

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 565**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06735971 .1**  
96 Fecha de presentación: **22.02.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1851206**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.11.2007**

54 Título: **Rosuvastatina y sales de la misma carentes de alquiléter de rosuvastatina y un procedimiento para la preparación de las mismas**

30 Prioridad:  
22.02.2005 US 655580 P 28.04.2005 US 676388 P  
03.10.2005 US 723491 P 04.10.2005 US 723875 P  
02.11.2005 US 732979 P 15.12.2005 US 751079 P  
19.01.2006 US 760506 P 25.01.2006 US 762348 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.10.2012**

73 Titular/es:  
**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.**  
**(100.0%)**  
**5 BASEL STREET, P.O. BOX 3190**  
**49131 PETAH TIQVA, IL**

72 Inventor/es:  
**NIDDAM-HILDESHEIM, VALERIE;**  
**BALANOV, ANNA y**  
**SHENKAR, NATALIA**

74 Agente/Representante:  
**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

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).

ES 2 389 565 T3

**DESCRIPCIÓN**

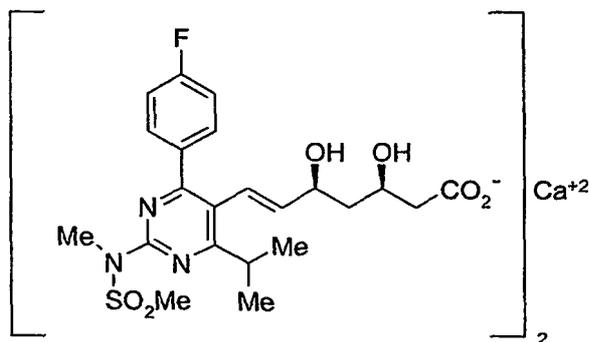
Rosuvastatina y sales de la misma carentes de alquiléter de rosuvastatina y un procedimiento para la preparación de las mismas

**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere una rosuvastatina y a sales e intermedios de la misma que tienen un nivel bajo de impureza de alquiléter y a procedimientos para la preparación de las mismas.

**Antecedentes de la invención**

- 10 La rosuvastatina de calcio tiene el nombre químico (sal cálcica del ácido 7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-6-heptenoico), y tiene la siguiente fórmula química:

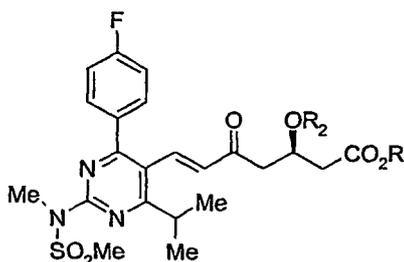


Rosuvastatina de calcio

- 15 La rosuvastatina de calcio es un inhibidor de HMG-CoA reductasa, desarrollado por Shionogi para el tratamiento por vía oral una vez al día de hiperlipidemia (Ann Rep, Shionogi, 1996; Direct communications, Shionogi, 8 Feb 1999 & 25 Feb 2000). La rosuvastatina de calcio es una superestatina, que puede disminuir el colesterol LDL y los triglicéridos más eficazmente que la primera generación de fármacos de estatina.

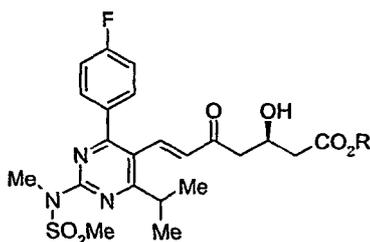
La rosuvastatina de calcio se comercializa con el nombre CRESTOR para el tratamiento de un mamífero, tal como un ser humano. De acuerdo con el fabricante de CRESTOR, ésta se administra a una dosis diaria de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg.

- 20 La patente USRE N° 37.314 desvela la preparación de rosuvastatina de calcio, en la que la etapa de eliminación del grupo protector de alcohol, R2, del intermedio 1



Intermedio 1

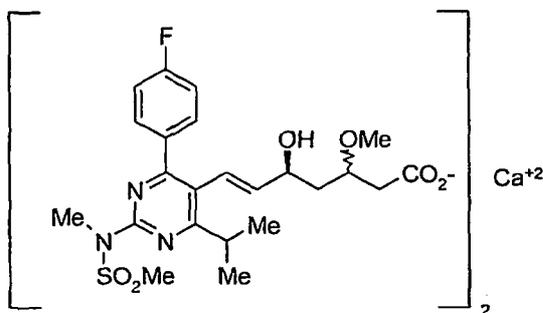
para obtener el intermedio 2



Intermedio 2

5 se realiza usando una solución de ácido fluorhídrico. Sin embargo, el uso de ácido fluorhídrico es problemático a escala industrial debido a las fuertes propiedades corrosivas y los vapores altamente tóxicos; también deberá evitarse el contacto con vidrio o metal.

Un procedimiento alternativo para eliminar el grupo protector de sililo del intermedio 1 se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 05/222.415. De acuerdo con la divulgación de dicha solicitud, se usa ácido metanosulfónico en metanol en lugar de ácido fluorhídrico; sin embargo, este procedimiento puede conducir a la contaminación del producto final por la impureza calcio-metiléter de rosuvastatina, como se ilustra en el ejemplo 4.



calcio-metiléter de Rosuvastatina

10 La Rosuvastatina de calcio, como cualquier compuesto sintético, puede contener compuestos extraños o impurezas que provienen de diversas fuentes. Estas impurezas en la rosuvastatina de calcio, o cualquier ingrediente farmacéutico activo (API), son indeseables y, en casos extremos, pueden incluso ser dañinas para un paciente que se esté tratando con una forma de dosificación que contenga el API.

Las impurezas en un API pueden provenir de la degradación del API en sí mismo, que está relacionada con la estabilidad del API puro durante su almacenamiento y de los procedimientos de fabricación, incluyendo la síntesis química del API. Las impurezas de procedimiento incluyen materiales de partida sin reaccionar, derivados químicos de impurezas contenidas en los materiales de partida, subproductos sintéticos de la reacción y productos de degradación.

20 La estabilidad de un API durante su almacenamiento es un factor crítico en la vida en almacenaje del API, y por tanto afecta a la capacidad de comercializar un API. La pureza del API resultante de los procedimientos de fabricación también afecta a la capacidad para comercializar un API. Las impurezas introducidas durante los procedimientos de fabricación comercial deben limitarse a cantidades muy pequeñas y preferentemente no están sustancialmente presentes. Por ejemplo, la directriz ICH Q7A para fabricantes de API requiere que las impurezas de procedimiento se mantengan por debajo de los límites establecidos, especificando la calidad de los materiales de partida, controlando los parámetros del procedimiento, tales como temperatura, presión, tiempo y proporciones estequiométricas, e incluyendo etapas de purificación, tales como cristalización, destilación y extracción líquido-líquido, en el procedimiento de fabricación.

30 En determinadas etapas de procesado de un API, debe analizarse la pureza del mismo debido a que el producto de una reacción química raramente es un sólo compuesto con suficiente pureza para cumplir con las normativas farmacéuticas. En la mayoría de los casos, también estarán presentes en la mezcla de producto final, productos secundarios y subproductos de la reacción y reactivos adjuntos usados en la reacción. Típicamente, el API se analiza por análisis HPLC o TLC para determinar si es adecuado para continuar su procesado y, por último, para su uso en un producto farmacéutico. El API no tiene que ser absolutamente puro, puesto que la pureza absoluta es una idea teórica que es típicamente inalcanzable. En cambio, se establecen patrones de pureza con la intención de asegurar que un API esté tan libre de impurezas como sea posible, y de esta manera, sea tan seguro como sea posible para su uso clínico. Como se ha analizado anteriormente, en los Estados Unidos, las directrices de la Food and Drug Administration recomiendan que las cantidades de algunas impurezas se limiten a menos del 0,1 por ciento.

5 Generalmente, se identifican productos secundarios, subproductos y reactivos adjuntos (colectivamente "impurezas") espectroscópicamente y/o con otro procedimiento físico y después se asocian con una posición de pico, tal como la de un cromatograma o un punto sobre una placa de TLC. (Strobel p. 953, Strobel, H.A.; Heineman, W.R., Chemical Instrumentation: A Systematic Approach, 3rd ed. (Wiley & Sons: Nueva York 1989)). Después, la impureza puede identificarse, por ejemplo, por su posición relativa sobre la placa de TLC (en la que la posición relativa sobre la placa se mide en cm a partir de la línea base de la placa) o por su posición relativa en el cromatograma de la HPLC (en el que la posición en un cromatograma se mide convencionalmente en minutos entre inyección de la muestra en la columna y elusión del componente en particular a través del detector). La posición relativa en el cromatograma se conoce como el "tiempo de retención."

10 El tiempo de retención puede variar entorno a un valor medio basado en el estado de la instrumentación, así como en otros muchos factores. Para atenuar los efectos que tienen dichas variaciones sobre la identificación exacta de una impureza, los profesionales usan el "tiempo de retención relativo" ("TRR") para identificar impurezas. (Strobel p. 922). El TRR de una impureza es su tiempo de retención dividido entre el tiempo de retención de un marcador de referencia o patrón de referencia. Puede ser ventajoso seleccionar un compuesto distinto del API que se añade a, o está presente en, la mezcla, en una cantidad lo suficientemente alta para que pueda detectarse y lo suficientemente baja para que no sature la columna, y para usar dicho compuesto como el marcador de referencia o patrón de referencia para la determinación del TRR.

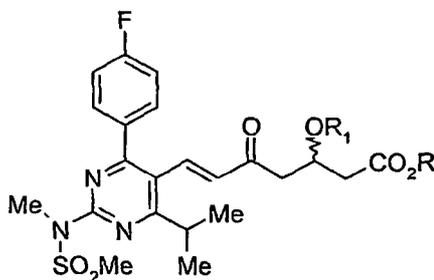
20 Como saben los expertos en la materia, el manejo de las impurezas de procedimiento se mejora en gran medida conociendo sus estructuras químicas y rutas sintéticas, e identificando los parámetros que inciden en la cantidad de impurezas del producto final.

