

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 206**

51 Int. Cl.:

C07F 7/18 (2006.01)

C07F 9/165 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2008 E 09177121 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2172471**

54 Título: **Un proceso para preparar productos intermedios de inhibidores de la HMG-CoA reductasa**

30 Prioridad:

18.04.2007 US 925216 P

24.05.2007 US 931926 P

21.02.2008 US 66678 P

11.03.2008 US 69099 P

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

24.07.2013

73 Titular/es:

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.

(100.0%)

5 BASEL STREET, P.O. BOX 3190

49131 PETAH TIQVA, IL

72 Inventor/es:

KANSAL, VINOD, KUMAR;

CHAURASIA, BRIJNATH, P.;

PATEL, HITESH, K.;

GOTHALIA, VRAJLAL y

GANDHI, HIREN

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 415 206 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 proceso para preparar productos intermedios de inhibidores de la HMG-CoA reductasa

5 Campo de la invención

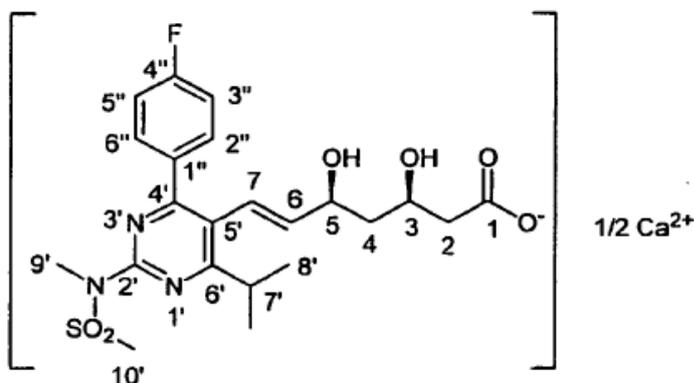
La invención se refiere a productos intermedios de rosuvastatina y a procesos para la preparación de los mismos.

Antecedentes de la invención

10

La rosuvastatina cálcica (ácido 7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)-pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenoico) es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, desarrollado por Shionogi para el tratamiento oral una vez al día de hiperlipidemia (Ann Rep, Shionogi, 1996; Direct communications, Shionogi, 8 de febrero de 1999 y 25 de febrero de 2000). La rosuvastatina cálcica tiene la siguiente fórmula química:

15



20

La rosuvastatina cálcica se comercializa con el nombre CRESTOR para el tratamiento de un mamífero tal como un ser humano. Según el fabricante de CRESTOR, se administra en una dosis diaria de desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 40 mg para reducción de colesterol de LDL.

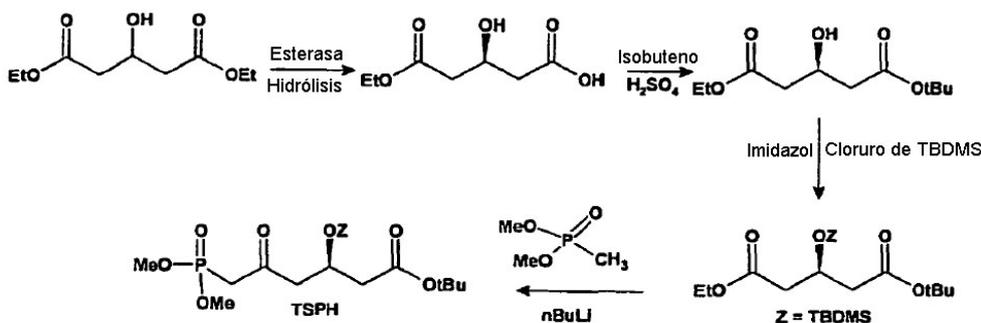
25

La solicitud de patente estadounidense n.º 5.260.440 (documento EP0521471A1) (documento US '440), da a conocer la síntesis de rosuvastatina a partir del producto intermedio hexanoato de 3(R)-3(terc-butildimetilsililoxi)-5-oxo-6-trifenil-fosforanilideno. La publicación PCT n.º WO 03/097614 da a conocer la síntesis de rosuvastatina a partir del producto intermedio hexanoato de (3R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-5-oxo-6-trifenil-fosforanilideno, dado a conocer en la patente US '440.

30

La publicación PCT n.º WO 03/087112 da a conocer la síntesis de rosuvastatina a partir de un producto intermedio diferente, (3R)-3-(t-butildimetilsililoxi)-6-dimetoxifosfinil-5-oxohexanoato (TSPH), que se sintetizó a partir de glutarato de 3-hidroxidietilo mediante hidrólisis parcial por un microorganismo para obtener un derivado de ácido glutárico enantioméricamente puro según el esquema 1:

Esquema 1



35

El proceso de la publicación PCT n.º WO 03/087112 puede no ser deseable a escala industrial. Por ejemplo, requiere el uso de un microorganismo caro tal como CLS-BC-14011 durante la hidrólisis parcial de glutarato de 3-hidroxidietilo. Adicionalmente, el proceso usa una reacción peligrosa, tal como gas de isobutileno durante la

esterificación de ácido etil-(3S)-3-hidroxi-glutárico en presencia de ácido sulfúrico, y la purificación de TSPH mediante cromatografía en columna es difícil a nivel comercial.

5 La publicación estadounidense n.º 2005/0070605 A1 da a conocer la apertura enantioselectiva de anhídrido glutárico con 3-hidroxi protegido mediante feniletilamina para formar un enlace amida, y convertirlo adicionalmente en inhibidor de la HMG-CoA reductasa. El proceso puede tener problemas tales como la ruptura del enlace feniletilamida en la etapa final de la producción de cerivastatina y la eliminación problemática de feniletilamina tras la ruptura de la unión amida en la síntesis de pitavastatina.

10 La publicación PCT n.º WO 2006/021326 da a conocer la apertura de anhídrido glutárico con 3-hidroxi protegido mediante metanol para producir 3(±)-3-(t-butildimetilsililoxi)-6-dimetoxifosfinil-5-oxohexanoato de metilo racémico, y la preparación de (3R)-3-(t-butildimetilsililoxi)-6-dimetoxi-fosfinil-5-oxohexanoato de metilo racémico.

15 La patente estadounidense n.º 5.354.879 da a conocer la preparación tanto de (3R)-3-(t-butildimetilsililoxi)-6-dimetoxi-fosfinil-5-oxohexanoato de metilo como de hexanoato de 3(R)-3(terc-butildimetilsililoxi)-5-oxo-6-trifenilfosforanilideno a partir de 1-(R)-(-)-mandelato de ácido (3R)-3-[(terc-butildimetilsililoxi)-glutárico y 1-(S)-(+)-mandelato de ácido (3S)-3-[(terc-butildimetilsililoxi)-glutárico, respectivamente. El proceso dado a conocer emplea materiales explosivos y tóxicos, tal como diazometano, durante la preparación de (3R)-3-(t-butildimetilsililoxi)-6-dimetoxi-fosfinil-5-oxohexanoato de metilo (esterificación). Además, el rendimiento de las etapas anteriores es bajo, y por tanto el proceso puede no ser adecuado para uso industrial y comercial.

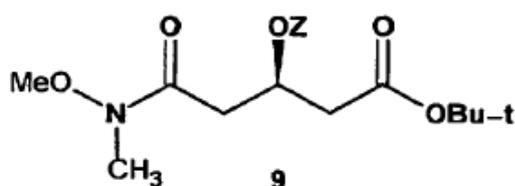
25 J. Org. Chem. (1991) 56:3744-47 da a conocer la preparación de (3R)-3-(t-butildimetilsililoxi)-6-dimetoxi-fosfinil-5-oxohexanoato a partir de anhídrido glutárico con 3-hidroxi protegido. El proceso dado a conocer implica el uso de reacciones peligrosas, tal como lo era el uso de oxidación de N₂O₄, seguido por una reacción de hidrogenación para escindir el grupo amino del agente de resolución, y el uso de diazometano. El proceso también usa un catalizador de paladio caro que podría permanecer como impureza en el producto final.

30 J. Org. Chem. (1988) 53: 2374-2378 da a conocer la preparación de derivados de éster de cetofosfonato partiendo de las amidas de Weinreb de éster-metílico y éster-1-naftilético.

El documento EP1634870 da a conocer un proceso y productos intermedios para la síntesis selectiva de fluvastatina.

35 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a métodos mejorados para preparar estatinas que implican un producto intermedio novedoso. Por tanto, la presente invención se refiere al compuesto según la reivindicación 1, particularmente de fórmula 9, que tiene la siguiente estructura:



40 en la que Z es un grupo protector de hidroxilo tal como anteriormente. La invención se refiere además al uso de dichos compuestos en la preparación de una estatina.

45 La invención se refiere además a un proceso para preparar un compuesto de fórmula 2a tal como se describe en la reivindicación 9.

50 El grupo protector es preferiblemente un grupo sililo, incluyendo grupos trialkilsililo que tienen la fórmula Si(A)₃ en la que cada A se selecciona independientemente de un grupo alifático lineal o ramificado C₁-C₆ o aromático. Los ejemplos de grupos sililo incluyen trietilsililo, triisopropilsililo, terc-butildifenilsililo, terc-butildimetilsililo. Preferiblemente, el grupo sililo es terc-butildimetilsililo.

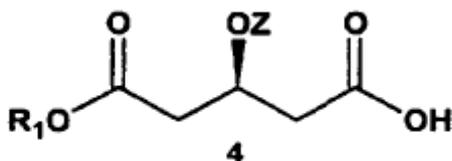
Descripción detallada de la invención

55 La presente invención se refiere al compuesto según la reivindicación 1, particularmente de fórmula 9 y a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula 2a tal como se describe en la reivindicación 9. La preparación de dichos compuestos puede implicar a los productos intermedios de fórmulas 3, 4, 5, 6, 7 y 8. Estos compuestos pueden prepararse mediante los siguientes métodos.

