

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 574**

51 Int. Cl.:

C07D 319/06 (2006.01)

C07C 67/32 (2006.01)

C07C 69/716 (2006.01)

C07C 67/03 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2012 PCT/EP2012/055581**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO12130919**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2012 E 12711863 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2694490**

54 Título: **Preparación de éster de 3,5-dioxohexanoato en dos etapas**

30 Prioridad:

01.04.2011 EP 11002723
01.04.2011 US 201161470548 P
07.04.2011 US 201161472820 P
07.04.2011 EP 11002922
23.08.2011 US 201161526307 P
23.08.2011 EP 11006872
23.08.2011 US 201161526321 P
23.08.2011 EP 11006862
19.09.2011 EP 11007605
19.09.2011 EP 11007606
12.01.2012 EP 12150867
12.01.2012 EP 12150868

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.05.2018

73 Titular/es:

LONZA LTD (100.0%)
Lonzastrasse
3930 Visp, CH

72 Inventor/es:

NOTI, CHRISTIAN;
HU, GUIXIAN y
JACKSON, BARRY

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 669 574 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

Preparación de éster de 3,5-dioxohexanoato en dos etapas

La invención describe un método para preparar 6-cloro-3,5-dioxohexanoato de terc.-butilo a partir de derivado de ácido de Meldrum y su uso para preparar (4R,6S)-(6-hidroximetil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de terc.-butilo (BHA), rosuvastatina y atorvastatina.

El BHA es un intermedio en la preparación de rosuvastatina y atorvastatina, que son ingredientes farmacéuticos activos utilizados en fármacos respectivos para tratar el colesterol alto y afecciones relacionadas, y para prevenir la enfermedad cardiovascular. El BHA se prepara a partir de un éster de 3,5-dioxohexanoato.

El documento EP 1024139 B describe un método para preparar BHA que comprende una reacción de un éster de acetato con un derivado de ácido hidroxibutírico para obtener el intermedio éster de 3,5-dioxohexanoato. Tetrahedron 55 (1999) 4783-4792 describe la síntesis de 3,6- y 5,6-dialquil-4-hidroxi-2-pironas con ayuda de ácido de Meldrum.

El documento WO 01/72706 A describe un método en varias etapas para preparar BHA e implícitamente describe un precursor que es el producto de condensación de un derivado de ácido beta-cetobutírico con ácido de Meldrum; la hidrólisis del mismo proporciona el respectivo derivado de ácido 3,5-dioxohexanoico, el precursor de BHA. A continuación se discuten las ventajas de la presente invención en comparación con el procedimiento descrito en el documento WO 01/72706 A.

Synthetic Communications 14 (3), 265-269, de Kang, describe la preparación de derivados de ácido triacético que comprende la condensación de dicetena y ácido de Meldrum.

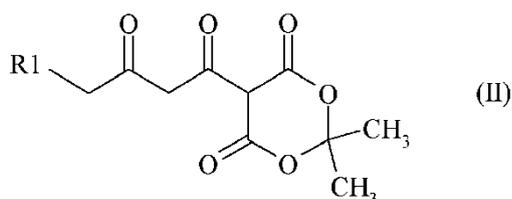
Wolberg *et al.*, Chem. Eur. J., 2001, 7, 21 pág. 4562-4571 describe la síntesis de un compuesto de fórmula (I) utilizando enolatos.

Los procedimientos conocidos para preparar el intermedio éster de 3,5-dioxohexanoato que se utiliza en la preparación de BHA son procedimientos en varias etapas que implican bases con contenido metálico, por ejemplo derivadas de litio o de magnesio. Existía una necesidad de un procedimiento simplificado para preparar el intermedio éster de 3,5-dioxohexanoato, que necesitase menos etapas, no utilizase bases con contenido metálico derivadas de magnesio o de litio, y proporcionase rendimientos más elevados y productos más puros, que se pudieran aislar de una manera sencilla. Sorprendentemente, utilizando un intermedio de ácido de Meldrum se ha encontrado un método eficiente.

Se utilizan las siguientes abreviaturas, si no se indica otra cosa:

En el texto que sigue, halógeno significa F, Cl, Br o I, preferiblemente Cl, Br o I; más preferiblemente Cl o Br; alquilo significa alquilo lineal y ramificado; salvo que se especifique otra cosa.

Es objeto de la invención un método (B) para preparar un compuesto de fórmula (II);

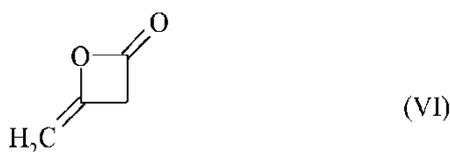


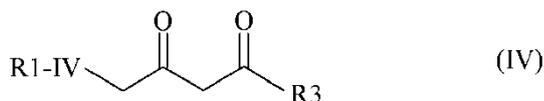
R1 es Cl, Br y CN;

el método (B) comprende un paso (C) y un paso (B);

el paso (B) se lleva a cabo después del paso (C);

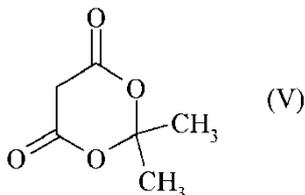
el paso (C) comprende una reacción (C) de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto (C) para proporcionar un compuesto de fórmula (IV);





el compuesto (C) se selecciona del grupo consistente en Cl₂, Br₂ y ClBr;

el paso (B) comprende una reacción (B) del compuesto de fórmula (IV), que ha sido preparado en el paso (C), con un compuesto de fórmula (V) en presencia de una base (B);



5

R1-IV y R3 son idénticos o distintos y, de manera independiente entre sí, Cl o Br;

la base (B) se selecciona del grupo consistente en N(R4)(R5)R6, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, un hexametildisilazuro, una sal de alcóxido C₁₋₄ de, una sal de carboxilato C₁₋₁₀ de, una sal de carbonato de, una sal de hidrogenocarbonato de, una sal de fosfato de, una sal de monohidrogenofosfato de o una sal de dihidrogenofosfato de Na, de K o de Li, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, NaNH₂, KNH₂, NaH, KH, CaH₂, piridina, piridina sustituida con 1 o 2 sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados, de manera independiente entre sí, del grupo consistente en metilo, etilo y N(R14)R15; morfolina, metilmorfolina, metilpiperidina, imidazol, bencimidazol, 2-metilimidazol, 4-metilimidazol, 2-etilimidazol, 2-etil-4-metilimidazol, 2-isopropilimidazol, 2-fenilimidazol, 4-fenilimidazol, picolina, CsCO₃, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, n-butil-litio (BuLi), sec.-butil-litio, terc.-butil-litio, hexil-litio, metil-litio y mezclas de los mismos;

10

15

R4, R5, R6 son idénticos o diferentes y, de manera independiente entre sí, se seleccionan del grupo consistente en H, alquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo C₅₋₆, (C(R16)R17)_mN(R12)R13 y fenilo, con la salvedad de que al menos uno de los restos R4, R5 o R6 no sea H;

R12 y R13 son idénticos o diferentes y, de manera independiente entre sí, H o alquilo C₁₋₁₅;

20

m es 2, 3, 4, 5 o 6;

R14 y R15 son idénticos o diferentes y, de manera independiente entre sí, metilo o etilo;

R16 y R17 son idénticos o diferentes y, de manera independiente entre sí, se seleccionan del grupo consistente en H, metilo y etilo;

con la salvedad de que, si R1 en la fórmula (II) es CN, entonces

25

el paso (B) comprende adicionalmente una reacción (B-add), la reacción (B-add) se lleva a cabo después de la reacción (B), del producto de reacción de la reacción (B) con un compuesto (B);

el compuesto (B) se selecciona del grupo consistente en NaCN, KCN, Si(R9)(R10)(R11)CN, HCN, cianuro de tetrabutilamonio, 1-cianobenzotriazol y dicianuro de triselenio y mezclas de los mismos;

30

R9, R10 y R11 son idénticos o diferentes y, de manera independiente entre sí, se seleccionan del grupo consistente en alquilo C₁₋₄ y fenilo.

La fórmula (IV) comprende todas las formas tautoméricas posibles del compuesto de fórmula (IV).

