

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 481**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**C07D 405/06** (2006.01)  
**C07D 309/10** (2006.01)  
**C07D 309/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08157487 .3**  
96 Fecha de presentación: **23.03.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1958633**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2008**

54 Título: **Procedimiento y compuestos intermedios útiles en la preparación de estatinas y en particular rosuvastatina**

30 Prioridad:  
**26.03.2004 GB 0406757**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.04.2012**

73 Titular/es:  
**REDX PHARMA LIMITED**  
**Floor 9 Lowry House 17 Marble Street**  
**ManchesterM2 3AW, GB**

72 Inventor/es:  
**Moody, David John y**  
**Wiffen, Jonathan William**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 379 481 T3

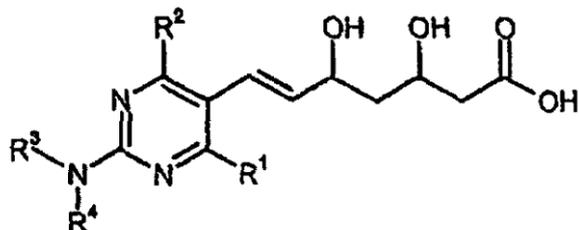
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 y compuestos intermedios útiles en la preparación de estatinas y en particular rosuvastatina.

La presente invención se refiere a un procedimiento y a compuestos intermedios útiles en la preparación de estatinas, en particular de rosuvastatina.

- 5 Se describe un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (7):



en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y preferiblemente un grupo isopropilo;

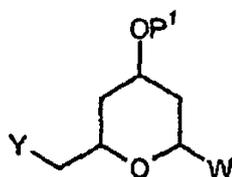
R<sup>2</sup> representa un grupo arilo, preferiblemente un grupo 4-fluorofenilo;

- 10 R<sup>3</sup> representa hidrógeno, un grupo protector o un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y preferiblemente un grupo metilo; y

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, un grupo protector o un grupo SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> en el que R<sup>5</sup> es un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y preferiblemente un grupo metilo.

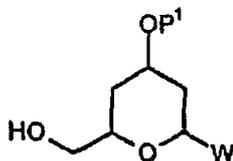
De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento que comprende

- 15 a) hidroxilar un compuesto de fórmula (1):



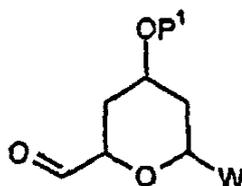
en la que Y representa un grupo halógeno, preferiblemente Cl o Br; P<sup>1</sup> representa hidrógeno o un grupo protector, y W representa =O o -OP<sup>2</sup>, en el que P<sup>2</sup> representa hidrógeno o un grupo protector,

para dar un compuesto de fórmula (2):



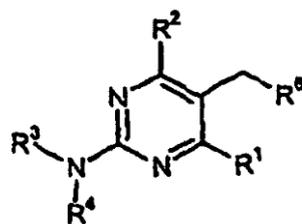
20

- b) oxidar el compuesto de fórmula (2) obtenido en la etapa a, para dar un compuesto de fórmula (3):



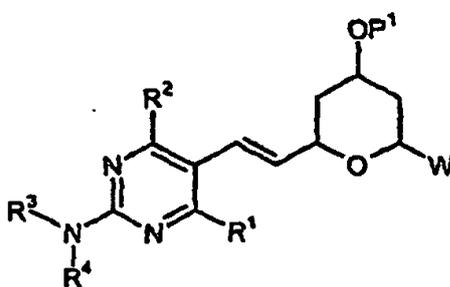
También se describen:

- c) el acoplamiento del compuesto de fórmula (3) con un compuesto de fórmula (4):



