



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2004 00728**

(22) Data de depozit: **25.02.2002**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.12.2008** BOPI nr. 12/2008

(41) Data publicării cererii:
30.09.2005 BOPI nr. 9/2005

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. IN 02/00032 **25.02.2002**

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 03/070733 28.08.2003**

(73) Titular:
• **BIOCON LIMITED,**
20TH KM HOSUR ROAD HEBBAGODI,
BANGALORE, KARNATAKA, IN

(72) Inventatori:
• **PUTHIAPRAMPIL TOM THOMAS,**
20TH KM HOSUR ROAD, HEBBAGODI, 561
229, BANGALORE, KARNATAKA, IN;

• **SRINATH SUMITHRA,**
20TH KM HOSUR ROAD, HEBBAGODI,
561 229, BANGALORE, KARNATAKA, IN;
• **SRIDHARAN MADHAVAN,**
20TH KM HOSUR ROAD, HEBBAGODI,
561 229, BANGALORE, KARNATAKA, IN;
• **GANESH SAMBASIVAM,**
20TH KM HOSUR ROAD, HEBBAGODI,
561 229, BANGALORE, KARNATAKA, IN

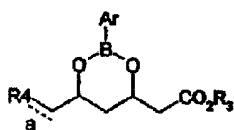
(74) Mandatar:
CABINET ENPORA S.R.L.,
ȘOSEAUA IANFULUI, NR. 7, BL. 109B,
SC. B, ET. 1, AP. 46, SECTOR 2,
COD 73371, BUCUREȘTI

(56) Documente din stadiul tehnicii:
WO 0172706; EP 0577040

(54) ESTERI BORONICI

(57) Rezumat:

Invenția se referă la esteri boronici, derivați optici activi ai dihidroxi hexanoatului cu formula Ila



Ila

care sunt utilizați drept intermediari pentru sinteza inhibitorilor enzimei HMG-CoA. Invenția se referă, de asemenea, la un procedeu de obținere a acestor compuși.

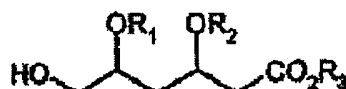
Revendicări: 9



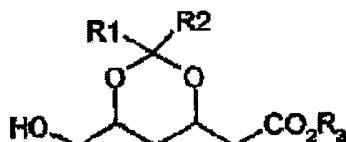
RO 122095 B1

Invenția se referă la derivați de dihidroxi hexanoat, optic activi, cu formula Ia, și în special la compușii cu formula II, utilizați drept intermediari pentru sinteza inhibitorilor enzimei HMG-CoA precum atorvastatinul, cerivastatinul, rosuvastatinul, pitavastatinul, fluvastatinul.

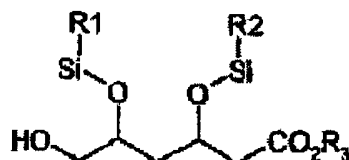
Esterii și derivații cu formula 1:



în care R₁ și R₂ sunt selectați independent dintre alchil cu până la trei atomi de carbon și R₃ este alchil cu 1 până la 8 atomi de carbon, alternativ compușii cu formula Ia:



în care R₁ și R₂ sunt selectați independent dintre alchil cu unul la trei atomi de carbon, fenil sau R₁ și R₂ sunt luați împreună ca -(CH₂)_n - în care n este 4 sau 5 și R₃ este alchil cu 1 la 8 atomi de carbon, și de asemenea compușii cu formula Ib:



în care R₁ și R₂ sunt alchil cu 1 până la 5 atomi de carbon și R₃ a fost definit mai sus, este un element structural valoros, pentru sinteza compușilor care sunt cunoscuți ca agenți antihypercolesterolemianți, având un efect inhibitor asupra HMG-CoA reductazei.

EP 0319847 descrie un procedeu de preparare a compușilor cu formula 1, pornind de la acidul L-malic. Totuși, acest procedeu prezintă dezavantajul că nu poate fi aplicat la scară industrială și de asemenea are probleme de purificare, determinate de natura necristalină a intermediarilor.

US 5399722 descrie un procedeu care pornește de la ω-cloracetoacetatul de etil sau benziloxi derivatul său, disponibili comercial. Dezavantajul acestui procedeu constă în aceea că se utilizează reducerea stereoselectivă cu un catalizator de ruteniu-BINAP scump și compusul cu formula I, dorit, se obține în șase etape.

