



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

(21) **PI0618381-6 A2**

(22) Data de Depósito: 08/11/2006
(43) Data da Publicação: 30/08/2011
(RPI 2121)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 207/34

(54) Título: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO HEMI-SAL DE CÁLCIO DO ÁCIDO (3R, 5R) -7-[2-(4-FLUOROFENIL) -5-ISOPROPIL-3-FENIL-4-[(4-HIDROXIMETILFENILAMINO) CARBONIL]-PIRROL-1-IL] -3, 5-DIIDROXI HEPTANÓICO**

(30) Prioridade Unionista: 08/11/2005 IN 2964/DEL/2005, 08/11/2005 IN 2967/DEL/2005, 14/11/2005 IN 3033/DEL/2005

(73) Titular(es): Ranbaxy Laboratories Limited

(72) Inventor(es): Jitendra Anant Sattigeri, Kaushal Kishore, Sachin Sethi

(74) Procurador(es): CLAUDIA CHRISTINA SCHULZ

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006003153 de 08/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/054790 de 18/05/2007

(57) Resumo: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO HEMI-SAL DE CÁLCIO DO ÁCIDO (3R, 5R) -7- [2- (4-FLUOROFENIL) -5-ISOPROPIL-3-FENIL-4- [(4- HIDROXIMETILFENILAMINO) CARBONIL] -PIRROL-1-IL] -3, 5-DIIDROXI HEPTANÓICO. A presente invenção refere-se a processos para a preparação do hemi-sal de cálcio do ácido (3R,5R)-7-[2-(4- fluorofenil) -5-isopropil-3-fenil-4- [(4-hidroximetilfenil amino) carbonil] -pirrol-l-il] -3, 5-diidroxieptanóico.

**PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO HEMI-SAL DE CÁLCIO DO ÁCIDO
(3R,5R)-7-[2-(4-FLUOROFENIL)-5-ISOPROPIL-3-FENIL-4-[(4-
HIDROXIMETILFENILAMINO) CARBONIL]-PIRROL-1-IL]-3,5-DIIDROXI
HEPTANÓICO**

5

A presente invenção se refere a processos para a preparação do hemi-sal de cálcio do ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenil amino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-diidroxieptanóico.

10

O hemi-sal de cálcio do ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenil amino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-diidroxieptanóico atua como inibidor da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-
15 CoA) redutase, uma co-enzima que catalisa a síntese intracelular do colesterol e, portanto, é útil como agente hipolipidêmico e hipocolesterolêmico, como discutido na patente PCT de n. 04/106299.

20

A doença cardiovascular e os problemas, disfunções e complicações associados a ela são causas importantes de invalidez e morte. Um fator específico, que contribui significativamente para esse processo patofisiológico é a aterosclerose, a qual tem sido reconhecida por todos como o
25 principal problema de saúde, tanto em relação à mortalidade, quanto aos custos com atendimento à saúde.

A aterosclerose caracteriza-se pela deposição de substâncias gordurosas, principalmente o colesterol, que

resulta na formação de placas na superfície interna das paredes arteriais, e em modificações degenerativas nas artérias. Já se sabe, com certeza, que as desordens cardiovasculares (incluindo infarto do miocárdio, doença 5 cárdio-coronariana, hiper- e hipotensão), as cerebrovasculares (incluindo derrame, trombose cerebral e perda de memória devida a derrame), bem como a doença vascular periférica e o infarto intestinal são provocados pelo bloqueio de artérias e arteríolas pelas placas 10 ateroscleróticas. A formação dessas placas tem causa multifatorial. A hipercolesterolemia, especialmente níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL), é um fator de risco importante para a aterosclerose, a arteriosclerose e doenças associadas.

15

Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) têm sido utilizados para reduzir os níveis de colesterol LDL no sangue. O colesterol é produzido pela via do ácido mevalônico. Portanto, reduzindo-se a formação desse 20 precursor consegue-se uma redução correspondente na biossíntese do colesterol hepático e, em consequência, uma diminuição do pool celular do colesterol.

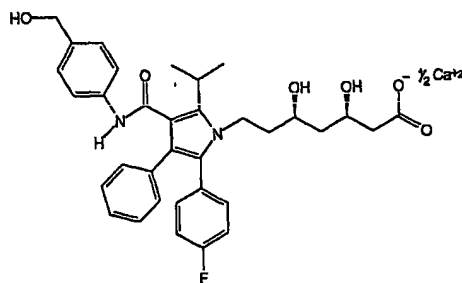
Um método sintético para preparação do hemi-sal de 25 cálcio do ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-diidroxieptanóico, foi apresentado na patente PCT de n. 04/106299. Tal procedimento envolve diversas etapas, incluindo a hidrólise seletiva de duas funções químicas

semelhantes - por exemplo, hidrólise de éster metílico em presença de éster t-butílico -, e redução com boroidreto de sódio em presença de iodo, ou com dimetilsulfeto de boro. Estes são reagentes caros e sensíveis ao ar e à umidade, o
 5 que os torna difíceis de manusear.

