

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 485 825**

51 Int. Cl.:

**C07F 9/535** (2006.01)

**C07F 7/02** (2006.01)

**C07C 69/716** (2006.01)

**C07C 69/738** (2006.01)

**C07C 69/732** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2010 E 10849287 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2557084**

54 Título: **Intermedio de rosuvastatina cálcica y método de preparación del mismo**

30 Prioridad:

**21.05.2010 CN 201010179187**

**05.04.2010 CN 201010162885**

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

**14.08.2014**

73 Titular/es:

**PORTON FINE CHEMICALS LTD (100.0%)  
1 Fine Chemical Zone, Chongqing Chem. Ind Park  
Changshou, Chongqing 401221, CN**

72 Inventor/es:

**LIN, WENQING;  
ZHENG, HONGJIE y  
LIU, XIAOBO**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 485 825 T3**

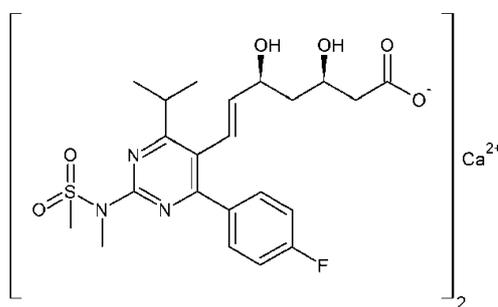
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Intermedio de rosuvastatina cálcica y método de preparación del mismo

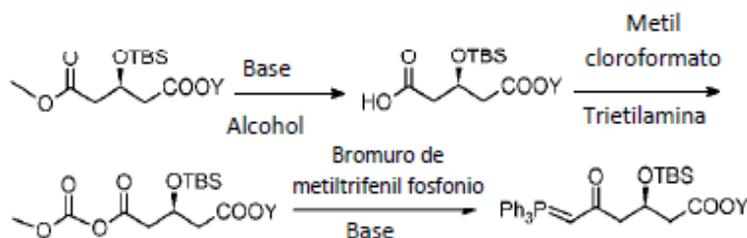
5 Esta invención se refiere a un medicamento intermedio y método para la preparación del mismo, y más particularmente un intermedio de rosuvastatina cálcica y método para la preparación del mismo.

10 La rosuvastatina cálcica, con el nombre químico de (+)-(3R,5S)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropilo-2-(N-metilo-N-metil amino)pirimidina-5-il]-3,5-dihidroxi-6(E)-ácido heptenoico calcio (2: 1), se usa para el tratamiento auxiliar de pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa, que incluyen hipercolesterolemia familiar heterocigota) o hiperlipidemia combinada (tipo IIb) cuando la terapia de dieta o ejercicio no es ideal. La rosuvastatina cálcica puede disminuir el aumento del colesterol LDL, colesterol total, triglicéridos, y ApoB, y aumentar el colesterol HDL. La rosuvastatina cálcica se aplica además a los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, y puede usarse sola o usarse en combinación con una dieta u otros métodos de disminuir la grasa en sangre (por ejemplo aféresis de LDL). Debido a sus ventajas de alta eficacia, baja toxicidad, y escasos efectos secundarios, la rosuvastatina cálcica es popular y tiene un amplio prospecto de aplicación. Su fórmula estructural química es como sigue:



El metil (3R)-3-(terc-butildimetilsililo)-5-oxo-6-trifenilfosforanilideno hexanoato descrito en la invención es un intermedio importante para preparar rosuvastatina cálcica.

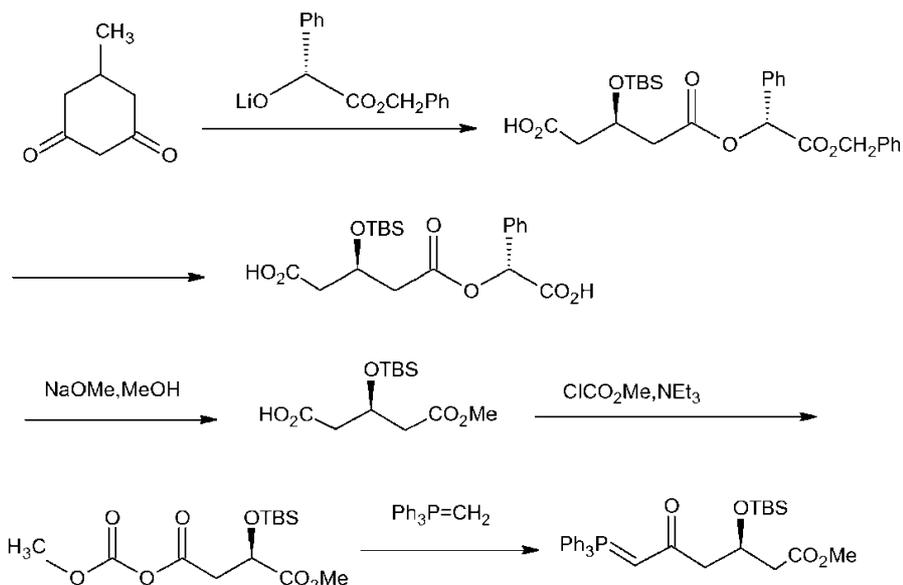
35 La solicitud de patente PCT WO2006091771 describe un método para preparar metil (3R)-3-(terc-butildimetilsililo)-5-oxo-6-trifenilfosforanilideno hexanoato tomando (3R)-3-(terc-butildimetilsilil)oxipentanodioato-1-metil monoéster como una materia prima se describe como sigue:



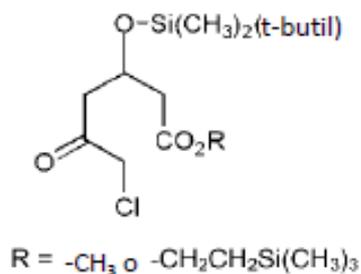
55 en donde, Y representa un grupo protector carboxilo, TBS representa terc-butildimetilsililo, y Ph representa fenilo. En el método, el grupo protector carboxilo Y debe ser un grupo grande, como para mejorar la estabilidad del grupo éster protegido y mejorar la selectividad de la hidrólisis del monometil éster en la primera etapa de reacción. Si el grupo protector carboxilo Y es un grupo pequeño, por ejemplo, metil, la dificultad en la hidrólisis del monometil éster será aumentada grandemente, y el rendimiento del hidrolizado de monometil éster es bajo y aún no se logra obtener. Por lo tanto, el método tiene un alto costo de preparación y no es adecuado para la producción industrial a gran escala.

60 J. Org. Chem. Vol.59, núm. 25, 7849-7854, 1994 describe un método para preparar metilo (3R)-3-(terc-butildimetilsililo)-5-oxo-6-trifenilfosforanilideno hexanoato tomando un compuesto anhídrido de ácido como una materia prima se da más abajo:

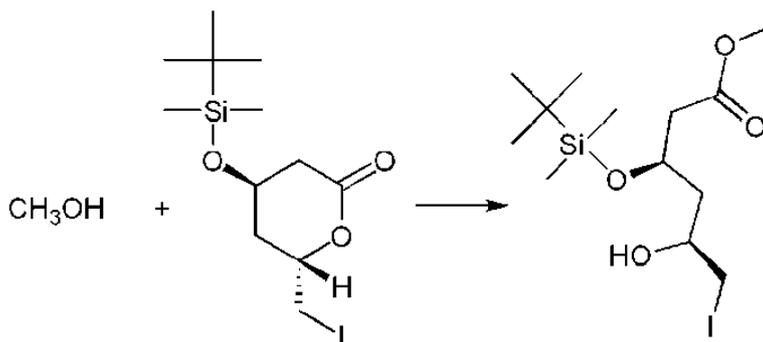
65



Bioorganic & Medicinal Chem. Letters, 1991, vol. 1, núm. 1, páginas 61-64 describe un método para sintetizar subestructuras estables del hemitioacetal intermedio sustrato y putativo de la HMG CoA reductasa enzimática (HMGR), y esos intermedios presentados por la siguiente fórmula se preparan por el método:



J. Chem. Soc., Perkin Trans., vol. 1, 1991, páginas 133-140 describe un método para sintetizar metil (3R)-3-hidroxi-hex-5-enoato from metil 3-oxohex-5-enoato a través de la reducción con levadura de Baker, y ese compuesto de yodohidrina como un subproducto se sintetiza cuando una etapa del método termina después de un tiempo de reacción corto:



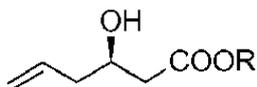
En el método, el compuesto anhídrido de ácido usado como materia prima tiene un precio alto, el rendimiento del producto en la primera etapa de reacción es bajo, y además existe el problema del alto costo de preparación, por lo tanto, el método no es adecuado para la producción industrial a gran escala.

En vista de los problemas descritos anteriormente, es un objetivo de la invención proporcionar un método para preparar un intermedio de rosuvastatina cálcica adecuado para la producción industrial. El método es simple y fácil de controlar, y comprende las siguientes etapas:

a). poner en contacto eteno halogenado con metal magnesio para obtener un reactivo de Grignard de eteno halogenado, y llevar a cabo una reacción de Grignard entre el reactivo de Grignard de eteno halogenado y R - epiclorohidrina en presencia de un catalizador para obtener un compuesto (2R)-1-halogeno -2-hidroxil-4-pentenil;

5 b). llevar a cabo una reacción de sustitución nucleofílica entre el compuesto (2R)-1-halogeno-2-hidroxil-4-pentenil y cianuro sódico para obtener un compuesto de (2R)-1-ciano-2-hidroxil-4-pentenil;

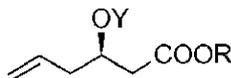
10 c). llevar a cabo una reacción de alcoholisis entre el compuesto (2R)-1-ciano-2 -hidroxil-4-pentenil y alcohol bajo la acción de catálisis ácida para obtener un compuesto representado por la fórmula II;



II

y

20 d). realizar la protección de hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula II en un solvente básico para obtener el compuesto representado por la fórmula III.



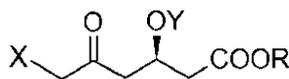
III

30 El catalizador en la etapa a) es cloruro cuproso, yoduro cuproso, y cianuro cuproso, y una relación molar entre el catalizador y R-epiclorohidrina es 0.10 - 0.15: 1.

El solvente básico en la Etapa d) es una mezcla de imidazol y un solvente orgánico.