En la presente solicitud, la impureza calcio-alquiléter de rosuvastatina en el API se usa como el marcador de referencia o patrón de referencia.

25 Existe una necesidad en la técnica de rosuvastatina de calcio que tenga bajos niveles de calcio-alquiléter de rosuvastatina, y de procedimientos de preparación de rosuvastatina de calcio que tengan un nivel más bajo de calcio-metiléter de rosuvastatina.

### **Sumario de la invención**

En un aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de éter de fórmula I de la siguiente estructura,

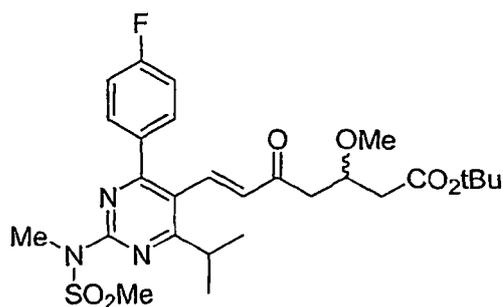


**Éter de Fórmula I**

30 en la que R es un grupo protector de carboxilo que no es éster metílico y R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado. En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de éter de fórmula I, en el que R es un grupo protector de carboxilo que no es éster metílico y R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado.

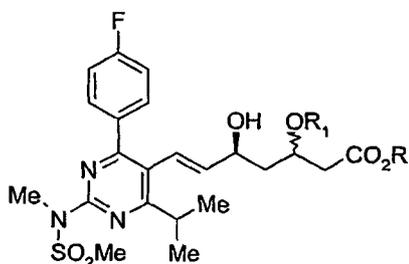
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto aislado de éter de fórmula I, en el que R es un grupo protector de carboxilo y R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado. En un aspecto preferido de la invención, R<sub>1</sub> es metilo.

35 En un aspecto particularmente preferido de la invención, R es terc-butil carboxilo y R<sub>1</sub> es metilo, y el compuesto éter de fórmula I corresponde a TB-21-metiléter de la estructura,

**TB-21-metiléter**

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto aislado de éter de fórmula I, en el que R es un grupo protector de carboxilo y R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado.

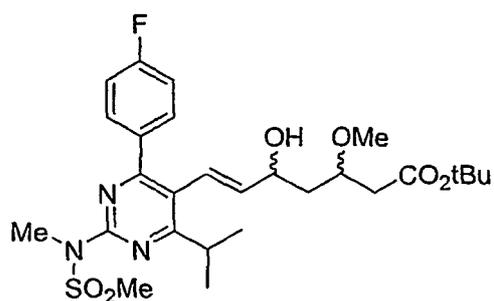
- 5 En otro aspecto más, la presente invención proporciona el compuesto de éter de fórmula II, de la siguiente estructura,

**éter II**

en la que R es un grupo protector de carboxilo y R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado. En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de éter de fórmula I, en el que R es un grupo protector de carboxilo y R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado.

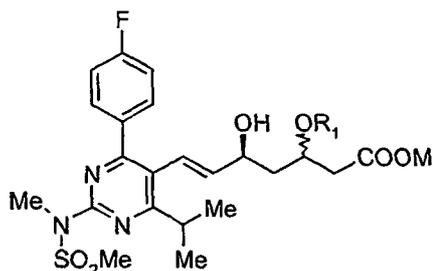
10

En un aspecto particularmente preferido de la invención, R es terc-butil carboxilo y R<sub>1</sub> es metilo, y el compuesto de éter de fórmula II corresponde a TBRE-metiléter de la estructura,

**TBRE-metiléter**

- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto de éter de fórmula II, en el que R es como se ha definido anteriormente y R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado.

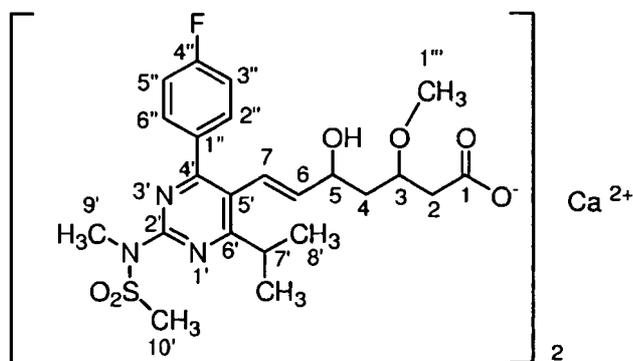
En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de éter de fórmula III (también denominado como Rosu-alquiléter) y sales del mismo, con la siguiente estructura.



**éter III (Rosu-alquiléter)**

5 en la que  $R_1$  es un alquilo  $C_1-C_8$  lineal o ramificado y M es H o un catión metálico. En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de éter de fórmula III, en el que  $R_1$  es un alquilo  $C_2-C_8$  lineal o ramificado y M es H o un catión metálico. En un aspecto preferido de la invención,  $R_1$  es metilo. En otro aspecto preferido de la invención, M es  $Ca^{+2}$ .

En un aspecto particularmente preferido de la invención, M es  $Ca^{+2}$  y  $R_1$  es metilo y el compuesto de éter de fórmula II corresponde a calcio metiléter de rosuvastatina que tiene la estructura,

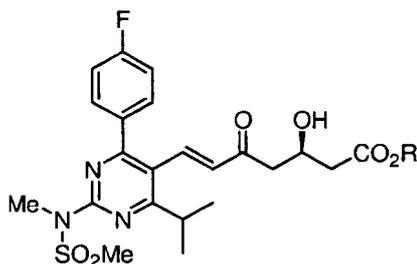


10

**Calcio metil-éter de rosuvastatina**

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto aislado éter III, en el que  $R_1$  es un alquilo  $C_1-C_8$  lineal o ramificado y M es H o un catión metálico.

También se hace referencia al compuesto de fórmula I.

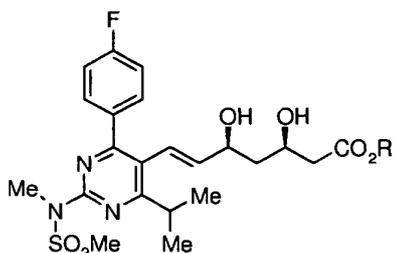


15

**Fórmula I**

en la que R es un grupo protector de carboxilo, que tiene de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 1,5% de área según HPLC del compuesto de éter de fórmula I.

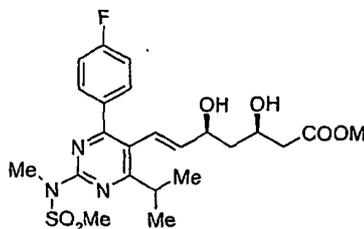
En otro aspecto más, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula II



Fórmula II

en la que R es un grupo protector de carboxilo, que tiene de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 1,5% según HPLC del compuesto de éter de fórmula II.

- 5 En un aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula III, denominado como Rosuvastatina o Rosu,



Fórmula III (Rosu)

- 10 en la que M es H o un catión metálico, preferentemente  $\text{Ca}^{+2}$ , que tiene de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC de éter de fórmula III (Rosu-alquiléter).

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto de éter de fórmula I, éter de fórmula II y Rosu-alquiléter como patrones de referencia.

- 15 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar la cantidad de: el compuesto de éter de fórmula I en una muestra del compuesto de fórmula I, el compuesto de éter de fórmula II en una muestra del compuesto de fórmula II o Rosu-alquiléter en una muestra de Rosu que comprende:

- a) medir por HPLC o TLC el área bajo un pico correspondiente al compuesto de éter de fórmula I, éter de fórmula II o Rosu-alquiléter, respectivamente, en un patrón de referencia que comprende una cantidad conocida del compuesto de éter de fórmula I, éter de fórmula II o Rosu-alquiléter, respectivamente;
- 20 b) medir por HPLC o TLC el área bajo un pico correspondiente al compuesto de éter de fórmula I, éter de fórmula II o Rosu-alquiléter, respectivamente, en una muestra que comprende el compuesto de fórmula I y éter de fórmula I, o el compuesto de fórmula II y éter de fórmula II, o Rosu y Rosu-alquiléter, respectivamente; y
- c) determinar la cantidad del compuesto de éter de fórmula I, éter de fórmula II o Rosu-alquiléter, respectivamente, en la muestra, comparando el área de la etapa (a) con el área de la etapa (b).

- 25 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto de éter de fórmula I, éter de fórmula II y Rosu-alquiléter como marcadores de referencia.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un procedimiento para determinar la presencia de: el compuesto de éter de fórmula I en una muestra del compuesto de fórmula I, el compuesto de éter de fórmula II en una muestra del compuesto de fórmula II, o Rosu-alquiléter en una muestra de Rosu que comprende:

- 30 a) determinar por HPLC o TLC el tiempo de retención correspondiente al compuesto de éter de fórmula I, éter de fórmula II o Rosu-alquiléter, respectivamente, en un marcador de referencia que comprende el compuesto de éter de fórmula I, éter de fórmula II o Rosu-alquiléter, respectivamente;
- b) determinar por HPLC o TLC el tiempo de retención correspondiente al compuesto de éter de fórmula I, éter de fórmula II o Rosu-alquiléter, respectivamente, en una muestra que comprende el compuesto de fórmula I y el éter de fórmula I, o el compuesto de fórmula II y éter de fórmula II, o Rosu y Rosu-alquiléter, respectivamente;
- 35 y
- c) determinar la presencia del compuesto de éter de fórmula I, éter de fórmula II o Rosu-alquiléter, respectivamente, en la muestra, comparando los tiempos de retención de la etapa (a) con el área de la etapa (b).

