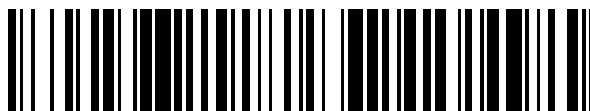


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 693**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/06** (2006.01)

**C07D 239/42** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2004** **E 04768997 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013** **EP 1682536**

54 Título: **Procedimiento químico y compuestos intermedios**

30 Prioridad:

**24.10.2003 GB 0324791**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.05.2013**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA UK LIMITED (50.0%)**  
**2 Kingdom Street London**  
**London W2 6BD , GB y**  
**SHIONOGI & CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**OKADA, TETSUO;**  
**HORBURY, JOHN y**  
**LAFFAN, DAVID DERMOT PATRICK**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

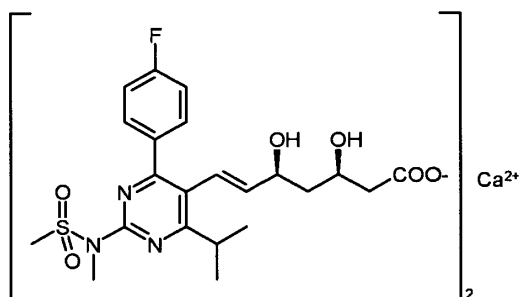
**ES 2 404 693 T3**

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

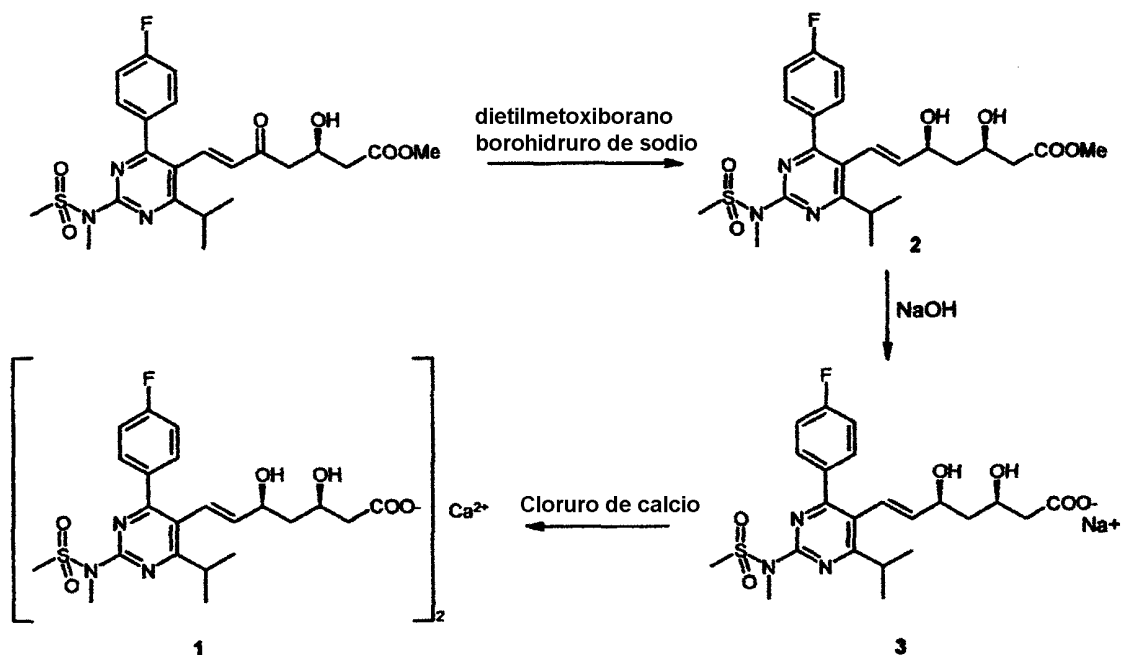
Procedimiento químico y compuestos intermedios.

5 Esta invención se refiere a mejoras para un procedimiento químico, particularmente un procedimiento químico para la fabricación de la sal de calcio del ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (1) (ilustrada a continuación), que es útil para la producción de un producto farmacéutico útil en el tratamiento de, entre otros, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y aterosclerosis. Esta invención también se refiere a compuestos intermedios cristalinos útiles en el procedimiento químico.



1

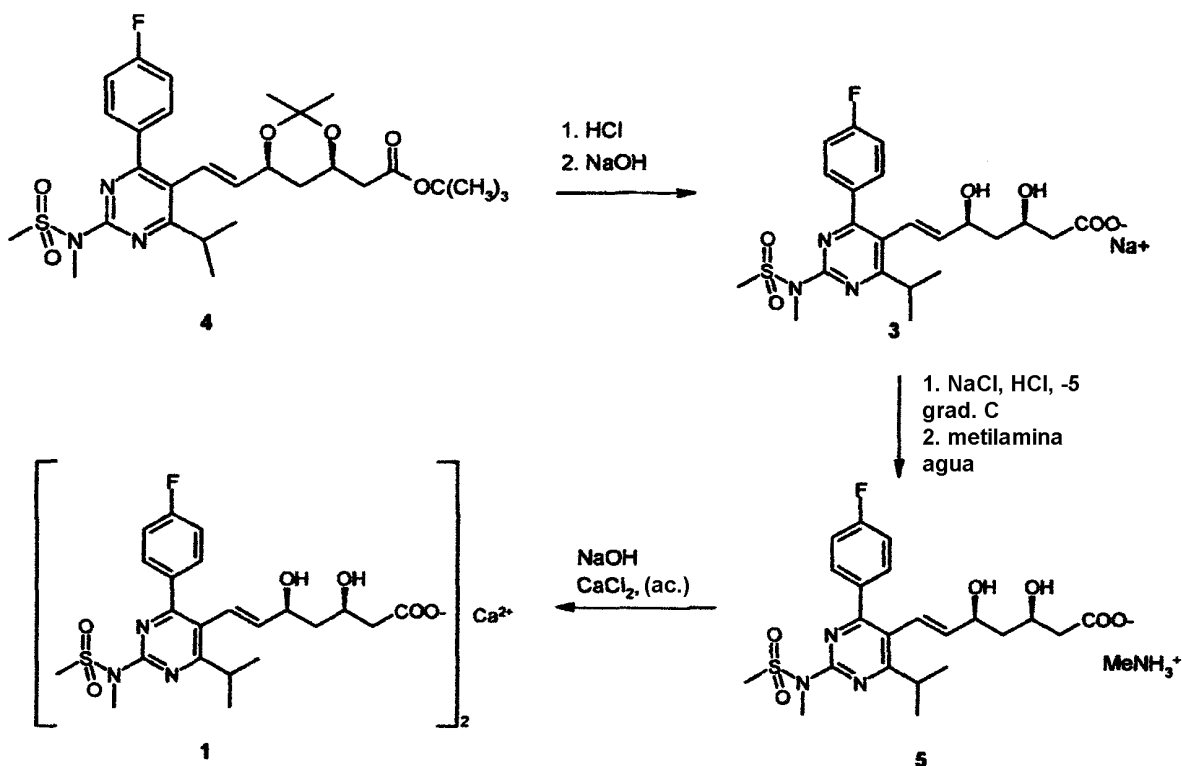
10 La sal de sodio (3) y la sal de calcio (1) del compuesto ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (en lo sucesivo denominado el 'Agente') fueron descritas en la patente europea 0521471. Esta patente también describe un procedimiento para la síntesis de la sal de calcio (1), por medio del dihidroxiéster (2) y la sal de sodio (3), como se muestra en el Esquema 1 a continuación. La sal de calcio así formada se recoge y se seca después, y se puede procesar posteriormente según se requiera.



Esquema 1

15

La solicitud de patente internacional WO 00/49014, de los autores de la presente invención, describe una ruta alternativa para la sal de calcio (1), también por medio de la sal de sodio (3), a partir del compuesto (*E*)-(6-[2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il]vinil](4*R*,6*S*)-2,2-dimetil[1,3]dioxan-4-il)acetato de terc-butilo (BEM) (4), que es ilustrada como se muestra en el Esquema 2 a continuación:

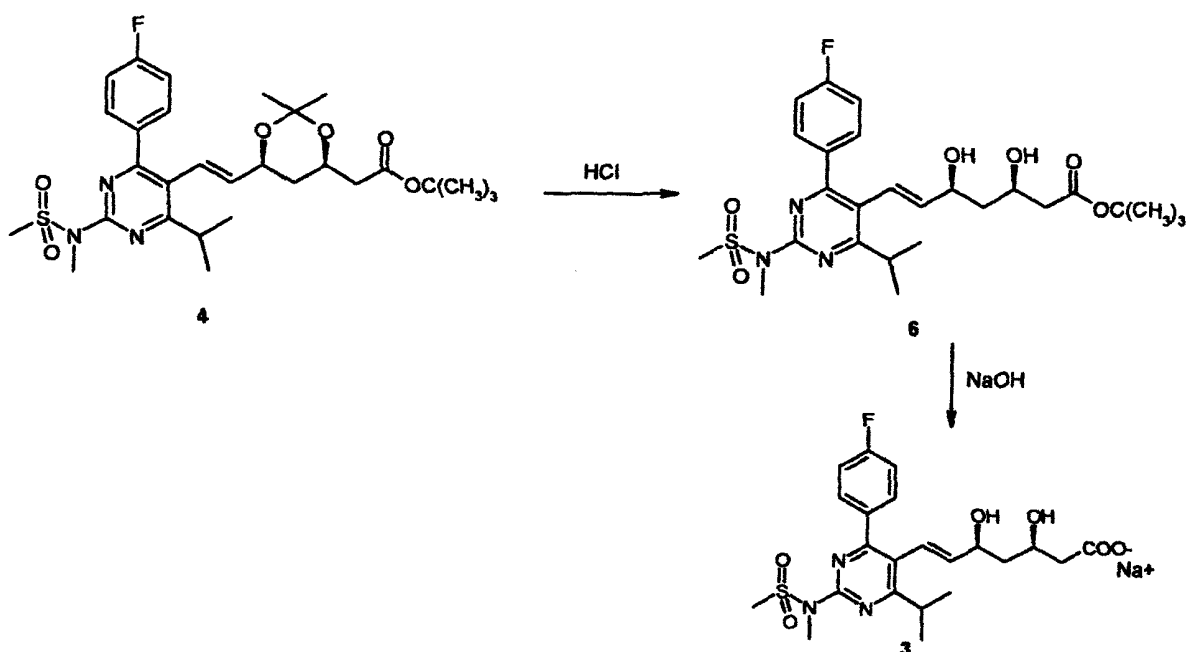


Esquema 2

Como se describe en la solicitud de patente internacional WO 00/49014, la transformación de BEM (4) en la sal de calcio (1) se puede llevar a cabo por medio de la sal de metilamina (5) como se muestra en el Esquema 2. El aislamiento de esta sal de metilamina cristalina intermedia permite la purificación por recristalización antes de la formación final de la sal de calcio (amorfa). Sin embargo, la formación de la sal de metilamina introduce una etapa extra en el procedimiento, lo que es generalmente indeseable para la fabricación (por ejemplo debido al coste adicional y el potencial para la introducción de impurezas adicionales).

5

La transformación de BEM (4) en la sal de sodio (3) en el Esquema 2 tiene lugar en dos etapas, como se muestra a continuación en el Esquema 3.



Esquema 3

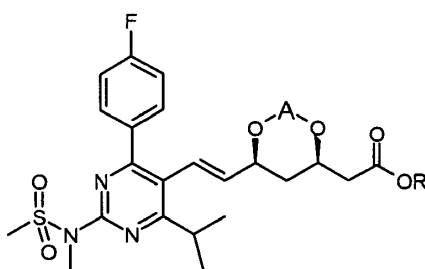
10

El tratamiento con ácido clorhídrico hidroliza el acetal al diol (6) (denominado en la presente memoria BED), después el tratamiento con hidróxido de sodio hidroliza el éster para dar la sal de sodio (3) del ácido carboxílico parental. El compuesto intermedio BED (6) no es aislado en el procedimiento descrito en la solicitud de patente internacional WO 00/49014. El éster metílico (2) análogo fue descrito en la patente europea 0521471 como un jarabe y por lo tanto, por analogía, no se esperaría que el aislamiento de BED (6) proporcionara ninguna ventaja para el procedimiento.

Sin embargo, los autores de la presente invención han encontrado, sorprendentemente, que el BED y otros análogos de ésteres de alquilo (1-6C) son generalmente compuestos cristalinos que se pueden aislar y recrystalizar ventajosamente, eliminando así la necesidad de aislamiento de una sal intermedia tal como la sal de metilamina para que se lleve a cabo la purificación.

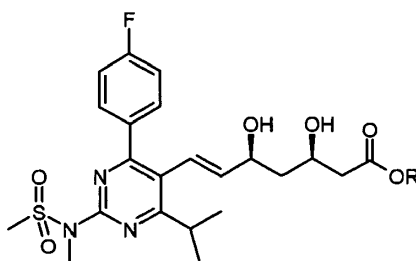
Por lo tanto la presente invención proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende:

a) hidrólisis ácida de un grupo protector acetal en un compuesto de la fórmula (7)



7

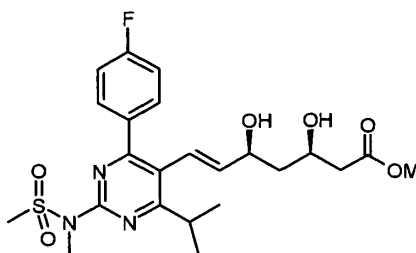
en donde A es un grupo protector acetal o cetal y R es alquilo (2-6C), y aislamiento del compuesto cristalino resultante de la fórmula (8);



8

b) recrystalización opcional del compuesto de la fórmula (8);

c) hidrólisis del grupo éster en el compuesto (8) para dar un derivado de dihidroxicarboxilato (9) (en donde M es hidrógeno o un contraión metálico distinto del calcio) o un compuesto de la fórmula (1); y



9

d) donde sea necesario, conversión de un compuesto de la fórmula (9) en un compuesto de la fórmula (1).

En un aspecto adicional de la invención se proporcionan compuestos cristalinos de la fórmula (8).

Además, los autores de la invención han encontrado que algunos compuestos de la fórmula (7), que son análogos del BEM (4) son también cristalinos y son en sí mismos compuestos intermedios útiles que pueden ser recristalizados si fuera necesario para mejorar la calidad del material. Estos compuestos cristalinos son nuevos, y

- 5 cada uno, independientemente, proporciona un aspecto adicional de la invención.
- En un aspecto adicional de la invención se proporciona (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)acetato de etilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 15,9, 18,4 y 19,5.
- 10 En un aspecto adicional de la invención se proporciona (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)acetato de etilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 15,9, 18,4, 19,5, 23,0, 24,3 y 25,0.
- En un aspecto adicional de la invención se proporciona (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)acetato de etilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 5,9, 8,0, 12,2, 15,9, 18,4, 19,5, 19,7, 23,0, 24,3 y 25,0.
- 15 En un aspecto adicional de la invención se proporciona (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)acetato de etilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 2.
- En un aspecto adicional de la invención se proporciona (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)acetato de isopropilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 7,8, 11,6 y 15,5.
- 20 En un aspecto adicional de la invención se proporciona (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)acetato de isopropilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 6,9, 7,0, 7,8, 8,7, 11,6 y 15,5.
- En un aspecto adicional de la invención se proporciona (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)acetato de isopropilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 6,9, 7,0, 7,8, 8,7, 10,4, 11,6, 13,0, 14,7, 15,5 y 20,2.
- 25 En un aspecto adicional de la invención se proporciona (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)acetato de isopropilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 3.
- En un aspecto adicional de la invención se proporciona (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)acetato de n-hexilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 5,3, 7,1 y 18,9.
- 30 En un aspecto adicional de la invención se proporciona (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)acetato de n-hexilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 5,3, 7,1, 14,2, 14,8, 18,9 y 21,4.
- En un aspecto adicional de la invención se proporciona (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)acetato de n-hexilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 5,3, 7,1, 11,4, 14,2, 14,8, 18,9, 20,1, 20,4 y 21,4.
- 35 En un aspecto adicional de la invención se proporciona (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)acetato de n-hexilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 4.
- En un aspecto adicional de la invención se proporciona (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato de etilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 8,1, 11,3 y 19,9.
- 45 En un aspecto adicional de la invención se proporciona (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato de etilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 8,1, 11,3, 12,4, 19,9, 21,0 y 22,1.
- En un aspecto adicional de la invención se proporciona (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato de etilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 4,3, 8,1, 11,3, 12,4, 15,1, 19,9, 21,0, 21,7, 22,1 y 23,5.
- 50 En un aspecto adicional de la invención se proporciona (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-

[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoato de etilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 5.

5 En un aspecto adicional de la invención se proporciona (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoato de isopropilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 9,8, 17,3 y 21,1.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoato de isopropilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 9,8, 12,2, 17,3, 19,6, 20,1 y 21,1.

10 En un aspecto adicional de la invención se proporciona (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoato de isopropilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 9,8, 12,2, 13,6, 17,3, 18,5, 19,6, 20,1, 21,1, 22,4 y 23,3.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoato de isopropilo cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 6.

15 Los espectros de difracción de rayos X de polvo se determinaron preparando una muestra de la forma cristalina en pastillas de monocristal de silicio (SSC) Siemens y extendiendo la muestra en una capa fina con ayuda de un portaobjetos. La muestra se hizo girar a 30 revoluciones por minuto (para mejorar la estadística del recuento) y se irradió con rayos X generados con un tubo de cobre de foco fino largo funcionando a 40 kV y 40 mA con una longitud de onda de 1,5406 angstroms. La fuente de rayos X colimada se pasó por un conjunto de rendijas de divergencia variables automáticas fijadas a V20 (longitud del paso 20 mm) y la radiación desviada se dirigió por una rendija antidisipación de 2 mm y una rendija del detector de 0,2 mm. La muestra se expuso durante 4 segundos por 0,02 grados de incremento 2-theta (modo de barrido continuo) a lo largo del intervalo de 2 grados a 40 grados 2-theta en el modo theta-theta. El tiempo de registro fue 2 horas 6 minutos y 40 segundos. El instrumento estaba equipado con un contador de centelleo como detector. El control y captura de datos se hizo mediante un ordenador personal DECpc LPv 433sx funcionando con el software Diffrac AT (Socabim).

