

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 171**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/42** (2006.01)

**C07D 209/26** (2006.01)

**C07D 215/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2007 E 07859598 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2086945**

54 Título: **Nuevo procedimiento para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables**

30 Prioridad:

**09.10.2006 IN CH18642006**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**20.04.2016**

73 Titular/es:

**MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED  
(100.0%)**

**SY. No: 317 & 323, Rudraram (Vil) Patancheru  
(Mdl), Medak (Dist), Hyderabad  
Telangana 502329, Pin: 502329, IN**

72 Inventor/es:

**SATYANARAYANA REDDY, MANNE;  
THIRUMALAI RAJAN, SRINIVASAN y  
SAHADEVA REDDY, MARAMREDDY**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 567 171 T3**

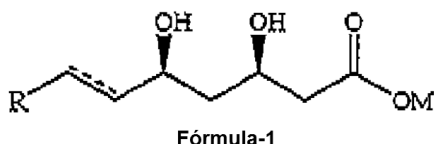
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

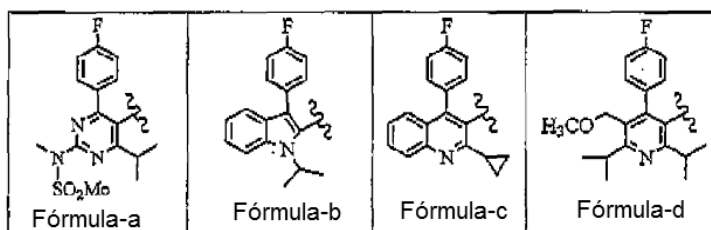
Nuevo procedimiento para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables

Campo de la invención:

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables representadas por la fórmula-1 general,



en donde  designa un enlace sencillo o un doble enlace y R es un anclaje hidrofóbico o un residuo de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado de uno cualquiera de los compuestos de fórmula-a a fórmula-d,



- 10 en donde M es H, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>+2</sup>, Ca<sup>+2</sup>.

De aquí en adelante, a los compuestos anteriores de fórmulas (a), (b), (c) y (d) se les alude como "R".

Antecedentes de la invención:

Rosuvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables se describieron por primera vez en la Patente de EE.UU. Nº 5260440. También describe el procedimiento de su preparación.

- 15 La patente de EE.UU. 6875867 describía un procedimiento para la preparación de inhibidores de la HMG CoA reductasa a través de la reacción de olefinación modificada de Julia.

- El procedimiento alternativo para la preparación de rosuvastatina se describe en el documento US 6844437. El procedimiento descrito implica la condensación de óxido de difenil[4-(4-fluorofenil)-5-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-ilmetil]fosfina con 2-[(4R,6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-ilo]-acetato de terc.-butilo en presencia de una base en un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto de éster de butilo terciario de rosuvastatina que se convierte adicionalmente en el ácido libre o la sal por métodos convencionales.
- 20

- La solicitud de patente de Estados Unidos número de 2005/0124639 describía otro procedimiento alternativo para la preparación de rosuvastatina y sus compuestos intermedios a través de reactivos de Wittig. El procedimiento descrito implica la condensación de reactivo de Wittig tal como bromuro de trifenil[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-ilmetil]fosfonio u otro reactivo con 2-[(4R,6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-ilo]-acetato de terc.-butilo en un disolvente adecuado en presencia de una base para proporcionar un compuesto de éster de butilo terciario de rosuvastatina que se convierte adicionalmente en ácido libre o en la sal de calcio por contacto con una fuente de calcio.
- 25

- La forma amorfa de rosuvastatina cálcica preparado según el procedimiento descrito (es decir, a través de sal de metilamonio cristalina) en el documento US 6841554 que tiene una pureza de más de 99,85%. Las patentes posteriores tales como US2005/080134, WO 2005/040134 y WO 2007/086082 reivindican rosuvastatina cálcica amorfa de alta pureza.
- 30

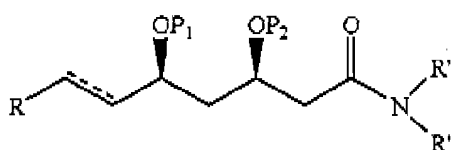
Las estatinas son inhibidores muy importantes de la HMG-CoA reductasa; por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un nuevo procedimiento rentable para su preparación.


5 Por consiguiente, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de estatinas y sus compuestos de sales farmacéuticamente aceptables a través de nuevos compuestos intermedios que sean más eficaces y fáciles de ampliar en lotes comerciales de una manera conveniente y rentable.

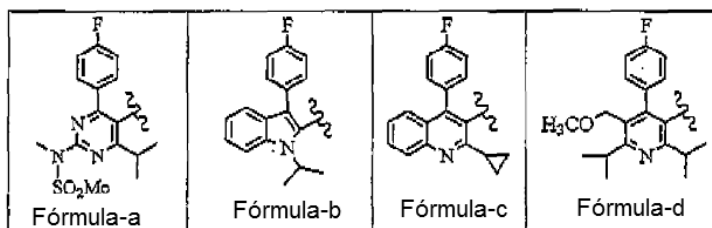
Los compuestos de la presente invención inhiben la HMG-CoA reductasa, que desempeña un papel principal en la síntesis de colesterol y, subsiguientemente, suprimen la biosíntesis de colesterol. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento de hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y aterosclerosis.

Sumario de la invención:

10 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula estructural

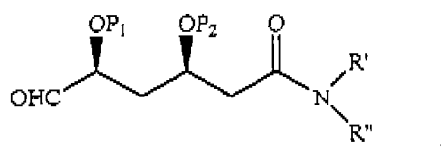


en donde  designa un enlace sencillo o un doble enlace y R es un residuo de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado de uno cualquiera de los compuestos de fórmula-a a fórmula-d,



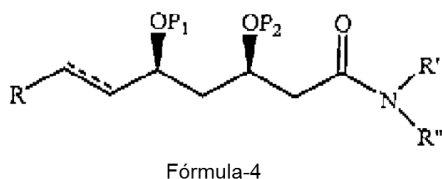
15 según se define en la reivindicación 1.


En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de amida que tiene la siguiente fórmula estructural

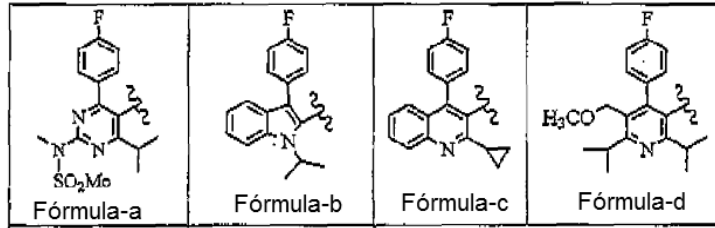


según se define en la reivindicación 3.

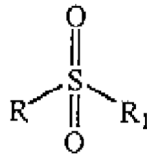
20 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula-4 general



en donde  designa un enlace sencillo o un doble enlace y R es un residuo de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado de uno cualquiera de los compuesto de fórmula-a a fórmula-d,

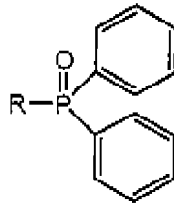


- 5 que comprende  
hacer reaccionar un compuesto de sulfona de fórmula-2 general



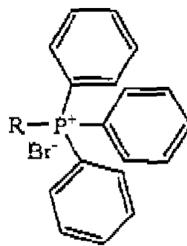
Fórmula-2,

o hacer reaccionar un compuesto de óxido de difenil-fosfina de fórmula-8



Fórmula-8,

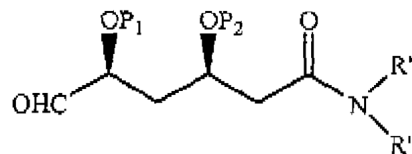
o hacer reaccionar un compuesto de bromuro de trifenilfosfonio de fórmula-9



Fórmula-9,

10

con un compuesto de amida de fórmula-3 general

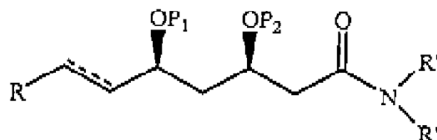


Fórmula-3,

en presencia de una base en un disolvente, seguido de aislamiento utilizando disolventes hidrocarbonados para proporcionar el compuesto de fórmula-4 general, tal como se define en la reivindicación 7.

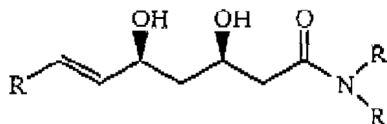
En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de estatina farmacéuticamente aceptables de fórmula-1 general, que comprende las siguientes etapas:

- 5 a) hacer reaccionar el compuesto de olefina de fórmula-4



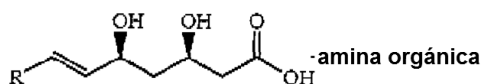
Fórmula-4

con un ácido en un disolvente, seguido de aislamiento utilizando disolventes hidrocarbonados para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general



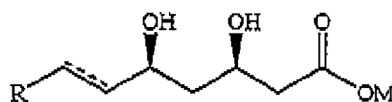
Fórmula-4x;

- 10 b) hacer reaccionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base en un disolvente específico, para proporcionar la sal de metal alcalino del compuesto de ácido correspondiente de fórmula-4x, seguido de tratamiento con una amina orgánica específica en un disolvente específico, para proporcionar el correspondiente compuesto sal de amina orgánica de fórmula-5 general



Fórmula-5;

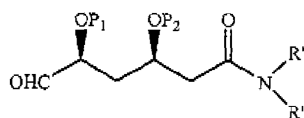
- 15 y c) tratar el compuesto sal de amina orgánica de fórmula-5 general o el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base alcalina, seguido de tratamiento con sales de metales alcalinos o alcalinotérreos específicas en agua, para proporcionar compuestos de estatina farmacéuticamente aceptables de fórmula-1 general



Fórmula-1

- 20 según se define en la reivindicación 9.

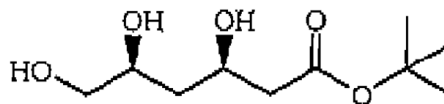
En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de amida de fórmula-3 general



Fórmula-3,

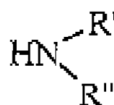
que comprende las etapas siguientes:

a) hacer reaccionar el compuesto de éster de fórmula-17



Fórmula-17,

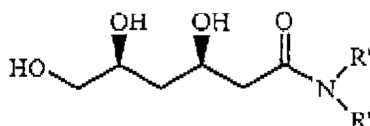
con un compuesto de amina de fórmula-19 general



Fórmula-19

5

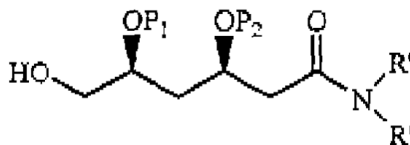
con o sin la presencia de un disolvente, para proporcionar el compuesto de dihidroxi-amida de fórmula-20 general



Fórmula-20;

10

b) proteger el compuesto de dihidroxi-amida de fórmula-20 tratándolo con un agente protector de alcohol o diol en un disolvente específico, para proporcionar el compuesto dihidroxi protegido de fórmula-16

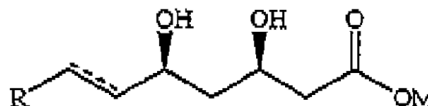


Fórmula-16;

15

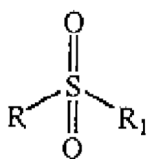
y  
c) oxidar el compuesto de fórmula-16 con un agente oxidante en presencia de un catalizador en un disolvente específico, para proporcionar el compuesto de amida de fórmula-3 general, según se define en la reivindicación 11.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables de fórmula-1 general mediante el empleo de olefinación modificada de Julia,



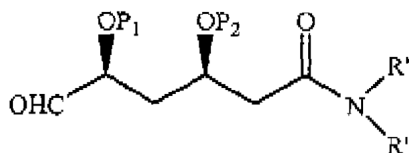
Fórmula-1

20 que comprende  
hacer reaccionar un compuesto de sulfona de fórmula-2 general



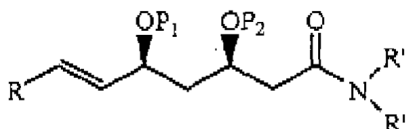
Fórmula-2,

con un compuesto de amida de fórmula-3 general



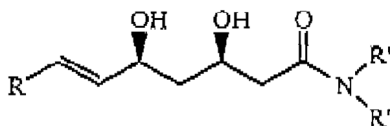
Fórmula-3,

5 en presencia de una base específica en un disolvente específico, seguido de aislamiento utilizando disolventes hidrocarbonados para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula-4 general



Fórmula-4;

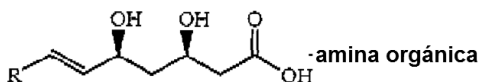
desproteger el grupo protector alcohol o diol del compuesto de olefina de fórmula-4 general mediante hidrólisis ácida utilizando un ácido específico en un disolvente específico, seguido de aislamiento utilizando disolventes hidrocarbonados, para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula general-4x



Fórmula-4x;

10

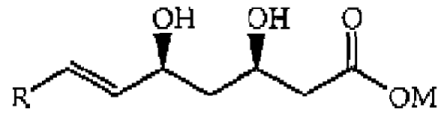
hacer reaccionar el compuesto dihidroxi de fórmula general-4x con una base en un disolvente específico para proporcionar la sal de metal alcalino del compuesto de ácido correspondiente de fórmula-4x, seguido de tratamiento con una amina orgánica específica en un disolvente específico, para proporcionar el correspondiente compuesto de sal de amina orgánica de fórmula-5 general



Fórmula-5;

15

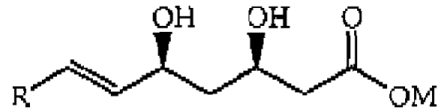
tratar el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula-5 general o compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base alcalina, seguido de tratamiento con sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, en un disolvente específico, para proporcionar el compuesto de sal farmacéuticamente aceptable de las estatinas de fórmula-1 general



Fórmula-1,

según se define en la reivindicación 14.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de estatina de la fórmula-1 general

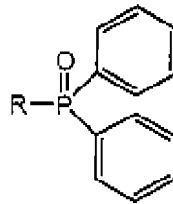


Fórmula-1,

5

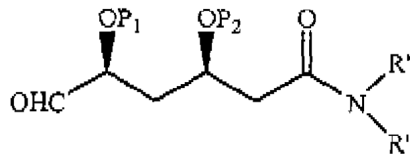
que comprende las etapas siguientes:

hacer reaccionar el compuesto de óxido de difenil-fosfina de fórmula-8 general



Fórmula-8,

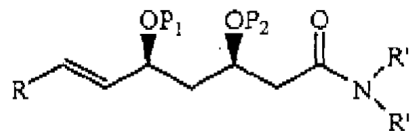
con un compuesto de amida de fórmula-3 general



Fórmula-3,

10

en presencia de una base específica en un disolvente específico, seguido de aislamiento utilizando un disolvente hidrocarbonado para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula-4 general

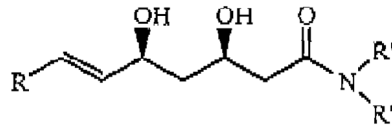


Fórmula-4;

15

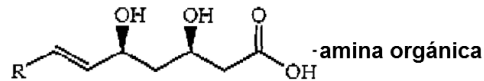
desproteger el grupo protector alcohol o diol del compuesto de olefina de fórmula-4 general mediante hidrólisis ácida utilizando un ácido específico en un disolvente específico, seguido de aislamiento utilizando un disolvente hidrocarbonado, para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula general-4x





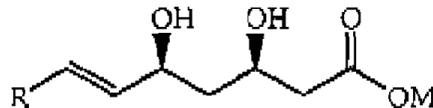
Fórmula-4x;

5 hacer reaccionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base en un disolvente específico, para proporcionar la sal de metal alcalino del compuesto de ácido correspondiente de fórmula-4x, seguido de tratamiento con una amina orgánica específica en un disolvente específico, para proporcionar el correspondiente compuesto de sal de amina orgánica de fórmula-5 general



Fórmula-5;

10 y tratar el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula-5 general o compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base alcalina, seguido de tratamiento con una sal de metal alcalino o alcalinotérreo en un disolvente específico, para proporcionar la sal farmacéuticamente aceptable de compuestos de estatina de fórmula-1 general

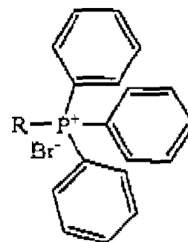


Fórmula-1,

según se define en las reivindicaciones 16.

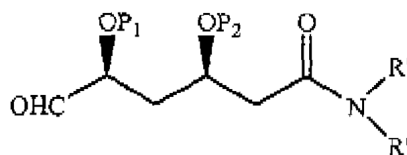
15 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de estatina de fórmula-1 general, que comprende las siguientes etapas:

hacer reaccionar el compuesto bromuro de trifenilfosfonio de la fórmula-9 general



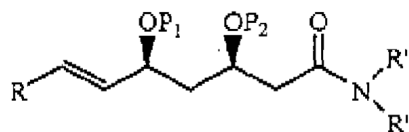
Fórmula-9,

con un compuesto de amida de fórmula-3 general



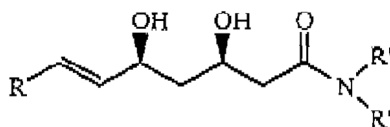
Fórmula-3,

en presencia de una base específica en un disolvente específico, seguido de aislamiento utilizando un disolvente hidrocarbonado, para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula-4 general



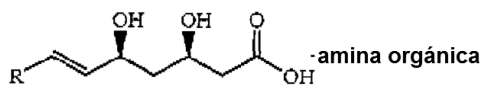
Fórmula-4;

5 desproteger el grupo protector alcohol o diol del compuesto de olefina de fórmula-4 general mediante hidrólisis ácida utilizando un ácido específico en un disolvente específico, seguido de aislamiento utilizando un disolvente hidrocarbonado, para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general



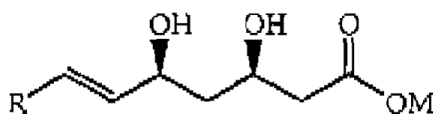
Fórmula-4x;

10 hacer reaccionar el compuesto dihidroxi de fórmula general-4x con una base en un disolvente específico, para proporcionar la sal de metal alcalino del compuesto de ácido correspondiente de fórmula-4x, seguido de tratamiento con una amina orgánica específica en un disolvente específico, para proporcionar el correspondiente compuesto de sal de amina orgánica de fórmula-5 general



Fórmula-5;

15 y tratar el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula-5 general o compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base alcalina, seguido de tratamiento con una sal de metal alcalino o alcalinotérreo en un disolvente específico, para proporcionar compuestos de estatina farmacéuticamente aceptables de fórmula-1 general



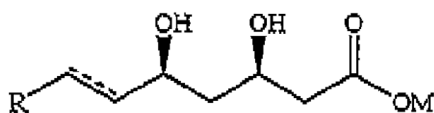
Fórmula-1,

20 según se define en la reivindicación 18.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para el envasado y almacenamiento de rosuvastatina cálcica amorfa, según se define en la reivindicación 20.

25 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables que son útiles como agentes anti-colesterol según se describe en esta memoria más adelante.

El primer aspecto descrito en esta memoria es proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de estatinas y sus compuestos de sales farmacéuticamente aceptables de fórmula-1 general a través de nuevos compuestos intermedios mediante el empleo de olefinación modificada de Julia,



Fórmula-1

en donde  $\text{R}$  designa un enlace sencillo o un doble enlace y M es H, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>+2</sup>, Ca<sup>+2</sup> y R se define como anteriormente, que comprende las etapas siguientes:

- 5 a) hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula-2 general con un compuesto de amida de fórmula-3 general en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado para proporcionar un compuesto de olefina de fórmula-4 general,
- b) desproteger el grupo protector alcohol o diol del compuesto de olefina de fórmula-4 general mediante hidrólisis ácida utilizando un ácido adecuado en un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general,
- 10 c) hacer reaccionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base adecuada tal como hidróxido alcalino y/o de metal alcalino para proporcionar la sal de metal alcalino del correspondiente compuesto ácido de fórmula-4x, seguido de tratamiento con una amina orgánica adecuada para proporcionar el compuesto sal de amina orgánica correspondiente de fórmula-5 general,
- d) tratar el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula-5 general con un ácido adecuado para proporcionar el compuesto de ácido libre de fórmula-6 general,
- 15 e) el doble enlace alqueno en el compuesto de ácido libre de fórmula-6 general puede ser reducido por hidrogenación (H<sub>2</sub>/Pd/C) para proporcionar el compuesto ácido alquilo saturado de fórmula-7 general,
- f) convertir el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general o el compuesto de ácido libre de fórmula-6 general o su compuesto de amina orgánica de fórmula-5 general o compuesto ácido alquilo de fórmula-7 en sus compuestos de sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula-1 general mediante tratamiento con una base alcalina adecuada, seguido de tratamiento con sales de metales alcalinos o alcalinotérreos en un disolvente adecuado.

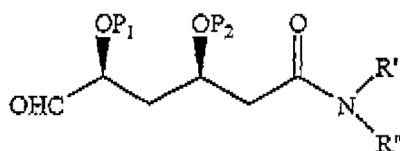
El segundo aspecto descrito en esta memoria es proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de estatinas y sus compuestos de sales farmacéuticamente aceptables de fórmula-1 general a través de nuevos compuestos intermedios, que comprende las siguientes etapas:

- a) hacer reaccionar un compuesto de óxido de difenil-fosfina de fórmula-8 general con un compuesto de amida de fórmula-3 general en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado para proporcionar un compuesto de olefina de fórmula-4 general,
- 30 b) convertir el compuesto de olefina de fórmula-4 general en estatinas o sus sales farmacéuticamente aceptables de fórmula-1 general mediante el procedimiento descrito en el primer aspecto descrito en esta memoria.

El tercer aspecto descrito en esta memoria es proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de estatinas y sus compuestos de sales farmacéuticamente aceptables de fórmula-1 general a través de nuevos compuestos intermedios mediante el empleo de la reacción de Wittig, que comprende las siguientes etapas:

- 35 a) hacer reaccionar el compuesto bromuro de trifenil-fosfonio de fórmula-9 general con un compuesto de amida de fórmula-3 general en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula-4 general,
- b) convertir el compuesto de olefina de fórmula-4 general en estatinas o sus sales farmacéuticamente aceptables de fórmula-1 general mediante el procedimiento descrito en el primer aspecto descrito en esta memoria.
- 40

El cuarto aspecto descrito en esta memoria es proporcionar nuevos compuestos intermedios de amida de fórmula-3 general, que sean útiles para la preparación de inhibidores de la HMG-CoA reductasa,



Fórmula-3

en donde

P<sup>1</sup> y P<sup>2</sup> son un grupo protector de alcohol o

P<sup>1</sup> y P<sup>2</sup>, tomados juntos, forman un grupo protector de 1,3-diol,

R' y R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo, arilo o aralquilo o

5 R' y R'', tomados junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un heterociclo monocíclico o bicíclico que puede contener opcionalmente en todos los restos de anillo heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre adicionales y que pueden estar opcionalmente sustituidos.