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una metodología de HPLC que incluye las etapas de: combinar una muestra del compuesto de fórmula I, fórmula II o Rosu con una mezcla de acetonitrilo y a una proporción de 1:1 para obtener una solución; inyectar la solución en una columna 100 x 4,6 mm BDS Hypersil C-18 (o similar), que se mantiene a una temperatura de aproximadamente 25 °C; eluyendo gradualmente la muestra de la columna usando una mezcla de tampón:acetonitrilo a una proporción de 3:2 en volumen, y acetonitrilo, y una mezcla de tampón:acetonitrilo:etanol a una proporción de 2:9:9 como eluyente; y midiendo la cantidad del compuesto de éter de fórmula I, éter de fórmula II o Rosu-alquiléter, respectivamente, en la muestra pertinente con un detector UV, preferentemente a una longitud de onda de 243 nm.

10 En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para reducir el nivel del compuesto de éter de fórmula II en una muestra del compuesto de fórmula II por un procedimiento de cristalización que comprende las etapas de: combinar el compuesto de fórmula II en bruto con un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos, alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, ésteres, cetonas, éteres, hidrocarburos C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> lineales o ramificados, nitrilos, mezclas de los mismos y mezclas de los mismos con agua, para obtener una mezcla de reacción; calentar la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 110 °C para obtener una solución; enfriar la solución a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 20 °C para inducir precipitación del compuesto de fórmula II; y recuperar el compuesto de fórmula II.

15 En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula II que tiene de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 0,02% de área según HPLC del compuesto de éter de fórmula II, preparando el compuesto de fórmula II de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar Rosu y sales del mismo que tiene de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC, preparando el compuesto de fórmula II de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente y convirtiéndolo en Rosu.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar Rosu que tiene de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC de Rosu-alquiléter, que comprende:

- 25 a) obtener una o más muestras de uno o más lotes del compuesto de fórmula I;  
 b) medir el nivel del compuesto de éter de fórmula I en cada una de las muestras;  
 c) seleccionar un lote del compuesto de fórmula I que tenga un nivel de fórmula I- éter de aproximadamente 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC, basado en la medición de las muestras de los lotes;  
 y  
 30 d) usar el lote seleccionado para preparar Rosu.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar Rosu que tiene de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC Rosu-alquiléter, que comprende:

- 35 a) obtener una o más muestras de uno o más lotes del compuesto de fórmula II;  
 b) medir el nivel del compuesto de éter de fórmula II en cada una de las muestras;  
 c) seleccionar un lote del compuesto de fórmula II que tenga un nivel de fórmula II- éter de aproximadamente 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC, basado en la medición de las muestras de los lotes;  
 y  
 d) usar el lote seleccionado para preparar Rosu.

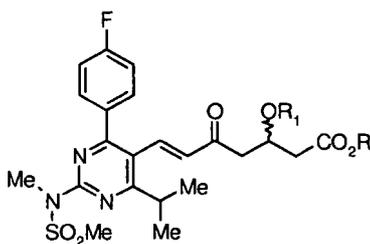
40 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar a Formulación farmacéutica que comprende Rosu que tiene de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC de Rosu-alquiléter, que comprende:

- a) obtener una o más muestras de uno o más lotes de Rosu;  
 b) medir el nivel del compuesto de Rosu-alquiléter en cada una de las muestras;  
 45 c) seleccionar un lote de Rosu que tenga un nivel de Rosu-alquiléter de aproximadamente 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC, basado en la medición de las muestras de los lotes; y  
 d) usar el lote seleccionado para preparar una Formulación que comprende Rosu.

### **Descripción detallada de la invención**

50 La presente invención proporciona rosuvastatina y sales de la misma que tienen un nivel bajo de impurezas, particularmente la impureza alquiléter de rosuvastatina, y un procedimiento para la preparación de las mismas. El procedimiento de la invención permite la preparación de rosuvastatina que tiene un nivel bajo de impurezas controlando el nivel de impurezas de procedimiento que surgen durante los procedimientos sintéticos. A lo largo de la síntesis de rosuvastatina, la pureza del producto de reacción (es decir, el API) se analiza por análisis HPLC o TLC.

La presente invención proporciona un compuesto de éter de fórmula I, que tiene la estructura

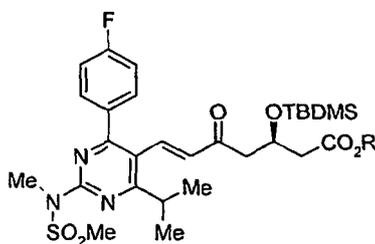


éter de Fórmula I

en la que R es un grupo protector de carboxilo que no es éster metílico y R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado.

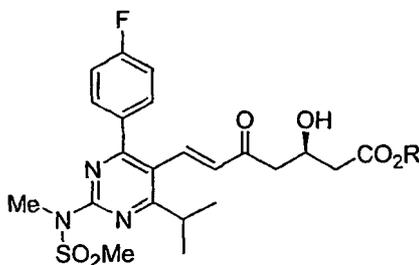
- 5 El grupo protector de carboxilo en las estructuras dentro de la presente solicitud puede ser cualquier grupo protector de carboxilo adecuado, especialmente ésteres, amidas o hidrazidas. Más preferentemente, el grupo protector de carboxilo es un éster, y lo más preferido es que sea terc-butilester en las estructuras de la presente invención.

El Éter de fórmula I es una impureza formada durante la conversión del compuesto intermedio IV



Fórmula IV

- 10 en la que R es un grupo protector de carboxilo, para dar el compuesto de fórmula I:



Fórmula I

- 15 El nivel de éter de fórmula I puede llegar a ser tal alto como el 20% de área según HPLC durante la conversión del compuesto intermedio IV en el compuesto de fórmula I. La presencia de esta impureza es problemática debido a que la impureza participa en las etapas restantes de la síntesis de Rosuvastatina, conduciendo a otras impurezas, y eventualmente, a

Rosuvastatina contaminada. El procedimiento de la invención controla el nivel de de éter de fórmula I formado, y proporciona un procedimiento de purificación del compuesto intermedio de fórmula II. Por lo tanto, la invención permite la preparación de un producto final, que contiene Rosuvastatina con un nivel bajo de Rosu-alquiléter.

- 20 La invención comprende un procedimiento para controlar el nivel de éter de fórmula I formado durante la síntesis de la fórmula I que comprende las etapas de:

- 25 a) combinar el compuesto de fórmula IV con un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> para obtener una solución;  
 b) enfriar la solución a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 30 °C;  
 c) combinar la solución de la etapa b) con una solución de ácido metanosulfónico en una mezcla de un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>:agua que tenga una proporción de aproximadamente 6 a aproximadamente 30 (v/v) para obtener una mezcla de reacción; y  
 d) calentar la mezcla de reacción a una temperatura máxima de aproximadamente 35 °C para obtener el

compuesto de fórmula I que tiene un nivel controlado de la impureza éter de fórmula I.

Los alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> adecuados incluyen metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol y amilalcohol. Los alcoholes preferidos incluyen metanol, etanol e isopropanol. Realizar la reacción en condiciones de dilución proporciona control sobre la cantidad de éter de fórmula I que se forma. Preferentemente, la solución formada en la etapa a) contiene de aproximadamente 13 a aproximadamente 19 volúmenes de alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> por gramo del compuesto de fórmula IV y de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 volumen de agua por gramo de fórmula IV.

Preferentemente, la solución se enfría a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 20 °C en la etapa b). Preferentemente, la proporción de mezcla del alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> y agua en la etapa c) es aproximadamente 20,6 (v/v). La solución de la etapa b) puede combinarse con la solución de metanosulfónico en una porción o en proporciones secuenciadas, tal como de una manea gota a gota. Preferentemente, la solución de ácido metanosulfónico en alcohol y agua se añade gota a gota a la solución de la etapa b) para obtener la mezcla de reacción. Preferentemente, la mezcla de reacción se forma durante un periodo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 5 horas, y más preferentemente durante un periodo de una hora. Preferentemente, la temperatura se mantiene de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 30 °C mientras se forma la mezcla de reacción. Después, la mezcla de reacción se calienta a una temperatura de no más de 35 °C, preferentemente, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35 °C. El control de la temperatura mientras se forma la mezcla de reacción y durante el calentamiento de la mezcla de reacción proporciona control sobre la cantidad de éter de fórmula I que se forma como subproducto de la reacción.

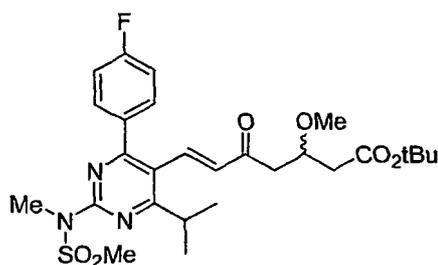
Preferentemente, a mezcla de reacción se calienta a una temperatura de aproximadamente 30 °C durante aproximadamente 2 a aproximadamente 10 horas antes de convertir el compuesto de fórmula I.

El compuesto de fórmula I puede recuperarse de la mezcla de reacción añadiendo salmuera a la mezcla de reacción a aproximadamente temperatura ambiente, extrayendo la mezcla de reacción con un disolvente orgánico, preferentemente tolueno frío, y lavando la mezcla de reacción con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera. Después, la fase orgánica se seca y se concentra al vacío.

El compuesto de fórmula I preparado como se ha descrito anteriormente contiene de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 1,5% de área según HPLC del compuesto de éter de fórmula I.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar rosuvastatina y sales de la misma que contengan de aproximadamente 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC de Rosu-alquiléter, que comprende preparar el compuesto de fórmula I como se ha descrito anteriormente y convertirlo en rosuvastatina o sales de la misma.