35 Una relación molar entre el imidazol y el compuesto representado por la fórmula II es 1.5 - 2.5: 1.

La invención proporciona un compuesto representado por la fórmula V,



V

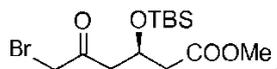
45 en donde

X representa un átomo de halógeno;

50 Y representa un grupo protector hidroxilo; y

R representa un alquilo.

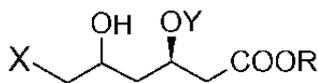
55 Preferentemente, X es Br, Y es TBS, y R es metilo, lo cual conlleva a un compuesto representado por la fórmula VII



VII

La invención proporciona además un compuesto representado por la fórmula IV,

65



IV

5

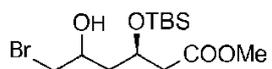
en donde

10 X representa un átomo de halógeno;

Y representa un grupo protector hidroxilo; y

15 R representa un alquilo.

Preferentemente, X es Br, Y es TBS, y R es metilo, lo cual conlleva a un compuesto representado por la fórmula VI



VI

20

25 Las ventajas de la invención se resumen más abajo: el intermedio de rosuvastatina cálcica (es decir, el compuesto representado por la fórmula I) de la invención se prepara por un método de síntesis totalmente diferente de la técnica anterior. El método tiene las ventajas de la condición simple, sin alta temperatura y alta presión de reacción, materias primas, catalizadores y oxidantes que se adquieren fácilmente, proceso estable, alto rendimiento del producto, no hay lotes de los tres residuos producidos, y poca polución al medio ambiente, y por lo tanto es adecuado para la producción industrial a gran escala.

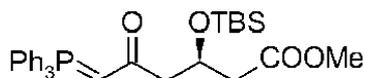
30

En el proceso de preparación, se obtienen también dos nuevos compuestos representados por las fórmulas IV y V, que son importantes intermedios para la preparación del compuesto representado por la fórmula I.

35 Para ilustrar más aún la invención, los experimentos que detallan un intermedio de rosuvastatina cálcica y el método para preparar el mismo se describen más abajo. Cabe señalar que los siguientes ejemplos están destinados a describir y no a limitar la invención.

40 **Ejemplo 1**

Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-1,

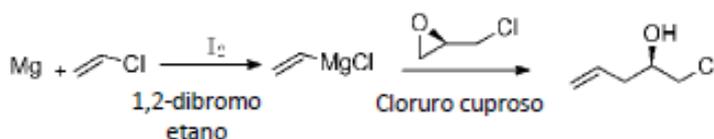


I-1

50 el cual se origina a partir de la fórmula I en la cual R es Me, y Y es TBS.

a. Llevar a cabo la reacción entre cloroetileno y metal magnesio para obtener un reactivo de Grignard de cloroetileno, y después llevar a cabo una reacción de Grignard entre el reactivo de Grignard de cloroetileno y R-epiclorohidrina para obtener (2R)-1-cloro-2-hidroxil-4-penteno

55



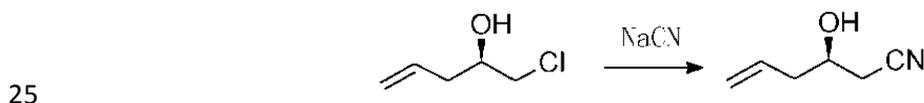
60

65

2700 ml de tetrahidrofurano anhidro y 216 g de magnesio en polvo se añaden a un matraz de reacción y se agitan uniformemente, después 4.5 g de yodo y 100 g de 1, 2-dibromoetano se añaden, y la temperatura se eleva lentamente hasta 60 – 64 °C y se mantiene por 3 - 4 h con agitación. Después de eso, el cloroetileno se introduce continuamente, y la solución se deja reaccionar por 10 - 11 h a la temperatura de 60 – 64 °C. Después la temperatura se baja hasta 25 – 35 °C, y la concentración del reactivo de Grignard de cloroetileno se mide para que sea 3.34 mol/l.

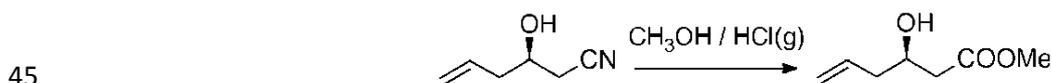
Después que la temperatura del líquido de reacción continua descendiendo hasta -35 - -25 °C, se añaden 30 g de cloruro cuproso, y después 280 g de R-epiclorohidrina (la relación molar entre el cloruro cuproso y la R-epiclorohidrina es 0.10 - 0.15: 1) se gotean lentamente, la temperatura se mantiene a -35 - -25 °C en el proceso de goteo, después de 1 - 2 horas de goteo, el líquido de reacción se transfiere a 200 ml de solución de cloruro amónico saturado enfriado previamente hasta 5 - 10 °C, el valor de pH se ajusta a 3 - 4 con solución de ácido clorhídrico con una concentración de 3 mol/l, la extracción se lleva a cabo tres veces con 150 ml de terc-butil éter de metilo, las fases orgánicas se combinan, el lavado se lleva a cabo con 50 ml de solución de bicarbonato sódico saturado y 50 ml solución de cloruro sódico saturado, los solventes se evaporan a la temperatura de 25 – 30 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener 306.9 g de líquido amarillo-marrón viscoso, es decir, (2R)-1-cloro-2-hidroxil-4-penteno, su pureza detectada por cromatografía en líquido de alto rendimiento es 97.4%, y su rendimiento es 81.9%.

b. Llevar a cabo una reacción de sustitución nucleofílica entre (2R)-1-cloro-2-hidroxil-4-penteno y cianuro sódico para obtener (2R)-1-ciano-2-hidroxil-4-penteno



440 ml de agua pura y 50 g de cianuro sódico se añaden al matraz de reacción y se agitan para disolución, 82 g de (2R)-1-cloro-2-hidroxil-4-penteno se gotea a la temperatura de 30 – 35 °C. Después de eso, la temperatura se eleva hasta 40 – 45 °C para la reacción, y el progreso de la reacción se monitorea por cromatografía de capa fina (El agente de desarrollo es un licor mezclado de éter de petróleo -acetato de etilo (5: 1 en relación de volumen)) hasta el completamiento de la reacción de (2R)-1-ciano-2-cloro-4-penteno. La temperatura del líquido de reacción desciende hasta 30 – 35 °C, la extracción se lleva a cabo tres veces con 600 ml de cloroformo, las fases orgánicas se combinan, el lavado se lleva a cabo con solución de cloruro sódico saturado, el secado se lleva a cabo con 30 g de sulfato sódico anhidro, los solventes se evaporan a la temperatura de 30 – 40 °C y bajo un grado de vacío de 250 -350 Pa para obtener 66.6 g de un líquido marrón, es decir, (2R)-1-ciano-2-hidroxil-4-penteno, su pureza detectada por cromatografía de gases es 99.7%, y su rendimiento es 90.2%.

c. Llevar a cabo la reacción de alcoholisis entre el (2R)-1-ciano-2-hidroxil-4-penteno y metanol bajo la acción del gas de cloruro de hidrógeno seco para obtener un compuesto representado por la fórmula II-1

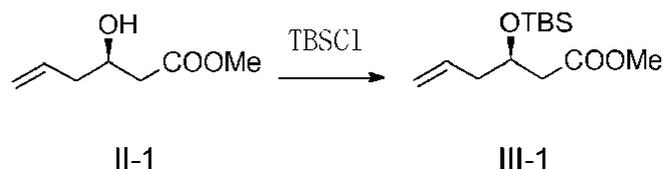


II-1

300 ml de metanol absoluto y 62 g de (2R)-1-ciano-2-hidroxil-4-penteno (GC: 99.7%) se añaden al matraz de reacción y se agitan uniformemente, gas de cloruro de hidrógeno seco se introduce para la reacción con agitación a temperatura ambiente, el progreso de la reacción se monitorea por cromatografía de capa fina (El agente de desarrollo es un licor mezclado de éter de petróleo y acetato de etilo (1: 1 en relación de volumen)) hasta el completamiento de la reacción de (2R)-1-ciano-2-hidroxil-4-penteno, una parte del metanol en el líquido de reacción se evapora a la temperatura de 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa, 400 ml de agua se añaden y se mezclan uniformemente, la extracción se lleva a cabo tres veces con 600 g de cloroformo, las fases orgánicas se combinan, el lavado se lleva a cabo con 200 ml de solución de bicarbonato sódico saturado, el secado se lleva a cabo con 100 g de sulfato sódico anhidro, los solventes se evaporan a la temperatura de 45 °C para obtener 70.9 g de un líquido marrón, es decir, el compuesto representado por la fórmula II-1, su pureza detectada por HPLC (cromatografía en líquido de alto rendimiento) es 91.0%, y su rendimiento es 80.5%.

d. Preparación de un compuesto representado por la fórmula III-1

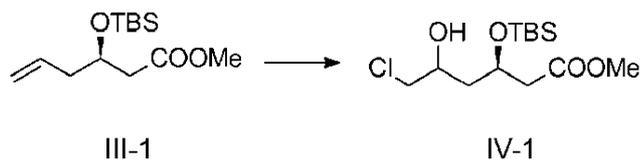
65



5

33.4 g de imidazol, 50 ml de cloruro de metileno, y 37 g de un compuesto representado por la fórmula II-1 (HPLC: 91.0%, y la relación molar entre el imidazol y el compuesto representado por la fórmula II-1 es 1.5 - 2.5: 1) se añaden al matraz de reacción y se agitan hasta que se vuelva clara, un licor mezclado de 46.4 g de TBSCl y 70 ml de cloruro de metileno se gotea, después la reacción se lleva a cabo mientras se agita a la temperatura de 25 – 30 °C, el progreso de la reacción se monitorea por cromatografía de capa fina (El agente de desarrollo es un licor mezclado de éter de petróleo -acetato de etilo (3: 1 en relación de volumen)) hasta el completamiento de la reacción del compuesto representado por la fórmula II-1, después el líquido de reacción se transfiere a 100 ml de agua, la extracción se lleva a cabo tres veces con 150 g de cloruro de metileno, las fases orgánicas se combinan, el lavado se lleva a cabo con 100 ml de solución de bicarbonato sódico saturado y 100 ml de solución de cloruro sódico saturado, los solventes se evaporan a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener 63.1 g de un líquido amarillo claro, es decir, el compuesto representado por la fórmula III-1, su pureza detectada por cromatografía de gases es 88.1%, y su rendimiento es 92.1 %.

