

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2001.10.24	(73) Titular(es): TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. 5 BASEL STREET, P.O. BOX 3190 49131 PETAH TIQVA IL
(30) Prioridade(s): 2000.11.16 US 249319 P 2001.08.13 US 312144 P 2001.10.01 US 326529 P	(72) Inventor(es): RAMI LIDOR-HADAS IL REVITAL LIFSHITZ-LIRON IL ETI ISHAI IL VALERIE NIDDAM-HILDESHEIM IL
(43) Data de publicação do pedido: 2003.09.10	(74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2008.09.18 011/2009	

(54) Epígrafe: **HIDRÓLISE DE ÉSTERES DE ÁCIDOS R(R*,R*)-2-(4-FLUOROFENIL)-BETA,DELTA-DI-HIDROXI-5-(1-METILETIL)-3-FENIL-4-[(FENILAMINO)-CARBONIL]-1H-PIRROLE-1-HEPTANÓICO COM HIDRÓXIDO DE CÁLCIO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"HIDRÓLISE DE ÉSTERES DE ÁCIDOS R(R*,R*)-2-(4-FLUOROFENIL)-BETA, DELTA-DI-HIDROXI-5-(1-METILETIL)-3-FENIL-4-[(FENILAMINO)-CARBONIL]-1H-PIRROLE-1-HEPTANÓICO COM HIDRÓXIDO DE CÁLCIO"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos que suprimem a biossíntese de colesterol em humanos por inibição competitiva da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase e, mais particularmente, a processos para preparar sais farmacologicamente apropriados para administração oral desses compostos.

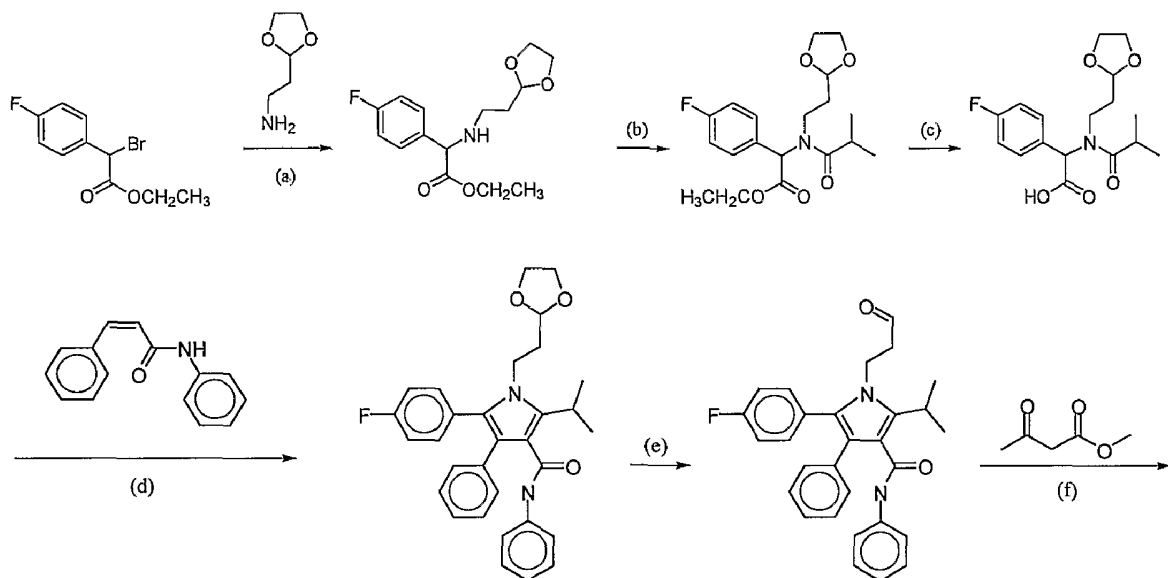
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

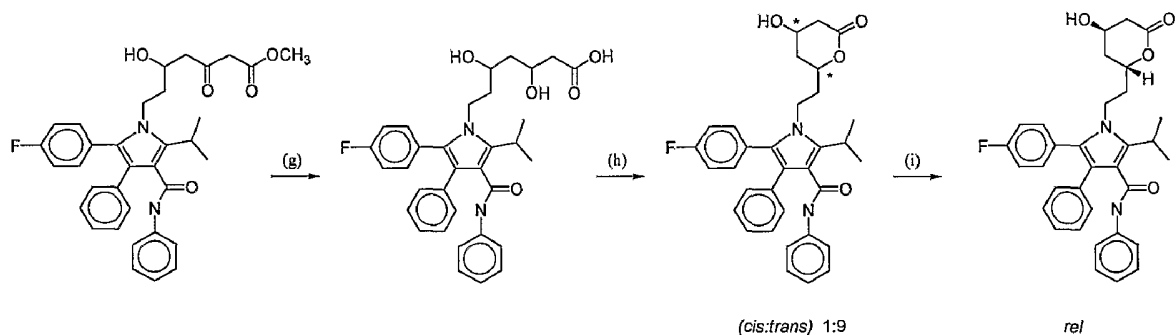
O ácido [R (R* ,R*)]-2-(4-fluorofenil)- β , δ -di-hidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrole-1-heptanóico ("atorvastatina") é um inibidor da biossíntese de colesterol em humanos. É um de uma classe de fármacos chamada estatinas. As estatinas suprimem a biossíntese de colesterol por inibição competitiva da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase ("HMG-CoA redutase"). A HMG-CoA redutase cataliza a conversão de HMG-CoA em mevalonato, que é o passo determinante da velocidade na biossíntese do colesterol. Goodman e Gilman, The pharmacological Basis of Therapeutics 841 (MacMillan Publ. Co.: Nova Iorque 7ª ed. 1985). A produção diminuída de

colesterol estimula a actividade do receptor de LDL e reduz consequentemente a concentração de partículas de LDL na corrente sanguínea. Reducing LDL concentration in the bloodstream decreases the risk of coronary artery disease J.A.M.A. 1984, 251, 351-74.

A *trans*-5-(4-fluorofenil)-2-(1-metiletil)-N,4-difenil-1-[2-tetra-hidro-4-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-1H-pirrole-carboxamida racémica ("a lactona racémica de atorvastatina") foi descrita como sendo um inibidor útil da biossíntese de colesterol na Patente U.S. N° 4681893, em 1987. A lactona racémica foi sintetizada de acordo com o processo químico resumido no Esquema 1.

Esquema 1

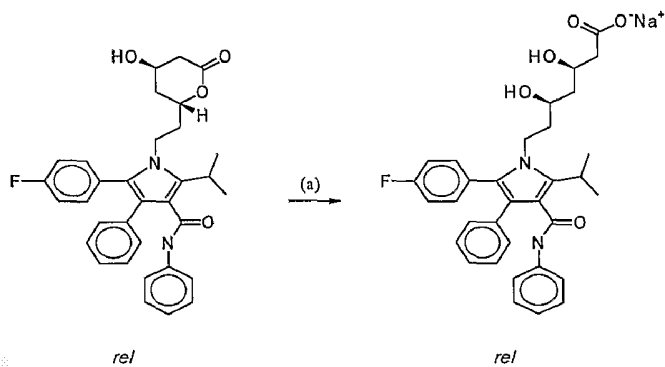




(a) Et₃N, CH₃CN; (b) cloreto de isobutirilo, Et₃N, CH₂Cl₂; (c) NaOH, MeOH:água; (d) 90 °C; (e) 1) HCl, EtOH, 2) PTSA, acetona:água; (f) 1) NaH, BuLi, THF; (g) 1) B(*n*-Bu)₃, THF, 2) NaBH₄; 3) aq. NaOH/H₂O₂; (h) Δ, tol. (i) recrist. tol./EA;

O exemplo 2 da patente 893 descreve a preparação do sal de sódio do ácido (*R*^{*}, *R*^{*})-2-(4-fluorofenil)-β,δ-di-hidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrole-1-heptanóico ("atorvastatina racémica de sódio") por tratamento da lactona racémica com hidróxido de sódio em THF:água, como mostrado no Esquema 2.

