

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 479**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 419/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2012 PCT/EP2012/050468**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.07.2012 WO12098048**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2012 E 12701093 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2665722**

54 Título: **Proceso para la preparación de diolsulfonas**

30 Prioridad:

18.01.2011 EP 11151280

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.02.2017

73 Titular/es:

**DSM SINOCHEM PHARMACEUTICALS
NETHERLANDS B.V. (100.0%)
P.O. Box 245, Alexander Fleminglaan 1
2613 AX Delft, NL**

72 Inventor/es:

**DE LANGE, BEN;
RIEBEL, PETER HANS;
WOLBERG, MICHAEL;
HEEMSKERK, DENNIS y
MINK, DANIEL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 601 479 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

Proceso para la preparación de diolsulfonas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un derivado de diolsulfona que comprende la reacción de un sustrato de halometilo con un compuesto de tio-arilo para obtener un compuesto de tio-éter, y oxidar el compuesto de tio-éter a la sulfona correspondiente. En caso de un sustrato de halometilo quiral, el derivado de diolsulfona quiral resultante es adecuado como elemento estructural para compuestos tipo estatina.

Antecedentes de la invención

10 En un primer aspecto, la invención se refiere a un proceso de preparación de diolsulfonas quirales, que son productos intermedios avanzados usados en la preparación de estatinas, una clase de compuestos útiles como inhibidores de la HMG CoA reductasa. Enfoques alternativos para preparar estatinas son, por ejemplo, enfoque tipo Wittig como se describe en el documento WO 2010/086438.

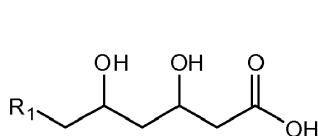
15 Un método de preparación de diolsulfonas quirales se describe en los documentos WO 2002/098854 y WO 2001/096311, en los que una sulfona se prepara a partir de un alcohol, más en particular 2-((4R,6S)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de *tert*-butilo conocido como "alcohol de Kaneka". La preparación de un alcohol tal se describe en el documento EP 1024139. Las diolsulfonas quirales o sus formas de lactona correspondientes también se han descrito en el documento EP 414206, Muñoz-Muriedas et al., J. Comput. Aid. Mol. Des. 2005, 19, 401-419 y Harris et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 4384-4392.

20 La síntesis de la sulfona en el estado de la técnica tiene una desventaja, porque el anhídrido trifluorometanosulfónico u otro agente de activación derivado del ácido sulfónico se usa para activar la función alcohol a un grado tal que es posible un ataque nucleófilo con un tiol. El anhídrido trifluorometanosulfónico es un componente extremadamente peligroso y caro, que produce procedimientos de procesamiento caros debido a corrientes residuales ambientalmente problemáticas. En el documento WO 2010/140765 este problema se ha tratado por la reacción directa de un derivado de halometilo de un éster 2-metil-1-fenilpropan-2-ílico muy específico y altamente estéricamente impedido. Aunque esto representa un primer ejemplo de un ataque nucleófilo directo por un compuesto de tiol en un haluro, la voluminosidad del grupo éster también previene inherentemente la reacción secundaria de la sustitución no deseada del resto éster que conduce al tio-éster no deseado.

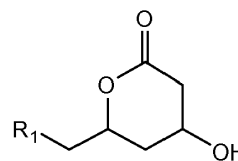
25 Es un objetivo de la presente invención proporcionar un proceso, en el que no solo el uso de un agente de activación como el anhídrido trifluorometanosulfónico se omite, sino que también sea aplicable a ésteres de alcoholes estéricamente impedidos y/o pequeños tales como ésteres butílicos, ésteres etílicos, ésteres metílicos y ésteres propílicos.

Descripción detallada de la invención

30 En el proceso de la invención, como material de partida puede usarse un compuesto de fórmula (1) o la forma de lactona correspondiente (1')



(1)

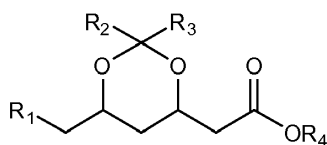


(1')

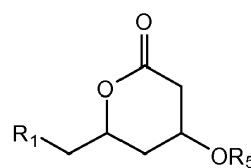
35

en las que R₁ representa halógeno, como bromo o cloro, preferentemente cloro.

Antes de uso en el proceso de la invención, los grupos hidroxilo y el grupo carboxilo de los compuestos anteriores pueden protegerse como acetal y éster como se expone brevemente en la fórmula general (1a) o como lactona y éter como se expone brevemente en la fórmula general (1b)



(1a)

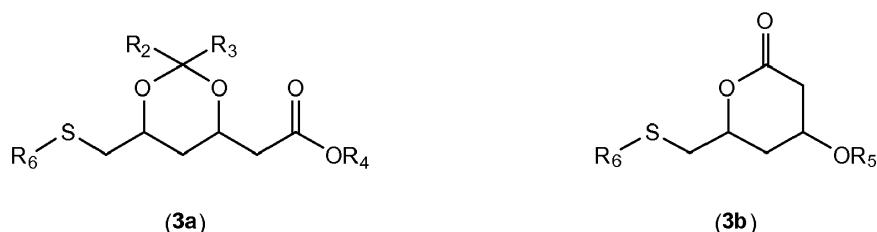


(1b)

40

en la que R_2 y R_3 representan cada uno independientemente un alquilo con, por ejemplo, 1 a 12 átomos de C, preferentemente 1 a 6 átomos de C, un alqueno con, por ejemplo, 1 a 12 átomos de C, preferentemente 1 a 6 átomos de C, un cicloalquilo con, por ejemplo, 3 a 7 átomos de C, un cicloalqueno con, por ejemplo, 3 a 7 átomos de C, un arilo con, por ejemplo, 6 a 10 átomos de C o un aralquilo con, por ejemplo, 7 a 12 átomos de C, cada uno de R_2 y R_3 puede estar sustituido y en la que R_2 y R_3 pueden formar un anillo junto con el átomo de C al que están unidos, haciéndose uso de un agente de formación de acetal adecuado, en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, como se describe en el documento WO 2002/06266. Los grupos R_2 y R_3 son, por ejemplo, halógenos o grupos hidrocarburo con, por ejemplo, 1 a 10 átomos de C, que opcionalmente contienen uno o más heteroátomos, por ejemplo, Si, N, P, O, S, F, Cl, Br o I. En la práctica, $R_2 = R_3$ es metilo es lo más preferido. En el compuesto de fórmula general **(1a)**, R_4 es un grupo alquilo o alqueno con uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono. Tales sustituyentes relativamente pequeños son generalmente conocidos por estar estéricamente impedidos o al menos no ser muy voluminosos. Ejemplos adecuados son alilo, *iso*-butenilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, etilo, metilo, *n*-propilo, *iso*-propilo y vinilo. Preferentemente, R_4 es un grupo que se introduce fácilmente, pequeño y se elimina fácilmente en condiciones ácidas tales como etilo, metilo o *iso*-propilo. En el compuesto de fórmula general **(1b)**, R_5 es hidrógeno o un grupo protector de alcohol. Un grupo tal puede ser cualquier grupo protector de alcohol conocido para el experto tal como se describe en, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis" (T.W. Greene, 1981, Wiley-Interscience Publication, ISBN 0-471-05764-9). Estos grupos protectores son, por ejemplo, ésteres o éteres. Se prefieren estos grupos de protección debido a que en la etapa final de la conversión de estos elementos estructurales en estatinas, estos grupos de protección generalmente lábiles a los ácidos o lábiles a las bases (en el caso de los ésteres) tienen la ventaja de eliminarse tanto simultáneamente con la apertura del anillo de lactona como por un desplazamiento del pH. Por lo tanto, grupos R_5 adecuados son alilo, benciloximetilo, *terc*-butoximetilo, *terc*-butilo, metoximetilo, 1-etoxietilo, metoxietoximetilo, 4-metoxitetrahidropirano, metiltimetilo, 1-(*iso*-propoxi)etilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, 2-metoxipropanilo, 1-propenilo, acetato, cloroacetato o benzoato. Los compuestos de fórmula general **(1b)** tienen la ventaja adicional de que el enlace éster interno entre el grupo ácido carboxílico y uno de los grupos hidroxilo en **(1)** que forma el grupo lactona en **(1b)** funcionan como protección sin ningún átomo añadido que va a eliminarse después en el proceso. Por consiguiente, no se requieren productos químicos auxiliares para la protección, no se genera residuo durante la desprotección y no hay necesidad de enfoques de recirculación complejos y/o que consuman energía. Los compuestos de fórmula **(1)** y **(1')**, y, por lo tanto, los compuestos de fórmula **(1a)** y **(1b)**, pueden ser tanto enantioméricamente puros o enriquecidos en uno de los enantiómeros como racémicos.

Los compuestos de fórmula **(1a)** o **(1b)** se hacen reaccionar con un compuesto de tiol de fórmula general R_6-S-X **(2)** dando un compuesto de fórmula general **(3a)** o **(3b)**, respectivamente con R_2 , R_3 , R_4 y R_5 como se han definido anteriormente.