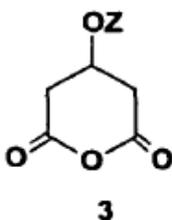
5 Los sustituyentes en el "alquilo sustituido" o "fenilo o arilo sustituido" pueden seleccionarse de los grupos tales como hidroxilo, carboxilo, alquilo (tal como C₁-C₄), alcoxilo (tal como C₆-C₁₂), arilo (tal como C₆-C₁₂), arilalquilo (tal como C₆-C₁₂), cicloalquilo (tal como C₆-C₁₂) y amino. Cuando se usa un disolvente aromático, el disolvente puede estar sustituido con halógeno (tal como cloro), -SH, -OH, -NO₂ o -NH₂.

10 La invención proporciona un proceso para producir compuestos quiralmente puros (enriquecimiento de más del 50%) de fórmulas A y 2a con alto rendimiento, haciendo que el proceso sea atractivo desde un punto de vista económico usando productos químicos menos tóxicos y menos etapas de reacción.

Puede prepararse un compuesto de fórmula 4, que tiene la siguiente estructura:



15 mediante la apertura de manera enantioselectiva del compuesto de anhídrido proquiral de fórmula 3, que tiene la siguiente estructura:



20 usando un alcohol C₁-C₅ de fórmula R₁-OH en presencia de un alcaloide, en la que R₁ es alquilo C₁-C₅, preferiblemente alquilo C₁ a C₄, más preferiblemente R₁ es un grupo metilo y Z es un grupo protector de hidroxilo. El grupo protector es preferiblemente un grupo sililo, incluyendo grupo trialquilsililo que tiene la fórmula Si(A)₃ en la que cada A se selecciona independientemente de un grupo alifático lineal o ramificado C₁-C₆ o aromático. Los ejemplos de grupos sililo incluyen trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, terc-butildifenilsililo, terc-butildimetilsililo, metildifenilsililo y dimetilfenilsililo, preferiblemente terc-butildimetilsililo.

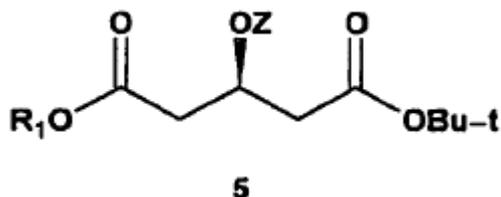
25

Preferiblemente, se usa un alcohol alquílico C₁-C₅ en presencia de un alcaloide. Los ejemplos de alcaloides incluyen a) alcaloides de indol tales como 5-MeO-DMT, dimetilriptamina, alcaloides de harmal, psilocina, psilocibina, reserpina, serotonina, triptamina, yohimbina; b) alcaloides de fenetilamina tales como anfetamina, catinona, efedrina, mescalina, metanfetamina, fenetilamina, tiramina; c) alcaloides de purina tales como cafeína, teobromina, teofillina, d) alcaloides de piridina tales como conina; d) alcaloides de pirrolidina tales como nicotina e) alcaloides de quinolina tales como quinina o quinidina; y f) terpenoides tales como aconitina y solanina. Más preferiblemente, el alcaloide es quinina o quinidina.

35 Preferiblemente, la temperatura de reacción es de entre aproximadamente -35°C y aproximadamente -60°C, más preferiblemente, entre aproximadamente -40°C y aproximadamente -50°C. Preferiblemente, se mantiene la reacción durante de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 horas, más preferiblemente durante de aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas. Preferiblemente, el compuesto de fórmula 4 obtenido está en exceso enantiomérico de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 98%, más preferiblemente de aproximadamente el 85% a aproximadamente el 90%, tal como se mide mediante HPLC quiral.

40

Puede usarse un compuesto de fórmula 4 en un proceso para preparar el compuesto de fórmula 5 que tiene la siguiente estructura:



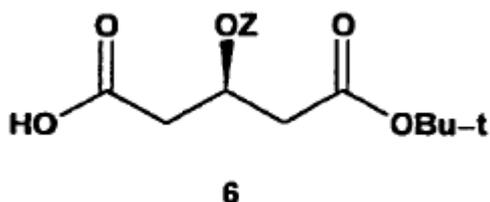
5 combinando el compuesto de fórmula 4, descrito anteriormente, con anhídrido de BOC (dicarbonato de di-terc-butilo) en presencia de un catalizador básico, en la que R₁ es un grupo alquilo C₁-C₅ tal como se describió anteriormente; y Z es un grupo protector de hidroxilo tal como se describió anteriormente.

10 El catalizador básico es preferiblemente una amina terciaria tal como N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina, y mezclas de las mismas. La base de amina terciaria es de fórmula N(A1)(A2)(A3), contiene C₃-C₁₅ átomos de carbono, en la que A1, A2 y A3 se seleccionan cada uno independientemente de un grupo alquilo C₁-C₁₀ y un grupo aromático C₅-C₁₂, en la que A1, A2 y A3 pueden incluir adicionalmente un oxígeno o un nitrógeno (tal como estructuras cíclicas como grupos morfolino y piridina). En una realización, A1 y A2 son grupos metilo, y A3 es un grupo aromático C₅-C₁₂ que contiene un nitrógeno o un oxígeno (tal como estructuras cíclicas como grupos morfolino y piridina).

15 El grupo protector es preferiblemente un grupo sililo, incluyendo grupo trialquilsililo que tiene la fórmula Si(A)₃ en la que cada A se selecciona independientemente de un grupo alifático lineal o ramificado C₁-C₆ o aromático C₁-C₁₂. Los ejemplos de grupos sililo incluyen trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, terc-butildifenilsililo, terc-butildimetilsililo, metildifenilsililo y dimetilfenilsililo. Preferiblemente, el grupo sililo es terc-butildimetilsililo.

20 La combinación del compuesto de fórmula 4 con anhídrido de BOC en presencia de un catalizador de base puede mantenerse a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 50°C, más preferiblemente, a de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C. La combinación puede mantenerse durante un periodo de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 horas, más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 horas.

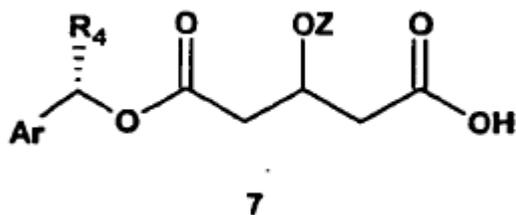
25 El compuesto de fórmula 5, descrito anteriormente, se hidroliza selectivamente para obtener el compuesto de fórmula 6.



30 en la que Z es un grupo protector de hidroxilo tal como se describió anteriormente.

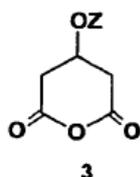
35 Se lleva a cabo la hidrólisis en condiciones básicas en un alcohol. La concentración de la disolución alcalina puede ser de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 N. El alcohol puede ser un alcohol C₁-C₄, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en: alcohol metílico, alcohol etílico, y mezclas de los mismos, más preferiblemente alcohol etílico. Puede mantenerse la reacción durante un periodo de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 horas, tal como de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas. En una realización, se mantiene la reacción a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C, tal como a de aproximadamente 45°C a aproximadamente 55°C. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen bases de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, particularmente bases de hidróxido tales como hidróxido de sodio y potasio. Tras la hidrólisis, puede acidificarse la mezcla de reacción. Entonces puede extraerse el compuesto 6 en un disolvente inmiscible en agua tal como tolueno, seguido por la evaporación del tolueno, tal como a una presión de menos de una atmósfera.

45 Puede prepararse un compuesto de fórmula 7, que tiene la siguiente estructura:

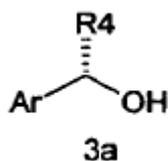


mediante la apertura de manera enantioselectiva del anhídrido proquiral de fórmula 3, que tiene la siguiente estructura:

5



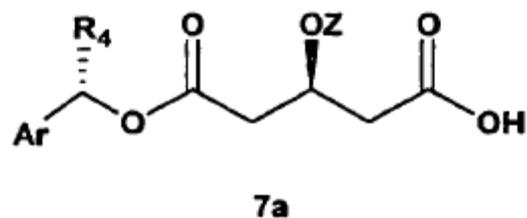
usando un alcohol quiral de fórmula 3a, que tiene la siguiente estructura:



10

en la que R₄ es alquilo C₁-C₆, por ejemplo, metilo o etilo, y Ar es fenilo o fenilo sustituido tal como se definió anteriormente, y Z es un grupo protector de hidroxilo tal como anteriormente. El enantiómero enriquecido de fórmula 7 tiene la siguiente estructura;

15



Puede llevarse a cabo la reacción en presencia de un catalizador. El catalizador puede ser una base. Preferiblemente, la base es N,N-dimetilamino-piridina. El catalizador básico es preferiblemente una amina terciaria tal como N-metil-morfolina, N,N-dimetilaminopiridina, y mezclas de las mismas. La base de amina terciaria es de fórmula N(A1)(A2)(A3), contiene C₃-C₁₅ átomos de carbono, en la que A1, A2 y A3 se seleccionan cada uno independientemente de un grupo alquilo C₁-C₁₀ y un grupo aromático C₅-C₁₂, en la que A1, A2 y A3 pueden incluir adicionalmente un oxígeno o un nitrógeno (tal como estructuras cíclicas como grupos morfolino y piridina). En una realización, A1 y A2 son grupos metilo, y A3 es un grupo aromático C₅-C₁₂ que contiene un átomo de nitrógeno o uno de oxígeno (tal como estructuras cíclicas como grupos morfolino y piridina).