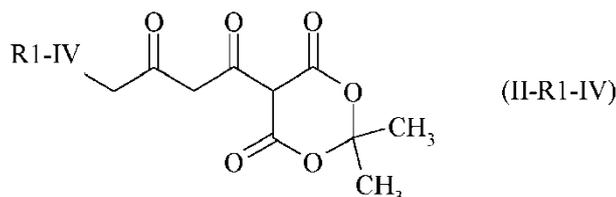
La fórmula (V) comprende todas las formas tautoméricas posibles del compuesto de fórmula (V).

La base (B), el compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (V) se pueden añadir en cualquier secuencia.

Preferiblemente, se emplea la base (B) para desprotonar el resto CH₂ del compuesto de fórmula (V).

35 Preferiblemente, se añade el compuesto de fórmula (V) desprotonado al compuesto de fórmula (IV) o viceversa.

El producto de reacción de la reacción (B), al que se hace reaccionar con un compuesto (B) en la reacción (B-add) del paso (B) tras la reacción (B), es un compuesto de fórmula (II-R1-IV);



en donde R1-IV es como se ha definido más arriba, también con todas sus realizaciones preferidas.

La fórmula (II-R1-IV) comprende todas las formas tautoméricas posibles del compuesto de fórmula (II-R1-IV).

5 Los compuestos de fórmulas (IV) y (V) son compuestos conocidos y se pueden preparar mediante métodos conocidos.

Preferiblemente, R1-IV y R3 son idénticos y son Cl o Br.

Preferiblemente, R1-IV y R3 son Cl.

10 Preferiblemente, R4, R5, R6 son idénticos o distintos y, de manera independiente entre sí, se seleccionan del grupo consistente en ciclohexilo, fenilo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo, terc.-butilo y $(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}12)\text{R}13$;

R12 y R13 son idénticos o distintos y, de manera independiente entre sí, se seleccionan del grupo consistente en H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo y terc.-butilo;

m es 2, 3 o 4;

R14 y R15 son metilo.

15 Más preferiblemente, R4, R5, R6 son idénticos o distintos y, de manera independiente entre sí, se seleccionan del grupo consistente en ciclohexilo, fenilo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y $(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}12)\text{R}13$;

R12 y R13 son idénticos o distintos y, de manera independiente entre sí, se seleccionan del grupo consistente en H, metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo;

m es 2, 3 o 4;

20 R14 y R15 son metilo.

Aún más preferiblemente, R4, R5, R6 se seleccionan del grupo consistente en ciclohexilo, fenilo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y $(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}12)\text{R}13$;

R12 y R13 se seleccionan del grupo consistente en H, metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo;

m es 2;

25 R14 y R15 son metilo.

Especialmente, R4, R5, R6 son metilo o etilo y $(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}12)\text{R}13$;

R12 y R13 son H, metilo o etilo;

m es 2;

R14 y R15 son metilo.

30 La base (B) debe tener la capacidad de desprotonar el resto CH_2 del compuesto de fórmula (V). Preferiblemente, el valor de pKa de la correspondiente forma protonada de la base (B) vale de 5 a 40, más preferiblemente de 6 a 18, aún más preferiblemente de 6 a 13.

35 Preferiblemente, la base (B) se selecciona del grupo consistente en $\text{N}(\text{R}4)(\text{R}5)\text{R}6$, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, un hexametildisilazuro, una sal de alcóxido C_{1-4} de, una sal de carboxilato C_{1-10} de, una sal de carbonato de, una sal de hidrogenocarbonato de, una sal de fosfato de, una sal de monohidrogenofosfato de o una sal de dihidrogenofosfato de Na, de K o de Li, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, NaNH_2 , KNH_2 , NaH, KH, CaH_2 , piridina, piridina sustituida con 1 o 2 restos alquilo C_{1-2} idénticos o distintos, seleccionados de manera independiente, N,N-dimetil-4-piridinamina, morfolina, 4-metilmorfolina, 1-metilpiperidina, imidazol, bencimidazol, 2-metilimidazol, 4-metilimidazol, 2-etilimidazol, 2-etil-4-metilimidazol, 2-isopropilimidazol, 2-fenilimidazol, 4-fenilimidazol, picolina, CsCO_3 , NaOH, KOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ y mezclas de los mismos;

40

con R4, R5 y R6 como se definen en la presente memoria, también con todas sus realizaciones preferidas.

Más preferiblemente, la base (B) se selecciona del grupo consistente en N(R4)(R5)R6, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, un hexametildisilazuro, una sal de alcóxido C₁₋₄ de, una sal de carboxilato C₁₋₁₀ de, una sal de carbonato de, una sal de hidrogenocarbonato de, una sal de fosfato de, una sal de monohidrogenofosfato de o una sal de dihidrogenofosfato de Na, de K o de Li, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, piridina sustituida con 1 o 2 restos alquilo C₁₋₂ idénticos o distintos, seleccionados de manera independiente, N,N-dimetil-4-piridinamina, morfolina, 4-metilmorfolina, 1-metilpiperidina, imidazol, bencimidazol, 2-metilimidazol, 4-metilimidazol, 2-etilimidazol, 2-etil-4-metilimidazol, 2-isopropilimidazol, 2-fenilimidazol, 4-fenilimidazol, picolina, NaOH, KOH, Ca(OH)₂ y mezclas de los mismos;

10 R4, R5, R6 son metilo o etilo y (CH₂)_mN(R12)R13;

R12 y R13 son H, metilo o etilo;

m es 2;

R14 y R15 son metilo.

15 Aún más preferiblemente, la base (B) se selecciona del grupo consistente en N(R4)(R5)R6, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, un hexametildisilazuro, una sal de alcóxido C₁₋₄ de, una sal de carboxilato C₁₋₁₀ de, una sal de carbonato de, una sal de hidrogenocarbonato de, una sal de fosfato de, una sal de monohidrogenofosfato de o una sal de dihidrogenofosfato de Na, de K o de Li, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, piridina sustituida con 1 o 2 restos alquilo C₁₋₂ idénticos o distintos, seleccionados de manera independiente, N,N-dimetil-4-piridinamina, morfolina, imidazol, bencimidazol, 2-metilimidazol, 4-metilimidazol, 2-etilimidazol, 2-etil-4-metilimidazol, 2-isopropilimidazol, 2-fenilimidazol, 4-fenilimidazol, picolina, NaOH, KOH, Ca(OH)₂ y mezclas de los mismos;

20

R4, R5, R6 son metilo o etilo y (CH₂)_mN(R12)R13;

R12 y R13 son H, metilo o etilo;

m es 2;

R14 y R15 son metilo.

25 Especialmente, la base (B) se selecciona del grupo consistente en NEt₃, tetrametiletildiamina y N,N-dimetil-4-piridinamina y mezclas de las mismas.

Preferiblemente, R9, R10 y R11 son idénticos y se seleccionan del grupo consistente en alquilo C₁₋₄.

Más preferiblemente, R9, R10 y R11 son metilo.

30 También se pueden emplear otras fuentes de CN que actúen como equivalentes de las citadas para el compuesto (B).

Preferiblemente, el compuesto (B) es NaCN o KCN.

La reacción (B) se puede llevar a cabo en un disolvente (B). Preferiblemente, el disolvente (B) se selecciona del grupo consistente en hexanos, heptanos, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tolueno, xileno, mesitileno, dioxano, metil terc.-butil éter y mezclas de los mismos.

35 Preferiblemente, el disolvente (B) es diclorometano.

Preferiblemente, la temperatura de reacción de la reacción (B) va de -78 a 100°C, más preferiblemente de -50 a 50°C, aún más preferiblemente de -25 a 25°C, especialmente de -15 a 25°C.

40 Preferiblemente, la reacción (B) se lleva a cabo a una presión desde la presión atmosférica hasta 60 bar, más preferiblemente desde la presión atmosférica hasta 10 bar, aún más preferiblemente desde la presión atmosférica hasta 2 bar, especialmente a la presión atmosférica.

Preferiblemente, el tiempo de reacción de la reacción (B) va de 5 minutos a 24 horas, más preferiblemente de 5 minutos a 12 horas, aún más preferiblemente de 1 hora a 5 horas, especialmente de 2 horas a 3 horas.