20 E. Preparación de un compuesto representado por la fórmula IV-1

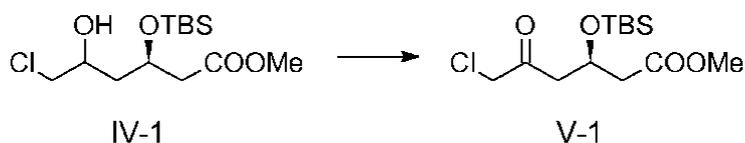


25

30 17.6 g de un compuesto representado por la fórmula III-1 (GC: 88.1%) y 250 ml de acetona se añaden a un matraz de reacción de 1 l, la temperatura del sistema desciende hasta 0 - 15 °C después de completar la disolución, 10.9 g de N-clorosuccinimida se añaden en lotes, después el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de 40 – 50 °C, y se controla el muestreo hasta el completamiento de la reacción (La materia prima que se disipa se monitorea por TLC (cromatografía de capa fina)). Los solventes se evaporan a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener un líquido amarillo claro, es decir, 21.3 g de producto crudo del compuesto representado por la fórmula IV-1, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 86.6%, y su rendimiento es 98.9%.

40 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ4.31 - 4.35 (m, 1 H), δ3.90 - 4.10 (m, 1 H), δ3.66 (s, 3 H), δ3.36 - 3.46 (m, 2 H), δ2.54 - 2.59 (m, 2 H), δ1.75 - 1.81 (m, 2 H), δ0.86 (s, 9 H), δ0.09 (s, 3 H), δ0.07 (s, 3 H).

f. Preparación de un compuesto representado por la fórmula V-1

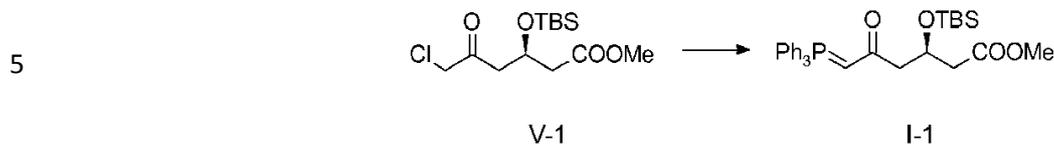


50

55 21.3 g de un compuesto representado por la fórmula IV-1 (GC: 86.6%), 0.2 g de bromuro de tetrabutilamonio, 0.4 g de bromuro potásico y 0.2 g de TEMPO se añaden a un matraz de reacción de 500 ml, después se añaden 150 ml de n-hexano, 35 ml de solución de bicarbonato sódico se añaden después que el sistema se enfría hasta -10 – 10 °C, 120 g de hipoclorito sódico se gotean lentamente mientras se agita, la temperatura se mantiene a -10 – 20 °C durante el goteo, y después de completarse el goteo, el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de -10 – 10 °C. Después del completamiento de la reacción, tiosulfato sódico saturado se añade para apagar la reacción, una fase acuosa se separa después que se añade agua para el lavado, las fases orgánicas se lavan con una cantidad adecuada de agua y solución de sal saturada, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y después se concentra a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener 20.5 g de un líquido amarillo claro, es decir, el compuesto representado por la fórmula V-1, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 70.0%, y su rendimiento es 78.3%.

65 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ4.52 - 4.60 (m, 1 H), δ4.12 (s, 2 H), δ3.65 (s, 3 H), δ2.72 - 2.89 (m, 2 H), δ2.44 - 2.58 (m, 2 H), δ0.82 (s, 9 H), δ0.06 (s, 3 H), δ0.04 (s, 3 H).

g. Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-1



10

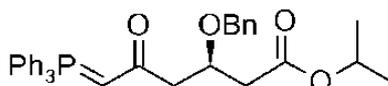
20.5 g de un compuesto representado por la fórmula V-1 (GC: 70.0%), 26.0 g de trifetilfosfina, 18.2 g de carbonato potásico y 61.5 ml de DMF se añaden al matraz de reacción de 500 ml, y el sistema reacciona a la temperatura de 20 – 30 °C. A la mitad del control de la GC, 100 ml de agua se añaden al sistema para la disolución del sólido después del completamiento de la reacción del compuesto representado por la fórmula V-1, la extracción se lleva a cabo tres veces con 100 ml x 3 de terc-butil éter de metilo, las fases orgánicas se filtran después de secarse con sulfato sódico anhidro, y después se concentran a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener una sustancia oleosa, es decir, el compuesto representado por la fórmula I-1, 50 g de acetato de etilo/éter de petróleo (2: 1) se añaden para la cristalización, 7.9 g de un compuesto representado por la fórmula I-1 se obtienen después de filtrar y secar, su pureza detectada por HPLC (cromatografía en líquido de alto rendimiento) es 96.5%, su valor ee es 99.7%, y su rendimiento es 30.6%.

1 H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.46 - 7.70 (m, 15 H), δ4.54 - 4.59 (m, 1 H), δ3.67 (s, 3 H), δ2.73 - 2.77 (m, 1 H), δ2.59 - 2.63 (m, 1 H), δ2.45 - 2.55 (m, 2 H), δ0.83 (s, 9 H), δ0.03 - 0.06 (m, 6 H).

25 MS: m/z = 535.5[M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 2

Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-2,



35

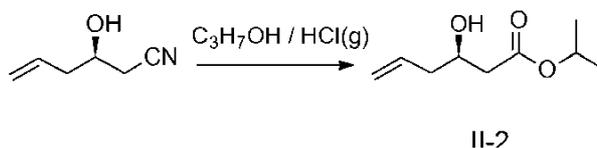
el cual se origina a partir de la fórmula I en la cual R es isopropilo, y Y es Bn.

Las etapas de preparación a y b son las mismas que las etapas a y b en el Ejemplo 1.

40

c. Llevar a cabo la reacción de alcoholisis entre el (2R)-1-ciano-2-hidroxi-4-penteno y alcohol isopropílico bajo la acción del gas de cloruro de hidrógeno seco para obtener un compuesto representado por la fórmula II-2

45

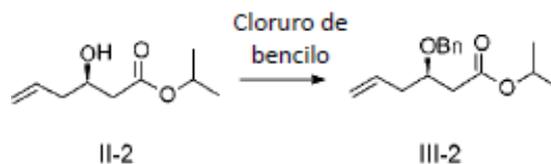


50

300 ml de alcohol isopropílico anhidro y 62 g de (2R)-1-ciano-2-hidroxi-4-penteno (GC: 99.4%) se añaden al matraz de reacción y se agitan uniformemente, gas de cloruro de hidrógeno seco se introduce para la reacción con agitación a temperatura ambiente, el progreso de la reacción se monitorea por cromatografía de capa fina (El agente de desarrollo es un licor mezclado de éter de petróleo-acetato de etilo (1: 1 en relación de volumen)) hasta el completamiento de la reacción de (2R)-1-ciano-2-hidroxi-4-penteno, alrededor de dos tercios del alcohol isopropílico en el líquido de reacción se evapora a la temperatura de 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa, 400 ml de agua se añaden y se mezclan uniformemente, la extracción se lleva a cabo tres veces con 600 g de cloroformo, las fases orgánicas se combinan, el lavado se lleva a cabo con 200 ml de solución de bicarbonato sódico saturado, el secado se lleva a cabo con 100 g de sulfato sódico anhidro, los solventes se evaporan a la temperatura de 30 – 40 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener 84.7 g de un líquido marrón, es decir, el compuesto representado por la fórmula II-2, su pureza detectada por HPLC (cromatografía en líquido de alto rendimiento) es 91.6%, y su rendimiento es 81.3%.

d. Preparación de un compuesto representado por la fórmula III-2

65



10

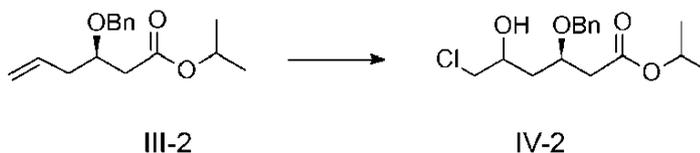
15

20

26.3 g de imidazol, 40 ml de cloruro de metileno y 35 g de un compuesto representado por la fórmula II-2 (HPLC: 91.6%) se añaden al matraz de reacción y se agitan hasta que se vuelva clara, un licor mezclado de 31 g de cloruro de bencilo y 70 ml de cloruro de metileno se gotea, después la reacción se lleva a cabo mientras se agita a la temperatura de 25 – 30 °C, el progreso de la reacción se monitorea por cromatografía de capa fina (El agente de desarrollo es un licor mezclado de éter de petróleo-acetato de etilo (3: 1 en relación de volumen)) hasta el completamiento de la reacción del compuesto representado por la fórmula II-2, después el líquido de reacción se transfiere a 100 ml de agua, la extracción se lleva a cabo tres veces con 150 g de cloruro de metileno, las fases orgánicas se combinan, el lavado se lleva a cabo con 100 ml de solución de bicarbonato sódico saturado y 100 ml de solución de cloruro sódico saturado, los solventes se evaporan a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener 52.3 g de un líquido amarillo claro, es decir, el compuesto representado por la fórmula III-2, su GC es 86.5%, y su rendimiento es 92.6%.

e. Preparación de un compuesto representado por la fórmula IV-2

25



30

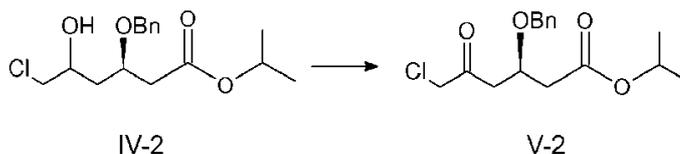
35

40

15 g de un compuesto representado por la fórmula III-2 (GC: 86.5%) y 200 ml de acetona se añaden a un matraz de reacción de 1 l, la temperatura del sistema desciende hasta 0 – 15 °C después de completar la disolución, 10 g de N-clorosuccinimida se añaden en lotes, después el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de 25 – 35 °C, y se controla el muestreo hasta el completamiento de la reacción (La materia prima que se disipa se monitorea por TLC (cromatografía de capa fina)). Los solventes se evaporan a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener un líquido amarillo claro, es decir, 17.6 g de producto crudo del compuesto representado por la fórmula IV-2, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 87.1%, y su rendimiento es 98.2%.

f. Preparación de un compuesto representado por la fórmula V-2

45



50

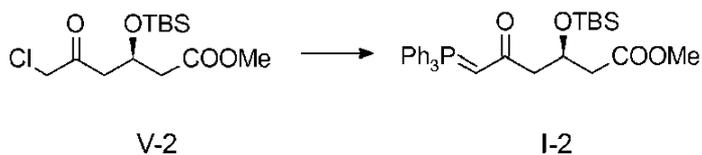
55

60

18 g de un compuesto representado por la fórmula IV-2 (GC: 87.1%), 0.2 g de bromuro de tetrabutilamonio, 0.4 g de bromuro potásico y 0.2 g de TEMPO se añaden a un matraz de reacción de 500 ml, después se añaden 150 ml de n-hexano, 35 ml de solución de bicarbonato sódico se añaden después que el sistema se enfría hasta -10 – 10 °C, 100 g de hipoclorito sódico se gotean lentamente mientras se agita, la temperatura se mantiene a -10 – 20 °C durante el goteo, y después de completarse el goteo, el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de -10 – 10 °C. Después del completamiento de la reacción, tiosulfato sódico saturado se añade para apagar la reacción, una fase acuosa se separa después que se añade agua para el lavado, las fases orgánicas se lavan con una cantidad adecuada de agua y solución de sal saturada, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y después se concentra a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener 16.8 g de un líquido amarillo claro, es decir, el compuesto representado por la fórmula V-2, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 72.2%, y su rendimiento es 78.0%.

G. Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-2

65



5

10

15

18 g de un compuesto representado por la fórmula V-2 (GC: 72.2%), 26.0 g de trifenilfosfina, 18.2 g de carbonato potásico y 61.5 ml de metanol se añaden al matraz de reacción de 500 ml, y el sistema reacciona a la temperatura de -10 °C – 10 °C. A la mitad del control de la GC, 100 ml de agua se añade al sistema para la disolución del sólido después del completamiento de la reacción del compuesto representado por la fórmula V-2, la extracción se lleva a cabo tres veces con 100 ml x 3 de terc-butil éter de metilo, las fases orgánicas se filtran después de secarse con sulfato sódico anhidro, y después se concentran a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener una sustancia oleosa, es decir, el compuesto representado por la fórmula I-2, 40 g de acetato de etilo/éter de petróleo (2: 1) se añaden para la cristalización, 7.44 g de un compuesto representado por la fórmula I-2 se obtienen después de filtrar y secar, su pureza detectada por HPLC (cromatografía en líquido de alto rendimiento) es 97.1%, su valor ee es 99.8%, y su rendimiento es 32.3%.

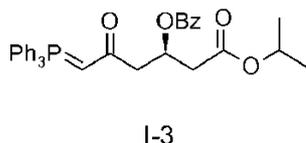
20

MS: m/z = 539.7[M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 3**

Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-3,

25



30

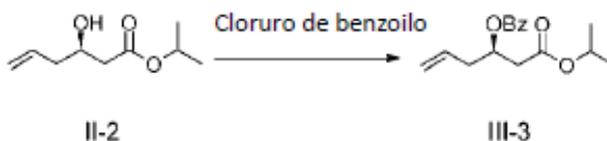
el cual se origina a partir de la fórmula I en la cual R es isopropilo, y Y es Bz.

35

Las etapas de preparación a y b son las mismas que las etapas a y b en el Ejemplo 1, y la etapa c es la misma que la etapa c en el Ejemplo 2.

d. Preparación de un compuesto representado por la fórmula III-3

40



45

34 g de imidazol, 50 ml de cloruro de metileno, y 37 g de un compuesto representado por la fórmula II-2 (HPLC: 93.1%) se añaden al matraz de reacción y se agitan hasta que se vuelva clara, un licor mezclado de 39.0 g de cloruro de benzoilo y 70 ml de cloruro de metileno se gotea, después la reacción se lleva a cabo mientras se agita a la temperatura de 25 – 30 °C, el progreso de la reacción se monitorea por cromatografía de capa fina (El agente de desarrollo es un licor mezclado de éter de petróleo-acetato de etilo (3: 1 en relación de volumen)) hasta el completamiento de la reacción del compuesto representado por la fórmula II-3, después el líquido de reacción se transfiere a 100 ml de agua, la extracción se lleva a cabo tres veces con 150 g de cloruro de metileno, las fases orgánicas se combinan, el lavado se lleva a cabo con 100 ml de solución de bicarbonato sódico saturado y 100 ml de solución de cloruro sódico saturado, los solventes se evaporan a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener 56.7 g de un líquido amarillo claro, es decir, el compuesto representado por la fórmula III-3, su pureza detectada por cromatografía de gases es 89.5%, y su rendimiento es 91.7%.

50

55

e. Preparación de un compuesto representado por la fórmula IV-3

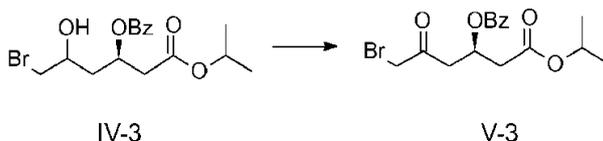
60



65

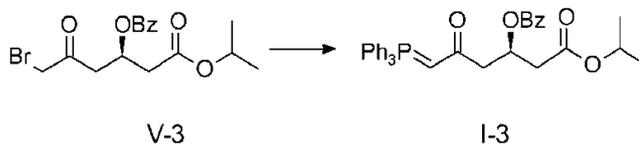
17.2 g de un compuesto representado por la fórmula III-3 (GC: 89.5%) y 200 ml de acetona se añaden a un matraz de reacción de 1 l, la temperatura del sistema desciende hasta 0 – 15 °C después de completar la disolución, 10 g de N-bromosuccinimida se añaden en lotes, después el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de 30 – 40 °C, y se controla el muestreo hasta el completamiento de la reacción (La materia prima que se disipa se monitorea por TLC (cromatografía de capa fina)). Los solventes se evaporan a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener un líquido amarillo claro, es decir, 23.2 g de producto crudo del compuesto representado por la fórmula IV-3, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 87.6%, y su rendimiento es 97.6%.

f. Preparación de un compuesto representado por la fórmula V-3



21.3 g de un compuesto representado por la fórmula IV-3 (GC: 87.6%), 0.4 g de cloruro de benciltriethylamonio, 0.3 g de TEMPO, y 0.4 g de bromuro potásico se añaden a un matraz de reacción de 500 ml, después se añade 150 ml de n-hexano, 35 ml de solución de bicarbonato sódico se añaden después que el sistema se enfría hasta -10 – 10 °C, 130 g de hipoclorito sódico se gotean lentamente mientras se agita, la temperatura se mantiene a -10 – 20 °C durante el goteo, y después de completarse el goteo, el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de -10 – 10 °C. Después del completamiento de la reacción, tiosulfato sódico saturado se añade para apagar la reacción, una fase acuosa se separa después que se añade agua para el lavado, las fases orgánicas se lavan con una cantidad adecuada de agua y solución de sal saturada, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y después se concentra a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener 19.7 g de un líquido amarillo claro, es decir, el compuesto representado por la fórmula V-3, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 72.8%, y su rendimiento es 77.2%.

g. Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-3

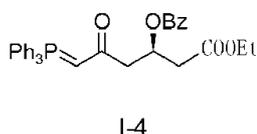


21.5 g de un compuesto representado por la fórmula V-3 (GC: 72.8%), 26.0 g de trifenilfosfina, 18.2 g de carbonato potásico y 61.5 ml de DMF se añaden al matraz de reacción de 500 ml, y el sistema reacciona a la temperatura de -10 – 20 °C. A la mitad del control de la GC, 100 ml de agua se añade al sistema para la disolución del sólido después del completamiento de la reacción del compuesto representado por la fórmula V-3, la extracción se lleva a cabo tres veces con 100 ml\*3 de terc-butyl éter de metilo, las fases orgánicas se filtran después de secarse con sulfato sódico anhidro, y después se concentran a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener una sustancia oleosa, es decir, el compuesto representado por la fórmula I-3, 60 g de acetato de etilo/éter de petróleo (2: 1) se añaden para la cristalización, 7.5 g de un compuesto representado por la fórmula I-3 se obtienen después de filtrar y secar, su pureza detectada por HPLC (cromatografía en líquido de alto rendimiento) es 97.6%, su valor ee es 99.8%, y su rendimiento es 31.4%.

MS: m/z = 553.5[M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 4

Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-4

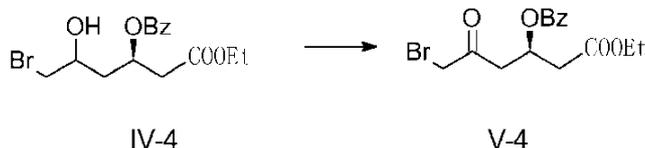


el cual se origina a partir de la fórmula I en la cual R es etil, y Y es Bz.



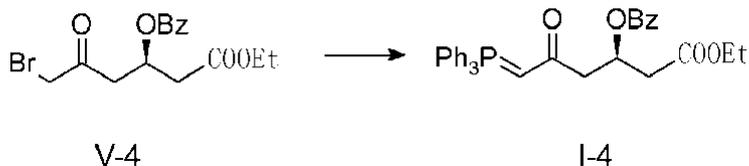
representado por la fórmula IV-4, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 88.1%, y su rendimiento es 98.2%.

f. Preparación de un compuesto representado por la fórmula V-4



20 g de un compuesto representado por la fórmula IV-4 (GC: 88.1%), 0.3 g de hidrógeno sulfato de tetrabutil amonio y 0.4 g de bromuro potásico se añaden a un matraz de reacción de 500 ml, después 150 ml de n-hexano se añade, 35 ml de solución de bicarbonato sódico se añaden después que el sistema se enfría hasta -10 - 10 °C, 115 g de hipoclorito sódico se gotean lentamente mientras se agita, la temperatura se mantiene a -10 - 20 °C durante el goteo, y después de completarse el goteo, el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de -10 - 10 °C. Después del completamiento de la reacción, tiosulfato sódico saturado se añade para apagar la reacción, una fase acuosa se separa después que se añade agua para el lavado, las fases orgánicas se lavan con una cantidad adecuada de agua y solución de sal saturada, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y después se concentra a la temperatura de 30 - 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener 18.6 g de un líquido amarillo claro, es decir, el compuesto representado por la fórmula V-4, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 72.4%, y su rendimiento es 77.0%.

g. Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-4

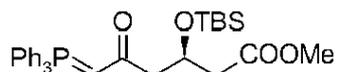


21 g de un compuesto representado por la fórmula IV-4 (GC: 72.4%), 26.0 g de trifetilfosfina, 18.2 g de carbonato potásico y 61.5 ml de cloruro de metileno se añaden al matraz de reacción de 500 ml, y el sistema reacciona a la temperatura de 15 - 30 °C. A la mitad del control de la GC, 100 ml de agua se añaden al sistema para la disolución del sólido después del completamiento de la reacción del compuesto representado por la fórmula IV-4, la extracción se lleva a cabo tres veces con 100 ml\*3 de terc-butil éter de metilo, las fases orgánicas se filtran después de secarse con sulfato sódico anhidro, y después se concentran a la temperatura de 30 - 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener una sustancia oleosa, es decir, el compuesto representado por la fórmula I-4, 60 g de acetato de etilo/éter de petróleo (2: 1) se añaden para la cristalización, 7.2 g de un compuesto representado por la fórmula I-4 se obtienen después de filtrar y secar, su pureza detectada por HPLC (cromatografía en líquido de alto rendimiento) es 97.5%, su valor ee es 99.8%, y su rendimiento es 30.7%.