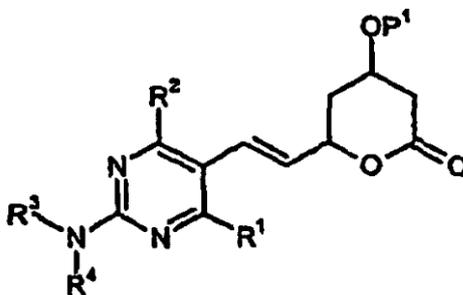
5 en la que R<sup>3</sup> representa un grupo protector o un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y preferiblemente un grupo metilo; R<sup>4</sup> representa un grupo protector o un grupo SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> en el que R<sup>5</sup> es un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y preferiblemente un grupo metilo; y R<sup>6</sup> representa (PR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)<sup>+</sup>X<sup>-</sup> o P(=O)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup> en la que X es un anión y R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> cada uno independientemente es un grupo alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi, preferiblemente un grupo fenilo,

para dar un compuesto de fórmula (5):



10 en la que R<sup>3</sup> representa un grupo protector o un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y preferiblemente un grupo metilo; y R<sup>4</sup> representa un grupo protector o un grupo SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> en el que R<sup>5</sup> es un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, y preferiblemente un grupo metilo,

d) cuando W representa -OP<sup>2</sup>, la eliminación de cualquier grupo protector P<sup>2</sup> y oxidación del compuesto de fórmula (5) para dar un compuesto de fórmula (6):



15 y

e) someter el compuesto de fórmula (5) cuando W representa =O, o el compuesto de fórmula (6), a una apertura de anillo, eliminar cualquier grupo protector P<sup>1</sup>, y opcionalmente eliminar cualquier grupo protector adicional para dar un compuesto de fórmula (7).

20 En la etapa (e), cualquier grupo protector P<sup>1</sup> y cualquier grupo protector adicional, se pueden eliminar individualmente o juntos, y antes de la apertura de anillo, durante la apertura de anillo o después de la apertura de anillo de los compuestos de fórmula (5) o (6).

Preferiblemente, en las etapas (a) a (c), W es OP<sup>2</sup> para los compuestos de fórmula (1), (2) y (3).

25 Los grupos protectores que pueden estar representados por P<sup>1</sup> y P<sup>2</sup> incluyen grupos protectores de alcohol, ejemplos de los cuales son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos particulares incluyen grupos tetrahidropiraniilo, bencilo y metilo, y opcionalmente variantes sustituidas de los mismos. Los sustituyentes se pueden usar ventajosamente para modificar la facilidad para introducir o eliminar el grupo protector. Los grupos protectores preferidos son grupos sililo, por ejemplo grupos triarilsililo y en especial trialquilsililo. Los ejemplos especialmente preferidos son grupos trimetilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo.

Los grupos protectores que pueden estar representados por P<sup>1</sup> y P<sup>2</sup> pueden ser iguales o diferentes. Cuando los

grupos protectores  $P^1$  y  $P^2$  son diferentes, esto puede permitir ventajosamente la eliminación selectiva de solo  $P^1$  o  $P^2$ . Preferiblemente, cuando los grupos protectores  $P^1$  y  $P^2$  son diferentes,  $P^1$  es un grupo tetrahidropiraniilo, bencilo o sililo, y  $P^2$  es un grupo metilo. Más preferiblemente, cuando los grupos protectores  $P^1$  y  $P^2$  son diferentes,  $P^1$  es un grupo bencilo o sililo y  $P^2$  es un grupo metilo.

- 5 Los grupos protectores que pueden estar representados por  $R^3$  y  $R^4$  incluyen grupos protectores de amina, ejemplos de los cuales son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos particulares incluyen grupos bencilo, carbamatos (tales como CBZ, Boc, Fmoc), fosfato, tiofosfato, grupos sililo, y cuando  $R^3$  y  $R^4$  juntos son un solo grupo protector, un grupo imina.