45 Preferiblemente, la cantidad de compuesto de fórmula (V) va de 0,5 a 10 equivalentes molares, más preferiblemente de 0,9 a 5 equivalentes molares, aún más preferiblemente de 0,95 a 1,25 equivalentes molares, especialmente de 0,98 a 1,05 equivalentes molares, por mol de compuesto de fórmula (IV).

Preferiblemente, la cantidad de disolvente (B) va de 1 a 100 veces, más preferiblemente de 5 a 50 veces, aún más preferiblemente de 5 a 20 veces, especialmente de 5 a 15 veces, el peso de compuesto de fórmula (IV).

Preferiblemente, la cantidad molar de base (B) va de 0,5 a 10 veces, más preferiblemente de 0,95 a 3 veces, la cantidad molar de compuesto de fórmula (V).

Preferiblemente, la reacción (B) se lleva a cabo bajo atmósfera inerte.

5 Tras la reacción (B), se puede aislar el compuesto de fórmula (II) de la mezcla de reacción resultante de la reacción (B) por métodos estándar conocidos por el experto, tales como acidificación, filtración, evaporación de componentes volátiles, extracción, lavado, secado, concentración, cristalización, destilación y cualquier combinación de los mismos.

Opcionalmente se puede secar cualquier fase orgánica, preferiblemente con sulfato de magnesio o sulfato de sodio.

Opcionalmente se puede separar compuesto de fórmula (II) de la mezcla de reacción por adición de un ácido (B).

10 Por tanto, es objeto adicional de la invención un método (B), que comprende además un paso (ACID);

el paso (ACID) se lleva a cabo después del paso (B);

el paso (ACID) comprende combinar con un ácido (B) la mezcla de reacción preparada en el paso (B).

En el paso (ACID), se puede añadir la mezcla de reacción preparada en el paso (B) al ácido (B), o viceversa.

15 El ácido (B) se selecciona del grupo consistente en resina de ácido sulfónico polímero, ácido toluensulfónico, HCl, H₂SO₄, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acético, cloruro amónico, ácido oxálico, ácido fosfórico y mezclas de los mismos, preferiblemente el ácido (B) es una resina de ácido sulfónico polímero.

20 Preferiblemente, el ácido (B) se emplea sin agua o al menos en forma de una mezcla con solo una pequeña cantidad de agua, cuando se añade el ácido (B) a la mezcla de reacción del paso (B), por ejemplo en forma de gas en el caso de HCl, sin agua de cristalización en el caso de, por ejemplo, ácido cítrico o ácido tartárico, o en forma de H₂SO₄ concentrado en el caso de ácido sulfúrico.

En este caso, el contenido de agua del ácido (B) va, preferiblemente, de 0 a 5% en peso, más preferiblemente de 0 a 2,5% en peso, aún más preferiblemente de 0 a 2% en peso, estando basado el porcentaje en peso en el peso total de ácido (B).

25 Cuando se añade la mezcla de reacción del paso (B) al ácido (B), entonces preferiblemente se utiliza ácido (B) en forma de una mezcla con agua, y el contenido de agua del ácido (B) va, preferiblemente, de 0,5 a 99% en peso.

Preferiblemente, no se añade agua en el paso (B). Cuando no se añade agua en el paso (ACID), se pueden añadir agua o una mezcla de ácido (B) con agua tras el paso (ACID).

30 Preferiblemente, la cantidad de ácido (B) va de 0,5 a 10, más preferiblemente de 1 a 3, aún más preferiblemente de 1,2 a 2 equivalentes molares en caso de que el ácido (B) no sea una resina de ácido sulfónico polímero, mientras que en caso de que el ácido (B) sea una resina de ácido sulfónico polímero, entonces se emplea ácido (B) en una cantidad de 0,5 a 10, más preferiblemente de 1 a 5, aún más preferiblemente de 1,3 a 2 mol equivalentes molares de grupos de ácido sulfónico de ácido (B), estando basados los equivalentes molares en la cantidad molar de base (B).

35 Preferiblemente, se añade ácido (B) en una cantidad tal que se ajusta el pH a un valor de 0 a 7, más preferiblemente de 0,5 a 7, aún más preferiblemente de 1 a 7, especialmente de 1 a 4, más especialmente de 1 a 2.

La resina de ácido sulfónico polímero es, preferiblemente, una resina de intercambio de cationes ácida, más preferiblemente una resina de intercambio de cationes fuertemente ácida, por ejemplo de las usadas en catálisis ácida heterogénea.

Preferiblemente, la resina de ácido sulfónico polímero tiene un peso molecular medio de 1.000 a 1.000.000 D; y/o

40 preferiblemente una concentración de sitios ácidos de 1 a 15, más preferiblemente de 1 a 11,6, aún más preferiblemente de 1 a 10, especialmente de 1 a 8, más especialmente de 1 a 7 equivalentes por kg de resina; y/o

preferiblemente un índice de acidez de 1 a 650, más preferiblemente de 1 a 560, aún más preferiblemente de 1 a 450, especialmente de 1 a 350, más especialmente de 50 a 650, aún más especialmente de 1 a 560, en particular de 50 a 450, más en particular de 50 a 350; y/o

45 preferiblemente un tamaño de partícula de 4 a 800 mallas, más preferiblemente de 4 a 400 mallas.

La concentración de sitios ácidos se determina mediante el método Master Test Method MTM 0232, edición 1.4, © Rohm and Haas Company, 1998, en donde los CATALYST VOLATILES (volátiles de catalizador) se determinan mediante el método Master Test Method MTM 0126, edición 1.6, © Rohm and Haas Company, 2000.

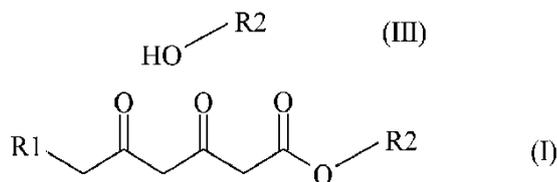
- El índice de acidez se determina conforme a la norma DIN EN ISO 3682. Para una explicación más detallada del índice de acidez y su relación con la concentración de sitios ácidos véase "BASF Handbuch Lackiertechnik", Artur Goldschmidt y Hans-Joachim Streitberger, Vincentz Verlag, 2002, ISBN 3-87870-324-4, capítulo 2.3.2.2 (páginas 272 a 273). Según una enseñanza del mismo, una concentración de sitios ácidos de 1 equivalente por kg corresponde a un índice de acidez de 56, por lo que una concentración de sitios ácidos de 4,7 equivalentes por kg corresponde a un índice de acidez de 263.
- 5
- Especialmente, la resina de ácido sulfónico polímero se selecciona del grupo consistente en resinas de poliestireno sulfonado, resinas de poliestireno sulfonado reticulado con divinilbenceno y poli(ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propansulfónico).
- 10
- A las resinas de poliestireno sulfonado reticulado con divinilbenceno se las denomina también copolímero de divinilbenceno-ácido estirensulfónico.
- Un ejemplo de una resina de ácido sulfónico polímero es Amberlyst® 15 DRY.
- Después de la adición del ácido (B) se puede filtrar la mezcla.
- Preferiblemente, se elimina por evaporación bajo presión reducida todo componente volátil de la mezcla de reacción.
- 15
- Todas las concentraciones se llevan a cabo preferiblemente por destilación, preferiblemente bajo presión reducida.
- Aún más preferiblemente, se acidifica la mezcla de reacción, se separa la fase orgánica y se concentra.
- Especialmente, el ácido (B) es una resina de ácido sulfónico polímero y el disolvente (B) se selecciona de manera que el ácido (B) es insoluble en el disolvente (B). De este modo, tras la acidificación mediante la adición de la resina de ácido sulfónico polímero se puede filtrar la mezcla de reacción, con lo cual se separa por filtración la resina, y se aísla el compuesto por evaporación del disolvente (B). En consecuencia, no se necesita añadir agua.
- 20
- Se puede purificar el compuesto de fórmula (II) por métodos estándar conocidos por el experto, preferiblemente por cristalización o destilación bajo presión reducida.
- El compuesto de fórmula (VI) es un compuesto conocido y se puede preparar por métodos conocidos.
- Preferiblemente, el compuesto (C) es Cl₂ o Br₂, más preferiblemente Cl₂.
- 25
- Aún más preferiblemente, el compuesto (C) es Cl₂, R1-IV y R3 son Cl y R1 es Cl o CN.
- La reacción (C) se puede llevar a cabo en un disolvente (C). Preferiblemente, el disolvente (C) se selecciona del grupo consistente en hexano, heptano, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tolueno, xileno, mesitileno, dioxano, metil terc.-butil éter y mezclas de los mismos.
- Preferiblemente, el disolvente (C) es diclorometano.
- 30
- Preferiblemente, la temperatura de reacción de la reacción (C) va de -78 a 100°C, más preferiblemente de -40 a 40°C, aún más preferiblemente de -25 a 25°C, especialmente de -20 a 20°C.
- Preferiblemente, la reacción (C) se lleva a cabo a una presión desde la presión atmosférica hasta 60 bar, más preferiblemente desde la presión atmosférica hasta 10 bar, aún más preferiblemente desde la presión atmosférica hasta 2 bar, especialmente a la presión atmosférica.
- 35
- Preferiblemente, el tiempo de reacción de la reacción (C) va de 1 minuto a 24 horas, más preferiblemente de 1 minuto a 12 horas, aún más preferiblemente de 1 minuto a 6 horas, especialmente de 10 minutos a 2 horas.
- Preferiblemente, la cantidad de compuesto (C) va de 0,9 a 10 equivalentes molares, más preferiblemente de 0,95 a 2 equivalentes molares, aún más preferiblemente de 0,98 a 1,05 equivalentes molares, por mol de compuesto de fórmula (VI).
- 40
- Preferiblemente, la cantidad de disolvente (C) va de 1 a 100 veces, más preferiblemente de 5 a 50 veces, aún más preferiblemente de 5 a 20 veces, especialmente de 5 a 15 veces, el peso de compuesto de fórmula (VI).
- Preferiblemente, la reacción (C) se lleva a cabo bajo atmósfera inerte.
- 45
- Tras la reacción (C), se puede aislar el compuesto de fórmula (IV) de la mezcla de reacción resultante de la reacción (C) por métodos estándar conocidos por el experto, tales como acidificación, filtración, evaporación de componentes volátiles, extracción, lavado, secado, concentración, cristalización, destilación y cualquier combinación de los mismos.
- También se puede no aislar el compuesto de fórmula (IV), sino emplearlo directamente sin aislamiento para la siguiente reacción.

