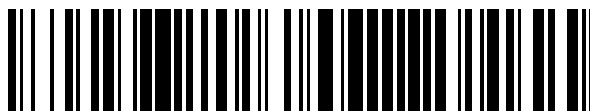


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 807**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2006** **E 06754502 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015** **EP 1915349**

54 Título: **Proceso para preparación de rosuvastatina de calcio amorfa pura**

30 Prioridad:

24.06.2005 SI 200500187

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

29.03.2016

73 Titular/es:

LEK PHARMACEUTICALS D.D. (100.0%)
VEROVSKOVA 57
1526 LJUBLJANA, SI

72 Inventor/es:

CASAR, ZDENKO y
ZLICAR, MARKO

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 564 807 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

Proceso para preparación de rosuvastatina de calcio amorfa pura

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación de rosuvastatina de calcio amorfa pura, sustancialmente libre de impurezas.

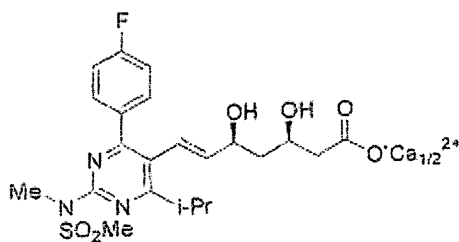
Fundamento de la invención

Rosuvastatina es un nombre genérico para ácido (+)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-heptenoico administrado en la terapia como su sal de calcio como medicamento comercial, e ilustrado posteriormente en la Fórmula 1, compuesto que es un inhibidor de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A reductasa (HMG CoA reductasa), útil en el tratamiento de hiperlipidemia, hipercolesterolemia y aterosclerosis. Rosuvastatina y la síntesis de rosuvastatina de calcio fueron divulgadas primero en la patente EP-B-521 471; en los últimos dos pasos de la síntesis total, suministrada por hidrólisis de metil éster de rosuvastatina (metil rosuvastatina) en solvente polar, por ejemplo etanol, en presencia de una base, seguida de aislamiento de la sal de sodio de rosuvastatina (rosuvastatinato de sodio) y conversión de dicha sal de sodio de rosuvastatina con una sal de calcio soluble en agua, bajo condiciones acuosas a la sal de calcio de rosuvastatina. El proceso para la preparación de los intermediarios divulgados en la patente EP-B-521 471 se incorpora aquí como referencia.

WO 2005/023778 divulga un proceso para la preparación de rosuvastatina de calcio mediante conversión de alquiléster C₁ a C₄ de rosuvastatina, preferiblemente tert-butil éster de rosuvastatina con una base, preferiblemente hidróxido de sodio, en presencia de un alcohol C₁ a C₄, preferiblemente etanol, hasta una solución de sal de rosuvastatina, por ejemplo su sal de sodio y conversión de dicha sal en rosuvastatina de calcio mediante adición de una fuente de calcio a dicha solución.

Puede prepararse una nueva forma cristalina de rosuvastatina de calcio mediante cristalización de la forma amorfa de rosuvastatina de calcio a partir de una mezcla de: (i) agua y acetonitrilo en la relación de 1 : 1 en volumen; (ii) agua y acetona en la relación de 1 : 1 en volumen; o agua, metanol y tert-butil metil éter en la relación de 1 : 1 : 1 en volumen, la cual se describe en WO 2000/042024.

WO 2005/040134 describe rosuvastatina de calcio amorfa que tiene una pureza mayor 99%, obtenida a partir de rosuvastatina de calcio cristalina conocida. Dicha forma cristalina puede ser preparada mediante cristalización de rosuvastatina de calcio amorfa, proceso que es conocido a partir de la técnica previa.



Fórmula 1

Es bien sabido que las sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos son frecuentemente higroscópicas, lo cual puede causar problemas en el aislamiento. En verdad, el aislamiento de la sal de sodio de rosuvastatina, la cual puede ser un intermediario en la preparación de sal de calcio de rosuvastatina, podría no ser repetible en rendimiento y estado físico, lo cual depende de las condiciones de reacción y evaporación de solventes, los cuales son de difícil control. La publicación internacional WO 05/23778 intentó evitar dichos problemas sin aislar la sal de sodio de rosuvastatina mediante extracción de impurezas de su solución acuosa, pero usando alcoholes C₁ a C₄ como medio de reacción aún existió un riesgo de conversión en impurezas específicas. Es decir, se sabe que los β-hidroxiácidos en solución alcohólica alcalina son sometidos a deshidratación, lo cual puede conducir después de realcoxilación en productos secundarios especiales (ver Esquema 1, en donde R y R₁ denotan independientemente un grupo alquilo C₁ a C₆), O-alquil rosuvastatina, es decir O-etil rosuvastatina.

La figura 1 muestra resultados de prueba de estabilidad a la tensión, a partir de los cuales es obvio que la rosuvastatina fue sometida a una degradación específica en etanol como medio alcohólico.

La impureza específica, designada como NN 20-47.143 es un derivado de O-etil éter (ver esquema 1 en donde R denota grupo etilo (Et)), fue detectada en un área de 0.35% por HPLC, en comparación con solución de acetona en la cual no se observó tal impureza.

- 5 Por ello, existe aún una necesidad para un proceso eficiente de preparación de rosuvastatina de calcio pura, sin cualquier cantidad significativa de productos secundarios.

Resumen de la invención

La presente invención suministra un proceso para producir rosuvastatina de calcio amorfa de acuerdo con la reivindicación 1, de modo alternativo de acuerdo con la reivindicación 8.

