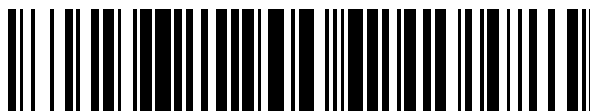


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 623**

51 Int. Cl.:
C07D 239/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08702369 .3**
96 Fecha de presentación: **04.02.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2125754**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Un procedimiento mejorado para la preparación de rosuvastatina cálcica**

30 Prioridad:
08.02.2007 IN CH02772007
29.05.2007 IN CH11212007

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.07.2012

73 Titular/es:
AUROBINDO PHARMA LIMITED
PLOT NO. 2 MAITRIVIHAR AMEERPET
ANDHRA PRADESH HYDERABAD 500038, IN

72 Inventor/es:
DANDALA, Ramesh;
MALLELA, Sambhu Prasad Sarma;
NANDI, Sukumar;
NANGI, Gangadhar Bhima Shankar;
BURIDIPADU, Sunil Kumar y
MEENAKSHISUNDERAM, Sivakumaran

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 385 623 T3

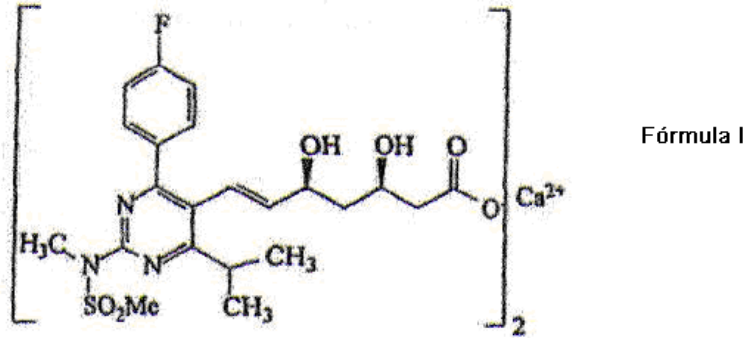
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

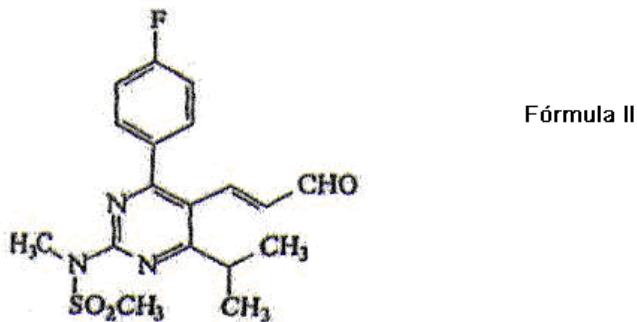
Un procedimiento mejorado para la preparación de rosuvastatina cálcica.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para preparar la sal cálcica del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, de Fórmula I,



y sus intermedios de alta pureza partiendo del compuesto de Fórmula II,



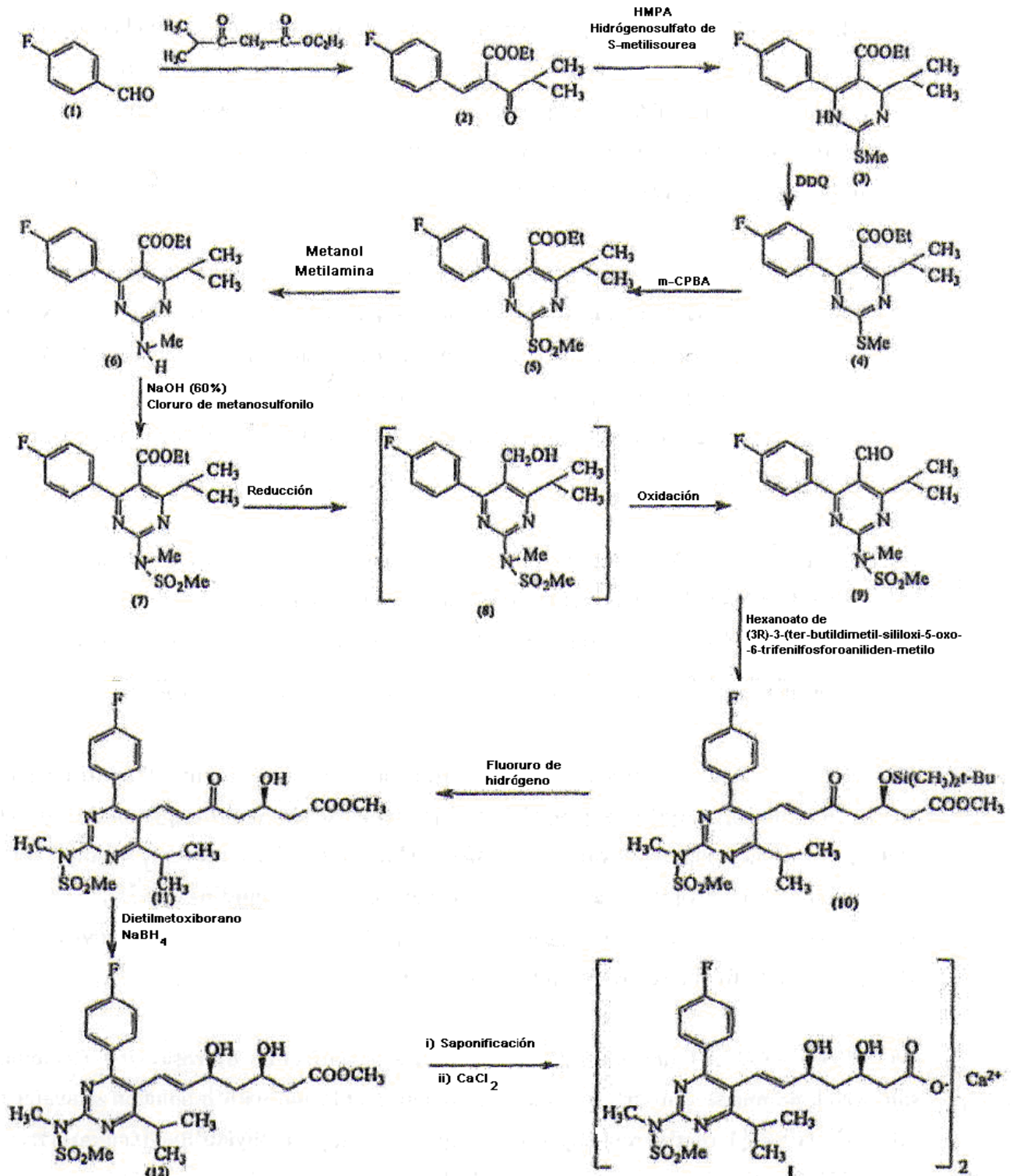
10 **Antecedentes de la invención**

La rosuvastatina, que es un fármaco antihipercolesterolémico, se la conoce químicamente como la sal cálcica (2:1) del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico de Fórmula I.

15 La rosuvastatina fue descrita por primera vez en el documento US 5.260.440. La rosuvastatina está siendo comercializada bajo el nombre patentado CRESTOR, en forma de comprimido oral, para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Considerando la importancia de rosuvastatina como un agente que disminuye los lípidos, se han presentado informes de varios métodos de síntesis en la documentación para preparar rosuvastatina, alguno de los cuales se resumen a continuación.

20 El documento US 5.260.440 describe en los ejemplos un procedimiento para preparar rosuvastatina. El procedimiento es como se muestra a continuación:

