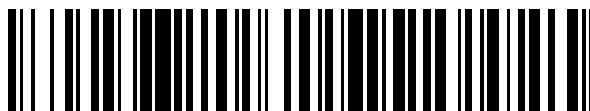


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 250**

51 Int. Cl.:

C07C 67/283	(2006.01)	C07D 215/14	(2006.01)
C07D 317/44	(2006.01)	C07D 207/34	(2006.01)
C07C 67/31	(2006.01)		
C07D 209/24	(2006.01)		
C07D 213/55	(2006.01)		
C07C 317/44	(2006.01)		
C07D 403/12	(2006.01)		
C07D 405/06	(2006.01)		
C07D 319/06	(2006.01)		
C07D 239/42	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2007** **E 07736602 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015** **EP 2024341**

54 Título: **Nuevo proceso para estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables de las mismas**

30 Prioridad:

03.05.2006 IN CH08052006
26.03.2007 IN CH06062007

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.03.2016

73 Titular/es:

MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED
(100.0%)
SY. No: 317 & 323, Rudram (Vil), Patancheru
(Mdl), Medak (Dist), Hyderabad
Telangana 502329, Pin: 502329, IN

72 Inventor/es:

SATYANARAYANA REDDY, MANNE;
THIRUMALAI RAJAN, SRINIVASAN y
SAHADEVA REDDY, MARAMREDDY

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 564 250 T3

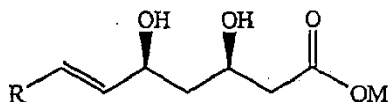
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Nuevo proceso para estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables de las mismas

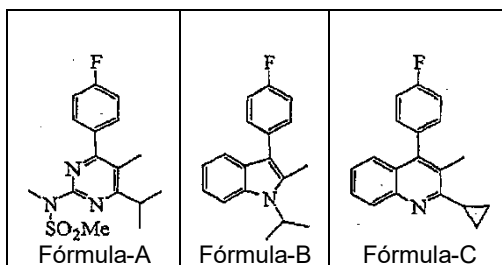
5 Campo de la invención:

La presente invención se refiere a síntesis en un recipiente para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables de las mismas representadas por la fórmula general-1



Fórmula-1

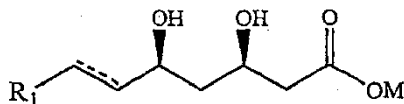
en la que R es un anclaje o resto hidrófobo de un inhibidor de la HMG CoA reductasa y se selecciona entre las siguientes fórmulas A a C:



en las que M es H, Na⁺, K⁺, Mg⁺², o Ca⁺².

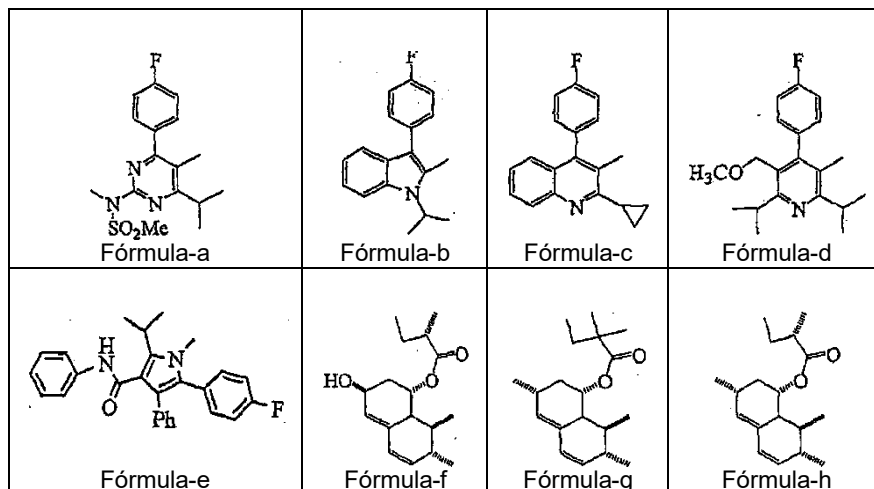
A partir de ahora en este documento los compuestos anteriores de fórmula A, B y C se mencionan como 'R'.

La presente invención también se refiere a un nuevo proceso para la preparación de dihidroxiácidos quirales olefinicos y sus sales farmacéuticamente aceptables de fórmula general-2



Fórmula-2

en la que R₁ es un anclaje o resto hidrófobo de un inhibidor de la HMG CoA reductasa y se selecciona entre las siguientes fórmulas a a h:



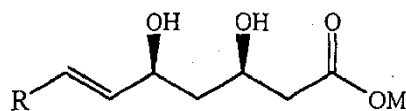
y en las que M es H, Na⁺, K⁺, Mg⁺², o Ca⁺².

A partir de ahora en este documento, los compuestos anteriores de fórmula (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) y (h) se mencionan como 'R₁'.

Los compuestos de la presente invención inhiben la HMG CoA reductasa, que desempeña un papel principal en la síntesis de colesterol, y consecuentemente suprimen la biosíntesis de colesterol. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento de hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia, y aterosclerosis.

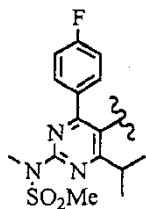
Sumario de la invención:

La presente invención se refiere a síntesis en un recipiente para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables representados por la fórmula general-1,

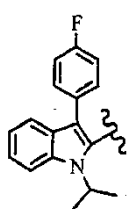


Fórmula-1

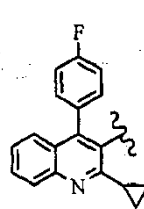
en la que R es un anclaje o resto hidrófobo de un inhibidor de la HMG CoA reductasa, que se selecciona entre las siguientes fórmulas A/B/C,



Fórmula-A



Fórmula-B

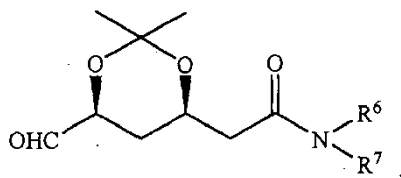


Fórmula-C

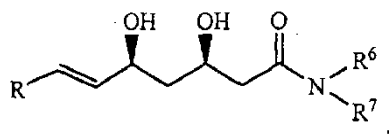
en las que, a partir de ahora en este documento, los compuestos anteriores de fórmulas A, B y C se mencionan como 'R',

en las que M es H, Na⁺, K⁺, Mg⁺², o Ca⁺², como se define en las reivindicaciones 1 a 4, respectivamente.

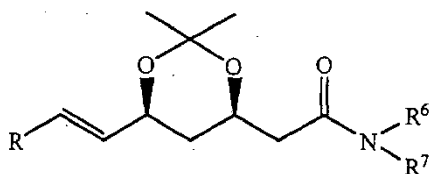
Además, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula



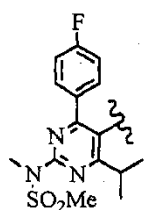
o que tiene la siguiente fórmula



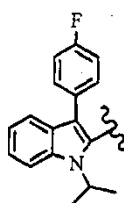
o que tiene la siguiente fórmula



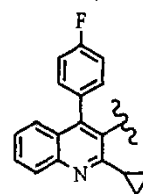
en la que R es un anclaje o resto hidrófobo de un inhibidor de la HMG CoA reductasa, que se selecciona entre las siguientes fórmulas A/B/C,



Fórmula-A



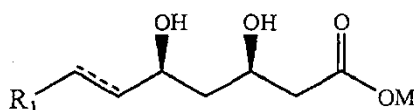
Fórmula-B



Fórmula-C

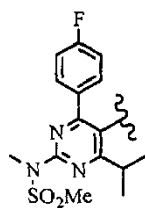
y en las que R^6 y R^7 son alquilo o cicloalquilo C_1 - C_{10} de cadena lineal o ramificada o cicloalquilo con un heteroátomo, de acuerdo con la reivindicación 6.

Además, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de dihidroxiácidos olefínicos y sus compuestos salinos farmacéuticamente aceptables de fórmula-2,

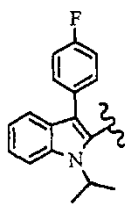


Fórmula-2

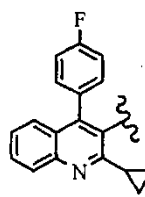
en la que R_1 es un anclaje o resto hidrófobo de un inhibidor de la HMG CoA reductasa, que se selecciona entre las siguientes fórmulas a/b/c/d/e/f/g/h,



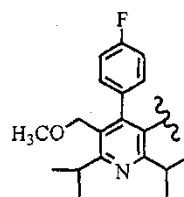
Fórmula-a



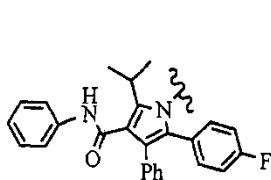
Fórmula-b



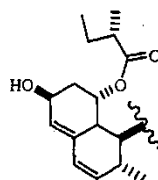
Fórmula-c



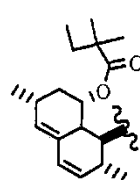
Fórmula-d



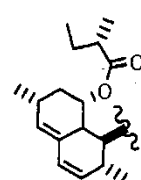
Fórmula-e



Fórmula-f



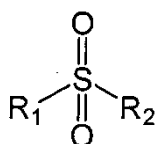
Fórmula-g



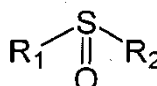
Fórmula-h

en las que, además, ' / ' indica un enlace sencillo o doble, y M es H, Na^+ , K^+ , Mg^{+2} , o Ca^{+2} , como se define en la reivindicación 7 o reivindicación 8.

Además, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de nuevos derivados de sulfona y sulfóxido que tienen la fórmula general-13 y la fórmula-17,

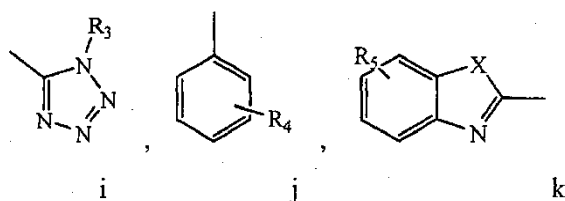


Fórmula-13



Fórmula-17

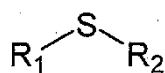
en las que R_1 se define como anteriormente que está unido al átomo de azufre con un grupo metileno ($-CH_2-$), y R_2 es



en las que

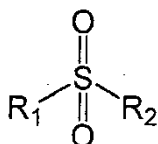
- 5 R_3 es alquilo, arilo, arilalquilo o cicloalquilo,
 R_4 es H, alquilo, arilo, arilalquilo, CF_3 , halo o NO_2 ,
 R_5 es H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, monohaloalquiloxi, o dihaloalquiloxi, y
X es O, N-H, N-alquilo o S, como se define en la reivindicación 11.

- 10 Además, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de sulfuro que tienen la fórmula general-20,



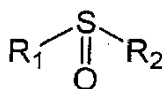
Fórmula-20;

- 15 nuevos compuestos de sulfona que tienen la fórmula general-13,



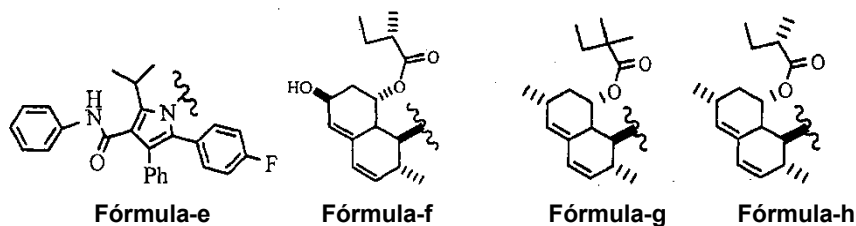
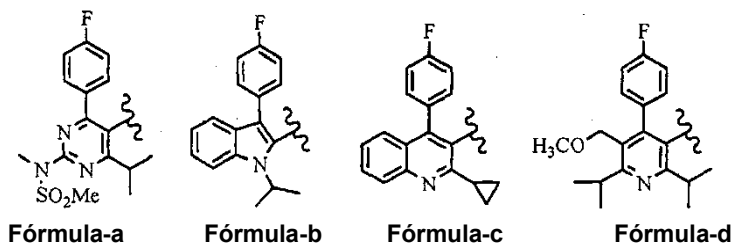
Fórmula-13;

- 20 y nuevos compuestos de sulfóxido que tienen la fórmula general-17,

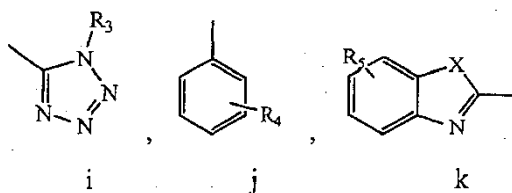


Fórmula-17;

- 25 en las que R_1 es un anclaje o resto hidrófobo de un inhibidor de la HMG CoA reductasa, que está unido al átomo de azufre con un grupo metileno ($-CH_2-$) y que se selecciona entre las siguientes fórmulas a/b/c/d/e/f/g/h,



- 35 y R_2 es

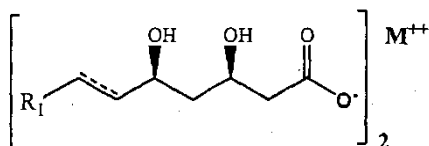


en las que

- 5 R_3 es alquilo, arilo, arilalquilo o cicloalquilo,
 R_4 es H, alquilo, arilo, arilalquilo, CF_3 , halo o NO_2 ,
 R_5 es H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, monohaloalquilo, o dihaloalquilo, y
X es O, N-H, N-alquilo o S;

- 10 y el uso de los nuevos compuestos de sulfuro, sulfona y sulfóxido para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las estatinas pueden ser Rosuvastatina, Atorvastatina, Pitavastatina y Fluvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 15 Además, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos de sal de calcio de estatinas de la fórmula general-2



Fórmula-2

- 20 en la que M es calcio, y R_1 se define como anteriormente, como se define en la reivindicación 17.

Antecedentes de la invención:

- 25 Se describe Rosuvastatina y el proceso para su preparación en la patente de Estados Unidos n.º 5260440. El proceso descrito en la misma implica cuatro etapas químicas distintas y la generación de la cadena lateral fosforano requiere reactivos caros y el proceso es poco económico y también largo, y la preparación de compuestos de estatina a través de reacción de Wittig conduce a la formación de isómero 'Z' en aproximadamente el 20 % y también se ha observado mala solubilidad de la sal de calcio de rosuvastatina en un metanol acuoso con este proceso, que se debe a la formación de subproductos de cloruro sódico. Éste es un inconveniente principal en la síntesis de sal de calcio de rosuvastatina, por tanto, no es adecuada para producción comercial.

- 30 Se describe Atorvastatina calcio y el proceso para su preparación en la patente de Estados Unidos n.º 5273995. Describe el enantiómero que tiene la forma R del ácido de anillo abierto de trans-5-(4-fluorofenil)-2-(1-metiletil)-N-4-difenil-1-[(2-tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida, es decir, ácido $[R-(R^*, R^*)]$ -2-(4-fluorofenil)- β , δ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico.

- 35 Se describe Fluvastatina sodio y el proceso para su preparación en la patente de Estados Unidos n.º 4739073. Describe fluvastatina en forma de un racemato y sus sales farmacéuticamente aceptables especialmente sal sódica. Esta patente también describe el proceso para la preparación de fluvastatina, que implica tratar (E)-3-[3'-(4'fluorofenil)-1'-(1"-metiletil)indol-2-il]-2-propenal con acetoacetato de metilo en presencia de una base fuerte como n-butilitio e hidruro sódico en tetrahydrofurano para obtener metil-($\pm$)-(E)-7-[3'-(4"-fluorofenil)-1'-(1"-metiletil)-indol-2'-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoato que se hace reaccionar adicionalmente con borano de trietilo, tetrahydrofurano y borohidruro sódico para obtener ($\pm$)-eritro-7-(4"-fluorofenil)-1'-(1"-metiletil)-indol-2'-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoato, éster metílico, seguido de tratamiento con metanol anhidro para obtener el metil($\pm$)-eritro-(E)-3,5-dihidroxi-7-[3'-(4"-fluorofenil)-1'-(1"-metiletil)indol-2'-il]hept-6-enoato (éster de diol) que se purifica por cromatografía en columna. El compuesto de éster de diol se hidroliza con una solución acuosa de hidróxido sódico para obtener fluvastatina sodio.

- 40 Se describe Pitavastatina y el proceso para su preparación en la patente EP 304063 y la EP 1099694 y en la publicación de N. Miyachi et al. en Tetrahedron Letters 1993, Vol. 34, página n.º 8267-8270 y en la de K. Takahashi et al. en Bull. Chem. Soc. Jpn. 1995, Vol. 68, 2649-2656. Estas publicaciones describen la síntesis de Pitavastatina en gran detalle.

- 45 Nuestra solicitud previa de patente de la India 782/CHE/2005 publicada en la Indian patent Journal en 18 de agosto de 2006, describe un nuevo proceso para la preparación de rosuvastatina de calcio. Dicha patente también describe la siguiente sal de amina orgánica de rosuvastatina, aminas cíclicas tales como ciclopropilamina, ciclopentilamina,

ciclohexilamina, dicitlohexilamina, pirrolidina o morfolina o alquilaminas tales como isopropilamina, diisopropilamina, fenilpropilamina, terc-butilamina y sus análogos. Describe adicionalmente la purificación de sales de amina orgánica en acetona, acetonitrilo o mezcla de acetonitrilo y alcohol isopropílico.

- 5 Tetrahedron Letters, Vol. 31, n.º 18, pág. 2545-2548, 1990 describe la síntesis estereoselectiva de inhibidores de la HMG CoA reductasa a través del intermedio de lactona, es decir, el correspondiente compuesto de éster protegido en reacción con ácido trifluoroacético. Dicha publicación describe el compuesto de derivado de piridina como inhibidor de la HMG CoA y describe diversos procesos sintéticos (es decir, por reacción de Wittig y Wittig-Horner). Dicha publicación también describe un proceso para la preparación de cadena lateral de aldehído de inhibidores de la HMG CoA reductasa.

La patente de Estados Unidos 4977279 describe derivados de ácido 3-desmetilmevalónico. Esta patente también muestra el proceso para la preparación de derivados de piridina y pirimidina de ácido desmetilmevalónico.

- 15 La patente de Estados Unidos 4970313 describe un proceso para la preparación de derivados ópticamente activos de ácido 3-desmetilmevalónico mediante β -hidroxi lactona y también describe la cadena lateral de aldehído protegida de compuestos de estatina.

- 20 El método alternativo para la preparación de compuestos olefínicos es la olefinación clásica de Julia, olefinación modificada de Julia, proceso de olefinación modificada de Julia para la preparación de inhibidores de la HMG CoA reductasa, como se describe y reivindica en el documento US 6875867.

- 25 En esta patente, se usan intermedios quirales de sulfona de diol (cadena alifática de estatinas) para la preparación de inhibidores de la HMG CoA reductasa, las sulfonas de diol quirales descritas no son estable y se observaron bajos rendimientos cuando se usaban sulfonas de diol quirales alifáticas en comparación con derivados aromáticos de sulfona.

- 30 La publicación internacional WO 2001/60804 describe un proceso para la preparación de una forma amorfa de rosuvastatina de calcio a partir de sal de amina que da rosuvastatina de calcio muy pura. La sal de amina puede recristalizarse para obtener la mayor pureza. Dicha patente también describe un proceso para la preparación de sal de amina a partir de un ácido.

- 35 La Publicación internacional WO 2004/014872 describe un proceso para la preparación de sal de calcio de rosuvastatina. El proceso comprende mezclar cloruro de calcio con una solución de sal soluble en agua de rosuvastatina como sal sódica, sal de metilamina, sal tris y sal de amonio donde se seleccionan los parámetros del proceso para dar un producto que muestra eficacia mejorada de filtración.

- 40 La publicación internacional WO 2004/108691 describe un proceso para una producción mejorada de sal de calcio de rosuvastatina que describe el uso de cloruro de calcio, bromuro de calcio y acetato de calcio como fuente de calcio para la preparación de rosuvastatina de calcio.

La publicación internacional WO 2005/042522 reivindica una forma cristalina de compuesto dihidroxi y olefínico de éster de rosuvastatina.

- 45 La publicación internacional WO 2005/054207 describe un proceso alternativo para la preparación de rosuvastatina y sus intermedios mediante reactivos de Wittig. El proceso implicaba la condensación del reactivo de Wittig como bromuro de trifenil[4-(4-fluorfenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-ilmetil]fosfonio u otro reactivo con cadena lateral aldehído, compuesto terc-butil2-[(4R,6S)-6-formil-2,2-di-metil-1,3-dioxan-4-il]acetato, en un disolvente adecuado y en presencia de una base para dar compuesto de éster terc-butílico de rosuvastatina que se convierte adicionalmente en ácido libre, después en sal de calcio poniéndolo en contacto con una fuente de calcio. Este proceso soporta aspectos de calidad, ya que la formación de isómero Z es elevada (es decir, de aproximadamente el 20 %) en reacciones de Wittig.

- 55 La publicación internacional WO 2005/077916 describe sales cristalinas de ciclohexil amonio, diisopropilamonio, isopropilamonio, dicitlohexilamonio, (S)-(+)-metilbencilamonio de rosuvastatina y el proceso para su preparación. Dicha patente también describe el proceso para la preparación de rosuvastatina de calcio amorfa a partir de sal de amina genérica de rosuvastatina y el patrón PXRD de forma amorfa de rosuvastatina de calcio.

- 60 La publicación internacional WO 2006/035277 describe un proceso para la preparación de una forma amorfa de rosuvastatina de calcio y una nueva forma cristalina A de rosuvastatina de calcio y también describe el patrón PXRD tanto de la forma cristalina como de la forma amorfa de sal de rosuvastatina de calcio.

- 65 La publicación internacional WO 2006/079611 describe una nueva forma cristalina B y C de hidratos de la sal de rosuvastatina de calcio, y el proceso para su preparación. El patrón PXRD descrito de la forma C es similar al descrito para la forma amorfa de rosuvastatina de calcio.

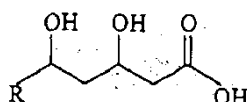
La publicación internacional WO 2006/136407 describe una forma amorfa pura de rosuvastatina de calcio que tiene pureza en HPLC de más del 99,9 % y que está libre de cualquier traza de impurezas de metales alcalinos. Dicha patente también describe un proceso para la preparación de rosuvastatina de calcio amorfa, que comprende hacer reaccionar el éster terc-butílico de rosuvastatina con sal de amina orgánica para obtener rosuvastatina de calcio amorfa pura. La publicación internacional WO 2001/60804 también describe un proceso para la preparación de rosuvastatina de calcio amorfa pura a partir del compuesto de sal de amina orgánica.

La publicación internacional WO 2007/000121 describe un proceso para la preparación de sal hemi-calcio de rosuvastatina en estado sólido cristalino o amorfo. El proceso comprende hidrolizar el éster de alquilo o amidas de rosuvastatina y convertir la sal alcalina obtenida en la sal de calcio de rosuvastatina haciéndola reaccionar con una fuente adecuada de calcio en medio acuoso seguido de extracción de la rosuvastatina de calcio en bruto en un disolvente parcialmente miscible con agua, lavado con agua y aislamiento por enfriamiento y filtración o mediante la adición de anti-disolvente y filtración o secado por pulverización en la corriente de gas inerte.

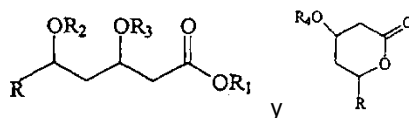
La publicación internacional WO 2007/040940 describe un proceso para la preparación de rosuvastatina diastereoméricamente pura e intermedios.

La publicación internacional WO 2007/041666 describe un proceso para la preparación de rosuvastatina de calcio empleando reacción de Wittig-Horner.

El documento WO-A-03/016317 describe un proceso para preparar una sal de calcio de una estatina que tiene la fórmula:



en la que R representa un radical orgánico, que comprende poner en contacto un derivado éster de la estatina seleccionado entre el grupo que consiste en



con una cantidad suficiente de hidróxido de calcio, donde R₁ es un grupo alquilo C₁₋₈, y R₂, R₃ y R₄ representan cada uno independientemente hidrógeno, o el mismo grupo protector hidrolizable o diferente, o R₂ y R₃, junto con el átomo de oxígeno al que están unidos cada uno, forman un grupo protector cíclico hidrolizable.

El documento JP-A-0641114 describe mevalonolactonas útiles como materia prima de producción o intermedio sintético para diversos agentes farmacéuticos, agentes químicos agrícolas, cosméticos, aditivos alimenticios, etc., y su producción.

El documento WO-A-2005/077916 describe sales de amina de rosuvastatina que pueden ser útiles como intermedios en la preparación de sales farmacológicamente aceptables de rosuvastatina. También se proporcionan en este documento procesos para la preparación de sales de amina de rosuvastatina y procesos para convertir sales de amina de rosuvastatina en sales farmacéuticamente aceptables de rosuvastatina.

Es deseable, por lo tanto, proporcionar un proceso eficaz para la preparación de estatinas que mejora la rentabilidad empleando reactivos menos caros y sea más productivo en comparación con los procesos conocidos.

La presente invención proporciona un proceso nuevo y ventajoso para la preparación de sal de calcio de estatinas que resuelve el problema de solubilidad del compuesto en un metanol acuoso y da un sólido de flujo libre de sal de calcio. La presente invención usa acetato de calcio en lugar de cloruro de calcio, de modo que el subproducto es acetato sódico, que es muy soluble en agua. El compuesto así obtenido es generosamente soluble en metanol.

La presente invención proporciona un proceso que implica menor cantidad de etapas, sin aislamiento de intermedio, es ecológico, fácil de aumentar de escala y comercialmente viable para la preparación de estatinas y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

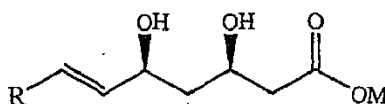
Desventajas de los procesos de la técnica anterior:

- Uso de reactivos peligrosos como trihaluros de fósforo u oxihaluros de fósforo.
- Uso de base fuerte como LDA/n-BuLi seguido de uso de Na/Hg en reacciones de olefinación clásica de Julia, que son de naturaleza altamente pirofórica, por tanto, no son recomendadas para aumento a escala comercial.

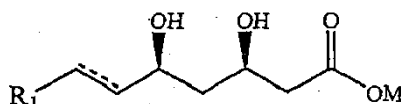
- Uso de base fuerte como LDA/n-BuLi en reacciones de olefinación modificada de Julia, que son de naturaleza altamente pirofórica, por tanto, no son recomendadas para aumento a escala comercial.
 - Los compuestos quirales de sulfona de diol que se preparan según el procedimiento dado en la patente de Estados Unidos 6875867 son intermediarios inestables.
- 5
- Mala solubilidad de la sal de calcio del compuesto de fórmula-1 en un metanol acuoso.
 - El contenido de isómero Z es alto en la rosuvastatina de calcio preparada según la técnica anterior.

Breve descripción de la invención

- 10 La presente invención proporciona nuevos procesos para la preparación de estatinas y sus compuestos de sal farmacéuticamente aceptables de fórmula general-1 como se describe en las reivindicaciones 1 a 5, y procesos para la preparación de dihidroxiácidos olefínicos y sus compuestos de sal farmacéuticamente aceptables de fórmula general-2 como se describe en las reivindicaciones 7 a 10.



Fórmula-1



Fórmula-2

20 El primer aspecto descrito en este documento es proporcionar síntesis en un recipiente para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables representadas por la fórmula general-1, que comprende las siguientes etapas

- 25 a) Hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula general-3 con un compuesto de aldehído de fórmula-4 en presencia de una base alcalina adecuada en un disolvente adecuado para dar un producto condensado, que por reacción in-situ con un ácido adecuado en un disolvente acuoso adecuado seguido de hidrólisis básica del producto obtenido en disolvente acuoso adecuado, después tratamiento con amina orgánica adecuada en un disolvente adecuado da el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5, seguido de purificación en un
- 30 b) Convertir el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 en su sal farmacéuticamente aceptable de fórmula general-1 por tratamiento del compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 con una base alcalina, opcionalmente aislar el correspondiente compuesto de sal alcalina de fórmula general-6 seguido de tratamiento con sales de metal alcalino o alcalino-térreo en un disolvente adecuado.

35 El segundo aspecto descrito en este documento es proporcionar síntesis en un recipiente para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables representadas por la fórmula general-1, que comprende las siguientes etapas

- 40 a) Hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula general-3 con un compuesto de amida de fórmula general-7 en presencia de una base de metal alcalino y alcalino-térreo en un disolvente aprótico polar adecuado para proporcionar el compuesto de fórmula general-8, hacerlo reaccionar in-situ con ácido adecuado para formar el compuesto de diol de fórmula general-9, que tras tratarlo con base tal como un hidróxido de metal alcalino forma la correspondiente sal de metal alcalino, después tratar adicionalmente con una base de amina orgánica para dar el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5,
- 45 b) Convertir el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 en su sal farmacéuticamente aceptable de fórmula general-1 tratando el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 con una base alcalina, opcionalmente aislar el correspondiente compuesto de sal alcalina de fórmula general-6 seguido de tratamiento con sales de metal alcalino o alcalino-térreo en un disolvente adecuado.

50 El tercer aspecto descrito en este documento es proporcionar síntesis en un recipiente para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables representadas por la fórmula general-1, que comprende las siguientes etapas

- 55 a) Hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula general-3 con un compuesto de aldehído de fórmula-4 en presencia de una base de metal alcalino y alcalino-térreo en un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto condensado, hacerlo reaccionar in-situ con ácido adecuado para dar el compuesto de lactona que se hace reaccionar adicionalmente con amina orgánica adecuada para dar un compuesto de amida de fórmula general-10,

b) Hacer reaccionar el compuesto de amida de fórmula general-10 con una base adecuada seguido de reacción con amina orgánica adecuada para dar un compuesto de amina orgánica de fórmula general-5,

c) Convertir el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 en su sal farmacéuticamente aceptable de fórmula general-1 tratando el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 con una base alcalina, opcionalmente aislar el correspondiente compuesto de sal alcalina de fórmula general-6 seguido de tratamiento con sales de metal alcalino o alcalino-térreo en un disolvente adecuado.

