



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 009**

51 Int. Cl.:
C07D 239/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03784274 .7**

96 Fecha de presentación : **07.08.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1539711**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2005**

54 Título: **Procedimiento para preparar la sal de calcio de rosuvastatina.**

30 Prioridad: **13.08.2002 GB 0218781**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.06.2011

73 Titular/es: **AstraZeneca UK Limited**
2 Kingdom Street
London W2 6BD, GB

72 Inventor/es: **Horbury, John y**
Taylor, Nigel, Philip

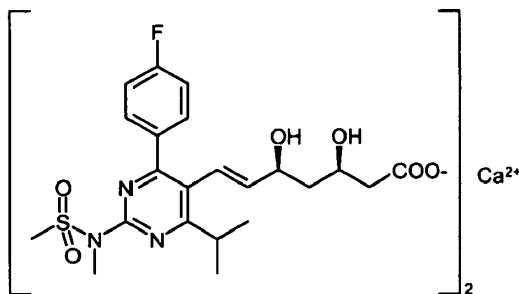
74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 361 009 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

- 5 Esta invención se refiere a mejoras en un procedimiento químico, particularmente un procedimiento químico para la fabricación de la sal de calcio el ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (ilustrado a continuación), que es útil para la producción de un producto farmacéutico útil en el tratamiento de, entre otros, la hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y aterosclerosis.



- 10 El compuesto ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (de ahora en adelante referido como el 'Agente') y su sal sódica y cálcica se describen en la Patente Europea 0521471. Esta patente describe también un procedimiento para la síntesis de la sal de calcio del Agente, cuya etapa final es la conversión de la sal sódica del Agente en la sal cálcica. La sal de calcio así formada luego se recupera y se seca y puede tratarse después según se requiera.

- 15 Esta conversión de la sal sódica en la sal cálcica, seguida de la recogida y secado se describe también en nuestra Solicitud de Patente Internacional WO 00/49014.

- 20 El procedimiento como se describe en ambos documentos anteriores comprende la adición gota a gota de una disolución acuosa de cloruro de calcio a una disolución acuosa de la sal sódica a 20°C, la agitación de la mezcla resultante durante, por ejemplo, 45 minutos y después el aislamiento del producto precipitado por filtración. El producto filtrado se lava y se seca a presión reducida a 40°C. El lavado eficiente del producto es esencial para asegurar la eliminación del cloruro de sodio producido como subproducto de la reacción. A continuación se requiere filtración y secado para proporcionar un producto final adecuado para uso como un producto farmacéutico.

- 25 La precipitación a 20°C según el procedimiento descrito en estas solicitudes produce un producto que tiene una forma física tal que es difícil y lento (es decir, ineficiente) de filtrar, y retiene una cantidad sustancial de agua después de la filtración. Esto necesita un secado extensivo para obtener un producto final adecuado para uso como producto farmacéutico. A pesar de que es manejable a pequeña escala (laboratorio) o media escala, a escala industrial manejar un producto que requiere tal tratamiento es muy problemático y es indeseable en términos de rendimiento de fabricación y, potencialmente, calidad del producto.

- 30 Hemos descubierto una mejora sorprendente del procedimiento de fabricación de la sal de calcio, lo que da como resultado una eficacia mejorada de la filtración del producto durante el procedimiento de aislamiento.

- 35 En general, la referencia a una eficacia mejorada de la filtración se refiere a alcanzar la eliminación de más disolvente, tal como agua, del producto durante la filtración y opcionalmente a que la filtración es más rápida. Se apreciará que en general un producto que se aísla con contenido bajo de disolvente (tal como agua) requiere menos tiempo de secado después del aislamiento que uno con una mayor contenido de disolvente para alcanzar el mismo punto final global. También se apreciará que las ventajas asociadas con la filtración eficaz durante el aislamiento inicial del producto también se aplicarán a las filtraciones realizadas como parte de cualquier procedimiento de lavado posterior.

- 40 Por lo tanto, se apreciará que el procedimiento de la presente invención da como resultado ventajas significativas de fabricación, por ejemplo rendimiento aumentado de fabricación.

- 45 De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la fabricación de la sal del calcio del ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende mezclar una disolución acuosa o sustancialmente acuosa de cloruro de calcio con una disolución acuosa o sustancialmente acuosa de una

sal soluble en agua del ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, en el que la disolución de cloruro de calcio se añade a la disolución de una sal soluble en agua del ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, a una temperatura de 30-45°C.