Opcionalmente se puede secar cualquier fase orgánica, preferiblemente con sulfato de magnesio o sulfato de sodio.

Preferiblemente, el método (B) comprende además un paso (A), con el método (B) tal como se define en la presente memoria, también con todas sus realizaciones preferidas;

el paso (A) se lleva a cabo después del paso (B);

- 5 el paso (A) comprende una reacción (A) de compuesto de fórmula (II), que se ha preparado en el paso (B), con un compuesto de fórmula (III) para proporcionar compuesto de fórmula (I);

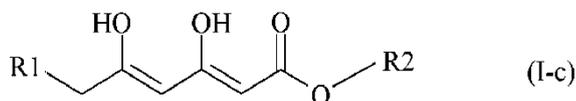
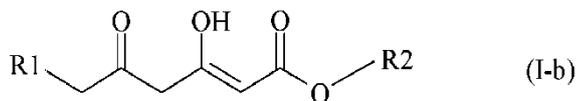
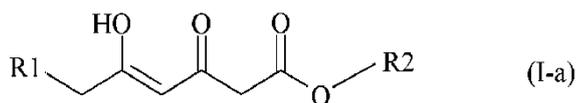


R2 es alquilo C₁₋₄.

- 10 La fórmula (I) comprende todas las formas tautoméricas posibles del compuesto de fórmula (I).

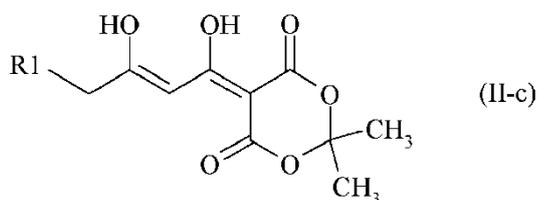
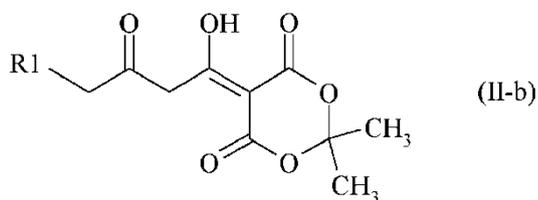
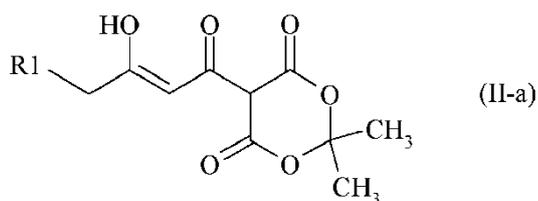
La fórmula (II) comprende todas las formas tautoméricas posibles del compuesto de fórmula (II).

Son tautómeros posibles del compuesto de fórmulas (I), entre otros, el compuesto de fórmula (I-a), el compuesto de fórmula (I-b) y el compuesto de fórmula (I-c).



15

Son tautómeros posibles del compuesto de fórmulas (II), entre otros, el compuesto de fórmula (II-a), el compuesto de fórmula (II-b) y el compuesto de fórmula (II-c).



20

Preferiblemente, R1 es Cl o CN.

ES 2 669 574 T3

Más preferiblemente, el compuesto (C) es Cl₂, R1-IV y R3 son Cl y R1 es Cl o CN.

Preferiblemente, R2 se selecciona del grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo y terc.-butilo;

más preferiblemente, R2 es etilo o terc.-butilo;

5 aún más preferiblemente, R2 es terc.-butilo.

Especialmente, R1 es Cl o CN y R2 es terc.-butilo.

Más especialmente, R1 es Cl o CN, R2 es terc.-butilo, el compuesto (C) es Cl₂ y R1-IV y R3 son Cl.

La reacción (A) se puede llevar a cabo en un disolvente (A). Se puede emplear, en principio, cualquier disolvente que no interfiera con la reacción y tenga un punto de ebullición de, preferiblemente, 50°C o más.

10 Preferiblemente, el disolvente (A) se selecciona del grupo consistente en hexano, heptano, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tolueno, xileno, mesitileno, dioxano, N,N-di-(alquil C₁₋₄)-monocarboxamida C₁₋₄, di-(alquil C₁₋₂)-sulfóxido y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (III) sirve también como disolvente (A).

15 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (III) sirve también como disolvente (A) y no se emplea disolvente (A) adicional.

Preferiblemente, la temperatura de reacción de la reacción (A) va de -40 a 180°C, más preferiblemente de 20 a 100°C, aún más preferiblemente de 20 a 150°C, especialmente de 30 a 90°C, más especialmente de 40 a 85°C.

20 Preferiblemente, la reacción (A) se lleva a cabo a una presión desde la presión atmosférica hasta 60 bar, más preferiblemente desde la presión atmosférica hasta 10 bar, aún más preferiblemente desde la presión atmosférica hasta 2 bar, especialmente a la presión atmosférica.

Preferiblemente, el tiempo de reacción de la reacción (A) va de 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente de 5 minutos a 24 horas, más preferiblemente de 1 hora a 8 horas, aún más preferiblemente de 1 hora a 3 horas.

25 Preferiblemente, la cantidad de compuesto de fórmula (III) va de 1 a 200 equivalentes molares, más preferiblemente de 1 a 100 equivalentes molares, aún más preferiblemente de 1 a 50 equivalentes molares, por mol de compuesto de fórmula (II).

Preferiblemente, la cantidad de disolvente (A) va de 0,1 a 100 veces, más preferiblemente de 0,1 a 50 veces, aún más preferiblemente de 0,1 a 20 veces, especialmente de 0,1 a 10 veces, el peso de compuesto de fórmula (II).

30 Usualmente, la cantidad de disolvente (A) es al menos 2 o 5 veces el peso de compuesto de fórmula (II), por tanto, son intervalos posibles adicionales, preferiblemente de 2 a 100 veces, más preferiblemente de 2 a 50 veces, aún más preferiblemente de 2 a 20 veces, especialmente de 2 a 10 veces, el peso de compuesto de fórmula (II); o

preferiblemente, de 5 a 100 veces, más preferiblemente de 5 a 50 veces, aún más preferiblemente de 5 a 20 veces, especialmente de 5 a 10 veces, el peso de compuesto de fórmula (II).