- 10 La hidroxilación de los compuestos de fórmula (1) se puede lograr por métodos conocidos en la técnica para el desplazamiento de un grupo halógeno con una fuente de hidróxido. Preferiblemente, el procedimiento comprende poner en contacto el compuesto de fórmula (1) con una fuente de hidróxido. Las fuentes de hidróxido incluyen sales de hidróxidos, en especial hidróxidos de amonio o de metal alcalino, en particular hidróxido de litio, sodio o potasio, y diferentes medios acuosos tales como agua en presencia de un medio básico tal como N-metilpirrolidiona, HMPA,  $Al_2O_3$ ,  $CaCO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$  o  $KO_2/18$ -corona-6, sales de plata tales como  $AgNO_3$  o  $Ag_2O$ , u oxidantes tales como ácido perbenzoico. Un procedimiento particularmente preferido comprende poner en contacto el compuesto de fórmula (1) con 5 equivalentes molares de KOH en presencia del disolvente dimetilsulfóxido, a una temperatura, por ejemplo, de aproximadamente 50°C.

- 20 Alternativamente, la hidroxilación se puede lograr desplazando primero el halógeno con un grupo saliente tal como acetato, triflato o sulfato, opcionalmente en presencia de una sal de plata, y después desplazando el grupo saliente con una fuente de hidróxido. Un procedimiento particularmente preferido comprende poner en contacto el compuesto de fórmula (1) con 3 equivalentes molares de NaOAc en presencia del disolvente dimetilformamida y cloruro de tetra-n-butilamonio a una temperatura, por ejemplo, de aproximadamente 100°C, aislar el compuesto acetilo y ponerlo en contacto con carbonato potásico en presencia del disolvente metanol y a una temperatura, por ejemplo, de aproximadamente 0°C.

- 25 La oxidación de los compuestos de fórmula (2) se puede lograr usando sistemas de oxidación conocidos en la materia para la oxidación de alcoholes, en especial los conocidos en la técnica para oxidar alcoholes primarios. Los ejemplos incluyen la oxidación con peryodinano de Dess-Martin, con bromo, oxidación de Swern o diferentes oxidaciones basadas en metal tal como el reactivo de Fetizon, reactivos basados en manganato, y reactivos basados en cromato tales como el reactivo de Collins. Se prefiere la oxidación de Swern. Cuando se usa la oxidación de Swern, las condiciones preferidas comprenden el uso de dimetilsulfóxido y cloruro de oxalilo o bromo en un disolvente tal como diclorometano o mezclas diclorometano/THF, a temperatura reducida, tal como de 0 a -100°C, preferiblemente de -50 a -80°C. Preferiblemente, los reactivos se añaden a temperatura reducida, tal como de -30 a -80°C, y después de que se hayan añadido todos los reactivos, la mezcla de reacción se deja calentar de 15 a 20°C.

- 35 Alternativamente, el compuesto de fórmula (3) se puede obtener directamente a partir de un compuesto de fórmula (1), por ejemplo, por tratamiento con dimetilsulfóxido y un aceptor de ácido.

- 40 El acoplamiento del compuesto de fórmula (3) con el compuesto de fórmula (4) puede usar condiciones análogas a las dadas en el documento WO01/85702 para el correspondiente acoplamiento de un compuesto de fórmula (4). Alternativamente, se pueden usar condiciones que comprenden calentar a reflujo los compuestos de fórmula (3) y (4) en un disolvente hidrocarburo, tal como tolueno o ciclohexano, o mezclas de los mismos, y después ponerlos en contacto con un ácido acuoso, tal como HCl acuoso.

Los grupos alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi que pueden estar representados por  $R^7$  y  $R^8$  incluyen grupos alquilo  $C_{1-6}$ , tales como grupos metilo y etilo, grupos arilo  $C_{6-12}$ , tales como fenilo, toliilo o naftilo, grupos alcoxi  $C_{1-6}$ , tales como grupos etoxi, y grupos ariloxi  $C_{6-12}$  tales como grupos fenoxi.

- 45 Los aniones que pueden estar representados por X incluyen haluro.

$R^6$  preferiblemente es  $P(=O)R^7R^8$  en el que  $R^7$  y  $R^8$  cada uno independientemente es un grupo alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi, preferiblemente un grupo fenilo.

