



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 341 658**

51 Int. Cl.:
A61K 31/505 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 309/10 (2006.01)
C07D 309/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05731809 .9**
96 Fecha de presentación : **23.03.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1729775**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.12.2006**

54 Título: **Procedimiento y compuestos intermedios útiles en la preparación de estatinas, particularmente Rosuvastatina.**

30 Prioridad: **26.03.2004 GB 0406757**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.06.2010

73 Titular/es: **Bradford Pharma Limited**
Douglas Bank House, Wigan Lane
Wigan, Lancashire WN1 2TB, GB

72 Inventor/es: **Moody, David, John y**
Wiffen, Jonathan, William

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

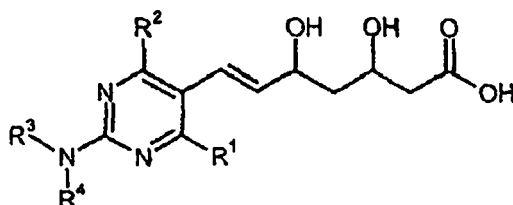
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento y compuestos intermedios útiles en la preparación de estatinas, particularmente Rosuvastatina.

La presente invención se refiere a un procedimiento y compuestos intermedios útiles en la preparación de estatinas, particularmente Rosuvastatina.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (7):



en la que

R^1 representa un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C_{1-6} y de preferencia un grupo isopropilo;

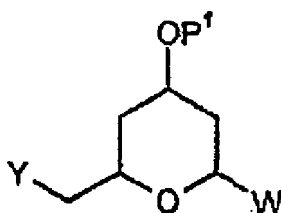
R^2 representa un grupo arilo, de preferencia un grupo 4-fluorofenilo;

R^3 representa hidrógeno, un grupo de protección o un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C_{1-6} , y de preferencia un grupo metilo; y

R^4 representa hidrógeno, un grupo de protección o un grupo SO_2R^5 en el que R^5 es un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C_{1-6} , y de preferencia un grupo metilo,

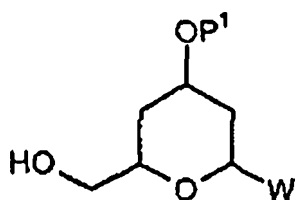
que comprende

a) hidroxilar de un compuesto de fórmula (1):

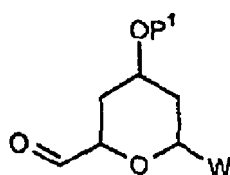


en la que Y representa un grupo halo, de preferencia Cl o Br; P^1 representa hidrógeno o un grupo de protección, y W representa $-OP^2$, en la que P^2 representa hidrógeno o un grupo de protección,

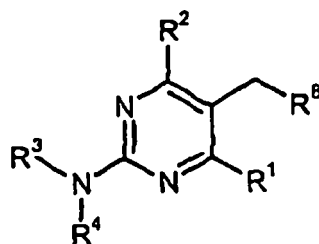
para proporcionar un compuesto de fórmula (2)



b) oxidar del compuesto de fórmula (2) para proporcionar el compuesto de fórmula (3)

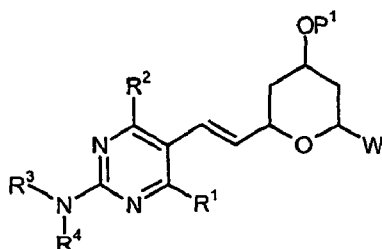


c) acoplar un compuesto de fórmula (3) con un compuesto de fórmula (4):



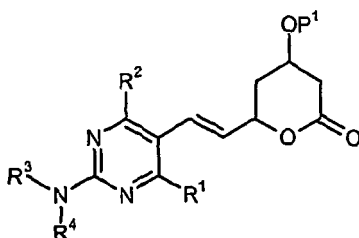
en la que R^3 representa un grupo de protección o un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C_{1-6} , y de preferencia un grupo metilo; R^4 representa un grupo de protección o un grupo SO_2R^5 , en el que R^5 es un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C_{1-6} , y de preferencia un grupo metilo; y R^6 representa $(PR^7R^8)^+ X^-$ o $(P=O) R^7R^8$ en la que X es un anión y R^7 y R^8 cada uno de ellos es independientemente un grupo alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi, de preferencia un grupo fenilo,

para proporcionar un compuesto de fórmula (5):



en la que R^3 representa un grupo de protección o un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C_{1-6} , y de preferencia un grupo metilo; y R^4 representa un grupo de protección o un grupo SO_2R^5 en el que R^5 es un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C_{1-6} , y de preferencia un grupo metilo;

d) retirar cualquier grupo de protección P^2 y oxidar el compuesto de fórmula (5) para proporcionar un compuesto de fórmula (6):



y

e) someter el compuesto de fórmula (6) a apertura de anillo, retirada de cualesquiera grupos de protección P^1 , y opcionalmente retirar cualesquiera grupos de protección para proporcionar un compuesto de fórmula (7).