En el compuesto de fórmula general **(2)**, X representa un protón y otro catión como, por ejemplo, un ión de metal alcalino, como catión sodio o potasio o litio, o un ión amonio, como tetraalquilamonio, o un ión fosfonio, como tetraalquilfosfonio. R_6 es un grupo arilo que, por ejemplo, es adecuado para una olefinación de una etapa o de Julia-Kocienski modificada. La olefinación de Julia-Kocienski es una reacción en la que una sulfona se hace reaccionar con un aldehído para formar un enlace olefínico (doble). La olefinación de Julia original requiere dos etapas. En la reacción modificada (olefinación de Julia-Kocienski), el producto intermedio obtenido en la reacción con un aldehído experimenta eliminación espontánea dando la olefina.

Preferentemente, el grupo arilo es un residuo suficientemente deficiente en electrones π para ser adecuado para la olefinación de Julia-Kocienski modificada (o de una etapa). En particular, se prefiere que el grupo arilo sea capaz de promover una llamada transposición de Smiles. Preferentemente, el compuesto de tiol-arilo contiene como grupo arilo un resto aromático que tiene un heteroátomo, más preferentemente nitrógeno. Más en particular, el residuo aromático contiene un resto similar a imina electrófilo dentro del heterociclo. Grupos arilo adecuados se describen, por ejemplo, en P.R. Blakemore, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2002, 2563. Grupos arilo preferidos incluyen tetrazol, fenilo sustituido y compuestos tipo bencimidazol. Ejemplos específicos de grupos arilo preferidos incluyen piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 1-metil-1*H*-tetrazol-5-ilo, 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-ilo, 1-*terc*-butil-1*H*-tetrazol-5-ilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenil-1-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, bencimidazol-2-ilo, 4-metil-1,2,4-triazol-3-ilo e *iso*-quinolin-1-ilo. Los grupos arilo más preferidos son 1-metil-1*H*-tetrazol-5-ilo, 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-ilo, 1-*terc*-butil-1*H*-tetrazol-5-ilo, benzotiazol-2-ilo y 3,5-bis(trifluorometil)fenil-1-ilo.

La reacción tendrá lugar en condiciones adecuadas en las que es generalmente importante excluir condiciones agresivas (como temperaturas por encima de 130 °C o tiempos de reacción extremadamente largos o la aplicación

de condiciones fuertemente básicas o ácidas) con el fin de excluir la degradación del compuesto de partida o el tiol obtenido. Condiciones de reacción adecuadas son temperaturas de aproximadamente 50 °C o superiores, preferentemente aproximadamente 80 °C o superiores, y más en particular aproximadamente 100 °C o superiores. Generalmente, la temperatura será aproximadamente 150 °C o inferior, preferentemente aproximadamente 140 °C o inferior, y más en particular aproximadamente 130 °C o inferior. En el caso de elegirse una temperatura en el intervalo del extremo más alto, debe tenerse cuidado en elegir un periodo de tiempo tal que se produzca degradación limitada. La degradación limitada es inferior al 10 % del compuesto de halometilo de partida de fórmula general **(1a)** o **(1b)**, preferentemente inferior al 5 %, más en particular inferior a aproximadamente el 3 %. Generalmente, debe ser posible un tiempo de reacción de menos de aproximadamente 20 h, preferentemente menos de aproximadamente 10 h, en caso de que las condiciones de reacción se elijan apropiadamente. Sin embargo, el periodo de tiempo no es crítico, y puede ser de hasta 30 h o más. Generalmente, la reacción dura más de aproximadamente 1 h, pero esto depende mucho de las condiciones de reacción, aspectos de ingeniería de reacción (como diseño de reactor o aplicación de medios que aceleran la velocidad como aplicación de ultrasonidos o irradiación microondas) y cantidades de reactivos usados, y esto no es crítico.

La reacción para obtener el tio-éter puede realizarse en un disolvente o sin la presencia de un disolvente. En caso de usar un disolvente, la concentración del compuesto de partida de halometilo de fórmula general **(1a)** o **(1b)** es generalmente aproximadamente el 10 % en peso o superior, preferentemente aproximadamente 30 % en peso o superior, más en particular aproximadamente el 40 % en peso o superior. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo con una concentración relativamente alta de compuesto de partida de halometilo de fórmula general **(1a)** o **(1b)** del 70 al 99 % en peso.

Disolventes adecuados son sulfóxido de dimetilo (DMSO), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilformamida (DMF), sulfolano, acetonitrilo, glicinas (éteres de mono-, oligo- o poli-etilenglicol terminado en alquilo o sin terminación de longitud de cadena variable) u otros disolventes no próticos polares o alcoholes como metanol, etanol, 2-propanol, o hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, opcionalmente en combinación con disolventes no polares como tolueno o metil *tert*-butil éter (MTBE). También es posible usar sistemas de disolventes bifásicos que consisten en una fase acuosa y una fase orgánica en presencia de un catalizador de transferencia de fase, como sal de amonio cuaternario o sal de fosfonio cuaternario (como haluro de tetraalquilamonio, por ejemplo, bromuro de tetrabutil-amonio) o éter corona (como 18-corona-6). Estos catalizadores de transferencia de fase también son muy adecuados para su uso en sistemas de disolventes mono-fásicos. Otra clase de disolventes adecuados comprende líquidos iónicos como, por ejemplo, sales de 1,3-dialquilimidazolío o sales de *N*-alquilpiridinio de ácidos como ácido hexafluorofosfórico o ácido tetrafluorobórico o ácido trifluorometanosulfónico, o con $(CF_3SO_2)_2N^-$ como homólogo aniónico.

Las cantidades de reactivos pueden elegirse de un amplio intervalo. Se prefiere usar un exceso que mejora la velocidad del compuesto de tiol, ya que el tiol en exceso que queda después de la reacción con el derivado de halometilo puede ser fácilmente eliminado lavando con agua a pH alto. La cantidad molar de compuesto de tiol con respecto a de halógeno generalmente es aproximadamente 0,5 a 1 o superior, preferentemente 1 a 1 o superior, más preferentemente 1,1 a 1 o superior. Generalmente, la cantidad de compuesto de tiol con respecto a de halógeno será 3 a 1 o inferior, preferentemente 2 a 1 o inferior, lo más preferentemente 1,5 a 1 o inferior. Preferentemente, el tiol en exceso se recupera para reutilización, que se logra fácilmente con los tioles de la presente invención.

El compuesto de fórmula **(3a)** o **(3b)** puede aislarse de la mezcla de reacción, o la mezcla puede usarse como tal en una reacción de oxidación posterior. Preferentemente, la mezcla de reacción se trata para eliminar el exceso de compuesto de tiol o el exceso de compuesto de halógeno según sea el caso. Cualquier compuesto de tiol en exceso puede eliminarse fácilmente por extracción con agua a pH superior a 7, preferentemente superior a 8, más preferentemente de aproximadamente 9 o más alto. Agentes de extracción adecuados son, por ejemplo, disolución saturada de sosa cáustica, disolución saturada de bicarbonato, o disolución diluida de hidróxido sódico. Después de la extracción, el compuesto de tio-éter de fórmula general **(3a)** o **(3b)** puede aislarse por eliminación del disolvente mediante destilación, o por cristalización o precipitación, por ejemplo, mediante la adición de (o cambio de disolvente a) un antidisolvente como hexano, heptano, *iso*-octano o agua. Sin embargo, no es necesario eliminar el disolvente, ya que la oxidación puede realizarse en el mismo disolvente. Sin embargo, se prefiere eliminar el agua de la mezcla de reacción, en caso de que el agua interfiera con la reacción de oxidación. Por lo tanto, en una realización preferida de la invención, la oxidación se lleva a cabo sin purificación del compuesto de tio-éter de fórmula general **(3a)** o **(3b)**, más preferentemente en el mismo disolvente que se usó en la reacción de esterificación.

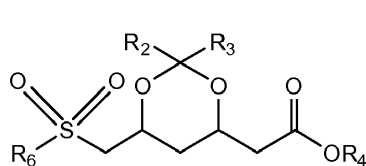
Según el proceso de la invención, puede usarse un derivado de halógeno como compuesto de partida. Esto es ventajoso debido a que el alcohol de Kaneka generalmente se prepara a partir de un derivado de halógeno tal. Por tanto, la presente invención proporciona un proceso, en el que etapas adicionales en el estado de la técnica quedan obsoletas si la diolsulfona quiral va a usarse en una olefinación de Julia-Kocienski.