MS: m/z = 539.4[M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 5

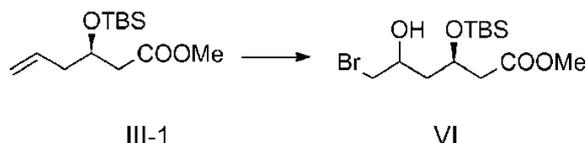
Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-1



I-1

La preparación de las etapas a, b, c, y d son las mismas que las etapas a, b, c, y d en el Ejemplo 1.

e. Preparación de un compuesto representado por la fórmula IV-5



5

10

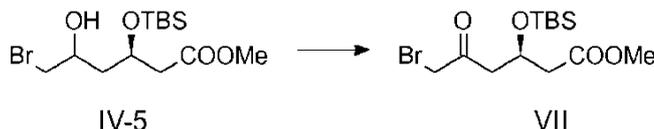
15

22.1 g de un compuesto representado por la fórmula III-1 (GC: 90.5%) y 280 ml de acetona se añaden a un matraz de reacción, la temperatura del sistema desciende hasta 0 – 15 °C después de completar la disolución, 20.6 g de N-bromosuccinimida se añaden en lotes, después el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de -10 – 0 °C, y se controla el muestreo hasta el completa miento de la reacción (La materia prima que se disipa se monitorea por TLC (cromatografía de capa fina)). Los solventes se evaporan a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener un líquido amarillo claro, es decir, 30.1 g de producto crudo del compuesto representado por la fórmula IV-5, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 86.8%, y su rendimiento es 95.4%.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ4.31 - 4.35 (m, 1 H), δ3.95 - 4.05 (m, 1 H), δ3.66 (s, 3 H), 3.36 - 3.46 (m, 2 H), δ3.22 y 2.95 (2 x d, 1 H), δ2.54 - 2.59 (m, 2 H), δ1.75 - 1.81 (m, 2 H), δ0.86, (s, 9 H), δ0.09 (m, 6 H).

20

f. Preparación de un compuesto representado por la fórmula V-5



25

30

35

34.6 g de un compuesto representado por la fórmula IV-5 (GC: 86.8%), 0.3 g de cloruro de metiltrioctilamonio, 0.4 g de TEMPO y 0.5 g de bromuro potásico se añaden a un matraz de reacción de 500 ml, después se añaden 250 ml de cloruro de metileno, 57 ml de solución de bicarbonato sódico se añaden después que el sistema se enfría hasta -10 – 10 °C, 100 g de hipoclorito sódico se gotean lentamente mientras se agita, la temperatura se mantiene a -10 – 20 °C durante el goteo, y después de completarse el goteo, el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de -10 – 10 °C. Después del completamiento de la reacción, tiosulfato sódico saturado se añade para apagar la reacción, una fase acuosa se separa después que se añade agua para el lavado, las fases orgánicas se lavan con una cantidad adecuada de agua y solución de sal saturada, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y después se concentra a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener 28.5 g de un líquido amarillo claro, es decir, el compuesto representado por la fórmula V-5, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 75.0%, y su rendimiento es 72.1%.

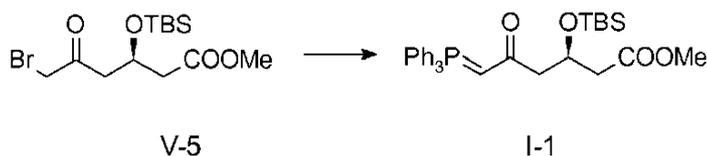
40

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ4.50 - 4.53 (m, 1 H), δ3.87 (s, 2 H), δ3.62 (s, 3 H), δ2.80 - 2.89 (m, 2 H), δ2.43 - 2.51 (m, 2 H), δ0.79 (s, 9 H), δ0.017 (d, J = 5.5, 6 H).

45

[α]<sub>D20</sub> = -4.6 (c = 1.0, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH).

g. Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-1



50

55

60

30 g de un compuesto representado por la fórmula V-5 (GC: 75.0%), 26.9 g de trifetilfosfina, 18.6 g de carbonato potásico y 75 ml de cloruro de metileno se añaden al matraz de reacción de 500 ml, y el sistema reacciona a la temperatura de -10 – 10 °C. A la mitad del control de la GC, 150 ml de agua se añaden al sistema para la disolución del sólido después del completamiento de la reacción del compuesto representado por la fórmula V-5, la extracción se lleva a cabo tres veces con 150 ml\*3 de terc-butil éter de metilo, las fases orgánicas se filtran después de secarse con sulfato sódico anhidro, y después se concentran a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener una sustancia oleosa, es decir, el compuesto representado por la fórmula I-1, 50 g de acetato de etilo/éter de petróleo (2: 1) se añaden para la cristalización, 9.0 g de un compuesto representado por la fórmula I-1 se obtienen

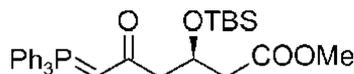
después de filtrar y secar, su pureza detectada por HPLC (cromatografía en líquido de alto rendimiento) es 98.2%, su valor ee es 97.9%, y su rendimiento es 25.4%.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.46 - 7.70 (m, 15 H), δ4.54 - 4.59 (m, 1 H), δ3.67 (s, 3 H), δ2.73 - 2.77 (m, 1 H), δ2.59 - 2.63 (m, 1 H), δ2.45 - 2.55 (m, 2 H), δ0.83 (s, 9 H), δ0.03 - 0.06 (m, 6 H).

MS: m/z = 535.5[M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 6

Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-1,

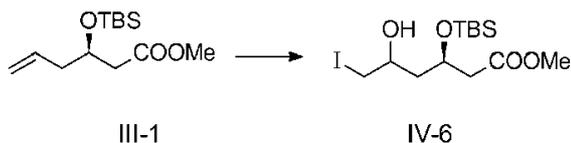


I-1

el cual se origina a partir de la fórmula I en la cual R es metil, y Y es TBS.

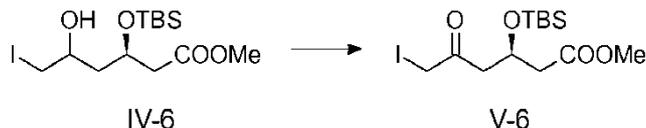
La preparación de las etapas a, b, c, y d son las mismas que las etapas a, b, c, y d en el Ejemplo 1.

e. Preparación de un compuesto representado por la fórmula IV-6



15.6 g de un compuesto representado por la fórmula III-1 (GC: 89.6%) y 220 ml de acetona se añaden a un matraz de reacción, la temperatura del sistema desciende hasta 0 – 15 °C después de completar la disolución, 14.0 g de N-yodosuccinimida se añaden en lotes, después el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de -5 – 5 °C, y se controla el muestreo hasta el completamiento de la reacción (La materia prima que se disipa se monitorea por TLC (cromatografía de capa fina)). Los solventes se evaporan a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener un líquido amarillo claro, es decir, 22.6 g de producto crudo del compuesto representado por la fórmula IV-6, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 87.2%, y su rendimiento es 90.9%.

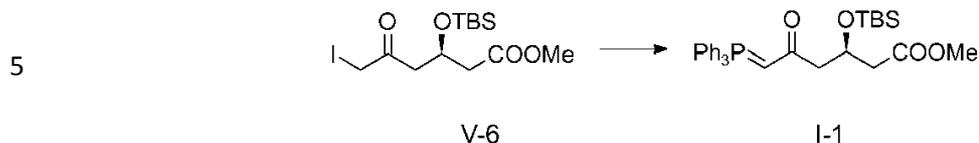
f. Preparación de un compuesto representado por la fórmula V-6



22.9 g de un compuesto representado por la fórmula IV-6 (GC: 87.2%), 0.2 g de bromuro de tetrabutilamonio, 0.35 g de TEMPO y 0.3 g de bromuro potásico se añaden a un matraz de reacción de 500 ml, después se añaden 160 ml de cloruro de metileno, 38 ml de solución de bicarbonato sódico se añaden después que el sistema se enfría hasta -10 – 10 °C, 110 g de hipoclorito sódico se gotean lentamente mientras se agita, la temperatura se mantiene a -20 – 20 °C durante el goteo, y después de completarse el goteo, el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de -10 – 10 °C. Después del completamiento de la reacción, tiosulfato sódico saturado se añade para apagar la reacción, una fase acuosa se separa después que se añade agua para el lavado, las fases orgánicas se lavan con una cantidad adecuada de agua y solución de sal saturada, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y después se concentra a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener 20.7 g de un líquido amarillo claro, es decir, el compuesto representado por la fórmula V-6, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 72.7%, y su rendimiento es 75.6%.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ4.50 - 4.58 (m, 1 H), δ3.82 (s, 2 H), δ3.65 (s, 3 H), δ2.92 - 2.95 (m, 2 H), δ2.43 - 2.57 (m, 2 H), δ0.82 (s, 9 H), δ0.038 - 0.075 (m, 6 H).

g. Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-1



10 20.6 g de un compuesto representado por la fórmula V-6 (GC: 72.7%), 15.7 g de trifenilfosfina, 10.4 g de carbonato potásico y 50 ml de cloruro de metileno se añaden al matraz de reacción de 500 ml, y el sistema reacciona a la temperatura de 10 – 27 °C. A la mitad del control de la GC, 100 ml de agua se añaden al sistema para la disolución del sólido después del completamiento de la reacción del compuesto representado por la fórmula V-6, la extracción se lleva a cabo tres veces con 100 ml\*3 de terc-butil éter de metilo, las fases orgánicas se filtran después de secarse con sulfato sódico anhidro, y después se concentran a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener una sustancia oleosa, es decir, el compuesto representado por la fórmula I-1, 60 g de acetato de etilo/éter de petróleo (2: 1) se añaden para la cristalización, 5.0 g de un compuesto representado por la fórmula I-1 se obtienen después de filtrar y secar, su pureza detectada por HPLC (cromatografía en líquido de alto rendimiento ) es 97.4%, su valor ee es 96.8%, y su rendimiento es 23.7%.

