



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0616977-5 A2**

(22) Data de Depósito: 04/10/2006
(43) Data da Publicação: 05/07/2011
(RPI 2113)



(51) *Int.Cl.:*
C07F 7/18 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO, PROCESSO PARA A SÍNTESE DE INIBIDORES DE HMG-Coa REDUTASE E USO DE COMPOSTO NA SÍNTESE DE ESTATINAS**

(30) Prioridade Unionista: 05/10/2005 EP 05 021706.6

(73) Titular(es): Lek Pharmaceuticals D. D.

(72) Inventor(es): CASAR ZDENKO

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006009599 de 04/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007039287 de 12/04/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, PROCESSO PARA A SÍNTESE DE INIBIDORES DE HMG-Coa REDUTASE E USO DE COMPOSTO NA SÍNTESE DE ESTATINAS. A presente invenção refere-se a uma nova síntese de estatinas que usa a reação de Wittig de um núcleo heterocíclico de estatina com uma cadeia lateral lactonizada já possuindo a estereoquímica necessária. Qualquer separação dos diastereoisômeros é pré-executada em uma etapa anterior no curso da síntese.

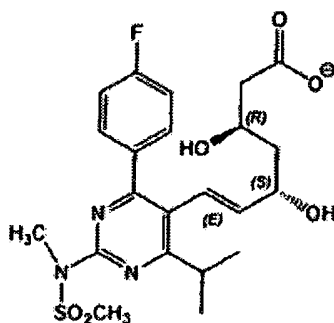
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSTO, PROCESSO PARA A SÍNTESE DE INIBIDORES DE HMG-Coa REDUTASE E USO DE COMPOSTO NA SÍNTESE DE ESTATINAS".

Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de inibidores de HMG-CoA redutase, conhecidos também como estatinas, particularmente a rosuvastatina. Especificamente esta invenção refere-se a intermediários comuns que podem ser empregados para a preparação de todas as estatinas.

10 Antecedentes da Invenção

Acredita-se que o pré-requisito para a atividade biológica das estatinas, das quais os exemplos representativos podem ser selecionados de rosuvastatina, cerivastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, berbastatina ou seus análogos ou pravastatina, simvastatina, lovastatina ou
 15 seus análogos, é sua estrutura, que consiste em respectivamente uma parcela de ácido heptenoico ou ácido heptanoico (ácido livre, sal ou lactona) conectada ao núcleo aromático e especialmente sua estereoquímica, especialmente configuração nos átomos quirais conforme observado na seguinte fórmula de seu exemplo representativo de ânion de rosuvastatina:

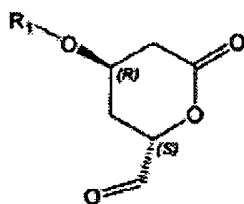


20 Aproximações sintéticas de estatinas são, por exemplo, conhecidas de US 4625039 e WO 05/047276.

Descrição da Invenção

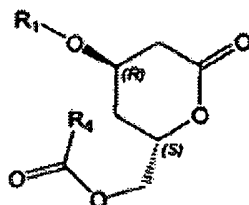
Nesta invenção uma nova síntese de estatinas é posposta na qual um centro de quiralidade já está presente no composto de partida prontamente disponível, enquanto o outro é introduzido cedo no curso da síntese.
 25 Desenvolvemos assim um processo altamente controlado em que a parcela

IX, que possui a estequiometria desejada:



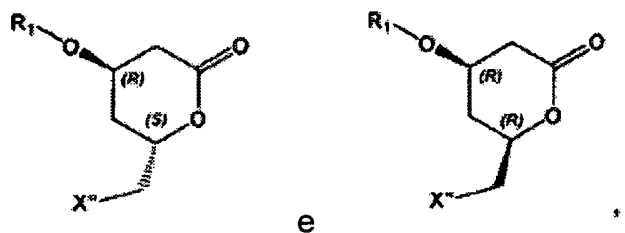
em que R_1 é um grupo protetor;

é reagida com um sal de fosfônio apropriado ou fosfito da estrutura principal da estatina. É importante sintetizar esta parcela de um precursor (S) de uma maneira estereosseletiva. Isto foi obtido por reação via um novo intermediário VII:



em que R_4 é uma alquila (opcionalmente substituída).

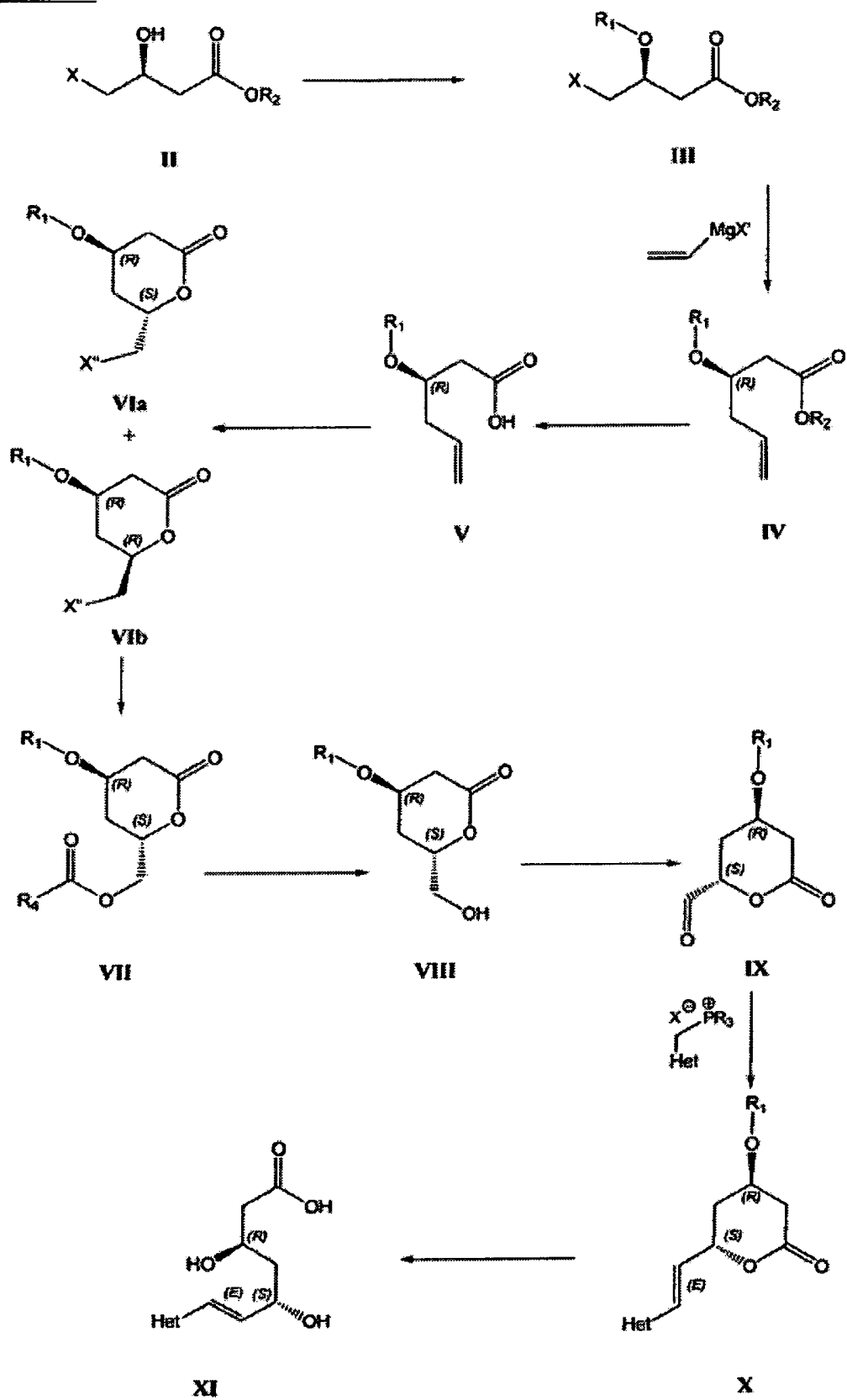
Logo, a única etapa de separação do enantiômero ocorre quando os compostos são separados,



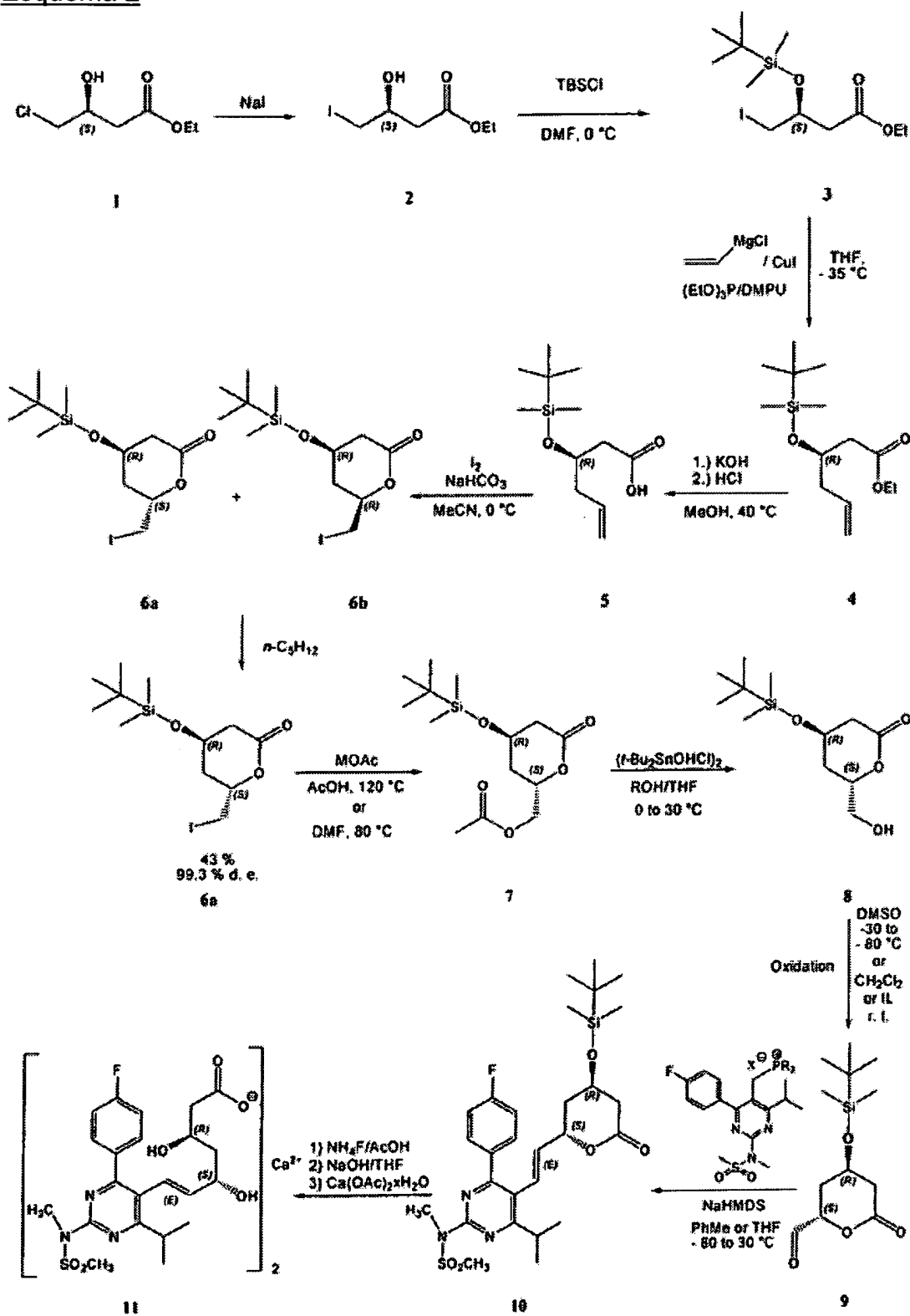
em que X'' é halo ou alquilsulfonila ou arilsulfonila; o que está sendo feito no curso da síntese. Além disso, estivemos dirigindo a síntese daqueles compostos precursores de uma maneira para produzir um elevado rendimento do (4R, 6S)-diastereômero.

A via sintética geral é extraída no seguinte esquema 1 e o exemplo específico usando proteção de silila e exemplificado na síntese de rosuvastatina Ca no esquema 2.

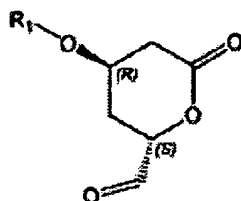
Esquema 1



Esquema 2

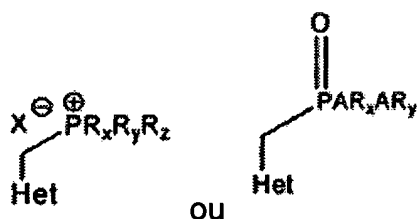


De acordo com a invenção é reagido um composto IX:

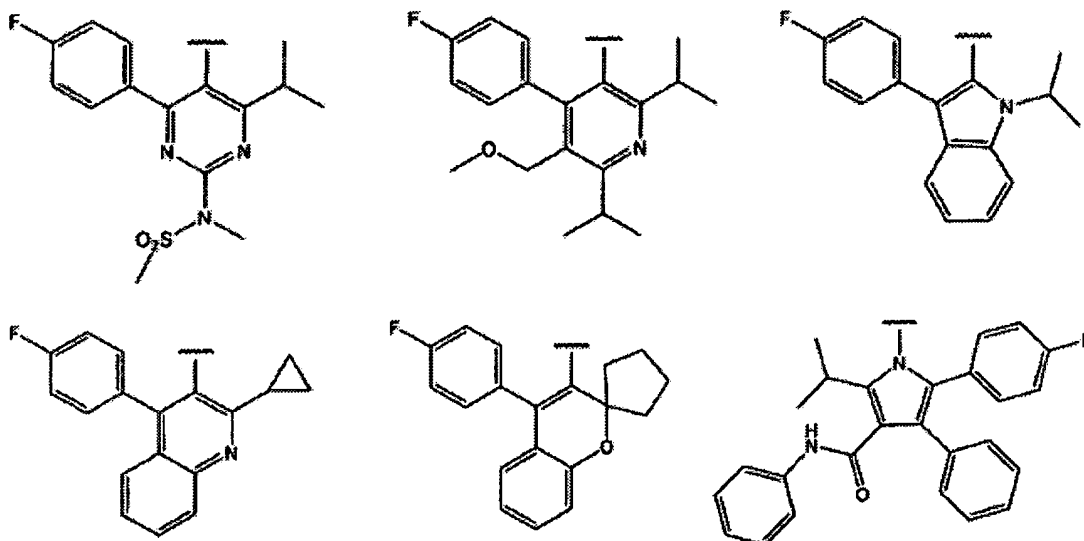


(em que R_1 é um grupo protetor)

sob condição de ligação de Wittig com derivados heterocíclicos da seguinte fórmula:



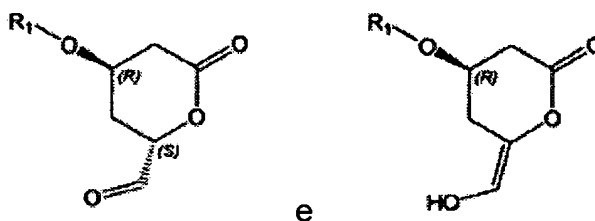
- 5 em que A pode ser uma ligação ou O
 e em que R_x , R_y , e R_z , são os mesmos ou diferentes e são selecionados de C_1 - C_8 alquila opcionalmente substituída ou C_3 - C_6 cicloalquila ou C_1 - C_8 alquenila ou C_5 - C_6 cicloalquenila ou arila
 e X é um ânion, de preferência halogênio ou ânion $RCOO^-$, mais preferencialmente cloro, bromo, ou trifluoroacetato;
- 10 e Het é selecionado de modo que ele forme uma estrutura principal heterocíclica de estatina, e é de preferência selecionado de:



depois do que, após o processamento que compreende a remoção do grupo protetor e a hidrólise opcional da lactona e conversão em ácidos livres ou

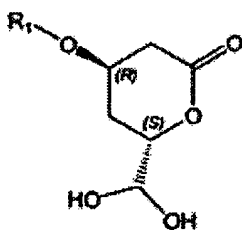
seus sais, e que pode compreender antes da hidrólise (se necessário) a introdução de átomos de hidrogênio a uma dupla ligação, sendo formadas a rosuvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pitavastatina, bervastatina, atorvastatina ou seus análogos ou seus sais.