- 50 Cuando W representa  $OP^2$ , el grupo protector se puede eliminar para formar un grupo hidroxilo por métodos conocidos en la técnica para eliminar el grupo protector dado. Por ejemplo, los grupos protectores sililo se pueden eliminar poniéndolos en contacto con una fuente de ion flúor, tal como fluoruro de tetrabutilamonio.

- 55 La oxidación de los compuestos formados por desprotección de compuestos en los W representa  $-OP^2$  puede usar condiciones conocidas en la técnica para la oxidación de piranoles a piranonas, e incluyen los dados en "Comprehensive Organic Transformations", R.C. Larock, 2nd Ed (1999) pág. 1670, publicado por Wiley VCH, incorporado en la presente memoria por referencia. Los sistemas de oxidación preferidos incluyen  $Ag_2CO_3/Celite$ , en especial Celite J2, bromo o Swern.

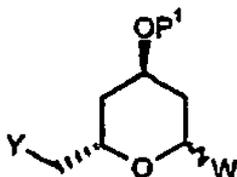
La apertura de anillo de los compuestos de fórmula (5), cuando W representa =O o de fórmula (6), puede usar

condiciones conocidas en la técnica para la apertura de anillo de una piranona. Preferiblemente, el anillo se abre poniéndolo en contacto con una base, tal como hidróxido sódico u óxido de calcio. Convenientemente, se usan disolventes polares, por ejemplo metanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

5 Los grupos protectores restantes se pueden eliminar por métodos conocidos en la técnica para la eliminación del grupo protector dado. Por ejemplo, los grupos protectores sililo se pueden eliminar poniéndolos en contacto con una fuente de ion fluoruro, tal como fluoruro de tetrabutilamonio, y los grupos bencilo se pueden eliminar por tratamiento con TMSI o en condiciones de hidrogenación selectivas.

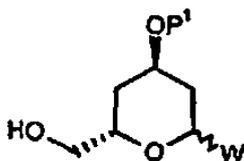
10 También se reconocerá que los compuestos de fórmulas (2), (3) y (5) también se pueden someter a oxidación (cuando W representa -OH) o a desprotección y oxidación (cuando W representa -O-grupo protector) para formar el correspondiente compuesto en el que W representa =O.

Los compuestos preferidos de fórmula (1) son compuestos de fórmula:



en la que W, P<sup>1</sup> e Y son como se han descrito previamente.

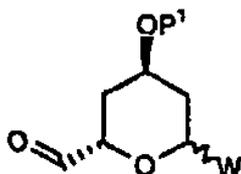
Los compuestos preferidos de fórmula (2) son compuestos de fórmula:



15

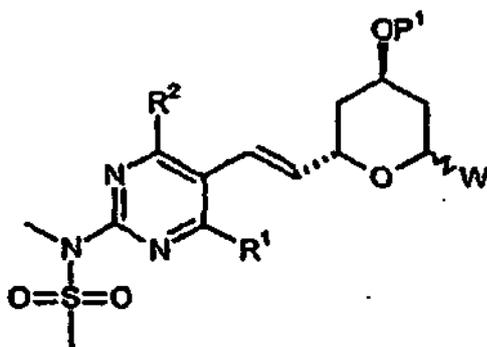
en la que W y P<sup>1</sup> son como se han descrito previamente.

Los compuestos preferidos de fórmula (3) son compuestos de fórmula:



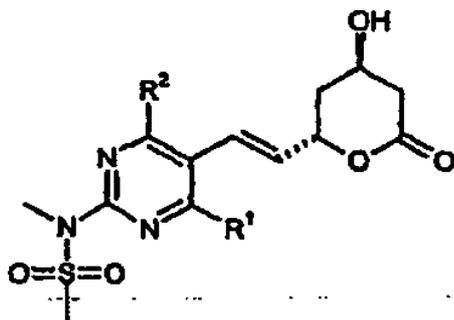
en la que W y P<sup>1</sup> son como se han descrito previamente.

