

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 473**

51 Int. Cl.:  
**C07D 207/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04798913 .2**  
96 Fecha de presentación: **19.11.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1727795**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.12.2006**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de atorvastatina cálcica en forma amorfa**

30 Prioridad:  
**17.03.2004 IN DE04912004**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.05.2012**

73 Titular/es:  
**Ranbaxy Laboratories Limited  
12th Floor, Devika Tower06, Nehru Place  
New Delhi 110019 Delhi , IN**

72 Inventor/es:  
**KUMAR, Yatendra;  
KUMAR, S.M. y  
SATHYANARAYANA, Swargam**

74 Agente/Representante:  
**Durán Moya, Luis Alfonso**

ES 2 381 473 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

Procedimiento para la preparación de atorvastatina cálcica en forma amorfa.

5 Sector de la invención

Se dan a conocer procedimientos para la preparación de atorvastatina cálcica de elevada pureza en una forma amorfa.

10 Antecedentes de la invención

La atorvastatina es conocida por el nombre químico de ácido [*R*-(*R*<sup>\*</sup>, *R*<sup>\*</sup>)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-(fenilamino) carbonil]-1 *H*-pirrol-1-heptanoico. La sal de hemi-calcio de atorvastatina es útil como inhibidor de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) y, por tanto, es útil como agente hipolipidémico e hipocolesterolémico.

15 Las patentes de EE.UU. No. 5.273.995, 5.003.080, 5.097.045, 5.103.024, 5.124.482, 5.149.837, 5.155.251, 5.216.174, 5.245.047, 5.248.793, 5.280.126, 5.397.792 y 5.342.952 dan a conocer varios procedimientos y productos intermedios para la preparación de atorvastatina. Se ha informado de varios procesos para la preparación de la forma amorfa de atorvastatina cálcica en las patentes de EE.UU. No. 6.528.660 y 6.613.916, en las solicitudes de patente de EE.UU. No. de publicación 2002/183378 y 2003/109569 y en las solicitudes de patente internacionales (PCT) WO 01/2899, WO 02/57228, WO 02/83637, WO 02/83638, WO 03/18547 y WO 03/68739.

25 Características de la invención

Según un aspecto principal de la presente invención, el procedimiento para la preparación de atorvastatina cálcica en forma amorfa estabilizada comprende:

30 a) disolver atorvastatina cálcica cristalina pura y un antioxidante en un disolvente; en el que la atorvastatina cálcica cristalina pura se prepara mediante un procedimiento que comprende disolver atorvastatina cálcica en bruto en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol y precipitar con agua para obtener atorvastatina cálcica pura en forma cristalina;

35 b) añadir la solución de atorvastatina cálcica y antioxidante a un antidisolvente, y

c) separar la atorvastatina cálcica amorfa precipitada de la suspensión resultante para obtener atorvastatina cálcica en forma amorfa estabilizada.

40 Una realización del procedimiento de la presente invención para la preparación de atorvastatina cálcica en forma amorfa comprende:

45 a) hacer reaccionar una solución de (4*R*-cis)-1,1-dimetiletil-6-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1 *H* pirrol-il]etil}-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-acetato (Compuesto H, tal como se muestra en el esquema I) en un disolvente miscible en agua con un ácido para obtener [*R*-(*R*<sup>\*</sup>, *R*<sup>\*</sup>)]-1,1-dimetiletil-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-(fenilamino) carbonil]-1 *H*-pirrol-1-heptanoato (Compuesto I, tal como se muestra en el esquema I);

b) tratar el Compuesto I con un hidróxido de metal alcalino para obtener una sal de metal alcalino de atorvastatina;

50 c) lavar la solución de sal de metal alcalino de atorvastatina con un disolvente inmisible o ligeramente miscible en agua;

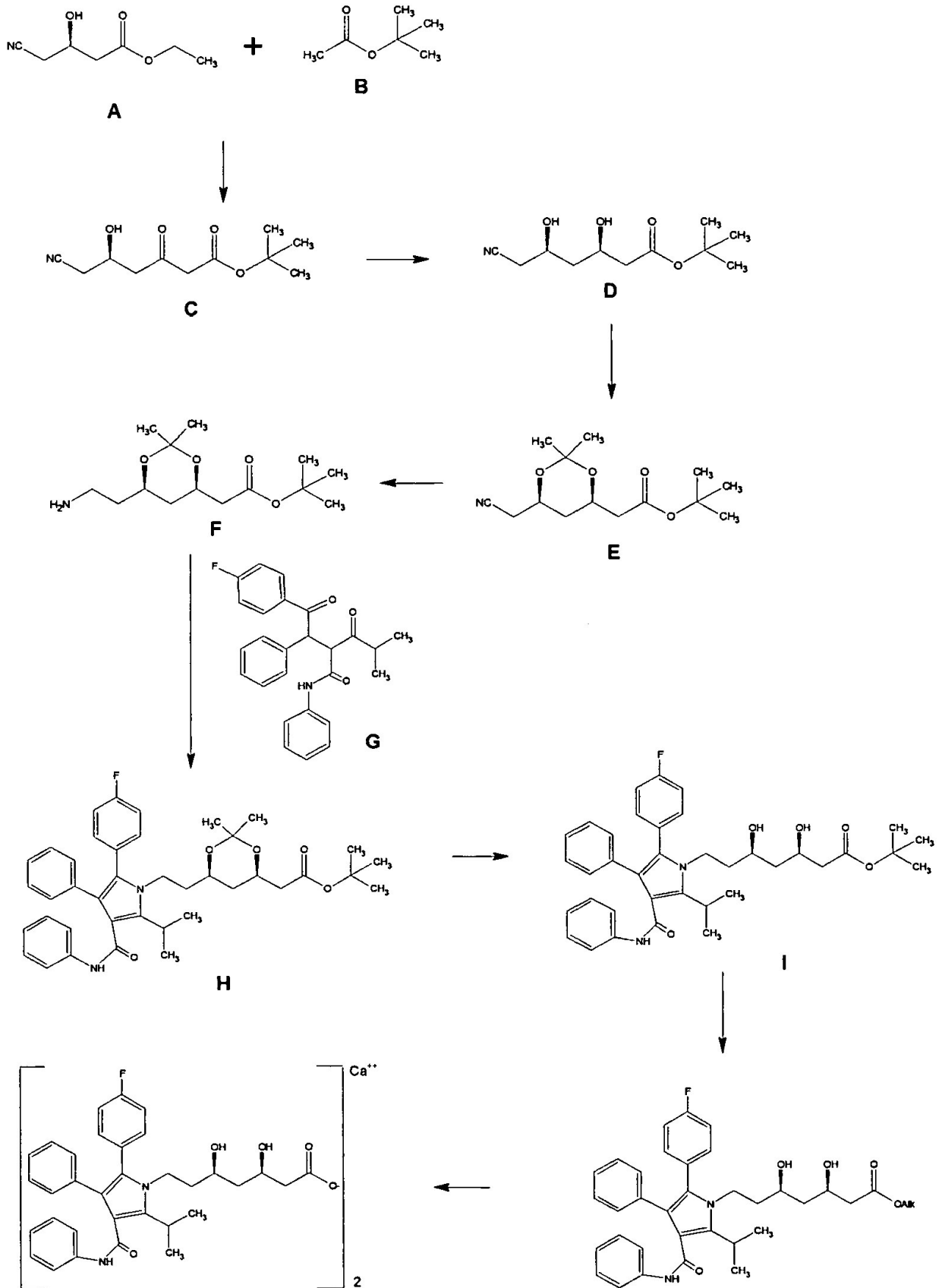
d) tratar la solución lavada de sal de metal alcalino de atorvastatina con una sal de calcio o hidróxido de calcio para obtener atorvastatina cálcica;