- 5 O composto intermediário IX é o mesmo não importando qual estatina está sendo preparada. É peculiar que este composto possa existir em duas formas tautoméricas:



- que, mais tarde, não se submetem a uma reação de Wittig diminuindo assim o rendimento e/ou aumentando os produtos colaterais. Em solventes não-polares no equilíbrio podemos observar somente uma forma de IX que corresponde a um aldeído. As formas podem ser observadas em um sistema de solvente diferente usando exame cuidadoso de espectro de ^{13}C RMN entre 150 em 110 ppm para sinais de olefinas. Além disso, somente a forma ceto está presente depois do condicionamento (deixando-a dissolver por até 1 semana) do sólido IX em tolueno, clorofórmio ou diclorometano ou hexano, de preferência tolueno que, portanto, também é um solvente preferido e vantajoso para a reação de Wittig.

Além disso, o composto IX é também propenso à hidratação para formar seu hidrato,



- 20 que também não é apropriado para a reação de Wittig. Foi estudado o equilíbrio de aldeído-hidrato para aumentar o rendimento da reação de Wittig. Estudando esta reação descobriu-se que tolueno é um solvente que aumenta significativamente o rendimento se comparado a THF, em que o equilí-

brio forma em torno de metade do composto como aldeído e metade como hidrato, portanto THF, que é comumente usado como o solvente para a reação de Wittig, não é apropriado e descobrimos que em solventes clorados, tais como (clorofórmio, diclorometano) hexano e de preferência tolueno, o
5 equilíbrio é deslocado para aldeído.

A invenção fornece um processo simples para a preparação de um intermediário IX de IVa, que por sua vez é preparado em somente 5 etapas a partir de butirato de (S)-etil-3-hidróxi-4-cloro. Especificamente (4*R*, 6*S*)-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-6-(iodometil)-tetra-hidropirran-2-ona (6a) com
10 rendimento total de 23-31% do estereoisômero desejado, que é consideravelmente maior do que os métodos conhecidos.

O composto IX intermediário usado no processo de nossa invenção é preparado do composto VIa (4*R*, 6*S*)-4-(hidróxi protegido)-6-(halometil)-tetra-hidropirran-2-ona ou seu derivado (X" = alquilsulfonila ou arilsulfonila) por conversão via composto de fórmula VII (um éster tal como pivalato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato e seus derivados, acetato de fenila e seus derivados, acetato de difenila, 3-fenilpropionato, pentenoato, 4-oxopentanoato, pentenoato, de preferência acetato) no composto de fórmula VIII, e
15 oxidando no composto de fórmula IX.

Esta conversão no composto VII, em que R₄ é uma alquila opcionalmente substituída é necessária, porque a conversão direta tentada do derivado halo para formar o derivado hidroxila ou renderam somente produtos de degradação, ou causaram a abertura do anel de lactona.

A estereoquímica necessária é obtida na última etapa da síntese do composto intermediário VI, que é preparado por ciclização mediada por halogênio do composto V usando halogênios moleculares, tais como iodo, bromo ou cloro como uma fonte de eletrófilos de halogênio. Fontes alternativas também podem ser aplicadas para esta reação. Mais comumente usados são os haletos, ou oxo-haletos, de metal alcalino ou alcalino-terroso, tais como KI, KI₃, Ca(OCl)₂, inter-halogênios, tais como monocloreto de iodo (I-Cl), monobrometo de iodo (I-Br) que têm maior reatividade do que iodo ele-
25
30

mentar e reagentes de halogênio (I) tal como acetato de iodo (I-OAc), N-iodossuccinimida (NIS), N-bromossuccinimida(NBS), tetrafluoroborato de bispiridina iodônio (Py₂IBF₄). Eletrófilos de halogênio hipervalentes, tais como diacetóxi iodobenzeno, bis(trifluoroacetóxi)iodobenzeno, hidróxi(tosilóxi) iodobenzeno (reagente de Koser), também são aplicáveis para a reação de halociclicização. Entretanto, o iodo molecular é de preferência empregado para a conversão de V na mistura de (R,S) e (R,R)-diastereoisômeros de lactonas VIa e VIb. Convenientemente a reação é executada de uma tal maneira que (R,S)-diastereoisômero é formado em excesso de (R,R)-diastereômero, e se desejado o diastereoisômero (R,S) é separado da mistura produzindo o composto VIa opticamente puro. X" pode ainda ser substituído de modo que X" seja, portanto, um substituinte apropriado, de preferência halo, ciano, alquilsulfonila ou arilsulfonila, mais preferentemente iodo.

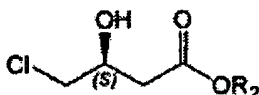
O composto V pode ser preparado a partir do composto de fórmula III por reação com um reagente de Grignard apropriado (haleta de vinil magnésio).



em que X' é um halogênio, de preferência cloreto de preferência na presença de um derivado de ortofosfito e haleta de cobre (I), originando o composto de fórmula IV que é hidrolizado para formar o composto de fórmula V.

Um composto de partida apropriado para uma síntese total é um 3(S)-hidróxi-4-clorobutirato de alquila I em que R₂ é de preferência C₁-C₈-alquila ou C₅-C₇-cicloalquila que podem ser opcionalmente substituídas, de preferência por uma alquila ou arila, alternativamente um composto de partida pode ser um derivado de I, em que por exemplo - COOR₂ também pode ser uma amida de fórmula -CONR_aR_b, na qual R_a e R_b podem, independentemente ser H, uma C₁-C₈ alquila ou C₅-C₇ cicloalquila, opcionalmente substituídas arila, ou pode juntamente com N formar um heterociclo. Substituídos neste pedido de especificação significa que as parcelas substituídas comportam um ou mais substituintes, que são selecionados de preferência de acila, alquila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila, halo, nitro,

amino, alcóxi. A menos que indicado de outra forma, alquila e arila neste pedido de patente significarão de preferência alquila contendo até 12 átomos de carbono, de preferência contendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, ou 7 átomos de carbono, e arila contendo até 3 anéis aromáticos condensados, que podem conter um ou mais heteroátomos, mais preferentemente uma fenila que pode ser
5 adicionalmente substituída.



I

Entretanto, qualquer derivado halo ou composto similar pode ser usado. É preferido usar derivado de iodo ou aquele referido composto é convertido ao seu derivado de iodo de fórmula II, em que X é I e R₂ é conforme
10 definido acima.

Em uma etapa subsequente, o grupo OH do composto da fórmula II é protegido por qualquer agente protetor apropriado originando o composto da fórmula III, em que R₁ é um grupo protetor apropriado, de preferência silila, mais preferentemente C₁-C₈ trialquilsilila, C₁-C₈ dialquilarilsilila, C₁-C₈ alquildiarilsilila, em que alquilas podem ser as mesmas ou diferentes, de preferência arila é fenila e alquilas têm 1 até 4 átomos de C.
15

O processo conforme descrito acima fornece estatinas selecionadas do grupo que compreende rosuvastatina, cerivastatina, fluvastatina, itavastatina, bervastatina, atorvastatina ou seus análogos, que podem ser anexadas na composição farmacêutica. Aquelas estatinas são mais vantajosas do que aquelas produzidas nos processos alternativos, em que a separação de estereoisômeros é obtida em estágios posteriores. Sabe-se que estereoisômeros são difíceis de remover, entretanto processos de purificação seguindo a separação anterior do composto VIa e VIb ainda fornecem
20 chance de remover partes dos estereoisômeros indesejados. Assim, os pacientes aos quais são administradas as referidas composições adquirirão uma carga inferior dos estereoisômeros indesejados, o que causam um nível reduzido de efeitos colaterais.
25

30 Em uma modalidade da invenção, um composto (4R, 6S) - 4-

(*tert*-butildimetilsililóxi)-6-(iodometil)-tetra-hidropiran-2-ona (6a), correspondendo à fórmula geral VIa em que R₁ é *tert*-butildimetilsilila, é preparado e convertido no precursor apropriado para uma estatina. Por exemplo (6a) pode ser convertido em (2*S*, 4*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililóxi)-6-oxo-tetra-hidro-
5 2*H*-piran-2-carbaldeído (9) correspondendo à fórmula geral IX, em que R₁ é *tert*-butildimetilsilila, que pode ainda ser ligada a um sistema heterocíclico apropriado, no modalidade específico do sistema de pirimidina, em que após a remoção do grupo protetor e abertura do anel de lactona e conversão em sal, é formada rosuvastatina no modalidade específico.

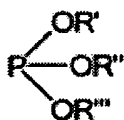
10 Uma maneira de preparar (6a) é conhecida de *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991, 133-140 partindo de 2-cianoacetato de metila. Análogos de cloro (composto da fórmula VIa em que X" é Cl) podem ser preparados enzimaticamente. 3(*R*)-(*tert*-butildimetilsililóxi)-5-hexenoato (4) conforme descrito em *J. Antibiot.* 2002, 55, 147-154, pode ser convertido em ácido (*R*)-
15 3-(*tert*-butildimetilsililóxi)-5-hexenoico (5) de acordo com *Tetrahedron Lett.* (43)2002, 4381-4384.

Na primeira etapa 3-hidróxi-4-iodobutirato de (*S*) - etila (2) é preparado a partir de 3(*S*)-hidróxi-clorobutirato de etila (1) por reação com NaI. Solventes apropriados são selecionados de amidas, de preferência selecionados de:
20 *N,N*-dimetilformamida-(DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), hexametilfosforotriamida - (HMPTA); *N*-metilpirrolidona (NMP); *N,N*-dimetilpropilenourea (DMPU); *N,N,N',N'*-tetrametilureia (TMU); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrila; álcoois inferior; cetonas, de preferência acetona. A reação pode ser executada a temperaturas entre 58°C até 90°C. De preferência a
25 60°C e é acompanhada por período de meio dia até mais dias, de preferência em 41 horas (a 90°C) até 120 horas (a 60°C).

Em uma segunda etapa um grupo protetor é introduzido, assim (*S*)- etil 3-(*tert*-butildimetilsililóxi)-4-iodobutirato (3) é preparado de 3(*S*)-hidróxi-4-iodobutirato de etila e *tert*-butil(cloro)dimetilsilano (TBSCl). A quantidade molar do último pode ser menor do que 1,5 mol por mol de butirato. A
30 reação é convenientemente preparada na presença de uma base, selecionada de aminas, imidazóis e piridinas, de preferência imidazóis, em solven-

tes tais como amidas (DMF, DMA, HMPTA, NMP, DMPU, TMU), DMSO, nitrilas (acetonitrila), hidrocarbonetos clorados (diclorometano, clorofórmio), hidrocarbonetos aromáticos (tolueno), de preferência em DMF. A reação pode ser executada a temperaturas entre 0°C até 10°C e é de preferência realizada na presença de NaI. De preferência a 0°C. A reação é executada no período de um hora até um dia, de preferência em 12 até 17 horas.

Na terceira etapa 3(*R-terc*-butildimetilsililóxi)5-hexanoato de etila (4) é preparado a partir de haleto de vinilmagnésio e (*S*)-etil 3-(*terc*-butildimetilsililóxi)-4-iodobutirato, solventes tais como amidas (DMF, DMA, HMPTA, NMP, DMPU, TMU) ou DMSO são empregados, de preferência *N,N'*-dimetilpropilenourea (DMPU) de preferência na presença de haleto de cobre, de preferência Cul e derivados de ortofosfitos com a fórmula,



em que cada R', R'', e R''' são os mesmos ou diferentes C₁-C₄-alquila, C₅-C₇-cicloalquila, ou arila que pode ser opcionalmente substituída, de preferência C₁-C₄-alquila, fenila, benzila, mais preferentemente P(OEt)₃. A reação pode ser executada a temperaturas entre - 45°C até - 25°C. De preferência a - 40°C. A reação pode ser executada com cloreto, brometo ou iodeto de vinilmagnésio, de preferência com cloreto de vinilmagnésio. A reação é realizada dentro de até um dia, de preferência dentro de 3 horas até 5 horas, sendo que ela é imersa por adição de solução de NH₄Cl aquosa saturada a - 10°C até 0°C. O produto bruto é extraído com um solvente imiscível em água e a solução orgânica é lavada com ácidos diluídos, tais como H₂SO₄, HCl, H₃PO₄ etc.

Em cada uma dessas três etapas os produtos são convenientemente isolados por extração com solventes imiscíveis em água, como éteres tais como: Et₂O (dietil éter), *i*-Pr₂O (di-isopropil éter), *t*-BuMeO (*terc*-butilmetil éter) ou alcanos, tais como: pentano, hexano, heptano, ou hidrocarbonetos clorados tais como cloreto de metileno, de preferência com *t*-BuMeO. O produto pode ser purificado por destilação a vácuo a temperaturas apropriadas

(por exemplo 70-90°C para uma primeira etapa, 70-95°C para uma segunda etapa, e 55-80°C para uma terceira etapa) e 1 - 50 Pa (0,100 - 0,500 mbar).

Em uma quarta etapa, o composto ácido (*R*)-3-(*terc*-butildimetilsililóxi)-5-hexenoico (5), até agora ainda não isolado, é preparado por hidrólise de 3(*R*)-(terc-butildimetilsililóxi)-5-hexenoato de etila com um álcali em um solvente tal como MeOH. A reação pode ser executada a temperaturas entre 0°C a 80°C. De preferência a 40°C. A reação pode ser realizada em álcoois, THF, solventes de amida ou uma mistura desses solventes com água. De preferência em álcoois. A reação é realizada em questão de minutos ou horas, de preferência em 0,5 hora até 3 horas. A hidrólise do éster pode ser realizada com NaOH, KOH, LiOH, CsOH, Ca(OH)₂ ou Ba(OH)₂ como uma base. De preferência com KOH. Em seguida à hidrólise da pode ser realizada a acidificação no pH 2 com ácidos diluídos, tais como: HCl, H₂SO₄, H₃PO₄ etc. De preferência com HCl. Novamente a extração com éteres e alcanos conforme descrito acima, de preferência com *t*-BuMeO, é um método visível de isolamento.

Na quinta etapa o ácido (*R*)-3-(terc-butildimetilsililóxi)-5-hexenoico (5) é convertido por iodo a uma mistura de (4*R*, 6*S*)-4-(terc-butildimetilsililóxi)-6-(iodometil)-tetra-hidropiran-2-ona e (4*R*, 6*R*)-4-(terc-butildimetilsililóxi)-6-(iodometil)-tetra-hidropiran-2-ona (6a e 6b) como um sólido amarelo-pálido. Este sólido é recristalizado, de preferência muitas vezes, com *n*-pentano para se obter (4*S*, 6*S*)-4-(terc-butildimetilsililóxi)-6-(iodometil)-tetra-hidropiran-2-ona (99,3% de d.e.) (6a) como agulhas incolores em 43% de rendimento. Esta etapa simples introduz a quiralidade necessária nas moléculas. A reação pode ser realizada a temperaturas entre - 10°C até 10°C. De preferência a 0°C. Novamente pode ser empregada a extração com éteres e alcanos conforme acima, de preferência com *t*-BuMeO. O composto (4*R*, 6*S*)-4-(terc-butildimetilsililóxi)-6-(iodometil)-tetra-hidropiran-2-ona opticamente puro pode ser isolado por HPLC em escala industrial.

Diastereômeros (em um modalidade particular iniciando com uma razão de 6a: 6b = 4: 1) podem ser separados à temperatura ambiente em coluna de sílica de fase normal (PHENOMENEX 4,6 X 150 mm, D_p = 5

µm) empregando diferentes composições de hexano e *t*-BuMeO como uma fase móvel.

Composto opticamente puro significa excesso diastereomérico (d.e.) acima de 96%, de preferência acima de 99%, mais preferentemente
5 acima de 99,7% (99% de d.e. significará 99,5%/0,5% de proporção) conforme determinado por HPLC.

