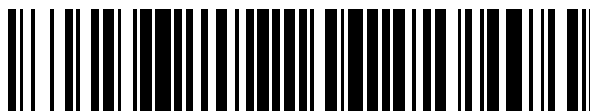


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 495**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 319/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2012** **PCT/EP2012/074689**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013** **WO13083719**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2012** **E 12795483 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017** **EP 2788341**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de un tioprecursor para estatinas**

30 Prioridad:

09.12.2011 EP 11192749

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.07.2017

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:

**LANGE, DE, BEN;
HEEMSKERK, DENNIS y
BESSEMBINDER, KARIN HENDERIKA MARIA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 623 495 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

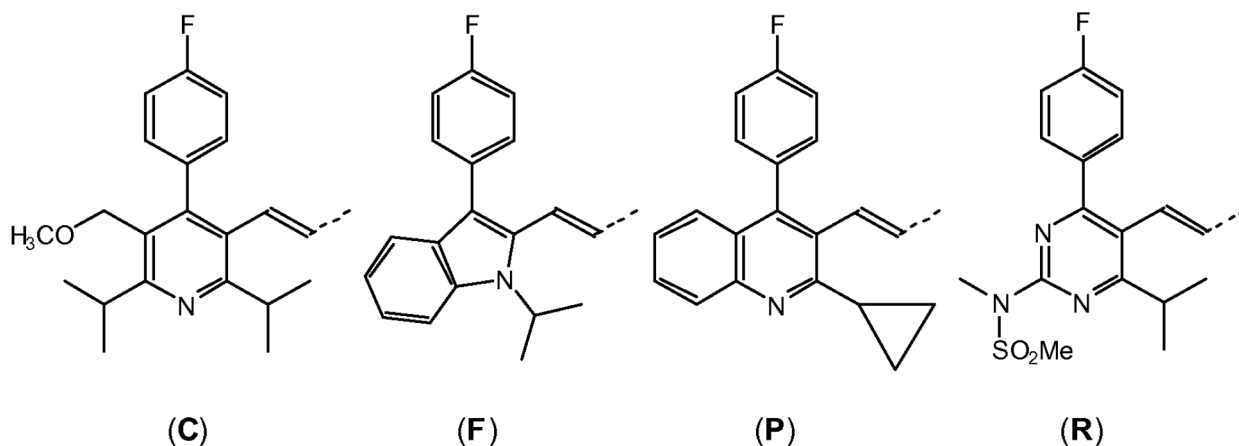
Procedimiento para la preparación de un tioprecursor para estatinas

5 **Campo de la invención**

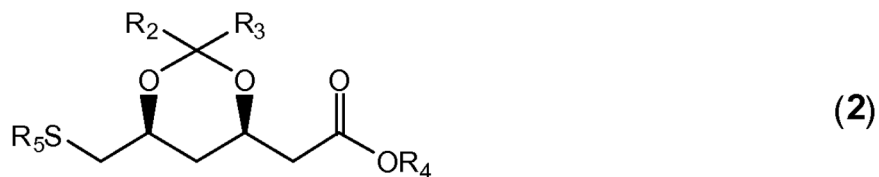
La presente invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de un precursor para la síntesis de estatinas derivadas del ácido hexanoico y con el uso de dicho precursor en la fabricación de un medicamento.

10 **Antecedentes de la invención**

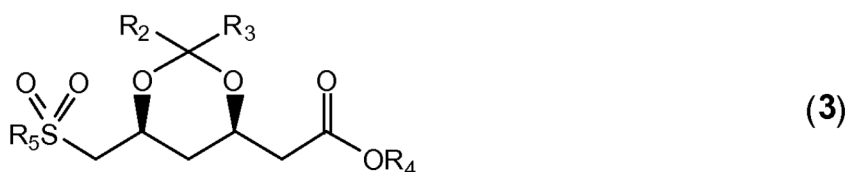
15 Las estatinas derivadas del ácido hexanoico de fórmula general (1) o sus sales inhiben la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) y son, por lo tanto, útiles como agentes hipolipémicos e hipocolesterolémicos. Son ejemplos de estas estatinas la cerivastatina, donde R₁ es un radical de fórmula (C), la fluvastatina, donde R₁ es un radical de fórmula (F), la pitavastatina, donde R₁ es un radical de fórmula (P), y la rosuvastatina, donde R₁ es un radical de fórmula (R).