US 5481009 descrie un procedeu care pornește de la acidul 4-fenil-3-butenic și se desfășoară în circa 5 etape. Procedul folosește materiale scumpe, cum ar fi N,O-dimetil hidroxilamina și implică etape periculoase (ozonoliza), pentru a se obține produsul dorit.

US 5998633 descrie un procedeu de preparare a esterilor acidului 3,4-dihidroxi butiric protejați, dintr-un rest de hidrat de carbon care este transformat în derivații de acid 3,4-dihidroxi butanoic, doriți, în circa 4 etape. Derivatul de acid 3,4-dihidroxi butanoic este apoi transformat în compușii cu funcțiuni cu formula I, ceea ce implică un număr mare de etape.

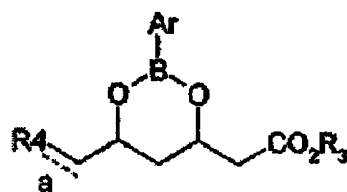
US 6140527 descrie un procedeu de producere a derivaților acidului butiric prin reacția de adiție a unui derivat de butenă cu un reactant capabil să reacționeze cu dubla legătură. Totuși acest procedeu nu permite obținerea moleculelor chirale, și ca urmare necesită o etapă de separare.

EP 0104750 descrie un procedeu de preparare a derivaților de acid 5-hidroxi-3-oxo pentanoic prin alchilarea derivaților de 3-hidroxibutirat. Derivații menționați în acest brevet sunt molecule racemice, necesitând astfel o etapă de separare.

RO 122095 B1

Problema tehnică, pe care o rezolvă invenția, constă în furnizarea unor intermediari de tipul derivaților optic activi ai dihidroxihexanoatului, în care grupările hidroxi sunt protejate prin tratare cu acid arilboronic, destinați preparării unor inhibitori ai enzimei HMG-CoA printr-un procedeu simplu și eficient.

Compușii conform invenției înlătură dezavantajele menționate, prin aceea că sunt reprezentați prin formula:



(IIa)

în care:

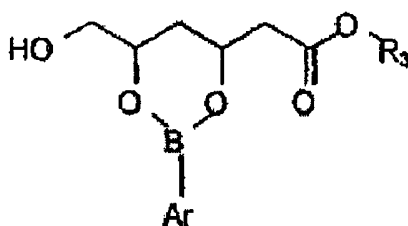
Ar = fenil, naftil, 4-metoxifenil, 3-nitrofenil, 2,6-difluorfenil, 8-chinolinil;

R₃ = alchil cu 1 la 8 atomi de carbon, aril având semnificațiile de mai sus;

R₄ = O, OH, CN sau un halogen și

a = o legătură simplă sau dublă.

Procedeul de obținere a compusului cu formula II, conform invenției:



(II)

în care:

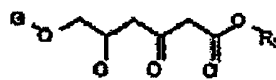
Ar = fenil, naftil, 4-metoxifenil, 3-nitrofenil, 2,6-difluorfenil, 8-chinolinil;

R₃ = alchil cu 1 la 8 atomi de carbon, aril având semnificațiile de mai sus cuprinde:

a) reacția compusului cu formula III cu anionul de acetat de *terț*-butil, pentru a obține compusul cu formula IV, în care G este tetrahidropirani, *terț*-butildimetil silil sau tritil și R₃ are semnificațiile anterioare,

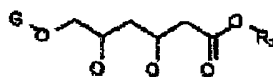


(III)



(IV)

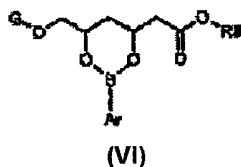
(b) reducerea selectivă a compusului cu formula IV la un compus cu formula V, în care G este tetrahidropirani, *terț*-butildimetil silil sau tritil și R₃ are semnificațiile anterioare,



(V)

RO 122095 B1

c) protejarea compusului cu formula V cu ArB(OH)_2 , pentru a obține compusul cu formula VI, în care Ar este fenil, naftil, 4-metoxifenil, 3-nitrofenil, 2,6-difluorfenil, 8-chinolinil, G este tetrahidpiranil, *terț*-butildimetil silil sau tritil și R_3 are semnificațiile anterioare,

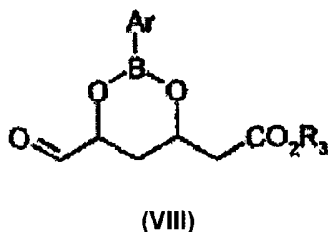


d) deprotejarea compusului cu formula VI, utilizând un catalizator acid blând, pentru a da un compus cu formula II.