20

25

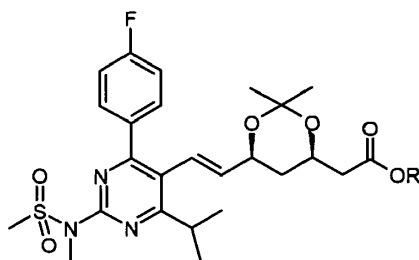
Se entenderá que los valores 2-theta de un patrón de difracción de rayos X en polvo pueden variar ligeramente de una máquina a otra o de una muestra a otra, y por lo tanto los valores mencionados no deben considerarse como absolutos. Se entenderá también que las intensidades relativas de los picos pueden variar de acuerdo con la orientación de la muestra que se ensaya, de modo que las intensidades mostradas en los barridos de XRD incluidas en el presente documento son ilustrativas y no se pretenden usar para una comparación absoluta.

30

Las formas cristalinas obtenidas de acuerdo con la presente invención están sustancialmente exentas de otras formas cristalinas y no cristalinas de cada compuesto de la fórmula 7 o 8. Se debe entender que la expresión "sustancialmente exento de otras formas cristalinas y no cristalinas" significa que la forma cristalina deseada contiene menos que 50%, preferiblemente menos que 10%, más preferiblemente menos que 5% de cualquier otra forma del compuesto.

35

Los valores adecuados para el grupo protector acetal A son como se describe en la patente europea EP 0319847. Un valor preferido para A es iso-propilideno, de tal modo que el compuesto de la fórmula (7) es un compuesto de la fórmula (7a).



7a

40 Convenientemente, en los compuestos de las fórmulas 7, 7a y 8, R es alquilo (2-6C). Más convenientemente, R es alquilo (2-5C).

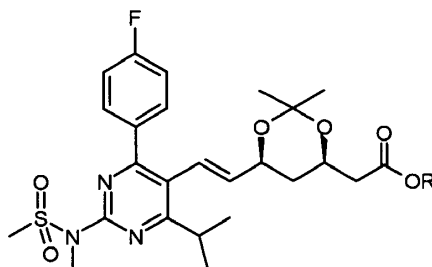
Adecuadamente, R se selecciona de etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo y n-hexilo.

Preferiblemente, R se selecciona de etilo, isopropilo, terc-butilo y n-hexilo.

Más preferiblemente, R se selecciona de etilo, isopropilo y terc-butilo.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende:

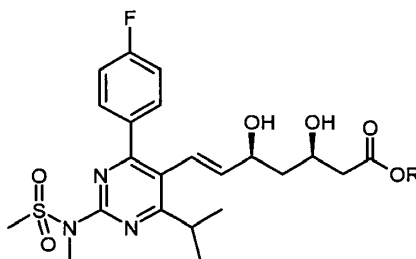
a) hidrólisis ácida de un grupo protector acetal en un compuesto de la fórmula (7a)



5

7a

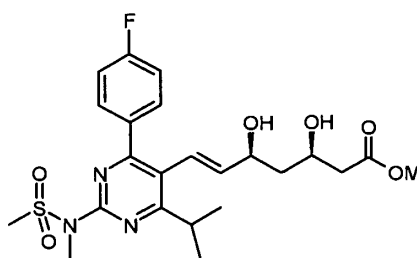
en donde R es etilo, isopropilo o terc-butilo, y aislamiento del compuesto cristalino resultante de la fórmula (8);



8

b) recristalización opcional del compuesto de la fórmula (8);

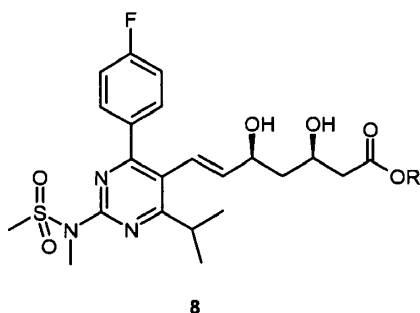
10 c) hidrólisis del grupo éster en el compuesto (8) para dar un derivado de dihidroxicarboxilato (9) (en donde M es hidrógeno o un contraión metálico distinto del calcio) o un compuesto de la fórmula (1); y



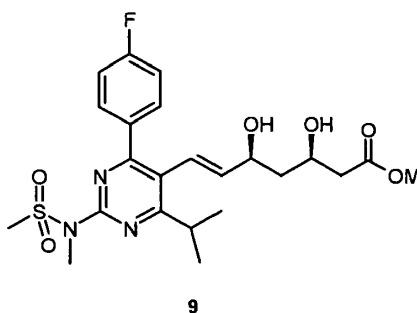
9

d) donde sea necesario, conversión de un compuesto de la fórmula (9) en un compuesto de la fórmula (1).

15 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende:



a) hidrólisis del grupo éster en un compuesto cristalino de la fórmula (8) (donde R es como se definió anteriormente en la presente memoria) para dar un derivado de dihidroxicarboxilato (9) (en donde M es hidrógeno o un contraión metálico distinto del calcio) o un compuesto de la fórmula (1); y

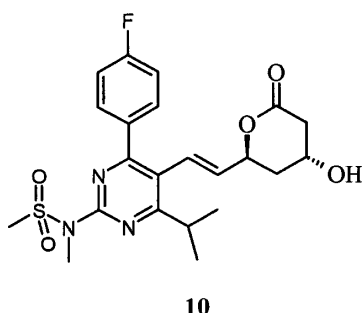


5

b) donde sea necesario, conversión de un compuesto de la fórmula (9) en un compuesto de la fórmula (1).

El compuesto de la fórmula (8) en este aspecto de la invención se puede preparar por cualquier método conveniente, tales como los descritos y referidos anteriormente en la presente memoria.

10 Bajo algunas condiciones para la hidrólisis del grupo acetal A en un compuesto de la fórmula (7), el grupo R también puede ser hidrolizado simultáneamente, lo que puede dar como resultado la formación de la lactona cristalina (10), (3,6)-lactona del ácido [(*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico; también descrita como N-(4-(4-fluorofenil)-5-[(*E*)-2-[(2*S*,4*R*)-4-hidroxi-6-oxotetrahydro-2H-piran-2-il]etenil]-6-isopropilpirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida]. Este compuesto se describe en lo sucesivo en la presente memoria como "lactona".



15

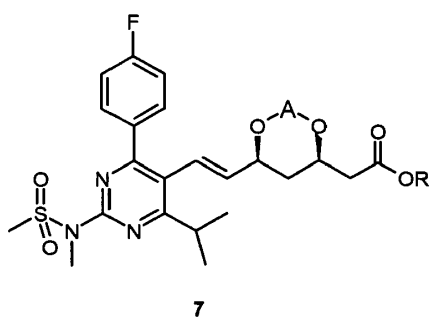
Las condiciones adecuadas para la conversión de los compuestos de la fórmula (7), por ejemplo (7a), en un compuesto de la fórmula (10) son, por ejemplo, el tratamiento con ácido acuoso (tal como ácido clorhídrico) y la retirada de agua por destilación azeotrópica de tolueno o MTBE (éter metil-terc-butílico). La lactona cristalina (10) puede ser aislada en lugar del compuesto (8) y convertida después en un compuesto de la fórmula (9) o la fórmula (1) por hidrólisis en una base acuosa.

20

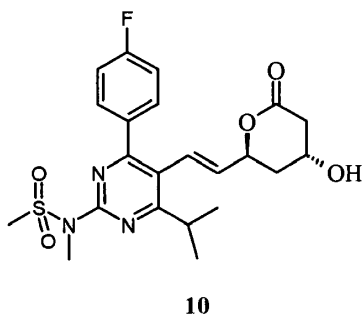
Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende:

a) hidrólisis ácida de un grupo protector acetal en un compuesto de la fórmula (7)



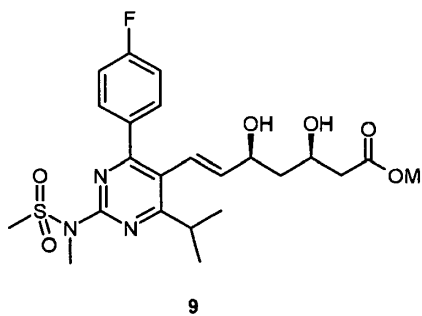


en donde A es un grupo protector acetal o cetal y R es alquilo (2-6C), y aislamiento del compuesto cristalino resultante de la fórmula (10);



5 b) recristalización opcional del compuesto de la fórmula (10);

c) hidrólisis del compuesto de la fórmula (10) para dar un derivado de dihidroxicarboxilato (9) (en donde M es un contraión metálico distinto del calcio) o un compuesto de la fórmula (1); y



d) donde sea necesario, conversión de un compuesto de la fórmula (9) en un compuesto de la fórmula (1).

10 Preferiblemente, la etapa c) se lleva a cabo por hidrólisis en una base acuosa, tal como bases de metales alcalinos, por ejemplo hidróxido de sodio (M es Na), o hidróxido de potasio (M es K).

MTBE es un disolvente de recristalización adecuado para la lactona.

15 La utilidad del compuesto de la fórmula (I) formado por el procedimiento de la invención puede ser demostrada mediante ensayos y estudios clínicos estándar, que incluyen los descritos en la solicitud de patente europea EPA 521471.