20 Para la introducción de la parte quiral de las moléculas antes mencionadas, los intermediarios de fórmula general (2) desempeñan un papel crucial.



25 En los compuestos de fórmula general (2), R₂ y R₃ representan cada uno independientemente un alquilo con, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, y R₂ y R₃ pueden formar un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos. El grupo R₄ es un grupo protector de ácido carboxílico. Con fines de preparación, R₄ debe ser un grupo que pueda ser fácilmente eliminado tras la formación de la estructura de la estatina. Han demostrado ser grupos adecuados a este respecto *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-propilo y similares. R₅ es un grupo arilo que resulta adecuado para una olefinación de Julia-Kocienski de un recipiente o modificada, ejemplos del cual son grupos basados en tetrazol y compuestos de tipo fenilo y bencimidazol sustituido (v.g., P.R. Blakemore, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2002, 2563). Para el fin de esta olefinación, se oxida el compuesto de fórmula general (2) a la sulfona de fórmula general (3).



Se describe un método para preparar diolsulfonas quirales en WO 2002/098854 y WO 2001/096311. En estas citas, se prepara una sulfona a partir de un alcohol, más en particular 2-((4*R*,6*S*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de *tert*-butilo, conocido como "alcohol Kaneka". La preparación de dicho alcohol está descrita en EP 1024139. La síntesis de la técnica anterior presenta varios inconvenientes, siendo el más destacado que se necesitan muchas etapas de reacción y que se usa anhídrido trifluorometanosulfónico u otro agente activante derivado del ácido sulfónico para activar la función alcohol hasta un punto en el que sea posible un ataque nucleofílico con un tiol. El anhídrido trifluorometanosulfónico es un componente extremadamente peligroso y caro, que causa procedimientos de elaboración costosos debido a corrientes de desechos ambientalmente problemáticas. Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento en el que no sólo se omita el uso de un agente activante como el anhídrido trifluorometanosulfónico, sino que también se reduzca el número de conversiones químicas necesarias.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto de la invención, se proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula general (2)



consistente en poner en contacto, en presencia de agua, un compuesto de fórmula general (4)



con un alcohol de fórmula general $R_4\text{-OH}$, un tiol de fórmula general $R_5\text{-SH}$ y un agente de acetalización. Se describe la conversión de un compuesto de fórmula general (4) en el "alcohol Kaneka" en WO 2002/06266; sin embargo, este documento no sugiere incluir una reacción concomitante con un tiol para formar un compuesto de fórmula general (2).