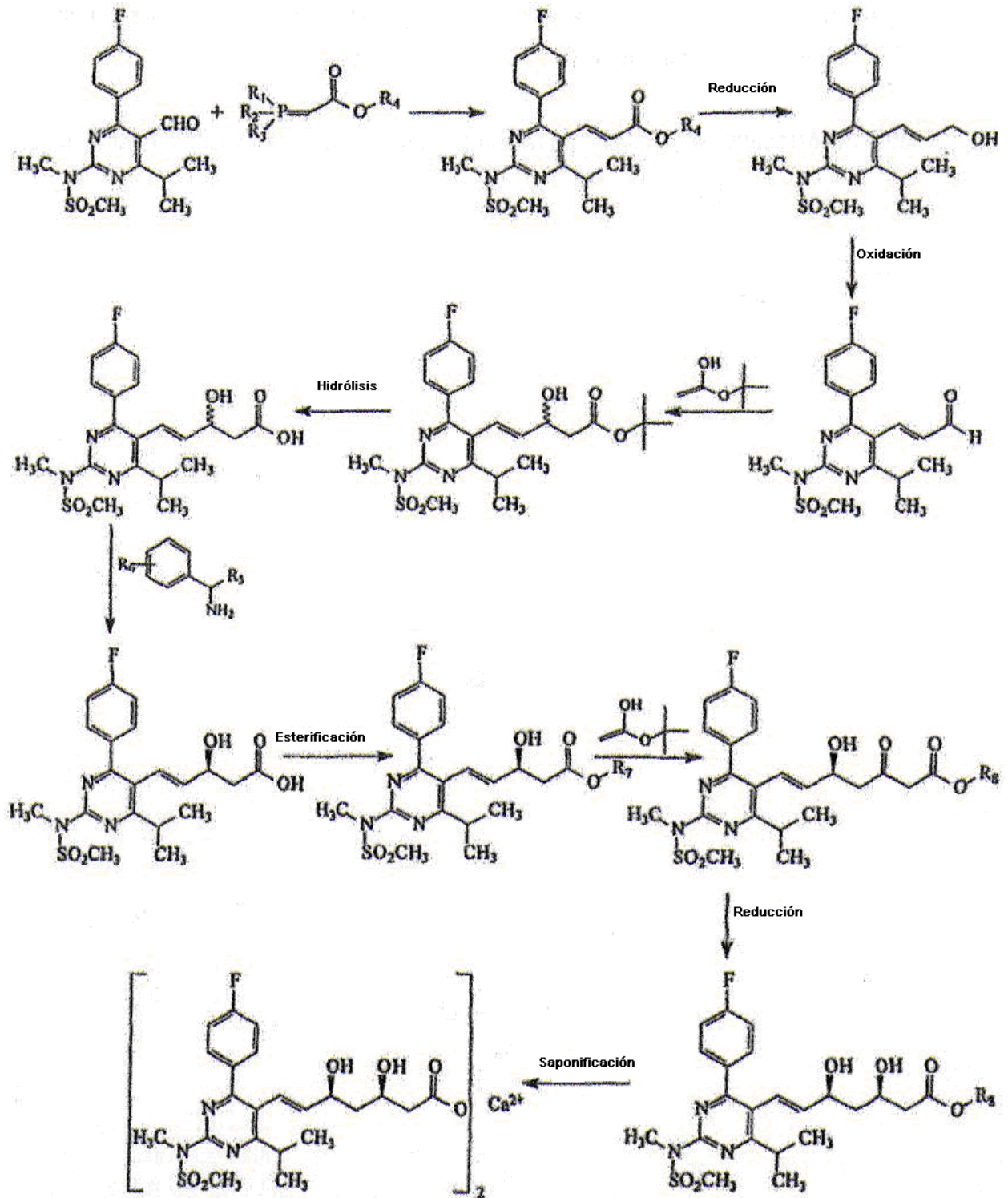


5 Las dificultades del anterior procedimiento son que el intermedio (A) no se obtiene en forma pura f\u00e1cilmente. Adem\u00e1s, su purificaci\u00f3n es tediosa y por encima de todo el rendimiento es extremadamente bajo. Incluso cuando el intermedio (A) se obtiene en forma pura, la condensaci\u00f3n adicional con el intermedio (11) para formar rosuvastatina, no da como resultado rosuvastatina de la calidad correcta ya que el producto contiene una cantidad inaceptable de niveles de impurezas.

El documento WO 03/097614 A2 describe un procedimiento modificado para la preparaci\u00f3n del material de partida

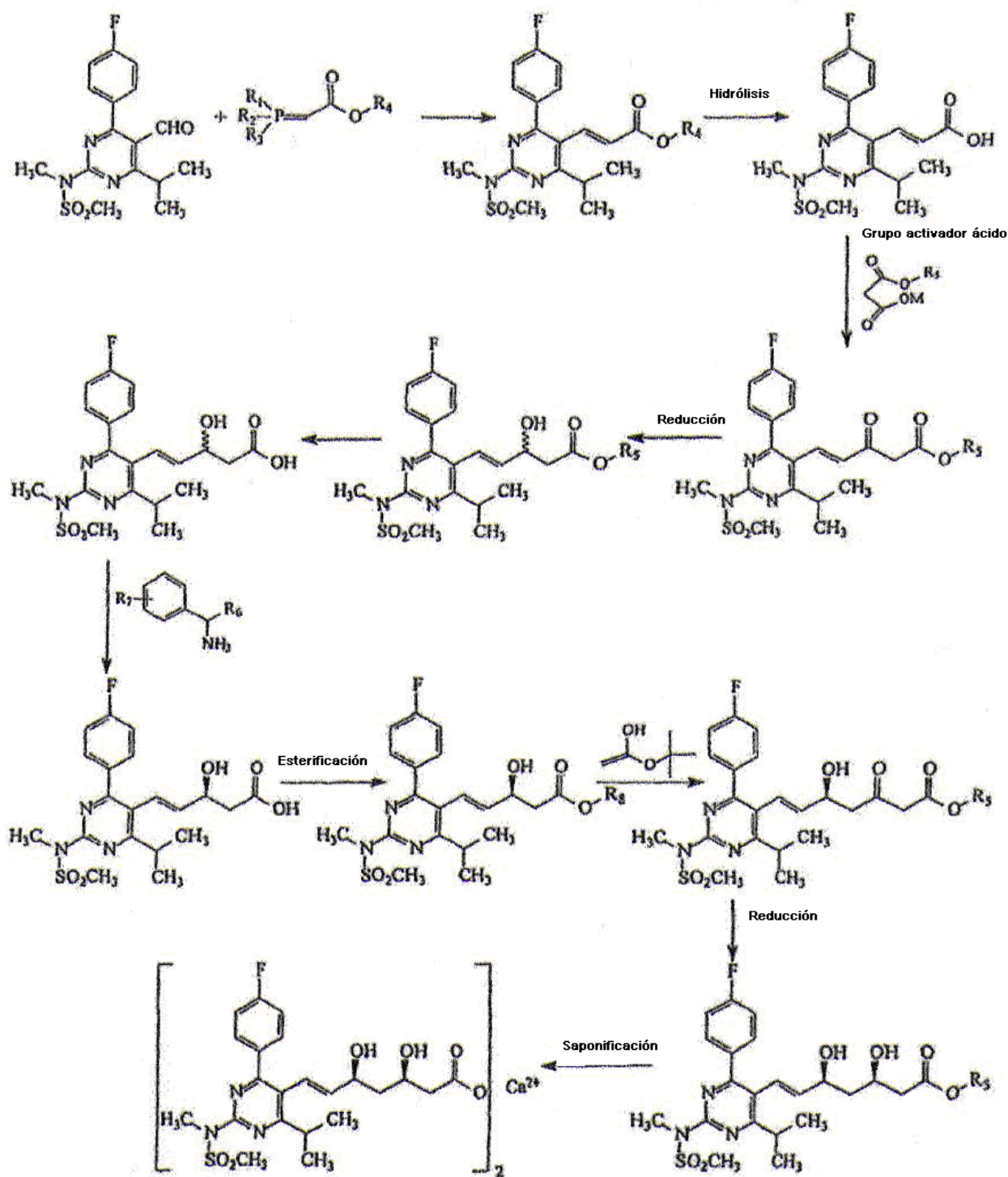
4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-carboxaldehido y su transformación posterior en rosuvastatina por condensación con hexanoato de (3R)-3-[ter-butildimetilsilil]oxi]-5-oxo-6-trifenilfosforoanilidenmetilo. El producto condensado fue desprotegido usando ácido metanosulfónico y posteriormente se transformó en sal cálcica (2:1) de rosuvastatina.

- 5 El documento WO 2004/052867 A1 describe un procedimiento para preparar rosuvastatina por condensación de 1-ciano-(2S)-2-[ter-butildimetilsilil]oxi]-4-oxo-5-trifenilfosforoanilidenpentano con 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(metil(metil-sulfonil)amino]pirimidin-5-carbaldehido y posterior desprotección del grupo sililo, seguido de reducción e hidrólisis.
- 10 El documento WO 2000/049014 A1 describe un nuevo procedimiento químico para la fabricación de acetato de (E)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]vinil}(4R,6S)-2,2-dimetil[1,3]dioxan-4-il)-ter-butilo, que comprende la reacción de acetato de difenil-{4-(4-fluorofenil)-6-(isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]metil)-fosfinóxido con acetato de 2-[(4R,6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-ter-butilo y su transformación posterior en rosuvastatina.
- 15 El documento WO 2004/014872 A1 describe un procedimiento para la fabricación de sal cálcica (2:1) de rosuvastatina, que comprende mezclar una solución de cloruro cálcico con una solución de sal soluble en agua del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico. Este procedimiento para la preparación de rosuvastatina emplea el uso de cadena lateral de fosforano, la preparación de la cadena lateral requiere ocho etapas de síntesis e implica reactivos caros. El procedimiento es tanto no económico como que en él se emplea mucho tiempo, en consecuencia no es apropiado para su realización a escala comercial.
- 20
- 25 El documento WO 2006/100689 A1 describe un procedimiento para la preparación de rosuvastatina como se muestra a continuación:



5 En el esquema anterior, R_1 , R_2 y R_3 representan fenilos sustituidos o no sustituidos y R_4 representa un resto alifático seleccionado de alquilo C_1 - C_4 , R_5 representa alquilo C_1 - C_4 que está opcionalmente sustituido por hidroxilo, R_6 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_1 - C_4 o alcoxi C_1 - C_4 , R_7 representa un resto alifático, R_8 representa alquilo C_1 - C_4 .

10 El documento WO 2006/106526 A1 describe la preparación de rosuvastatina como se muestra a continuación:



5 En el esquema anteriormente mencionado, R₁, R₂, R₃ son fenilos sustituidos o no sustituidos y R₄ es un resto alifático seleccionado de alquilo C₁-C₄, R₅ representa alquilo C₁-C₄, M es un sal de un metal alcalino, X representa un halógeno, R₆ representa un alquilo C₁-C₄ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, R₇ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄, R₈ es un resto alquilo seleccionado de alquilo C₁-C₄.

10 Como se ha mencionado anteriormente aunque haya un número de procedimientos disponible todavía sigue siendo una necesidad identificar procedimientos alternativos para la fabricación de rosuvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables. Tales procedimientos, pueden por ejemplo, cuando se comparan con los procedimientos previamente conocidos, ser más convenientes de usar, ser más adecuados para fabricación a gran escala, dan el producto con un mejor rendimiento, reducen el número de etapas involucradas, usan intermedios que

son más fácilmente aislados, requieren técnicas de purificación menos complejas, usan reactivos menos caros y/o son más beneficiosos para el medio ambiente.

5 Los autores de la invención han encontrado actualmente un procedimiento mejorado para preparar la sal cálcica del ácido (E)-7-[4-4(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico de la Fórmula I.