20 También se describen compuestos de fórmula (5), que tienen la fórmula:



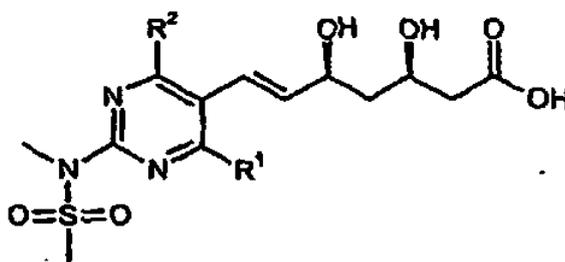
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W y P<sup>1</sup> son como se han descrito previamente.

También se describen compuestos de fórmula (6), que tienen la fórmula:



en la que  $R^1$  y  $R^2$  son como se han descrito previamente.

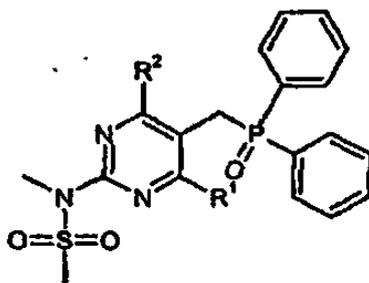
Los compuestos preferidos de fórmula (7) son de fórmula:



5 en la que  $R^1$  y  $R^2$  son como se han descrito previamente.

Los compuestos de fórmula (7) se convierten ventajosamente en sales farmacéuticamente aceptables, en especial en sus sales de calcio (por ejemplo, documento WO01/60804).

Los compuestos de fórmula (4) se preparan ventajosamente por los métodos dados en los documentos WO00/49014 y WO01/85702. Los compuestos particularmente preferidos de los compuestos de fórmula (4) descritos, son compuestos de fórmula:



Los compuestos de fórmula (1) se preparan ventajosamente por condensación catalizada por enzima de acetaldehído y 2-halogenoacetaldehído, usando por ejemplo, el método dado en la patente de EE.UU. 5.795.749.

15 Los compuestos de fórmulas (2) y (3) y, cuando W es  $OP^2$ , de fórmula (5), forman aspectos adicionales de la presente invención.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

**Ejemplo 1 - Preparación del acetal metílico del clorolactol ((2S,4R)-2-(clorometil)-6-metoxitetrahydro-2H-piran-4-ol), un compuesto de fórmula 1 en la que Y = Cl,  $P^1$  = H y W =  $-OP^2$ , en el que  $P^2$  = Me.**

20 Se disolvió cloroacetol bruto (15 g) en metanol (150 ml) y se calentó a 40°C durante 2 horas en presencia de 0,1 ml de ácido sulfúrico. El disolvente se separó por evaporación en rotavapor para dar el producto en forma de un aceite fluido marrón oscuro. El producto se disolvió en DCM y se lavó con disolución de bicarbonato sódico. El disolvente se separó por evaporación en rotavapor para dar el producto en forma de un aceite fluido marrón oscuro, que se purificó por cromatografía en columna (16,1 g), que contenía una mezcla de anómeros. m/z 179, 149 y 113; RMN  $^1H$   $CDCl_3$  3,6-3,7 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 1,5-1,6 (m, 2H), 4,0 (m, 1H), 1,3-1,6 (m, 2H), 4,9 (m, 1H), 3,3 y 3,5 (s, 3H); RMN  $^{13}C$   $CDCl_3$  32, 36, 45, 55 y 56, 64, 65, 94.