En el contexto de la presente invención, X se refiere a un átomo de halógeno, tal como bromo, cloro, flúor o yodo, preferiblemente bromo o cloro. R_2 y R_3 representan cada uno independientemente un alquilo de, por ejemplo, 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, un alquenilo de, por ejemplo, 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, un cicloalquilo de, por ejemplo 3 a 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo de, por ejemplo 3 a 7 átomos de carbono, un arilo de, por ejemplo, 6 a 10 átomos de carbono o un aralquilo de, por ejemplo, 7 a 12 átomos de carbono; cada uno de R_2 y R_3 puede estar sustituido, y donde R_2 y R_3 pueden formar un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos. Los grupos R_2 y R_3 son, por ejemplo, halógenos o grupos hidrocarbonados de, por ejemplo, 1 a 10 átomos de carbono, que eventualmente contienen uno o más heteroátomos, por ejemplo Si, N, P, O, S, F, Cl, Br o I. En la práctica, es más preferido $R_2 = R_3$ es metilo. En el compuesto de fórmula general (2), R_4 es un grupo alquilo o alquenilo de 1 a 6 átomos de carbono. Dichos substituyentes relativamente pequeños son favorables, ya que tienen una elevada así llamada 'economía de carbono', es decir, que el uso de material orgánico es menor que en el caso de grupos protectores más complejos. Son ejemplos adecuados alilo, *iso*-butenilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, etilo, metilo, 2-metil-3-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 4-metil-2-pentilo, *n*-propilo, *iso*-propilo o vinilo. El alcohol $R_4\text{-OH}$ puede ser añadido en cantidades estequiométricas, pero también en mayores cantidades, y el alcohol $R_4\text{-OH}$ puede incluso estar presente como solvente. En el compuesto de fórmula general (2), R_5 es un grupo arilo que, por ejemplo, es adecuado para una olefinación de Julia-Kocienski de un recipiente o modificada. Se describen grupos arilo adecuados, v.g., en P.R.

Blakemore, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2002, 2563. Como grupos arilo preferidos, se incluyen tetrazol, fenilo substituido y compuestos de tipo bencimidazol. Como ejemplos específicos de grupos arilo preferidos, se 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. Son los grupos arilo más preferidos 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.

El método es realizado en presencia de una base, tal como un alcanolato, como el metanolato, etanolato, propanolato o butanolato de un metal alcalino. Son ejemplos el *terc*-butanolato de potasio, el etanolato de potasio, el metanolato de sodio y similares. Preferiblemente, se mezclan el tiol de fórmula general R_5-SH y la base antes de la adición de dicha mezcla al compuesto de fórmula general (4) y el alcohol R_4-OH . Tras la mezcla de los componentes antes mencionados, el método incluye además la adición de un agente de acetalización. El agente de acetalización es un acetal, un alcoxialqueno o una cetona. Son ejemplos adecuados de agentes de acetalización acetona, ciclohexanona, ciclopentanona, dimetoxipropeno, 2-etoxipropeno, 2-metoxipropeno y 3-pentanona.

La reacción con el alcohol R_4-OH y el agente de acetalización preferiblemente es llevada a cabo en presencia de un ácido, tal como un ácido inorgánico u orgánico. Son ácidos adecuados el ácido acético, el ácido fórmico, el ácido bromhídrico, el ácido clorhídrico, el ácido metanosulfónico, el ácido sulfúrico, el ácido *p*-toluensulfónico y similares. Además, la reacción con el alcohol R_4-OH y el agente de acetalización es preferiblemente llevada a cabo en ausencia de agua. El agua puede ser eliminada antes, durante o después de la adición del alcohol R_4-OH y/o del agente de acetalización. Se puede llevar a cabo la eliminación del agua usando diversas metodologías conocidas para el experto en la técnica, tales como evaporación o destilación, eventualmente a presión reducida, adición de agentes secantes, tales como sales anhidras, tamices moleculares y similares, separación de fases o sus combinaciones. En una realización preferida, el método de la presente invención es llevado a cabo en presencia de un solvente capaz de formar un azeótropo con agua, ejemplos preferidos del cual son acetonitrilo, alcohol alílico, acetato de *iso*-amilo, alcohol *n*-amílico, acetato de *n*-butilo, acetato de *iso*-butilo, alcohol *n*-butílico, alcohol *sec*-butílico, propionato de *iso*-butilo, *iso*-butironitrilo, butirato de etilo, alcohol etílico, 2-heptanona, 3-heptanona, 4-heptanona, alcohol *n*-hexílico, 2-pentanol, alcohol *n*-propílico, alcohol *iso*-propílico y tolueno. Resumiendo, el método de la presente invención comprende las etapas de:

- (a) mezclar un compuesto de fórmula general R_5-SH con una base;
- (b) añadir a la mezcla obtenida en la etapa (a) agua y un compuesto de fórmula general (4);
- (c) añadir durante y/o después de la etapa (b) un alcohol de fórmula general R_4-OH ;
- (d) añadir un agente de acetalización y eliminar el agua antes de, durante o después de dicha adición;
- (e) añadir un ácido a la mezcla obtenida en la etapa (c) y/o la etapa (d).