- 5 Las sales solubles en agua adecuadas pueden ser sales metálicas, por ejemplo una sal de metal alcalino, tal como sodio, litio o potasio; o una sal de amonio o una sal orgánica aminada tal como metilamina o la sal TRIS (tris(hidroximetil)aminometano). Las sales preferidas son la sal de sodio, potasio y amonio. Las sales preferidas adicionales con las sales de amonio, metilamina y TRIS. Una sal adicional preferida es la sal TRIS. La sal de sodio es la más preferida.
- 10 Para evitar cualquier duda, la disolución de la sal soluble en agua se puede producir mediante disolución de una forma sólida de la sal en agua. Alternativamente la disolución de la sal soluble en agua puede generarse a partir de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico o uno de sus derivados adecuados, por ejemplo como una forma de sal alternativa. Por ejemplo, cuando la sal soluble en agua es la sal sódica, se puede generar por tratamiento de una sal alternativa (en forma sólida o como una suspensión o una disolución en agua) tal como una sal aminada (por ejemplo una sal de amonio o metilamina) con una base sódica, por ejemplo carbonato de sodio o hidróxido de sodio, preferiblemente hidróxido de sodio. Convenientemente, la base sódica es una disolución en agua. De forma similar, se podrían usar otras bases tales como otras bases de metales alcalinos para generar disoluciones de otras sales solubles en agua.
- 15
- 20 En general, la disolución de cloruro de calcio será una disolución acuosa o sustancialmente acuosa. En general, la disolución de la sal soluble en agua será una disolución acuosa o sustancialmente acuosa. Por disolución sustancialmente acuosa en la presente memoria se quiere dar a entender una disolución en agua que pueden contener también pequeñas cantidades de compuestos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo que proceden de la eliminación incompleta de disolvente después de la etapa previa de fabricación. Deberá entenderse que la presencia de pequeñas cantidades de impurezas orgánicas o inorgánicas puede requerir ajustes de las condiciones de procedimiento como se describe en la presente memoria (por ejemplo temperatura) para obtener un producto que se pueda filtrar de forma eficaz, pero que tales ajustes no requerirían experimentación indebida por parte del experto en la materia.
- 25
- 30 En general, los parámetros de procedimiento que son características de la presente invención comprenden la temperatura a la que las dos disoluciones se adicionan juntas y opcionalmente el periodo de tiempo durante el que se mezclan las dos disoluciones.

En general, la mezcla de las dos disoluciones se consigue por adición de la disolución de cloruro de calcio a la disolución de la sal soluble en agua del Agente. En general, la adición de la disolución de cloruro de calcio se realiza durante un periodo de tiempo, de aquí en adelante denominado como 'tiempo de adición'.
- 35 Después de completarse la adición de la disolución de cloruro de calcio, la mezcla generalmente se agita durante un periodo de tiempo de aquí en adelante referido como 'tiempo de espera'. La referencia anteriormente en la presente memoria a mezclar la disolución de cloruro de calcio con la disolución de la sal soluble en agua durante un periodo de tiempo debe entenderse que se refiere a mezclar estas disoluciones para la combinación del tiempo de adición y el tiempo de espera.
- 40 La adición se realiza a una temperatura (a continuación en la presente memoria referida como 'la temperatura de adición') de entre 30 y aproximadamente 45°C, preferiblemente entre 32 y 43°C, más preferiblemente entre 35 y 42°C, y lo más preferiblemente a aproximadamente 40°C. En otra realización, la temperatura de adición es entre 30 y 43°C, convenientemente entre 30 y 40°C.
- 45 La disolución de cloruro de calcio se puede calentar antes de añadirse a la disolución de la sal soluble en agua, sin embargo deberá entenderse que tal calentamiento no debería dar como resultado que la temperatura de adición se eleve por encima de 45°C, y preferiblemente no por encima de 40°C. Deberá entenderse que la temperatura de adición se refiere a la temperatura de la disolución de la sal soluble en agua.