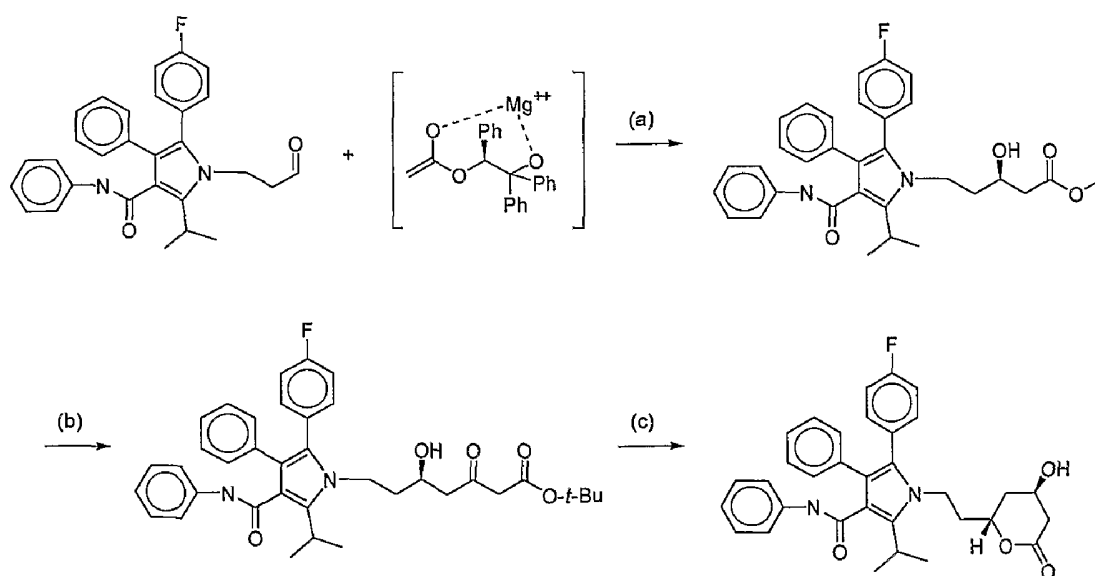
Esquema 2

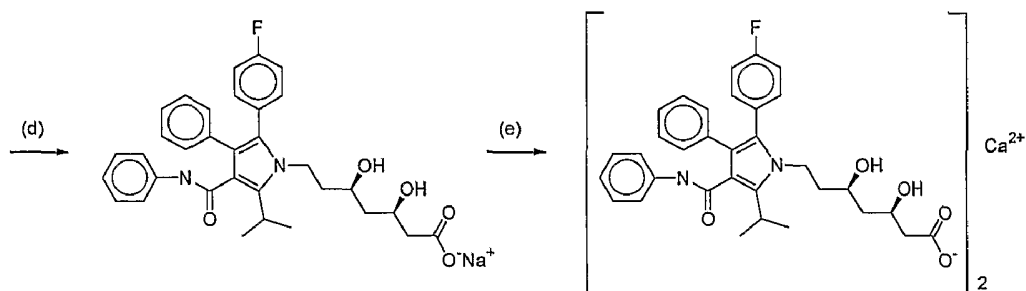


(a) NaOH, THF: água.

A Patente U.S. N° 5273995 divulga a atorvastatina, o enantiômero [R (R*,R*)] puro do ácido 2-(4-fluorofenil)- β,δ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrole-1-heptanóico. A patente '995 descreve uma preparação estereosselectiva (Esquema 3) de atorvastatina em que a configuração absoluta do grupo hidroxilo da cadeia lateral mais próxima do anel pirrole é estabelecida por uma condensação de aldol estereosselectiva. Após a extensão da cadeia com acetato de *terc*-butilo, a redução da cetona β prossegue sob estereocontrolo do substrato para orientar o grupo hidroxilo β *cis* para o grupo hidroxilo δ .

Esquema 3





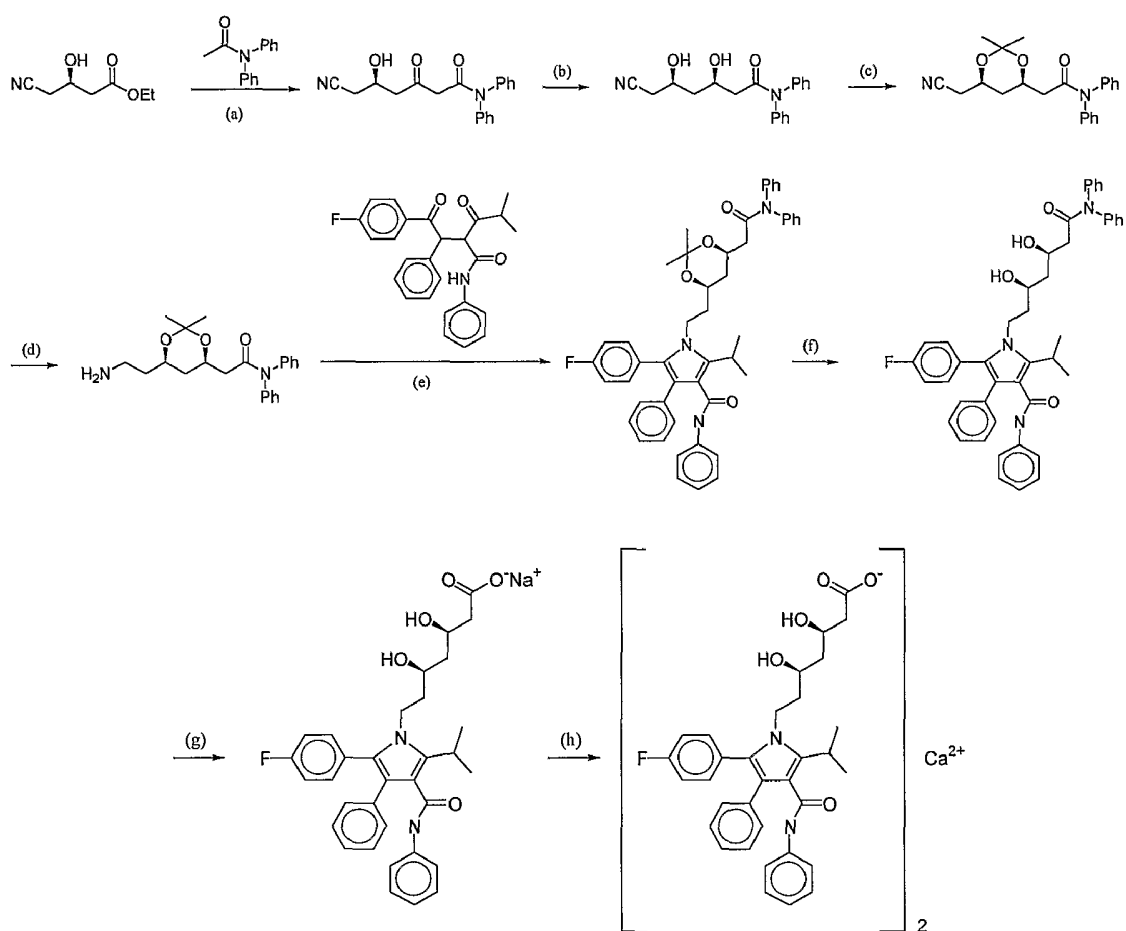
(a) 1) LDA, S-2-acetoxi-1,1,2-trifeniletanol, MgBr₂, THF, 2) ⁺NaOCH₃, MeOH:THF; (b) acetato de *terc*-butilo, LDA, THF; (c) 1) BEt₃, NaBH₄, THF, 2) NaOH, THF:MeOH, 3) Δ, tol., 4) *recrist.* (d) 1 eq. NaOH (s), 5:1 MeOH:água; (e) 0.5 eq. CaCl₂·2H₂O.

A patente '995 descreve uma preparação de hemi-cálcio de atorvastatina, que é a forma salina do fármaco que foi aprovado pela U.S. Food and Drug Administration para administração oral a doentes humanos. Para preparar o hemi-cálcio de atorvastatina, a patente '995 ensina que o sal de sódio é preparado primeiramente por dissolução da lactona em metanol e água e a adição de pouco menos de um equivalente de hidróxido de sódio à solução até a lactona estar aberta, como determinado por cromatografia líquida de elevado desempenho (HPLC). A patente '995 ensina depois que o sal de hemi-cálcio pode ser preparado a partir do sal de sódio por seu tratamento com um equivalente ou um ligeiro excesso de cloreto de cálcio di-hidratado (CaCl₂·2H₂O) (passos d e e do Esquema 3). A uma solução de sal de sódio de atorvastatina cuja concentração exacta foi determinada por HPLC é adicionado lentamente um equivalente ou um ligeiro excesso de CaCl₂·2H₂O a temperatura elevada enquanto a solução é agitada. Após conclusão da adição, é obtido o hemi-cálcio de atorvastatina como um precipitado por arrefecimento da solução. A patente '995 descreve também como o estereoisómero *R,R* puro pode ser obtido a

partir de uma mistura de estereoisómeros *R,R* e *S,S* obtidos a partir do processo da patente '893.