En la etapa (e), cualesquiera grupos de protección P^1 y cualesquiera grupos de protección adicionales se pueden retirar individualmente o conjuntamente y antes de la apertura de anillo, durante la apertura de anillo o después de la apertura de anillo de los compuestos de fórmula (5) o (6).

Los grupos de protección que pueden estar representados por P^1 y P^2 incluyen grupos de protección de alcohol, cuyos ejemplos se conocen bien en la técnica. Los ejemplos particulares incluyen grupos tetrahidropirano, bencilo y metilo, y opcionalmente sus variantes sustituidas. Se pueden usar de manera ventajosa sustituyentes para facilitar la introducción o retirada del grupo de protección. Los grupos de protección preferidos son grupos sililo, por ejemplo grupos triarilo y especialmente grupos trialkilsililo. Los ejemplos especialmente preferidos son los grupos trimetilsililo, t-butildimetilsililo y t-butilfenilsililo.

Los grupos de protección que pueden estar representados por P^1 y P^2 pueden ser iguales o diferentes. Cuando los grupos de protección P^1 y P^2 son diferentes, de manera ventajosa esto puede permitir la retirada selectiva de solamente P^1 o P^2 . De preferencia, cuando los grupos de protección P^1 y P^2 son diferentes, P^1 es un grupo tetrahidrofenilo,

ES 2 341 658 T3

bencilo, o sililo y P² es un grupo metilo. Más de preferencia, cuando los grupos de protección P¹ y P² son diferentes, P¹ es un grupo bencilo, o sililo y P² es un grupo metilo.

Los grupos de protección que se pueden representar por R³ y R⁴ incluyen grupos de protección de amina, cuyos ejemplos se conocen bien en la técnica. Los ejemplos particulares incluyen grupos bencilo, carbamatos (tales como CBZ, Boc, Fmoc), fosfato, tiofosfato, sililo y, cuando R³ y R⁴ son un grupo de protección individual, un grupo imina.

La hidroxilación de los compuestos de fórmula (1) se puede lograr mediante procedimientos conocidos en la técnica para el desplazamiento de un grupo halo con una fuente de hidróxido. De preferencia, el procedimiento comprende poner en contacto el compuesto de fórmula (1) con una fuente de hidróxido. Las fuentes de hidróxido incluyen sales de hidróxido, especialmente sales de amonio o de metal alcalino, particularmente hidróxido de litio, sodio o potasio, y diversos medios acuosos tal como agua en la presencia de medio básico tal como N-metilpirrolidinona, HMPA, A120 3, CaCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ o KO₂/18-corona-6, sales de plata tales como AgNO₃ o Ag₂O, u oxidantes tal como ácido perbenzoico. Un procedimiento particularmente preferido comprende poner en contacto el compuesto de fórmula (1) con 5 equivalentes molares de KOH en la presencia de disolvente dimetilsulfóxido a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 50°C.

Como alternativa, la hidroxilación se puede lograr primero desplazando el halógeno con un grupo saliente tal como acetato, triflato o sulfato opcionalmente en la presencia de una sal de plata, después desplazar el grupo saliente con una fuente de hidróxido. Un procedimiento particularmente preferido comprende poner en contacto el compuesto de fórmula (1) con 3 equivalentes molares de NaOAc en la presencia de disolvente dimetilformamida y cloruro de tetra-n-butilamonio a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 100°C, aislar el compuesto de acetilo y poner en contacto con carbonato de potasio en la presencia de disolvente metanol y a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 0°C.

