



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 266 671**

(51) Int. Cl.:

C07D 309/30 (2006.01)

C07D 319/06 (2006.01)

C07D 327/10 (2006.01)

C07F 9/6574 (2006.01)

C07C 235/26 (2006.01)

C07D 235/30 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03008084 .0**

(86) Fecha de presentación : **27.01.1998**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1340752**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2003**

(54) Título: **Proceso para la producción de estatinas semisintéticas a través de nuevos intermediarios.**

(30) Prioridad: **28.01.1997 EP 97200223**
03.09.1997 EP 97306809

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

(73) Titular/es: **Plus Chemicals B.V.**
Industrieweg 23
3841 RK Mijdrecht, NL

(72) Inventor/es: **Vries, Ton René;**
Wjinberg, Hans;
Faber, Wijnand Sjouard;
Kalkman-Agayn, Venetka Ivanova y
Sibeyn, Mieke

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para la producción de estatinas semisintéticas a través de nuevos intermediarios.

5 **Campo y antecedentes de la invención**

La presente invención se relaciona con un proceso para preparar estatinas semisintéticas y con los intermediarios formados durante dicho proceso.

10 Se sabe bien que ciertos derivados de mevalonato son activos como agentes hipercolesterolémicos, que funcionan limitando la biosíntesis de colesterol por medio de la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa. Estos derivados de mevalonato son los metabolitos de ocurrencia natural del hongo, lovastatina y compactina. Pero también son aditivos los derivados semisintéticos y sintéticos de los mismos.

15 Los compuestos de ocurrencia natural, lovastatina y compactina, poseen una cadena lateral de 2-metilbutirato en la posición 8 del sistema de anillo hexahidronaftaleno. Los análogos con una fracción 2,2-dimetilbutirato en esta posición, tales como la simvastatina, parecen ser inhibidores más efectivos de la HMG-CoA reductasa.

20 Estos compuestos pueden sintetizarse a partir de los compuestos de ocurrencia natural. En principio, existen dos posibles rutas para la introducción de un grupo α -metil extra en la cadena lateral 8-acilo, que son:

1. alquilación directa de la cadena lateral 2-metilbutirato,
2. remoción de la cadena lateral 2-metilbutirato e introducción de una cadena 2,2-dimetilbutirato.

25 La principal ventaja de la ruta de alquilación directa son los rendimientos relativamente altos que pueden obtenerse. Sin embargo, existen varios inconvenientes. La alquilación directa de lovastatina desprotegida (patente estadounidense No. 4.582.915) resulta en una simvastatina bastante impura, que contiene una cantidad relativamente alta de lovastatina no convertida y muchos subproductos. Por lo tanto, se requiere de la protección del anillo de piranona. Se logró una
30 reducción de los subproductos por medio de la protección del anillo de piranona de la lovastatina antes de la alquilación con cloruro de t-butil dimetil sililo (patente europea EP299656). Sin embargo, éste es un grupo protector muy costoso. Un grupo protector menos costoso es el ácido borónico como se revela en la solicitud internacional de patente WO 95/13283.

35 Sin embargo, esta ruta aún sufre del hecho de que es difícil de obtener una conversión completa de la cadena lateral 2-metilbutirato en la cadena lateral 2,2-dimetilbutirato. Por lo tanto, se requiere de purificación adicional. Por ejemplo, una hidrólisis básica de la lovastatina restante hasta ácido triólico con NaOH o LiOH, en el cual se hidroliza también parte de la simvastatina, seguido de cristalización. Alternativamente puede aplicarse una hidrólisis enzimática selectiva de la lovastatina (patente estadounidense No. 5.223.415). Sin embargo, estas etapas extra de purificación reducirán el
40 rendimiento, y hacen al proceso menos eficiente.

La segunda ruta, en donde la cadena lateral 2-metil butirato es completamente removida y otra cadena lateral es añadida, ofrece intrínsecamente un producto de mejor calidad, ya que la separación del producto hidrolizado y del
45 producto esterificado es mucho más fácil de obtener en comparación con el material de partida no reaccionado y el producto metilado.

En la patente estadounidense No. 4.293.496, la remoción de la cadena lateral 2-metil butirato se logra por medio de hidrólisis básica de lovastatina con un hidróxido de metal alcalino, preferiblemente LiOH. Esta reacción requiere de
50 tiempos de procesamiento largos (50-72 horas a reflujo) o condiciones bastante rigurosas (120°C-180°C) si se utilizan tiempos de procesamiento más cortos.

En la patente estadounidense No. 4.444.784, se revela la introducción de una nueva cadena lateral a la lovastatina hidrolizada. Involucra varias etapas de separación: relactonización del ácido mevinico, protección del grupo hidroxilo
55 en el anillo de la piranona por medio de la reacción con cloruro de t-butil dimetil sililo, esterificación con ácido 2,2-dimetil butírico y desprotección del grupo hidroxilo del anillo de la piranona. Las principales desventajas de esta ruta de procesamiento son los bajos rendimientos, y el uso de un grupo de protección costoso, es decir t-butil dimetil sililo.

Un grupo protector mucho menos costoso es revelado en la patente estadounidense No. 5.159.104. En vez de la
60 protección con t-butil dimetil sililo del grupo OH en el anillo de piranona, se esterificó el grupo OH con un anhídrido acético o un haluro de acilo. Sin embargo, este proceso adolece aún de un pobre rendimiento.

La presente invención provee un intermediario cristalino muy barato que puede ser utilizado en ambas rutas de
65 síntesis. Además de un proceso nuevo, rápido y menos costoso para la remoción cuantitativa de la cadena lateral 2-metil butirato y la adición de otra cadena lateral, la revelación incluye nuevos intermediarios cristalinos para la preparación de lovastatina semisintética y de intermediarios de compactina. Además de eso, se obtuvo un rendimiento mucho mayor para la remoción de la cadena lateral de aproximadamente el 95% comparado con el rendimiento aproximado del 65% obtenido en un proceso comparable como lo describen Askin y colaboradores en J. Org. Chem. 1991, vol.

56, páginas 4929-4932. Además, por medio de la aplicación del proceso de la presente invención para la síntesis de estatinas sintéticas, como por ejemplo simvastatina, se evita el uso del metilioduro que es carcinógeno, y que se requiere en la ruta de metilación directa.

- 5 El proceso descrito aquí comprende una remoción sorprendentemente selectiva de la cadena lateral 8' (R_3'), por ejemplo la cadena lateral 2-metil butirilo en la lovastatina, hasta el ácido triólico intermedio y otro alcohol, por medio de la reducción con un agente reductor tal como $LiAlH_4$ o un reactivo de Grignard, o hasta un ácido triólico intermedio y una amida por medio de la reacción con una amina. Durante esta reacción, el material de partida se convierte cuantitativamente en un ácido triólico intermedio, que ofrece excelentes posibilidades para la introducción de diferentes cadenas laterales.

Descripción de las figuras

- 15 Figura 1: Esquema del proceso para preparar estatinas semisintéticas, descritas por la fórmula I, a partir de una estatina, preferiblemente una de ocurrencia natural, por medio de la remoción ya sea de la cadena (R_3') lateral 8' que incluye a los intermedios nuevos o las fórmulas II y IV, descritas como II', III, IV y II. La figura muestra solamente uno de los posibles esteroisómeros como ejemplo, pero no debe considerarse como limitado solamente a él.

- 20 Figura 2: Esquema del proceso para preparar estatinas semisintéticas, descritas por la fórmula I, por medio de la aplicación de α -metilación directa sobre la fracción éster de un compuesto de fórmula II'.

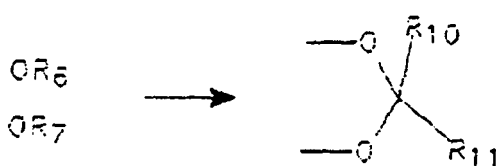
Resumen de la invención

- 25 La presente invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (II) como se define en las reivindicaciones 1 a 10, y compuestos de fórmula (II) como se define en las reivindicaciones 5 y 8. Además, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (II) en la preparación de simvastatina como se define en la reivindicación 14. Las modalidades preferidas de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

- 30 Se describe un proceso nuevo para la producción de estatinas semisintéticas, definidas como la fórmula I, descrita en la figura I a partir de una estatina definida como la fórmula I, descrita como fórmula I' en la figura I, en donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste esencialmente de un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, alquilo C_{1-10} , arilo C_{6-14} y arilo C_{6-14} -alquilo C_{1-3} , preferiblemente metilo, y en donde R_3 y R_3' se seleccionan independientemente del grupo que comprende R_9 -CO- e hidrógeno, y en donde R_9 se selecciona del grupo que comprende:

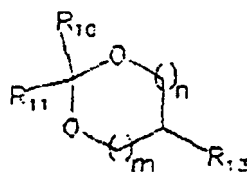
- (1) alquilo recto o ramificado C_{1-15} ,
 (2) cicloalquilo C_{3-15} ,
 (3) alqueno C_{2-15} , recto o ramificado,
 (4) alquino C_{2-15} , recto o ramificado,
 (5) fenilo,
 (6) alquil C_{1-6} fenilo-,

- 50 todos opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{1-6} , arilo C_{6-14} como por ejemplo fenilo o heterociclo aromático, preferiblemente R_3 es 2,2-dimetilbutirilo y R_3' es 2-metilbutirilo, y en donde las líneas punteadas en x, y, y z solos o ninguno, a condición de que los dobles enlaces de un compuesto como el definido en la fórmula I', por medio de la apertura del anillo de la lactona por medio de la formación de un enlace amida por reacción con amoníaco o con aminas primarias, preferiblemente n-butilamina y ciclohexilamina o aminas secundarias, preferiblemente piperidina y pirrolidina, y posteriormente protección opcional de los grupos hidroxilo, por ejemplo por medio de la formación de una fracción de dioxano en R_6 y R_7 ,