10 También se describe en esta memoria un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de amida de fórmula-3 general, útiles como compuestos intermedios para la preparación de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar un compuesto de cloro-hidroxi de fórmula-10 con un compuesto de amida de fórmula-11 general en un disolvente adecuado para proporcionar un compuesto de cloro-hidroxi-amida de fórmula-12 general,

15 b) reducir el compuesto de cloro-hidroxi-amida de fórmula-12 selectivamente con agentes reductores adecuados en un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula-13 general,

c) proteger el compuesto dihidroxi de fórmula-13 general mediante tratamiento con un agente protector de alcohol o diol adecuado en un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto dihidroxi protegido de fórmula-14 general,

20 d) hacer reaccionar los compuestos dihidroxi protegidos de fórmula-14 general con una sal acetato adecuada en presencia de un catalizador de transferencia de fases en un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto de fórmula-15 general,

e) hidrolizar el compuesto de fórmula-15 general en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto de hidroxi-amida de fórmula-16 general,

25 f) oxidar el compuesto de hidroxi-amida de fórmula-16 general con un agente oxidante adecuado en presencia de un catalizador en un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto de amida de fórmula-3 general.

El quinto aspecto descrito en esta memoria es proporcionar un procedimiento alternativo para la preparación de nuevos compuestos de amida de fórmula-3, útiles como compuestos intermedios para la preparación de inhibidores de HMG-CoA reductasa, que comprende las siguientes etapas:

30 a) hacer reaccionar el compuesto de éster de fórmula-17 con un compuesto de amina de fórmula-19 general con o sin la presencia de un disolvente para proporcionar el compuesto dihidroxi correspondiente de fórmula-20 general,

35 b) tratar opcionalmente el compuesto de éster de fórmula-17 con un ácido adecuado en un disolvente de cloro adecuado, para proporcionar un compuesto de lactona de fórmula-18, seguido de la reacción con un compuesto de amina de fórmula-19 general para proporcionar el compuesto dihidroxi correspondiente de fórmula-20 general,

40 c) proteger el compuesto dihidroxi correspondiente de fórmula-20 general mediante tratamiento con un agente protector de alcohol o diol adecuado en un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto dihidroxi protegido de fórmula-16 general,

d) oxidar el compuesto de dihidroxi-amida de fórmula-16 general con un agente oxidante adecuado en presencia de un catalizador en un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto de amida de fórmula-3 general.

El sexto aspecto descrito en esta memoria es proporcionar nuevos compuestos de sulfona, sulfuro y sulfóxido y un procedimiento para su preparación, que comprende las siguientes etapas:

45 a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula-21 general con el compuesto de tiol de fórmula-22 general en presencia de una base adecuada, con o sin la presencia de un disolvente adecuado, para proporcionar un nuevo compuesto de sulfuro de fórmula-23 general,

50 b) oxidar el compuesto de sulfuro de fórmula-23 general con un agente oxidante en presencia de un catalizador apropiado en un disolvente adecuado, para proporcionar un nuevo compuesto de sulfona de fórmula-2 general y un compuesto de sulfóxido de fórmula-24 general se puede preparar mediante oxidación controlada de sulfuro.

La presente invención se puede emplear para preparar rosuvastatina, cerivastatina, fluvastatina y nisvastatina (pitavastatina) e inhibidores de HMG-CoA reductasa de lactona de las mismas.

Descripción detallada de la Invención:

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de estatinas (inhibidores de HMG-CoA reductasa) y sus sales farmacéuticamente aceptables que son útiles como agentes anti-colesterol según se describe en esta memoria en lo que sigue.

5 La expresión "alquilo inferior" se refiere a un alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> lineal o ramificado o cíclico, que incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, ciclobutilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc.-pentilo, ciclopentilo, n-hexilo e isohexilo, y similares. Además, el alquilo inferior puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, amino, hidroxilo y ciano. Halógeno significa flúor cloruro, bromuro y yodo.

10 El término "alquilo" se refiere a alquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> lineal o ramificado o cíclico.

El término "arilo" se refiere a grupos C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> aromáticos que incluyen fenilo, toliilo, xililo, bifenilo, naftilo y similares. El arilo, puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, amino, ciano, hidroxilo.

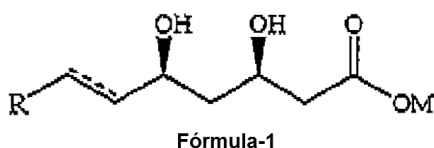
15 El término "aralquilo" se refiere a alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> inferior sustituido con un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> aromático definido anteriormente. Ejemplos son bencilo, feniletilo, fenilpropilo y similares, cada uno de los cuales puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, amino, ciano, hidroxilo y similares.


20 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a la sal en la que el catión es un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion amonio. Ejemplos de metales alcalinos son litio, sodio, potasio y cesio, y ejemplos de metales de alcalinotérreos son berilio, magnesio, y calcio. Se prefieren sodio y calcio.

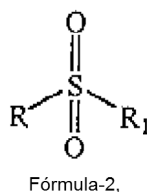
La expresión "anclaje hidrofóbico o residuo de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa" empleada en esta memoria designa una "porción" o una "mitad" de la molécula de estatina, que está enlazada a la "otra mitad" o "porción", es decir, la cadena lateral de ácido dihidroxilo o amida. El "residuo del inhibidor de la HMG-CoA reductasa" y la "cadena lateral de ácido dihidroxilo o amida" se unen para formar el compuesto de estatina completo.

25 El término "estatinas" se refiere a inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como rosuvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, nisvastatina (pitavastatina), simvastatina, lovastatina y otros inhibidores de la HMG CoA reductasa de ácido dihidroxilo.

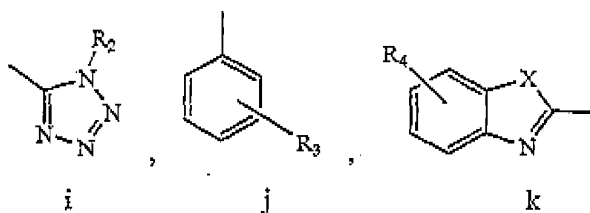
30 El primer aspecto de la presente invención es proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de estatinas y sus compuestos de sales farmacéuticamente aceptables de fórmula-1 general a través de nuevos compuestos intermedios mediante el empleo de olefinación modificada de Julia,



en donde  designa un enlace sencillo o un doble enlace y M es H, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>+2</sup>, Ca<sup>+2</sup> y R se define como anteriormente, que comprende hacer reaccionar un compuesto de sulfona de fórmula-2 general



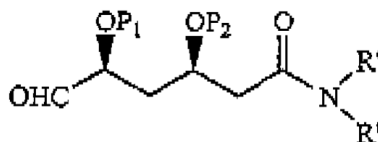
35 en donde R se define como anteriormente, que está enlazado a un átomo de azufre con un grupo metileno (-CH<sub>2</sub>-) y R<sub>1</sub> es



en donde

- 5  $R_2$  es alquilo, arilo, arilalquilo o cicloalquilo,  
 $R_3$  es H, alquilo, arilo, arilalquilo,  $CF_3$ , halo o  $NO_2$ ,  
 $R_4$  es H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, monohaloalquilo, dihaloalquilo, y  
 $X$  es O, N-H, N-alquilo o S;

con un compuesto de amida de fórmula-3 general

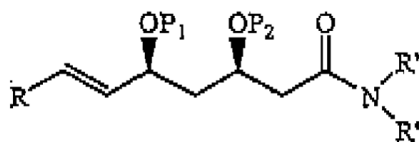


Fórmula-3

en donde

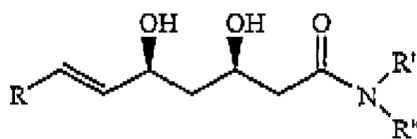
- 10  $P^1$  y  $P^2$  son grupos protectores de alcohol, seleccionados entre trimetilsililo, trietilsililo, butilo terciario-dimetil-sililo, triisopropilsililo y butilo terciario-dipropil-sililo, o  
 $P^1$  y  $P^2$ , tomados juntos, forman un grupo protector de 1,3-diol seleccionado de 2,2-dialcoxi-alcanos,  
15  $R'$  y  $R''$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo, arilo o aralquilo o  
 $R'$  y  $R''$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un heterociclo monocíclico o bicíclico que puede contener opcionalmente en todos los restos del anillo heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre adicionales, y que puede estar opcionalmente sustituido,

- 20 en presencia de una base adecuada, seleccionada de alcóxidos/hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos, bases de amida, metales de alquilo e hidruros de metales, preferiblemente carbonatos de metales alcalinos, en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes apróticos polares, disolventes hidrocarbonados, disolventes cetónicos, disolventes de ésteres o mezclas de los mismos, preferiblemente disolventes apróticos polares, seguido por aislamiento utilizando disolventes hidrocarbonados adecuados para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula-4 general,



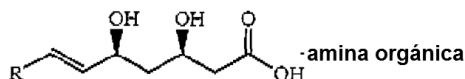
Fórmula-4

- 25 desproteger el grupo protector alcohol o diol del compuesto de olefina de fórmula-4 general mediante hidrólisis ácida utilizando un ácido seleccionado de ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido oxálico y ácido para-toluenosulfónico, en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes cetónicos, disolventes de alcohol, disolventes de ésteres y disolventes de nitrilo o mezclas de los mismos, preferiblemente disolventes de nitrilo,  
30 seguido de aislamiento utilizando disolventes hidrocarbonados adecuados para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general,



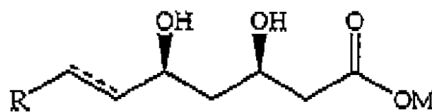
Fórmula-4x

- 5 hacer reaccionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base adecuada tal como hidróxido alcalino o de metal alcalino en un disolvente seleccionado de disolventes de alcohol, disolventes cetónicos o mezclas de los mismos para proporcionar la sal de metal alcalino del correspondiente compuesto ácido de fórmula-4x, seguido de tratamiento con una amina orgánica seleccionada de butilamina terciaria, n-metil-glucamina, tiofeno-alkuil-amina, en un disolvente seleccionado de disolventes de ésteres, disolventes de nitrilo o mezclas de los mismos para proporcionar el correspondiente compuesto sal de amina orgánica de fórmula-5 general,



Fórmula-5

- 10 tratar el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula-5 general o el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base alcalina, seguido de tratamiento con sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, en un disolvente adecuado seleccionado de agua, disolventes alcohólicos, disolventes de nitrilo, disolventes cetónicos o mezclas de los mismos, preferiblemente agua, para proporcionar compuestos de sales farmacéuticamente aceptables de estatinas de fórmula-1 general



Fórmula-1

- 15 en donde M es H, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>+2</sup>, Ca<sup>+2</sup>.

La expresión "hidróxido de metal alcalino" se refiere a hidróxido sódico, hidróxido de potasio y similares.

La expresión "alcóxido de metal alcalino" se refiere al metóxido de sodio, butóxido terciario de sodio y butóxido terciario de potasio, y similares.

- 20 La expresión "carbonato de metal alcalino" se refiere a carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares.

La expresión "bases de amida" se refiere a bis(trimetilsilil)amida, bis(trimetilsilil)amida de potasio, bis(trimetilsilil)amida de litio y similares.

La expresión "hidruros de metal" se refiere a hidruro de sodio e hidruro de potasio, y similares.

La expresión "metales de alquilo" se refiere a butil-litio y similares.

- 25 La expresión "sales de metales alcalinotérreos" se refiere a acetato de calcio, cloruro de calcio, bromuro de calcio y cloruro de magnesio y similares.

La expresión "disolventes apróticos polares" se refiere a dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, tetrahidrofurano y similares.

La expresión "disolventes próticos polares" se refiere a agua y similares.

- 30 La expresión "disolventes hidrocarbonados" se refiere a tolueno, xileno, ciclohexano, hexano, heptano y similares.

La expresión "disolventes cetónicos" se refiere a acetona, metil-isobutil-cetona y similares.

La expresión "disolventes de ésteres" se refiere a acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de sec.-butilo, acetato de isopropilo y similares.

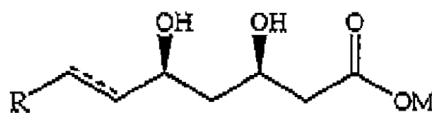
La expresión "disolventes alcohólicos" se refiere al metanol, etanol, isopropanol, 2-butanol, etilenglicol y similares.

- 5 La expresión "disolventes clorados" se refiere a cloruro de metileno, dicloruro de etileno, tetracloruro de carbono, cloroformo y similares.

La expresión "agente protector" se refiere a los grupos protectores de alcohol tales como trimetilsililo, trietilsililo, butilo terciario-dimetilsililo, triisopropilsililo y butili terciario-dipropil-sililo; y agente protector de diol tal como 2,2-dialcoxi-alcanos tales como 2,2-dimetoxi-propano.

- 10 La expresión "catalizador de transferencia de fases" se refiere al bromuro de tetra-n-butilamonio o cloruro de metiltrioctilamonio y similares.

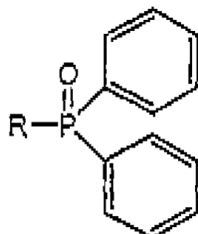
El segundo aspecto de la presente invención es proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de estatinas y sus compuestos de sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula-1 general a través de nuevos compuestos intermedios,



Fórmula-1

15

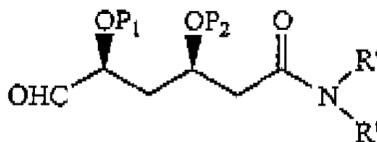
en donde M es H, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup> y R es como se define anteriormente, que comprende hacer reaccionar el compuesto de óxido de difenil-fosfina de fórmula general-8,



Fórmula-8

20

en donde R se define como anteriormente, que está enlazado a un átomo de fósforo con un grupo metileno (-CH<sub>2</sub>-), con un compuesto de amida de fórmula-3 general

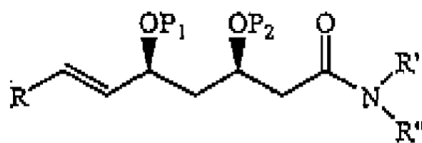


Fórmula-3

25

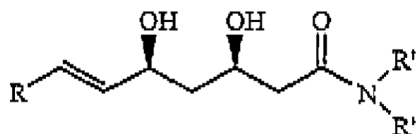
en donde P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, R' y R'' se definen como anteriormente, en presencia de una base adecuada, seleccionada de alcóxido/hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, carbonatos de metales alcalinos, bases de amida, metales de alquilo e hidruros de metales, preferiblemente bases de amida, en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes apróticos polares seleccionados de dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida y tetrahidrofurano, disolventes hidrocarbonados, disolventes cetónicos, disolventes de ésteres o mezclas de los mismos, preferiblemente disolventes apróticos polares, seguido de aislamiento utilizando disolventes hidrocarbonados adecuados, para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula-4 general,





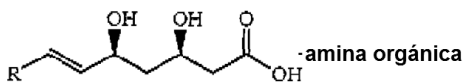
Fórmula-4

- desproteger el grupo protector de alcohol o diol de compuesto de olefina de fórmula-4 general mediante hidrólisis ácida, utilizando ácidos adecuados seleccionados de ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido oxálico y ácido para-toluenosulfónico, en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes cetónicos, disolventes de alcohol, disolventes de ésteres y disolventes de nitrilo o mezclas de los mismos, preferiblemente disolventes de nitrilo, seguido de aislamiento utilizando disolventes hidrocarbonados adecuados para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general,



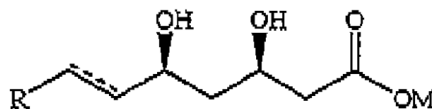
Fórmula-4x

- hacer reaccionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base adecuada tal como hidróxido alcalino o de metal alcalino en un disolvente seleccionado de disolventes de alcohol, disolventes cetónicos o mezclas de los mismos para proporcionar la sal de metal alcalino del correspondiente compuesto ácido de fórmula-4x, seguido de tratamiento con una amina orgánica seleccionada de butilamina terciaria, n-metil-glucamina, tiofeno-alkuil-amina, en un disolvente seleccionado de disolventes de ésteres, disolventes de nitrilo o mezclas de los mismos para proporcionar el correspondiente compuesto sal de amina orgánica de fórmula-5 general,



Fórmula-5

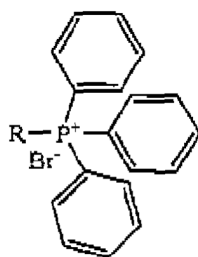
- tratar el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula-5 general o el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base alcalina, seguido de tratamiento con sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, en un disolvente adecuado seleccionado de agua, disolventes alcohólicos, disolventes de nitrilo, disolventes cetónicos o mezclas de los mismos, preferiblemente agua,
- para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable de compuestos de estatina de fórmula-1 general



Fórmula-1

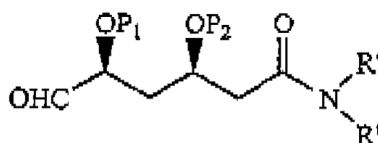
en donde M es H, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>+2</sup>, Ca<sup>+2</sup>.

- El tercer aspecto de la presente invención es proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de estatinas y sus compuestos de sales farmacéuticamente aceptables de fórmula-1 general a través nuevos compuestos intermedios mediante el empleo de la reacción de Wittig, que comprende hacer reaccionar el compuesto bromuro de trifenilfosfonio de fórmula-9 general,



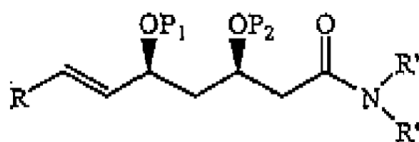
Fórmula-9

en donde R se define como anteriormente, que está enlazado a un átomo de fósforo con un grupo metileno (-CH<sub>2</sub>-), con un compuesto de amida de fórmula-3 general



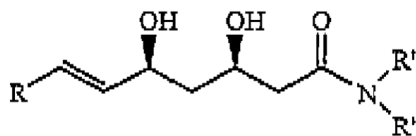
Fórmula-3

- 5 en donde P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, R' y R'' se definen como anteriormente,  
 en presencia de una base adecuada, seleccionada de alcóxido/hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo,  
 carbonatos de metales alcalinos, bases de amida, metales de alquilo e hidruros de metales, preferiblemente  
 carbonatos de metales alcalinos, en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes apróticos polares  
 10 seleccionados de dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida y tetrahidrofurano, disolventes  
 hidrocarbonados, disolventes cetónicos, disolventes de ésteres o mezclas de los mismos, preferiblemente  
 disolventes apróticos polares, seguido de aislamiento utilizando disolventes hidrocarbonados adecuados, para  
 proporcionar el compuesto olefina de fórmula-4 general,



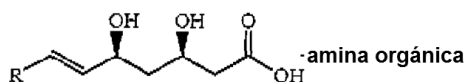
Fórmula-4

- 15 desproteger el grupo protector de alcohol o diol de compuesto de olefina de fórmula-4 general mediante hidrólisis  
 ácida, utilizando ácidos adecuados seleccionados de ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido oxálico y  
 ácido para-toluenosulfónico, en un disolvente adecuado seleccionado de disolventes cetónicos, disolventes de  
 alcohol, disolventes de ésteres y disolventes de nitrilo o mezclas de los mismos, preferiblemente disolventes de  
 nitrilo, seguido de aislamiento utilizando disolventes hidrocarbonados adecuados para proporcionar el compuesto  
 dihidroxi de fórmula-4x general,



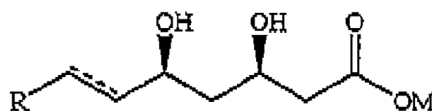
Fórmula-4x

- 20 hacer reaccionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base adecuada tal como hidróxido alcalino o  
 de metal alcalino en un disolvente seleccionado de disolventes de alcohol, disolventes cetónicos o mezclas de los  
 mismos para proporcionar la sal de metal alcalino del correspondiente compuesto ácido de fórmula-4x, seguido de  
 tratamiento con una amina orgánica seleccionada de butilamina terciaria, n-metil-glucamina, tiofeno-alquil-amina, en  
 25 un disolvente seleccionado de disolventes de ésteres, disolventes de nitrilo o mezclas de los mismos para  
 proporcionar el correspondiente compuesto sal de amina orgánica de fórmula-5 general,



Fórmula-5

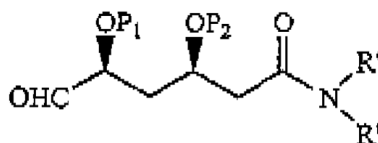
5 tratar el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula-5 general o el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base alcalina, seguido de tratamiento con sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, en un disolvente adecuado seleccionado de agua, disolventes alcohólicos, disolventes de nitrilo, disolventes cetónicos o mezclas de los mismos, preferiblemente agua, para proporcionar sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de estatinas de fórmula-1 general



Fórmula-1

en donde M es H, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>+2</sup>, Ca<sup>+2</sup>.

10 El cuarto aspecto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos de amida de fórmula-3 general que sean útiles como compuestos intermedios para la preparación de estatinas y sus compuestos de sales farmacéuticamente aceptables de fórmula-1 general,

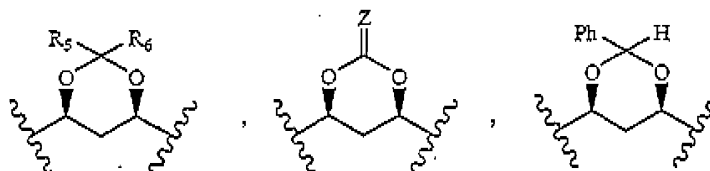


Fórmula-3

en donde

15 P<sup>1</sup> y P<sup>2</sup> son grupos protectores de alcohol según se define arriba, o P<sup>1</sup> y P<sup>2</sup>, tomados juntos, forman un grupo protector de 1,3-diol según se define arriba o en lo que sigue,  
 R' y R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alquilo, arilo o aralquilo  
 20 o R' y R'', tomados junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un heterociclo monocíclico o bicíclico que puede contener opcionalmente en todos los restos del anillo heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre adicionales, y que puede estar opcionalmente sustituido.

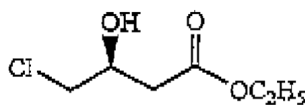
Preferiblemente, el grupo protector de 1,3-diol se selecciona de los siguientes



25 en donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> e hidrógeno, o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; y Z es un grupo oxo o tio.