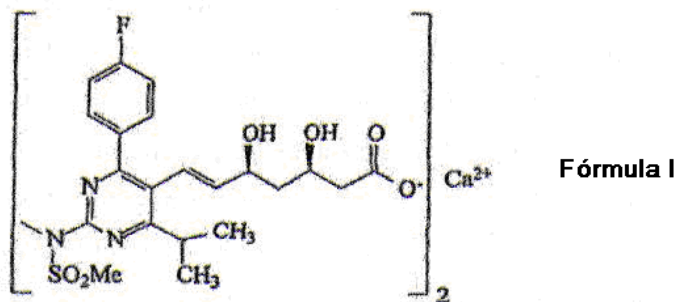
Objetivo

10 El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para preparar la sal cálcica del ácido (E)-7-[4-4(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico con un elevado rendimiento y una gran pureza.

Todavía otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para preparar sal cálcica del ácido (E)-7-[4-4(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico que sea simple, industrialmente aplicable y económicamente viable.

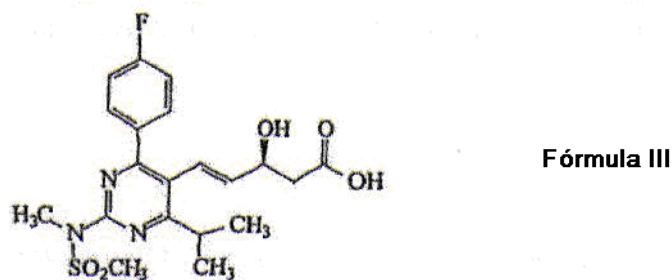
Resumen de la invención

15 La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para preparar sal cálcica del ácido (E)-7-[4-4(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico de la Fórmula I,



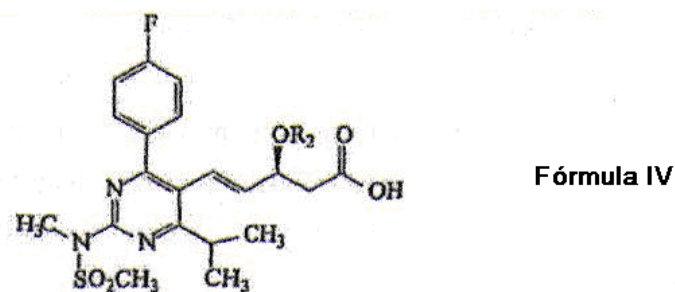
que comprende:

- a) proteger el compuesto de Fórmula III con un grupo protector hidroxilo adecuado



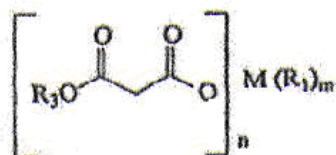
20

en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de Fórmula IV,



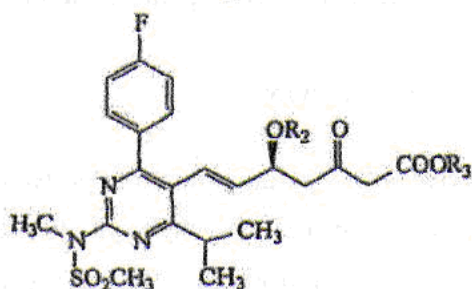
en donde R₂ representa un grupo protector hidroxilo

- b) activar el grupo ácido del compuesto de Fórmula IV con el activador ácido, seguido de tratar el intermedio resultante con un complejo metálico de Fórmula V,



Fórmula V

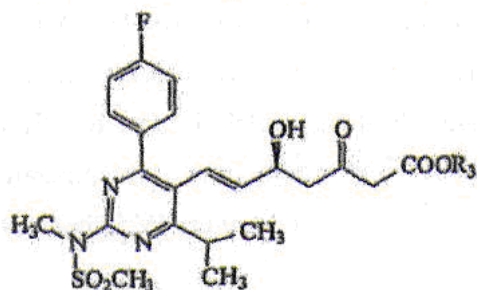
- 5 en donde R₃ representa alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o de cadena ramificada, arilo, arilo sustituido, aralquilo; M representa Mg, Zn, Ca, Cu; n representa un número entero seleccionado de 1-2; R₁ representa alquilo o alcoxi; m representa un número entero seleccionado de 0 ó 1; en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de Fórmula VI,



Fórmula VI

en donde R₃ es la definida anteriormente,

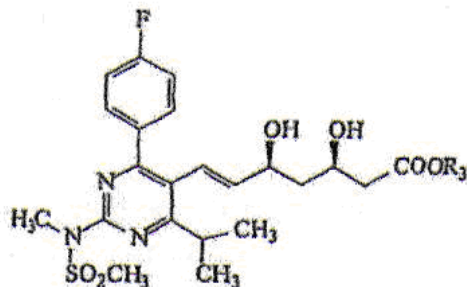
- 10 c) desproteger el compuesto de Fórmula VI con un reactivo adecuado en un disolvente orgánico, agua o mezclas de los mismos para obtener un compuesto de Fórmula VII,



Fórmula VII

en donde R₃ es la definida anteriormente.

- d) reducir el compuesto de Fórmula VII para obtener un compuesto de Fórmula VIII,



Fórmula VIII

- 15 en donde R₃ es la definida anteriormente.

- e) hidrolizar el compuesto de Fórmula VIII y transformarlo en una sal de Fórmula I del mismo.

Descripción detallada de la invención

5 El compuesto de Fórmula III es protegido con un grupo protector hidroxilo adecuado seleccionado de entre cloruro de ter-butildimetilsililo, dihidropirano, cloruro de trimetilsililo, cloruro de metoximetilo, más preferiblemente cloruro de ter-butildimetilsililo. La protección hidroxilo se realiza en un disolvente orgánico en presencia de bases como imidazol, trietilamina. El uso de base es esencial para terminar la sililación. El disolvente orgánico usado para la anterior
 10 reacción de sililación se selecciona de tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, diclorometano, dicloruro de etileno, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N*-metilpirrolidinona, sulfolano, más preferiblemente *N,N*-dimetilformida, etc. También durante esta reacción de sililación se añade un aditivo adecuado para acelerar la sililación, que se selecciona de entre yoduro sódico, yoduro potásico, yoduro de litio, etc. La reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de 0-128°C, más preferiblemente 50-80°C. El compuesto de Fórmula IV es aislado en forma de una masa oleosa, que sea suficientemente pura para la siguiente etapa.

15 El compuesto protegido con hidroxilo de Fórmula IV es tratado con un activador ácido como 1,1-carbonildiimidazol, o cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de fenilo, cloroformiato de 4-metoxifenilo, cloroformiato de 4-clorofenilo, cloroformiato de 2,4-dinitrofenilo, cloroformiato de 4-trifluorometilfenilo, cloroformiato de 4-nitrofenilo, cloroformiato de 2-nitrofenilo, etc., más preferiblemente 1,1-carbonildiimidazol. Esta reacción se lleva a cabo en presencia o en ausencia de base orgánica. La base orgánica se selecciona de entre trietilamina, piridina, etc. El intermedio imidazolimida activado resultante se trata posteriormente con un complejo de malonato de monoalquil-
 20 magnesio o un complejo de malonato de monoalquil-cinc.

El complejo de malonato de monoalquilmagnesio puede ser preparado tratando 2 moles del monoalquiléster del ácido masónico con 1 mol de epóxido de magnesio. Esta homologación se realiza a una temperatura entre 0-100°C, preferiblemente a temperatura ambiente. El disolvente orgánico usado en la homologación se selecciona de tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, dicloruro de metileno, acetonitrilo o mezclas de los mismos.

El complejo de malonato de monoalquil-cinc puede ser preparado usando diferentes procedimientos.

Procedimiento 1:

25 El complejo de cinc se prepara por reacción de dialquil-cinc con 2 moles de alcohol inferior, preferiblemente etanol en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, tolueno, hexano, metil-ter-butil-éter, isopropilo-éter o mezclas de los mismos, de -10°C a 40°C, preferiblemente 5 a 25°C, 1 a 5 moles de malonato de monoalquilo, preferiblemente 2 a 3 moles se añaden a esta mezcla de reacción y se agitan durante 5 h a 15 h, preferiblemente 6-12 h.

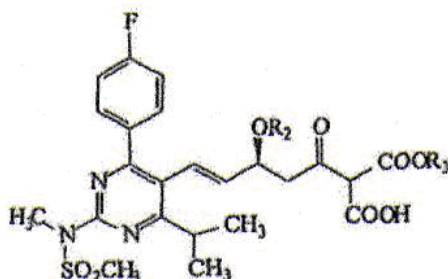
Procedimiento 2:

30 El complejo de cinc se prepara por reacción de dialquil-cinc con 1 a 5 moles de malonato de monoalquilo, preferiblemente 2 a 3 moles en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, tolueno, hexano, metil ter-butil éter, isopropilo-éter o mezclas de los mismos, a temperatura ambiente durante 5 h a 15 h, preferiblemente 6-12 h.

Procedimiento 3:

35 El complejo de cinc se prepara por reacción de óxido de cinc con 1 a 5 moles de malonato de monoalquilo, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, tolueno, hexano, metil-ter-butil-éter, isopropil-éter o mezclas de los mismos, a temperatura ambiente durante 5 h a 10 h. El agua formada durante el transcurso de la reacción es co-distilada con un disolvente inerte tal como tolueno.

40 El complejo de metal de Fórmula V, es tratado con el compuesto activado ácido de Fórmula IV, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno, metil ter-butil éter, isopropil-éter o mezclas de los mismos, de 0°C a 40°C, preferiblemente 10°C a 25°C durante 8 h a 25 h, preferiblemente 10 h a 24 h para producir un compuesto de Fórmula VI. Durante el desarrollo de esta reacción, un compuesto de Fórmula VI a, que está generalmente *in situ*



Fórmula VI a

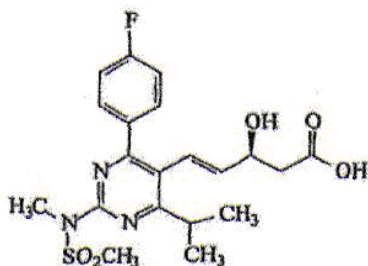
se descarboxila dando directamente el cetoéster de la Fórmula VI.