20 El compuesto de la invención se puede administrar a un animal de sangre caliente, en particular a un ser humano, que lo necesite para el tratamiento de una enfermedad en la que está implicada la HMG-CoA reductasa, en forma de una composición farmacéutica convencional. Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) formado por el procedimiento de la invención en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichas composiciones se pueden administrar de manera convencional para el estado patológico que se desea tratar, por ejemplo por administración oral, tópica, parenteral, bucal, nasal, vaginal o rectal, o por inhalación. Para estos fines, el compuesto de la fórmula (I) se puede formular por medios conocidos en la técnica en la forma de, por

ejemplo, comprimidos, cápsulas, disoluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, cremas, pomadas, geles, atomizadores nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles para inhalación, y para uso parenteral (que incluye intravenoso, intramuscular o infusión) disoluciones o suspensiones estériles acuosas u oleosas o emulsiones estériles. Una vía de administración preferida es la oral. El compuesto de la fórmula (I) se administrará a seres humanos en una dosis diaria, por ejemplo, en los intervalos fijados en la solicitud de patente europea EPA 521471. Las dosis diarias se pueden dar en dosis divididas según sea necesario, dependiendo la cantidad precisa recibida y la vía de administración del peso, edad y sexo del paciente que se trata y del estado patológico particular que se trata de acuerdo con los principios conocidos en la técnica.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos. Los espectros de  $^1\text{H}$  NMR fueron analizados usando un Bruker DPX400 que funcionaba a una fuerza de campo de 400 MHz, y, a menos que se indique de otro modo, fueron ejecutados en deuterocloroformo. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón en relación al tetrametilsilano. Las multiplicidades de los picos se muestran como: s = singlete, d = doblete, sept = septete, q = cuartete, t = triplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, m = multiplete

Se apreciará que los compuestos cristalinos de las fórmulas (7) y (8), y la lactona cristalina, pueden ser caracterizados adicionalmente por otros métodos conocidos en la técnica.

#### **Procedimiento general para la síntesis de un compuesto de la fórmula (7):**

Ejemplo para R = isopropilo: (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)acetato de iso-propilo

Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de sodio (80,47 mL, 1,0 M en THF) a una disolución enfriada de óxido de difenil [4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-ilmetil] fosfina (40,43 g, 75 mmol) en THF (477,1 mL) a  $-65^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, manteniendo la temperatura a  $-65^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota 2-[(4R,6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]-acetato de isopropilo en tolueno (21,68 g) a la disolución durante 35 minutos, manteniendo la temperatura a  $-65^\circ\text{C}$ . El contenido del recipiente fue mantenido a  $-65^\circ\text{C}$  durante 15 minutos, después se dejó calentar uniformemente hasta  $10^\circ\text{C}$  durante 80 minutos. Se añadieron agua (40,4 mL) seguido de ácido acético (6,87 g, 114 mmol) para dar una disolución amarilla clara de dos fases. El lote se destiló después a presión atmosférica para eliminar ~ 485 mL de destilados. Esta disolución se lavó secuencialmente con agua (84 mL), bicarbonato de sodio al 7,0% en peso (92,6 g), bicarbonato de sodio al 1,8% en peso (91,1 g) y agua (63,5 mL). La fase orgánica resultante se destiló a vacío a 27 kPa (270 mbar) para dejar ~ 95 mL de disolución en el matraz de destilación (retirando ~ 229 mL de destilados). Se cargó metanol en el matraz (202 mL) a  $50^\circ\text{C}$  y la disolución se destiló a presión atmosférica, retirando ~ 134 mL de destilados. Se añadió a la disolución una porción adicional de metanol (229 mL) a  $50^\circ\text{C}$  y el lote se enfrió a  $40^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. El lote se enfrió a  $25^\circ\text{C}$  durante 30 minutos,  $0-5^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, después se enfrió a  $-8^\circ\text{C}$  durante 20 minutos y se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con 2 porciones de metanol enfriado ( $-8^\circ\text{C}$ ) (2 x 80,6 mL), después se secó en una estufa de vacío a  $50^\circ\text{C}$ , 20 kPa (200 mbar), rendimiento = 28,9 g (68,3%).

Se pueden preparar análogos con diferentes grupos éster R como anteriormente, usando los materiales de partida apropiados, con las siguientes excepciones:

Para el derivado de etilo: después de la inactivación con ácido acético, la mezcla fue evaporada a sequedad sobre gel de sílice (Merck, 230-400 de malla) y añadida a un tapón corto de sílice. La elución se realizó con 25-27,5% de acetato de etilo en iso-hexano. Después el producto aislado fue cristalizado a partir de metanol (150 mL) como se describe en el método anterior.

Para el derivado de metilo, el producto bruto fue evaporado a sequedad sobre sílice después del primer tratamiento con bicarbonato de sodio. La purificación se realizó sobre gel de sílice como para el derivado de etilo (eluyendo con 14, 16 y 20% de acetato de etilo en iso-hexano). El producto fue cristalizado a partir de metanol.

#### **Procedimiento para el compuesto de la fórmula 7 donde R = n-hexilo:**

Se añadió en una porción hidruro de sodio (141 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 3,5 mmol) a n-hexanol (15 mL) a temperatura ambiente. Después de que la efervescencia resultante se hubo detenido, la disolución transparente se agitó durante 30 minutos. Se añadió (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)acetato de N-etilo (2 g, 3,6 mmol) a la disolución en una porción. Después de 90 minutos, se añadió ácido acético (263 mg, 3,6 mmol) a la mezcla de reacción, y se dejó la disolución a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró en el evaporador rotatorio (bomba de aceite) y después se disolvió en acetato de etilo. La disolución se evaporó a sequedad sobre sílice y se purificó sobre sílice eluyendo con 20% de acetato de etilo en iso-hexano. El aceite amarillo pálido resultante fue recristalizado a partir de metanol como se describió anteriormente.

Datos analíticos: para (E)-6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il]vinil}(4R,6S)-2,2-dimetil[1,3]dioxan-4-il)acetato de R

R	<sup>1</sup> H NMR (ppm)
Isopropilo	1,15 (q, 1H) 1,24 (dd, 6H) 1,27 (dd, 6H) 1,40 (s, 3H) 1,49 (s, 3H) 1,55 (dt, 1H) 2,34 (dd, 1H) 2,50 (dd, 1H) 3,38 (spt, 1H) 3,51 (s, 3H) 3,57 (s, 3H) 4,32 (m, 1H) 4,43 (m, 1H) 5,04 (spt, 1H) 5,47 (dd, 1H) 6,52 (d, 1H) 7,08 (t, 2H) 7,65 (dd, 2H)
Etilo	1,14 (q, 1H), 1,25-1,29 (m, 9H), 1,40 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,56 (dt, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,55 (dd, 1H), 3,38 (spt, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 4,21-4,12 (m, 2H), 4,37-4,30 (m, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 5,47 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,08 (t, 2H), 7,65 (dd, 2H)
Metilo (ejemplo de referencia)	1,14 (q, 1H), 1,27 (dd, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,56 (dt, 1H), 2,38 (dd, 1H), 2,57 (dd, 1H), 3,37 (spt, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,37-4,30 (m, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 5,47 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 7,08 (t, 2H), 7,65 (dd, 2H)
n-Hexilo	0,89 (t, 3H), 1,15 (q, 1H), 1,27 (dd, 6H), 1,37-1,29 (m, 7H), 1,40 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,66-1,57 (m, 2H), 2,38 (dd, 1H), 2,55 (dd, 1H), 3,37 (spt, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 4,10 (t, 2H), 4,36-4,29 (m, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 5,47 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 7,08 (t, 2H), 7,65 (dd, 2H)

**Procedimiento general para los compuestos de la fórmula (8):**

Ejemplo para el análogo de isopropilo:

- 5 Se añadió gota a gota ácido clorhídrico (17,24 mL, 0,02 M) durante 100 minutos a una disolución caliente de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato de isopropilo (10 g, 17 mmol) en acetonitrilo (69 mL) a 35°C. La mezcla se agitó durante 80 minutos adicionales, después se dejó enfriar hasta 25°C durante 30 minutos. Se añadió cloruro de sodio (9,26 g) en agua (23 mL) a la mezcla, que se agitó durante 15 minutos, después se dejó reposar durante 16 horas. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa
- 10 se extrajo con acetonitrilo (15 mL). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se recristalizó a partir de tolueno (40 mL). El sólido se secó en una estufa de vacío a 40°C, 62 kPa (620 mbar), rendimiento = 7,06 g (79,3%).