- 10 En las subreivindicaciones de la reivindicación 1 y reivindicación 8, respectivamente, se exponen realizaciones preferidas.

La presente invención suministra además un proceso de acuerdo con la reivindicación 16 o reivindicación 17, y una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18.

La presente invención permite un procedimiento nuevo más conveniente para la preparación de monohidrato de rosuvastatina de calcio.

- 15 La rosuvastatina de calcio preparada mediante tales procedimientos mejorados de acuerdo con la invención tiene por lo menos 99.5 % de pureza cromatográfica; además, cuando se usa éster de rosuvastatina de la invención C₁ a C₅ de partida muy puro, puede obtenerse más de 99.8 % de pureza, incluso más, en algunos casos más de 99.9 % de pureza cromatográfica de rosuvastatina de calcio deseada.

- 20 El término "pureza cromatográfica" significa pureza determinada mediante HPLC ("cromatografía líquida de alta presión").

La rosuvastatina de calcio y la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención pueden ser usadas para el tratamiento de hiperlipidemia, hipercolesterolemia y aterosclerosis. El tratamiento puede incluir el paso de la administración de dicha formulación farmacéutica al mamífero que lo necesita.

- 25 El éster de partida puede ser preferiblemente metil éster de rosuvastatina, más preferiblemente tert-butil éster de rosuvastatina (tert-butil rosuvastatina).

Como el solvente aprótico del paso a) de la reacción de proceso descrita arriba, se usa preferiblemente tetrahidrofurano (THF) o solvente amida (preferiblemente N,N-dimetilacetamida (DMA)).

La base usada en el proceso descrito arriba, del paso a) es seleccionada de entre el grupo consistente en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, y sus análogos.

- 30 Puede usarse cualquier fuente apropiada de calcio, preferiblemente cloruro de calcio o acetato de calcio.

Descripción detallada de la invención

- 35 Un objeto de la presente invención es encontrar un nuevo proceso para la preparación de rosuvastatina de calcio amorfa pura, sustancialmente libre de impurezas, que evitaría el uso de alcoholes, por ejemplo alcohol C₁ a C₄, un medio de reacción conocido en los procesos de la técnica anterior, resultando así en la eliminación de impurezas O-alquil rosuvastatina (ver esquema 1), por ejemplo O-etil rosuvastatina, presente en rosuvastatina de calcio preparada de acuerdo con los procesos de la técnica previa.

- 40 Además, es el objeto de la presente invención encontrar un nuevo proceso que habilitaría la preparación y aislamiento fácil de sal intermediaria de rosuvastatina, por ejemplo rosuvastatina de sodio o ácido de rosuvastatina, en buena calidad, cristalinidad y de modo repetido, que era difícil de aislar en los procesos de la técnica previa y que habilitaría la conversión simple y fácil de dichos compuestos intermedios hasta la rosuvastatina de calcio comercial deseada.

- 45 El término "sustancialmente libre de impurezas" significa menos de 0.5% de las impurezas totales como se mide por porcentaje de área de HPLC, preferiblemente menos de 0.2% de las impurezas totales como se mide por porcentaje de área de HPLC, más preferiblemente 0.1% de las impurezas totales como se mide por porcentaje de área de HPLC.

Se halló de manera inesperada y sorprendente que el problema de arriba se ha resuelto mediante hidrólisis de los alquil ésteres de partida C₁ a C₆ de rosuvastatina, en donde en lugar de usar alcoholes C₁ a C₄ como medio solvente conocido en los procesos de la técnica previa, dicha hidrólisis tiene lugar en un solvente aprótico, bien sea

tetrahidrofurano (THF), opcionalmente con agua añadida o N,N-dimetilacetamida (DMA) y dietiléter en ausencia de agua.

En la primera realización de la invención, un alquil éster C_1 a C_5 de rosuvastatina, donde alquilo significa grupo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, amilo y tert-amilo, con máxima preferencia tert-butil éster de rosuvastatina, reacciona con base hidróxido de sodio en medio que contiene tetrahidrofurano (THF), el cual puede estar en mezcla con otros solventes, preferiblemente THF y mezcla de agua en todas las relaciones, más preferiblemente la mezcla del tetrahidrofurano y agua en la relación de 5:1 a 1:5 en volumen. También pueden emplearse como medio THF puro. Después de completar dicha reacción de hidrólisis, se obtiene preferiblemente rosuvastatina de sodio. La hidrólisis del éster de partida C_1 a C_5 de rosuvastatina puede ser ejecutada a temperaturas desde 20°C hasta 60°C. La hidrólisis es lograda en 30 minutos (a 60°C) a 2 horas (a 20°C). Después de ello, la mezcla de reacción obtenida puede ser diluida con otro solvente, preferiblemente con agua, si se ha usado previamente medio de hidrólisis acuoso pobre. El solvente orgánico aprótico es entonces opcionalmente removido, la solución acuosa residual es lavada con solvente orgánico inmiscible en agua, seleccionado de entre el grupo consistente en ésteres, éteres, hidrocarburos clorados o hidrocarburos cíclicos, preferiblemente solventes más amables con el usuario, por ejemplo ésteres de acetato, más preferiblemente acetato de etilo (AcOEt), o hidrocarburos cíclicos, para obtener solución acuosa de sal alcalina de rosuvastatina pura, preferiblemente sal de sodio de rosuvastatina.