En una realización de la invención el tiempo de adición es 5 a 60 minutos, en particular 15-30 minutos.
- 50 En una realización, el tiempo de mantenimiento es de al menos 10 minutos. En otra realización, el tiempo de mantenimiento es de al menos 15 minutos. En otra realización, el tiempo de mantenimiento es de al menos 30 minutos. Es conveniente agitar la mezcla durante el tiempo de espera a aproximadamente la temperatura de adición.
- 55 En particular, el cloruro de calcio se añade a una temperatura de entre 32 y 43°C durante un periodo de 15 a 30 minutos, la mezcla se mantiene a una temperatura de entre 32 y 43°C durante un periodo de al menos 15 minutos, después el producto se aísla por filtración y después se seca.

En particular, el cloruro de calcio se añade a una temperatura de entre 32 y 43°C durante un periodo de 15 a 30 minutos, la mezcla se mantiene a una temperatura de entre 32 y 43°C durante un periodo de al menos 30 minutos, después el producto se aísla por filtración y después se seca.

- 5 En particular, la temperatura de adición es de 32 a 43°C y el tiempo de espera es de al menos 30 minutos. En otro aspecto, la temperatura de adición es de 32 a 43°C y el tiempo de espera es de al menos 15 minutos.

En un aspecto adicional de la invención, la temperatura de adición es de 32 a 43°C. En un aspecto adicional la temperatura es aproximadamente 40°C.

En un aspecto adicional de la invención, el tiempo de adición es de 15 a 30 minutos.

- 10 En un aspecto adicional de la invención, el tiempo de espera es al menos de 15 minutos.

- 15 Como se ha mencionado previamente, el procedimiento de la invención da como resultado un procedimiento de filtración más eficaz, de forma tal que el producto sólido aislado en el filtro tiene un contenido de agua reducido (y por ello mayor 'resistencia de pulpa') que el producto equivalente obtenido después de precipitación a 20°C. Típicamente, las resistencias de pulpa obtenidas con el procedimiento de la presente invención serán mayores que 45% p/p. Como consecuencia de una resistencia de pulpa aumentada, la etapa de secado final después de la eliminación del filtro puede ser de menor duración y por ello se puede aumentar el rendimiento.

- 20 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico durante 5 a 60 minutos a una temperatura de 30 a 45°C, manteniendo la mezcla a una temperatura de 30 a 45°C durante al menos 10 minutos, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante.

- 25 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico durante 15 a 30 minutos a una temperatura de 32 a 43°C, manteniendo la mezcla a una temperatura de 32 a 43°C durante al menos 15 minutos, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante.

- 35 En un aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico a una temperatura de 30 a 45°C, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante.

- 40 En un aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico a una temperatura de 32 a 43°C, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante.

- 45 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico durante 5 a 60 minutos a una temperatura de 30 a 45°C, mantener la mezcla a una temperatura de 30 a 45°C durante al menos 10 minutos, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una resistencia de pulpa de más de aproximadamente 45%p/p, tal como aproximadamente 50%p/p, o aproximadamente 55%p/p, o aproximadamente 60%p/p, o aproximadamente 65%p/p, o aproximadamente 70%p/p, o aproximadamente 75%p/p, o aproximadamente 80%p/p, o aproximadamente 85%p/p, o aproximadamente 90%p/p, o aproximadamente 95%p/p.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico durante 15 a 30 minutos a una temperatura de 32 a 43°C, mantener la mezcla a una temperatura de 32 a 43°C durante al menos 15 minutos, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una resistencia de pulpa de más de aproximadamente 45%p/p, tal como aproximadamente 50%p/p, o aproximadamente 55%p/p, o aproximadamente 60%p/p, o aproximadamente 65%p/p, o aproximadamente 70%p/p, o aproximadamente 75%p/p, o aproximadamente 80%p/p, o aproximadamente 85%p/p, o aproximadamente 90%p/p, o aproximadamente 95%p/p.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico a una temperatura de 30 a 45°C, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una resistencia de pulpa de más de aproximadamente 45%p/p, tal como aproximadamente 50%p/p, o aproximadamente 55%p/p, o aproximadamente 60%p/p, o aproximadamente 65%p/p, o aproximadamente 70%p/p, o aproximadamente 75%p/p, o aproximadamente 80%p/p, o aproximadamente 85%p/p, o aproximadamente 90%p/p, o aproximadamente 95%p/p.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico a una temperatura de 32 a 43°C, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una resistencia de pulpa de más de aproximadamente 45%p/p, tal como aproximadamente 50%p/p, o aproximadamente 55%p/p, o aproximadamente 60%p/p, o aproximadamente 65%p/p, o aproximadamente 70%p/p, o aproximadamente 75%p/p, o aproximadamente 80%p/p, o aproximadamente 85%p/p, o aproximadamente 90%p/p, o aproximadamente 95%p/p.