No presente documento, apresentam-se processos de preparação do hemi-sal de cálcio do ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenil amino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-diidroxieptanóico através
 10 de procedimento sintético que incorpora determinados intermediários.

Além disso, os processos aqui apresentados são simples
 15 e econômicos, livres do uso de reagentes caros e sensíveis ao ar e à umidade, bem como prescindem da hidrólise seletiva de éster metílico em presença de éster t-butílico.

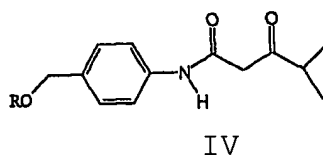
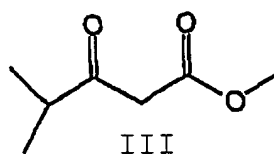
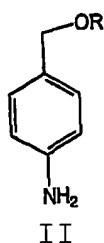
Apresentam-se aqui processos para preparação de um
 20 composto de fórmula I,



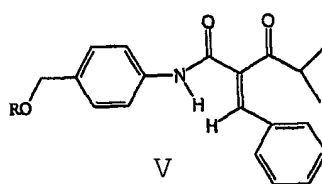
I

25 os quais compreendem:

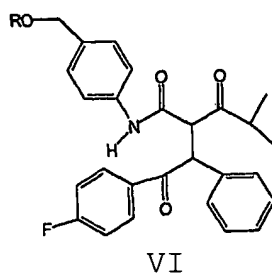
- a) reação de uma amina de fórmula II com acetato de metil-isobutirila (fórmula III), para formar um composto de fórmula IV, em que R é um grupo protetor de hidroxila como, por exemplo, acetila, benzoíla, tetraidropiranila, metoximetila, metoxi-etoximetila, benzila;



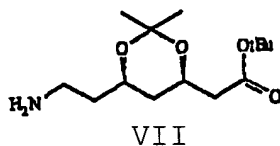
- b) reação do composto de fórmula IV com benzaldeído, para formar um composto de fórmula V;



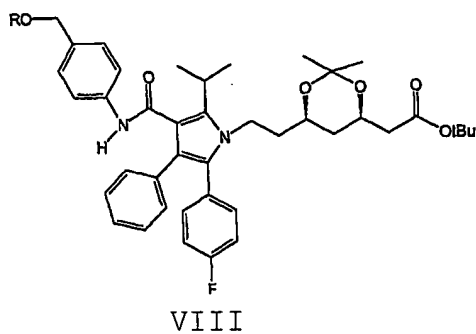
- c) reação do composto de fórmula V com 4-fluorobenzaldeído, para formar um composto de fórmula VI;



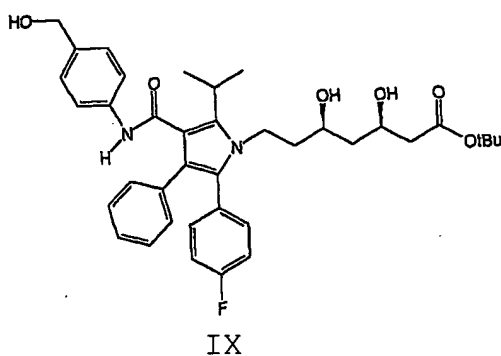
d) reação do composto de fórmula VI com outro, de fórmula VII,



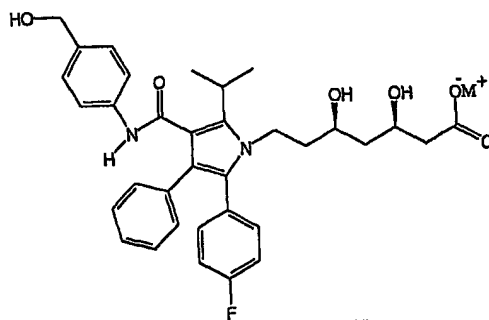
para formar um composto de fórmula VIII;



e) submissão do composto de fórmula VIII à clivagem, catalizada por ácido, do cetel e do grupo protetor de hidroxila (quando R for tetraidropiranila), simultaneamente, para formar um composto de fórmula IX;



- f) submissão do composto de fórmula IX a hidrólise catalisada por base, para formar um composto de fórmula X; e



X
(onde M= Li, Na ou K)

- g) reação do composto de fórmula X com uma solução aquosa de acetato de cálcio, para formar o composto de fórmula I.