Fue inesperado que el compuesto de tio-éter de fórmula general **(3a)** o **(3b)** pudiera prepararse de esta forma, debido a que se sabe que un ataque nucleófilo en un grupo halometilo (en particular un grupo clorometilo) en presencia de un sustituyente de alcoxi en la posición beta al halógeno es extremadamente difícil [véase a) Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), vol. V/4, 1960, p. 700; b) M. E. Jung et al, J. Org. Chem. 1998, 63, 347-355 y ref. 17 citada en su interior; c) D. G. Bourke et al., Aust. J. Chem. 1996, 49, 425-434]. Esto es especialmente

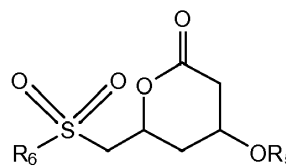
cierto en casos en los que dicho sustituyente de alcoxi sea parte de un resto de éter cíclico como el resto de 1,3-dioxano como se ejemplifica en el compuesto de fórmula (1a). Son necesarias condiciones de reacción drásticas como un exceso de 20 veces del nucleófilo y/o tiempos de reacción de hasta semanas para obtener una conversión útil [véase a) documento WO 2003/004459 y referencias citadas en su interior, b) W. E. Willy et al., Bull. Chem. Soc. Japan 1976, 49, 1989-1995 (véase la Tabla 1, entrada 11); c) S. D. Rychnovsky et al, J. Org. Chem. 1992, 57, 1559-1563; d) M. Kabeya et al., Tetrahedron 1997, 53, 9777-9788]. Por otra parte, condiciones agresivas conducirán a la descomposición y/o a la racemización (o epimerización, respectivamente) de la función diol en el caso de compuestos como se muestran en la fórmula (1). Por tanto, fue inesperado que esta reacción pudiera llevarse a cabo bajo condiciones suaves que permitieran más del 80 % de rendimiento, e incluso más del 90 % de rendimiento, en combinación con menos del 5 % de degradación del compuesto de partida, o incluso menos del 3 % de degradación.

Si el ataque nucleófilo en un grupo halometilo parece satisfactorio en el documento WO 2010/140765, esto no podría avanzarse en el presente caso donde las moléculas de sustrato de fórmula general (1a) y (1b) tienen todos los grupos protectores de ácido carboxílico pequeños y relativamente impedidos tales como metilo o *iso*-propilo. Es muy conocido que tales restos pequeños e impedidos fácilmente experimentan degradación. Además, especialmente en presencia de tioles, tales restos pequeños pueden formar tioésteres. Estas reacciones secundarias no deseadas no deben predecirse para ésteres altamente estéricamente impedidos, tales como el éster 2-metil-1-fenilpropan-2-ílico presentado en el documento WO 2010/140765.

El compuesto de tio-éter de fórmula (3a) o (3b) se oxida como se conoce en la técnica, es decir, por oxidación con peróxido de hidrógeno u otros oxidantes como perácidos (por ejemplo, ácido 3-cloro-peroxibenzoico, ácido peroxiacético, ácido monoperoxiftálico), blanqueante, *tert*-BuOCl, perboratos, *N*-óxidos, permanganato, cromato, clorato, bromato, perclorato, peryodato, hidroperóxido de *tert*-butilo, oxona, peroxodisulfatos y aire/oxígeno. Si fuera necesario, la oxidación puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador apropiado, tal como sales u óxidos de los metales V, Ce, Mn, Ni, Fe, Cu, Os, Mo, W, Re, o Ru o catalizadores orgánicos como *iso*-butiraldehído en el caso de aire/oxígeno o *N*-óxido de tetrametilpiperidina (TEMPO) en el caso de blanqueante. Las sulfonas resultantes son de fórmula general (4a) y (4b), respectivamente, con R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ como se han definido anteriormente.



(4a)



(4b)

La oxidación generalmente se realiza en un disolvente, tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, metanol, etanol, 2-propanol, acetonitrilo, ácido acético, tolueno, agua, NMP, DMSO, DMF, tetrahidrofurano (THF) o MTBE. También es posible usar sistemas de disolventes bifásicos que consisten en una fase acuosa y una fase orgánica en presencia de un catalizador de transferencia de fase, como sal de amonio cuaternario o sal de fosonio cuaternario (como haluro de tetraalquilamonio, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio) o éter corona (como 18-corona-6). Otra clase de disolventes adecuados comprende líquidos iónicos como, por ejemplo, sales de 1,3-dialquilimidazolio o sales de *N*-alquilpiridinio de ácidos como ácido hexafluorofosfórico o ácido tetrafluorobórico o ácido trifluorometanosulfónico, o con (CF₃SO₂)₂N⁻ como homólogo aniónico. Generalmente, una temperatura de reacción de aproximadamente -20 °C o superior es eficaz.

Preferentemente, se aplica una temperatura de 0 °C o superior, más preferentemente próxima a la temperatura ambiente (18-25 °C, es decir, aproximadamente 20 °C). Una temperatura de aproximadamente 150 °C o inferior generalmente es eficaz para provocar la oxidación. Generalmente, la temperatura de reacción será aproximadamente 100 °C o inferior, más preferentemente aproximadamente 60 °C o inferior, lo más preferentemente aproximadamente 40 °C o inferior. La cantidad molar de oxidante con respecto a tio-éter generalmente es aproximadamente 1 a 1 o superior, preferentemente aproximadamente 2 a 1 o superior, más preferentemente aproximadamente 3 a 1 o superior. Generalmente, la cantidad de oxidante terminal con respecto a tio-éter será aproximadamente 20 a 1 o inferior, preferentemente aproximadamente 10 a 1 o inferior, lo más preferentemente aproximadamente 5 a 1 o inferior.

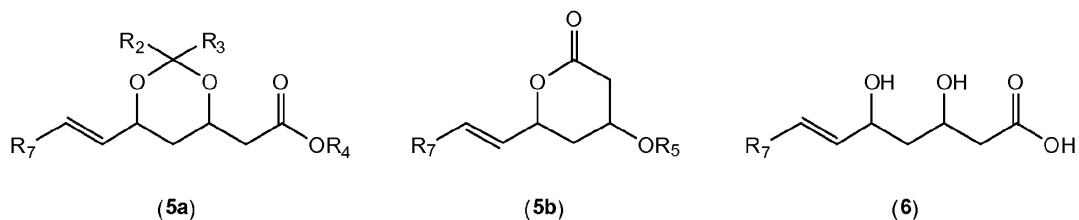
La sulfona de fórmula general (4a) o (4b) puede aislarse por extracción acuosa de oxidante/catalizador en exceso y posterior eliminación del disolvente mediante evaporación. Si se aplican disolventes miscibles con agua como alcoholes o disolventes polares apróticos como medio de reacción, la mezcla de reacción puede repartirse entre una fase acuosa y una orgánica antes de esta operación, con el fin de extraer el disolvente a la fase acuosa. Si se aplican líquidos iónicos como medio de reacción, la sulfona puede aislarse por extracción con un disolvente orgánico inmiscible con el líquido iónico, seguido de la evaporación del disolvente. Alternativamente, la sulfona puede aislarse de la mezcla de reacción mediante precipitación o cristalización, por ejemplo, mediante la adición de (o cambio de disolvente a) un antidisolvente como hexano, heptano, *iso*-octano o agua. Si se desea, la purificación de la sulfona puede realizarse por cromatografía o, preferentemente, por recristalización en (o trituración con) un disolvente

adecuado, como 2-propanol u otro disolvente, dependiendo del grupo arilo usado con el compuesto de tior de fórmula (2) y los residuos R₂, R₃, R₄ y R₅ usados con los compuestos de halometilo iniciales de fórmula (1a) o (1b).

En una realización, la sulfona de fórmula general (4a) o (4b) se trata con un aldehído R₇-CH=O, en la que R₇ se elige para obtener precursores adecuados para compuestos tipo estatina útiles que incluyen pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina y cerivastatina, o en la que R₇ es un precursor adecuado para estos restos (véanse los documentos WO 2002/098854 y WO 2001/096311). Ejemplos preferidos del aldehído R₇-CH=O son 4-(4-fluorofenil)-2,6-diisopropil-5-(metoximetil)nicotinaldehído, 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-carbaldehído, 2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-carbaldehído y N-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-isopropilpirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida, ya que estos aldehídos son los precursores para cerivastatina, fluvastatina, pitavastatina y rosuvastatina, respectivamente.

La llamada olefinación de Julia-Kocienski entre los compuestos (4a) o (4b) y el aldehído R₇-CH=O se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base, ejemplos de las cuales son hidruro de litio, hidruro de potasio, hidruro de sodio, hexametildisilazano de litio (LiHMDS), hexametildisilazano de sodio (NaHMDS), hexametildisilazano de potasio (KHMDS), hidróxido potásico sólido, hidróxido sódico sólido, alcóxidos metálicos, tales como metóxido de sodio, metóxido de litio y metóxido de potasio, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido de potasio, *terc*-butóxido de sodio, bis-trimetil-sililamida de litio (LiN(TMS)₂), bis-trimetilsililamida de sodio (NaN(TMS)₂), bis-trimetilsililamida de potasio (KN(TMS)₂), amida de sodio, P4-tBu y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y similares. Mientras que la relación E/Z en el producto final depende de diversos parámetros, tales como el tipo de base, el sustituyente tio (R₆) y disolventes como, por ejemplo, se expone brevemente en P.R. Blakemore, W.J. Col, P.J. Kocienski y A. Morley, Synlett 1998, 26-28, esta relación normalmente varía entre 40:60 y 80:20 en disolventes habituales tales como éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano y tolueno.

Sorprendentemente se encontró que en la reacción de condensación de la presente invención, es decir, a partir de compuestos de fórmula general (4a) y (4b) y aldehídos R₇-CH=O hubo una marcada diferencia entre las bases que comprenden litio y las bases que comprenden sodio, donde las últimas estuvieron fuertemente favorecidas por la relación E/Z extremadamente alta. Por ejemplo, si se usa LiHMDS se logró una relación E/Z de 70:30 mientras que el uso de NaHMDS condujo a una relación E/Z de >99:1. Esto es ventajoso ya que la configuración E es la configuración requerida en cerivastatina, fluvastatina, pitavastatina y rosuvastatina. Por lo tanto, el uso de una base que comprende sodio descarta la laboriosa eliminación y/o recirculación del isómero Z no deseado.