20 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.46 - 7.70 (m, 15 H), δ4.54 - 4.59 (m, 1 H), δ3.67 (s, 3 H), δ2.73 - 2.77 (m, 1 H), δ2.59 - 2.63 (m, 1 H), δ2.45 - 2.55 (m, 2 H), δ0.83 (s, 9 H), δ0.03 - 0.06 (m, 6 H).

MS: m/z = 535.5[M+H]<sup>+</sup>

### 25 Ejemplo 7

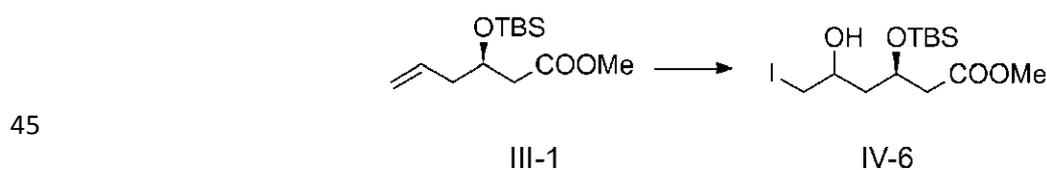
Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-1,



35 el cual se origina a partir de la fórmula I en la cual R es metil, y Y es TBS.

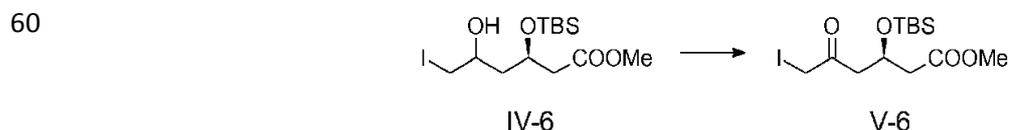
La preparación de las etapas a, b, c, y d son las mismas que las etapas a, b, c, y d en el Ejemplo 1.

40 e. Preparación de un compuesto representado por la fórmula IV-6



50 18.3 g de un compuesto representado por la fórmula III-1 (GC: 87.4%) y 250 ml de acetona se añaden a un matraz de reacción de 1 l, la temperatura del sistema desciende hasta 0 – 15 °C después de completar la disolución, 16.0 g de N-yodosuccinimida se añaden en lotes, después el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de 15 – 25 °C, y se controla el muestreo hasta el completamiento de la reacción (La materia prima que se disipa se monitorea por TLC (cromatografía de capa fina)). Los solventes se evaporan a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener un líquido amarillo claro, es decir, 26.1 g de producto crudo del compuesto representado por la fórmula IV-6, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 88.4%, y su rendimiento es 92.6%.

f. Preparación de un compuesto representado por la fórmula V-6

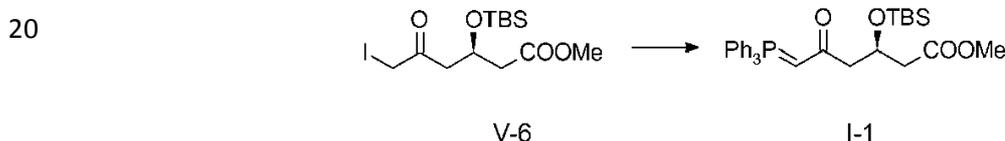


65

19.2 g de un compuesto representado por la fórmula IV-6 (GC: 88.4%), 0.14 g de cloruro de tetrabutilamonio, 0.4 g de TEMPO y 0.25 g de bromuro potásico se añaden a un matraz de reacción de 500 ml, después se añaden 160 ml de cloruro de metileno, 38 ml de solución de bicarbonato sódico se añaden después que el sistema se enfría hasta -10 – 10 °C, 120 g de NaClO<sub>2</sub> se gotea lentamente mientras se agita, la temperatura se mantiene a -10 – 20 °C durante el goteo, y después de completarse el goteo, el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de -10 – 10 °C. Después del completamiento de la reacción, tiosulfato sódico saturado se añade para apagar la reacción, una fase acuosa se separa después que se añade agua para el lavado, las fases orgánicas se lavan con una cantidad adecuada de agua y solución de sal saturada, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y después se concentra a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener 17.5 g de un líquido amarillo claro, es decir, el compuesto representado por la fórmula V-6, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 73.2%, y su rendimiento es 76.4%.

1 H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ4.50 - 4.58 (m, 1 H), δ3.82 (s, 2 H), δ3.65 (s, 3 H), δ2.92 - 2.95 (m, 2 H), δ2.43 - 2.57 (m, 2 H), δ0.82 (s, 9 H), δ0.038 - 0.075 (m, 6 H).

g. Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-1



25 16.6 g de un compuesto representado por la fórmula V-6 (GC: 73.2%), 12.8 g de trifetilfosfina, 8.4 g de carbonato potásico y 57.5 ml de cloruro de metileno se añaden al matraz de reacción de 500 ml, y el sistema reacciona a la temperatura de -10 – 10 °C. A la mitad del control de la GC, 95 ml de agua se añaden al sistema para la disolución del sólido después del completamiento de la reacción del compuesto representado por la fórmula V-6, la extracción se lleva a cabo tres veces con 95 ml\*3 de terc-butil éter de metilo, las fases orgánicas se filtran después de secarse con sulfato sódico anhidro, y después se concentran a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener una sustancia oleosa, es decir, el compuesto representado por la fórmula I-1, 50 g de acetato de etilo/éter de petróleo (2: 1) se añaden para la cristalización, 4.9 g de un compuesto representado por la fórmula I-1 se obtienen después de filtrar y secar, su pureza detectada por HPLC (cromatografía en líquido de alto rendimiento) es 97.6%, su valor ee es 98.5%, y su rendimiento es 28.7%.

35 1 H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.46 - 7.70 (m, 15 H), δ4.54 - 4.59 (m, 1 H), δ3.67 (s, 3 H), δ2.73 - 2.77 (m, 1 H), δ2.59 - 2.63 (m, 1 H), δ2.45 - 2.55 (m, 2 H), δ0.83 (s, 9 H), δ0.03 - 0.06 (m, 6 H).

40 MS: m/z = 535.5[M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 8

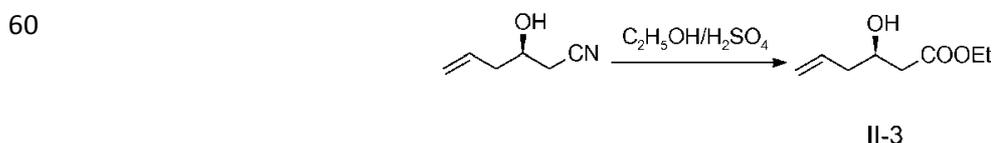
45 Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-4,



el cual se origina a partir de la fórmula I en la cual R es etil, y Y es Bz.

55 Las etapas de preparación a y b son las mismas que las etapas a y b en el Ejemplo 1.

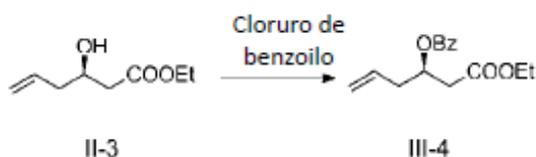
c. Llevar a cabo la reacción de alcoholisis entre el (2R)-1-ciano-2-hidroxil -4-penteno y etanol bajo la acción de ácido sulfúrico concentrado para obtener un compuesto representado por la fórmula II-3



65

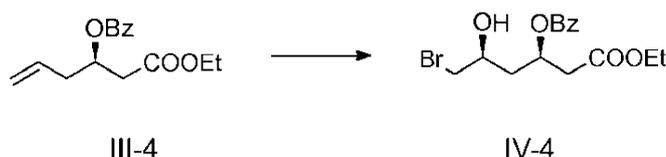
250 ml de alcohol etílico absoluto y 45.0 g de (2R)-1-ciano-2-hidroxil-4-penteno (GC: 98.7%) se añaden al matraz de reacción y se agitan uniformemente, 60.0 g de ácido sulfúrico concentrado se añaden para la reacción con agitación a temperatura ambiente, el progreso de la reacción se monitorea por cromatografía de capa fina (El agente de desarrollo es un licor mezclado de éter de petróleo-acetato de etilo (1: 1 en relación de volumen)) hasta el completamiento de la reacción de (2R)-1-ciano-2-hidroxil-4-penteno, una parte del etanol en el líquido de reacción se evapora a la temperatura de 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa, 285 ml de agua se añaden y se mezclan uniformemente, la extracción se lleva a cabo tres veces con 430 g de cloroformo, las fases orgánicas se combinan, el lavado se lleva a cabo con 145 ml de solución de bicarbonato sódico saturado, el secado se lleva a cabo con 70 g de sulfato sódico anhidro, los solventes se evaporan a la temperatura de 45 °C para obtener 54.2 g de un líquido marrón, es decir, el compuesto representado por la fórmula II-3, su pureza detectada por HPLC (cromatografía en líquido de alto rendimiento) es 93.2%, y su rendimiento es 79.5%.

d. Preparación de un compuesto representado por la fórmula III-4



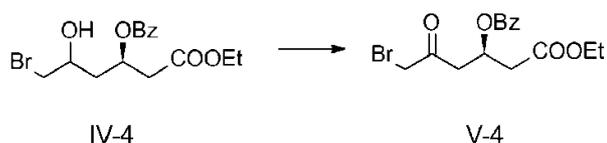
33.0 g de imidazol, 50 ml de acetato de etilo y 35.8 g de un compuesto representado por la fórmula II-3 (HPLC: 93.2%) se añaden al matraz de reacción y se agitan hasta que se vuelva clara, un licor mezclado de 37.9 g de cloruro de benzoilo y 70 ml de cloruro de metileno se gotea, después la reacción se lleva a cabo mientras se agita a la temperatura de 25 - 30 °C, el progreso de la reacción se monitorea por cromatografía de capa fina (El agente de desarrollo es un licor mezclado de éter de petróleo-acetato de etilo (3: 1 en relación de volumen)) hasta el completamiento de la reacción del compuesto representado por la fórmula II-3, después el líquido de reacción se transfiere a 100 ml de agua, la extracción se lleva a cabo tres veces con 150 g de cloruro de metileno, las fases orgánicas se combinan, el lavado se lleva a cabo con 100 ml de solución de bicarbonato sódico saturado y 100 ml de solución de cloruro sódico saturado, los solventes se evaporan a la temperatura de 30 - 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener 56.4 g de un líquido amarillo claro, es decir, el compuesto representado por la fórmula III-4, su pureza detectada por cromatografía de gases es 90.6%, y su rendimiento es 93.2%.