55 e) aislar la atorvastatina cálcica en bruto;

f) purificar la atorvastatina cálcica en bruto mediante la disolución en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol, y precipitar con agua para obtener atorvastatina cálcica pura en forma cristalina; y

60 g) convertir la atorvastatina cálcica pura cristalina obtenida de esta manera en la forma amorfa.

ESQUEMA I



Una modificación del procedimiento de la presente invención para la preparación de atorvastatina cálcica en forma amorfa estabilizada comprende:

5 a) disolver atorvastatina cálcica cristalina pura en un disolvente hidroxílico; en el que la atorvastatina cálcica cristalina pura se prepara mediante un procedimiento que comprende disolver atorvastatina cálcica en bruto en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol y precipitar con agua para obtener atorvastatina cálcica pura en forma cristalina;

10 b) añadir la solución obtenida de atorvastatina cálcica a un antidisolvente no hidroxílico, en el que el antidisolvente no hidroxílico tiene un punto de ebullición mayor que el disolvente hidroxílico;

c) concentrar la solución obtenida de esta manera para eliminar el disolvente hidroxílico; y

15 d) separar la atorvastatina cálcica amorfa precipitada de la suspensión resultante para obtener atorvastatina cálcica en forma amorfa.

El ácido utilizado para desacetilización del Compuesto H para obtener el Compuesto I puede ser un ácido inorgánico. Entre los ejemplos de ácidos inorgánicos se incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico. Entre los disolventes miscibles en agua adecuados para el proceso de desacetilización se incluyen acetonitrilo; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, e isopropanol; éteres cíclicos tales como dioxano y tetrahidrofurano; cetonas tales como acetona y mezclas de los mismos.

20 El Compuesto I puede ser hidrolizado con un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio. La mezcla de reacción puede mantenerse a un pH, como mínimo, de 9, por ejemplo, aproximadamente de 12, para dar lugar a la hidrólisis eficiente y para minimizar la formación de productos secundarios. A continuación, la mezcla de reacción se lava con un disolvente inmiscible en agua o ligeramente miscible en agua para eliminar los compuestos que no han reaccionado y otras impurezas. Entre los disolventes adecuados para el lavado se incluyen éteres tales como metil ter-butil éter, éter dietílico, metil-etil-éter y éter dibutílico, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; e hidrocarburos tales como tolueno y éter de petróleo.

25 La solución de sal de metal alcalino de atorvastatina obtenida se hace reaccionar con hidróxido de calcio o una sal de calcio, tales como acetato de calcio, cloruro de calcio, sulfato de calcio, nitrato de calcio y fosfato de calcio. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura aproximadamente de 45°C a 55°C. El pH de la solución de sal de metal alcalino de atorvastatina puede reducirse aproximadamente hasta de 7,8 a 8,2 con un ácido antes de la adición de la sal de calcio para facilitar el aislamiento de la atorvastatina cálcica en bruto.

30 Cualquier residuo de disolvente inmiscible en agua o ligeramente miscible en agua en la mezcla de reacción se puede eliminar bajo presión reducida para ayudar a la precipitación. El agua se puede utilizar como un antidisolvente para efectuar la precipitación de la atorvastatina cálcica en bruto con un buen rendimiento. Se puede añadir agua a una temperatura aproximadamente de 55 a 65°C para evitar la precipitación rápida, y también se puede añadir a la mezcla semillas de atorvastatina cálcica cristalina. La atorvastatina cálcica en bruto se puede aislar con un elevado rendimiento, mediante enfriamiento de la mezcla de reacción a una temperatura aproximadamente de 20°C a 35°C y agitar a la misma temperatura durante varias horas antes de la filtración o centrifugación.

35 La atorvastatina cálcica en bruto se purifica mediante cristalización utilizando tetrahidrofurano y metanol como disolventes y agua como antidisolvente. La purificación implica la eliminación de compuestos que no han reaccionado, productos secundarios y otras impurezas. Se pueden utilizar tetrahidrofurano, metanol y agua en una proporción volumétrica de 1:1:4 para obtener atorvastatina cálcica de alta pureza. Se puede añadir agua a una temperatura aproximadamente de 60°C a 65°C. Se pueden añadir semillas de atorvastatina cálcica cristalina para facilitar la precipitación. En una realización particular, las semillas de atorvastatina cálcica cristalina se añaden a una temperatura aproximadamente de 50°C. La atorvastatina cálcica cristalina se puede aislar mediante enfriamiento de la mezcla a una temperatura aproximadamente de 30 a 35°C y agitar a la misma temperatura durante varias horas antes de la filtración o centrifugación.

40 La atorvastatina cálcica pura cristalina se puede convertir en forma amorfa mediante métodos conocidos en la técnica, tales como los que se dan a conocer en las patentes de EE.UU. No. 6.528.660 y 6.613.916; las solicitudes de patente internacional (PCT) WO 01/28999, WO 03/99785, WO 03/78379, WO 03/18547 y WO 02/57228; y la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. No. 2002/183378, que se incorporan en el presente documento como referencias.