ES 2 266 671 T3

Por reacción, con una cetona, definida como $R_{10}-CO-R_{11}$, o un aldehído definido como $R_{10}-CO-H$, o un acetal definido como



o $H(C_2)_nCHR_{13}(CH_2)_m-OR_{10}CR_{11}O(CH_2)_{m'}CHR_{13}(CH_2)_{n'}H$

en donde R_{13} y $R_{13'}$ se seleccionan independientemente cada uno de los grupos que comprenden hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-14} como por ejemplo fenilo o un heterociclo aromático y m , n , m' y n' son independientemente cada uno 0-10, en donde R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente del grupo que comprende:

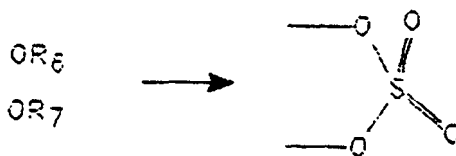
- (1) alquilo C_{1-15} , recto o ramificado,
- (2) cicloalquilo C_{3-15} ,
- (3) alquenilo C_{2-15} , recto o ramificado,
- (4) alquinilo C_{2-15} , recto o ramificado,
- (5) fenilo,
- (6) fenil alquilo C_{1-6} ,

todos opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-14} como por ejemplo fenilo o un heterociclo aromático,

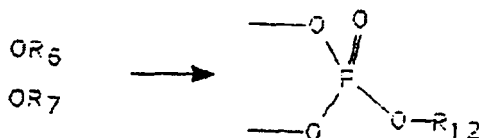
- (7) hidrógeno, con la condición de que R_{10} no es hidrógeno,
- (8) R_{10} y R_{11} forman una fracción cíclica de 5, 6 7 u 8 miembros opcionalmente sustituidos, en la cual los sustituyentes comprenden halógeno y un alquilo C_{1-6} en cualquier combinación,

preferiblemente R_{10} y R_{11} son metilo, en presencia de agentes catalizadores, preferiblemente un ácido tal como el ácido para-tolueno sulfónico (p-TsOH) o ácido sulfúrico, o por medio de reacción con agentes de sililación, preferiblemente cloruro de t-butil dimetil sililo, o por medio de la formación de grupos protectores, tales como por ejemplo:

- (1) sulfato cíclico,



- (2) fosfato cíclico,



en el cual R_{12} se selecciona del grupo que comprende:

- (1) alquilo C_{1-15} recto o ramificado,
- (2) cicloalquilo C_{3-15} ,

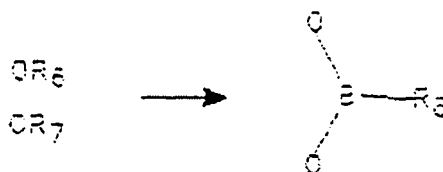
(3) fenilo,

(4) fenil-alquilo C_{1-6} ,

(5) hidrógeno,

(6) aminas primarias, preferiblemente n-butilamina y ciclohexilamina o aminas secundarias, preferiblemente piperidina y pirrolidina,

(3) borilideno



en el cual R_9 es un fenilo opcionalmente sustituido por uno a cinco sustituyentes, halógeno o alquilo C_{1-6} en cualquier combinación, preferiblemente fenilo o para fluoro fenilo,

seguido de la remoción de la fracción éster R_3' por medio de la reducción con agentes reductores adecuados, tales como el hidruro de litio y aluminio, el cloruro de metilmagnesio o el n-butillitio, o por medio de reacción con una amina primaria R_4NH_2 en donde R_4 se selecciona del grupo que comprende

(1) alquilo C_{1-15} , recto o ramificado,

(2) cicloalquilo C_{3-15} ,

(3) alqueno C_{2-15} , recto o ramificado,

(4) alquino C_{2-15} , recto o ramificado,

(5) fenilo,

(6) fenil alquilo C_{1-6} ,

todos opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo como por ejemplo fenilo o un heterociclo aromático,

(7) hidrógeno,

seguido por acilación con el ácido clorhídrico o el ácido libre del correspondiente grupo R_3 o el anhídrido opcionalmente simétrico, con la condición de que en caso de que R_6 y R_7 sean hidrógeno, los correspondientes grupos hidroxilo estén protegidos como se describió anteriormente antes de que esta reacción de acilación se lleve a cabo,

seguido de la remoción del grupo protector y de la amida por medio de hidrólisis, en un compuesto de fórmula V, descrito en la figura 1, en donde M forma cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ácido o éster del mismo,

opcionalmente seguido por lactonización por calentamiento, y finalmente por cristalización.

También se describen un cierto número de nuevos intermediarios de fórmula II, representados como II', III y II en la figura 1, y de fórmula IV en la figura 1, en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_3' y los dobles enlaces x, z y y se definen como anteriormente en la fórmula I, y R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de los grupos como se definen para R_4 en R_4NH_2 más arriba y R_4 y R_5 pueden formar con el nitrógeno al cual están unidos, una fracción heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros tal como una pirrolidina, piperidina o una homopiperidina, y en donde R_6 y R_7 se seleccionan independientemente del grupo que forma.

(1) una fracción de dioxano,

con R_{10} y R_{11} definidos como anteriormente,

(2) un sulfato cíclico,

- (3) un fosfato cíclico, con R_{12} definido como anteriormente, y con la condición de que cuando R_3 sea hidrógeno, R_6 y R_7 puedan formar también un grupo borilideno, en donde R_8 se define como anteriormente y R_6 y R_7 pueden ser ambos hidrógeno.

5 El proceso revelado para la preparación de dichos intermediarios anteriores, forma una parte sustancial de la invención. También se describe la preparación de un compuesto de fórmula I, como se describió anteriormente, con la condición de que R_3 comprende un grupo alquilo sobre la posición α , de un compuesto de fórmula I', como se describe más arriba, con la condición de que R_3 ' incluye un hidrógeno sobre la posición α , seguido de la apertura del anillo de la lactona por la formación de un enlace amida por reacción con amoníaco o con aminas primarias, preferiblemente n-butilamina y ciclohexilamina o aminas secundarias, preferiblemente piperidina y pirrolidina, y la protección opcional posterior de los grupos hidroxilo, por ejemplo por medio de la formación de una fracción dioxano en R_6 y R_7 con R_{10} y R_{11} definidos como anteriormente,

15 Seguido por alquilación α directa de la fracción R_3 ' de la fórmula II, representada en la figura I como la fórmula II', que forma un compuesto de fórmula II, definido como anteriormente, con la condición de que R_3 comprende un grupo alquilo sobre la posición α , ejemplificada en la figura II, por medio de la reacción con un halogenuro de alquilo, por ejemplo yoduro de metilo (MeI).

20 También se describe el uso del proceso como se lo describió anteriormente para la preparación de un compuesto de fórmula I, como se describe más arriba, a partir de un compuesto de fórmula I', como se describe más arriba, que contiene aproximadamente hasta 30% de impurezas, como por ejemplo compuestos oxidados o di o tetrahidro estatinas. Preferiblemente, la simvastatina se produce en esta forma, arrancando de lovastatina contaminada con dihidrolovastatina y compuestos opcionalmente oxidados.

25 Descripción detallada de la invención

El proceso descrito aquí comprende las siguientes etapas:

30 1) Conversión de un compuesto de fórmula I' definido como anteriormente en un compuesto de fórmula II' definido como anteriormente, por medio de:

35 a) apertura del anillo de lactona por medio de la formación de un enlace amida con un exceso de amina opcionalmente mezclada con un solvente orgánico inerte como por ejemplo tolueno, ciclohexano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, preferiblemente una amina con un punto de ebullición superior a 60°C, a una temperatura aproximadamente por encima de la RT, preferiblemente superior a 60°C, donde después de conversión completa se remueve el exceso de amina, por ejemplo por evaporación, o por medio de lavado con ácido diluido,

40 b) seguido opcionalmente por la protección de los grupos hidroxilo de la lactona anterior por medio de la reacción de la amida formada con una cetona o aldehído o acetal, opcionalmente mezclada con un solvente orgánico inerte como por ejemplo tolueno, ciclohexano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o acetato de etilo, entre 5°C y 50°C, preferiblemente aproximadamente a temperatura ambiente en presencia de un agente catalítico como por ejemplo ácido p-tolueno sulfónico (p-TsOH) o ácido sulfúrico, o por medio de reacción de la amida formada con cloruro de sulfonilo en diclorometano a temperaturas entre 45 -20°C y 20°C, preferiblemente entre -5°C y 5°C, seguido de oxidación para formar el sulfato, por ejemplo con peryodato de sodio en un solvente adecuado, por ejemplo una mezcla de agua y acetonitrilo en presencia de un catalizador, por ejemplo cloruro de rutenio,

50 o por reacción de la amida formada con cloruro de fosfonilo en un solvente orgánico inerte como por ejemplo tolueno y 25°C, seguido por reacción con un alcohol, o una amina o agua,

o la formación de una fracción de borilideno como se describe en la solicitud internacional de patente WO 95/13233 mencionada anteriormente,

55 o la reacción con cloruro de t-butil dimetil sililo como se describe en la patente estadounidense No. 4.444.784 mencionada anteriormente.

60 2) Conversión del compuesto de fórmula II' formado en la etapa 1 a un compuesto de fórmula III como se definió anteriormente, por medio de la remoción de la fracción R_3 ' con un reactivo adecuado, como por ejemplo:

65 a) reducción con hidruro de litio y aluminio, hidruro de aluminio o cloruro de diisobutilaluminio en un solvente inerte como por ejemplo tolueno o tetrahidrofurano (THF) a temperaturas entre 0°C y 30°C, preferiblemente entre 5°C y 10°C, después de lo cual se neutraliza la mezcla de reacción por ejemplo con agua o hidróxido de potasio o hidróxido de sodio o acetato de etilo para neutralizar el exceso de hidruro de litio y aluminio,

b) reducción con un compuesto organometálico tal como un reactivo de Grignard en un solvente inerte como por ejemplo THF a temperaturas entre -10°C y 20°C, preferiblemente entre -5°C y 10°C, o tales como un compuesto de alquil-litio como por ejemplo n-butillitio en un solvente inerte como por ejemplo THF a una temperatura entre -70°C y -20°C.

c) reacción con una amina primaria o amoníaco, preferiblemente en una relación molar igual o mayor a 1:1 con respecto al compuesto de fórmula II', opcionalmente en presencia de agua o solvente inorgánico, a una temperatura aproximadamente entre 100°C y 250°C, preferiblemente aproximadamente entre 130°C y 200°C, opcionalmente a presión superatmosférica, que depende de los puntos de ebullición de los reactivos y solventes aplicados.