35 Si no se emplea compuesto de fórmula (III) como disolvente, entonces preferiblemente la cantidad de compuesto de fórmula (III) va de 1 a 2 equivalentes molares, más preferiblemente de 1 a 1,5 equivalentes molares, aún más preferiblemente de 1,1 a 1,5 equivalentes molares, por mol de compuesto de fórmula (II).

La reacción (A) se puede llevar a cabo en presencia de un ácido (A).

Preferiblemente, el ácido (A) se selecciona del grupo consistente en resina de ácido sulfónico polímero, ácido toluensulfónico, HCl, H₂SO₄, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acético, cloruro amónico, ácido oxálico, ácido fosfórico y mezclas de los mismos, preferiblemente el ácido (A) es HCl.

40 Preferiblemente, la cantidad de ácido (A) va de 0,1 a 100 veces, más preferiblemente de 0,1 a 50 veces, aún más preferiblemente de 0,1 a 20 veces, especialmente de 0,1 a 10 veces, el peso de compuesto de fórmula (II).

El ácido (A) se emplea sin agua o en forma de una mezcla con agua, por ejemplo en forma de HCl acuoso o en forma de H₂SO₄ acuoso o H₂SO₄ concentrado.

45 El contenido de agua del ácido (A) va, preferiblemente, de 0 a 99% en peso, estando basado el porcentaje en peso en el peso total de ácido (A).

Preferiblemente, la reacción (A) se lleva a cabo bajo atmósfera inerte.

Tras la reacción (A), se puede aislar el compuesto de fórmula (I) de la mezcla de reacción resultante de la reacción (A) por métodos estándar conocidos por el experto, tales como filtración, evaporación de componentes volátiles, extracción, lavado, secado, concentración, cristalización, destilación y cualquier combinación de los mismos.

5 Opcionalmente se pueden eliminar impurezas coloreadas mediante tratamiento convencionalmente conocido con carbón, por ejemplo mediante tratamiento con carbón de la mezcla de reacción de la reacción (B) y/o de la reacción (A).

Opcionalmente se puede secar cualquier fase orgánica, preferiblemente con sulfato de magnesio o sulfato de sodio.

Preferiblemente, se elimina por evaporación bajo presión reducida todo componente volátil de la mezcla de reacción.

Todas las concentraciones se llevan a cabo preferiblemente por destilación, preferiblemente bajo presión reducida.

10 Se puede purificar el compuesto de fórmula (I), preferiblemente por cristalización o destilación bajo presión reducida.

El paso (ACID) se lleva a cabo después del paso (B) y antes del paso (A).

Preferiblemente, el paso (B), opcionalmente el paso (ACID), y después el paso (A), se llevan a cabo consecutivamente sin aislar el compuesto de fórmula (II).

Preferiblemente, un disolvente (B) opcional y un disolvente (A) opcional son idénticos.

15 Más preferiblemente, el paso (B) y el paso (A) se llevan a cabo en un único recipiente, y un disolvente (B) opcional y un disolvente (A) opcional son idénticos.

Preferiblemente, el paso (C) y el paso (B) se llevan a cabo consecutivamente sin aislar el compuesto de fórmula (IV).

Preferiblemente, un disolvente (C) opcional y un disolvente (B) opcional son idénticos.

20 Más preferiblemente, el paso (C) y el paso (B) se llevan a cabo en un único recipiente, y un disolvente (C) opcional y un disolvente (B) opcional son idénticos.

Preferiblemente, el paso (C), el paso (B) y el paso (A) se llevan a cabo consecutivamente sin aislar los compuestos de fórmulas (IV) y (II).

Preferiblemente, un disolvente (C) opcional, un disolvente (B) opcional y un disolvente (A) opcional son idénticos.

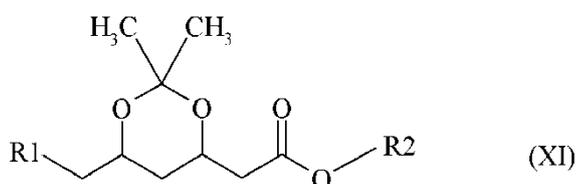
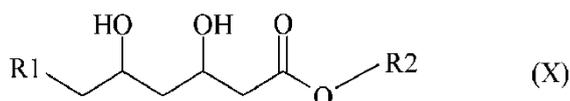
25 Más preferiblemente, el paso (C), el paso (B) y el paso (A) se llevan a cabo en un único recipiente, y un disolvente (C) opcional, un disolvente (B) opcional y un disolvente (A) opcional son idénticos.

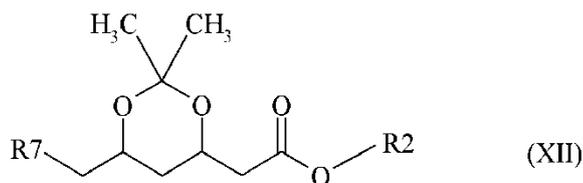
En otra realización preferida, el paso (ACID) se lleva a cabo después del paso (B), se aísla el compuesto de fórmula (II) y después se lleva a cabo el paso (A) y el disolvente (A) es compuesto de fórmula (II); más preferiblemente, el ácido (B) es una resina de ácido sulfónico polímero y el disolvente (B) se selecciona de manera que el ácido (B) es insoluble en el disolvente (B).

30 Cada una de las etapas (C), (B), (A) y el paso opcional (ACID) se pueden llevar a cabo de manera continua en un reactor de flujo. Las etapas (C) y (B), o las etapas (C), (B), (A) y el paso opcional (ACID) se pueden llevar a cabo también de manera consecutiva y continua en un reactor de flujo sin aislamiento de ningún intermedio.

Se conocen en la técnica reactores de flujo adecuados, no existe ningún requisito específico para que un reactor de flujo adecuado lleve a cabo cualquiera de las etapas (C), (B) o (A) de manera continua.

35 Es objeto adicional de la invención un método (PREP) para preparar un compuesto seleccionado del grupo consistente en compuesto de fórmula (X), compuesto de fórmula (XI), compuesto de fórmula (XII), rosuvastatina y atorvastatina;





el método (PREP) comprende el paso (C) y el paso (B);

el paso (C), el paso (B) y R1 son como se definen en la presente memoria, también con todas sus realizaciones preferidas;

5 R2 es como se define en la presente memoria, también con todas sus realizaciones preferidas;

R7 es O-C(O)CH₃, OH o CH₂-NH₂.

En una realización preferida, el método (PREP) comprende también el paso (ACID).

En otra realización preferida, el método (PREP) comprende también el paso (A).

En otra realización preferida, el método (PREP) comprende también el paso (ACID) y el paso (A).

10 El compuesto de fórmula (X), el compuesto de fórmula (XI), el compuesto de fórmula (XII), el compuesto de fórmula (XIII), rosuvastatina y atorvastatina son compuestos conocidos.

Los métodos para preparar el compuesto de fórmula (X), el compuesto de fórmula (XI), el compuesto de fórmula (XII), el compuesto de fórmula (XIII), rosuvastatina y atorvastatina utilizando compuesto de fórmula (II) como intermedio son conocidos.

15 El método de la presente invención no precisa obligatoriamente del uso de bases derivadas de metales. Proporciona los compuestos de fórmulas (I) y (II) con rendimientos elevados y purezas elevadas, los compuestos tienen color blanco brillante. El compuesto de fórmula (II) se puede aislar tras la reacción fácilmente, en especial una mezcla de una fase orgánica y acuosa se separa en las dos fases rápidamente y sin ambigüedad, lo que facilita considerablemente el aislamiento. Otra manera fácil de aislar los compuestos es la adición de un ácido, preferiblemente una resina insoluble de ácido sulfónico polímero, filtración y evaporación del disolvente, con lo que se puede omitir el uso de agua.

El método no presenta objeciones medioambientales; no emplea sustancias tóxicas.

25 Constituye una ventaja adicional el hecho de que los métodos descritos se pueden llevar a cabo a una temperatura muy superior a -78°C, temperatura que se emplea convencionalmente en métodos en donde se construye el esqueleto C6 del compuesto de fórmula (I) a partir de una reacción de un precursor C4 con un derivado de éster de ácido acético, por ejemplo por condensación aldólica y reacciones similares.