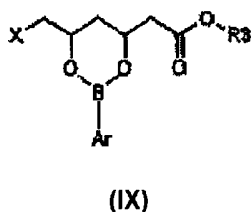
Compusul intermediar, definit în revendicarea 1, este utilizat pentru sinteza atorvastatinului, cerivastatinului, pitavastatinului, fluvastatinului sau rosuvastatinului.

Compușii obținuți prin aplicarea invenției sunt de puritate înaltă și nu necesită procedee suplimentare de purificare, fiind obținuți printr-un procedeu simplu și eficient.

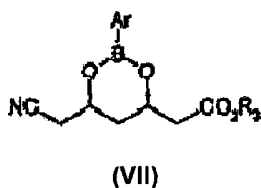
Compusul cu formula II se oxidează la un compus cu formula VIII, în care R_3 este alchil cu 1 la 8 atomi de carbon, aril sau aralchil și Ar este aril sau heteroaril nesubstituit sau substituit utilizând clor cromat de piridiniu sau DMSO/clorură de oxalil.



Apoi se face conversia compusului cu formula II într-un compus cu formula IX, în care R_3 este alchil cu 1 până la 8 atomi de carbon, aril sau aralchil, Ar este aril sau heteroaril nesubstituit sau substituit și X este un halogen.



În continuare, are loc conversia compusului cu formula IX într-un compus cu formula VII, în care R_3 este alchil cu 1 la 8 atomi de carbon, aril sau aralchil, Ar este aril sau heteroaril nesubstituit sau substituit.



Produsul cu formula IIa și în special cel cu formula II se utilizează pentru sinteza atorvastatinului, cerivastatinului, pitavastatinului, fluvastatinului sau rosuvastatinului.

RO 122095 B1

Compusul cu formula II servește ca un intermediar bun pentru sinteza de substraturi importante, care sunt utile pentru sinteza statinelor. Se poate face conversia compusului cu formula II într-o grupă ușor scindabilă, prin tratarea cu clorură de tosil, clorură de metansulfonil și intermediarul rezultat poate fi substituit cu cianură, pentru a da compușii cu formula VII.

Se poate face conversia compusului cu formula II într-un compus cu formula IX, prin reacția cu soluție apoasă de HBr sau prin reacția cu trifenilfosfină și CBr₄, urmată de conversia acestuia într-un compus cu formula VII.

Compusul cu formula II se poate oxida, utilizând proceduri standard, pentru a da un compus cu formula VIII.

Prezenta invenție se referă la derivați de dihidroxi hexanoat activi, cu formula IIa, care sunt intermediari utili pentru sinteza inhibitorilor enzimei HMG-CoA, cum ar fi atorvastatinul, cerivastatinul, rosuvastatinul, pitavastatinul, fluvastatinul.

Invenția este ilustrată în continuare prin 13 exemple nelimitative de realizare a invenției.

Exemplul 1. Sinteza 4-trifenilmetiloxi-3-hidroxi-butiratului de metil (formula III)

La 250 ml de DCM, s-au adăugat 25 g de 3,4-dihidroxi-butanoat de metil și s-au menținut sub agitare, pentru a se dizolva, s-au încărcat 19,8 g de piridină și s-au răcit la 0°C. S-au dizolvat 41,4 g de clorură de tritil în 50 ml de DMC și s-au adăugat la 0...5°C, în timp de 15 min. Temperatura a fost lăsată să crească la temperatura camerei și masa de reacție s-a agitat la temperatura camerei, timp de 17 h. S-a adăugat apă și s-au separat straturile. Stratul organic s-a spălat cu saramură, s-a uscat și s-a concentrat. Reziduul s-a triturat cu 25 ml de ciclohexan și produsul s-a purificat, pentru a se obține 15 g de produs pur.

RMN (CDCl₃): 4,25 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 3,15 (d, 2H), 2,5 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 15H).

Exemplul 2. Sinteza 6-trifenilmetiloxi-5-hidroxi-3-oxohexanoatului de terț-butil (formula IV)

La 125 ml de THF, s-au adăugat 24 g de diizopropilamină și s-au răcit la -15°C. S-au adăugat, la o temperatură între -15 și -5°C, 168 ml de *n*-BuLi 1,2 N și s-au agitat timp de 30 min. S-au adăugat 21,56 g acetat de terț-butil, care s-au răcit în prealabil la -45°C, menținând temperatura între -45 și -25°C, timp de 60 min. Amestecul de reacție s-a răcit la -45°C și s-au adăugat 30 g de compus din exemplul 1 în THF, într-o perioadă de 20 min și agitarea s-a continuat la -25°C, timp de 90 min. S-a adăugat apă și s-au separat straturile. Stratul apos s-a extras, utilizând EtOAc și straturile organice combinate s-au spălat cu saramură, apă, s-au uscat și s-au concentrat, pentru a se obține compusul din titlu, care s-a utilizat ca atare în etapa următoare.