La desprotección del compuesto de Fórmula VI para producir el producto de Fórmula VII, se lleva cabo usando ácidos que tiene una Fórmula HX general donde X representa haluro o MX donde X representa halógeno, M es un catión derivado de un metal inorgánico como Na⁺, K⁺, Li⁺, etc., o una amina orgánica como N⁺(R)₄ donde R representa alquilo C₁-C₄, ácidos alquilsulfónicos de cadena lineal o ramificada tales como ácidos *para*-toluensulfónicos, ácidos metanosulfónicos, ácido trifluormetanosulfónico, ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido acético en disolvente acuoso o en una mezcla de disolvente orgánico a temperatura ambiente. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en disolvente orgánico, agua o mezclas de los mismos. El disolvente orgánico puede ser seleccionado de tetrahidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, diclorometano, dicloruro de etileno, tolueno, xileno, etc.

10 El compuesto de Fórmula VII se reduce estereoselectivamente con borohidruro de metal en presencia de agente quelante como trialquilborano o boronatos seleccionados de dialquilalcoxiborano tal como dietilmetoxiborano, dietiletoxiborano, dimetilmetoxiborano, más preferiblemente dietilmetoxiborano. La reducción estereoselectiva se lleva a cabo en una mezcla de disolvente inerte preferiblemente tetrahidrofurano y alcohol inferior, más preferiblemente metanol a -78°C a 0°C. El borohidruro metálico empleado se selecciona de borohidruro sódico, borohidruro potásico, borohidruro cálcico, más preferiblemente borohidruro sódico. Después de terminar la reacción, el exceso de borohidruro sódico es destruido por el ácido acético y el compuesto resultante de Fórmula VIII es extraído en un disolvente orgánico. La capa orgánica es concentrada a presión reducida para dar el compuesto en bruto de Fórmula VIII, que es purificado o usado como tal para electrolisis.

20 La saponificación del compuesto de Fórmula VIII se lleva a cabo usando una base, tal como hidróxido de metal alcalino seleccionado de hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico. Preferiblemente se usa el hidróxido sódico. La sal sódica de rosuvastatina así obtenida puede aislarse opcionalmente o la solución que contiene rosuvastatina sódica es tratada con acetato de benzatina para dar la correspondiente sal benzatina, que puede transformarse adicionalmente en rosuvastatina cálcica. Alternativamente, la sal sódica acuosa de rosuvastatina puede ser tratada con una fuente de ion calcio para dar rosuvastatina cálcica.

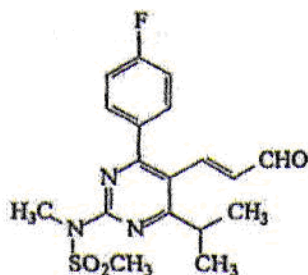
25 El compuesto de Fórmula III,



Fórmula III

es preparado por un procedimiento que comprende:

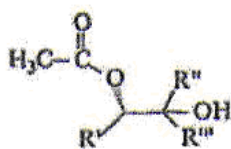
- a) hacer reaccionar (2E)-3-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metanosulfonilamino)pirimidin-5-il]propenal de Fórmula II,



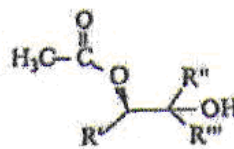
Fórmula II

30

con un compuesto de Fórmula IX a o IX b

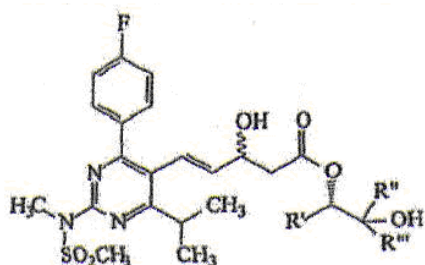


Fórmula IX a

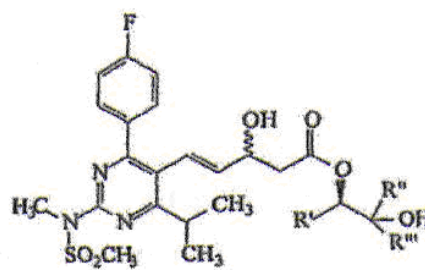


Fórmula IX b

5 donde R', R'' y R''' representan alquilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido y resto heterocíclico, en presencia de una base y de un disolvente orgánico como éter, tetrahidrofurano, disolventes hidrocarbonados como heptano, hexano o mezclas de los mismos. Los disolventes preferidos son tetrahidrofurano y hexano. La base usada en la anterior condensación se selecciona de n-butil-litio, hexametildisilazano de litio, hexametildisilazano de sodio, diisopropilamina de litio, etc., más preferiblemente hexametildisilazano de litio. La reacción de condensación se lleva a cabo a una temperatura que oscila desde -78°C a +20°C. Después de terminar, la reacción se enfría bruscamente con HCl 5 N y se extrajo con un disolvente orgánico para dar una mezcla diastereómera de compuestos de Fórmula X a o Fórmula X b

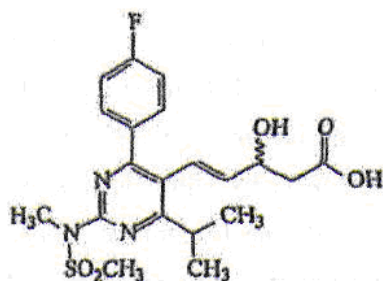


Fórmula X a



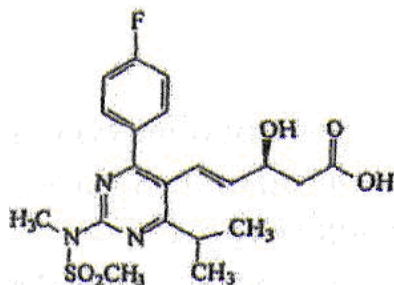
Fórmula X b

10 en donde R', R'' y R''' son las definidas anteriormente, se hidroliza para dar el compuesto de Fórmula XI,



Fórmula XI

15 que se redissuelve después usando agentes precipitantes ópticamente puros, por ejemplo (+) o (-) fenilalquilamina o fenilalquilamina sustituida, Efedrina (+) (-), 1-amino-1-butanol (+) (-), Quinina (-), Quinidina (+), Cinchonidina (+), Brucina (-), deshidroabietilamina (+), preferiblemente (R)-1-feniletilamina en un disolvente orgánico adecuado para conseguir compuesto enantioméricamente puro de Fórmula III. El disolvente orgánico se selecciona de acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico o una mezcla de disolvente orgánico y agua.



Fórmula III

20 La invención es ilustrada con los siguientes ejemplos que son proporcionados sólo a modo de ilustración y no debería entenderse que limiten el alcance de la invención.

Ejemplo 1**PREPARACIÓN DE HEPTENOATO DE 6-(E)-7-[4-(4-FLUOROFENIL)-6-ISOPROPIL-2-[N-METIL-N-METILSULFONILAMINO]PIRIMIDIN-5-IL]-(5S)-5-(t-BUTILDIMETILSILILOXI)-3-OXO-ETILO**

5 Dietil-cinc al 20% peso/volumen en tolueno (10 ml) se añadió a tolueno (50 ml) y se enfrió a 10-15 °C. A la mezcla de reacción se añadió etanol (1,9 ml) a la misma temperatura y se agitó durante 12 h a 25-30°C. Después, la solución transparente resultante se trató con una solución de malonato de monoetilo (3,91 g) en tolueno (50 ml) y se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Etanol, un subproducto de la masa de reacción se retiró por co-distilación con tolueno a 40-45°C. La masa resultante se diluyó con tolueno y se trató adicionalmente con una solución de pentenoato de (4E)-5-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[N-metil-N-metilsulfonilamino]pirimidin-5-il](3S)-3-(t-butildimetilsililoxi) de imidazolilo (6 g) en tolueno (30 ml) a temperatura ambiente y la masa de reacción se agitó durante 40 h para la finalización de la reacción de acoplamiento. Después de la reacción, la masa se enfrió bruscamente con ácido cítrico acuoso al 5%. La capa orgánica separada se lavó con bicarbonato acuoso y finalmente con agua. El producto en bruto obtenido después de la evaporación del disolvente se purificó mediante cromatografía de columna (Gel de sílice; mezcla de Hexano:Acetato de etilo)

15 Producción: 2 g

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0,03 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,24 (d, 6H), 1,26-1,29 (t, 3H), 2,49 (d, 1H), 2,50 (d, 1H), 2,65 (septete, 1H), 3,4 (s, 2H), 3,5 (s, 3H), 3,5 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 4,1 (q, 2H), 4,56-4,58 (m, 1H), 5,48 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,58 (dd, 2H).

Ejemplo 2**PREPARACIÓN DE HEPTENOATO DE 6-(E)-7-[4-(4-FLUOROFENIL)-6-ISOPROPIL-2-[N-METIL-N-METILSULFONILAMINO]PIRIMIDIN-5-IL]-(5S)-5-(t-BUTILDIMETILSILILOXI)-3-OXO-ETILO**

20 Óxido de cinc (0,243 g) se suspendió en tolueno (50 ml) y se añadió malonato de monoetilo (1,45 g) a 25-30°C en tolueno (10 ml) y se agitó durante 3 h. A la solución transparente resultante se añadió pentenoato de (4E)-5-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[N-metil-N-metilsulfonilamino]pirimidin-5-il](3S)-3-(t-butildimetilsililoxi)-imidazolilo (1,85 g) en tetrahidrofurano (5 ml) a 20-30°C y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la finalización de la reacción de acoplamiento, la masa de reacción se enfrió bruscamente mediante la adición de ácido cítrico acuoso y la capa orgánica se separó y se lavó con bicarbonato sódico acuoso seguido de agua. La capa orgánica se concentró para producir el compuesto en bruto. El compuesto en bruto obtenido después de evaporar el disolvente se purificó mediante cromatografía de columna para producir el compuesto en forma pura.