La presente invención también proporciona un compuesto aislado de éter de fórmula I, en el que R es un grupo protector de carboxilo y R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal o ramificado. En una realización preferida, R es terc-butil carboxilo, R<sub>1</sub> es metilo y el compuesto de éter de fórmula I corresponde a TB-21-metiléter de la estructura,



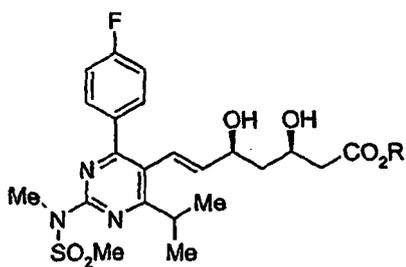
**TB-21-metiléter**

El TB21-metiléter puede caracterizarse por datos seleccionados entre: un espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) que tiene picos en aproximadamente 1,32, 1,50, 2,43-2,50, 2,71-2,84, 3,40, 4,07, 6,53, 3,61, 6,21 (J<sub>HZ</sub>, 16,5), 7,14, 7,62 Y 7,64 ppm; y un espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) que tiene picos en aproximadamente: 21,84, 28,06, 32,32, 33,09, 40,09, 42,46, 45,68, 57,35, 74,38, 80,90, 115,55 (J<sub>HZ</sub>, 22), 119,07, 132,07 (J<sub>HZ</sub>, 8), 133,57, 133,77 (J<sub>HZ</sub>, 4), 137,48, 157,95, 163,73 (J<sub>HZ</sub> 251), 164,94, 170,20, 175,39 y 197,06 ppm.

La presente invención también proporciona un procedimiento para aislar el compuesto de éter de fórmula I de una muestra que contenga la fórmula I y el éter de fórmula I por cromatografía ultrarrápida. Preferentemente, el compuesto de éter de fórmula I se aísla con un eluyente de gradiente de una mezcla de heptano y acetato de etilo. El aislamiento de TB21-metiléter se ilustra en ejemplo 1.

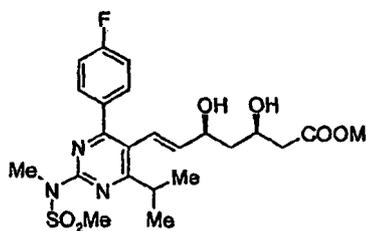
El compuesto de fórmula I puede usarse para preparar rosuvastatina por un procedimiento e la Solicitud de Estados Unidos co-dependiente N<sup>o</sup>. \_ (N<sup>o</sup> de registro 1662/85704). Por lo tanto, el compuesto de fórmula I se convierte en el

compuesto de fórmula II de la estructura:



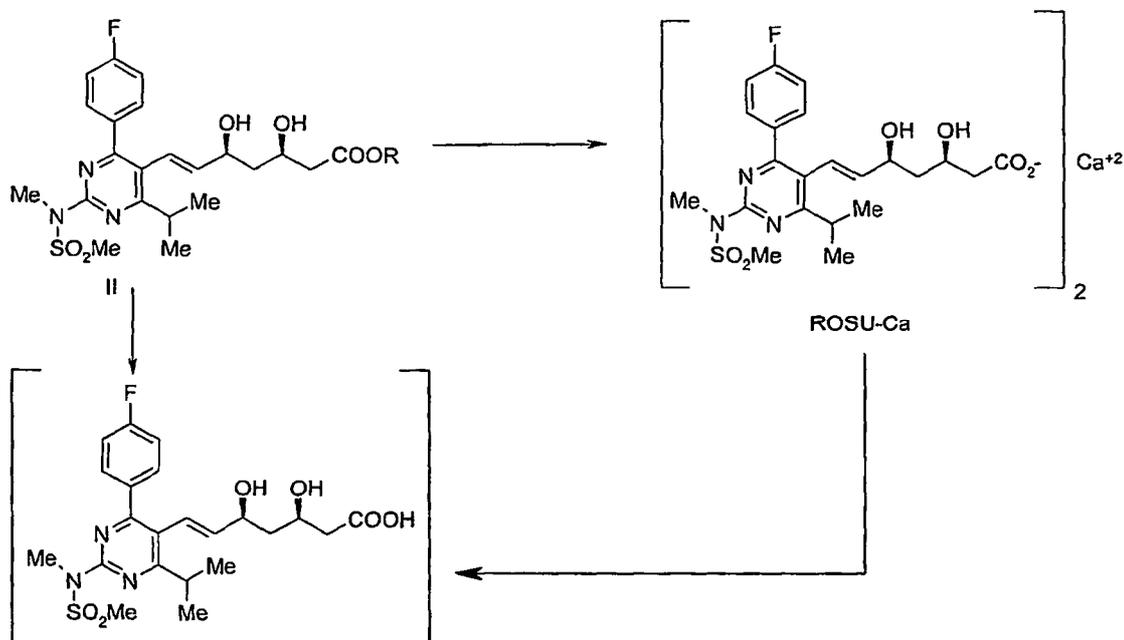
Fórmula II

El compuesto de fórmula II se convierte en el compuesto de fórmula III (Rosu) o sales del mismo:



Fórmula III (Rosu)

en la que M es H o un catión metálico, eliminando el grupo protector de carboxilo, como se ilustra en el siguiente esquema:

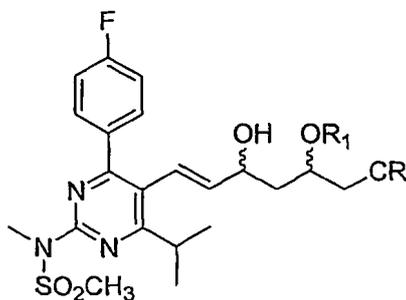


- 10 Rosu-Ca<sup>+2</sup> puede obtenerse por el procedimiento descrito en Solicitud de Estados Unidos co-dependiente N° (N° de registro 1662/85704), combinando el compuesto de fórmula II con una mezcla de un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y agua para obtener una mezcla de reacción y añadiendo una base, tal como hidróxido de alquilo a la mezcla de reacción, preferentemente en porciones, para dar Rosu-Na<sup>2+</sup> *in situ*. Después, Rosu-sodio se convierte en Rosu-Ca<sup>2+</sup> mediante la adición de CaCl<sub>2</sub>. Como alternativa, Rosu-Ca<sup>+2</sup> puede prepararse por cualquiera de los procedimientos conocidos para un experto en la materia.
- 15

En el procedimiento de conversión del compuesto de fórmula I en el compuesto de fórmula II y Rosu, la impureza de éter de fórmula I también se convierte en las impurezas respectivas de fórmula II y Rosu, particularmente éter de

fórmula II y Rosu-alquiléter.

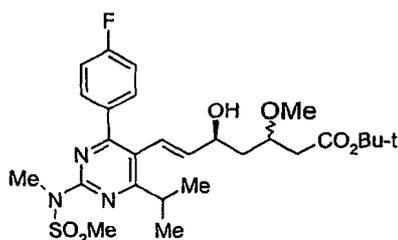
La presente invención proporciona el compuesto de éter de fórmula II, que tiene la estructura:



Éter de fórmula II

- 5 en la que R es un grupo protector de carboxilo y R<sub>1</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado; preferentemente R<sub>1</sub> es metilo.

Preferentemente, R es terc-butil carboxilo y R<sub>1</sub> es metilo, por tanto, el compuesto de éter de fórmula II corresponde a TBRE-metiléter que tiene la estructura,



TBRE-metiléter

- 10 TBRE-metiléter puede caracterizarse por datos seleccionados entre: un espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) que tiene picos en aproximadamente 1,28, 1,45, 2,34, 2,40, 2,58, 2,63, 3,34, 3,38, 3,53, 3,60, 4,41, 5,5, 6,62 (J<sub>H<sub>z</sub></sub>, 16,5), 7,10, 7,64 y 7,66 ppm; un espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) que tiene picos en aproximadamente: 21,74, 28,14, 32,14, 33,19, 39,95, 42,25, 42,5, 57,0, 71, 81,12, 115,0 (J<sub>H<sub>z</sub></sub>, 21,7), 122,58, 132,26, 134,63, 139,61, 140,13, 157,34, 163,32 (J<sub>H<sub>z</sub></sub>, 247,5), 163,50, 174,93 y 174,98 ppm; y un espectro de masas que tiene picos en: MH<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>): 552.

- 15 La presente invención también proporciona el compuesto de fórmula II que contiene de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 1,5% de área según HPLC del compuesto de éter de fórmula II y un procedimiento para la preparación de las mismas mediante cristalización. El procedimiento comprende combinar el compuesto de fórmula II en bruto con un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos, alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, ésteres, cetonas, éteres, hidrocarburos C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> lineales o ramificados, nitrilos, mezclas de los mismos y mezclas de los mismos con agua, para obtener una mezcla, calentar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 25 °C a
- 20 aproximadamente 110 °C para obtener una solución, enfriar la solución a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 20 °C para inducir precipitación del compuesto de fórmula II y recuperar el compuesto de fórmula II.

- 25 El compuesto de fórmula II en bruto usado en el procedimiento de la invención puede tener un ensayo de aproximadamente 45% a aproximadamente 77% de área según HPLC. El compuesto de fórmula II obtenido por el procedimiento anterior típicamente tiene un ensayo de aproximadamente 80% a aproximadamente 95% de área según HPLC.

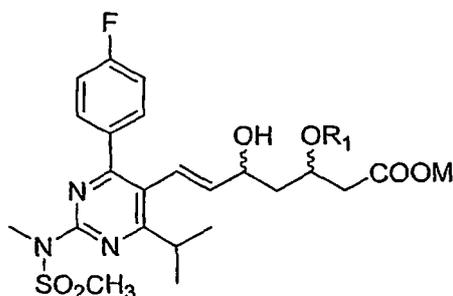
- 30 Los hidrocarburos aromáticos adecuados para su uso como un disolvente orgánico incluyen tolueno y benceno. El tolueno es un hidrocarburo aromático preferido. Son cetonas adecuadas, cetonas C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, y se prefiere acetona. Los ésteres preferidos incluyen acetato de etilo (denominado como EtOAc) y acetato de metilo. Preferentemente, el éter es tetrahidrofurano o metil-terc-butiléter (denominados como THF y MTBE, respectivamente). Los hidrocarburos C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> lineales o ramificados preferidos incluyen heptano y hexano. Preferentemente, el nitrilo es acetonitrilo (denominado como ACN). También son disolventes orgánicos adecuados para su uso en la invención, mezclas de alcoholes, acetónitrilo y acetona con agua, THF, EtOAc o MTBE, como lo es una mezcla de tolueno y heptano. El disolvente orgánico más preferido es tolueno.
- 35

La mezcla de la fórmula II en bruto se calienta preferentemente a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 90 °C para obtener una solución. La solución puede sembrarse antes de enfriar, y se siembra y se mantiene a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente una hora antes de enfriar. Preferentemente, la solución se enfría a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C. Más preferentemente, la solución se enfría gradualmente a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C para obtener una suspensión, y después la suspensión se enfría adicionalmente a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C, durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 horas, para obtener un precipitado del compuesto de fórmula II. Cuando la solución se enfría para obtener una suspensión, la suspensión se mantiene preferentemente durante un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, más preferentemente durante una noche, para obtener un precipitado del compuesto de fórmula II.