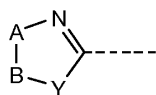
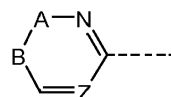


Tras la olefinación de Julia-Kocienski entre los compuestos (4a) o (4b) y el aldehído R₇-CH=O, los productos resultantes (5a) y (5b), respectivamente, pueden aislarse y purificarse después de desprotegerse dando el producto (6). Alternativamente, la desprotección puede llevarse a cabo sin aislamiento y/o purificación de productos intermedios (5a) y (5b). La desprotección se lleva a cabo según procedimientos conocidos para el experto, por ejemplo, usando ácido tal como ácido clorhídrico como se describe en los documentos US 6.844.437 o WO 2007/000121.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a compuestos novedosos de fórmula general (3b) o (4b)



en las que R₅ es hidrógeno o un grupo protector de alcohol como se ha definido anteriormente, un R₆ es como se ha definido anteriormente, en particular un grupo adecuado para la olefinación de Julia-Kocienski como se expone brevemente en el primer aspecto de la invención. Particularmente adecuados a este respecto son los sustituyentes R₆ de fórmula general R_{6'} y R_{6''}

 (R_6)  $(R_{6'})$

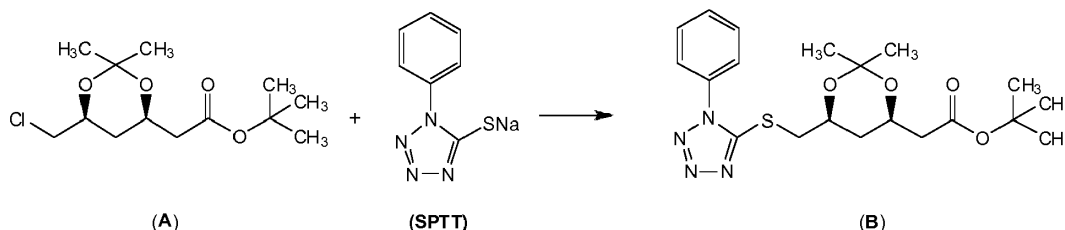
en las que A-B es C=C o N=N o en las que A-B es parte de un anillo aromático de cinco o seis miembros, en el que Y es azufre o nitrógeno sustituido con alquilo, preferentemente nitrógeno sustituido con *terc*-butilo, nitrógeno sustituido con etilo, nitrógeno sustituido con metilo o nitrógeno sustituido con fenilo y en la que Z es nitrógeno o CH.

- 5 Ejemplos particularmente adecuados de R_6 son tetrazol y compuestos tipo bencimidazol. Ejemplos específicos de grupos arilo preferidos incluyen piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 1-metil-1*H*-tetrazol-5-ilo, 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-ilo, 1-*terc*-butil-1*H*-tetrazol-5-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, bencimidazol-2-ilo, 4-metil-1,2,4-triazol-3-ilo e *iso*-quinolin-1-ilo. Los grupos arilo más preferidos son 1-metil-1*H*-tetrazol-5-ilo, 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-ilo, 1-*terc*-butil-1*H*-tetrazol-5-ilo y benzotiazol-2-ilo.
- 10 Los compuestos del segundo aspecto de la invención son muy adecuados como productos intermedios fácilmente accesibles en la síntesis de estatinas tales como cerivastatina, fluvastatina, pitavastatina y rosuvastatina, y pueden prepararse según el proceso del primer aspecto de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

- 15 **Preparación del éster *terc*-butílico del ácido 2-((4*R*,6*S*)-2,2-dimetil-6-((1-fenil-1*H*-tetrazol-5-iltio)metil)-1,3-dioxan-4-il)acético (B) a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4*R*,6*S*)-6-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético (A) y 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-tiolato de sodio (SPTT)**



Ejemplo 1a

- 20 **Condiciones de reacción: 5,5 h a 80 °C y 5 h a 100 °C**

Se calentó una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido (4*R*,6*S*)-6-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético (compuesto A, 1,4 g, 5,0 mmoles, >99 % de ee, obtenido de DSM Pharma Chemicals), feniltetrazoltiolato de sodio (SPTT, 1,5 g, 7,5 mmoles) y NMP (6 ml) bajo argón a 80 °C durante 5,5 h con agitación y a 100 °C durante otras 5 h. La mezcla se enfrió a 20-25 °C y se repartió entre 50 ml de MTBE y 25 ml de agua. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso (1 N), NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La evaporación del disolvente a vacío a 50 °C dio el éster *terc*-butílico del ácido 2-((4*R*,6*S*)-2,2-dimetil-6-((1-fenil-1*H*-tetrazol-5-iltio)metil)-1,3-dioxan-4-il)acético (tio-éter B) como un jarabe naranja oscuro. Este jarabe fue esencialmente puro, excepto por la presencia de una pequeña cantidad residual de MTBE, como se determinó a partir de análisis de RMN ¹H y ¹³C. Rendimiento 2,1 g (5,0 mmoles, 99 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,34 (s, 3 H); 1,37-1,46 (m, 1 H) superpuesto sobre 1,42 (s, 3 H) y 1,43 (s, 9 H); 1,73-1,77 (m, similar a dt, 1 H); 2,31 (dd, *J* = 15,2, 5,9 Hz, 1 H); 2,42 (dd, *J* = 15,2, 7,2 Hz, 1 H); 3,38 (dd, *J* = 13,4, 7,4 Hz, 1 H); 3,61 (dd, *J* = 13,4, 3,9 Hz, 1 H); 4,22-4,30 (m, 2 H); 7,52-7,60 (m, 5 H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 19,9 (CH₃); 28,3 (C(CH₃)₃); 30,0 (CH₃); 35,4, 38,9, 42,7 (C2, C4, C6); 66,1, 67,8 (C3, C5); 81,0 (C(CH₃)₃); 99,5 (C(CH₃)₂); 124,1, 130,0, 130,35 (Ar-C_p); 133,85 (Ar-C_q); 154,7 (tetrazol-C_q); 170,1 (C1).

- 35 **Ejemplo 1b**

Condiciones de reacción: 14 h a 90-95 °C, 2 h a 100 °C y 2 h a 115-120 °C

En un matraz redondo de 50 ml equipado con un condensador de reflujo, entrada de gas y barra de agitación magnética, el compuesto A (2,8 g, 10,0 mmoles) se disolvió en NMP (12 ml). Entonces se añadió SPTT (2,5 g, 12,5 mmoles) bajo una atmósfera de argón. Los reactivos se mezclaron por agitación magnética y el matraz se sumergió en un baño de aceite a 90-95 °C durante 14 h. La temperatura del baño de aceite aumentó a 105-110 °C durante 2 h y a 115-120 °C durante otras 2 h. La mezcla se enfrió a 20-25 °C y se repartió entre 100 ml de MTBE y 50 ml de agua. El procesamiento como se describe en el Ejemplo 1a dio el producto B como un jarabe naranja oscuro (4,2 g, 99 %).

Ejemplo 1c**Condiciones de reacción: 3 h a 120 °C y 1,5 h a 130 °C**

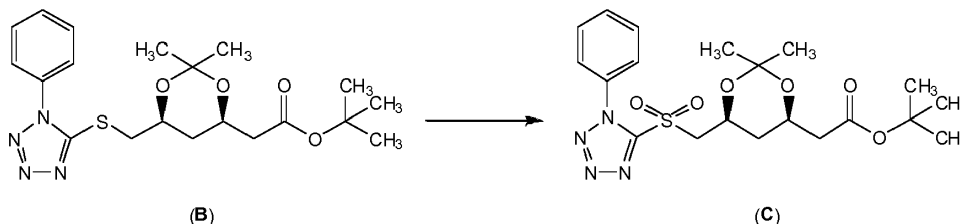
En un matraz redondo de 3 bocas de 100 ml equipado con un condensador de reflujo, entrada de gas y un agitador mecánico, el compuesto A (14,0 g, 50 mmoles) se disolvió en NMP (50 ml) y se añadió SPTT (12,5 g, 62,5 mmoles) bajo una atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 120 °C durante 3 h con agitación y a 130 °C durante otras 1,5 h. La mezcla se enfrió a 20-25 °C y se repartió entre 250 ml de MTBE y 250 ml de agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con otros 100 ml de MTBE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 50 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y salmuera (50 ml). La evaporación del disolvente a vacío a 50 °C dio el tio-éter B como un jarabe naranja-marrón. Rendimiento 22,9 g (54,5 mmoles, 109 %, el aceite contiene una pequeña cantidad de MTBE).

Ejemplo 1d**DMSO como disolvente en lugar de NMP**

Se calentó una mezcla del compuesto A (1,4 g, 5,0 mmoles, >99 % de ee), SPTT (1,25 g, 6,3 mmoles) y DMSO (5 ml) bajo argón a 120 °C durante 2,5 h con agitación. La mezcla se enfrió a 20-25 °C y se repartió entre 25 ml de acetato de etilo y 25 ml de agua. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con otros 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y salmuera (10 ml). El secado sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración y evaporación del disolvente a vacío a 50 °C, dio el tio-éter B como un jarabe amarillo-marrón. Rendimiento 2,13 g (101 %, el aceite contiene una pequeña cantidad de acetato de etilo residual).