Exemplul 3. Sinteza 6-trifenilmetiloxi-3,5-dihidroxihexanoatului de terț-butil (formula V)

La materialul brut obținut în exemplul 2, s-au adăugat 150 ml de THF urmat de 15 ml de MeOH și s-au congelat la -60°C. S-au adăugat, într-o perioadă de 20 min, 26 ml de MDEB (soluție 50% în THF) și agitarea s-a continuat pentru încă 30 min. Amestecul de reacție s-a răcit la -80°C și s-au adăugat, în porțiuni, 5 g de borhidru de sodiu și, după terminarea aditiei, amestecul de reacție s-a agitat timp de 5 h, la -78°C. S-a adăugat acid acetic, pentru a se aduce pH-ul la 7 și s-a adăugat apă. Stratul apos s-a extras, utilizând EtOAc, s-a spălat cu saramură, s-a uscat și s-a concentrat, pentru a da compusul din titlu, care s-a utilizat ca atare pentru etapa următoare.

Exemplul 4. Sinteza 6-trifenilmetiloxi-3,5-(fenilboranat)hexanoatului de terț-butil (formula VI)

RO 122095 B1

1 Produsul brut din exemplul 3 s-a dizolvat în 100 ml de toluen și s-au adăugat 5,6 g
2 de acid fenilboronic. Apa s-a îndepărtat prin distilare azeotropă, într-o perioadă de 3 h.
3 Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și toluenul s-a îndepărtat sub presiune
4 redusă. S-au adăugat 30 ml de metanol și precipitatul solid s-a filtrat, pentru a se obține 10 g
5 de produs din titlu.

Exemplul 5. Sinteza 6-hidroxi-3,5-(fenilboranat)hexanoatului de terț-butil (formula II)

7 La 5 g de produs din exemplul 4, s-au adăugat 20 ml de DCM și s-au congelat la 0°C.
8 S-au adăugat 5 ml de TFA și s-au agitat la 20°C, timp de 6 h. Apa s-a separat și stratul
9 organic s-a spălat cu bicarbonat, saramură, s-a uscat și s-a concentrat, pentru a da produsul
10 din titlu, care s-a purificat prin cromatografie pe coloană.

11 RMN (CDCl₃): 7,7-7,8 (m, 2H), 7,4-7,5 (m, 1H), 7,3-7,4 (m, 2H), 4,5 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 3,6
12 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,45 (m, t), 2,0 (m, 1H), 1,7 (m, 1H) 1,5 (s, 9H).

Exemplul 6. Sinteza 6-cian-3,5-(fenilboranat)hexanoatului de terț-butil (formula VII)

13 S-au preluat, în 50 ml diclormetan, 5 g din produsul obținut în exemplul 5 și s-au
14 adăugat 10 ml de piridină. Conținutul s-a răcit la -10°C și s-a adăugat prin picurare 1
15 echivalent de clorură de metansulfonil. După 5...6 h de agitare la 0°C, conținutul s-a spălat
16 cu bicarbonat, apă și saramură. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă, pentru a
17 rezulta derivatul de O-metansulfonil, care s-a utilizat ca atare, pentru etapa următoare.

18 Mesilatul brut s-a preluat în DMSO (5 volume) și s-au adăugat 1,5 echivalenți de
19 cianură de potasiu. Conținutul s-a menținut la reflux, pentru o perioadă de 18...22 h. DMSO
20 s-a îndepărtat sub presiune redusă și conținutul s-a extras, utilizând acetat de etil și s-a
21 spălat cu bisulfit, saramură și solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă, pentru a rezulta
22 produsul dorit.

Exemplul 7. Sinteza 6-oxo-3,5-(fenilboranat)hexanoatului de t-butil (formula VIII)

23 La o soluție din 2,4 ml de clorură de oxalil în 100 ml de diclormetan, menținută la
24 -78°C, s-au adăugat prin picurare 4,3 g de dimetilsulfoxid. Amestecul s-a agită la această
25 temperatură timp de 15 min și s-au adăugat prin picurare 5 g de compus din exemplul 5,
26 dizolvat în diclormetan. După agitare timp de 15 min, s-au adăugat 17 ml de trietilamină și
27 amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă, într-o perioadă
28 de 2 h. Amestecul de reacție s-a concentrat și reziduul s-a dizolvat în apă și s-a extras, utili-
29 zând dietileter. Prin îndepărtarea solventului, a rezultat compusul din titlu.