**Ejemplo 2 - Preparación del acetal metílico del O-bencil-clorolactol ((2S,4R)-4-(benciloxi)-2-(clorometil)-6-metoxitetrahidro-2H-pirano), un compuesto de fórmula 1 en la que Y = Cl, P<sup>1</sup> = Bn y W = -OP<sup>2</sup>, en el que P<sup>2</sup> = Me.**

5 El acetal metílico del clorolactol (1 g) se disolvió en THF (5 ml) y se cargó en hidruro sódico (0,33 g, al 60% en aceite mineral) en THF (5 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (1,9 g) y la masa se calentó a 80°C durante 2 horas. Se añadió metanol (2 ml) y la masa se repartió entre DCM/agua, y después se lavó con agua. La fase orgánica se secó y el disolvente se separó por evaporación en rotavapor para dar un aceite fluido naranja (2,1 g), que contenía una mezcla de anómeros. m/z 270; 238; 203; 132; 91; RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> 1,6-2,0 (m, 4H), 3,4 y 3,5 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,5 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 7,3-7,5 (m, 5H); RMN <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub> 32 y 33, 46, 55 y 56, 58, 66, 74, 96 y 98, 128-131.

**Ejemplo 3 - Preparación del acetal metílico del hidroxio-O-bencil-lactol ((2R,4R)-4-(benciloxi)-6-metoxitetrahidro-2H-piran-2-il]metanol), un compuesto de fórmula 2 en la que P<sup>1</sup> = Bn y W = -OP<sup>2</sup>, en el que P<sup>2</sup> = Me.**

**Preparación del acetato intermedio:**

15 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 3 litros, lavado por barrido con nitrógeno seco, se cargó el acetal metílico del O-bencil-clorolactol (30 g) en N-metil-pirolidinona (756 ml). También se cargó en la disolución acetato de tetrabutilamonio anhidro (102,57 g). Después, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 24 horas. Se tomaron muestras de la mezcla de reacción en intervalos rutinarios y se analizaron directamente por tic y GC/MS.

20 Después la disolución negra se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1500 ml). Las capas orgánicas superiores combinadas después se lavaron con agua (3 x 1500 ml). La parte acuosa no mostró contenido de producto en este punto. Después se separaron las capas, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se separó a vacío para dar un aceite fluido negro (31 g, 95%), que contenía una mezcla de anómeros. RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> 1,4-1,8 (m, 4H), 2,0-2,1 (s duplicado, 3H), 3,4 y 3,5 (s, 3H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 4,5 (m, 2H), 4,7-4,9 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 5H); RMN <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub> 20,8; 30-35; 55 y 56; 57 y 64; 66 y 68; 69 y 72; 70 y 71; 98 y 99; 127-128 y 138; 170,5; m/z 293, 262, 221, 203, 156, 91 y 43.

**Preparación del alcohol a partir del acetato intermedio:**

30 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 50 ml, lavado por barrido con nitrógeno seco, se cargó el acetato del acetal metílico del O-bencil-clorolactol (2 g) en metanol seco (10 ml) que contenía carbonato potásico anhidro (1 g). La suspensión resultante se agitó a 20°C durante 30 min. El análisis por GC/MS mostró la conversión completa del acetato en alcohol. El sólido se separó por filtración y el disolvente se separó a vacío para dar un aceite fluido marrón que contenía una mezcla de anómeros. (1,6 g, 93%). RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> 1,4-1,8 (m, 4H), 3,4 y 3,5 (s, 3H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 4,5 (m, 2H), 4,7-4,9 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 5H); RMN <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub> 30-38; 55 y 56; 65 y 66; 65 y 69; 70 y 71; 72 y 73; 99 y 100; 128 y 140; m/z 252, 221, 189, 163, 114 y 91.

35 **Ejemplo 4 - Preparación del acetal metílico del formil-O-bencil-lactol, (2S,4R)-4-(benciloxi)-6-metoxitetrahidro-2H-piran-2-carbaldehído, un compuesto de fórmula 3 en la que P<sup>1</sup> = Bn y W = -OP<sup>2</sup>, en el que P<sup>2</sup> = Me.**