e. Preparación de un compuesto representado por la fórmula IV-4



16.0 g de un compuesto representado por la fórmula III-4 (GC: 90.6%) y 200 ml de acetona se añaden a un matraz de reacción, la temperatura del sistema desciende hasta 0 - 15 °C después de completar la disolución, 11.3 g de N-bromosuccinimida se añaden en lotes, después el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de 0 - 10 °C, y se controla el muestreo hasta el completamiento de la reacción (La materia prima que se disipa se monitorea por TLC (cromatografía de capa fina)). Los solventes se evaporan a la temperatura de 30 - 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener un líquido amarillo claro, es decir, 21.4 g de producto crudo del compuesto representado por la fórmula IV-4, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 86.9%, y su rendimiento es 93.5%.

f. Preparación de un compuesto representado por la fórmula V-4

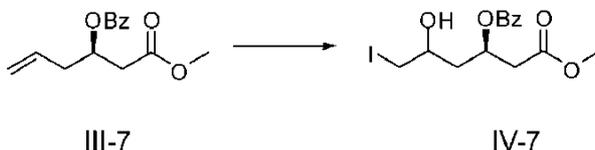


20.5 g de un compuesto representado por la fórmula IV-4 (GC: 86.9%), 0.16 g de bromuro de tetrabutilamonio, 0.5 g de TEMPO y 0.29 g de bromuro potásico se añaden a un matraz de reacción de 500 ml, después se añaden 150 ml de



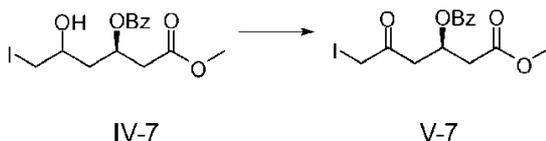
se evaporan a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener 97.0 g de un líquido amarillo claro, es decir, el compuesto representado por la fórmula III-1, su pureza detectada por cromatografía de gases es 90.7%, y su rendimiento es 92.2%.

5 e. Preparación de un compuesto representado por la fórmula IV-7



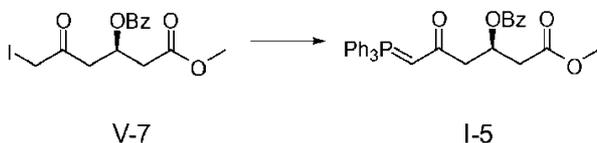
15 19.5 g de un compuesto representado por la fórmula III-1 (GC: 90.7%) y 230 ml de n-hexano se añaden a un matraz de reacción, la temperatura del sistema desciende hasta 0 – 15 °C después de completar la disolución, 18.4 g de N-yodosuccinimida se añaden en lotes, después el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de 10 – 20 °C, y se controla el muestreo hasta el completamiento de la reacción (La materia prima que se disipa se monitorea por TLC (cromatografía de capa fina)). Los solventes se evaporan a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener un líquido amarillo claro, es decir, 30.2 g de producto crudo del compuesto representado por la fórmula IV-7, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 89.3%, y su rendimiento es 96.4%.

25 f. Preparación de un compuesto representado por la fórmula V-7



35 22.0 g de un compuesto representado por la fórmula IV-7 (GC: 89.4%), 0.16 g de bromuro de tetrabutilamonio, 0.4 g de TEMPO y 0.30 g de bromuro potásico se añaden a un matraz de reacción de 500 ml, después se añaden 160 ml de n-hexano, 37 ml de solución de bicarbonato sódico se añaden después que el sistema se enfría hasta -10 – 10 °C, 100 g de NaClO<sub>2</sub> se gotean lentamente mientras se agita, la temperatura se mantiene a 10 – 20 °C durante el goteo, y después de completarse el goteo, el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de -10 – 10 °C. Después del completamiento de la reacción, tiosulfato sódico saturado se añade para apagar la reacción, una fase acuosa se separa después que se añade agua para el lavado, las fases orgánicas se lavan con una cantidad adecuada de agua y solución de sal saturada, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y después se concentra a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener 19.1 g de un líquido amarillo claro, es decir, el compuesto representado por la fórmula V-7, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 77.4%, y su rendimiento es 75.9%.

45 g. Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-5

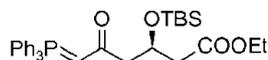


55 18.6 g de un compuesto representado por la fórmula V-7 (GC: 77.4%), 15.5 g de trifenilfosfina, 10.2 g de carbonato potásico y 56.6 ml de n-hexano se añaden al matraz de reacción de 500 ml, y el sistema reacciona a la temperatura de 30 - 45 °C. A la mitad del control de la GC, 95 ml de agua se añaden al sistema para la disolución del sólido después del completamiento de la reacción del compuesto representado por la fórmula V-7, la extracción se lleva a cabo tres veces con 95 ml\*3 de terc-butil éter de metilo, las fases orgánicas se filtran después de secarse con sulfato sódico anhidro, y después se concentran a la temperatura de 30 – 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener una sustancia oleosa, es decir, el compuesto representado por la fórmula I-5, 50 g de acetato de etilo/éter de petróleo (2: 1) se añaden para la cristalización, 5.9 g de un compuesto representado por la fórmula I-5 se obtienen después de filtrar y secar, su pureza detectada por HPLC (cromatografía en líquido de alto rendimiento) es 98.3%, su valor ee es 98.8%, y su rendimiento es 29.5%.

60

MS: m/z = 524.1 [M+H]<sup>+</sup>**Ejemplo 10**

Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-6,



I-6

el cual se origina a partir de la fórmula I en la cual R es etilo, y Y es TBS.

Las etapas de preparación a y b son las mismas que las etapas a y b en el Ejemplo 1, y la etapa c es la misma que la etapa c en el Ejemplo 4.

d. Preparación de un compuesto representado por la fórmula III-4

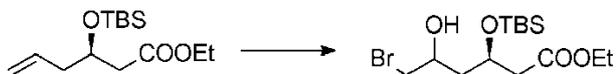


II-3

III-5

42.3 g de imidazol, 65 ml de acetato de etilo y 45.5 g de un compuesto representado por la fórmula II-3 (HPLC: 94.1 %, y la relación molar entre el imidazol y el compuesto representado por la fórmula II-3 es 2.3: 1) se añaden al matraz de reacción y se agitan hasta que se vuelva clara, un licor mezclado de 59.0 g de cloruro de terc-butildimetilsililo y 90 ml de cloruro de metileno se gotea, después la reacción se lleva a cabo mientras se agita a la temperatura de 25 - 30 °C, el progreso de la reacción se monitorea por cromatografía de capa fina (El agente de desarrollo es un licor mezclado de éter de petróleo-acetato de etilo (3: 1 en relación de volumen)) hasta el completamiento de la reacción del compuesto representado por la fórmula II-3, después el líquido de reacción se transfiere a 130 ml de agua, la extracción se lleva a cabo tres veces con 190 g de cloruro de metileno, las fases orgánicas se combinan, el lavado se lleva a cabo con 130 ml de solución de bicarbonato sódico saturado y 130 ml de solución de cloruro sódico saturado, los solventes se evaporan a la temperatura de 30 - 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener 75.5 g de un líquido amarillo claro, es decir, el compuesto representado por la fórmula III-5, su pureza detectada por cromatografía de gases es 89.6%, y su rendimiento es 91.7%.

e. Preparación de un compuesto representado por la fórmula IV-8

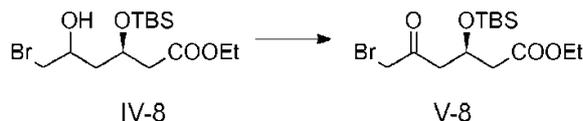


III-5

IV-8

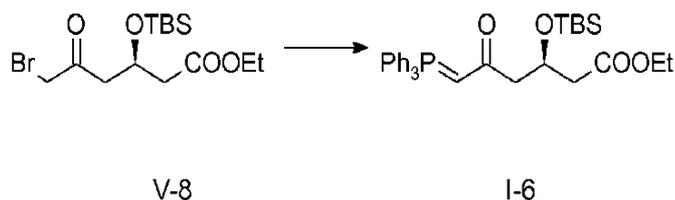
13.4g de un compuesto representado por la fórmula III-5 (GC: 89.6%) y 195 ml de acetona se añaden a un matraz de reacción de 1 l, la temperatura del sistema desciende hasta 0 - 15 °C después de completar la disolución, 9.0 g de N-bromosuccinimida se añaden en lotes, después el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de 25 - 35 °C, y se controla el muestreo hasta el completamiento de la reacción (La materia prima que se disipa se monitorea por TLC (cromatografía de capa fina)). Los solventes se evaporan a la temperatura de 30 - 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener un líquido amarillo claro, es decir, 17.7 g de producto crudo del compuesto representado por la fórmula IV-8, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 88.4%, y su rendimiento es 96.2%.

f. Preparación de un compuesto representado por la fórmula V-8



5  
10  
15  
17.6 g de un compuesto representado por la fórmula IV-8 (GC: 88.4%), 0.14g de bromuro de tetrabutilamonio, 0.4 g de TEMPO y 0.25 g de bromuro potásico se añaden a un matraz de reacción de 500 ml, después se añaden 130 ml de DMF, 30 ml de solución de bicarbonato sódico se añaden después que el sistema se enfría hasta -10 - 10 °C, 110 g de NaClO<sub>2</sub> se gotean lentamente mientras se agita, la temperatura se mantiene a -10 - 20 °C durante el goteo, y después de completarse el goteo, el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de -10 - 10 °C. Después del completamiento de la reacción, tiosulfato sódico saturado se añade para apagar la reacción, una fase acuosa se separa después que se añade agua para el lavado, las fases orgánicas se lavan con una cantidad adecuada de agua y solución de sal saturada, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y después se concentra a la temperatura de 30 - 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener 17.1 g de un líquido amarillo claro, es decir, el compuesto representado por la fórmula V-8, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 71.8%, y su rendimiento es 79.5%.

g. Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-6



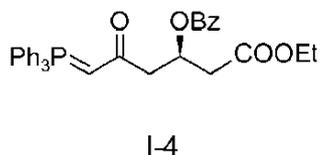
20  
25  
30  
35  
16.7 g de un compuesto representado por la fórmula V-8 (GC: 71.8%), 13.7 g de trifenilfosfina, 9.0 g de carbonato potásico y 45 ml de cloroformo se añaden al matraz de reacción de 500 ml, y el sistema reacciona a la temperatura de -10 - 10 °C. A la mitad del control de la GC, 85 ml de agua se añaden al sistema para la disolución del sólido después del completamiento de la reacción del compuesto representado por la fórmula V-8, la extracción se lleva a cabo tres veces con 85 ml\*3 de terc-butyl éter de metilo, las fases orgánicas se filtran después de secarse con sulfato sódico anhidro, y después se concentran a la temperatura de 30 - 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener una sustancia oleosa, es decir, el compuesto representado por la fórmula I-6, 55 g de acetato de etilo/éter de petróleo (2: 1) se añaden para la cristalización, 5.0 g de un compuesto representado por la fórmula I-6 se obtienen después de filtrar y secar, su pureza detectada por HPLC (cromatografía en líquido de alto rendimiento) es 98.3%, su valor ee es 96.7%, y su rendimiento es 26.4%.