20

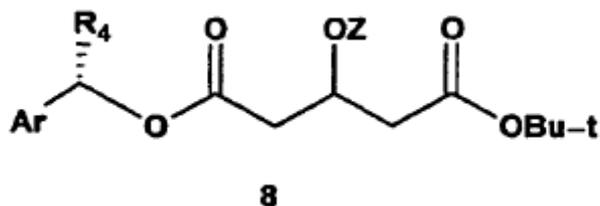
25

Antes de la etapa de combinación con el compuesto de fórmula 3a, puede disolverse el compuesto de fórmula 3 en un disolvente orgánico. El disolvente orgánico puede ser un hidrocarburo clorado C₁-C₄, tal como dicloruro de metileno. Normalmente, el compuesto de fórmula 3a y el catalizador se mezclan con una disolución del compuesto de fórmula 3 en un disolvente orgánico, para obtener una mezcla de reacción. La mezcla de reacción puede estar a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente -60°C, tal como a de aproximadamente -30°C a aproximadamente -50°C. Puede mantenerse la mezcla de reacción durante un periodo de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 horas, tal como de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 horas.

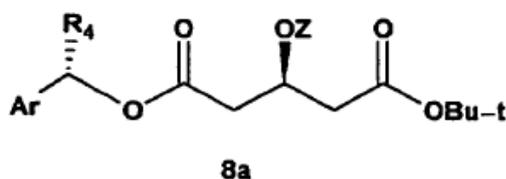
30

Un compuesto de fórmula 8 tiene la siguiente estructura:

35

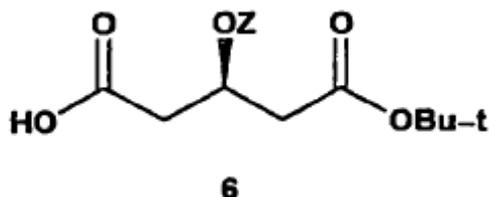


5 en la que Z es un grupo protector de hidroxilo tal como anteriormente, R₄ es alquilo C₁-C₆, preferiblemente alquilo C₁-C₄, por ejemplo, metilo o etilo, y Ar es fenilo o fenilo sustituido tal como se definió anteriormente. También se proporciona un compuesto de fórmula 8 que tiene una pureza quiral de al menos el 50%, tal como se mide mediante una columna quiral de HPLC. Puede purificarse el compuesto de fórmula 8 mediante HPLC. El enantiómero enriquecido de fórmula 8 tiene la siguiente estructura;



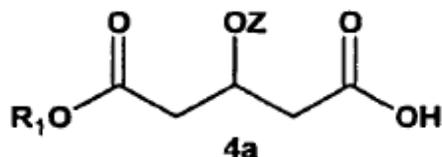
10 Pueden prepararse compuestos de fórmula 8, descritos anteriormente, combinando un compuesto de fórmula 7, descrito anteriormente, con anhídrido de BOC. Puede usarse un hidrocarburo aromático C₅-C₁₂ tal como tolueno como disolvente. Preferiblemente, se realiza el proceso en presencia de un catalizador básico. El catalizador básico
15 puede seleccionarse del grupo de aminas terciarias que consiste en: N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina, y mezclas de las mismas. La base de amina terciaria es de fórmula N(A1)(A2)(A3), contiene C₃-C₁₅ átomos de carbono, en la que A1, A2 y A3 se seleccionan cada uno independientemente de un grupo alquilo C₁-C₁₀ y un grupo aromático C₅-C₁₂, en la que A1, A2 y A3 pueden incluir adicionalmente un oxígeno o un nitrógeno (tal como estructuras cíclicas como grupos morfolino y piridina). En una realización, A1 y A2 son grupos metilo, y A3 es un
20 grupo aromático C₅-C₁₂ que contiene un átomo de nitrógeno o uno de oxígeno (tal como estructuras cíclicas como grupos morfolino y piridina). Preferiblemente, la combinación del compuesto de fórmula 7 con anhídrido de BOC, se mantiene a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 50°C, más preferiblemente a de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C. Preferiblemente, se mantiene la combinación durante un periodo de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 horas, más preferiblemente durante de aproximadamente 2 a
25 aproximadamente 5 horas.

Puede prepararse un compuesto de fórmula 6, que tiene la siguiente estructura:



30 mediante la hidrólisis de manera selectiva del compuesto de fórmula 8, en la que Z es un grupo protector de hidroxilo tal como anteriormente. La hidrólisis comprende combinar una disolución alcalina con la mezcla alcohólica del compuesto de fórmula 8. Preferiblemente, la concentración de la disolución alcalina es de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 N. Opcionalmente, el alcohol se selecciona del grupo que consiste en: alcohol C₁-C₅
35 (preferiblemente C₁-C₄) tal como alcohol metílico, alcohol etílico, y mezclas de los mismos.

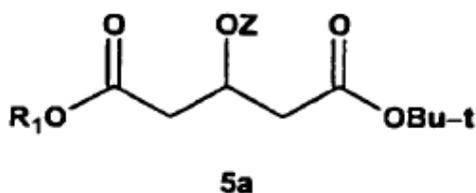
Puede prepararse el compuesto de fórmula 4a, que tiene la siguiente estructura:



mediante la apertura de manera enantioselectiva del compuesto de anhídrido proquiral de fórmula 3, descrito anteriormente, combinándolo con alcoholes alquílicos C₁-C₅ (R₁-OH) en presencia de alcaloides, en la que Z es un grupo protector de hidroxilo tal como anteriormente.

Preferiblemente, se obtiene el compuesto de fórmula 4a en la razón enantiomérica de aproximadamente 85:15 a aproximadamente 95:5. Preferiblemente, el compuesto de fórmula 4a se combina con un disolvente orgánico. El disolvente orgánico puede ser hidrocarburo aromático C₆-C₁₂, hidrocarburo clorado C₁-C₄, éter C₄-C₈ y/o éter C₃-C₈. Los ejemplos de estos disolventes incluyen dicloruro de metileno, tolueno, metil t-butil éter, n-heptano, metil etil cetona, tetrahidrofurano, y mezclas de los mismos. Los disolventes más preferidos son dicloruro de metileno y tolueno. Normalmente, la temperatura de reacción es de aproximadamente -30°C a aproximadamente -60°C, y más preferiblemente, de aproximadamente -40°C a aproximadamente -50°C. Normalmente, se mantiene la reacción durante de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 horas, más preferiblemente, durante de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 horas.

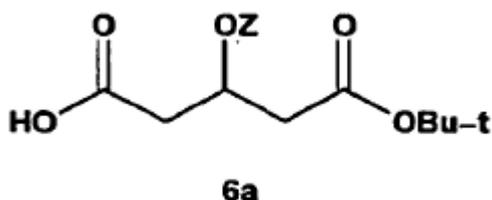
Puede prepararse un compuesto de fórmula 5a, que tiene la siguiente estructura:



combinando el compuesto de fórmula 4a, descrito anteriormente con anhídrido de BOC en presencia de un catalizador (en forma de una base), en la que Z es un grupo protector de hidroxilo tal como anteriormente y R₁ es alquilo C₁-C₆, preferiblemente un grupo C₁-C₄.

La base puede seleccionarse del grupo que consiste en: aminas terciarias como N-metil-morfolina, N,N-dimetilaminopiridina, y mezclas de la mismas. La base de amina terciaria es de fórmula N(A1)(A2)(A3), contiene C₃-C₁₅ átomos de carbono, en la que A1, A2 y A3 se seleccionan cada uno independientemente de un grupo alquilo C₁-C₁₀ y un grupo aromático C₅-C₁₂, en la que A1, A2 y A3 pueden incluir adicionalmente un oxígeno o un nitrógeno (tal como estructuras cíclicas como grupos morfolino y piridina). En una realización, A1 y A2 son grupos metilo, y A3 es un grupo aromático C₅-C₁₂ que contiene un átomo de nitrógeno o uno de oxígeno (tal como estructuras cíclicas como grupos morfolino y piridina). Preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente -10°C a aproximadamente 50°C, más preferiblemente de aproximadamente 10°C a 30°C. Preferiblemente, la combinación del compuesto de fórmula 4a, anhídrido de BOC y la base se mantiene durante de aproximadamente 2 a 10 horas, más preferiblemente durante de 2 a aproximadamente 5 horas.

Puede prepararse un compuesto de fórmula 6a, que tiene la siguiente estructura:



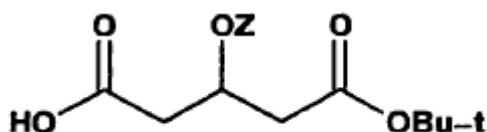
mediante la hidrólisis de manera selectiva del compuesto de fórmula 5a, descrito anteriormente, en la que Z es un grupo protector de hidroxilo.

Preferiblemente, se obtiene el compuesto de fórmula 6a en la razón enantiomérica de aproximadamente 85:15 a aproximadamente 95:5.

La hidrólisis comprende añadir una disolución alcalina de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 N a la mezcla

alcohólica del compuesto de fórmula 5a. El alcohol puede seleccionarse del grupo que consiste en: alcohol metílico, etílico, y mezclas de los mismos. La hidrólisis es durante de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 horas a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C, más preferiblemente durante de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas a una temperatura de aproximadamente 45-55°C. La base puede seleccionarse del grupo que consiste en: aminas terciarias como N-metil-morfolina, N,N-dimetilaminopiridina, y mezclas de las mismas. La base de amina terciaria es de fórmula N(A1)(A2)(A3), contiene C₃-C₁₅ átomos de carbono, en la que A1, A2 y A3 se seleccionan cada uno independientemente de un grupo alquilo C₁-C₁₀ y un grupo aromático C₅-C₁₂, en la que A1, A2 y A3 pueden incluir además un oxígeno o un nitrógeno (tal como estructuras cíclicas como grupos morfolino y piridina). En una realización, A1 y A2 son grupos metilo, y A3 es un grupo aromático C₅-C₁₂ que contiene un átomo de nitrógeno o uno de oxígeno (tal como estructuras cíclicas como grupos morfolino y piridina).