45 La atorvastatina cálcica amorfa también se puede obtener llevando a cabo una etapa adicional en la que la atorvastatina cálcica cristalina pura (en la que "pura" se entiende que se refiere a la pureza química) obtenida después de la etapa f) se suspende en una mezcla de metanol y agua en una proporción volumétrica de 1 a 5 y se agita con cristales semilla de la Forma I cristalina, para obtener atorvastatina cálcica en la Forma I cristalina. La

agitación se puede llevar a cabo a una temperatura aproximadamente de 10°C a 65°C, por ejemplo, aproximadamente de 30 a 45°C.

De forma alternativa, la atorvastatina cálcica cristalina pura (en la que "pura" se entiende que se refiere a la pureza química) obtenida después de la etapa f) se suspende en una mezcla de metanol y agua en una proporción volumétrica de 3 a 2 y se agita con cristales semilla de la Forma II cristalina, para obtener atorvastatina cálcica en la Forma II cristalina. El volumen de la mezcla de metanol y agua puede ser aproximadamente de 15 a 25 veces, por ejemplo, aproximadamente 20 veces, el peso de la atorvastatina cálcica a ser suspendida. La agitación se puede llevar a cabo a una temperatura aproximadamente de 10°C a 65°C, por ejemplo, aproximadamente de 25 a 45°C.

En otra variante, se puede llevar a cabo una etapa adicional en la que la Forma I cristalina de atorvastatina cálcica obtenida anteriormente se suspende en una mezcla de metanol y agua en una proporción volumétrica de 3 a 2 y se agita con cristales semilla de la Forma II cristalina para obtener atorvastatina cálcica en la Forma II cristalina. El volumen de la mezcla de metanol y agua puede ser aproximadamente de 15 a 25 veces, por ejemplo, aproximadamente 20 veces, el peso de la atorvastatina cálcica a ser suspendida. La agitación se puede llevar a cabo a una temperatura aproximadamente de 10°C a 65°C, por ejemplo, aproximadamente de 25 a 45°C.

La atorvastatina cálcica amorfa se puede obtener mediante la disolución de atorvastatina cristalina cálcica en un disolvente y añadir la solución resultante a un antidisolvente. Un antidisolvente es un líquido que no disuelve la atorvastatina cálcica. Entre los ejemplos de disolventes, se incluyen cetonas tales como acetona y metil isobutil cetona, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo, hidrocarburos clorados tales como cloruro de metileno y dicloruro de etileno, éteres cíclicos tales como dioxano y tetrahidrofurano, alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; nitrilos tal como acetonitrilo; disolventes apróticos dipolares tales como dimetilsulfóxido y dimetilformamida y mezclas de los mismos con agua. Entre los ejemplos de antidisolventes, se incluyen hidrocarburos, tales como ciclohexano, hexanos, heptanos, éteres de petróleo, tolueno, xileno y similares; éteres de dialquilo tales como éter dietílico, éter diisopropílico, y similares; y pueden ser determinados fácilmente por un experto en la materia.

Se puede añadir un antioxidante a la solución de atorvastatina cálcica para obtener atorvastatina cálcica amorfa estabilizada. Entre los ejemplos de antioxidantes adecuados, se incluyen hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado e hidroquinona terciaria butilada.

#### Descripción detallada de la invención

El término "atorvastatina cálcica estabilizada" se refiere a la sal hemicálcica de atorvastatina que tiene un nivel de pureza, que es proporcionado y mantenido mediante el uso de antioxidantes.

La atorvastatina cálcica amorfa estabilizada se puede obtener con una pureza, como mínimo, de un 97%, por ejemplo cuando se determina por análisis de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). En general, se puede obtener atorvastatina cálcica amorfa estabilizada que tiene una pureza, como mínimo, de un 99%. En algunas realizaciones particulares, se puede obtener atorvastatina cálcica amorfa estabilizada, que tiene una pureza, como mínimo de un 99,5%.

La solución atorvastatina cálcica se puede secar (eliminar la humedad) antes de su adición al líquido no solubilizante. Esto se puede conseguir, por ejemplo, mediante filtración a través de tamices moleculares secos. De forma alternativa, o adicionalmente, el secado de la solución se puede llevar a cabo mediante un proceso en el que la solución se realiza utilizando exceso de disolvente, que, a continuación, se concentra para eliminar la humedad de la solución.

Entre los ejemplos de disolventes hidroxílicos que pueden ser utilizados para disolver la atorvastatina cálcica se incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol y mezclas de los mismos con agua. Entre los ejemplos de antidisolventes no hidroxílicos que pueden tener un punto de ebullición más alto que el disolvente hidroxílico se incluyen hidrocarburos, tales como ciclohexano, hexanos, heptanos, éteres de petróleo, tolueno, xileno y similares; éteres dialquílicos tales como éter diisopropílico y similares, y pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia.

La solución de atorvastatina cálcica que tiene el disolvente hidroxílico deseado y el antidisolvente no hidroxílico se concentra para eliminar el disolvente hidroxílico, ya sea parcial o completamente, para precipitar la atorvastatina cálcica amorfa. De una manera similar a la detallada anteriormente, se puede añadir un antioxidante a la solución hidroxílica de atorvastatina cálcica para obtener atorvastatina cálcica amorfa estabilizada. De forma similar, la solución hidroxílica de atorvastatina cálcica también puede ser tratada tal como se describió anteriormente para la eliminación de la humedad.

El (4*R*-cis)-1,1-dimetiletil-6-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1 *H* pirrol-il]etil}-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-acetato (Compuesto H, tal como se muestra en el esquema I) se puede obtener mediante métodos conocidos en la técnica, tales como los descritos en las patentes de EE.UU. No. 5.003.080; 5.103.024;

5.155.251 y en Tetrahedron Lett., 33 (17), 2279-82 (1992), que se incorporan en el presente documento como referencias.