El cuarto aspecto descrito en este documento es proporcionar síntesis en un recipiente para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables representadas por la fórmula general-1, que comprende las siguientes etapas

a) Hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula general-3 con un compuesto de aldehído de fórmula-4 en presencia de una base de metal alcalino y alcalino-térreo en un disolvente aprótico polar adecuado para proporcionar un compuesto de fórmula general-11, hacerlo reaccionar in-situ con ácido adecuado para formar el compuesto de diol de fórmula general-12, que tras tratamiento con una base tal como un hidróxido de metal alcalino forma la correspondiente sal de metal alcalino, después se trata adicionalmente con una base de amina orgánica para dar el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5,

b) Convertir el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 en su sal farmacéuticamente aceptable de fórmula general-1 tratando el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 con una base alcalina, opcionalmente aislar la sal alcalina del correspondiente de fórmula general-6 seguido de tratamiento con las correspondientes sales de metal alcalino o alcalino-térreo en un disolvente adecuado.

El quinto aspecto descrito en este documento es proporcionar un nuevo proceso para la preparación de compuesto de dihidroxi de olefina de fórmula general-2 mediante una olefinación modificada de Julia, que comprende las siguientes etapas

a) Hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula general-13 con un compuesto de aldehído de fórmula general-14 en presencia de una base de metal alcalino y alcalino-térreo en un disolvente aprótico polar adecuado para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula general-15,

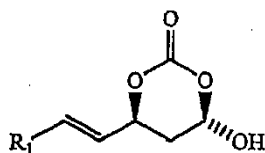
b) El compuesto de olefina de fórmula general-15 puede usarse para formar un inhibidor de la HMG CoA reductasa de dihidroxiácido (o lactama del mismo) sometiendo el compuesto de olefina de fórmula-15 a condiciones ácidas para retirar el acetónido y formar un compuesto de diol, que tras tratamiento con una base tal como un hidróxido de metal alcalino forma la correspondiente sal de metal alcalino, después se trata adicionalmente con una base de amina orgánica para formar el correspondiente compuesto de amina orgánica de fórmula general-16,

c) Convertir el compuesto de amina orgánica de fórmula general-16 en el compuesto de ácido libre de fórmula-21 tratando el compuesto de amina orgánica de fórmula general-6 con un ácido para dar un compuesto ácido de fórmula-21,

d) El doble enlace alquénico en el compuesto ácido de fórmula-21 puede hidrogenarse ($H_2/Pd/C$) para proporcionar el compuesto ácido de alquilo saturado de fórmula-22,

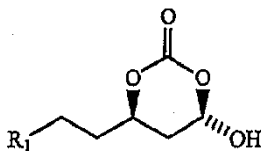
e) Convertir el compuesto dihidroxiácido o su sal de amina orgánica en sus sales farmacéuticamente aceptables de fórmula general-2 tratando el compuesto de amina orgánica de fórmula general-16 o compuesto ácido de fórmula general-21 con una base alcalina seguido de tratamiento con las correspondientes sales de metal alcalino o alcalino-térreo en un disolvente adecuado.

El compuesto de lactona de fórmula 23 puede prepararse



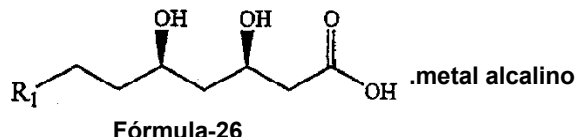
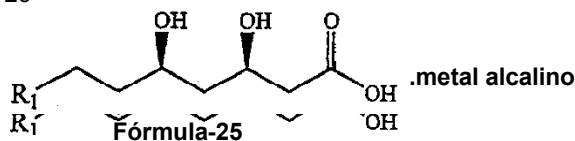
Fórmula-23

tratando el compuesto de olefina de fórmula-15 en condiciones ácidas (por ejemplo, TFA, HCl) para lograr la conversión en el compuesto de lactona de fórmula-23. El derivado saturado del compuesto de lactona de fórmula-23 puede obtenerse por hidrogenación catalítica (Pd/C , Pt/C , $Pd(OH)_2$) del compuesto de fórmula-23 en el compuesto de fórmula-24,



Fórmula-24

Los compuestos de lactona de fórmula-23 y fórmula-24 pueden convertirse en los correspondientes compuestos de diol por saponificación de la fórmula-23 y fórmula-24 con base acuosa para formar los correspondientes compuestos de sal alcalina de fórmula-25 y fórmula-26



El sexto aspecto descrito en este documento es proporcionar un nuevo proceso para la preparación del compuesto dihidroxi de olefina de fórmula general-2 mediante una olefinación modificada de Julia, que comprende las siguientes etapas

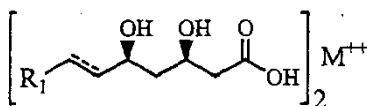
- a) Hacer reaccionar un compuesto de sulfóxido de fórmula general-17 con un compuesto de aldehído de fórmula general-14 en presencia de una base de metal alcalino y alcalino-térreo en un disolvente aprótico polar adecuado para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula general-15,
- b) El compuesto de olefina de fórmula general-15 puede usarse para formar un inhibidor de la HMG CoA reductasa de dihidroxiácido (o lactama del mismo) sometiendo el compuesto de olefina de fórmula general-15 a condiciones ácidas para retirar el acetónido y formar el compuesto de diol, que tras tratamiento con una base tal como un hidróxido de metal alcalino forma la correspondiente sal de metal alcalino, después se trata adicionalmente con una base de amina orgánica para formar el correspondiente compuesto de amina orgánica de fórmula general-16,
- c) Convertir el compuesto de amina orgánica de fórmula general-16 en el compuesto de ácido libre de fórmula-21 tratando el compuesto de amina orgánica de fórmula general-16 con un ácido para dar un compuesto ácido de fórmula-21,
- d) El doble enlace alqueniilo en el compuesto ácido de fórmula-21 puede hidrogenarse ($\text{H}_2/\text{Pd/C}$) para proporcionar el compuesto ácido de alquilo saturado de fórmula-22,
- e) Convertir el compuesto dihidroxiácido o su sal de amina orgánica en sus sales farmacéuticamente aceptables de fórmula general-2 tratando el compuesto de amina orgánica de fórmula general-16 o un compuesto ácido de fórmula general-21 con una base alcalina seguido de tratamiento con las correspondientes sales de metal alcalino o alcalino-térreo en un disolvente adecuado.

El séptimo aspecto descrito en este documento es proporcionar un nuevo proceso para preparar nuevos compuestos de sulfona y sulfóxido que tienen fórmula general-13 y fórmula general-17, que comprende las siguientes etapas

- a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula general-18 con un compuesto de tiol de fórmula general-19 en presencia de una base adecuada con o sin un disolvente adecuado para proporcionar un nuevo compuesto de sulfuro de fórmula general-20,
- b) Y oxidar el compuesto de sulfuro de fórmula-20 con un agente oxidante en presencia de un catalizador apropiado en un disolvente adecuado, para proporcionar un nuevo compuesto de sulfona de fórmula general-13 y el compuesto de sulfóxido de fórmula-17 puede prepararse por oxidación controlada de sulfuro.

El octavo aspecto descrito en este documento es proporcionar un nuevo proceso para la preparación de sal de calcio de compuestos de estatina de fórmula general-1 y compuestos de fórmula general-2, que comprende las siguientes etapas

- a) Convertir el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula general-5 o fórmula general-16 en su correspondiente sal alcalina por tratamiento con base alcalina,
- b) Ajustar el pH de la mezcla de reacción a 8,0 a 9,2 evaporando el disolvente que contiene amina orgánica en atmósfera de nitrógeno seguido de la extracción o extrayendo la amina orgánica con un disolvente adecuado o añadiendo un ácido,
- c) Añadir la fase acuosa de la mezcla de reacción a una fuente de calcio para dar el compuesto de sal de calcio de flujo libre de fórmula general-1 o fórmula general-2,

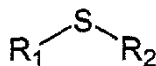


Fórmula-2

en la que M es calcio y R₁ se define como anteriormente.

Además, de acuerdo con la presente invención, los siguientes intermedios preparados por el proceso de la invención son compuestos nuevos:

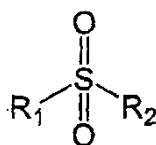
1. Compuestos de sulfuro de fórmula general-20



Fórmula-20

en la que R₁ es como se ha definido anteriormente y está unido a un átomo de azufre con un grupo metileno y R₂ es como se ha definido anteriormente.

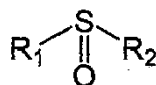
2. Compuestos de sulfona de fórmula general-13



Fórmula-13

en la que R₁ es como se ha definido anteriormente que está unido a un átomo de azufre con un grupo metileno (-CH₂-) y R₂ es como se ha definido anteriormente.

3. Compuestos de sulfóxido de fórmula general-13



Fórmula-17

en la que R₁ es como se ha definido anteriormente que está unido a un átomo de azufre con un grupo metileno (-CH₂-) y R₂ es como se ha definido anteriormente.

Ventajas de la presente invención:

- No se usan reactivos pirofóricos en la presente invención.
- Uso de bases simples como carbonato potásico, carbonato sódico en lugar de usar LDA/n-BuLi/LiHMDS/NaHMDS.
- Los compuestos de sulfona que se preparan según la presente invención son estables.
- Los rendimientos están por encima del 80 % para todas las fases de la presente invención.
- El compuesto de sal de calcio de fórmula (1a) es generosamente soluble en un metanol acuoso.
- Los compuestos de sal de calcio de estatinas preparados por la presente invención son sólidos de flujo libre.
- Proporciona proceso en un recipiente para la preparación de estatinas.
- Proporciona un nuevo proceso que usa nuevos intermedios de amida.
- El nivel de impureza de isómero Z es cero en la rosuvastatina de calcio obtenida por la presente invención.
- La presente invención es simple y rentable.

Breve descripción de los dibujos:

Figura-1: Ilustra el patrón de difracción de polvo de rayos X de terc-butilamina de rosuvastatina.

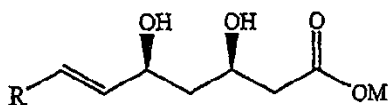
Figura-2: Ilustra el patrón de difracción de polvo de rayos X de rosuvastatina de calcio amorfa.

Descripción detallada de la invención:

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un nuevo proceso para la preparación de inhibidores de la HMG CoA reductasa de dihidroxiácido quiral que son útiles como agentes anti-colesterol como se describe a continuación en este documento.

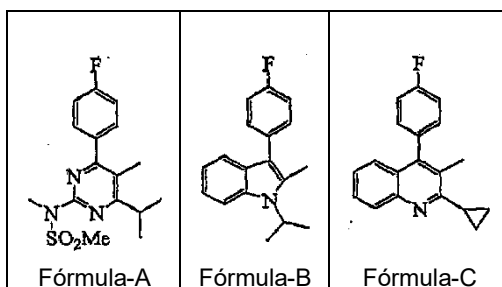
La presente invención proporciona nuevos procesos para la preparación de estatinas y sus compuestos de sal farmacéuticamente aceptables de fórmula general-1 como se describe en las reivindicaciones 1 a 5, y procesos para

la preparación de dihidroxiácidos olefinicos y sus compuestos de sal farmacéuticamente aceptables de fórmula general-2 como se describe en las reivindicaciones 7 a 10,

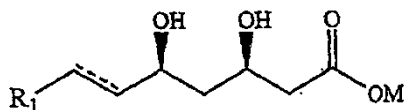


Fórmula-1

en la que R es un anclaje o resto hidrófobo de un inhibidor de la HMG CoA reductasa y se selecciona entre las siguientes fórmulas A/B/C,

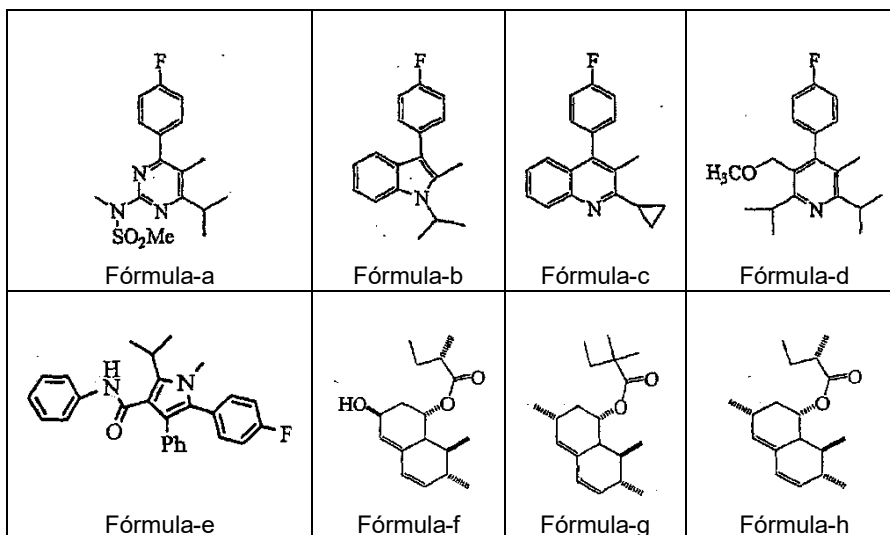


en las que M es H, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, en las que a partir de ahora en este documento, los compuestos anteriores de fórmula A, B y C se mencionan como 'R',



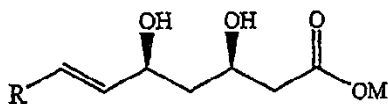
Fórmula-2

en la que R₁ es un anclaje o resto hidrófobo de un inhibidor de la HMG CoA reductasa y se selecciona entre las siguientes fórmulas a/b/c/d/e/f/g/h,



en las que '—' indica un enlace sencillo o doble y M es H, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, en las que, a partir de ahora en este documento, los compuestos anteriores de fórmula (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) y (h) se mencionan como 'R₁'.

El primer aspecto descrito en este documento es proporcionar síntesis en un recipiente para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables representadas por la fórmula general-1,

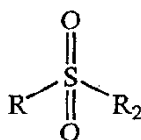


Fórmula-1

en la que M es H, Na⁺, K⁺, Mg⁺², Ca⁺² y R se define como anteriormente,

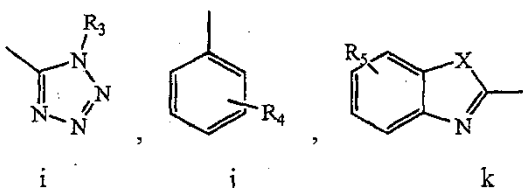
Que comprende las siguientes etapas

- 5 a) Hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula general-3



Fórmula-3

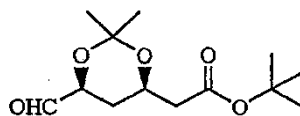
- 10 En la que R se define como anteriormente que está unido a un átomo de azufre con un grupo metileno (-CH₂-) y R₂ es



En las que

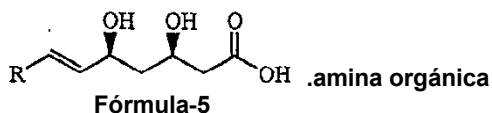
- 15 R₃ es alquilo, arilo, arilalquilo o cicloalquilo,
R₄ es H, alquilo, arilo, arilalquilo, CF₃, halo o NO₂
R₅ es H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, monohaloalquilo, dihaloalquilo y
20 X es O, N-H, N-alquilo o S;

con un compuesto de aldehído de fórmula-4



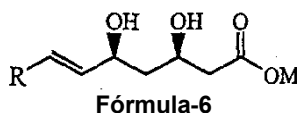
Fórmula-4

- 25 en presencia de una base de metal alcalino y alcalino-térreo tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, y carbonato de cesio, preferiblemente carbonato potásico, en un disolvente aprótico polar adecuado como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y/o tolueno y/o mezclas de los mismos, preferiblemente dimetilsulfóxido, para dar un producto condensado, que se
30 hace reaccionar in-situ con ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado como acetonitrilo acuoso seguido de hidrólisis básica del producto obtenido en acetonitrilo acuoso, que se hace reaccionar adicionalmente con una base de amina orgánica adecuada en un disolvente adecuado para dar el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 seguido de la purificación en disolventes alcohólicos adecuados como metanol, etanol y alcohol isopropílico y/o acetonitrilo y/o mezclas de los mismos para dar el compuesto de amina orgánica puro de
35 fórmula general-5,



Fórmula-5

- 40 en la que la amina orgánica se selecciona entre metilamina, etilamina, terc-butilamina, diisopropilamina, diciclohexilamina, isobutilamina, n-butilamina, (+/-) 2-butilamina, feniletilamina, morfolina y pirrolidina,
b) Convertir el correspondiente compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 en sus sales farmacéuticamente aceptables de fórmula general-1 tratando el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula
45 general-5 con una base alcalina tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio y ajustar el pH de la mezcla de reacción a 9,1 extrayendo el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula general-5 con acetato de terc-butilo por destilación directa de la mezcla de reacción,
c) Opcionalmente aislar la sal alcalina del correspondiente compuesto de fórmula general-6,

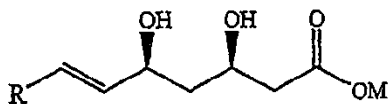


Fórmula-6

en la que M es Na^+ , K^+ ,

d) Añadir la fase acuosa de la mezcla de reacción o una solución acuosa del compuesto aislado de sal alcalina de fórmula general-6 a una solución de cloruro de calcio o acetato de calcio en un disolvente adecuado tal como agua.

El segundo aspecto descrito en este documento es proporcionar una síntesis en un recipiente para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables representadas por la fórmula general-1

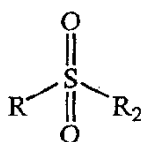


Fórmula-1

en la que M es H, Na^+ , K^+ , Mg^{+2} , Ca^{+2} y R se define como anteriormente,

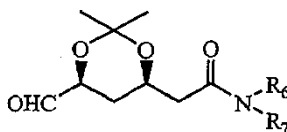
Que comprende las siguientes etapas

a) Hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula general-3



Fórmula-3

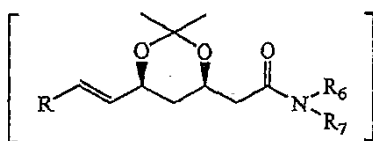
En la que R se define como anteriormente que está unido a un átomo de azufre con un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) y R_2 se define como anteriormente, con un compuesto de amida de fórmula general-7



Fórmula-7

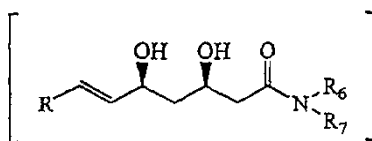
En la que R_6 y R_7 son alquilo o cicloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ de cadena lineal o ramificada o cicloalquilo con un heteroátomo,

en presencia de una base de metal alcalino y alcalino-térreo tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, y carbonato de cesio, preferiblemente carbonato potásico, en un disolvente aprótico polar adecuado como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida o mezclas de los mismos, preferiblemente dimetilsulfóxido, para proporcionar el compuesto de fórmula general-8,



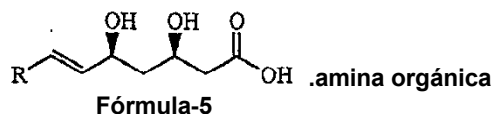
Fórmula-8

que se hace reaccionar in-situ con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico en un disolvente adecuado para dar el compuesto de diol de fórmula general-9,



Fórmula-9

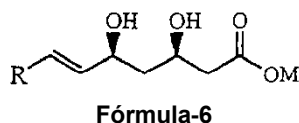
que tras tratamiento con una base alcalina tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio forma la correspondiente sal alcalina, después se trata adicionalmente con una base de amina orgánica adecuada para dar compuesto de amina orgánica de fórmula general-5,



en la que la amina orgánica se selecciona entre metilamina, etilamina, terc-butilamina, diisopropilamina, diciclohexilamina, isobutilamina, n-butilamina, (+/-) 2-butilamina, feniletilamina, morfolina y pirrolidina,

b) Convertir el correspondiente compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 en su sal farmacéuticamente aceptable de fórmula general-1 tratando el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 con una base alcalina tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio y ajustar el pH de la mezcla de reacción a 9,1 extrayendo el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula general-5 con acetato de terc-butilo o por destilación directa de la mezcla de reacción,

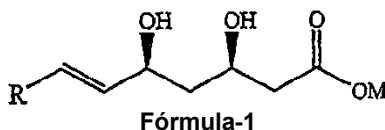
c) Opcionalmente aislar el correspondiente compuesto de sal alcalina de fórmula general-6,



en la que M es Na⁺, K⁺,

d) Añadir la fase acuosa de la mezcla de reacción o una solución acuosa de compuesto aislado de sal alcalina de fórmula general-6 a una solución de cloruro de calcio o acetato de calcio en un disolvente adecuado tal como agua.

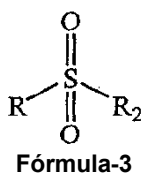
El tercer aspecto descrito en este documento es proporcionar síntesis en un recipiente para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables representadas por la fórmula general-1



en la que R se define como anteriormente y M es H, Na⁺, K⁺, Mg⁺², Ca⁺²,

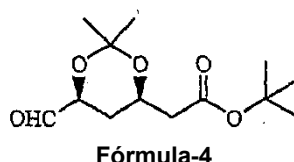
Que comprende las siguientes etapas

a) Hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula general-3

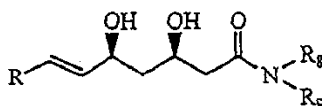


En la que R se define como anteriormente que está unido a un átomo de azufre con un grupo metileno (-CH₂-) y R₂ se define como anteriormente,

Con un compuesto de aldehído de fórmula-4

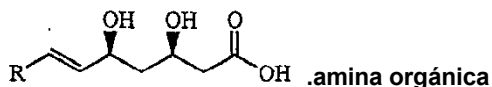


en presencia de una base de metal alcalino y alcalino-térreo tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, y carbonato de cesio, preferiblemente carbonato potásico, en un disolvente aprótico polar adecuado como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida o mezclas de los mismos, preferiblemente dimetilsulfóxido, para proporcionar un compuesto condensado, que se hace reaccionar in-situ con ácido trifluoroacético para dar el compuesto de lactona, que se hace reaccionar adicionalmente con una amina orgánica adecuada para dar un compuesto de amida de fórmula general-10

**Fórmula-10**

En la que R_8 y R_9 son alquilo o cicloalquilo C_1 - C_{10} de cadena lineal o ramificada o cicloalquilo con un heteroátomo,

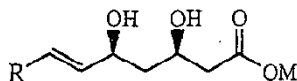
b) Hacer reaccionar el compuesto de amida de fórmula general-10 con una base alcalina tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio, seguido de tratamiento con una base de amina orgánica adecuada para dar el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5,

**Fórmula-5**

en la que la amina orgánica se selecciona entre metilamina, etilamina, terc-butilamina, diisopropilamina, diciclohexilamina, isobutilamina, n-butilamina, (+/-) 2-butilamina, morfolina y pirrolidina,

c) Convertir el correspondiente compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 en sus sales farmacéuticamente aceptables de fórmula general-1 tratando el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula general-5 con una base alcalina tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio y ajustar el pH de la mezcla de reacción a 9,1 extrayendo el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula general-3 con acetato de terc-butilo o por destilación directa de la mezcla de reacción,

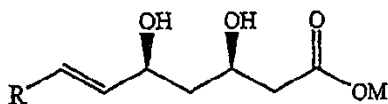
d) Opcionalmente asilar el correspondiente compuesto de sal alcalina de fórmula general-6,

**Fórmula-6**

en la que M es Na^+ , K^+ ,

e) Añadir la fase acuosa de la mezcla de reacción o una solución acuosa de compuesto aislado de sal alcalina de fórmula general-6 a una solución de cloruro de calcio o acetato de calcio en un disolvente adecuado tal como agua.

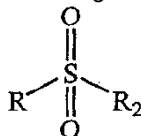
El cuarto aspecto descrito en este documento es proporcionar síntesis en un recipiente para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables representadas por la fórmula general-1,

**Fórmula-1**

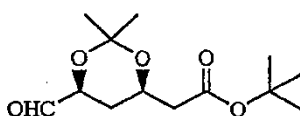
en la que M es H, Na^+ , K^+ , Mg^{+2} , Ca^{+2} y R se define como anteriormente,

Que comprende las siguientes etapas

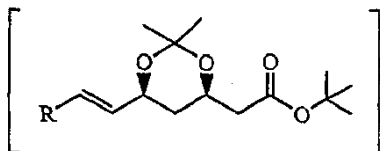
a) Hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula general-3

**Fórmula-3**

En la que R se define como anteriormente que está unido al átomo de azufre con un grupo metileno ($-CH_2-$) y R_2 se define como anteriormente, con un compuesto de aldehído de fórmula-4

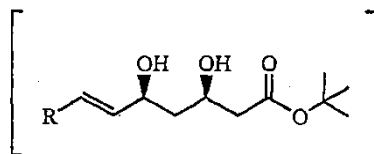
**Fórmula-4**

en presencia de una base de metal alcalino y alcalino-térreo tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, y carbonato de cesio, preferiblemente carbonato potásico, en un disolvente aprótico polar adecuado como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida o mezclas de los mismos, preferiblemente dimetilsulfóxido, para proporcionar el compuesto de fórmula general-11,



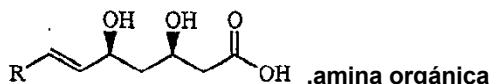
Fórmula-11

que se hace reaccionar in-situ con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico, en un disolvente adecuado para dar los compuestos de diol de fórmula general-12,



Fórmula-12

que tras tratamiento con una base alcalina tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio forma la correspondiente sal de base alcalina, después se trata adicionalmente con una base de amina orgánica adecuada para dar el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5,

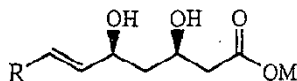


Fórmula-5

en la que la amina orgánica se selecciona entre metilamina, etilamina, terc-butilamina, diisopropilamina, dicitclohexilamina, isobutilamina, n-butilamina, (+/-) 2-butilamina, feniletilamina, morfolina y pirrolidina,

b) Convertir el correspondiente compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 en sus sales farmacéuticamente aceptables de fórmula general-1 tratando el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 con una base alcalina tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio y ajustar el pH de la mezcla de reacción a 9,1 extrayendo el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula general-5 con acetato de terc-butilo o por destilación directa de la mezcla de reacción,

c) Opcionalmente aislar el correspondiente compuesto de sal alcalina de fórmula general-6,



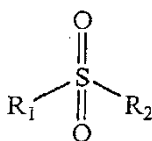
Fórmula-6

en la que M es Na⁺, K⁺,

d) Añadir la fase acuosa de la mezcla de reacción o una solución acuosa de compuesto aislado de sal alcalina de fórmula general-6 a una solución de cloruro de calcio o acetato de calcio en un disolvente adecuado tal como agua.

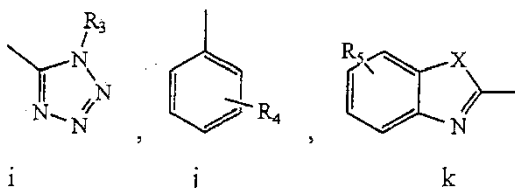
El quinto aspecto descrito en este documento es proporcionar un nuevo proceso para la preparación de compuesto dihidroxi olefínico de fórmula general-2 mediante una olefinación modificada de Julia, que comprende las siguientes etapas

a) Hacer reaccionar un compuesto de sulfona de fórmula general-13



Fórmula-13

En la que R_1 se define como anteriormente que está unido a un átomo de azufre con un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) y R_2 es



En las que

R_3 es alquilo, arilo, arilalquilo o cicloalquilo,

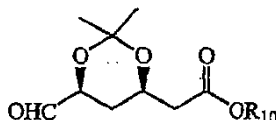
R_4 es H, alquilo, arilo, arilalquilo, CF_3 , halo o NO_2 ,

R_5 es H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, monohaloalquiloxi, dihaloalquiloxi y

X es O, N-H, N-alquilo o S;

en las que a partir de ahora en este documento los compuestos anteriores de general formula (i), (j) y (k) se mencionan como ' R_2 ',

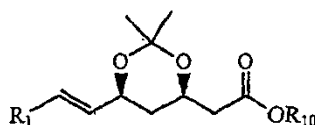
con un compuesto de aldehído de fórmula general-14



Fórmula-14

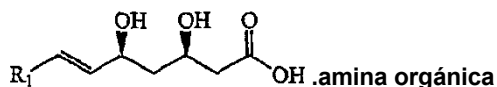
en la que R_{10} es alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, arilo o carbonilbenciloxi (cbz), preferiblemente alquilo, más preferiblemente terc-butilo,

en presencia de una base de metal alcalino y alcalino-térreo tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, y carbonato de cesio, preferiblemente carbonato de cesio, en un disolvente aprótico polar adecuado como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida o mezclas de los mismos, preferiblemente dimetilsulfóxido, para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula general-15,



Fórmula-15

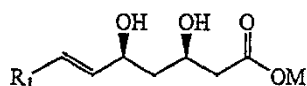
b) El compuesto de olefina de fórmula general-15 puede usarse para forma un inhibidor de la HMG CoA reductasa de dihidroxiácido sometiendo el compuesto de olefina de fórmula-15 a condiciones ácidas tal como usando ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico para retirar el acetónido y formar el compuesto de diol, que tras tratamiento con una base alcalina tal como hidróxido sódico forma la correspondiente sal de sodio, después se trata adicionalmente con una base de amina orgánica adecuada para dar el compuesto de amina orgánica de fórmula-16,



Fórmula-16

en la que la amina orgánica se selecciona entre metilamina, etilamina, terc-butilamina, diisopropilamina, diciclohexilamina, isobutilamina, n-butilamina, (+/-) 2-butilamina, feniletilamina, morfolina y pirrolidina,

c) Convertir el correspondiente compuesto de amina orgánica de fórmula general-16 en sus sales farmacéuticamente aceptables de fórmula general-2 tratando el compuesto de amina orgánica de fórmula general-16 con una base alcalina tal como hidróxido sódico, seguido de tratamiento con las correspondientes sales de metal alcalino o alcalino-térreo como cloruro de calcio, acetato de calcio, hidróxido sódico, hidróxido potásico en un disolvente adecuado tal como agua.