La oxidación de los compuestos de fórmula (2) se puede lograr usando sistemas de oxidación conocidos en la técnica para la oxidación de alcoholes, especialmente los conocidos en la técnica para la oxidación de alcoholes primarios. Los ejemplos incluyen la oxidación con peryodinano Dess-Martin, bromo, oxidación de Swern o diversas oxidaciones basadas en metal tal como reactivo Fetizon, reactivos basados en manganato, y reactivos basados en cromato tal como reactivo de Collins. Se prefiere la oxidación de Swern. Cuando se emplea la oxidación de Swern, las condiciones preferidas comprenden el uso de dimetilsulfóxido y cloruro de oxalilo o bromo en un disolvente tal como diclorometano o mezclas de diclorometano/THF, a temperatura reducida, tal como entre 0 y -100°C, de preferencia entre -50 y -80°C. De preferencia, los reactivos se añaden a temperatura reducida, tal como -30 y -80°C, y después que se hayan añadido todos los reactivos, la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se deja calentar hasta 15 a 20°C.

Como alternativa, el compuesto de fórmula (3) se puede obtener directamente a partir de un compuesto de fórmula (1), por ejemplo mediante tratamiento con dimetilsulfóxido y un aceptor de ácido.

El acoplamiento del compuesto de fórmula (3) con el compuesto de fórmula (4) puede emplear condiciones análogas a las proporcionadas en el documento WO01/85702 para el correspondiente acoplamiento de un compuesto de fórmula (4). Como alternativa, se pueden emplear las condiciones que comprenden el calentamiento a reflujo de los de fórmula (3) y (4) en un disolvente hidrocarburo, tales como tolueno o ciclohexano, o sus mezclas, seguidos del contacto con ácido acuoso, tal como HCl acuoso.

Los grupos alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi que pueden estar representados por R⁷ y R⁸ incluyen grupos alquilo C₁₋₆, tales como grupos metilo y etilo, grupos arilo C₆₋₁₂, tales como fenilo, toliilo o naftilo, grupos alcoxi C₁₋₆, tales como grupos etoxi, y grupos ariloxi C₆₋₂, tales como grupos fenoxi.

Los aniones que pueden estar representados por X incluyen haluro.

R⁶ de preferencia es P(=O)R⁷R⁸, en el que R⁷ y R⁸ cada uno de ellos independientemente es grupo alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi, de preferencia un grupo fenilo.

Cuando W representa OP², el grupo de protección se puede retirar para formar un grupo hidroxilo mediante procedimientos conocidos en la técnica para la retirada del grupo de protección dado. Por ejemplo, grupos de protección de sililo se pueden retirar mediante contacto con una fuente de ion fluoruro, tal como fluoruro de tetrabutilamonio.

La oxidación de los compuestos formados por la desprotección de los compuestos en los que W representa -OP² puede emplear las condiciones conocidas en la técnica para la oxidación de piranoles a piranonas, e incluyen los proporcionados en "Comprehensive Organic Transformations", R.C. Larock, 2ª Ed (1999) p 1670, publicado por Wiley VCH, incorporado en el presente documento por referencia. Los sistemas de oxidación preferidos incluyen Ag₂CO₃/Celita, especialmente Celita J2, bromo o Swern.

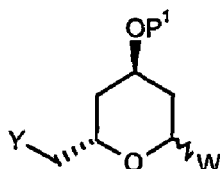
La apertura de los anillos de los compuestos de fórmula (5), donde W representa =O o fórmula (6) puede emplear las condiciones conocidas en la técnica para la apertura de los anillos de una piranona. De preferencia, el anillo se abre mediante contacto con una base, tal como hidróxido de sodio u óxido de calcio. De manera conveniente, se emplean disolventes polares, por ejemplo metanol, acetonitrilo, tetrahidrofuran o sus mezclas.

ES 2 341 658 T3

Los grupos de protección remanentes se pueden retirar mediante procedimientos conocidos en la técnica para la retirada del grupo de protección dado. Por ejemplo, grupos de protección de sililo se pueden retirar mediante contacto con una fuente de ion fluoruro, tales como fluoruro de tetrabutilamonio, y grupos bencilo se pueden retirar mediante tratamiento con TMSI o en condiciones de hidrogenación selectiva.

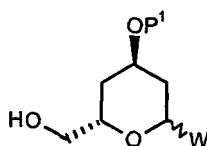
También se reconocerá que los compuestos de fórmulas (2), (3) y (5) también se pueden someter a oxidación (sonde W representa -OH) o desprotección y oxidación (sonde W representa (grupo de protección de -O-) para formar el compuesto correspondiente en el que W representa =O).