De modo alternativo, después de dicha hidrólisis en medio rico en agua, la mezcla de reacción es lavada con solventes orgánicos inmiscibles en agua seleccionados de entre el grupo consistente en ésteres, éteres, hidrocarburos clorados o hidrocarburos cíclicos, seleccionados preferiblemente de entre solventes más amigables con el usuario, por ejemplo ésteres de acetato o hidrocarburos cíclicos, más preferiblemente acetato de etilo, sin evaporación parcial previa de componente orgánico de la mezcla con agua, por ejemplo tetrahidrofurano.

Después de ello se añade una fuente de iones calcio a la solución de sal de rosuvastatina, preferiblemente a la solución de sal de sodio de rosuvastatina, por ejemplo halogenuro de calcio, preferiblemente cloruro de calcio, y otra fuente de calcio, por ejemplo nitrato de calcio o hidróxido de calcio, sal de calcio de ácido C_1 - C_{20} alcanoico, preferiblemente palmitato de calcio, pivalato de calcio o acetato de calcio. La fuente más preferible de calcio es monohidrato de acetato de calcio ($Ca(OAc)_2 \cdot XH_2O$). La adición de $Ca(OAc)_2 \cdot XH_2O$ puede ser ejecutada a temperaturas entre 0 °C y 40 °C. Puede añadirse el $Ca(OAc)_2 \cdot XH_2O$ en una porción o gota a gota en 5 a 60 minutos. Después de la adición de $Ca(OAc)_2 \cdot XH_2O$ puede agitarse la suspensión resultante a temperaturas desde 0°C hasta 40 °C desde 30 minutos hasta 2 horas. La rosuvastatina de calcio deseada puede ser formada como un precipitado, que es aislado de modo conveniente.

La rosuvastatina de calcio amorfa obtenida de dicho proceso es cromatográfica gráficamente pura (más de 99.5 % de área, principalmente por encima de 99.8 % de área como se mide por HPLC), pero puede contener diferentes cantidades de cationes residuales, en el caso de hidróxido de sodio usado en dicha hidrólisis, cantidades residuales de catión sodio. Con objeto de hacer un proceso de conversión más repetible en la remoción de la mayoría el catión sodio, debe tenerse especial cuidado en la agitación. De este modo la precipitación de la sal de rosuvastatina de calcio de la mezcla de reacción, puede ser ejecutada agitando dicha mezcla de reacción con agitador ultraturax (Ultra-Turrax® es el nombre comercial de IKA Werke GmbH & Co., Staufen, Alemania, para el dispositivo que hace la dispersión con unidad de alta velocidad de rotación) en velocidad de operación desde 6000 rpm hasta 30000 rpm, preferiblemente desde 15000 rpm hasta 25000 rpm, con máxima preferencia 16000 rpm hasta 20000 rpm. La rosuvastatina de calcio obtenida puede ser también sometida a nueva digestión en agua fresca y realizando agitación con Ultraturax® a las mismas condiciones. En tal caso preferido, el contenido de catión sodio cae en la rosuvastatina de calcio deseada, por debajo de 0.1 % en peso.

El lavado de las impurezas catiónicas del producto deseado rosuvastatina de calcio puede ser llevado a cabo no solo en agua sino también en una mezcla apropiada de solvente/agua, preferiblemente mezcla de tetrahidrofurano / agua.

Aplicando el tratamiento a la rosuvastatina de calcio con la mezcla de acetona y agua puede prepararse un monohidrato de sal de rosuvastatina de calcio. El cristal obtenido de dicho producto es idéntico al monohidrato de rosuvastatina de calcio de la técnica previa, como se prueba por el análisis del patrón de difracción de rayos X (XRD) (ver Figura 2). El monohidrato de rosuvastatina de calcio puede ser preparado tratando nuevamente cualquier forma de rosuvastatina de calcio en la mezcla de acetona y agua o preparado mediante conversión de otras sales de rosuvastatina o ácido de rosuvastatina con fuente de calcio en la mezcla de acetona y agua.

En la segunda realización de la invención de uso de solvente aprótico de amida, es decir N,N-dimetilacetamida (DMA) en combinación con dietiléter, e hidróxido de sodio en hidrólisis de ésteres de rosuvastatina de partida C_1 a C_6 pero en ausencia de agua, se evapora el solvente aprótico de amida, bajo presión reducida a temperaturas desde 10 °C a 50 °C. La sal de sodio de rosuvastatina obtenida puede ser aislada. La mezcla de DMA y dietiléter está en la relación de 1:1 a 3:1 en volumen. La hidrólisis puede ser ejecutada a temperaturas desde 0 °C a 30 °C y es lograda en 30 a 90 minutos. La precipitación de la sal deseada de rosuvastatina puede ser lograda con cantidades