O composto opticamente puro (4*R*, 6*S*)-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-6-(iodometil)-tetra-hidropiran-2-ona também é alternativamente preparado a partir de (4*R*, 6*S*)-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-6-(clorometil)-tetra-hidropiran-2-
10 ona (VIa, X" = Cl) que pode ser obtido de (4*R*, 6*S*)-6-(clorometil)-tetra-hidropiran-2-ona. (4*R*, 6*S*)-6-(clorometil)-4-hidróxi-tetra-hidropiran-2-ona pode ser preparado enzimaticamente por uma reação de aldol tandem de operação única (one-pot) catalisada por uma deoxirribose-5-fosfato aldolase (DERA), seguido por uma etapa de oxidação química conforme descrito em
15 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101, 5788-5793. Um procedimento análogo pode ser aplicado se R₁ é um grupo protetor diferente da *terc*-butildimetilsilila exemplificada.

Na sexta etapa de reação, acetato de ((2*S*, 4*R*)-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-6-oxo-tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)metila (7) é preparado a partir de
20 (4*R*, 6*S*)-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-6-(iodometil)-tetra-hidropiran-2-ona. A reação pode ser realizada a temperaturas entre 0°C até 130°C. De preferência a 120°C. A reação pode ser realizada em solventes de amida selecionados de *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), *N*-metilpirrolidona (NMP), *N,N'*-dimetilpropilenoureia(DMPU) ou hexametilfosforotriamida (HMPA); sulfóxido de dimetila (DMSO) ou ácido acético (AcOH). De preferência em AcOH. A reação é realizada em até um dia, de preferência em 1 hora até 17 horas. A acilação (substituição de iodo) pode ser realizada com um reagente de acilação selecionado do grupo que consiste em NaOAc, KOAc, LiOAc, CsOAc, AgOAc, CuOAc, Ca(OAc)₂, Mg(OAc)₂ ou R₄NOAc
25 como um reagente nucleofílico. De preferência com LiOAc ou AgOAc. O isolamento do produto bruto com extração pode ser realizado com AcOEt, éteres e alcanos como acima, de preferência com *t*-BuMeO.
30

Na sétima etapa de reação, acetato de ((2*S*, 4*R*)-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-6-oxo-tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)metila (7) é desacetilado para formar (4*R*, 6*S*)-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-6-(iodometil)-tetra-hidropiran-2-ona (8). A reação pode prosseguir com hidróxidos alcalinos, mas o reagente mais seletivo é preferido. A desacetilação pode ser realizada também com enzimas: lipase pancreática de porcos, lipase MY, lipase PS, lipase AI, lipase candida e alcalase, ou reagentes selecionados do grupo que consiste em guanidinas e guanidinas/nitratos de guanidínio, HBF₄ x Et₂O/MeOH e BF₃x Et₂O/MeCN, DBU/MeOH, hidrazina/MeOH e hidrato de hidrazoína/THF, cianeto/MeOH, I₂/MeOH ou catalisadores de estanho como dímeros de hidróxido de dialquilcloroestânica tal como [t-Bu₂SnOH(Cl)]₂. Dímeros de hidróxidos de dialquilcloroestânica são preferidos e [t-Bu₂SnOH(Cl)]₂ é mais preferido. A reação usando [t-Bu₂-SnOH(Cl)]₂ pode ser realizada a temperaturas entre 0°C até 40°C. De preferência a 25°C. A reação pode ser realizada em álcoois tais como: MeOH, EtOH, *i*-PrOH ou em misturas desses álcoois com éteres tais como: THF, Et₂O, *i*-Pr₂O, *t*-BuMeO. Os 5-15% em mol de catalisador de estanho podem ser empregados para a reação de desacetilação. A reação é realizada em até um dia, de preferência 4-17 horas. O isolamento do produto pode ser realizado com cristalização. Para este propósito podem ser empregados alcanos ou éteres como acima, de preferência hexanos.

Na oitava etapa de reação, (2*R*, 4*S*)-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-6-oxo-tetra-hidro-2*H*-piran-2-carbaldeído (9) é formado a partir de (4*R*, 6*S*)-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-6-(hidroximetil)-tetra-hidropiran-2-ona (8) por uma oxidação apropriada, tal como oxidações mediadas por dimetilsulfóxido (oxidação de Swern: ligação DMSO-(COCl)₂, procedimento Pfitzner-Moffatt: ligação DMSO-diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), procedimento Parikh-Doering: (ligação DMSO-SO₃xPy), oxidações mediadas por *N*-oxoamônia ligação oxidante (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxila (TEMPO)), oxidações com composto de iodo hipervalente orgânico tal como Dess-Martin periodinano (DMP) ou ácido *o*-iodoxibenzoico (IBX ou SIBX), oxidações com oxidantes de cromo (VI) tais como reagente de Collins (CrO₃xPy₂), dicromato de piridínio (PDC) (ligação PDC ativada por peneiras moleculares 4Å), cloro-

cromato de piridínio (PCC), oxidações com derivados de manganês tais como MnO_2 e BaMnO_4 ou oxidações com perrutenato de tetra-*n*-propilamônio: $\text{Pr}_4\text{N}^+\text{RuO}_4^-$ (TPAP). As reações podem ser executadas a temperaturas entre 0 até 40°C (Dess - Martin periodinano e ligações ativadas por peneiras moleculares 4 Å) e - 80°C - 40°C (Swern). A reação pode ser realizada em CHCl_3 , CH_2Cl_2 , líquido iônico (IL) como tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazólio (BMIMBF_4) ou DMSO. A reação é realizada em 1-24 horas. O isolamento do produto bruto com extração pode ser executado com AcOEt, éteres ou alcanos como acima. De preferência com PhMe, MTBE ou AcOEt.

10 As condições de reação análogas podem ser aplicadas também a processos dentro do âmbito desta invenção em que R_1 é diferente de *t*-butildimetilsilila aqui empregada e R_2 é diferente do Et aqui empregado. Os tempos de reação das reações aqui descritas podem, portanto, ser modificados e, em geral, dependem das condições de reação, especialmente temperatura, solventes empregados e presença de quaisquer catalisadores.

15 O composto formado de fórmula geral IX pode ser empregado para sintetizar estatinas. As etapas de reação subsequentes diferirão, dependendo de em qual composto final ele será sintetizado.

20 A ligação de Wittig do composto de fórmula IX é realizada na presença de uma base forte, de preferência amida metálica ou silazano, mais preferentemente selecionado de um hexametildissilazano de sódio, hexametidissilazano de potássio, hexametidissilazano de lítio, di-isopropilamida de lítio, hidreto de sódio, butil-lítio ou reagentes de Grignard a temperaturas entre - 80°C e 40°C em um solvente orgânico ou uma mistura de solventes orgânicos, de preferência em tolueno ou uma mistura de outro solvente orgânico e tolueno ou tetra-hidrofurano, e um processo para compreender, ainda, mais um tratamento da reação, compreendendo as etapas de: concentração (opcional) de uma mistura de reação; acidificar uma mistura de reação na presença de água e extrair um produto em solvente orgânico i-

25

30 miscível em água; lavar (opcionalmente) uma solução de solvente orgânico de um produto com água, solução aquosa de um sal alcalino ou sal de amônio, e/ou solução aquosa de ácido mineral; (opcionalmente) lavar uma solu-

ção de solvente orgânico de um produto com uma mistura de água/solvente orgânico aprótico polar; (opcionalmente) secar uma solução com um agente de secagem; concentrar uma solução para obter resíduo, de preferência por evaporação; e purificar um resíduo por coluna cromatográfica em sílica.

5 No modalidade específico relativo à rosuvastatina, na etapa de reação subsequente (2*S*, 4*R*)-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-6-oxo-tetra-hidro-2*H*-piran-2-carbaldeído (9) é reagido sob condição de ligação de Wittig (na presença de uma base) com um haleto de ((4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(*N*-metilmetilsulfonamido)pirimidin-5-il)metil)trifenilfosfônio ou qualquer outro sal
 10 de ((4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(*N*-metilmetilsulfon-amido)pirimidin-5-il)metil)fosfônio ou alternativamente ((4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil (metilsulfonil)amino]-5-pirimidinil)metilfosfonato de di-*i*-propila ou qualquer outro éster de ((4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-5-pirimidinil)metilfosfonato para originar *N*-(5-((*E*)-2-((2*S*, 4*R*)-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-6-oxo-tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)vinil)-4-(4-fluorofenil)-6-isopropilpirimidin-2-
 15 il)-*N*-metilmetanossulfonamida (10). Como uma base de hexametildissilazano de lítio (LiHMDS), hexametildissilazano de potássio (KHMDS), hexametildisilazano de sódio (NAHMDS), di-isopropilamida de lítio (LDA), hidreto de sódio, butil-lítio ou reagentes de Grignard, de preferência hexametildissilazano de sódio podem ser empregados e a reação pode ser executada em éteres selecionados de THF, Et₂O, *i*-Pr₂O, *t*-BuMeO; alcanos selecionados de: pentanos, hexanos, heptanos, tolueno ou em mistura desses solventes. Os solventes preferidos são tolueno anidro e tetra-hidrofurano. A reação pode ser executada a temperaturas entre - 80°C até 40°C. De preferência 0 até
 20 30°C. A reação é realizada em 1-12 horas. O isolamento do produto bruto por extração pode ser executada com AcOEt, éteres ou alcanos como acima. De preferência com *t*-BuMeO.

O grupo protetor de silila pode ser removido e a lactona aberta para produzir um ácido livre de rovatatina ou seu sal, opcionalmente uma
 30 amina, que pode ser convertida em sal de hemicálcio.

A desproteção pode ser realizada a temperaturas entre 0°C até 80°C. De preferência a 25 ou 60°C, um solvente apropriado, de preferência

um solvente selecionado de álcoois, THF, acetonitrila, metiltetra-hidrofurano, dioxano, CH₂CH₂, mais preferentemente em álcool, THF, acetonitrila, metiltetra-hidrofurano, dioxano, CH₂Cl₂, mais preferentemente em álcoois e THF. Os reagentes de desproteção usuais podem ser usados, tais como fluoreto de amônio, FeCl₃, TMSCl/HF 2H₂O, cloroformiato de cloroetila (CEC), Ph₃PCH₂COMeBr. A abertura das lactonas ocorre de preferência em uma mistura 4: 1 até 2: 1 de THF/H₂O bem como um THF puro a temperaturas entre 20°C até 60°C com álcalis apropriados, tais como NaOH, KOH, amônia ou aminas. A hidrólise é realizada em 30 minutos (a 60°C) até 2 horas (a 20°C). Depois disto, a evaporação de solventes sob pressão reduzida pode ser realizada a temperaturas entre 10°C até 50°C, e sua conversão a sal de cálcio, de preferência por adição de Ca(OAc)₂ x H₂O, pode ser executada a temperaturas entre 0°C até 40°C, a adição podendo ser em uma porção ou em gotas de 5 até 60 minutos. Depois da adição da suspensão de Ca(OAc)₂ x H₂O pode-se agitar a temperaturas entre 0°C até 40°C, de 30 minutos até 2 horas.

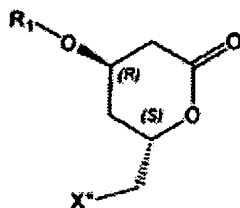
Para produzir outras estatinas, o (2*S*, 4*R*)-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-6-oxo-tetra-hidro-2*H*-piran-2-carbaldeído (9) é reagido sob uma condição análoga a ligação de Wittig com um reagente apropriado, seguido por hidrogenação quando necessário.

Estatina contendo nitrogênio, tal como atorvastatina, pode ser preparada de maneira análoga usando um composto de fórmula VIa em que X" é ciano por conversão em uma amina e ciclização com um derivado apropriado para produzir um intermediário, que pode ser convertido, com elaboração, na referida estatina contendo nitrogênio. Portanto (6a) pode ser convertida na presença de uma cianida em 2-((2*R*, 4*R*)-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-6-oxo-tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)acetonitrila seguido por redução do grupo ciano e subsequente condensação com ciclização do grupo amino com precursor apropriado para se obter a estatina contendo nitrogênio, de preferência derivado de atorvastatina.

Sumário dos aspectos da invenção é como se segue:

O primeiro aspecto principal de invenção é o processo para pre-

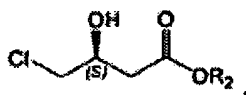
parar o composto de fórmula VIa



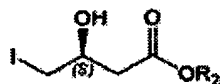
em que X'' é halo, de preferência iodo; e R₁ é um grupo protetor, de preferência silila ou benzila, [mais preferentemente selecionados de C₁-C₈-trialquilsilila opcionalmente substituída, C₁-C₈ dialquilarilsilila, C₁-C₈ alquildiarilsilila, em que alquilas podem ser as mesmas ou diferentes],

compreendendo as etapas de:

(opcionalmente) reagir 3(S)-hidróxi-4-clorobutirato de alquila de fórmula I,

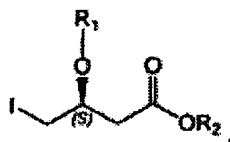


em que R₂ é uma C₁-C₈ alquila ou C₅-C₇ cicloalquila opcionalmente substituídas ou, alternativamente, -COOR₂ também pode formar uma amida de fórmula -CONR_aR_b, na qual R_a e R_b podem ser independentemente H, uma C₁-C₈ alquila ou C₅-C₇ cicloalquila opcionalmente substituídas, arila, ou junto com N podem formar um heterociclo com um iodo, para produzir um 3-(S)-hidróxi-4-iodobutirato de alquila de fórmula II



em que R₂ é como acima;

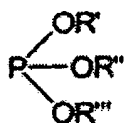
proteger o composto de fórmula II para originar um derivado protegido de fórmula III



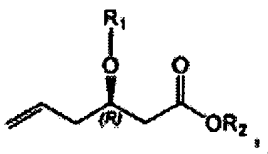
em que R₁ e R₂ são como acima;

reagir o composto de fórmula III com haleto de vinilmagnésio [de preferência cloreto de vinil magnésio] na presença de haleto de cobre (I) e derivado de

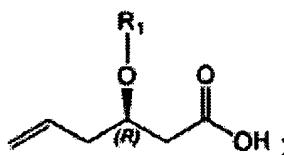
fosfito com fórmula:



em que cada um dos R', R'', e R''' são os mesmos ou diferentes C₁-C₄ alquila, C₅-C₇ cicloalquila, ou arila que podem ser opcionalmente substituídas para produzir um alceno de fórmula IV,



- em que hidrolizar R₁ e R₂ são como acima [de preferência com um álcali seguido de acidificação] o composto de fórmula IV para originar um composto de fórmula V, reagir um composto de fórmula V



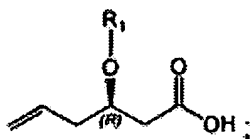
- em que R₁ é como acima, com uma fonte de halogênio [de preferência selecionado do grupo que consiste em: iodo, bromo, cloro, haletos ou oxohaletos de metal alcalino, haletos ou oxohaletos de metal alcalino-terroso, inter-halogênios, haloacetatos, N-iodossuccinimidas (NIS), N-bromossuccinimidas (NBS), tetrafluoroborato de bispiridinaiodônio e eletrófilos de halogênio hipervalentes] na presença de NaHOCO₃; e (opcionalmente) separar a mistura de diastereoisômeros obtidos na etapa anterior.

- Em um aspecto do composto de fórmula VIa é isolado em uma pureza ótica maior do que 99% de d.e. conforme determinado por HPLC.

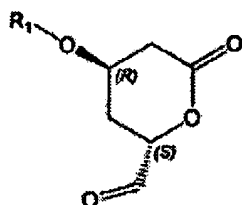
- Outro aspecto da invenção é o uso de um solvente selecionado do grupo que consiste em *t*-BuMeO, *i*-Pr₂O, pentano, hexano, heptano, ciclo-pentano, ciclo-hexano, AcOEt, cloreto de metileno, clorofórmio e sua(s) mistura(s) em quaisquer um dos processos descritos acima e uso de destilação a vácuo no processo de purificação dos compostos obtidos em quaisquer um dos processos conforme reivindicado acima.