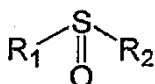


Fórmula-2

en la que M es H, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺ y R₁ se define como anteriormente.

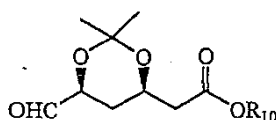
El sexto aspecto descrito en este documento es proporcionar un nuevo proceso para la preparación de compuesto dihidroxi de olefina de fórmula-2 mediante una olefinación modificada de Julia, que comprende las siguientes etapas

a) Hacer reaccionar el compuesto de sulfóxido de fórmula general-17



Fórmula-17

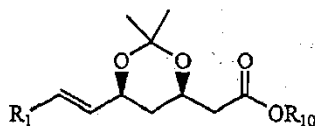
con un compuesto de aldehído de fórmula general-14



Fórmula-14

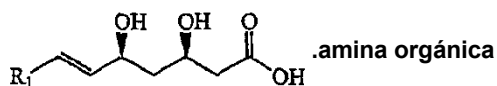
en la que R₁₀ es alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, arilo o carbonilbenciloxi (cbz), preferiblemente alquilo, más preferiblemente terc-butilo,

en presencia de una base fuerte como bases de amida tales como bis(trimetil silil)amida sódica, bis(trimetil silil)amida potásica, bis(trimetil silil)amida de litio en un disolvente aprótico polar adecuado como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida o mezclas de los mismos, preferiblemente dimetilsulfóxido para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula general-15,



Fórmula-15

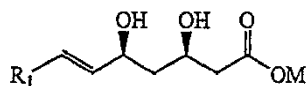
b) El compuesto de olefina de fórmula general-15 puede usarse para formar un inhibidor de la HMG CoA reductasa de dihidroxiácido sometiendo el compuesto de olefina de fórmula general-15 a condiciones ácidas tal como usando ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético para retirar el acetónido y formar el compuesto de diol, que tras tratamiento con una base alcalina tal como hidróxido sódico forma la correspondiente sal de sodio, después se trata adicionalmente con un compuesto de base de amina orgánica adecuada para dar el compuesto de amina orgánica de fórmula general-16,



Fórmula-16

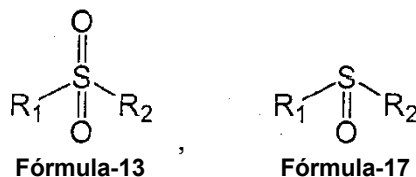
en la que la amina orgánica se selecciona entre metilamina, etilamina, terc-butilamina, diisopropilamina, dicitclohexilamina, isobutilamina, n-butilamina, (+/-) 2-butilamina, feniletilamina, morfolina y pirrolidina,

c) Convertir el correspondiente compuesto de amina orgánica de fórmula general-16 en sus sales farmacéuticamente aceptables de fórmula general-2 tratando el compuesto de amina orgánica de fórmula general-16 con una base alcalina tal como hidróxido sódico, seguido de tratamiento con las correspondientes sales de metal alcalino o alcalino-térreo como cloruro de calcio, acetato de calcio, hidróxido sódico, en un disolvente adecuado tal como agua,



Fórmula-2

en la que M es H, Na⁺, K⁺, Mg⁺², Ca⁺² y R₁ se define como anteriormente.
El séptimo aspecto descrito en este documento es proporcionar un proceso para la preparación de un nuevo compuesto de sulfona de fórmula general-13 y el compuesto derivado de sulfóxido de fórmula general-17,



En las que R₁ se define como anteriormente que está unido a un átomo de azufre con un grupo metileno (-CH₂-) y R₂ se define como anteriormente,

que comprende las siguientes etapas

a) Tratar una solución del compuesto de fórmula general-18

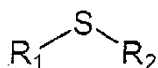


En la que L es un grupo saliente tal como halógeno, trifluorometanosulfonilo, metanosulfonilo, preferiblemente halógeno, más preferiblemente bromo, y R₁ se define como anteriormente que está unido a un grupo saliente con un grupo metileno (-CH₂-), con un compuesto de tiol de fórmula general-19



en la que R₂ se define como anteriormente,

en presencia de una base adecuada como hidróxido sódico con o sin un disolvente adecuado, un disolvente adecuado seleccionado entre disolventes de cloro como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, disolventes ceto como acetona, 2-butanona, metil isobutil cetona, metil etil cetona, disolventes de éster como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de terc-butilo, disolventes polares como dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, agua o mezclas de los mismos, preferiblemente disolventes ceto, más preferiblemente acetona, para proporcionar un nuevo compuesto de sulfuro de fórmula-20

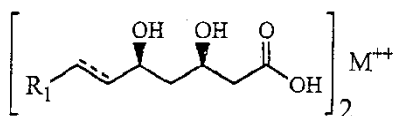


Fórmula-20

en la que R₁ se define como anteriormente que está unido a un átomo de azufre con un grupo metileno (-CH₂-) y R₂ se define como anteriormente,

b) Y oxidar un compuesto de sulfuro de fórmula-20 con un agente oxidante como ácido metacloroperbenzoico, hipoclorito sódico, peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de terc-butilo, hidroperóxido de cumeno, preferiblemente peróxido de hidrógeno, en presencia de un catalizador apropiado como molibdato de amonio en un sistema de una fase o bifásico en un disolvente adecuado seleccionado entre disolventes alcohólicos como metanol, 2-propanol, etanol, disolventes de cloro como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o mezclas de los mismos, preferiblemente disolventes de cloro, más preferiblemente cloruro de metileno, para proporcionar el nuevo compuesto de sulfona de fórmula general-13 y puede prepararse un nuevo compuesto de sulfóxido de fórmula-17 por oxidación controlada de sulfuro.

El octavo aspecto descrito en este documento es proporcionar un nuevo proceso para la preparación de compuesto de sal de calcio de fórmula general-1 y fórmula general-2,



Fórmula-2

En la que M es calcio y R₁ se define como anteriormente,
Que comprende las siguientes etapas

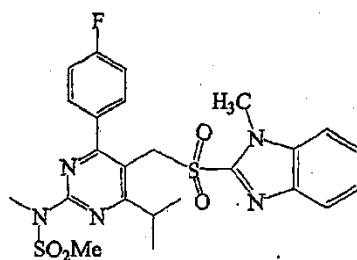
a) Convertir el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula general-5 o fórmula-16 en su sal de sodio por tratamiento con hidróxido sódico,

b) Ajustar el pH de la mezcla de reacción a 8,0 a 9,2 evaporando el disolvente que contiene amina orgánica en atmósfera de nitrógeno seguido de extracción de la mezcla de reacción con un disolvente adecuado tal como disolventes de éster como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de terc-butilo, o extrayendo la amina orgánica con un disolvente adecuado como disolventes de éster tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de terc-butilo, preferiblemente acetato de terc-butilo, para retirar la amina orgánica o añadiendo un ácido como ácido clorhídrico,

c) Añadir la fase acuosa de la mezcla de reacción a la fuente de calcio como cloruro de calcio o acetato de calcio en un disolvente adecuado como agua para dar el compuesto de sal de calcio de flujo libre de fórmula general-1 o fórmula-2 respectivamente.

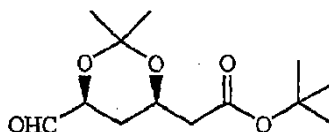
Se proporciona una síntesis preferida en un recipiente para la preparación de compuesto de sal de rosuvastatina de calcio de fórmula-1A, que comprende las siguientes etapas

a) Hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula-3A



Fórmula-3A

Con un compuesto de aldehído de fórmula-4



Fórmula-4

en presencia de una base de metal alcalino y alcalino-térreo tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, y carbonato de cesio, preferiblemente carbonato potásico, en un disolvente aprótico polar adecuado como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y/o tolueno y/o mezclas de los mismos, preferiblemente dimetilsulfóxido, para dar un producto condensado, que se hace reaccionar in-situ con ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado como acetonitrilo acuoso, seguido de hidrólisis básica del producto obtenido en acetonitrilo acuoso que se hace reaccionar adicionalmente con una base de amina orgánica adecuada como terc-butilamina en un disolvente adecuado como acetonitrilo para dar el compuesto de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A, seguido de la purificación en un disolvente de alcohol adecuado como metanol, etanol y alcohol isopropílico y/o acetonitrilo y/o mezclas de los mismos, preferiblemente en una mezcla de acetonitrilo y alcohol isopropílico, para dar el compuesto puro de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A,

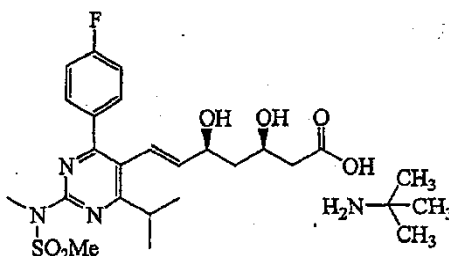
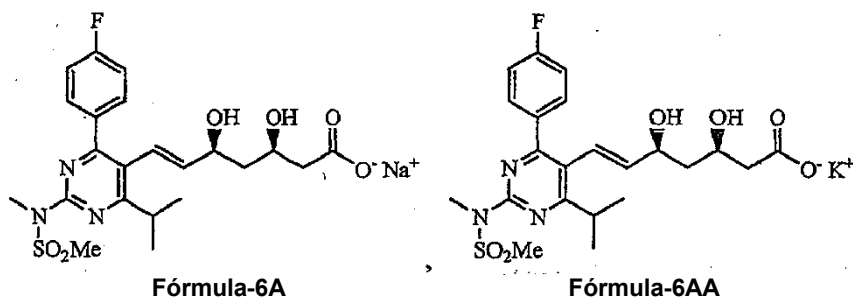


Figura-5A

b) Convertir el compuesto de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A en su compuesto de sal de calcio de fórmula-1A tratando el compuesto de terc-butilamina de fórmula-5A con una base alcalina tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio, preferiblemente hidróxido sódico o hidróxido potásico, y ajustar el pH de la mezcla de reacción a 9,1 extrayendo el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula-5A con acetato de terc-butilo o por destilación directa,

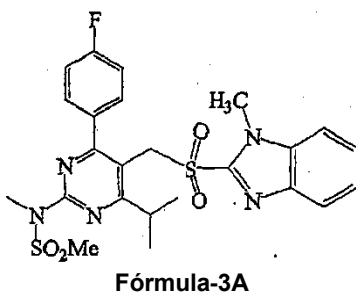
c) Opcionalmente aislar el correspondiente compuesto de sal sódica o potásica de rosuvastatina de fórmula-6A o 6AA,



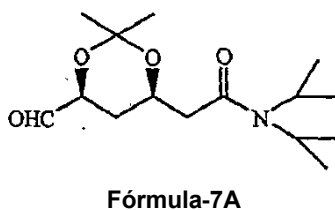
- 5 d) Añadir la fase acuosa de la mezcla de reacción o una solución acuosa de sal de rosuvastatina de sodio o potasio a una solución de cloruro de calcio o acetato de calcio en un disolvente adecuado tal como agua.

Se proporciona una síntesis preferida en un recipiente para la preparación de compuesto de sal de rosuvastatina de calcio de fórmula-1A, que comprende las siguientes etapas

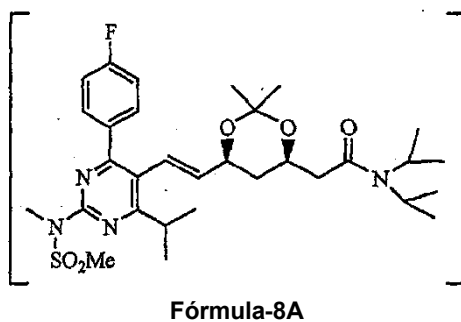
- 10 a) Hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula-3A



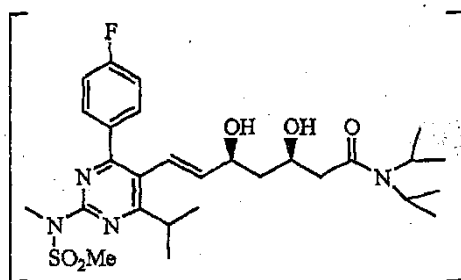
15 Con un compuesto de amida de fórmula-7A



20 en presencia de una base de metal alcalino y alcalino-térreo tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, y carbonato de cesio, preferiblemente carbonato potásico, en un disolvente aprótico polar adecuado como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida o mezclas de los mismos, preferiblemente dimetilsulfóxido, para proporcionar el compuesto de fórmula general-8A,

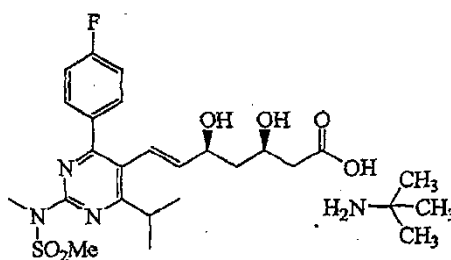


30 que se hace reaccionar in-situ con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico, en un disolvente adecuado para dar el compuesto de diol de fórmula general-9A,



Fórmula-9A

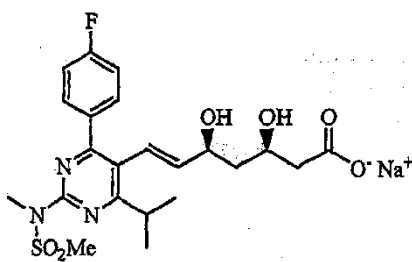
que tras tratamiento con una base alcalina tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio forma la correspondiente sal alcalina, después se trata adicionalmente con una base de amina orgánica como n-butilamina, isobutilamina, (+/-) 2-butilamina, terc-butilamina, preferiblemente terc-butilamina, para dar el compuesto de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A,



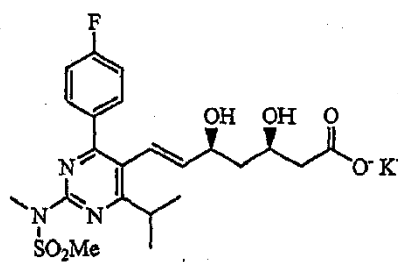
Fórmula-5A

b) Convertir el compuesto de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A en su compuesto de rosuvastatina de calcio de fórmula-1A tratando el compuesto de terc-butilamina de fórmula-5A con una base alcalina tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio, preferiblemente hidróxido sódico o hidróxido potásico, y ajustar el pH de la mezcla de reacción de 9,1 extrayendo el compuesto de sal de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A con acetato de terc-butilo o por destilación directa,

c) Opcionalmente aislar el correspondiente compuesto de sal sódica o potásica de rosuvastatina de fórmula-6A o 6AA,



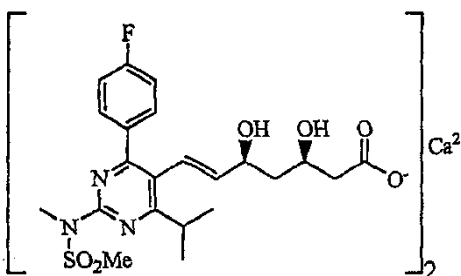
Fórmula-6A



Fórmula-6AA

d) Añadir la fase acuosa de la mezcla de reacción o una solución acuosa de sal sódica o potásica de rosuvastatina a una solución de cloruro de calcio o acetato de calcio en un disolvente adecuado tal como agua.

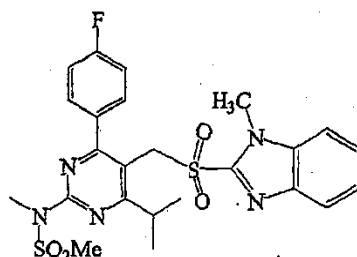
Se proporciona una síntesis preferida en un recipiente para la preparación de compuesto de sal de rosuvastatina de calcio de fórmula-1A



Fórmula-1A

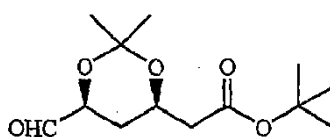
que comprende las siguientes etapas

a) Hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula-3A



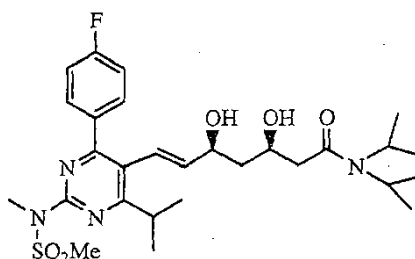
Fórmula-3A

Con un compuesto de aldehído de fórmula-4



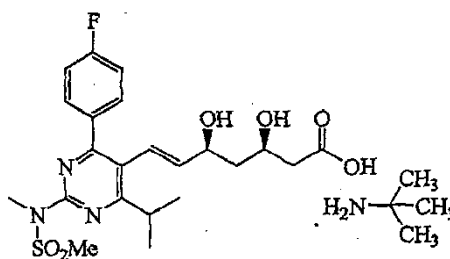
Fórmula-4

en presencia de una base de metal alcalino y alcalino-térreo tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, y carbonato de cesio, preferiblemente carbonato potásico, en un disolvente aprótico polar adecuado como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida o mezclas de los mismos, preferiblemente dimetilsulfóxido, para proporcionar un compuesto condensado, que se hace reaccionar in-situ con ácido trifluoroacético para dar el compuesto de lactona, que se hace reaccionar in-situ adicionalmente con diisopropilamina para dar el compuesto de diisopropilamida de fórmula-10A,



Fórmula-10A

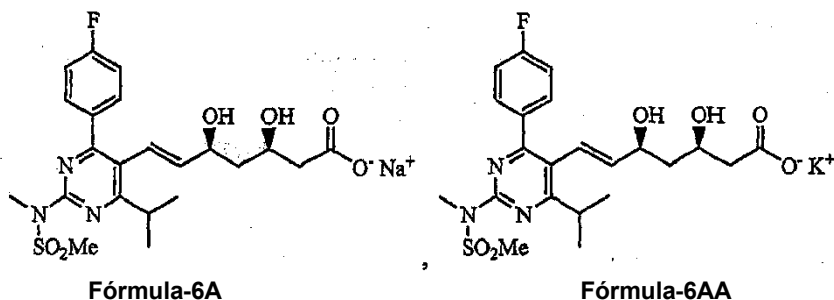
b) Hacer reaccionar el compuesto de diisopropilamida de fórmula-10A con una base alcalina tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio, seguido de tratamiento con una base de amina orgánica como n-butilamina, isobutilamina, (+/-) 2-butilamina, terc-butilamina, preferiblemente terc-butilamina, para dar el compuesto de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A,



Fórmula-5A

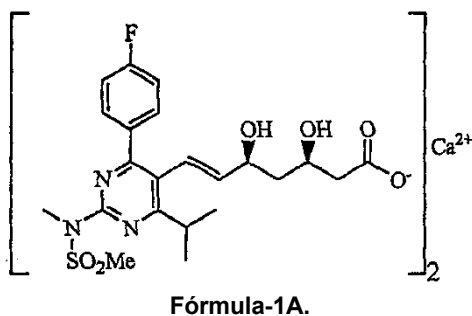
c) Convertir el compuesto de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A en el compuesto de sal de rosuvastatina de calcio de fórmula-1A tratando el compuesto de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A con una base alcalina tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio, preferiblemente hidróxido sódico o hidróxido potásico, y ajustar el pH de la mezcla de reacción de 9,1 extrayendo la terc-butilamina de rosuvastatina con acetato de terc-butilo o por destilación directa,

d) Opcionalmente aislar el correspondiente compuesto de sal sódica o potásica de rosuvastatina compuesto de fórmula-6A o 6AA,



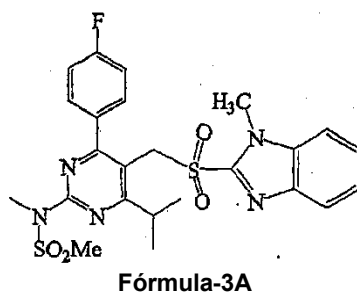
e) Añadir la fase acuosa de la mezcla de reacción o una solución acuosa de sal sódica o potásica de rosuvastatina a una solución de cloruro de calcio o acetato de calcio en un disolvente adecuado tal como agua.

Se proporciona una síntesis preferida en un recipiente para la preparación de compuesto de sal de rosuvastatina de calcio de fórmula-1A

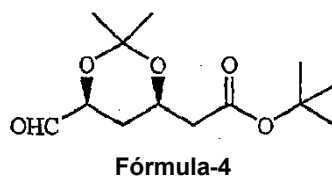


La síntesis en un recipiente para la preparación del compuesto de rosuvastatina de calcio de fórmula-1A comprende las siguientes etapas

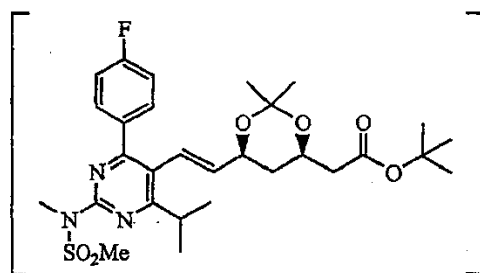
a) Hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula-3A



Con un compuesto de aldehído de fórmula-4

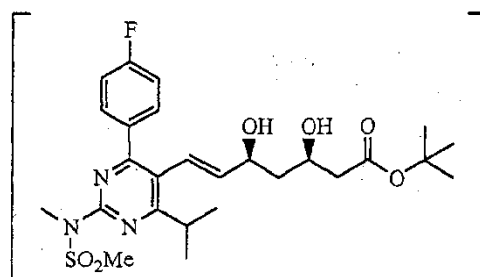


en presencia de una base de metal alcalino y/o alcalino-térreo tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, y carbonato de cesio, preferiblemente carbonato potásico, en un disolvente aprótico polar adecuado como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida o mezclas de los mismos, preferiblemente dimetilsulfóxido, para proporcionar el compuesto de fórmula-11A



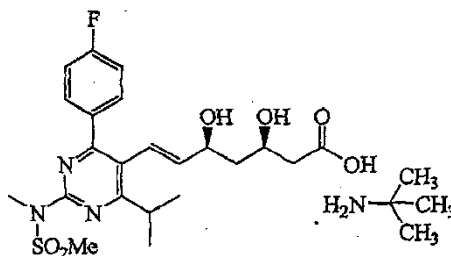
Fórmula-11A

que se hace reaccionar in-situ con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico, en un disolvente adecuado para dar el compuesto de diol de fórmula-12A,



Fórmula-12A

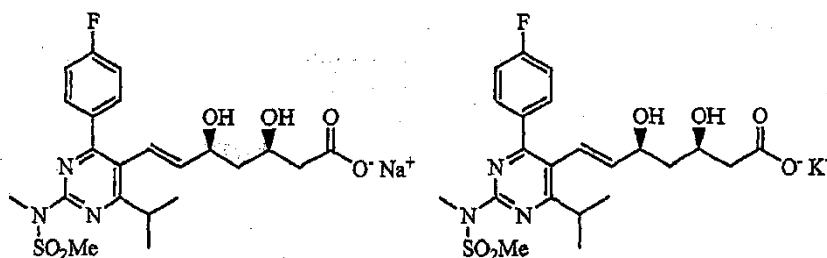
que tras tratamiento con una base alcalina tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio forma la correspondiente sal alcalina, después se trata adicionalmente con una base de amina orgánica como n-butilamina, isobutilamina, (+/-) 2-butilamina, terc-butilamina, preferiblemente terc-butilamina, para dar el compuesto de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A,



Fórmula-5A

b) Convertir el compuesto de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A en el compuesto de sal de rosuvastatina de calcio de fórmula-1A tratando el compuesto de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A con una base alcalina tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio, preferiblemente hidróxido sódico o hidróxido potásico, y ajustar el pH de la mezcla de reacción de 9,1 extrayendo la terc-butilamina de rosuvastatina con acetato de terc-butilo o por destilación directa,

c) Opcionalmente aislar el correspondiente compuesto de sal sódica o potásica de rosuvastatina de fórmula-6A o 6AA,



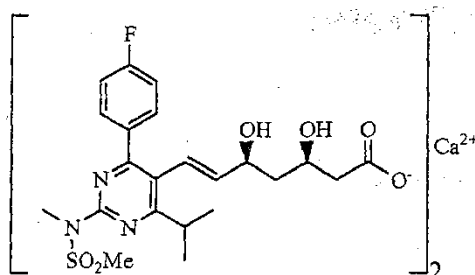
Fórmula-6A

Fórmula-6AA

d) Añadir la fase acuosa de la mezcla de reacción o una solución acuosa de sal sódica o potásica de rosuvastatina a una solución de cloruro de calcio o acetato de calcio en un disolvente adecuado tal como agua.

El compuesto amorfo de rosuvastatina de calcio así obtenido puede molerse y/o micronizarse para obtener la distribución deseada de tamaños de partícula.

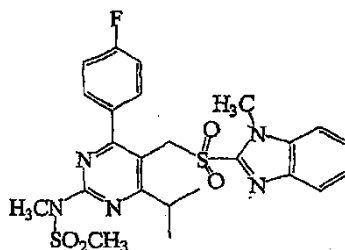
Se proporciona un proceso preferido para preparar el compuesto de dihidroxiácido quiral olefínico preferido y sus sales farmacéuticamente aceptables de fórmula-2a



Fórmula-2a.

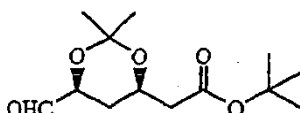
Se proporciona un nuevo proceso para la preparación de dihidroxiácido de olefina mediante olefinación modificada de Julia que comprende las siguientes etapas

a) Hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula-13a



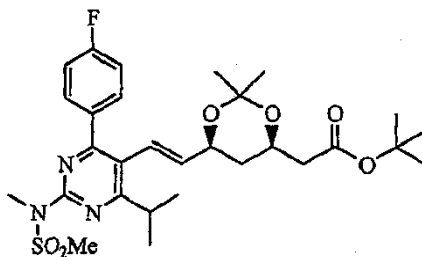
Fórmula-13a

Con un compuesto de aldehído de fórmula-14a



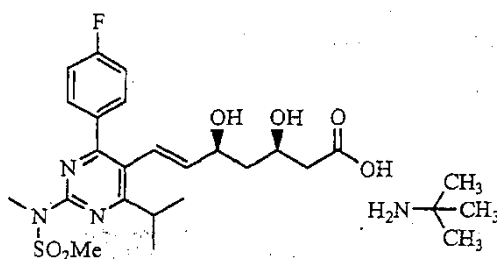
Fórmula-14a

en presencia de carbonato de cesio o carbonato potásico en dimetilsulfóxido para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula general-15a



Fórmula-15a

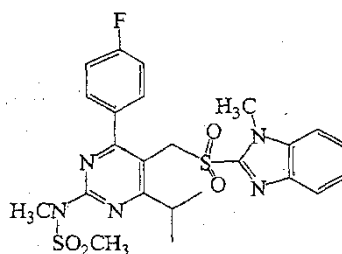
b) El compuesto de olefina de fórmula general-15a puede usarse para formar un inhibidor de la HMG CoA reductasa de dihidroxiácido sometiendo el compuesto de olefina de fórmula-15a a condiciones ácidas tal como usando ácido clorhídrico para retirar el acetónido y formar el compuesto de diol, que tras tratamiento con una base alcalina tal como hidróxido sódico forma la sal de sodio, después se trata adicionalmente con terc-butilamina para formar el compuesto de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-16a,



Fórmula-16a

c) Convertir el compuesto de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-16a en el compuesto de sal de rosuvastatina de calcio de fórmula-2a tratando el compuesto de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-16a con una base alcalina tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio, y ajustar el pH de la mezcla de reacción de 9,1 extrayendo la terc-butilamina de rosuvastatina con acetato de terc-butilo o por destilación directa seguido de adición de la fase acuosa de la mezcla de reacción a una solución de cloruro de calcio o acetato de calcio en un disolvente adecuado tal como agua.