Ejemplo 2

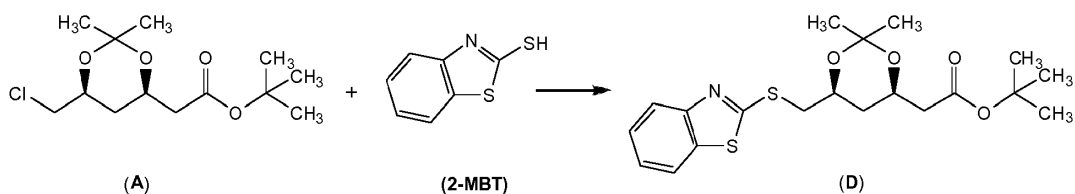
Preparación del éster *terc*-butílico del ácido 2-((4*R*,6*S*)-2,2-dimetil-6-((1-fenil-1*H*-tetrazol-5-iltio)metil)-1,3-dioxan-4-il)acético (C) a partir del éster *terc*-butílico del ácido 2-((4*R*,6*S*)-2,2-dimetil-6-((1-fenil-1*H*-tetrazol-5-iltio)metil)-1,3-dioxan-4-il)acético (B)



En un matraz redondo de 3 bocas equipado con un condensador de reflujo, entrada de gas y agitador mecánico, el éster *terc*-butílico del ácido 2-((4*R*,6*S*)-2,2-dimetil-6-((1-fenil-1*H*-tetrazol-5-iltio)metil)-1,3-dioxan-4-il)acético (Compuesto B, 2,1 g, 5,0 mmoles) como se obtuvo en el Ejemplo 1 se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml) y se añadió NaHCO₃ (1,5 g, 17,9 mmoles). La mezcla se enfrió a 2 °C en un baño de hielo y se añadió ácido metacloroperbenzoico (3,3 g, 13,3 mmoles, pureza del 70 %). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó 16 h a 20-25 °C. Se añadieron CH₂Cl₂ (20 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (40 ml) y se separaron las fases resultantes. La fase orgánica se lavó con HCl acuoso (1 N) y NaHCO₃ acuoso saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a vacío a sequedad, dando el éster *terc*-butílico del ácido 2-((4*R*,6*S*)-2,2-dimetil-6-((1-fenil-1*H*-tetrazol-5-ilsulfonil)metil)-1,3-dioxan-4-il)acético en bruto (Compuesto C) como un jarabe amarillo altamente viscoso que solidificó después del almacenamiento durante algunas horas a 20-25 °C (2,3 g). El producto en bruto se recrystalizó en isopropanol y se secó a 50 °C a vacío dando el compuesto C con un rendimiento del 73 % (1,65 g, 3,8 mmoles), p.f. 128,5-129,5 °C, [α]_D²³ = -14,3 (c=2, acetato de etilo). A partir del producto así obtenido, una porción de 1,2 g se recrystalizó en isopropanol dando el producto C analíticamente puro con un rendimiento de recuperación del 92 % (1,1 g), p.f. 137,4-137,6 °C, [α]_D²³ = -14,9 (c=2, acetato de etilo). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,05 (s, 3 H); 1,14-1,25 (m, 1 H); 1,30 (s, 3 H); 1,39 (s, 9 H); 1,57-1,63 (m, similar a dt, 1 H); 2,25 (dd, J = 15,3, 6,0 Hz, 1 H); 2,35 (dd, J = 15,3, 7,1 Hz, 1 H); 3,38 (dd, J = 15,0, 3,2 Hz, 1 H); 3,43 (dd, J = 15,0, 8,5 Hz, 1 H); 4,21 (m_c, 1 H); 4,50 (m_c, 1 H); 7,56-7,66 (m, 5 H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 19,2 (CH₃); 28,15 (C(CH₃)₃); 29,5 (CH₃); 34,8, 42,3 (C₂, C₄); 61,0 (C₆); 64,6, 65,7 (C₃, C₅); 81,0 (C(CH₃)₃); 99,4 (C(CH₃)₂); 126,1, 129,8, 131,8 (Ar-C_p); 133,0 (Ar-C_q); 154,4 (tetrazol-C_a); 169,6 (C₁). Los datos espectroscópicos del compuesto C son según los datos dados en el documento WO 2002/098854.

Ejemplo 3

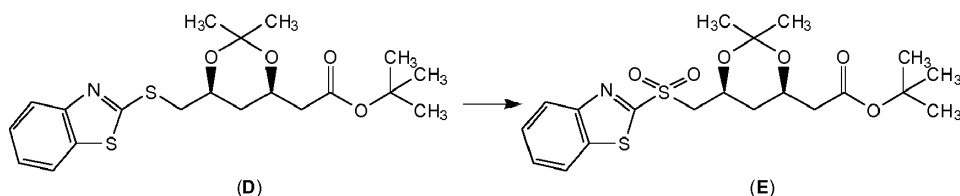
Preparación del éster *terc*-butílico del ácido 2-(4*R*,6*S*)-6-((benzo[d]tiazol-2-iltio)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético (D) a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4*R*,6*S*)-6-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético (A) y 2-mercapto-1*H*-benzotiazol (2-MBT)



Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido (4*R*,6*S*)-6-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético (A, 5,56 g, 20,0 mmoles) en 50 ml de NMP. Entonces se añadieron NaHCO₃ (3,36 g, 40,0 mmoles) y bromuro de tetrabutilamonio (0,35 g). A la mezcla con agitación se añadió 2-mercapto-1H-benzotiazol (2-MBT, 3,67 g, 22,0 mmoles). La mezcla se calentó a 130 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 6 h. Después de enfriarse hasta 20-25 °C, se añadió MTBE (100 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se lavó con MTBE (1 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 50 ml). Después de secar sobre Na₂SO₄, la fase orgánica se concentró dando el éster *terc*-butílico del ácido 2-((4*R*,6*S*)-6-((benzo[6]tiazol-2-iltio)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético como un aceite marrón (D, 8,1 g, 19,7 mmoles, rendimiento 98 %).

Ejemplo 4

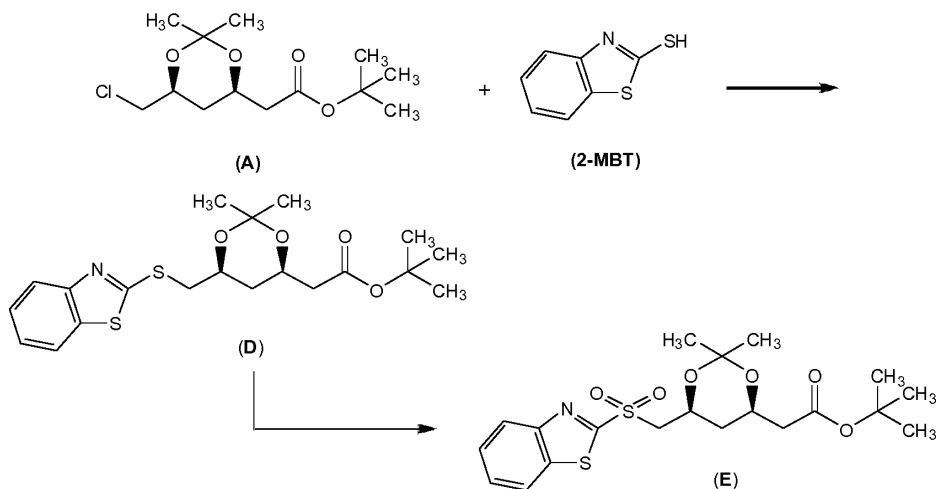
Preparación del éster *terc*-butílico del ácido 2-((4*R*,6*S*)-6-((benzo[*d*]tiazol-2-ilsulfonil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético (E) a partir del éster *terc*-butílico del ácido 2-(4*R*,6*S*)-6-((benzo[*d*]tiazol-2-iltio)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético (D)



Se disolvió 2-((4*R*,6*S*)-6-((benzo[*d*]tiazol-2-iltio)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato éster *terc*-butílico (D, 8,0 g, 19,5 mmoles) en 100 ml de CH₂Cl₂. La disolución se enfrió a 0 °C, seguido por la adición de NaHCO₃ (6,2 g, 73,8 mmoles). Entonces en 2 h, se añadió MCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico, 13,7 g, 55,6 mmoles, pureza del 70 %), manteniendo la temperatura entre 0 y 5 °C. La suspensión densa se agitó durante 18 h, dejando que la temperatura aumentara a 20-25 °C, seguido por la adición de 50 ml de CH₂Cl₂ y 100 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. Se separó la fase orgánica y se lavó con NaHCO₃ saturado (3x 50 ml). Después de secar sobre Na₂SO₄, la fase orgánica se concentró dando 7,9 g del compuesto en bruto de fórmula E. La recrystalización en isopropanol dio el éster *terc*-butílico del ácido 2-((4*R*,6*S*)-6-((benzo[*d*]tiazol-2-ilsulfonil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético como un sólido blanco (5,2 g, 11,5 mmoles, rendimiento 59 %).