Adicionalmente ao processo acima descrito para o composto VI, um segundo aspecto principal de nossa invenção ainda compreende a pre-

paração do composto de fórmula IX



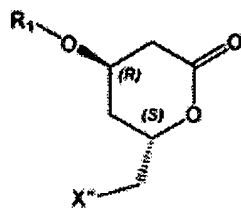
em que R_1 é conforme definido acima do composto de fórmula VIa



em que X'' é um halogênio, alquilsulfonila, ou arilsulfonila, e em que aqueles derivados de sulfonila podem ser preparados a partir de compostos halo por

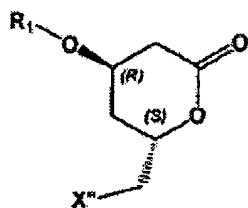
5 métodos convencionais.

Mais especificamente no processo já descrito, o composto de fórmula IX

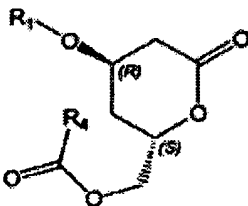


em que R_1 é conforme definido acima, é preparado pelo processo que compreende uma ou mais etapas selecionadas de g) converter o composto de

10 fórmula VIa

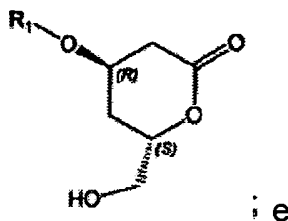


em que X'' é halo, alquilsulfonila, ou arilsulfonila no composto de fórmula VII

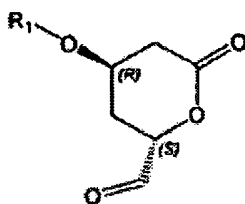


em que R_4 é C_1 - C_4 alquila (opcionalmente) substituída por; halo, alquila, arila, alquilóxi ou arilóxi

h) converter o composto de fórmula VII no composto de fórmula VIII



i) converter o composto de fórmula VIII por oxidação no composto de fórmula IX,



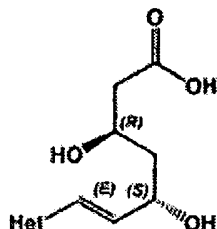
Aspectos específicos das respectivas etapas são que g) é realizado com um reagente de acilação selecionado do grupo que consiste em NaOAc, LiOAc, KOAc, CsOAc, AgOAc, CuOAc, Mg(OAc)₂, Ca(OAc)₂, R₄NOAc; h) é realizado por desacilação com um composto de organoestanho selecionado de óxido de dibutilestanho ou [t-Bu₂SnOH(Cl)]₂ ou por uma reação com uma enzima selecionada do grupo que consiste em lipase pancreática de porcos, lipase MY, lipase PS, lipase AI, lipase cândida, e alcalase, ou com um reagente selecionado do grupo que consiste em guanidina e guanidina/nitrato de guanidínio, HBF₄ x Et₂O/MeOH e BF₃x Et₂O/MeCN, DBU/MeOH, hidrazina / MeOH e hidrato de hidrazina/ THF, cianeto//MeOH, I₂/MeOH; i) é executado por uma reação de oxidação selecionada de:

15 oxidações mediadas por dimetilsulfóxido (oxidação de Swern: ligação DMSO-(COCl)₂, procedimento de Pfitzner-Moffatt: ligação de DMSO-diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), procedimento de Parikh-Doering: ligação de DMSO-SO₃x Py), oxidações mediadas por N-oxoamônio ligação oxidante (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxila (TEMPO), oxidações com composto de

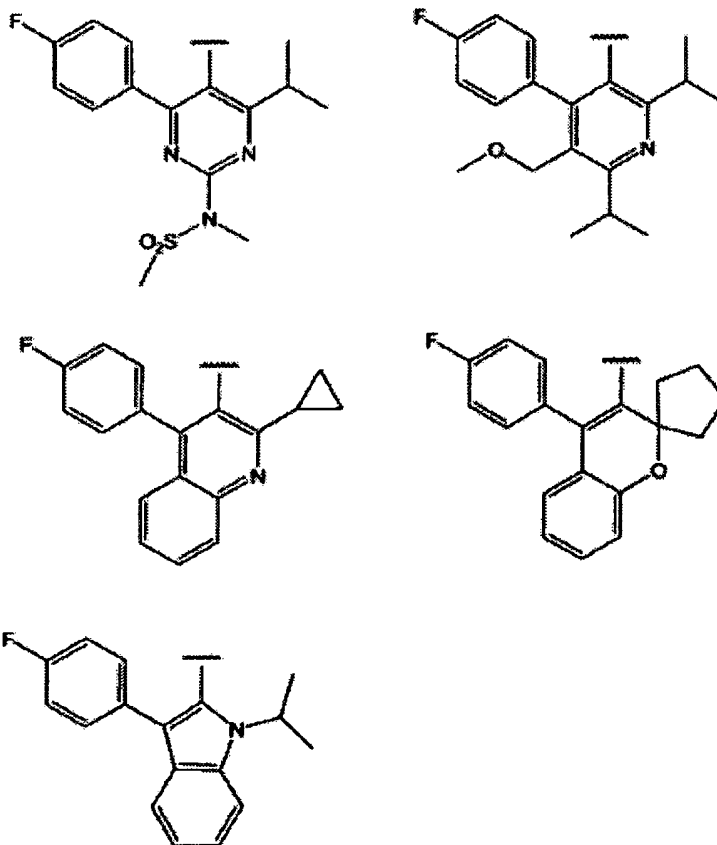
20 iodo hipervalente orgânico selecionado de Dess-Martin periodinano (DMP) e ácido o-iodóxibenzoico (IBX ou SIBX), oxidações com oxidantes de cromo (VI) selecionados do reagente de Collins (CrO₃x Py₂), dicromato de piridínio (PCD)(ligações de PDC peneiras moleculares ativadas 4 Å), cloroformiato de piridínio (PCC), oxidações com derivados de manganês selecionados de

MnO₂ e BaMnO₄ ou oxidações com perrutenato de tetra-n-propilamônio: Pr₄N⁺RuO₄⁻ (TPAP).

Ainda um outro aspecto da invenção é um processo para a preparação de um composto de fórmula:

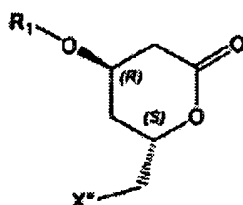


- 5 ou um seu sal, amida ou lactona,
em que Het é selecionado do grupo que consiste em:



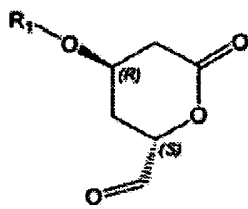
compreendendo:

a preparação de um intermediário de fórmula VIa

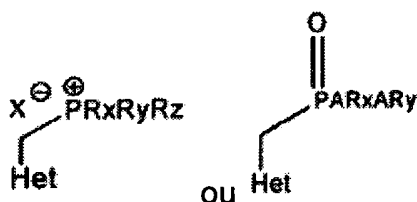


na qual R_1 e X'' são conforme definido acima,
 pelo processo que é o primeiro principal aspecto da invenção conforme descrito acima

preparar o intermediário de fórmula IX



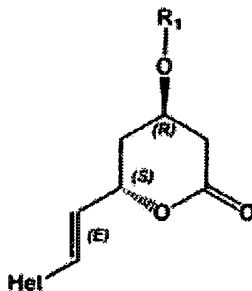
- 5 na qual R_1 é conforme definido acima
 a partir do intermediário de fórmula VIa pelo processo que é o segundo aspecto principal desta invenção conforme descrito acima; e
 reagir o intermediário de fórmula IX com o composto de fórmula



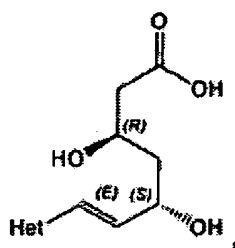
em que A pode ser uma ligação ou O,

- 10 e em que R_x , R_y , e R_z são os mesmos ou diferentes e são selecionados de C_1 - C_8 alquila ou C_3 - C_6 cicloalquila ou C_1 - C_8 -alquenila ou C_5 - C_6 cicloalquenila ou arila opcionalmente substituídas,
 X^- é um ânion [de preferência haleto ou alcenoato]
 e Het é conforme definido acima, e

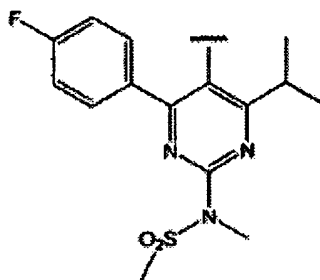
- 15 opcionalmente compreendendo uma ou mais etapas subsequentes, nas quais o composto de fórmula X



em que R_1 e Het são conforme definidos acima,
 é transformado em um composto de fórmula XI

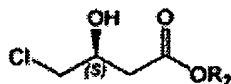


na qual R_1 e Het são conforme definidos acima, ou um seu sal, amida ou lactona. De preferência Het é uma estrutura principal heterocíclica de rosuvastatina com a fórmula

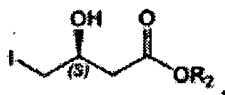


5 Outro aspecto específico desta invenção é um processo para a preparação de rosuvastatina, caracterizado pelo fato de compreender as etapas:

(opcionalmente) reagir alquil 3(S)-hidróxi-4-clorobutirato de fórmula I,

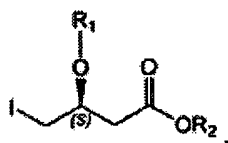


em que R_2 é uma C_1C_8 -alquila ou C_5C_7 cicloalquila opcionalmente substituídas, ou, alternativamente $-COOR_2$ também pode formar uma amida de fórmula $-CONR_aR_b$, em que R_a e R_b podem ser independentemente H, uma C_1C_8 alquila ou C_5C_7 cicloalquila, arila opcionalmente substituídas, ou podem junto com N formar um heterociclo com um iodo para originar um 3(S)-hidróxi-4-iodobutirato de alquila de fórmula II



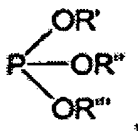
em que R_2 é conforme acima;

15 (opcionalmente) proteger o composto de fórmula II para originar um derivado protegido de fórmula III,

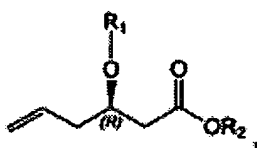


em que R_1 e R_2 são conforme definidos acima;

reagir o composto de fórmula III com haleto de vinilmagnésio na presença de haleto de cobre (I) e derivado de fosfito com a fórmula:

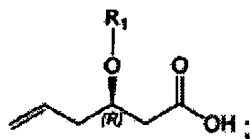


- 5 em que cada um dos R' , R'' , e R''' são os mesmos ou diferentes C_1 - C_4 -alquila, C_5 - C_7 cicloalquila, ou arila que podem ser opcionalmente substituídas, para originar um alceno de fórmula IV

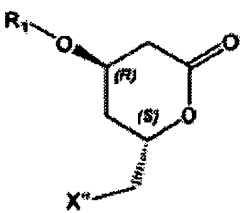


em que R_1 e R_2 são conforme definidos acima;

hidrolizar o composto de fórmula IV para originar o composto de fórmula V

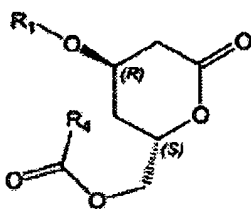


- 10 reagir o composto de fórmula V, em que R_1 é conforme acima, com uma fonte de halogênio na presença de NaHCO_3 para originar o composto de fórmula VI; (opcionalmente) separar a mistura de diastereoisômeros obtidos na etapa anterior para obter o composto de fórmula VIa



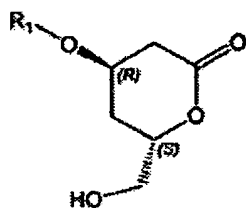
em que X'' é halo e R^1 é conforme definido acima;

converter o composto de fórmula VIa no composto de fórmula VII,



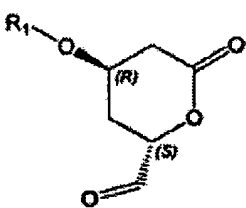
- 15 em que R_1 e R_2 são conforme definidos acima e R_4 é selecionado de C_1 - C_4 alquila (opcionalmente substituída por halo ou alcóxi ou arilóxi);

converter o composto da fórmula VII no composto da fórmula VIII



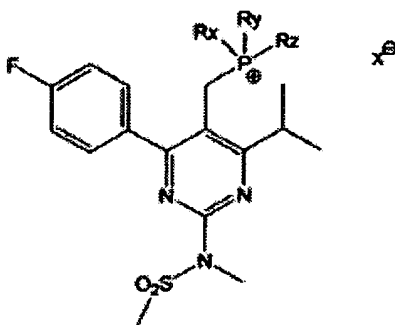
em que R_1 é como definido acima;

converter o composto de fórmula VIII por oxidação no composto de fórmula IX,



5 em que R_1 é conforme acima;

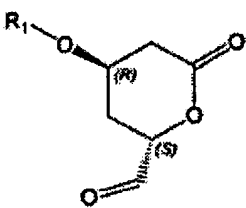
reagir o referido composto de fórmula IX com o composto de fórmula



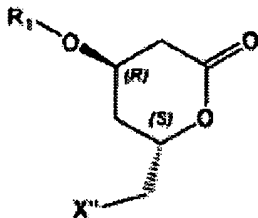
na qual R_x , R_y e R_z são os mesmos ou diferentes e são selecionados opcionalmente de C_1 - C_8 alquila ou C_3 - C_6 - cicloalquila ou C_1 - C_8 alquenila ou C_5 - C_6 cicloalquenila ou arila, opcionalmente substituídas,

10 X^- é um ânion; [de preferência haleto ou alcanoato] e remover o grupo protetor R_1 opcionalmente purificando e converter o composto obtido em sal de cálcio.

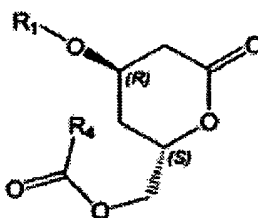
Aspecto da invenção é também o uso, para a síntese de estatinas, de um intermediário XI



caracterizado pelo fato de que ele foi preparado a partir de intermediários da fórmula VIa

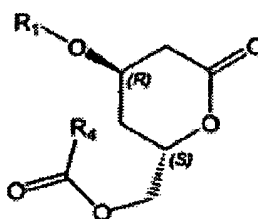


em que X' é halo, arilsulfonila ou alquilsulfonila e R₁ é um grupo protetor, e também uso para a síntese de estatinas de um intermediário de fórmula



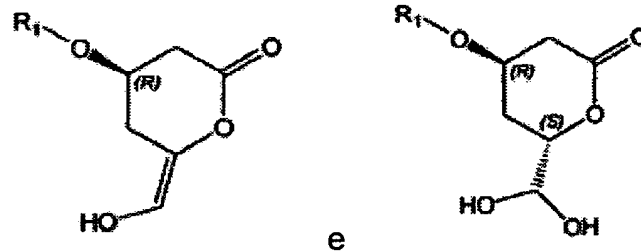
- 5 em que R₁ é uma C₁-C₈-trialquilsilila, C₁-C₈-dialquilarilsilila, C₁-C₈ alquildiarilsilila opcionalmente substituídas, em que alquilas podem ser as mesmas ou diferentes e R₄ é C₁-C₄ alquila (opcionalmente substituídas por halo, alquila, arila, alquila óxi ou aril óxi).

Novos compostos de fórmula:



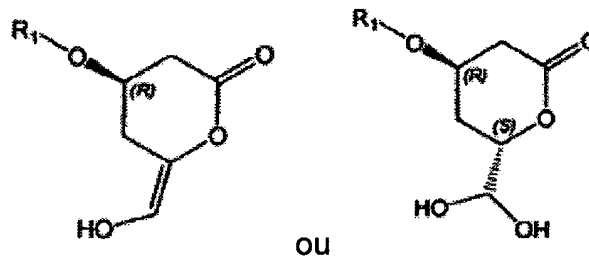
- 10 em que R₁ é uma C₁-C₈ trialquilsilila, C₁-C₈ dialquilarilsilila, C₁-C₈ alquildiarilsilila, em que alquilas e arilas podem ser as mesmas ou diferentes e R₄ é C₁-C₄ alquila (opcionalmente substituída por halo, alquila, arila, alquila óxi ou aril óxi) também são aspectos da invenção bem como seu uso como intermediários na síntese de estatinas, de preferência rosuvastatina, de preferência R₄ é CH₃, C(CH₃)₃, CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CF₃, CH₂OCH₃, CH₂OCH₂Ph, CH₂OCH₂Ph, CH₂Ph, CHPh₂, CH₂CH₂Ph, CH=CHCH₂CH₃ e CH₂CH₂(C=O)CH₃, mais preferentemente R₁ é t-butildimetilsilila e R₄ é CH₃.