3) Conversión del compuesto de fórmula II como se definió anteriormente, con la condición de que R₃ sea hidrógeno (representado por la fórmula III en la Figura 1) formado en la etapa 2 como un compuesto de fórmula IV en el caso en que R₅ sea hidrógeno, o un compuesto de fórmula II en el caso en que R₅ no sea hidrógeno, definido como anteriormente por medio de acilación con

c) el correspondiente cloruro ácido en presencia de una base, tal como trietilamina como una eliminadora de HCl o con

d) el correspondiente ácido libre opcionalmente en presencia de una carbodiimida tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida o

e) el correspondiente anhídrido opcionalmente simétrico,

en un solvente orgánico en presencia de un catalizador como por ejemplo 4-dimetilamino- piridina (DMAP) a una temperatura entre 20°C y 110°C, preferiblemente entre 80°C y 110°C.

4) Conversión de un compuesto de fórmula II, formado en la etapa 3, a un compuesto de fórmula V definido como anteriormente, por medio de:

a) remoción de los grupos protectores en R₆ y R₇ como por ejemplo por medio de hidrólisis en una mezcla de agua y un solvente orgánico, tal como THF en presencia de un catalizador, como por ejemplo cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico o p-TsOH a temperaturas entre 20°C y 100°C, preferiblemente entre 30°C y 70°C,

b) seguido por la remoción de la amida por medio de hidrólisis como por ejemplo en una mezcla de una solución de hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en agua y un solvente orgánico como por ejemplo metanol, etanol, tolueno o tetrahidrofurano,

c) opcionalmente seguido por la puesta en contacto con un agente para formar un compuesto de fórmula V, preferiblemente con una base correspondiente a una sal farmacéuticamente aceptable, en un solvente orgánico como por ejemplo metanol, tolueno o acetato de etilo para formar la sal correspondiente, por ejemplo la sal de amonio.

5) Conversión del compuesto de fórmula V, formado en la etapa 4, en un compuesto de fórmula I, como se definió anteriormente, por medio de lactonización del compuesto V en un solvente inerte, como por ejemplo tolueno, acetato de etilo o ciclohexano a temperaturas entre 60°C y 110°C, preferiblemente entre 80°C y 100°C. Finalmente, el compuesto formado de fórmula I se aísla por medio de métodos de cristalización conocidos en el estado de la técnica.

Debe observarse que utilizando una amina para la remoción de la fracción R₃' como se describe en la etapa 2c de la reacción del proceso, ofrece la posibilidad de combinar la formación de la amida de la etapa 1a de la reacción con 2c, por medio del cual un compuesto de fórmula I, representado en la figura 1 es directamente convertido en un compuesto de fórmula III, en la cual R₄ y R₇ son cada uno hidrógeno.

Debe observarse además que el proceso y el compuesto proveídos por la presente invención no están limitados a los estereoisómeros representados en la figura 1.

Por un grupo arilo se entiende un grupo hidrocarburo aromático como por ejemplo fenilo, naftilo, antrilo o un heterociclo aromático que comprende por ejemplo un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre o un átomo de oxígeno.

Por medio de una amina correspondiente se entiende una amina, definida como R₄R₅NH, con R₄ y R₅ definidos como anteriormente, reaccionando con un compuesto de fórmula I', definido como anteriormente, resultando en un compuesto de fórmula II', definido como anteriormente, en donde R₆ y R₇ son hidrógeno y se forma un enlace amida R₄R₅NCO, en donde R₄ y R₅ son los mismos que en la amina utilizada.

Por medio de un agente de acilación correspondiente se entiende un compuesto de fórmula R₃F, donde P es OH o Cl o un anhídrido R₃O-CO-O-R₄, con R₃ definido como anteriormente con la condición de que R₃ no sea: hidrógeno y R₁₄

ES 2 266 671 T3

se defina como R_3 , opcionalmente R_{14} sea el mismo que R_3 resultando en un anhídrido simétrico, que por reacción con un compuesto de fórmula III, definido como anteriormente, en donde R_3 es el mismo que en el agente de acetilación utilizado.

5 En todos los procesos de la presente invención, los posibles dobles enlaces x, y y z de los compuestos de partida son los mismos que aquellos en los productos finales. Además, también todos los otros parámetros como grupos R permanecen los mismos para el producto final comparado con el material de partida, a menos que se indique otra cosa.

10 Sorprendentemente, se encontró que en el proceso para la preparación de simvastatina pura a partir de lovastatina, puede utilizarse lovastatina impura, que puede contener aproximadamente hasta 30% de impurezas, tales como dihidrolovastatina o lovastatina oxidada.

Ejemplos

15 Experimental

Los análisis por HPLC fueron realizados de acuerdo a A. Houck y colaboradores, Talanta Vol 40 (4), 491-494 (1993):

20 Determinación por Cromatografía líquida de las impurezas conocidas de bajo nivel en la droga a granel de lovastatina: una aplicación de cromatografía de máximos y mínimos.

HPLC

- 25 - Bomba/inector de Alliance Waters
- Arreglo de diodos M996 de Waters
- Sistema de datos Millennium de Waters
30 - Columna: Prodigy 5 C8 250x4,6 mm (phenomenex)

Condiciones:

35 volumen de inyección: 10 μ l

perfil de gradiente de flujo (lineal)

40 A = acetonitrilo

B = H_3PO_4 al 0,1%

	Tiempo min	Flujo ml/min	%A	%B
45	C	1,5	60	40
	1	1,5	60	40
	5	1,5	80	20
	5	1,5	90	10
50	15	1,5	90	10
	20	1,5	60	40

temperatura de columna 30°C

55 Detección a 200 nm y 237 nm.

Las muestras fueron mezcladas en acetonitrilo con una concentración de 1,5 mg/ml.

60 Tiempos de retención:

	dihidro simvastatina	9,10 min (200 nm)
	simvastatina ácida	5,77 min (37 nm)
65	lovastatina	6,24
	simvastatina	7,11
	deshidro simvastatina	8,90
	simvastatina dimérica	15,36

ES 2 266 671 T3

Ejemplo 1

Formación de lovastatín piperidinamida

Una mezcla de 1 g (2,5 mmol) de lovastatina, 10 ml (0,1 mol) de piperidina, 100 mg (0,82 mmol) de N,N-dimetilaminopiridina y 30 ml de tolueno fue sometida a reflujo durante 36 horas. La mezcla se enfrió hasta RT y se lavó con 2x30 ml de HCl 2N y 2x20 ml de agua. La capa orgánica fue secada con sulfato de sodio, filtrada y evaporada. El residuo se agitó con hexano y el precipitado resultante se filtró para dar 0,87 g de lovastatín piperidinamida como un sólido de color blanco.

Ejemplo 2

Reacción de lovastatín butilamida con cloruro de tionilo

Se añadieron 0,76 g (7,5 mmol) de trietilamina a una solución de 1,2 g (2,5 mmol) de lovastatín butilamida en 20 ml de tolueno. Sorpresivamente, se añadieron gota a gota 0,45 g (3,7 mmol) de cloruro de tionilo. Después de 1 hora a temperatura ambiente se lavó la mezcla de reacción con agua, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se evaporó para dar un aceite de color marrón.

Ejemplo 3

Reacción de lovastatín butilamida con cloruro de fosforilo

Se añadieron 0,76 g (7,5 mmol) de trietilamina a una solución de 1,2 g (2,5 mmol) de lovastatín butilamida en 20 ml de tolueno. Luego se añadieron gota a gota 0,58 g (3,8 mmol) de cloruro de fosforilo. Después de 1 hora a temperatura ambiente se filtró la mezcla de reacción, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se evaporó para dar un aceite de color marrón.

Ejemplo 4

Proceso para preparar simvastatina por medio de metilación directa

A. Formación del acetónido de lovastatín butilamida, ejemplificada por la fórmula II' en la figura 2

Se sometió a reflujo durante 1 hora a una mezcla de 40 g (93 mmol) de lovastatina y 50 ml de n-butilamina, se evaporó y se coevaporó dos veces con 100 ml de tolueno. La amida cruda resultante se disolvió en 500 ml de acetona y se añadieron 3 g de p-TsOH. La solución clara, se agitó a temperatura ambiente (RT) durante dos horas después de las cuales se formó un sólido. La mezcla se enfrió a -10°C durante tres horas y se recolectó el sólido y se lo secó para producir 45 g (68%) de la amida/acetónido como un sólido de color blanco. A partir del licor madre, se obtuvieron otros 5 g, por medio de evaporación parcial, del solvente.

B. Alquilación de amida/acetónido intermediario formado en la etapa A

La amida/acetónido (19,5 g, 37,6 mmol) en 280 ml de THF/ciclohexano (4/1) se enfrió hasta -40°C y se añadieron 113 ml 1 M de litio-pirrólido (preparado a partir de pirrolidina y n-butilitio a -15°C) manteniendo la temperatura a <-30°C. Se agitó la solución a -35°C durante dos horas y se añadieron 5 ml de MeI en una porción. Se agitó la solución a -30°C durante una hora y se le permitió a la temperatura elevarse hasta -10°C. Se añadieron 300 ml de HCl 1N y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante una hora. Se añadió acetato de etilo (300 ml) y se lavó la capa orgánica con 100 ml de HCl 3N y se evaporó.