Exemplul 8. Sinteza 6-trifenilmetoxi-3,5-(1-naftalenil)boranathexanoatului de t-butil (formula VIa)

30 Produsul brut din exemplul 3 s-a dizolvat în 100 ml de toluen și s-au adăugat 7,1 g
31 de acid 1-naftalen boronic. Apa s-a îndepărtat prin distilare azeotropă, în decursul unei peri-
32 oade de 3 h. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și toluenul s-a îndepărtat
33 sub presiune redusă. S-au adăugat 30 ml de metanol și precipitatul solid s-a filtrat, pentru
34 a da 14 g de produs din titlu.

Exemplul 9. Sinteza 6-trifenilmetiloxi-3,5-(2-metilfenil)boranathexanoatului de terț-butil (formula VIb)

35 Produsul brut din exemplul 3 s-a dizolvat în 100 ml de toluen și s-au adăugat 6,1 g
36 de acid 2-metilfenil boronic. Apa s-a îndepărtat prin distilare azeotropă, în decursul unei
37 perioade de 3 h. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și toluenul s-a înde-
38 părțat sub presiune redusă. S-au adăugat 30 ml de metanol și precipitatul solid s-a filtrat,
39 pentru a da 12 g de produs din titlu.

Exemplul 10. Sinteza 6-trifenilmetiloxi-3,5-(4-metoxifenil) boranathexanoatului de terț-butil (formula VIc)

40 Produsul brut din exemplul 3 s-a dizolvat în 100 ml de toluen și s-au adăugat 6,3 g
41 de acid 4-metoxifenil boronic. Apa s-a îndepărtat prin distilare azeotropă, în decursul unei

RO 122095 B1

perioade de 3 h. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și toluenul s-a îndepărtat sub presiune redusă. S-au adăugat 30 ml de metanol și precipitatul solid s-a filtrat, pentru a da 12 g de produs din titlu. 1
3

Exemplul 11. *Sinteza 6-trifenilmetiloxi-3,5-(8-chinolinil) boranathexanoatului de terț-butil (formula VI f)* 5

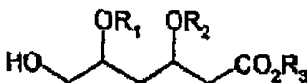
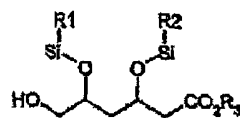
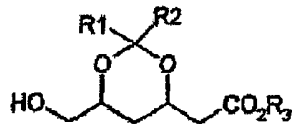
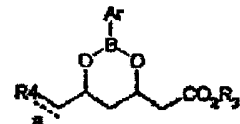
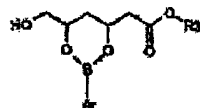
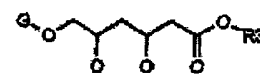
Produsul brut din exemplul 3 s-a dizolvat în 100 ml de toluen și s-au adăugat 6,1 g de acid chinolin-8-boronic. Apa s-a îndepărtat prin distilare azeotropă, în decursul unei perioade de 3 h. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și toluenul s-a îndepărtat sub presiune redusă. S-au adăugat 30 ml de metanol și precipitatul solid s-a filtrat, pentru a da 11 g de produs din titlu. 7
9

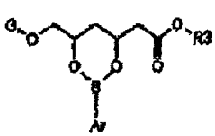
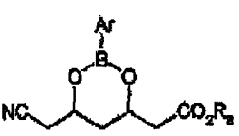
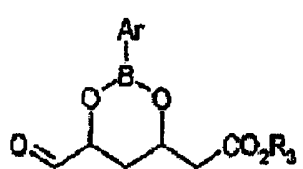
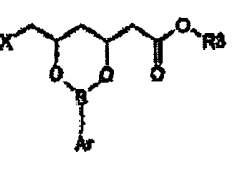
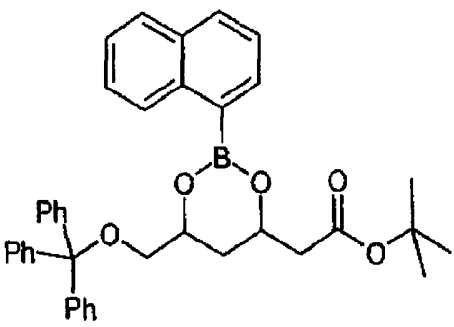
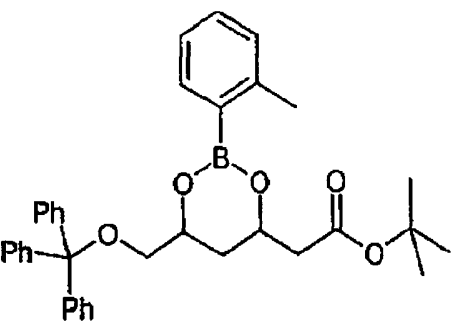
Exemplul 12. *Sinteza 6-trifenilmetiloxi-3,5-(3-nitrofenil) boranathexanoatului de terț-butil (formula VI d)* 11