Otro aspecto de la invención proporciona un producto obtenido por el procedimiento de la presente invención.

Se entenderá que el término 'resistencia de pulpa' se define como el %p/p del compuesto del producto en el producto sólido aislado (estando comprendido el resto sustancialmente de agua).

Las condiciones adecuadas para aislar el producto incluyen un filtro de presión o centrífugo. El producto se puede secar en un filtro de presión o centrífugo bajo flujo de nitrógeno o a vacío o descargado del equipamiento de aislamiento en un secador de cono, por ejemplo, y secado a vacío.

La eficacia mejorada de filtración observada, como se describe anteriormente en la presente memoria, que se alcanza con el procedimiento de la invención, da como resultado en todo o en parte un producto sólido obtenido que posee diferente forma física que la que se consigue con el procedimiento descrito en la técnica anterior. Esta forma física diferente se proporciona como un aspecto adicional de la invención. Se debe entender que el producto sólido obtenido tanto mediante el procedimiento inventivo como mediante el procedimiento de la técnica anterior tal como se describe, es amorfo y por ello cualquier diferencia en la forma física que surja del procedimiento inventivo no es debida a la cristalinidad.

La diferente forma física se manifiesta por un tamaño de partícula aumentado del producto procedente del procedimiento inventivo. El tamaño de partícula se puede ilustrar por ejemplo midiendo la superficie específica del sólido, mediante cualquier método conocido en la técnica. La superficie específica del producto obtenido a partir del procedimiento de la invención es generalmente menor que aproximadamente 1 m²/g (medido por la técnica de Fisher, véase por ejemplo Gooden, Ernest L y Smith Charles M, Ind Eng Chem, Anal Ed. 12, 479-482 (1940), y Corman P.C., J.Soc. Chem. Ind, 57, 225-239). En contraste, la superficie específica del producto obtenido a partir del procedimiento de la técnica anterior (a temperaturas más bajas, por ejemplo 20°C) es generalmente mayor que o igual a aproximadamente 2 m²/g. Se apreciará que la generación de material de superficie específica menor dará como resultado generalmente un producto de mayor resistencia de pulpa después de un tiempo de filtración dado. Alternativamente, con el material de menor superficie específica, los tiempos de filtración que se necesitan para alcanzar una resistencia de pulpa dada son generalmente menores. Generalmente,

con el procedimiento de la invención, se puede alcanzar una resistencia de pulpa de al menos 50% en un máximo de 15 minutos de filtración a escala de laboratorio.

- 5 En un aspecto la superficie específica (SSA) medida por la técnica de Fisher es menor que 1 m²/g. En otro aspecto la SSA es menor que 0,9 m²/g. En otro aspecto la SSA es menor que 0,8 m²/g. En otro aspecto la SSA es menor que 0,7 m²/g. En otro aspecto la SSA es menor que 0,6 m²/g. En otro aspecto la SSA es menor que 0,5 m²/g. En otro aspecto la SSA es menor que 0,4 m²/g. En otro aspecto la SSA es menor que 0,3 m²/g.

- 10 Se apreciará que el tamaño de partícula aumentado del producto obtenido del procedimiento de la invención puede dar también como resultado propiedades ventajosas en el material obtenido después de la filtración, lavado opcional y secado. Por ejemplo, cuando el tamaño de partícula aumenta, el material filtrado, seco puede fluir más fácilmente y/o ser más fácil de moler y/o ser más fácil de formular (por ejemplo por compresión en una formulación de comprimidos mediante cualquier método conocido en la técnica).

- 15 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico a una temperatura de 30 a 45°C, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una superficie específica de menos de 1 m²/g (medida por la técnica de Fisher).

- 20 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico a una temperatura de 30 a 45°C, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una superficie específica de menos de 0,8 m²/g (medida por la técnica de Fisher).

- 25 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico a una temperatura de 30 a 45°C, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una superficie específica de menos de 0,6 m²/g (medida por la técnica de Fisher).