Se añadieron 300 ml de metanol y 125 ml de NaOH 2N al residuo. La mezcla se sometió a reflujo durante 12 horas y se evaporó la mayor parte del metanol. Se añadieron 120 ml de agua y 300 ml de etilo y se ajustó el pH a 5 con HCl 3N. Se añadieron a la capa orgánica 60 ml de metanol y 25 ml de NH₄OH/metanol (1/3). La mezcla resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente y luego se enfrió hasta 10°C. El sólido se recolectó y se secó. El rendimiento fue de 13,5 g (50%) de sal simvastatina de amonio.

Ejemplo 5

Proceso para la preparación de simvastatina a partir de lovastatina por medio de la reducción de la fracción éster R₃

A. Formación del acetónido de lovastatín butilamida

Se calentó una mezcla de lovastatina (40,5 g, 100 mmol) y 75 ml de n-butilamina a reflujo durante 1 hora. Se evaporó el exceso de amina y se coevaporó con 100 ml de tolueno. A la amida cruda se le añadieron 400 ml de acetona y 5 g de p-TsOH. La mezcla se agitó a RT durante 1 hora y luego se enfrió en hielo/agua durante 2 horas. Se recolectó el sólido resultante por medio de filtración y se lo secó. A partir del licor madre se obtuvo una segunda tanda. Rendimiento total 49 g (94-95%).

ES 2 266 671 T3

B1. Reducción del intermediario formado en la etapa A con hidruro de litio y aluminio

El compuesto formado en la etapa A (45 g, 87 mmol) se disuelve en 200 ml de THF y se añade gota a gota a una suspensión de 7 g (2,1 equivalentes) de hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) en 100 ml de THF a 10-15°C en aproximadamente 20 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue tratada con una solución de KOH al 20% (exotérmico). Las sales resultantes fueron removidas por medio de filtración y lavadas con 200 ml de THF. Los filtrados combinados fueron evaporados para producir 35,5 g de un jarabe.

B2. Reducción del intermediario formado en la etapa A con cloruro de metil magnesio (Grignard)

Se enfrió una solución de 2 g (3,5 mmol) del compuesto formado en la etapa A, en 20 ml de THF a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de 12 ml de cloruro de metil magnesio 3 M en 20 minutos. Después de 18 horas a RT, el acetónido de lovastatin n-butilamida convergió completamente.

B3. Reducción del intermediario formado en la etapa A con n-butilitio

Una solución del compuesto como la formada en la etapa A (1 g, 1,9 mmol) en 25 ml de THF fue enfriada hasta -50°C. Se añadió gota a gota una solución de n-butilitio 2,5 M (2,74 ml) durante un período de 10 minutos. Después de 18 horas de agitación a RT, se formó el alcohol intermediario.

C. Acilación del intermediario formado en la etapa B y conversión a una sal de amonio de simvastatina

Se añadieron 3 g de 4-dimetilaminopiperidina en 300 ml de piridina a una solución de 25 g (57 mmol) del intermediario formado en la etapa B y se calentó la mezcla a 50-55°C, preferiblemente 50°C. Se añadió ácido clorhídrico 2,2-dimetilbutírico (50 ml) en una porción, y la mezcla resultante se agitó durante 40 horas (el análisis por HPLC mostró conversión completa). A la mezcla de reacción se le añadieron 400 ml de agua y 400 ml de acetato de etilo (EtOAc). La capa orgánica fue posteriormente lavada dos veces con NaHCO_3 al 10% (400 ml), con agua (400 ml) y con una solución de HCl al 10% (400 ml). La capa orgánica fue evaporada y disuelta en 200 ml de THF, se añadieron 200 ml de agua, seguido por 10 g de p-TsOH. La mezcla fue sometida a reflujo durante 2 horas. Se añadió EtOAc (400 ml), seguido por 300 ml de agua. La capa orgánica fue lavada dos veces con NaHCO_3 al 10% (400 ml) y evaporada. El residuo se disolvió en 330 ml de MeOH y se añadieron 170 ml de NaOH 2N. La mezcla resultante fue sometida a reflujo durante 3 horas y enfriada hasta RT. La mayor parte del MeOH fue evaporada y se añadieron 120 ml de agua. El pH fue ajustado a pH=7 con HCl 2N y se añadieron 300 ml de EtOAc. El pH fue ajustado además a pH=4 y se separaron las capas. A la capa orgánica se le añadieron 100 ml de EtOH, seguido por 40 ml de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$ (1/3). La mezcla se agitó a -10°C durante 2 horas y se recolectó el sólido y se lo lavó con EtOAc y EtOH (ccld). Rendimiento 16 g (62%). El análisis por HPLC mostró 98,9% de sal de amonio de simvastatina.

D. Conversión de la sal de amonio de simvastatina a simvastatina

Se calentó una suspensión de 9 g de sal de amonio de simvastatina como la forzada en la etapa C, en 250 ml de tolueno a 100°C durante 6 horas. La mezcla se sometió a reflujo por un período adicional de 130 min, se filtró y se evaporó. Al residuo se le añadieron 100 ml de ciclohexano y se evaporó la solución nuevamente. Se recristalizó la simvastatina cruda aproximadamente en 150 ml de ciclohexano para producir simvastatina como un sólido de color blanco. Rendimiento 85%. El análisis por HPLC mostró 98,4% de simvastatina.

Ejemplo 6

Proceso para la preparación de simvastatina a partir de lovastatina por medio de reducción de la fracción éster R_3

A: Preparación, del acetónido de lovastatin butil amida

Una mezcla de 950 g de lovastatina (2,4 mol), 8 l de tolueno y 500 ml de n-butilamina (5 mol) se calienta hasta 85°C en atmósfera de nitrógeno. La solución se mantiene a 85°C-95°C durante 2 horas, y luego se enfría hasta temperatura ambiente.

Entonces se añaden 5 l de ácido sulfúrico 4N y se agita la mezcla durante 5 minutos. Se remueve la capa inferior, y se añaden 1,5 l (12 mcl) de 2,2-dimetoxi propano a la capa superior. La solución se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual se concentra la mezcla hasta 5,4 kg por evaporación a 55-60°C al vacío.

B. Reducción del intermediario formado en la etapa A con hidruro de litio y aluminio

5,8 l (5,5 kg, correspondientes a 2,4 moles del intermediario obtenido en la etapa A) del concentrado obtenido en la etapa A se mezclan con 2 l de tolueno. La mezcla se enfría a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden 6 l de una solución 1N de hidruro de litio y aluminio en tolueno (6 moles de LiAlH_4) durante un período de 75 minutos, durante los cuales la temperatura se mantiene por debajo de 8°C. La mezcla resultante se agita durante 3 horas a 5-10°C, luego se añaden 5,3 l de agua durante un período de 100 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 10-15°C.

ES 2 266 671 T3

Posteriormente, se añaden 5 l de ácido sulfúrico 4N a la suspensión y se agita la mezcla durante 15 minutos. Después de esto, se permite que las capas se asienten. Se renueva la capa inferior lechosa, y se lava la capa superior con 4,5 l de agua y con 6 l de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N. Se remueve la capa superior de 6 l por medio de evaporación a 50-60°C al vacío (150-300 mm Hg).

C: Acilación del intermediario obtenido en la etapa B con cloruro de 2,2-dimetil butirilo

A la solución del alcohol intermediario en tolueno obtenido en la etapa B, que contiene 2,4 moles de intermediario, se le añaden 250 ml de tolueno que contiene, 35 g (0,29 mol) de 4-(N,N-dimetil amino)piridina, 1,6 l de trietilamina (11,4 moles) y 1,5 kg (11 moles) de cloruro de 2,2-dimetil butirilo. La solución resultante se calienta a 105-110°C, y se agita a esta temperatura durante 10 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

Después de esto, la suspensión resultante se enfría a temperatura ambiente, y se añaden 3 l de ácido sulfúrico 4N. La mezcla se agita durante 5 minutos, y luego se les permite a las capas separarse. Posteriormente se remueve la capa inferior, y se lava la capa superior con 2 l de ácido sulfúrico 4N.

D: Preparación de la sal de amonio de simvastatina

La mezcla de reacción obtenida en la etapa C (cerca de 11 l) se mezcla con 4,5 l de ácido sulfúrico 4N. La mezcla se calienta posteriormente a 70-75°C durante 3 horas, mientras se introduce nitrógeno a través de la mezcla. Luego se le permite a la mezcla enfriarse hasta temperatura ambiente, y se remueve la capa inferior. La capa superior se enfría a 5°C y se lava con 2,5 l de hidróxido de sodio 2N.

Después de remover la capa inferior, se añaden 6 l de ácido sulfúrico 2N y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente, y luego a 45-50°C durante 3 horas. La suspensión se enfría a 5-10°C, después de lo cual se añaden 2,75 l de ácido sulfúrico 4N mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10°C. Luego se remueve la capa inferior, y se añade 1 l de una solución concentrada de NH_4OH . Posteriormente, se concentra la mezcla a 50-60°C al vacío con el propósito de remover el tolueno y el agua. Se añaden 3 l de acetato de etilo al residuo, y se agita la mezcla a 50°C durante 30 minutos para obtener una suspensión homogénea. La suspensión se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra al vacío. La torta del filtro es posteriormente lavada con 1 l de acetato de etilo y luego se la suspende en 4 l de acetato de etilo, calentada a 50°C durante 90 minutos, se filtra la suspensión caliente y se lava la torta del filtro en acetato de etilo. Rendimiento 891 g de cristales de la sal de amonio de simvastatina.

E: Preparación de simvastatina

Se suspenden 570 gramos de cristales de la sal de amonio obtenida en la etapa D en 13 l de tolueno. Posteriormente, se añaden 2 l de agua, y se ajusta el pH en 3 por medio de la adición de ácido sulfúrico 4 N. La mezcla se agita durante 30 minutos, después de lo cual se remueve la capa inferior. Posteriormente se lava la capa superior con 2 l de agua, y se concentra por evaporación de 4 l de tolueno a 50-60°C al vacío.