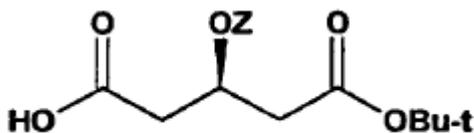
Puede prepararse un compuesto de fórmula 6a que tiene la siguiente estructura:



6a

mediante la hidrólisis de manera selectiva del compuesto de fórmula 8a, descrito anteriormente, en la que Z es un grupo protector de hidroxilo tal como anteriormente.

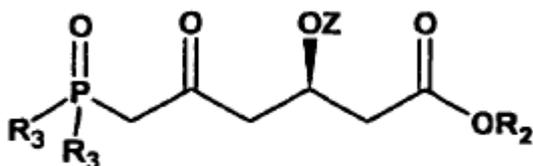
Preferiblemente, se obtiene el compuesto de fórmula 6a en una razón enantiomérica de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 85:15. La fórmula enriquecida enantiomérica 6 tiene la siguiente estructura;



6

La hidrólisis comprende combinar una disolución alcalina de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 N con una mezcla alcohólica del compuesto de fórmula 8a. El alcohol puede seleccionarse del grupo que consiste en: alcohol C₁-C₄ tal como metanol, etanol, y mezclas de los mismos. Se mantiene La combinación de la disolución alcalina y la mezcla alcohólica del compuesto de fórmula 8a preferiblemente durante de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 horas, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C, más preferiblemente durante un periodo de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 horas a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 55°C.

Puede usarse el compuesto de fórmula 6 para preparar el compuesto de fórmula 2, que tiene la siguiente estructura:

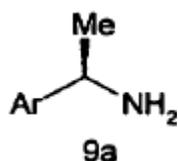


2

en la que R₂ es un alcohol C₁-C₄ tal como metílico, etílico o t-butílico; Z es un grupo protector de hidroxilo; y R₃ es grupo C₁ a C₃ alcoxilo, ariloxilo o ariloxilo sustituido. El grupo protector es preferiblemente un grupo sililo, incluyendo grupo trialquilsililo que tiene la fórmula Si(A)₃ en la que cada A se selecciona independientemente de un grupo alifático lineal o ramificado C₁-C₆ o aromático. Los ejemplos de grupos sililo incluyen trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, terc-butildifenilsililo, terc-butildimetilsililo, metildifenilsililo y dimetilfenilsililo.

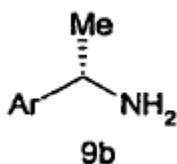
Puede prepararse el compuesto de isómero R puro quiral de fórmula 6, descrito anteriormente, mediante un proceso

de resolución óptica combinando el compuesto de fórmula 6a, descrito anteriormente, un compuesto de (R)-(+)-feniletilamina de fórmula 9a, que tiene la siguiente estructura:

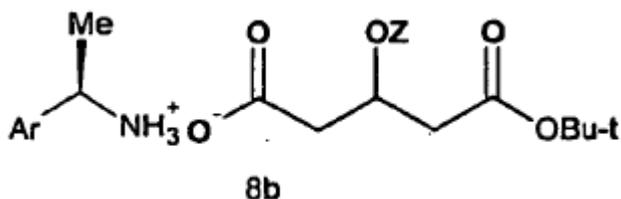


5

o un compuesto de (S)-(-)-feniletilamina de fórmula 9b, que tiene la siguiente estructura:



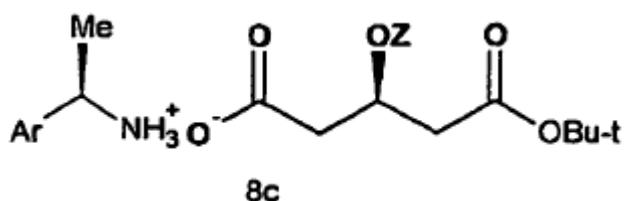
- 10 La resolución comprende combinar el compuesto de fórmula 6a con una razón quiral de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 85:15 con compuesto de fórmula 9a o 9b para obtener una sal de fórmula 8b, que tiene la siguiente estructura:



15

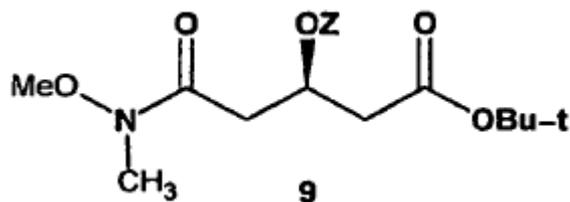
en un disolvente alcohólico alifático que es un alcohol C₁-C₄ seleccionado del grupo que consiste en: como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico y alcohol t-butílico, más preferiblemente alcohol isopropílico. Se usa el compuesto de fórmula 9a en una razón molar de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 con respecto al compuesto de fórmula 6a a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C. Se cristaliza el producto obtenido para obtener una sal quiralmemente pura de fórmula 8c que tiene la siguiente estructura:

20



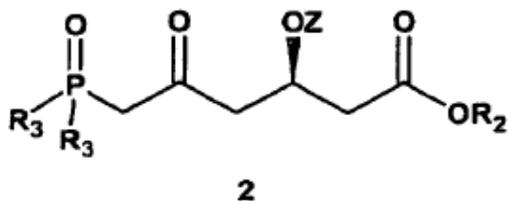
- 25 Se hidroliza la sal de fórmula 8c en medio acuoso usando un ácido mineral para obtener el compuesto de fórmula 6 con una pureza quiral de aproximadamente el 99 a aproximadamente el 100%, más preferiblemente de aproximadamente el 99,5 a aproximadamente el 99,8%. El ácido mineral puede ser: un ácido clorhídrico diluido o ácido sulfúrico diluido. Preferiblemente, se usa ácido clorhídrico diluido. Se añade el ácido clorhídrico en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula 8c, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente a de aproximadamente 0°C a
- 30 aproximadamente 30°C.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula 9, que tiene la siguiente estructura:



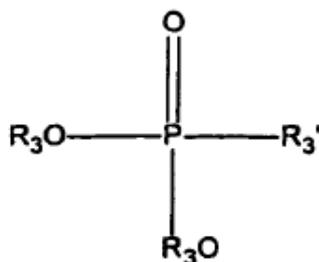
en la que Z es un grupo protector de hidroxilo.

- 5 Puede usarse el compuesto de fórmula 9 para preparar el compuesto de fórmula 2, que tiene la siguiente estructura:



mediante reacción del compuesto 9 con una sal metálica de alquilfosfonato de dialquilo de la fórmula general:

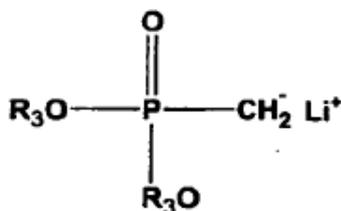
10



en la que Z es un grupo protector de hidroxilo, tal como se describió anteriormente; R₂ y R₃ son, independientemente, un alquilo opcionalmente sustituido de 1-4 átomos de carbono; X es un grupo alcoxilo de C₁ a C₅ átomos de carbono o un grupo alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₅ carbonos. Preferiblemente, todos los grupos R₃ (incluyendo R₃ prima) son grupos metilo. Para formar el reactivo de Wittig (iluro), se suspende la sal de fosfonio representada anteriormente en un disolvente tal como dietil éter o THF (tetrahidrofurano) y se añade una base fuerte, preferiblemente una base de metal de alquilo o arilo C₁-C₈, tal como los reactivos de organolitio, fenil-litio o n-butil-litio. La sal de litio tiene la siguiente estructura:

15

20



Preferiblemente, se usa un fosfonato de dialquilo C₁-C₄, y más preferiblemente se usa metilfosfonato de dimetilo en el proceso de la invención.

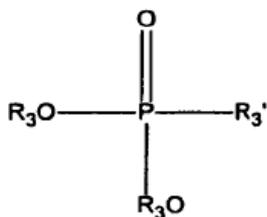
25

Preferiblemente, el disolvente se selecciona de disolvente alcohólico alifático C₁-C₄, un hidrocarburo alifático C₅-C₈ y aromático C₆-C₁₀, un éster alifático C₂-C₈, un éter C₄-C₈ (incluyendo compuestos cíclicos) y un disolvente alifático C₁-C₆ con uno, dos o tres átomos de cloro.

30

Los ejemplos de tales disolventes incluyen tolueno, benceno, xileno, ciclohexano; éteres, metil t-butil éter, tetrahidrofurano y tetrahidrofurano. Preferiblemente, el disolvente es tetrahidrofurano. Las bases adecuadas incluyen bases de alquil-litio, tales como n-butil-litio y metales de alquilo C₁-C₈, preferiblemente en una cantidad de 1-5 equivalentes basado en el compuesto de fórmula (XII), más preferiblemente en una cantidad de 3-4 equivalentes.

Tal como se ejemplifica, se combina un compuesto de fórmula:



5 tal como se describió anteriormente, preferiblemente metilfosfonato de dimetilo, con un disolvente adecuado tal como un éter C₄-C₈ tal como tetrahidrofurano. Entonces se enfría la mezcla de reacción antes de la adición de una base fuerte tal como un reactivo de organolitio tal como fenil-litio o n-butil-litio. Se mantiene la reacción para obtener la formación del anión. Entonces se añade el compuesto de fórmula 9 a la mezcla de reacción, preferiblemente en el mismo disolvente. Se obtiene la mezcla de reacción para completar la reacción. Puede extinguirse la reacción
10 mediante la adición de de cloruro de amonio. Puede llevarse a cabo la reacción a una temperatura preferida de aproximadamente -70°C a aproximadamente -90°C. Después, puede calentarse la mezcla de reacción, tal como hasta aproximadamente 25°C. Puede extraerse el producto, compuesto de fórmula uno, en un disolvente inmisible en agua tal como hexano. Entonces puede evaporarse el hexano para obtener el producto.