30 Producción: 1,3 g

Ejemplo 3**PREPARACIÓN DE HEPTENOATO DE 6-(E)-7-[4-(4-FLUOROFENIL)-6-ISOPROPIL-2-[N-METIL-N-METILSULFONILAMINO]PIRIMIDIN-5-IL]-(5S)-5-(t-BUTILDIMETILSILILOXI)-3-OXO-ETILO**

35 Dietil-cinc al 20% peso/volumen en tolueno (10 ml) se diluyó con tolueno bajo atmósfera de nitrógeno a 0-5°C y después se trató con una solución de malonato de monoetilo (3,91 g) en tolueno (10 ml) a 20-30°C. La solución resultante se agitó durante 4 h a 25-30°C para la formación del complejo y después se trató con pentenoato de (4E)-5-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[N-metil-N-metilsulfonilamino]pirimidin-5-il](3S)-3-(t-butildimetilsililoxi)-imidazolilo (5,5 g) en tolueno (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 21 h para la finalización de la reacción de acoplamiento, y el producto precipita. El compuesto en bruto obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna.

40 Producción: 2,3 g.

Ejemplo 4**PREPARACIÓN DE HEPTENOATO DE 6-(E)-7-[4-(4-FLUOROFENIL)-6-ISOPROPIL-2-[N-METIL-N-METILSULFONILAMINO]PIRIMIDIN-5-IL]-(5S)-5-(t-BUTILDIMETILSILILOXI)-3-OXO-t-BUTILO**

45 Dietil-cinc (10 ml, 1M, solución en hexano) se añadió a tetrahidrofurano (20 ml) a 10-15°C y una mezcla de etanol (0,92 g, 0,02 mol) y tetrahidrofurano (2 ml) se añadió gota a gota en la anterior solución de dietil-cinc a lo largo de un período de 10-15 min. La masa de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min y se añadió malonato de mono-t-butilo (3,2 g, 0,02 mol) a la masa de reacción gota a gota después de diluir con tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó durante dos horas y a ello se añadió lentamente heptenoato de 5-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[N-metil-N-metilsulfonilamino]pirimidin-5-il]-(3S)-3-(t-butildimetilsililoxi)-imidazolilo (2,5 g), disuelto en tetrahidrofurano (10 ml) a lo largo de un período de 20 min. La reacción se agitó durante 16 h a 20-25°C y se enfrió bruscamente añadiendo agua (20 ml) gota a gota en la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y se secó sobre sulfato de

50

sodio. El disolvente se destiló a presión reducida (50-100 mmHg) a 35-40°C para obtener el producto en bruto en forma de una masa oleosa, que posteriormente se purificó mediante cromatografía de columna usando hexano, acetato de etilo (9:1 v/v) como eluyente.

Producción: 2,5 g.

5 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0,1 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 1,27 (d, 6H), 1,48 (s, 9H), 2,53 (dd, 2H), 3,33 (septete, 1H), 2,36 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 4,53-7,55 (m, 1H), 5,52 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,01 (t, 2H), 7,62 (dd, 2H).

Ejemplo 5

PREPARACIÓN DE HEPTENOATO DE 6-(E)-7-[4-(4-FLUOROFENIL)-6-ISOPROPIL-2-[N-METIL-N-METILSULFONILAMINO]PIRIMIDIN-5-IL]-(5S)-5-(HIDROXI-3-OXO-t-BUTILO

10 Heptenoato de 6-(E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[*n*-metil-*n*-metilsulfonilamino]pirimidin-5-il]-(5S)-5-(*t*-butildimetil-sililoxi)-3-oxo-*t*-butilo (2,5 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) a 25-30°C y fluoruro de tetrabutilamonio (5 ml, solución 1M en tetrahidrofurano) se añadió a ello gota a gota a lo largo de un período de 15 min. La mezcla se agitó durante 30 min a 25-30°C y se enfrió bruscamente con carbonato sódico acuoso (25 ml, 10% en peso/volumen). La
15 capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua D.M. (25 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida a 35-40°C para obtener el producto en forma de una masa oleosa. El producto obtenido se usó como tal para la reacción siguiente sin purificación adicional.

Producción: 2 g.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1,27 (d, 6H), 1,47 (s, 9H), 2,39 (d, 2H), 3,37 (septete, 1H), 3,38 (br s, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 4,51-4,53 (m, 1H), 5,5 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,09 (f, 2H), 7,65 (dd, 2H).

20 Ejemplo 6

PREPARACIÓN DE HEPTENOATO DE 6-(E)-7-[4-(4-FLUOROFENIL)-6-ISOPROPIL-2-[N-METIL-N-METILSULFONILAMINO]PIRIMIDIN-5-IL]-(3R,5S)-3,5-DIHIDROXI-t-BUTILO

25 Heptenoato de 6-(E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[*N*-metil-*N*-metilsulfonilamino]pirimidin-5-il]-(5s)-5-hidroxi-3-oxo-*t*-butilo (2 g, 0,003 mol) se disolvió en tetrahidrofurano (54 ml) y metanol (14 ml) a 25-30°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a -78°C y a ello se añadió gota a gota una solución de dimetilmtoxiborano (1 ml, solución del 48% en tetrahidrofurano, 0,004 mol) a -78°C a lo largo de un período de 10 min. La mezcla se agitó desde -75°C a -78°C durante una hora y a ello se añadió lentamente borohidruro sódico (0,14 g, 0,003 mol) a lo largo de un período de 15 min. Se agitó durante 2 h a -75°C a -78°C y se enfrió bruscamente añadiendo ácido acético (2 ml) a -78°C. A ello se añadió solución de bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se agitó durante
30 15 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (25 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a 35-40°C a presión reducida para obtener el compuesto del título.

Producción: 2 g.

35 ¹H NMR: 1,27 (d, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,50-1,58 (m, 1H), 2,38 (d, 2H), 3,37 (septete, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,63 (bs, 1H), 3,80 (bs, 1H), 4,15-4,18 (m, 1H), 4,44-4,48 (m, 1H), 5,46 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,09 (t, 2H), 7,65 (dd, 2H).

Ejemplo 7

PREPARACIÓN DE HEPTENOATO DE 6-(E)-7-[4-(4-FLUOROFENIL)-6-ISOPROPIL-2-[N-METIL-N-METILSULFONILAMINO]PIRIMIDIN-5-IL]-(5S)-HIDROXI-3-OXO-ETILO

40 Heptenoato de 6-(E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[*N*-metil-*N*-metilsulfonilamino]pirimidin-5-il]-(5S)-5-(*t*-butildimetil-sililoxi)-3-oxo-etilo (5 g) en acetonitrilo (3 ml) se añadió a ácido hidrofúrico acuoso (6,2 ml, 48% peso/peso) a 0-5°C en 15 min. La temperatura de la masa de reacción se elevó a 25-30°C y se agitó durante 2 h para terminar el
45 desdoblamiento del sililo. La mezcla de reacción se basificó con solución de bicarbonato sódico acuoso y el producto se extrajo con acetato de etilo (50 ml). El acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el producto en bruto (3 g). El producto en bruto obtenido se purificó usando cromatografía de columna con acetato de etilo/hexano como eluyente para producir el compuesto puro del título en forma de un aceite.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1,25 (d, 6H), 1,27-1,29 (t, 3H), 2,65 (d, 2H), 3,34 (septete, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 4,51-4,55 (m, 1H), 5,4 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,63 (dd, 2H).

50 Ejemplo 8

PREPARACIÓN DE ÁCIDO 4-(E)-5-[4-(4-FLUOROFENIL)-6-ISOPROPIL-2-[METIL-(METILSULFONIL)-

AMINO]PIRIMIDIN-5-IL)-(3S)-3-(O-TER-BUTILDIMETILSILIL)-4-PENTENOICO

Cloruro de ter-butildimetilsililo (7,6 g, 0,05 mol) se disolvió en *N,N*-dimetilformida (25 ml) y a ello se añadió yoduro potásico anhidro (8,4 g, 0,05 ml) a 25°C. la mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante 30 min. Trietilamina (7 g, 0,06 mol) se añadió a la anterior mezcla de reacción en caliente y se agitó durante 10 min a 60°C. Posteriormente, en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) se disolvió ácido 4-(E)-5-{4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil-(metilsulfonil)-amino]piridin-5-il)-(3S)-3-hidroxi-4-pentenoico (10 g, 0,02 mol) y se añadió gota a gota a la anterior mezcla de reacción a lo largo de un período de 30 min a 60°C. La masa de reacción se agitó adicionalmente a 60°C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. La masa de reacción se enfrió bruscamente añadiendo agua DM (50 ml) y el producto se extrajo en tolueno (2 x 50 ml). La capa de tolueno se lavó con bicarbonato sódico acuoso (50 ml) seguido de cloruro sódico acuoso saturado (50 ml). El disolvente se retiró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de una masa oleosa, que era suficientemente pura para la siguiente reacción.

Producción: 12 g (95%)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0,05 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,27-1,30 (m, 6H), 2,38-2,50 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 4,52 (br s, 1H), 5,50-5,61 (m, 1H), 6,58 (d, 1H, J=15 Hz), 7,0-7,18 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 2H).