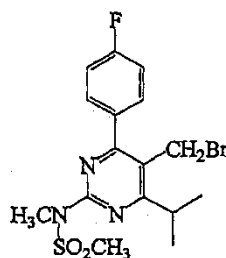
Se proporciona un proceso preferido para preparar el compuesto de sulfona preferido de fórmula 13a,



Fórmula-13c

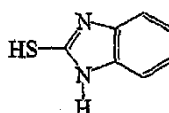
que comprende las siguientes etapas

a) Tratar una solución de compuesto de fórmula-18a



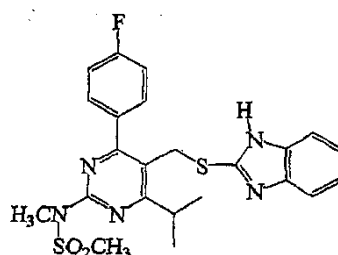
Fórmula-18a

con el compuesto de bencimidazol-tiol de fórmula-19c en presencia de hidróxido sódico en dimetilformamida o en acetona,

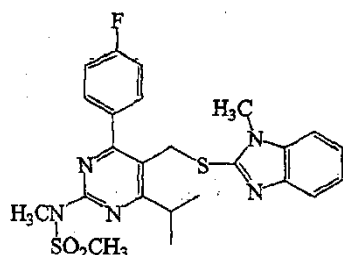
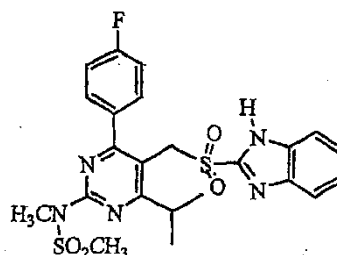


Fórmula-19c

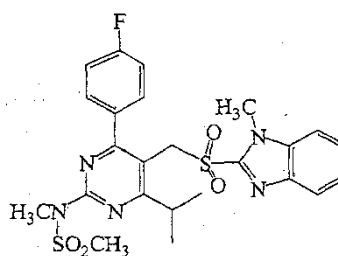
para proporcionar un nuevo compuesto de sulfuro de fórmula-20c

**Fórmula-20c**

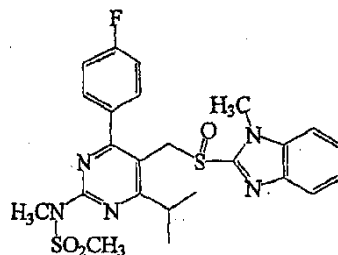
5 y metilar el compuesto de fórmula-20c usando un agente de metilación como sulfato de dimetilo para proporcionar el compuesto de N-metil sulfuro de fórmula-27,

**Fórmula-27****Fórmula-28**

10 b) Y oxidar el compuesto de sulfuro de fórmula-27 con un agente oxidante como ácido metacloroperbenzoico, hipoclorito sódico, peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de terc-butilo, hidroperóxido de cumeno, preferiblemente
15 peróxido de hidrógeno, en presencia de un catalizador apropiado como heptamolibdato de amonio en un sistema de una fase o bifásico en un disolvente adecuado seleccionado entre disolventes alcohólicos como metanol, 2-propanol, etanol, disolventes de cloro como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o mezclas
20 de los mismos, preferiblemente disolventes de cloro, más preferiblemente cloruro de metileno, u oxidar el compuesto de sulfuro de fórmula-20c con un agente oxidante como ácido metacloroperbenzoico, hipoclorito sódico, peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de terc-butilo, hidroperóxido de cumeno, preferiblemente peróxido
de hidrógeno, en presencia de un catalizador apropiado como molibdato de amonio en un sistema de una fase o bifásico en un disolvente adecuado seleccionado entre disolventes alcohólicos como metanol, 2-propanol, etanol,
disolventes de cloro como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o mezclas de los mismos, preferiblemente disolventes de cloro, más preferiblemente cloruro de metileno, y después metilar el compuesto
de sulfona obtenido de fórmula-28, para proporcionar el nuevo compuesto de sulfona de fórmula-13a

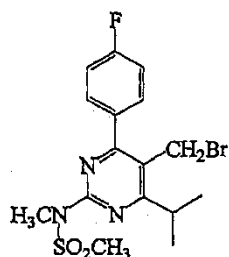
**Fórmula-13c.**

Se proporciona un proceso preferido para preparar el compuesto de sulfóxido preferido de fórmula 17a,

**Fórmula-17a**

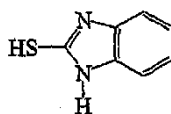
Que comprende las siguientes etapas

a) Tratar una solución del compuesto de fórmula-18a



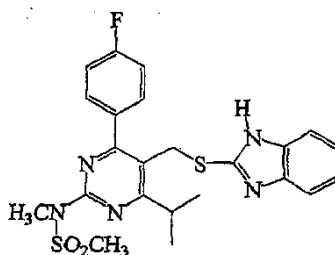
Fórmula-18a

con el compuesto de bencimidazol-tiol de fórmula-19c en presencia de hidróxido sódico en dimetilformamida o acetona,



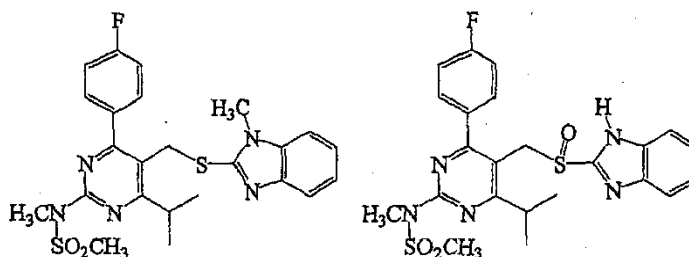
Fórmula-19c

para proporcionar un nuevo compuesto de sulfuro de fórmula-20c



Fórmula-20c

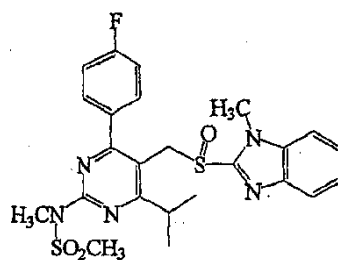
y metilar el compuesto de fórmula-20c usando un agente de metilación para proporcionar el compuesto de N-metil sulfuro de fórmula-27



Fórmula-27

Fórmula-29

b) Y oxidación controlada del compuesto de sulfuro de fórmula-27 con un agente oxidante como ácido metacloroperbenzoico, hipoclorito sódico, peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de terc-butilo, hidroperóxido de cumeno, preferiblemente peróxido de hidrógeno, en presencia de un catalizador apropiado como molibdato de amonio en un sistema de una fase o bifásico en un disolvente adecuado seleccionado entre disolventes alcohólicos como metanol, 2-propanol, etanol, disolventes de cloro como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o mezclas de los mismos, preferiblemente disolventes de cloro, más preferiblemente cloruro de metileno, u oxidación controlada del compuesto de sulfuro de fórmula-20c con un agente oxidante como ácido metacloroperbenzoico, hipoclorito sódico, peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de terc-butilo, hidroperóxido de cumeno, preferiblemente peróxido de hidrógeno, en presencia de un catalizador apropiado como molibdato de amonio en un sistema de una fase o bifásico en un disolvente adecuado seleccionado entre disolventes alcohólicos como metanol, 2-propanol, etanol, disolventes de cloro como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o mezclas de los mismos, preferiblemente disolventes de cloro, más preferiblemente cloruro de metileno, y después metilación del compuesto de sulfóxido obtenido de fórmula-29, para proporcionar el nuevo compuesto de sulfóxido de fórmula-17c



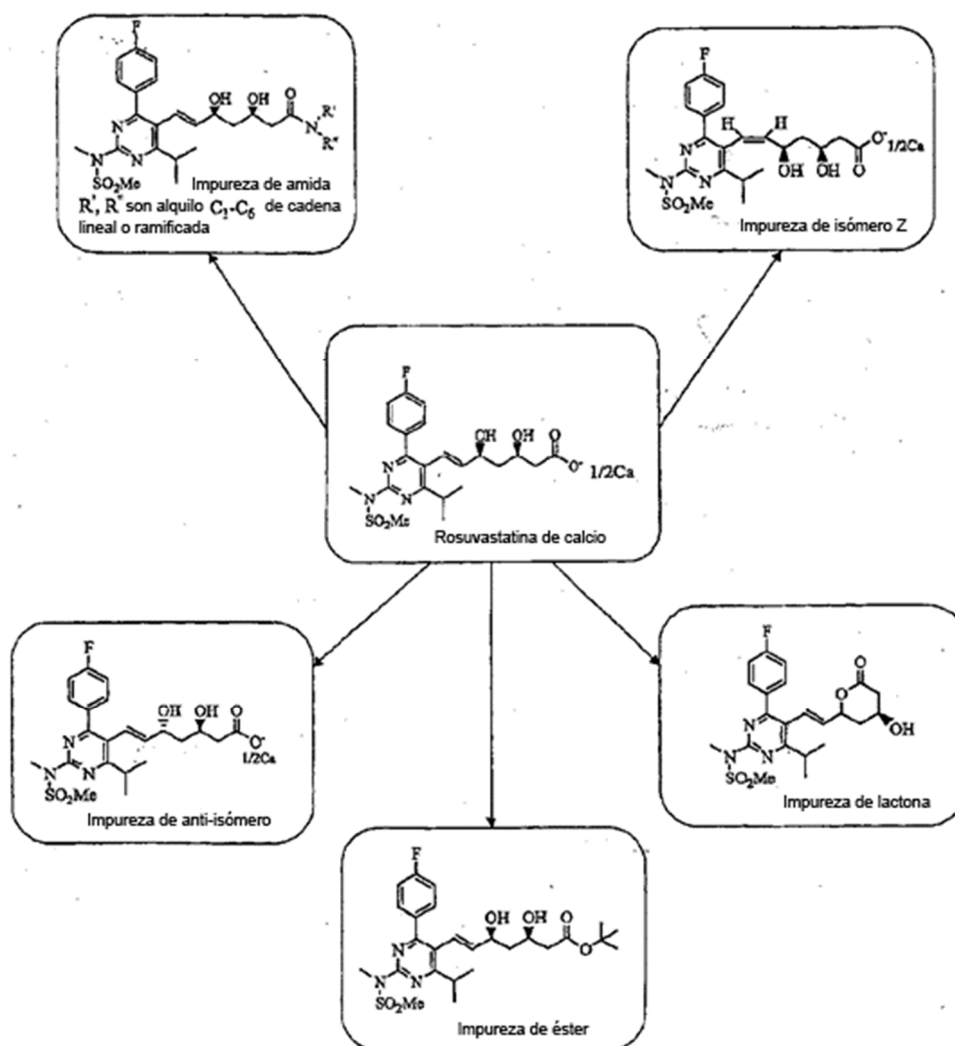
Fórmula-17c.

5 Los compuestos del material de partida de fórmula general-13 pueden prepararse según los procesos de la técnica anterior, Ref: patente de Estados Unidos 6627636; documentos US 5763675 (Pitavastatina); US 5354772; US 4739073 (Fluvastatina); WO 03/097614; US2004/0176401 y WO03/006439.

10 El compuesto de aldehído del material de partida de fórmula-13 puede prepararse según procesos de la técnica anterior, Ref: documentos WO/49014; US 6844437; US 20040049036 y en US 2006/0004200 y Tetrahedron Letters, Vol. 31, n.º 18, pág. 2545-2548, 1990.

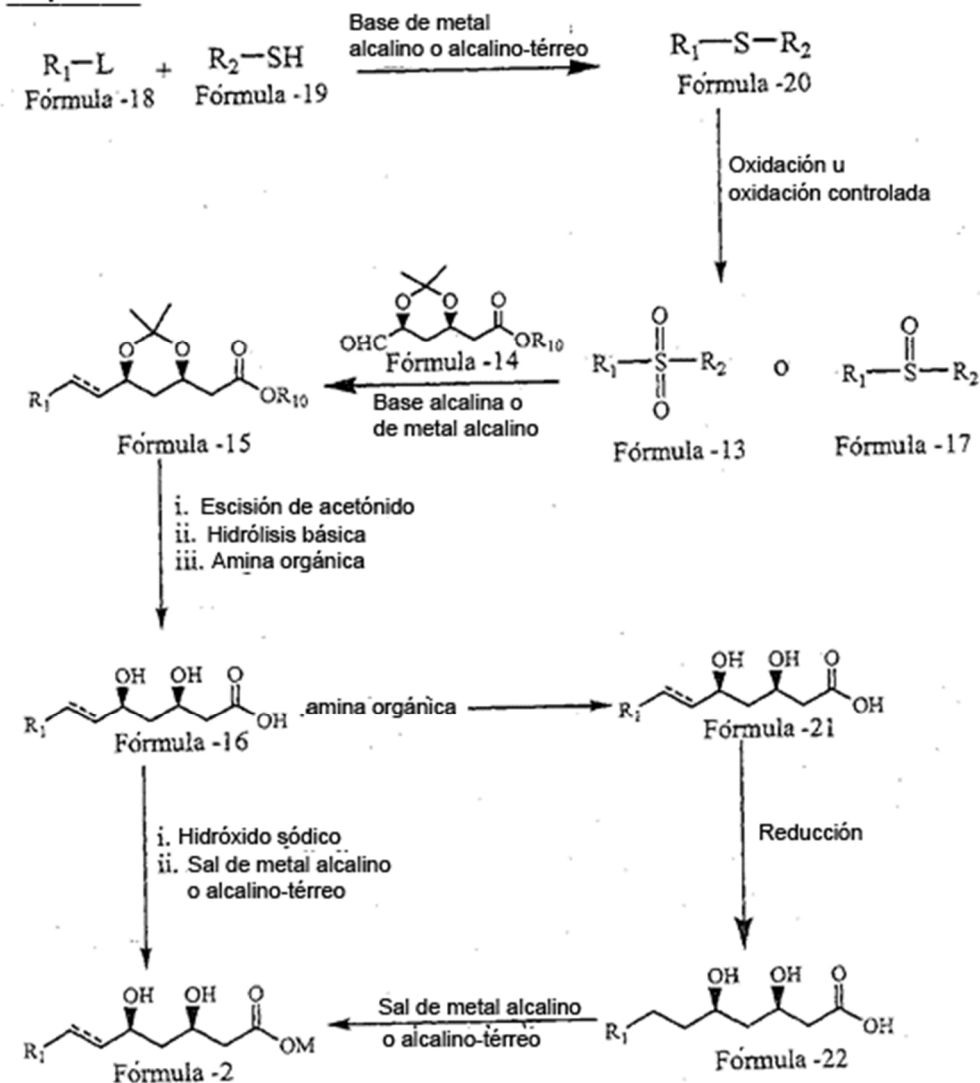
15 El proceso de la presente invención puede emplearse para preparar pravastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, rosuvastatina, nisvastatina (pitavastatina), simvastatina, lovastatina y otros inhibidores de la HMG CoA reductasa de dihidroxiácido o lactona.

A continuación, están las impurezas generalmente observadas en el proceso para la preparación de Rosuvastatina de calcio.



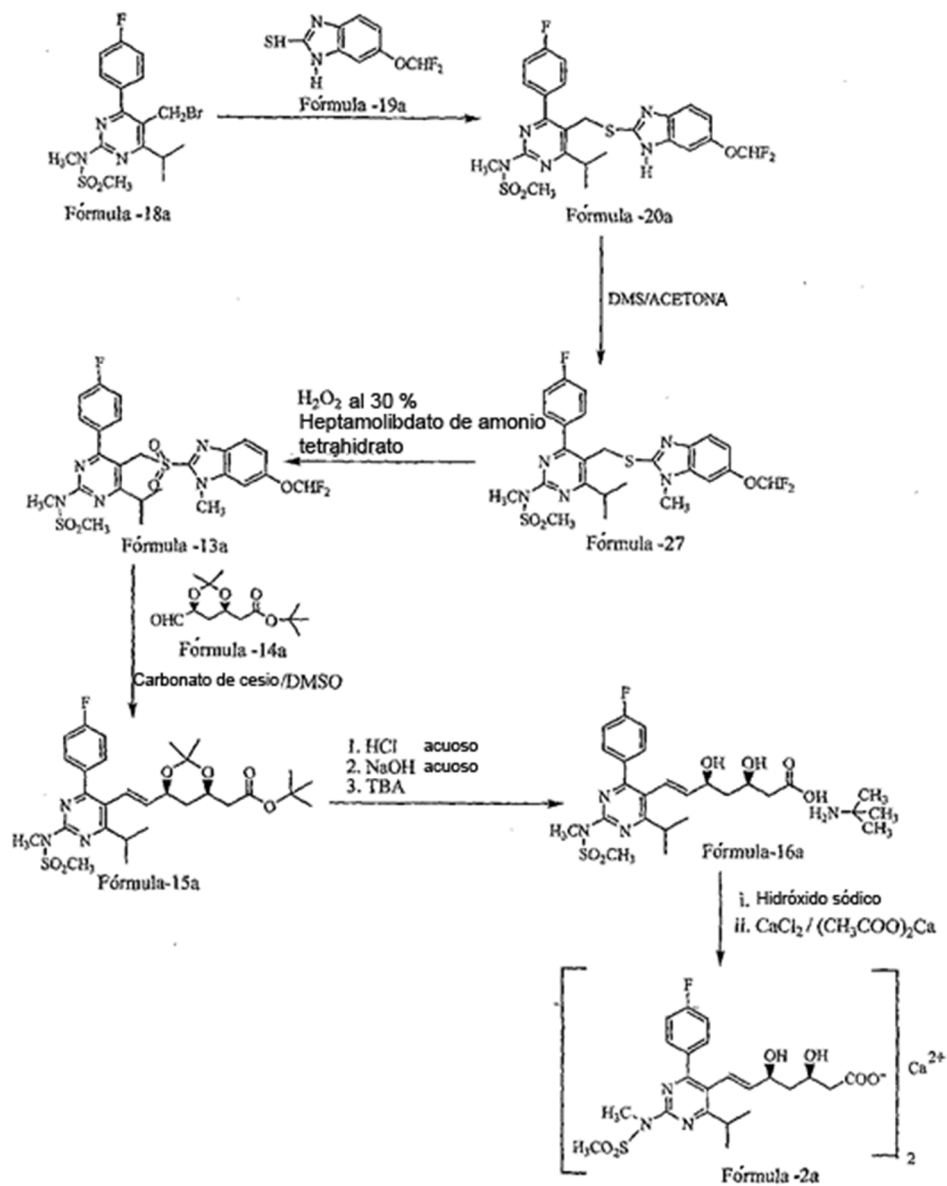
Los procesos descritos en este documento y la presente invención se representan esquemáticamente por los siguientes esquemas:

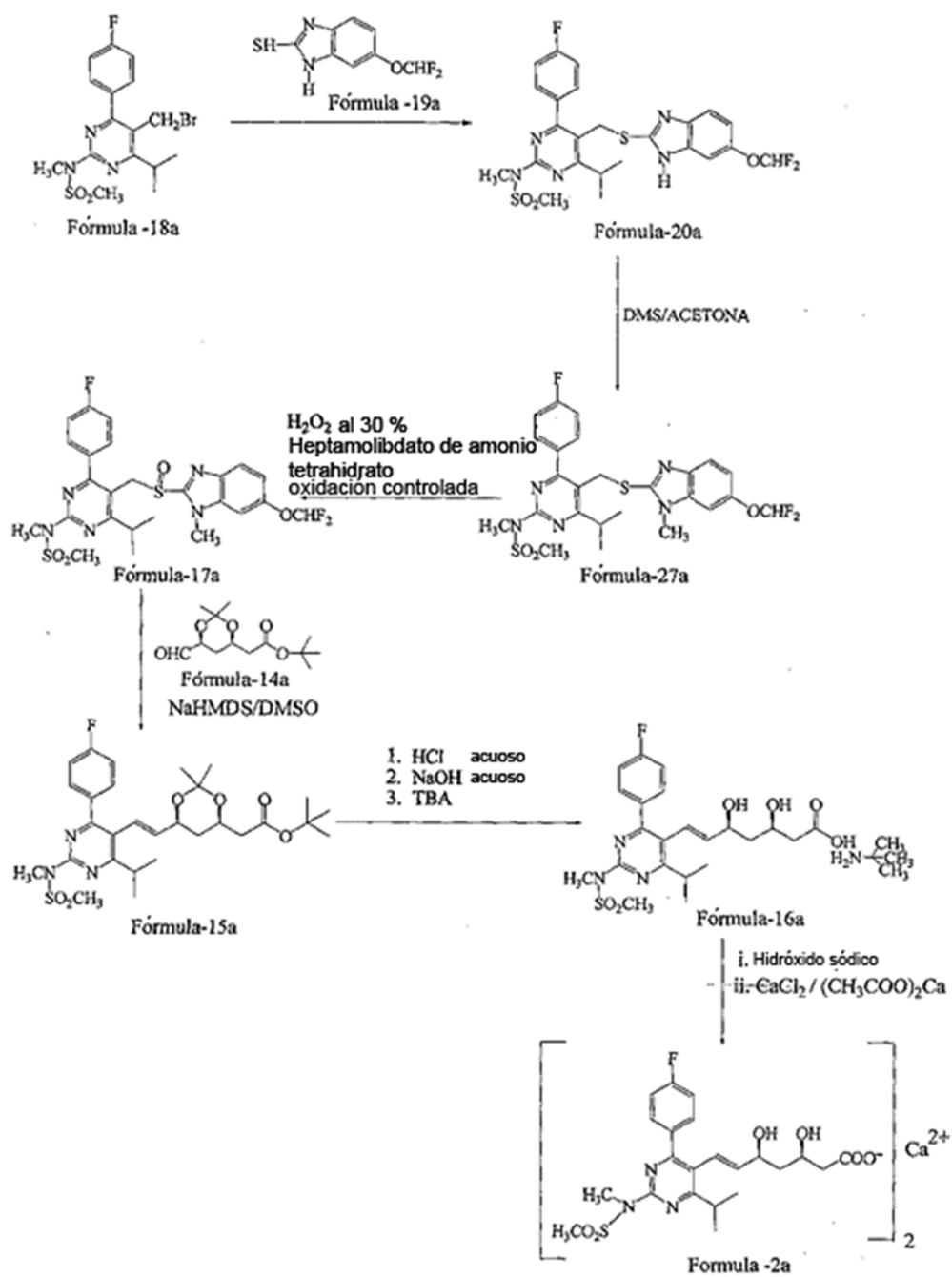
Esquema-1:



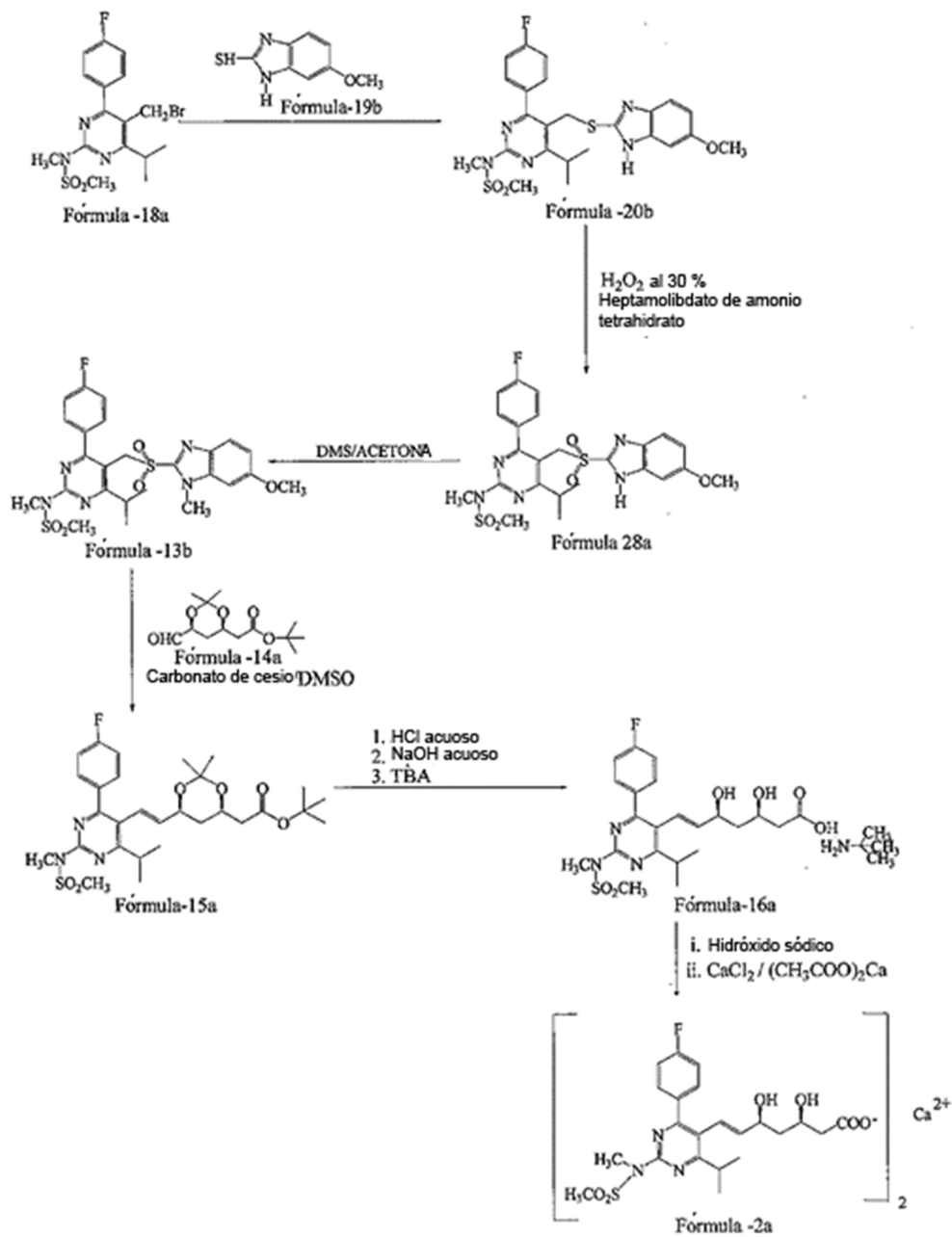
5 en el que M es H, Na⁺, K⁺, Mg⁺², Ca⁺² y R₁, R₂ y R₁₀ se definen como anteriormente --- indica un enlaces sencillo o doble

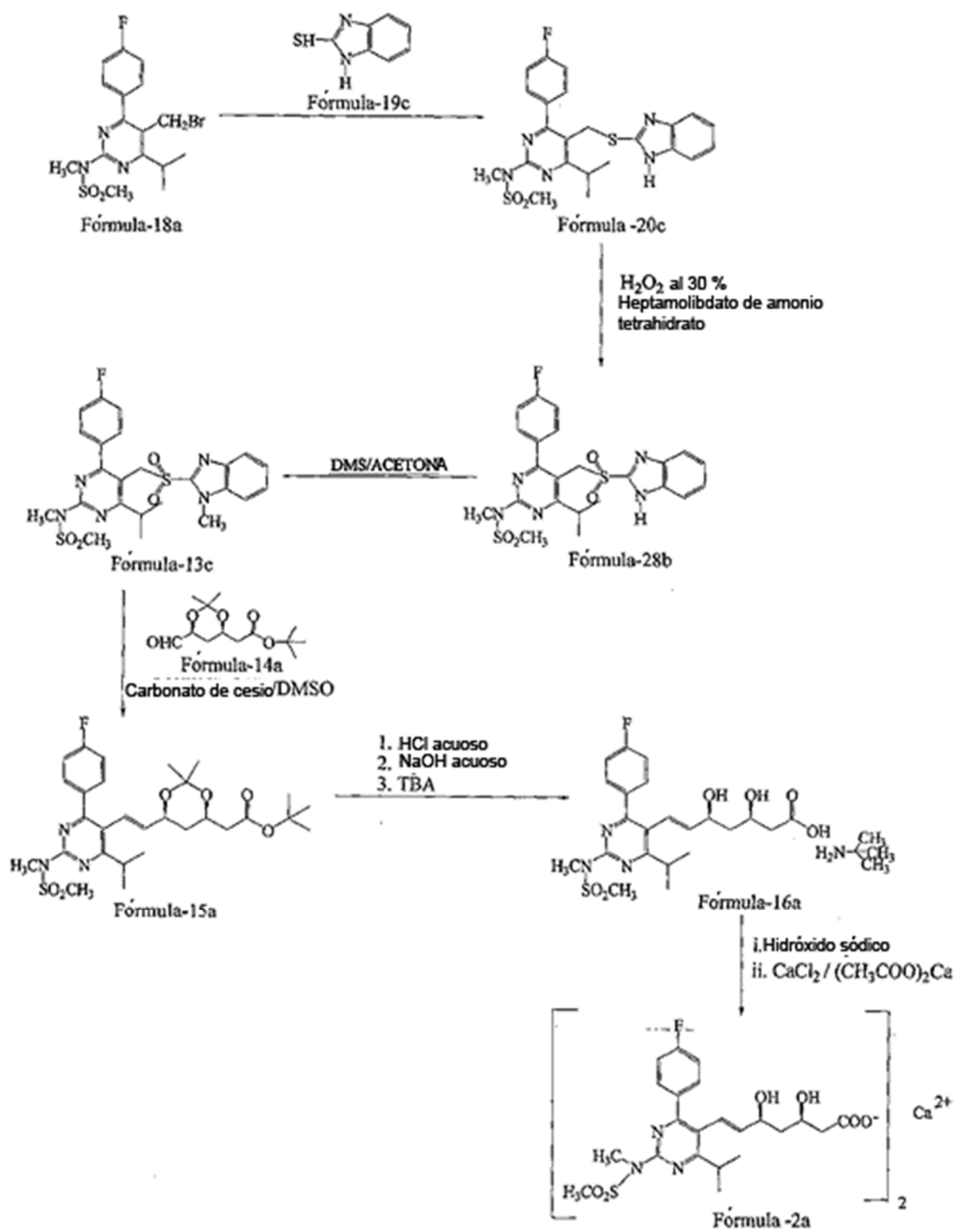
Esquema-2:

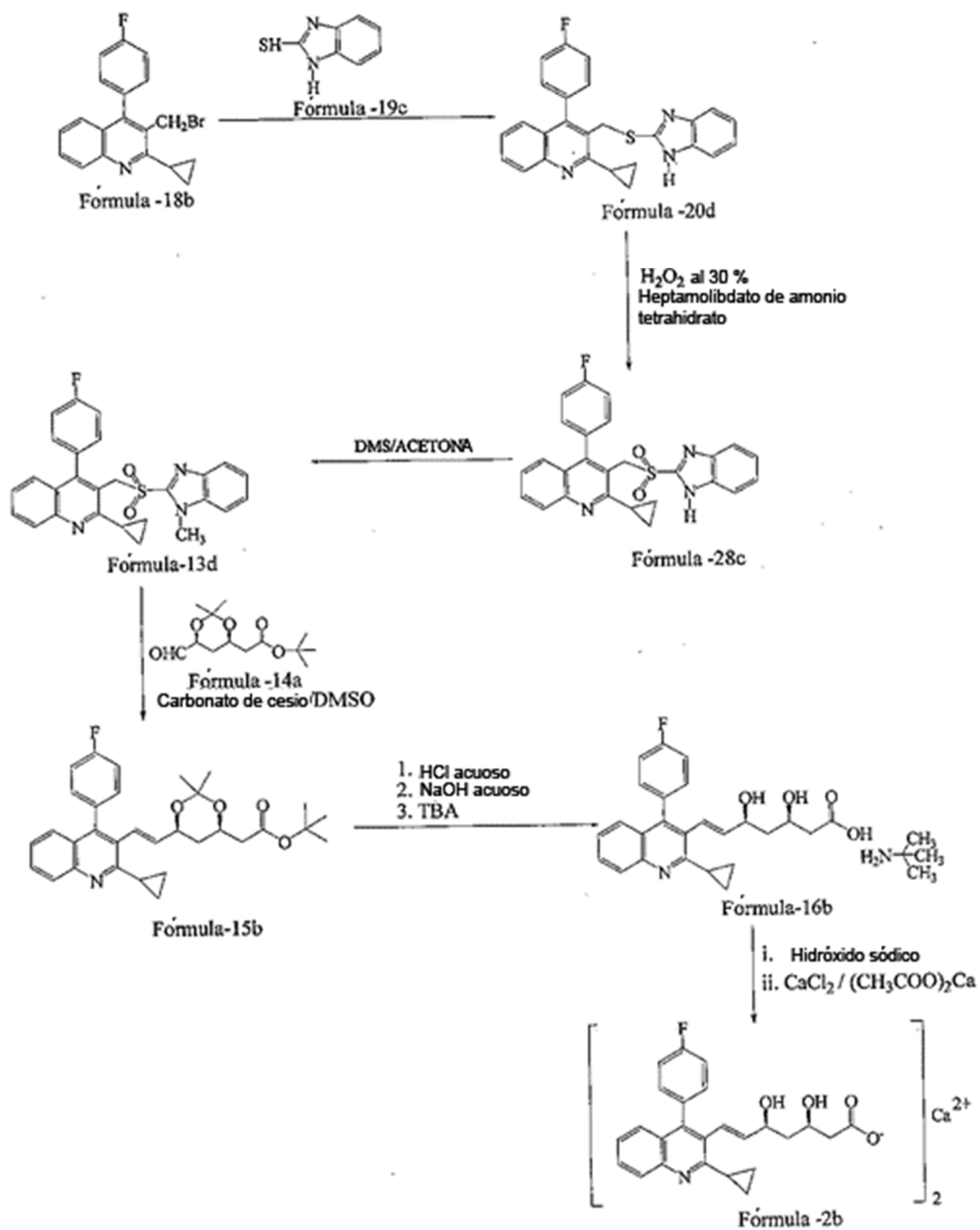


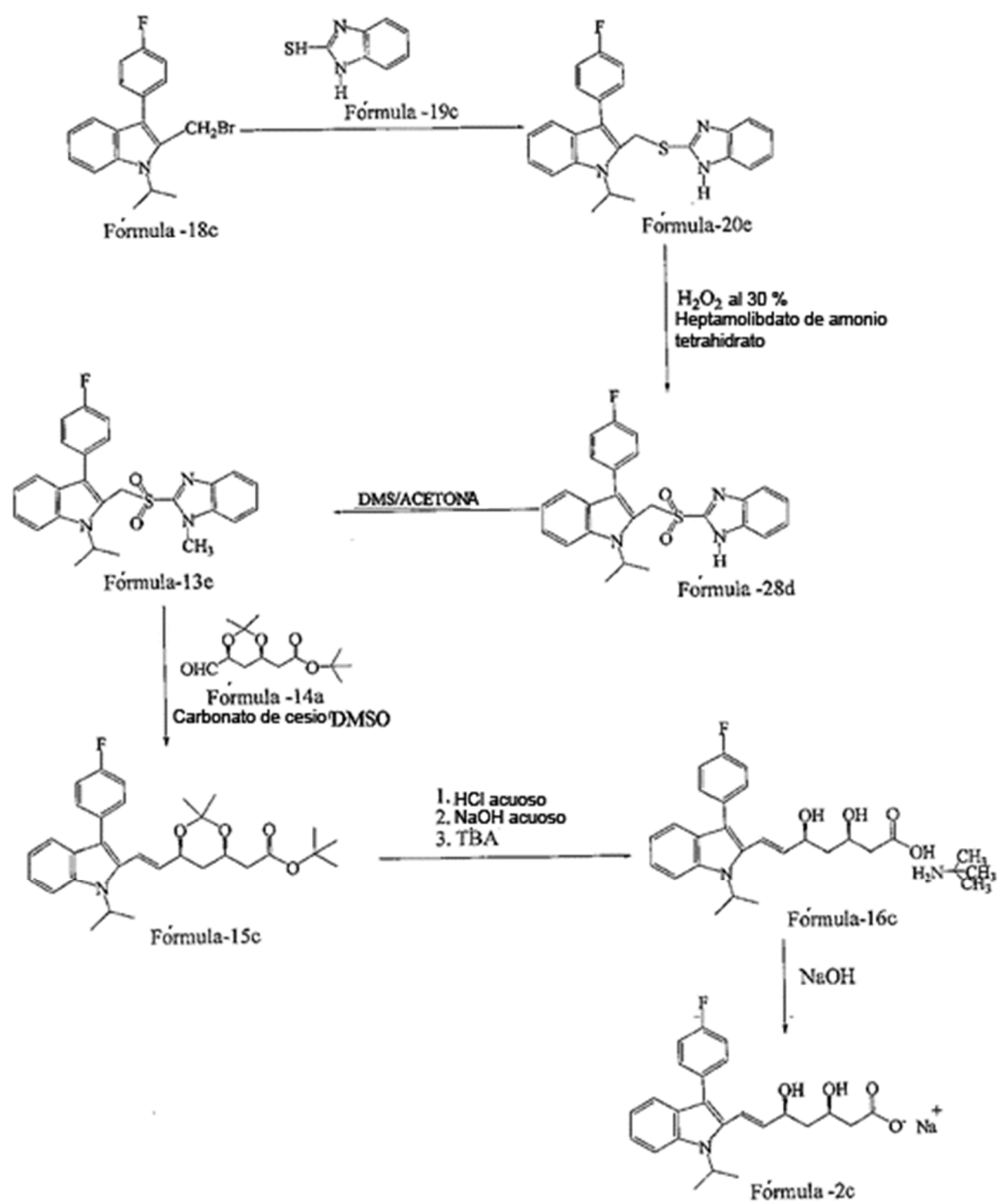
Esquema-3:

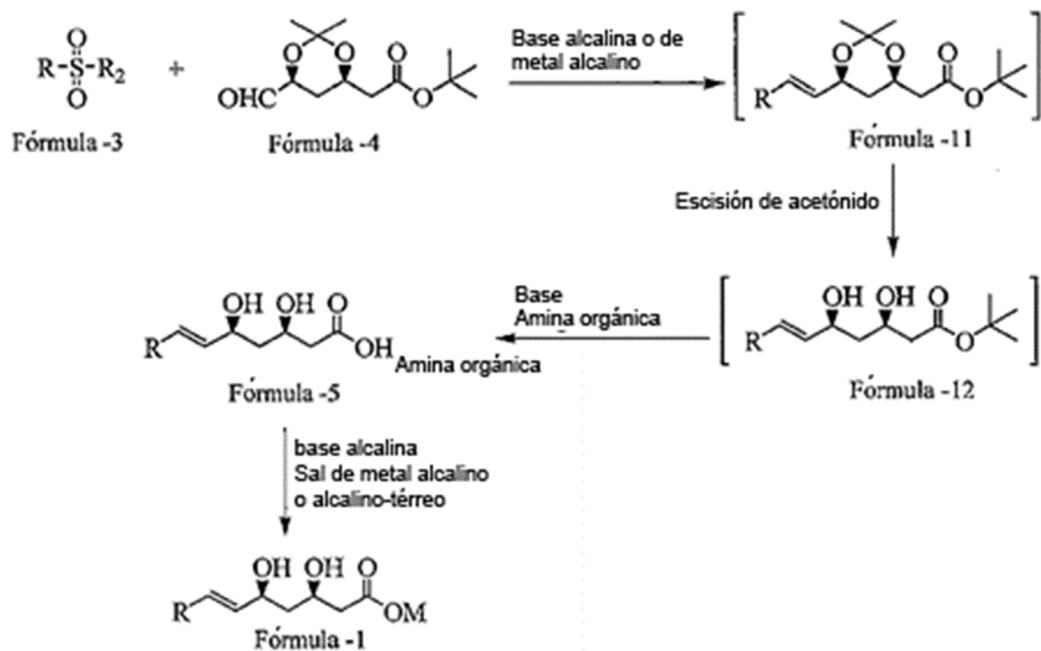
Esquema-4:



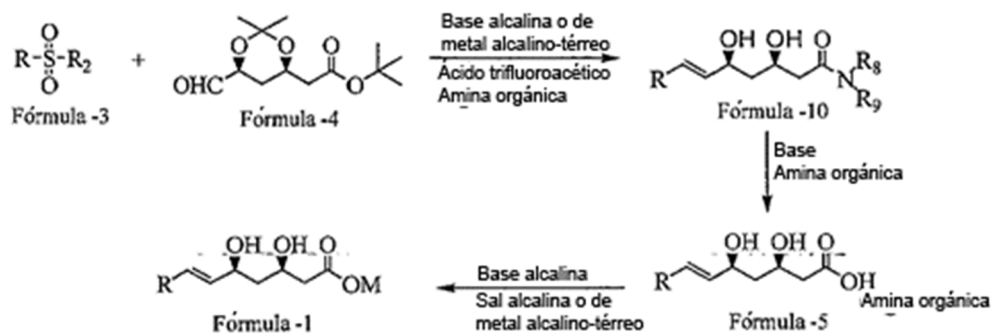
Esquema-5:

Esquema-6:

Esquema-7:

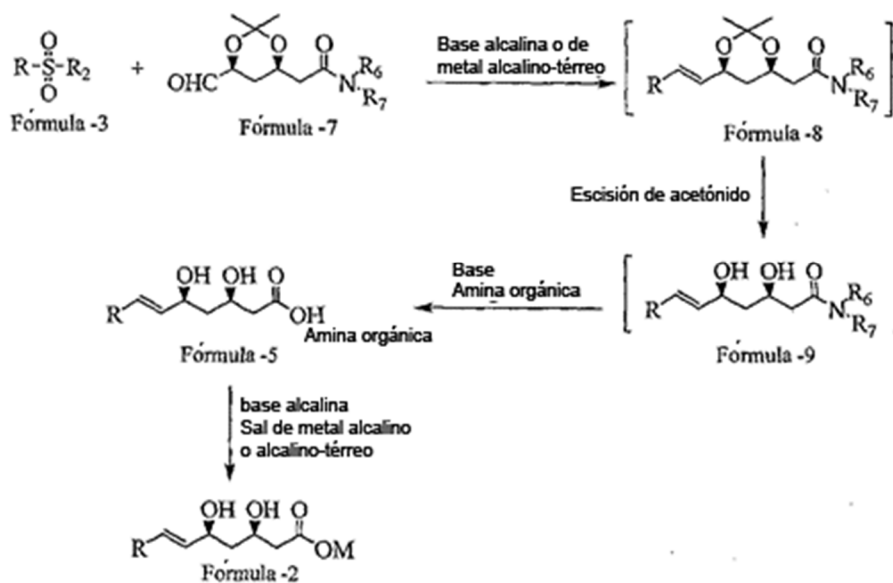
Esquema-8:

en la que R, R₂, amina orgánica y M se definen como anteriormente

Esquema-9:

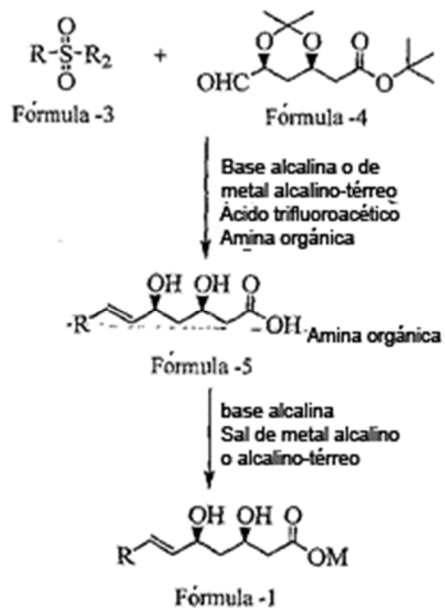
en la que R, R₂, R₈, R₉, amina orgánica y M se definen como anteriormente

Esquema-10:



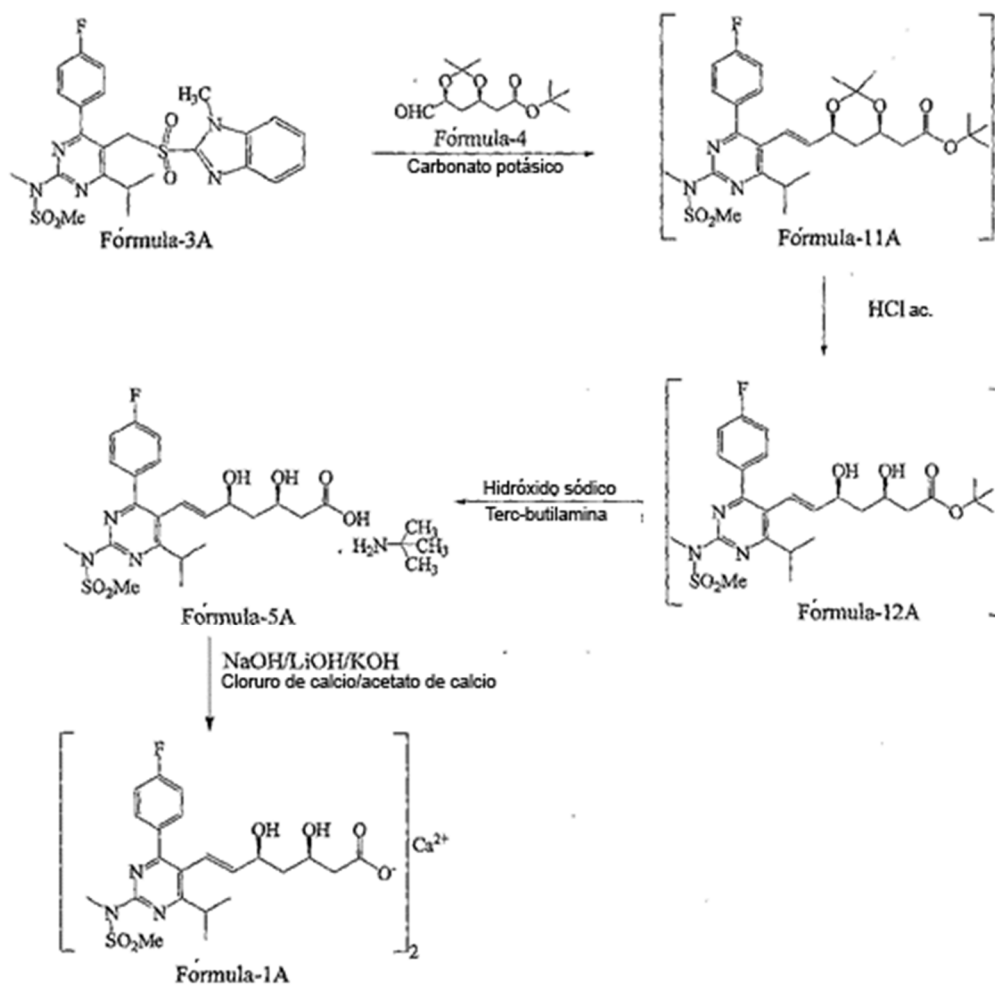
en la que R, R₂, R₆, R₇ amina orgánica y M se definen como anteriormente

Esquema-11:

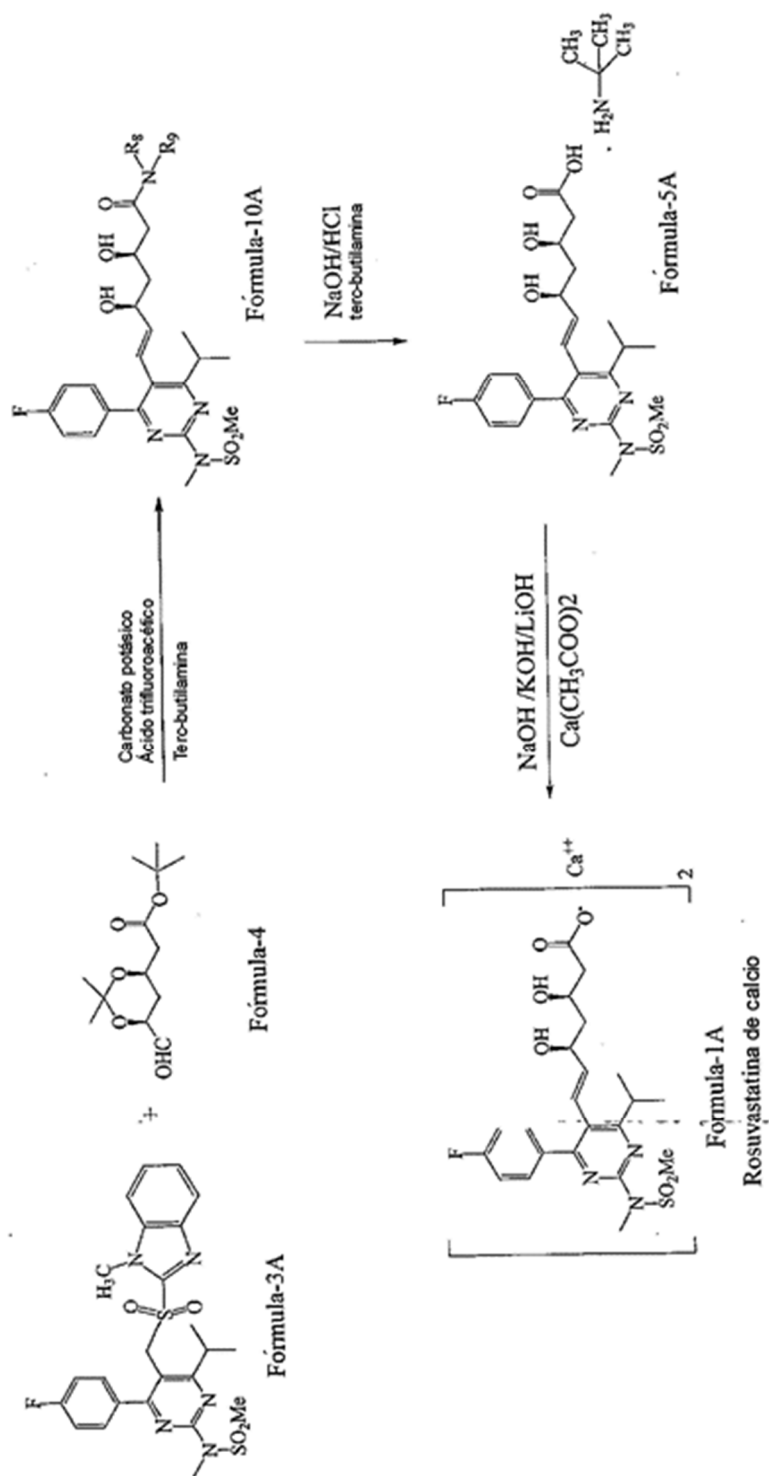


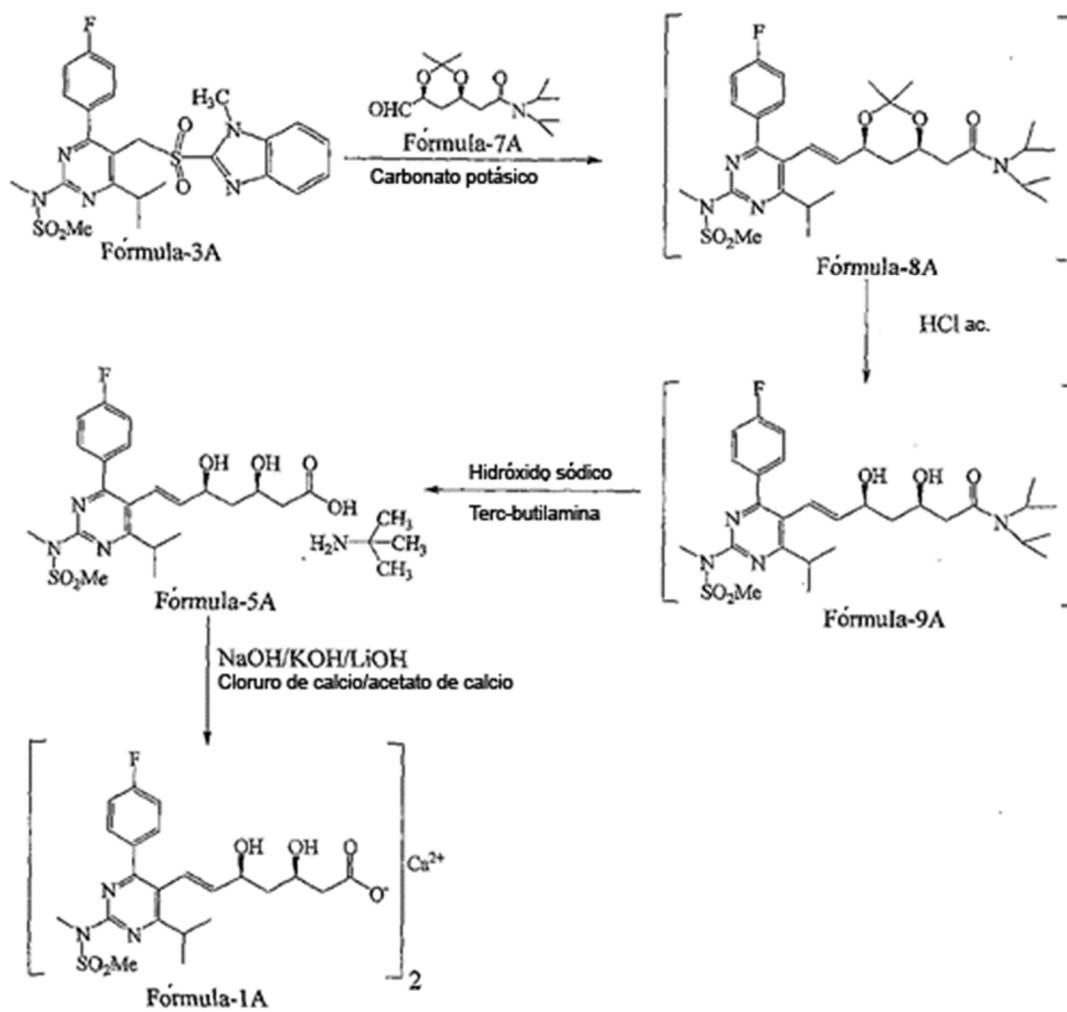
en la que R, R₂, amina orgánica y M se definen como anteriormente

Esquema-12:

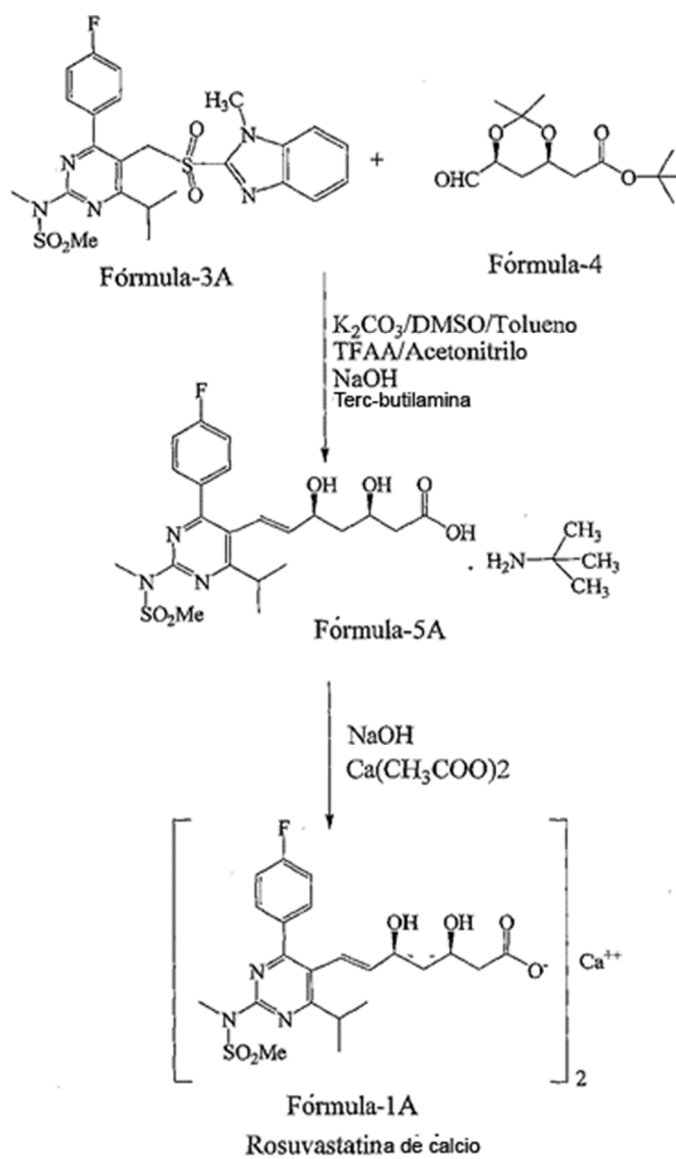


Esquema-13:



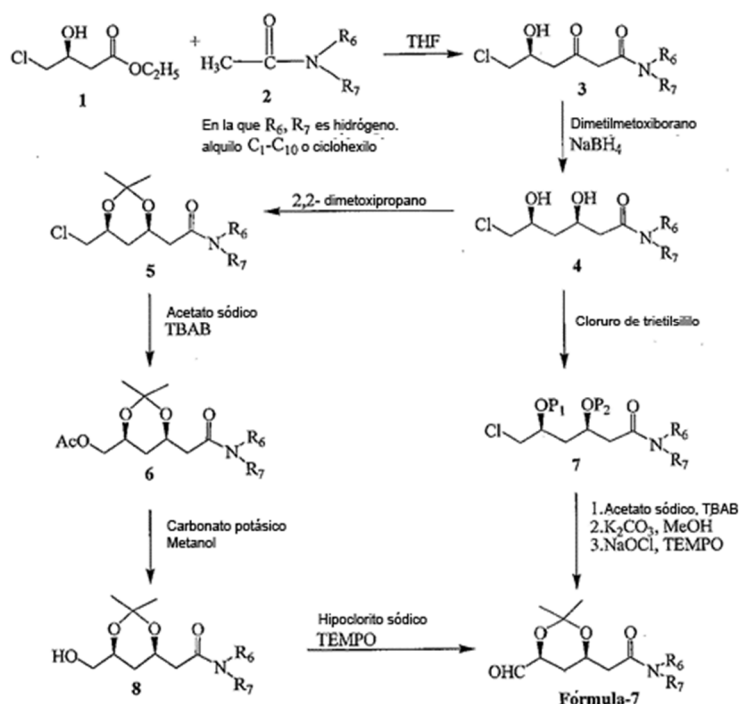
Esquema-14:

Esquema-15:



El proceso para la preparación del compuesto de amida de fórmula-7 está representado esquemáticamente por el siguiente esquema-16:

Esquema-16:



Los procesos descritos en la presente invención se demostraron en los ejemplos ilustrados a continuación. Estos ejemplos se proporcionan solamente como ilustración y por lo tanto no deben interpretarse como limitación del alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo-1: Preparación de compuesto de sulfuro de fórmula-20a

Se añaden 47,56 gramos de compuesto de fórmula-19a 5-(difluorometoxi)-2-mercaptobencimidazol a una solución acuosa de hidróxido sódico (9,61 g de hidróxido sódico en 200 ml de agua) de 25 a 35°C y se agita durante 15 minutos, después se añade una solución de 400 ml de acetona y 100 gramos de compuesto de fórmula-18a bromuro de [4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metanosulfonyl amino pirimidina-5il)metilo y se agita durante 2 horas de 25 a 30°C. Se inactiva la masa de reacción con agua enfriada y se filtra el precipitado obtenido y se seca el compuesto a 60-65°C durante 3 horas para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 119,5 gramos: M.R: 165-170°C

Ejemplo-2: Preparación de compuesto de sulfuro N-metilado de fórmula-27a

Una solución de 10 gramos de compuesto de sulfuro de fórmula-20a preparado según el ejemplo 1 y 100 ml de acetona se enfría hasta 0-5°C en atmósfera de nitrógeno. Se añaden 2,9 gramos de carbonato potásico a la solución anterior, después se añaden 3,0 ml de dimetilsulfato a la mezcla de reacción anterior y se agita durante 4 horas a 0-5°C. Se inactiva la mezcla de reacción con agua enfriada y se filtra el compuesto precipitado. Se seca el compuesto a 50-55°C durante 3 horas.
Rendimiento: 8 gramos; M.R: 158-165°C.
Espectro de masas: pico M+1 a 566

Ejemplo-3: Preparación de compuesto de sulfona de fórmula-13a

Una solución de 24 gramos de compuesto de sulfuro N-metilado de fórmula-27a preparado según el ejemplo 2, 120 ml de cloruro de metileno y 1,0 gramos de bromuro de tetrabutilamonio, se enfría hasta 0-5°C. Se añade una mezcla de 72 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % y 1,0 gramos de heptamolibdato de amonio tetrahidrato. Se agita la mezcla durante 3 horas. Se inactiva la mezcla de reacción con agua enfriada y se separa la capa orgánica y se extrae la mezcla de reacción con cloruro de metileno dos veces. Se lava la fase orgánica con solución de sulfito sódico al 10 % y solución de bicarbonato sódico al 5 % seguido de lavado con agua. Se separa la fase orgánica y se destila el disolvente por debajo de 60°C a presión reducida. El compuesto del título se aísla usando hexanos como disolvente. Se seca el compuesto a 40-45°C durante 6 horas.

Rendimiento: 24 gramos. M.R: 145-154°C.

Ejemplo-4: Preparación de compuesto de sulfona de fórmula-28a

Una solución de 117 gramos de compuesto de sulfuro de fórmula-20a preparado según el ejemplo 1 y 585 ml de cloruro de metileno, se enfría hasta 0-5°C. Se añade una mezcla de 240,6 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % y 2,34 gramos de heptamolibdato de amonio tetrahidrato. Se agita la mezcla durante 5 horas. Se inactiva la mezcla de reacción con agua enfriada y se separa la capa orgánica y se extrae la mezcla de reacción con cloruro de metileno dos veces. Se lava la fase orgánica con solución de sulfito sódico al 10 % y solución de bicarbonato sódico al 5 % seguido de lavado con agua. Se separa la fase orgánica y se destila el disolvente por debajo de 60°C a presión reducida. El compuesto del título se aísla usando mezcla de hexanos y heptano como medio disolvente. Se seca el compuesto a 60-65°C durante 3 horas. Rendimiento: 122 gramos. M.R: 105-135°C.

Ejemplo-5: Preparación de compuesto de sulfona de fórmula-13a

Una solución de 120 gramos de compuesto de sulfona de fórmula-28a preparado según el ejemplo 4 y 600 ml de acetona a 30-35°C. Se añaden 31,24 gramos de carbonato potásico a la solución anterior, después se añaden 21,39 ml de dimetilsulfato a la mezcla de reacción anterior y se agita durante 4 horas a 30-35°C. Se inactiva la mezcla de reacción con agua enfriada y se filtra el compuesto precipitado. Se seca el compuesto a 50-55°C durante 6 horas. Rendimiento: 110 gramos. M.R: 145-155°C.