40 Se cargó reactivo peryodinano de Dess-Martin (1,91 g) en diclorometano (50 ml) en un matraz de fondo redondo de 1000 ml, purgado con nitrógeno seco. El acetal metílico del hidroxio-O-bencil-lactol (1,0 g) se disolvió en diclorometano (50 ml) y se añadió al reactivo peryodinano de Dess-Martin a 20°C. Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se siguió por tlc. Después la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (500 ml) para que precipitara el exceso de reactivo. Después la suspensión se lavó con hidróxido sódico acuoso al 10% (200 ml). La capa orgánica superior después se lavó con agua (250 ml). Después se separó la capa orgánica superior, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se separó a vacío para dar un aceite fluido oscuro como una mezcla de anómeros. (0,8 g). RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> 1,6-1,9 (m, 4H), 3,3 y 3,5 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,7-4,9 (m, 1 H), 7,2-8,1 (m, 5H), 9,6-9,7 (2 x s, 1H). RMN <sup>13</sup>C CDCl<sub>3</sub> 30-38; 55 y 56; 65 y 66; 65 y 69; 70 y 71; 99 y 100; 128 y 140; 201. m/z 250, 221, 189, 163, 143, 117 y 91.

Alternativamente, se puede llevar a cabo una oxidación de Swern, como se ilustra en el siguiente ejemplo.

50 Una disolución agitada de cloruro de oxalilo (0,037 cm<sup>3</sup>, 0,44 mmol) en diclorometano (4 cm<sup>3</sup>) en atmósfera de nitrógeno, se enfrió a -78°C y se añadió DMSO en una porción. Se añadió a la mezcla de reacción una disolución del alcohol (100 mg, 0,40 mmol) en diclorometano (1 cm<sup>3</sup>) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 5 min. Se añadió trietilamina (0,272 cm<sup>3</sup>, 19,8 mmol) y la disolución resultante se agitó a -78°C durante 25 min y se usó inmediatamente sin aislar o purificar. Tic *r<sub>f</sub>* 0,40, acetato de etilo:hexano (1:1), mancha naranja con tinción con 2,4-dinitrofenilhidrazina.

55 **Ejemplo de referencia 5 - Preparación del acetal metílico de pirimidiletetil-O-bencil-lactol, un compuesto de fórmula 5 en la que R<sup>1</sup> = iPr, R<sup>2</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = Me, R<sup>4</sup> = SO<sub>2</sub>Me, P<sup>1</sup> = Bz y W = -OP<sup>2</sup>, en el que P<sup>2</sup> = Me.**

5 El acetal metílico del pirimidil-etenil-O-bencil-lactol se obtuvo primero disolviendo 0,21 g del compuesto de fórmula 4, en la que  $R^3 = \text{Me}$ ,  $R^4 = \text{SO}_2\text{Me}$  y  $R^6 = \text{PO}(\text{Ph})_2$  en 10 ml de THF seco, enfriando a  $-60^\circ\text{C}$  y añadiendo después 0,2 m de una disolución 2 M de hexametildisilazida sódica. Después de 20 min, se añadió una disolución de 0,1 g del acetal metílico del formil-O-bencil-lactol en 10 ml de THF seco a  $-30^\circ\text{C}$ . Después la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 8 horas y se siguió por tic. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta  $20^\circ\text{C}$ . Después se cargó ácido acético glacial (5 ml) para inactivar la reacción. También se cargó agua (5 ml) en la reacción. Después se separó el disolvente a vacío y se reconstituyó con tolueno (15 ml) y agua (15 ml). Después se separó la capa orgánica superior y después la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (15 ml). Las capas orgánicas combinadas después se secaron y el disolvente se separó a vacío para dar un aceite que contenía una mezcla de isómeros, que se podía purificar por cromatografía. El producto deseado tenía la asignación provisional de RMN RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$  1,2 (d, 6H), 1,6-1,9 (m, 4H), 3,3 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 3,2 y 3,5 (2 x s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,7-4,9 (m, 1H), 5,35 (dd, 1H), 5,85-6,7 (d, 1H), 7,1-8,1 (m, 9H).