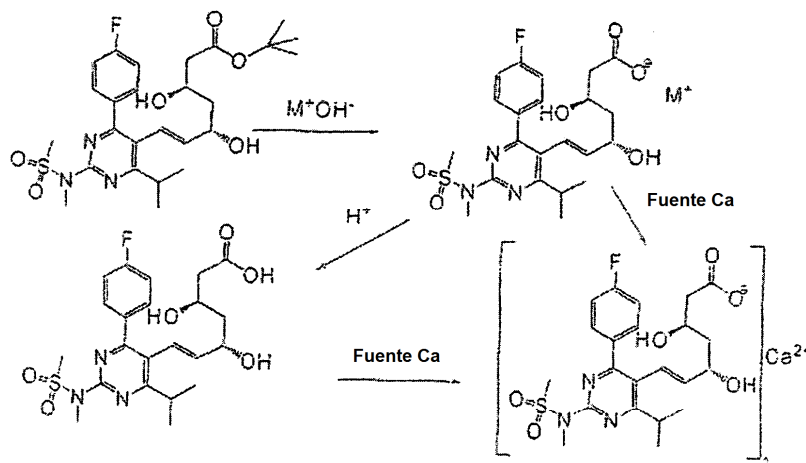
adicionales de éteres, tales como dietil éter (Et_2O), tert-butil metil éter (tBuMeO), diisopropil éter (iPr_2O). En tal caso, después de la remoción de los solventes, la sal de rosuvastatina resultante, preferiblemente sal de sodio de rosuvastatina, es lavada y aislada como un sólido fácilmente filtrable. El término "presión reducida" se refiere generalmente a una presión de aproximadamente 10 mbar a aproximadamente 50 mbar.

- 5 Después de ello se disuelve en agua la sal de sodio de rosuvastatina, y entonces se añade una fuente de iones calcio. Antes de añadir una fuente de calcio, la solución acuosa de sal de rosuvastatina de una base, puede ser opcionalmente lavada con un solvente orgánico inmiscible en agua, seguido de la remoción de dicho solvente. Por ejemplo, en tal conversión pueden usarse halogenuros de calcio, preferiblemente cloruro de calcio, otra fuente de calcio, por ejemplo nitrato de calcio o hidróxido de calcio, sal de calcio de ácido C_{1-20} alcanoico, preferiblemente palmitato de calcio, 2-etilhexanoato de calcio, pivalato de calcio o acetato de calcio. La adición de $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{XH}_2\text{O}$ puede ser ejecutada a temperaturas de 0°C a 40°C ; el $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{XH}_2\text{O}$ puede ser añadido en una porción o gota a gota en 5 a 60 minutos. Después de la adición de $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{XH}_2\text{O}$, la suspensión puede ser agitada a temperaturas entre 0°C a 40°C desde 30 minutos a 2 horas. La rosuvastatina de calcio amorfa obtenida es formada como un precipitado sólido, que es aislado de modo conveniente. También en este aspecto las cantidades residuales de catión sodio presente en rosuvastatina de calcio pueden ser reducidas con especial cuidado, mediante agitación y sometiendo de nuevo a digestión, como se describió arriba.

- La sal de rosuvastatina de calcio aislada de acuerdo con cualquiera de los procedimientos previamente descritos está en forma amorfa. El producto final rosuvastatina de calcio puede ser aislado convenientemente también como un solvato, preferiblemente como monohidrato de rosuvastatina de calcio, que puede ser aislado desde la mezcla de acetona y agua añadida a la rosuvastatina de calcio, preferiblemente desde la mezcla de acetona y agua en la relación de 2:1 en volumen, lo cual es un procedimiento más simple que el ya conocido procedimiento largo extraído de la técnica previa.

- El procedimiento descrito suministra una rosuvastatina de calcio deseada de alta pureza, donde de acuerdo a la primera realización de la invención, la pureza de rosuvastatina de calcio así producida supera 99.8% de área, preferiblemente 99.9% de área, mientras de acuerdo con la segunda realización la rosuvastatina de calcio producida supera 99.5 % de área, preferiblemente 99.7 % de área según se mide por HPLC.

En el siguiente esquema 2 se presentan los diferentes aspectos de la invención, y se describen en detalle en los siguientes ejemplos:



(M^+ denota catión de metal alcalino, por ejemplo catión de sodio)

Esquema 2

30 Método analítico

La pureza cromatográfica es determinada por HPLC según el siguiente método: aparato: módulo de separación Waters Alliance 2695, detector PDA 2996, software Empower 5.0; columna: Xterra RP 18, $3\ \mu\text{m}$, $150 \times 4,6\ \text{mm}$; fase móvil: A: amortiguador $10\text{mM}\ \text{KH}_2\text{PO}_4$, $\text{pH}=2,5$; B: acetonitrilo; temperatura: 45°C ; velocidad de flujo: $1,2\ \text{ml/min}$; longitud de onda: 224 y $242\ \text{nm}$; volumen de inyección: $20\ \mu\text{l}$; tabla de gradiente:

35

t	% A	% B
0	60	40
15	60	40
25	50	50
25	30	70
40	30	70
41	60	0

El espectro de difracción de rayos X de la muestra es registrado en Siemens D-5000, radiación α CuK, rango desde 2° a $37^\circ 2\theta$, paso $0.04^\circ 2\theta$, tiempo de integración 1 seg, rendija V20 en 0.6.