Los compuestos de fórmula (1) preferidos son compuestos de fórmula:



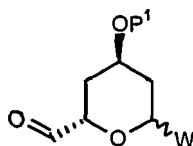
en la que W, P¹ e Y son como se han descrito previamente.

Los compuestos de fórmula (2) preferidos son compuestos de fórmula:



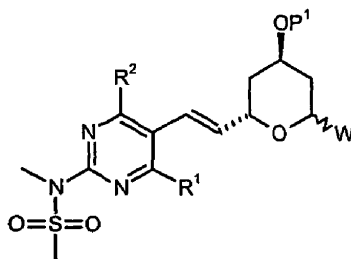
en la que W y P¹ son como se han descrito previamente.

Los compuestos de fórmula (3) preferidos son compuestos de fórmula:



en la que W y P¹ son como se han descrito previamente.

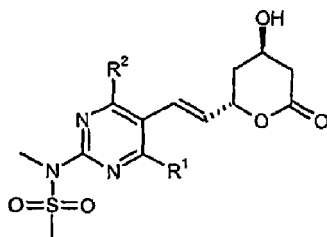
Los compuestos de fórmula (5) preferidos son de fórmula:



en la que R¹, R², W y P¹ son como se han descrito previamente.

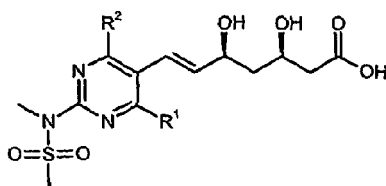
ES 2 341 658 T3

Los compuestos de fórmula (6) preferidos son de fórmula:



en la que R¹ y R² son como se han descrito previamente.

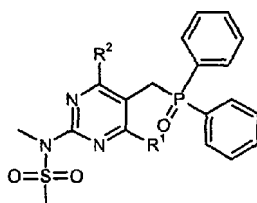
Los compuestos de fórmula (7) preferidos son de fórmula:



en la que R¹ y R² son como se han descrito previamente.

Los compuestos de fórmula (7) se convierten de manera ventajosa en sales farmacéuticamente aceptables, especialmente sus sales de calcio (por ejemplo el documento WO01/60804).

Los compuestos de fórmula (4) se preparan de manera ventajosa mediante los procedimientos proporcionados en los documentos WO00/49014 y WO01/85702. Los compuestos de fórmula (4) particularmente preferidos son compuestos de fórmula:



Los compuestos de fórmula (1) se preparan de manera ventajosa mediante condensación catalizada por enzimas de acetaldehído y 2-haloacetaldehído, por ejemplo usando el procedimiento proporcionado en la Patente de estados Unidos 5.795.749.

Los compuestos de fórmulas (2) y (3) y, donde W es OP², fórmula (5) forman aspectos adicionales de la presente invención.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación de clorolactol metil acetal ((2S,4R)-2-(clorometil)-6-metoxitetrahidro-2H-piran-4ol), un compuesto de fórmula 1, en la que Y = Cl, P¹ = H y W = -OP², en la que P² = Me

El clorolactol bruto (15 g) se disolvió en metanol (150 ml) y se calentó hasta 40°C durante 2 horas en la presencia de 0,1 ml de ácido sulfúrico. El disolvente se retiró mediante evaporación en rotavapor produciendo el producto en forma de un aceite fluido de color de color marrón oscuro. El producto se disolvió en DCM y se lavó con solución de bicarbonato de sodio. El disolvente se retiró mediante evaporación en rotavapor produciendo el producto en forma de un aceite fluido de color de color marrón oscuro, que se purificó mediante cromatografía en columna (16,1 g) que contenía una mezcla de anómeros m/z 179, 149 y 113; ¹H RMN COCl₃ 3,6-3,7 (m 2H), 4,1 (m 1H), 1,5-1,6 (m 2H), 4,0 (m 1H), 1,3-1,6 (m 2H), 4,9 (m 1H), 3,3 y 3,5 (s 3H); ¹³C RMN COCl₃ 32, 36, 45, 55 y 56, 64, 65, 94.