El precipitado del compuesto de fórmula II puede recuperarse por medios usados comúnmente en la técnica, tales como filtrado y lavado con tolueno, preferentemente tolueno frío, y secado en un horno de vacío.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar rosuvastatina y sales de la misma, que contiene de aproximadamente 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC Rosu-alquiléter, que comprende preparar el compuesto de fórmula II como se ha descrito anteriormente, y convertirlo en rosuvastatina o sales de la misma.

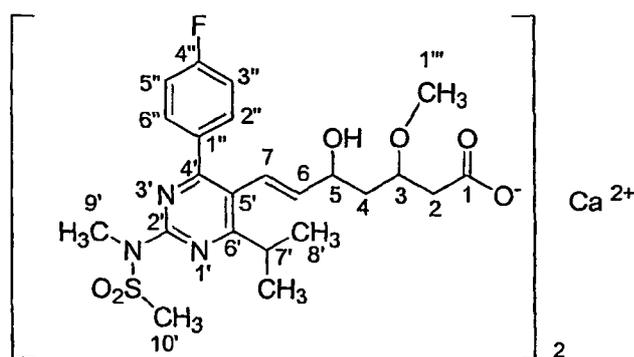
La presente invención también proporciona el compuesto de éter fórmula III (Rosu-alquiléter), que tiene la estructura:



**Rosu-alquiléter**

en la que R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, preferentemente metilo, y M es H o un catión metálico, preferentemente Ca<sup>+2</sup>.

Preferentemente, M es Ca<sup>+2</sup> y R<sub>1</sub> es metilo, por tanto, el compuesto de éter de fórmula II corresponde a una rosuvastatina de calcio metil-éter que tiene la estructura,



**Calcio metil-éter de rosuvastatina**

El calcio-metiléter de Rosu puede caracterizarse por datos seleccionados entre: un espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO<sub>d6</sub>, 600 MHz) que tiene picos en aproximadamente 1,21, 1,40, 1,70, 2,01, 2,30, 3,13, 3,20, 3,43, 3,45, 3,57, 3,60, 3,74, 4,16, 5,52, 6,51 (J<sub>H2</sub>, 16,2), 7,28 y 7,71 ppm; y un espectro de masas que tiene picos en: MH<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>): 496.

La presente invención también proporciona rosuvastatina o sales de la misma que contiene de aproximadamente 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC de Rosu-alquiléter.

La presente invención proporciona un procedimiento de uso de los compuestos de éter de fórmula I, éter de fórmula II y Rosu-alquiléter como patrones de referencia. Cuando se usan como patrones de referencia, los compuestos son

útiles para determinar la cantidad de: el compuesto de éter de fórmula I en una muestra del compuesto de fórmula I, el compuesto de éter de fórmula II en una muestra del compuesto de fórmula H o Rosu-alquiléter en una muestra de Rosu. El procedimiento de uso de los compuestos como patrones de referencia comprende:

- 5 a) medir por HPLC o TLC el área bajo un pico correspondiente al compuesto de éter de fórmula I, éter de fórmula II o Rosu-alquiléter, respectivamente, en un patrón de referencia que comprende una cantidad conocida del compuesto de éter de fórmula I, éter de fórmula II o Rosu-alquiléter, respectivamente;
- b) medir por HPLC o TLC el área bajo un pico correspondiente al compuesto de éter de fórmula I, éter de fórmula II, o Rosu-alquiléter, respectivamente, en una muestra que comprende el compuesto de fórmula I y éter de fórmula I, o el compuesto de fórmula H y éter de fórmula II, o Rosu y Rosu-alquiléter, respectivamente; y
- 10 c) determinar la cantidad del compuesto de éter de fórmula I, éter de fórmula II o Rosu-alquiléter, respectivamente, en la muestra de la etapa b) comparando el área por HPLC o TLC determinado en la etapa (a) con el área por HPLC o TLC determinado en la etapa (b).

La presente invención también proporciona un procedimiento de uso de los compuestos de éter de fórmula I, éter de fórmula II y Rosu-alquiléter como marcadores de referencia. Cuando se usan como marcadores de referencia, los compuestos son útiles en la determinación de la presencia de: el compuesto de éter de fórmula I en una muestra del compuesto de fórmula I, el compuesto de éter de fórmula II en una muestra del compuesto de fórmula H o Rosu-alquiléter en una muestra de Rosu. El procedimiento de uso de los compuestos como marcadores de referencia comprende:

- 20 a) determinar por HPLC o TLC el tiempo de retención correspondiente al compuesto de éter de fórmula I, éter de fórmula II o Rosu-alquiléter, respectivamente, en un marcador de referencia que comprende el compuesto de fórmula I- éter, éter de fórmula II o Rosu-alquiléter, respectivamente;
- b) determinar por HPLC o TLC el tiempo de retención correspondiente al compuesto de éter de fórmula I, éter de fórmula II o Rosu-alquiléter, respectivamente, en una muestra que comprende el compuesto de fórmula I y éter de fórmula I, o el compuesto de fórmula II y éter de fórmula II, o Rosu y Rosu-alquiléter, respectivamente; y
- 25 c) determinar la presencia del compuesto de éter de fórmula I, éter de fórmula II, o Rosu-alquiléter, respectivamente, en la muestra, comparando los tiempos de retención de la etapa (a) con el tiempo de retención de la etapa (b).

La presente invención proporciona una metodología de HPLC que incluye las etapas de: combinar una muestra del compuesto de fórmula I, fórmula II o Rosu con una mezcla de acetonitrilo y a una proporción de 1:1 para obtener una solución; inyectar la solución en una columna 100 X 4,6 mm BDS Hypersil C-18 (o similar), que se mantiene a una temperatura de aproximadamente 25 °C; eluyendo gradualmente la muestra de la columna usando una mezcla de tampón: acetonitrilo a una proporción de 3:2 en volumen, y acetonitrilo y una mezcla de tampón: acetonitrilo:etanol a una proporción de 2:9:9 como eluyente; y medir la cantidad del compuesto de éter de fórmula I, éter de fórmula II o Rosu-alquiléter, respectivamente, en la muestra pertinente con un detector UV, preferentemente a una longitud de onda de 243 nm.

Preferentemente, el tampón contiene una mezcla de una solución acuosa de ácido acético glacial que tiene una concentración de aproximadamente 0,05%.

El eluyente usado es una mezcla del eluyente A, el eluyente B y el eluyente C, preferentemente, en la que la proporción de los tres eluyentes varía con el tiempo, es decir un eluyente de gradiente. Por ejemplo, a los 0 minutos de tiempo, el eluyente puede contener 100% del eluyente A, 0% del eluyente B y 0% del eluyente C. A los 28 minutos, el eluyente puede contener 60% del eluyente A, 40% del eluyente B y 0% del eluyente C. A los 45 minutos, el eluyente puede contener 0% del eluyente A, 0% del eluyente B y 100% del eluyente C. A los 60 minutos, el eluyente puede contener 0% del eluyente A, 0% del eluyente B y 100% del eluyente C.

El procedimiento de la invención para preparar Rosu que tiene de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC de Rosu-alquiléter comprende:

- a) obtener una o más muestras de uno o más lotes del compuesto de fórmula I;
- b) medir el nivel del compuesto de éter de fórmula I en cada una de las muestras;
- c) seleccionar un lote del compuesto de fórmula I que tenga un nivel de éter de fórmula I de aproximadamente 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC, basado en la medición de las muestras de los lotes; y
- 50 d) usar el lote seleccionado para preparar Rosu.

Si el nivel del compuesto de éter de fórmula I medido en la etapa b) es mayor que aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC, éste puede reducirse convirtiendo el compuesto de fórmula I en el compuesto de fórmula II, de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica, seguido de reducción del nivel de la impureza de éter de fórmula II (que se obtuvo durante la conversión) de acuerdo con el procedimiento de cristalización descrito anteriormente.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar Rosu que tenga de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC de Rosu-alquiléter, que comprende:

- 5 a) obtener una o más muestras de uno o más lotes del compuesto de fórmula II;  
 b) medir el nivel del compuesto de éter de fórmula II en cada una de las muestras;  
 c) seleccionar un lote del compuesto de fórmula II que tenga un nivel éter de de fórmula II de aproximadamente 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC, basado en la medición de las muestras de los lotes; y  
 d) usar el lote seleccionado para preparar Rosu.

Si el nivel del compuesto de éter de fórmula II medido en la etapa b) es superior a de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC, éste puede reducirse de acuerdo con los procedimientos de cristalización descritos anteriormente.

10 La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar una Formulación farmacéutica que comprende Rosu que tiene de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC de Rosu-alquiléter, que comprende:

- 15 a) obtener una o más muestras de uno o más lotes de Rosu;  
 b) medir el nivel del compuesto de Rosu-alquiléter en cada una de las muestras;  
 c) seleccionar un lote de Rosu que tenga un nivel de Rosu-alquiléter de aproximadamente 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC, basado en la medición de las muestras de los lotes; y  
 d) usar el lote seleccionado para preparar una Formulación que comprenda Rosu.