15 **Ejemplo de referencia 6 - Preparación del acetal metílico del pirimidiletetil-OH-lactol (Lactol-OMe de la rosvastatina) un compuesto de fórmula 5 en la que  $R^1 = \text{iPr}$ ,  $R^2 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ ,  $R^3 = \text{Me}$ ,  $R^4 = \text{SO}_2\text{Me}$ ,  $P^1 = \text{H}$  y  $W = \text{-OP}^2$ , en el que  $P^2 = \text{Me}$ .**

El acetal metílico del pirimidiletetil-OH-lactol se puede obtener por reacción del acetal metílico de pirimidiletetil-O-bencil-lactol con TMSI.

15 **Ejemplo de referencia 7 - Preparación del pirimidiletetil-OH-lactol (Lactol de rosvastatina) un compuesto de fórmula 5 en la que  $R^1 = \text{iPr}$ ,  $R^2 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ ,  $R^3 = \text{Me}$ ,  $R^4 = \text{SO}_2\text{Me}$ ,  $P^1 = \text{H}$  y  $W = \text{-OP}^2$ , en el que  $P^2 = \text{H}$ .**

20 El pirimidiletetil-OH-lactol se puede obtener por tratamiento del acetal metílico del pirimidiletetil-OH-lactol con HCl 0,1 N en metanol.

**Ejemplo de referencia 8 - Preparación de lactona, un compuesto de fórmula 6 en la que  $R^1 = \text{iPr}$ ,  $R^2 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ ,  $R^3 = \text{Me}$ ,  $R^4 = \text{SO}_2\text{Me}$ ,  $P^1 = \text{H}$ .**

25 Se añadió el pirimidiletetil-OH-lactol (35 mg, 0,065 mmol) en diclorometano (0,5 ml) a peryodinano de Dess-Martin (30 mg, 0,07 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se repartió entre hidróxido sódico 1 M y éter dietílico. Después las fases se separaron y el volumen de la fase orgánica se redujo a vacío para dar el producto bruto como aceite.

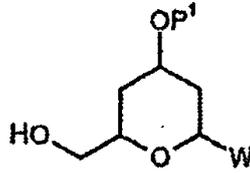
**Ejemplo de referencia 9 - Preparación de rosvastatina (hidrólisis de la lactona), un compuesto de fórmula 7 en la que  $R^1 = \text{iPr}$ ,  $R^2 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ ,  $R^3 = \text{Me}$ ,  $R^4 = \text{SO}_2\text{Me}$ .**

30 La lactona (1,1 g) se disolvió en etanol (10 ml). Se añadieron agua (2 ml) y  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  (0,15 g) y la suspensión se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante 3 h. Se añadieron 10 ml adicionales de agua, después la mezcla se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtró y se secó para dar la sal de calcio de la rosvastatina. El material era idéntico a una muestra auténtica determinado por el punto de fusión mixto, RMN y espectrometría de masas.

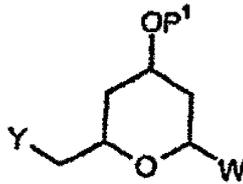
35

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (2)



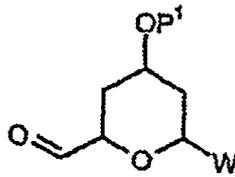
hidroxilando un compuesto de fórmula (1):



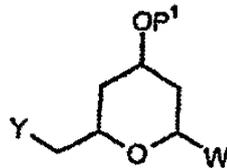
5

en la que Y representa un grupo halógeno, preferiblemente Cl o Br; P¹ representa hidrógeno o un grupo protector, y W representa =O o -OP², en el que P² representa hidrógeno o un grupo protector.

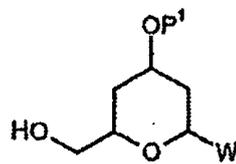
2.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (3):



10 (i) por hidroxilación de un compuesto de fórmula (1):



en la que Y representa un grupo halógeno, preferiblemente Cl o Br; P¹ representa hidrógeno o un grupo protector, y W representa =O o -OP², en el que P² representa hidrógeno o un grupo protector, para dar un compuesto de fórmula (2):



15

y

(ii) oxidación de un compuesto de fórmula (2).