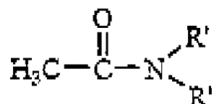
En esta memoria se describe también un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de amida de fórmula-3 general, útiles para la preparación de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar el compuesto cloro-hidroxi de fórmula-10



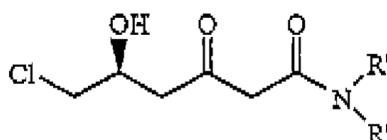
Fórmula-10

con un compuesto de amida de fórmula-11 general



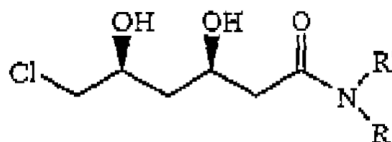
Fórmula-11

5 en un disolvente adecuado, seleccionado de disolventes hidrocarbonados o disolventes apróticos polares, preferiblemente disolventes apróticos polares, para proporcionar el compuesto de cloro-hidroxi-amida de fórmula-12 general,



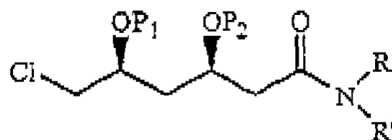
Fórmula-12

10 b) reducir el compuesto de cloro-hidroxi-amida de fórmula-12 general selectivamente con un agente reductor adecuado tal como borohidruro de sodio, borohidruro de zinc y borohidruro de litio, preferiblemente borohidruro de sodio, junto con el reactivo de borano tal como alquil-borano, dialquil-alcoxi-borano, preferiblemente dialquil-alcoxi-borano tal como dietil-metoxi-borano, en un disolvente aprótico polar adecuado tal como tetrahidrofurano para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula-13 general,



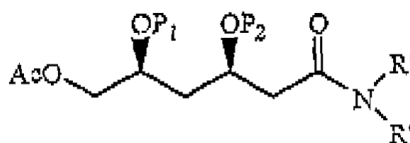
Fórmula-13

15 c) proteger el compuesto dihidroxi de fórmula-13 general tratándolo con un agente protector de alcohol o diol adecuado en disolventes hidrocarbonados o disolvente cetónico adecuados, preferiblemente disolvente cetónico tal como acetona, para proporcionar el compuesto dihidroxi protegido de fórmula-14 general,



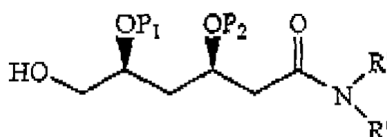
Fórmula-14

20 d) hacer reaccionar el compuesto dihidroxi protegido de fórmula-14 general con una sal acetato tal como acetato de sodio, en presencia de un catalizador de transferencia de fases adecuado en un disolvente adecuado seleccionado de disolvente cetónico tal como acetona para proporcionar el compuesto de fórmula-15 general,



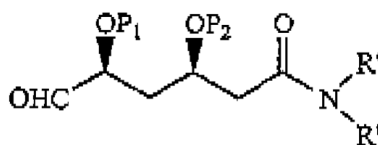
Fórmula-15

5 e) hidrolizar el compuesto de fórmula-15 general en un disolvente adecuado, seleccionado de disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, preferiblemente metanol, y en presencia de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio, preferiblemente carbonato de potasio, para proporcionar el compuesto de fórmula-16 general,



Fórmula-16

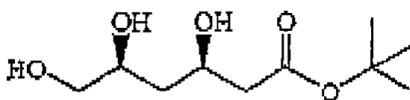
10 f) oxidar el compuesto de fórmula-16 general con un agente oxidante adecuado tal como hipoclorito de sodio y en presencia de TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre) en un disolvente adecuado tal como acetona o en presencia de cloruro de oxalilo y dimetilsulfóxido, para proporcionar el compuesto de amida de fórmula-3 general.



Fórmula-3

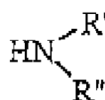
15 La presente invención también proporciona un procedimiento alternativo para la preparación de compuestos de amida de fórmula-3 general, útiles para la preparación de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar el compuesto de éster de fórmula-17,



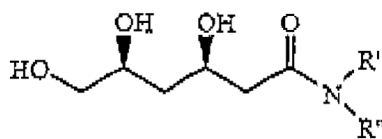
Fórmula-17

con un compuesto de amina de fórmula-19 general,



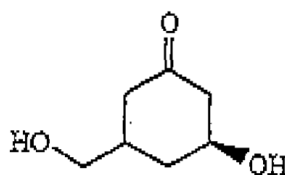
Fórmula-19

20 en donde R' y R'' se definen como anteriormente, con o sin la presencia de un disolvente, para dar el compuesto de dihidroxi-amida de fórmula-20 general,



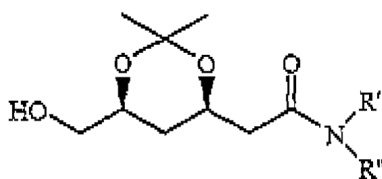
Fórmula-20

5 b) tratar opcionalmente el compuesto de éster de fórmula-17 con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético, para obtener el compuesto de lactona de fórmula-18, seguido de la reacción con el compuesto de amina de fórmula-19 general, con o sin un disolvente, para proporcionar el compuesto de dihidroxi-amida de fórmula-20 general,



Fórmula-18

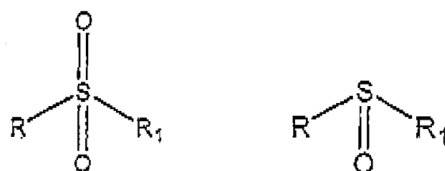
10 c) proteger el compuesto de dihidroxi-amida de fórmula-20 mediante tratamiento con un agente protector de alcohol o diol en un disolvente adecuado seleccionado de disolvente cetónico, disolvente de ésteres, disolvente de cloro y de disolventes hidrocarbonados, preferiblemente disolvente cetónico para proporcionar el compuesto dihidroxi-prottegido de fórmula-16,



Fórmula-16

15 d) oxidar el compuesto de fórmula-16 con un agente oxidante adecuado tal como hipoclorito de sodio en presencia de TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre) en un disolvente cetónico tal como acetona, o en presencia de cloruro de oxalilo/dimetilsulfóxido en un disolvente de cloro para proporcionar el compuesto de amida de fórmula-3 general.

En esta memoria también se describen compuestos de sulfona de fórmula-2 general, compuestos de sulfóxido de fórmula-24 general, compuestos de sulfuro de fórmula-23 general y procedimientos para su preparación. En esta memoria se describe un procedimiento para la preparación de un nuevo compuesto de sulfona de fórmula-2 general y un compuesto de sulfóxido de fórmula-24 general,



Fórmula-2

Fórmula-24

20 en donde R se define como arriba, que está enlazado al átomo de azufre con un grupo metileno (-CH<sub>2</sub>-) y R<sub>1</sub> se define como anteriormente, que comprende las siguientes etapas:

a) tratar el compuesto de fórmula-21 general

25 R-L

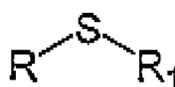
Fórmula-21

en donde L es un grupo lábil tal como halógeno, trifluorometanosulfonilo, metanosulfonilo, preferiblemente halógeno, más preferiblemente bromo y R se define como anteriormente, que está enlazado al grupo lábil con un grupo metileno (-CH<sub>2</sub>-); con un compuesto de tior de fórmula-22 general

5 R<sub>1</sub>SH Fórmula-22

en donde R<sub>1</sub> se define como anteriormente, en presencia de una base adecuada tal como hidróxido sódico, con o sin la presencia de un disolvente adecuado seleccionado de disolventes clorados, disolventes cetónicos, disolventes de ésteres, disolventes próticos polares o mezclas de los mismos, preferiblemente disolventes ceto, más preferiblemente acetona, para proporcionar un nuevo compuesto de sulfuro de fórmula-22 general,

10



Fórmula-23

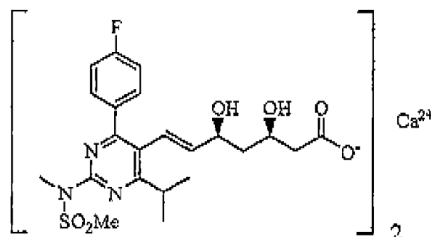
en donde R se define como anteriormente, que está enlazado al átomo de azufre con un grupo metileno (-CH<sub>2</sub>-) y R<sub>1</sub> se define como anteriormente,

15

b) oxidar un compuesto de sulfuro de fórmula-23 general con un agente oxidante tal como ácido metacloroper-benzoico, hipoclorito de sodio, peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de butilo terciario, hidroperóxido de cumeno, preferiblemente peróxido de hidrógeno, en presencia de un catalizador apropiado tal como molibdato de amonio en un sistema sencillo o bifásico en un disolvente adecuado, seleccionado de disolventes alcohólicos, disolventes clorados o mezclas de los mismos, preferiblemente disolventes clorados, más preferiblemente cloruro de metileno, para proporcionar el nuevo compuesto de sulfona de fórmula-2 general y un nuevo compuesto de sulfóxido de fórmula-24 general se pueden preparar por oxidación controlada de sulfuro.

20

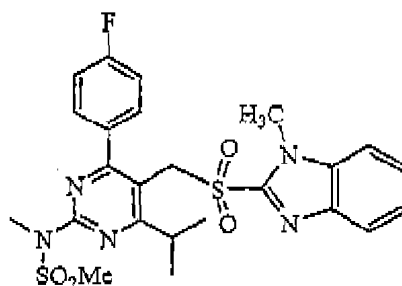
De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento preferido para la preparación del compuesto de sal de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a empleando la olefinación modificada de Julia,



Fórmula-1a

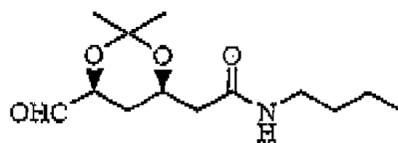
25 que comprende las siguientes etapas:

hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula-2a



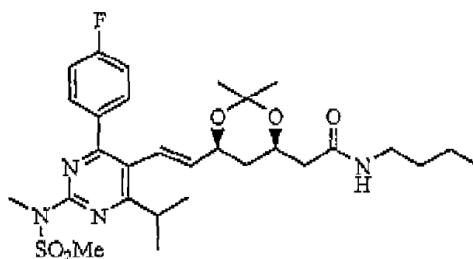
Fórmula-2a

con compuesto de n-butil-amida de fórmula-3b



Fórmula-3b

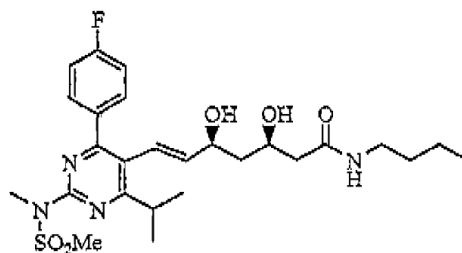
en presencia de un carbonato de metal alcalino adecuado tal como carbonato de potasio en un disolvente aprótico polar tal como dimetilsulfóxido, seguido de aislamiento utilizando ciclohexano para proporcionar el compuesto de olefina correspondiente de fórmula-4a',



Fórmula-4a'

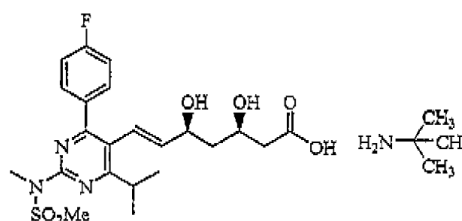
5

desproteger el grupo protector de diol mediante hidrólisis ácida utilizando un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico en un disolvente de nitrilo adecuado tal como acetonitrilo, seguido de aislamiento utilizando ciclohexano para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x'',



Fórmula-4x''

10 tratar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x'' con una base alcalina tal como hidróxido sódico en un disolvente alcohólico adecuado tal como etilenglicol para proporcionar la sal sódica del compuesto de ácido correspondiente de fórmula-4x'', seguido de tratamiento con butilamina terciaria en un disolvente de éster adecuado tal como acetato de etilo, seguido de aislamiento utilizando ciclohexano para proporcionar el compuesto de sal de butilamina terciaria de fórmula-5a,



Fórmula-5a

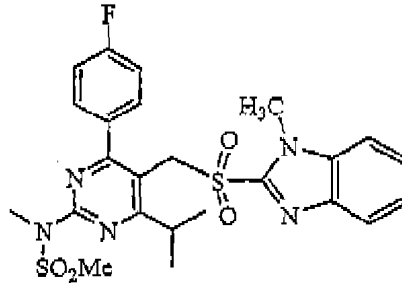
15

20 tratar el compuesto de sal de butilamina terciaria de fórmula-5a con una base alcalina tal como hidróxido sódico y ajustar el pH de la mezcla de reacción a 9,1 mediante la extracción de la butilamina terciaria con acetato de butilo terciario o la destilación directa, seguido de la adición de la fase acuosa de la mezcla de reacción a una disolución de cloruro de calcio o acetato de calcio en agua para proporcionar el compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a, o el tratamiento del compuesto dihidroxi de fórmula-4x'' con una base alcalina tal como hidróxido sódico en un disolvente alcohólico adecuado tal como metilenglicol a la temperatura de reflujo y después hacer reaccionar con una disolución de acetato de calcio en agua para proporcionar el compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a.



De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento preferido para la preparación de compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a mediante el empleo de la olefinación modificada de Julia, que comprende las siguientes etapas:

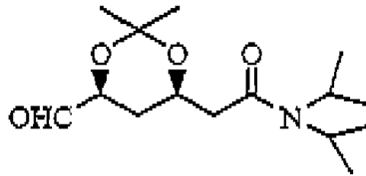
hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula-2a



Fórmula-2a

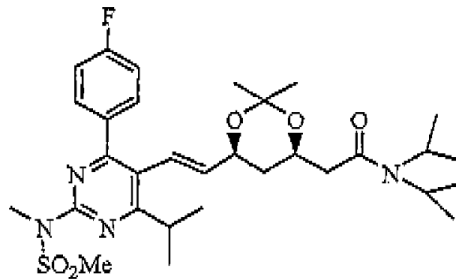
5

con un compuesto de diisopropil-amida de fórmula-3a



Fórmula-3a

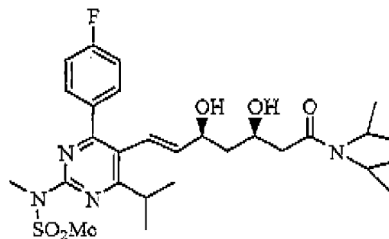
en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico en un disolvente aprótico polar tal como dimetilsulfóxido, para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula-4a,



Fórmula-4a

10

desproteger el grupo protector de diol mediante hidrólisis ácida utilizando un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico en un disolvente de nitrilo adecuado tal como acetonitrilo, para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x',

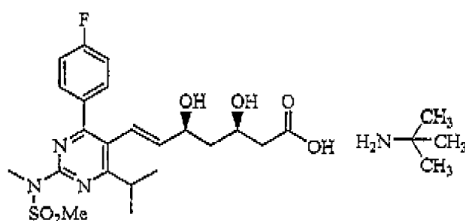


Fórmula-4x'

15

tratar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x' con una base alcalina tal como hidróxido sódico en etilenglicol para proporcionar la sal sódica del correspondiente compuesto ácido de fórmula-4x',

seguido de tratamiento con butilamina terciaria en acetato de etilo para proporcionar el compuesto de sal de butilamina terciaria de fórmula-5a,



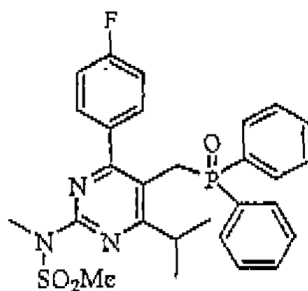
Fórmula-5a

5 tratar el compuesto de sal de butilamina terciaria de fórmula-5a con una base alcalina tal como hidróxido sódico y ajustar el pH de la mezcla de reacción a 9,1 mediante la extracción de la butilamina terciaria con acetato de butilo terciario o la destilación directa, seguido de la adición de la fase acuosa de la mezcla de reacción a una disolución de cloruro de calcio o acetato de calcio en agua para proporcionar el compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a o el tratamiento del compuesto dihidroxi de fórmula-4x' con una base alcalina tal como hidróxido sódico en un disolvente alcohólico adecuado tal como etilenglicol a la temperatura de reflujo y hacer reaccionar a continuación con una disolución acuosa de acetato de calcio en agua para proporcionar el compuesto de rosuvastatina cálcica de la fórmula-1a.

10

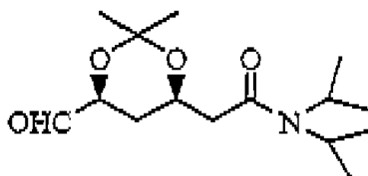
De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento preferido para la preparación de compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a, que comprende las siguientes etapas:

15 hacer reaccionar el compuesto de difenilo de fórmula-8a



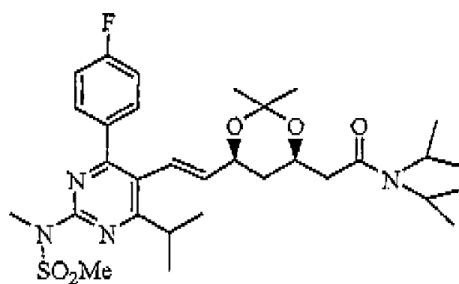
Fórmula-8a

con un compuesto de diisopropil-amida de fórmula-3a



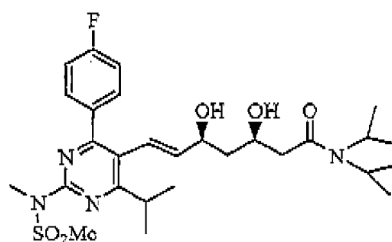
Fórmula-3a

20 en presencia de una base de amida tal como bis(trimetilsilil)amida de sodio (NaHMDS) en un disolvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano, para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula-4a,



Fórmula-4a

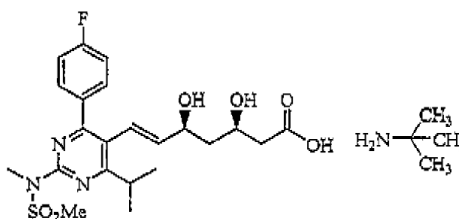
desproteger el grupo protector de diol mediante hidrólisis ácida utilizando un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico en un disolvente de nitrilo adecuado tal como acetonitrilo, para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x',



Fórmula-4x'

5

tratar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x' con una base alcalina tal como hidróxido sódico en etilenglicol para proporcionar sal sódica del correspondiente compuesto ácido de fórmula-4x', seguido de tratamiento con butilamina terciaria en acetato de etilo para proporcionar un compuesto de sal butilamina terciaria de fórmula-5a,



Fórmula-5a

10

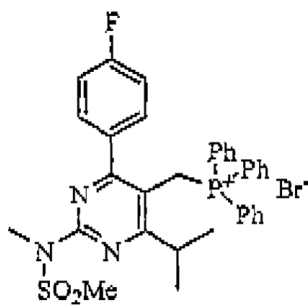
tratar el compuesto de sal de butilamina terciaria de fórmula 5a con una base alcalina tal como hidróxido sódico y ajustar el pH de la mezcla de reacción a 9,1 mediante la extracción de la butilamina terciaria con acetato de butilo terciario o la destilación directa, seguido de la adición de la fase acuosa de la mezcla de reacción a una disolución de cloruro de calcio o acetato de calcio en agua para proporcionar el compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a o tratar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x' con una base alcalina tal como hidróxido sódico en un disolvente alcohólico adecuado tal como etilenglicol a la temperatura de reflujo y luego hacer reaccionar con una disolución acuosa de acetato de calcio en agua para proporcionar el compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a.

15

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento preferido para la preparación de compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a mediante el empleo de la reacción de Wittig, que comprende las siguientes etapas:

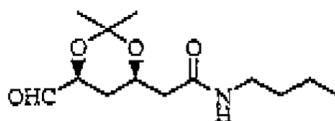
20

hacer reaccionar el compuesto de fórmula-9a



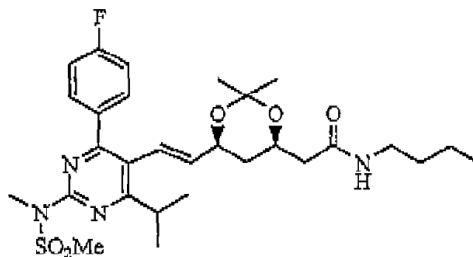
Fórmula-9a

con compuesto de n-butil-amida de fórmula-3b



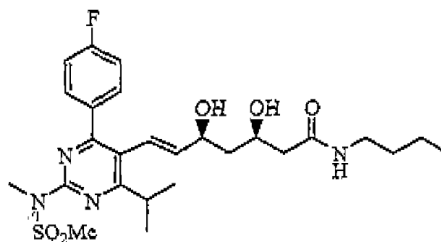
Fórmula-3b

5 en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico en un disolvente aprótico polar tal como dimetilsulfóxido para proporcionar el correspondiente compuesto de olefina de fórmula-4a',



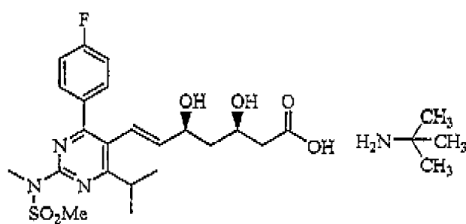
Fórmula-4a'

desproteger el grupo protector de diol mediante hidrólisis ácida utilizando un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico en un disolvente de nitrilo adecuado tal como acetonitrilo para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x'',



Fórmula-4x''

10 tratar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x'' con una base alcalina tal como hidróxido sódico en un disolvente alcohólico tal como etilenglicol para proporcionar la sal sódica del correspondiente compuesto ácido de fórmula-4x'', seguido de tratamiento con butilamina terciaria en un disolvente de éster tal como acetato de etilo para proporcionar el compuesto de sal de butilamina terciaria de fórmula-5a,

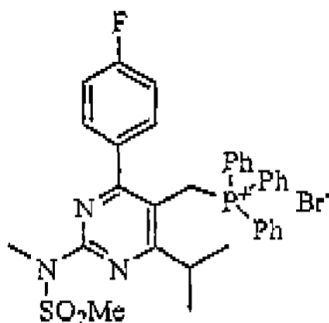


Fórmula-5a

5 tratar el compuesto de sal de butilamina terciaria de fórmula-5a con una base alcalina tal como hidróxido sódico y ajustar el pH de la mezcla de reacción a 9,1 mediante la extracción de la butilamina terciaria con acetato de butilo terciario o destilación directa, seguido de la adición de la fase acuosa de la mezcla de reacción a una disolución de cloruro de calcio o acetato de calcio en agua para proporcionar el compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a o tratar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x' con una base alcalina tal como hidróxido sódico en un disolvente alcohólico adecuado tal como etilenglicol a la temperatura de reflujo y después hacer reaccionar con disolución acuosa de acetato de calcio en agua para proporcionar el compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a.