- Se pueden preparar análogos con diferentes grupos éster R como anteriormente, con las siguientes excepciones: para el derivado de etilo, el producto no cristalizó a partir de tolueno: esta disolución se evaporó a sequedad y se purificó sobre sílice para proporcionar un sólido oleoso que se trató después con una mezcla 1:1 de iso-hexano:tolueno y se filtró por filtración a vacío.
- 15

Datos analíticos: para (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato de R

R	<sup>1</sup> H NMR (ppm)
t-Butilo (ejemplo de referencia)	1,27 (d, 6H), 1,42 (dt, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,58-1,50 (m, 1H), 2,38 (d, 2H), 3,37 (spt, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,65 (s a, 1H), 3,80 (bs, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 5,46 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,09 (t, 2H), 7,65 (dd, 2H)
Isopropilo	1,27-1,25 (m, 12H), 1,45 (dt, 1H), 1,60-1,51 (m, 1H), 2,43 (d, 2H), 3,37 (spt, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,57 (s a, 1H), 3,73 (s a, 1H), 4,21-4,19 (m, 1H), 4,47-4,44 (m, 1H), 5,06 (spt, 1H), 5,46 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,09 (t, 2H), 7,65 (dd, 2H)
Etilo	1,30-1,24 (m, 9H), 1,45 (dt, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H), 2,46 (d, 2H), 3,37 (spt, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,51 (s a, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,70 (s a, 1H), 4,19 (q, 2H), 4,23-4,17 (m, 1H), 4,47-4,45 (m, 1H), 5,46 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,09 (t, 2H), 7,65 (dd, 2H)

**Procedimiento para la formación de la Lactona (3R, 5S) (a)**

Se disolvió sal de calcio del ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (30,0 g) en acetonitrilo (300 mL) y se añadió salmuera saturada (50 mL). Después la disolución se enfrió hasta 0-5°C. El pH se ajustó a 4,0 con una mezcla de HCl 4 N (15 mL) y salmuera saturada (35 mL). Se añadió una porción extra de agua (15 mL) para disolver el sólido, dando como resultado dos fases transparentes. La capa acuosa se separó (112 mL) y la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio. La disolución se destiló a presión atmosférica hasta que ~ 100 mL de acetonitrilo habían sido retirados, después se añadió tolueno (250 mL) gradualmente para mantener el volumen del matraz de destilación a 200 mL. Esto dio como resultado la recogida de ~ 390 mL de destilados a una temperatura en cabeza final de 106°C. La disolución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche y después se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla se enfrió hasta 0-5°C y el sólido resultante se filtró, se lavó con tolueno (2 x 20 mL) y se secó a 35°C a vacío. Espectro RMN <sup>1</sup>H δ: 1,28-1,26 (m, 6H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,72 (dd, 1H), 3,33 (septete, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 4,34-4,30 (m, 1H), 5,26-5,21 (m, 1H), 5,49 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,11 (t, 2H), 7,62 (dd, 2H)

**Procedimiento para la formación de la Lactona (3R, 5S) (b)**

Se disolvió (6-((*E*)-2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]etenil)(4*R*,6*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de butilo terciario (20,0 g) en acetonitrilo (140 mL) a 40°C, después se enfrió hasta 35°C antes de la adición gradual de ácido clorhídrico (0,02 M, 35 mL) a 35°C. La disolución resultante se agitó a 35°C hasta que la reacción estuvo completa, después se enfrió hasta 25°C. Se añadió acetonitrilo (8 mL) e hidróxido de sodio (1,0 M, 38 mL) a 25°C y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura hasta que la reacción estuvo completa. Se añadió cloruro de sodio (18,8 g) y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Después se añadió ácido clorhídrico saturado de cloruro de sodio (1 M) a la mezcla de reacción agitada a 0°C hasta que se alcanzó un pH de 4. El sistema de dos fases se dejó reposar a 0°C y la fase acuosa inferior se retiró para su desecho. Se añadió tolueno (250 mL) a la fase orgánica y la mezcla se destiló a presión atmosférica hasta que la mezcla alcanzó una temperatura de 105°C. Después la disolución se calentó bajo condiciones azeotrópicas durante 6 horas adicionales a 105°C. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente antes de aislar la lactona cristalina. El material se lavó con éter metil-terc-butílico (100 mL) antes de secarlo en una estufa de vacío a 22°C en atmósfera de nitrógeno para dar 12,8 g de lactona seca.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) δ: 1,23 (d+d, 6H), 1,64 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 2,40 (ddd, 1H), 2,66 (dd, 1H), 3,36 (spt, 1H)\*, 3,46 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,57 (dd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 7,31 (t, 2H), 7,70 (dd, 2H).

\*parcialmente oscurecido

**Procedimiento para la conversión de la lactona en la sal de calcio (1)**

Se añadió hidróxido de sodio acuoso (4% en peso, 38 ml) a una disolución agitada de N-(4-(4-fluorofenil)-5-((*E*)-2-[[2*S*, 4*R*]-4-hidroxi-6-oxotetrahydro-2*H*-piran-2-il]etenil)-6-isopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetanosulfonamida (16 g) en acetonitrilo (148 mL) a 20°C. La reacción se mantuvo a 25°C durante 2,5 horas con agitación. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (29 mL, 0,1 M) para ajustar el pH de la disolución a aproximadamente pH 10,5. Se añadió agua (71 mL) de tal modo que la carga combinada de agua y ácido clorhídrico (0,1 M) (de la etapa de ajuste de pH previa) fue 100 mL. Después se añadió tolueno (125 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 30 minutos antes de que se dejara reposar durante 1 hora a 40°C. Después se separó la fase acuosa de la fase orgánica a 40°C. Después la fase acuosa se destiló a presión reducida (5,3 kPa (53 mBar), ≤40°C) hasta que el volumen se redujo a 135 mL. Se añadió agua (35 mL) para llevar el volumen total a 170 mL. La disolución se calentó hasta 40°C antes de la adición de una disolución de cloruro de calcio dihidrato (3,05 g) en agua (29,5 ml) durante 20 min, manteniendo la mezcla de reacción a 38-41°C.

La mezcla de reacción se agitó durante 15 min adicionales a 40°C, después se enfrió a 20°C y se agitó a esta temperatura durante 15 min adicionales. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua (3 x 53 mL) y se secó para dar la sal de calcio del ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (17,13 g).

**Síntesis de los materiales de partida****2-[(4*R*,6*S*)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]acetato de isopropilo**

Se cargó gas cloro (2469,6 mL, 118 mmol) a tolueno (373,3 mL) a -60°C. Después se añadió gota a gota sulfuro de dimetilo (11,67 mL, 121 mmol) a la disolución enfriada durante 30 minutos, manteniendo el contenido a -60°C. Después de 30 minutos a esta temperatura, se añadió gota a gota 2-[(4*R*,6*S*)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-

5 il)acetato de isopropilo (24,56 g, 95 mmol) en tolueno (46,7 mL) al recipiente durante 30 minutos, manteniendo la temperatura interna a -60°C. La mezcla de reacción se agitó a -60°C durante 30 minutos, seguido de la adición gota a gota de trietilamina (26,36 g, 261 mmol) durante 30 minutos, dejando que la temperatura interna aumentara hasta -50°C. Después la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 25°C uniformemente durante 75 minutos. La suspensión resultante se agitó a 25°C durante 30 minutos, después se añadió agua (77 mL) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. La capa acuosa se separó y se comprobó el pH (el pH debe estar entre 7,5 y 8,5). La porción acuosa resultante se lavó con agua (23,3 mL) y la porción orgánica se separó para destilación al vacío a 15 kPa (150 mbar). La destilación se continuó hasta que se hubieron retirado ~ 350 mL de tolueno. Se añadió tolueno (350 mL) al matraz y la destilación a vacío se repitió a 15 kPa (150 mbar) para retirar ~ 350 mL de tolueno. La disolución resultante se transfirió a un matraz que contenía tamices moleculares de 4 ángstrom activados y se dejó a la temperatura ambiente durante una noche. Esta disolución se usó directamente para la etapa de acoplamiento.

Se pueden preparar análogos con diferentes grupos éster R como anteriormente, con las siguientes excepciones: para el análogo de metilo, las destilaciones se realizaron a un vacío mucho más alto (y por lo tanto a temperaturas más bajas).

15 2-[(4R,6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]acetato de isopropilo

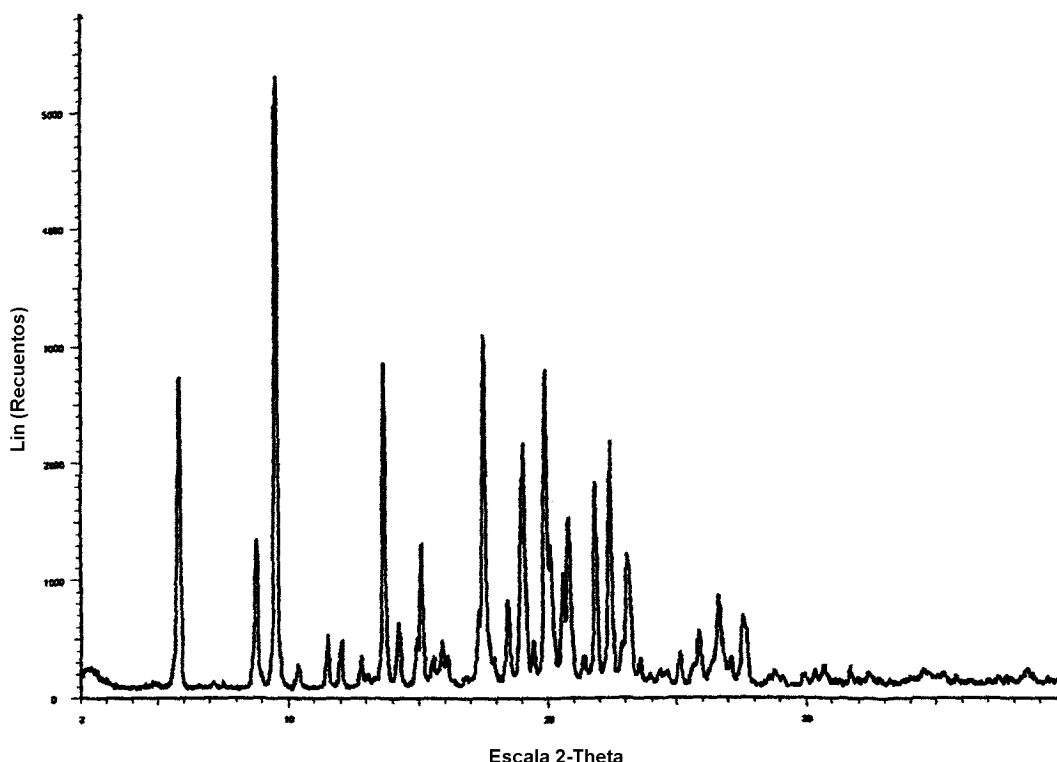
Este compuesto se puede preparar usando los procedimientos descritos en la patente europea EP 0319847.