Aspectos da invenção são também compostos de fórmula [e seu uso para a síntese de estatinas, de preferência rosuvastatina]

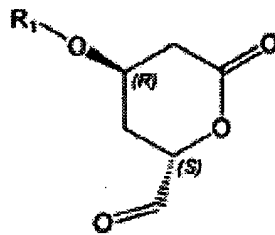


em que R_1 é uma C_1 - C_8 trialkilsilila, C_1 - C_8 dialquilarilsilila, C_1 - C_8 alquildiarilsilila opcionalmente substituídas, em que alquilas e arilas podem ser as mesmas ou diferentes, de preferência em que R_1 é t-butildimetilsilila.

Relativo a isto existe também um processo para conversão do composto de fórmula

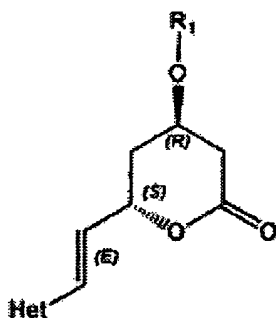


no composto de fórmula

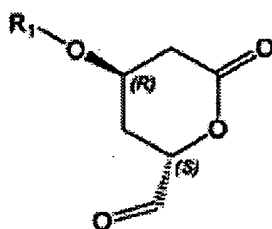


caracterizado pela dissolução em clorofórmio, diclorometano, hexano ou tolueno, de preferência tolueno, de preferência por mais do que 24 horas, mais preferentemente mais do que 150 horas.

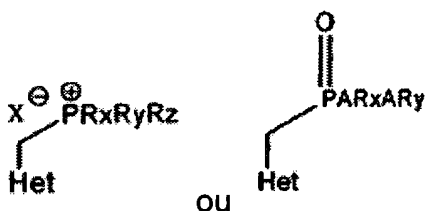
O aspecto mais específico da invenção é um processo para a preparação de um composto de fórmula X



compreendendo a reação de Wittig na qual o composto de fórmula IX



é reagido com um composto de fórmula



em que A pode ser uma ligação ou O

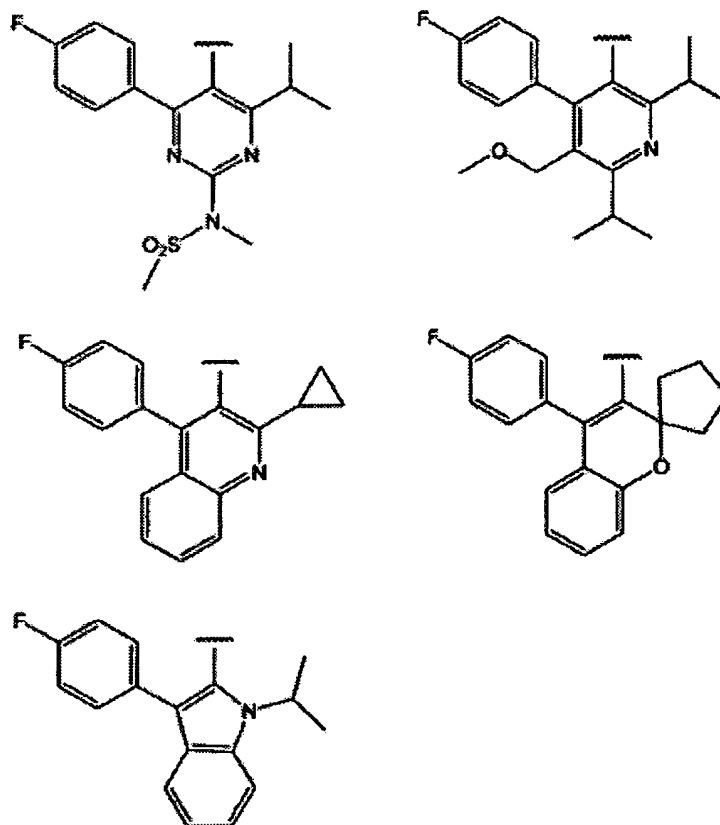
- 5 e em que R_x , R_y e R_z são os mesmos ou diferentes e são selecionados de (C_1-C_8) alquila, ou C_3-C_6 cicloalquila, ou C_1-C_8 alquenila, ou C_5-C_6 cicloalquenila, ou arila, opcionalmente substituídas,

R_1 é um grupo protetor,

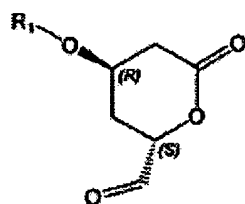
X é um ânion, e Het é selecionado de modo que ele forma uma estrutura principal heterocíclica de uma estatina,

- 10 caracterizado pelo fato de que a reação é realizada em solvente selecionado do grupo que consiste em clorofórmio ou diclorometano, ou hexano, e de preferência tolueno.

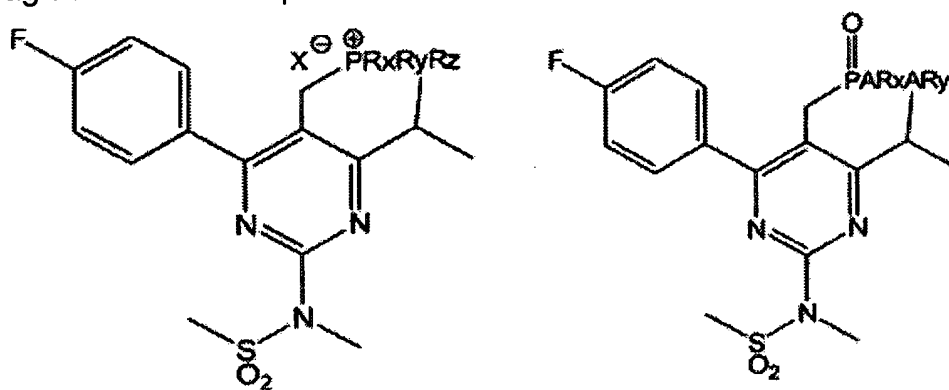
De preferência Het é selecionado do grupo que consiste em:



Outro aspecto específico da invenção é um processo para a preparação de rosuvastatina compreendendo a reação de Wittig na qual o composto de fórmula IX



é reagido com um composto de fórmula



ou

- 5 em que A pode ser uma ligação ou O
e em que R_x , R_y , e R_z são os mesmos ou diferentes e são selecionados de

C₁-C₈-alquila ou C₃-C₆ cicloalquila ou C₁-C₈ alquenila ou C₅-C₆ cicloalquenila ou arila, opcionalmente substituídas,

R₁ é um grupo protetor,

X é um ânion, e Het é selecionado de modo que ele forma uma cadeia prin-

5 cipal heterocíclica de uma estatina,

caracterizado pelo fato de que a reação é realizada em tolueno.

A reação de Wittig conforme descrita acima é especificamente caracterizada pelo fato de que o composto de fórmula IX é dissolvido em tolueno pelo menos 6 horas antes da reação e/ou que ele é executado na
10 presença de uma base forte a temperaturas entre -80°C e 40°C, de preferência 0°C até 40°C, mais preferentemente 10°C até 35°C. De preferência uma base forte é selecionada do grupo de amidas metálicas ou silazanos, hidretos metálicos, alquil lítio, ou aril lítio, mais preferentemente de: hexametildissilazano de lítio, hexametildissilazano de sódio, hexametildissilazano de
15 potássio, di-isopropilamida de lítio, hidreto de sódio, butil-lítio ou reagentes de Grignard.

Em um aspecto da invenção o processo descrito acima compreende ainda um tratamento da mistura de reação, compreendendo a seguinte sequência de etapas:

20 (opcionalmente) concentrar a mistura de reação;

acidificar uma mistura de reação na presença de água e extrair um produto em um solvente orgânico imiscível em água;

(opcionalmente) lavar uma solução de solvente orgânico de um produto com água, solução aquosa de um sal alcalino ou sal de amônio,
25 e/ou solução aquosa de ácido mineral;

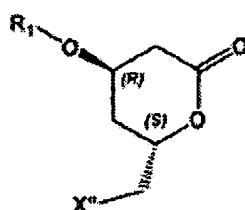
(opcionalmente) lavar uma solução de solvente orgânico de um produto com uma mistura de água/solvente orgânico polar aprótico;

(opcionalmente) secar uma solução com um agente de secagem;

30 concentrar uma solução para obter um resíduo, de preferência por evaporação; e purificar um resíduo.

Aspecto específico da invenção são as estatinas selecionadas

do grupo que compreende rosuvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pitavastatina, berbastatina, atorvastatina ou seus análogos, caracterizado pelo fato de que ela é preparada pelo processo conforme descrito aqui, e uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacologicamente aceitável e uma estatina selecionada de rosuvastatina cálcio, fluvastatina cálcio, atorvastatina cálcio preparados pelo processo usando o intermediário VIa



em que X'' é halo e R₁ é um grupo protetor.

Os vários modalidades da invenção são apresentados nos seguintes exemplos,

10 Exemplo 1: 3(S)-hidróxi-4-iodobutirato de etila (2)



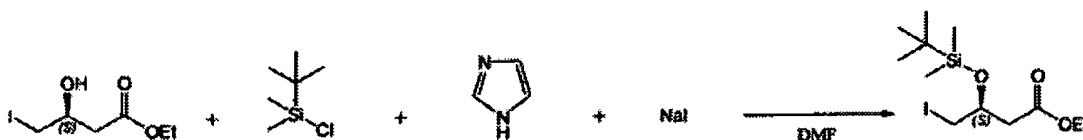
A uma solução de 3(S)-hidróxi-clorobutirato de etila (1) (639,0 g, 3,84 mols) em acetona seca (7,7 l) é adicionado NaI anidro (2300 g, 15,34 mols). A mistura é agitada vigorosamente a 58-60°C por 120 horas sob atmosfera de argônio. A acetona é destilada sob pressão reduzida a 40-60°C.

15 O resíduo é diluído com água (5,75 l) seguido pela adição de solução de Na₂S₂O₃ saturada (1,53 l) e *t*-BuMeO (2,3 l). A mistura é agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 30 minutos. Depois a camada orgânica é separada e a fase aquosa é extraída adicionalmente com *t*-BuMeO (2 x 1,15 l). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água (800 ml) e secas (MgSO₄). Evaporação do solvente sob pressão reduzida (2 kPa (20 mbar)) a 40°C obteve 949,9 g (96%) de 3(S)-hidróxi-4-iodobutirato de etila (2) como um óleo amarelo (pureza GC a 85,9%). Um produto com pureza GC de 98-99% pode ser obtido por destilação a vácuo (73-89°C a (18-33 Pa (0,180 - 0,330 mbar)) do produto bruto. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,34 (dd, J = 10,3 e 5,2 Hz, 1H), 3,28 (dd, J =

25

10,3 e 5,7 Hz, 1H), 3,21 (br s, 1H), 2,67 (dd, $J = 16,5$ e $4,3$ Hz, 1H), 2,58 (dd, $J = 16,5$ e $7,9$ Hz, 1H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171,7, 67,4, 61,0, 40,7, 14,1, 12,0.

Exemplo 2: 3(S)-(terc-butildimetilsililóxi)-4-iodobutirato de etila (3)

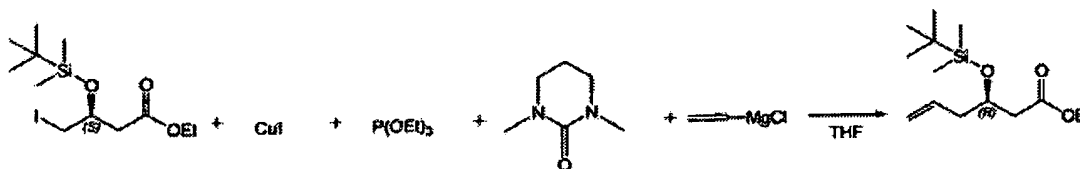


5 A uma solução de imidazol (252,3 g, 7,36 mols) em DMF seco (7,6 l) são adicionados 3(S)-hidróxi-4-iodobutirato de etila (2) (949,6 g, 3,68 mols, pureza GC a 85,9%) e NaI anidro (1106 g, 7,36 mols) sob atmosfera de argônio à temperatura ambiente. A suspensão é resfriada a 0°C e *terc*-butil(cloro)dimetilsilano (838 g, 5,56 mols) é adicionado em porções. A mistu-

10 ra de reação é agitada a 0°C por 1,5 hora, seguido por agitação por 15,5 horas de 0°C à temperatura ambiente. Depois a mistura é resfriada até 0°C e H_2O (4,2 l) é adicionado. Depois de 2 horas de agitação uma quantidade adicional de H_2O (6,2 l) e solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0,5 l) são adicionados. O produto é extraído com *t*-BuMeO. As camadas orgânicas combinadas

15 são lavadas com água e secas (MgSO_4). Éter é removido completamente sob pressão reduzida (2 kPa (20 mbar)) a 60°C para produzir um resíduo oleoso amarelo. O resíduo é purificado ainda com destilação a vácuo ($80\text{--}89^\circ\text{C}$ a (15-31 Pa (0,150 - 0,310 mbar)) para originar 1193,5 g (97%) de 4(S)-(terc-butilmethylsililóxi)-4-iodobutirato de etila (3) como um óleo amarelo-pálido (pureza GC 96,1%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4,13 (qd, $J = 7,2$ e 2,1 Hz, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,28 (dd, $J = 10,2$ e $4,2$ Hz, 1H), 3,24 (dd, $J = 10,2$ e $6,0$ Hz, 1H), 2,66 (dd, $J = 15,3$ e $4,8$ Hz, 1H), 2,51 (dd, $J = 15,3$ e $7,2$ Hz, 1H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,05 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170,8, 68,3, 42,5, 25,6, 17,9, 14,1, 12,9, - 4,6, - 5,0.

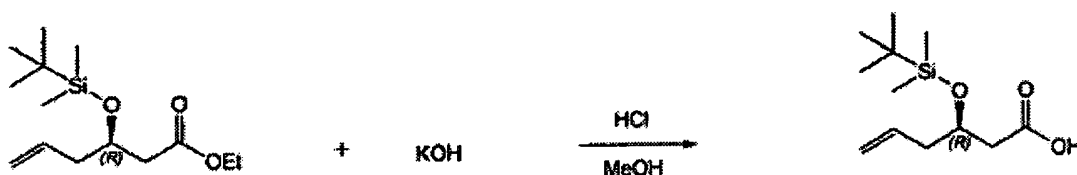
25 **Exemplo 3:** 3(R)-(tercdimetilsililóxi)-5-hexenoato de etila (4)



A uma suspensão de CuI (83,64 g, 437,0 mmols) em THF seco (875 ml) adiciona-se sob atmosfera de argônio, a - 44 até - 31°C em 15 minutos sob vigorosa agitação, cloreto de vinilmagnésio (1,9 M em THF, 460,0 ml, 874,0 mmols). A lama escura resultante é agitada por 15 minutos, e DM-
 5 PU (112 g, 874,0 mmols) é adicionado a - 42°C em uma porção seguido pela adição em gotas (5 minutos) de P(OEt)₃ (160,1 ml, 874,0 mmols) a - 40°C. A mistura resultante é agitada por 30 minutos e uma solução de THF (220 ml) de (S)-etil 3-(*terc*-butildimetilsililóxi)-4-iodobutirato (3) (162,7g, 437,0 mmols) é adicionada a - 40 até - 36°C em 15 minutos. A agitação é continuada por 1
 10 hora a - 40 até - 35°C antes de permitir que a mistura se aquecesse a 11°C por um período de 3,5 horas. A reação é imersa a - 2°C (NH₄Cl saturado, 1,0 l) e agitada a 10°C por 30 minutos. O produto é extraído com *i*-Pr₂O ou *t*-BuMeO. Evaporação parcial do solvente sob pressão reduzida produz uma solução amarela que é lavada com H₂SO₄ a 0,1 M, água e seca (MgSO₄).
 15 Éter é removido completamente sob pressão reduzida (1,5 kPa (15 mbar)) a 80°C para produzir um resíduo oleoso amarelo. Este resíduo é purificado ainda mais por destilação a vacuo (64-72°C a 10-44 Pa (0,10 - 0,44 mbar)) para produzir 80,8 g (67,8%) de 3(*R*) (*terc*-butildimetilsililóxi)-5-hexenoato de etila (4) como um óleo incolor (pureza GC a 96%).