Ejemplo-6: Preparación de compuesto de sulfóxido de fórmula-17a

Una solución de 24 gramos de compuesto de sulfuro N-metilado de fórmula-27a preparado según el ejemplo 2 y 240 ml de cloruro de metileno se enfría hasta 0-5°C. Se añade una mezcla de 36 ml de peróxido de hidrógeno y 1,0 gramos de heptamolibdato de amonio tetrahidrato. Se agita la mezcla durante 3 horas. Se inactiva la mezcla de reacción con agua enfriada y se separa la capa orgánica y se extrae la mezcla de reacción con cloruro de metileno dos veces. Se lava la fase orgánica con solución de sulfito sódico al 10 % y solución de bicarbonato sódico al 5 % seguido de lavado con agua. Se separa la fase orgánica y se destila el disolvente por debajo de 60°C a presión reducida. El compuesto del título se aísla usando hexanos como disolvente. Se seca el compuesto a 40-45°C durante 6 horas. Rendimiento: 24 gramos. Espectro de masas: pico M+1 a 582.

Ejemplo-7: Preparación de compuesto de olefina de fórmula-15a

Se añaden 34,67 gramos de carbonato potásico a una solución de 25 gramos de compuesto de sulfona de fórmula-13a preparada según el ejemplo 3 y 125 ml de dimetilsulfóxido de 25 a 35°C. Se añaden 10,8 gramos de compuesto de fórmula-14a 2-[(4R,6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-il]acetato de terc-butilo. Se agita durante 13 horas de 60 a 65°C. Se inactiva la mezcla de reacción con agua enfriada lentamente en 30 minutos. Se extrae la mezcla de reacción dos veces con acetato de etilo. Se separa y se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro sódico. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 70°C. Se añaden hexanos al residuo y se decanta dos veces, después se disuelve el residuo en tolueno y se aísla el compuesto del título usando hexanos como disolvente. Se seca el compuesto a 40-45°C durante 6 horas. Rendimiento: 13,5 gramos. M.R: 148-155°C.

Ejemplo-8: Preparación de sal TBA del compuesto dihidroxiácido de fórmula-16a

Una solución de 25 gramos de compuesto de olefina de fórmula 15a preparado según el ejemplo 7 y 250 ml de acetonitrilo, se enfría hasta 23 a 28°C. Se añaden 70,75 ml de solución al 1,0 % de ácido clorhídrico lentamente a los contenidos anteriores de la reacción. Se agita la mezcla de reacción durante 4 horas de 23 a 28°C. Se añaden 37,5 ml de solución al 10 % de hidróxido sódico a la mezcla de reacción y se agita hasta 2 horas a 30-35°C. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 3,5 a 4,5 con clorhidrato al 10 %. Se separa la fase orgánica y se enfría hasta 0-10°C. Se añaden 8,66 gramos de terc-butilamina (TBA) a los contenidos y se agita durante 1 hora a 0-5°C. Se destila el disolvente completamente y se aísla el compuesto del título usando acetonitrilo como disolvente. Se seca el compuesto a 40-45°C durante 5 horas. Rendimiento: 18 gramos.

Ejemplo-9: Preparación de sal de calcio del compuesto dihidroxi de olefina de fórmula-2a

Una solución de 15 gramos del compuesto de sal TBA de fórmula-16a y 75 ml de agua, se enfría hasta 25-30°C. Se añaden 8,5 ml de solución al 10 % de hidróxido sódico. Se agita durante 1 hora. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 9,1 extrayendo la mezcla de reacción tres veces con acetato de terc-butilo. Se añade la fase acuosa de la mezcla de reacción a una solución de 2,55 gramos de cloruro de calcio y 15 ml de agua de 35 a 45°C. Se retira por filtración el compuesto precipitado. Se seca el compuesto a 40-45°C. Rendimiento: 12 gramos; M.R: 145-150 (descompuesto); La pureza por HPLC es del 99,50 %

Ejemplo-10: Preparación de compuesto de sulfuro de fórmula-20b

Se añaden 39,68 gramos de compuesto de fórmula-19b 5-metoxi-2-mercaptobencimidazol a solución acuosa de hidróxido sódico (9,61 g de hidróxido sódico en 200 ml de agua) de 25 a 35°C y se agita durante 15 minutos, después se añade una solución de 400 ml de acetona y 100 gramos de compuesto de fórmula-18a bromuro de [4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metanosulfonil amino pirimidina-5il)]metilo y se agita durante 2 horas de 25 a 30°C. Se inactiva la masa de reacción con agua enfriada, se filtra el precipitado obtenido y se seca el compuesto a 60-65°C durante 3 horas para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 110 gramos. M.R: 159-163°C.

Ejemplo-11: Preparación de compuesto de sulfuro de fórmula-20c

Se añaden 33,07 gramos de compuesto de fórmula-19c 2-mercaptobencimidazol a una solución acuosa de hidróxido sódico (9,61 g de hidróxido sódico en 200 ml de agua) de 25 a 35°C y se agita durante 15 minutos, después se añade una solución de 400 ml de acetona y 100 gramos de compuesto de fórmula-18a bromuro de [4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metanosulfonil amino pirimidina-5il)]metilo y se agita durante 1,5 horas de 25 a 30°C. Se inactiva la masa de reacción con agua enfriada, se filtra el precipitado obtenido y se seca el compuesto a 60-65°C durante 2 horas para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 106,0 gramos. M.R: 188-195°C.

Ejemplo-12: Preparación de compuesto de sulfona de fórmula-28a

Una solución de 108 gramos de compuesto de sulfuro de fórmula-20b preparado según el ejemplo 10, 540 ml de cloruro de metileno y 2,16 g de bromuro de tetrabutilamonio. Se añade una mezcla de 237,5 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % y 2,16 gramos de heptamolibdato de amonio tetrahidrato. Se agita la mezcla durante 4 horas. Se inactiva la mezcla de reacción con agua enfriada y se separa la capa orgánica y se extrae la mezcla de reacción con cloruro de metileno dos veces. Se lava la fase orgánica con solución de sulfito sódico al 10 % y solución de bicarbonato sódico al 5 % seguido de lavado con agua. Se separa la fase orgánica y se destila el disolvente por debajo de 60°C a presión reducida. El compuesto del título se aísla usando hexanos como disolvente. Se seca el compuesto a 60-65°C durante 3 horas.

Rendimiento: 114 gramos. M.R: 100-132°C

Ejemplo-13: Preparación de compuesto de sulfona de fórmula-28b

Una solución de 105 gramos de compuesto de sulfuro de fórmula-20c preparado según el ejemplo 11, 525 ml de cloruro de metileno y 2,1 gramos bromuro de tetrabutilamonio. Se añade una mezcla de 245,2 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % y 2,1 gramos de heptamolibdato de amonio tetrahidrato. Se agita la mezcla durante 3 horas. Se inactiva la mezcla de reacción con agua enfriada y se separa la capa orgánica y se extrae la mezcla de reacción con cloruro de metileno dos veces. Se lava la fase orgánica con solución de sulfito sódico al 10 % y solución de bicarbonato sódico al 5 % seguido de lavado con agua. Se separa la fase orgánica y se destila el disolvente por debajo de 60°C a presión reducida. El compuesto del título se aísla usando hexanos como disolvente. Se seca el compuesto a 60-65°C durante 4 horas.

Rendimiento: 107 gramos. M.R: 98-128°C.

Ejemplo-14: Preparación de compuesto de sulfona N-metilada de fórmula-13b

Una solución de 3,0 gramos de compuesto de sulfona de fórmula-28a preparado según el ejemplo 12 y 15 ml de acetona, se enfría hasta 0-5°C en atmósfera de nitrógeno. Se añaden 0,88 gramos de carbonato potásico a la solución anterior, después se añaden 0,6 ml de dimetilsulfato a la mezcla de reacción anterior y se agita durante 4 horas a 0-5°C. Se inactiva la mezcla de reacción con agua enfriada y se filtra el compuesto precipitado. Se seca el compuesto a 50-55°C durante 6 horas.

Rendimiento: 1,7 gramos. M.R: 122-130°C.

Ejemplo-15: Preparación de compuesto de sulfona N-metilada de fórmula-13c

Una solución de 3,0 gramos de compuesto de sulfona de fórmula-28b preparado según el ejemplo 13 y 15 ml de acetona, se enfría hasta 0-5°C en atmósfera de nitrógeno. Se añaden 0,93 gramos de carbonato potásico a la solución anterior, después se añaden 0,63 ml de dimetilsulfato a la mezcla de reacción anterior y se agita durante 4 horas a 0-5°C. Se inactiva la mezcla de reacción con agua enfriada y se filtra el compuesto precipitado. Se seca el compuesto a 50-55°C durante 6 horas.

Rendimiento: 2,0 gramos. M.R: 126-134°C

Ejemplo-16: Preparación de compuesto de olefina de fórmula-15a

Se añaden 8,4 gramos de carbonato de cesio a una solución de 10 gramos de compuesto de sulfona de fórmula-13b preparado según el ejemplo 14 y 50 ml de dimetilsulfóxido de 25 a 35°C. Se añaden 4,5 gramos de compuesto de

fórmula-14a 2-[(4R,6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-il]acetato de terc-butilo. Se agita durante 3 horas de 25 a 35°C. Se inactiva la mezcla de reacción con agua enfriada lentamente en 30 minutos. Se extrae la mezcla de reacción dos veces con acetato de etilo. Se separa y se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro sódico. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 70°C. Se añaden hexanos al residuo y se decanta dos veces, después se disuelve el residuo en tolueno y se aísla el compuesto del título usando hexanos como disolvente. Se seca el compuesto a 40-45°C durante 6 horas.

Rendimiento: 6,0 gramos. M.R: 148-155°C. Pureza por HPLC > 96 %

Ejemplo-17: Preparación de compuesto de olefina de fórmula-15a

Se añaden 8,4 gramos de carbonato de cesio a una solución de 10 gramos de compuesto de sulfona de fórmula-13c preparado según el ejemplo 15 y 50 ml de dimetilsulfóxido de 25 a 35°C. Se añaden 4,5 gramos de compuesto de fórmula-14a 2-[(4R,6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-il]acetato de terc-butilo. Se agita durante 3 horas de 25 a 35°C. Se inactiva la mezcla de reacción con agua enfriada lentamente en 30 minutos. Se extrae la mezcla de reacción dos veces con acetato de etilo. Se separa y se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro sódico. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 70°C. Se añaden hexanos al residuo y se decanta dos veces, después se disuelve el residuo en tolueno y se aísla el compuesto del título usando hexanos como disolvente. Se seca el compuesto a 40-45°C durante 6 horas.

Rendimiento: 6,2 gramos. M.R: 148-155°C.

Pureza por HPLC > 96 %

Ejemplo-18: Preparación de sal de calcio del compuesto dihidroxi de olefina de fórmula-2a

Una solución de 15 gramos del compuesto de sal TBA de fórmula-16a y 75 ml de agua, se enfría hasta 25-30°C. Se añaden 8,5 ml de solución al 10 % de hidróxido sódico. Se agita durante 1 hora. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 9,1 extrayendo la mezcla de reacción tres veces con acetato de terc-butilo. Se añade la fase acuosa de la mezcla de reacción a una solución de 4,3 gramos de acetato de calcio y 15 ml de agua de 35 a 45°C. Se retira por filtración el compuesto precipitado. Se seca el compuesto a 40-45°C.

Rendimiento: 12 gramos; M.R: 145-150 (descompuesto);

La pureza por HPLC es del 99,50 %

Ejemplo-19: Preparación de sal de calcio del compuesto dihidroxi de olefina de fórmula-2a

Una solución de 12,5 gramos de compuesto de sal del metilamina de fórmula-16b y 65 ml de agua, se enfría hasta 25-30°C. Se añaden 9,5 ml de solución al 10 % de hidróxido sódico. Se agita durante 1 hora. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 9,1 expulsando las trazas de metilamina. Se extrae la mezcla de reacción tres veces con acetato de terc-butilo. Se añade la fase acuosa de la mezcla de reacción a una solución de 2,79 gramos de acetato de calcio y 12,5 ml de agua de 35 a 45°C. Se retira por filtración el compuesto precipitado. Se seca el compuesto a 40-45°C.

Rendimiento: 9,5 gramos

M.C: 4,0 %

Ejemplo-20: Preparación de sal de calcio del compuesto dihidroxi de olefina de fórmula-2a

Una solución de 10 gramos de compuesto de sal de metilamina de fórmula-16b y 50 ml de agua, se enfría hasta 25-30°C. Se añaden 7,8 ml de solución al 10 % de hidróxido sódico. Se agita durante 1 hora. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 9,1 expulsando las trazas de metilamina. Se extrae la mezcla de reacción tres veces con acetato de terc-butilo. Se añade la fase acuosa de la mezcla de reacción a una solución de 1,701 gramos de cloruro de calcio y 10 ml de agua de 35 a 45°C. Se retira por filtración el compuesto precipitado. Se seca el compuesto a 40-45°C.

Rendimiento: 8,7 gramos.

La pureza por HPLC es del 99 %

Tamaño de partícula: D (v, 0,1) es 4,72 µm; D (v, 0,5) es 40,76 µm; D (v, 0,9) es 168,32 µm.

Ejemplo-21: Preparación de compuesto de sulfuro de fórmula-20d

Se añaden 15 gramos de compuesto de fórmula-19a 5-(difluorometoxi)-2-mercaptobencimidazol a 82,5 ml de solución al 2,9 % de hidróxido sódico de 25 a 35°C y se agita durante 15 minutos, después se añade una mezcla de 175 ml de dimetilformamida y 25 g de compuesto de fórmula-18b 3-(bromometil)-2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolina y se agita durante 2 horas de 25 a 30°C. Se inactiva la masa de reacción con agua enfriada, se filtra el precipitado obtenido y se seca el compuesto a 50-55°C durante 6 horas para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 32 gramos. M.R: 117-125°C.

Ejemplo-22: Preparación de compuesto de sulfona de fórmula-28c

Una solución de 25 gramos de compuesto de sulfuro de fórmula-20d, 100 ml de cloruro de metileno y 1,0 gramos de bromuro de tetrabutilamonio, se enfría hasta 0-5°C. Se añade una mezcla de 56 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % y 1,0 gramos de heptamolibdato de amonio tetrahidrato. Se agita la mezcla durante 3 horas. Se inactiva la mezcla de reacción con agua enfriada y se separa la capa orgánica y se extrae la mezcla de reacción con cloruro de metileno dos veces. Se lava la fase orgánica con solución de sulfito sódico al 10 % y solución de bicarbonato sódico al 5 % seguido de lavado con agua. Se separa la fase orgánica y se destila el disolvente por debajo de 60°C a presión reducida. El compuesto del título se aísla usando hexanos como disolvente. Se seca el compuesto a 40-45°C durante 6 horas. Rendimiento: 23 gramos. M.R: 150-160°C.

Ejemplo-23: Preparación de compuesto de sulfona N-metilada de fórmula-13d

Una solución de 3,0 gramos de compuesto de sulfona de fórmula-28c preparado según el ejemplo 22 y 15 ml de acetona, se enfría hasta 0-5°C en atmósfera de nitrógeno. Se añaden 0,93 gramos de carbonato potásico a la solución anterior, después se añaden 0,63 ml de dimetilsulfato a la mezcla de reacción anterior y se agita durante 4 horas a 0-5°C. Se inactiva la mezcla de reacción con agua enfriada y se filtra el compuesto precipitado. Se seca el compuesto a 50-55°C durante 6 horas. Rendimiento: 3,5 gramos. M.R: 158-162°C.

Ejemplo-24: Preparación de compuesto de olefina de fórmula-15b

Se añaden 5,2 gramos de carbonato de cesio a una solución de 3,5 gramos de compuesto de sulfona de fórmula-13d y 20 ml de dimetilsulfóxido de 25 a 35°C. Se añaden 1,68 gramos de compuesto de fórmula-14a 2-[(4R,6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-il]acetato de terc-butilo. Se agita durante 3 horas de 25 a 35°C. Se inactiva la mezcla de reacción con agua enfriada lentamente en 30 minutos. Se extrae la mezcla de reacción dos veces con acetato de etilo. Se separa y se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro sódico. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 70°C. Se añaden hexanos al residuo y se decanta dos veces, después se disuelve el residuo en tolueno y se aísla el compuesto del título usando hexanos como disolvente. Se seca el compuesto a 40-45°C durante 6 horas. Rendimiento: 1,2 gramos. M.R: 115-121°C.

Ejemplo-25: Preparación de compuesto de sulfuro de fórmula-20e

Se añaden 6,0 gramos de compuesto de fórmula-19c 5-(difluorometoxi)-2-mercaptobencimidazol a 36 ml de solución al 2,9 % de hidróxido sódico de 25 a 35°C y se agita durante 15 minutos, después se añade una mezcla de 30 ml de acetona y 10 gramos de compuesto de fórmula-18c 2-(bromometil)-3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol y se agita durante 2 horas de 25 a 30°C. Se inactiva la masa de reacción con agua enfriada, se filtra el precipitado obtenido y se seca el compuesto a 50-55°C durante 6 horas para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 10 gramos.

Ejemplo-26: Preparación de compuesto de sulfona de fórmula-28d

Una solución de 10 gramos de compuesto de sulfuro de fórmula-20e, 100 ml de cloruro de metileno y 0,5 gramos de bromuro de tetrabutilamonio, se enfría hasta 0-5°C. Se añade una mezcla de 14 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % y 1 gramo de heptamolibdato de amonio tetrahidrato. Se agita la mezcla durante 3 horas. Se inactiva la mezcla de reacción con agua enfriada y se separa la capa orgánica y se extrae la mezcla de reacción con cloruro de metileno dos veces. Se lava la fase orgánica con solución de sulfito sódico al 10 % y solución de bicarbonato sódico al 5 % seguido de lavado con agua. Se separa la fase orgánica y se destila el disolvente por debajo de 60°C a presión reducida. El compuesto del título se aísla usando hexanos como disolvente. Se seca el compuesto a 40-45°C durante 6 horas. Rendimiento: 6,0 gramos.

Ejemplo-27: Preparación de compuesto de sulfona N-metilada de fórmula-13e

Una solución de 5 gramos de compuesto de sulfona de fórmula-28d preparado según el ejemplo 26 y 25 ml de acetona, se enfría hasta 0-5°C en atmósfera de nitrógeno. Se añaden 1,35 gramos de carbonato potásico a la solución anterior, después se añaden 3,1 ml de dimetilsulfato a la mezcla de reacción anterior y se agita durante 4 horas a 0-5°C. Se inactiva la mezcla de reacción con agua enfriada y se filtra el compuesto precipitado. Se seca el compuesto a 50-55°C durante 6 horas. Rendimiento: 3,0 gramos.

Ejemplo-28: Preparación de compuesto de olefina de fórmula-15c

Se añaden 2,7 gramos de carbonato potásico a una solución de 3,0 gramos de compuesto de sulfona de fórmula-13e preparado según el ejemplo 27 y 10 ml de dimetilsulfóxido de 25 a 35°C. Se añaden 1,5 gramos de compuesto de fórmula-14a 2-[(4R,6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-il]acetato de terc-butilo. Se agita durante 3 horas de 25 a 35°C. Se inactiva la mezcla de reacción con agua enfriada lentamente en 30 minutos. Se extrae la mezcla de reacción dos veces con acetato de etilo. Se separa y se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro sódico. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 70°C. Se añaden hexanos al residuo y se decanta dos veces, después se disuelve el residuo en tolueno y se aísla el compuesto del título usando hexanos como disolvente. Se seca el compuesto a 40-45°C durante 6 horas. Rendimiento: 0,6 gramos

Ejemplo-29: Preparación de compuesto de sal de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A:

Una mezcla de 23,1 kg de compuesto de fórmula-3A y 90 litros de dimetilsulfóxido y 48 kg de carbonato potásico se calienta hasta 70-75°C. Se añaden una solución de 15 kg de compuesto de aldehído de fórmula-4 en 90 litros de dimetilsulfóxido por lotes a la mezcla de reacción anterior. Se agita la mezcla de reacción durante 4 horas a 70-75°C. Se añaden 225 litros de tolueno a la mezcla de reacción anterior. Se agita la mezcla de reacción durante 45 minutos a 25-30°C. Se filtra el subproducto y se lava el subproducto con tolueno. Se añaden 240 litros de agua seguido de solución acuosa de cloruro sódico a la mezcla de reacción anterior. Se agita la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se separan la capa orgánica y acuosa. Se extrae la capa acuosa con tolueno. Se lava la capa orgánica total con agua. Se purifica la capa orgánica con gel de sílice. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 70°C. Se enfría la mezcla de reacción hasta 25-30°C. Se disuelve el residuo en 90 litros de acetonitrilo y se agita la mezcla de reacción durante 15 minutos a 25-30°C. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 1,4 con solución acuosa de ácido clorhídrico a 23-28°C. Se agita la mezcla de reacción durante 4 horas a 23-28°C. Se calienta la mezcla de reacción hasta 30-35°C. Se añade solución de hidróxido sódico (1,5 kg en 60 litros de agua) a la mezcla de reacción anterior a 30-35°C. Se agita la mezcla de reacción durante 1,5 horas a 30-35°C. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 60°C. Se enfría la mezcla de reacción hasta 25-30°C. Se diluye la mezcla de reacción anterior con agua. Se lava la mezcla de reacción con acetato de terc-butilo. Se añaden 90 litros de acetonitrilo y 30 kg de cloruro sódico a la mezcla de reacción. Se enfría la mezcla de reacción hasta 0-5°C. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 4,3 con solución al 10 % de ácido clorhídrico. Se agita la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se separan la capa orgánica y acuosa. Se enfría la capa orgánica hasta 0-10°C. Se añaden 3,9 litros de terc-butilamina a la mezcla de reacción anterior a 0-10°C. Se eleva la temperatura hasta 25-35°C. Se agita la mezcla de reacción durante 60 minutos. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 50°C. Se añaden 30 litros de acetonitrilo al crudo anterior, después se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 50°C. Se añaden 90 litros de acetonitrilo a la mezcla de reacción anterior y se enfría hasta 25-35°C. Se agita la mezcla de reacción durante 1,5 horas a 25-35°C. Se enfría la mezcla de reacción hasta 0-10°C y se agita durante 60 minutos. Se filtra el sólido precipitado y se lava con acetonitrilo. Se añaden 90 litros de acetonitrilo y 10,5 litros de alcohol isopropílico al sólido obtenido anterior. Se calienta la mezcla de reacción lentamente a temperatura de reflujo de 70-75°C. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a reflujo. Se enfría la mezcla de reacción hasta 25-30°C en 1,5 horas. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a 25-30°C. Se filtra el sólido precipitado y se lava con acetonitrilo. Se seca el sólido a 40-45°C durante 4 horas para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 11,8 kg.

Ejemplo-30: Preparación de compuesto de rosuvastatina de calcio de fórmula-1A:

Una solución de 12,5 kg de compuesto de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A y 63 litros de agua se enfría hasta 25-30°C. Se añade solución acuosa de hidróxido sódico (0,9 kg en 11 litros de agua) a la mezcla de reacción. Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 9,1 extrayendo la mezcla de reacción tres veces con acetato de terc-butilo. Se añade la fase acuosa de la mezcla de reacción a una solución de 2,1 kg de acetato de calcio en 12,5 litros de agua de 35 a 45°C. Se filtra el compuesto precipitado. Se seca el compuesto a 40-45°C. Rendimiento: 10,6 kg. M.C: 3,1 %

Ejemplo-31: Preparación de compuesto de sal de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A:

Una mezcla de 23,1 kg de compuesto de fórmula-3A y 90 litros de dimetilsulfóxido y 48 kg de carbonato potásico se calienta hasta 70-75°C. Se añade una solución de 15 kg de compuesto de aldehído de fórmula-4 en 90 litros de dimetilsulfóxido por lotes a la mezcla de reacción anterior. Se agita la mezcla de reacción durante 4 horas a 70-75°C. Se añaden 225 litros de tolueno a la mezcla de reacción anterior. Se agita la mezcla de reacción durante 45 minutos a 25-30°C. Se filtra el subproducto y se lava el subproducto con tolueno. Se añaden 240 litros de agua seguido de solución acuosa de cloruro sódico a la mezcla de reacción anterior. Se agita la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se separan la capa orgánica y acuosa. Se extrae la capa acuosa con tolueno. Se lava la capa orgánica total con agua. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 70°C. Se enfría la mezcla

de reacción hasta 25-30°C. Se disuelve el residuo en 90 litros de acetonitrilo y se agita la mezcla de reacción durante 15 minutos a 25-30°C. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 1,4 con solución acuosa de ácido clorhídrico a 23-28°C. Se agita la mezcla de reacción durante 4 horas a 23-28°C. Se calienta la mezcla de reacción hasta 30-35°C. Se añade solución de hidróxido sódico (1,5 kg en 60 litros de agua) a la mezcla de reacción anterior a 30-35°C. Se agita la mezcla de reacción durante 1,5 horas a 30-35°C. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 60°C. Se enfría la mezcla de reacción hasta 25-30°C. Se diluye la mezcla de reacción anterior con agua. Se lava la mezcla de reacción con acetato de terc-butilo. Se añaden 90 litros de acetonitrilo y 30 kg de cloruro sódico a la mezcla de reacción. Se enfría la mezcla de reacción hasta 0-5°C. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 4,3 con solución al 10 % de ácido clorhídrico. Se agita la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se separan la capa orgánica y acuosa. Se enfría la capa orgánica hasta 0-10°C. Se añaden 3,9 litros de terc-butilamina a la mezcla de reacción anterior a 0-10°C. Se eleva la temperatura hasta 25-35°C. Se agita la mezcla de reacción durante 60 minutos. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 50°C. Se añaden 30 litros de acetonitrilo al crudo anterior, después se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 50°C. Se añaden 90 litros de acetonitrilo a la mezcla de reacción anterior y se enfría hasta 25-35°C. Se agita la mezcla de reacción durante 1,5 horas a 25-35°C. Se enfría la mezcla de reacción hasta 0-10°C y se agita durante 60 minutos. Se filtra el sólido precipitado y se lava con acetonitrilo. Se añaden 90 litros de acetonitrilo y 10,5 litros de alcohol isopropílico al sólido obtenido anterior. Se calienta la mezcla de reacción lentamente a temperatura de reflujo de 70-75°C. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a reflujo. Se enfría la mezcla de reacción hasta 25-30°C en 1,5 horas. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a 25-30°C. Se filtra el sólido precipitado y se lava con acetonitrilo. Se seca el sólido a 40-45°C durante 4 horas para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 12 kg.

Ejemplo-32: Preparación de compuesto de sal de calcio de rosuvastatina de fórmula-1A:

Se añade una solución acuosa de hidróxido de litio (0,81 gramos en 10 ml de agua) a una solución de 10 gramos de terc-butilamina de rosuvastatina en 50 ml de agua a 25-35°C. Se agita la mezcla de reacción durante 60 minutos a 25-35°C. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 9,1 por destilación por debajo de 40°C. Se añaden 10 ml de agua a la mezcla de reacción anterior. Se filtra la mezcla de reacción a través de papel de filtro y se lava con agua. Se añade solución acuosa de la mezcla de reacción a una solución de 1,82 gramos de acetato de calcio en 15 ml de agua a 25-35°C. Se agita la mezcla de reacción durante 45 minutos a 25-35°C. Se filtra el sólido y se lava con agua. Se seca el sólido a 50-60°C para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 7 gramos

Ejemplo-33: Preparación de compuesto sal de calcio de rosuvastatina de fórmula-1A:

Se añade una solución acuosa de hidróxido potásico (1,09 gramos en 10 ml de agua) a una solución de 10 gramos de terc-butilamina de rosuvastatina en 50 ml de agua a 25-35°C. Se agita la mezcla de reacción durante 60 minutos a 25-35°C. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 9,1 por destilación por debajo de 40°C. Se añaden 10 ml de agua a la mezcla de reacción anterior. Se filtra la mezcla de reacción a través de papel de filtro y se lava con agua. Se añade solución acuosa de la mezcla de reacción a una solución de 1,82 gramos de acetato de calcio en 15 ml de agua a 25-35°C. Se agita la mezcla de reacción durante 45 minutos a 25-35°C. Se filtra el sólido y se lava con agua. Se seca el sólido a 50-60°C para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 7 gramos

Ejemplo-34: Preparación de compuesto de diisopropilamida de rosuvastatina de fórmula-10A:

Una mezcla de 0,77 gramos de compuesto de fórmula-3A, 10 ml de dimetilsulfóxido y 1,6 gramos de carbonato potásico se calienta hasta 70-75°C. Se añade una solución de compuesto de aldehído de fórmula-4 en 10 ml de dimetilsulfóxido a la mezcla de reacción anterior. Se agita la mezcla de reacción durante 8 horas a 70-75°C. Se añaden 25 ml de tolueno a la mezcla de reacción anterior a 25-30°C. Se filtra el subproducto y se lava con tolueno. Se añaden 80 ml de agua al filtrado. Se añaden 10 ml de solución saturada de cloruro sódico a la mezcla anterior. Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se separan la capa orgánica y acuosa. Se extrae la capa acuosa con tolueno. Se lava la capa orgánica total con agua. Se añaden 100 gramos de gel de sílice a la capa orgánica anterior. Se agita la mezcla de reacción 20 minutos a 25-35°C. Se filtra el gel de sílice y se lava con tolueno. Se añaden 100 gramos de gel de sílice al filtrado y se agita durante 20 minutos a 25-35°C. Se retira por filtración el gel de sílice y se lava con tolueno. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 70°C. Se disuelve el residuo en 30 ml de acetonitrilo. Se añaden 5,0 ml de ácido trifluoroacético lentamente a la mezcla de reacción anterior a 0-10°C. Se agita la mezcla de reacción durante 20 horas a 0-10°C. Se eleva la temperatura de la mezcla de reacción hasta 30-35°C. Se concentra la mezcla de reacción. Se añaden 6,0 gramos de diisopropilamina a la masa de reacción. Se calienta la mezcla de reacción hasta reflujo. Se agita la mezcla de reacción durante 12 horas a temperatura de reflujo. Se concentra la mezcla de reacción para obtener el compuesto del título como un residuo.