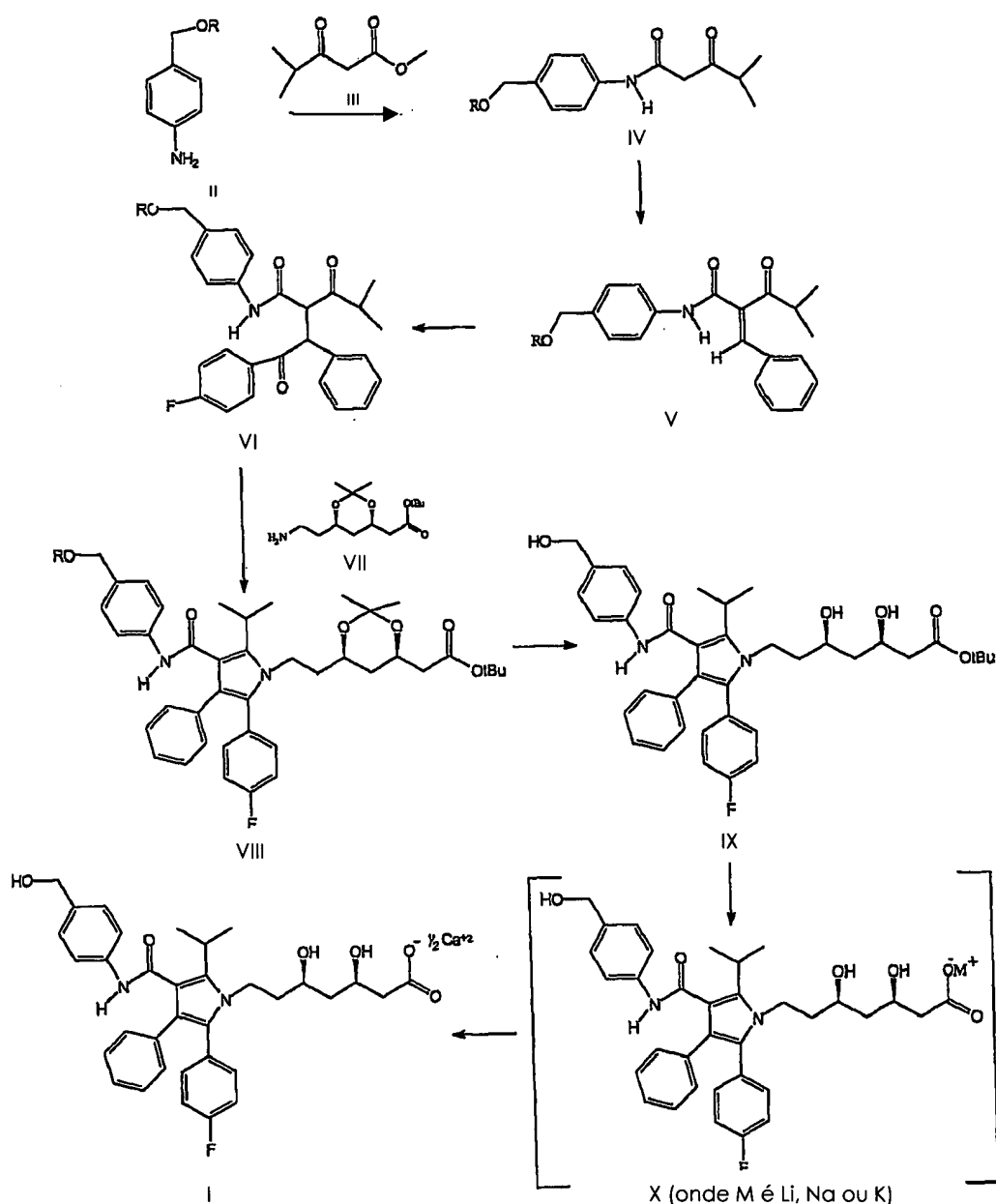
Este processo pode envolver uma ou mais das modalidades a seguir. Por exemplo, a reação da amina de fórmula II pode ser feita em presença de uma ou mais bases orgânicas (por exemplo, trietilamina, piridina, 1,2-etilenodiamina, ou misturas delas), em um, ou mais solventes aromáticos (por exemplo, xileno, tolueno, ou misturas deles). Em outra modalidade, a reação do composto de fórmula IV pode ocorrer em presença de uma, ou mais,

bases orgânicas - por exemplo, piperidina, piridina, β -alanina, ou misturas delas -, de um ou mais ácidos orgânicos - por exemplo, ácido acético glacial ou ácido benzóico -, ou de misturas de ácidos e bases orgânicos, em
5 um ou mais solventes como os hidrocarbônicos (p/ex., hexano ou heptano), os halogenados (p/ex., diclorometano, dicloroetano ou clorofórmio), os aromáticos (p/ex., tolueno ou xileno), ou misturas deles. Em outra modalidade, a reação de um composto de fórmula V pode ser realizada em
10 presença de um, ou mais, catalisadores - por exemplo, cianeto de sódio, brometo de 3-etil-5-(2-hidroxietyl)-4-metiltiazol, cloreto de 3-benzil-5-(2-hidroetyl)-4-metiltiazol, ou misturas deles -, uma ou mais bases orgânicas - por exemplo, trietilamina, piridina, ou
15 misturas delas -, em condições de ausência de solvente, ou em presença de um ou mais solventes como, por exemplo, solventes polares próticos (p/ex. metanol, etanol, propanol, isopropanol ou água), éteres (p/ex. dioxano ou tetraidrofurano), ou misturas deles. Em outra modalidade, a
20 reação do composto de fórmula VI pode ser realizada em presença de um ou mais ácidos orgânicos - por exemplo, piválico, p-toluenossulfônico, ou misturas deles -, de um ou mais solventes como, por exemplo, os aromáticos (p/ex. xileno ou tolueno), hidrocarbônicos (p/ex. hexano ou
25 heptano), éteres (p/ex. tetraidrofurano, dioxano ou éter dietílico), ou misturas deles. Em outra modalidade, a clivagem do cetel ou a desproteção da hidroxila, em um composto de fórmula VIII, pode ser efetuada em presença de um, ou mais, ácidos minerais (p/ex. clorídrico, bromídrico,