Ejemplo 9**PREPARACIÓN DE HEPT-6-ENOATO DE (6E)-7-{4-(4-FLUOROFENIL)-6-ISOPROPIL-2-[METIL-(METILSULFONIL)-AMINO]PIRIMIDIN-5-IL)-(5S)-5-(O-TERBUTILDIMETILSILIL)-3-OXO-ETILO**

El ácido 4-(E)-5-{4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil-(metilsulfonil)-amino]pirimidin-5-il)-(3S)-3-(O-ter-butildimetilsilil)-4-pentenoico (10 g, 0,018 mol) se disolvió en tetrahidrofurano (180 ml) y a la masa de reacción anterior se añadió gota a gota una solución de 1,1-carbonildiimidazol (5,3 g, 0,03 mol) en tetrahidrofurano (30 ml) a lo largo de un período de 30 min. La masa de reacción se agitó durante la noche y a la masa de reacción se añadió gota a gota sal de malonato de etilmagnesio (preparada in situ agitando alcóxido de magnesio (2,27 g) y malonato de monometilo (5,0 g) en tetrahidrofurano 30 ml a 25°C). La masa de reacción se agitó durante 20 h adicionales. Después de terminar la reacción, se separó tetrahidrofurano por destilación y la masa se redisolvió en una mezcla de tolueno (500 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica resultante se lavó con carbonato sódico acuoso (500 ml) seguido de agua DM (2 x 500 ml). Después, la capa orgánica se concentró completamente a 45-50°C a presión reducida para obtener el compuesto del título en bruto. El compuesto en bruto obtenido se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Producción: 8,75 g

Ejemplo 10**PREPARACIÓN DE HEPT-6-ENOATO DE (6E)-7-{4-(4-FLUOROFENIL)-6-ISOPROPIL-2-[METIL-(METILSULFONIL)AMINO]PIRIMIDIN-5-IL)-(5S)-5-HIDROXI-3-OXO-ETILO**

Hept-6-enoato de (6E)-{4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil-(metilsulfonil)-amino]pirimidin-5-il)-(5S)-5-(O-ter-butildimetilsilil)-3-oxo-etilo (10 g, 0,016 mol) se disolvió en acetonitrilo (250 ml) a 25°C y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Ácido hidrofúrico (48%, 15 ml) se diluyó en acetonitrilo (250 ml) y se añadió lentamente a la masa de reacción anterior a lo largo de un período de 20 min a 0-5°C. Después de la adición, la masa de reacción se enfrió bruscamente por adición de solución de bicarbonato sódico acuoso al 10% (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua DM (50 ml) y el disolvente se destiló bajo vacío a 40-45°C para obtener el producto en forma de una masa oleosa.

Producción: 8,25 g (66%)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1,25-1,32 (m, 9H), 2,67 (d, 2H, J=6Hz), 3,30-3,39 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 4,12-4,20 (m, 2H), 4,56 (br s, 1H), 5,40 (dd, J=15Hz, 6Hz), 6,68 (d, J=15Hz, 1H), 7,09-7,28 (m, 2H), 7,62-7,67 (m, 2H).

Ejemplo 11**PREPARACIÓN DE HEPT-6-ENOATO DE (6E)-7-{4-(4-FLUOROFENIL)-6-ISOPROPIL-2-[METIL-(METILSULFONIL)AMINO]PIRIMIDIN-5-IL)-(3R,5S)-3,5-DIHIDROXI-ETILO**

Hept-6-enoato de (6E)-{4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil-(metilsulfonil)-amino]pirimidin-5-il)-(5S)-3-oxo-etilo (10 g, 0,02 mol) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (500 ml) y metanol (70 ml) a 25°C. La mezcla se enfrió a -78°C y a la anterior masa de reacción enfriada se añadió dietilmetoxiborano (48% en tetrahidrofurano, 5 ml, 0,02 mol) desde -75°C a -78°C a lo largo de un período de 20 min. La masa de reacción se agitó a -75°C a -78°C durante 30 min antes de añadir borohidruro sódico (1 g, 0,02 mol). La mezcla se agitó durante otras 2 h a -78°C y se enfrió bruscamente añadiendo ácido acético (13 g). Después, a ello se añadió solución de bicarbonato sódico acuoso saturado (500 ml) y la capa orgánica se separó de la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo

(250 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua DM (250 ml). La capa orgánica obtenida durante el anterior procedimiento se concentró a 40-45°C bajo vacío para obtener el producto en bruto, que se usó para la hidrólisis como tal sin purificación adicional.

Producción: 10 g (99%)

- 5 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 1,22-1,30 (m, 9H), 1,46-1,53 (m, 2H), 2,46 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 4,15-4,28 (m, 2H), 4,95 (br s, 1H), 5,45 (dd, $J=15\text{Hz}$, 6Hz).

Ejemplo 12

PREPARACIÓN DE SAL BENZATINA DE HEPT-6-ENOATO DE (6E)-7-{4-(4-FLUOROFENIL)-6-ISOPROPIL-2-[METIL-(METILSULFONIL)AMINO]PIRIMIDIN-5-IL}-(3R,5S)-3,5-DIHIDROXI-ETILO

- 10 Hept-6-enoato de (6E)-7-{4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil-(metilsulfonil)-amino]pirimidin-5-il}-(3r,5S)-3,5-dihidroxi-etilo (1 g) se disolvió en etanol (12 ml) a 25-30°C y se añadió NaOH 0,1 N (16 ml) en 15 min a 25-30°C a presión reducida. La mezcla de reacción se agitó durante 2½ h a 25-30°C y el etanol se retiró completamente. A la masa concentrada se añadió agua DM (25 ml) a presión reducida y se lavó con tolueno (2 x 50 ml). Finalmente, la capa acuosa se lavó con acetato de etilo al 30% y mezcla de tolueno (2 x 50 ml). A la capa acuosa se añadió una solución de diacetato de benzatina (1 g) disuelto en agua DM (10 ml) a 25-30°C y se agitó durante 3 h a 25-30°C. El producto resultante se filtró, se lavó con agua DM (5 ml) y se secó hasta peso constante para producir el compuesto del título.
- 15

Producción: 10,6 g

Ejemplo 13

PREPARACIÓN DE ROSUVASTATINA CÁLCICA

- 20 Sal *N,N*-dibenciletildiamina de rosuvastatina (2 g) se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (30 ml) y agua DM (30 ml) y se enfrió a 0-5°C. La mezcla fría anterior se trató con ácido hidrocórico acuoso (3 ml) a 0-5°C. La solución transparente resultante se agitó durante 10 min. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se enfrió a 0-5°C. A la anterior capa orgánica se añadió hidróxido sódico acuoso (1N, 30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min para la transformación de la rosuvastatina ácida a su sal sódica. A la mezcla anterior se añadió tolueno (70 ml) y se agitó durante 10 min. La capa acuosa se separó y las trazas de disolvente se retiraron a 40-45°C bajo vacío. La capa acuosa transparente resultante se trató con una solución acuosa de cloruro de calcio (1N, 3 ml) y la rosuvastatina cálcica resultante se filtró y se secó.
- 25

Producción: 0,6 g

Pureza cromatográfica: 99,3%.

30 Ejemplo 14

PREPARACIÓN DE ROSUVASTATINA CÁLCICA

- El éster etílico del ácido (3R,5S)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[N-metil-N-metilsulfonilamino]pirimidin-5-il]-3,5-dihidroxi-(6E)-heptenoico (5 g) se disolvió en una mezcla de etanol (25 ml) y tetrahidrofurano (2,5 ml) a 20-25°C bajo agitación. La masa de reacción se enfrió a 10-15°C y se añadió lentamente solución 1N de hidróxido sódico acuoso (9,82 ml) desde 10°C a 10-15°C a lo largo de un período de 20-25 min. Después, la masa de reacción se agitó durante 2-3 h a 20-25°C y después se concentró a presión reducida. Una mezcla de agua (48 ml), etanol (1,5 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) se añadió a la masa de reacción anterior. La masa de reacción se lavó con una mezcla de tolueno (30 ml) y acetato de etilo (20 ml). Después de lavar, la capa acuosa se concentró hasta un volumen de aproximadamente 35 ml a 35-40°C y se enfrió a 25-30°C. El cloruro cálcico acuoso (25 ml) (1,44 g de cloruro cálcico dihidratado se disolvió en 14 ml de agua y el volumen se repuso hasta 25 ml) se añadió a la capa acuosa anterior a 25-30°C a lo largo de un período de ½ h y la suspensión se agitó durante 3 h. El producto obtenido se filtró y se secó a presión reducida a 35-40°C hasta que el contenido de humedad era de aproximadamente 1,8 a 2%.
- 35
- 40

Producción: 3,5 g

Ejemplo preparativo 15

- 45 **PREPARACIÓN DE ÉSTER (1S)-2-HIDROXI-1,2,2-TRIFENILETILO DEL ÁCIDO (3S)-5-[4-(4-FLUOROFENIL)-6-ISOPROPIL-2-(N-METIL-N-METILSULFONILAMINO)PIRIMIDIN-5-IL]-3-HIDROXI-4-PENTENOICO**

- Una mezcla de hexametildisilazano (33,5 ml, 0,15 mol) y tetrahidrofurano (50 ml) se enfrió a -10°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió *n*-butil-litio (3,92 ml, 14% en Hexanos) a lo largo de un período de 20 min (Exotérmico), manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0 a -5°C durante 15 min y después se enfrió a -35°C antes de añadir 2-(S)-acetoxi-1,1,2-trifeniletanol (4,84 g, 0,014 mol) a lo largo de un período de 5 min. La temperatura de la mezcla de reacción se dejó llegar a -15°C y se agitó durante 45 min. La solución
- 50

homogénea de color amarillo resultante se enfrió a -78°C y se añadió una solución de (2E)-3-[4-(4-fluorofenil-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]propenal (5 g, 0,013 mol) en tetrahidrofurano (20 ml) a lo largo de un período de 30 min manteniendo la temperatura de -75°C a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 40 min a -78°C y después se elevó lentamente la temperatura a 0°C a lo largo de un período de 20 min. La masa de reacción se enfrió bruscamente añadiendo ácido hidrocórico acuoso (5 N, 30 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se evaporó para obtener una masa sólida. El producto obtenido del procedimiento anterior se cristalizó en el seno de hexano:acetato de etilo (9:1 v/v, 50 ml).