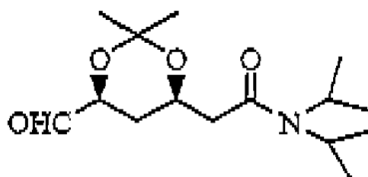
10 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento preferido para la preparación de compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a mediante el empleo de la reacción de Wittig, que comprende las siguientes etapas:

hacer reaccionar el compuesto de fórmula-9a



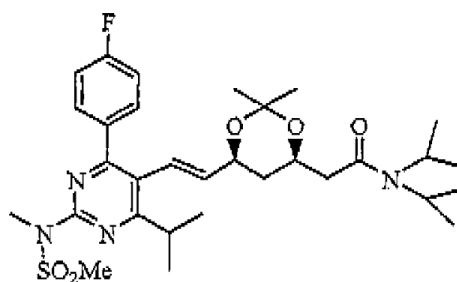
Fórmula-9a

15 con un compuesto de diisopropil-amida de fórmula-3a



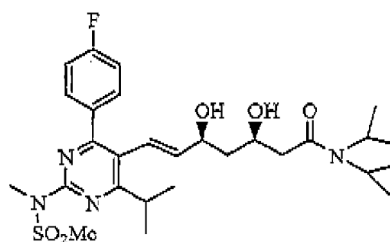
Fórmula-3a

en presencia de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio en un disolvente aprótico polar tal como dimetilsulfóxido, para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula-4a,



Fórmula-4a

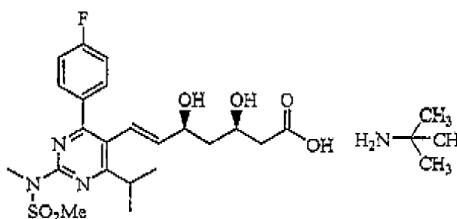
desproteger el grupo protector de diol mediante hidrólisis ácida utilizando un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico en un disolvente de nitrilo adecuado tal como acetonitrilo, para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x',



Fórmula-4x'

5

tratar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x' con una base alcalina tal como hidróxido sódico en etilenglicol para proporcionar sal sódica del correspondiente compuesto ácido de fórmula-4x', seguido de tratamiento con butilamina terciaria en acetato de etilo para proporcionar un compuesto de sal butilamina terciaria de fórmula-5a,



Fórmula-5a

10

tratar el compuesto de sal de butilamina terciaria de fórmula-5a con una base alcalina tal como hidróxido sódico y ajustar el pH de la mezcla de reacción a 9,1 mediante la extracción de la butilamina terciaria con acetato de butilo terciario o la destilación directa, seguido de la adición de la fase acuosa de la mezcla de reacción a una disolución de cloruro de calcio o acetato de calcio en agua para proporcionar el compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a o tratar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x' con una base alcalina tal como hidróxido sódico en un disolvente alcohólico adecuado tal como etilenglicol a la temperatura de reflujo y luego hacer reaccionar con una disolución acuosa de acetato de calcio en agua para proporcionar el compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a.

15

El material de partida compuesto de sulfona de fórmula-2 para todas las estatinas se puede preparar mediante el procedimiento descrito en la solicitud de patente india número 805/CHE/2006 y la solicitud internacional en tramitación número PCT/IN07/000172 de la misma solicitante que la presente.

20

El material de partida compuesto de óxido de bifeníl-fosfina de fórmula-8 para todas las estatinas se puede preparar mediante el procedimiento descrito la patente de EE.UU. número de US 6844437.

El material de partida compuesto de sal bromuro de trifeníl-fosfonio de fórmula-9 para todas las estatinas se puede preparar mediante el procedimiento descrito en la solicitud de patente número US 2005/124639.

25

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos preparados en esta memoria, ya sea en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos

de carbono incluyendo uno cualquiera de los sustituyentes. Por consiguiente, los compuestos de fórmula-1 pueden existir en una forma enantiomérica o diastereomérica o en mezclas de las mismas. Los procedimientos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan los productos diastereoméricos o enantioméricos, éstos se pueden separar por métodos convencionales, por ejemplo, cristalización cromatográfica o de fricción.

La distribución del tamaño de partícula de rosuvastatina cálcica se puede determinar mediante el analizador de la distribución del tamaño de partícula por dispersión láser modelo Malvern Mastersizer 2000 que tiene un accesorio Scirocco 2000 utilizando la técnica de método seco con las siguientes especificaciones: la velocidad de alimentación es 50%; la presión del aire es de 2,0 bares; el índice de refracción de las partículas es 1,450; la absorción es 0,1 y el índice de refracción dispersante es 1,0.

El análisis por HPLC de rosuvastatina se lleva a cabo utilizando un cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV o detector PDA de longitud de onda variable con simetría, C18, 250 X 4,6 mm, 5 µm o equivalente, a una longitud de onda de 248 nm a temperatura ambiente, la carga es de 20 µl, el tiempo de funcionamiento es de 70 minutos, el diluyente es una mezcla de agua y acetonitrilo en la relación de 1:1 y la fase móvil utilizada es una mezcla de agua:acetonitrilo:metanol:trietilamina en la relación de 450:250:350:1 v/v y se ajustó el pH a 4,5 con ácido acético glacial.

En la patente de EE.UU. Nº 6.316.460 se describe la degradación de la rosuvastatina en determinadas condiciones, lo cual hace que sea difícil formular el producto y proporcionar una composición farmacéutica con condiciones de almacenamiento adecuadas. El principal producto de degradación observado era producto de funcionalidad lactona y cetona adyacente al doble enlace carbono-carbono. Por lo tanto, eran necesarias medidas especiales para el envasado y almacenamiento de rosuvastatina cálcica amorfa, así como pitavastatina cálcica. El proceso para el envasado y almacenamiento proporcionado en esta memoria incrementó la estabilidad de la rosuvastatina cálcica amorfa y pitavastatina cálcica e incrementó la vida útil.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el envasado y almacenamiento de rosuvastatina cálcica amorfa, que comprende las siguientes etapas después de la preparación de rosuvastatina cálcica mediante un procedimiento de la presente invención:

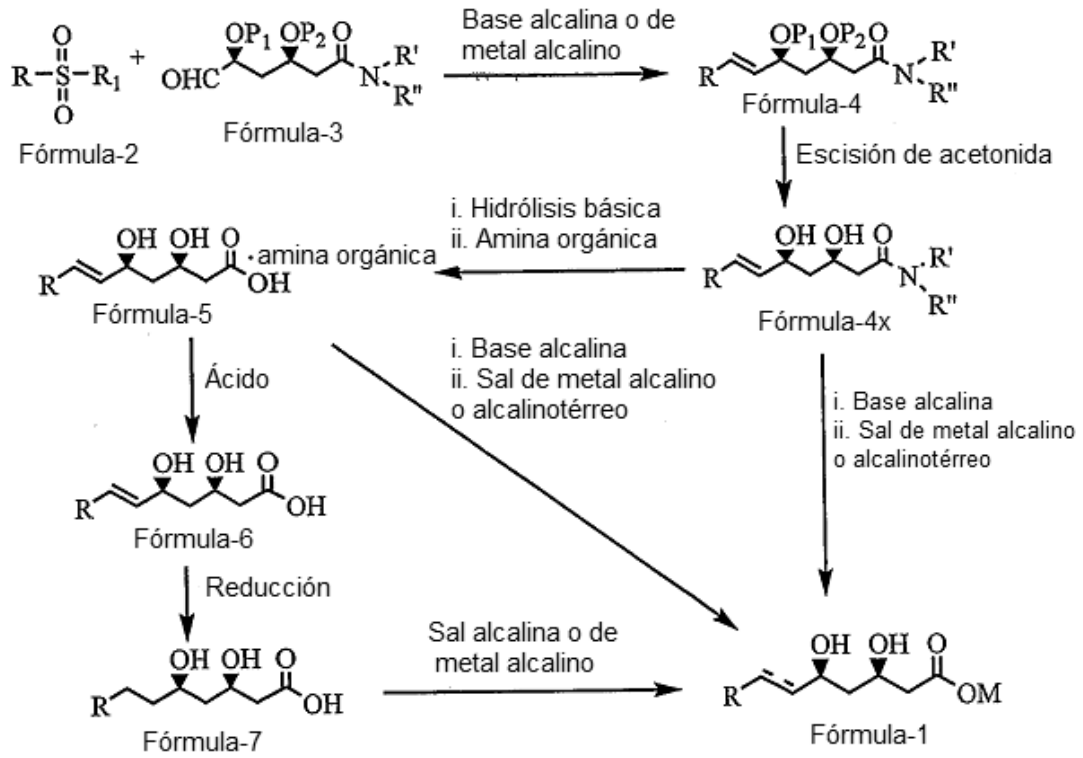
- a) colocar rosuvastatina cálcica en una bolsa de polietileno transparente atada con un hilo,
- b) colocar el envase primario que contiene rosuvastatina cálcica dentro de una bolsa de polietileno de color negro y sellarla,
- c) colocar la bolsa de polietileno doble anterior dentro de una bolsa estratificada triple,
- d) colocar la bolsa estratificada triple sellada dentro de un recipiente de polietileno de alta densidad (HDPE) cerrado.

Los destructores de oxígeno se utilizan dentro de la bolsa de polietileno de color negro y opcionalmente dentro de la bolsa estratificada triple.

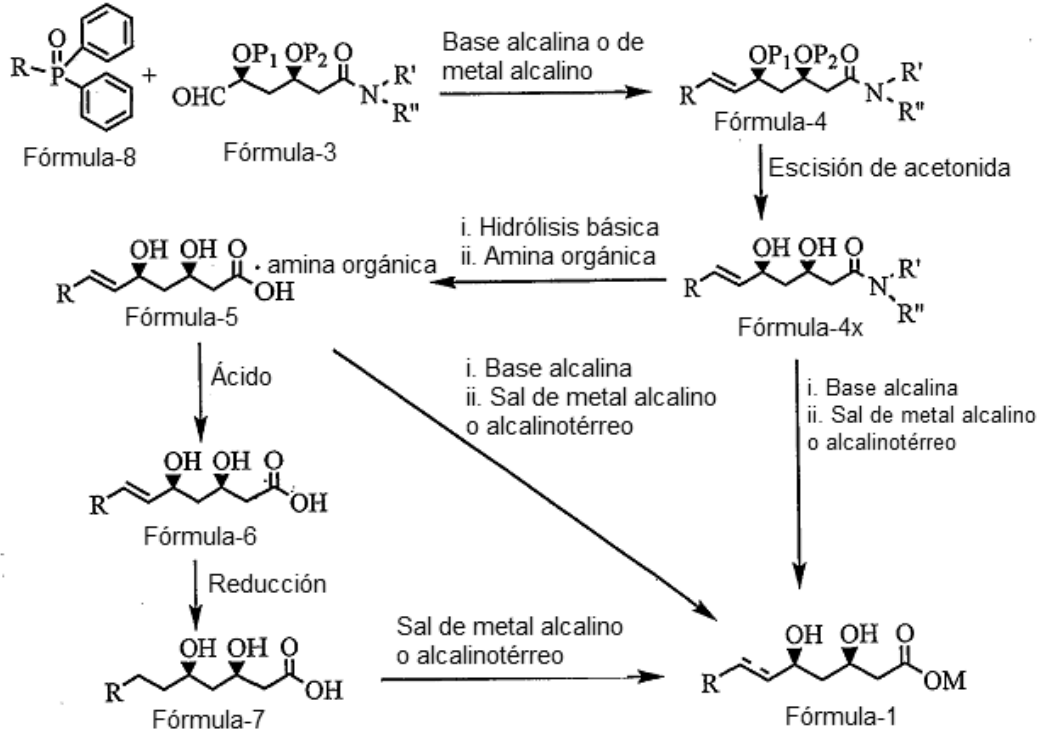
La densidad aparente y la densidad compactada de rosuvastatina cálcica se determinaron de acuerdo con el método dado en el Farmacopea de EE.UU.

Realizaciones de la presente invención están representadas esquemáticamente en los siguientes esquemas. La presente invención se refiere a la preparación de rosuvastatina, cerivastatina, fluvastatina y nisvastatina (pitavastatina).

Esquema 1:

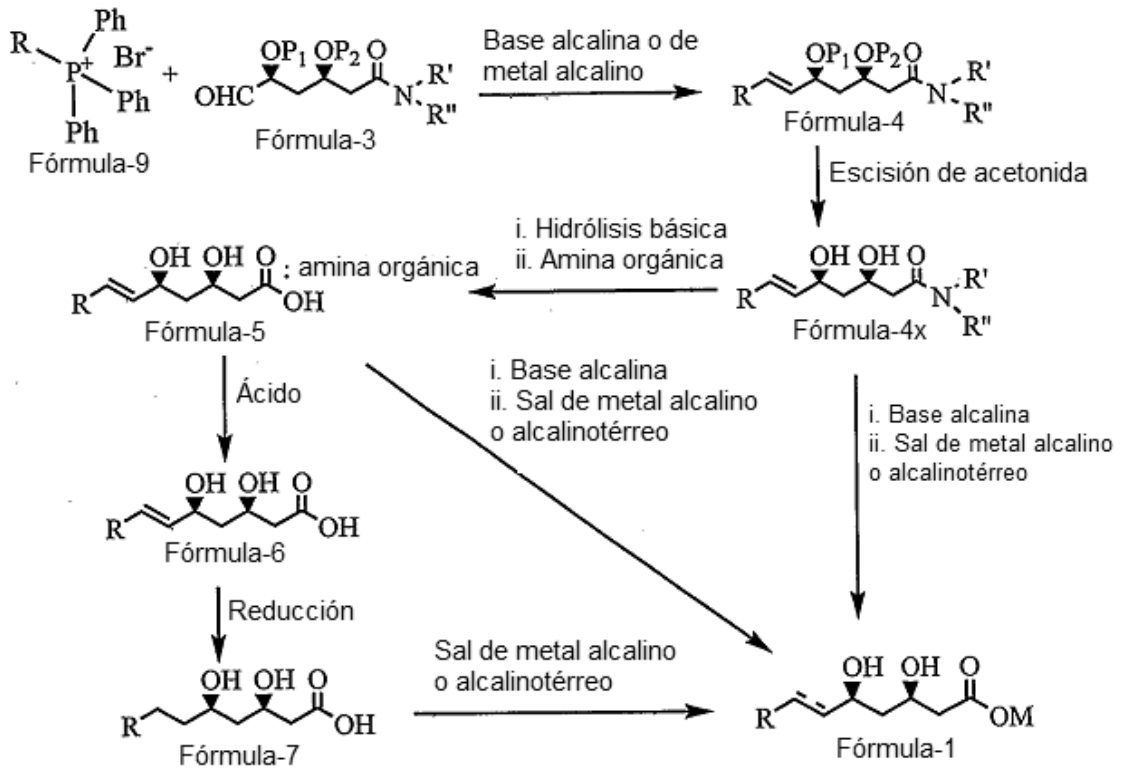


Esquema 2:

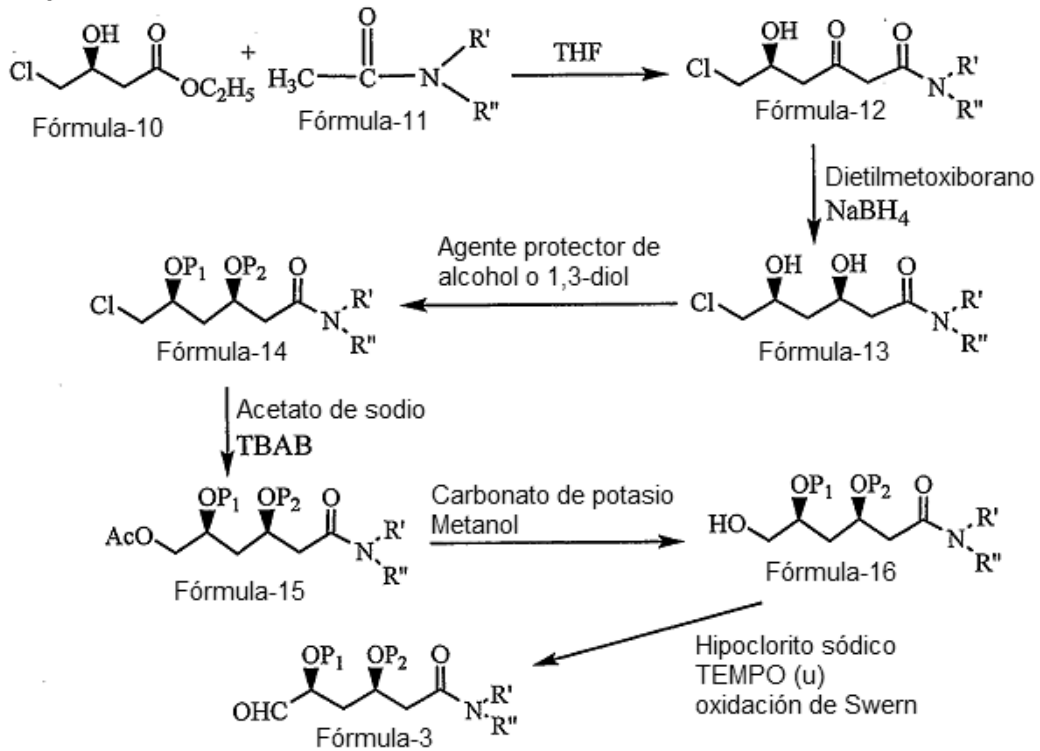




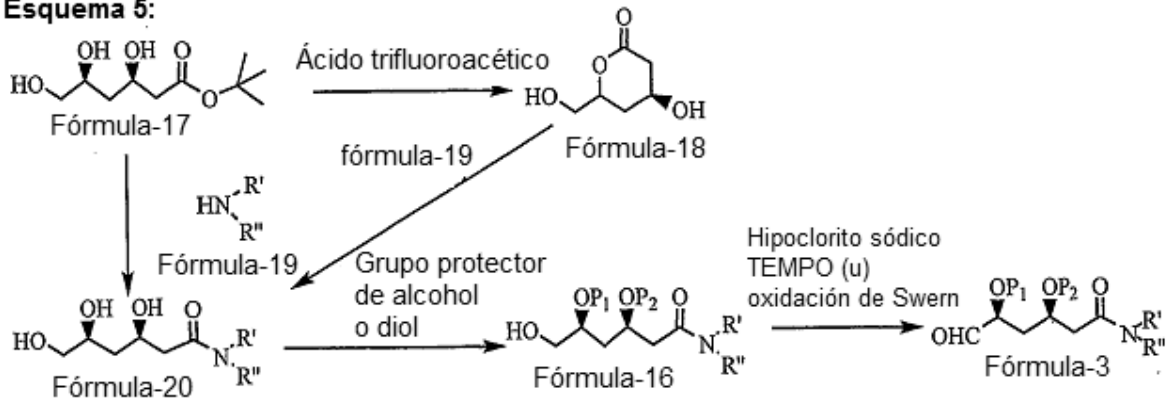
**Esquema 3:**



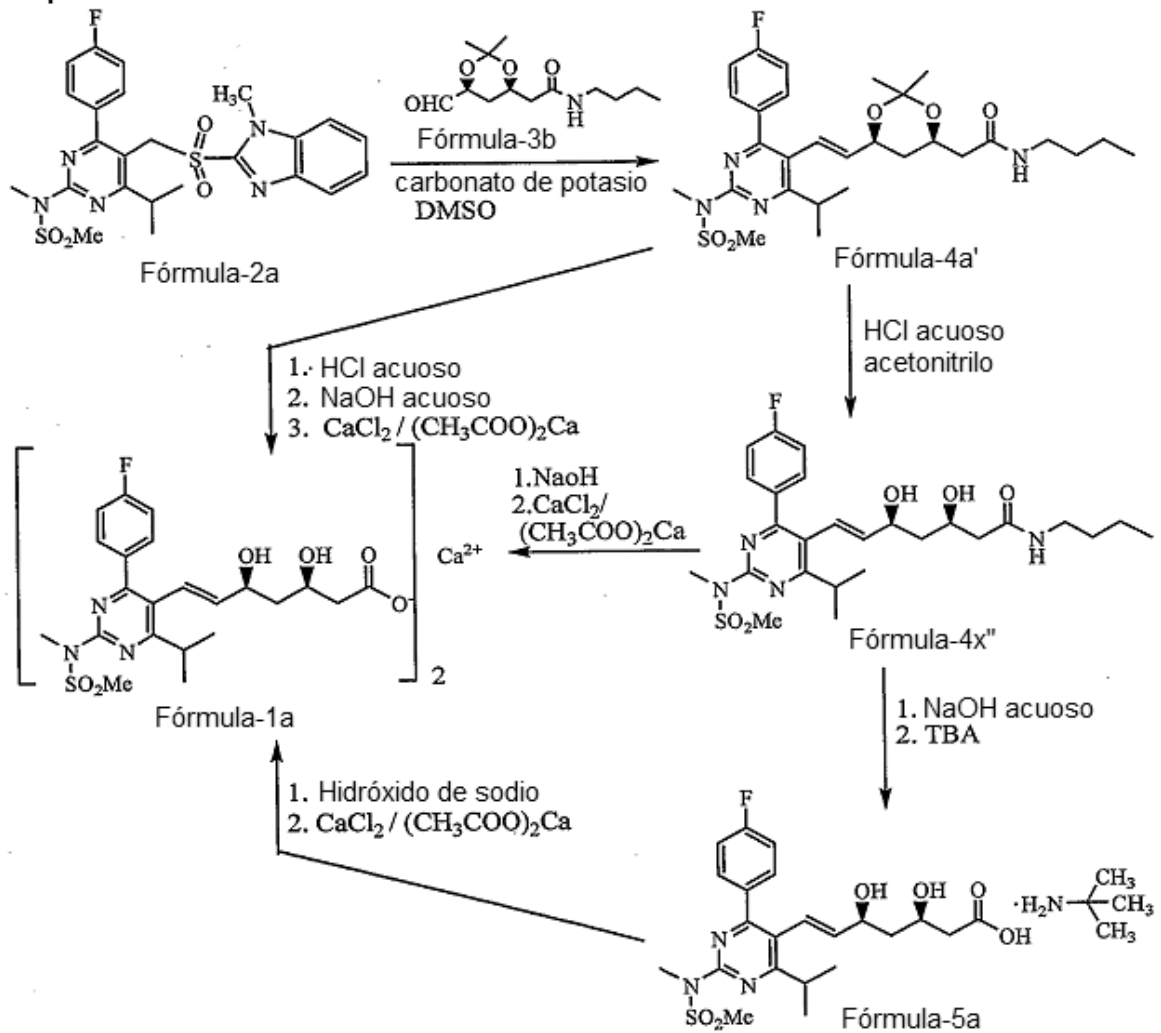
**Esquema 4:**



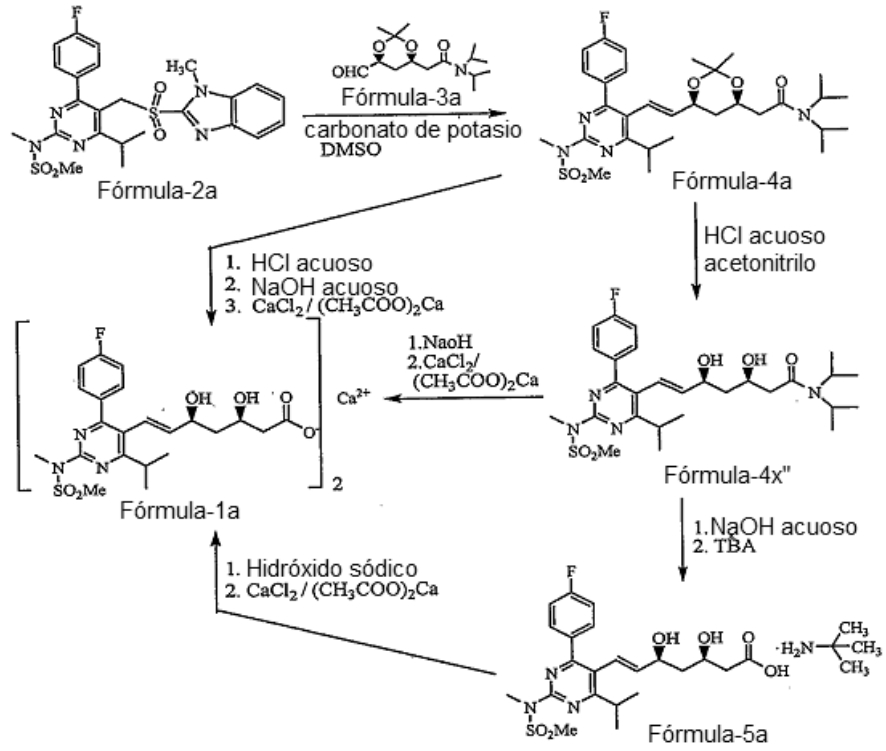
**Esquema 5:**



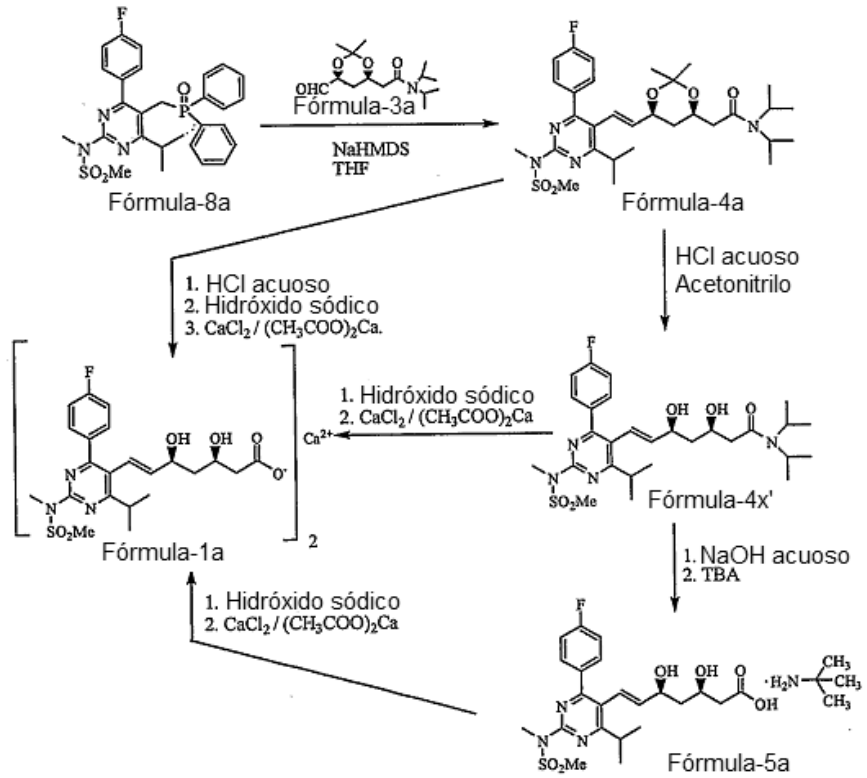
**Esquema 6:**



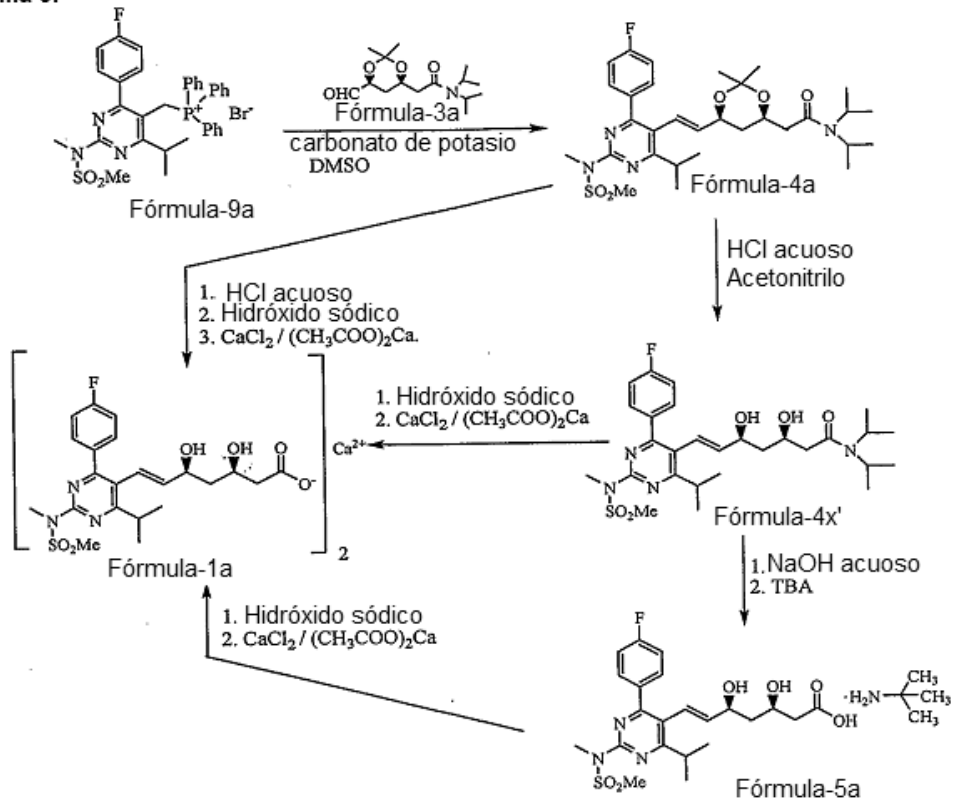
Esquema 7:



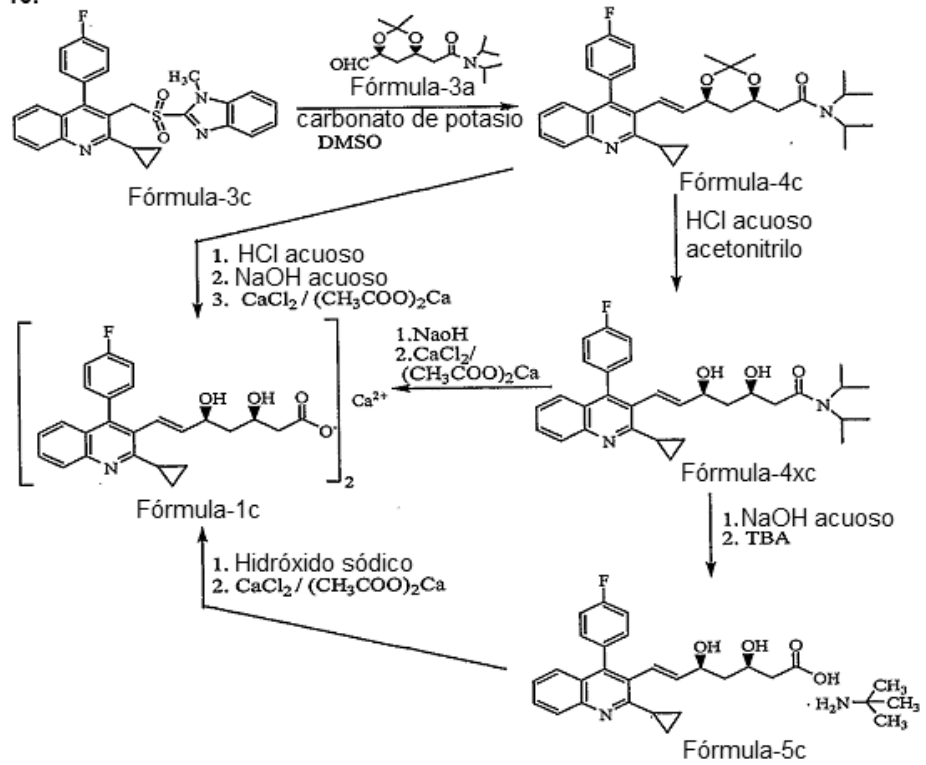
Esquema 8:



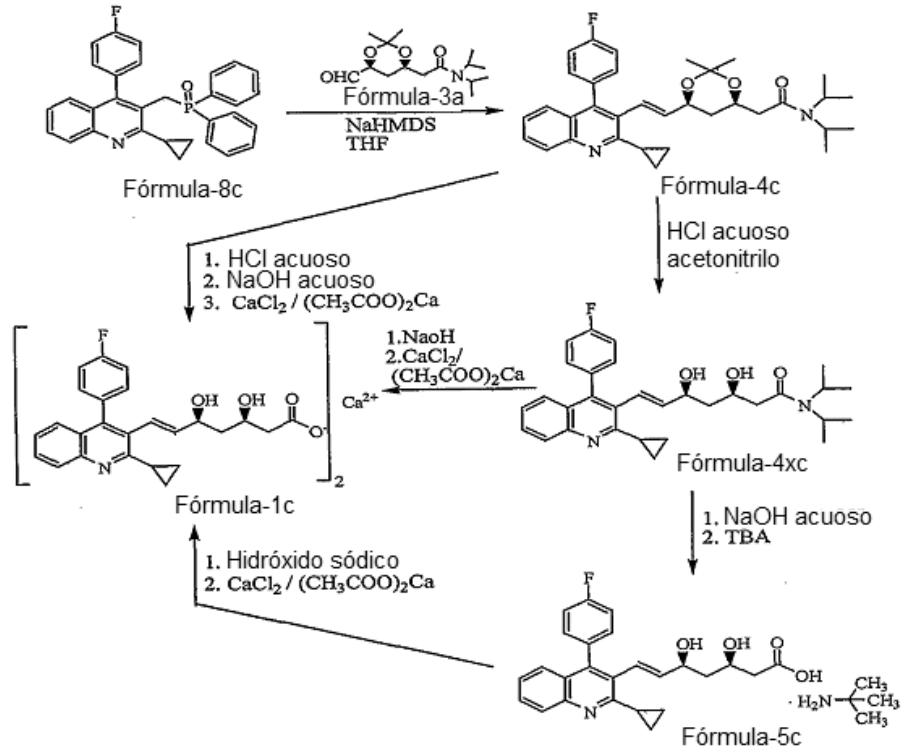
Esquema 9:



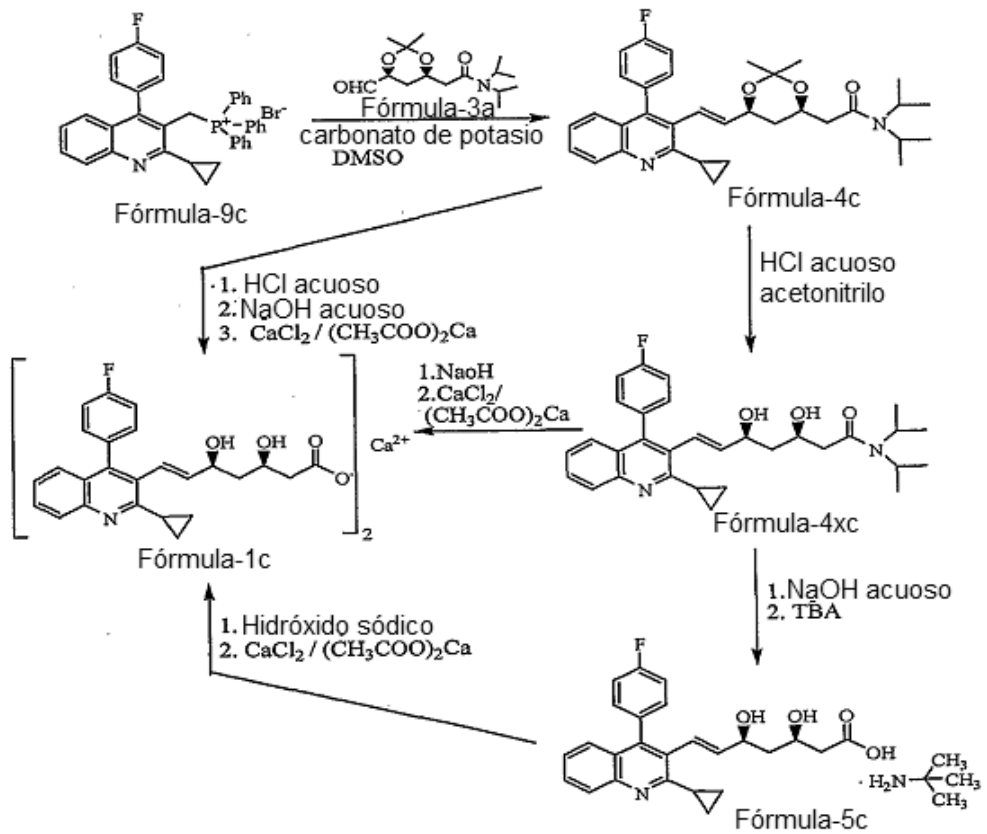
Esquema 10:



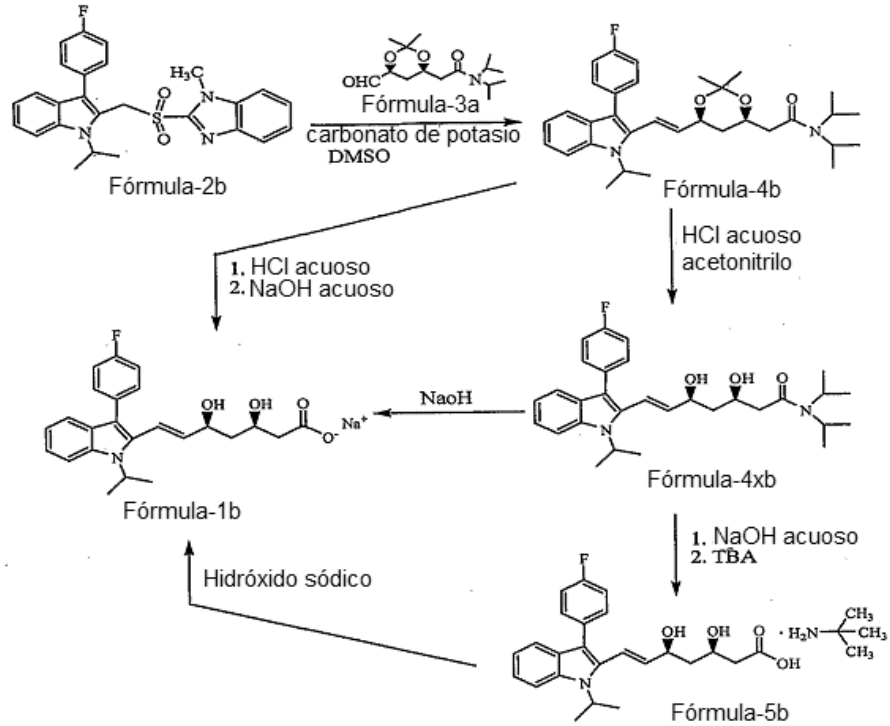
Esquema 11:



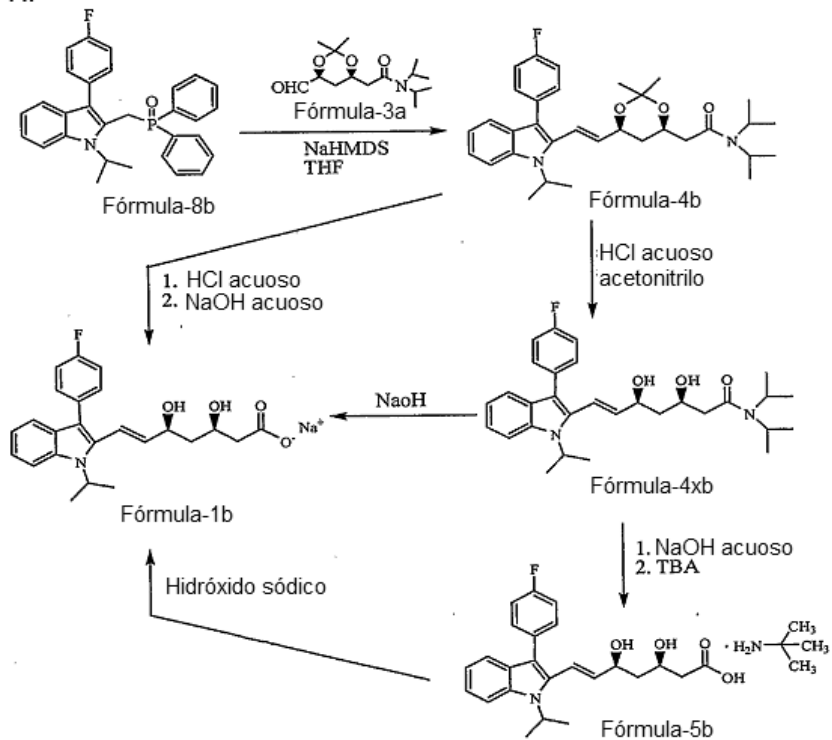
Esquema 12:

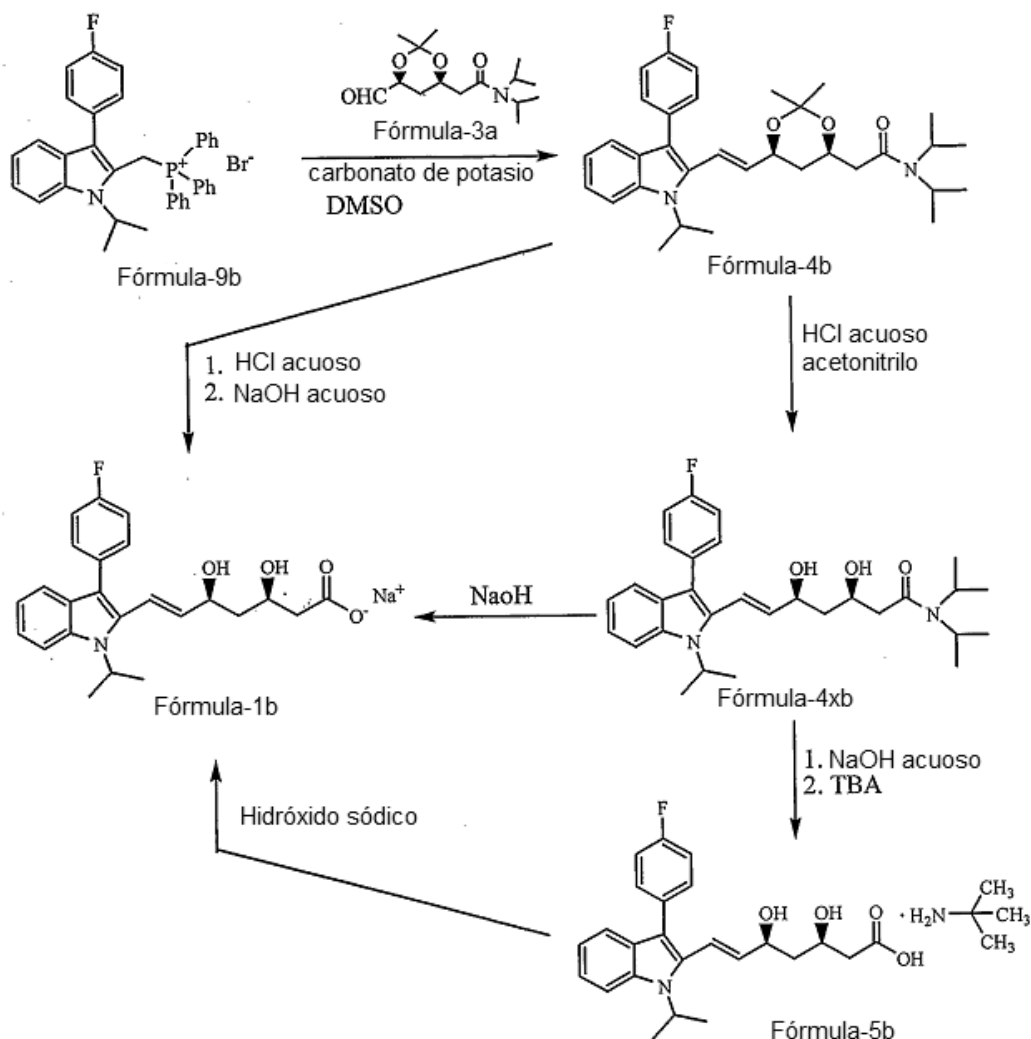


Esquema 13:



Esquema 14:



**Esquema 15:**

El procedimiento descrito en la presente invenci\u00f3n se demostr\u00f3 en los ejemplos ilustrados a continuaci\u00f3n. Estos ejemplos se proporcionan s\u00f3lo como ilustraci\u00f3n y, por lo tanto, no se deben interpretar como limitaci\u00f3n del alcance de la invenci\u00f3n.