iodídrico, ou misturas deles), de um ou mais solventes como, por exemplo, os polares próticos (p/ex. metanol, etanol, propanol ou água), éteres (p/ex. tetraidrofurano ou éter dietílico), ou misturas deles. Em outra modalidade, 5 ainda, a hidrólise do composto de fórmula IX pode ser conduzida em presença de uma, ou mais bases como, por exemplo hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou misturas delas, em um ou mais solventes, como, por exemplo, os polares próticos (p/ex. metanol, 10 etanol, propanol, isopropanol ou água), éteres (p/ex. tetraidrofurano ou éter dietílico), ou misturas deles.

O hemi-sal de cálcio do ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenil 15 amino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-diidroxieptanóico aqui descrito pode ser preparado seguindo, por exemplo, a sequência de reações apresentada no Esquema I.

Esquema I



O hemi-sal de cálcio do ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenil amino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-diidroxihexanoico, de fórmula I, pode ser preparado, por exemplo, segundo o Esquema I. Sendo assim, uma amina de fórmula I pode reagir com o acetato de metilisobutirila, de fórmula III, para formar um composto de fórmula IV (onde R é o mesmo já definido anteriormente). Este pode reagir com benzaldeído,

para formar o composto de fórmula V, que pode combinar-se com 4-fluorobenzaldeído para formar o composto de fórmula VI. Este pode reagir com o composto de fórmula VII para formar o composto de fórmula VIII, que pode ser submetido à
5 clivagem simultânea, catalizada por ácido, do cetel e do grupo protetor de hidroxila (quando R for um grupo tetraidropiranila), para fornecer o composto de fórmula IX. Este pode ser submetido a hidrólise básica, para fornecer o composto X, que pode ser convertido no hemi-sal de fórmula
10 I por meio de procedimentos conhecidos pelas pessoas versadas na técnica.

A reação de uma amina de fórmula II pode ser realizada em presença de um, ou mais solventes aromáticos como, por
15 exemplo, xileno, tolueno, ou misturas deles. A reação também pode ser feita em presença de uma, ou mais, bases orgânicas como, por exemplo, trietilamina, piridina, 1,2-etilenodiamina, ou mistura delas.

20 O composto de fórmula IV pode reagir em presença de um, ou mais solventes como, por exemplo, hidrocarbonetos (p/ex. hexano ou heptano), solventes halogenados (p/ex. doclorometano, dicloroetano ou clorofórmio), aromáticos (p/ex. tolueno ou xileno), ou misturas deles. A reação pode
25 ser realizada, também, em presença de uma ou mais bases orgânicas como, por exemplo, piperidina, piridina, β -alanina; um ou mais ácidos orgânicos - por exemplo, ácido acético glacial ou ácido benzóico -, ou misturas de ácidos e bases orgânicos.

A reação de um composto de fórmula V pode ser efetuada em presença de um, ou mais, catalisadores como, por exemplo, cianeto de sódio, brometo de 3-etil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol, cloreto de 3-benzil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol, ou misturas deles. A reação pode ser feita, também, na presença de uma, ou mais bases orgânicas como, por exemplo, trietilamina, piridina, ou misturas delas. A reação pode ser feita, ainda, em ausência de solvente ou com um, ou mais solventes como, por exemplo, os polares próticos (p/ex. metanol, etanol, propanol, isopropanol ou água), éteres (p/ex. dioxano ou tetraidrofurano), ou misturas deles.

A reação do composto de fórmula VI pode ser realizada em um, ou mais solventes. Por exemplo, aromáticos (p/ex. xileno ou tolueno), hidrocarbonetos (p/ex. hexano ou heptano), éteres (p/ex. tetraidrofurano, dioxano ou éter dietílico), ou misturas deles. A reação pode ser feita, também, na presença de um, ou mais ácidos orgânicos como, por exemplo, o piválico, o p-toluenossulfônico, ou misturas deles.

A clivagem do cetel e do grupo protetor de hidroxila de um composto de fórmula VIII pode ser efetuada em presença de um ou mais ácidos minerais como, por exemplo, clorídrico, bromídrico, iodídrico, ou misturas deles. A reação pode ser realizada também em um ou mais solventes como, por exemplo, os polares próticos (p/ex. metanol,

etanol, propanol ou água), éteres (p/ex. tetraidrofurano ou éter dietílico), ou misturas deles. A clivagem do cetel e do grupo protetor de hidroxila também pode ser feita por qualquer outro método de clivagem conhecido pelas pessoas versadas na técnica.