En una realización particular, el Compuesto H se puede obtener tal como se describe en el esquema I de reacción mediante

a) tratar (R)-etil 4-ciano-3-hidroxi-3-butanolato (Compuesto A, tal como se muestra en el esquema I) con 1,1-dimetiletilacetato (Compuesto B, tal como se muestra en el esquema I) en presencia de n-butil litio y diisopropilamina para obtener (R)-1,1-dimetiletil 6-ciano-5-hidroxi-3-oxohexanoato (Compuesto C, tal como se muestra en el esquema I);

b) tratar el compuesto C con metoxiborano dietílico y borohidruro de sodio para obtener [R-(R\*, R\*)]-1,1-dimetiletil-6-ciano-3,5-dihidroxihexanoato (Compuesto D, tal como se muestra en el esquema I);

c) tratar el compuesto D con 2,2-dimetoxi propano y ácido metanosulfónico para obtener (4R-cis)-1,1-dimetiletil-[6-cianometil-2,2-dimetil-1,3-dioxano]-4-acetato (Compuesto E, tal como se muestra en el esquema I);

d) tratar el Compuesto E en condiciones reductoras para obtener (4R-cis)-1,1-dimetiletil-[6-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-il] acetato (Compuesto F, tal como se muestra en el esquema I); y

e) Condensar el Compuesto F con (±)- 4-fluoro-α-(2-metil-1-oxopropil)-γ-oxo-N, β-difenilbencenobutanoamida (Compuesto G, tal como se muestra en el esquema I) para obtener (4R-cis)-1,1-dimetiletil-6-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-(fenilamino) carbonil]-1H-pirrol-il] etil} -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-acetato (Compuesto H, tal como se muestra en el esquema I).

Las formas cristalinas de la atorvastatina cálcica para ser utilizadas como semillas se pueden obtener mediante métodos conocidos en la técnica, tales como los descritos en el documento U.S. 2002/183378, que se incorpora en el presente documento como referencia, o se prepara mediante los procedimientos ejemplificados en el presente documento.

En la sección siguiente se describen realizaciones a modo de ejemplo para ilustrar el procedimiento descrito en el presente documento. Sin embargo, éstos no limitan el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de ácido [R-(R\*, R\*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino) carbonil]-1H-pirrol-1- heptanoico, sal de calcio (2:1) en forma amorfa (Atorvastatina Cálcica Amorfa)

**(4R-cis)-1,1-dimetiletil-6-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-(fenilamino) carbonil]-1H-pirrol-il] etil} -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-acetato (Compuesto H)**

Una mezcla de (4R-cis)-1,1-dimetiletil-6-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano]-4-acetato (9 Kg, 32,96 moles), (±)- 4-fluoro-α-(2-metil-1-oxopropil)-γ-oxo-N, β-difenilbencenobutanoamida (13,33 Kg, 31,93 moles), n-heptano (90 L), tetrahidrofurano (22,5 L), tolueno (22,5 L) y ácido píválico (2,18 kg, 21,30 moles) se calentó a temperatura de reflujo durante aproximadamente 40 horas. La reacción se siguió hasta completarla mediante HPLC. La masa de reacción se enfrió y se diluyó con tolueno. A continuación, la mezcla de reacción se lavó inicialmente con solución acuosa de hidróxido sódico (0,5 N), y a continuación, con solución acuosa de ácido clorhídrico (0,5 N) y seguido de salmuera (10%). La capa orgánica se trató con carbón activado, y se filtró a través de un filtro Hyflo. La capa orgánica se concentró hasta el 10% del volumen total al vacío. A continuación, se añadió alcohol isopropílico (34 L), y el disolvente se recuperó al vacío, seguido por la adición repetida de alcohol isopropílico y recuperación del disolvente al vacío. El residuo se disolvió en alcohol isopropílico y se añadió agua desionizada (45 L) hasta que apareció turbidez. Además, se añadió gradualmente de agua desionizada (60 L). El producto precipitado se filtró, se lavó con una mezcla de alcohol isopropílico y agua desionizada (2:1) y se secó para obtener el compuesto del título (16,2 Kg, 24,77 moles, 94% por HPLC). El producto en bruto se purificó por disolución en alcohol isopropílico (128 L) de 50°C a 55°C, concentrando la solución y enfriando la masa residual lentamente con agitación. El sólido obtenido de esta manera se filtró, se lavó con alcohol isopropílico frío y se secó de 40°C a 45°C para obtener el Compuesto H puro (13,2 kg, 20,20 moles, pureza: 99% por HPLC).

**[R-(R\*, R\*)]-1,1-dimetiletil-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino) carbonil]-1H-pirrol-1- heptanoato (Compuesto I)**

A una solución de Compuesto H (10 Kg, 15,29 moles) en metanol (217 L), se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N (21 L, 16,04 moles) a 20-26°C en 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura hasta que se completó la reacción (aproximadamente 6 horas, con seguimiento por HPLC).

**Ácido [R-(R\*, R\*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-(fenilamino) carbonil]-1 H-pirrol-1-heptanoico, sal sódica (Atorvastatina sódica)**

El pH de la mezcla de reacción obtenida anteriormente se ajustó aproximadamente a 12 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (p/v) a 25-30°C y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 6 horas a 25-30°C. El progreso de la reacción se controló por HPLC. El pH de la mezcla de reacción se controló y se mantuvo aproximadamente a 12 en todo el curso de la reacción mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (p/v). Después que se completó la reacción, la masa se filtró y se concentró aproximadamente hasta 84 L.

**Ácido [R-(R\*, R\*)]-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-(fenilamino) carbonil]-1 H-pirrol-1-heptanoico, sal cálcica (2:1) en bruto (Atorvastatina cálcica en bruto)**

Se añadieron agua desionizada (89 L), metanol (19 L), y metil ter-butyl éter (60 L) a la masa de reacción concentrada obtenida anteriormente con agitación continua. Se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con metil ter-butyl éter y se filtró a través de un filtro de tipo Sparkler. El filtrado se recogió en un reactor y su pH se ajustó a 7,9 - 8,1 con ácido clorhídrico 6 N. Esta mezcla se calentó hasta 48 °C.

A esta mezcla, se añadió lentamente una solución acuosa de acetato de calcio (1,33 kg, 8,41 moles) en agua (48 L) y se calentó hasta 51°C. El contenido se agitó de a 51 a 54°C hasta que se obtuvo una solución clara. Se añadieron semillas de atorvastatina cálcica cristalina de Forma I (77g) y se agitó. Se recuperó el metil ter-butyl éter bajo presión reducida. La temperatura se elevó hasta 58°C y se añadió agua desionizada (11 L). El contenido se enfrió a 50°C y se añadió un segundo lote de semillas de atorvastatina cálcica de Forma I (33g). A continuación, el contenido se enfrió lentamente hasta a 30°C durante un período de 3-4 horas y se filtró. La torta húmeda fue lavada con una mezcla de metanol y agua desionizada. El material se secó a 45-50° C para producir 8 kg de atorvastatina cálcica que tiene una pureza de 97,5%, determinada por HPLC.