**5 Ejemplos:****Ejemplo 1:****Preparaci\u00f3n del compuesto de olefina de f\u00f3rmula-4a:**

Una mezcla de compuesto de f\u00f3rmula-2a (4,5 gramos), dimetilsulf\u00f3xido (36 ml) y carbonato de potasio (9,6 gramos) se agit\u00f3 durante 15 minutos a 25-30\u00b0C. La mezcla de reacci\u00f3n se calent\u00f3 lentamente a 70-75\u00b0C. Una disoluci\u00f3n de n-butil-2-((4R, 6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetamida (3 gramos) en dimetilsulf\u00f3xido (36 ml) se a\u00f1adi\u00f3 a la mezcla de reacci\u00f3n anterior a 70-75\u00b0C. La mezcla de reacci\u00f3n se agit\u00f3 a 70-75\u00b0C durante 8 horas. La mezcla de reacci\u00f3n se enfri\u00f3 a 25-35\u00b0C. Se a\u00f1adi\u00f3 tolueno (50 ml) a la mezcla de reacci\u00f3n a 25-30\u00b0C y se agit\u00f3 durante 45 minutos a 25-30\u00b0C. El subproducto se separ\u00f3 por filtraci\u00f3n y se lav\u00f3 con tolueno. Se a\u00f1adi\u00f3 agua (20 ml) al filtrado obtenido. Se a\u00f1adi\u00f3 disoluci\u00f3n de cloruro s\u00f3dico saturada al filtrado y se agit\u00f3 durante 10 minutos a 25-30\u00b0C. Las capas org\u00e1nica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con tolueno. La capa org\u00e1nica total se lav\u00f3 con agua. La capa org\u00e1nica se purific\u00f3 con gel de s\u00edlice para separar las impurezas polares. El disolvente se separ\u00f3 completamente por destilaci\u00f3n a presi\u00f3n reducida a por debajo de 70\u00b0C. Se a\u00f1adi\u00f3 ciclohexano (30 ml) al residuo anterior. La mezcla de reacci\u00f3n se agit\u00f3 durante 60 minutos a 25-30\u00b0C. El s\u00f3lido se separ\u00f3 por filtraci\u00f3n y se lav\u00f3 con ciclohexano

Rendimiento: 3,5 gramos

<sup>1</sup>H RMN: 0,96 (s, 3H), 1,2 (dd, 6H), 1,25 (s, 6H), 1,40 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 2,12 (dd, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 5,51 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,60 (m, 2H).

Espectro de masas: M<sup>+</sup> pico en m/z - 577,5

Espectro IR: 3053, 2962, 1605, 1510, 1438, 1340, 1379, 1231, 1155, 844 y 775

5 M.R.: 107-112°C

Pureza por HPLC: 99,93%

#### Ejemplo-2:

##### Preparación de compuesto olefina de fórmula-4a:

10 Se añade carbonato de potasio (35 gramos) a una disolución de 25 gramos de compuesto de sulfona de fórmula-2a, 25 ml de dimetilsulfóxido a 25-35°C. Se añaden 11 gramos de 2-((4R, 6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-N,N-diisopropilacetamida a la mezcla de reacción anterior. Se agita la mezcla de reacción durante 13 horas a 60 hasta 65°C. Se enfría bruscamente la mezcla de reacción con agua enfriada lentamente en 30 minutos. Se extrae la mezcla de reacción dos veces con acetato de etilo. Se separa y se lava la fase orgánica con disolución saturada de cloruro sódico. Se destila el disolvente completamente a presión reducida a por debajo de 70°C. Se añaden hexanos

15 al residuo y se decanta dos veces y después el residuo se disuelve en tolueno y se aísla el compuesto del título utilizando hexanos como disolvente. Se seca el compuesto a 40-45°C durante 6 horas.

Rendimiento: 13,5 gramos.

MR: 148-155°C

#### Ejemplo-3:

##### 20 Preparación del compuesto de olefina de fórmula-4a:

Óxido de difenil[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metil(metilsulfonil)amino)]pirimidin-5-il]fosfina (20 gramos), compuesto de fórmula-8a, se disuelve en 230 ml de tetrahydrofurano por calentamiento a 40°C. la mezcla de reacción se enfría a -75°C. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (en 100 ml de una disolución 1,0 M en THF) a la mezcla de reacción anterior. Se agitó la reacción durante 1 hora a -75°C. Se agregó una disolución de 2-((4R, 6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-N,N-diisopropilacetamida (30 gramos en 100 ml de tolueno) a la anterior mezcla de reacción por debajo de -75°C. Se dejó que la mezcla de reacción elevara la temperatura de 10°C. Se añadieron 3,21 gramos de ácido acético glacial y 15 gramos de agua a la mezcla de reacción anterior. Se separó por destilación el disolvente para obtener la mezcla de reacción concentrada bajo presión reducida a 94°C. La mezcla de reacción se enfría a 20°C. La mezcla de reacción se enfría bruscamente con agua, seguido de disolución de hidrógeno-carbonato de sodio. Se separaron las fases orgánica y acuosa. Se separó por destilación el disolvente completamente a presión reducida a 116°C. El residuo se trató con metanol y se dejó enfriar a 20°C. El sólido precipitado se enfrió a 2°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. El sólido obtenido se filtra y se seca para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 12 gramos

25

30

#### Ejemplo-4:

##### 35 Preparación del compuesto de olefina de fórmula-4a:

Se añade una disolución de 2-((4R, 6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-N,N-diisopropilacetamida de fórmula-3a en 80 gramos de dimetilsulfóxido a una mezcla de 260 gramos de bromuro de trifenil[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metil(metilsulfonil)amino)]pirimidin-5-ilmetil]fosfonio compuesto de fórmula-9a y 80 gramos de carbonato de potasio. Se calienta la mezcla de reacción a 70-75°C. Se agita la mezcla de reacción durante 3,5 horas. Se enfría la mezcla de reacción a 25-30°C. Se añaden 1500 ml de tolueno a la mezcla de reacción anterior. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a 25-35°C. Se filtra la mezcla de reacción y se lava con tolueno. Se lava la capa orgánica con agua. Se separo completamente por destilación el disolvente a presión reducida a por debajo de 70°C. Se enfría la mezcla de reacción a 40°C. Se trata la mezcla de reacción con metanol. Se añaden 750 ml de éter de petróleo a la mezcla de reacción anterior. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo. Se agita a reflujo durante 30 minutos. Se enfría la mezcla de reacción a 25-35°C. Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a 25-35°C. Se enfría la mezcla de reacción a 0-10°C. Se agita durante 1 hora a 0-10°C. Se filtra el sólido precipitado. Se seca el sólido obtenido a 50-60°C para obtener el compuesto del título.

40

45

Rendimiento: 110 gramos.

#### Ejemplo-5:

##### 50 Preparación del compuesto de olefina de fórmula-4a':



Siguiendo el proceso similar al descrito en el ejemplo-4, utilizar n-butil-2-((4R, 6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetamida en lugar de 2-((4R, 6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-N,N-diisopropilacetamida da el compuesto del título.

#### Ejemplo-6:

##### 5 Preparación de compuesto dihidroxi de fórmula-4x":

El compuesto de fórmula-4a (10 gramos) se disolvió en 100 ml de acetonitrilo a 25-30°C. La mezcla de reacción se enfrió a 23-28°C. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (0,30 ml en 28 ml de agua) a la mezcla de reacción lentamente a 23-28°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a 23-28°C. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con disolución acuosa de bicarbonato sódico a 23-28°C. Disolución de cloruro sódico se añadió a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 minutos. Se separaron las capas orgánica y acuosa. El disolvente de la capa orgánica se separó completamente por destilación a presión reducida a por debajo de 50°C. Se añadió ciclohexano (60 ml) al residuo obtenido anteriormente. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a 25-30°C. Se filtró el sólido obtenido y se lavó con ciclohexano.

Rendimiento: 6,5 gramos

15 <sup>1</sup>H RMN: 1,20 (dd, 6H), 1,51 (m, 2H), 2,12 (dd, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 5,51 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,70 (dd, 2H)

Espectro de masas: M<sup>+</sup> pico a m/z - 559,6

Espectro IR: 3380, 2967, 1601, 1547, 1509, 1437, 1334, 1382, 1228, 1153, 843, 775cm<sup>-1</sup>

M.R: 92-100°C

20 Pureza por HPLC: 98,45%.

#### Ejemplo-7:

##### Preparación de compuesto de butilamina terciaria de fórmula-5a:

El compuesto dihidroxi de fórmula-4x" (5 gramos) se disolvió en 25 ml de etilenglicol a 25-30°C. Disolución de hidróxido sódico acuosa (2,5 gramos en 10 ml de agua) se añadió a la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción se calentó a 90-95°C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 90-95°C. La mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción a 25-30°C. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con ácido clorhídrico acuoso. Acetato de etilo (100 ml) se añadió a la mezcla de reacción. Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa de acetato de etilo se enfrió a 0-10°C. Butilamina terciaria (5 ml) se añadió a la mezcla de reacción anterior a 0-10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a 0-10°C. El disolvente se separó completamente por destilación a presión reducida por debajo de 50°C. Acetonitrilo (15 ml) se añadió al residuo anterior y se separó completamente por destilación a presión reducida a por debajo de 50°C. Acetonitrilo (25 ml) se añadió a la mezcla de reacción anterior y se agitó durante 1,5 horas a 25-30°C. Se enfrió la mezcla de reacción a 0-10°C y se agitó durante 60 minutos. El sólido obtenido se separó por filtración y se lavó con acetonitrilo. El sólido obtenido se secó a 50-55°C para obtener el compuesto del título.

35 Rendimiento: 3 gramos

M.R: 163-167°C

Pureza por HPLC: 99,58%

#### Ejemplo-8:

##### Preparación del compuesto de butilamina terciaria de fórmula-5a:

40 El compuesto dihidroxi de fórmula-4x" (5 gramos) se disolvió en 25 ml de alcohol isopropílico a 25-30°C. Disolución de hidróxido sódico acuosa (2,5 gramos en 10 ml de agua) se añadió a la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción a 25-30°C. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con ácido clorhídrico acuoso. Acetato de etilo (100 ml) se añadió a la mezcla de reacción. Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa de acetato de etilo se enfrió a 0-10°C. Butilamina terciaria (5 ml) se añadió a la mezcla de reacción anterior a 0-10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a 0-10°C. El disolvente se separó completamente por destilación a presión reducida por debajo de 50°C. Acetonitrilo (15 ml) se añadió al residuo anterior y se separó completamente por destilación a presión reducida a por debajo de 50°C. Acetonitrilo (25 ml) se añadió a la mezcla de reacción anterior y se agitó durante 1,5 horas a 25-30°C. Se enfrió la mezcla de reacción a 0-10°C y se agitó durante 60 minutos. El sólido obtenido se separó por filtración y se lavó con acetonitrilo. El sólido obtenido se secó a 50-55°C para obtener el compuesto del título.

45 Rendimiento: 3,2 gramos

M.R: 163-167°C

50 Pureza por HPLC: 99,53%

Referencia

**Ejemplo-9:**

**Preparación del compuesto de butilamina terciaria de fórmula-5a:**

5 Una disolución de 25 gramos de compuesto de olefina de fórmula-4a y 250 ml de acetonitrilo se enfría a 23 hasta 28°C. Se añaden 70,75 ml de disolución de ácido clorhídrico al 1,0% lentamente a los contenidos anteriores de la reacción. Se agita la mezcla de reacción durante 4 horas a 23 hasta 28°C. Se añaden 37,5 ml de disolución de hidróxido sódico al 10% a la mezcla de reacción y se agita hasta 2 horas a 35-40°C. Se ajusta el pH de la mezcla de reacción a 3,5 hasta 4,5 con hidrocioruro al 10%. Se separa la fase orgánica y se enfría a 0-10°C. Se añaden 8,66 gramos de butilamina terciaria al contenido y se agita durante 1 hora a 0-5°C. Se destilada por completo el disolvente y se aísla el compuesto del título utilizando acetonitrilo como disolvente. Se seca el compuesto para obtener el compuesto del título.  
10 Rendimiento: 18 gramos.

Referencia

**Ejemplo-10:**

15 **Preparación del compuesto de fórmula-17:**

El 2-((4R, 6S)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetato de *terc.*-butilo (50 gramos) se disolvió en 500 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se enfrió a 25-30°C. Se añadió disolución de ácido clorhídrico acuoso (7,5 ml de ácido clorhídrico en 125 ml de agua) a la mezcla de reacción anterior lentamente a 25-30°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 25-30°C. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con disolución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó completamente por destilación a presión reducida a por debajo de 50°C para obtener el compuesto del título en forma de un residuo.  
20 Rendimiento: 40 gramos  
<sup>1</sup>H RMN: 1,4 (s, 9H), 1,50 (m, 2H), 2,5 (d, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,6-3,9 (m, 2H), 3,95 (m, 1H)  
25 Espectro de masas: M<sup>+</sup> pico en m/z - 243,3  
Espectro IR: 3433, 1715 cm<sup>-1</sup>

**Ejemplo-11:**

**Preparación del compuesto de dihidroxi-amida de fórmula-20b:**

30 Una mezcla de compuesto 3,5,6-trihidroxihexanoato de (3R, 5S)-*terc.*-butilo de fórmula-17 (8 gramos) y n-butilamina 19 b (40 gramos) se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo de 78-82°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a la temperatura de reflujo. La n-butilamina se separó completamente por destilación de la mezcla de reacción por debajo de 60°C. El residuo obtenido se purificó utilizando gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano como un sistema disolvente para obtener el compuesto del título en forma de un residuo.  
35 Rendimiento: 7,5 gramos  
<sup>1</sup>H RMN: 0,9 (t, 3H), 1,3 (m, 2H), 1,5 (m, 4H), 2,2 (t, 2H), 3,0 (m, 3H), 3,25 (m, 1H), 4,75 (m, 2H).  
Espectro de masas: M<sup>+</sup> pico en m/z - 242,5  
Espectro IR: 3485 y 1634 cm<sup>-1</sup>.

40 **Ejemplo-12:**

**Preparación del compuesto dihidroxi protegido de fórmula-16b:**

Una mezcla de compuesto (3R, 5S)-N-butil-3,5,6-trihidroxihexanamida de fórmula-20b (23 gramos) y 290 ml de acetona se agitó durante 10 minutos a 25-30°C. La mezcla de reacción se enfrió a 10-15°C. Se añadió dimetoxipropano (290 ml) y ácido metanosulfónico (0,5 ml) a la mezcla de reacción anterior a 10-15°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a 10-15°C. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con disolución acuosa de bicarbonato de sodio. Se añadió ciclohexano (120 ml) y se agitó durante 30 minutos a 25-30°C. Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con ciclohexano. El disolvente se separó completamente por destilación de la mezcla de reacción. El compuesto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo para obtener el compuesto del título en forma de un semi-sólido.  
45  
50

Rendimiento: 18 gramos

$^1\text{H}$  RMN: 0,9 (t, 3H), 1,3 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,5 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,4 (d, 2H), 3,6 (t, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,2 (m, 1H).

Espectro de masas:  $\text{M}^+$  pico en m/z - 282,2

5 Espectro IR: 3068, 3480, 1634  $\text{cm}^{-1}$ .

Referencia

### Ejemplo-13:

#### Preparación del compuesto de amida de fórmula-3b

10 Una mezcla de cloruro de metileno (6 ml) y cloruro de oxalilo (1,46 gramos) se enfrió a  $-75$  hasta  $-65^\circ\text{C}$  bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una mezcla de cloruro de metileno (6 ml) y dimetilsulfóxido (1,36 ml) a la mezcla de reacción anterior a  $-75$  hasta  $-65^\circ\text{C}$  en 45 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos a  $-65$  hasta  $-60^\circ\text{C}$ . Una disolución de N-butil-2-((4R, 6S)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)acetamida (2 gramos) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió lentamente a la mezcla de reacción anterior en 60 minutos a  $-65$  hasta  $-60^\circ\text{C}$ .  
 15 Se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos a  $-65$  hasta  $-60^\circ\text{C}$ . Se añadió trietilamina (5 ml) lentamente a  $-65$  hasta  $-60^\circ\text{C}$  a la mezcla de reacción anterior. Se agitó la mezcla de reacción durante 60 minutos a  $-65$  a  $-60^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se añadió a los 40 ml de agua con hielo. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 7 con una disolución acuosa de ácido acético. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos. Las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua, seguido de disolución saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente de la capa orgánica se separó completamente por destilación y finalmente se expulsó con nitrógeno.

Rendimiento: 1,8 gramos

$^1\text{H}$  RMN: 0,9 (t, 3H), 1,3 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,45 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 2,5 (d, 2H), 3,2 (d, 2H), 4,0 (m, 2H), 9,5 (s, 1H).

Espectro de masas:  $\text{M}^+$  pico en m/z - 258,3

25 Espectro IR: 3093, 1720, 1634  $\text{cm}^{-1}$ .

Referencia

### Ejemplo-14:

#### Preparación de (S) 6-cloro-5-hidroxi-N,N-diisopropil-3-oxo hexanamida (Formula-12a).

30 N,N-diisopropilacetamida (70 gramos) se añadió a una disolución de 3500 ml de disolución 1 molar de LiHMDS, 650 ml de tetrahidrofurano a  $-50$  hasta  $-70^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla de redacción durante 25 minutos a  $-70$  hasta  $-75^\circ\text{C}$ . Se añadieron 185 gramos de 4-cloro-3-hidroxi-butanoato de etilo a  $-73$  hasta  $-75^\circ\text{C}$ . Se agitó la reacción durante 1 hora a  $-48$  hasta  $-45^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con agua fría, seguido de disolución de ácido clorhídrico. Se separaron las fases orgánica e inorgánica. La capa orgánica se lavó con disolución de bicarbonato de sodio al 10%. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y el disolvente se separó completamente por  
 35 destilación a presión reducida. Se purificó el residuo en éter de petróleo para obtener el compuesto del título de fórmula-12.

Rendimiento: 240 gramos

Referencia

### Ejemplo-15:

#### 40 Preparación de (3R, 5S)-6-cloro-3,5-dihidroxi-N,N-diisopropilhexanamida (Fórmula-13a):

Se añadieron 430 ml de dietil-metoxi-borano a una disolución enfriada de 500 gramos de (S) 6-cloro-5-hidroxi-N,N-diisopropil-3-oxohexanamida, 3500 ml de tetrahidrofurano y 1000 ml de metanol a  $-75$  hasta  $-70^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla de reacción a  $-75$  hasta  $-70^\circ\text{C}$  durante 25 minutos. Se añadieron 86,5 gramos de borohidruro de sodio en forma de tandas. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a  $-75$  hasta  $-70^\circ\text{C}$ . Se enfrió bruscamente la mezcla  
 45 de reacción con una disolución de peróxido de hidrógeno. Se separaron las fases orgánica e inorgánica. Se lavó la capa orgánica con disolución de bicarbonato sódico al 10%, seguido de disolución de salmuera y agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. El disolvente se destiló completamente a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un residuo.

Rendimiento: 446 gramos

50 Referencia

**Ejemplo-16:****Preparación de 2-((4R, 6S)-6-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-N,N-diisopropilacetamida (Fórmula-14a):**

5 2,2-dimetoxi-propano (1050 ml) y 2,6 ml de ácido metanosulfónico se añadieron a una disolución de 280 gramos de (3R, 5S)-6-cloro-3,5-dihidroxi-N,N-diisopropilhexanamida, 1500 ml de acetona. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a 25-35°C. Se enfrió bruscamente la mezcla de reacción con disolución de bicarbonato de sodio. Se separaron las fases orgánica e inorgánica. La fase acuosa se extrajo con éter de petróleo y la capa orgánica se lavó con disolución de salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio. El disolvente se destiló completamente a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un residuo. Rendimiento: 254 gramos

10 Referencia

**Ejemplo-17:****Preparación de acetato de ((4S, 6R)-6-(diisopropilcarbamoil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)metilo (Fórmula-15a):**

15 Se calienta la mezcla de reacción de 250 gramos de 2-((4R, 6S)-6-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-N,N-diisopropilacetamida, 225 gramos de acetato de sodio y 290 gramos de bromuro de tetrabutilamonio a 110-115°C. Se agita la reacción durante 12 horas a 110-115°C. Se diluye la mezcla de reacción con éter de petróleo y se filtra el subproducto. La capa orgánica se lava con agua. El disolvente se destila completamente a presión reducida. Se aísla el material en éter de petróleo. Se seca el material a 40-45°C para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 100 gramos

20 Referencia

**Ejemplo-18:****Preparación de 2-((4R, 6S)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-N,N-diisopropilacetamida (Fórmula-16a):**

25 Carbonato de potasio (150 gramos) se añade a una disolución de 50 gramos de acetato de ((4S, 6R)-6-((diisopropilcarbamoil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)metilo en 250 ml de metanol. Se agita la mezcla de reacción a 0-5°C durante 2 horas. Se enfría bruscamente la mezcla de reacción con agua enfriada rápidamente. Se agita la mezcla de reacción durante 20 minutos. Se extrae la mezcla de reacción tres veces con diclorometano. Se lava la capa orgánica con salmuera y agua. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de sodio y el disolvente se destila completamente a presión reducida para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 35 gramos

30

**Ejemplo-19:****Preparación de 2-((4R, 6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-N,N-diisopropil-acetamida (Fórmula-3a):**

35 1 gramo de bromuro de potasio y 0,1 gramos de radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi se añaden a la disolución de 25 gramos de 2-((4R, 6S)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)-N,N-diisopropilacetamida en cloruro de metileno a 0-5°C. Se añade hipoclorito de sodio a la mezcla de reacción anterior a 0-5°C en el espacio de 1 hora. Se agita la reacción durante 30 minutos a 0-5°C. Se enfría bruscamente la mezcla de reacción con una disolución de tiosulfato de sodio al 10%. Se separan las fases orgánica e inorgánica. Se lava la capa orgánica con agua. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de sodio. El disolvente se destila completamente a presión reducida para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 10 gramos

40

**Ejemplo-20:****Preparación del compuesto de fórmula-1a:**

45 El compuesto dihidroxi de fórmula-4x' (1 gramo) se disolvió en 5 ml de etilenglicol a 25-30°C. Disolución de hidróxido sódico acuosa (0,5 gramos en 2 ml) se añadió a la mezcla de reacción anterior a 25-30°C. La mezcla de reacción se calentó a 90-95°C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 90-95°C. La mezcla de reacción se enfrió a 25-

30°C. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción a 25-30°C. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con ácido clorhídrico acuoso. Acetato de etilo (20 ml) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 minutos a 25-30°C. La capa de acetato de etilo se separó. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9,2 con disolución acuosa de hidróxido sódico. El disolvente se separó completamente por destilación a presión reducida por debajo de 50°C. La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflow, y se lavó con agua. Se añadió disolución de cloruro de calcio a la mezcla de reacción lentamente a 25-35°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 60 minutos a 35-45°C. El sólido se filtró y se lavó con agua.

Rendimiento: 0,7 gramos:

$^1\text{H}$  RMN: 1,20 (dd, 6H), 1,32 (m, Hb), 1,51 (m, Ha), 1,98 (dd, Hb), 2,12 (dd, Ha), 3,38 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 4,19 (q, 1H), 5,51 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,70 (dd, 2H).