A hidrólise de um composto de fórmula IX pode ser feita na presença de uma, ou mais bases como, por exemplo, hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, ou misturas delas. A reação pode ser realizada, ainda, com um ou mais solventes como, por exemplo, os polares próticos (p/ex. metanol, etanol, propanol, isopropanol ou água), éteres (p/ex. tetraidrofurano ou éter dietílico), ou misturas deles.

15

O composto de fórmula X pode ser convertido no hemis-sal de cálcio correspondente, de fórmula I, por qualquer procedimento conhecido pelas pessoas versadas na técnica.

Deve ser entendido que, nos esquemas acima, os agentes redutores, solventes, bases, catalisadores, ácidos, etc. especificados podem ser substituídos por outros, conhecidos pelas pessoas versadas na técnica. Do mesmo modo, a temperatura e o tempo de reação podem ser ajustados.

25

Embora a presente invenção tenha sido descrita em termos de modalidades específicas, modificações e equivalências ficarão aparentes àqueles versados na

técnica. Tais modificações e equivalências também fazem parte do escopo da presente invenção.

Exemplo 1: Preparação da 4-(tetraidropiran-2-iloximetil)fenilamida do ácido 4-metil-3-oxo-pentanóico

Uma mistura de 4-(tetraidropiran-2-iloximetil)fenilamida do ácido 4-metil-3-oxo-pentanóico (70 g; 0,34 mol; 1 eq.) - preparado como descrito em J. Med. Chem. 41(26), 5297-5309 (1998), e em Tetrahedron Lett. 43(30), 5353 (2002) - acetato de metilisobutirila (49 g; 0,34 mol; 1 eq.), tolueno (600 mL) e 1,2-etilenodiamina (2,0 g; 0,034 mol; 0,1 eq.) foi colocada em balão de duas bocas, de fundo redondo, e refluxada com aparelhagem Dean-Stark. Completada a reação, o solvente foi removido a vácuo e o produto bruto utilizado na etapa seguinte. Rendimento: 116 g (bruto). EM (modo positivo): m/z 320,16 (M + 1); RMN de ^1H (CDCl₃, 300Hz): δ 1,27(d; J=6Hz; 6H); 1,33(s; 2H); 1,54-1,72(m; 7H); 2,74(septeto; J=6Hz; 1H); 3,52-3,56(m; 1H); 3,61(s; 2H); 3,87-3,95(m; 1H); 4,47(d; J=12Hz; 1H); 4,68(m; 1H); 4,74(d; J=12Hz; 1H); 7,32(d; J=9Hz; 2H); 7,53(d; J=6Hz; 2H); 9,22(sl; 1H).

Exemplo 2: Preparação da 4-(tetraidropiran-2-iloximetil)fenilamida do ácido 2-benzilidina-4-metil-3-oxo-pentanóico

Uma mistura de 4-(tetraidropiran-2-iloximetil)fenilamida do ácido 4-metil-3-oxo-pentanóico (100 g; 0,31

mol; 1 eq.), bruto, β -alanina (5,6 g; 0,063 mol; 0,2 eq.),
 benzaldeído (30,5 mL; 0,31 mol; 1 eq.), ácido acético
 glacial (10,6 mL; 0,19 mol; 0,6 eq.) e hexano (500 mL) foi
 colocada em balão de duas bocas, equipado com aparelhagem
 5 Dean-Stark. A mistura reacional foi mantida sob refluxo,
 com remoção azeotrópica de água. Completada a reação
 (monitoramento por ccf), o solvente foi removido a vácuo,
 fornecendo um sólido, que foi lavado com hexano quente e
 recolhido em funil de Büchner. O produto bruto foi
 10 purificado em coluna (gel de sílica 100-200 mesh; 15% de
 acetato de etila em hexano), obtendo-se o produto puro.
 Rendimento: 66,81 g (52,36%).

EM (modo positivo): m/z 408,12 (M + 1); RMN de ^1H (CDCl_3 ,
 15 300Hz): δ 1,22(d; J=6,0Hz; 6H); 1,52-1,85(m; 8H);
 3,35(septeto; J=6Hz; 1H); 3,52-3,56(m; 1H); 3,87-3,91(m;
 1H); 4,47(d; J=12Hz; 1H); 4,68-4,7(m; 1H); 4,75(d; J=12Hz,
 1H); 7,32-7,64(m; 11H).

20 Exemplo 3: Preparação da 4-(tetraidropiran-2-
 iloximetil) fenilamida do ácido 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-
 1-fenil etil]-4-metil-3-oxo-pentanóico

Uma mistura de 4-(tetraidropiran-2-iloxi metil)
 25 fenilamida do ácido 2-benzilidina-4-metil-3-oxo-pentanóico
 (5,0 g; 0,012 mol; 1 eq.), 4-fluorobenzaldeído (1,5 mL;
 0,0013 mol; 1,1 eq.), brometo de 3-etil-5-(2-hidroxietil)-
 4-metil tiazol (0,77 g; 0,0003 mol; 0,25 eq.), trietilamina
 (seca; 10 mL; 0,0072 mol; 5,8 eq.) foi colocada em balão de

fundo redondo e purgada com nitrogênio gasoso. A mistura reacional foi refluxada a 90°C por cerca de 6 horas. Completada a reação, a mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com água e seca sobre sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi concentrada e a mistura bruta purificada em coluna (gel de sílica 100-200 mesh, 17% de acetato de etila em hexano), obtendo-se o produto puro. Rendimento: 2,52g (38,6%).