5 Ejemplo 1

Preparación de sal de rosuvastatina de calcio vía solución de sal de sodio de rosuvastatina

Se disuelve tert-butil éster de rosuvastatina (60.0 g, 111.6 mmol) en 500 mL de una mezcla 4:1 de THF / agua. Se calienta la solución clara a 30°C y se añade en porciones NaOH 8.0 M (15 mL, 120.0 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 30°C por 2 horas, dando una solución clara amarilla. Entonces se remueve completamente el THF bajo presión reducida (20 mbar) a 40°C . La solución acuosa restante es diluida con agua a 500 mL y lavada con AcOEt (2 x 200 mL). Después de la separación de la capa orgánica, se destila la fase acuosa bajo presión reducida (20 mbar) a 40°C para remover completamente el AcOEt disuelto. La solución remanente de rosuvastatinato de sodio (440 mL) es diluida con agua (60 mL) hasta 500 mL y calentada a 40°C . A una solución vigorosamente agitada de rosuvastatinato de sodio se añade gota a gota $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (14.8 g, 84.0 mmol en 60 mL de agua) durante 5 minutos a 40°C para precipitar la rosuvastatina de calcio. Después de la adición completa se agita la suspensión por otros 30 minutos a 40°C . El precipitado blanco es separado por filtración. Entonces se suspende en agua un sólido blanco húmedo (200 mL) y se agita vigorosamente por 1 hora a 20°C . El precipitado no disuelto es recolectado por filtración, lavado con agua (200 mL) y secado al vacío a 40°C para dar 48.5 g (86.8 %) de sal de rosuvastatina de calcio como polvo blanco (HPLC: 99.87 %).

20 Ejemplo 2

Se disuelve tert-butil éster de rosuvastatina (60.0 g, 111.6 mmol) en 120 mL de tetrahidrofurano (THF) y se añaden en porciones 300 ml de agua tratada con NaOH 8.0 M (21 mL). Se agita la mezcla de reacción a 50°C por 2 horas. Se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se lava con 2 x 540 ml de metilciclohexano.

Se evapora la fase acuosa a 60°C bajo presión reducida hasta 220 ml del volumen total, para eliminar solventes orgánicos. Se diluye nuevamente el residuo obtenido en agua desmineralizada desgasificada hasta 440 ml de volumen total. A la solución resultante se añade 1.0 g de carbón y se agita la suspensión por media hora. Se separa el carbón por filtración. A la mitad del volumen del filtrado (220 ml del total de 440 ml) se añaden durante la agitación sobre baño de hielo 25.5 ml de solución acuosa de cloruro de calcio (preparado a partir de 10.5 ml de cloruro de calcio 4M y 15 ml de agua desmineralizada). La suspensión formada es tratada vigorosamente con ultraturax a aproximadamente 18000 rpm por 3 minutos. El precipitado es separado por filtración, suspendido nuevamente en 100 ml de agua de desmineralizada y tratado nuevamente con Ultraturax® a 18000 rpm por 3 minutos en baño de hielo. El producto es separado por filtración, lavado con 30 ml agua desmineralizada desgasificada enfriada con hielo, recolectado desde el filtro y secado por 12 horas a 50°C en desecador al vacío. Rendimiento: 25.05 g de rosuvastatina de calcio amorfa (99.75% área, HPLC, 0.085 % de Na)

La segunda alícuota de 220 ml de filtrado es tratada de la misma manera, excepto que se aplica agitación mecánica en lugar de mezcla con ultraturax. Rendimiento 25.11 g (99.72% área, HPLC, 1.55 % de Na)

Ejemplo 3

Se disuelve tert-butil éster de rosuvastatina (10.0 g) en 20 mL de tetrahidrofurano y se añaden en porciones 50 ml de agua tratados con NaOH 8.0 M (3.51 mL). Se agita la mezcla de reacción a 50°C por 1 horas. Un tercio (26 ml del total de 78 ml) de la solución resultante es lavado con 35 ml de metilciclohexano. Se realiza extracción a la fase de

metilciclohexano con 3 ml de agua desmineralizada. Las fases acuosas combinadas son lavadas con 20 ml de isopropil acetato. La fase acuosa es entonces concentrada mediante evaporación bajo presión reducida a 50°C hasta 15 - 20 ml del volumen total. Se enfría en baño de hielo y se añade gradualmente 1.1 ml de solución acuosa de cloruro de calcio 4M en un periodo de un minuto durante la agitación. Se agita por otros 30 minutos en baño de hielo y el producto precipitado es separado por filtración. El precipitado es lavado con 4.0 ml de agua desmineralizada, recolectado desde el filtro y secado a temperatura ambiente por 12 horas en desecador al vacío. Rendimiento: 2.22 g de rosuvastatina de calcio amorfa.

Se lavan dos alícuotas adicionales con 20 ml de acetato de etilo o 20 ml de tert-butil metil éter respectivamente con rendimiento y calidad similares.

10 Ejemplo 4

Preparación de sal de sodio de rosuvastatina

Se disuelve tert-butil éster de rosuvastatina (3.0 g, 5.6 mmol) en 25 mL de una mezcla 4:1 de THF / agua. Se calienta la solución clara a 30 °C y se añade en porciones NaOH 8.0 M (0.75 mL, 6.0 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 30 °C por 2 horas dando una solución amarilla clara. Se remueve entonces completamente el THF bajo presión reducida (20 mbar) a 40 °C. La solución remanente acuosa es diluida con agua hasta 25 mL y lavada con AcOEt (2 x 10 mL). Después de la separación de la capa orgánica, se destila la fase acuosa bajo presión reducida (20 mbar) a 40 °C para remover completamente el AcOEt disuelto. La solución clara remanente de rosuvastatinato de sodio es diluida con agua hasta 25 mL y liofilizada para suministrar 2.81 g (100 %) de sal de sodio de rosuvastatina como un polvo blanco.