La solución restante se calienta a 85-92°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. Luego, se enfría la solución a 15°C, se añaden 3 l de agua y se ajusta el pH entre 8-8,5 por medio de la adición de una solución de NaOH 1N. Se remueve la capa inferior y se añaden 3 l de agua a la capa superior seguido por el ajuste del pH a 6 por medio de la adición de ácido sulfúrico 6N. Se remueve la capa inferior, y se concentra la capa superior hasta 1 l por evaporación a 50-60°C al vacío.

Posteriormente se añaden 350 ml de n-hexano durante un período de 1 hora a 50-60°C. Luego se agita la mezcla a 50-60°C durante 30 minutos y luego se enfría lentamente hasta 15°C durante un período de 2 horas. Los cristales se lavan con 350 ml de una mezcla de n-hexano/tolueno (5/1), para producir 440 g de simvastatina.

Ejemplo 7

Proceso para la preparación de sal de amonio de simvastatina por medio de reducción de la fracción del éster R_3 de lovastatina

A. Formación de lovastatín ciclohexanamida

Una mezcla de 5 g (0,012 moles) de lovastatina, 6 ml (0,052 moles) de ciclohexilamina y 50 ml de tolueno se sometió a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y se añadieron 20 ml de acetato de etilo. La mezcla se lavó con HCl 2N (2 x 30 ml) y agua (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta un volumen de 15 ml. Se añadieron 50 ml de hexano y se filtró el precipitado para dar 5,5 g de lovastatín ciclohexanamida como un polvo de color blanco.

B. Formación del acetónido lovastatín ciclohexanamida

A una solución de 5 g (10 mmol) de lovastatín ciclohexanamida en 25 ml de acetona se le añadieron 300 mg (1,6 mmol) de p-TsOH. Después de 18 horas de agitación a RT, se vertió la solución en una mezcla de 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de una solución de bicarbonato de sodio al 10%. Se separó la capa de acetato de etilo, se la lavó

ES 2 266 671 T3

con 30 ml de una solución de bicarbonato de sodio al 10%, se la secó con sulfato de sodio, se la filtró y evaporó. El residuo se disolvió en tolueno el cual fue posteriormente evaporado para producir 4,9 g del acetónido de lovastatín ciclohexanamida.

5 C. Formación de una sal de amonio de simvastatina

Una suspensión de 836 mg (22 mmol) de hidruro de litio y aluminio en 15 ml de THF fue enfriada a 0°C y se la añadió gota a gota una solución de 4,93 g (9,1 mmol) del compuesto formado en la etapa B, en 20 ml de THF durante un período de 15 min. Después de 18 horas a RT se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se le añadieron posteriormente
10 1 ml de agua y una solución de hidróxido de potasio al 10%. La mezcla fue filtrada sobre celite y se evaporó el THF para producir los 4,3 g correspondientes (9 mmol) del alcohol intermediario.

D. Formación de la sal de amonio de simvastatina

15 Se agitó una mezcla de 4,3 g (9 mmol) del alcohol intermediario, 40 ml de piridina, 200 mg de N,N-dimetilaminopiridina y 7,2 g (54 mmol) de ácido clorhídrico 2,2-dimetilbutírico durante 72 horas a 65°C. Se enfrió la mezcla, se añadieron 100 ml de tolueno y se lavó la mezcla con 2x50 ml de una solución de bicarbonato de sodio al 10% y 30 ml de salmuera. Se secó la capa de tolueno con sulfato de sodio, se la filtró y se la evaporó. Se disolvió el residuo en 100 ml de tolueno, que fue posteriormente evaporado.

20 Se disolvió luego en 20 ml de tolueno y 20 ml de agua. Luego se añadió 1 g de p-TsOH y se sometió a reflujo la solución durante 5 horas. La solución se vertió en una mezcla de 70 ml de tolueno y 50 ml de solución de bicarbonato de sodio al 10%. Se separó la capa orgánica y se la lavó con 30 ml de solución de bicarbonato de sodio al 10%. Se secó la capa orgánica, se la filtró y se la evaporó para producir 4,8 g de residuo.

25 Se disolvió el residuo en 70 ml de metanol y 40 ml de NaOH 2M. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 72 horas. Se evaporó el metanol y se enfrió la capa acuosa a 0°C. Se acidificó la capa acuosa a pH = 5 con una solución de HCl 2N. Luego, se añadieron 75 ml de acetato de etilo y se separó la capa orgánica. Se le añadieron 5 ml de solución amoniaca al 25%. Se filtró el precipitado para producir 1,1 g de la sal de amonio de simvastatina, con un
30 rendimiento total del 27% del acetónido de lovastatín ciclohexanamida.

Ejemplo 8

Preparación de simvastatín butilamida diacilada

35 Se preparó t-butil dimetilsilil lovastatín butilamida por medio de un procedimiento de la literatura (Askin D; Verhoeven, T.R.; Liu, T.M. -H.; Shinkai, I. *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 4929) y se la obtuvo con un rendimiento del 68% (material crudo), HPLC R_f: 12,87.

40 B. reducción de t-butil dimetilsilil lovastatín butilamida

Se añadió una solución de t-butil dimetilsilil lovastatín butilamida (1,65 g, 2,34 mmol) en THF (30 ml) a una solución de 1M de LiAlH₄.2THF en tolueno (6 ml, 2,5 eq.) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h, después de las cuales se añadió sulfato de sodio húmedo (Na₂SO₄.nH₂O) hasta que cesó la evolución de gas. Los intentos por
45 añadir la suspensión al filtro sobre un embudo de vidrio (P2) con una capa de Celite, fallaron. La mezcla de reacción se vertió en HCl diluido (<1N). Se extrajo la capa acuosa con dietiléter. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se la secó (Na₂SO₄) y se la evaporó. Rendimiento: 1,07 g (89%).

HPLC: R_f: 9,27.

50

C. Acilación del alcohol de lovastatín butilamida protegida con t-butil sililo

A una solución del alcohol intermediario obtenido en la etapa 8B (360 mg, 0,58 mmol) y trietilamina (0,32 ml) en tolueno (10 ml), se le añadió cloruro de 2,2-dimetilbutirilo (0,31 g, 4 eq.). la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 h (procedimiento estándar). El análisis por HPLC mostró una mezcla de compuestos entre ellos el producto
55 diacilado deseado (R_f: 15,81). La remoción de los grupos protectores de acuerdo con el método descrito en Askin D; Verhoeven, T.R.; Liu, T.M. -H.; Shinkai, I. *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 4929, y obtenido con un rendimiento del 68% (material crudo), HPLC R_f: 12,87.

60 Ejemplo 9

Preparación del derivado de diacetilbencilideno de lovastatina

A) Formación del derivado de bencilideno de la lovastatín butilamida

65

Se disolvió la lovastatín butilamida (4,77 g, 10 mmol) en tolueno (50 ml). Después de esto, se añadieron benzaldehído (10,5 g, 10 eq.) y p-TsOH (500 mg) y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se separaron las capas. Se lavó la capa de tolueno con NaHCO₃ (aq.) saturado, NaCl

ES 2 266 671 T3

(aq.) saturado, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. Se purificó el residuo además por medio de la aplicación a cromatografía en columna (SiO_2)/n-Hexano/acetato de etilo, lo cual produjo 2,6 g (46%) del producto final.

B) Reducción del derivado de bencilideno

El derivado de bencilideno (2.5 g, 4.6 mmol) se disolvió en tolueno (50 ml) y se enfrió la solución a 0°C . Se añadió entonces gota a gota una solución de $\text{LiAlH}_4 \cdot 2\text{THF}$ 1M (11.5 ml) en tolueno mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C . Se agitó entonces la solución durante 2 horas a $0-5^\circ\text{C}$. Después de eso se añadió NaOH al 30% (aq, 1.8 ml) y se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre Celite, se lavó con tolueno (50 ml) y se concentró aproximadamente hasta 50 ml.

C) Formación del derivado de bencilideno de simvastatina

Se añadieron trietilamina (1.9 g, 4.1 eq), ácido dimetilbutírico (2.5 g, 4 eq) y dimetilaminopiridina (50 mg) a 1 mezcla de reacción formada en la etapa 9B y se mantuvo a reflujo durante 16 horas. Se vertió entonces la mezcla en agua/acetato de etilo y se separó.

La lavó posteriormente la capa orgánica con agua, seguido por cloruro de sodio saturado, luego se la secó con sulfato de sodio y se evaporó, produciendo 3.3 g de producto crudo.

La conversión adicional del producto a simvastatina se realizó de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 5C y en el 5D, segunda parte.

Ejemplo 10

Reducción de la lovastatina del acetónido de la lovastatín pirrolidín amida

Se añadieron 40 mg (1.1 mmoles) de anhídrido de litio y aluminio a 0°C a una solución de 1 g (1.94 mmoles) del acetónido de la lovastatín pirrolidín butilamida (preparada en forma análoga al método descrito en el ejemplo 3 por medio de la reacción de la lovastatina y de la pirrolidina) en 20 ml de THF. Después de 18 horas a temperatura ambiente, la conversión fue del 50%.

Ejemplo 11

Reducción de lovastatín butilamida

A una suspensión de LiAlH_4 (400 mg 10.5 mmoles) en THF (50 ml) se le añadió una solución de lovastatín butilamida (2.25 g, 5 mmol) en THF (25 ml) a 0°C . Se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió sulfato de sodio hidratado ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, análogo de la sal de Glauber) hasta que cesó la evolución de gas después de lo cual se añadió Na_2SO_4 seco. Se filtró la suspensión sobre filtro de vidrio y se evaporó el filtrado a presión reducida hasta sequedad para producir un aceite marrón espeso (1.03 g, 53%). HPLC del material crudo, R_f : 2.93 (y 5.79, material de partida).