Espectro de masas:  $M^+$  pico en  $m/z$  – 481

Espectro IR: 3380, 2967, 1601, 1547, 1509, 1437, 1334, 1382, 1228, 1153, 843, 775  $\text{cm}^{-1}$ . Pureza mediante HPLC: 99,50%

#### Ejemplo-21:

##### 15 Preparación del compuesto de sal de calcio de Fórmula-1a

Una disolución de 15 gramos de compuesto de sal de butilamina terciaria de fórmula-5a y 75 ml de agua se enfría a 25-30°C. Se añaden 8,5 ml de disolución de hidróxido sódico al 10%. Se agita durante 1 hora. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 9,1 mediante la extracción de la mezcla de reacción tres veces con acetato de butilo terciario. Se añade la fase acuosa de la mezcla de reacción a una disolución de 2,55 gramos de cloruro de calcio y 15 ml de agua a 35 hasta 45°C. Se separa por filtración el compuesto precipitado. Se seca el compuesto a 40-45°C

Rendimiento: 12 gramos

Tamaño de partículas: D (v, 0,1) es de 4,9  $\mu\text{m}$ ; D (v, 0,5) es 45,86  $\mu\text{m}$ ; D (v, 0,9) es 180,59  $\mu\text{m}$ . Tamaño de partícula después de la micronización: D (v, 0,1) es 2,46  $\mu\text{m}$ ; D (v, 0,5) es 12,85  $\mu\text{m}$ ; D (v, 0,9) es 46,43  $\mu\text{m}$ .

#### Ejemplo-22:

##### 25 Preparación del compuesto de sal de calcio de Fórmula-1a

Una disolución de 15 gramos de compuesto de sal de butilamina terciaria de fórmula-5a y 75 ml de agua se enfría a 25-30°C. Se añaden 8,5 ml de disolución de hidróxido sódico al 10%. Se agitó durante 1 hora. El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 9,1 mediante la extracción de la mezcla de reacción tres veces con acetato de butilo terciario. Se añade disolución de cloruro de calcio (2,55 gramos en 15 ml de agua) a la fase acuosa de la mezcla de reacción a 35 hasta 45°C. Se separa por filtración el compuesto precipitado. Se seca el compuesto a 40-45°C.

Rendimiento: 11,5 gramos

Densidad aparente: 0,83 g/ml; Densidad compactada: 0,91 g/ml

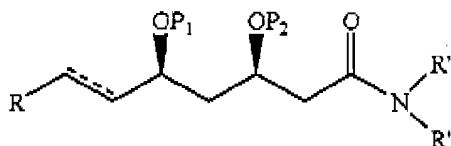
Densidad aparente después de la micronización: 0,36 g/ml;

Densidad compactada después de la micronización: 0,59 g/ml.

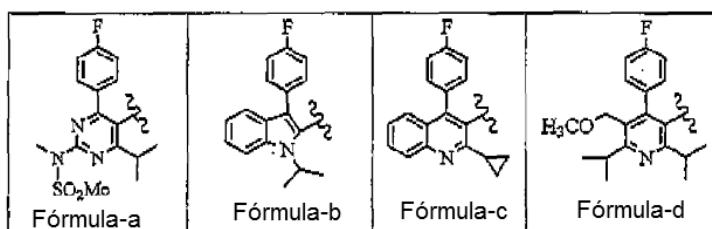
35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula estructural



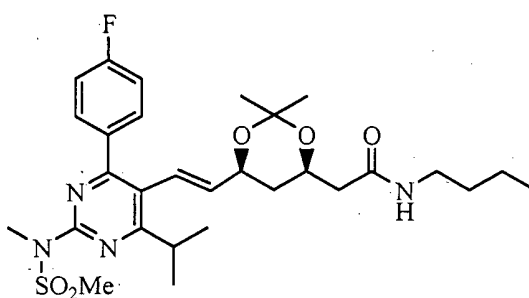
5 en donde designa un enlace sencillo o un doble enlace y R es un residuo de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado de uno cualquiera de los compuestos de fórmula-a a fórmula-d,



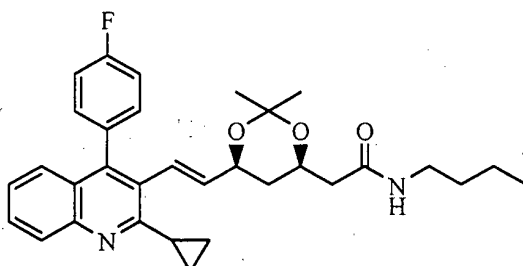
en donde

- 10 P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> son grupos protectores de alcohol, seleccionados entre trimetilsililo, trietilsililo, butilo terciario-dimetil-sililo, triisopropilsililo y butilo terciario-dipropil-sililo, o
- 15 P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub>, tomados juntos, forman un grupo protector de 1,3-diol de un agente protector de diol seleccionado de 2,2-dialcoxi-alcanos tal como 2,2-dimetoxi-propano,
- R' y R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, hidroxilo y ciano, alquilo, arilo o aralquilo, o
- R' y R'', tomados junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un heterociclo monocíclico o bicíclico que puede contener opcionalmente en todos los restos del anillo heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre adicionales, y que puede estar opcionalmente sustituido.

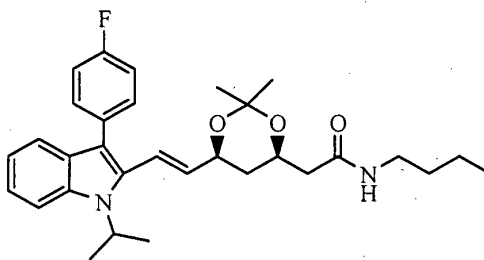
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales



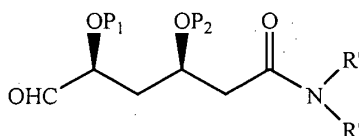
(o)



(o)

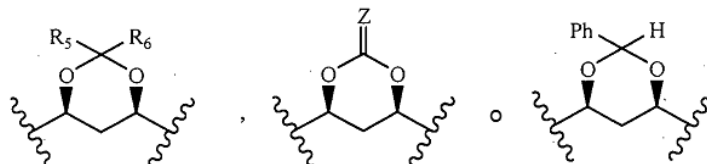


3. Un compuesto de amida que tiene la siguiente fórmula estructural



5 en donde

P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> son grupos protectores de alcohol, seleccionados entre trimetilsililo, trietilsililo, butilo terciario-dimetil-sililo, triisopropilsililo y butilo terciario-dipropil-sililo, o P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> se toman juntos para formar un grupo protector de 1,3-diol de un agente protector de diol seleccionado de 2,2-dialcoxi-alcanos tal como 2,2-dimetoxi-propano, o P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub>, tomados juntos, forman



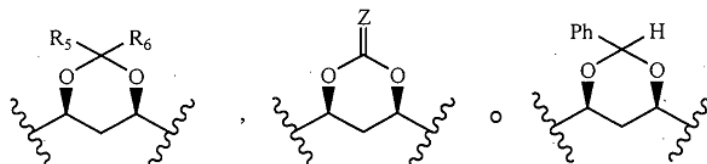
10

en donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; y Z es un grupo oxo o tio;

15

R' y R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, hidroxilo y ciano, alquilo, arilo o aralquilo, o R' y R'', tomados junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un heterociclo monocíclico o bicíclico que puede contener opcionalmente en todos los restos del anillo heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre adicionales, y que puede estar opcionalmente sustituido.

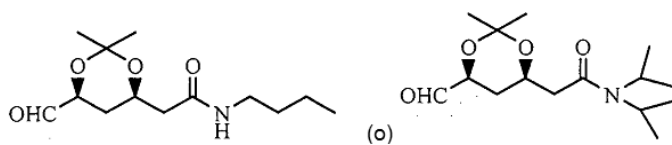
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde los P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub>, tomados juntos, forman



20

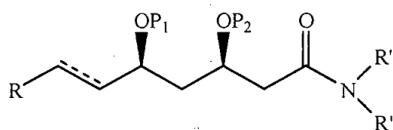
en donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; y Z es un grupo oxo o tio.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales




6. El uso de compuestos de amida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, para la preparación de inhibidores de HMG-CoA reductasa.

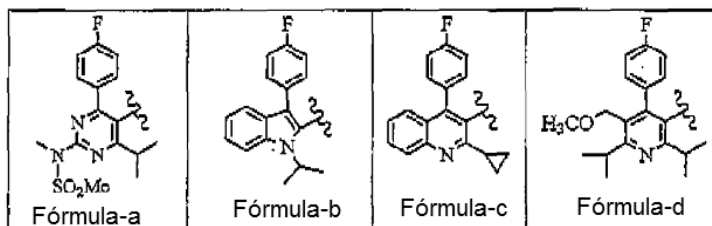
7. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula-4 general



Fórmula-4

5

en donde  designa un enlace sencillo o un doble enlace y R es un residuo de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado de uno cualquiera de los compuestos de fórmula-a a fórmula-d,

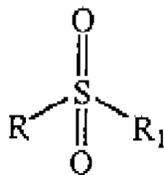


en donde

10 P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> son grupos protectores de alcohol, seleccionados entre trimetilsililo, trietilsililo, butilo terciario-dimetil-sililo, triisopropilsililo y butilo terciario-dipropil-sililo, o P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub>, se toman juntos para formar un grupo protector de 1,3-diol de un agente protector de diol seleccionado de 2,2-dialcoxi-alcanos tal como 2,2-dimetoxi-propano,

R' y R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, hidroxilo y ciano, alquilo, arilo o aralquilo, o

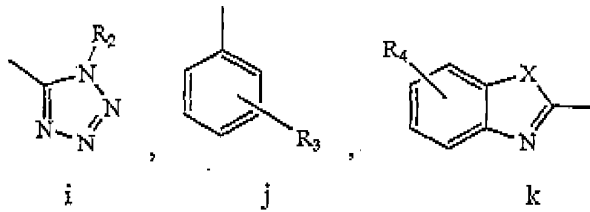
15 R' y R'', tomados junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un heterociclo monocíclico o bicíclico que puede contener opcionalmente en todos los restos del anillo heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre adicionales, y que puede estar opcionalmente sustituido, que comprende hacer reaccionar un compuesto sulfona de fórmula-2 general



Fórmula-2

20 en donde R se define como anteriormente, que está enlazado a un átomo de azufre con un grupo metileno (-CH<sub>2</sub>-) y R<sub>1</sub> es





en donde

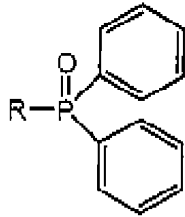
R<sub>2</sub> es alquilo, arilo, arilalquilo o cicloalquilo,

R<sub>3</sub> es H, alquilo, arilo, arilalquilo, CF<sub>3</sub>, halo o NO<sub>2</sub>,

5 R<sub>4</sub> es H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, monohaloalquilo, dihaloalquilo, y

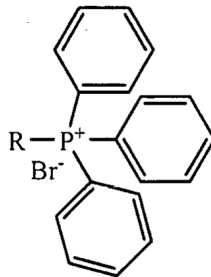
X es O, N-H, N-alquilo o S;

o hacer reaccionar un compuesto de óxido de difenil-fosfina de fórmula-8



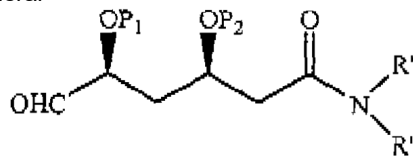
Fórmula-8

10 en donde R es como se define antes, que está enlazado al átomo de fósforo con un grupo metileno (-CH<sub>2</sub>-);  
o hacer reaccionar un compuesto de bromuro de trifenil-fosfonio de fórmula-9



Fórmula-9

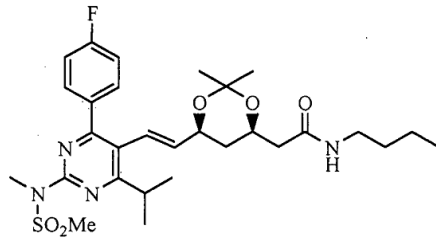
en donde R es como se define antes, que está enlazado al átomo de fósforo con un grupo metileno (-CH<sub>2</sub>-) con un compuesto de amida de fórmula-3 general



Fórmula-3

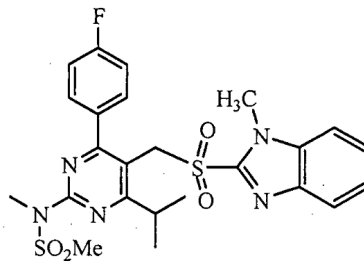
15 en donde P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, R' y R'' se definen como antes,  
en presencia de una base en un disolvente, seguido de aislamiento utilizando disolventes hidrocarbonados para proporcionar el compuesto de fórmula-4 general.

20 8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, para la preparación de un compuesto de olefina que tiene la fórmula-4a' siguiente:



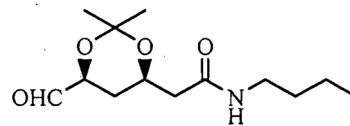
Fórmula-4a'

que comprende hacer reaccionar el compuesto de sulfona de la fórmula-2a



Fórmula-2a

con un compuesto de n-butil-amida de fórmula-3b



Fórmula-3b

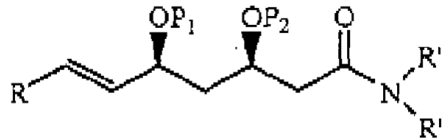
5

en presencia de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio en dimetilsulfóxido, seguido de aislamiento utilizando un disolvente hidrocarbonado tal como ciclohexano para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula-4a'.

9. Un procedimiento para la preparación de compuestos de estatina de fórmula-1 general farmacéuticamente aceptables, que comprende las etapas siguientes:

10

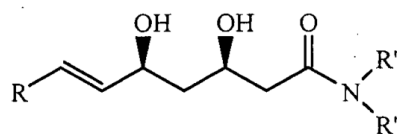
a) hacer reaccionar el compuesto de olefina de fórmula-4



Fórmula-4

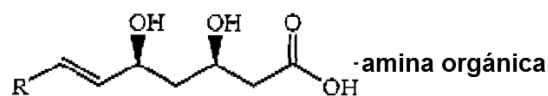
en donde P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, R, R' y R'' son como se definen en la reivindicación 7, con un ácido en un disolvente, seguido de aislamiento utilizando disolventes hidrocarbonados para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general,

15



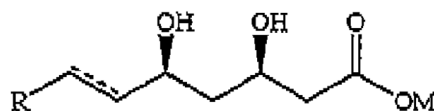
Fórmula-4x

- 5 b) hacer reaccionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base tal como un hidróxido alcalino o de metal alcalino en un disolvente seleccionado de disolventes de alcohol, disolventes cetónicos o mezclas de los mismos, para proporcionar la sal de metal alcalino del compuesto de ácido correspondiente de fórmula-4x, seguido de tratamiento con una amina orgánica seleccionada de butil-amina terciaria, n-metil-glucamina y tifenol-alquil-amina, en un disolvente seleccionado de disolventes de ésteres, disolventes de nitrilo o mezclas de los mismos, para proporcionar el correspondiente compuesto sal de amina orgánica de fórmula-5 general



Fórmula-5

- 10 c) tratar el compuesto sal de amina orgánica de fórmula-5 general o el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base alcalina, seguido de tratamiento con sales de metales alcalinos o alcalinotérreos seleccionadas de cloruro de calcio, acetato de calcio e hidróxido sódico en agua, para proporcionar compuestos de estatina farmacéuticamente aceptables de fórmula-1 general

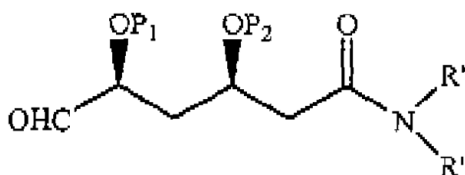


Fórmula-1

en donde M es H, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>+2</sup>, Ca<sup>+2</sup> y R es como se define arriba.

- 15 10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por una cualquiera de las siguientes:  
 en donde en la etapa a) el ácido se selecciona de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido oxálico, ácido para-  
 toluenosulfónico y ácido acético, o el disolvente se selecciona de disolventes cetónicos tales como acetona, metil-  
 isobutil-cetona y metil-isopropil-cetona, disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico y  
 20 butanol, disolventes de ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de isopropilo, disolventes de  
 nitrilo tales como acetonitrilo, o la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 20-30°C; o  
 en donde en la etapa b) la amina se selecciona de butil-amina terciaria, N-metilglucamina y tifenol-alquil-  
 amina; o  
 en donde en la etapa c) la base alcalina se selecciona de hidróxido sódico, hidróxido de potasio, carbonato de sodio,  
 carbonato de potasio y carbonato de cesio.

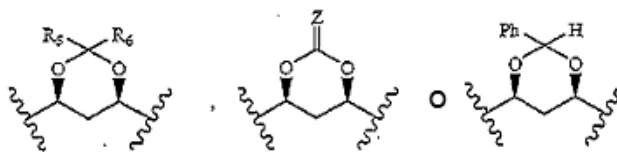
- 25 11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de amida de fórmula-3 general



Fórmula-3

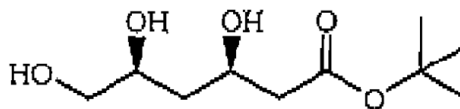
en donde

- P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> son grupos protectores de alcohol, seleccionados entre trimetilsililo, trietilsililo, butilo terciario-dimetil-sililo,  
 triisopropilsililo y butilo terciario-dipropil-sililo, o  
 30 P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> se toman juntos para formar un grupo protector de 1,3-diol de un agente protector de diol seleccionado de  
 2,2-dialcoxi-alcanos tal como 2,2-dimetoxi-propano, o  
 P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub>, tomados juntos, forman



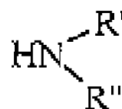
en donde  $R_5$  y  $R_6$  se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_1-C_{10}$ , o  $R_5$  y  $R_6$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; y Z es un grupo oxo o tio;

- 5  $R'$  y  $R''$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, hidroxilo y ciano, alquilo, arilo o aralquilo, o  $R'$  y  $R''$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un heterociclo monocíclico o bicíclico que puede contener opcionalmente en todos los restos del anillo heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre adicionales, y que puede estar opcionalmente sustituido,
- 10 que comprende las etapas siguientes:  
a) hacer reaccionar el compuesto de éster de fórmula-17



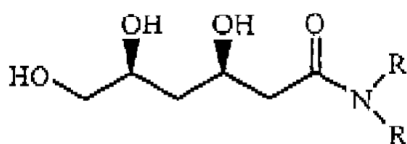
Fórmula-17

con un compuesto de amina de fórmula-19 general,



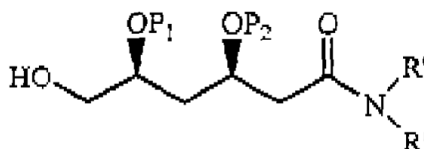
Fórmula-19

- 15 en donde  $R'$  y  $R''$  se definen como arriba, con o sin la presencia de un disolvente, para proporcionar el compuesto de dihidroxi-amida de fórmula-20 general



Fórmula-20;

- 20 b) proteger el compuesto de dihidroxi-amida de fórmula-20 tratándolo con un agente protector de alcohol o diol en un disolvente seleccionado de disolventes cetónicos, disolventes de ésteres, disolventes clorados y disolventes hidrocarbonados para proporcionar el compuesto dihidroxi protegido de fórmula-16,



Fórmula-16

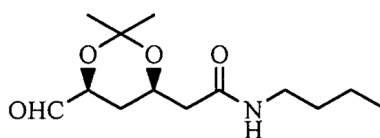
en donde  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $R'$  y  $R''$  son como se definen arriba; y

c) oxidar el compuesto de fórmula-16 con un agente oxidante en presencia de un catalizador en un disolvente seleccionado de disolventes cetónicos o clorados, para proporcionar el compuesto de amida de fórmula-3 general.

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por una cualquiera de las siguientes:

5 en donde en la etapa b) la reacción se lleva a cabo a una temperatura de -70 a -50°C; o el agente protector se selecciona de grupos protectores de alcohol seleccionados de trimetilsililo, trietilsililo, butilo terciario-dimetil-sililo, triisopropilsililo y butilo terciario-dipropil-sililo; o agentes protectores de diol seleccionados de 2,2-diacoxi-alcanos tal como 2,2-dimetoxi-propano; o en donde en la etapa c), la reacción de oxidación se lleva a cabo con hipoclorito sódico en presencia de catalizador TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi; radical libre) en un disolvente cetónico; o la reacción de oxidación se lleva a cabo utilizando cloruro de oxalilo/dimetilsulfóxido en un disolvente clorado.

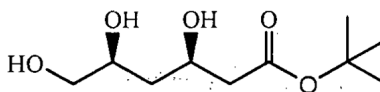
10 13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula-3b estructural siguiente,



Fórmula-3b

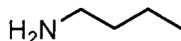
que comprende las etapas siguientes:

a) hacer reaccionar el compuesto de éster de fórmula-17,



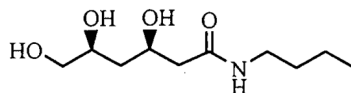
Fórmula-17

15 con un compuesto de n-butil-amina de fórmula-19b



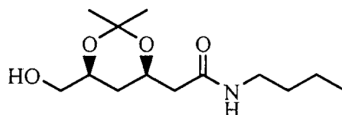
Fórmula-19b

con o sin la presencia de un disolvente, para proporcionar un compuesto de dihidroxi-amida de fórmula 20-b,



Fórmula-20b

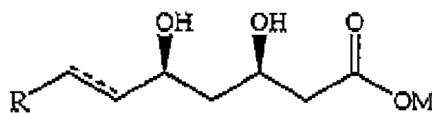
20 b) proteger el compuesto de dihidroxi-amida de fórmula 20-b mediante tratamiento con 2,2-dimetoxipropano en un disolvente cetónico tal como acetona, para proporcionar un compuesto dihidroxi protegido de fórmula-16b,



Fórmula-16b

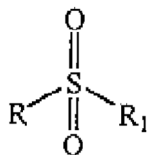
c) oxidar el compuesto de fórmula-16b con un agente oxidante tal como cloruro de oxalilo/dimetilsulfóxido en un disolvente clorado tal como cloruro de metileno, para proporcionar el compuesto de amida de fórmula-3b.