Constituyen ventajas adicionales de la reacción (A) los subproductos: solamente se generan como subproductos dióxido de carbono y acetona, por lo que la reacción (A) es un método que no va contra el medio ambiente. Incluso se puede aislar la acetona y utilizarla para otros fines.

30 El documento WO 01/72706 A describe, en sus ejemplos 1.4 y 1.5, un procedimiento que comprende 6 etapas, si se calculan desde el elemento estructural C2 de partida, que se podría aplicar para preparar compuesto de fórmula (I), que es el precursor de BHA: 1. se convierte ácido cloroacético en su cloruro de ácido, 2. se hace reaccionar después con ácido de Meldrum, 3. se convierte después por hidrólisis en el respectivo derivado de ácido butírico, 4. se convierte después nuevamente en el cloruro de ácido, 5. se hace reaccionar una segunda vez con ácido de Meldrum y 6. se convierte finalmente por esterificación en el respectivo derivado del compuesto de fórmula (I). Se precisan dos equivalentes respectivamente de ácido de Meldrum, cloro, base y alcohol.

35 El procedimiento de la presente invención permite preparar el compuesto de fórmula (I), que es el precursor de BHA, en un procedimiento en 4 etapas: 1. se convierte ácido acético en dicetena, 2. con Cl₂ se convierte dicetena en el derivado clorado de cloruro de ácido butírico, 3. después se hace reaccionar con ácido de Meldrum, y 4. por último se convierte mediante esterificación en compuesto de fórmula (I). Solamente se requieren un equivalente de ácido de Meldrum, cloro, base y alcohol. Además, no se precisan bases derivadas de magnesio o de litio, como ocurre en el documento WO 01/72706 A en el caso del procedimiento según su esquema 2 o según el paso b) de la reivindicación 8 del mismo. Además, un agente clorante de la invención es Cl₂, que resulta barato en comparación con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o PCl₅, que se describen en la página 8 del documento WO 01/72706 A como posibles agentes clorantes. Cuando se introduce el cloro en el precursor no se producen en el paso desechos ni subproductos tales como CO₂, CO, SO₂, SO₃ o derivados de fósforo.

El procedimiento de la invención permite llevar a cabo de manera consecutiva la reacción (C) y la reacción (B) sin aislamiento del intermedio compuesto de fórmula (IV), las dos reacciones se pueden efectuar en el mismo disolvente e incluso en un solo recipiente.

Se puede aplicar fácilmente el modo de reacción en continuo.

- 5 El procedimiento de la invención proporciona sólidos de color blanco brillante con altos rendimientos, los sólidos se obtienen en forma de suspensiones que muestran buen comportamiento de filtración.

Comparado con el documento WO 01/72706 A, no se genera como intermedio ácido libre, que tiene por naturaleza una solubilidad acrecentada en agua y, por tanto, complica su aislamiento de una fase orgánica empleada en la reacción. El procedimiento del documento WO 01/72706 descrito en los ejemplos 1.4 y 1.5 y el esquema 1 comienza con un ácido carboxílico C2 libre y se aísla como intermedio un ácido carboxílico C4 libre adicional.

Ejemplos

Lista de abreviaturas y materias primas

15 Amberlyst 15 ® DRY CAS 39389-20-3; resina de intercambio de cationes fuertemente ácida, de copolímero de divinilbenceno-ácido estirensulfónico, utilizada como catalizador ácido heterogéneo; adecuada para la catálisis no acuosa y que tiene una concentración de sitios ácidos de al menos 4,7 eq./kg. Amberlyst 15 ® DRY es un producto de Rohm and Haas, y se ha utilizado con las especificaciones de agosto de 2005.

DBU 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

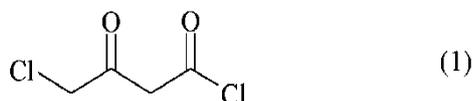
DMAP N,N-Dimetil-4-piridinamina

TMEDA Tetrametiletilendiamina

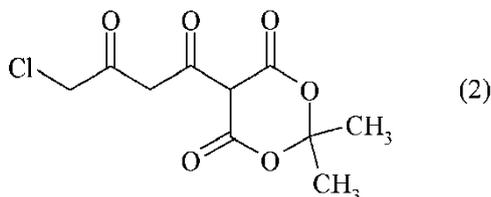
20 eq. equivalente(s)

Ejemplo 1a

A una disolución de un compuesto de fórmula (VI) (5,25 g, 62,4 mmol) en diclorometano (50 mL), a -15°C, se añadió Cl₂ (4,43 g, 62,4 mmol) durante 30 minutos, a -15°C. Se formó una disolución de compuesto de fórmula (1).



25 Se añadió después, en el transcurso de 45 minutos, esta disolución de compuesto de fórmula (1) a una mezcla consistente en un compuesto de fórmula (V) (9 g, 62,4 mmol), NEt₃ (12,65 g, 124,9 mmol) y diclorometano (50 mL), a -15°C. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 2 horas a 0°C. Se añadió Amberlyst® 15 DRY (18 g) y se detuvo el enfriamiento de la mezcla de reacción y se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. Se separó por filtración la Amberlyst® 15 DRY, y se añadió al filtrado HCl acuoso (1M, 100 mL). Se separaron las fases, se secó sobre Na₂SO₄ la fase orgánica, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de fórmula (2) en forma de un sólido (15,1 g, 92%).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,75 (s, 6H), 4,26 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 14,8 (s, 1H)

Ejemplo 1b

35 A una disolución de un compuesto de fórmula (VI) (17,5 g, 0,21 mol) en diclorometano (90 mL), a -15°C, se añadió Cl₂ (14,76 g, 0,21 mol) durante 120 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a -10°C durante 45 minutos. Se formó una disolución de compuesto de fórmula (1). Después se añadió a esta disolución de compuesto de fórmula (1), en el transcurso de 60 minutos, una mezcla consistente en un compuesto de fórmula (V) (30 g, 0,21 mol), NEt₃ (42,13 g, 0,42 mol) y diclorometano (100 mL), a -15°C. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 16 horas a 0°C. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl (1M, 100 mL) a temperatura ambiente, dando como resultado una mezcla de color pardo oscuro. Las dos fases no se podían observar claramente, por lo que la separación de fases se realizó sobre la base de los volúmenes esperados calculados de las fases esperadas. Se separaron las fases, se extrajo 40 3 veces la fase orgánica y se secó sobre Na₂SO₄. Se separaron por filtración los sólidos, la filtración era lenta. Se

eliminó en vacío el disolvente remanente, para proporcionar el compuesto de fórmula (2) en forma de un sólido de color pardo oscuro (52,2 g, 96%).

Ejemplo 1c

5 A una disolución de un compuesto de fórmula (VI) (5,25 g, 62,4 mmol) en diclorometano (50 mL), a -15°C, se añadió Cl₂ (4,43 g, 62,4 mmol) durante 35 minutos. Se formó una disolución de compuesto de fórmula (1). Después se añadió esta disolución de compuesto de fórmula (1), en el transcurso de 60 minutos, a una mezcla consistente en un compuesto de fórmula (V) (9 g, 62,4 mmol), NEt₃ (12,65 g, 124,9 mmol) y diclorometano (54 mL), a -15°C. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 2,5 horas a 0°C. Se añadió Amberlyst® 15 DRY (18 g) y se continuó agitando durante 30 minutos. Después se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente. Se separó por filtración la Amberlyst® 15 DRY; se filtró sobre Celite® la mezcla de reacción y finalmente se concentró hasta sequedad para dar el compuesto de fórmula (2) en forma de un sólido (14,2 g, 87%).