A Patente U.S. Nº 5298627 divulga um processo melhorado, mais convergente, para preparar atorvastatina em que a cadeia lateral que contém o ácido β,δ -di-hidroxicarboxílico - que é essencial para a actividade biológica - é incorporada num único passo (Esquema 4) em vez de ser elaborada a partir de uma cadeia lateral de propanal como divulgado nas patentes '893 e '995.

Esquema 4



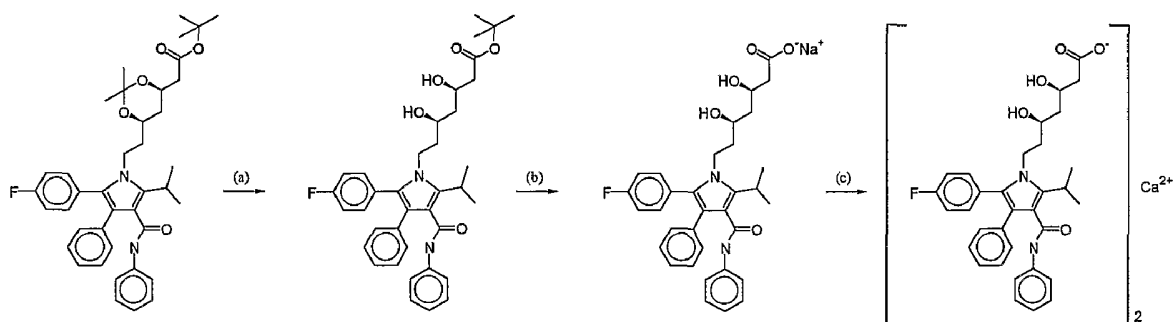
(a) LDA, THF; (b) $B(OCH_3)_2Et_2$, $NaBH_4$, 2:1 THF: CH_3OH ; (c) 2,2-dimetoxipropano, MSA; (d) NH_3 , Raney-Ni, MeOH; (e) ácido piválico, THF:tol.; (f) 1 N HCl, MeOH; (g) 2 N NaOH; (h) $Ca(OAc)_2$.

O passo convergente do processo é uma reacção de Paal Knorr (passo e). Após o passo convergente, o grupo protector de acetona nos hidroxilos β e δ é clivado com ácido (passo f). A patente '627 ensina que o sal de sódio pode ser preparado a partir de N,N-difenilamida sem isolamento intermediário da lactona por seu tratamento com hidróxido de sódio numa mistura de metanol e água (passo g). O sal de hemi-cálcio é depois preparado por dissolução do sal de sódio numa solução de acetato de cálcio ($\text{Ca}(\text{OAc})_2$) à temperatura ambiente e cristalizando o sal de hemi-cálcio a partir da solução por arrefecimento. A patente '627 também descreve preparações em que são utilizadas outras acetamidas N,N-dissubstituídas no primeiro passo em processos caso contrário semelhantes. É referido que o processo '627 está bem adaptado para produção a grande escala de atorvastatina.

Brower, P.L. *et al.*, Tet. Lett. 1992, 33, 2279-82 referem que o (4*R*-*cis*)-1,1-dimetiletil-6-cianometil-2,2-dimetil-1,3-dioxane-4-acetato é um intermediário ideal para a preparação de atorvastatina porque é altamente cristalino e prontamente obtível por recristalização em pureza elevada. Após extensa optimização da reacção de Paal-Knorr, o hemi-cálcio de atorvastatina foi preparado a partir do intermediário altamente cristalino com 60% de rendimento, seguindo um processo geralmente semelhante aos passos (d) a (h) do Esquema 4. Baumann, K.L. *et al.*, Tet. Lett. 1992, 33, 2283-2284. A conversão do produto da reacção de Paal Knorr no hemi-cálcio de atorvastatina foi realizada sem isolamento de produtos intermediários por desprotecção da acetona com HCl aquoso/metanol, hidrólise de base diluída do éster *tert*-butilico (auxílio anquimérico) e tratamento do sal de sódio derivado com $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ como mostrado no Esquema 5. Como no processo da patente '627 previamente descrito, o grupo protector de carboxilo foi

clivado com hidróxido de sódio e o hemi-cálcio de atorvastatina foi preparado por tratamento do sal de sódio com acetato de cálcio.

Esquema 5



(a) HCl, MeOH; (b) NaOH; (c) Ca(OAc)₂

As Patentes U.S. N° 5003080; 5097045; 5124482; 5149837; 5216174; 5245047 e 5280126 divulgam métodos para preparar ácido livre e lactona de atorvastatina e/ou seus estereoisômeros. Rot, B.D. *et al.*, J. Med. Chem. 1991, 34, 357-66 divulgam preparações de lactona de atorvastatina e outras pirrol-1-iletilinovalonolactonas com substituintes variáveis no anel pirrole.

Kearney, A.S. *et al.*, "The Interconversion Kinetics, Equilibrium, and Solubilities of the Lactone and Hidroxiacid Forms of the HMG-CoA Reductase Inhibitor, CI-981" Pharm. Res. 1993, 10, 1461-65 descrevem que o grupo ácido carboxílico da atorvastatina tem um pK_a de 4,46. O próton ácido do grupo ácido carboxílico de compostos intermediários utilizados para preparar

a atorvastatina pelos processos das patentes '893 e '995 têm que ser protegidos durante os passos de elaboração da cadeia. O grupo carboxilo é também protegido durante a reacção de Paal Knorr nos processos da patente '627 e de Baumann *et al.* A formação de um éster é um modo bem conhecido de proteger um grupo ácido carboxílico e de proteger o seu protão ácido. Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis* 3^a ed., capítulo 5 (John Wiley & Sons: Nova Iorque 1999) ("Greene & Wuts"). É também conhecido, de um modo geral, que os ácidos carboxílicos que foram protegidos como ésteres podem ser desprotegidos por hidrólise do éster com uma base forte. *Id.* em 377-78.

O hidróxido de sódio é uma base forte com uma constante de dissociação de 6,37 ($pK_b = -0,80$), *Handbook of Chemistry and Physics* 81^a ed. 8-45 (CRC Press: Boca Raton 2000-01), e a sua utilização como um reagente para desproteger ácidos carboxílicos protegidos com éster é ensinada na técnica. Greene & Wuts, p. 377. O hidróxido de cálcio ($Ca(OH)_2$), com uma primeira constante de dissociação de $3,74 \times 10^{-3}$ ($pK_b = 2,43$) e a segunda constante de dissociação de $4,0 \times 10^{-2}$ ($pK_b = 1,40$), é uma base muito mais fraca do que o hidróxido de sódio. *Handbook of Chemistry and Physics* 63^a ed. D-170 (CRC Press: Boca Raton 1983).

O hidróxido de cálcio não está listado entre os reagentes que foram utilizados para hidrolizar ésteres num compêndio bem conhecido de transformações de grupos funcionais em síntese orgânica. Larock R.C. *Comprehensive Organic Transformations* 2^a ed., Secção NITRILES, CARBOXYLIC ACIDS AND DERIVATIVES, sub-sec. 9.17, pp. 1959-68 (Wiley-VCH: Nova Iorque 1999). A sua utilização como um reagente geral para a desprotecção de ácidos

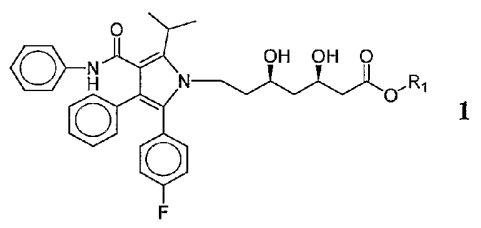
carboxílicos protegidos com éster não é ensinada por um livro de referência bem conhecido sobre métodos para proteger e desproteger grupos funcionais orgânicos. Greene & Wuts. pp. 377-79. De facto, a patente '995 adverte contra a utilização de um excesso de hidróxido de sódio para preparar o sal de sódio de modo a prevenir a formação de hidróxido de cálcio quando é adicionado mais tarde cloreto de cálcio a uma solução do sal de sódio. Parece não ter sido entendido que uma forma protegida com éster de atorvastatina pode ser convertida directamente no hemi-cálcio de atorvastatina sem tratar primeiro o éster com uma base forte como hidróxido de sódio para o hidrolisar.