Ejemplo 12

Reacción selectiva de acilación sobre el nitrógeno del alcohol del acetónido lovastatín butilamida, después de lo cual puede ser acilado el grupo OH

A una solución del alcohol del acetónido de lovastatín butilamida (2.1 g, 5 mmoles) y trietilamina (0.8 ml, 5.5 mmoles) en tolueno (50 ml) se le añadieron 1.1 eq. de cloruro de benzoilo (0.64 ml, 5.5 mmoles) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Una muestra por HPLC mostró los picos principales en R_f 6,16 (material de partida) y 9,13. Después de 21 h, apareció un pico en 9,67. El análisis por RMN mostró un pequeño pico NH y otros 3 picos en la región de 6,5-5 ppm, indicando que la amida se aciló.

Ejemplo 13

Reacción de la lovastatina con amoniac

Se enfrió una suspensión de 0,25 g (0.6 mmoles) de lovastatina en 15 ml de metanol hasta 5°C sobre un baño de hielo/agua. El metanol se saturó con amoniac (gas) y se calentó la mezcla durante 40 horas a 130°C en un tubo sellado. La mezcla de reacción contenía 43% del producto desacilado correspondiente de acuerdo al análisis por HPLC.

Ejemplo 14

Reacción de la lovastatina con n-butilamina

Se calentó una solución de 0.5 g (1.2 mmoles) de lovastatina en 15 ml de n-butilamina durante 40 horas a 150°C en un vaso sellado. La mezcla de reacción contenía 12,3% del correspondiente producto desacilado de acuerdo al

ES 2 266 671 T3

análisis por HPLC. La estructura de la butilamida deacilada se confirmó por medio de la formación del correspondiente acetónido por reacción con p-TsOH y acetona y comparando el acetónido con otra muestra de acetónido elaborada por medio del proceso descrito en la segunda parte del ejemplo 5A.

5 Ejemplo 15

Reacción de la lovastatina con n-heptilamina

10 Una solución de 0,25 g (1.2 mmoles) de lovastatina en 10 ml de heptilamina se sometió a reflujo durante 70 horas. La mezcla resultante de la reacción contenía 17% del correspondiente producto desacilado de acuerdo al análisis por HPLC.

Ejemplo 16

15 Los tres compuestos desacilados de los Ejemplos 13, 14 y 15 fueron convertidos en el correspondiente acetónido (esto es, cierre de anillo bv) por medio de la adición de 400 ml de acetona y 5 g de p-TsOH. La mezcla se agitó durante 1 hora (a temperatura ambiente) y luego se enfrió en agua hielo durante 2 horas. El sólido resultante se recolectó por medio de succión y secado.

20 Ejemplo 17

Los tres compuestos acetónidos resultantes del Ejemplo 16 fueron entonces cada uno individualmente convertidos a simvastatina utilizando la acilación y las reacciones de conversión de la sal de amonio como se describe en las etapas C y D del Ejemplo 5.

25

30

35

40

45

50

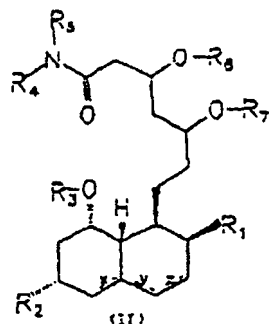
55

60

65

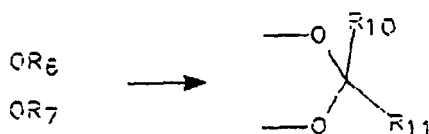
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula II



en donde R_1 es metilo; R_2 es hidrógeno o metilo; R_3 es 2-metilbutirilo; R_4 es alquilo C_{1-5} de cadena recta o ramificada, R_5 es hidrógeno; R_6 y R_7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de

(1) una fracción dioxano,



en donde R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de:

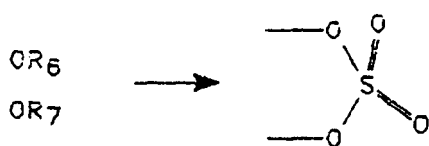
- (1) alquilo C_{1-15} , recto o ramificado,
- (2) cicloalquilo C_{3-15} ,
- (3) alqueno C_{2-15} , recto o ramificado,
- (4) alquinilo C_{2-15} , recto o ramificado,
- (5) fenilo, y
- (6) fenil alquilo C_{1-6} ,

todos opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o arilo C_{6-14} ,

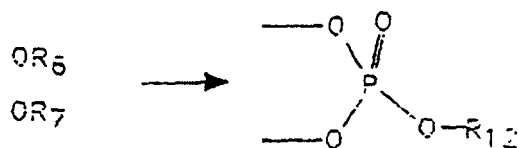
(7) hidrógeno, con la condición de que R_{10} no es hidrógeno,

(8) R_{10} y R_{11} forman una fracción cíclica de 5, 6 7 u 8 miembros opcionalmente sustituidos, en la cual los sustituyentes comprenden halógeno y un alquilo inferior en cualquier combinación,

(2) un sulfato cíclico,



(3) o un fosfato cíclico, en el cual R_{12} se selecciona del grupo que consiste de:



- (1) alquilo C_{1-15} , recto o ramificado,
- (2) cicloalquilo C_{3-15} ,
- (3) fenilo,
- (4) alquilo C_{1-6} fenilo,
- (5) hidrógeno,
- (6) aminas primarias, y
- (7) aminas secundarias,

y en donde las líneas punteadas en x, y y z representan posibles dobles enlaces, cuando cualquiera está presente, siendo o bien x y z en combinación o x, y o z solos o ninguno; o un estereoisómero correspondiente de los mismos, con la condición de que ambos R₆ y R₇ no sean hidrógeno; y x y z sean ambos dobles enlaces;

comprendiendo la reacción de un compuesto de fórmula II en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, x y z son como se definió anteriormente, y R₆ y R₇ son ambos hidrógeno con un agente que forma un grupo protector.

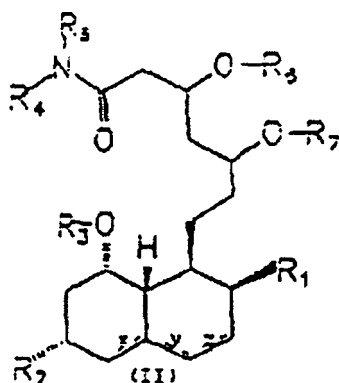
2. El proceso de la reivindicación 1, en donde el agente que forma al grupo protector se selecciona del grupo que consiste de:

- (1) cetonas
- (2) aldehídos,
- (3) acetales,
- (4) cloruro de sulfonilo, seguido por oxidación con peryodato de sodio,
- (5) cloruro de fosfonilo, seguido por la reacción con un alcohol, amina o agua, y
- (6) ácido borónico.

3. El proceso de la reivindicación 2, en donde dicha reacción con un agente que forma un grupo protector tiene lugar en presencia al menos de un agente catalítico.

4. El proceso de la reivindicación 3, en donde al menos uno de dichos agentes catalíticos se selecciona del grupo que consiste de ácido paratolueno sulfónico y ácido sulfúrico.

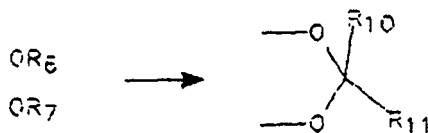
5. Un compuesto de fórmula II



ES 2 266 671 T3

en donde R_1 es metilo; R_2 es hidrógeno o metilo; R_3 es 2-metilbutirilo; R_4 es alquilo C_{1-5} de cadena recta o ramificada, R_5 es hidrógeno; R_6 y R_7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de

(1) una fracción dioxano,



en donde R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de:

(1) alquilo C_{1-15} , recto o ramificado,

(2) cicloalquilo C_{3-15} ,

(3) alqueno C_{2-15} , recto o ramificado,

(4) alquino C_{2-15} , recto o ramificado,

(5) fenilo, y

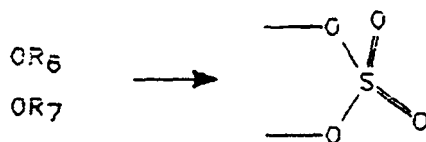
(6) fenil alquilo C_{1-6} ,

todos opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-14} ,

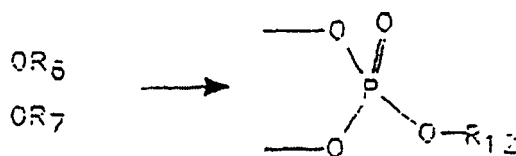
(7) hidrógeno, con la condición de que R_{10} no es hidrógeno,

(8) R_{10} y R_{11} forman una fracción cíclica de 5, 6, 7 u 8 miembros opcionalmente sustituidos, en la cual los sustituyentes comprenden halógeno y un alquilo inferior en cualquier combinación,

(2) un sulfato cíclico,



(3) o un fosfato cíclico, en el cual R_{12} se selecciona del grupo que consiste de:



(1) alquilo C_{1-15} , recto o ramificado,

(2) cicloalquilo C_{3-15} ,

(3) fenilo,

(4) alquilo C_{1-6} fenilo,

(5) hidrógeno,

(6) aminas primarias, y

(7) aminas secundarias,

ES 2 266 671 T3

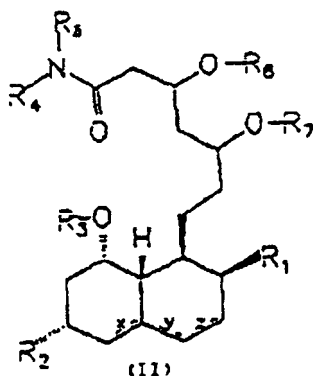
y en donde las líneas punteadas en x, y y z representan posibles dobles enlaces, cuando cualquiera está presente, en donde x y z en son ambos dobles enlaces;

o un estereoisómero correspondiente de los mismos.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R_6 y R_7 son ambos hidrógeno.

7. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R_6 y R_7 no son ambos hidrógeno.