- 30 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico a una temperatura de 30 a 45°C, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una superficie específica de menos de 0,5 m²/g (medida por la técnica de Fisher).

- 35 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico a una temperatura de 30 a 45°C, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una superficie específica de menos de 0,4 m²/g (medida por la técnica de Fisher).

- 40 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico a una temperatura de 32 a 43°C, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una superficie específica de menos de 1 m²/g (medida por la técnica de Fisher).

55 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-

una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico a una temperatura de aproximadamente 40°C, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una superficie específica de menos de 0,4 m²/g (medida por la técnica de Fisher).

- 5 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico durante de 5 a 60 minutos a una temperatura de 30 a 45°C, mantener la mezcla a una temperatura de 30 a 45°C durante al menos 10 minutos, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una superficie específica de menos de 1 m²/g (medida por la técnica de Fisher).

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico durante de 5 a 60 minutos a una temperatura de 30 a 45°C, mantener la mezcla a una temperatura de 30 a 45°C durante al menos 10 minutos, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una superficie específica de menos de 0,8 m²/g (medida por la técnica de Fisher).

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico durante de 5 a 60 minutos a una temperatura de 30 a 45°C, mantener la mezcla a una temperatura de 30 a 45°C durante al menos 10 minutos, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una superficie específica de menos de 0,6 m²/g (medida por la técnica de Fisher).

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico durante de 5 a 60 minutos a una temperatura de 30 a 45°C, mantener la mezcla a una temperatura de 30 a 45°C durante al menos 10 minutos, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una superficie específica de menos de 0.5 m²/g (medida por la técnica de Fisher).

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico durante de 5 a 60 minutos a una temperatura de 30 a 45°C, mantener la mezcla a una temperatura de 30 a 45°C durante al menos 10 minutos, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una superficie específica de menos de 0,4 m²/g (medida por la técnica de Fisher).

45 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico durante de 15 a 30 minutos a
50 una temperatura de 32 a 43°C, mantener la mezcla a una temperatura de 32 a 43°C durante al menos 15 minutos, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una superficie específica de menos de 1 m²/g (medida por la técnica de Fisher).

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico durante de 15 a 30 minutos a una temperatura de 32 a 43°C, mantener la mezcla a una temperatura de 32 a 43°C durante al menos 15

minutos, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una superficie específica de menos de 0,8 m²/g (medida por la técnica de Fisher).

5 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico durante de 15 a 30 minutos a una temperatura de 32 a 43°C, mantener la mezcla a una temperatura de 32 a 43°C durante al menos 15 minutos, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una superficie específica de menos de 0,6 m²/g (medida por la técnica de Fisher).

10 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico durante de 15 a 30 minutos a una temperatura de 32 a 43°C, mantener la mezcla a una temperatura de 32 a 43°C durante al menos 15 minutos, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una superficie específica de menos de 0,5 m²/g (medida por la técnica de Fisher).

20 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para la fabricación de la sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico durante de 15 a 30 minutos a una temperatura de 32 a 43°C, mantener la mezcla a una temperatura de 32 a 43°C durante al menos 15 minutos, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante para proporcionar un producto con una superficie específica de menos de 0,4 m²/g (medida por la técnica de Fisher).

25 Un aspecto preferido de la presente invención proporciona un procedimiento que comprende mezclar una disolución de cloruro de calcio con una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico tal que la temperatura de adición, tiempo de adición y tiempo de espera se ajustan para dar un producto con una superficie específica tal que se optimiza el aislamiento del producto. Mediante aislamiento del producto queremos decir filtrado, opcionalmente lavado y secado del producto.

30 El producto obtenible mediante el procedimiento de la invención se puede administrar a un animal de sangre caliente, en particular a un ser humano, que lo necesite para el tratamiento de una enfermedad en la que está implicada la HMG-CoA reductasa, en forma de una composición farmacéutica convencional. Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un producto obtenible mediante el procedimiento de la invención como se describe anteriormente mezclado con un diluyente o vehículo aceptable farmacéuticamente. En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un producto obtenido mediante el procedimiento de la invención como se describe anteriormente mezclado con un diluyente o vehículo aceptable farmacéuticamente. Los diluyentes o vehículos adecuado aceptables farmacéuticamente se describen en nuestras solicitudes de patente WO 01/60804 y WO 01/54668.