Ejemplo 1d

15 A una disolución de un compuesto de fórmula (VI) (10,5 g, 0,13 mol) en diclorometano (108 mL), a -20°C, se añadió Cl₂ (8,86 g, 0,13 mol) durante 105 minutos. Se formó una disolución de compuesto de fórmula (1). Después se añadió esta disolución de compuesto de fórmula (1), en el transcurso de 90 minutos, a una mezcla consistente en un compuesto de fórmula (V) (18 g, 0,13 mol), NEt₃ (25,28 g, 0,25 mol) y diclorometano (110 mL), a -15°C. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 2,5 horas a -10°C. Se añadió Amberlyst® 15 DRY (32 g) y se continuó agitando durante 30 minutos a 0°C. Después se filtró sobre sílice la mezcla de reacción; luego se acidificó con HCl (1M, 150 mL) a 2° C. Se separaron las fases, se extrajo con diclorometano (100 mL) la fase acuosa y se secaron sobre Na₂SO₄ las fases orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto de fórmula (2) en forma de un sólido (28,3 g, 86%).

Ejemplo 1e

25 A una disolución de un compuesto de fórmula (VI) (7,87 g, 0,09 mol) en diclorometano (77 mL), a -15°C, se añadió Cl₂ (6,44 g, 0,09 mol) durante 60 minutos. Se agitó a -10°C la mezcla de reacción durante 75 minutos. Se formó una disolución de compuesto de fórmula (1). A esta disolución de compuesto de fórmula (1) se añadió después, en el transcurso de 60 minutos, una mezcla consistente en un compuesto de fórmula (V) (10,8 g, 0,07 mol), NEt₃ (16,68 g, 0,16 mol) y diclorometano (80 mL), a -15°C. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 16 horas a -10°C. Con HCl gaseoso (6 g) se acidificó hasta pH 1 la mezcla de reacción, a 5°C, dando como resultado una mezcla de reacción de color amarillo-parduzco. Se añadió agua (120 mL) y se separaron las fases, y se secaron sobre Na₂SO₄. Se eliminó en vacío el disolvente para proporcionar el compuesto de fórmula (2) en forma de un sólido amarillo (19,7 g, 80%).

Ejemplo 1f

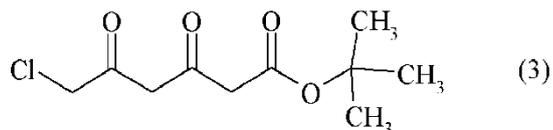
35 A una disolución de un compuesto de fórmula (VI) (7,87 g, 0,09 mol) en diclorometano (77 mL), a -15°C, se añadió Cl₂ (6,44 g, 0,09 mol) durante 60 minutos. Se agitó a -10°C la mezcla de reacción durante 75 minutos. Se formó una disolución de compuesto de fórmula (1). A esta disolución de compuesto de fórmula (1) se añadió después, en el transcurso de 60 minutos, una mezcla consistente en un compuesto de fórmula (V) (10,8 g, 0,07 mol), NEt₃ (16,68 g, 0,16 mol) y diclorometano (80 mL), a -15°C. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 16 horas a -10°C. Con H₂SO₄ concentrado (13,3 g) se acidificó hasta pH 1 la mezcla de reacción, a 5°C, dando como resultado una mezcla de color amarillo parduzco. Se añadió agua (120 mL) y se separaron las fases, y se secaron sobre Na₂SO₄. Se eliminó en vacío el disolvente para proporcionar el compuesto de fórmula (2) en forma de un sólido pardo (16,3 g, 66%).

Ejemplo 1g

45 A una disolución de un compuesto de fórmula (VI) (39,4 g, 0,469 mol) en diclorometano (340 mL), a -15°C, se añadió Cl₂ (33,3 g, 469 mol) durante 120 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a -10°C durante 180 minutos. Se formó una disolución de compuesto de fórmula (1). Después se añadió a esta disolución de compuesto de fórmula (1), en el transcurso de 120 minutos, una mezcla consistente en un compuesto de fórmula (V) (52 g, 0,361 mol), TMEDA (83,9 g, 0,722 mol) y diclorometano (340 mL), a -5°C. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 4 horas a -5°C. Se transfirió la mezcla de reacción a disolución acuosa de HCl (5% en peso de HCl, basado en el peso total de la disolución acuosa de HCl, 658 g), a 5°C, dando como resultado una mezcla de color amarillo parduzca, con un pH inferior a 2. Tras separar las fases, se eliminó en vacío el disolvente para proporcionar el compuesto de fórmula (2) en forma de un sólido de color pardo, con una pureza de 80% (101 g, rendimiento 86%).

Ejemplo 2a

55 Se agitó a reflujo durante 2,5 horas una mezcla de compuesto de fórmula (2) (7,5 g, 28,3 mmol), preparada según el Ejemplo 1, y terc.-butanol (75 mL, 0,81 mol). Se filtró sobre sílice la mezcla de reacción resultante y se concentró bajo presión reducida para proporcionar compuesto de fórmula (3) (6,4 g, 96%).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): proporción de una forma enólica (-f.e.) / una forma cetónica (-f.c.) = 86 : 14 (área : área); δ 1,48 (s, 9H-f.e.), 1,49 (s, 9H-f.c.), 3,31 (s, 2H-f.e.), 3,49 (s, 2H-f.c.), 3,92 (s, 2H-f.c.), 4,06 (s, 2H-f.e.), 4,20 (s, 2H-f.c.), 5,97 (s, 1H-f.e.)

5 Ejemplo 2b

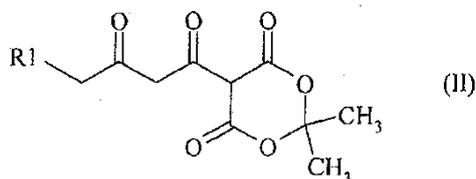
Se agitó a reflujo durante 2,5 horas una mezcla de compuesto de fórmula (2) (5,2 g, 19,8 mmol), preparada según el Ejemplo 1, y terc.-butanol (52 mL, 0,55 mol). Se filtró sobre sílice la mezcla de reacción resultante y se concentró bajo presión reducida para proporcionar compuesto de fórmula (3) (4,5 g, 97%).

Ejemplo 2c

- 10 Se agitó a 50°C durante 3,5 horas una mezcla de compuesto de fórmula (2) (20 g, 76 mmol), preparada según el Ejemplo 1, terc.-butanol (56 g, 0,76 mol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,66 g, 4 mmol). Se disolvió en DCM (150 ml) la mezcla de reacción resultante y se lavó con agua (150 ml). Se mezcló con agua (150 ml) la fase orgánica, se añadió NaOH acuoso (al 25% p/p) hasta que el pH alcanzó 8,0 a 9,0, y tras la separación de fases se añadió HCl acuoso 0,5 N hasta que el pH alcanzó 2,5 a 3,5, y se concentró bajo presión reducida la mezcla, para proporcionar compuesto de fórmula (3) (14 g, rendimiento 63%).
- 15

REIVINDICACIONES

1. Un método (B) para preparar un compuesto de fórmula (II);

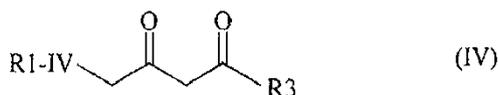
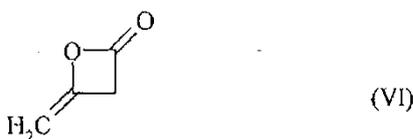


R1 es Cl, Br y CN;

5 el método (B) comprende un paso (C) y un paso (B);

el paso (B) se lleva a cabo después del paso (C);

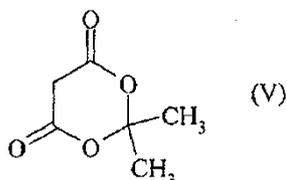
el paso (C) comprende una reacción (C) de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto (C) para proporcionar un compuesto de fórmula (IV);



10

el compuesto (C) se selecciona del grupo consistente en Cl₂, Br₂ y ClBr;

el paso (B) comprende una reacción (B) del compuesto de fórmula (IV), que ha sido preparado en el paso (C), con un compuesto de fórmula (V) en presencia de una base (B);