También se desvela un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar Rosu o sales del mismo que tengan de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 0,2% de área según HPLC de Rosu-alquiléter con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Habiendo descrito la invención con referencia a determinadas realizaciones preferidas, otras realizaciones se harán evidentes para un experto en la materia de la consideración de la memoria descriptiva. La invención se define adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes que describen en detalle el procedimiento de la invención en ciertas de sus realizaciones.

**Ejemplos**

25 **PROCEDIMIENTO DE HPLC**

Columna: Hypersil BDS C18 100 X 4,6mm, tamaño de partícula 3 mm

Diluyente: Agua al 50%:Acetonitrilo al 50%

Fase móvil: Gradiente de Eluyente A y Eluyente B

Gradiente:	Tiempo (min)	Eluyente A (%)	Eluyente B (%)	Eluyente C (%)
	0	100	0	0
	28	60	40	0
	45	0	0	100
	60	0	0	100

Eluyente A: Tampón de formiato amónico 0,005 M al 60%

30 Acetonitrilo al 40%

Eluyente B: Acetonitrilo al 100%

Eluyente C: Tampón de formiato amónico 0,005 M al 10%

Acetonitrilo al 90%:Etanol (1:1)

Detección UV: 243 nm

35 Tiempo de ejecución: 60 min

Caudal: 0,4 ml/min

Volumen de inyección: 10 ml

Temperatura de columna: 25 °C

Límite de descarte: Menos del 0,02%

Preparación de la muestra: 0,5 mg/ml

TR de fórmula I: aproximadamente 30,5 min

TR de fórmula II: aproximadamente 26,2 min

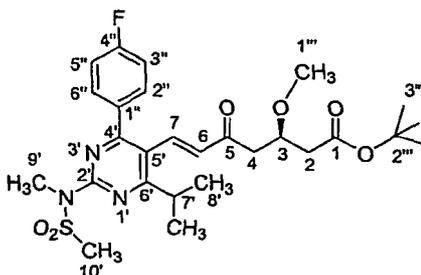
TR de ROSU: aproximadamente 9,0 min

5 **Ejemplo 1: Aislamiento de TB21-éster metílico**

Una mezcla de reacción que contenía 20% de área según HPLC de la impureza TB21-éter se purificó por cromatografía (Combiflash Companion, Teledyne Isco). Una columna de 4 g se cargó con una muestra de 150 mg y la muestra se eluyó con una mezcla de disolvente A: Heptano, disolvente B: EtOAc y se detectó a  $\lambda = 245$  nm.

Tiempo (min)	Disolvente B
0-10'	6%
10-40'	del 6 al 15%
40-60'	15%
60'-65'	15-100%

- 10 El pico detectado por Combiflash a 40 minutos se analizó por RMN. La caracterización por RMN fue como se indica a continuación:



Número de átomo	RMN <sup>1</sup> H CDCl <sub>3</sub>		RMN <sup>13</sup> C CDCl <sub>3</sub>	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
1			170,20	
2	2,43		40,09	
	2,50			
3	4,07		74,38	
4	2,71		45,68	
	2,84			
5			197,06	
6	6,21	16,5	133,57	
7	7,64		137,48	
2'			157,95	
4'			164,94	

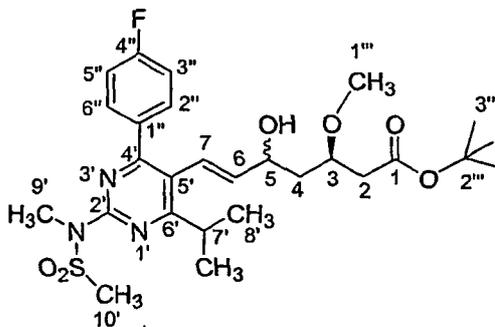
Número de átomo	RMN <sup>1</sup> H		RMN <sup>13</sup> C	
	CDCl <sub>3</sub>		CDCl <sub>3</sub>	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
5'			119,07	
6'			175,39	
7'	3,40		32,32	
8'	1,32		21,84	
9'	3,61		33,09	
10	3,53		42,46	
1"			133,77	4
2", 6"	7,62		132,07	8
3", 5"	7,14		115,55	22
4"			163,73	251
1'''			57,35	
2'''			80,90	
3'''	1,50		28,06	

### Ejemplo 2: Purificación del compuesto de Fórmula II

5 La Fórmula II en bruto (22,41 g, en sayo 76,7%) se agitó en tolueno (56 ml). La mezcla se calentó a aproximadamente 90 °C hasta la disolución completa. Después, la solución se enfrió a aproximadamente 25 °C, se sembró a esta temperatura y se mantuvo durante 1 hora a 25 °C. Se formó una suspensión, se enfrió a aproximadamente 0 °C durante 2 horas y se agitó a esta temperatura durante una noche para obtener un precipitado. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con tolueno frío (10 ml) y se secó a 50 °C en un horno de vacío para obtener 14,23 g (ensayo 94,6) de cristales de fórmula II.

Muestra	Fórmula II	Éter de fórmula II metílico
fórmula II en bruto	79,42	1,24
fórmula II cristalizada	97,20	0,10

10 La caracterización por RMN fue como se indica a continuación:



Número de átomo	RMN <sup>1</sup> H CDCl <sub>3</sub>		RMN <sup>13</sup> C CDCl <sub>3</sub>	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)
1			174,93	
2	2,34 2,40		39,95	
3	4,41		71,0	
4	2,58 2,63		42,5	
5	5,5			
6	6,62	16	139,61	
7	7,64		140,13	
2'			157,34	
4'			163,50	
5'			122,58	
6'			174,98	
7'	3,38		32,14	
8'	1,28		21,74	
9'	3,60		33,19	
10'	3,53		42,25	
1"			134,63	
2", 6"	7,66		132,26	
3", 5"	7,10		115,00	21,7
4"			163,32	247,5
1'''	3,34		57,0	
2'''			81,12	
3'''	1,45		28,14	

Análisis de espectro de masas: MH+(ES+): 552

**Ejemplo 3: Cristalización del compuesto de fórmula II en ACN:H2O**

- 5 El compuesto de fórmula II (1,75 g, que contenía 0,20% de área según HPLC de éter de fórmula II metílico) se combinó con una mezcla de ACN (4,5 ml) y agua (3 ml) y calentó hasta la disolución completa. Se observó un sistema de dos fases y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, seguido de enfriamiento en un baño de hielo durante 18 h. Después, el sólido se filtró a presión reducida, se lavó y se secó a 50 °C a presión reducida durante 18 h para obtener 1,26 g de fórmula II, que contenía 0,07% de área según HPLC de éter de fórmula II.

**Ejemplo 4: La desprotección del compuesto de fórmula II para obtener Rosuvastatina**

- 10 El compuesto de fórmula II (65,61 g, 52,3% de ensayo) se disolvió en MeOH (650 ml, 10 vol.) en un reactor de 2 l y se enfrió a aproximadamente 10 °C. Una solución de ácido metanosulfónico (3,71 g, 0,73 equiv.) en MeOH (590 ml, 9 vol.)

y H<sub>2</sub>O (44 ml, 0,97 vol.) se añadió al reactor durante 1 hora. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 30 °C y se agitó a esta temperatura durante 10 horas.

La solución se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución de salmuera (340 ml) y se extrajo un producto con tolueno (2 x 400 ml). Ambas fases de tolueno se combinaron y se lavaron con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (340 ml) y salmuera (340 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y finalmente el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 46,5 g de un aceite viscoso (ensayo 50,6%, me-éter 0,81%).

**Ejemplo 5: Ejemplo comparativo: una repetición del Ejemplo 2, etapa b del documento WO 03/097614**

El compuesto de fórmula IV (3 g, ensayo de 71,9%) se disolvió en MeOH (7,5 ml) y se calentó a aproximadamente 34 °C en un matraz. Una solución de ácido metanosulfónico (0,19) en MeOH (7,5 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml) se añadió al matraz. La mezcla resultante se agitó a 34 °C durante 7,5 h.

La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución de salmuera (340 ml) y se extrajo un producto con tolueno (2 x 400 ml). Ambas fases de tolueno se combinaron y se lavaron con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (340 ml) y una solución de salmuera (340 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y finalmente el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener un aceite viscoso (2,28 g, ensayo 50,6%, me-éter 2,01%).

**Ejemplo 6: Conversión de fórmula II en Ca de Rosuvastatina con extracción en tolueno usando carbono activo**

Un reactor de 1 l equipado con un agitador mecánico se cargó con EtOH (100 ml), agua (60 ml) y fórmula II (20 g), formando una mezcla de reacción. Se añadió gota a gota NaOH (47% 1,2 equiv., 3,8 g) a la mezcla de reacción a 25 ± 5 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 25 ± 5 °C durante dos horas.

Se añadió agua (140 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se lavó con tolueno (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 ± 5 °C una hora y media, y la fase acuosa se aisló.

Se añadió carbono activo a la fase acuosa y la fase acuosa se agitó a 25 ± 5 °C durante 30 minutos. La fase acuosa se filtró a presión reducida con Sinter e Hyflo para eliminar el carbono activo presente.

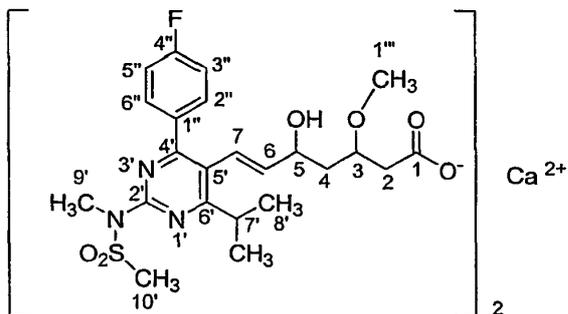
Después, la fase acuosa se concentró a presión reducida a 40 °C a la mitad de su volumen. Se añadió agua (50 ml) a la fase acuosa, formando una solución. La solución se calentó a 40 °C. Se añadió gota a gota CaCl<sub>2</sub> (4,13 g) a esta solución durante 30-90 minutos a 38-45 °C. Después, la solución se enfrió a 25 ± 5 °C, se agitó a 25 ± 5 °C durante 1 hora, se filtró y se lavó con agua (4 x 20 ml), produciendo un compuesto en polvo (16,7 g seco, 90%).