El método del primer aspecto de la invención puede ser llevado a cabo a temperaturas de $-20^{\circ}C$ a $150^{\circ}C$, preferiblemente de $0^{\circ}C$ a $100^{\circ}C$, más preferiblemente de $10^{\circ}C$ a $70^{\circ}C$. Los tiempos de reacción adecuados son de 10 min. a 48 h, preferiblemente de 30 min. a 24 h, más preferiblemente de 1 h a 18 h.

En una realización, se aísla el compuesto de fórmula general (2). Se puede conseguir esto por adición de agua o de una solución acuosa y neutralización eventual por medio de la adición de una base, tal como carbonatos, hidrógeno carbonatos, hidróxidos y similares. Se puede separar la fase orgánica de la mezcla así obtenida de la fase acuosa y eventualmente purificarla además por lavado con agua o una solución acuosa. Se consigue el aislamiento final del compuesto de fórmula general (2) de la fase orgánica por cristalización, precipitación, evaporación de la fase orgánica o sus combinaciones. El compuesto resultante de fórmula general (2) puede eventualmente ser recristalizado o purificado por destilación.

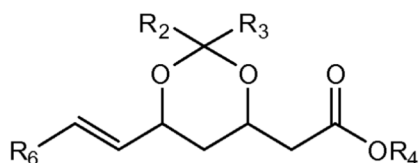
El material de partida de fórmula general (4) puede ser preparado según procedimientos conocidos para el experto, tales como, por ejemplo, los descritos en EP 1404844. El método del primer aspecto de la invención tiene la ventaja de que se pueden introducir una variedad de grupos R_4 en una sola etapa sin necesidad de realizar múltiples etapas, tales como preparar primeramente el éster metílico, hidrolizar dicho éster metílico e introducir un grupo éster alternativo. Dichas etapas adicionales tienen el inconveniente de reducir el rendimiento global, de introducir impurezas no deseadas y/o de reducir la pureza óptica por racemización. Por consiguiente, los productos de fórmula general (2) obtenidos mediante el método de la presente invención son aislados con elevados rendimientos sin precedentes y son de gran pureza.

Además, se desvela el uso de un compuesto de fórmula general (2) obtenido según el primer aspecto de la invención en la fabricación de un medicamento antilipémico. De manera adecuada, se convierte el compuesto de fórmula general (2) en una estatina de fórmula (1) donde R_1 es un radical de fórmula (A), (C), (F), (P) o (R) como se ha definido anteriormente.