**Atorvastatina Cálcica Cristalina Pura**

El producto en bruto obtenido anteriormente se cargó a un reactor que contenía metanol (16 L) y tetrahydrofurano (40 l). El contenido se agitó hasta obtener una solución clara y se filtró a través de un filtro de tipo sparkler seguido de lavado en el lecho de hyflo con metanol (32 L). El filtrado se calentó a 65°C y se mantuvo a reflujo durante 30-60 minutos. A éste, se le añadió lentamente agua desionizada (aproximadamente 120 L) durante un período de 1-2 horas hasta que apareció turbidez. Cuando apareció turbidez, se añadieron semillas de atorvastatina cálcica cristalina de Forma I (8g). El contenido se agitó durante 30 minutos a 68-72°C y se añadió agua desionizada (aproximadamente 40L). El contenido se enfrió a 50° C y se añadieron semillas de atorvastatina cálcica de Forma I (24g) con agitación continua. El contenido se enfrió más hasta 35°C y se agitó durante 5 horas a 33-35°C y se filtró. La torta húmeda se lavó con una mezcla de tetrahydrofurano, metanol y agua desionizada (relación de volumen 1:1:4) y a continuación se secó 50-55°C bajo presión reducida para producir 7,36 kg de atorvastatina cálcica cristalina.

**Preparación de atorvastatina cálcica cristalina (Forma I)**

El producto seco anterior se añadió a un reactor que contenía agua desionizada (108,8 L) y metanol (19,2 L). El contenido se agitó durante 10 minutos y se calentó a 45°C. A éste, se añadieron semillas de atorvastatina cálcica cristalina de forma I (730g) y la mezcla se agitó de 40°C a 45°C hasta que el espectro IR de la muestra fue comparable con los cristales de siembra. El contenido se filtró y se lavó con una mezcla de agua desionizada y metanol (relación de volumen 6:1). La torta húmeda se secó a 50-55°C para producir 7,2 kg de atorvastatina cálcica cristalina que tiene una pureza de 99,7%, determinada por HPLC.

**Atorvastatina cálcica amorfa**

Se añadió tetrahydrofurano (16,38 L) a la atorvastatina cálcica cristalina de forma I (6,3 Kg, 5,2moles), obtenida anteriormente, seguido por hidroxianisol butilado (63 g, 0,5 moles). El contenido se agitó durante 30 minutos de 20 a 25° C para obtener una solución. Esta solución se filtró sobre un lecho de hyflo seguido por el lavado del lecho de hyflo con tetrahydrofurano (2,52 L) y se recogió el filtrado. El filtrado se añadió lentamente durante un período de 4 a 5 horas a ciclohexano (189 L) a 25°C. El contenido se agitó durante 60 minutos, se centrifugó y se lavó con ciclohexano. El material se secó al vacío de 60°C a 70°C durante 12 horas para producir 5,67 kg de atorvastatina cálcica amorfa que tiene una pureza de 99,54%, determinada por HPLC.

**Ejemplo 2: Preparación de atorvastatina cálcica amorfa**

Se añadió tetrahydrofurano (10 L) a la atorvastatina cálcica de Forma I (1 Kg) obtenida como en el Ejemplo 1 anterior, seguido por hidroxianisol butilado (3 g). El contenido se agitó durante 15 minutos de 20 a 25° C para obtener una solución. Esta solución se filtró sobre un lecho de hyflo seguido por el lavado del lecho de hyflo con tetrahydrofurano (0,4 L) y se recogió el filtrado y se concentró a un volumen aproximadamente de 3 L a 62-70°C. La

solución se enfrió a 20°C y se añadió lentamente a ciclohexano (30 l) durante un período de 4 a 5 horas de 20 a 23°C. El contenido se agitó durante 60 minutos y se filtró. La torta húmeda se lavó con ciclohexano. El material se secó al vacío de 60°C a 70°C durante 12 horas para producir 0,9 kg de atorvastatina cálcica amorfa que tiene una pureza de 99,45%, determinada por HPLC.

5

### **Preparación de atorvastatina cálcica cristalina (Forma II)**

#### Ejemplo 3

10 Una mezcla de metanol (180 ml) y agua desionizada (120 ml) se añadió a la atorvastatina cálcica cristalina de forma I (15 g) a temperatura ambiente. La temperatura se elevó a 25°C, se añadieron semillas de atorvastatina cálcica cristalina de forma II (1,5 g), y la suspensión se agitó a 25°C. La suspensión se volvió muy espesa después de aproximadamente 24 horas y se añadió una mezcla de metanol (90 ml) y agua desionizada (60 ml) para reanudar la agitación. La suspensión se agitó adicionalmente a 25°C durante otras 24 horas y a continuación se filtró. Los sólidos filtrados se secaron bajo presión reducida a 70°C durante 48 horas para obtener 14,7 g de atorvastatina cálcica cristalina. El espectro de difracción de rayos X del producto corresponde con la Forma II de la atorvastatina cálcica.

15

#### Ejemplo 4

20 Se añadió una mezcla de metanol (1,2 l) y agua desionizada (800 ml) a la atorvastatina cálcica cristalina de forma I (100 g) a temperatura ambiente. La temperatura se elevó a 45°C lentamente, se añadieron semillas de atorvastatina cálcica cristalina de forma II (10 g) y la suspensión se agitó a 45°C. La suspensión se volvió muy espesa después de aproximadamente 24 horas y se añadió una mezcla de metanol (600 ml) y agua desionizada (400 ml) para reanudar la agitación. La suspensión se calentó de nuevo a 45°C y se agitó a la misma temperatura durante otras 24 horas y después se filtró. Los sólidos filtrados se secaron bajo presión reducida a 70°C durante 48 horas para obtener 98 g de atorvastatina cálcica cristalina. El espectro de difracción de rayos X del producto corresponde con la de la Forma II de la atorvastatina cálcica.