La invención está ilustrada adicionalmente, pero no limitada, por los Ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

Preparación partiendo de la sal de metilamina

45 Los experimentos que generaron los datos presentados a continuación se realizaron como se indica. Se mezclaron juntos la sal de metilamina del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, una disolución de hidróxido de sodio 2M (0,93 equivalentes mol) y agua, se evaporó la disolución a bajo volumen a vacío a <40°C para eliminar la metilamina y después se reconstituyó con agua para dar una concentración de la sal sódica 0,2M. Se extrajeron alícuotas de las disoluciones madre y se precipitó la sal de calcio mediante adición gota a gota de una disolución de cloruro de calcio (0,6 eq mol de una disolución acuosa 0,7M) usando las condiciones (temperatura, tiempo de adición, tiempo de espera y velocidad de agitación) según el diseño experimental descrito anteriormente. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a 20°C, se filtró, se

lavó con tres porciones de agua y se eliminó el líquido durante un tiempo estándar antes de medir la resistencia de pulpa del material aislado.

DATOS

- 5 Los datos presentados a continuación ilustran la mejora de la resistencia de pulpa asociada con la temperatura, tiempo de adición y tiempo de espera. Los datos se generaron durante los experimentos realizados como parte de un diseño experimental factorial usando esencialmente el procedimiento descrito anteriormente.

Experimento ID #	NaOH (eq)	Agitación (rpm)	Temp (°C)	Tiempo de adición (min)	Tiempo de espera (min)	Resistencia de Pulpa (%p/p)
1	0,99	550	32	15	10	41,4%
2	0,93	550	40	15	10	55,9%
3	0,96	400	36	6	10	42,7%
4	0,99	550	40	0	10	48,7%
5	0,99	550	40	15	30	62,9%
6	0,96	400	36	6	10	42,4%
7	0,93	250	32	0	30	40,5%
8	0,99	250	32	15	30	39,5%
9	0,96	400	36	6	10	43,3%
10	0,99	250	40	15	10	53,9%
11	0,93	550	32	0	10	34,8%
12	0,93	250	40	0	10	53,9%
13	0,93	550	32	15	30	51,6%
14	0,99	250	40	0	30	60,7%
15	0,93	250	32	15	10	42,9%
16	0,93	250	40	15	30	62,0%
17	0,99	550	32	0	30	37,0%
18	0,99	250	32	0	10	29,1 %
19	0,96	400	36	6	10	42,9%
20	0,93	550	40	0	30	64,6%

Ejemplo 2**Preparación partiendo de la sal de metilamina a 40°C**

Se añadió hidróxido de sodio (disolución acuosa al 8% p/p; 13,6 ml) a una mezcla agita de la sal de metilamonio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (15,0g) en agua (117ml, purificada). Se añadió agua (2ml, purificada) como un lavado en línea antes de eliminar la metilamina mediante destilación a vacío (temperatura máxima del lote 40°C). Se añadió agua (45 ml, purificad) y se realizó otra destilación a vacío (temperatura máxima del lote 40°C). Se añadió de nuevo agua (55ml, purificada) a la mezcla antes de la filtración a través de una almohadilla de fibra de vidrio. Se añadió agua purificada para hacer volver el volumen total al volumen inicial antes de las destilaciones. Una disolución de cloruro de calcio dihidratado (2,58g) en agua (25 ml, purificada) se añadió gota a gota durante 20 minutos a 40°C. La mezcla se mantuvo a 40°C durante 15 minutos, se enfrió a 20°C durante una hora y después se agito a 20°C antes de aislamiento por filtración. El sólido se lavó tres veces con agua (45 ml, purificada) y se secó con nitrógeno a vacío a temperatura ambiente para dar la sal de calcio no cristalina del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico.