ES 2 341 658 T3

Ejemplo 2

Preparación de O-bencil-clorolactol metil acetal ((2S,4R)-4-(benciloxi)-2-(clorometil)-6-metoxitetrahydro-2H-piran), un compuesto de fórmula 1, en la que Y = Cl, P¹ = Bn y W = -OP², en la que P² = Me

Clorolactol metil acetal (1 g) se disolvió en THF (5 ml) y se cargó a hidruro de sodio (0,33 g 60% en aceite mineral) en THF (5 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (1,9 g) y se calentó la masa hasta 80°C durante 2 horas. Se añadió metanol (2 ml) y la masa se repartió entre DCM/ agua, y después se lavó con agua. La fase orgánica se secó y el disolvente se retiró mediante evaporación en rotavapor produciendo un aceite fluido de color naranja (2,1 g), que contiene una mezcla de anómeros. m/z 270; 238; 203; 132; 91; ¹H RMN COCl₃ 1,6-2,0 (m 4H), 3,4 y 3,5 (s 3H), 3,6 (m 2H), 3,8 (m 1H), 4,0 (m 1H), 4,5 (m 2H), 4,7 (m 1H), 7,3-7,5 (m 5H); ¹³C RMN COCl₃ 32 y 33, 46, 55 y 56, 58, 66, 74, 96 y 98, 128-131.

Ejemplo 3

Preparación de Hidroxi-O-bencil-lactol metil acetal ([(2R,4R)-4-(benciloxi)-6-metoxitetrahydro-2H-piran-2-il]metanol), un compuesto de fórmula 2, en la que P¹ = Bn y W = -OP², en la que P² = Me

Preparación del intermedio Acetato

A un matraz de de fondo redondo de tres cuellos de 3 litros purgado con nitrógeno seco el O-bencil-clorolactol metil acetal (30 g) se cargó en N-metil pirolidinona seca (756 ml). También se cargó acetato de tetrabutilamonio anhidro (102,57 g) a la solución. La mezcla de reacción se calentó después hasta 100°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se muestreó a intervalos de rutina y se analizó directamente mediante TLC y gc/ms.

Después la solución de color negro se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1500 ml). La fase orgánica combinada se lavó después con agua (3 x 1500 ml). La parte acuosa no mostró contenido en producto en este punto. Después las fases se separaron, se secaron, (Na₂SO₄) y se retiró el disolvente a vacío produciendo un aceite fluido de color negro (31 g, 95%) que contiene una mezcla de anómeros. ¹H RMN COCl₃ 1,4-1,8 (m 4H), 2,0-2,1 (s, 3H duplicado), 3,4 y 3,5 (s 3H), 3,8 (m 1H), 4,0 (m 1H), 4,1 (m 2H), 4,5 (m, 2H), 4,7-4,9 (m 1H), 7,2-7,3 (m, 5H); ¹³C RMN COCl₃ 20,8; 30-35; 55 y 56; 57 y 64; 66 y 68; 69 y 72; 70 y 71; 98 y 99; 127-128 y 138; 170,5; m/z 293, 262, 221, 203, 156, 91 y 43.

Preparación del Alcohol a partir del intermedio acetato

A un matraz de de fondo redondo de tres cuellos de 50 ml purgado con nitrógeno seco el O-bencil-clorolactol metil acetato (2 g) se cargó en metanol seco (10 ml) que contiene carbonato de potasio anhidro (1 g). La suspensión resultante se agitó a 20°C durante 30 minutos. G.C./M.S. mostró la conversión completa de acetato en alcohol. Se retiró el sólido por filtración y se retiró el disolvente a vacío produciendo un aceite fluido de color marrón que contiene una mezcla de anómeros (1,6 g, 93%), ¹H RMN COCl₃ 1,4-1,8 (m 4H), 3,4 y 3,5 (s 3H), 3,8 (m 1H), 3,9 (m 1H), 4,0 (m 2H), 4,5 (m 2H), 4,7-4,9 (m 1H), 7,2-7,3 (m, 5H); ¹³C RMN COCl₃ 30-38; 55 y 56; 65 y 66; 65 y 69; 70 y 71; 72 y 73; 99 y 100; 128 y 140; m/z 252, 221, 189, 163, 114 y 91.