A presente invenção satisfaz uma necessidade de longa data para uma via mais directa, praticável, conveniente e de elevado rendimento para hemi-cálcio de atorvastatina a partir de um derivado éster de ácido carboxílico da atorvastatina.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

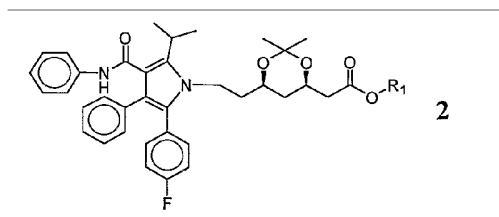
Verificou-se agora que um derivado éster de ácido carboxílico da atorvastatina pode ser convertido directamente no hemi-cálcio de atorvastatina com hidróxido de cálcio. O hidróxido de cálcio realiza duas funções. É um catalisador básico para hidrolisar o éster de ácido carboxílico e fornece cálcio para coordenar com aniões de carboxilato de atorvastatina para formar o hemi-cálcio de atorvastatina.

Desta forma, a presente invenção proporciona um processo para preparar o hemi-cálcio de atorvastatina por conversão de um derivado éster de atorvastatina de fórmula:



em que R_1 é um grupo alquilo inferior, no hemi-cálcio de atorvastatina com hidróxido de cálcio.

O processo é vantajosamente praticado num processo proporcionado por esta invenção para converter um derivado dioxanilo de atorvastatina de fórmula:



em que R_1 é como definido anteriormente, no hemi-cálcio de atorvastatina, daqui por diante referido como o processo sequencial de hidrólise ácido-base. O processo sequencial de hidrólise ácido-base pode ser praticado convenientemente seguindo uma das formas de realização exemplificativas.

Numa forma de realização exemplificativa, o processo sequencial de hidrólise ácido-base é realizado em dois passos com isolamento intermediário de um derivado éster de atorvastatina. Os derivados éster de atorvastatina isolados podem ser o produto directo da hidrólise do dioxano e ter a fórmula estrutural **1**. Também pode ser obtido outro derivado éster de atorvastatina resultante da transposição de éster com um solvente de álcool e/ou lactona de atorvastatina,

opcionalmente em mistura com algum ácido livre de atorvastatina. Primeiro, o dioxano **2** é convertido num ou mais destes derivados éster de atorvastatina com um catalisador ácido, de um modo preferido ácido acético. O derivado éster de atorvastatina ou a sua mistura é depois isolado na forma condensada, *i. e.*, como um sólido ou óleo. Segundo, o(s) derivado(s) éster de atorvastatina isolado(s) é(são) convertido(s) no hemi-cálcio de atorvastatina com hidróxido de cálcio e, opcionalmente, um agente de transferência de fase.

Noutra forma de realização exemplificativa, o dioxano **2** é hidrolisado numa mistura de um catalisador ácido e de um solvente misto compreendendo um álcool C₁-C₄ de fórmula R₂-OH e água para formar o derivado **1** éster de atorvastatina ou outro derivado éster de atorvastatina, opcionalmente em mistura com algum ácido livre de atorvastatina. O(s) derivado(s) éster é(são) depois convertido(s) no hemi-cálcio de atorvastatina com hidróxido de cálcio numa solução de um álcool C₁-C₄. Os passos da segunda forma de realização do processo sequencial de hidrólise ácido-base são vantajosamente praticados num único vaso reaccional, *i. e.*, como um processo de "um-vaso". Em qualquer das formas de realização do processo da ácido-base, o hemi-cálcio de atorvastatina, ou um seu solvato, pode ser separado do solvente e de substâncias dissolvidas por precipitação.

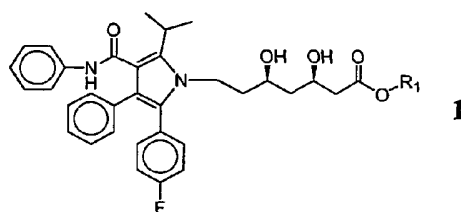
DESCRIÇÃO DETALHADA DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS

Alguns dos termos utilizados nesta divulgação têm os seguintes significados atribuídos.

Um álcool C₁-C₄ é um composto de fórmula R₂-OH em que R₂ é metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo ou t-butilo.

Um "derivado éster" é um composto resultante da substituição do protão de hidroxilo de um ácido carboxílico com um substituinte ligado ao átomo de oxigénio do hidroxilo através de carbono. Salvo exclusão em contrário por uma fórmula, um derivado éster inclui uma lactona, que é um éster cíclico em que o grupo éster é incorporado num anel. Os derivados éster também incluem compostos onde o substituinte ligado ao oxigénio do hidroxilo é um grupo alquilo C₁-C₄.

No seu primeiro aspecto, a presente invenção proporciona um processo para preparar o hemi-cálcio de atorvastatina por conversão de um derivado éster de atorvastatina de fórmula:



em que R₁ é um alquilo C₁ a C₄, no hemi-cálcio de atorvastatina com hidróxido de cálcio. Uma vantagem inesperada deste processo é que o hidróxido de cálcio cumpre dois papéis. Funciona como um catalisador básico para a hidrólise do éster e fornece o ião cálcio que coordena os aniões de atorvastatina. Outra vantagem prática significativa do processo é que a quantidade de hidróxido de cálcio não tem que ser tão cuidadosamente controlada como a quantidade de hidróxido de sódio e cloreto de cálcio utilizados noutros processos.

O derivado **1** éster de atorvastatina pode ser proporcionado em forma pura ou em mistura com outros derivados éster de atorvastatina. Num segundo aspecto da invenção, descrito abaixo, é formada uma mistura de derivados éster de atorvastatina intermediários a partir de um composto precursor dioxanilo. Estes derivados éster de atorvastatina incluem, para além daqueles de fórmula 1, aqueles derivados de transposição do derivado **1** éster de atorvastatina com um solvente de álcool C_1-C_4 de fórmula R_2-OH . Além disso, o derivado **1** éster de atorvastatina pode ser proporcionado em mistura com lactona de atorvastatina, que pode ser formada a partir de ácido livre de atorvastatina, cujas pequenas quantidades estão em equilíbrio com o éster nos solventes aquosos acídicos utilizados no segundo aspecto desta invenção.

No primeiro aspecto da invenção, daqui por diante referido como o processo de hidrólise básica, o derivado **1** éster de atorvastatina, opcionalmente em mistura com outros derivados éster de atorvastatina, é dissolvido ou suspenso num solvente misto compreendendo um álcool C_1-C_4 e água. Um álcool preferido é etanol e uma mistura de solvente preferida contém cerca de 5% a cerca de 15% de água em etanol, de um modo mais preferido, cerca de 10% de água e cerca de 90% de etanol (v/v). A dissolução do derivado **1** éster de atorvastatina no solvente misto depende de factores como a escolha do álcool C_1-C_4 , a proporção de água, a temperatura e pureza do derivado éster de atorvastatina. O hidróxido de cálcio é suspenso no solvente misto e a mistura reaccional de hidrólise básica é mantida até que o derivado **1** éster de atorvastatina seja consumido. O consumo do derivado **1** éster de atorvastatina pode ser monitorizado por qualquer meio convencional como TLC, HPLC, RMN e semelhantes. Após o derivado

1 éster de atorvastatina ter sido consumido, o hemi-cálcio de atorvastatina é recuperado a partir da mistura reaccional de hidrólise básica por qualquer meio. É desnecessário adicionar outra fonte de cálcio para proporcionar um ião Ca^{2+} para o sal de hemi-cálcio de atorvastatina.

De acordo com um processo preferido para praticar o processo de hidrólise básica, o derivado **1** éster de atorvastatina é adicionado numa quantidade suficiente para proporcionar cerca de 10 mmoles L^{-1} a cerca de 1 mole L^{-1} do solvente misto.

De um modo preferido, é utilizado cerca de 1 equivalente a cerca de 6 equivalentes de hidróxido de cálcio relativamente ao derivado **1** éster. De um modo mais preferido, é utilizado desde cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes.

O hidróxido de cálcio é apenas ligeiramente solúvel no solvente misto álcool $\text{C}_1\text{-C}_4$:água e apenas uma sua pequena proporção estará em solução disponível para catalisar a hidrólise em qualquer momento. Para acelerar a hidrólise básica, pode ser adicionado um catalisador de transferência de fase para aumentar a solubilidade do hidróxido de cálcio. Os catalisadores de transferência de fase são bem conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, brometo de tetra-n-butilamónio ("TBAB"), cloreto de benziltriethylamónio ("TEBA"), cloreto de tetra-n-butilamónio, brometo de tetra-n-butilamónio, iodeto de tetra-n-butilamónio, cloreto de tetra-etilamónio, cloreto de benziltributilamónio, brometo de benziltributilamónio, brometo de benziltriethylamónio, cloreto de tetrametilamónio e polietilenoglicol. Um catalisador de transferência de fase muito preferido é o TBAB. Quando utilizado, o catalisador de

transferência de fase deve ser utilizado numa quantidade subestequiométrica, de um modo preferido, desde cerca de 0,05 a cerca de 0,25 equivalentes, de um modo mais preferido, cerca de 0,1 equivalente, relativamente ao derivado **1** éster de atorvastatina.