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5,81 (ddt, *J* = 17,8 e 9,6 e 7,2 Hz, 1H), 5,11- 5,03 (m, 2H), 4,21 (quint., *J* = 6,8, 1H), 4,12 (qt, *J* = 7,1 e 1,5 Hz, 2H), 2,43 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,43 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,31-2,25 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,04 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171,7, 134,1, 117, 6, 68,9, 60,2, 42,1, 42,1, 25,7, 17,9, 14,1, - 4,6,
 25 -5,0.

Exemplo 4: Ácido (*R*)-3-(*terc*-butildimetilsililóxi)-5-hexenoico (5)



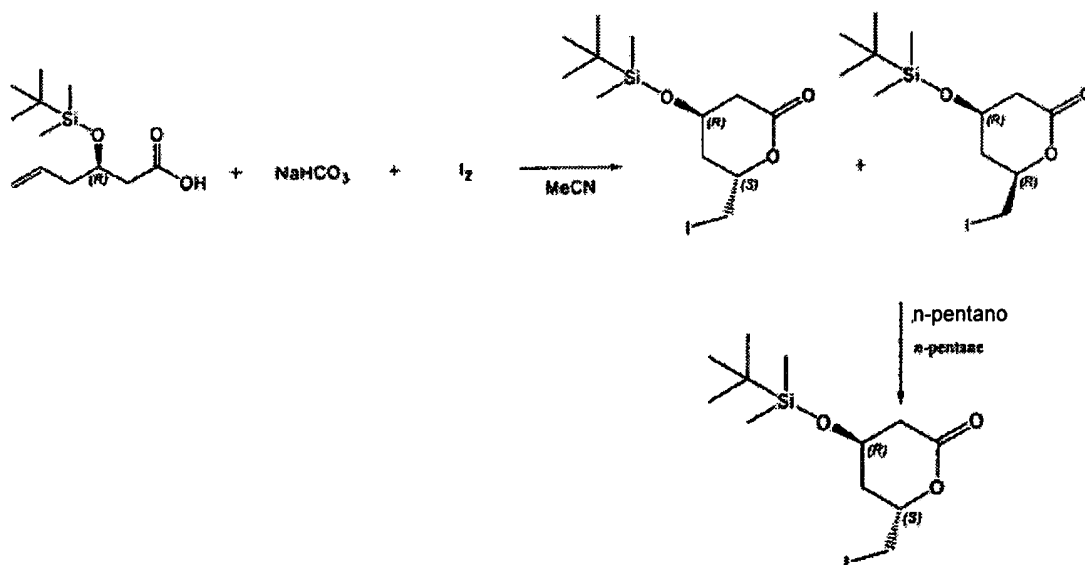
A uma solução de 3(*R*)-(*terc*-butildimetilsililóxi)-5-hexenoato de etila (4) (80,60 g, 295,8 mmols) em MeOH (500 ml) é adicionada a uma so-

lução de KOH a 40% (150 ml). A mistura é agitada por 2 horas a 40°C. Depois a mistura é resfriada até a temperatura ambiente e MeOH é removido sob pressão reduzida ((2 kPa (20 mbar)) a 42°C. O sólido marrom obtido é dissolvido em H₂O (700 ml). A solução é lavada com *t*-BuMeO (1 x 340 ml + 5 3 x 215 ml) e depois acidificado com HCl a 4N (222 ml) ao pH = 2. O óleo amarelo que é separado da água é extraído em *t*-BuMeO (6 x 110 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e secas (MgSO₄). Éter é removido completamente sob pressão reduzida (1,5 kPa (15 mbar)) a 40°C para originar um resíduo oleoso laranja-avermelhado (68,2 g, 94,3%).

10 Este resíduo é filtrado duas vezes através de um chumaço fino de sílica usando *t*-BuMeO como solvente para obter ácido (*R*)-3-(*tert*-butildimetilsililóxi)-5-hexenoico (5) (67,1 g, 93%) como um óleo amarelo (pureza GC 97,3%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 11,03 (br s, 1H), 5,80 (ddt, *J* = 17,8, 9,5 e 7,2 Hz, 1H), 5,80 (ddt, *J* = 17,8, 9,5 e 7,2 Hz, 1H), 5,13-5,11 (m, 1H),

15 5,08 - 5,06 (m, 1H), 4,20 (quint., *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,54 (dd, *J* = 15,1 e 5,1 Hz, 1H), 2,46 (dd, *J* = 15,1 e 7,1 Hz, 1H), 2,33-2,28 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,07 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 178,1, 133,8, 118, 1, 68,8, 42,0, 41,8, 25,7, 17,9, 4,5, -5,0.

Exemplo 5: (4*R*, 6*S*) - 4 (*tert*-butildimetilsililóxi)-6-(iodometil)-tetra-hidropiran-20 2-ona (6a)



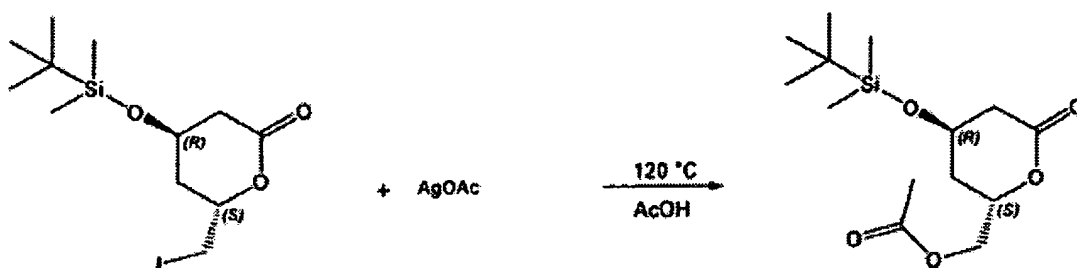
A uma solução de ácido (*R*) - 3 (*tert*-butildimetilsililóxi)-5-

hexenoico (5) (68,00 g, 278,2 mmols) em MeCN seco (950 ml) é adicionado NaHCO₃ anidro (708,3 g, 8,347 mols) à temperatura ambiente. A suspensão agitada é resfriada a 0°C. Depois iodo (212,9 g, 834,7 mmols) é adicionado para a suspensão agitada vigorosamente em uma porção. A mistura de reação é agitada a 0°C por 4 horas seguido pela adição de *t*-BuMeO ou *i*-Pr₂O (410 ml) e solução saturada de Na₂S₂O₃ (820 ml). A camada orgânica é separada e a fase aquosa foi extraída adicionalmente com ¹BuMeO ou *i*-Pr₂O (5 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas são secas (MgSO₄). solventes são removidos substancialmente sob pressão reduzida (2 kPa (20 mbar)) a 40°C para produzir um resíduo oleoso laranja. Este resíduo é dissolvido em *t*-BuMeO ou *i*-Pr₂O (200 ml) e a solução é lavada adicionalmente com solução de Na₂S₂O₃ saturada (2 x 100 ml) e água (2 x 100 ml). A camada orgânica é seca (MgSO₄). O solvente é removido completamente sob pressão reduzida (2 kPa (20 mbar)) a 50°C para produzir um resíduo oleoso amarelo (99,96 g, 97%) que se solidifica a temperaturas abaixo de 10°C para preparar uma mistura de 77: 23 de (4R, 6S) - 4 (*terc*-butildimetilsililóxi)-6-(iodometil)-tetra-hidropiran-2-ona (6a) e (4R, 6S) - 4 (*terc*-butil-dimetilsililóxi)-6-(iodometil)-tetra-hidropiran-2-ona (6b) como um sólido amarelo-pálido. A mistura bruta é dissolvida na fase móvel (hexano e *t*-BuMeO) e à temperatura ambiente sucessivamente injetada para HPLC usando fase normal de coluna de sílica (PHENOMENEX 4,6 x 150 mm, d_p = 5 µm) e eluído a condições isocráticas. Fração ativa (pico total) da etapa preparatória é coletada e a análise no mesmo sistema mostrou 97% em área de (6a) e 0,15% de (6b), com algumas outras impurezas.

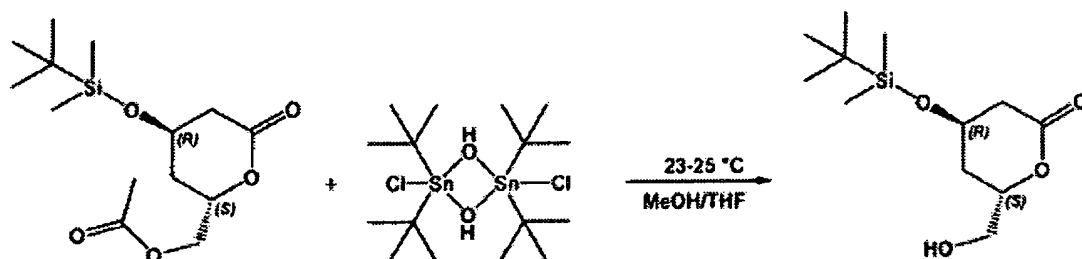
Alternativamente à purificação cromatográfica este sólido é recristalizado sete vezes a partir de *n*-pentano para se obter 43,6 g (42,6%) de (4R, 6S) - 4 (*terc*-butildimetilsililóxi)-6-(iodometil)-tetra-hidropiran-2-ona (6a) (d.e. a 99,3%, HPLC) como agulhas incolores. M.p. = 64°C (pico DSC). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,60 (ddt, 1H, *J* = 11,3, 5,0, 3,2 Hz, 6-H_{ax}), 4,35 (br quin, 1H, *J* = 3,5 Hz, 4-H_{eq}), 3,40 (d, 2H, *J* = 5,0 Hz, CH₂), 2,59 (d, 2H, *J* = 3,5 Hz, 3-CH₂), 2,10 (dddd, 1H, *J* = 13,9, 3,9, 3,2, 1,7 Hz, 5-H_{eq}), 1,76 (ddd, 1H, *J* = 13,7 e 11,3, 2,1 Hz, 5-H_{ax}), 0,89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0,09 (s, 6H),

Si(CH₃)₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169,0, 73,9, 63, 38,7, 36,2, 25,5, 17,7, 8,6, -5,1, -5,1.

Exemplo 6: Acetato de ((2*S*, 4*R*)-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-6-oxo-tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)metila

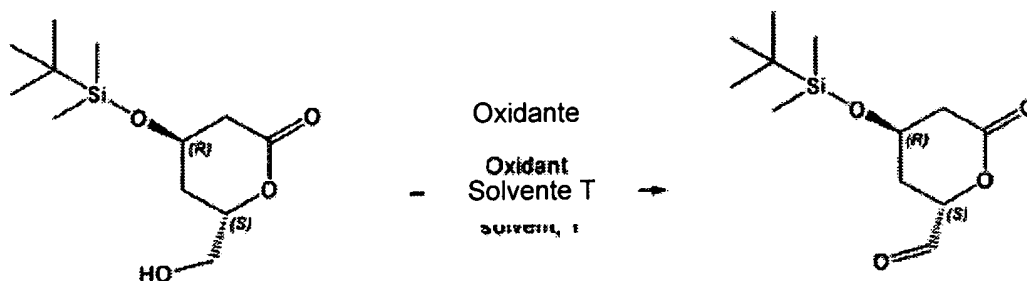


- 5 À solução de (4*R*, 6*S*) - 4 (*terc*-butildimetilsililóxi)-6-(iodometil)-tetra-hidropiran-2-ona (6a) (40,00 g, 108,0 mols) em AcOH (660 ml) adiciona-se AgOAc (20,03 g, 118,8 mmols). A mistura resultante é então aquecida a 125°C por 6 horas. A mistura de reação é filtrada através de meio filtrante de diatomita (Celite®). O produto filtrado obtido é evaporado para se obter o
- 10 resíduo. A este resíduo são adicionados EtOAc (500 ml) e água (600 ml). A camada orgânica é separada e a camada aquosa é lavada novamente com EtOAc (5 x 150 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água (4 x 300 ml), salmoura (5 x 300 ml) e secas em MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para se obter 30,28 g (92,6%) de acetato de ((2*S*, 4*R*)-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-6-oxo-tetra-hidro-2*H*-piran-2-il) metila (7) como um óleo amarelo (HPLC pureza 98%), ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,93 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,30 (dd, *J* = 12 Hz, *J* = 3 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J* = 12 Hz, *J* = 5 Hz, 1H), 2,62 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,84-1,80 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,09, 0,09 (2s, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ
- 15 170,4, 169,1, 73,3, 65,5, 63,0, 38,9, 32,2, 20,5, 17,7, - 5,1, - 5,2.
- 20 **Exemplo 7:** (4*R*, 6*S*) - 4 (*terc*-butildimetilsililóxi)-6-(hidroximetil)-tetra-hidropiran-2-ona (8)



(Acetato de (2S, 4R)-4-(*tert*-butildimetilsililóxi)-6-oxo-tetra-hidro-2H-piran-2-il)metila (7) (8,36 g, 27,64 mmols) e [t-Bu₂SnOH(Cl)]₂ (1,577 g, 2,764 mmols) são dissolvidos em mistura de MeOH/THF (280 ml). A mistura de reação é agitada a 23-25°C por 27 horas. Depois o solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo remanescente é purificado por cromatografia por sílica-gel (eluição com mistura de *t*-BuMeO/hexano) para obter um produto bruto como um sólido branco (5,59 g, 78%). A recristalização de *n*-hexano obtém (3,90 g, 54%) de (4R,6S)-4-(*tert*-butildimetilsililóxi)-6-(hidroximetil)-tetra-hidro-piran-2-ona (8) como agulhas brancas. P. f. = 102°C (pico DSC). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,80 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,91 (dd, *J* = 12 Hz, *J* = 3 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 12 Hz, *J* = 5 Hz, 1H), 2,60 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 2,31 (bs, 1H), 1,97-1,75 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,09, 0,08 (2s, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 170,1, 76,8, 64,7, 63,4, 39,2, 31,9, 25,6, 17,9, -4,9, -5,0.

Exemplo 8: (2S, 4R) - 4 (*tert*-butildimetilsililóxi)-6-tetra-hidro-2H-piran-2-carbaldeído (9)



a) Dess - Martin periodinano ou SIBX, CH₂Cl₂, ou BMIMBF t.a.

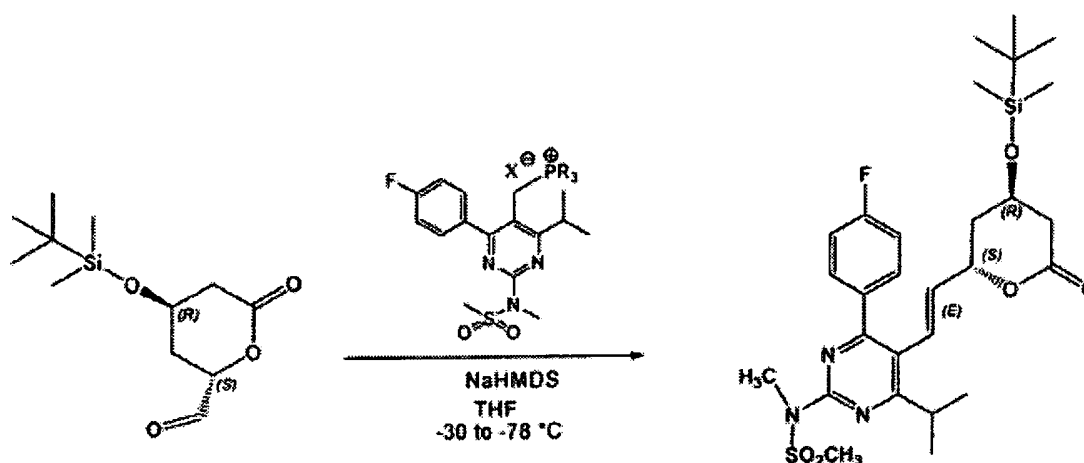
ou c) oxidação de Swern, - 30 até - 80°C

Uma mistura de (4R, 6S)-4-(*tert*-butildimetilsililóxi)-6-(hidroximetil)-tetra-hidropiran-2-ona (8) (150 mg, 0,58 mmol) e periodinano Dess-Martin

(380 mg, 0,86 mmol) em CH_2Cl_2 (15 ml) é agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura é diluída com *t*-BuMeO (20 ml), lavada com solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solução saturada de NaHCO_3 , seca (MgSO_4) e concentrada para originar 130 mg (87%) de (2*S*, 4*R*)-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-6-oxo-tetra-hidro-2*H*-piran-2-carbaldeído bruto (9) que é usado na próxima etapa sem maior purificação. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9,82 (s, 1H), 5,09 (dd, $J = 11$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 2,67 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 199,4, 168,0 79,2, 62,9, 39,6, 31,4, 25,6, 17,9, - 4,9. A forma de hidrato de (9) tem o seguinte espectro RMN: ^1H RMN (300 MHz, THF-d_8): δ 5,27 (d, $J = 6$ Hz, 1H, OH), 5,19 (d, $J = 6$ Hz, 1H, OH), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,44-4,38 (m, 2H), 2,58 (dd, $J = 17$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H), 2,44-2,36 (m, 1H), 1,92-1,87 (M, 2H), 0,91 (S, 9H), 0,10 (S, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, THF-d_8): δ 168,7, 91,7, 79,0, 65,1, 40,3, 31,0, 26,2, 18,7, - 4,8, - 4,8.