Ejemplo-35: Preparación de compuesto de sal de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A:

Se añade solución acuosa de hidróxido sódico a una mezcla de 60 gramos de compuesto de diisopropilo de fórmula-10A en 250 ml de acetonitrilo. Se agita la mezcla de reacción durante 1,5 horas a 30-35°C. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 60°C. Se añaden 200 ml de agua D.M. a la mezcla de reacción anterior y se agita durante 15 minutos. Se lava la mezcla de reacción anterior con acetato de terc-butilo. Se añaden 300 ml de acetonitrilo y 100 gramos de cloruro sódico a la mezcla de reacción a 25-30°C. Se enfría la mezcla de reacción hasta 1-10°C. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 4,3 con ácido clorhídrico acuoso. Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se separan la capa orgánica y acuosa. Se enfría la capa orgánica hasta 0-10°C. Se añaden 13 ml de acetato de terc-butilo a la mezcla de reacción anterior a 0-10°C. Se eleva la temperatura hasta 25-35°C. Se agita la mezcla de reacción durante 60 minutos a 25-35°C. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 50°C. Se añaden 300 ml de acetonitrilo por debajo de 50°C. Se destila el disolvente completamente a presión reducida. Se añaden 100 ml de acetonitrilo al residuo anterior. Se agita la mezcla de reacción durante 1,5 horas a 25-35°C. Se enfría la mezcla de reacción hasta 0-10°C. Se agita la mezcla de reacción durante 60 minutos a 0-10°C. Se filtra el sólido y se lava el sólido con acetonitrilo. Se añade una mezcla de 300 ml de acetonitrilo y 35 ml de alcohol isopropílico al sólido húmedo obtenido anteriormente. Se calienta la mezcla de reacción hasta 70-75°C. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a 70-75°C. Se enfría la mezcla de reacción hasta 25-30°C en 1,5 horas. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a 25-30°C. Se filtra el sólido y se lava el sólido con acetonitrilo. Se seca el sólido para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 40 gramos

Ejemplo-36: Preparación de compuesto de sal de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A:

Se añaden 35 gramos de carbonato potásico a una solución de 25 gramos de compuesto de sulfona de fórmula-3A, 25 ml de dimetilsulfóxido de 25 a 35°C. Se añaden 11 gramos de compuesto de fórmula-7A 2-((4R,6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-N,N-diisopropilacetamida a la mezcla de reacción anterior. Se agita la mezcla de reacción durante 13 horas de 60 a 65°C. Se inactiva la mezcla de reacción con agua enfriada lentamente en 30 minutos. Se extrae la mezcla de reacción dos veces con acetato de etilo. Se separa y se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro sódico. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 70°C. Se disuelve el residuo en 135 ml de acetonitrilo, se enfría hasta 23 a 28°C. Se añaden 38,2 ml de solución al 1,0 % de ácido clorhídrico lentamente a los contenidos anteriores de la reacción. Se agita la mezcla de reacción durante 4 horas de 23 a 28°C. Se añaden 21 ml de solución al 10 % de hidróxido sódico a la mezcla de reacción y se agita hasta 2 horas a 35-40°C. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 3,5 a 4,5 con clorhidrato al 10 %. Se separa la fase orgánica y se enfría hasta 0-10°C. Se añaden 4,75 gramos de terc-butilamina a los contenidos y se agita durante 1 hora a 0-5°C. Se destila el disolvente completamente y se aísla el compuesto del título usando acetonitrilo como disolvente. Se seca el compuesto para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 43 gramos

Ejemplo-37: Preparación de compuesto de rosuvastatina de calcio de fórmula-1A:

Una solución de 15 gramos de compuesto de sal de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A y 75 ml de agua se enfría hasta 25-30°C. Se añaden 8,5 ml de solución al 10 % de hidróxido sódico. Se agita durante 1 hora. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 9,1 extrayendo la mezcla de reacción tres veces con acetato de terc-butilo. Se añade la fase acuosa de la mezcla de reacción a una solución de 2,55 gramos de cloruro de calcio y 15 ml de agua de 35 a 45°C. Se retira por filtración el compuesto precipitado. Se seca el compuesto a 40-45°C.

Rendimiento: 12 gramos
M.C: 3,5 %

Ejemplo-38: Preparación de compuesto de sal de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A:

Una mezcla de 77 gramos de compuesto de sulfona de fórmula-3A, 300 ml de dimetilsulfóxido y 160 gramos de carbonato potásico se calienta hasta 70-75°C. Se añade una solución de 50 gramos de compuesto de aldehído de fórmula-4 en 300 ml de dimetilsulfóxido. Se agita la mezcla de reacción durante 8 horas a 70-75°C. Se añaden 750 ml de tolueno a la mezcla de reacción anterior. Se agita la mezcla de reacción durante 45 minutos a 25-30°C. Se filtra el subproducto y se lava con tolueno. Se añaden 800 ml de agua al filtrado seguido de 100 ml de solución saturada de cloruro sódico. Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se separan las capas orgánicas y acuosas. Se extrae la capa acuosa con tolueno. Se lava la capa orgánica total con agua. Se añaden 100 gramos de gel de sílice a la capa orgánica. Se agita la mezcla de reacción durante 20 minutos a 25-35°C. Se filtra el gel de sílice y se lava con tolueno. Se añaden 100 gramos de gel de sílice al filtrado. Se agita durante 20 minutos a 25-35°C. Se filtra el gel de sílice y se lava con tolueno. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 70°C. Se añaden 500 ml de acetonitrilo al crudo obtenido. Se añaden 50 ml de ácido trifluoroacético a la mezcla de reacción anterior a 0-10°C. Se agita la mezcla de reacción durante 8 horas a 0-10°C. Se eleva la temperatura hasta 30-35°C. Se añade solución acuosa de hidróxido sódico (5 gramos en 50 ml de agua) a la mezcla de reacción. Se agita la mezcla de reacción durante 1,5 horas a 25-30°C. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 50°C. Se añaden 200 ml de agua a la mezcla de reacción. Se lava la mezcla de reacción con acetato de terc-butilo. Se añaden 500 ml de acetonitrilo a la mezcla de reacción anterior. Se añaden

100 gramos de cloruro sódico a la mezcla de reacción anterior. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 4,8 con ácido clorhídrico acuoso. Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se separan la capa orgánica y acuosa. Se enfría la capa orgánica hasta 0-10°C. Se añaden 13 ml de terc-butilamina a la capa orgánica a 0-10°C. Se eleva la temperatura de la mezcla de reacción hasta 25-35°C y se agita durante 60 minutos. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 50°C. Se añaden 100 ml de acetonitrilo a la mezcla de reacción y se destila el disolvente completamente a presión reducida. Se añaden 300 ml de acetonitrilo a la mezcla de reacción. Se enfría la mezcla de reacción hasta 25-35°C. Se agita la mezcla de reacción durante 1,5 horas a 25-35°C. Se enfría la mezcla de reacción hasta 0-10°C y se agita durante 60 minutos a 0-10°C. Se filtra el sólido y se lava el sólido con acetonitrilo. Se añaden 300 ml de acetonitrilo y 35 ml de alcohol isopropílico al sólido húmedo. Se calienta la mezcla de reacción hasta reflujo a 70-75°C. Se agita la mezcla de reacción a reflujo durante 30 minutos. Se enfría la mezcla de reacción hasta 25-30°C en 1,5 horas. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a 25-30°C. Se filtra el sólido y se lava con acetonitrilo. Se seca el sólido a 30-35°C durante 2 horas seguido de 40-45°C durante otras 4 horas para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 39 gramos

Ejemplo-39: Preparación de compuesto de rosuvastatina de calcio de fórmula-1A:

Se añade solución acuosa de hidróxido sódico (9 gramos en 110 ml de agua) a la solución de 125 gramos de compuesto de sal de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A en 630 ml de agua a 20-30°C. Se agita la mezcla de reacción durante 1,5 horas a 20-30°C. Se extrae la mezcla de reacción dos veces con acetato de terc-butilo. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 9,1 evaporando la mezcla de reacción acuosa con nitrógeno a presión reducida por debajo de 40°C. Se filtra la mezcla de reacción a través de filtro micrométrico y se lava con agua. La mezcla de reacción libre de partículas se añade a una solución acuosa de acetato de calcio (21,4 gramos en 125 ml de agua) en 45 minutos a 25-30°C. Se agita la mezcla de reacción durante 45 minutos a 25-30°C. Se filtra el sólido y se lava con agua a 25-30°C. Se seca el sólido a 25-35°C durante 6 horas seguido de 40-45°C durante 5 horas para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 105 gramos

Tamaño de partícula: D (v, 0,1) es 4,9 µm; D (v, 0,5) es 45,86 µm; D (v, 0,9) es 180,59 µm.

Tamaño de partícula después de micronización: D (v, 0,1) es 2,46 µm; D (v, 0,5) es 12,85 µm; D (v, 0,9) es 46,43 µm.

Ejemplo-40: Preparación de compuesto de sal de terc-butilamina de pitavastatina de fórmula-5C:

Una mezcla de 50 gramos de compuesto de fórmula-3C 2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-3-metilquinolina, 195 ml de dimetilsulfóxido y 104 gramos de carbonato potásico se calienta hasta 70-75°C. Se añade una solución de 32 gramos de compuesto de aldehído de fórmula-4 en 195 ml de dimetilsulfóxido. Se agita la mezcla de reacción durante 8 horas a 70-75°C. Se añaden 487 ml de tolueno a la mezcla de reacción anterior. Se agita la mezcla de reacción durante 45 minutos a 25-30°C. Se filtra el subproducto y se lava con tolueno. Se añaden 520 ml de agua al filtrado seguido de 65 ml de solución saturada de cloruro sódico. Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se separan las capas orgánicas y acuosas. Se extrae la capa acuosa con tolueno. Se lava la capa orgánica total con agua. Se añaden 65 gramos de gel de sílice a la capa orgánica. Se agita la mezcla de reacción durante 20 minutos a 25-35°C. Se filtra el gel de sílice y se lava con tolueno. Se añaden 65 gramos de gel de sílice al filtrado. Se agita durante 20 minutos a 25-35°C. Se filtra el gel de sílice y se lava con tolueno. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 70°C. Se añaden 325 ml de acetonitrilo al crudo obtenido. Se añaden 32,5 ml de ácido trifluoroacético a la mezcla de reacción anterior a 0-10°C. Se agita la mezcla de reacción durante 8 horas a 0-10°C. Se eleva la temperatura hasta 30-35°C. Se añade solución acuosa de hidróxido sódico (3,25 gramos en 33 ml de agua) a la mezcla de reacción. Se agita la mezcla de reacción durante 1,5 horas a 25-30°C. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 50°C. Se añaden 130 ml de agua a la mezcla de reacción. Se lava la mezcla de reacción con acetato de terc-butilo. Se añaden 325 ml de acetonitrilo a la mezcla de reacción anterior. Se añaden 64 gramos de cloruro sódico a la mezcla de reacción anterior. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 4,9 con ácido clorhídrico acuoso. Se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se separan la capa orgánica y acuosa. Se enfría la capa orgánica hasta 0-10°C. Se añaden 8 ml de terc-butilamina a la capa orgánica a 0-10°C. Se eleva la temperatura de la mezcla de reacción hasta 25-35°C y se agita durante 60 minutos. Se destila el disolvente completamente a presión reducida por debajo de 50°C. Se añaden 65 ml de acetonitrilo a la mezcla de reacción y se destila el disolvente completamente a presión reducida. Se añaden 195 ml de acetonitrilo a la mezcla de reacción. Se enfría la mezcla de reacción hasta 25-35°C. Se agita la mezcla de reacción durante 1,5 horas a 25-35°C. Se enfría la mezcla de reacción hasta 0-10°C y se agita durante 60 minutos a 0-10°C. Se filtra el sólido y se lava el sólido con acetonitrilo. Se añaden 195 ml de acetonitrilo y 23 ml de alcohol isopropílico al sólido húmedo. Se calienta la mezcla de reacción hasta reflujo a 70-75°C. Se agita la mezcla de reacción a reflujo durante 30 minutos. Se enfría la mezcla de reacción hasta 25-30°C en 1,5 horas. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a 25-30°C. Se filtra el sólido y se lava con acetonitrilo. Se seca el sólido a 30-35°C durante 2 horas seguido de 40-45°C durante otras 4 horas para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 25 gramos

Ejemplo-41: Preparación de compuesto de pitavastatina de calcio de fórmula-1C:

Se añade una solución acuosa de hidróxido sódico (5,4 gramos en 66 ml de agua) a la solución de 75 gramos de compuesto de sal de terc-butilamina de pitavastatina de fórmula-5C en 370 ml de agua a 20-30°C. Se agita la mezcla de reacción durante 1,5 horas a 20-30°C. Se extrae la mezcla de reacción dos veces con acetato de terc-butilo. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 9,2 evaporando la mezcla de reacción acuosa con nitrógeno a presión reducida por debajo de 40°C. Se filtra la mezcla de reacción a través de filtro micrométrico y se lava con agua. La mezcla de reacción libre de partículas se añade a una solución acuosa de acetato de calcio (13 gramos en 75 ml de agua) en 45 minutos a 25-30°C. Se agita la mezcla de reacción durante 45 minutos a 25-30°C. Se filtra el sólido y se lava con agua a 25-30°C. Se seca el sólido a 25-35°C durante 6 horas seguido de 40-45°C durante 5 horas para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 60 gramos

Ejemplo-42: Preparación de compuesto de rosuvastatina de calcio de fórmula-1A:

Se añade una solución acuosa de hidróxido sódico (9 gramos en 110 ml de agua) a la solución de 125 gramos de compuesto de sal de terc-butilamina de rosuvastatina de fórmula-5A en 630 ml de agua a 20-30°C. Se agita la mezcla de reacción durante 1,5 horas a 20-30°C. Se extrae la mezcla de reacción dos veces con acetato de terc-butilo. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción hasta 9,1 evaporando la mezcla de reacción acuosa con nitrógeno a presión reducida por debajo de 40°C. Se filtra la mezcla de reacción a través de filtro micrométrico y se lava con agua. Se destila el filtrado a sequedad a presión reducida por debajo de 30°C para obtener la sal sódica de rosuvastatina. Se añade la solución acuosa de la sal sódica obtenida a una solución acuosa de acetato de calcio (21,4 gramos en 125 ml de agua) en 45 minutos a 25-30°C. Se agita la mezcla de reacción durante 45 minutos a 25-30°C. Se filtra el sólido y se lava con agua a 25-30°C. Se seca el sólido a 25-35°C durante 6 horas seguido de 40-45°C durante 5 horas para obtener el compuesto del título.

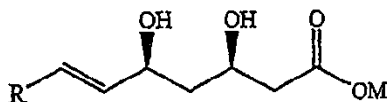
Rendimiento: 101 gramos; M.C: 3,2 %

Tamaño de partícula: D (v, 0,1) es 4,78 µm; D (v, 0,5) es 42,32 µm; D (v, 0,9) es 175,32 µm.

Tamaño de partícula después de micronización: D (v, 0,1) es 2,53 µm; D (v, 0,5) es 10,54 µm; D (v, 0,9) es 34,14 µm.

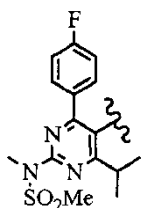
REIVINDICACIONES

1. Síntesis en un recipiente para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables representadas por la fórmula general-1,

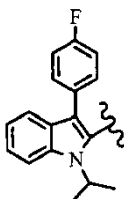


Fórmula-1

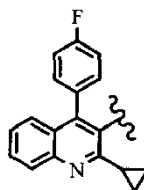
en la que R es un anclaje o resto hidrófobo de un inhibidor de la HMG CoA reductasa, que se selecciona entre las siguientes fórmulas A/B/C,



Fórmula-A



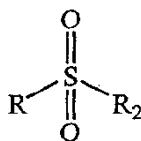
Fórmula-B



Fórmula-C

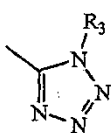
en la que M es H, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, o Ca²⁺, en la que, a partir de ahora en este documento, los compuestos anteriores de fórmula A, B y C se mencionan como 'R', que comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula general-3

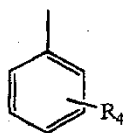


Fórmula-3

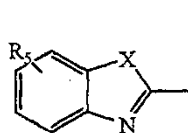
en la que R se define como anteriormente que está unido al átomo de azufre con un grupo metileno (-CH₂-) y R₂ es



i



j

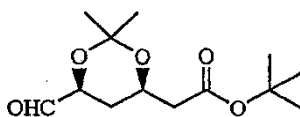


k

en las que

R₃ es alquilo, arilo, arilalquilo o cicloalquilo,
R₄ es H, alquilo, arilo, arilalquilo, CF₃, halo o NO₂,
R₅ es H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, monohaloalquiloxi, o dihaloalquiloxi, y
X es O, N-H, N-alquilo o S;

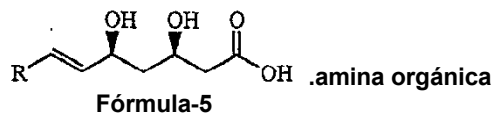
con un compuesto de aldehído de fórmula-4



Fórmula-4

en presencia de una base de metal alcalino y alcalino-térreo tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, y carbonato de cesio, preferiblemente carbonato potásico, en un disolvente aprótico polar seleccionado entre dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida y/o tolueno y/o mezclas de los mismos, preferiblemente dimetilsulfóxido, para dar un producto condensado, que se hace reaccionar

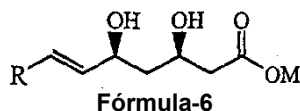
in-situ con ácido trifluoroacético en acetonitrilo acuoso seguido de hidrólisis básica del producto obtenido en acetonitrilo acuoso, que se hace reaccionar adicionalmente con una base de amina orgánica en un disolvente adecuado para dar el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5, seguido de la purificación en un disolvente de alcohol adecuados seleccionado entre metanol, etanol y alcohol isopropílico y/o acetonitrilo y/o mezclas de los mismos, para dar el compuesto de amina orgánica puro de fórmula general-5, opcionalmente secar el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5,



en la que la amina orgánica se selecciona entre metilamina, etilamina, terc-butilamina, diisopropilamina, dicitclohexilamina, isobutilamina, n-butilamina, (+/-) 2-butilamina, feniletilamina, morfolina y pirrolidina, preferiblemente terc-butilamina o n-butilamina,

b) convertir el correspondiente compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 en sus sales farmacéuticamente aceptables de fórmula general-1 tratando el correspondiente compuesto de sal de amina orgánica de fórmula general-5 con una base alcalina seleccionada entre hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio, preferiblemente hidróxido sódico, y ajustar el pH de la mezcla de reacción a 9,1 extrayendo el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula general-5 con acetato de terc-butilo por destilación directa de la mezcla de reacción,

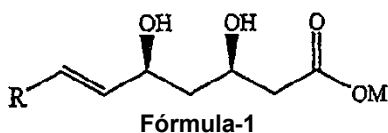
c) opcionalmente aislar el correspondiente compuesto de sal alcalina de fórmula general-6,



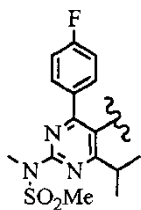
en la que M es Na⁺, o K⁺,

d) añadir la fase acuosa de la mezcla de reacción o una solución acuosa del compuesto aislado de sal alcalina de fórmula general-6 a una solución de sal de metal alcalino o alcalino-térreo, cloruro de calcio o acetato de calcio en agua.

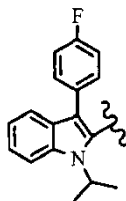
2. Síntesis en un recipiente para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables representadas por la fórmula general-1



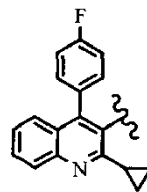
en la que R es un anclaje o resto hidrófobo de un inhibidor de la HMG CoA reductasa, que se selecciona entre las siguientes fórmulas A/B/C,



Fórmula-A



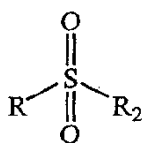
Fórmula-B



Fórmula-C

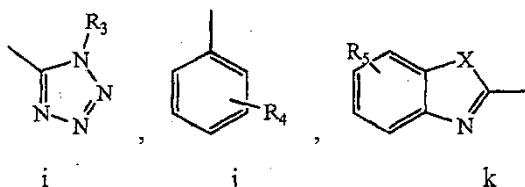
en la que M es H, Na⁺, K⁺, Mg⁺², o Ca⁺², en la que, a partir de ahora en este documento, los compuestos anteriores de fórmulas A, B y C se mencionan como 'R', que comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula general-3



Fórmula-3

en la que R se define como anteriormente que está unido al átomo de azufre con un grupo metileno (-CH₂-) y R₂ es



en las que

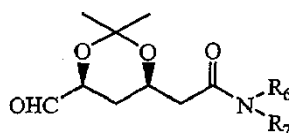
R₃ es alquilo, arilo, arilalquilo o cicloalquilo,

R₄ es H, alquilo, arilo, arilalquilo, CF₃, halo o NO₂,

R₅ es H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, monohaloalquiloxi, o dihaloalquiloxi, y

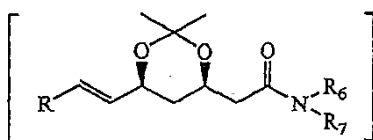
X es O, N-H, N-alquilo o S;

con un compuesto de amida de fórmula general-7



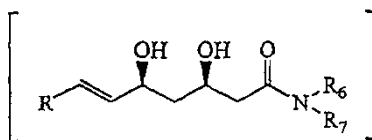
Fórmula-7

en la que R₆ y R₇ son alquilo o cicloalquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada o cicloalquilo con un heteroátomo, en presencia de una base de metal alcalino y alcalino-térreo seleccionado entre hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, y carbonato de cesio, preferiblemente carbonato potásico, en un disolvente aprótico polar seleccionado entre dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida o mezclas de los mismos, preferiblemente dimetilsulfóxido, para proporcionar el compuesto de fórmula general-8,



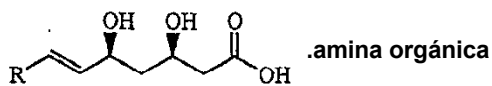
Fórmula-8

que se hace reaccionar in-situ con un ácido seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido acético, o ácido sulfúrico, en un disolvente adecuado para dar el compuesto de diol de fórmula general-9,



Fórmula-9

que se trata con una base alcalina seleccionada entre hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio, para formar la correspondiente sal alcalina, que después se trata adicionalmente con una base de amina orgánica para dar el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5, opcionalmente secar el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5,

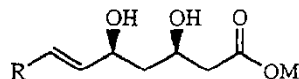


Fórmula-5

en la que la amina orgánica se selecciona entre metilamina, etilamina, terc-butilamina, diisopropilamina, dicitclohexilamina, isobutilamina, n-butilamina, (+/-) 2-butilamina, feniletilamina, morfolina y pirrolidina, preferiblemente terc-butilamina y n-butilamina,

b) convertir el correspondiente compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 en sus sales farmacéuticamente aceptables de fórmula general-1 tratando el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 con una base alcalina seleccionada entre hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio, preferiblemente hidróxido sódico, y ajustar el pH de la mezcla de reacción a 9,1 extrayendo el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula general-5 con acetato de terc-butilo o por destilación directa de la mezcla de reacción,

c) opcionalmente aislar el correspondiente compuesto de sal alcalina de fórmula general-6,

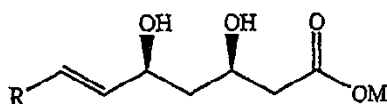


Fórmula-6

en la que M es Na^+ , o K^+ ,

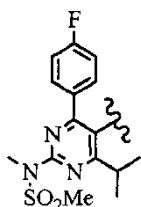
d) añadir la fase acuosa de la mezcla de reacción o una solución acuosa de compuesto aislado de sal alcalina de fórmula general-6 a una solución de sal de metal alcalino o alcalino-térreo, cloruro de calcio o acetato de calcio en agua.

3. Síntesis en un recipiente para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables representadas por la fórmula general-1

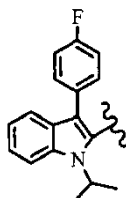


Fórmula-1

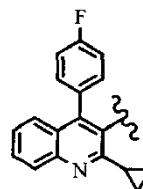
en la que R es un anclaje o resto hidrófobo de un inhibidor de la HMG CoA reductasa, que se selecciona entre las siguientes fórmulas A/B/C,



Fórmula-A



Fórmula-B



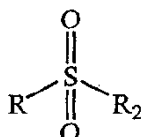
Fórmula-C

en la que M es H, Na^+ , K^+ , Mg^{+2} , o Ca^{+2} ,

en la que, a partir de ahora en este documento, los compuestos anteriores de fórmulas A, B y C se mencionan como 'R',

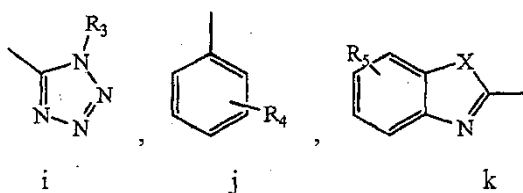
que comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula general-3



Fórmula-3

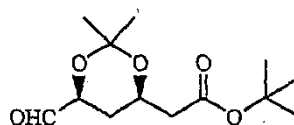
en la que R se define como anteriormente que está unido al átomo de azufre con un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) y R_2 es



en las que

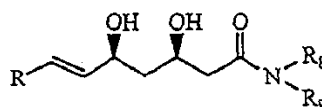
R₃ es alquilo, arilo, arilalquilo o cicloalquilo,
R₄ es H, alquilo, arilo, arilalquilo, CF₃, halo o NO₂,
R₅ es H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, monohaloalquilo, o dihaloalquilo, y
X es O, N-H, N-alquilo o S;

con un compuesto de aldehído de fórmula-4



Fórmula-4

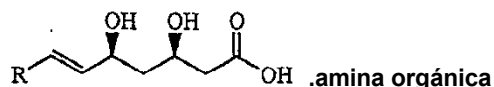
en presencia de una base de metal alcalino y alcalino-térreo seleccionado entre hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, y carbonato de cesio, preferiblemente carbonato potásico, en un disolvente aprótico polar seleccionado entre dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida o mezclas de los mismos, preferiblemente dimetilsulfóxido, para proporcionar un compuesto condensado, que se hace reaccionar in-situ con ácido trifluoroacético para dar el compuesto de lactona, que se hace reaccionar adicionalmente con una amina orgánica para dar un compuesto de amida de fórmula general-10



Fórmula-10

en la que R₈ y R₉ son alquilo o cicloalquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada o cicloalquilo con un heteroátomo,

b) hacer reaccionar el compuesto de amida de fórmula general-10 con una base alcalina tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio, preferiblemente hidróxido sódico, seguido de tratamiento con una base de amina orgánica para dar el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5, opcionalmente secar el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5,

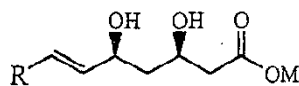


Fórmula-5

en la que la amina orgánica se selecciona entre metilamina, etilamina, terc-butilamina, diisopropilamina, dicitclohexilamina, isobutilamina, n-butilamina, (+/-) 2-butilamina, morfolina y pirrolidina, preferiblemente terc-butilamina y n-butilamina,

c) convertir el correspondiente compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 en sus sales farmacéuticamente aceptables de fórmula general-1 tratando el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula general-5 con una base alcalina seleccionada entre hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio, preferiblemente hidróxido sódico, y ajustar el pH de la mezcla de reacción a 9,1 extrayendo el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula general-5 con acetato de terc-butilo o por destilación directa de la mezcla de reacción,

d) opcionalmente asilar el correspondiente compuesto de sal alcalina de fórmula general-6,

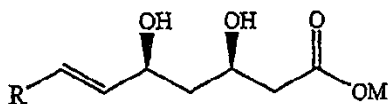


Fórmula-6

en la que M es Na⁺, o K⁺,

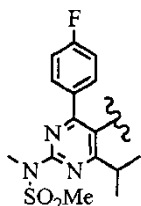
e) añadir la fase acuosa de la mezcla de reacción o una solución acuosa de compuesto aislado de sal alcalina de fórmula general-6 a una solución de sal de metal alcalino o alcalino-térreo, cloruro de calcio o acetato de calcio en un disolvente adecuado tal como agua.