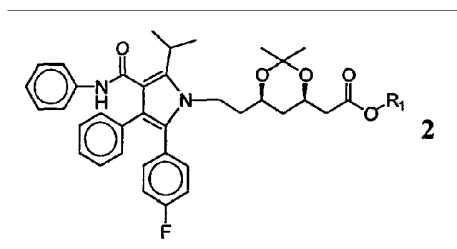
A mistura pode ser aquecida até à temperatura de refluxo do solvente misto de modo a acelerar a reacção. Uma gama de temperatura preferida é desde cerca de 30 °C a cerca de 70 °C.

Após o consumo do derivado **1** éster de atorvastatina, o hemi-cálcio de atorvastatina ou o seu solvato é recuperado a partir da mistura reaccional de hidrólise básica. Como parte da recuperação do hemi-cálcio de atorvastatina, a mistura de reacção deve ser filtrada para remover o excesso de hidróxido de cálcio suspenso. A mistura de reacção é, de um modo preferido, filtrada a quente para prevenir a precipitação do hemi-cálcio de atorvastatina no bolo de filtração de hidróxido de cálcio.

Após filtração para remover o hidróxido de cálcio suspenso, o hemi-cálcio de atorvastatina pode ser recuperado do filtrado por precipitação. De acordo com uma técnica de recuperação preferida, o hemi-cálcio de atorvastatina é obrigado a precipitar do filtrado por adição lenta de água. Um volume de água aproximadamente equivalente ao volume do filtrado é adicionado ao longo de cerca de uma hora. De um modo preferido, a adição lenta de água é conduzida também a temperatura elevada, e. g., desde cerca de 40 °C a cerca de 65 °C. A precipitação do hemi-cálcio de atorvastatina por adição lenta de água produz hemi-cálcio de atorvastatina num estado tri-hidratado cristalino e previne a formação de um precipitado gelatinoso. Alternativamente, o hemi-cálcio de atorvastatina pode ser

recuperado por qualquer meio convencional. Após quaisquer passos de purificação necessários, o hemi-cálcio de atorvastatina recuperado pode ser utilizado como um ingrediente activo para formular um produto farmacêutico.

Num segundo aspecto da invenção, o processo de hidrólise básica para converter o derivado **1** éster de atorvastatina no hemi-cálcio de atorvastatina é precedido por hidrólise ácida de um dioxano de fórmula:



em que R₁ é como definido anteriormente. Este processo de dois passos (que pode ser conduzido num único vaso reaccional) é daqui por diante referido como o processo sequencial de hidrólise ácido-base.

O dioxano **2** é um intermediário importante na preparação da atorvastatina. Por exemplo, é um intermediário no processo de Baumann *et al.* O dioxano **2** é uma forma protegida de atorvastatina com um grupo protector de acetonida nos grupos β, δ -di-hidroxilo e um grupo éster protegendo o protão do ácido carboxílico.

De acordo com uma forma de realização preferida do processo sequencial de hidrólise ácido-base, o dioxano **2** é convertido num derivado éster de atorvastatina ou sua mistura, que é depois isolado como um sólido ou óleo antes de ser utilizado no sentido

de preparar hemi-cálcio de atorvastatina de acordo com o processo de hidrólise básica da invenção. Nesta forma de realização, o anel de dioxano do dioxano **2** é clivado com um catalisador seleccionado do grupo consistindo de ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenossulfónico, brometo de zinco e ácido clorídrico. Os procedimentos para praticar este processo utilizando estes catalisadores são ilustrados no Exemplo 1. No seu modo mais preferido, esta forma de realização utiliza o ácido acético como uma solução a 80% em água (Exemplo 1 (a)-(c)). O dioxano **2** é suspenso no ácido acético aquoso e agitado à temperatura ambiente até ser obtida uma solução límpida. O ácido acético é depois evaporado sob pressão reduzida. Os vestígios restantes de ácido acético podem ser removidos por azeotropia com tolueno, deixando um resíduo de derivado **1** éster de atorvastatina como um sólido ou como um óleo viscoso contendo tolueno residual. O resíduo pode também conter quantidades de lactona de atorvastatina e de ácido livre de atorvastatina.

Como adicionalmente ilustrado no Exemplo 2, o resíduo pode ser convertido no hemi-cálcio de atorvastatina por suspensão no solvente misto de álcool C₁-C₄:água e adição desde cerca de 1 a cerca de 6, de um modo mais preferido nesta forma de realização, desde cerca de 4 a cerca de 6 equivalentes de hidróxido de cálcio e de um agente de transferência de fase. Após o derivado **1** éster de atorvastatina ter sido consumido, a mistura é filtrada para remover o excesso de hidróxido de cálcio. O hemi-cálcio de atorvastatina ou seu solvato pode ser depois recuperado por precipitação, e. g., por arrefecimento da solução e/ou adição de água (por exemplo como anteriormente descrito para o processo de hidrólise básica), filtração e secagem. O filtrado também pode ser adicionalmente purificado por

recristalização utilizando técnicas conhecidas ou por cromatografia.

Noutra forma de realização preferida do processo sequencial de hidrólise ácido-base, a hidrólise ácida do anel 1,3-dioxano do dioxano **2** e a hidrólise básica subsequente do éster são realizados num solvente misto de um álcool C₁-C₄ e água. Assim, esta forma de realização do processo sequencial de hidrólise ácido-base pode ser praticado vantajosamente e inteiramente num vaso reaccional sem uma mudança de solvente ou isolamento de um intermediário do éster de atorvastatina ou de uma mistura de intermediários. Uma vantagem adicional desta forma de realização de "um-vaso" é que permite uma redução adicional da quantidade de hidróxido de cálcio utilizada, sem contudo exigir a aderência estrita a uma proporção molar exacta predeterminada. A forma de realização de um-vaso também não envolve a utilização de um agente de transferência de fase e utiliza um ácido mineral para clivar o anel de 1,3-dioxano, reduzindo assim o custo dos reagentes.

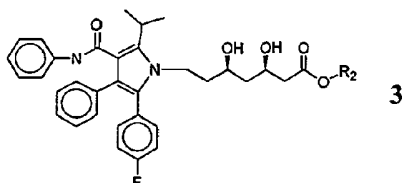
Na forma de realização de um-vaso do processo sequencial de hidrólise ácido-base, o dioxano **2** é suspenso no solvente misto álcool:água num vaso que é capaz a suportar um vácuo e está equipado com uma manta de aquecimento e uma cabeça de destilação. O pH do solvente misto é ajustado a cerca de 1 ou menos com ácido clorídrico ou outro ácido mineral. O ácido clorídrico é preferido porque é formada uma pequena quantidade de cloreto de cálcio quando é adicionado hidróxido de cálcio à mistura de reacção. O cloreto de cálcio é prontamente solúvel no solvente misto e, deste modo, facilmente separado do produto quando o hemi-cálcio de atorvastatina é precipitado da mistura de reacção. O solvente misto é convenientemente preparado e o

seu pH ajustado por mistura de ácido clorídrico aquoso diluído com o álcool C₁-C₄, sendo preferido desde 1,5% a 10% de ácido clorídrico.

O dioxano **2** é, de um modo preferido, adicionado numa quantidade de cerca de 0,12 mole L⁻¹ do álcool C₁-C₄. A suspensão resultante pode ser aquecida para acelerar a hidrólise do dioxano. As temperaturas preferidas para a hidrólise são moderadamente elevadas, variando desde cerca de 30 °C a cerca de 50 °C, de um modo mais preferido, cerca de 40 °C.

Sob condições aquosas acídicas, o dioxano **2** e o diol **1** livre estão em equilíbrio. Sob as condições de reacção preferidas, o solvente misto contém algo na ordem de um excesso molar de dez vezes de água relativamente à quantidade de acetona que seria produzida por hidrólise completa. Uma quantidade significativa do dioxano remanesceria na mistura reaccional se a acetona não fosse removida. Deste modo, é desejável remover a acetona que é libertada pela hidrólise ácida do vaso reaccional por evaporação. Para satisfazer este objectivo nas temperaturas de reacção preferidas, o vaso reaccional deve ser mantido sob pressão suficientemente reduzida para remover por destilação a acetona libertada. O aspirador de vácuo é geralmente suficiente. Os vapores de álcool e água podem ser removidos da cabeça de destilação conjuntamente com a acetona. Pode ser adicionado álcool de preenchimento à mistura para manter um volume constante. O consumo de dioxano **2** pode ser monitorizado por cromatografia de HPLC ou pela observação da formação de uma solução límpida e deixando repousar durante um período de cerca de 9 a 11 horas para consumo do dioxano **2** dissolvido.

