Página  
1/5

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D205/08** (2006.01)

**C07D263/26** (2006.01)

**A61P3/06** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, XPESP, NPL, EMBASE, PUBCHEM, PUBMED, CHEMSPIDER

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 20.12.2011

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-15	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-15	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2008/0281092 A1	13.11.2009
D02	US 6207822 B1	27.03.2001
D03	US 2005/066120 A1	21.07.2005

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

El objeto de la invención es un método para la preparación de ezetimiba que comprende la reacción de un derivado de oxazolidinona (1) con una imina de fórmula (2) para dar lugar a un compuesto (3) cuya ciclación permite obtener la azetidionona; y los compuestos intermedios (3a), (3b), (4a), (4b), (5) y (6).

El documento D01 divulga una serie de difenilazetidiononas de fórmula (I) análogas a los compuestos 5-7 de la invención, útiles para el tratamiento de la hiperlipidemia (ver párrafo [0004]), y que se preparan mediante un procedimiento también análogo al de la invención. Así, la azetidionona (6), que posee un grupo 4-benzonitrilo en posición 4 del anillo, se obtiene por reacción de 3-[5-(4-fluorofenil)-5-hidroxipentanoil]-4-feniloxazolidin-2-ona con 4-[4-fluorofenilimino]metil]benzonitrilo, y ciclación del compuesto 5 así obtenido en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio y bistrimetilsililacetamida (ver párrafos [0088]-[0089]).

Del mismo se sintetizan, entre otros, los compuestos 50, que contiene un *p*-hidroxifenilo en posición 4 del anillo de azetidionona y el grupo hidroxilo protegido como *tert*-butildimetilsililéter (ver párrafos [0175]-[0178]); 48, con un grupo *p*-bromofenilo en en esa posición (ver párrafos [0171]-[0174]); y 72, que posee un sustituyente monosulfato en el fenilo (ver párrafos [0222]-[0226]).

Aunque la síntesis del compuesto que poseen un grupo **nitro** como sustituyente en el anillo bencénico en posición 4 del anillo de azetidionona (compuesto 5 de la invención) mediante el procedimiento de la invención no aparece explícitamente recogida en el documento D01, se considera que constituye una alternativa que el experto en la materia ensayaría con razonables expectativas de éxito, teniendo en cuenta que en este documento se divulga la preparación mediante este procedimiento de compuestos con sustituyentes variados que poseen diferentes propiedades electrónicas (nitrilo, bromo, metoxilo, hidroxilo, monosulfato, etc.), estando además el grupo hidroxilo del radical en posición 3 libre o protegido.

Por otro lado, si bien los compuestos 5 y 6 de la invención no se encuentran explícitamente divulgados en el documento D01, sí se incluyen en la fórmula general I, cuando R3 y R5 son *p*-F; R2, R4 y R6 son H; y R1 es *p*-NO<sub>2</sub>, en el compuesto (5) ó *p*-NH<sub>2</sub> en el compuesto (6) (ver párrafos [0006]-[0009]). Aunque los compuestos 5 y 6, al igual que los intermedios 3 y 4, son por tanto, nuevos, al tratarse de una invención de selección respecto a la fórmula general divulgada en D01, se considera que carecen de actividad inventiva, ya que constituyen compuestos derivados de ezetimiba alternativos a los ya existentes que el experto en la materia se plantearía como intermedios en la síntesis de ésta mediante el procedimiento divulgado.

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-15 carece de actividad inventiva a la luz de lo divulgado en el documento D01 (Artículo 33(3) PCT).

El documento D02 divulga un procedimiento para la síntesis de ezetimiba enantiómericamente pura que comprende la reacción de un derivado de oxazolidinona V (compuesto (1) de la invención en el que el grupo hidroxilo está libre) con una imina de fórmula VI (equivalente al compuesto 2 de la invención, con un grupo OH en lugar de un grupo NO<sub>2</sub> en posición *p*-del fenilo) en presencia de un agente sililante, que permite obtener un compuesto de fórmula VII (equivalente a los compuestos 3a y 3b de la invención), cuya ciclación y desprotección da lugar a la azetidionona de fórmula I (columnas 4-6, etapas c-e).

Este procedimiento de síntesis es similar al de la invención, ya que ambos utilizan como etapas clave la reacción de una oxazolidinona con una imina y la posterior ciclación del producto obtenido. La diferencia existente entre ellos es que, como ya se ha comentado, la imina de partida en el procedimiento de la invención se encuentra sustituida por un grupo nitro, en lugar de un hidroxilo protegido, por lo que el producto resultante de la ciclación (5) también porta este sustituyente, que posteriormente es reducido a amino (compuesto (6)), antes de ser transformado al hidroxilo que aparece en la ezetimiba (7).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-9 no presenta actividad inventiva según lo divulgado en el documento D02 (Artículo 33(3) PCT).

El documento D03 divulga un procedimiento para la síntesis de ezetimiba que comprende la reacción de un derivado de oxazolidinona **I** (compuesto **1**) de la invención en el que el grupo hidroxilo está libre) con una imina de fórmula **IV** (equivalente al compuesto **2** de la invención, en el que en lugar de un grupo NO<sub>2</sub> en el segundo anillo aromático hay un grupo hidroxilo (ver páginas 7-11), que permite obtener un compuesto de fórmula **V** (equivalente al compuesto **3a** y **3b** de la invención), cuya ciclación y desprotección da lugar a la azetidinona de fórmula **I**.

Siguiendo el razonamiento ya expuesto para los documentos D01 y D02 se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-9** carece de actividad inventiva a la luz de lo divulgado en el documento D03 (Artículo 33(3) PCT).

En consecuencia, se considera que el conjunto de las reivindicaciones **1-15** no reúne los requisitos de patentabilidad con respecto a lo divulgado en el estado de la técnica.