15 pueden prepararse compuestos de fórmula 9 combinando el compuesto de fórmula 6, descrito anteriormente, con al menos un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en: hidrocarburos aromáticos C₅-C₁₂ (incluyendo sustituidos), hidrocarburos alifáticos C₆-C₁₀, hidrocarburos halogenados C₆-C₁₀, éteres que tienen de desde 2 hasta 20 átomos de carbono y cetonas que tienen de desde 2 hasta 20 átomos de carbono, un reactivo de amidación seleccionado del grupo que consiste en: haluros de ácido y haloformiatos de arilo C₆₋₈ y alquilo C₁₋₄, y al menos una base; y añadiendo N,O-dimetilhidroxilamina.
20

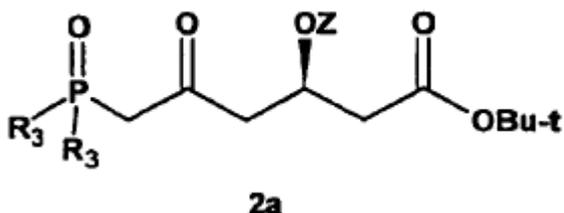
Preferiblemente, el haloformiato de alquilo C₁₋₄ es un derivado de etilo o metilo de cloro o bromoformiato. Preferiblemente, el haloformiato de arilo C₆₋₈ es un cloro o bromoformiato de bencilo. Haluros de ácido preferidos son cloruros o bromuros de acetilo, pivaloilo, oxaloilo o benzoilo. El haloformiato más preferido es o bien cloroformiato de etilo o bien cloroformiato de metilo. El haluro de ácido más preferido es cloruro de acetilo o pivaloilo.
25

Preferiblemente, el hidrocarburo aromático sustituido es o bien tolueno o bien xileno. Un hidrocarburo alifático C₆-C₁₀ preferido es o bien hexano o bien heptano. Cetonas preferidas son acetona, metil etil cetona o metil isobutil cetona. Preferiblemente, los éteres son dietil éter, diisopropil éter o t-butil metil éter. Preferiblemente, el hidrocarburo halogenado es dicloruro de metileno. El disolvente orgánico más preferido es o bien acetona o bien dicloruro de metileno.
30

Preferiblemente, la base es una base orgánica seleccionada del grupo que consiste en: dietilamina, trietilamina, di-n-propilamina, diisopropilamina, tri-n-butilamina, morfolina, piperidina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina. Preferiblemente, la base es o bien N,N-dimetilaminopiridina o bien trietilamina.
35

Preferiblemente, se combinan en primer lugar el compuesto de fórmula 6 y un disolvente orgánico, y después de eso se combinan con el reactivo de amidación y una base a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente -30°C, más preferiblemente de aproximadamente -10°C a aproximadamente -20°C, para obtener una mezcla de reacción. Preferiblemente, antes de la adición de la disolución de N,O-dimetilhidroxilamina, se mantiene la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente -10 a -20°C durante un periodo de aproximadamente 0 a aproximadamente 4 horas. Preferiblemente, se mantiene la mezcla de reacción durante de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 horas tras la adición de N,O-dimetilhidroxilamina a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 35°C, más preferiblemente a de aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C.
40
45

La presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula 2a, que tiene la siguiente estructura:



50

combinando el compuesto de fórmula 9, descrito anteriormente, con una sal litiada de fosfonato de dialquilo, en la que R_3 es alquilo C_1 a C_3 inferior, arilo C_5 - C_{12} , arilo C_5 - C_{12} (opcionalmente sustituido) y Z es un grupo protector de hidroxilo, tal como trimetilsililo, t-butildimetilsililo, o difenilmetilsililo, dimetilfenilsililo.

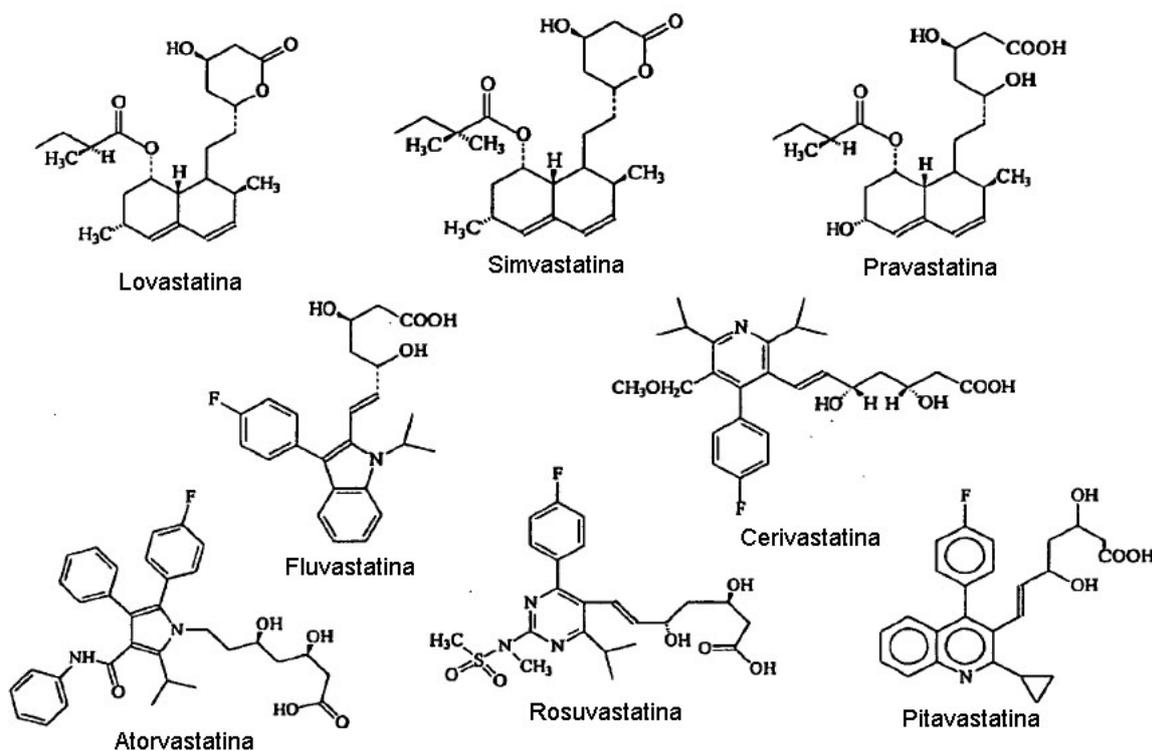
5 Preferiblemente, el fosfonato de dialquilo es fosfonato de dialquilo C_1 - C_3 . Se prepara la sal litiada de fosfonato de dialquilo a una temperatura de aproximadamente -50°C a aproximadamente -110°C usando n-butil-litio y fosfonato de dialquilo en las razones molares de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 4,5 y de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5, respectivamente, en relación al compuesto de fórmula 9. Más preferiblemente, las razones molares son de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 2 y de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,2, respectivamente. Se mantiene la reacción preferiblemente a una temperatura de aproximadamente -75°C a aproximadamente -85°C durante de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 horas. Tras la adición de disolución del compuesto de fórmula 9, se mantiene la reacción preferiblemente a una temperatura de aproximadamente -75°C a aproximadamente -85°C durante de aproximadamente 0 a aproximadamente 4 horas.

15 Se realiza la reacción preferiblemente usando tolueno, xileno, ciclohexano, metil t-butil éter, tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente se selecciona de metil t-butil éter y tetrahidrofurano.

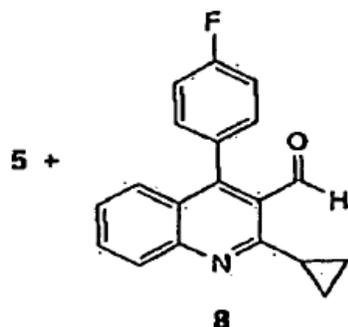
20 En cualquiera de las realizaciones del proceso y los compuestos anteriores, el grupo R_1 es preferiblemente un grupo C_1 - C_4 , más preferiblemente metilo; R_2 es preferiblemente un grupo C_1 - C_4 , más preferiblemente t-butilo; Z es preferiblemente un grupo sililo, más preferiblemente terc-butildimetilsililo.

25 Pueden usarse los compuestos preparados mediante el proceso de la invención para preparar estatinas para el tratamiento de hiperlipidemia. Pueden combinarse las estatinas con un excipiente farmacéuticamente aceptable para preparar composiciones farmacéuticas.

Las estatinas que pueden prepararse incluyen las siguientes



30 Por ejemplo, Helvetica Chemica Acta, vol. 90 (2007), que se incorpora al presente documento como referencia, da a conocer un precursor de aldehído de pitavastatina que tiene la estructura:



Los documentos WO 2007/041666 y WO 2006/091771, incorporados al presente documento como referencia, dan a conocer además la preparación de rosuvastatina a través de la reacción de Wittig. Tras la reacción de Wittig, se elimina el grupo protector (Z), seguido por reducción para obtener un diol, seguido por hidrólisis del éster para obtener una sal farmacéuticamente aceptable.

Datos de RMN para el compuesto VII:

10 0,07 (d, 3H); 0,76 (d, 3H); 1,47 (d, 3H); 2,5 (q, 4H); 4,87 (p, 1H); 5,82 (q, 1H); 7,29 (m, 5H)

Datos de RMN para el compuesto IX:

15 0,10 (s, 6H); 0,87 (s, 9H), 2,63-2,44 (m, 3H); 2,848 (q, 1H), 3,18 (s, 2H); 3,71 (s, 2H); 4,23 (q, 2H), 4,59 (q, 1H)

para rosuvastatina·Ca

TAMPÓN: - ácido acético glacial al 0,05% v/v, pH 3,5 con hidróxido de amonio al 5%.