15 Preparación partiendo de la sal de metilamina a 20°C

Se añadió hidróxido de sodio (disolución acuosa al 8% p/p; 13,6 ml) a una mezcla agita de la sal de metilamonio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (15,0g) en agua (117ml, purificada). Se añadió agua (2ml, purificada) como un lavado en línea antes de eliminar la metilamina mediante destilación a vacío (temperatura máxima del lote 40°C). Se añadió agua (45 ml, purificad) y se realizó otra destilación a vacío (temperatura máxima del lote 40°C). Se añadió de nuevo agua (55ml, purificada) a la mezcla antes de la filtración a través de una almohadilla de fibra de vidrio. Se añadió agua purificada para hacer volver el volumen total al volumen inicial antes de las destilaciones. Una disolución de cloruro de calcio dihidratado (2,58g) en agua (25 ml, purificada) se añadió gota a gota durante 20 minutos a 20°C. La mezcla se agitó durante dos horas antes del aislamiento por filtración. El sólido se lavó tres veces con agua (45 ml, purificada) y se secó con nitrógeno a vacío a temperatura ambiente para dar la sal de calcio no cristalina del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico.

La sal de metilamina usada como material de partida para los Ejemplos 1 y 2 se puede preparar como se describe en los documentos WO 00/49104.

30 Resistencias de Pulpa comparativas

La resistencia de pulpa de la muestra preparada a 40°C después de 15 minutos de filtración era 80%. La resistencia de pulpa de la muestra preparada a 20°C después de 15 minutos de filtración era 14%.

Ejemplo 3**Preparación partiendo de la sal de amonio a 40°C**

Se añadió hidróxido de sodio (disolución acuosa al 8% p/p; 10,9 ml) a la mezcla agitada de la sal de amonio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (11,7 g) en agua desgasificada (94 ml) a 20°C y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una disolución. La mezcla de reacción se concentró a vacío a <40°C para eliminar amonio, se añadió suficiente agua para hacer volver el volumen total al volumen inicial y la mezcla de reacción se agitó a 40°C. Una disolución de cloruro de calcio dihidratado (2,1g) en agua (20 ml) se añadió gota a gota durante 20 minutos a aproximadamente 40°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos, se dejó que se enfriase a 20°C durante 60 minutos, se mantuvo a esta temperatura durante otros 60 minutos y se filtró el sólido resultante. El sólido se lavó con agua (100 ml) y se secó con un flujo de nitrógeno para dar la sal de calcio no cristalina del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico.

Preparación partiendo de la sal de amonio a 20°C

- Se añadió hidróxido de sodio (disolución acuosa al 8% p/p; 10,9 ml) a la mezcla agitada de la sal de amonio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (11,7 g) en agua desgasificada (94 ml) a 20°C y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una disolución. La mezcla de reacción se concentró a vacío a <40°C para eliminar amonio, se añadió suficiente agua para hacer volver el volumen total al volumen inicial y la mezcla de reacción se ajustó a 20°C. Una disolución de cloruro de calcio dihidratado (2,1g) en agua (20 ml) se añadió gota a gota durante 20 minutos a aproximadamente 20°C. Se agitó la mezcla durante 1,5 h y se filtró el sólido resultante. El sólido se lavó con agua (100 ml) y se secó con un flujo de nitrógeno para dar la sal de calcio no cristalina del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico.

Preparación de la sal de amonio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico

- Se añadió ácido clorhídrico (35 ml, 0,02M) a una disolución de (6-[2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]vinil] (4R,6S)-2,2-dimetil[1,3]dioxan-4-il)acetato de terc-butilo (preparada como se describe en el documento WO 00/49014) (20,0g, 34,6 mMol) en acetonitrilo (140 ml) a 35°C durante 100 min y se mantuvo a esta temperatura hasta que la reacción fue completa. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C, después se añadió una disolución de hidróxido de sodio (1M, 38ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (100ml) y se eliminó el acetonitrilo a vacío a aproximadamente 40°C; Este procedimiento se repitió en caso necesario hasta que se hubo eliminado todo el acetonitrilo. La mezcla se filtró, se añadió acetato de n-butilo (250ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. El pH se ajustó a aproximadamente pH 3,2 con ácido clorhídrico (1M, aproximadamente 38g), la mezcla se agitó durante aproximadamente 15 minutos y se eliminó la fase acuosa inferior. Se añadió más acetato de n-butilo (250ml) a la fase orgánica y se enfrió de nuevo la disolución a 0°C antes de añadir una disolución de amonio en metanol (7N, 7,5ml). La mezcla resultante se enfrió a 30°C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos después de comienzo de la cristalización, después se enfrió a 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante otras 2 horas. El sólido se filtró, se lavó con acetato de n-butilo y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (14,8 g, 86%).