Ejemplo 4

Preparación de formil-O-bencil-lactol metil acetal (2S,4R)-4-(benciloxi)-6-metoxitetrahydro-2H-piran-2-carbaldehído un compuesto de fórmula 3, en la que P¹ = Bn y W = -OP², en la que P² = Me

Reactivo de peryodano Dess-Martin (1,91 g) en diclorometano (50 ml) se cargó en un matraz de fondo redondo de 1000 ml purgado con nitrógeno seco. El hidroxi-O-bencil-lactol metil acetal (1,0 g,) se disolvió in diclorometano (50 ml) y se añadió al reactivo de peryodano Dess-Martin a 20°C. La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se controló mediante tlc. La mezcla de reacción se diluyó después con dietil éter (500 ml) para precipitar el exceso de reactivo. Después se lavó la suspensión con hidróxido sódico acuoso al 10% (200 ml). Después se lavó la fase orgánica superior con agua (250 ml). Después se separó la fase orgánica superior, se secó (Na₂SO₄) y se retiró el disolvente a vacío produciendo un aceite fluido de color oscuro en forma de una mezcla de anómeros (0,8 g).

¹H RMN COCl₃ 1,6-1,9 (m 4H), 3,3 y 3,5 (s 3H), 3,7 (m 1H), 3,8 (m 1H), 4,4 (m 2H), 4,7-4,9 (m 1H), 7,2-8,1 (m,5H), 9,6-9,7 (2 x s, 1H), ¹³C RMN COCl₃ 30-38; 55 y 56; 65 y 66; 65 y 69; 70 y 71; 99 y 100; 128 y 140; 201. m/z 250, 221, 189, 163, 143, 117 y 91.

Como alternativa, se puede llevar a cabo una oxidación de Swern como se ilustra en el siguiente ejemplo:

Una solución agitada de cloruro de oxalilo (0,037 cm³, 0,44 mmol) en diclorometano (4 cm³) en nitrógeno se enfrió hasta -78 C y se añadió DMSO de una vez. Se añadió una solución del alcohol (100 mg, 0,40 mmol) en diclorometano

ES 2 341 658 T3

(1 cm³) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 min. Se añadió trietilamina (0,272 cm³, 19,8 mmol) y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 25 min y se usó inmediatamente sin aislamiento ni purificación. Tlc r_f 0,40 acetato de etilo:hexano (1:1) mancha de color naranja con tinción con 2,4-dinitrofenilhidrazina

Ejemplo 5

Preparación de Pirimidil-etenil-O-bencil-lactol metil acetal, un compuesto de fórmula 5, en la que R¹ = iPr, R² = 4-FC₆H₄, R³ = Me, R⁴ = SO₂Me, P¹ = Bz y W = -OP², en la que P² = Me

Pirimidil-etenil-O-bencil-lactol metil acetal se obtuvo primero disolviendo 0,21 g del compuesto de fórmula 4 en la que R³ = Me, R⁴ = SO₂Me y R⁶ = PO(Ph)₂ en 10 ml de THF seco, enfriar hasta -60 °C y después añadir 0,2 ml de una solución 2M de hexametildisilazido de sodio. Después de 20 min, se añadió una solución de 0,1 g de formil-O-bencil-lactol metil acetal en 10 ml de THF seco a -30 °C. La mezcla de reacción se mantuvo después a esta temperatura durante 8 horas y se controló mediante tlc. La mezcla de reacción se dejó lentamente calentar hasta 20 °C. Después se cargó ácido acético glacial (5 ml) para inactivar la reacción. También se cargó agua (5 ml) a la mezcla. Después se retiró el disolvente a vacío y se reconstituyó con tolueno (15 ml) y agua (15 ml). Después se separó la fase orgánica y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (15 ml). Después se secaron los compuestos orgánicos combinados y se retiró el disolvente a vacío produciendo un aceite que contiene una mezcla de isómeros, que se puede purificar mediante cromatografía. El producto deseado tenía una asignación tentativa de RMN

¹H RMN COCl₃ 1,2 (d, 6H), 1,6-1,9 (m 4H), 3,3 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 3,2 y 3,5 (2 x s, 3H), 3,7 (m 1H), 3,8 (m 1H), 4,2 (m 5H), 4,4 (m 2H), 4,7-4,9 (m 1H), 5,35 (dd, 1H), 5,85-6,7 (d, 1H), 7,1-8,1 (m, 9H).