Produsul brut din exemplul 3 s-a dizolvat în 100 ml de toluen și s-au adăugat 6,1 g de acid nitrofenil boronic. Apa s-a îndepărtat prin distilare azeotropă, în decursul unei perioade de 3 h. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și toluenul s-a îndepărtat sub presiune redusă. S-au adăugat 30 ml de metanol și precipitatul solid s-a filtrat, pentru a da 10 g de produs din titlu. 13
15
17

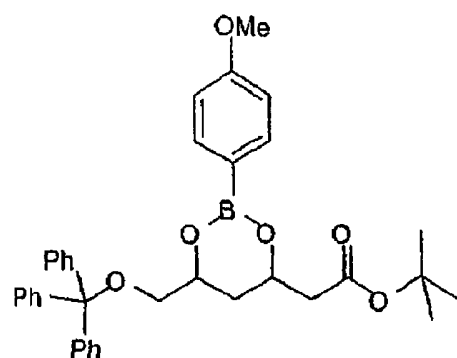
Exemplul 13. *Sinteza 6-trifenilmetiloxi-3,5-(2,6-difluorfenil) boranathexanoatului de terț-butil (formula VI e)* 19

Produsul brut din exemplul 3 s-a dizolvat în 100 ml de toluen și s-au adăugat 6,3 g de acid 2,6-difluorfenil boronic. Apa s-a îndepărtat prin distilare azeotropă, în decursul unei perioade de 3 h. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei și toluenul s-a îndepărtat sub presiune redusă. S-au adăugat 30 ml de metanol și precipitatul solid s-a filtrat, pentru a da 12 g de produs din titlu. 21
23

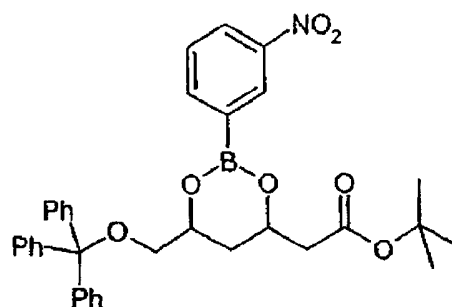
Formula I  R₁ și R₂ sunt alchil cu 1 la 3 atomi de carbon R₃ este alchil cu 1 la 8 atomi de carbon	Formula 1b  R₁ și R₂ sunt alchil cu 1 la 5 atomi de carbon R₃ este alchil cu 1 la 8 atomi de carbon
Formula 1a  R₁ și R₂ sunt alchil cu 1 la 3 atomi de carbon sau sunt luați împreună ca (CH₂)_n - în care n este 4 sau 5 R₃ este alchil cu 1 la 8 atomi de carbon	Formula 1la  Ar = aril sau heteroaril nesubstituit sau substituit R₃ = alchil cu 1 la 8 atomi de carbon, aril sau aralchil R₄ = OH, CN sau X și a = o legătură simplă R₄ = O și a = o legătură dublă
Formula II  Ar = aril sau heteroaril nesubstituit sau substituit și R₃ este carbon cu 1 - 8 atomi, aril sau aralchil	Formula III  G = tetrahidropirani, terț-butildimetil silil sau tritil
Formula IV  G = tetrahidropirani, terț-butildimetil silil sau tritil și R₃ = alchil cu 1 - 8 atomi de carbon, aril sau aralchil	Formula V  G = tetrahidropirani, terț-butildimetil silil, tritil și R₃ = alchil cu 1 la 8 atomi de carbon, aril sau aralchil