En una primera realización, se oxida el compuesto de fórmula general (2) de maneras conocidas en la técnica, por ejemplo, por oxidación con peróxido de hidrógeno u otros oxidantes, como perácidos (v.g., ácido 3-cloroperoxisbenzoico, ácido peroxiacético, ácido monoperoxisfáltico), lejía, *terc*-BuOCl, perboratos, *N*-óxidos, permanganato, cromato, clorato, bromato, perclorato, peryodato, hidroperóxido de *terc*-butilo, oxona, peroxodisulfatos y aire/oxígeno. Si es necesario, la oxidación puede ser llevada 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 el *iso*-butiraldehído en el caso del aire/oxígeno o el *N*-óxido de tetrametilpiperidina (TEMPO) en el caso de la lejía. Las sulfonas resultantes son de fórmula general (3), siendo R₂, R₃, R₄ y R₅ como se ha definido anteriormente. La oxidación es generalmente realizada en un solvente, tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, metanol, etanol, 2-propanol, acetonitrilo, ácido acético, tolueno, agua, NMP, DMSO, DMF, tetrahidrofurano (THF) o MTBE. Es también posible usar sistemas solventes bifásicos consistentes en una fase acuosa y una fase orgánica en presencia de un catalizador de transferencia de fases, como una sal de amonio cuaternario o una sal de fosfonio cuaternario (como haluro de tetraalquilamonio, v.g., bromuro de tetrabutilamonio) o un éter corona (como 18-corona-6). Otra clase de solventes adecuados consiste en líquidos iónicos, como, por ejemplo, sales de 1,3-dialquilimidazolio o sales de *N*-alquilpiridinio de ácidos como el ácido hexafluorofosfórico o el ácido tetrafluorobórico o el ácido trifluorometanosulfónico, o con (CF₃SO₂)₂N⁻ como contrapartida aniónica. En general, es efectiva una temperatura de reacción de aproximadamente -20°C o superior. Preferiblemente, se aplica una temperatura de aproximadamente 0°C o superior, más preferiblemente una temperatura próxima a la temperatura ambiente (18-25°C, es decir, de alrededor de 20°C). Una temperatura de aproximadamente 150°C o inferior es generalmente efectiva para que se desarrolle la oxidación. En general, la temperatura de la reacción será de aproximadamente 100°C o inferior, más preferiblemente de aproximadamente 60°C o inferior, más preferiblemente de aproximadamente 40°C o inferior. La cantidad molar de oxidante a tioéter es generalmente de aproximadamente 1 a 1 o superior, preferiblemente de aproximadamente 2 a 1 o superior, más preferiblemente de aproximadamente 3 a 1 o superior. En general, la cantidad de oxidante terminal a tioéter será de aproximadamente 20 a 1 o inferior, preferiblemente de aproximadamente 10 a 1 o inferior, más preferiblemente de aproximadamente 5 a 1 o inferior. Se puede aislar la sulfona de fórmula general (3) por extracción acuosa del exceso de oxidante/catalizador y posterior eliminación del solvente por evaporación. Si se aplican solventes miscibles en agua, como alcoholes o solventes polares apróticos, como medio de reacción, se puede repartir la mezcla de reacción entre una fase acuosa y una orgánica antes de esta operación, con objeto de extraer el solvente a la fase acuosa. Si se aplican líquidos iónicos como medio de reacción, se puede aislar la sulfona por extracción con un solvente orgánico inmiscible con el líquido iónico, seguida de evaporación del solvente. De manera alternativa, se puede aislar la sulfona de fórmula general (3) de la mezcla de reacción por precipitación o cristalización, v.g., por adición de (o cambio de solvente a) un antisolvente, como el hexano, el heptano, el *iso*-octano o el agua. Si se desea, se puede realizar además una purificación por cromatografía o recristalización.

En una segunda realización, se trata la sulfona de fórmula general (3) con un aldehído R₆-CH=O, en donde R₆ es seleccionado para obtener precursores adecuados para compuestos útiles de tipo estatina, incluyendo cerivastatina, fluvastatina, pitavastatina y rosuvastatina, o en donde R₆ es un precursor adecuado para estos restos (cf. WO 2002/098854 y WO 2001/096311). Son ejemplos preferidos de aldehído R₆-CH=O 4-(4-fluorofenil)-2,6-diisopropil-5-(metoximetil)nicotinaldehído, 3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-carbaldehído, 2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolino-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. Esta reacción es preferiblemente llevada a cabo en presencia de una base, ejemplos preferidos de la cual son hidruro de litio, hidruro de potasio, hidruro de sodio, hexametildisilazano de litio, hexametildisilazano de sodio, hexametildisilazano de potasio, hidróxido de potasio sólido, hidróxido de sodio 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, bistrimetilsililamiduro de litio, bistrimetilsililamiduro de sodio, bistrimetilsililamiduro de potasio, amiduro de sodio, P4-tBu y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno y similares.