Se realizaron varios experimentos de acuerdo con este ejemplo y el perfil de pureza de estas muestras se resume a continuación en la Tabla 1:

**Tabla 1**

Ejemplo N°	Material de partida		Material final	
	Fórmula II		Rosu-calcio	
	Pureza de Fórmula II (% de área según HPLC)	Éter metílico de Fórmula II (% de área según HPLC)	Pureza de Rosu (% de área según HPLC)	Rosu Éter metílico (% de área según HPLC)
1	98,4	0,14	99,6	0,04
2	98,4	0,09	99,62	0,03
3	97,3	0,16	99,02	0,02
4	98,3	0,10	99,55	0,04

30

**Ejemplo 7; Caracterización de calcio metil éter de Rosuvastatina**

Bruker, 600 MHz

Número de átomo	RMN <sup>1</sup> H DMSO-d <sub>6</sub>	
	δ	J(Hz)
1		
2	2,01	
	2,30	
3	3,60	
	3,74	
4	1,4 1,7	
5	4,16	
6	5,52	16,2
7	6,51	
2'		
4'		
5'		
6'		
7'	3,43	
8'	1,21	
9'	3,57	
10'	3,45	
1''		
2'', 6''	7,71	
3'', 5''	7,28	
4''		
1'''	3,20	
	3,13	

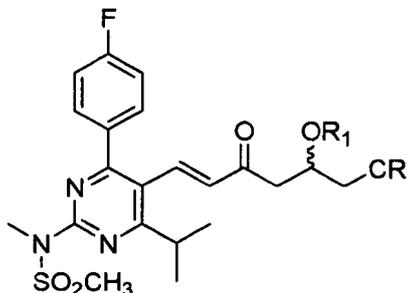
5

Análisis de espectros de masas:

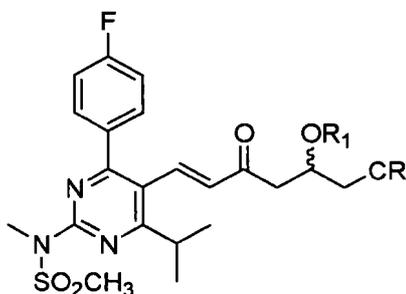
MH<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>): 496

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de éter de fórmula I, que tiene la estructura:



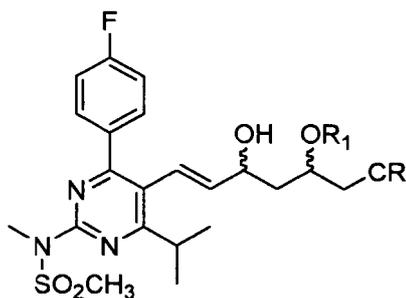
- 5 en la que R es un grupo protector de carboxilo que no es éster metílico y R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado.  
2. Un compuesto aislado de éter de fórmula I,



en la que R es un grupo protector de carboxilo y R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado.

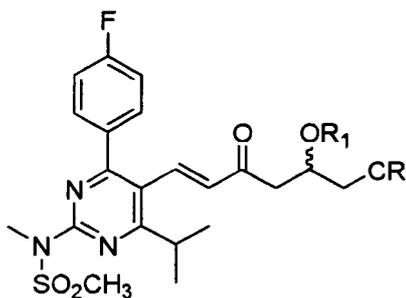
3. Un procedimiento de aislamiento del compuesto de la reivindicación 1 ó 2 que comprende realizar cromatografía ultrarrápida con una mezcla de heptano y acetato de etilo como un eluyente de gradiente en una muestra que tiene al menos uno de los compuestos.

4. Un compuesto de éter de fórmula II que tiene la estructura:



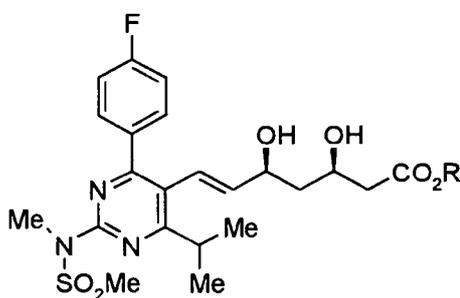
Éter de Fórmula II

- 15 en la que R es un grupo protector de carboxilo y R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado.  
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, en el que R es terc-butil carboxi y R<sub>1</sub> es metilo.  
6. Un procedimiento de preparación del compuesto de la reivindicación 4 que comprende convertir el compuesto de éter de fórmula I



en la que R es un grupo protector de carboxilo que no es éster metílico y R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, en el compuesto de la reivindicación 4.

7. Un compuesto de fórmula II que tiene la estructura:



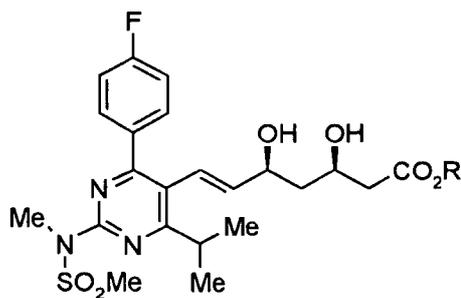
5

Fórmula II

en la que R es un grupo protector de carboxilo, que tiene de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 1,5% según HPLC del compuesto de la reivindicación 4.

8. Un procedimiento de obtención del compuesto de la reivindicación 7 que comprende:

10 a) combinar el compuesto de fórmula II



Fórmula II

15

en la que R es un grupo protector de carboxilo, con un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos, alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, ésteres, cetonas, éteres, hidrocarburos C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> lineales o ramificados, nitrilos, mezclas de los mismos y mezclas de cualquiera de estos con agua, para obtener una mezcla de reacción;

b) calentar la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 110 °C para obtener una solución;

20

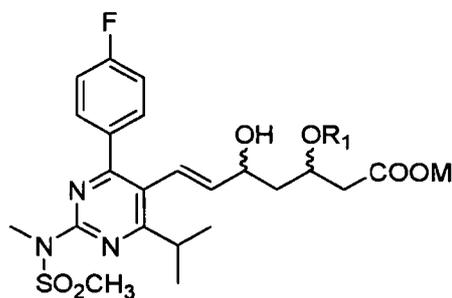
c) enfriar la solución a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 20 °C para obtener un precipitado; y

d) recuperar el compuesto de la reivindicación 7.

25

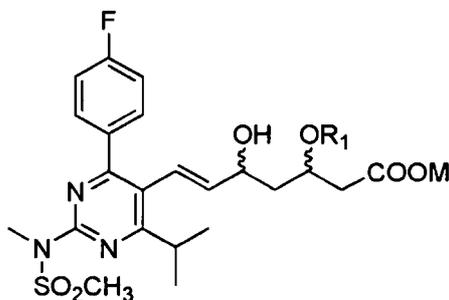
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el disolvente orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en tolueno, benceno, acetona, acetato de etilo, acetato de metilo, tetrahidrofurano, metil-terc-butiléter, heptano, hexano, acetonitrilo, mezclas de alcoholes, acetonitrilo y acetona con agua, THF, EtOAc o MTBE, y una mezcla de tolueno y heptano.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el disolvente orgánico es tolueno.
11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que la etapa b) comprende calentar la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 90 °C.
- 5 12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, que comprende adicionalmente la etapa de sembrar la solución antes de la etapa c).
13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en el que la b) comprende adicionalmente mantener la solución a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente una hora antes de la etapa c).
- 10 14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en el que la etapa c) comprende enfriar la solución a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C.
15. Un procedimiento para preparar rosuvastatina y sales de la misma que tiene de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC de Rosu-alquiléter de la estructura



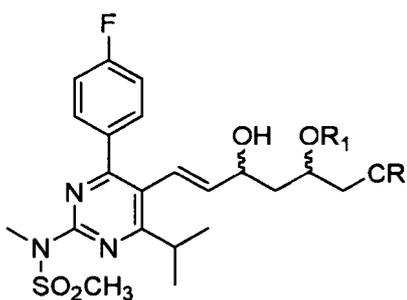
**Rosu-alquiléter**

- 15 en la que R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado y M es H o un catión metálico, que comprende realizar los procedimientos de la reivindicación 8 y convertir el compuesto recuperado en rosuvastatina o sus sales.
16. Un compuesto de éter de fórmula III que tiene la estructura:



**Éter de Fórmula III**

- 20 en la que R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado y M es H o un catión metálico.
17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que R<sub>1</sub> es metilo y M es Ca<sup>+2</sup>.
18. Un procedimiento de preparación del compuesto de la reivindicación 16 que comprende convertir el compuesto de éter de fórmula II



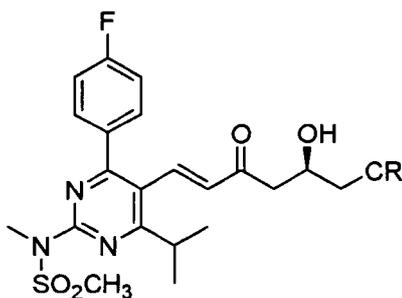
éter de Fórmula II

en el que R es un grupo protector de carboxilo, y R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, en el compuesto de la reivindicación 16.

5 19. Un procedimiento de determinación de la cantidad de un compuesto en una muestra que comprende realizar HPLC o TLC con el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 16 como un patrón de referencia.