20 ELUYENTE (A): - mezcla del 60% de tampón, el 35% de acetonitrilo, el 5% de etanol.

ELUYENTE (B): - 55% de tampón, 45% de etanol.

25 ELUYENTE (C): - etanol.

COLUMNA: -Discovery HIS C18, 3 µm (150x4,6) mm

FLUJO: - 0,5 ml/min., VOL. DE INY.: - 10 µl, LONGITUD DE ONDA:- 243 nm.

30 TEMP. DE COLUMNA: - 20°C, TEMP. DE INYECTOR AUTOMÁTICO: -4°C

TIEMPO DE EJECUCIÓN:-25,0 min., TIEMPO DE EQUILIBRACIÓN: -7,0 min.

GRADIENTE:-

35

Gradiente:

Tiempo	Flujo	% de A	% de B	% de C	%de D	Curva
0,00	0,5	100	0	0	0	6
15,00	0,5	0	100	0	0	6
20,00	0,5	0	93	7	0	6
25,00	0,5	0	64	36	0	6
25,10	0,5	100	0	0	0	6

Instrumento

40 Cromatógrafo de gases equipado con detector de ionización de llama.

Columna

DB 17, 30 m x 0,53 mm x 1,0 µm de grosor de película, Agilent C/N: 125-1732 o equivalente.

Condiciones cromatográficas

a.) Temperatura de horno inicial	: 40°C
b.) Tiempo de mantenimiento inicial	: 3,0 minutos
c.) Velocidad de rampa inicial 1	: 20°C/minuto
d.) Temperatura de horno intermedia 1	: 160°C
e.) Tiempo de mantenimiento intermedio 1	: 10,0 minutos
f.) Velocidad de rampa inicial 2	: 10°C/minuto
g.) Temperatura de horno intermedia 2	: 210°C
h.) Tiempo de mantenimiento intermedio 2	: 10,0 minutos
i.) Velocidad de rampa final	: 20°C/minuto
j.) Temperatura de horno final	: 270°C
k.) Tiempo de mantenimiento final	: 10,0 minutos
l.) Temperatura de inyector	: 180°C
m.) Temperatura de detector	: 300°C
n.) Flujo de gas portador (He)	: 10,0 ml/min.
o.) Modo	: Flujo constante
p.) Volumen de inyección	: 1,0 µl
q.) Razón de fraccionamiento	: Sin fraccionamiento

Pueden variarse la temperatura y la velocidad de flujo con el fin de lograr la idoneidad del sistema requerida.

5

Diluyente

Acetonitrilo

10 Preparación de disolución de idoneidad del sistema

Se pesaron de manera precisa aproximadamente 20 mg de cada uno: TBDMS-OH, DMMP, MBSG y 19TBPO en un matraz volumétrico de 10 ml, se disolvieron y se enrasaron con diluyente. Se transfirió 1 ml de la disolución madre a un matraz volumétrico de 10 ml y se enrasó con diluyente.

15

Prueba de idoneidad del sistema

Se inyectó la disolución de idoneidad del sistema.

20 Los tiempos de retención típicos son de aproximadamente 4 minutos para el pico de TNDMS-OH, de aproximadamente 6,5 minutos para el pico de DMMP, de aproximadamente 14,5 minutos para el pico de MBSG y de 31,5 minutos para el pico de 19TBPO.

25 Preparación de disolución de muestra

Se pesaron de manera precisa 20 mg de muestra en un matraz volumétrico de 10 ml, se disolvió y se enrasó con diluyente.

Ejemplos

30

Preparación general de ácido glutárico con 3-hidroxilo protegido

35 Se cargó un matraz de fondo redondo de 4 bocas dotado de un agitador mecánico, condensador y tubo de carga, con dicloruro de metileno (675 ml) seguido por la carga de imidazol (187,2 g), cloruro de t-butildimetilsililo (248,3 g) bajo atmósfera de nitrógeno. Se mantuvo la masa de reacción durante 1-2 horas a 20-30°C seguido por la adición de una disolución de glutarato de 3-hidroxidietilo en cloruro de metileno (225 g). Se mantuvo la masa durante 4-6 horas seguido por el lavado con agua y salmuera de la masa de reacción. Se eliminó por destilación el dicloruro de metileno a vacío a 30-35°C y se cargó el residuo en una disolución de alcohol metílico ac. al 30-40% (1850 ml), hidróxido de sodio (96,8 g) a 25-35°C y se mezcló durante 20-30 horas. Se destiló el disolvente a vacío a 40-45°C,

se diluyó adicionalmente la masa con agua y se añadió ácido clorhídrico 1-12 N para llevar el pH a 2,5-4 y se extrajo el producto con t-butil metil éter y se concentró proporcionando el 71% de ácido glutámico con 3-hidroxilo protegido.

Ejemplo preparativo 1

5 Preparación de anhídrido glutámico con 3-hidroxilo protegido, compuesto de fórmula 3

10 Se cargó un matraz de fondo redondo de 4 bocas dotado de un agitador mecánico, condensador y tubo de carga, con anhídrido acético (609 ml) seguido por la carga de ácido glutámico con 3-hidroxilo protegido a de 25 a 30°C. Se puso a reflujo la masa de reacción durante 2-3 horas a 130-135°C. Se destiló completamente el anhídrido acético sin reaccionar, junto con ácido acético, a vacío a 60-95°C. Se cristalizó el producto en ciclohexano, y se secó obteniendo el 90-95% de un sólido cristalino de color marrón con una pureza por CG del 97,2%.

Ejemplo preparativo 2

15 Preparación de éster monometílico del ácido 3-(t-butildimetilsilaniloxi)-1,5-pentanodioico, compuesto de fórmula 4

20 Se cargó un matraz de fondo redondo de cuatro bocas dotado de un agitador mecánico, condensador y tubo de carga, con dicloruro de metileno (75 ml) y el compuesto de fórmula 3 (25 g, 0,1 moles) bajo atmósfera inerte a de 25 a 30°C. Se enfrió la masa de reacción hasta de -35 a -40°C, - seguido por la adición de una disolución de quinidina (35,68 g, 0,11 moles) en dicloruro de metileno (125 ml). Se añadió lentamente el metanol (28,3 ml) a la masa de reacción a de -35 a -40°C y se mantuvo durante 15-20 horas. Se eliminó por destilación el dicloruro de metileno a vacío a 25-35°C, seguido por la adición de una cantidad suficiente de metil t-butil éter y agua (25 ml). Se ajustó el pH de la masa de reacción a 4-5 usando ácido clorhídrico. Se separó la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica con agua ácida para eliminar la quinidina, seguido por la eliminación del metil t-butil éter a vacío, proporcionando el compuesto de fórmula 4 con un rendimiento del 96%, con una pureza quiral de 93:7 y una pureza por CG del 99,25%.

Ejemplo preparativo 3

30 Preparación de éster monometílico del ácido 3-(t-butildimetilsilaniloxi)-1,5-pentanodioico, compuesto de fórmula 4

35 Se cargó un matraz de fondo redondo de cuatro bocas dotado de un agitador mecánico, condensador y tubo de carga, con tolueno (500 ml), seguido por la carga del compuesto de fórmula 3 (50 g, 0,181 moles) bajo atmósfera inerte a de 25 a 30°C. Se enfrió la masa de reacción hasta de -30 a -55°C, seguido por la adición de quinidina (76,33 g, 0,235 moles). Se añadió lentamente el metanol (55 ml) a la masa de reacción a de -30 a -55°C y se mantuvo durante 10-20 horas. Se añadió agua (25 ml) y se ajustó el pH a 4-5 usando ácido clorhídrico. Se separó la fase acuosa. Se lavó la fase orgánica con agua ácida para eliminar la quinidina, seguido por la eliminación del tolueno a vacío, proporcionando el compuesto de fórmula 4a con un rendimiento del 83,5%, con una pureza quiral de 93,2:6,8 y una pureza por CG del 96,6%.

40

Ejemplo preparativo 4

Preparación del compuesto de fórmula 5

45 Se cargó un matraz de fondo redondo de cuatro bocas dotado de un agitador mecánico, condensador y tubo de carga, con dicloruro de metileno (40 ml), seguido por la carga del compuesto de fórmula 4 (10 g, 0,036 moles) a de -5 a 0°C. Se añadió N-metil-morfolina (4,3 g, 0,043 moles) a la masa de reacción a de -5 a 0°C y se mantuvo la reacción durante 15-30 minutos, seguido por la adición lenta de anhídrido de BOC (11,8 g, 0,055 moles) en dicloruro de metileno (40 ml) a de -5 a 0°C. Se mantuvo la reacción durante 15-30 minutos. Se añadió una cantidad catalítica de N,N-dimetilaminopiridina a de -5 a 0°C, y se mantuvo la masa a 25-30°C durante 3-5 horas. Se añadió gel de sílice (2,5 g), seguido por la retirada del gel de sílice. Se añadió agua (30 ml) a la masa de reacción y se ajustó el pH a 4-4,5 usando ácido clorhídrico. Se separó la fase acuosa y se lavó la fase orgánica con agua, seguido por la eliminación del dicloruro de metileno a vacío, proporcionando el compuesto de fórmula 5 con un rendimiento del 97,6% con una pureza por CG del 92,9%.