A hidrólise ácida do dioxano **2** produz o derivado **1** éster de atorvastatina como um produto directo. Contudo, ocorrem outras reacções numa maior ou menor escala sob estas condições. A transesterificação ocorre com o componente de solvente de álcool para formar os derivados éster de atorvastatina de fórmula:



em que R₂ é o substituinte alquilo do álcool C₁-C₄ e pode ser igual ou diferente de R₁. Na presença de água, forma-se algum ácido livre de atorvastatina. O ácido livre por sua vez lactonisa, embora uma proporção permaneça em equilíbrio como o ácido livre com a lactona e com os outros derivados éster de atorvastatina.

Após o dioxano **2** ter sido totalmente consumido, é adicionado hidróxido de cálcio à solução resultante. A taxa de hidrólise dos derivados éster de atorvastatina por hidróxido de cálcio depende de uma variedade de factores incluindo a temperatura, concentração dos derivados éster na mistura, a composição exacta da mistura, todos quais podem variar de acordo com a invenção. A taxa de hidrólise depende também da quantidade e do tamanho de partícula do hidróxido de cálcio utilizado. Com estas considerações em mente, foi desenvolvido um conjunto óptimo de condições de hidrólise básica utilizando hidróxido de cálcio.

A concentração total do derivado éster de atorvastatina, que é tomada como igual à concentração de dioxano **2**, é ajustada a desde cerca de 0,10 a cerca de 0,15 M, por continuação da destilação do solvente ou por adição de mais álcool C₁-C₄ e/ou água. Pode ser utilizada qualquer quantidade de hidróxido de cálcio em excesso de cerca de 3/4 de equivalente molar relativamente ao dioxano **2**. Contudo, na forma de realização de um-vaso do processo sequencial de hidrólise ácido-base, são utilizados, de um modo preferido, desde cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes, de um modo mais preferido cerca de 1,5 equivalentes molares de hidróxido de cálcio relativamente aos derivados éster de atorvastatina (ou dioxano **2**). O hidróxido de cálcio pode ser adicionado numa ou mais porções. Além disso, a mistura de reacção é aquecida, de um modo preferido, a desde cerca de 50 °C a cerca de 70 °C, de um modo mais preferido, a cerca de 70 °C. Sob estas condições, o(s) derivado(s) éster de atorvastatina, *i. e.*, composto **1**, éster **3** transposto, e lactona de atorvastatina são substancialmente totalmente hidrolisados dentro de algumas horas. O consumo dos derivados éster de atorvastatina pode ser monitorizado por HPLC. Utilizando estas condições, o hemi-cálcio de atorvastatina pode ser posteriormente precipitado da mistura reaccional de hidrólise básica substancialmente livre de impurezas, *i. e.*, contendo menos de 0,05% de derivado **1** éster de atorvastatina.

Após os derivados éster de atorvastatina terem sido consumidos, o excesso de hidróxido de cálcio suspenso deve ser filtrado da mistura se for desejado precipitar o hemi-cálcio de atorvastatina da mistura reaccional de hidrólise básica com o mínimo de contaminação por hidróxido de cálcio. A mistura de reacção é, de um modo preferido, filtrada a quente para prevenir a precipitação do hemi-cálcio de atorvastatina no bolo de

filtração de hidróxido de cálcio. Utilizando a quantidade preferida de 1 a 2 equivalentes de hidróxido de cálcio no processo de um-vaso também se minimiza as perdas devido à precipitação do hemi-cálcio de atorvastatina no bolo de filtração de hidróxido de cálcio e se aumenta a pureza do hemi-cálcio de atorvastatina recuperado da solução por precipitação.

Além disso, de acordo com modo preferido de praticar o processo sequencial de hidrólise ácido-base de um-vaso, o hemi-cálcio de atorvastatina é precipitado do filtrado por adição lenta de água como descrito anteriormente, com referência ao processo de hidrólise básica. O precipitado pode ser posteriormente processado e utilizado num produto farmacêutico.

As características de filtração e pureza do hemi-cálcio de atorvastatina podem ser ainda melhoradas por redissolução do produto cristalino na mistura de reacção de álcool aquoso por aquecimento a uma temperatura suficiente para provocar que todo o precipitado se dissolva, resultando num solução límpida. A solução deverá depois ser lentamente arrefecida ao longo de várias horas e mantida, de um modo preferido, à temperatura ambiente, até não se observar a formação de mais cristais. Após filtração e secagem, e quaisquer passos de purificação necessários, o hemi-cálcio de atorvastatina ou seu solvato pode ser utilizado como um ingrediente activo num produto farmacêutico.

Tendo-se assim descrito a presente invenção com referência a algumas das suas formas de realização preferidas, será agora adicionalmente ilustrada com os seguintes exemplos que oferecem processos altamente específicos que podem ser seguidos na

prática da invenção mas que não devem ser, de modo algum, interpretados como limitativos da invenção.

EXEMPLOS

Geral

Salvo indicação em contrário, os reagentes foram utilizados como recebidos. O éster de $[R-(R^*,R^*)]$ -2-(4-fluorofenil)- β,δ -dioxano-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirrole-1-*terc*-butil-heptanóico (dioxano **2**, $R_1 = t$ -Butilo) foi preparado por uma reacção de condensação entre a dicetona correspondente e a amina quiral correspondente para formar o anel de pirrole. Também pode ser preparado por métodos conhecidos. Brower, P.L. *et al.* Tet. Lett. 1992, 33, 2279-82; Baumann, K.L. *et al.* Tet. Lett. 1992, 33, 2283-84. As seguintes condições de HPLC foram utilizadas para determinar a composição de misturas obtidas nas hidrólises ácidas descritas nos exemplos: Waters Spherisorb S3 ODS1 (7,6x100 mm), 70:30 acetonitrilo:água, 0,6 mL min.⁻¹, amostra de 20 μ L, detecção por UV $\lambda=254$).

Exemplo 1: Preparação de Derivado(s) de Éster de Atorvastatina a Partir de Dioxano **2**

a) Foi suspenso dioxano **2** ($R_1 = t$ -Bu) (2,0 g, 3,06 mmole)) numa solução aquosa a 80% de ácido acético (50 mL) num balão equipado com um agitador magnético. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas até ser obtida uma solução límpida. A solução límpida foi evaporada

até à secura e os vestígios de ácido acético foram removidos por destilação azeotrópica com tolueno (3x50 mL) para obter um pó contendo éster **1** *t*-butílico de atorvastatina ($R_1 = t\text{-Bu}$), ácido livre de atorvastatina e lactona de atorvastatina.

b) Foi suspenso dioxano **2** ($R_1 = t\text{-Bu}$) (10,0 g, 15,3 mmole) numa solução aquosa a 80% de ácido acético (150 mL) num balão equipado com um agitador magnético. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro até ser obtida uma solução límpida. A solução límpida foi evaporada e os vestígios de ácido acético foram removidos por destilação azeotrópica com tolueno (3x100 mL) para obter um óleo contendo tolueno, éster **1** *t*-butílico de atorvastatina ($R_1 = t\text{-Bu}$), ácido livre de atorvastatina e lactona de atorvastatina.

c) Num balão equipado com um agitador magnético foi suspenso dioxano **2** ($R_1 = t\text{-Bu}$) (1,0 g, 1,53 mmol) em ácido acético aquoso a 80% (10 mL) contendo ácido *p*-toluenossulfónico (40 mg, 0,21 mmole). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O precipitado branco que apareceu foi filtrado, lavado com água (3x15 mL) e seco num forno de vácuo a 50 °C durante cerca de 4 horas para produzir um pó contendo éster **1** *t*-butílico de atorvastatina ($R_1 = t\text{-Bu}$), ácido livre de atorvastatina e lactona de atorvastatina.

d) A um balão equipado com um agitador magnético foi dissolvido dioxano **2** ($R_1 = t\text{-Bu}$) (0,5 g, 0,76 mmole) numa mistura 1:1 de ácido trifluoroacético:tetra-hidrofurano (4 mL) na presença de uma quantidade catalítica de água. A

mistura da reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A solução obtida foi evaporada e os vestígios de ácido trifluoroacético foram removidos por destilação azeotrópica com éter (3x10 mL) deixando um resíduo sólido branco (0,3 g). Com base em análise de HPLC, o sólido branco era uma mistura de ácido livre de atorvastatina e lactona de atorvastatina na proporção de 40:60.