8. Un compuesto de fórmula II,



en donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un alquilo C_{1-10} y arilo C_{6-14} y alquilo C_{1-3} arilo C_{6-14} ,

y en donde R_3 es $R_3-C=O$ o hidrógeno,

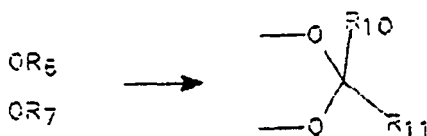
y en donde cada uno entre R_9 , R_4 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de:

- (1) alquilo C_{1-15} , recto o ramificado,
- (2) cicloalquilo C_{3-15} ,
- (3) alqueno C_{2-15} , recto o ramificado,
- (4) alquino C_{2-15} , recto o ramificado,
- (5) fenilo, y
- (6) fenil alquilo C_{1-6} ,

y R_9 puede ser también cada una de las definiciones mencionadas bajo (1) a (6) sustituido con uno o más de los sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y arilo C_{6-14} ,

y R_4 y R_5 pueden ser también hidrógeno o formar con el nitrógeno con el cual están unidos, una fracción heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, y en donde R_6 y R_7 se seleccionan independientemente también del grupo que consiste de:

- (1) una fracción dioxano,



en donde R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de:

- (1) alquilo C_{1-15} , recto o ramificado,
- (2) cicloalquilo C_{3-15} ,

(3) alqueno C_{2-15} , recto o ramificado,

(4) alquino C_{2-15} , recto o ramificado,

(5) fenilo, y

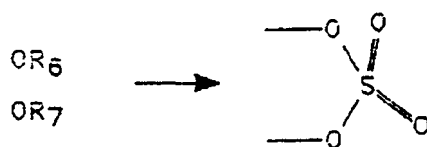
(6) fenil alquilo C_{1-6} ,

todos opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-14} ,

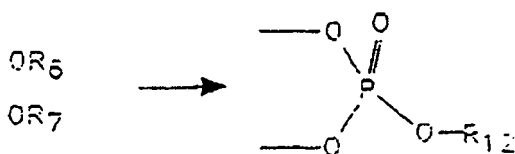
(7) hidrógeno, con la condición de que R_{10} no es hidrógeno,

(8) R_{10} y R_{11} forman una fracción cíclica de 5, 6, 7 u 8 miembros opcionalmente sustituidos, en la cual los sustituyentes comprenden halógeno y un alquilo inferior en cualquier combinación,

(2) un sulfato cíclico,



(3) o un fosfato cíclico, en el cual R_{12} se selecciona del grupo que consiste de:



(1) alquilo C_{1-15} , recto o ramificado,

(2) cicloalquilo C_{3-15} ,

(3) fenilo,

(4) alquilo C_{1-6} fenilo,

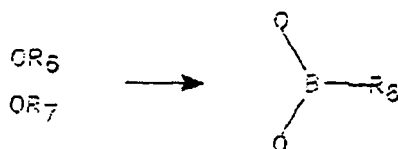
(5) hidrógeno,

(6) aminas primarias, y

(7) aminas secundarias,

y con la condición de que cuando R_3 es hidrógeno, R_6 y R_7 pueden formar también un

(1) un grupo borilideno,



en el cual R_8 es un fenilo opcionalmente sustituido por uno a cinco sustituyentes, halógeno o alquilo inferior en cualquier combinación, o (2) R_6 y R_7 son ambos hidrógeno,

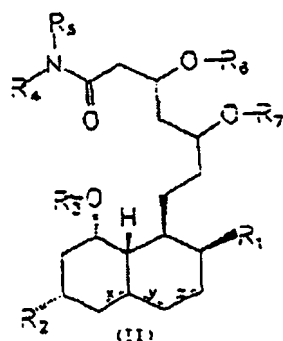
y en donde las líneas punteadas en x, y y z representan posibles dobles enlaces, cuando cualquiera está presente, siendo o bien x y z en combinación o x, y o z solos o ninguno;

o un estereoisómero correspondiente del mismo,

en donde R_{12} es una amina primaria cuando R_6 y R_7 forman un fosfato cíclico.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde dicha amina primaria se selecciona del grupo que consiste de ciclohexilamina y n-butilamina.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula II,



en donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un alquilo C_{1-10} y arilo C_{6-14} y alquilo C_{1-3} arilo C_{6-14} ,

y en donde R_3 es $R_9-C=O$ o hidrógeno,

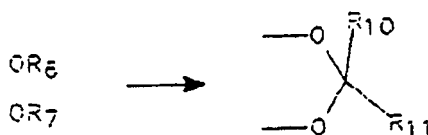
y en donde cada uno entre R_9 , R_4 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de:

- (1) alquilo C_{1-15} , recto o ramificado,
- (2) cicloalquilo C_{3-15} ,
- (3) alquenilo C_{2-15} , recto o ramificado,
- (4) alquinilo C_{2-15} , recto o ramificado,
- (5) fenilo, y
- (6) fenil alquilo C_{1-6} ,

y R_9 puede ser también cada una de las definiciones mencionadas bajo (1) a (6) sustituido con uno o más de los sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y arilo C_{6-14} ,

y R_4 y R_5 pueden ser también hidrógeno o formar con el nitrógeno con el cual están unidos, una fracción heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, y en donde R_6 y R_7 se seleccionan independientemente también del grupo que consiste de:

- (1) una fracción dioxano,



en donde R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de:

- (1) alquilo C_{1-15} , recto o ramificado,
- (2) cicloalquilo C_{3-15} ,
- (3) alquenilo C_{2-15} , recto o ramificado,
- (4) alquinilo C_{2-15} , recto o ramificado,
- (5) fenilo, y

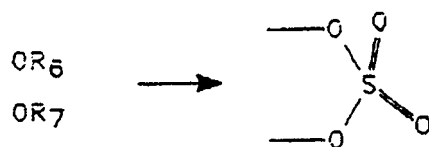
(6) fenil alquilo C_{1-6} ,

todos opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-14} ,

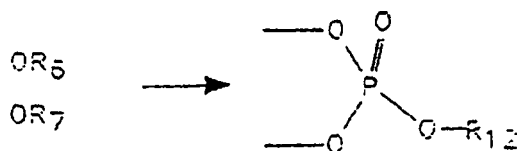
(7) hidrógeno, con la condición de que R_{10} no es hidrógeno,

(8) R_{10} y R_{11} forman una fracción cíclica de 5, 6, 7 u 8 miembros opcionalmente sustituidos, en la cual los sustituyentes comprenden halógeno y un alquilo inferior en cualquier combinación,

(2) un sulfato cíclico,



(3) o un fosfato cíclico, en el cual R_{12} se selecciona del grupo que consiste de:



(1) alquilo C_{1-15} , recto o ramificado,

(2) cicloalquilo C_{3-15} ,

(3) fenilo,

(4) alquilo C_{1-6} fenilo,

(5) hidrógeno,

(6) aminas primarias, y

(7) aminas secundarias,

y con la condición de que cuando R_3 es hidrógeno, R_6 y R_7 pueden formar también un

(1) un grupo borilideno,

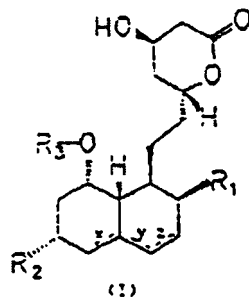


en el cual R_8 es un fenilo opcionalmente sustituido por uno a cinco sustituyentes, halógeno o alquilo inferior en cualquier combinación, o (2) R_6 y R_7 son ambos hidrógeno,

y en donde las líneas punteadas en x, y y z representan posibles dobles enlaces, cuando cualquiera está presente, siendo o bien x y z en combinación o x, y o z solos o ninguno;

o un estereoisómero correspondiente del mismo,

comprendiendo la reacción de un compuesto de fórmula I,



en donde R_1 , R_2 y R_3 y x , y y z se definen como para un compuesto de fórmula II, con la condición de que R_3 no es hidrógeno y R_1 , R_2 , x , y y z son los mismos para el material de partida y el producto final, o un estereoisómero correspondiente de los mismos,

con la correspondiente amina, seguido por la protección de los grupos hidroxilo formados por la apertura del anillo de lactona en el compuesto de fórmula I, por reacción con un agente que forma un grupo protector, en particular en donde R_3 es 2-metilbutirato tanto en la fórmula I como en la fórmula II; en donde la amina se selecciona del grupo que consiste de:

amoniaco,

aminas primarias, y

aminas secundarias,

y el agente que forma al grupo protector se selecciona del grupo que consiste de:

cetonas,

aldehídos,

acetales,

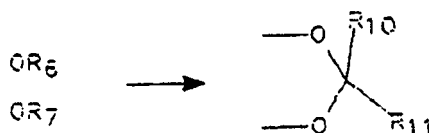
cloruro de sulfonilo, seguido por oxidación con peryodato de sodio,

cloruro de fosfonilo, seguido por reacción con un alcohol, amina o agua, y

ácido borónico,

en donde R_1 es metilo; R_2 es hidrógeno o metilo; R_3 es 2-metilbutirilo; R_4 es alquilo C_{1-5} de cadena recta o ramificada, R_5 es hidrógeno; R_6 y R_7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de

(1) una fracción dioxano,



en donde R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de:

(1) alquilo C_{1-15} , recto o ramificado,

(2) cicloalquilo C_{3-15} ,

(3) alqueno C_{2-15} , recto o ramificado,

(4) alquino C_{2-15} , recto o ramificado,

(5) fenilo, y

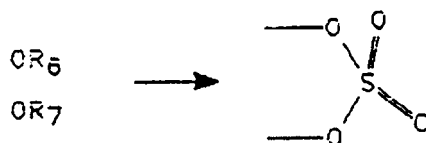
(6) fenil alquilo C₁₋₆,

todos opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₄,

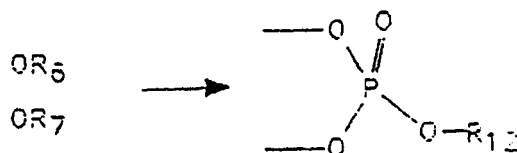
(7) hidrógeno, con la condición de que R₁₀ no es hidrógeno,

(8) R₁₀ y R₁₁ forman una fracción cíclica de 5, 6, 7 u 8 miembros opcionalmente sustituidos, en la cual los sustituyentes comprenden halógeno y un alquilo inferior en cualquier combinación,

(2) un sulfato cíclico,



(3) o un fosfato cíclico, en el cual R₁₂ se selecciona del grupo que consiste de:



(1) alquilo C₁₋₁₅, recto o ramificado,

(2) cicloalquilo C₃₋₁₅,

(3) fenilo,

(4) alquilo C₁₋₆ fenilo,

(5) hidrógeno,

(6) aminas primarias, y

(7) aminas secundarias,

y con la condición de que cuando R₃ es hidrógeno, R₆ y R₇ pueden formar también un

(1) un grupo borilideno,



en el cual R₈ es un fenilo opcionalmente sustituido por uno a cinco sustituyentes, halógeno o alquilo inferior en cualquier combinación, o (2) R₆ y R₇ son ambos hidrógeno,

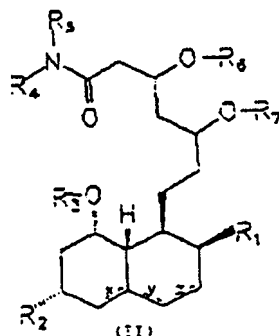
con la condición de que R₆ y R₇ no son ambos hidrógeno, y x y z son dobles enlaces.