Resistencias de Pulpa comparativas

- La resistencia de pulpa del producto filtrado se midió después de 5 minutos de filtración. La muestra preparada a partir de la sal de amonio a 40°C tenía una resistencia de pulpa de 75%. La muestra preparada a partir de la sal de amonio a 20°C tenía una resistencia de pulpa de 45%.

Ejemplo 4**Preparación partiendo de la sal TRIS a 40°C**

- La sal TRIS del ácido (E)-7-[4-(4-Fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (17,7 g) se disolvió en agua desgasificada (120 ml) a 20°C, después la disolución se calentó a 40°C. Una disolución de cloruro de calcio dihidratado (2,6g) en agua (25 ml) se añadió gota a gota durante 20 minutos a aproximadamente 40°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos, se dejó que se enfriase a 20°C durante 60 minutos, se mantuvo a esta temperatura durante otros 60 minutos y se filtró el sólido resultante. El sólido se lavó con agua (140 ml) y se secó con un flujo de nitrógeno para dar la sal de calcio no cristalina del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico.

Preparación partiendo de la sal TRIS a 20°C

- La sal TRIS del ácido (E)-7-[4-(4-Fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (17,7 g) se disolvió en agua desgasificada (120 ml) a 20°C. Una disolución de cloruro de calcio dihidratado (2,6g) en agua (25 ml) se añadió gota a gota durante 20 minutos a aproximadamente 20°C. Se agitó la mezcla durante 60 minutos y se filtró el sólido resultante. El sólido se lavó con agua (140 ml) y se secó con un flujo de nitrógeno para dar la sal de calcio no cristalina del ácido

(E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico.

Preparación de la sal TRIS

- 5 La sal de tris(hidroximetil)metilamonio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (sal TRIS) se puede preparar como se describe en el documento WO 01/60804.

Resistencias de Pulpa comparativas

- 10 La resistencia de pulpa del producto filtrado se midió después de 5 minutos de filtración. La muestra preparada a partir de la sal TRIS a 40°C tenía una resistencia de pulpa de 82%. La muestra preparada a partir de la sal TRIS a 20°C tenía una resistencia de pulpa de 36%.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un procedimiento mejorado para la fabricación de la sal del calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, procedimiento que comprende mezclar una disolución acuosa o sustancialmente acuosa de una sal soluble en agua del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, en el que la disolución de cloruro de calcio se añade a la disolución de una sal soluble en agua del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, a una temperatura de 30-45°C.
- 10 **2.** Un procedimiento según la reivindicación 1 en donde la temperatura es 32 - 43°C.
- 15 **3.** Un procedimiento según la reivindicación 1 que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico durante de 5 a 60 minutos a una temperatura de 30 a 45°C, mantener la mezcla a una temperatura de 30 a 45°C durante al menos 10 minutos, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante.
- 20 **4.** Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende la adición de una disolución de cloruro de calcio a una disolución de una sal soluble en agua de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico durante de 15 a 30 minutos a una temperatura de 32 a 43°C, mantener la mezcla a una temperatura de 32 a 43°C durante al menos 15 minutos, filtrar, opcionalmente lavar y secar el producto resultante.
- 25 **5.** Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el producto resultante tiene una superficie específica menor que o igual a 1 m²/g (medida por la técnica de Fisher).
- 6.** Un procedimiento según la reivindicación 3 ó 4 en donde el producto resultante tiene una superficie específica menor que o igual a 0,5 m²/g (medida por la técnica de Fisher).
- 30 **7.** Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el producto resultante tiene una resistencia de pulpa de más de aproximadamente 45%p/p.
- 8.** Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el producto resultante tiene una resistencia de pulpa de más de aproximadamente 70%p/p.
- 35 **9.** Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la sal soluble en agua del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico es una sal de metal alcalino, una sal de amonio, una sal de metilamina o una sal de tris(hidroximetil)aminometano (TRIS).
- 10.** Un procedimiento según la reivindicación 9 en donde la sal soluble en agua del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico es la sal sódica.
- 11.** Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde la disolución de la sal soluble en agua se genera a partir del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico o una sal del mismo.
- 40 **12.** Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que la sal soluble en agua es la sal sódica.
- 13.** Un procedimiento según la reivindicación 12 en donde la sal sódica se genera por tratamiento de una sal de amina del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico con una base sódica.
- 14.** Un procedimiento según la reivindicación 13 en donde la base sódica es hidróxido de sodio.