20 Ejemplo 5

Se disuelve tert-butil éster de rosuvastatina (3.0 g, 5.6 mmol) en N,N-dimetilacetamida (4 mL) a temperatura ambiente, dando una solución amarilla clara. Luego se añade gota a gota NaOH 8.0 M (0.75 mL, 6.0 mmol) a una solución agitada a temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 30 minutos dando una solución amarilla clara. Luego se añade en porciones Et₂O (50 mL) a la mezcla de reacción agitada vigorosamente, la cual inmediatamente se torna turbia y se separa de la mezcla aceite amarillo pálido. Después de 20 minutos de agitación vigorosa, solidificó el aceite y se formó precipitado blanco fino. La suspensión es agitada a temperatura ambiente por 2.5 horas. Se separa por filtración el precipitado blanco (rosuvastatinato de sodio) y se lava con Et₂O (2 x 20 mL).

Ejemplo 6

30 Preparación de sal de calcio de rosuvastatina de la sal de sodio de rosuvastatina aislada

Se disuelve rosuvastatina de sodio como un sólido blanco del Ejemplo 5 en agua (30 mL) y se filtra la solución para dar una solución clara incolora. Se ajusta el pH de la solución a 7 por adición de HCl 1.0 M (0.5 mL). A una solución vigorosamente agitada de rosuvastatinato de sodio se añade gota a gota Ca(OAc)₂·XH₂O (0.74 g, 4.2 mmol en 3 mL de agua) durante 1 minuto a temperatura ambiente, para precipitar rosuvastatina de calcio. Después de completar la adición se agita la suspensión por otros 45 minutos a temperatura ambiente. Se separa por filtración el precipitado blanco, se lava con agua (2 x 10 mL) y se seca al vacío a 40 °C para dar 2.43 g (87.0 %) de sal de calcio de rosuvastatina como polvo blanco (HPLC: 99.72 %).

Ejemplo 7

Preparación de sal cristalina de monohidrato de rosuvastatina de calcio

40 A una sal de rosuvastatina de calcio (2.0 g, 2.0 mmol) se añaden 10 mL de una mezcla 2:1 de acetona / agua. La mezcla es agitada a temperatura ambiente por 30 minutos para dar una solución turbia blanca. Luego se añade a la mezcla 1 mL adicional de una mezcla 2:1 de acetona / agua. Después de agitación por 10 minutos a temperatura ambiente, precipita desde la mezcla de manera abundante sólido blanco. El precipitado es recolectado por filtración. Después de secar al vacío a 40°C se obtienen 1.67 g (82.0 %) de sal cristalina de monohidrato de rosuvastatina de calcio. La forma cristalina es confirmada comparando el difractograma (Figura 2) con fotografía de referencia de la técnica previa.

Ejemplo 8

Preparación de ácido de rosuvastatina libre sólido

50 Se disuelve tert-butil éster de rosuvastatina (27.0 g, 50.2 mmol) en 225 mL de una mezcla 4:1 de THF/agua. Se calienta la solución clara a 30 °C y se añade en porciones NaOH 8.0 M (6.75 mL, 54.0 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 30 °C por 2 horas dando una solución amarilla clara. Se remueve entonces el THF completamente bajo

- 5 presión reducida (20 mbar) a 40 °C. La solución acuosa remanente es diluida con agua hasta 225 mL y lavada con AcOEt (3 x 90 mL). A una solución de rosuvastinato de sodio agitada vigorosamente se añade gota a gota HCl 37 % (4.2 mL, 50.2 mmol) a temperatura ambiente. La emulsión blanca obtenida de un ácido libre es sometida a extracción con AcOEt (150 mL). Después de separación de la capa orgánica, se somete a extracción adicional la fase acuosa con AcOEt (2 x 50 mL). Se combinan las capas orgánicas y se lavan con agua (3 x 30 mL). Después se remueve bajo presión reducida el AcOEt (20 mbar) a 40 °C. El residuo es disuelto en una cantidad mínima de acetonitrilo (MeCN) y el solvente es evaporado rápidamente bajo presión reducida (20 mbar) a 40 °C para dar 25.48 g del residuo sólido de ácido de rosuvastatina libre.

Ejemplo 9

- 10 Preparación de sal cristalina de tert-octilamonio de rosuvastatin

- 15 Se disuelve entonces ácido de rosuvastatina sólido libre en acetonitrilo (MeCN) (100 mL) para dar una solución clara. A una solución vigorosamente agitada de un ácido de rosuvastatina libre se añade gota a gota tert-octilamina (6.83 g, 50.2 mmol) durante 1 minuto a temperatura ambiente. En menos de 10 minutos precipita a partir de la solución de manera abundante sólido blanco, lo cual causa la solidificación de la mezcla. Este sólido es entonces tratado con 75 mL de una mezcla 1:2 de hexano / MeCN para dar una suspensión densa. El precipitado blanco es filtrado y secado al vacío a 40 °C para dar 27.6 g de un polvo blanco. Este polvo es suspendido en hexano (100 mL) y agitado vigorosamente por 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado no disuelto es recolectado mediante filtración, lavado con hexano (50 mL) y secado al vacío a 40 °C para dar 27.4 g (89.4 %) de sal de tert-octilamonio de rosuvastatina, como polvo blanco cristalino.