Ejemplo 6

Preparación de Pirimidil-etenil-OH-lactol metil acetal (Rosuvastatina Lactol-OMe) un compuesto de Fórmula 5, en la que R¹ = iPr, R² = 4-FC₆H₄, R³ = Me, R⁴ = SO₂Me, P¹ = H y W = -OP², en la que P² = Me

Pirimidil-etenil-OH-lactol metil acetal se obtuvo mediante reacción de Pirimidil-etenil-O-bencil-lactol metil acetal con TMSI.

Ejemplo 7

Preparación de Pirimidil-etenil-OH-lactol (Rosuvastatina Lactol), un compuesto de fórmula 5, en la que R¹ = iPr, R² = 4-FC₆H₄, R³ = Me, R⁴ = SO₂Me, P¹ = H y W = -OP², en la que P² = H

Pirimidil-etenil-OH-lactol se puede obtener mediante tratamiento del Pirimidil-etenil-OH-lactol metil acetal con 0,1 N HCl en metanol.

Ejemplo 8

Preparación de Lactona, un compuesto de Fórmula 6, en la que R¹ = iPr, R² = 4-FC₆H₄, R³ = Me, R⁴ = SO₂Me, P¹ = H

El pirimidil-etenil-OH-lactol (35 mg, 0,065 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se añadió a peryodano Dess-Martin (30 mg, 0,07 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se repartió entre hidróxido de sodio 1 M y dietil éter. Después se separaron las fases y se redujo el volumen orgánico a vacío produciendo el aceite del producto bruto.

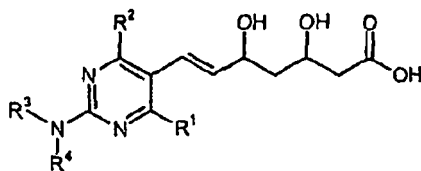
Ejemplo 9

Preparación de Rosuvastatina (hidrólisis de Lactona), un compuesto de fórmula 7, en la que R¹ = iPr, R² = 4-FC₆H₄, R³ = Me, R⁴ = SO₂Me

La lactona (1,1 g) se disolvió en etanol (10 ml). Se añadieron agua (2 ml) y Ca(OH)₂ (0,15 g) y se calentó la suspensión hasta 60 °C durante 3 horas. Adicionalmente se añadieron 10 ml de agua caliente, después la mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. El precipitado formado se filtró y se secó proporcionando sal de calcio de Rosuvastatina. El material era igual a una muestra idéntica mediante el punto de fusión mixto, RMN y espectrometría de masas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (7):



en la que

R¹ representa un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C₁₋₆ y de preferencia un grupo isopropilo;

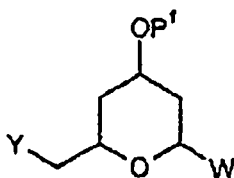
R² representa un grupo arilo, de preferencia un grupo 4-fluorofenilo;

R³ representa hidrógeno, un grupo de protección o un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C₁₋₆, y de preferencia un grupo metilo; y

R⁴ representa hidrógeno, un grupo de protección o un grupo SO₂R⁵, en el que R⁵ es un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C₁₋₆, y de preferencia un grupo metilo,

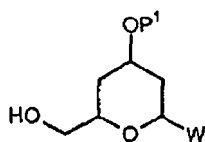
que comprende

a) hidroxilar de un compuesto de fórmula (1):

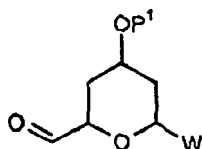


en la que Y representa un grupo halo, de preferencia Cl o Br; P¹ representa hidrógeno o un grupo de protección, y W representa -OP², en la que P² representa hidrógeno o un grupo de protección,

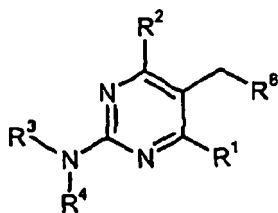
para proporcionar un compuesto de fórmula (2)



b) oxidar del compuesto de fórmula (2) para proporcionar el compuesto de fórmula (3)

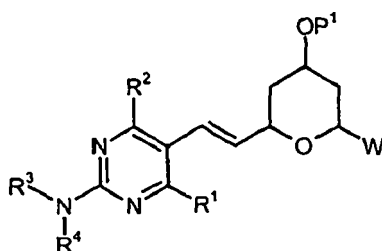


c) acoplar un compuesto de fórmula (3) con un compuesto de fórmula (4):