Los análogos con diferentes grupos éster R se pueden preparar mediante un método similar.

Óxido de difenil(4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il)metil]fosfina

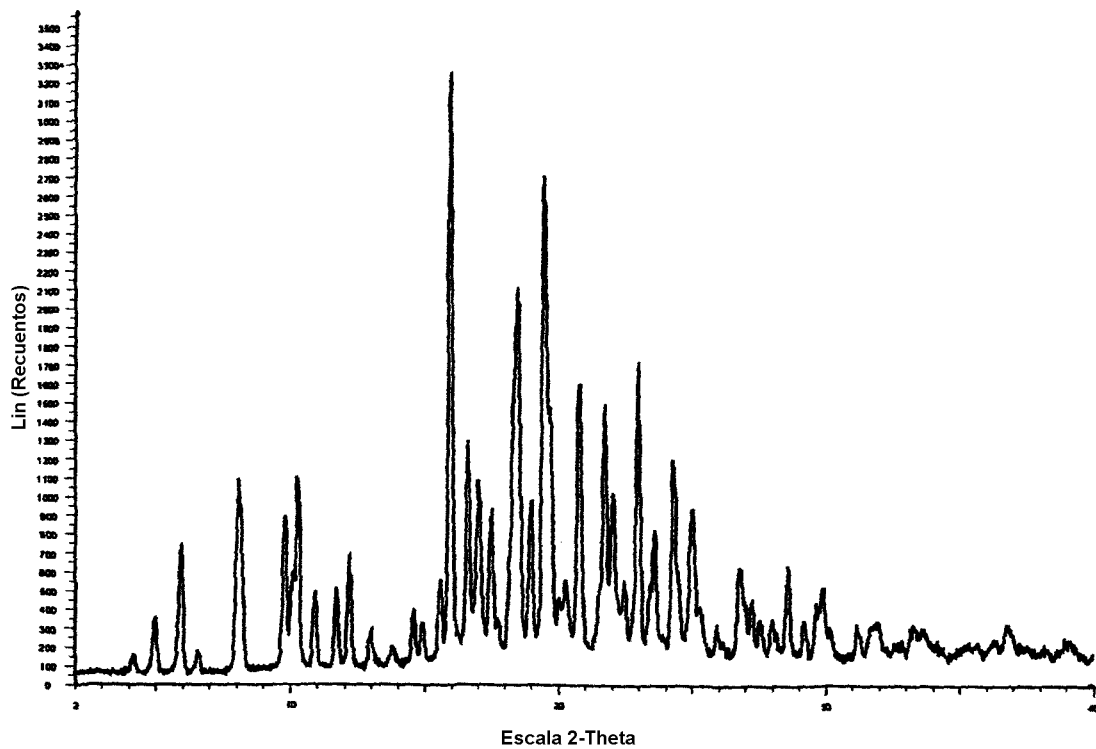
Este compuesto se puede preparar como se describe en la solicitud de patente internacional WO 00/49014.

20 **Figura 1: (E)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il]vinil}(4R,6S)-2,2-dimetil[1,3]dioxan-4-il)acetato de metilo (ejemplo de referencia)**



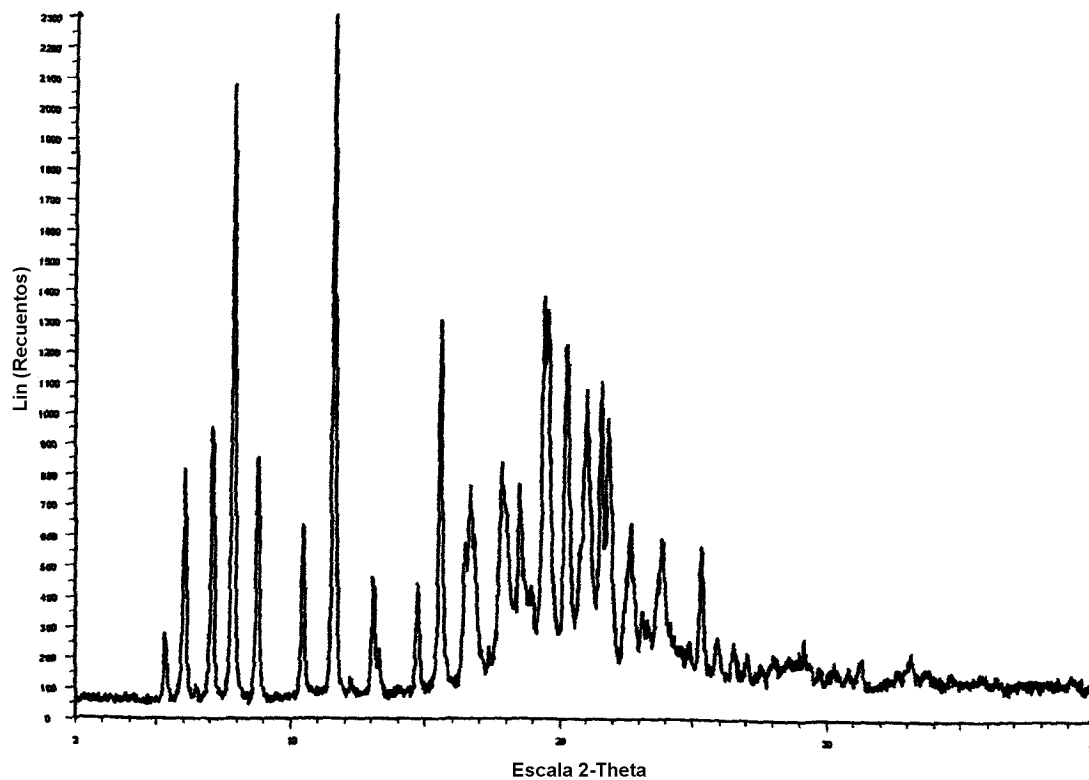
2-theta	Distancia d	Intensidades relativas
5,7	15,4	51
8,7	10,1	25
9,5	9,3	100
13,6	6,5	54
17,5	5,1	58
19,0	4,7	41
19,9	4,5	53
20,8	4,3	29
21,8	4,1	34
22,4	4,0	41

**Figura 2:** (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)acetato de etilo



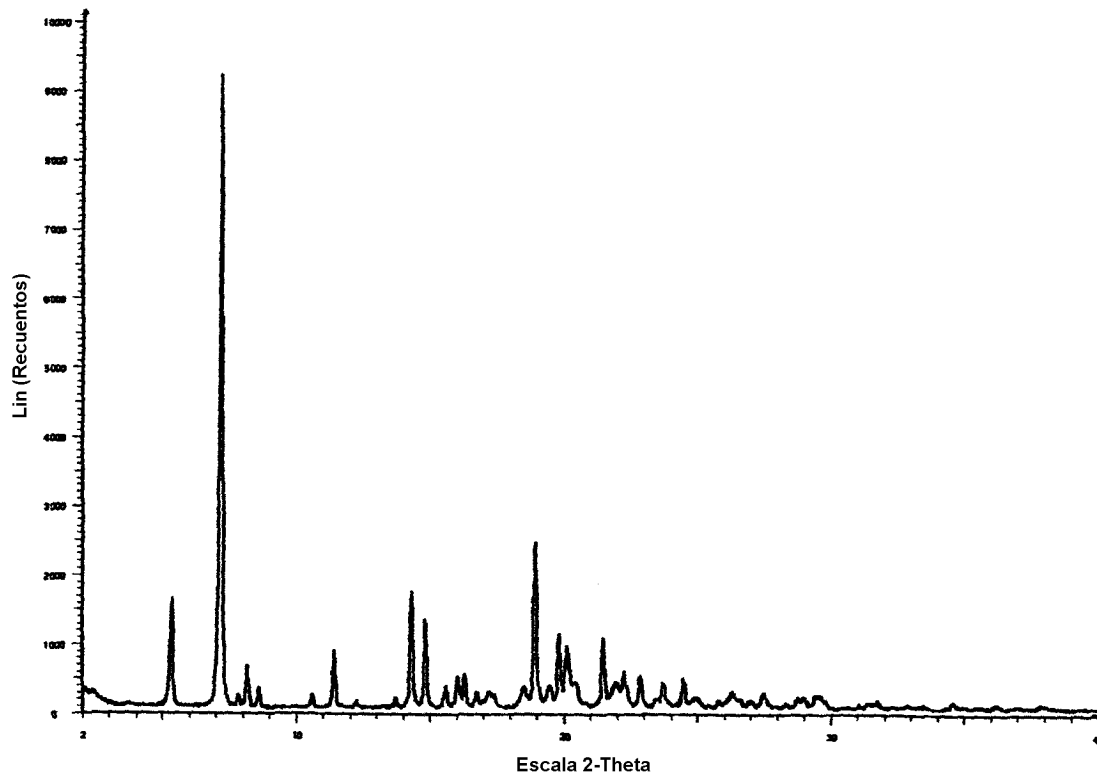
2-theta	Distancia d	Intensidades relativas
5,9	15,0	23
8,0	11,0	33
12,2	7,3	21
15,9	5,6	100
18,4	4,8	65
19,5	4,6	82
19,7	4,5	45
23,0	3,9	53
24,3	3,7	37
25,0	3,6	29