e) Um balão equipado com um agitador magnético foi carregado com diclorometano (5 mL), dioxano **2** ($R_1 = t\text{-Bu}$) (0,2 g, 0,30 mmole) e brometo de zinco (241 g, 1,07 mmole, 3,5 eq). A mistura da reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h. Foi adicionada água (30 mL) e a mistura foi agitada durante mais 3 horas. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (3x10 mL) e a camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e filtrada. A camada orgânica foi depois evaporada sob pressão reduzida para produzir um pó (150 mg). Com base em análise de HPLC, o pó era uma mistura de ácido livre de atorvastatina e lactona de atorvastatina na proporção de 57:43.

f) Num balão equipado com um agitador magnético foi suspenso dioxano **2** ($R_1 = t\text{-Bu}$) (0,2 g, 0,31 mmole) numa solução aquosa a 90% de ácido acético (4 mL). A mistura foi agitada a 60 °C durante 5 dias. A solução resultante foi evaporada até à secura e os vestígios de ácido acético foram removidos por destilação azeotrópica com tolueno (3x15 mL) deixando um resíduo de pó. Com base em análise de HPLC, o pó era uma mistura de ácido livre de atorvastatina e lactona de atorvastatina na proporção de 54:46.

g) Num balão equipado com um agitador magnético foi dissolvido dioxano 2 ($R_1 = t\text{-Bu}$) (0,2 g, 0,31 mmole) numa mistura de solução aquosa a 3% de ácido clorídrico (1 mL) e metanol (2 mL). A mistura foi agitada a 100 °C durante 3,5 horas e depois agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A solução resultante foi evaporada até à secura para obter um pó. Com base em análise de HPLC, o pó era uma mistura de ácido livre de atorvastatina e lactona de atorvastatina na proporção de 54:46.

Exemplo 2: Preparação de Hemi-cálcio de Atorvastatina a partir do(s) Derivado(s) Éster.

a) Uma solução saturada de hidróxido de cálcio (8 mL) contendo brometo de tetrabutílamónio (10 mg, 0,031 mmole) foi adicionada a uma solução do pó obtido no Exemplo 1(a) (200 mg, 0,32 mmole) em etanol (8 mL). A mistura foi agitada e aquecida a 45 °C durante 24 horas. Foi depois adicionada mais solução saturada de hidróxido de cálcio (4 mL). Após mais 20 minutos de agitação à temperatura ambiente, a HPLC da mistura de reacção mostrou que a reacção estava completa. Um precipitado branco da mistura de reacção foi filtrado sob vácuo e seco a 65 °C durante cerca de 18 horas para produzir o hemi-cálcio de atorvastatina (142 mg, 77%).

b) O óleo obtido no Exemplo 1(b) foi dissolvido numa mistura de álcool etílico (100 mL) e água (20 mL). Foram adicionados hidróxido de cálcio (6,22 g, 84,0 mmole, 5,5 eq.) e brometo de tetrabutílamónio (0,46 g, 1,43 mmole, 0,05 eq.). A mistura foi aquecida a 45 °C durante 3 horas

até a reacção estar completa. Enquanto a mistura estava ainda quente, foi filtrada sob vácuo para remover o excesso de hidróxido de cálcio. A mistura foi depois arrefecida à temperatura ambiente, após o qual foi adicionada água (200 mL) com agitação. Um precipitado branco que se formou foi filtrado sob vácuo e seco a uma temperatura de cerca de 65 °C durante cerca de 18 horas para produzir o hemi-cálcio de atorvastatina (7,44 g, 84%).

Exemplo 3: Preparação de Hemi-cálcio de Atorvastatina a partir de Dioxano **2** em Um-Vaso

a) Foi suspenso dioxano **2** ($R_1 = t\text{-Bu}$) (20 g, 30,6 mmole) numa mistura de HCl a 1,5% (50 mL, 0,067 eq. de HCl, 11,2 eq. de água) e etanol absoluto (250 mL) num reactor cilíndrico equipado com um dispositivo de destilação e um agitador mecânico. A suspensão foi aquecida a 40 °C e depois a pressão dentro do reactor foi reduzida para 500-600 mbar durante 9-11 horas enquanto uma mistura de vapor de acetona, etanol e água era continuamente removida por destilação. Foi adicionado Etanol absoluto (35-40 mL.) de preenchimento, a cada hora. Após 9-11 horas, tinha sido consumido mais de 99,9% de dioxano **2** ($R_1 = t\text{-Bu}$) de acordo com HPLC e a suspensão tinha-se tornado numa solução límpida.

Sem qualquer tratamento adicional, foi adicionado Ca(OH)_2 (3,4 g, 46 mmole, 1,5 eq.). A mistura de reacção foi aquecida a 70 °C durante 4-5 horas. Depois, o excesso de Ca(OH)_2 foi recolhido por filtração. Ao filtrado quente (65 °C) foi adicionado lentamente água (350 mL) utilizando

uma bomba de dosagem durante cerca de $\frac{3}{4}$ de uma hora a 1 hora. Durante a adição, o hemi-cálcio de atorvastatina precipitou. O hemi-cálcio de atorvastatina pode ser filtrado neste momento, mas isso não foi realizado de modo a obter um produto com características de filtração óptimas e um nível baixo de impurezas.

Após a adição da água estar completa, a mistura de reacção foi aquecida ao refluxo (84 °C) até a mistura se tornar límpida. A mistura foi depois arrefecida a 20 °C durante 3 horas e agitada nesta temperatura durante mais 20 horas. O sólido foi depois filtrado para produzir 45,0 g de bolo molhado de hemi-cálcio de atorvastatina. O bolo molhado foi seco a 65 °C durante 24 horas para produzir o hemi-cálcio de atorvastatina (16,7 g, 95%) com um conteúdo de água entre 2,8% e 6,6%, como determinado pela análise de Karl-Fisher.

b) Foi suspenso dioxano **2** ($R_1 = t\text{-Bu}$) (20 g, 30,6 mmole) numa mistura de 10% de HCl (7,6 mL, 0,68 eq. de HCl, 12,4 eq. de água) e metanol (135 mL) num reactor cilíndrico equipado com um dispositivo de destilação e um agitador mecânico. A suspensão foi aquecida a 35 °C durante 3 horas, enquanto a pressão dentro do reactor foi reduzida a 820 mbar e uma mistura de vapor de acetona, metanol e água foi continuamente removida por destilação. Foi adicionado metanol (35 mL) de preenchimento, a cada $\frac{1}{2}$ hora. Após 3 horas, tinha sido consumido mais de 99,9% de dioxano **2** ($R_1 = t\text{-Bu}$) de acordo com HPLC e a suspensão tinha-se tornado numa solução límpida.

Sem qualquer tratamento adicional, foram adicionados Ca(OH)_2 (3,4 g, 45,9 mmole, 1,5 eq), água (5 mL) e metanol (45 mL). A mistura de reacção foi aquecida a 70 °C durante 2 horas. O excesso de Ca(OH)_2 foi recolhido por filtração e o bolo de Ca(OH)_2 foi lavado com metanol (2x10 mL). Ao filtrado quente (65 °C), foi adicionada lentamente água (300 mL) utilizando uma bomba de dosagem durante 45 minutos. Durante a adição, o sal de hemi-cálcio de atorvastatina precipitou. O hemi-cálcio de atorvastatina pode ser filtrado neste momento, mas isso não foi realizado de modo a obter um produto com características de filtração óptimas e um nível baixo de impurezas.

Após a adição, a mistura de reacção foi aquecida à temperatura de refluxo (78 °C) durante ½ hora. A mistura foi depois arrefecida a 20 °C durante 3 horas e agitada nesta temperatura durante mais 20 horas. O sólido foi depois filtrado e seco a 65 °C durante 48 horas para produzir o hemi-cálcio de atorvastatina (16,9 g, 96%) com um conteúdo de água de 3,2% por análise de Karl-Fisher.

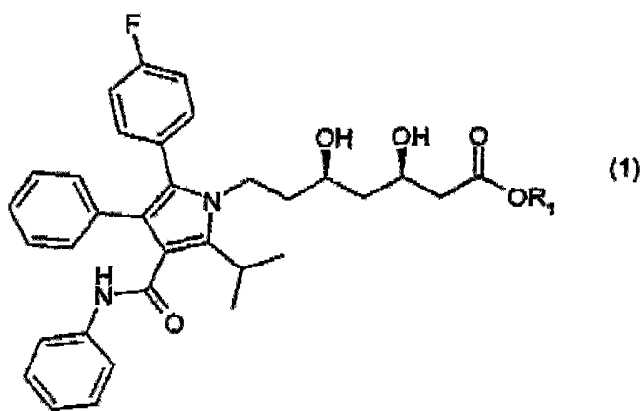
Tendo-se assim descrito a invenção com referência a determinadas formas de realização ilustrativas e adicionalmente ilustrada com exemplos, os especialistas na técnica podem, após leitura da descrição e exemplos, apreciar variações que poderiam ser feitas que não se afastam do espírito e âmbito da invenção como definida pelas reivindicações que se seguem.