En una tercera realización, siguiendo la olefinación de Julia-Kocienski, se puede aislar y purificar el producto resultante (5), después de lo cual se le desprotege para obtener estatinas derivadas de ácido hexanoico de fórmula general (1), donde R₁ es un radical de fórmula (C), (F), (P) o (R), o sus sales. De manera alternativa, la desprotección puede ser llevada a cabo sin aislamiento y/o purificación del producto intermediario (5). Se realiza la desprotección según procedimientos conocidos para el experto, por ejemplo usando un ácido, tal como ácido clorhídrico, como se describe en US 6.844.437 o WO 2007/000121.



(5)

Ejemplos**Ejemplo 1**

5 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

Se añadió 2-mercapto-1*H*-benzotiazol (33,4 g, 200 mmol) a 28,8 g de NaOH-32% y 22,0 g de agua. Se añadió luego (4*R*,6*S*)-6-(clorometil)-4-hidroxitetrahidropiran-2-ona (EP 1404844, 32,9 g, 200 mmol) en 1 h a 25-30°C, manteniendo el pH entre 12-12,5 por adición de NaOH-32%. Se agitó la mezcla de reacción a 20-25°C durante 2 h. Se añadieron entonces 200 ml de metanol y se ajustó el pH con HCl acuoso concentrado a 0,7-0,8. Se agitó la reacción durante 20 h y se ajustó el pH a -0,5 con HCl acuoso concentrado. Se eliminaron luego el metanol/agua por destilación a vacío, para obtener un aceite espeso. Se añadieron a este aceite 200 ml de metanol, se agitó durante 1 h y se volvió a concentrar. Se añadieron entonces 150 ml de metanol. Se eliminaron las sales precipitadas por filtración. Se eliminó el metanol de nuevo por destilación a vacío. A continuación, se añadieron 320 ml de tolueno y 200 ml de NaCl acuoso al 5% al residuo. Se separó la capa orgánica y se eliminaron aproximadamente 75 ml por destilación. Se añadieron a la solución transparente ácido metanosulfónico (0,96 g, 10 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (31,2 g, 300 mmol). Se agitó la mezcla durante aproximadamente 20 h a 20-25°C. Se añadieron luego 200 ml de NaOH acuoso al 0,5 N. Se agitaron las fases, se separaron y se lavó la fase orgánica con agua (1 x 100 ml). Tras concentración de la fase orgánica, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo (55,9 g, rendimiento 76%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,64-7,58 (m, 2H), 4,62-4,52 (m, 1 H), 4,35 - 4,25 (m, 1 H), 3,86 (dd, 1 H), 3,67 (s, 3H), 3,42 (dd, 1 H), 2,43 (dd, 2H), 1,70 (dt, 1 H), 1,37-1,26 (m, 1 H), 1,35 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

Ejemplo tentativo 2

25 Éster metílico del ácido 2-((4*R*,6*S*)-2,2-dimetil-6-((1-metil-1*H*-tetrazol-5-iltio)metil)-1,3-dioxan-4-il)acético