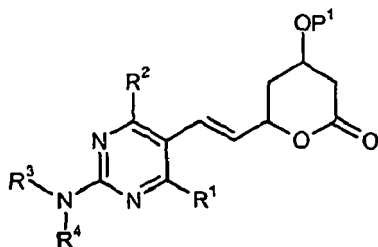
en la que R^3 representa un grupo de protección o un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C_{1-6} , y de preferencia un grupo metilo; R^4 representa un grupo de protección o un grupo SO_2R^5 , en el que R^5 es un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C_{1-6} , y de preferencia un grupo metilo; y R^6 representa $(PR^7R^8)^+ X^-$ o $(P=O) R^7R^8$, en la que X es un anión y R^7 y R^8 cada uno de ellos es independientemente un grupo alquilo, ariloalcoxi o ariloxi, de preferencia un grupo fenilo,

para proporcionar un compuesto de fórmula (5):



en la que R^3 representa un grupo de protección o un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C_{1-6} , y de preferencia un grupo metilo; y R^4 representa un grupo de protección o un grupo SO_2R^5 , en el que R^5 es un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C_{1-6} , y de preferencia un grupo metilo;

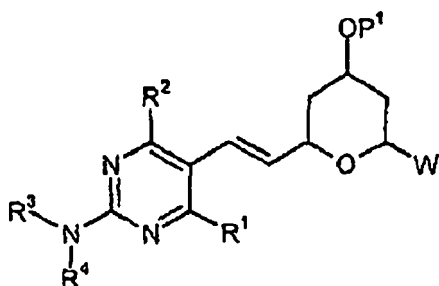
d) retirar cualquier grupo de protección P^2 y oxidar el compuesto de fórmula (5) para proporcionar un compuesto de fórmula (6):



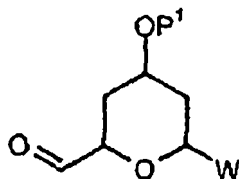
y

e) someter el compuesto de fórmula (6) a apertura de anillo, retirada de cualesquiera grupos de protección P^1 , y opcionalmente retirar cualesquiera grupos de protección para proporcionar un compuesto de fórmula (7).

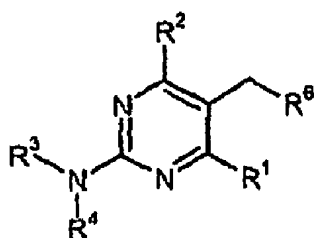
2. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (5):



que comprende el acoplamiento del compuesto de fórmula (3):



con un compuesto de fórmula (4):



en la que

R¹ representa un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C₁₋₆, y de preferencia un grupo isopropilo;

R² representa un grupo arilo, de preferencia un grupo 4-fluorofenilo;

R³ representa un grupo de protección o un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C₁₋₆, y de preferencia un grupo metilo;

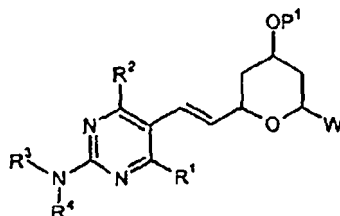
R⁴ representa un grupo de protección o un grupo SO₂R⁵, en el que R⁵ es un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C₁₋₆, y de preferencia un grupo metilo; y

R⁶ representa (PR⁷R⁸)⁺ X⁻ o (P=O) R⁷R⁸, en la que X es un anión y R⁷ y R⁸ cada uno de ellos es independientemente un grupo alquilo, arilo, alcoxi o ariloxi, de preferencia un grupo fenilo,

P² representa hidrógeno o un grupo de protección; y

W representa -OP², en la que P² representa hidrógeno o un grupo de protección.

3. Un compuesto de fórmula (5):



en la que

R¹ representa un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C₁₋₆, y de preferencia un grupo isopropilo;

R² representa un grupo arilo, de preferencia un grupo 4-fluorofenilo;

ES 2 341 658 T3

R^3 representa hidrógeno, un grupo de protección o un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C_{1-6} , y de preferencia un grupo metilo;

5 R^4 representa un grupo de protección o un grupo SO_2R^5 , en el que R^5 es un grupo alquilo, tal como un grupo alquilo C_{1-6} , y de preferencia un grupo metilo; y

P^1 representa hidrógeno o un grupo de protección; y

10 W representa $-OP^2$, en la que P^2 representa hidrógeno o un grupo de protección.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65