10 EM (modo positivo): m/z 532,17 (M + 1); RMN de ¹H(CDCl₃, 300Hz): δ 1,15(d; J=6,0Hz; 3H); 1,23(d; J=6,0Hz; 3H); 1,45-1,851(m; 6 H); 2,85-3,05(m; 1H); 3,20-3,55(m; 1H); 3,70-3,95(m; 1H); 4,40-4,53(m; 2H); 4,67-4,72(m; 2H); 5,34(d; J=9,0Hz; 1H); 7,01-7,28(m; 12H); 7,95-8,00(m; 2H).

15

Exemplo 4: Preparação do éster t-butílico do ácido [(4R,6R)-6-(2-{2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[4-(tetraidropiran-2-iloximetil)fenilamino]carbonil}pirrol-1-il}etil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il]-acético

20

Uma mistura da 4-(tetraidropiran-2-iloximetil)fenilamida do ácido 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletil]-4-metil-3-oxo pentanóico (2,0 g; 0,004 mol; 1 eq.), uma amina de fórmula IX (1,5 g; 0,006 mol; 1,5 eq.), ácido piválico (0,45 mL; 0,004 mol; 1,03 eq.), e heptano:tolueno:tetraidrofurano (4:1:1; 24 mL) foram colocados em um balão de fundo redondo equipado com aparelhagem de Dean-Stark. A mistura reacional foi refluxada, com remoção azeotrópica de água. Completada a

reação (monitoramento por ccf), os solventes foram removidos em evaporador rotatório, e o resíduo diluído com acetato de etila. Adicionou-se, então, a esse material uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água e água salgada, seca sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada. O material bruto foi purificado em coluna (gel de sílica 100-200 mesh, 15% de acetato de etila em hexano) obtendo-se o produto puro. Rendimento: 1,0 g (34,6%).

EM (modo positivo): m/z 769,45 (M + 1); RMN de ^1H (CDCl_3 , 300Hz): δ 0,9-1,1(m; 2H); 1,30(s; 1H), 1,36(s; 3H); 1,43(s; 9H); 1,50-1,77(m; 14 6H); 2,20-2,40(m; 2H); 3,52-3,70(m; 3H); 3,85-3,89(m; 2H); 4,05-4,25(m; 2H); 4,40(d; J=12 Hz; 1H); 4,64-4,70(m; 2H); 6,86-7,25(m; 14H).

Exemplo 5: Preparação do éster t-butílico do ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-4-(4-hidroximetil-fenilamino) carbonil]-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il]-3,5-diidroxihexanoico

Colocou-se em um balão, o éster t-butílico do ácido [(4R,6R)-6-(2-{2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)fenilamino]carbonil}pirrol-1-il)etil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il]-acético (0,8 g; 0,0015 mol; 1 eq.) e 24 mL de uma mistura de ácido clorídrico 1N:metanol:tetrahydrofurano (2:5:5). A mistura reacional foi agitada, em temperatura ambiente, e

concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água salgada, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. O material bruto foi purificado em coluna
 5 (gel de sílica 100-200 mesh, 60% de acetato de etila em hexano) para fornecer o produto puro. Rendimento: 446 mg (66,56%).

EM (modo positivo): m/z 645,32 (M + 1); RMN de ^1H (CDCl_3 ,
 10 300Hz): δ 1,15-1,30(m; 2H); 1,45(s; 9H); 1,47-1,62(m; 8H); 2,32(d; J=6,0Hz; 2H); 3,53-3,60(m; 2H); 3,69-3,92(m; 1H); 4,08-4,13(m; 2H); 4,58(s; 2H); 6,87(s; 1H); 6,97-7,25(m; 13H).

15 Exemplo 6: Preparação do hemi-sal de cálcio do ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-4-(4-hidroximetilfenilamino) carbonil)-5-isopropil-3-fenil-pirrol-1-il]-3,5-diidroxihexanoico