Se añadió 1-metil-1*H*-tetrazol-5-tiol (5-mercapto-1-metiltetrazol, 23,3 g, 200 mmol) a 28,8 g de NaOH- 32% y 22,0 g de agua. Se añadió entonces (4*R*,6*S*)-6-(clorometil)-4-hidroxitetrahidropiran-2-ona (EP 1404844, 32,9 g, 200 mmol) en 1 h a 25-30°C, manteniendo el pH entre 12-12,5 por adición de NaOH-32%. Se agitó la mezcla de reacción a 20-25°C durante 2 h. Se añadieron luego 200 ml de metanol y se ajustó el pH con HCl acuoso concentrado a 0,7-0,8. Se agitó la reacción durante 20 h y se ajustó el pH a -0,5 con HCl acuoso concentrado. Se eliminó entonces el metanol/agua por destilación a vacío para obtener un aceite espeso. Se añadieron a este aceite 200 ml de metanol, se agitó durante 1 h y se concentró de nuevo. Se añadieron después 150 ml de metanol. Se eliminaron las sales precipitadas por filtración. Se eliminó el metanol de nuevo por destilación a vacío. A continuación, se añadieron 320 ml de tolueno y 200 ml de NaCl acuoso al 5% al residuo. Se separó la capa orgánica y se eliminaron aproximadamente 75 ml por destilación. Se añadieron a la solución transparente ácido metanosulfónico (0,96 g, 10 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (31,2 g, 300 mmol). Se agitó la mezcla durante aproximadamente 20 h a 20-25°C. Se añadieron entonces 200 ml de NaOH acuoso 0,5 N. Se agitaron las fases, se separaron y se lavó la fase orgánica con agua (1 x 100 ml). Tras concentración de la fase orgánica, se obtuvo el compuesto del título como un líquido. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,40 - 4,22 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,40 (dd, 2H), 2,48 (dd, 2H), 1,74 (dt, 1 H), 1,42 (s, 3H), 1,39 - 1,29 (m, 1 H), 1,35 (s, 3H).

Ejemplo 3

45 Éster metílico del ácido 2-((4*R*,6*S*)-6-((benzo[d]tiazol-2-ilsulfonil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético

Se disolvió éster metílico del ácido 2-((4*R*,6*S*)-6-((benzo[d]tiazol-2-iltio)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acético (60,0 g, 163 mmol) en metanol (200 ml) y se añadió Na₂WO₄·2H₂O (5,34 g, 16,2 mmol, 10% mol), seguido de 40 ml de metanol para aclarar. A continuación, se añadieron 60 ml de una solución al 30% de H₂O₂ (580 mmol) en 2 h, manteniendo la temperatura por debajo de 25°C y el pH a aproximadamente 6,0 con NaOH acuoso 4M (en total se requieren 2,2 ml). Tras completarse la adición, se agitó la mezcla durante 18 h a 20°C, luego durante 3 h a 40°C y se volvió a enfriar hasta 20°C. Se aisló el sólido precipitado por filtración y se lavó con 50 ml de metanol. Después de secar, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (49,8 g, rendimiento 76%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,64-7,58 (m, 2H), 4,65-4,55 (m, 1 H), 4,41-4,28 (m, 1 H), 3,86 (dd, 1 H), 3,67 (s, 3H), 3,42 (dd, 1H), 2,45 (dd, 2H), 1,70 (dt, 1H), 1,38-1,32 (m, 1 H), 1,35 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

Ejemplo 4

60 Éster metílico de 2-((4*R*,6*S*)-6-((1-metil-1*H*-tetrazol-5-ilsulfonil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato

Se disolvió éster metílico del ácido 2-((4*R*,6*S*)-2,2-dimetil-6-((1-metil-1*H*-tetrazol-5-ilsulfonil)metil)-1,3-dioxan-4-

il)acético (31,6 g, 100 mmol) en metanol (150 ml) y se añadió $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3,0 g, 10% mol). Se aumentó la temperatura hasta 40-45°C. Se añadieron entonces 32 ml de una solución al 30% de H_2O_2 (310 mmol) en 2 h a 40-45°C. Cuando se hubo completado la adición, se agitó la mezcla durante 2,5 h a 40-45°C y se añadieron de nuevo 30 ml de H_2O_2 al 30% en 2 h. Cuando se hubo completado la adición, se enfrió la mezcla de reacción hasta 20-25°C y se dejó agitar durante 18 h. Se aisló el sólido precipitado por filtración y se lavó con 50 ml de metanol. Después de secar, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (29,1 g, rendimiento 83%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,58-4,50 (m, 1 H), 4,38-4,28 (m, 1 H) 4,32 (s, 3H), 3,82 (dd, 1 H), 3,68 (s, 3H), 3,56 (dd, 1 H), 2,45 (ddd, 2H), 1,69 (dt, 1 H), 1,42-1,31 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