Exemplo 9: N-(5-((*E*)-2-((2*S*, 4*R*)-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-6-oxo-tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)vinil)-4-(4-fluorofenil)-6-isopropilpirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida (10)

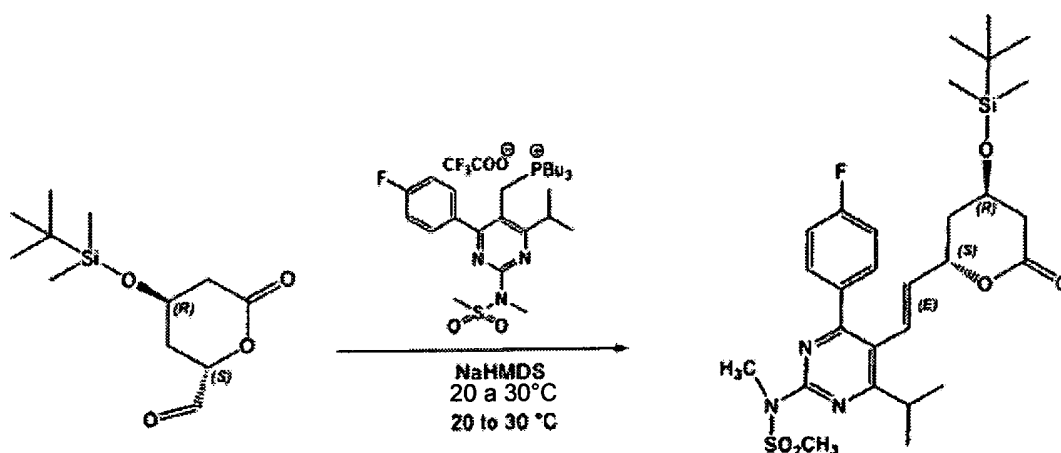
Exemplo a)



A uma suspensão fria (-30°C) agitada de brometo de ((4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metilmetilsulfonamido)pirimidin-5-il)metil)trifenil-fosfônio (376 mg, 0,55 mmol) em tetra-hidrofurano seco (10 ml) é adicionado hexametildissilazano de lítio em THF (0,42 ml de 1,33 M, 0,55 mmol). A mistura de reação é agitada por 30 min, resfriada a - 78°C, e tratada com uma

solução de (2*S*, 4*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililóxi)-6-oxo-tetra-hidro-2*H*-piran-2-carbaldeído (9)(1330 mg, 0,50 mmol) em 5 ml de tetrahidrofurano. Após 60 min, a solução é aquecida à temperatura ambiente, agitada por 10 min, e tratada com solução saturada de cloreto de amônio. A fase aquosa é extraída com *t*-BuMeO (2 x 10 ml), e as camadas orgânicas combinadas são secas e concentradas. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com mistura de *t*-BuMeO/hexano) para originar 190 mg (65%) de *N*-(5-((*E*)-2-((2*S*,4*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililóxi)-6-oxo-tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)vinil)-4-(4-fluorofenil)-6-isopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetanossulfonamida (10) como um sólido amorfo branco.

Exemplo b)

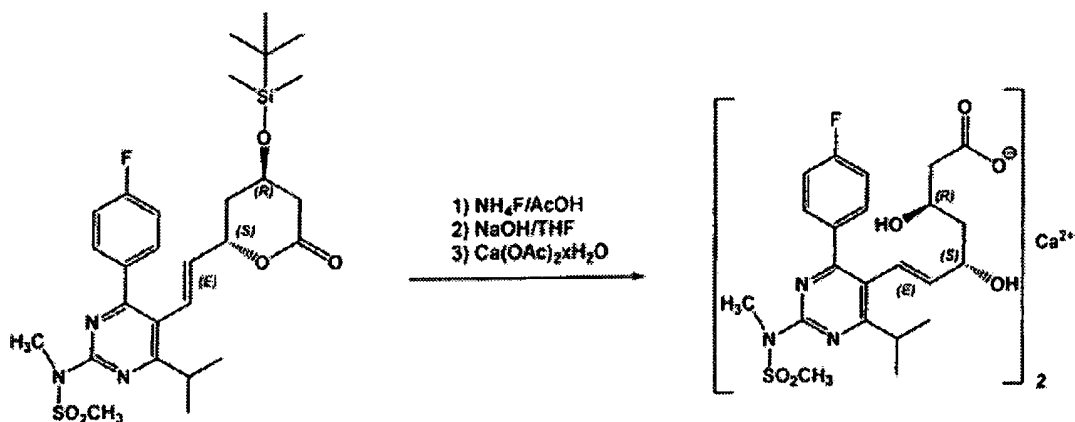


A uma suspensão agitada de 2,2,2-trifluór-acetato de ((4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(*N*-metilmetil-sulfonamido)pirimidin-5-il)metil)tributilfosfônio (260 mg, 0,4 mmol) à temperatura ambiente em tolueno seco (4 ml) é adicionado hexametildissilazano de sódio em tolueno (0,67 ml de 0,6 M, 0,4 mmol) em porções por 10 minutos. A mistura de reação é agitada por 60 minutos e tratada à temperatura ambiente com uma solução de (2*S*, 4*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililóxi)-6-oxo-tetra-hidro-2*H*-piran-2-carbaldeído (9) (105 mg, 0,40 mmol) em 13 ml de tolueno seco. Após 24 horas de agitação à temperatura ambiente a solução é tratada com solução de cloreto de amônio saturada ou água. A fase aquosa é extraída com *t*-BuMeO (2 x 10 ml) e as camadas orgânicas combinadas são secas e concentradas. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel (eluição com mistura de *t*-

BuMeO/hexano) para originar 104 mg (45%) de *N*-(5-((*E*)-2-((2*S*, 4*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililóxi)-6-oxo-tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)vinil)-4-(4-fluorofenil)-6-isopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetanossulfonamida (10) como um sólido branco amorfo.

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,62 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 5$ Hz, 2H), 7,09 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 6,69 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 1$ Hz, 1H), 5,49 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 5,22-5,16 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,32 (septet, 1H), 2,61-2,59 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 0,87 (s, 9H), 0,07, 0,06 (2s, 6H). ^{13}C RMN (75
- 10 MHz, CDCl_3): δ 174,9, 169,5, 163,5, 163,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 250$ Hz), 157,4, 134,7, 134,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 8$ Hz), 125,3, 120,5, 115,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 22$ Hz), 75,3, 63,2, 42,3, 39,2, 36,2, 33,0, 32,1, 25,5, 21,5, 17,8, -5,0, -5,0.

Exemplo 10: Sal de cálcio de (3*R*, 5*S*, *E*)-7-(4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(*N*-metilmetilsulfonamido)pirimidin-5-il)-3,5-di-hidróxi-hept-6-enoico (11)



- 15 A uma solução agitada de *N*-(5-((*E*)-2-((2*S*, 4*R*)-4-(*tert*-butildimetilsililóxi)-6-oxo-tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)vinil)-4-(4-fluorofenil)-6-isopropilpirimidin-2-il)-*N*-metilmetanossulfonamida (10) (190 mg, 0,33 mmol) em 3 ml de tetra-hidrofurano anidro adiciona-se uma solução de fluoreto de amônio (73 mg, 1,97 mmol)/ AcOH (2 ml) em THF. A mistura de reação é aquecida a
- 20 60°C, agitada por 5 horas, tratada com 3 ml de solução de cloreto de amônio aquosa, e extraída diversas vezes com *t*-BuMeO. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secas e concentradas. O resíduo é dissolvido em 3 ml de uma mistura de THF/ H_2O 4:1. A solução clara é aquecida a 30°C e NaOH a 8,0 M (0,044 ml, 0,35 mmol) é adicionado em porções. A

mistura de reação é agitada a 30°C por 2 horas resultando em uma solução amarelo-clara. Depois THF é removido completamente sob pressão reduzida (2 kPa (20 mbar)) a 40°C. A solução de água remanescente é diluída com H₂O até 1,5 ml e lavada com AcOEt (2 x 1 ml). Depois da separação da ca-

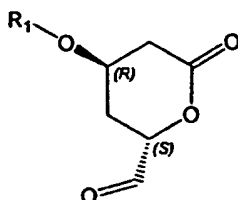
5 mada orgânica a fase aquosa é destilada sob pressão reduzida (2 kPa (20 mbar)) a 40°C para remover completamente AcOEt dissolvido. A solução clara remanescente de rosuvastinato de sódio (1,3 ml) é diluída com H₂O a 1,5 ml e aquecida a 40°C. A uma solução vigorosamente agitada de rosu-

10 vastinato de sódio é adicionada gota a gota Ca(OAc)₂ x H₂O (44 mg, 0,25 mmol em 0,3 ml de H₂O) por 5 minutos a 40°C para precipitar rosuvastatina de cálcio. Depois da adição completa, a suspensão é agitada ainda por 30 minutos a 40°C. O precipitado branco é filtrado. Depois o sólido branco úmido é suspenso em H₂O (1 ml) e vigorosamente agitado por 1 hora a 20°C. O precipitado não-dissolvido é coletado por filtração, lavado com H₂O (1 ml) e

15 seco a vácuo a 40°C para originar 143 mg (87%) de sal de rosuvastatina de cálcio (11) como um pó branco.

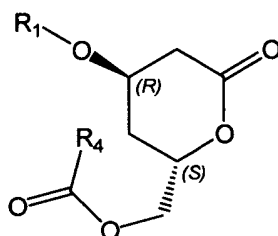
REIVINDICAÇÕES

1. Processo, caracterizado pelo fato de que compreende o preparo do composto de fórmula IX:



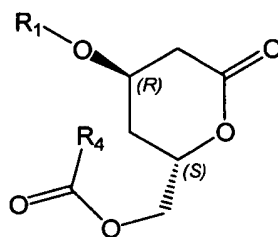
em que R₁ é um grupo de proteção

5 a partir do composto de fórmula VII:

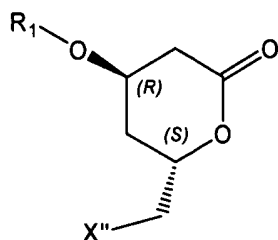


em que R₄ é alquila C₁-C₄ (opcionalmente substituída por halo, alquila, arila, alquilóxi, ou arilóxi).

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula VII:

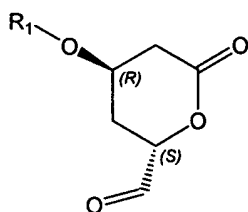


10 é preparado a partir de compostos de fórmula VIa



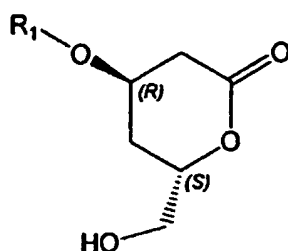
em que X'' é halo, alquilsulfonila, ou arilsulfonila.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula IX:



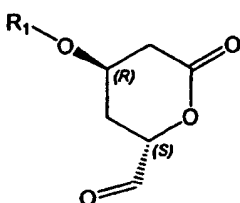
em que R_1 é como definido acima, é preparado pelo processo compreendendo uma ou mais etapas selecionadas a partir de

a) converter o composto de fórmula **VII** em um composto de fórmula **VIII**:



; e

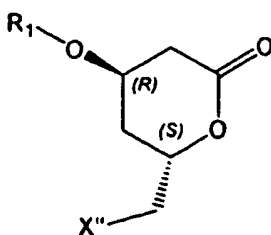
5 b) converter o composto de fórmula **VIII** através da oxidação em um composto de fórmula **IX**:



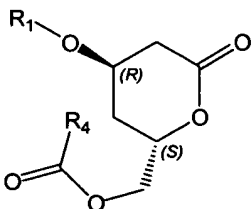
4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que compreende ainda as etapas de:

10 a) opcionalmente converter o composto de fórmula **Via**, na qual X'' é uma alquilsulfonila, ou arilsulfonila em um composto de fórmula **Via**, na qual X'' é um halo; e

b) converter o composto de fórmula **Via**

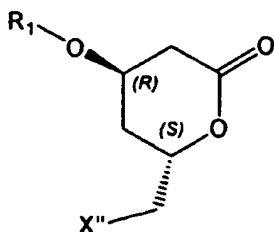


em que X'' é halo, alquilsulfonila, ou arilsulfonila em um composto de fórmula VII



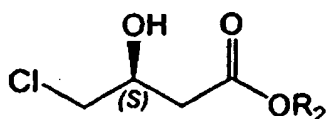
em que R₄ é alquila C₁-C₄ (opcionalmente substituída por halo, alquila, arila, alquilóxi, ou arilóxi).

- 5 5. Processo de acordo com as reivindicações 2 e 4, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula VIa:



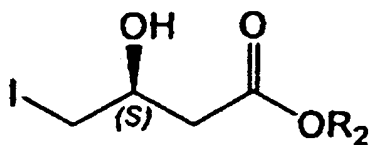
em que X'' é halo e R₁ é um grupo protetor, é preparado através das seguintes etapas:

- 10 a) (opcionalmente) reagir 3(S)-hidróxi-4-clorobutirato de alquila de fórmula I:



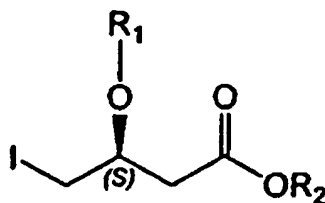
- 15 em que R₂ é uma C₁-C₈-alquila ou C₅-C₇-cicloalquila opcionalmente substituída ou, alternativamente -COOR₂ pode também formar uma amida de fórmula -CONR_aR_b, em que R_a e R_b podem independentemente ser H, C₁-C₈-alquila ou C₅-C₇-cicloalquila opcionalmente substituída, arila ou podem juntamente com o N formar um heterociclo,

com um iodeto para fornecer um 3(S)-hidróxi-4-iodobutirato de alquila de fórmula II:



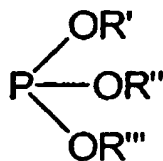
em que R_2 é como definido acima;

b) proteger o composto de fórmula II para fornecer um derivado protegido de fórmula III:



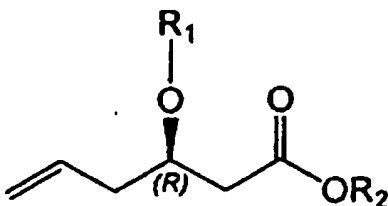
em que R_1 e R_2 são como definidos acima;

5 c) reagir o composto de fórmula III com haleto de vinilmagnésio na presença de derivado de haleto e fosfito de cobre (I) com fórmula:

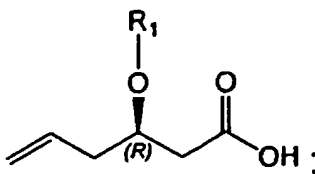


em que cada um de R' , R'' e R''' são iguais ou diferentes e são C_1 - C_4 -alquila, C_5 - C_7 -cicloalquila, ou arila, que podem ser opcionalmente substituídas,

10 para fornecer um alqueno de fórmula IV, em que R_1 e R_2 são como definidos acima;



d) hidrolisar o composto de fórmula IV para fornecer o composto de fórmula V:



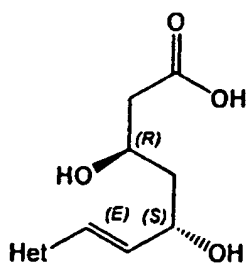
e) reagir o composto de fórmula V, em que R₁ é como definido acima, com uma fonte de halogênio na presença de NaHCO₃; e

f) (opcionalmente) separar a mistura de diastereoisômeros obtida na etapa anterior.