Formula VI  G = tetrahidropiraniil, terț-butildimetil silil, tritil și Ar = aril sau heteroaril nesubstituit sau substituit și R₃ este 1 - 8 atomi de carbon, aril sau aralchil	Formula VII  Ar = aril sau heteroaril nesubstituit sau substituit și R₃ este 1 - 8 atomi de carbon, aril sau aralchil
Formula VIII  Ar = aril sau heteroaril nesubstituit sau substituit și R₃ este 1 - 8 atomi de carbon, aril sau aralchil	Formula IX  Ar = aril sau heteroaril nesubstituit sau substituit și R₃ este 1 - 8 atomi de carbon, aril sau aralchil și X = halogen
Formula VIa  6-trifenilmetiloxi-3,5-(1-naftalenil) boranatohexanoat de terț-butil	Formula VIb  6-trifenilmetiloxi-3,5-(2-metilfenil) boranatohexanoat de terț-butil

Formula VIc

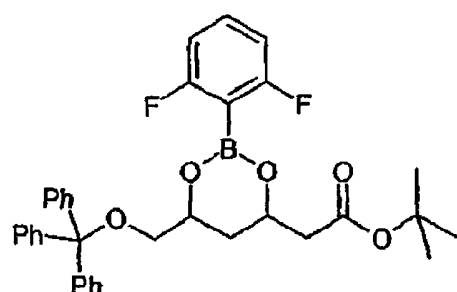

6-trifenilmetiloxi-3,5-(4-metoxifenil)
boranatohexanoat terț-butil

Formula VI d

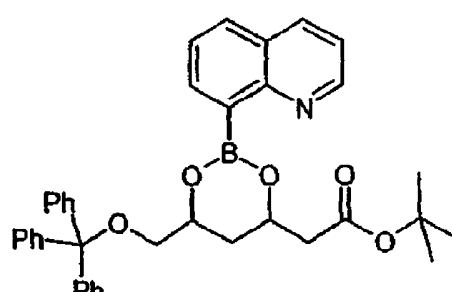


6-trifenilmetiloxi-3,5-(3-nitrofenil)boranatohexanoat de terț-butil

Formula VIe


6-trifenilmetiloxi-3,5-(2,6-difluorfenil)
boranatohexanoat de terț-butil

Formula VI f

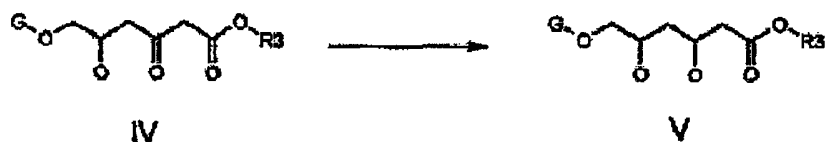


6-trifenilmetiloxi-3,5-(8-chinolinil)boranatohexanoat de terț-butil

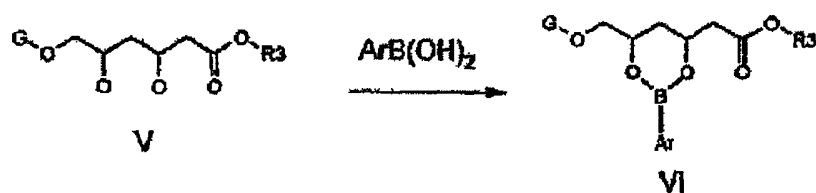
Schema 1



Schema 2



Schema 3



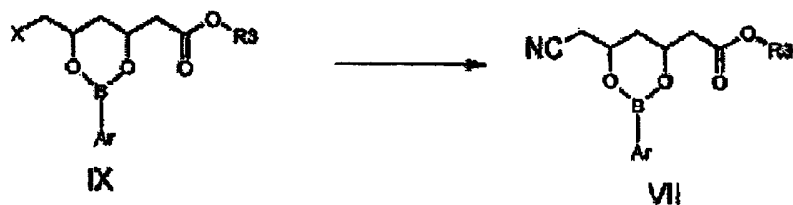
Schema 4



Schema 5



Schema 6

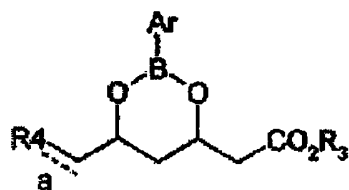


Schema 7



Revendicări

1. Compus cu formula generală IIa:



în care:

Ar = fenil, naftil, 4-metoxifenil, 3-nitrofenil, 2,6-difluorfenil, 8-chinolinil;

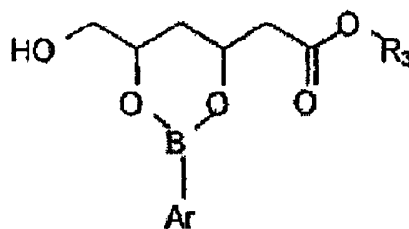
R₃ = alchil cu 1 la 8 atomi de carbon, aril având semnificațiile de mai sus;

R₄ = O, OH, CN sau un halogen și

a = o legătură simplă sau dublă.