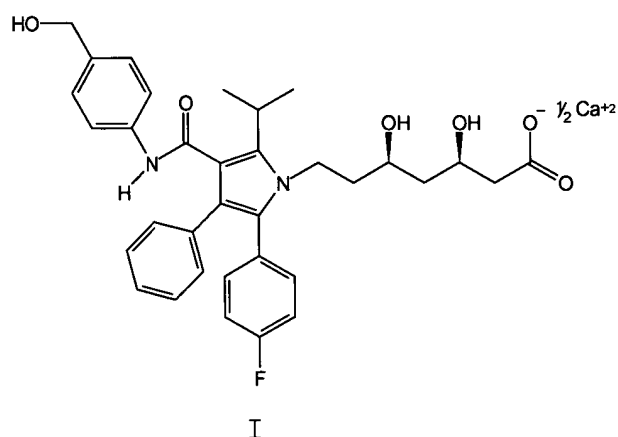
20 Etapa 1: resfriou-se, a 0°C, o éster t-butílico do ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-4-(4-hydroximetil-fenil amino) carbonil)-5-isopropil-3-fenilpirrol-1-il]-3,5-diidroxihexanoico em uma mistura de metanol-tetraidrofurano (1:1). Adicionou-se hidróxido de sódio em
 25 lentilhas e agitou-se a mistura em temperatura ambiente. Terminada a hidrólise do éster, os solventes foram removidos e o resíduo dissolvido em água. A fase aquosa foi lavada com éter.

Etapa 2: a uma solução aquosa do sal de sódio do ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-4-(4-hidroximetilfenilamino) carbonil)-5-isopropil-3-fenil-pirrol-1-il]-3,5-diidroxihexanoico foi adicionada, gota a gota, solução aquosa (1M) de acetato de cálcio (0,55 eq.). Formou-se um precipitado branco, que foi separado por filtração, lavado com água em abundância, e seco a vácuo. Rendimento: 63,4%.

EM (modo positivo): m/z 589 (ácido+1); p.f. = 189-204°C;
10 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,22-1,62 (m; 11H); 1,98 (dd; J=15 e 8,1Hz; 1H); 2,06-2,16 (m; 1H); 3,25-3,37 (m; 2H); 3,57 (sl; 2H); 3,80 (sl; 1H); 4,43 (s; 2H); 7,03-7,28 (m; 12H); 7,50 (d; J=6H; 2H); 9,80 (s; 1H).

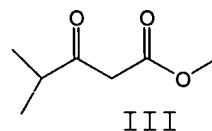
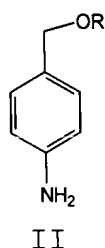
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação do hemi-sal de cálcio do ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-
5 [(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-diidroxieptanóico, de fórmula I,

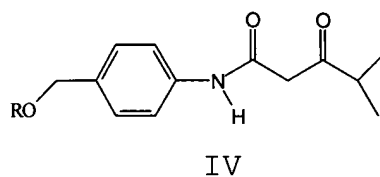


- 15 caracterizado pelo fato de que compreende as seguintes etapas:

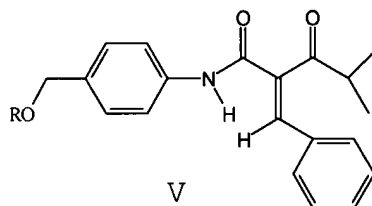
- a) reação de uma amina de fórmula II com acetato de metil-isobutirila, de fórmula III



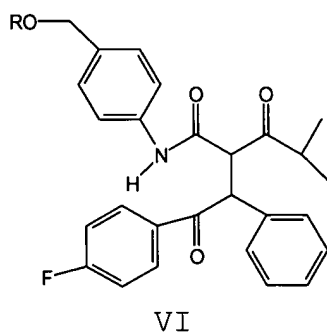
- 25 para formar um composto de fórmula IV (onde R é um grupo protetor de hidroxila, selecionado entre acetila, benzoíla, tetraidropiranila, metoximetila, metoxietoximetila ou benzila);



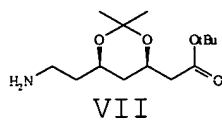
- b) reação do composto de fórmula IV com benzaldeído,
para formar um composto de fórmula V;



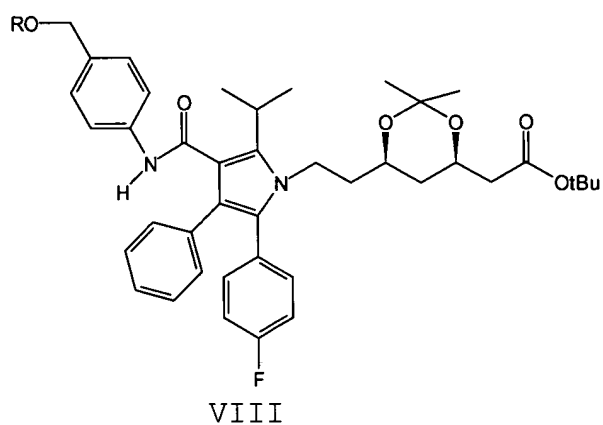
- c) reação do composto de fórmula V com 4-fluorobenzaldeído,
para formar um composto de fórmula VI;



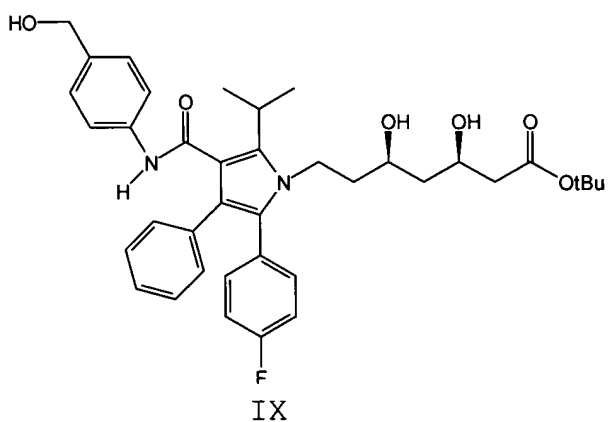
- d) reação do composto de fórmula VI com um composto
de fórmula VII,