15 R1-IV y R3 son idénticos o distintos y, de manera independiente entre sí, Cl o Br;

la base (B) se selecciona del grupo consistente en N(R4)(R5)R6, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, un hexametildisilazuro, una sal de alcóxido C₁₋₄ de, una sal de carboxilato C₁₋₁₀ de, una sal de carbonato de, una sal de hidrogenocarbonato de, una sal de fosfato de, una sal de monohidrogenofosfato de o una sal de dihidrogenofosfato de Na, de K o de Li, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, NaNH₂, KNH₂, NaH, KH, CaH₂, piridina, piridina sustituida con 1 o 2 sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados, de manera independiente entre sí, del grupo consistente en metilo, etilo y N(R14)R15; morfolina, metilmorfolina, metilpiperidina, imidazol, bencimidazol, 2-metilimidazol, 4-metilimidazol, 2-etilimidazol, 2-etil-4-metilimidazol, 2-isopropilimidazol, 2-fenilimidazol, 4-fenilimidazol, picolina, CsCO₃, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, n-butil-litio (BuLi), sec.-butil-litio, terc.-butil-litio, hexil-litio, metil-litio y mezclas de los mismos;

25 R4, R5, R6 son idénticos o diferentes y, de manera independiente entre sí, se seleccionan del grupo consistente en H, alquilo C₁₋₁₅, cicloalquilo C₅₋₆, (C(R16)R17)_mN(R12)R13 y fenilo, con la salvedad de que al menos uno de los restos R4, R5 o R6 no sea H;

R12 y R13 son idénticos o diferentes y, de manera independiente entre sí, H o alquilo C₁₋₁₅;

m es 2, 3, 4, 5 o 6;

30 R14 y R15 son idénticos o diferentes y, de manera independiente entre sí, metilo o etilo;

R16 y R17 son idénticos o diferentes y, de manera independiente entre sí, se seleccionan del grupo consistente en H, metilo y etilo;

con la salvedad de que, si R1 en la fórmula (II) es CN, entonces

el paso (B) comprende adicionalmente una reacción (B-add), la reacción (B-add) se lleva a cabo después de la reacción (B), del producto de reacción de la reacción (B) con un compuesto (B);

5 el compuesto (B) se selecciona del grupo consistente en NaCN, KCN, Si(R9)(R10)(R11)CN, HCN, cianuro de tetrabutilamonio, 1-cianobenzotriazol y dicianuro de triselenio y mezclas de los mismos;

R9, R10 y R11 son idénticos o diferentes y, de manera independiente entre sí, se seleccionan del grupo consistente en alquilo C₁₋₄ y fenilo.

2. Método (B) según la reivindicación 1, en donde

R1-IV y R3 son idénticos y son Cl o Br.

10 3. Método (B) según la reivindicación 1 o 2, en donde

la base (B) se selecciona del grupo consistente en N(R4)(R5)R6, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, un hexametildisilazuro, una sal de alcóxido C₁₋₄ de, una sal de carboxilato C₁₋₁₀ de, una sal de carbonato de, una sal de hidrogenocarbonato de, una sal de fosfato de, una sal de monohidrogenofosfato de o una sal de dihidrogenofosfato de Na, de K o de Li, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, NaNH₂, KNH₂, NaH, KH, CaH₂, piridina, piridina sustituida con 1 o 2 restos alquilo C₁₋₂ idénticos o distintos, seleccionados de manera independiente, N,N-dimetil-4-piridinamina, morfolina, 4-metilmorfolina, 1-metilpiperidina, imidazol, bencimidazol, 2-metilimidazol, 4-metilimidazol, 2-etilimidazol, 2-etil-4-metilimidazol, 2-isopropilimidazol, 2-fenilimidazol, 4-fenilimidazol, picolina, CsCO₃, NaOH, KOH, Ca(OH)₂ y mezclas de los mismos;

con R4, R5 y R6 como se definen en la reivindicación 1.

20 4. Método (B) según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

R4, R5, R6 son idénticos o distintos y, de manera independiente entre sí, se seleccionan del grupo consistente en ciclohexilo, fenilo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo, terc.-butilo y (CH₂)_mN(R12)R13;

R12 y R13 son idénticos o distintos y, de manera independiente entre sí, se seleccionan del grupo consistente en H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo y terc.-butilo;

25 m es 2, 3 o 4;

R14 y R15 son metilo.

5. Método (B) según una o varias de las reivindicaciones 1 a 2, en donde

la base (B) se selecciona del grupo consistente en NEt₃, tetrametiletildiamina y N,N-dimetil-4-piridinamina y mezclas de las mismas.

30 6. Método (B) según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, en donde

R9, R10 y R11 son idénticos y se seleccionan del grupo consistente en alquilo C₁₋₄.

7. Método (B) según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, en donde

el compuesto (B) es NaCN o KCN.

8. Método (B) según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, en donde

35 la reacción (B) se lleva a cabo en un disolvente (B), el disolvente (B) se selecciona del grupo consistente en hexanos, heptanos, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tolueno, xileno, mesitileno, dioxano, metil terc.-butil éter y mezclas de los mismos.

9. Método (B) según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, en donde

el compuesto (C) es Cl₂ o Br₂.

40 10. Método (B) según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9, en donde

la reacción (C) se lleva a cabo en un disolvente (C), el disolvente (C) se selecciona del grupo consistente en hexano, heptano, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tolueno, xileno, mesitileno, dioxano, metil terc.-butil éter y mezclas de los mismos.

11. Método (B) según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, en donde

el compuesto (C) es Cl₂, R1-IV y R3 son Cl y R1 es Cl o CN.

12. Método (B) según una o varias de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el método (B) comprende un paso (ACID);

el paso (ACID) se lleva a cabo después del paso (B);

5 el paso (ACID) comprende combinar la mezcla de reacción preparada en el paso (B) con un ácido (B).

el ácido (B) se selecciona del grupo consistente en resina de ácido sulfónico polímero, ácido toluensulfónico, HCl, H₂SO₄, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acético, cloruro amónico, ácido oxálico, ácido fosfórico y mezclas de los mismos.

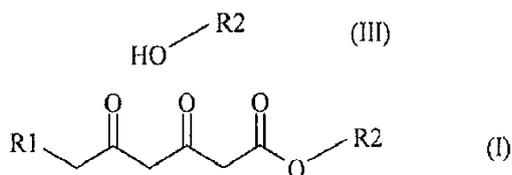
13. Método (B) según la reivindicación 12, en donde

10 el ácido (B) es una resina de ácido sulfónico polímero.

14. Método (B) según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el método (B) comprende además un paso (A);

el paso (A) se lleva a cabo después del paso (B);

15 el paso (A) comprende una reacción (A) de compuesto de fórmula (II), que se ha preparado en el paso (B), con un compuesto de fórmula (III) para proporcionar compuesto de fórmula (I);



R2 es alquilo C₁₋₄.

15. Método (B) según la reivindicación 14, en donde

20 R1 es Cl o CN.

16. Método (B) según la reivindicación 14 o 15, en donde

R2 es etilo o terc.-butilo.

17. Método (B) según una o varias de las reivindicaciones 14 a 16, en donde el método (B) comprende un paso (ACID);

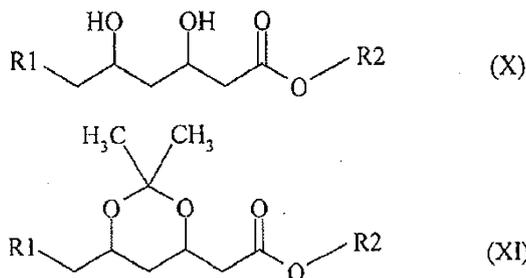
25 el paso (ACID) es como se define en la reivindicación 12;

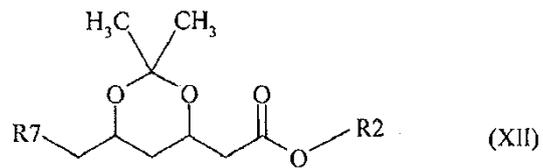
el paso (ACID) se lleva a cabo antes del paso (A).

18. Método (B) según la reivindicación 17, en donde

el ácido (B) es una resina de ácido sulfónico polímero.

30 19. Un método (PREP) para preparar un compuesto seleccionado del grupo consistente en compuesto de fórmula (X), compuesto de fórmula (XI), compuesto de fórmula (XII), rosuvastatina y atorvastatina;





el método (PREP) comprende el paso (C) y el paso (B);

el paso (C), el paso (B) y R1 son como se definen en la reivindicación 1;

R2 es como se define en la reivindicación 14;

5 R7 es O-C(O)CH₃, OH o CH₂-NH₂.

20. Método (PREP) según la reivindicación 19, en donde el método (PREP) comprende el paso (ACID); el paso (ACID) es como se define en la reivindicación 12.