10 Ejemplo 5

Preparación del éster metílico del 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

- 15 Se añadieron *N*-(4-(4-fluorofenil)-5-formil-6-isopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetanosulfonamida (1,0 g, 2,9 mmol) y éster metílico de 2-((4*R*,6*S*)-6-((1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato (0,79 g, 2,3 mmol) a tetrahidrofurano (10 ml). Se calentó la mezcla hasta que todos los reactivos se hubieron disueltos y se enfrió después hasta -60°C. A esta temperatura, se añadieron 3,3 ml de una solución de NaHMDS (1 M en tetrahidrofurano, total 3,3 mmol) en 1 h, mientras se mantenía la temperatura entre -50 y -60°C. Cuando se completó la dosificación, se dejó que la temperatura aumentara hasta -10°C, después de lo cual se detuvo la reacción con NH_4Cl acuoso al 10% (10 ml). Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica sucesivamente con NH_4Cl acuoso al 10% (1 x 10 ml) y Na_2CO_3 acuoso al 10% (3 x 10 ml). Se evaporó la fase orgánica, para obtener el compuesto del título como un sólido (0,58 g, 1,1 mmol, 48% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (dd, 2H), 7,09 (t, 2H), 6,53 (d, 1H), 5,49 (dd, 1 H), 4,42-4,21 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,49-3,32 (m, 1 H), 2,54 (ddd, 2H), 1,59-1,43 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,28 (dd, 6H).

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de un compuesto de fórmula general (2)



donde R_2 y R_3 representan cada uno independientemente un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, un alquenilo de 1 a 12 átomos de carbono, un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, a cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono o un aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono, donde cada uno de R_2 y R_3 puede estar sustituido y donde R_2 y R_3 pueden formar un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos, y donde R_4 es un grupo alquilo o alquenilo de 1 a 6 átomos de carbono, y donde R_5 es un grupo arilo, consistente en las siguientes etapas:

- (a) mezclar un compuesto de fórmula general R_5-SH con una base;
- (b) añadir a la mezcla obtenida en la etapa (a) agua y un compuesto de fórmula general (4)



donde X es halógeno;

- (c) añadir durante y/o después de la etapa (b) un alcohol de fórmula general R_4-OH ;
- (d) añadir un acetal o un alcoxialqueno o una cetona y eliminar el agua antes de, durante o después de dicha adición;
- (e) añadir un ácido a la mezcla obtenida en la etapa (c) y/o en la etapa (d)

2. Método según la reivindicación 1, donde R_4 es alilo, *iso*-butenilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, etilo, metilo, 2-metil-3-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 4-metil-2-pentilo, *n*-propilo, *iso*-propilo o vinilo.

3. Método según la reivindicación 2, donde dicho acetal es dimetoxipropeno y dicho alcoxialqueno es 2-etoxipropeno o 2-metoxipropeno y dicha cetona es acetona o ciclohexanona o ciclopentanona o 3-pentanona.

4. Método según la reivindicación 3, donde dicho compuesto de fórmula general R_5-SH es bencimidazol-2-tiol, 3,5-bis(trifluorometil)tiófenol, 1-*terc*-butil-1-*H*-tetrazol-5-tiol, 2-mercapto-1-*H*-benzotiazol, 1-metilimidazol-2-tiol, 1-metil-1-*H*-tetrazol-5-tiol, 4-metil-1,2,4-triazol-3-tiol, 1-fenil-1-*H*-tetrazol-5-tiol, piridino-2-tiol, pirimidino-2-tiol o *iso*-quinolin-1-tiol.

5. Método según la reivindicación 4, donde X es bromo o cloro y R_2 y R_3 son metilo.