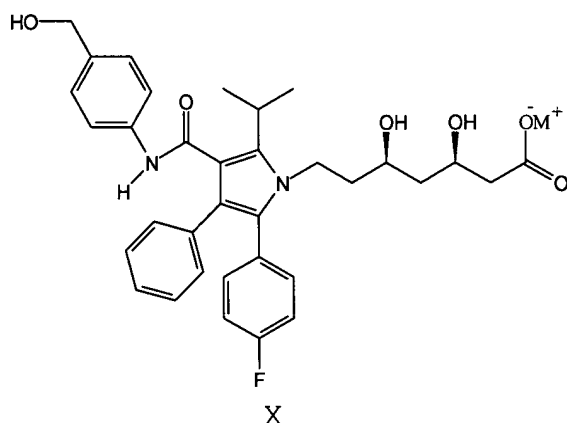
para formar um composto de fórmula VIII;



- e) submissão do composto de fórmula VIII à clivagem simultânea, catalisada por ácido, do cetal e do grupo protetor de hidroxila (quando R for um grupo tetraidropiranila), para formar um composto de fórmula IX;



- f) submissão do composto de fórmula IX a hidrólise, catalisada por base, para formar um composto de fórmula X; e



(onde M=Li, Na ou K)

g) reação do composto de fórmula X com solução aquosa de acetato de cálcio, para formar um composto de fórmula I.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a reação de uma amina de fórmula II ocorre

i) em presença de uma, ou mais bases orgânicas; e

ii) em presença de um, ou mais solventes aromáticos.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a reação de um composto de fórmula IV ocorre

i) em presença de uma, ou mais bases orgânicas selecionadas entre piperidina, piridina ou β -alanina, ou em presença de um ou mais ácidos orgânicos, selecionados entre os ácidos acético

glacial ou benzóico, ou em presença de uma mistura de bases ou de ácidos orgânicos; e

ii) em presença de um, ou mais, solventes hidrocarbônicos (hexano ou heptano), halogenados (selecionados entre diclorometano, dicloroetano ou clorofórmio), aromáticos (tolueno ou xileno), ou misturas deles.

10 4. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a reação de um composto de fórmula V ocorre

15 i) em presença de um, ou mais, catalisadores selecionados entre cianeto de sódio, brometo de 3-etil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol, cloreto de 3-benzil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol, ou misturas deles; e

20 ii) em presença de uma, ou mais bases orgânicas selecionadas entre trietilamina, ou misturas delas; e

25 iii) sem solvente, ou em presença de um ou mais solventes selecionados entre polar próticos (escolhidos entre metanol, etanol, propanol, isopropanol ou água), éteres (escolhidos entre dioxano ou tetraidrofurano), ou misturas deles.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a reação de um composto de fórmula VI ocorre

5

i) em presença de um, ou mais, ácidos orgânicos, selecionados entre piválico ou p-toluenossulfônico, ou mistura deles; e

10

ii) em presença de um, ou mais, solventes selecionados entre os aromáticos (xileno ou tolueno), os hidrocarbônicos (hexano ou heptano), éteres (escolhidos entre tetraidrofurano, dioxano ou éter etílico), ou misturas deles.

15

6. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a clivagem do cetil e do grupo protetor de hidroxila de um composto de fórmula VIII ocorre

20

i) em presença de um, ou mais, ácidos minerais, selecionados entre clorídrico, bromídrico, iodídrico, ou mistura deles; e

25

ii) em presença de um, ou mais solventes selecionados entre polares próticos (escolhidos entre metanol, etanol, propanol ou água), éteres (tetraidrofurano ou éter dietílico), ou misturas deles.

7. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a hidrólise de um composto de fórmula IX ocorre

5

i) em presença de uma, ou mais bases selecionadas entre hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, ou mistura delas; e

10

ii) em presença de um, ou mais, solventes selecionados entre polar prótico (escolhido entre metanol, etanol, propanol, isopropanol ou água), éteres (tetraidrofurano ou éter dietílico), ou misturas deles.

15

RESUMO

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO HEMI-SAL DE CÁLCIO DO ÁCIDO
(3R,5R)-7-[2-(4-FLUOROFENIL)-5-ISOPROPIL-3-FENIL-4-[(4-
HIDROXIMETILFENILAMINO) CARBONIL]-PIRROL-1-IL]-3,5-DIIDROXI
5 HEPTANÓICO

A presente invenção refere-se a processos para a
preparação do hemi-sal de cálcio do ácido (3R,5R)-7-[2-(4-
fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenil
10 amino) carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-diidroxihexanoico.