- 5 4. Síntesis en un recipiente para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables representadas por la fórmula general-1

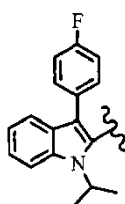


Fórmula-1

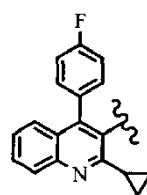
10 en la que R es un anclaje o resto hidrófobo de un inhibidor de la HMG CoA reductasa, que se selecciona entre las siguientes fórmulas A/B/C,



Fórmula-A



Fórmula-B



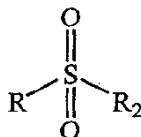
Fórmula-C

15 en la que M es H, Na⁺, K⁺, Mg⁺², o Ca⁺²,

en la que, a partir de ahora en este documento, los compuestos anteriores de fórmulas A, B y C se mencionan como 'R',

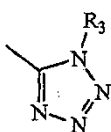
20 que comprende las siguientes etapas:

- a) hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula general-3

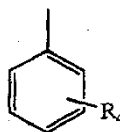


Fórmula-3

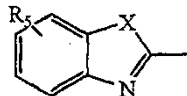
25 en la que R se define como anteriormente que está unido al átomo de azufre con un grupo metileno (-CH2-) y R2 es



i



j



k

30 en las que

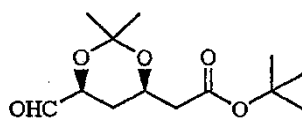
R3 es alquilo, arilo, arilalquilo o cicloalquilo,

R4 es H, alquilo, arilo, arilalquilo, CF3, halo o NO2,

R5 es H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, monohaloalquiloxi, o dihaloalquiloxi, y

35 X es O, N-H, N-alquilo o S;

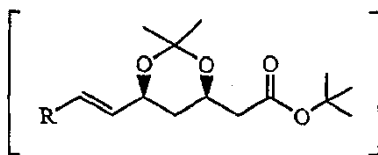
con un compuesto de aldehído de fórmula-4



Fórmula-4

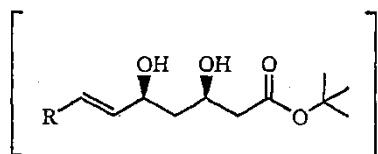
40 en presencia de una base de metal alcalino y alcalino-térreo seleccionada entre hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, y carbonato de cesio, preferiblemente carbonato potásico,

en un disolvente aprótico polar seleccionado entre dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida o mezclas de los mismos, preferiblemente dimetilsulfóxido, para proporcionar el compuesto de fórmula general-11,



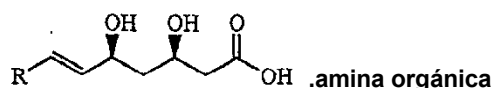
Fórmula-11

que se hace reaccionar in-situ con un ácido seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido acético, o ácido sulfúrico, en un disolvente adecuado para dar el compuesto de diol de fórmula general-12,



Fórmula-12

que se trata con una base alcalina seleccionada entre hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio, preferiblemente hidróxido sódico, para formar la correspondiente sal de base alcalina, que después se trata adicionalmente con una base de amina orgánica para dar el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5, opcionalmente secar el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5,

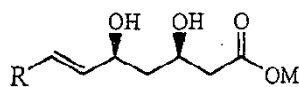


Fórmula-5

en la que la amina orgánica se selecciona entre metilamina, etilamina, terc-butilamina, diisopropilamina, dicitclohexilamina, isobutilamina, n-butilamina, (+/-) 2-butilamina, feniletilamina, morfolina y pirrolidina, preferiblemente terc-butilamina y n-butilamina,

b) convertir el correspondiente compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 en sus sales farmacéuticamente aceptables de fórmula general-1 tratando el compuesto de amina orgánica de fórmula general-5 con una base alcalina seleccionada entre hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio, preferiblemente hidróxido sódico, y ajustar el pH de la mezcla de reacción a 9,1 extrayendo el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula general-5 con acetato de terc-butilo o por destilación directa de la mezcla de reacción,

c) opcionalmente aislar el correspondiente compuesto de sal alcalina de fórmula general-6,

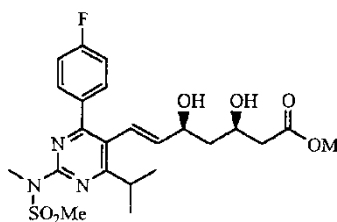


Fórmula-6

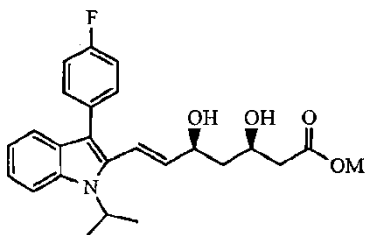
en la que M es Na⁺, o K⁺,

d) añadir la fase acuosa de la mezcla de reacción o una solución acuosa del compuesto aislado de sal alcalina de fórmula general-6 a una solución sal de metal alcalino o alcalino-térreo, cloruro de calcio o acetato de calcio en agua.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 y 4, en el que el compuesto de estatina preparado es rosuvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables que tiene la siguiente estructura

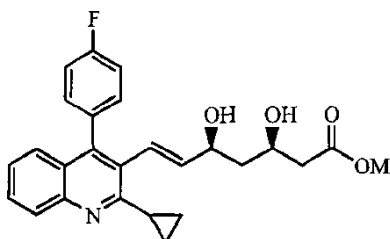


en la que M es H, Na⁺, K⁺, Mg⁺², o Ca⁺², o es fluvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables que tiene la siguiente estructura



5

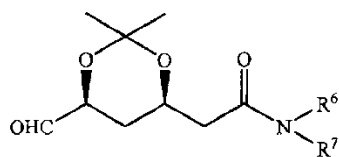
en la que M es H, Na⁺, K⁺, Mg⁺², o Ca⁺², o es pitavastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables que tiene la siguiente estructura



10

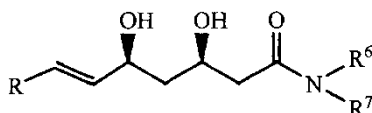
en la que M es H, Na⁺, K⁺, Mg⁺², o Ca⁺²,

6. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula



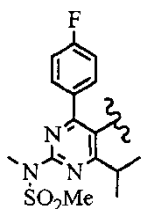
15

en la que R⁶ y R⁷ son alquilo o cicloalquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada o cicloalquilo con un heteroátomo, o que tiene la siguiente fórmula

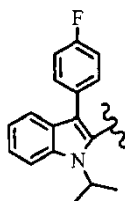


20

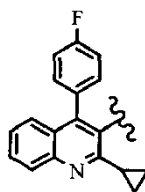
en la que R es un anclaje o resto hidrófobo de un inhibidor de la HMG CoA reductasa, que se selecciona entre las siguientes fórmulas A/B/C,



Fórmula-A



Fórmula-B

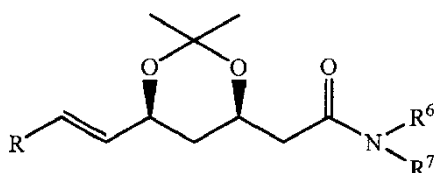


Fórmula-C

25

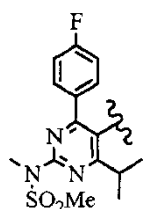
en las que R⁶ y R⁷ son alquilo o cicloalquilo de C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada o cicloalquilo con un heteroátomo, o

30 que tiene la siguiente fórmula

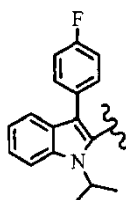


en la que R es un anclaje o resto hidrófobo de un inhibidor de la HMG CoA reductasa, que se selecciona entre las siguientes fórmulas A/B/C,

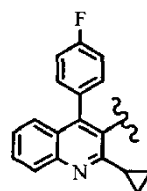
5



Fórmula-A



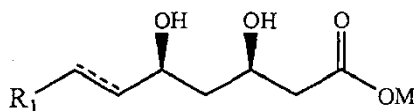
Fórmula-B



Fórmula-C

en las que R⁶ y R⁷ son alquilo o cicloalquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o ramificada o cicloalquilo con un heteroátomo.

7. Un proceso para la preparación de dihidroxiácidos olefinicos y sus compuestos de sal farmacéuticamente aceptables de fórmula-2,

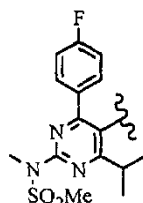


Fórmula-2

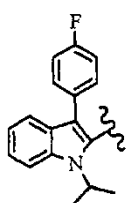
15

en la que R₁ es un anclaje o resto hidrófobo de un inhibidor de la HMG CoA reductasa, que se selecciona entre las siguientes fórmulas a/b/c/d/e/f/g/h,

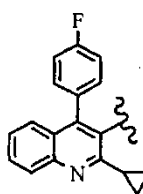
20



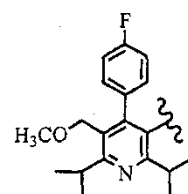
Fórmula-a



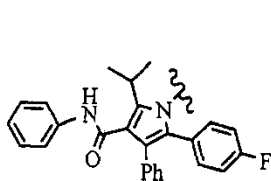
Fórmula-b



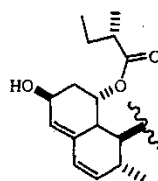
Fórmula-c



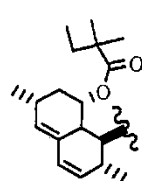
Fórmula-d



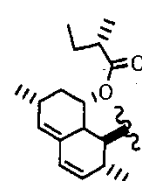
Fórmula-e



Fórmula-f



Fórmula-g

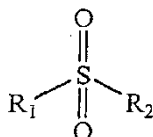


Fórmula-h

- en las que, ' / ' indica un enlace sencillo o doble, y M es H, Na⁺, K⁺, Mg⁺², o Ca⁺², que comprende las siguientes etapas:

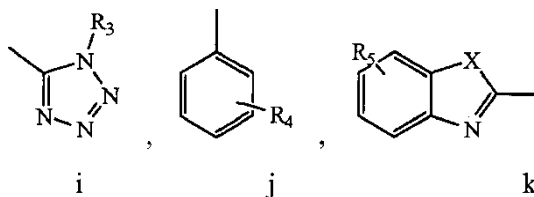
- a) hacer reaccionar un compuesto de sulfona de fórmula general-13

30



Fórmula-13

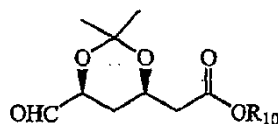
en la que R_1 se define como anteriormente que está unido al átomo de azufre con un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$), y R_2 es



en las que

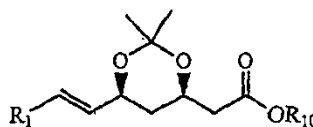
R_3 es alquilo, arilo, arilalquilo o cicloalquilo,
 R_4 es H, alquilo, arilo, arilalquilo, CF_3 , halo o NO_2 ,
 R_5 es H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, monohaloalquiloxi, o dihaloalquiloxi, y
 X es O, N-H, N-alquilo o S;

en la que, a partir de ahora en este documento, los compuestos anteriores de fórmulas generales (i), (j) y (k) se mencionan como ' R_2 ',
 con un compuesto de aldehído de fórmula general-14



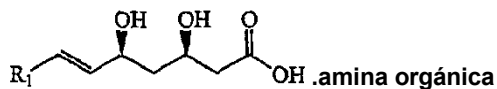
Fórmula-14

en la que R_{10} es alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, arilo o carbonilbenciloxi (cbz), preferiblemente alquilo, más preferiblemente terc-butilo,
 en presencia de una base de metal alcalino y alcalino-térreo seleccionada entre hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, y carbonato de cesio, preferiblemente carbonato de cesio, en un disolvente aprótico polar seleccionada entre dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida o mezclas de los mismos, preferiblemente dimetilsulfóxido, para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula general-15,



Fórmula-15

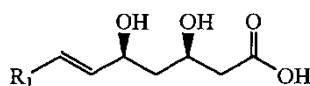
b) usar el compuesto de olefina de fórmula general-15 para formar un inhibidor de la HMG CoA reductasa de dihidroxiácido sometiendo el compuesto de olefina de fórmula-15 a condiciones ácidas usando un ácido seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido acético, o ácido sulfúrico, para retirar el acetónido y formar el compuesto de diol, que tras tratamiento con una base alcalina seleccionada entre hidróxido sódico forma la correspondiente sal sódica, que después se trata adicionalmente con una base de amina orgánica para dar el compuesto de amina orgánica de fórmula-16,



Fórmula-16

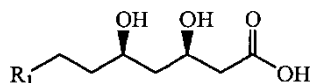
en la que la amina orgánica se selecciona entre metilamina, etilamina, terc-butilamina, diisopropilamina, dicitclohexilamina, isobutilamina, n-butilamina, (+/-) 2-butilamina, feniletilamina, morfolina y pirrolidina, preferiblemente terc-butilamina o n-butilamina,

c) convertir el correspondiente compuesto de sal de amina orgánica de fórmula-16 en el compuesto de ácido libre de fórmula-21 tratando el compuesto de fórmula-16 con un ácido seleccionado entre ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, o ácido acético, preferiblemente ácido acético, para dar el compuesto ácido de fórmula-21,



Fórmula-21

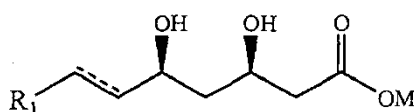
d) hidrogenar el doble enlace alquénico en el compuesto ácido de fórmula-21 ($H_2/Pd/C$) para proporcionar el compuesto ácido de alquilo saturado de fórmula-22,



Fórmula-22

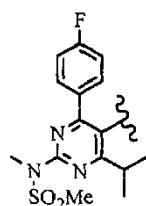
e) o convertir el correspondiente compuesto de sal de amina orgánica en sales farmacéuticamente aceptables de compuesto dihidroxiácido de olefina de fórmula general-2 tratando el compuesto de amina orgánica de fórmula general-16 con una base alcalina seleccionada entre hidróxido sódico seguido de tratamiento con correspondientes sales de metal alcalino o alcalino-térreo, particularmente cloruro de calcio, acetato de calcio, o hidróxido sódico, preferiblemente acetato de calcio, en agua.

8. Un proceso para la preparación de dihidroxiácidos olefinicos y sus compuestos de sal farmacéuticamente aceptables de fórmula-2,

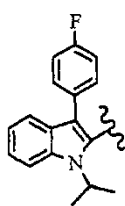


Fórmula-2

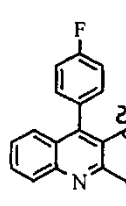
en la que R_1 es un anclaje o resto hidrófobo de un inhibidor de la HMG CoA reductasa que está unido al átomo de azufre con un grupo metileno ($-CH_2-$) y que se selecciona entre las siguientes fórmulas a/b/c/d/e/f/g/h,



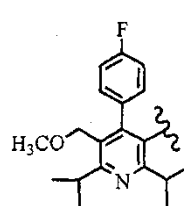
Fórmula-a



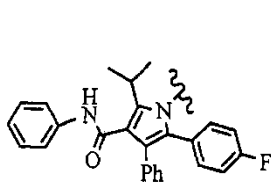
Fórmula-b



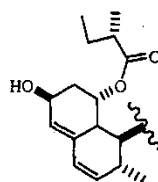
Fórmula-c



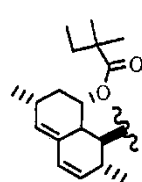
Fórmula-d



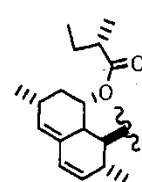
Fórmula-e



Fórmula-f



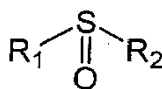
Fórmula-g



Fórmula-h

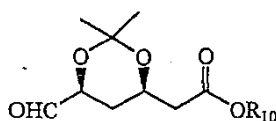
en las que, ' / ' indica un enlace sencillo o doble, y M es H, Na^+ , K^+ , Mg^{+2} , o Ca^{+2} , que comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar el compuesto de sulfóxido de fórmula general-17



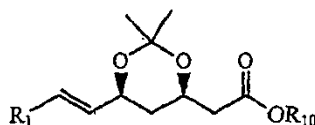
Fórmula-17

en la que R_1 se define como anteriormente que está unido al átomo de azufre con un grupo metileno ($-CH_2-$), y R_2 se define como anteriormente, con un compuesto de aldehído de fórmula general-14



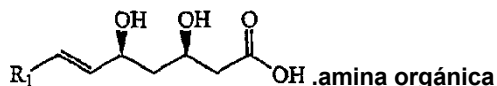
Fórmula-14

en la que R_{10} es alquilo, cicloalquilo, arilalquilo, arilo o carbonilbenciloxi (cbz), preferiblemente alquilo, más preferiblemente terc-butilo, en presencia de una base fuerte seleccionada entre bis(trimetil silil)amida sódica, bis(trimetil silil)amida potásica, y bis(trimetil silil)amida de litio, en un disolvente aprótico polar seleccionado entre dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida o mezclas de los mismos, preferiblemente dimetilsulfóxido, para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula general-15,



Fórmula-15

b) usar el compuesto de olefina de fórmula general-15 para formar un inhibidor de la HMG CoA reductasa de dihidroxiácido sometiendo el compuesto de olefina de fórmula general-15 a condiciones ácidas usando un ácido seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido acético, para retirar el acetónido y formar el compuesto de diol, que se trata con una base alcalina seleccionada entre hidróxido sódico para formar la correspondiente sal sódica, que después se trata adicionalmente con un compuesto de base de amina orgánica para dar el compuesto de amina orgánica de fórmula general-16,



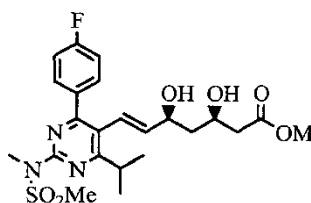
Fórmula-16

en la que la amina orgánica se selecciona entre metilamina, etilamina, terc-butilamina, diisopropilamina, dicitclohexilamina, isobutilamina, n-butilamina, (+/-) 2-butilamina, feniletilamina, morfolina y pirrolidina, preferiblemente terc-butilamina o n-butilamina,

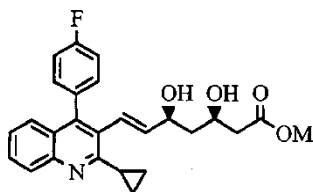
c) convertir el correspondiente compuesto de amina orgánica de fórmula general-16 en sus sales farmacéuticamente aceptables de fórmula general-2 tratando el compuesto de amina orgánica de fórmula general-16 con una base alcalina seleccionada entre hidróxido sódico, seguido de tratamiento con correspondientes sales de metal alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo, cloruro de calcio, acetato de calcio, o hidróxido sódico, en agua.

9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 7 u 8, en el que la base se selecciona entre el grupo que consiste en carbonatos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino y mezclas de los mismos, en el que opcionalmente la base es un carbonato de metal alcalino seleccionado entre carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato sódico y carbonato de litio; o el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 7 u 8, en el que la reacción de condensación se realiza en uno o más disolventes apróticos polares, en el que opcionalmente el disolvente aprótico polar se selecciona entre el grupo que consiste en dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida o mezclas de los mismos; o el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 7 u 8, en el que la sal de calcio obtenida del compuesto de estatina está en forma amorfa.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que el compuesto dihidroxi de olefina preparado es ácido de rosuvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables que tienen la siguiente estructura

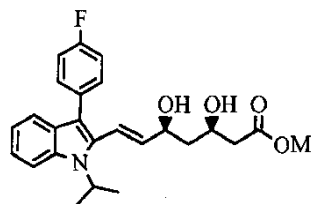


en la que M es H, Na^+ , K^+ , Mg^{+2} , o Ca^{+2} , o es ácido de pitavastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables que tienen la siguiente estructura



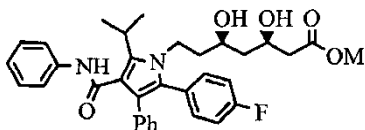
en la que M es H, Na⁺, K⁺, Mg⁺², o Ca⁺², o es ácido de fluvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables que tienen la siguiente estructura

5

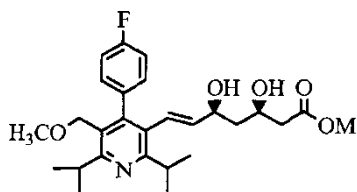


en la que M es H, Na⁺, K⁺, Mg⁺², o Ca⁺², o es ácido de atorvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables que tienen la siguiente estructura

10



en la que M es H, Na⁺, K⁺, Mg⁺², o Ca⁺², o es ácido de cerivastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables que tienen la siguiente estructura

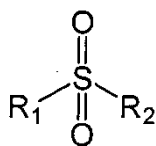


15

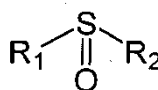
en la que M es H, Na⁺, K⁺, Mg⁺², o Ca⁺².

11. Un proceso para la preparación de nuevos derivados de sulfona y sulfóxido que tienen la fórmula general-13 y fórmula-17,

20



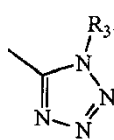
Fórmula-13



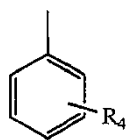
Fórmula-17

en las que R₁ se define como anteriormente que está unido al átomo de azufre con un grupo metileno (-CH₂-), y R₂ es

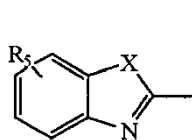
25



i



j



k

en las que

30

R₃ es alquilo, arilo, arilalquilo o cicloalquilo,
R₄ es H, alquilo, arilo, arilalquilo, CF₃, halo o NO₂,

R₅ es H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, monohaloalquilo, o dihaloalquilo, y
X es O, N-H, N-alquilo o S;

que comprende las siguientes etapas:

5

a) tratar una solución del compuesto de fórmula general-18

R₁-L

Fórmula-18

10 en la que L es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, trifluorometanosulfonilo, y metanosulfonilo, preferiblemente halógeno, más preferiblemente bromo, y R₁ se define como anteriormente que está unido al grupo saliente con un grupo metileno (-CH₂-), con un compuesto de tiol de fórmula general-19

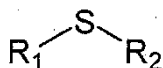
15

R₂SH

Fórmula-19

en la que R₂ se define como anteriormente,

20 en presencia de una base seleccionada entre hidróxido sódico con o sin un disolvente seleccionado entre disolventes de cloro seleccionados entre cloruro de metileno, cloroformo, y tetracloruro de carbono, disolventes ceto seleccionados entre acetona, 2-butanona, metil isobutil cetona, y metil etil cetona, disolventes de éster seleccionados entre acetato de etilo, acetato de metilo, y acetato de terc-butilo, disolventes polares seleccionados entre dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, y agua o mezclas de los mismos, preferiblemente disolventes ceto, más preferiblemente acetona, para proporcionar un nuevo compuesto de sulfuro de fórmula-20,



25

Fórmula-20

en la que R₁ es como se ha definido anteriormente que está unido al átomo de azufre con un grupo metileno (-CH₂-), y R₂ se define como anteriormente, y

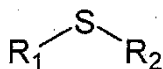
30

b) oxidar el compuesto de sulfuro de fórmula-20 con un agente oxidante seleccionado entre ácido metacloroperbenzoico, hipoclorito sódico, peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de terc-butilo, e hidroperóxido de cumeno, preferiblemente peróxido de hidrógeno, en presencia de un catalizador apropiado seleccionado entre molibdato de amonio, en un sistema de una fase o bifásico en un disolvente seleccionado entre disolventes alcohólicos seleccionados entre metanol, 2-propanol, y etanol, disolventes de cloro seleccionados entre cloruro de metileno, cloroformo, y tetracloruro de carbono o mezcla de los mismos, preferiblemente disolventes de cloro, más preferiblemente cloruro de metileno, para proporcionar el nuevo compuesto de sulfona de fórmula general-13, y el nuevo compuesto de sulfóxido de fórmula-17 puede prepararse por oxidación controlada del sulfuro.

35

40

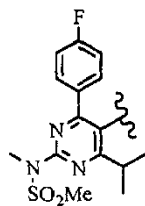
12. Nuevos compuestos de sulfuros que tienen la fórmula general-20,



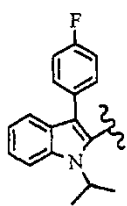
Fórmula-20

45

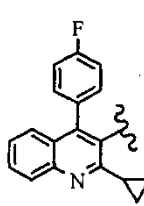
en la que R₁ es un anclaje o resto hidrófobo de un inhibidor de la HMG CoA reductasa, que está unido al átomo de azufre con un grupo metileno (-CH₂-) y que se selecciona entre las siguientes fórmulas a/b/c/d/e/f/g/h,



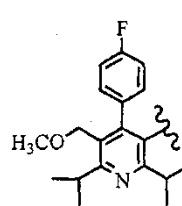
Fórmula-a



Fórmula-b

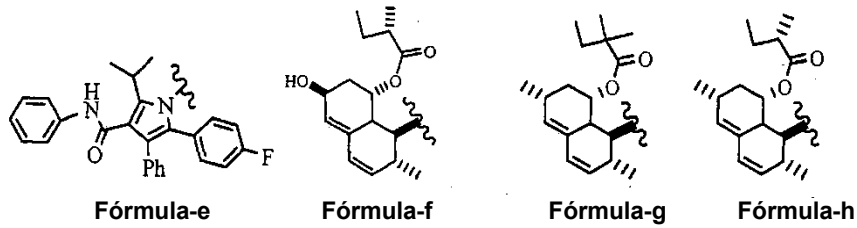


Fórmula-c

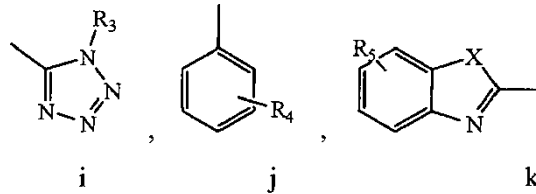


Fórmula-d

50



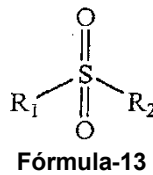
y R₂ es



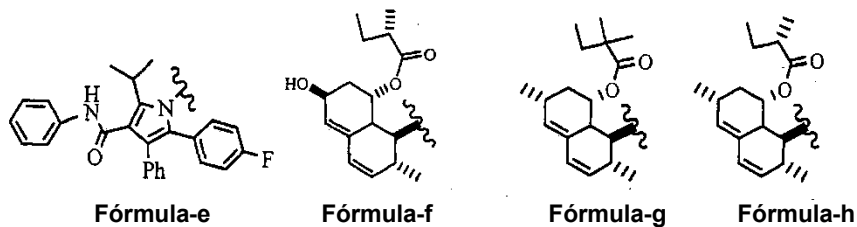
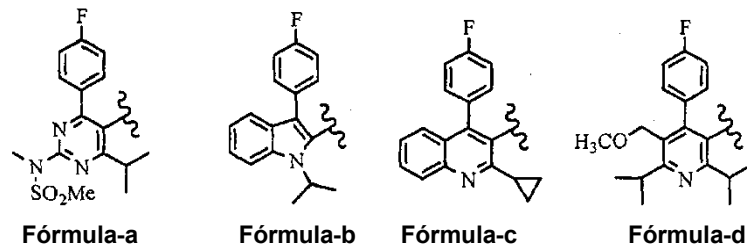
en las que

- 10 R₃ es alquilo, arilo, arilalquilo o cicloalquilo,
R₄ es H, alquilo, arilo, arilalquilo, CF₃, halo o NO₂,
R₅ es H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, monohaloalquiloxi, o dihaloalquiloxi, y
X es O, N-H, N-alquilo o S.

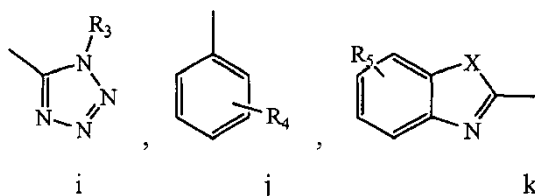
- 15 13. Nuevos compuestos de sulfona que tienen la fórmula general-13,



- 20 en la que R₁ es un anclaje o resto hidrófobo de un inhibidor de la HMG CoA reductasa: que está unido al átomo de azufre con un grupo metileno (-CH₂-) y que se selecciona entre las siguientes fórmulas a/b/c/d/e/f/g/h,



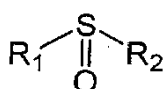
y R₂ es



en las que

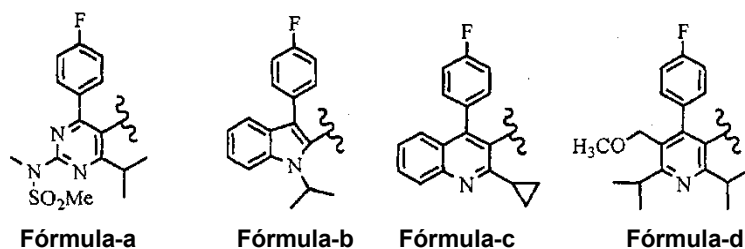
- 5 R_3 es alquilo, arilo, arilalquilo o cicloalquilo,
 R_4 es H, alquilo, arilo, arilalquilo, CF_3 , halo o NO_2 ,
 R_5 es H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, monohaloalquilo, o dihaloalquilo, y
X es O, N-H, N-alquilo o S.

- 10 14. Nuevos compuestos de sulfóxido que tienen la fórmula general-17,

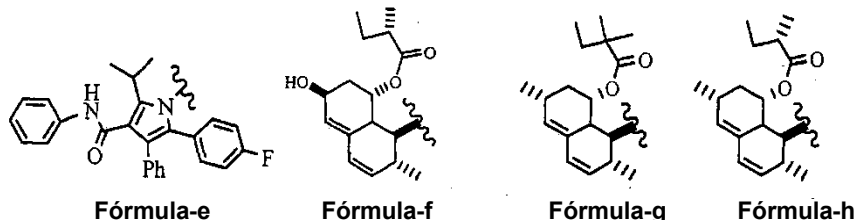


Fórmula-17

- 15 en la que R_1 es un anclaje o resto hidrófobo de un inhibidor de la HMG CoA reductasa, que está unido al átomo de azufre con un grupo metileno ($-CH_2-$) y que se selecciona entre las siguientes fórmulas a/b/c/d/e/f/g/h,

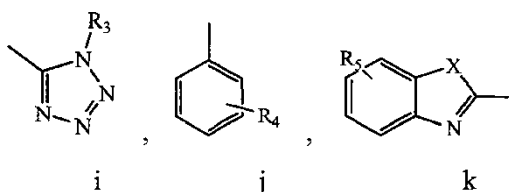


20



y R_2 es

25



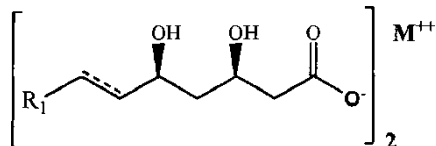
en las que

- 30 R_3 es alquilo, arilo, arilalquilo o cicloalquilo,
 R_4 es H, alquilo, arilo, arilalquilo, CF_3 , halo o NO_2 ,
 R_5 es H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, monohaloalquilo, o dihaloalquilo, y
X es O, N-H, N-alquilo o S.

- 35 15. Uso de los nuevos compuestos de sulfuro, sulfona y sulfóxido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que las estatinas son Rosuvastatina, Atorvastatina, Pitavastatina y Fluvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. Un proceso para la preparación de compuestos de sal de calcio de estatinas de la fórmula general-2



Fórmula-2

en la que M es calcio, y R₁ se define como anteriormente, que comprende las siguientes etapas:

a) convertir el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula general-5 o fórmula-16 en su sal sódica por tratamiento con hidróxido sódico,

b) ajustar el pH de la mezcla de reacción hasta 8,0 a 9,2 evaporando el disolvente que contiene amina orgánica en atmósfera de nitrógeno seguido de extracción de la mezcla de reacción con un disolvente de éster seleccionado entre acetato de etilo, acetato de metilo, y acetato de terc-butilo, o extrayendo la amina orgánica con un disolvente de éster seleccionado entre acetato de etilo, acetato de metilo, y acetato de terc-butilo, preferiblemente acetato de terc-butilo, para retirar la amina orgánica o añadiendo un ácido seleccionado entre ácido clorhídrico,

c) añadir la fase acuosa de la mezcla de reacción a una fuente de calcio en agua para dar el compuesto de sal de calcio de flujo libre de fórmula general-2.

18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 17 b), en el que se usa acetato de terc-butilo para retirar las impurezas, o el proceso de acuerdo con la reivindicación 17 c), en el que la fuente de calcio es acetato de calcio, o el proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la sal de calcio obtenida está en forma amorfa.