25 14. Un procedimiento para la preparación de estatinas y sus sales farmacéuticamente aceptables de fórmula-1 general mediante el empleo de olefinación modificada de Julia,



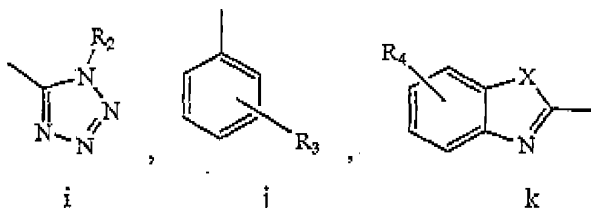
Fórmula-1

en donde  $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{S}$  designa un enlace sencillo o un doble enlace y M es H, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>+2</sup>, Ca<sup>+2</sup> y R es como se define en la reivindicación 7, que comprende hacer reaccionar un compuesto de sulfona de fórmula-2 general



Fórmula-2

5 en donde R se define como anteriormente, que está enlazado al átomo de azufre con un grupo metileno (-CH<sub>2</sub>-) y R<sub>1</sub> es



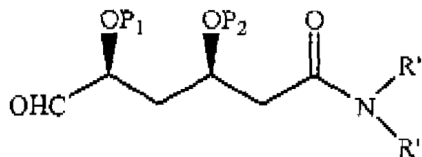
en donde

R<sub>2</sub> es alquilo, arilo, arilalquilo o cicloalquilo,

R<sub>3</sub> es H, alquilo, arilo, arilalquilo, CF<sub>3</sub>, halo o NO<sub>2</sub>,

10 R<sub>4</sub> es H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, monohaloalquilo o dihaloalquilo, y X es O, N-H, N-alquilo o S;

con un compuesto de amida de fórmula-3 general



Fórmula-3

en donde

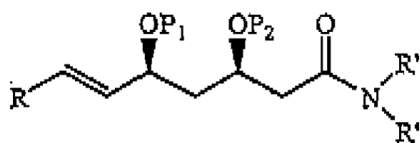
15 P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> son grupos protectores de alcohol, seleccionados entre trimetilsililo, trietilsililo, butilo terciario-dimetil-sililo, triisopropilsililo y butilo terciario-dipropil-sililo, o

P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> se toman juntos para formar un grupo protector de 1,3-diol seleccionado de 2,2-dialcoxi-alcanos tal como 2,2-dimetoxi-propano,

20 R' y R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, hidroxilo y ciano, alquilo, arilo o aralquilo, o

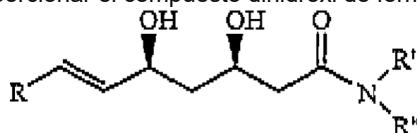
R' y R'', tomados junto con el átomo de nitrógeno que los une, forman un heterociclo monocíclico o bicíclico que puede contener opcionalmente en todos los restos del anillo heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre adicionales, y que puede estar opcionalmente sustituido,

25 en presencia de una base seleccionada de alcóxidos/hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos, bases de amida, metales de alquilo e hidruros de metales, en un disolvente seleccionado de disolventes apróticos polares seleccionados de dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida y tetrahidrofurano, disolventes hidrocarbonados, disolventes cetónicos, disolventes de ésteres o mezclas de los mismos, seguido por aislamiento utilizando disolventes hidrocarbonados para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula-4 general,



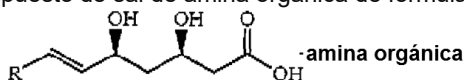
Fórmula-4

- desproteger el grupo protector alcohol o diol del compuesto de olefina de fórmula-4 general mediante hidrólisis ácida utilizando un ácido seleccionado de ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido oxálico y ácido para-toluenosulfónico, en un disolvente seleccionado de disolventes cetónicos, disolventes de alcohol, disolventes de ésteres y disolventes de nitrilo o mezclas de los mismos, seguido de aislamiento utilizando disolventes hidrocarbonados adecuados para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general,



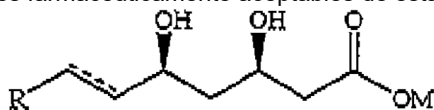
Fórmula-4x

- hacer reaccionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base tal como hidróxido alcalino o de metal alcalino en un disolvente seleccionado de disolventes de alcohol, disolventes cetónicos o mezclas de los mismos, para proporcionar la sal de metal alcalino del correspondiente compuesto ácido de fórmula-4x, seguido de tratamiento con una amina orgánica seleccionada de butilamina terciaria, n-metil-glucamina y tiofeno-alkil-amina, en un disolvente seleccionado de disolventes de ésteres, disolventes de nitrilo o mezclas de los mismos, para proporcionar el correspondiente compuesto de sal de amina orgánica de fórmula-5 general,



Fórmula-5

- tratar el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula-5 general o el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base alcalina, seguido de tratamiento con sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, en un disolvente seleccionado de agua, disolventes alcohólicos, disolventes de nitrilo, disolventes cetónicos o mezclas de los mismos, para proporcionar compuestos de sales farmacéuticamente aceptables de estatinas de fórmula-1 general

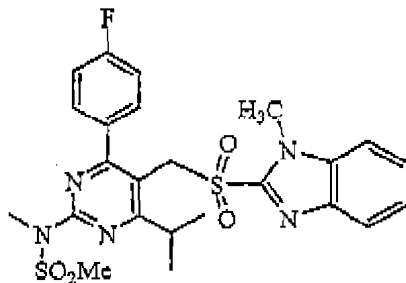


Fórmula-1

- en donde M es H, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>+2</sup>, Ca<sup>+2</sup>.

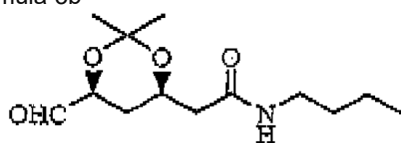
15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a se prepara mediante un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

hacer reaccionar el compuesto de sulfona de fórmula-2a



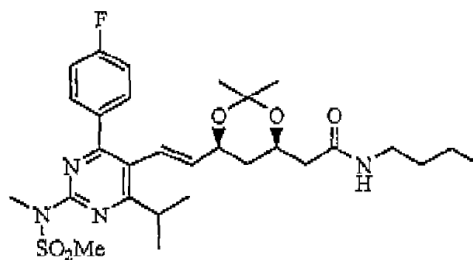
Fórmula-2a

- con compuesto de n-butil-amida de fórmula-3b



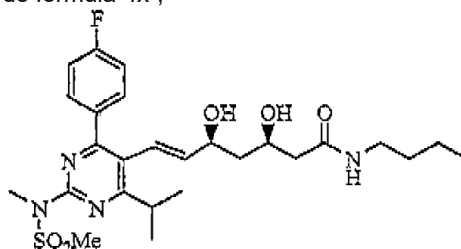
Fórmula-3b

en presencia de un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio en dimetilsulfóxido, seguido de aislamiento utilizando ciclohexano para proporcionar el compuesto de olefina correspondiente de fórmula-4a',



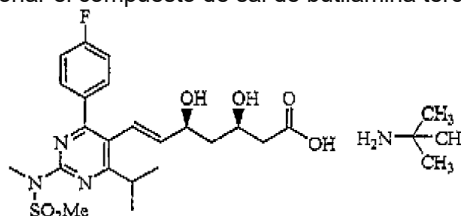
Fórmula-4a'

- 5 desproteger el grupo protector de diol mediante hidrólisis ácida utilizando un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico en un disolvente de nitrilo tal como acetonitrilo, seguido de aislamiento utilizando ciclohexano para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x'',



Fórmula-4x''

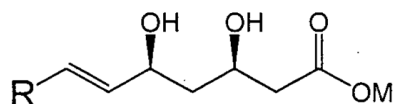
- 10 tratar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x'' con una base alcalina tal como hidróxido sódico en un disolvente alcohólico tal como etilenglicol para proporcionar la sal sódica del compuesto de ácido correspondiente, seguido de tratamiento con butilamina terciaria en un disolvente de éster tal como acetato de etilo, seguido de aislamiento utilizando ciclohexano para proporcionar el compuesto de sal de butilamina terciaria de fórmula-5a,



Fórmula-5a

- 15 tratar el compuesto de sal de butilamina terciaria de fórmula-5a con una base alcalina tal como hidróxido sódico y ajustar el pH de la mezcla de reacción a 9,1 mediante la extracción de la butilamina terciaria con acetato de butilo terciario o la destilación directa, seguido de la adición de la fase acuosa de la mezcla de reacción a una disolución de cloruro de calcio o acetato de calcio en agua para proporcionar el compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a, o el tratamiento del compuesto dihidroxi de fórmula-4x'' con una base alcalina tal como hidróxido sódico en un disolvente alcohólico adecuado tal como etilenglicol a la temperatura de reflujo y después hacer reaccionar con una disolución de acetato de calcio acuosa en agua para proporcionar el compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a.

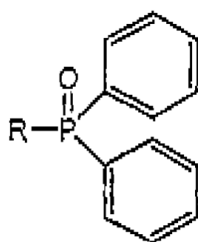
16. Un procedimiento para la preparación de compuestos de estatina de la fórmula-1 general,



Fórmula-1

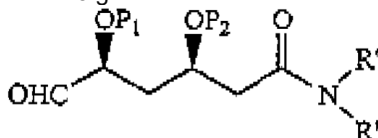
en donde M es H, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>+2</sup>, Ca<sup>+2</sup> y R es como se define en la reivindicación 7, que comprende hacer reaccionar el compuesto óxido de difenil-fosfina de fórmula general-8,





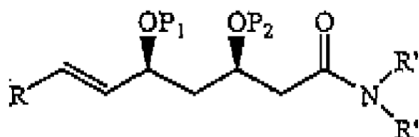
Fórmula-8

en donde R es como se define en la reivindicación 7, que está enlazado al átomo de fósforo con un grupo metileno (-CH<sub>2</sub>-), con un compuesto de amida de fórmula-3 general



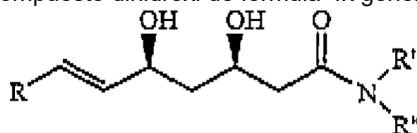
Fórmula-3

5 en donde P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, R' y R'' son como se definen en la reivindicación 7, en presencia de una base seleccionada de alcóxido/hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, carbonatos de metales alcalinos, bases de amida, metales de alquilo e hidruros de metales, en un disolvente seleccionado de disolventes apróticos polares seleccionados de dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida y tetrahidrofurano, disolventes hidrocarbonados, disolventes cetónicos, disolventes de ésteres o mezclas de los  
10 mismos, seguido de aislamiento utilizando un disolvente hidrocarbonado, para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula-4 general,



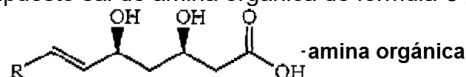
Fórmula-4

desproteger el grupo protector de alcohol o diol del compuesto de olefina de fórmula-4 general mediante hidrólisis  
15 ácida, utilizando un ácido seleccionado de ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido oxálico y ácido para-toluenosulfónico, en un disolvente seleccionado de disolventes cetónicos, disolventes de alcohol, disolventes de ésteres y disolventes de nitrilo o mezclas de los mismos, seguido de aislamiento utilizando un disolvente hidrocarbonado para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general,



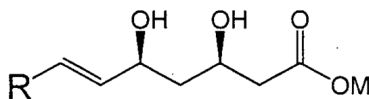
Fórmula-4x

hacer reaccionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base adecuada tal como hidróxido alcalino o  
20 de metal alcalino en un disolvente seleccionado de disolventes de alcohol, disolventes cetónicos o mezclas de los mismos para proporcionar la sal de metal alcalino del correspondiente compuesto ácido de fórmula-4x, seguido de tratamiento con una amina orgánica seleccionada de butilamina terciaria, n-metil-glucamina y tiofeno-alquil-amina, en un disolvente seleccionado de disolventes de ésteres, disolventes de nitrilo o mezclas de los mismos para proporcionar el correspondiente compuesto sal de amina orgánica de fórmula-5 general,



Fórmula-5

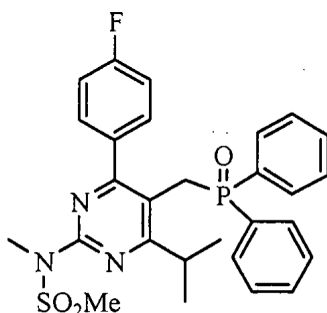
tratar el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula-5 general o el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general  
30 con una base alcalina, seguido de tratamiento con una sal de metales alcalinos o alcalinotérreos, en un disolvente seleccionado de agua, disolventes alcohólicos, disolventes de nitrilo, disolventes cetónicos o mezclas de los mismos, para proporcionar la sal farmacéuticamente aceptable de compuestos de estatina de fórmula-1 general



Fórmula-1

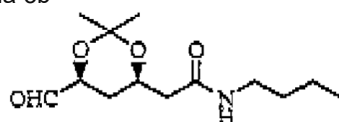
en donde M es H, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>+2</sup>, Ca<sup>+2</sup>.

17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a se prepara mediante un procedimiento que comprende las etapas siguientes: hacer reaccionar el compuesto de difenilo de fórmula-8a



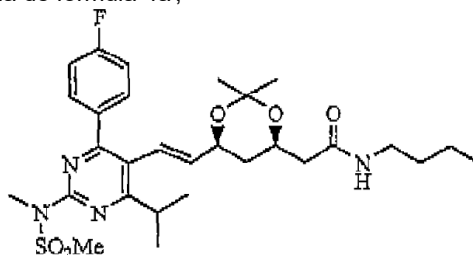
Fórmula-8a

5 con compuesto de n-butyl-amida de fórmula-3b



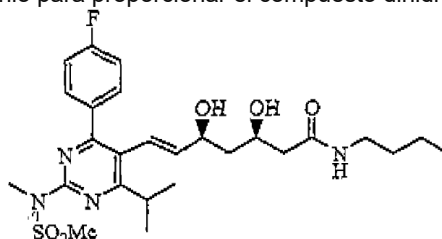
Fórmula-3b

en presencia de una base de amida tal como bis(trimetilsilil)amida de sodio (NaHMDS) en tetrahidrofurano para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula-4a',



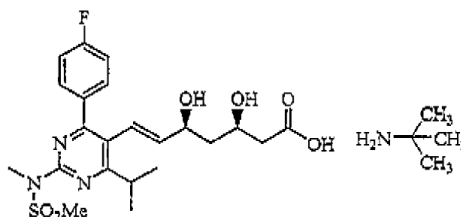
Fórmula-4a'

10 desproteger el grupo protector de diol mediante hidrólisis ácida utilizando un ácido tal como ácido clorhídrico en un disolvente de nitrilo tal como acetonitrilo para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x'',



Fórmula-4x''

15 tratar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x'' con una base alcalina tal como hidróxido sódico en un disolvente alcohólico tal como etilenglicol para proporcionar la sal sódica del correspondiente compuesto ácido, seguido de tratamiento con butilamina terciaria en un disolvente de éster para proporcionar el compuesto de sal de butilamina terciaria de fórmula-5a,

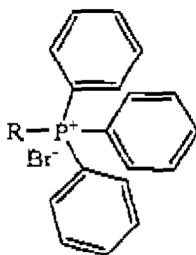


Fórmula-5a

tratar el compuesto de sal de butilamina terciaria de fórmula-5a con una base alcalina tal como hidróxido sódico y ajustar el pH de la mezcla de reacción a 9,1 mediante la extracción de la butilamina terciaria con acetato de butilo

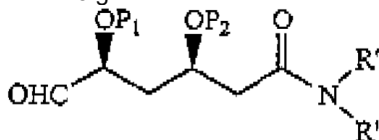
terciario o destilación directa, seguido de la adición de la fase acuosa de la mezcla de reacción a una disolución de cloruro de calcio o acetato de calcio en agua para proporcionar el compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a o tratar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x" con una base alcalina tal como hidróxido sódico en un disolvente alcohólico tal como etilenglicol a la temperatura de reflujo y después hacer reaccionar con disolución acuosa de acetato de calcio en agua para proporcionar el compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a.

5 18. Un procedimiento para la preparación de compuestos de estatina de fórmula-1 general, que comprende las etapas siguientes:  
hacer reaccionar el compuesto bromuro de trifenilfosonio de fórmula-9 general,



Fórmula-9

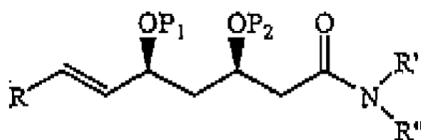
en donde R es como se define en la reivindicación 7, que está enlazado al átomo de fósforo con un grupo metileno (-CH<sub>2</sub>-), con un compuesto de amida de fórmula-3 general



Fórmula-3

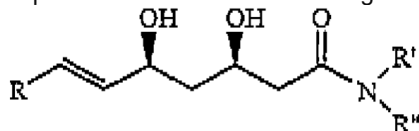
en donde P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, R' y R'' son como se define en la reivindicación 7,

15 en presencia de una base seleccionada de alcóxido/hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, carbonatos de metales alcalinos, bases de amida, metales de alquilo e hidruros de metales, en un disolvente seleccionado de disolventes apróticos polares seleccionados de dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida y tetrahidrofurano, disolventes hidrocarbonados, disolventes cetónicos, disolventes de ésteres o mezclas de los mismos, seguido de aislamiento utilizando un disolvente hidrocarbonado, para proporcionar el compuesto de olefina de fórmula-4 general,



Fórmula-4

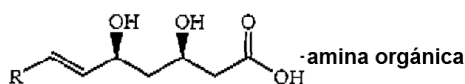
desproteger el grupo protector de alcohol o diol del compuesto de olefina de fórmula-4 general mediante hidrólisis ácida, utilizando un ácido seleccionado de ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido oxálico y ácido para-toluenosulfónico, en un disolvente seleccionado de disolventes cetónicos, disolventes de alcohol, disolventes de ésteres y disolventes de nitrilo o mezclas de los mismos, seguido de aislamiento utilizando un disolvente hidrocarbonado para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general,



Fórmula-4x

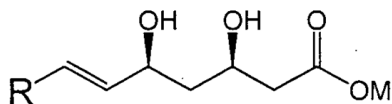
hacer reaccionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base tal como hidróxido alcalino o de metal alcalino en un disolvente seleccionado de disolventes de alcohol, disolventes cetónicos o mezclas de los mismos, para proporcionar la sal de metal alcalino del correspondiente compuesto ácido de fórmula-4x, seguido de tratamiento con una amina orgánica seleccionada de butilamina terciaria, n-metil-glucamina, tiofeno-alquil-amina y tiofeno-alquil-amina, en un disolvente seleccionado de disolventes de ésteres, disolventes de nitrilo o mezclas de los mismos para proporcionar el correspondiente compuesto sal de amina orgánica de fórmula-5 general,

30



Fórmula-5

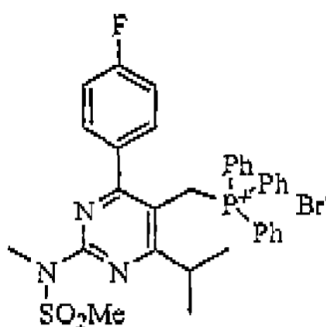
- 5 tratar el compuesto de sal de amina orgánica de fórmula-5 general o el compuesto dihidroxi de fórmula-4x general con una base alcalina, seguido de tratamiento con una sal de metales alcalinos o alcalinotérreos, en un disolvente seleccionado de agua, disolventes alcohólicos, disolventes de nitrilo, disolventes cetónicos o mezclas de los mismos, para proporcionar compuestos de estatina farmacéuticamente aceptables de fórmula-1 general



Fórmula-1

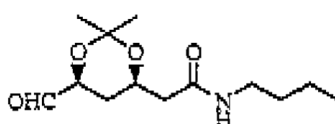
en donde M es H, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>+2</sup>, Ca<sup>+2</sup> y R es como se define en la reivindicación 7.

- 10 19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a se prepara mediante un procedimiento que comprende las etapas siguientes: hacer reaccionar el compuesto bromuro de trifetil-fosfonio de fórmula-9a



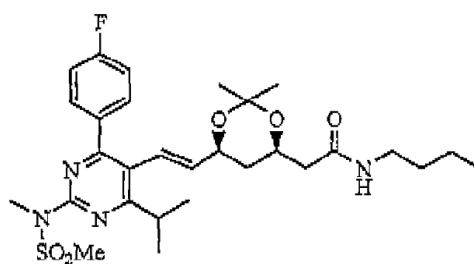
Fórmula-9a

con compuesto de n-butil-amida de fórmula-3b



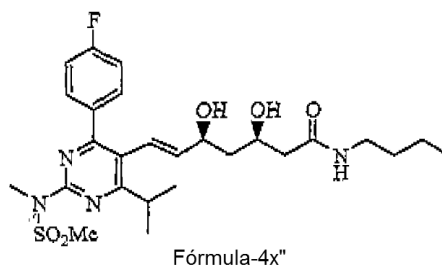
Fórmula-3b

- 15 en presencia de una base tal como carbonato potásico en dimetilsulfóxido, seguido de aislamiento utilizando ciclohexano, para proporcionar el correspondiente compuesto de olefina de fórmula-4a',

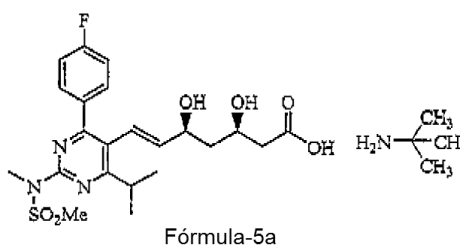


Fórmula-4a'

- 20 desproteger la acetona mediante hidrólisis ácida utilizando un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico en un disolvente de nitrilo tal como acetonitrilo, seguido de aislamiento utilizando ciclohexano, para proporcionar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x",



- 5 tratar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x" con una base alcalina tal como hidróxido sódico en un disolvente alcohólico tal como etilenglicol para proporcionar una sal sódica del correspondiente compuesto ácido, seguido de tratamiento con butilamina terciaria en un disolvente de éster tal como acetato de etilo para proporcionar el compuesto de sal de butilamina terciaria de fórmula-5a,



- 10 tratar el compuesto de sal de butilamina terciaria de fórmula-5a con una base alcalina tal como hidróxido sódico y ajustar el pH de la mezcla de reacción a 9,1 mediante la extracción de la butilamina terciaria con acetato de butilo terciario o destilación directa, seguido de la adición de la fase acuosa de la mezcla de reacción a una disolución de cloruro de calcio o acetato de calcio en agua para proporcionar el compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a o tratar el compuesto dihidroxi de fórmula-4x" con una base alcalina tal como hidróxido sódico en un disolvente alcohólico adecuado tal como etilenglicol a la temperatura de reflujo y después hacer reaccionar con disolución acuosa de acetato de calcio en agua para proporcionar el compuesto de rosuvastatina cálcica de fórmula-1a.

- 15 20. Un procedimiento para el envasado y almacenamiento de rosuvastatina cálcica amorfa, que comprende las etapas siguientes:

- 20 a) preparar rosuvastatina cálcica mediante un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 14 a 19,  
 b) colocar dicha rosuvastatina cálcica en una bolsa de polietileno transparente atada con un hilo,  
 c) colocar el envase primario que contiene rosuvastatina cálcica dentro de una bolsa de polietileno de color negro que contiene destructores de oxígeno y sellarla,  
 d) colocar la bolsa de polietileno doble anterior dentro de una bolsa estratificada triple que contiene opcionalmente destructores de oxígeno y sellarla,  
 25 e) colocar la bolsa estratificada triple sellada dentro de un recipiente de polietileno de alta densidad (HDPE) cerrado.