11. El proceso de la reivindicación 10, en donde R₂ es metilo.

12. El proceso de la reivindicación 11, en donde R₄ es n-butilo o ciclohexilo.

13. El proceso de la reivindicación 11, en donde R₄ es n-butilo.

14. Uso de un compuesto de fórmula II,



en donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un alquilo C_{1-10} y arilo C_{6-14} y alquilo C_{1-3} arilo C_{6-14} ,

y en donde R_3 es $R_3-C=O$ o hidrógeno,

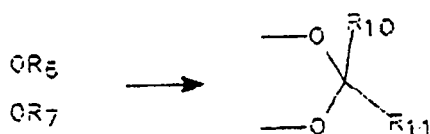
y en donde cada uno entre R_9 , R_4 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de:

- (1) alquilo C_{1-15} , recto o ramificado,
- (2) cicloalquilo C_{3-15} ,
- (3) alqueno C_{2-15} , recto o ramificado,
- (4) alquino C_{2-15} , recto o ramificado,
- (5) fenilo, y
- (6) fenil alquilo C_{1-6} ,

y R_9 puede ser también cada una de las definiciones mencionadas bajo (1) a (6) sustituido con uno o más de los sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y arilo C_{6-14} ,

y R_4 y R_5 pueden ser también hidrógeno o formar con el nitrógeno con el cual están unidos, una fracción heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, y en donde R_6 y R_7 se seleccionan independientemente también del grupo que consiste de:

- (1) una fracción dioxano,



en donde R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de:

- (1) alquilo C_{1-15} , recto o ramificado,
- (2) cicloalquilo C_{3-15} ,
- (3) alqueno C_{2-15} , recto o ramificado,
- (4) alquino C_{2-15} , recto o ramificado,
- (5) fenilo, y
- (6) fenil alquilo C_{1-6} ,

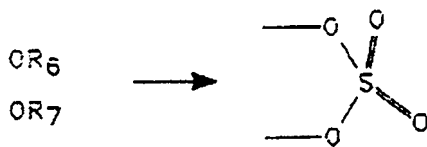
todos opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que comprende halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-14} ,

ES 2 266 671 T3

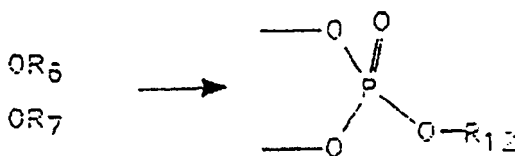
(7) hidrógeno, con la condición de que R_{10} no es hidrógeno,

(8) R_{10} y R_{11} forman una fracción cíclica de 5, 6, 7 u 8 miembros opcionalmente sustituidos, en la cual los sustituyentes comprenden halógeno y un alquilo inferior en cualquier combinación,

(2) un sulfato cíclico,



(3) o un fosfato cíclico, en el cual R_{12} se selecciona del grupo que consiste de:



(1) alquilo C_{1-15} , recto o ramificado,

(2) cicloalquilo C_{3-15} ,

(3) fenilo,

(4) alquilo C_{1-6} fenilo,

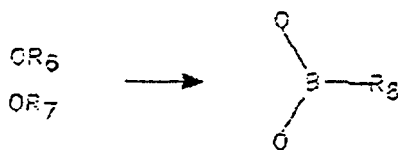
(5) hidrógeno,

(6) aminas primarias, y

(7) aminas secundarias,

y con la condición de que cuando R_3 es hidrógeno, R_6 y R_7 pueden formar también un

(1) un grupo borilideno,



en el cual R_8 es un fenilo opcionalmente sustituido por uno a cinco sustituyentes, halógeno o alquilo inferior en cualquier combinación, o (2) R_6 y R_7 son ambos hidrógeno,

y en donde las líneas punteadas en x, y y z representan posibles dobles enlaces, cuando cualquiera está presente, siendo o bien x y z en combinación o x, y o z solos o ninguno;

o un estereoisómero correspondiente del mismo,

en donde R_{12} es una amina primaria cuando R_6 y R_7 forman un fosfato cíclico,

en la preparación de simvastatina.

15. El uso de acuerdo a la reivindicación 14, en donde R_3 es 2-metilbutirilo.

16. El uso de acuerdo a la reivindicación 14, en donde R_3 es 2,2-dimetilbutirilo.

17. El uso de acuerdo a la reivindicación 14, 15 ó 16, en donde R_6 y R_7 son una fracción dioxano como se define en la reivindicación 14.

ES 2 266 671 T3

18. El uso de acuerdo a la reivindicación 17, en donde R_{10} y R_{11} son independientemente alquilo C_{1-15} recto o ramificado.

19. El uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, en donde R_{10} y R_{11} son ambos metilo.

20. El uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, en donde R_4 es alquilo C_{1-5} recto o ramificado.

21. El uso de acuerdo a la reivindicación 20, en donde R_4 se selecciona de metilo, n-butilo y ciclohexilo.

Figura 1

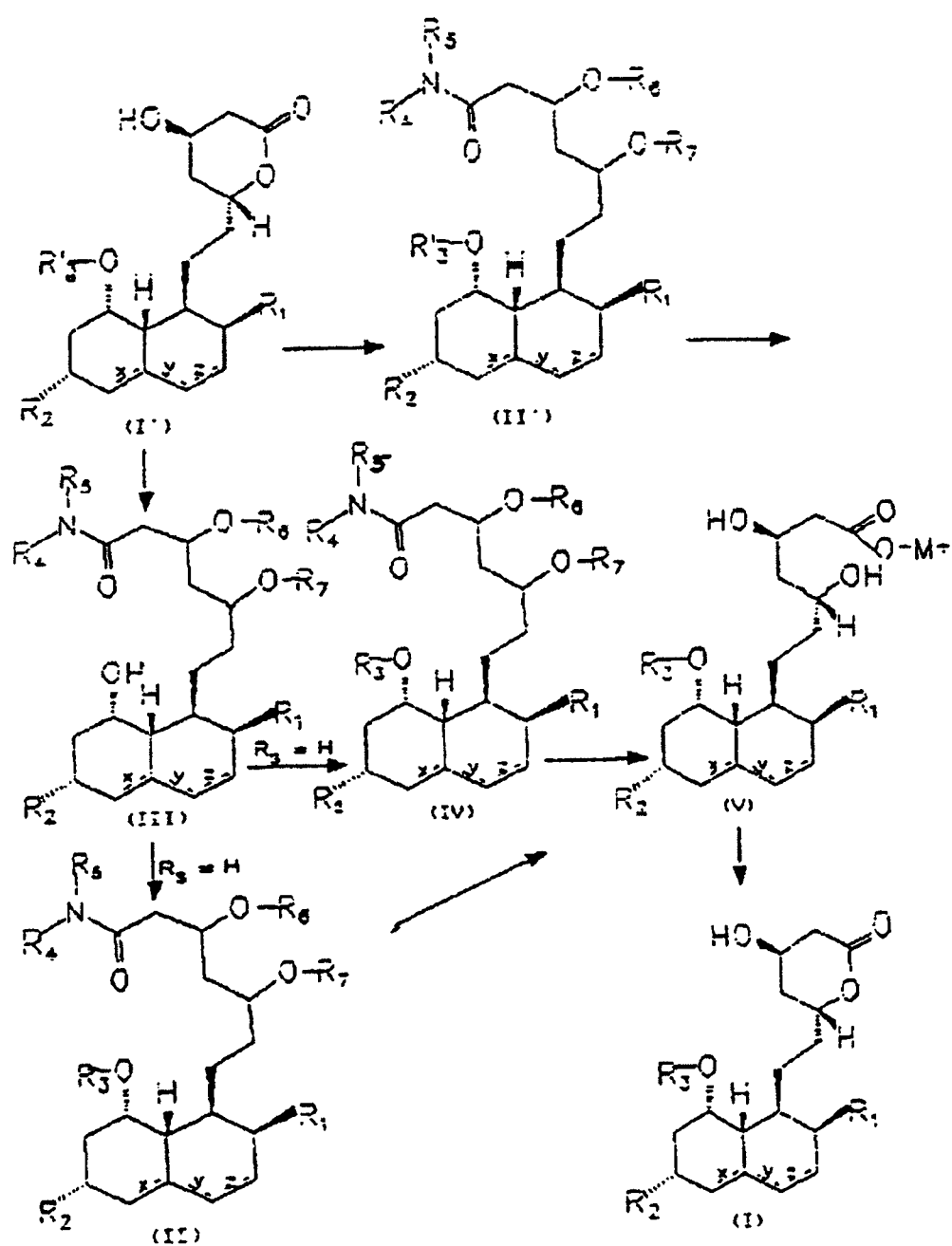


Figura 2