20. Un procedimiento de determinación de la cantidad de:

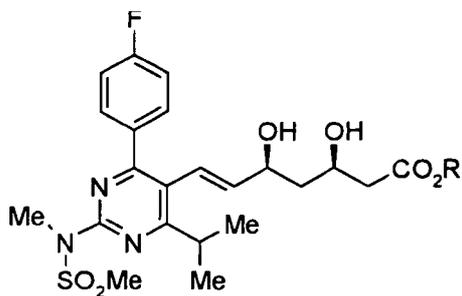
el compuesto de la reivindicación 1 en una muestra que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y el compuesto de fórmula I



Fórmula I

en la que R es un grupo protector de carboxilo que no es éster metílico;

el compuesto de la reivindicación 4 en una muestra que comprende el compuesto de la reivindicación 4 y el compuesto de fórmula II



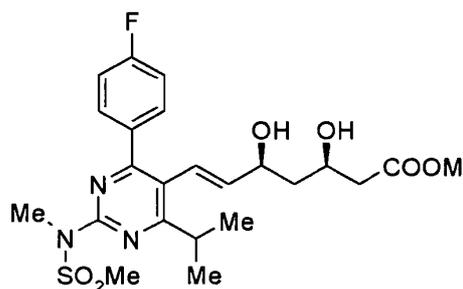
Fórmula II

en la que R es un grupo protector de carboxilo; o

el compuesto de la reivindicación 16 en una muestra que comprende el compuesto de la reivindicación 16 y el compuesto de fórmula III

10

15



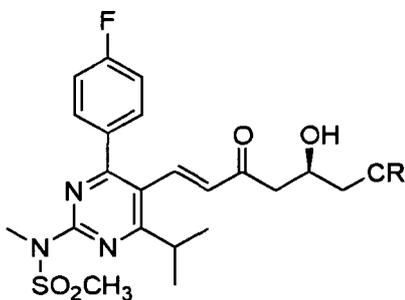
en la que M es H o un catión metálico, que comprende las etapas de:

- 5 a) medir por HPLC o TLC el área bajo un pico correspondiente al compuesto de la reivindicación 1, 4 ó 16, respectivamente, en un patrón de referencia que comprende una cantidad conocida del compuesto de la reivindicación 1, 4 ó 16, respectivamente;
- b) medir por HPLC o TLC el área bajo un pico correspondiente al compuesto de la reivindicación 1, 4 ó 16, respectivamente, en una muestra que comprende los compuestos de la reivindicación 1 y fórmula I, los compuestos de la reivindicación 4 y la fórmula II, o los compuestos de la reivindicación 16 y Rosu, respectivamente; y
- 10 c) determinar la cantidad del compuesto de la reivindicación 1, 4 ó 16, respectivamente, en la muestra, comparando el área de la etapa (a) con el área de la etapa (b).

21. Un procedimiento de determinación de la presencia de un compuesto es una muestra que comprende realizar HPLC o TLC con el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 16 como un marcador de referencia.

22. Un procedimiento de determinación de la presencia de:

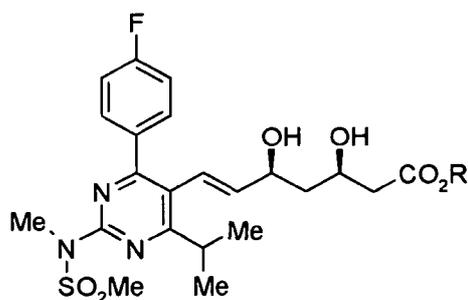
- 15 el compuesto de la reivindicación 1 en una muestra que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y el compuesto de fórmula I



Fórmula I

en la que R es un grupo protector de carboxilo que no es éster metílico;

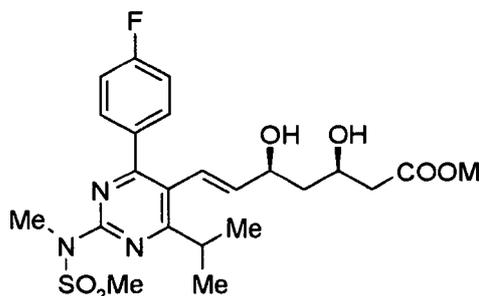
- 20 el compuesto de la reivindicación 4 en una muestra que comprende el compuesto de la reivindicación 4 y el compuesto de fórmula II



Fórmula II

en la que R es un grupo protector de carboxilo; o

el compuesto de la reivindicación 16 en una muestra que comprende el compuesto de la reivindicación 16 y el compuesto de fórmula III



Fórmula III

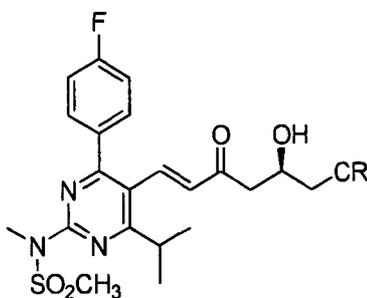
5 en la que M es H o un catión metálico,

que comprende las etapas de:

- a) determinar por HPLC o TLC el tiempo de retención correspondiente al compuesto de la reivindicación 1, 4 ó 16, respectivamente, en un marcador de referencia que comprende el compuesto de la reivindicación 1, 4 ó 16, respectivamente;
- 10 b) determinar por HPLC o TLC el tiempo de retención correspondiente al compuesto de la reivindicación 1, 4 ó 16, respectivamente, e una muestra que comprende los compuestos de la reivindicación 1 y fórmula I, los compuestos de la reivindicación 6 y la fórmula II, o los compuestos de la reivindicación 16 y la fórmula III, respectivamente; y
- 15 c) determinar la presencia del compuesto de la reivindicación 1, 4 ó 16, respectivamente, en la muestra, comparando el tiempo de retención de la etapa (a) con el tiempo de retención de la etapa (b).

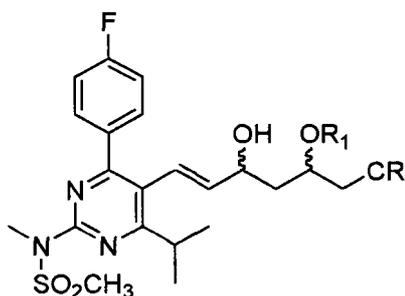
23. Un procedimiento de realización de HPLC que comprende las etapas de:

- a) combinar una muestra que contiene el compuesto de fórmula I



Fórmula I

- 20 en la que R es un grupo protector de carboxilo que no es éster metílico, con una mezcla de acetonitrilo y agua en una proporción de 1:1 para obtener una solución;
- b) inyectar la solución en una columna 100 x 4,6 mm BDS Hypersil C-18 (o similar), que se mantiene a una temperatura de aproximadamente 25 °C;
- 25 c) eluir gradualmente la muestra de la columna usando una mezcla de tampón acetonitrilo a una proporción de 3:2 en volumen, y acetonitrilo y una mezcla de tampón:acetonitrilo:etanol a una proporción de 2:9:9 como eluyente;
- y
- d) medir la cantidad del compuesto de éter de fórmula II



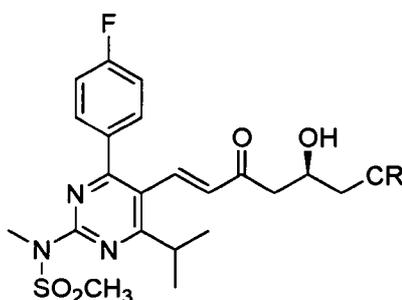
Éter de Fórmula II

en la muestra con un detector UV.

5 24. El procedimiento de la reivindicación 23, en el que la medición de la etapa d) se realiza a una longitud de onda de 243 nm.

25. Un procedimiento para preparar Rosuvastatina o sales de la misma que tiene de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC del compuesto de la reivindicación 16, que comprende las etapas de:

a) obtener una o más muestras de uno o más lotes del compuesto de fórmula I



Fórmula I

10

en la que R es un grupo protector de carboxilo que no es éster metílico;

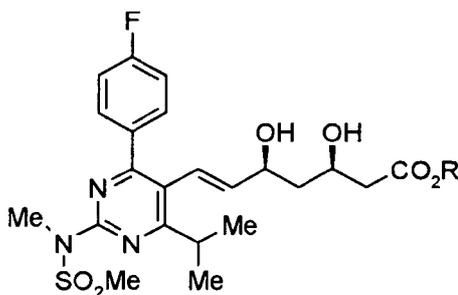
b) medir el nivel del compuesto de la reivindicación 1 en cada una de las muestras;

15 c) seleccionar un lote de la etapa a) que tenga un nivel del compuesto de la reivindicación 1 de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC, basado en la medición de las muestras de los lotes; y

d) preparar Rosuvastatina que tenga de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC del compuesto de la reivindicación 16 usando el lote seleccionado.

26. Un procedimiento para preparar Rosuvastatina que tenga de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC del compuesto de la reivindicación 16, que comprende las etapas de:

20 a) obtener una o más muestras de uno o más lotes del compuesto de fórmula II



Fórmula II

en la que R es un grupo protector de carboxilo;

25 b) medir el nivel del compuesto de la reivindicación 4 en cada una de las muestras;

c) seleccionar un lote de la etapa a) que tenga un nivel del compuesto de la reivindicación 4 de aproximadamente

## ES 2 389 565 T3

0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC, basado en la medición de las muestras de los lotes; y  
d) preparar Rosuvastatina que tenga de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC del compuesto de la reivindicación 16 usando el lote seleccionado.

5 27. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que cuando el nivel medido en la etapa b) es superior a de aproximadamente 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC, el procedimiento comprende adicionalmente la etapa de realizar el procedimiento de la reivindicación 8.

28. Un procedimiento para preparar una Formulación farmacéutica que comprende Rosuvastatina que tiene de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC del compuesto de la reivindicación 16, que comprende las etapas de:

- 10 a) obtener una o más muestras de uno o más lotes de Rosuvastatina;  
b) medir el nivel del compuesto de la reivindicación 16 en cada una de las muestras;  
c) seleccionar un lote de Rosuvastatina que tenga un nivel del compuesto de la reivindicación 16 de aproximadamente 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC, basado en la medición de las muestras de los lotes; y  
15 d) preparar una Formulación que comprenda Rosuvastatina que tenga de aproximadamente el 0,02% a aproximadamente el 0,2% de área según HPLC del compuesto de la reivindicación 16 usando el lote seleccionado.

29. Uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 16 como un patrón de referencia o un marcador de referencia.