Ejemplo 5

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 2-((4*R*,6*S*)-6-((benzo[*d*]tiazol-2-ilsulfonil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético (E) a partir del éster *terc*-butílico del ácido (4*R*,6*S*)-6-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético (A) mediante el compuesto (D)



Ejemplo 5a**Carbonato de potasio como base en la síntesis de tio-éteres**

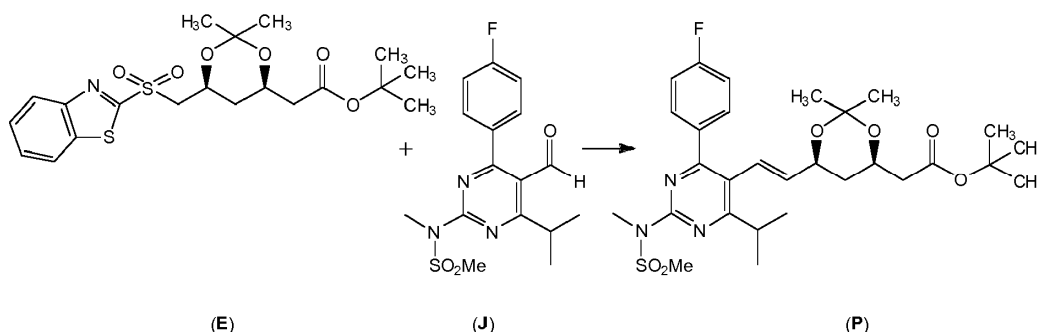
Se calentó una mezcla del compuesto A (1,39 g, 5,0 mmoles), 2-mercaptobenzotiazol (2-MBT, 0,92 g, 5,5 mmoles), K₂CO₃ (1,38 g, 10,0 mmoles) y bromuro de tetrabutilamonio (0,16 g) en NMP (10 ml) bajo argón a 120 °C durante 4 h con agitación. Se añadió otra porción de 2-MBT (0,70 g, 4,2 mmoles) y el calentamiento continuó durante 4 h. Después de enfriarse hasta 20-25 °C, la mezcla resultante se repartió entre 50 ml de MTBE y 25 ml de agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 10 ml de MTBE y las fases orgánicas unificadas se lavaron con HCl acuoso (1 N), NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La evaporación del disolvente orgánico a vacío dejó un aceite marrón (D, 1,72 g, 4,2 mmoles, rendimiento del 84 %) del que 1,66 g (4,1 mmoles) se disolvieron en CH₂Cl₂ (50 ml). Se añadieron NaHCO₃ (1,26 g, 15,0 mmoles) y ácido meta-cloroperbenzoico (MCPBA, 2,78 g, 11,3 mmoles, pureza del 70 %). La mezcla se agitó a 20-25 °C durante 22 h. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se filtró. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, HCl acuoso (1 N) y otra vez con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad a vacío, dando el producto E como jarabe altamente viscoso que cristalizó por almacenamiento a 20-25 °C (1,40 g, rendimiento del 78 %). A partir del producto así obtenido, recristalizó una muestra en isopropanol y se secó a 40 °C a vacío dando el producto E como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,75 (s, 3 H); 1,24-1,33 (m, 1 H) superpuesto sobre 1,31 (s, 3 H); 1,40 (s, 9 H); 1,65-1,69 (m, similar a dt, 1 H); 2,25 (dd, J = 15,3, 6,0 Hz, 1 H); 2,35 (dd, J = 15,3, 7,0 Hz, 1 H); 3,40 (dd, J = 14,7, 3,0 Hz, 1 H); 3,85 (dd, J = 14,7, 8,8 Hz, 1 H); 4,23 (m_c, 1 H); 4,56 (m_c, 1 H); 7,58 (m_c, 2 H); 7,99 (d, 7,7 Hz, 1 H); 8,19 (d, 7,7 Hz, 1 H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 19,3 (CH₃); 28,2 (C(CH₃)₃); 29,2 (CH₃); 35,2, 42,45 (C2, C4); 60,5 (C6); 64,6, 65,9 (C3, C5); 81,0 (C(CH₃)₃); 99,1 (C(CH₃)₂); 122,25, 125,6, 127,7, 128,1 (Ar-C_p); 137,0, 152,7, 166,7 (Ar-C_q, tiazol-C_q); 169,8 (C1).

Ejemplo 5b**Bicarbonato sódico como base en la síntesis de tio-éteres**

Se calentó una mezcla del compuesto A (1,39 g, 5,0 mmoles), 2-MBT (1,26 g, 7,5 mmoles) y NaHCO₃ (1,26 g, 15,0 mmoles) en NMP (10 ml) bajo argón a 110 °C durante 4 h con agitación. Se añadió otra porción de 2-MBT (1,26 g, 7,5 mmoles) y el calentamiento continuó durante 1 h. El procesamiento como se describe en el Ejemplo 3 dio un aceite marrón (Compuesto D) del que 2,15 g se disolvieron en CH₂Cl₂ (65 ml) y se añadió NaHCO₃ (2,21 g, 26,3 mmoles). Se añadió en porciones ácido meta-cloroperbenzoico (MCPBA, 3,88 g, 15,7 mmoles, pureza del 70 %) en 1 h. La mezcla se agitó a 20-25 °C durante 16 h. El procesamiento como se describe en el Ejemplo 4 dio el producto E (2,23 g, rendimiento en bruto 101 %).

Ejemplo 6

Preparación de 2-((4R,6S)-6-((E)-2-(4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metilmetsulfonamido)pirimidin-5-il)vinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato, éster *terc*-butílico (P) a partir de N-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-isopropilpirimidin-2-il)-N-metilmetasulfonamida (J) y 2-((4R,6S)-6-((benzo[d]tiazol-2-ilsulfonil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato, éster *terc*-butílico (E)

**Ejemplo 6a****Usando LiHMDS**

Se añadieron N-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-isopropilpirimidin-2-il)-N-metilmetasulfonamida (J, 1,0 g, 2,9 mmoles) y 2-((4R,6S)-6-((benzo[d]tiazol-2-ilsulfonil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato éster *terc*-butílico (E, 1,4 g, 3,1 mmoles) a THF seco (12 ml). Después de agitar durante 10 min a 20 °C, la mezcla de reacción se enfrió a -70 °C y se añadieron 3,8 ml de disolución de LiHMDS (1 M en THF, total 3,8 mmoles) en 80 min manteniendo la temperatura entre -70 y -75 °C. Cuando se completó la dosificación, la temperatura de la mezcla de reacción se dejó aumentar a -10 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 1 h, la reacción se inactivó con 10 % de NaHCO₃ acuoso (5 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 2 x 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 5 % de Na₂CO₃ acuoso y se concentraron a vacío. El análisis de HPLC indica una

relación de E con respecto a Z de 70:30. El residuo cristalizó en metanol dando 2-((4*R*,6*S*)-6-((*E*)-2-(4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(*N*-metilmetilsulfonamido)pirimidin-5-il)vinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato, éster *tert*-butílico como un sólido (P, 0,87 g, 1,5 mmoles, rendimiento del 52 %).

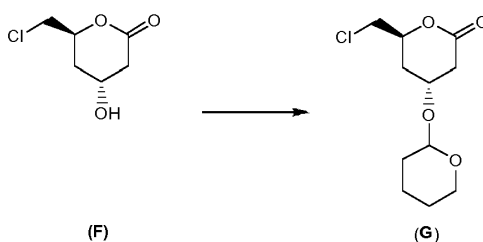
Ejemplo 6b

5 Usando NaHMDS

Se añadieron *N*-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-isopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetanosulfonamida (0,5 g, 1,4 mmoles) y 2-((4*R*,6*S*)-6-((benzo[d]tiazol-2-ilsulfonil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato, éster *tert*-butílico (0,7 g, 1,6 mmoles) a 10 ml de THF seco. Después de agitar durante 10 min a 20 °C, la mezcla de reacción se enfrió a -70 °C. A esta temperatura se añadieron 1,9 ml de disolución de NaHMDS (1 M en THF, total 3,8 mmoles) en 60 min manteniendo la temperatura entre -70 y -75 °C. Cuando se completó la dosificación, la temperatura de la mezcla de reacción se dejó aumentar a -10 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 1 h, la reacción se inactivó con 10 % de NaHCO₃ acuoso (5 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 2 x 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 5 % de Na₂CO₃ acuoso y se concentraron a vacío. El análisis de HPLC indica una relación de E con respecto a Z de >99:1. El residuo cristalizó en metanol dando 2-((4*R*,6*S*)-6-((*E*)-2-(4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(*N*-metilmetilsulfonamido)pirimidin-5-il)vinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato, éster *tert*-butílico, como un sólido (0,52 g, 0,9 mmoles, rendimiento del 64 %).