**Figura 3:** (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)acetato de isopropilo



2-theta	Distancia d	Intensidades relativas
6,0	14,7	35
7,0	12,6	41
7,8	11,3	90
8,7	10,1	37
10,4	8,5	27
11,6	7,6	100
13,0	6,8	20
14,7	6,0	19
15,5	5,7	56
20,2	4,4	53

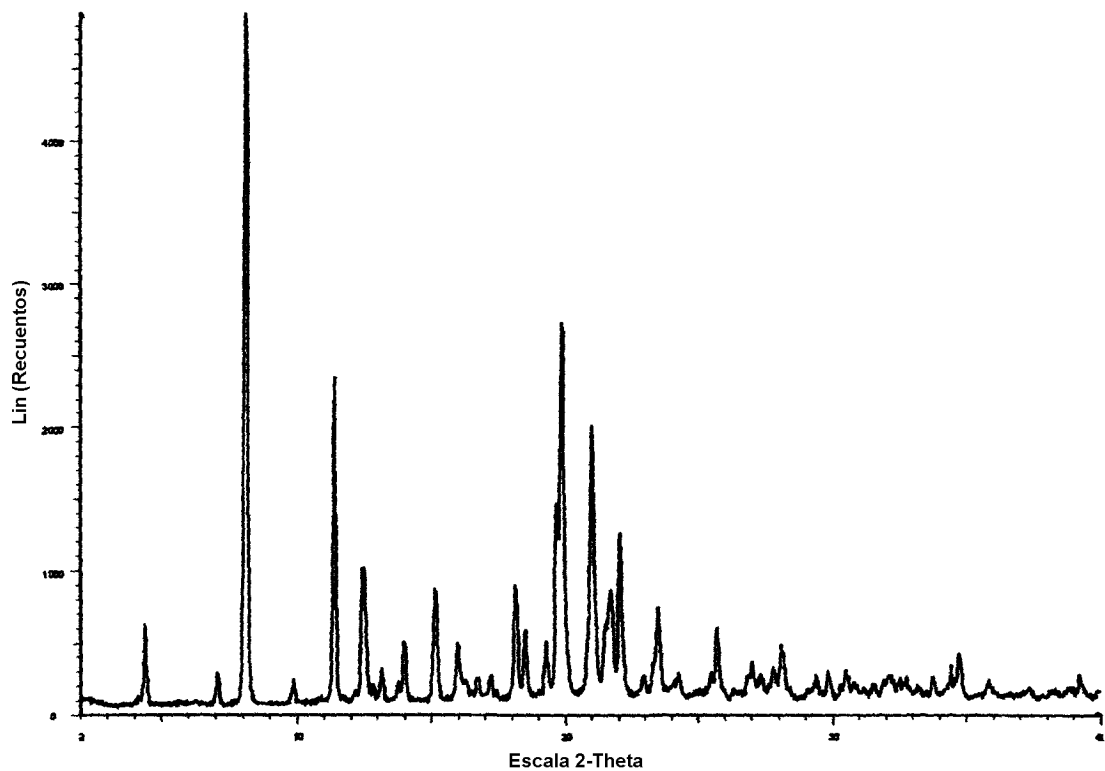
**Figura 4:** (E)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]vinil}(4R,6S)-2,2-dimetil[1,3]dioxan-4-il)acetato de n-hexilo





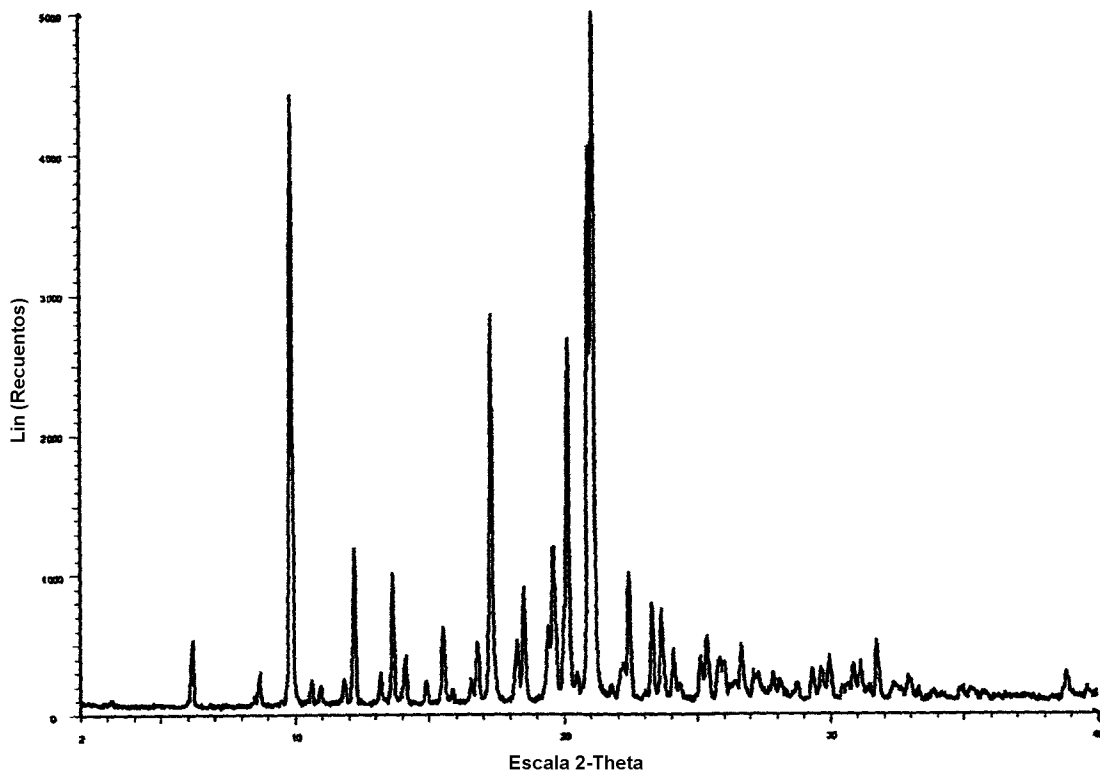
2-theta	Distancia d	Intensidades relativas
5,3	16,8	18
7,1	12,4	100
11,4	7,8	10
14,2	6,2	19
14,8	6,0	14
18,9	5,7	27
20,1	4,4	10
20,4	4,4	5
21,4	4,1	12

**Figura 5:** (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato de etilo



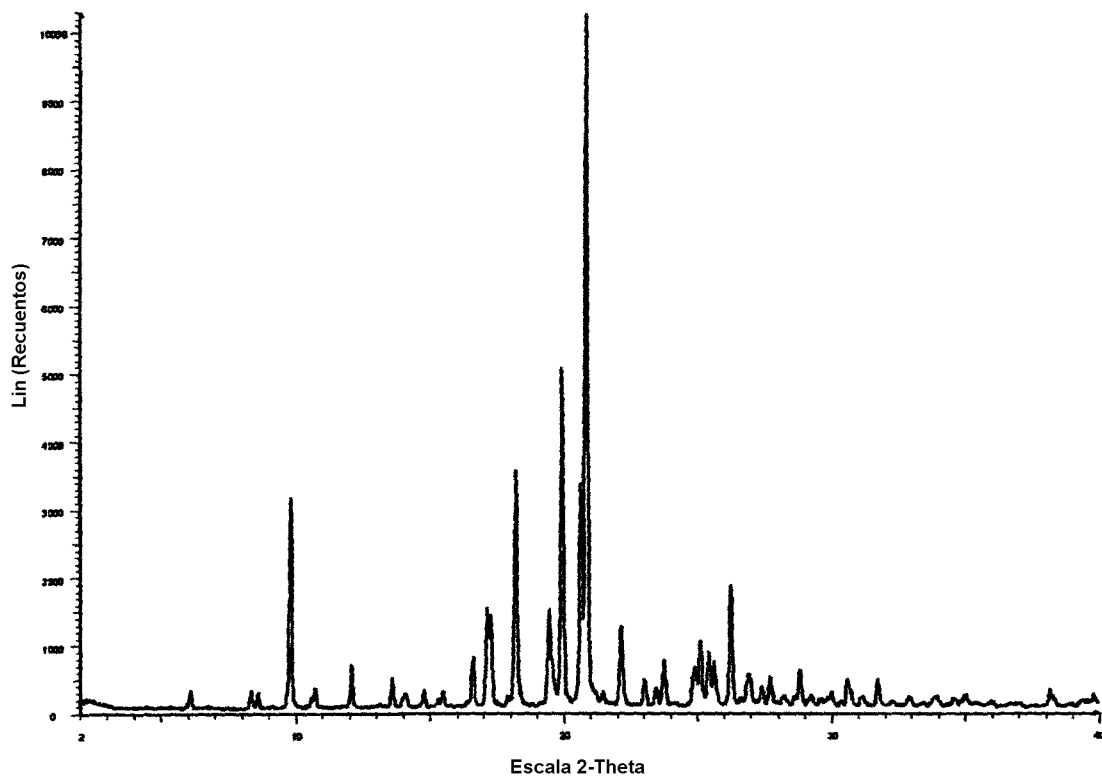
2-theta	Distancia d	Intensidades relativas
4,3	20,4	13
8,1	11,0	100
11,3	7,8	48
12,4	7,1	21
15,1	5,9	18
19,9	4,5	56
21,0	4,2	41
21,7	4,1	18
22,1	4,0	26
23,5	3,8	15