Producción: 9,0 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,26 (d, J=6Hz, 6H), 2,37 (d, J=6Hz, 2H), 2,70 (br s, 1H), 2,84 (s, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 4,44 (br s, 1H), 5,37 (dd, J=16, 5Hz, 1H), 6,6 (d, J=16Hz, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,05-7,19 (m, 15H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,58-7,59 (m, 2H).

Ejemplo preparativo 16

15 PREPARACIÓN DEL ÁCIDO (4E)-5-{4-(4-FLUOROFENIL)-6-ISOPROPIL-2(N-METIL-N-METILSULFONIL-AMINO)PIRIMIDIN-5-IL}-3-HIDROXI-4-PENTENOICO

El éster (1S)-2-hidroxi-1,2,2-trifeniletilo del ácido (3S)-5-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]-3-hidroxi-4-pentenoico (25 g) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (75 ml) y metanol (50 ml) a 25-30°C. A la anterior masa de reacción se añadió gota a gota solución acuosa de hidróxido sódico 1N (37 ml) a lo largo de un período de 30 min a 25-30°C. Se agitó a 25-30°C y se controló el progreso de la reacción por TLC (n-Hexano-Acetato de Etilo 7:3 v/v). Después de terminar, el disolvente se retiró a 45-50°C a presión reducida para obtener un residuo, que se sometió a suspensión en agua (125 ml). Posteriormente, se extrajo con cloruro de metileno (2 x 25 ml) a 25-30°C. Después, la capa acuosa resultante se acidificó con ácido hidrocórico acuoso 1N (~ 18 ml) hasta pH 3-4 a 25-30°C. La capa acuosa anterior se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 ml) a 25-30°C y la capa de cloruro de metileno combinada se lavó con cloruro sódico acuoso (25% peso/volumen, 60 ml). El producto en bruto se aisló separando por destilación cloruro de metileno a 35-40°C en forma de un aceite viscoso, que era posteriormente recristalizado en el seno de hexanos para producir el compuesto del título. Este compuesto se usó como tal durante la purificación adicional para conseguir mayor pureza quiral.

Producción: 17 g

Ejemplo preparativo 17

30 PREPARACIÓN DE LA SAL α-METILBENCILAMINA DEL ÁCIDO (4E)-5-{4-(4-FLUOROFENIL)-6-ISOPROPIL-2(N-METIL-N-METILSULFONILAMINO)PIRIMIDIN-5-IL}-(3S)-3-HIDROXI-4-PENTENOICO

El ácido (4E)-5-{4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2(N-metil-N-metilsulfonil-amino)pirimidin-5-il}-3-hidroxi-4-pentenoico (100 g, 0,228 mol) que contiene predominantemente isómero S se disolvió en acetonitrilo (1 litro) y a ello se añadió gota a gota R-(+)-α-metilbencilamina (27,7 g, 0,228 mol) a lo largo de un período de 30 min durante el cual dicha sal precipitó. La suspensión anterior se calentó a 70-75°C y a ello se añadió agua (70 ml) para conseguir una solución transparente, que se enfrió posteriormente a 25°C para reprecipitar el producto. Se enfrió adicionalmente a 5-10°C, se filtró y se lavó con acetonitrilo refrigerado (150 ml, 5-10°C). El producto obtenido se secó a 40-45°C bajo vacío hasta peso constante.

Producción: 95 g (74%)

40 Pureza: >99,5%

Pureza quiral: >99,5% ee

SOR: [α]²⁰, +5,24 (c=1% en metanol)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1,20 (d, J=7Hz, 6H, (CH₃)₂), 1,36 (d, J=7Hz, 3H, CH₃), 2,0-2,12 (m, 2H, CH₂), , 3,38-3,42 (m, 1H, -CH), 3,45 (s, 3H, CH₃), 3,55 (s, 3H, CH₃), 4,1-4,2 (m, 1H, CH), 4,29-4,45 (m, 1H, CH), 5,52 (dd, J=16; 6 Hz, 1H, CH), 6,54 (d, J=16 Hz, 1H, CH), 7,25-7,69 (m, 7H, ArH), 7,71-7,74 (m, 1H, ArH).

Ejemplo preparativo 18

50 PREPARACIÓN DE ÁCIDO (4E)-5-{4-(4-FLUOROFENIL)-6-ISOPROPIL-2-[N-METIL-N-METILSULFONIL-AMINO]PIRIMIDIN-5-IL}-(3S)-3-HIDROXI-4-PENTENOICO

El ácido (4E)-5-{4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil-(metilsulfonilamino)pirimidin-5-il}-(3S)-3-hidroxi-4-pentenoico, sal α-metilbencilamina (75 g, 0,134 mol) se sometió a suspensión en una mezcla de cloruro de metileno (125 ml) y agua (125 ml) a 25°C. La suspensión anterior se enfrió a 2-5°C y el pH se ajustó a 3-3,5 mediante lenta adición de ácido

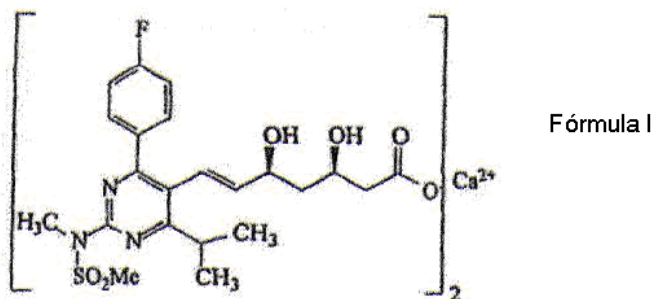
ES 2 385 623 T3

hidroclórico acuoso 1N. Después de que se había separado la capa orgánica se lavó con agua (125 ml) y se evaporó hasta sequedad para dar el producto puro.

Producción: 57 g (97%).

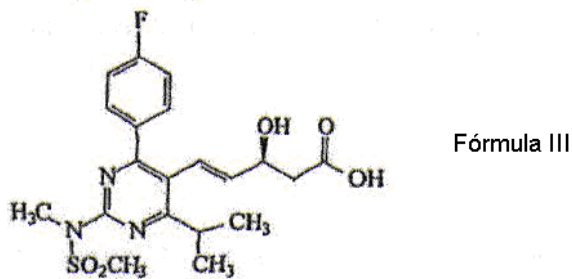
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar sal cálcica del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, de Fórmula I,

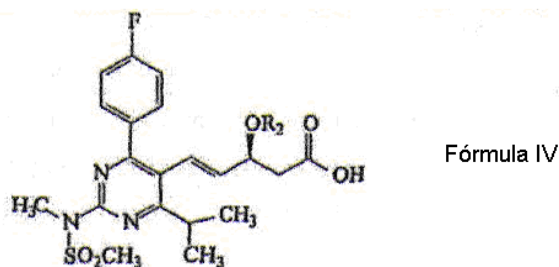


5 que comprende:

a) proteger el compuesto de Fórmula III con un grupo protector hidroxilo adecuado



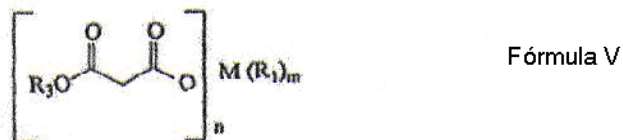
en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de Fórmula IV,



10

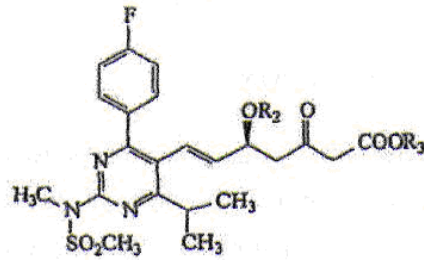
en donde R₂ representa un grupo protector hidroxilo

b) activar el grupo ácido del compuesto de Fórmula IV con el activador ácido, seguido de tratar el intermedio resultante con un complejo metálico de Fórmula V,



15

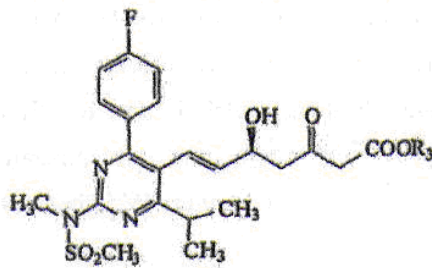
en donde R₃ representa alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o de cadena ramificada, arilo, arilo sustituido, aralquilo; M representa Mg, Zn, Ca, Cu; n representa un número entero seleccionado de 1-2; R₁ representa alquilo o alcoxi; m representa un número entero seleccionado de 0 ó 1; en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de Fórmula VI,



Fórmula VI

en donde R₃ es la definida anteriormente,

- c) desproteger el compuesto de Fórmula VI con un reactivo adecuado en un disolvente orgánico, agua o mezclas de los mismos para obtener un compuesto de Fórmula VII,

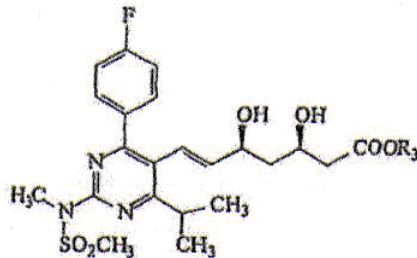


Fórmula VII

5

en donde R₃ es la definida anteriormente.