Ejemplo 7

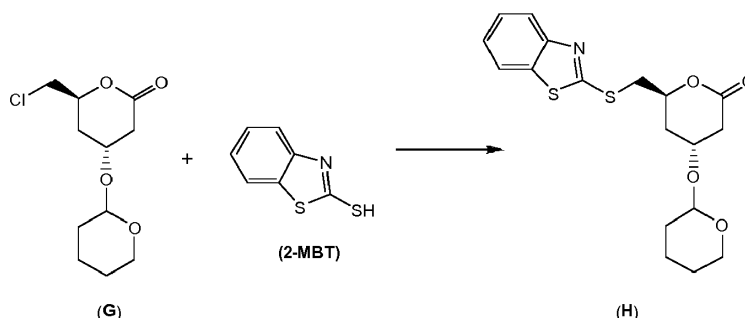
Preparación de (4*R*,6*S*)-6-(clorometil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)-tetrahidro-2*H*-piran-2-ona (G) a partir de (4*R*,6*S*)-6-(clorometil)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-2-ona (F)



Se disolvió (4*R*,6*S*)-6-(clorometil)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-2-ona (Compuesto F, 41,2 g, 0,25 moles) en 250 ml de acetato de etilo a 20-25 °C. Entonces se añadió 3,4-dihidro-2*H*-pirano (DHP, 29,4 g, 0,35 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 20-25 °C. La disolución se filtró y se concentró dando (4*R*,6*S*)-6-(clorometil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)-tetrahidro-2*H*-piran-2-ona (Compuesto G, 64,2 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite grisáceo, que se usó como tal en la siguiente etapa.

Ejemplo 8

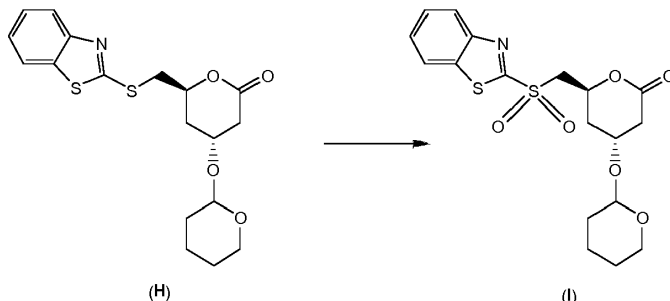
Preparación de (4*R*,6*S*)-6-((benzo[6]tiazol-2-iltio)metil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)-tetrahidro-2*H*-piran-2-ona (H) a partir de (4*R*,6*S*)-6-(clorometil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)-tetrahidro-2*H*-piran-2-ona (G) y 2-mercapto-1*H*-benzotiazol (2-MBT)



Se disolvió (4*R*,6*S*)-6-(clorometil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)-tetrahidro-2*H*-piran-2-ona (G, 24,7 g, 100 mmoles) en 150 ml de NMP. Entonces se añadieron NaHCO₃ (12,6 g, 150 mmoles) y 2-MBT (21,7 g, 130 mmoles), seguido de 50 ml de NMP. La mezcla se calentó durante 2 h a 70 °C y entonces durante 7 h a 90 °C. Después de enfriarse hasta 20-25 °C, se añadió MTBE (300 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (300 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se lavó con MTBE (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con 200 ml de NaHCO₃ acuoso saturado y 200 ml de agua. Después de secar sobre Na₂SO₄, la fase orgánica se concentró dando (4*R*,6*S*)-6-((benzo[6]tiazol-2-iltio)metil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)-tetrahidro-2*H*-piran-2-ona (H, 24,4 g, 64,2 mmoles, rendimiento 64,2 %), como aceite parduzco, que se usó como tal en la siguiente etapa.

Ejemplo 9

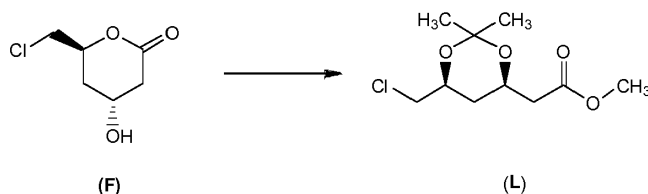
Preparación de (4R,6S)-6-((benzo[6]tiazol-2-ilsulfonil)metil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-tetrahidro-2H-piran-2-ona (I) a partir de (4R,6S)-6-((benzo[6]tiazol-2-iltio)metil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-tetrahidro-2H-piran-2-ona (H)



5 Se disolvió (4R,6S)-6-((benzo[6]tiazol-2-iltio)metil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-tetrahidro-2H-piran-2-ona (Compuesto H, 23,0 g, pureza estimada 70 %, 42 mmoles) en 200 ml de CH₂Cl₂. La disolución se enfrió a 0 °C, seguido por la adición de NaHCO₃ (14,1 g, 168 mmoles). Entonces en 2 h, se añadió MCPBA (ácido meta-
10 cloroperbenzoico, 27,6 g, 112 mmoles, pureza del 70 %), manteniendo la temperatura entre 0 y 5 °C. La suspensión densa se agitó durante 18 h dejando que la temperatura aumentara a 20-25 °C, seguido por la adición de 150 ml de CH₂Cl₂ y 150 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. Se separó la fase orgánica y se lavó con 3 x 50 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. Después de secar sobre Na₂SO₄, la fase orgánica se concentró dando el compuesto en bruto de fórmula (I) como un aceite amarillo denso (25,0 g, pureza del 60 %, 36 mmoles, rendimiento 87 %)

Ejemplo 10

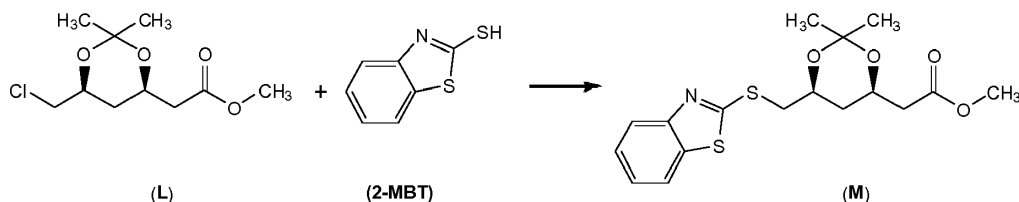
15 **Preparación de éster metílico del ácido (4R,6S)-6-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético (L) a partir de (4R,6S)-6-(clorometil)-4-hidroxitetrahidropiran-2-ona (F)**



20 Se añadió (4R,6S)-6-(clorometil)-4-hidroxitetrahidropiran-2-ona (Compuesto F, 88 g, 0,53 moles) en 45 min a una disolución de 1,0 g de ácido *p*-toluenosulfónico en 250 ml de dimetoxipropano. Después de agitar durante 2 h a 20-22 °C, se añadieron 200 ml de acetato de etilo y 100 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con 10 % de NaHCO₃ acuoso (2 x 100 ml). Después de secar sobre Na₂SO₄, la fase orgánica se concentró dando éster metílico del ácido (4R,6S)-6-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético como un aceite parduzco (Compuesto L, 127,2 g, ~ rendimiento cuantitativo)

Ejemplo 11

25 **Preparación de éster metílico del ácido 2-((4R,6S)-6-((benzo[6]tiazol-2-iltio)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético (M) a partir de éster metílico del ácido (4R,6S)-6-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético (L) y 2-mercapto-1H-benzotiazol (2-MBT)**

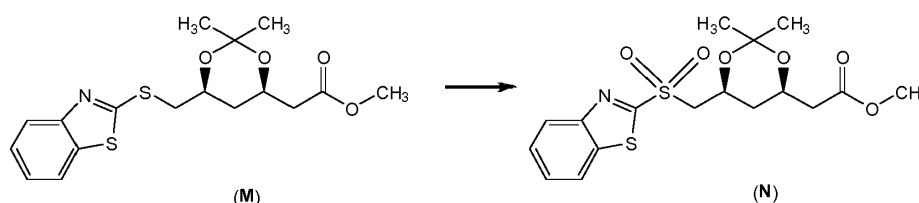


30 Se disolvió éster metílico del ácido (4R,6S)-6-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético (Compuesto L, 71,0 g, 0,29 moles) en 150 ml de NMP. Entonces se añadieron NaHCO₃ (55,4 g, 0,64 moles) y bromuro de tetrabutilamonio (2,0 g). A la mezcla con agitación se añadió 2-mercapto-1H-benzotiazol (2-MBT, 55,1 g, 330 mmoles) en aproximadamente 30 min, seguido de 50 ml de NMP. La mezcla se calentó a 110 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 4 h. Después de enfriarse hasta 20-25 °C, se añadió ciclohexano (600 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (250 ml). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se lavó con ciclohexano (2 x 250 ml). Las fases
35 orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con 300 ml de NaHCO₃ acuoso saturado y 300 ml de agua.

Después de secar sobre Na₂SO₄, la fase orgánica se concentró dando éster metílico del ácido 2-((4*R*,6*S*)-6-((benzo[6]tiazol-2-iltio)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético como un aceite amarillo (Compuesto M, 97,3 g, rendimiento 89,0 %).