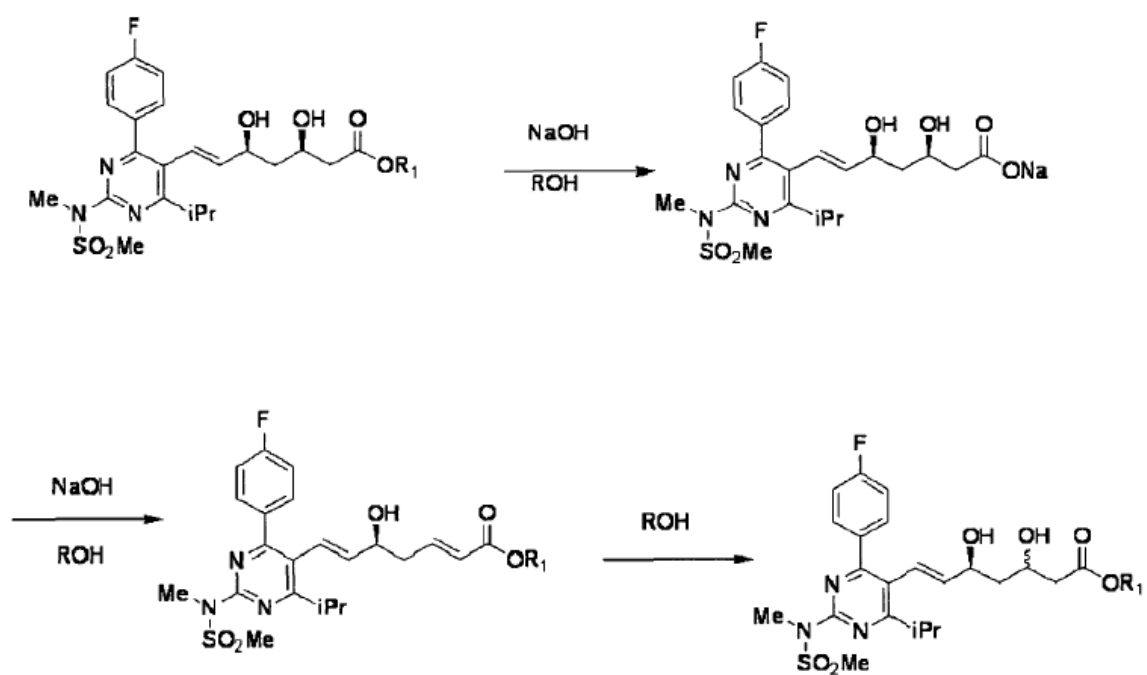
- 20 **Ejemplo 10**

- Se disuelven 20.0 g de tert-butil éster de rosuvastatina en la mezcla de 40 ml de tetrahidrofurano y 100 ml de agua, Se añaden entonces 7.0 ml de NaOH 8M y se agita a 40°C por 1 hora. Se lava la solución resultante con 200 ml de metilciclohexano. La fase de metilciclohexano es sometida a extracción con 5 ml agua desmineralizada. Se combinan las fases acuosas dando 140 ml de volumen total de solución de sal de sodio de rosuvastatina.
- 25 A esta solución se añaden 180 ml de acetato de iso-butilo y 5.4 ml de ácido orto-fosfórico 85% en 21 ml de agua desmineralizada, en donde el ácido rosuvastatínico libre liberado es sometido a extracción en la fase orgánica y se separan las capas formadas. A la fase orgánica se añaden 3.0 g de carbón y 30 g de sulfato de magnesio anhidro y se agita la suspensión resultante por 45 minutos. La filtración siguiente dio 240 ml de filtrado.
- 30 Se añade al filtrado la solución de 84 ml de 2-etilhexanoato de calcio 0.4 M en acetato de iso-butilo. Entonces, a la mezcla de reacción se añaden gradualmente 240 ml de n-heptano durante agitación en baño de hielo. Se retira por filtración el precipitado sólido y se lava con 120 ml de mezcla de acetato de iso-butilo/n-heptano (1 : 1). Rendimiento: después de secado se recolectan 19.7 g de rosuvastatina de calcio amorfa.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para producir rosuvastatina de calcio amorfa, que incluye:
 - a) hidrólisis de un alquil éster C₁ a C₅ de rosuvastatina con hidróxido de sodio en presencia de tetrahidrofurano o con una base en presencia de una mezcla de tetrahidrofurano y agua, para obtener una solución de rosuvastatina de sodio,
 - b) conversión de la rosuvastatina de sodio así obtenida, con una fuente de calcio para obtener rosuvastatina de calcio,
 - c) proceso de nueva digestión en agua de la rosuvastatina de calcio obtenida,
 - d) agitación de la rosuvastatina de calcio obtenida, y
 - e) aislamiento de rosuvastatina de calcio amorfa.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la agitación es ejecutada con un dispositivo para hacer dispersiones con unidad de alta velocidad de rotación.
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el alquil éster C₁ a C₅ de rosuvastatina es metil rosuvastatina o tert-butil rosuvastatina, preferiblemente el alquil éster C₁ a C₅ de rosuvastatina es tert-butil rosuvastatina.
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la relación de tetrahidrofurano y agua es de 5:1 a 1:5 en volumen.
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde la relación de tetrahidrofurano y agua es de 4:1 a 1-3 en volumen.
6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde la fuente de calcio es seleccionada de entre el grupo consistente en cloruro de calcio, nitrato de calcio, hidróxido de calcio y sal de calcio de ácido C₁-C₂₀ alcanoico.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6 en donde la sal de calcio de ácido C₁-C₂₀ alcanoico es seleccionada de entre el grupo consistente en acetato de calcio, monohidrato de acetato de calcio, palmitato de calcio y pivalato de calcio.
8. Un proceso para producir rosuvastatina de calcio amorfa, que incluye:
 - a) hidrólisis de un alquil éster C₁ a C₅ de rosuvastatina con hidróxido de sodio en N,N-dimetilacetamida y dietiléter en ausencia de agua;
 - b) remoción de la N,N-dimetilacetamida y dietiléter para obtener un residuo de sal de sodio de rosuvastatina;
 - c) opcionalmente lavado del residuo obtenido de sal de sodio de rosuvastatina y aislamiento de la sal sólida de sodio de rosuvastatina,
 - d) combinación del residuo sólido de sal de sodio de rosuvastatina con agua para obtener una solución acuosa de sal de sodio de rosuvastatina;
 - e) adición de una fuente de calcio a la solución resultante para precipitar rosuvastatina de calcio;
 - f) nueva digestión en agua de la rosuvastatina de calcio obtenida,
 - g) agitación de la rosuvastatina de calcio obtenida, y
 - h) aislamiento de la sal de rosuvastatina de calcio amorfa.
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la agitación es ejecutada con un dispositivo para hacer dispersiones con unidad de alta velocidad de rotación.
10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o 9, en donde la sal de rosuvastatina de calcio aislada tiene un contenido de catión sodio por debajo de 0.1 % en peso.