- d) reducir el compuesto de Fórmula VII para obtener un compuesto de Fórmula VIII,

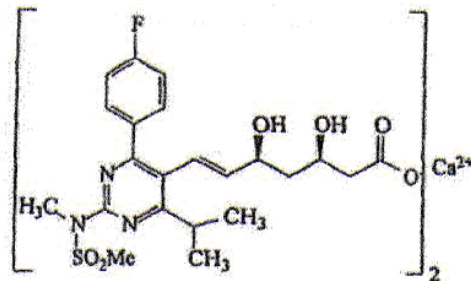


Fórmula VIII

en donde R₃ es la definida anteriormente.

- 10 e) hidrolizar el compuesto de Fórmula VIII y transformarlo en una sal de Fórmula I del mismo.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar la sal cálcica del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico

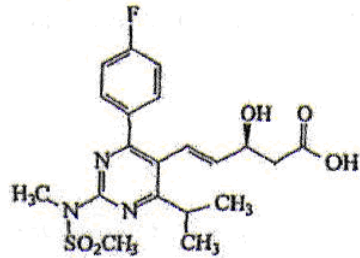


Fórmula I

que comprende:

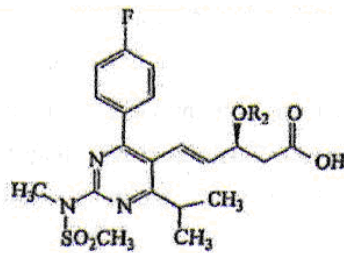
15

- a) proteger el compuesto de Fórmula III con un grupo protector hidroxilo adecuado



Fórmula III

en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de Fórmula IV,

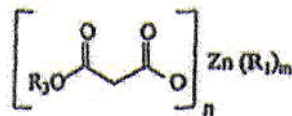


Fórmula IV

5

en donde R₂ representa un grupo protector hidroxilo

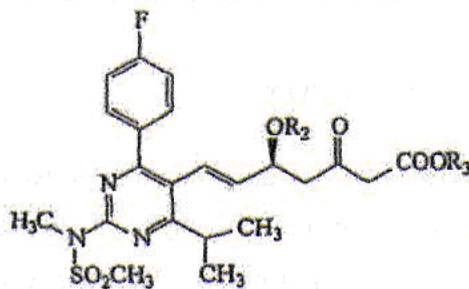
- b) activar el grupo ácido del compuesto de Fórmula IV con el activador ácido, seguido de tratar el intermedio resultante con un complejo metálico de Fórmula V a,



Fórmula V a

10

en donde R₃ representa alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o de cadena ramificada, arilo, arilo sustituido, aralquilo; n representa un número entero seleccionado de 1-2; R₁ representa alquilo o alcoxi; m representa un número entero seleccionado de 0 ó 1; en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de Fórmula VI,

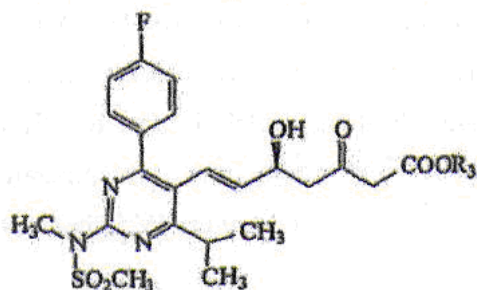


Fórmula VI

15

en donde R₂ y R₃ son las definidas anteriormente,

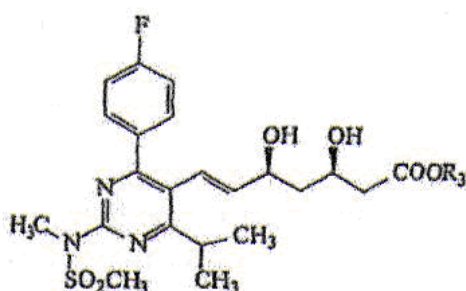
- c) desproteger el compuesto de Fórmula VI con un reactivo adecuado en un disolvente orgánico, agua o mezclas de los mismos para obtener un compuesto de Fórmula VII,



Fórmula VII

en donde R_3 es la definida anteriormente.

- d) reducir el compuesto de Fórmula VII para obtener un compuesto de Fórmula VIII,



Fórmula VIII

5 en donde R_3 es la definida anteriormente.

- e) hidrolizar el compuesto de Fórmula VIII y transformarlo en una sal de Fórmula I del mismo.

3.- El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que el grupo protector es introducido por un reactivo seleccionado de cloruro de ter-butildimetilsililo, dihidropirano, cloruro de trimetilsililo, cloruro de metoximetilo.

4.- El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que el disolvente empleado en la etapa (a) se selecciona de tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, diclorometano, dicloruro de etileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N*-metilpirrolidinona, sulfolano y mezclas de los mismos.

5.- El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que en la etapa (b) la activación se lleva a cabo mediante un reactivo seleccionado de 1,1-carbonildiimidazol, cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de fenilo, cloroformiato de 4-metoxifenilo, cloroformiato de 4-clorofenilo, cloroformiato de 2,4-dinitrofenilo, cloroformiato de 4-trifluorometilfenilo, cloroformiato de 4-nitrofenilo y cloroformiato de 2-nitrofenilo.

6.- El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que el disolvente empleado en la etapa (b) se selecciona de tetrahidrofurano, metil-ter-butiléter, isopropiléter, diisopropiléter, *N,N*-dimetilformamida, dicloruro de metileno, acetonitrilo, tolueno, xileno y hexano.

7.- El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que la reacción de desprotección se lleva a cabo usando ácido hidrofúrico, fluoruro de litio, fluoruro de potasio, fluoruro de sodio, ácidos sulfónicos, ácidos orgánicos o fluoruro de tetrabutilamonio.

8.- El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que el disolvente usado en la etapa (c) se selecciona de tetrahidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, cloruro de metileno, dicloruro de etileno, tolueno, xileno y mezclas de los mismos.

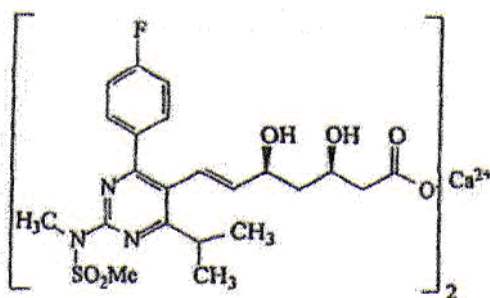
9.- El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que la reducción de la etapa (d) se lleva a cabo usando borohidruros metálicos.

10.- El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que el agente quelante usado en la etapa (d) se selecciona de trialquilboranos y dialquilalcoxiboranos.

11.- El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que la reducción de la etapa (d) se lleva a cabo en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol.

12.- El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que la hidrólisis de la etapa (e) se lleva a cabo usando hidróxidos metálicos alcalinos seleccionados de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de calcio.

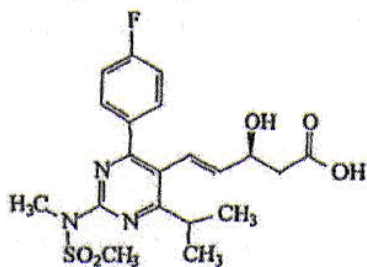
5 13.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar sal cálcica del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, de Fórmula I,



Fórmula I

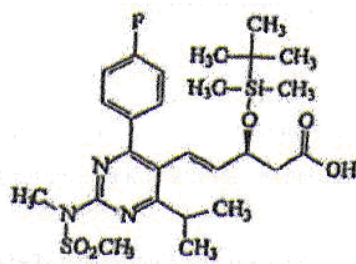
que comprende:

a) proteger el compuesto de Fórmula III



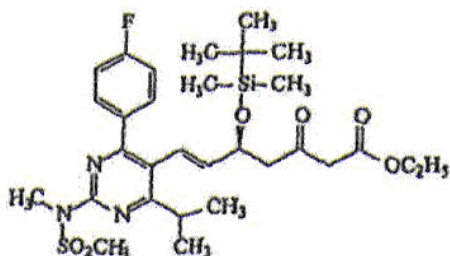
Fórmula III

10 con cloruro de ter-butildimetilsililo en N,N-dimetilformamida, yoduro de potasio y trietilamina para obtener un compuesto de Fórmula XII,



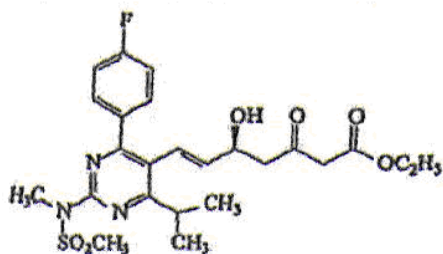
Fórmula XII

15 b) activar el grupo ácido del compuesto de Fórmula XII con 1,1-carbonildiimidazol en tetrahidrofurano, seguido por el tratamiento del intermedio resultante con una sal de cinc de malonato de etilo para obtener un compuesto de Fórmula XIII,



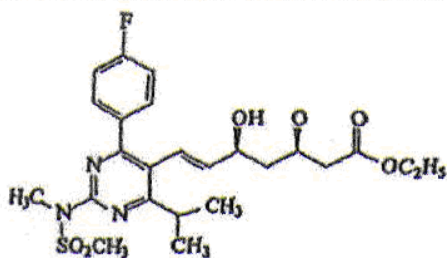
Fórmula XIII

c) desproteger el compuesto de Fórmula XIII con ácido hidrofúrico en acetonitrilo para obtener un compuesto de Fórmula XIV,



Fórmula XIV

- d) reducir el compuesto de Fórmula XIV usando borohidruro de sodio, dietilmetoxiborano en tetrahidrofurano para obtener un compuesto de Fórmula XV,



Fórmula XV

- 5 e) hidrolizar el compuesto de Fórmula XV usando hidróxido de sodio en una mezcla de etanol y tetrahidrofurano y tratando después con cloruro cálcico acuoso para obtener un compuesto de Fórmula I.