40  
1 H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.45 - 7.69 (m, 15 H), δ4.52 - 4.59 (m, 1 H), δ4.11 - 4.14 (m, 2 H), δ2.70 - 2.76 (m, 1 H), δ2.60 - 2.63 (m, 1 H), δ2.45 - 2.55 (m, 2 H), δ1.20 (t, 3 H), δ0.84 (s, 9 H), δ0.03 - 0.07 (m, 6 H).

MS: m/z = 549.3[M+H]<sup>+</sup>

#### 45 **Ejemplo 11**

Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-4,

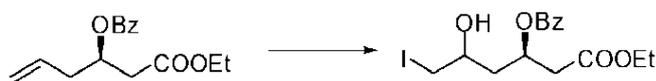


55  
el cual se origina a partir de la fórmula I en la cual R es etil, y Y es Bz.

60  
Las etapas de preparación a y b son las mismas que las etapas a y b en el Ejemplo 1, y las etapas c y d son las mismas que las etapas c y d en el Ejemplo 4.

e. Preparación de un compuesto representado por la fórmula IV-9

65



5

III-4

IV-9

10

15

18.9 g de un compuesto representado por la fórmula III-4 (GC: 90.1 %) y 280 ml de acetona se añaden a un matraz de reacción, la temperatura del sistema desciende hasta 0 - 15 °C después de completar la disolución, 16.8 g de N-yodosuccinimida se añaden en lotes, después el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de 15 - 25 °C, y se controla el muestreo hasta el completamiento de la reacción (La materia prima que se disipa se monitorea por TLC (cromatografía de capa fina)). Los solventes se evaporan a la temperatura de 30 - 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener un líquido amarillo claro, es decir, 28.9 g de producto crudo del compuesto representado por la fórmula IV-9, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 87.3%, y su rendimiento es 95.8%.

f. Preparación de un compuesto representado por la fórmula V-9



20

IV-9

V-9

25

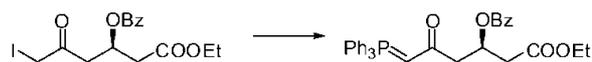
30

35

21.8 g de un compuesto representado por la fórmula IV-9 (GC: 87.3%), 0.15 g de bromuro de tetrabutilamonio, 0.4 g de TEMPO, 0.28 g de bromuro potásico y 0.07 g de NaClO<sub>2</sub> se añaden a un matraz de reacción de 500 ml, después se añaden 155 ml de cloruro de metileno, 36.5 ml de solución de bicarbonato sódico (3%) se añaden después que el sistema se enfría hasta -10 - 10 °C, 10 g de peróxido de hidrógeno se gotean lentamente mientras se agita, la temperatura se mantiene a -10 - 20 °C durante el goteo, y después de completarse el goteo, el sistema reacciona con preservación de calor a la temperatura de -10 - 10 °C. Después del completamiento de la reacción, tiosulfato sódico saturado se añade para apagar la reacción, una fase acuosa se separa después que se añade agua para el lavado, las fases orgánicas se lavan con una cantidad adecuada de agua y solución de sal saturada, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y después se concentra a la temperatura de 30 - 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener 19.6 g de un líquido amarillo claro, es decir, el compuesto representado por la fórmula V-9, su pureza detectada por GC (cromatografía de gases) es 73.9%, y su rendimiento es 76.4%.

g. Preparación de un compuesto representado por la fórmula I-4

40



45

V-9

I-4

50

55

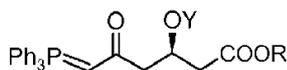
18.5 g de un compuesto representado por la fórmula V-9 (GC: 73.9%), 14.2 g de trifetilfosfina, 9.3 g de carbonato potásico y 60 ml de acetonitrilo se añaden al matraz de reacción de 500 ml, y el sistema reacciona a la temperatura de 30 - 45 °C. A la mitad del control de la GC, 95 ml de agua se añaden al sistema para la disolución del sólido después del completamiento de la reacción del compuesto representado por la fórmula V-9, la extracción se lleva a cabo tres veces con 95 ml\*3 de terc-butyl éter de metilo, las fases orgánicas se filtran después de secarse con sulfato sódico anhidro, y después se concentran a la temperatura de 30 - 35 °C y bajo un grado de vacío de 250 - 350 Pa para obtener una sustancia oleosa, es decir, el compuesto representado por la fórmula I-4, 50 g de acetato de etilo/éter de petróleo (2: 1) se añaden para la cristalización, 4.5 g de un compuesto representado por la fórmula I-4 se obtienen después de filtrar y secar, su pureza detectada por HPLC (cromatografía en líquido de alto rendimiento) es 97.4%, su valor ee es 95.8%, y su rendimiento es 23.2%.

60

MS: m/z = 539.4[M+H]<sup>+</sup>

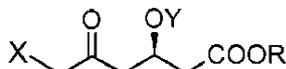
## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un intermedio de rosuvastatina cálcica representado por la fórmula I,



I

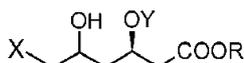
el método comprende poner en contacto un compuesto representado por la fórmula V



V

con trifenilfosfina en condición alcalina para llevar a cabo una reacción de Wittig; en donde R representa alquil, Y representa a grupo protector hidroxilo, y X representa un átomo de halógeno.

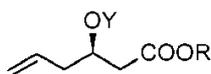
2. El método de la reivindicación 1, en donde R representa C1-C3 alquilo, Y representa terc-butildimetilsililo, bencilo, o benzoilo, y X es cloro, bromo, o yodo.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde la condición alcalina se proporciona mediante la adición de un óxido de metal alcalino, un óxido de metal alcalino térreo, un hidróxido, un carbonato, un bicarbonato, o una mezcla de estos para un líquido de reacción.
4. El método de la reivindicación 3, en donde un compuesto alcalino es carbonato potásico, carbonato cálcico, bicarbonato potásico, bicarbonato cálcico, o una mezcla de estos.
5. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto representado por la fórmula V se prepara como sigue: en presencia de un radical nitroxilo, un oxidante selectivo, y un catalizador de transferencia de fase, oxidar selectivamente un hidroxilo de un compuesto representado por la fórmula IV



IV

en un solvente A.

6. El método de la reivindicación 5, en donde el solvente A se selecciona del grupo que consiste de cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetato de etilo, acetato de butilo, tolueno, benzol, acetonitrilo, acetona, butanona, n-hexano, ciclohexano, n-heptano, DMF, DMA, DMSO, una mezcla de estos, y una solución acuosa de estos.
7. El método de la reivindicación 5, en donde el radical nitroxilo es 2, 2, 6, 6-tetrametilpiperidina-N-óxido.
8. El método de la reivindicación 5, en donde el oxidante selectivo es hipoclorito sódico o clorito sódico.
9. El método de la reivindicación 5, en donde el catalizador de transferencia de fase es cloruro de benciltrietilamonio, bromuro de tetrabutil amonio, cloruro de tetrabutilamonio, hidrógeno sulfato de tetrabutil amonio, cloruro de metiltrioctilamonio, o cloruro de hexadeciltrimetilamonio.
10. El método de la reivindicación 5, en donde el compuesto representado por la fórmula IV se prepara como sigue: poner en contacto un compuesto representado por la fórmula III



III

5

con un reactivo halogenado en un solvente B por una reacción de halogenación.

10 **11.** El método de la reivindicación 10, en donde el solvente B se selecciona del grupo que consiste de cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetato de etilo, acetato de butilo, tolueno, benzol, acetonitrilo, acetona, butanona, metanol, etanol, alcohol isopropílico, n-hexano, ciclohexano, n-heptano, DMF, DMA, DMSO, una mezcla de estos, y una solución acuosa de estos.

15 **12.** El método de la reivindicación 10, en donde a temperatura para la reacción de halogenación es entre -10 y 50 °C.

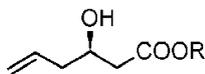
**13.** El método de la reivindicación 10, en donde un método para preparar el compuesto representado por la fórmula III comprende las siguientes etapas:

20 a) poner en contacto eteno halogenado con metal magnesio para obtener un reactivo de Grignard de eteno halogenado, y llevar a cabo una reacción de Grignard entre el reactivo de Grignard de eteno halogenado y R-epiclorohidrina en presencia de un catalizador para obtener un compuesto (2R)-1 - halogeno-2-hidroxil-4-pentenil;

25 b) llevar a cabo una reacción de sustitución nucleofílica entre el compuesto (2R)-1 -halogeno-2-hidroxil-4-pentenil y cianuro sódico para obtener un compuesto (2R)-1-ciano-2-hidroxil-4-pentenil;

c) llevar a cabo una reacción de alcoholisis entre el compuesto (2R)-1-ciano-2 -hidroxil-4-pentenil y alcohol bajo la acción de catálisis ácida para obtener un compuesto representado por la fórmula II;

30



II

35

y  
d) realizar la protección de hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula II en un solvente básico para obtener el compuesto representado por la fórmula III.

40

**14.** El método de la reivindicación 13, en donde el catalizador en la etapa a) es cloruro cuproso, yoduro cuproso, y cianuro cuproso, y una relación molar entre el catalizador y R-epiclorohidrina es 0.10 - 0.15: 1.

45 **15.** El método de la reivindicación 13, en donde el solvente básico en la etapa d) es una mezcla de imidazol y un solvente orgánico.

**16.** El método de la reivindicación 13, en donde una relación molar entre el imidazol y el compuesto representado por la fórmula II es 1.5 - 2.5: 1.