RO 122095 B1

2. Compus conform revendicării 1, în care compusul este reprezentat prin formula II:



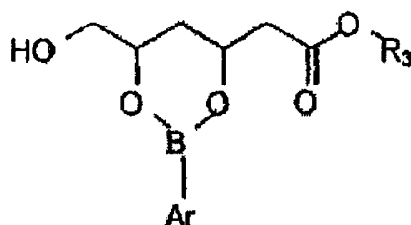
(II)

în care:

Ar = fenil, naftil, 4-metoxifenil, 3-nitrofenil, 2,6-difluorfenil, 8-chinolinil;

R₃ = alchil cu 1 la 8 atomi de carbon, aril având semnificațiile de mai sus.

3. Procedeu de obținere a compusului cu formula II:



(II)

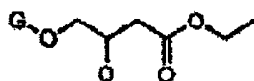
în care:

Ar = fenil, naftil, 4-metoxifenil, 3-nitrofenil, 2,6-difluorfenil, 8-chinolinil;

R₃ = alchil cu 1 la 8 atomi de carbon, aril având semnificațiile de mai sus,

caracterizat prin aceea că, acesta cuprinde

a) reacția compusului cu formula III, cu anionul de acetat de *terț*-butil, pentru a se obține compusul cu formula IV, în care G este tetrahidropirani, *terț*-butildimetil silil sau tritil și R₃ are semnificațiile anterioare,



(III)



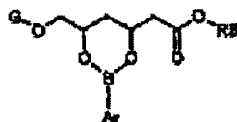
(IV)

b) reducerea selectivă a compusului cu formula IV la un compus cu formula V, în care G este tetrahidropirani, *terț*-butildimetil silil sau tritil și R₃ are semnificațiile anterioare,



(V)

c) protejarea compusului cu formula V, cu ArB(OH)₂, pentru a obține compusul cu formula VI, în care Ar este fenil, naftil, 4-metoxifenil, 3-nitrofenil, 2,6-difluorfenil, 8-chinolinil, G este tetrahidropirani, *terț*-butildimetil silil sau tritil și R₃ are semnificațiile anterioare,

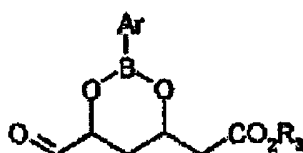


(VI)

d) deprotejarea compusului cu formula VI, utilizând un catalizator acid blând, pentru a se obține compusul cu formula II.

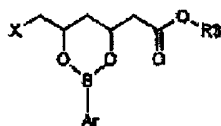
4. Procedeu conform revendicării 3, **caracterizat prin aceea că** $\text{ArB}(\text{OH})_2$ este un acid aril boronic, în care aril este selectat dintre fenil, naftil, 4-metoxifenil, 3-nitrofenil, 2,6-difluorfenil, 8-chinolinil.

5. Procedeu conform revendicării 3, **caracterizat prin aceea că**, compusul cu formula II se oxidează la un compus cu formula VIII, în care R_3 și Ar au semnificațiile anterioare, utilizând clor cromat de piridiniu sau DMSO/clorură de oxalil.



(VIII)

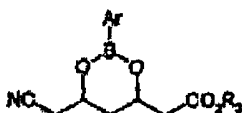
6. Procedeu conform revendicării 3, **caracterizat prin aceea că** are loc conversia compusului cu formula II într-un compus cu formula IX, în care R_3 și Ar au semnificațiile anterioare și X este halogen.



(IX)

7. Procedeu conform revendicării 6, **caracterizat prin aceea că** are loc conversia compusului cu formula II în compusul cu formula IX, prin reacția compusului cu formula II, cu soluție apoasă de HBr sau prin reacția cu trifenilfosfină și CBr_4 .

8. Procedeu conform revendicării 6 sau 7, **caracterizat prin aceea că** are loc în continuare conversia compusului cu formula IX într-un compus cu formula VII, în care R_3 și Ar au semnificațiile anterioare.



Formula VII

9. Compus intermediar, definit în revendicarea 1, utilizat pentru sinteza atorvastatinului, cerivastatinului, pitavastatinului, fluvastatinului sau rosuvastatinului.