55

Ejemplo preparativo 5

Preparación del compuesto de fórmula 6

60 Se cargó un matraz de fondo redondo de cuatro bocas dotado de un agitador mecánico, condensador y tubo de carga, con etanol (50 ml), seguido por la carga con el compuesto de fórmula 5 (10 g, 0,03 moles) a de 20 a 30°C. Se añadió disolución de hidróxido de sodio 1-2 N (40 ml) a la masa de reacción a de 45 a 50°C y se mantuvo durante 5-8 horas, seguido por la eliminación del etanol a vacío. Se añadió agua (50 ml) a la masa de reacción y se ajustó el pH a 5-6 usando ácido clorhídrico. Se añadió tolueno (25 ml) y se separó la fase ac., seguido por la eliminación del tolueno a vacío proporcionando el compuesto de fórmula 6 con un rendimiento del 93%.

65

Ejemplo preparativo 6

Preparación del compuesto de fórmula 7

- 5 Se cargó un matraz de fondo redondo de cuatro bocas dotado de un agitador mecánico, condensador y tubo de carga, con dicloruro de metileno (50 ml) seguido por la carga con el compuesto de fórmula 3 (10 g, 0,041 moles) bajo atmósfera inerte a de 25 a 30°C. Se enfrió la masa hasta de 30 a -35°C seguido por la adición del compuesto de fórmula 3a (7,5 g, 0,0615 moles). Se añadió lentamente N,N-dimetilaminopiridina (7,5 g, 0,0615 moles) en dicloruro de metileno (30 ml) a la masa de reacción a de -30 a -35°C y se mantuvo durante 15-20 horas. Se añadió
- 10 agua (50 ml) a la masa de reacción y se ajustó el pH a 4-5 usando ácido clorhídrico. Se separó la fase acuosa, y se lavó la fase orgánica con agua, seguido por la eliminación del dicloruro de metileno a vacío, proporcionando el compuesto de fórmula 7 con un rendimiento del 96%, con una pureza quiral de 80,5:19,5.

Ejemplo preparativo 7

- 15 Preparación del compuesto de fórmula 8

- Se cargó un matraz de fondo redondo de cuatro bocas dotado de un agitador mecánico, condensador y tubo de carga, con tolueno (6 ml) seguido por la carga con el compuesto de fórmula 7 (1 g, 0,0027 moles) a de 20 a 30°C. Se
- 20 añadió N-metil-morfolina (0,327 g, 0,034 moles) a la masa de reacción a de 20 a 30°C y se mantuvo durante 15-30 minutos. Se añadió lentamente anhídrido de BOC (0,884 g, 0,004 moles) en tolueno (3 ml) a la masa de reacción y se mantuvo durante 15-30 minutos. Se añadió una cantidad catalítica de N,N-dimetilaminopiridina a de 20 a 30°C, y se mantuvo la masa a 25-30°C durante 3-5 horas. Se añadió gel de sílice (2,5 g) y se retiró luego. Se añadió agua (10 ml) a la masa, y se ajustó el pH a 4-4,5 usando ácido clorhídrico. Se separó la fase acuosa. Se lavó la fase
- 25 orgánica con agua, seguido por la eliminación del tolueno a vacío, proporcionando el compuesto de fórmula 8 con un rendimiento del 62%.

Ejemplo preparativo 8

- 30 Preparación del compuesto de fórmula 6a

- Se cargó un matraz de fondo redondo de cuatro bocas dotado de un agitador mecánico, condensador y tubo de carga, con metanol (8 ml), seguido por la carga con el compuesto de fórmula 8 (1 g, 0,0024 moles) a de 20 a 30°C. Se añadió disolución de hidróxido de sodio 1-2 N (8 ml) a la masa de reacción a de 45 a 50°C y se mantuvo durante
- 35 5-8 horas. Se eliminó el metanol a vacío a de 45 a 50°C. Se añadió agua (15 ml) a la masa y se ajustó el pH a 4-4,5 usando ácido clorhídrico. Se añadió tolueno (15 ml) y se separó la fase acuosa, seguido por la eliminación del tolueno a vacío, proporcionando el compuesto de fórmula 6 con un rendimiento del 46%.

Ejemplo preparativo 9

- 40 Preparación del compuesto de fórmula 6

- Se cargó un matraz de fondo redondo de cuatro bocas dotado de un agitador mecánico, condensador y tubo de carga, con alcohol isopropílico (50 ml), seguido por la carga con el compuesto de fórmula 6a (10 g, 0,031 moles) a
- 45 de 20 a 30°C. Se añadió (R)-(+)-feniletilamina (4,18 g, 0,034 moles) a lo largo de un periodo de 1-2 horas seguido por el calentamiento de la masa para obtener una disolución transparente. Se mezcló la masa durante 2-4 horas a 15-25°C, se filtró y se disolvió la masa sólida en agua (110 ml). Se añadió cloruro de sodio (33 g) a la masa seguido por la adición de 1,3 equivalentes molares de ácido clorhídrico al 10%. Se mezcló la masa de reacción durante 2-4
- 50 horas y se extrajo con volumen suficiente de dicloruro de metileno seguido por la separación del dicloruro de metileno a vacío obteniendo el 76% del compuesto de fórmula 6 con una pureza quiral del 99,5%

Ejemplo 10

Preparación del compuesto de fórmula 9

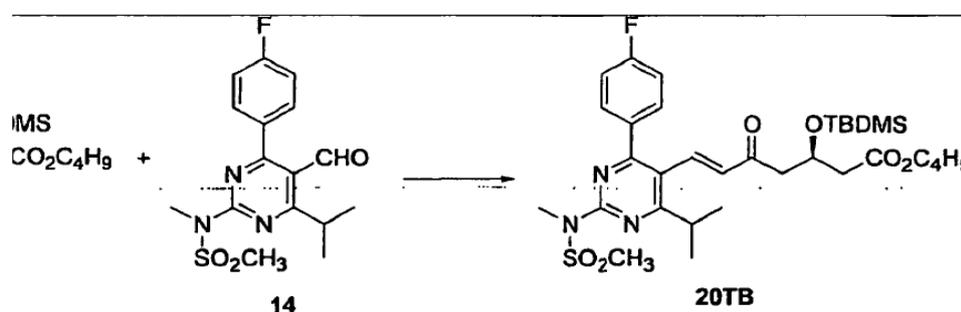
- 55 Se cargó un matraz de fondo redondo de cuatro bocas dotado de un agitador mecánico, condensador y tubo de carga, con dicloruro de metileno (210 ml), seguido por la carga con el compuesto de fórmula 6 (35 g, 0,11 moles) a de 20 a 30°C. Se enfrió la masa de reacción hasta de -15 a -25°C seguido por la adición de trietilamina (13,34 g) y cloroformiato de etilo (13,13 g) y se mantuvo durante 30-60 minutos a de 0 a -15°C seguido por la adición de una
- 60 disolución de N,O-dimetilhidroxilamina (13,95 g) en dicloruro de metileno (30 ml). Se mantuvo la masa de reacción durante 1-3 horas a 20-30°C seguido por el lavado de la masa con una cantidad suficiente de ácido clorhídrico diluido, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La separación del dicloruro de metileno dio como resultado un rendimiento del 95% del compuesto de fórmula 9 con una pureza por CG del 95,4%

65

Ejemplo 11

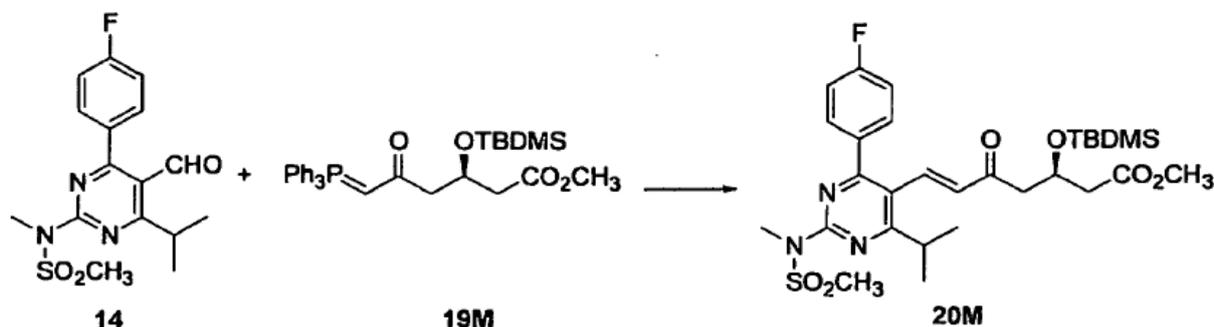
Preparación del compuesto de fórmula 2

- 5 Se cargó un matraz de fondo redondo de cuatro bocas dotado de un agitador mecánico, condensador y tubo de carga, con tetrahidrofurano (25 ml), seguido por la carga con metilfosfonato de dimetilo (4,3 g, 0,035 moles) a de 20 a 30°C. Se enfrió la masa de reacción hasta de -80 a -90°C seguido por la adición de disolución de n-butil-litio 1,6 M en hexano (2,08 g, 0,033 moles). Se mantuvo la masa de reacción durante 2-4 horas a de -80 a -90°C seguido por la adición de una disolución del compuesto de fórmula 9 (5 g, 0,014 moles) en tetrahidrofurano (5 ml). Se mantuvo la masa de reacción durante 1-3 horas a de -75 a -90°C seguido por la extinción de la masa con disolución de cloruro de amonio. Se permitió la temperatura de la mezcla de reacción hasta 20-30°C. Se separaron las fases y se extrajo la fase ac. con hexano. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera seguido por la separación del hexano obteniendo un rendimiento del 85% del compuesto de fórmula 2 con una pureza por CG del 87,1%.
- 10
- 15 (Se copiaron los ejemplos 12-16 del documento WO 2006/091771)

Ejemplo 12- Preparación del compuesto 20TB mediante reacción de Wittig a partir de 19TBPH

- 20 Se cargó un matraz de 100 ml, protegido de la luz y dotado de flujo de N₂ con el compuesto 14 (3,6 g, 10,5 mmol), el compuesto 19TBPH (9,05 g, 15,7 mmol) y tolueno seco (36 ml, 10 vol. con respecto al compuesto 14). Se calentó la mezcla de reacción hasta aproximadamente 100°C durante 19,5 h. Se analizó una muestra de la mezcla de reacción mediante HPLC, y contenía el 1,7% del compuesto 14.