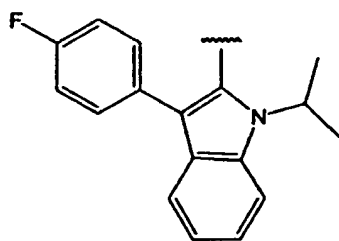
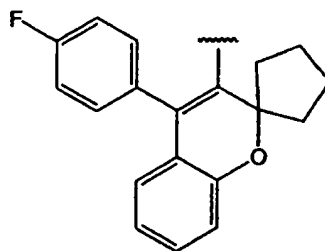
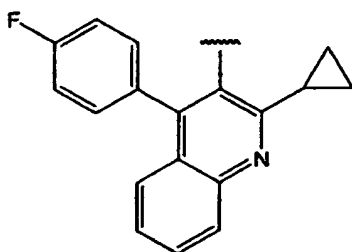
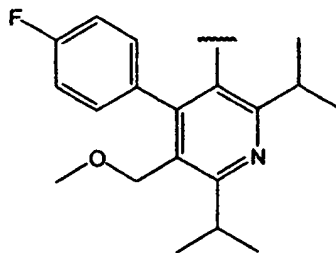
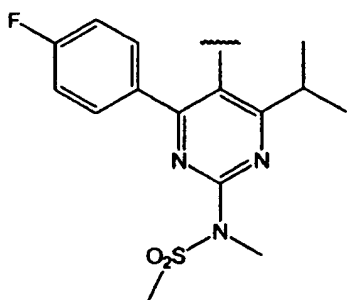
5 6. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a etapa b) é realizada com um reagente de acilação selecionado do grupo consistindo em NaOAc, LiOAc, KOAc, CsOAc, AgOAc, CuOAc, Mg(OAc)₂, Ca(OAc)₂, R₄NOAc.

10 7. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a etapa a) é realizada por desacilação com um composto organostânico selecionado do óxido de dibutilestanho ou [t-Bu₂SnOH(Cl)]₂ ou por uma reação com uma enzima selecionada do grupo consistindo em Lipase Pancreática suína, Lipase MY, Lipase PS, Lipase AI, Lipase de Candida e Alcalase, ou com um reagente selecionado do grupo consistindo em
15 guanidina e nitrato de guanidina/guanidínio, HBF₄×Et₂O/MeOH e BF₃×Et₂O/MeCN, DBU/MeOH, hidrazina/MeOH e hidrato de hidrazina /THF, cianeto/MeOH, I₂/MeOH e/ou em que a etapa b) é realizada por uma reação de oxidação selecionada de: dimetilsulfóxido-oxidações mediadas (oxidação de Swern: par DMSO-(COCl)₂, processo Pfitzner-Moffatt: par DMSO-diciclo-
20 hexilcarbodi-imida (DCC), processo Parikh-Doering: par DMSO-SO₃×Py), N-oxoamônio-oxidações mediadas (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxila (TEMPO)-par oxidante, oxidações com composto orgânico de iodo hipervalente selecionado de Dess-Martin periodinano (DMP) e ácido o-iodoxibenzoico (IBX ou SIBX), oxidações com cromo (VI) oxidantes selecionados de reagen-
25 te de Collins (CrO₃×Py₂), dicromato de piridina (PDC) (par molecular ativado PDC peneiras 4Å), clorocromato de piridina (PCC), oxidações com derivados de manganês selecionados de MnO₂ e BaMnO₄ ou oxidações com perrutinato de tetra-n-propilamônio: Pr₄N⁺RuO₄⁻(TPAP).

8. Processo para preparação de um composto da fórmula:

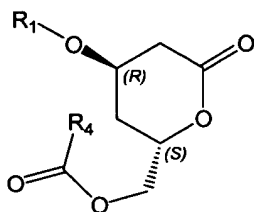


ou um sal, amida ou lactona do mesmo,
em que Het é selecionado a partir do grupo consistindo em:



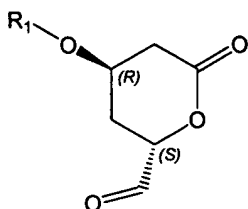
o referido processo sendo caracterizado pelo fato de que compreende:

a) preparar um intermediário de fórmula VII:



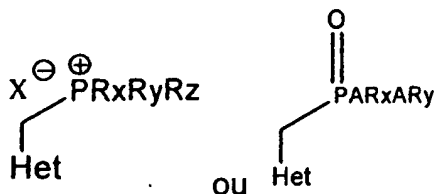
em que R_4 é C1-C4 alquila (opcionalmente substituída por halo, alquila, arila, alquilóxi, ou arilóxi) e

b) preparar o intermediário da fórmula IX:



em que R_1 é um grupo protetor a partir do intermediário da fórmula VII e

5 c) reagir os intermediários de fórmula IX com o composto de fórmula:



em que A pode ser uma ligação ou O,

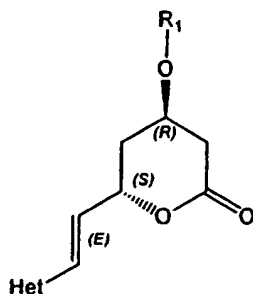
e em que R_x , R_y e R_z são os mesmos ou diferentes e são selecionados a partir de C₁-C₈-alquila ou C₃-C₆-cicloalquila ou C₁-C₈-alquenila ou
10 C₅-C₆-cicloalquenila ou arila opcionalmente substituídas,

X^- é um ânion

e Het é como definido acima, e

opcionalmente compreendendo uma ou mais etapas subsequentes,

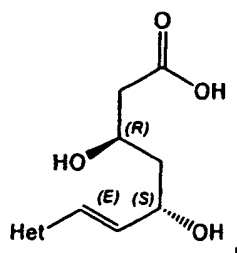
nas quais o composto de fórmula X:



15

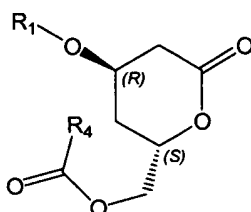
na qual R_1 e Het são como definidos acima,

é transformado em um composto de fórmula XI:

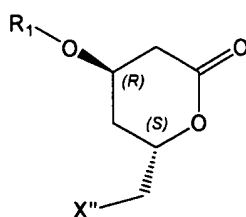


em que R_1 e Het são como definidos acima,
ou um sal, amida ou lactona do mesmo.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula VII:



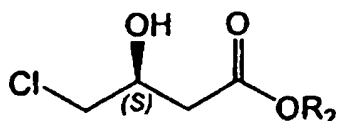
5 é preparado a partir de compostos de fórmula VIa



em que X'' é um halogênio, alquilsulfonila ou arilsulfonila.

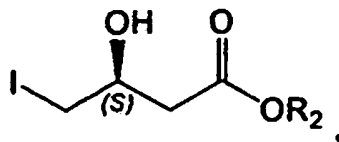
10. Processo para preparação de rosuvastatina, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

a) (opcionalmente) reagir 3(S)-hidróxi-4-clorobutirato de alquila de fórmula I:



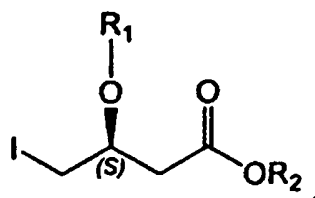
em que R_2 é uma C_1 - C_8 -alquila ou C_5 - C_7 -cicloalquila opcionalmente substituída, ou alternativamente $-COOR_2$ pode também formar uma amida de fórmula $-CONR_aR_b$, em que R_a e R_b podem independentemente ser H, uma C_1 - C_8 -alquila ou C_5 - C_7 -cicloalquila opcionalmente substituída, arila, ou podem juntamente com o N formar um heterociclo,

com um iodeto para fornecer um 3(S)-hidróxi-4-iodobutirato de alquila de fórmula II:



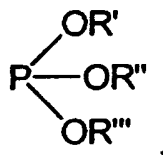
em que R_2 é como definido acima;

- 5 b) (opcionalmente) proteger o composto de fórmula II para fornecer um derivado protegido de fórmula III:

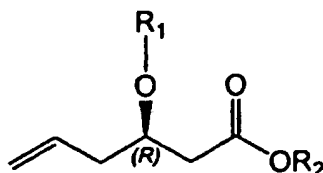


em que R_1 e R_2 são como definidos acima;

- c) reagir o composto de fórmula III com haleto de vinilmagnésio na presença de derivado de haleto e fosfito de cobre(I) com a fórmula:

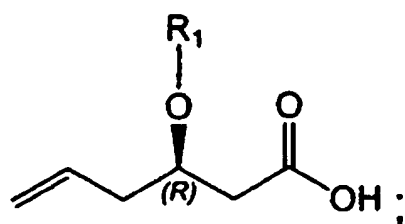


- 10 em que cada um de R' , R'' e R''' são iguais ou diferentes e são C_1 - C_4 -alquila, C_5 - C_7 -cicloalquila ou arila, que podem ser opcionalmente substituídas para fornecer um alqueno de fórmula IV:



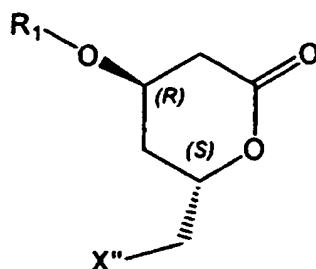
em que R_1 e R_2 são como definidos acima;

- d) hidrolisar o composto de fórmula IV para fornecer o composto de fórmula V:



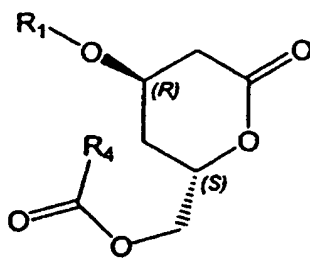
e) reagir o composto de fórmula V, em que R_1 é como definido acima, com uma fonte de halogênio na presença de NaHCO_3 para fornecer um composto de fórmula VI;

f) (opcionalmente) separar a mistura de diastereoisômeros obtida na etapa anterior para obter um composto de fórmula VIa:



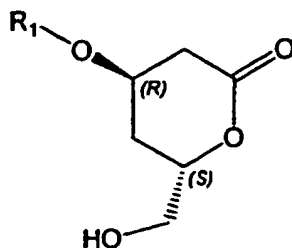
em que X'' é halogênio e R_1 é como definido acima;

g) converter o composto de fórmula VIa em um composto de fórmula VII:



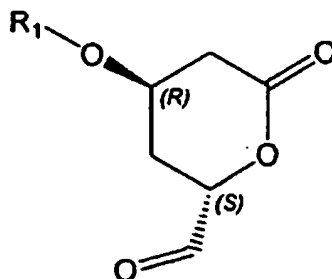
em que R_1 é como definido acima e R_4 é selecionado a partir de alquila C_1 - C_4 (opcionalmente substituída por halo ou alcóxi ou arilóxi);

h) converter o composto de fórmula VII no composto de fórmula VIII:



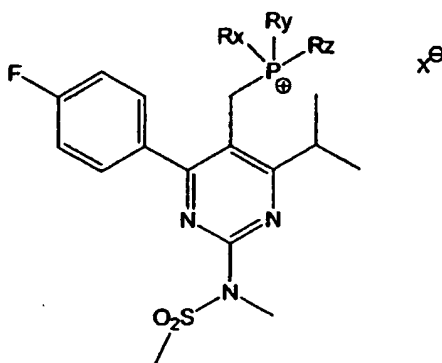
em que R_1 é como definido acima;

i) converter o composto de fórmula VIII por oxidação no composto de fórmula IX:



em que R_1 é como definido acima

5 j) reagir o referido composto de fórmula IX com o composto de fórmula:

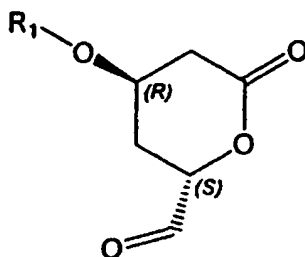


em que R_x , R_y , e R_z são os mesmos ou diferentes e são selecionados a partir de C_1 - C_8 -alquila ou C_3 - C_6 -cicloalquila ou C_1 - C_8 -alquenila ou C_5 - C_6 -cicloalquenila ou arila opcionalmente substituída, X^- é um ânion; e

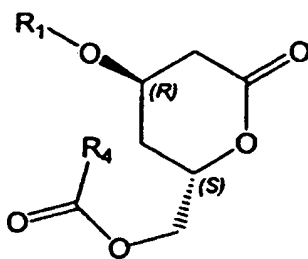
10 k) remover o grupo protetor R_1 , opcionalmente purificando e convertendo o composto obtido em sal de cálcio.

11. Processo de acordo as reivindicações 9 e 11, caracterizado pelo fato de que o ânion X^- é um haleto ou alcanoato.

12. Uso de um intermediário XI:

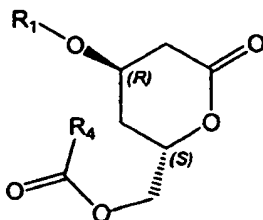


o qual foi preparado a partir de um intermediário de fórmula VII:



em que R_4 é selecionado a partir de alquila C_1-C_4 (opcionalmente substituída por halo ou alcóxi ou arilóxi); caracterizado pelo fato de que é na síntese de estatinas.

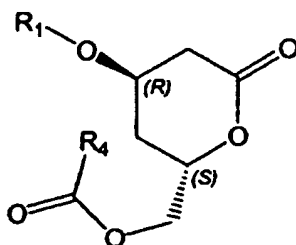
5 13. Uso de um intermediário de fórmula:



em que R_1 é C_1-C_8 -trialquilsilila, C_1-C_8 -dialquilarilsilila, C_1-C_8 -alquildiarilsilila, opcionalmente substituídas, em que alquilas podem ser as mesmas ou diferentes e R_4 é alquila C_1-C_4 (opcionalmente substituída por halo, alquila, arila, alquilóxi, ou arilóxi), caracterizado pelo fato de que é na síntese de estatinas.

10

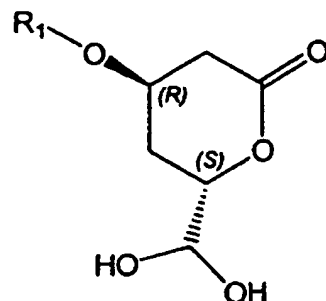
14. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



em que R_1 é C_1-C_8 -trialquilsilila, C_1-C_8 -dialquilarilsilila, C_1-C_8 -alquildiarilsilila, opcionalmente substituídas, em que alquilas e arilas podem ser as mesmas ou diferentes e R_4 é C_1-C_4 -alquila (opcionalmente substituída por halo, alquila, arila, alquilóxi, ou arilóxi).

15

15. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



em que R₁ é C₁-C₈-trialquilsilila, C₁-C₈-dialquilarilsilila, C₁-C₈-alquildiarilsilila, opcionalmente substituídas, em que alquilas e arilas podem ser as mesmas ou diferentes.

P10016977-5

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTO, PROCESSO PARA A SÍNTESE DE INIBIDORES DE HMG-Coa REDUTASE E USO DE COMPOSTO NA SÍNTESE DE ESTATINAS".

- 5 A presente invenção refere-se a uma nova síntese de estatinas que usa a reação de Wittig de um núcleo heterocíclico de estatina com uma cadeia lateral lactonizada já possuindo a estereoquímica necessária. Qualquer separação dos diastereoisômeros é pré-executada em uma etapa anterior no curso da síntese.