Ejemplo 12

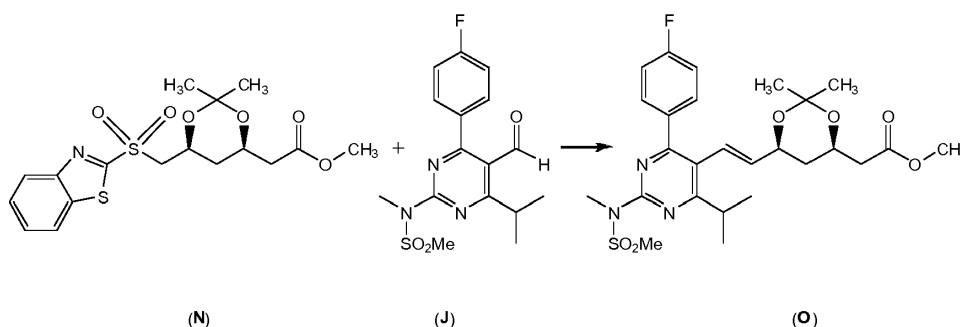
- 5 **Preparación de 2-((4*R*,6*S*)-6-((benzo[*d*]tiazol-2-ilsulfonil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato éster metílico (N) a partir del éster metílico del ácido 2-((4*R*,6*S*)-6-((benzo[6]tiazol-2-iltio)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético (M)**



- 10 Se disolvió 2-((4*R*,6*S*)-6-((benzo[*d*]tiazol-2-iltio)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato éster metílico (Compuesto M, 95,0 g, 0,25 moles) en 800 ml de CH₂Cl₂. La disolución se enfrió a 0 °C, seguido por la adición de NaHCO₃ (79,4 g, 0,94 moles). Entonces en 2 h, se añadió MCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico, 172,6 g, pureza del 70 %, 0,70 moles), manteniendo la temperatura entre 0 y 5 °C. Se añadió CH₂Cl₂ adicional (250 ml) y la suspensión densa se agitó durante 18 h dejando que la temperatura aumentara a 20-25 °C. Las sales se filtraron, se lavaron con 500 ml de CH₂Cl₂ y el filtrado se concentró a aproximadamente 300 ml. Entonces se añadió 1 l de EtOAc y 300 ml de 10 % de NaHSO₃ acuoso. Se separó la fase orgánica y se lavó sucesivamente con 300 ml de 10 % NaHSO₃ acuoso, 2 x 300 ml de 5 % de Na₂CO₃ acuoso y 300 ml de agua. Después de secar sobre Na₂SO₄, la fase orgánica se concentró dando el compuesto en bruto de fórmula (N). El producto en bruto recristalizó en 350 ml de isopropanol dando una primera cosecha de éster metílico del ácido ((4*R*,6*S*)-6-((benzo[*d*]tiazol-2-ilsulfonil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético como un sólido blanco (27,9 g, 0,07 moles, rendimiento del 28,0 %). Puede aislarse una segunda cosecha del filtrado.

Ejemplo 13

- 25 **Preparación de 2-((4*R*,6*S*)-6-((E)-2-(4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(*N*-metilmetilsulfonamido)pirimidin-5-il)vinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato éster metílico (O) a partir de *N*-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-isopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetanosulfonamida (J) y 2-((4*R*,6*S*)-6-((benzo[*d*]tiazol-2-ilsulfonil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato, éster metílico (N)**

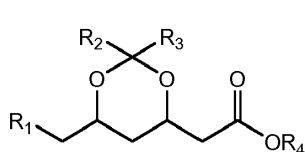


- 30 Se añadieron *N*-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-isopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetanosulfonamida (0,35 g, 1,0 mmol) y 2-((4*R*,6*S*)-6-((benzo[*d*]tiazol-2-ilsulfonil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato éster metílico (0,45 g, 1,1 mmoles) a 12 ml de THF seco. Después de agitar durante 10 min a 20 °C, la mezcla de reacción se enfrió a -70 °C. A esta temperatura se añadieron 1,5 ml de disolución de NaHMDS (1 M en THF, total 1,5 mmoles) en 1 h manteniendo la temperatura entre -70 y -75 °C. Cuando se completó la dosificación, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -75 °C, luego se extinguió con 10 % de NaHCO₃ acuoso (10 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 2 x 25 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 5 % de Na₂CO₃ acuoso y se concentraron a vacío. El residuo se cristalizó en isopropanol dando 2-((4*R*,6*S*)-6-((E)-2-(4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(*N*-metilmetilsulfonamido)pirimidin-5-il)vinil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato, éster metílico, como un sólido (Compuesto O, 0,34 g, 0,63 mmoles, rendimiento del 63 %).

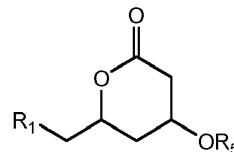
REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de una sulfona que comprende las etapas de:

(a) Reacción de un sustrato de halometilo de fórmula general (1a) o (1b)



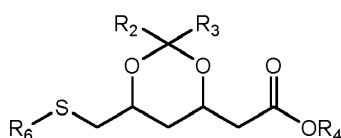
(1a)



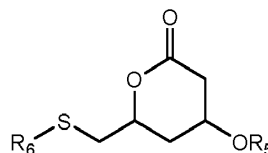
(1b)

5 en las que R₁ es halógeno, en la que R₂ y R₃ representan cada uno independientemente un alquilo con 1 a 12 átomos de carbono o un alqueniilo con 1 a 12 átomos de carbono o un cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono o un cicloalqueniilo con 3 a 7 átomos de carbono o un arilo con 6 a 10 átomos de carbono o un aralquilo con 7 a 12 átomos de carbono o en la que R₂ y R₃ forman un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos, en la que R₄ es un grupo alquilo o alqueniilo con 1 a 4 cuatro átomos de carbono y en la que R₅ es un grupo protector de alcohol, con un compuesto de fórmula general R₆-S-X en la que R₆ es un grupo arilo y X es hidrógeno o un ión de metal alcalino o ión amonio o ión tetraalquilamonio o ión fosfonio para obtener un compuesto de fórmula general (3a) o (3b), respectivamente;

10



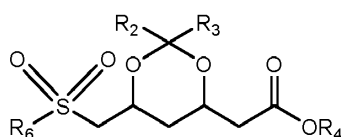
(3a)



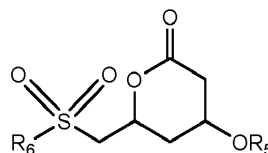
(3b)

15 (b) Oxidación de dicho compuesto de fórmula general (3a) o (3b) dando dicha sulfona de fórmula general (4a) o (4b), respectivamente

15



(4a)



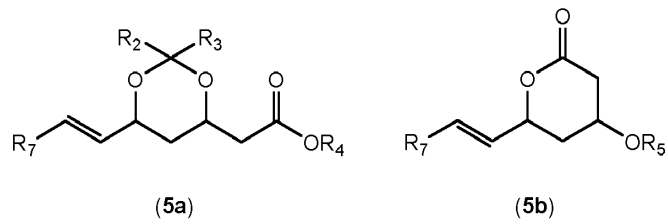
(4b)

20 2. Proceso según la reivindicación 1, en el que R₁ es bromo o cloro, R₂ es etilo o metilo y R₃ es etilo o metilo, o R₂ y R₃ forman un anillo de ciclopentilo o un anillo de ciclohexilo junto con el átomo de carbono al que están unidos, R₄ es *tert*-butilo, etilo, metilo o *iso*-propilo, R₅ es metoxietoximetilo, tetrahydrofuranilo o tetrahydropiranilo y R₆ es 1-metil-1*H*-tetrazol-5-ilo, 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-ilo, 1-*tert*-butil-1*H*-tetrazol-5-ilo, benzotiazol-2-ilo o 3,5-bis(trifluorometil)fenil-1-ilo.

3. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que dicho compuesto de fórmula general (3a) o (3b) se aísla y/o en el que dicho compuesto de fórmula general (4a) o (4b) se aísla.

25 4. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha oxidación se lleva a cabo en presencia de peróxido de hidrógeno o un perácido o blanqueante o *tert*-BuOCl o un perborato o un *N*-óxido o un permanganato o un cromato o un clorato o un bromato o un perclorato o un peryodato o hidroperóxido de *tert*-butilo u oxona o un peroxodisulfato u oxígeno, o mezclas de los mismos.

30 5. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha sulfona de fórmula general (4a) o (4b) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general R₇-CH=O en la que R₇ es 4-(4-fluorofenil)-2,6-diisopropil-5-(metoximetil)nicotinaldehído o 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1*H*-indol-2-carbaldehído o 2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-carbaldehído o *N*-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-isopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetanosulfonamida dando un compuesto de fórmula general (5a) o (5b), respectivamente



6. Proceso según la reivindicación 5 llevado a cabo en presencia de una base que comprende sodio.
7. Proceso según la reivindicación 6, en el que dicha base que comprende sodio es hexametildisilazano de sodio.
8. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, seguido de desprotección y aislamiento.

- 5 9. Un compuesto de fórmula general (3b) o (4b)



- 10 en las que R₅ es hidrógeno o alilo o benciloximetilo o *terc*-butoximetilo o *terc*-butilo o metoximetilo o 1-etoxietilo o metoxietoximetilo o 4-metoxitetrahidropiranilo o metiltiometilo o 1-(*iso*-propoxi)etilo o tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo o 2-metoxipropanilo o 1-propenilo o acetato o cloroacetato o benzoato, y en las que R₆ se elige del grupo que consiste en piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 1-metil-1*H*-tetrazol-5-ilo, 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-ilo, 1-*terc*-butil-1*H*-tetrazol-5-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, bencimidazol-2-ilo, 4-metil-1,2,4-triazol-3-ilo e *iso*-quinolin-1-ilo.