25

#### Ejemplo 5: Purificación de atorvastatina cálcica (sin siembra)

30 Atorvastatina cálcica en bruto obtenida como en el Ejemplo 1, se cargó en un reactor que contenía metanol (16 L) y tetrahidrofurano (40 L). El contenido se agitó para obtener una solución clara y se filtró a través de un filtro de tipo sparkler, seguido de lavado sobre la cama de hyflo con metanol (32 L). El filtrado se calentó a 65°C y se mantuvo a reflujo durante 30-60 minutos. A éste, se añadió lentamente agua desionizada (aproximadamente 120 L) durante un período de 1-2 horas hasta que apareció turbidez. El contenido se agitó durante 30 minutos a 68-72°C y se añadió agua desionizada (aproximadamente 40L). El contenido se enfrió a 35°C y se agitó durante 5 horas a 33-35°C y luego se filtró. La torta húmeda se lavó con una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua desionizada (relación de volumen 1:1:4) y se secó a continuación a 50-55°C bajo presión reducida para producir 7,33 kg de atorvastatina cálcica cristalina.

35

40

#### Ejemplo 6: Preparación de atorvastatina cálcica amorfa

45 Se añadió tetrahidrofurano (480 ml) a la atorvastatina cálcica cristalina obtenida anteriormente en el Ejemplo 5 (60 g), seguido por hidroxianisol butilado (0,6 g). El contenido se agitó, se añadió agua desionizada (24 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos de 20 a 25°C para obtener una solución clara. Se añadieron a la solución tamices moleculares (240 g, Siliporite NK30 AP® en polvo) y la mezcla se agitó durante 2 horas de 20 a 25°C. Esta solución se filtró a través de un lecho de tamices moleculares, seguido por el lavado del lecho con tetrahidrofurano (120 ml). El filtrado se recogió y se concentró hasta un volumen aproximadamente de 210 ml de 60 a 70°C. La solución concentrada se enfrió a 25°C y se añadió a ciclohexano lentamente durante un período de 2 horas (1800 ml) de 22 a 25°C con agitación moderada. El contenido se agitó vigorosamente durante 30 minutos a la misma temperatura y se filtró. La torta húmeda se lavó con ciclohexano (60 ml). El material se secó bajo presión reducida de 60°C a 70°C durante 6 horas para dar 54 g de atorvastatina cálcica amorfa.

50

55 Siliporite NK30 AP es una marca registrada de CECA, Francia

#### Ejemplo 7: Preparación de cálcica Atorvastatina cristalina (Forma II)

60 Se añadió una mezcla de metanol (1,2 l) y agua desionizada (800 ml) a la atorvastatina cálcica cristalina obtenida anteriormente en el ejemplo 5 (100 g) a temperatura ambiente. La temperatura se elevó a 45°C lentamente, se añadieron semillas de atorvastatina cálcica cristalina de forma II (10 g), y la suspensión se agitó a 45°C. La suspensión se volvió muy espesa después de aproximadamente 24 horas y se añadió una mezcla de metanol (600 ml) y agua desionizada (400 ml) para reanudar la agitación. La suspensión se calentó de nuevo a 45°C y se agitó a la misma temperatura durante otras 24 horas y después se filtró. Los sólidos filtrados se secaron bajo presión reducida a 70°C durante 48 horas para obtener 98 g de atorvastatina cálcica cristalina. El espectro de difracción de rayos X del producto corresponde con la Forma-II de atorvastatina cálcica.

65



Ejemplo 8: Preparación de atorvastatina cálcica amorfa

5 Se añadió tetrahidrofurano (10 L) a la atorvastatina cálcica cristalina de forma II (1 Kg) seguido por hidroxianisol butilado (3 g). El contenido se agitó durante 15 minutos de 20 a 25° C hasta obtener una solución. Esta solución se filtró sobre un lecho de hyflo seguido por el lavado del lecho de hyflo con tetrahidrofurano (0,4 L) y se recogió el filtrado y se concentró hasta un volumen aproximadamente de 3 L a 60-72°C. La solución se enfrió a 20°C y se añadió lentamente durante un período de 4 a 5 horas a ciclohexano (30 L) a 20-23°C. El contenido se agitó durante 60 minutos y se filtró. La torta húmeda se lavó con ciclohexano. El material se secó al vacío de 60°C a 70°C durante 12 horas para producir 0,9 kg de atorvastatina cálcica amorfa que tiene una pureza de 99,5%, determinada por HPLC.

Ejemplo 9: Atorvastatina cálcica amorfa

15 Se añadió metanol (100 ml) a la atorvastatina cálcica de forma II. El contenido se agitó durante 40 minutos de 20 a 25° C hasta obtener una solución clara. A continuación, se añadió hidroxianisol butilado (0,1 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, se recuperó el metanol (50 ml) a 40°C bajo presión reducida durante 30 minutos. La solución se enfrió a 20-25°C y se añadió lentamente durante un período de una hora a ciclohexano (300 ml) a 20-30°C. La solución se agitó durante 1 hora a 25°C. La solución clara obtenida se concentró hasta un volumen de aproximadamente 300 L de 60°C a 70°C (se destilaron aproximadamente 50 ml de metanol). La suspensión obtenida se enfrió a 20-25°C con agitación durante 30 minutos y se filtró. La torta húmeda se lavó con ciclohexano. El material se secó al vacío de 60-70°C durante 1 hora para producir 9,0 g de atorvastatina cálcica amorfa.

25 Ejemplo 10: Preparación de (4*R*-cis)-1,1-dimetiletil-[6-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-il] acetato (Compuesto F)

**(*R*)-1,1-dimetiletil-6-ciano-5-hidroxi-3-oxohexanoato (Compuesto C)**

30 Se mezclaron *n*-butil-litio y diisopropilamina a -40°C para la formación de litio diisopropilamina. A continuación, se añade 1,1-dimetiletil acetato (Compuesto B) en tetrahidrofurano a -50°C y la mezcla se agitó de -20 a -25°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió más a -50°C y se añadió (*R*)-etil-4-ciano-3-hidroxi-2-butanoato manteniendo la temperatura de -20 a -25°C y se mantuvo a la misma temperatura durante 2 horas. La reacción se controló hasta que se completó mediante cromatografía de capa fina. La reacción se inactivó con una solución de ácido clorhídrico 2 N y el producto fue extraído con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, seguido por la evaporación completa del disolvente para obtener el compuesto del título que se lleva a la siguiente etapa sin purificación adicional.