**Figura 6:** (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato de isopropilo



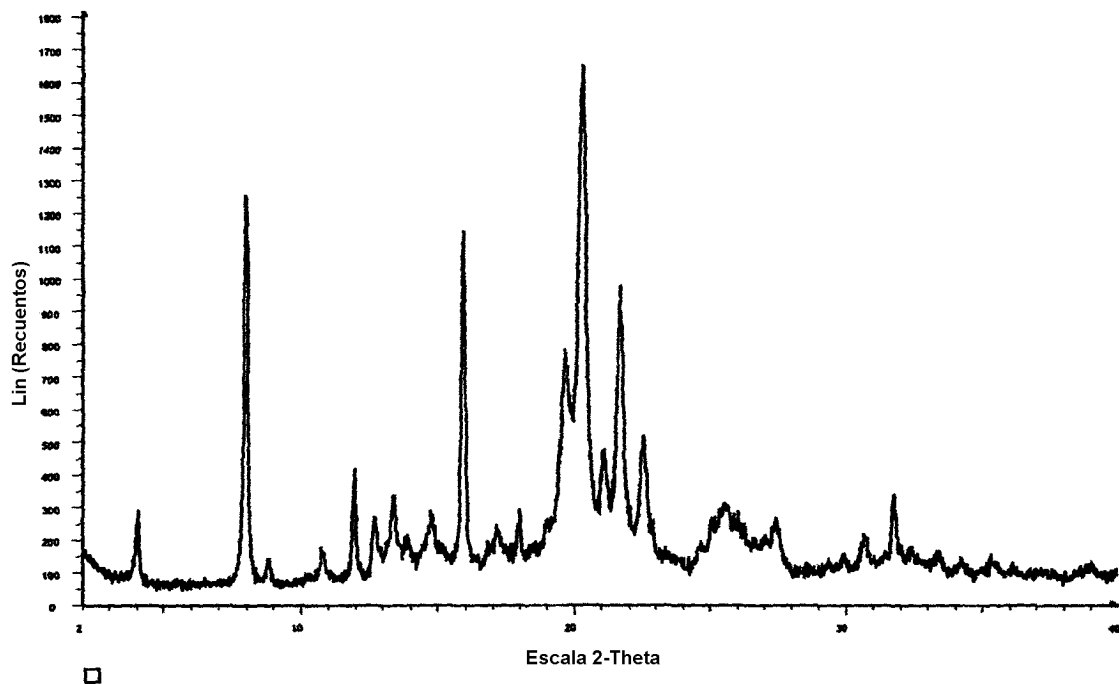
2-theta	Distancia d	Intensidades relativas
9,8	9,0	88
12,2	7,3	24
13,6	6,5	20
17,3	5,1	57
18,5	4,8	18
19,6	4,5	24
20,1	4,4	53
21,1	4,2	100
22,4	4,0	20
23,3	3,8	16

**Figura 7:** (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato de terc-butilo (ejemplo de referencia)



2-theta	Distancia d	Intensidades relativas
9,8	9,1	31
17,2	5,2	13
18,2	4,9	35
19,4	4,6	15
19,9	4,5	50
20,6	4,3	33
20,8	4,3	100
22,1	4,0	12
25,1	3,5	10
26,3	3,4	18

**Figura 8:** (3,6)-lactona del ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico



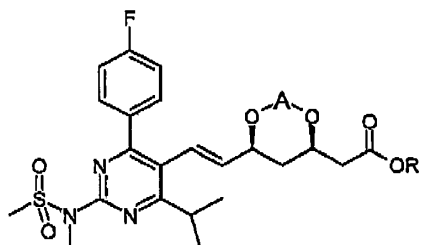
ES 2 404 693 T3

<b>2-theta</b>	<b>Distancia d</b>	<b>Intensidades relativas</b>
7,9	11,1	76
11,9	7,4	25
15,9	5,6	69
20,3	4,4	100
21,7	4,1	59
22,5	3,9	31

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende:

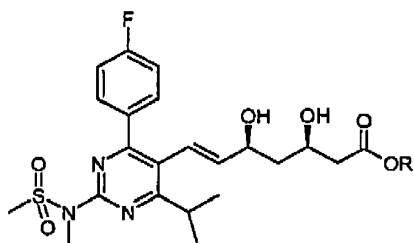
a) hidrólisis ácida de un grupo protector acetal en un compuesto de la fórmula (7)



5

7

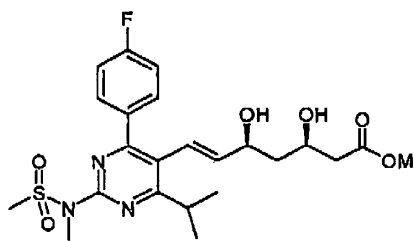
en donde A es un grupo protector acetal o cetal y R es alquilo (2-6C), y aislamiento del compuesto cristalino resultante de la fórmula (8);



8

b) recristalización opcional del compuesto de la fórmula (8);

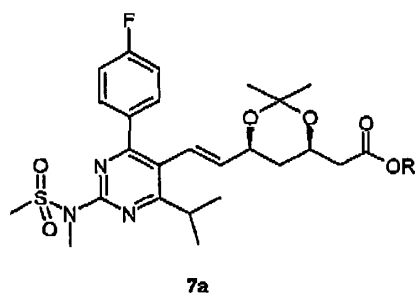
10 c) hidrólisis del grupo éster en el compuesto (8) para dar un derivado de dihidroxicarboxilato (9) (en donde M es hidrógeno o un contraión metálico distinto del calcio) o un compuesto de la fórmula (1); y



9

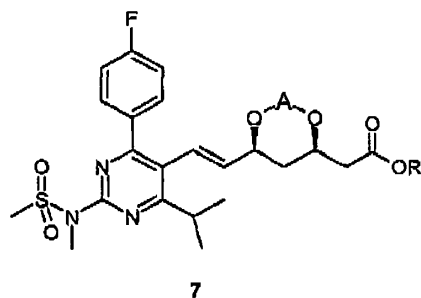
d) donde sea necesario, conversión de un compuesto de la fórmula (9) en un compuesto de la fórmula (1),

15 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (7) es un compuesto de la fórmula (7a).

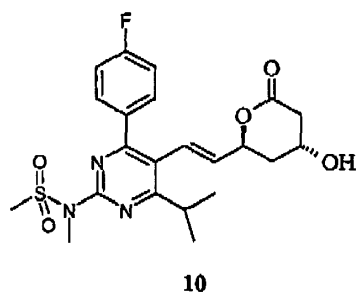


3. Un compuesto cristalino de la fórmula 7 como se define en la reivindicación 1, compuesto cristalino que es (E)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il]vinil}(4R,6S)-2,2-dimetil[1,3]dioxan-4-il)acetato de etilo, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 15,9, 18,4 y 19,5.
- 5 4. Un compuesto cristalino de la fórmula 7 como se define en la reivindicación 1, compuesto cristalino que es (E)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il]vinil}(4R,6S)-2,2-dimetil[1,3]dioxan-4-il)acetato de isopropilo, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 7,8, 11,6 y 15,5.
- 10 5. Un compuesto cristalino de la fórmula 7 como se define en la reivindicación 1, compuesto cristalino que es (E)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il]vinil}(4R,6S)-2,2-dimetil[1,3]dioxan-4-il)acetato de n-hexilo, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 5,3, 7,1 y 18,9.
6. Un compuesto cristalino de la fórmula 8 como se define en la reivindicación 1, compuesto cristalino que es (E)-7-(4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il)(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato de etilo, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 8,1, 11,3 y 19,9.
- 15 7. Un compuesto cristalino de la fórmula 8 como se define en la reivindicación 1, compuesto cristalino que es (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato de isopropilo, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2-theta = 9,8, 17,3 y 21,1.
8. Un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende:

a) hidrólisis ácida de un grupo protector acetal en un compuesto de la fórmula (7)

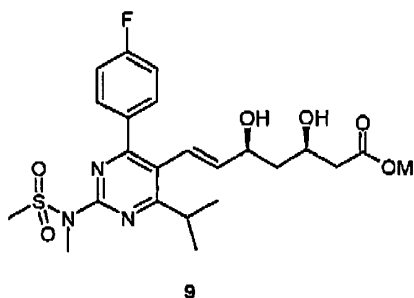


- 20 en donde A es un grupo protector acetal o cetal y R es alquilo (2-6C), y aislamiento del compuesto cristalino resultante de la fórmula (10);



b) recristalización opcional del compuesto de la fórmula (10);

c) hidrólisis del compuesto de la fórmula (10) para dar un derivado de dihidroxicarboxilato (9) (en donde M es un contraión metálico distinto del calcio) o un compuesto de la fórmula (1); y



d) donde sea necesario, conversión de un compuesto de la fórmula (9) en un compuesto de la fórmula (1).

- 5 **9.** Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el compuesto de la fórmula (7) es un compuesto de la fórmula (7a).