Lisboa, 6 de Janeiro de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de hemi-cálcio de atorvastatina ou um seu solvato compreendendo:

a) proporcionar um derivado éster de atorvastatina de fórmula (1);



em que R_1 é um grupo alquilo C_1-C_4 , e

b) converter o derivado éster de atorvastatina no hemi-cálcio de atorvastatina com hidróxido de cálcio.

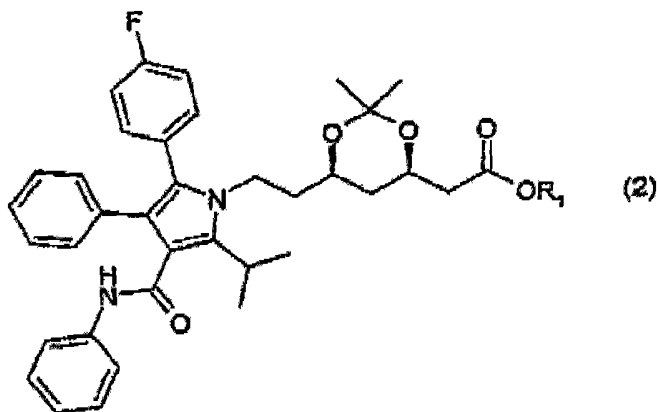
2. Processo da reivindicação 1, em que o derivado éster de atorvastatina é proporcionado como um soluto num álcool C_1-C_4 de fórmula R_2-OH , em que R_2 é um grupo alquilo C_1-C_4 seleccionado independentemente de R_1 .

3. Processo da reivindicação 1 ou reivindicação 2 compreendendo ainda a recuperação do hemi-cálcio de atorvastatina substancialmente livre de derivados éster de atorvastatina.

4. Processo da reivindicação 2 ou reivindicação 3, em que a conversão compreende a adição de derivado éster de atorvastatina de fórmula (1) a um solvente misto compreendendo um álcool C₁-C₄ e água.
5. Processo de qualquer reivindicação anterior, em que são utilizados 1 a 6 equivalentes, de um modo preferido, desde 1 a 2 equivalentes de hidróxido de Cálcio relativamente ao derivado éster de atorvastatina.
6. Processo da reivindicação 4, em que o solvente misto compreende 5% a 20% de água em álcool C₁-C₄ e o hidróxido de cálcio está num excesso molar superior a 0,75 e inferior a 6 equivalentes molares relativamente ao derivado éster de atorvastatina.
7. Processo da reivindicação 4 ou 5, em que são adicionados desde 10 mmole a 1 mole de derivado éster de atorvastatina por litro de solvente misto.
8. Processo de quaisquer das reivindicações 4 a 7, em que a conversão compreende ainda a adição de um agente de transferência de fase ao solvente misto.
9. Processo da reivindicação 8, em que o agente de transferência de fase é seleccionado do grupo consistindo de brometo de tetra-n-butilamónio, cloreto de benziltriethylamónio, cloreto de tetra-n-butilamónio, brometo de tetra-n-butilamónio, iodeto de tetra-n-butilamónio, cloreto de tetra-etilamónio, cloreto de benziltributilamónio, brometo de benziltributilamónio,

brometo de benziltriethylamônio, cloreto de tetrametilamônio e polietilenoglicol.

10. Processo para a preparação de hemi-cálcio de atorvastatina ou um seu solvato de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o derivado éster de atorvastatina de fórmula (1) é preparado por reacção de um dioxano de fórmula (2):



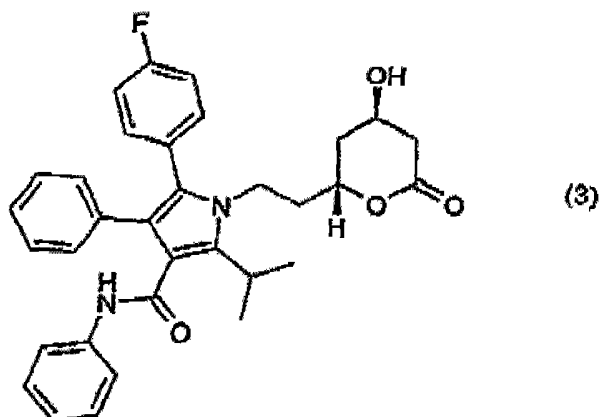
com um catalisador ácido numa mistura de água e um álcool C_1-C_4 de fórmula R_2-OH , em que R_2 é um grupo alquilo C_1-C_4 .

11. Processo da reivindicação 10 compreendendo ainda a evaporação da acetona libertada pela conversão do dioxano de fórmula (2) no derivado éster de atorvastatina de fórmula (1).
12. Processo da reivindicação 11, em que a acetona é evaporada sob pressão reduzida.
13. Processo da reivindicação 1 ou reivindicação 10, em que o hidróxido de cálcio está num excesso molar de hidróxido de

cálcio relativamente ao derivado éster de atorvastatina de fórmula (1) ou relativamente ao dioxano de fórmula (2).

14. Processo da reivindicação 13, em que o excesso molar é superior a 0,75 e inferior a 6 equivalentes molares relativamente ao derivado éster de atorvastatina de fórmula (1).
15. Processo da reivindicação 13, em que o excesso molar é desde 1,5 a 6 equivalentes molares relativamente ao dioxano de fórmula (2).
16. Processo de quaisquer das reivindicações 13 a 15, em que a porção em excesso de hidróxido de cálcio é filtrada a partir da solução antes da recuperação do hemi-cálcio de atorvastatina ou do seu solvato.
17. Processo de qualquer reivindicação anterior, em que o hemi-cálcio de atorvastatina ou o seu solvato é recuperado por precipitação e remoção do álcool C₁-C₄ e quaisquer substâncias dissolvidas.
18. Processo da reivindicação 17, em que o hemi-cálcio de atorvastatina é obrigado a precipitar por adição lenta de água.
19. Processo de qualquer reivindicação anterior, em que o derivado éster de atorvastatina de fórmula (1) é proporcionado numa mistura com um segundo derivado éster de atorvastatina de fórmula (1).

20. Processo de qualquer reivindicação anterior, em que o derivado éster de atorvastatina de fórmula (1) é proporcionado numa mistura com lactona de atorvastatina de fórmula (3):



21. Processo da reivindicação 1, em que o derivado éster de atorvastatina de fórmula (1) é proporcionado numa mistura que compreende adicionalmente ácido livre de atorvastatina numa quantidade menor que 10% relativamente ao derivado éster de atorvastatina de fórmula (1) e é convertido no hemi-cálcio de atorvastatina com hidróxido de cálcio.

22. Processo para a preparação de hemi-cálcio de atorvastatina de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 9 compreendendo os passos de;

a) misturar um éster de atorvastatina de fórmula (1), um agente de transferência de fase e desde 0,75 a 6 equivalentes de hidróxido de cálcio relativamente ao derivado éster de atorvastatina num solvente misto compreendendo 5% a 20% de água num álcool $C_1 - C_4$,

b) aquecer a desde 50 °C a 70 °C durante um período de tempo suficiente para hidrolisar o derivado éster de atorvastatina,

c) filtrar a mistura para remover o excesso de hidróxido de cálcio,

d) adicionar a água ao filtrado para precipitar hemi-cálcio de atorvastatina, e

e) separar o hemi-cálcio de atorvastatina do filtrado.

Lisboa, 6 de Janeiro de 2009

RESUMO

**"HIDRÓLISE DE ÉSTERES DE ÁCIDOS R(R*,R*)-2-(4-FLUOROFENIL)-
BETA, DELTA-DI-HIDROXI-5-(1-METILETIL)-3-FENIL-4-[(FENILAMINO)-
CARBONIL]-1H-PIRROLE-1-HEPTANÓICO COM HIDRÓXIDO DE CÁLCIO"**

A presente invenção proporciona um processo para a preparação de hemi-cálcio de atorvastatina a partir de um derivado éster de atorvastatina com hidróxido de cálcio. O processo é incorporado convenientemente num processo para preparar hemi-cálcio de atorvastatina a partir de uma acetona protegida, de um composto precursor do ácido β - δ -di-hidroxi-heptanóico protegido por éster, por um primeiro passo de hidrólise ácida seguida por hidrólise básica com hidróxido de cálcio. O último processo pode ser realizado como um processo de um-vaso.