**[*R*-(*R*\*, *R*\*)] -1,1-dimetiletil-6-ciano-3, 5-dihidroxi-hexanoato (Compuesto D)**

40 A una mezcla de tetrahidrofurano y metanol que contiene (*R*)-1,1-dimetiletil-6-ciano-5-hidroxi-3-oxohexanoato (Compuesto C) se añadió dietil methoxyborano lentamente de -80 a -90°C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se añadió borohidruro de sodio en porciones manteniendo la temperatura de -80 a -90°C y se agitó durante 5 horas de -80 a -90°C. Después de la terminación de la reacción, la temperatura se elevó lentamente a 0°C y a continuación, a temperatura ambiente en 2 horas y la reacción se inactivó con ácido acético glacial lentamente en 30 minutos mientras se mantuvo la temperatura entre 0°C y 40°C. La mezcla se concentró hasta aproximadamente un 20% del volumen total. Se añadió metanol y se recuperó para eliminar los derivados de borano. El producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y a continuación con salmuera. La capa orgánica se concentró hasta aproximadamente un 20% del volumen original. A continuación, se añadió tetrahidrofurano y se recuperó completamente bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como una masa concentrada, que se llevó a la siguiente etapa.

**(4*R*-cis) -1,1-dimetiletil-[6-cianometil-2, 2-dimetil-1, 3-dioxano]-4-acetato (Compuesto E)**

55 Una mezcla de 2,2-dimetoxi propano que contiene [*R*-(*R*\*, *R*\*)]-1,1-dimetiletil-6-ciano-3,5-dihidroxi-hexanoato (Compuesto D), acetona y ácido metanosulfónico se agitó durante 3 a 4 horas a 29-30°C y la reacción se siguió hasta la terminación por cromatografía de capa fina. A continuación, la reacción se inactivó con solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% (p/v) lentamente para ajustar el pH aproximadamente a 7 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y el disolvente se recuperó completamente bajo presión reducida. El residuo se cristalizó con hexano para obtener el compuesto del título como un producto en bruto, que se recrystalizó con metanol y agua para obtener el compuesto puro.

**(4*R*-cis) -1,1-dimetiletil-[6 - (2-aminoetil) -2,2-dimetil-1, 3-dioxano-4-il] acetato (Compuesto F)**

65 (4*R*-cis) -1,1-dimetiletil-[6-cianometil-2, 2-dimetil-1, 3-dioxano]-4-acetato (Compuesto E) puro disuelto en metanol saturado de amoníaco se hidrogenó en presencia de níquel Raney activado mediante la aplicación de presión de

hidrógeno de 4,5 a 5 kg/cm<sup>2</sup> a temperatura ambiente con agitación durante 4 a 12 horas. La reacción se controló hasta que se completó mediante cromatografía de gases. El catalizador se filtró a través de lecho de hyflo y se concentró para recuperar completamente el metanol a presión reducida para obtener el compuesto del título.

5 Ejemplo 11: Preparación de semilla de atorvastatina cálcica cristalina de Forma I

**Parte A - Preparación de atorvastatina cálcica en bruto**

10 **[R-(R\*, R\*)] -1,1-dimetiletil-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino) carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoato (Compuesto I)**

15 A una solución de Compuesto H (57g) en metanol (1,71L), se añadió gota a gota una solución de ácido clorhídrico 1N (116 ml) a 20-25°C en 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 5 horas y se controló por TLC (hexano: etanol: 6:4). A continuación, se añadió una solución de ácido clorhídrico 1N (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante aproximadamente 2,5 horas.

**Ácido [R-(R\*, R\*)]-2 - (4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1H- pirrol-1-heptanoico, sal sódica (atorvastatina sódica)**

20 El pH de la mezcla de reacción obtenida anteriormente se ajustó aproximadamente a 12 mediante la adición de solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (p/v) a 25-30°C y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 6 horas a 25-30°C. El progreso de la reacción se controló por HPLC. El pH de la mezcla de reacción se controló y se mantuvo aproximadamente en 12 en todo el curso de la reacción mediante la adición de solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (p/v). Después de completarse la reacción, la masa se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título como un precipitado blanco.

**Ácido [R-(R\*, R\*)]-2 - (4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1H- pirrol-1-heptanoico, sal cálcica (2:1) (atorvastatina cálcica)**

30 Se añadieron agua desionizada (500 ml), metanol (200 ml), y metil ter-butil éter (200 ml) a la atorvastatina sódica obtenida anteriormente y se agitó hasta obtener una solución. Se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con metil ter-butil éter (200 ml), y se filtró a través de lecho de hyflo. El lecho de hyflo se lavó con una mezcla de metanol (25 ml) y metil ter-butil éter (25 ml). El filtrado se calentó a 50°C y el pH se ajustó aproximadamente a 10 con ácido clorhídrico concentrado. A esta mezcla, se añadió lentamente una solución acuosa de acetato de calcio (7,52 g) en agua (275 ml) en 1,5 horas a 50°C. Se observó algo de turbidez en esta etapa. Se añadió metil ter-butil éter (20 ml). Algo de metil ter-butil éter se evaporó espontáneamente en esta etapa. La mezcla se calentó a 80°C hasta obtener una solución clara. El contenido se agitó durante 20 minutos a la misma temperatura y a continuación se dejó enfriar durante 1,5 horas. El contenido se enfrió más a 25°C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura y a continuación se filtró. El producto húmedo se lavó en suspensión con una mezcla de metanol y agua desionizada (2:1, 100 ml) y se filtró. El material se secó a 45°C durante 8 horas para producir 43,38 g de atorvastatina cálcica. El espectro de difracción de rayos X del producto mostró principalmente dos picos muy anchos.

**Parte B - Preparación de semilla de atorvastatina de cálcica cristalina de Forma I**

45 **Etapa I**

50 La atorvastatina cálcica (2 g) obtenida anteriormente se suspendió en agua desionizada (20 ml) y se agitó durante 20 horas aproximadamente a 30°C. A continuación, la suspensión se filtró y se secó bajo presión reducida de 40 a 45°C durante 3 horas para obtener 1,9 g del producto. El espectro de difracción de rayos X del producto mostró un cambio en el patrón con respecto a la atorvastatina cálcica de partida. Se observó un aumento de la estrechez de los picos lo que indica mayor cristalinidad.

**Etapa II**

55 Se suspendieron atorvastatina cálcica (1,8 g, la misma que se utilizó como compuesto de partida en la etapa I) y atorvastatina cálcica (0,2 g, obtenida en la etapa I anterior) en una mezcla de agua desionizada (34 ml) y metanol (6 ml). La temperatura se elevó lentamente hasta 38 a 40°C y la suspensión se agitó durante 16 horas a la misma temperatura. A continuación, la suspensión se enfrió luego a 35°C, se filtró y se secó bajo presión reducida de 40 a 45°C durante 4 horas para obtener 1,9 g del producto. El espectro de difracción de rayos X del producto mostró un cambio en el patrón de la de la atorvastatina cálcica de partida. El espectro de difracción de rayos X del producto corresponde con la Forma I de atorvastatina cálcica.