- 25 Se añadió MgCl₂ anhidro (2 g, 2 equivalentes con respecto al compuesto 19TBPH) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C durante 2 horas, y se filtró sin lavar el sólido. Se obtuvo un filtrado y se lavó dos veces con H₂O (100 ml cada uno) y se evaporó el disolvente, produciendo 7,56 g de un sólido de color marrón.

Ejemplo 13: Preparación del compuesto 20M mediante reacción de Wittig

- 35 Se cargó un matraz de 250 ml, protegido de la luz y dotado de flujo de N₂ con el compuesto 14 (4,38 g, 12,5 mmol), el compuesto 19M (10 g, 18,7 mmol) y tolueno extraseco (100 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta aproximadamente 100°C durante 15 h. Tras la finalización de la reacción, se añadió MgCl₂ anhidro (4,8 g, 2,7 eq.) a la mezcla de reacción y se calentó la mezcla de reacción durante 2 horas a aproximadamente 100°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C a lo largo de un periodo de aproximadamente 2 horas, se filtró, y se lavó con 45 ml de tolueno, produciendo 12,73 g de un aceite viscoso.
- 40

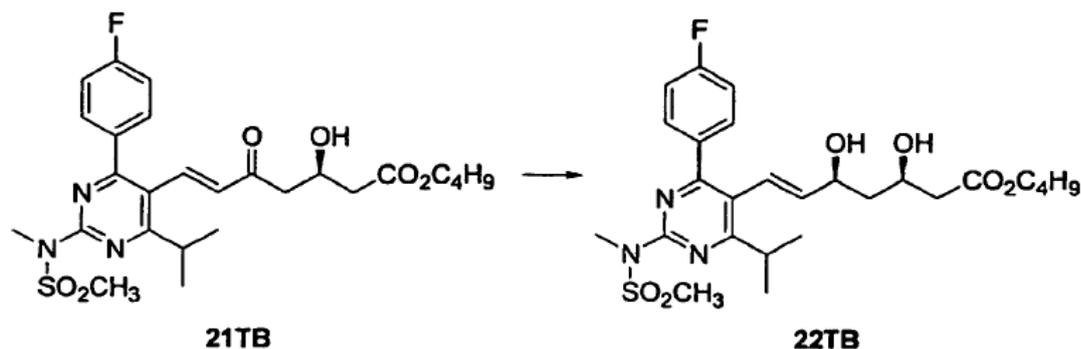
Ejemplo 14: Preparación del compuesto 21TB en HCl/THF

Se preparó una mezcla de HCl (al 32% en agua, 0,57 g), agua (2 ml) y THF (17,5 ml). Se añadieron gota a gota

5,4 ml de esta mezcla a una disolución del compuesto 20TB (2,7 g) en THF (8,1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, hasta que la monitorización de la reacción mediante CCF indicó la finalización de la reacción.

- 5 Se añadió acetato de etilo (20 ml) a la mezcla de reacción y se lavó la mezcla de reacción con agua (20 ml). Se formó una fase acuosa, y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavó con una disolución acuosa de Et₃N (2 x 5 ml) a un pH de aproximadamente 10,5. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando un aceite del compuesto 21TB (2,03 g).

10 Ejemplo 15: Preparación del compuesto 22TB (TBRE)



- 15 A una disolución de 21TB (1 g) en THF seco (26 ml) y metanol seco (7 ml), se le añadió una disolución de dietilmetoxiborano (1 M) en THF (2 ml) a aproximadamente -78°C, formando una mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción durante 0,5 horas, se añadió NaBH₄, y se continuó con la agitación durante 3 horas. Se añadió ácido acético (1,2 ml) a la mezcla de reacción y se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente.

- 20 Se añadió acetato de etilo (150 ml) a la mezcla de reacción y se ajustó el pH a 8 mediante la adición de disolución acuosa de NaHCO₃ concentrado. Se separaron las fases y se extrajo agua añadiendo una cantidad adicional de acetato de etilo (50 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre MgSO₄. Se evaporaron entonces los disolventes a presión reducida, dejando un residuo. Se trató el residuo con metanol y entonces se evaporó el metanol. Se realizó el tratamiento y la evaporación de metanol dos veces más, proporcionando el compuesto 22TB (TBRE) en bruto (0,87 g, 86%).

25 Ejemplo 16: Conversión del compuesto 22TB en rosuvastatina-Ca con extracción en acetato de etilo

- 30 Se cargó un reactor A1L equipado con un agitador mecánico, con EtOH (3 l), agua (1800 ml) y TBRE (600 g), formando una mezcla de reacción. Se añadió lentamente NaOH (al 47%, 1,2 eq., 114 g) a la mezcla de reacción, a TA. Se agitó la mezcla de reacción a aproximadamente TA durante dos horas. Se filtró la mezcla de reacción a presión reducida con Synter e Hyflo para eliminar las partículas pequeñas presentes. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida a aproximadamente 40°C hasta que quedó la mitad del volumen de la mezcla de reacción.

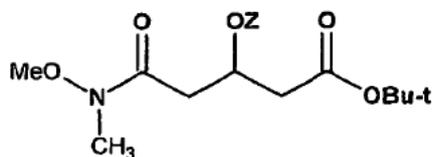
- 35 Se añadió agua (2000 ml) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla de reacción a aproximadamente TA durante 5 minutos. Se formó una fase acuosa y una fase orgánica. Se separaron las fases y se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (3000 ml) y se agitó a TA durante media hora. Se desecharon las fases orgánicas.

- 40 Se concentró la fase acuosa a presión reducida a aproximadamente 40°C hasta que quedó la mitad del volumen. Se añadió agua (2800 ml) a la fase acuosa y se agitó la fase acuosa a aproximadamente TA durante 5 minutos. Se añadió CaCl₂ (124 g) a la fase acuosa en porciones a lo largo de un periodo de aproximadamente 10 minutos a una temperatura de aproximadamente TA. Se agitó entonces la fase acuosa a aproximadamente TA durante aproximadamente 1 hora, se filtró, y se lavó con 1200 ml de agua, proporcionando un compuesto pulverulento (491 g, 88%).

45

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:

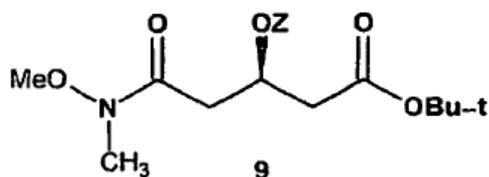


5

en la que Z es un grupo protector de hidroxilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, teniendo el compuesto la siguiente estereoquímica:

10



3. Compuesto según la reivindicación 1-2, teniendo el compuesto una pureza enantiomérica del 80% al 98%.

15

4. Compuesto según la reivindicación 1-3, teniendo el compuesto un exceso enantiomérico del 85% al 90%.

5. Compuesto según la reivindicación 1-4, en el que Z es un grupo sililo.

6. Compuesto según la reivindicación 1-4, en el que Z es un grupo trialquilsililo que tiene la fórmula $\text{Si}(\text{A})_3$ en la que cada A se selecciona independientemente de un grupo alifático lineal o ramificado $\text{C}_1\text{-C}_6$ o un grupo aromático $\text{C}_5\text{-C}_{12}$.

20

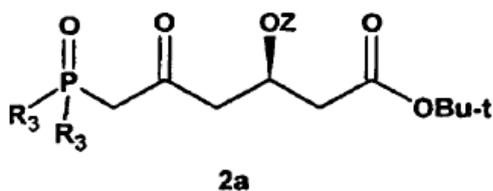
7. Compuesto según la reivindicación 1-4, en el que Z se selecciona del grupo que consiste en trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, terc-butildifenilsililo, terc-butildimetilsililo, metildifenilsililo y dimetilfenilsililo, preferiblemente terc-butildimetilsililo.

25

8. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, estando los compuestos aislados.

9. Proceso para preparar un compuesto de fórmula 2a, que tiene la siguiente estructura:

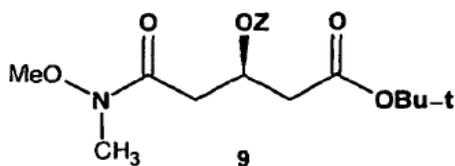
30



en la que R_3 es alcoxilo C_1 a C_3 , ariloxilo $\text{C}_5\text{-C}_{12}$, ariloxilo $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ sustituido y Z es un grupo protector de hidroxilo

35

que comprende combinar el compuesto de fórmula 9



40

con una sal litiada de fosfonato de dialquilo.

10. Proceso según la reivindicación 9, en el que el fosfonato de dialquilo es un fosfonato de dialquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$.

11. Proceso según la reivindicación 9-10, en el que se lleva a cabo la reacción en tolueno, xileno, ciclohexano, metil

t-butil éter, tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos.

12. Proceso según una cualquiera de la reivindicación 9-11, en el que se lleva a cabo la reacción en metil t-butil éter o tetrahidrofurano.

5 13. Proceso para preparar una estatina que comprende adicionalmente convertir el compuesto obtenido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la estatina.

10 14. Proceso según la reivindicación 13, en el que el compuesto de estatina se selecciona del grupo que consiste en lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina, preferiblemente rosuvastatina.

15 15. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la fabricación de un compuesto de estatina, preferiblemente en el que el compuesto de estatina se selecciona del grupo que consiste en lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina, preferiblemente rosuvastatina.