Ejemplo 12: Preparación de semilla de atorvastatina cálcica cristalina de Forma II

65 Se añadió una mezcla de metanol (360 ml) y agua desionizada (240 ml) a una mezcla de atorvastatina cálcica amorfa (15 g) y atorvastatina cálcica cristalina de forma I (15 g), la suspensión se calentó lentamente hasta 45°C y

se agitó a la misma temperatura. La suspensión se volvió muy espesa después de 24 horas y se añadió una mezcla de metanol (180 ml) y agua desionizada (120 ml) para reanudar la agitación. La suspensión se calentó a 45°C y se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 24 horas y, a continuación, se filtró. Los sólidos filtrados se secaron bajo presión reducida a 70°C durante 48 horas para obtener 27 g de atorvastatina cálcica cristalina. El espectro de difracción de rayos X del producto corresponde con la Forma II de la atorvastatina cálcica.

5

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la preparación de atorvastatina cálcica en forma amorfa estabilizada, comprendiendo el procedimiento:
- a) disolver atorvastatina cálcica cristalina pura y un antioxidante en un disolvente; en el que la atorvastatina cálcica cristalina pura se prepara mediante un procedimiento que comprende disolver atorvastatina cálcica en bruto en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol y precipitar con agua para obtener atorvastatina cálcica pura en forma cristalina;
- 10 b) añadir la solución de atorvastatina cálcica y antioxidante a un antidisolvente, y
- c) separar la atorvastatina cálcica amorfa precipitada de la suspensión resultante para obtener atorvastatina cálcica en forma amorfa estabilizada.
- 15 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que se obtiene atorvastatina cálcica en bruto mediante:
- a) hacer reaccionar una solución de (4R-cis)-1,1-dimetiletil-6-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1 H pirrol-il]etil}-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-acetato (Compuesto H) en un disolvente miscible en agua con un ácido para obtener [R-(R\*, R\*)]-1,1-dimetiletil-2-(4-fluorofenil)- $\beta$ , $\delta$ -dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-(fenilamino) carbonil]-1 H-pirrol-1-heptanoato (Compuesto I);
- 20 b) tratar el Compuesto I con un hidróxido de metal alcalino para obtener una sal de metal alcalino de atorvastatina;
- c) lavar la solución de sal de metal alcalino de atorvastatina con un disolvente inmiscible o ligeramente miscible en agua;
- 25 d) tratar la solución lavada de sal de metal alcalino de atorvastatina con una sal de calcio o hidróxido de calcio para obtener atorvastatina cálcica; y
- e) aislar la atorvastatina cálcica en bruto.
- 30 3. Procedimiento, según la reivindicación 2, en el que el disolvente miscible en agua se selecciona del grupo que comprende acetonitrilo, alcoholes, éteres cíclicos, cetonas y mezclas de los mismos.
- 35 4. Procedimiento, según la reivindicación 3, en el que los alcoholes se seleccionan del grupo que comprende metanol, etanol, propanol e isopropanol.
5. Procedimiento, según la reivindicación 2, en el que el disolvente inmiscible o ligeramente miscible en agua se selecciona del grupo que comprende éteres, ésteres e hidrocarburos.
- 40 6. Procedimiento, según la reivindicación 5, en el que los éteres se seleccionan del grupo que comprende metil ter-butil éter, éter dietílico, metil etil éter y éter dibutílico.
- 45 7. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la atorvastatina cálcica en forma amorfa se obtiene mediante la disolución de atorvastatina cálcica cristalina puro en tetrahidrofurano y la adición de la solución resultante a ciclohexano.
8. Procedimiento, según la reivindicación 2, en el que se obtiene (4R-cis)-1,1-dimetiletil-6-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)-carbonil]-1 H pirrol-il]etil}-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-acetato (Compuesto H) (Compuesto H) mediante:
- a) tratar (R)-etil 4-ciano-3-hidroxi-butanoato (Compuesto A) con 1,1-dimetiletilacetato (Compuesto B), en presencia de n-butil-litio y diisopropil amina para obtener (R)-1,1 dimetiletil-6-ciano-5-hidroxi-3-oxohexanoato (Compuesto C);
- 50 b) tratar el compuesto C con metoxiborano dietílico y borohidruro de sodio para obtener [R-(R\*, R\*)]-1,1-dimetiletil-6-ciano-3,5-dihidroxi-hexanoato (Compuesto D);
- c) tratar el compuesto D con 2,2-dimetoxi propano y ácido metanosulfónico para obtener (4R-cis) -1,1-dimetiletil-[6-cianometil-2,2-dimetil-1,3-dioxano]-4-acetato (Compuesto E);
- 55 d) tratar el Compuesto E en condiciones reductoras para obtener (4R-cis) -1,1-dimetiletil-[6-(2-aminoetil) -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-il] acetato (Compuesto F); y
- e) Condensar el Compuesto F con ( $\pm$ )- 4-fluoro- $\alpha$ -(2-metil-1-oxopropil)- $\gamma$ -oxo-N,  $\beta$ -difenilbencenobutanoamida (Compuesto G, tal como se muestra en el esquema I) para obtener (4R-cis)-1,1-dimetiletil-6-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-(fenilamino) carbonil]-1H-pirrol-il] etil} -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4-acetato (Compuesto H).
- 60 9. Procedimiento para la preparación de atorvastatina cálcica en forma amorfa estabilizada, comprendiendo el procedimiento:
- a) disolver atorvastatina cálcica cristalina pura en un disolvente hidroxílico; en el que la atorvastatina cálcica cristalina pura se prepara mediante un procedimiento que comprende disolver atorvastatina cálcica en bruto en
- 65

una mezcla de tetrahidrofurano y metanol, y precipitar con agua para obtener atorvastatina cálcica pura en forma cristalina;

b) añadir la solución obtenida de atorvastatina cálcica a un antisolvente no hidroxílico, en el que el antisolvente no hidroxílico tiene un punto de ebullición mayor que el disolvente hidroxílico;

5 c) concentrar la solución obtenida de esta manera para eliminar el disolvente hidroxílico; y  
d) separar la atorvastatina cálcica amorfa precipitada de la suspensión resultante para obtener atorvastatina cálcica en forma amorfa.