11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde el alquil éster C_1 a C_5 de rosuvastatina es metil rosuvastatina o tert-butil rosuvastatina, preferiblemente el alquil éster C_1 a C_5 de rosuvastatina es tert-butil rosuvastatina.
- 5 12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la relación de N,N-dimetilacetamida y dietil éter es de 1:1 a 3:1 en volumen.
13. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde la fuente de calcio es seleccionada de entre el grupo consistente en cloruro de calcio, nitrato de calcio, hidróxido de calcio y sal de calcio de ácido C_1 - C_{20} alcanoico.
- 10 14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la sal de calcio de ácido C_1 - C_{20} alcanoico es seleccionada de entre el grupo consistente en acetato de calcio, monohidrato de acetato de calcio, palmitato de calcio, 2-etil hexanoato de calcio y pivalato de calcio.
- 15 15. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 2 y 9, en donde la velocidad de operación del dispositivo para hacer dispersiones con unidad de alta velocidad de rotación es de 6000 a 30000 rpm, preferiblemente de 15000 a 25000 rpm, con máxima preferencia la velocidad de operación es de 16000 a 20000 rpm.
- 20 16. Un proceso para la preparación de monohidrato de rosuvastatina de calcio, en donde se añade una mezcla 2:1 de acetona y agua a la rosuvastatina de calcio amorfa preparada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
17. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye además la fabricación de una formulación farmacéutica que incluye dicha rosuvastatina de calcio para el tratamiento de hiperlipidemia, hipercolesterolemia y aterosclerosis.
18. Una formulación farmacéutica que incluye como ingrediente farmacéuticamente activo rosuvastatina de calcio con cantidades residuales de catión sodio, en donde dicha rosuvastatina de calcio es rosuvastatina de calcio amorfa con un contenido de catión sodio inferior a 0.1 % en peso.



Esquema 1

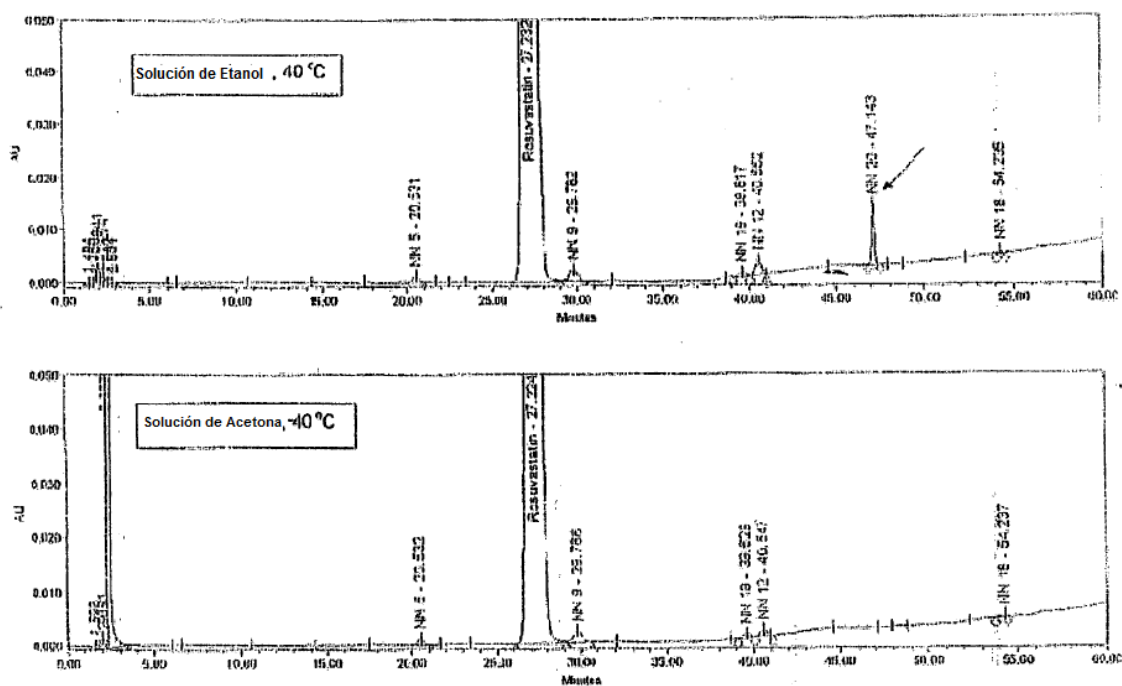


Figura 1

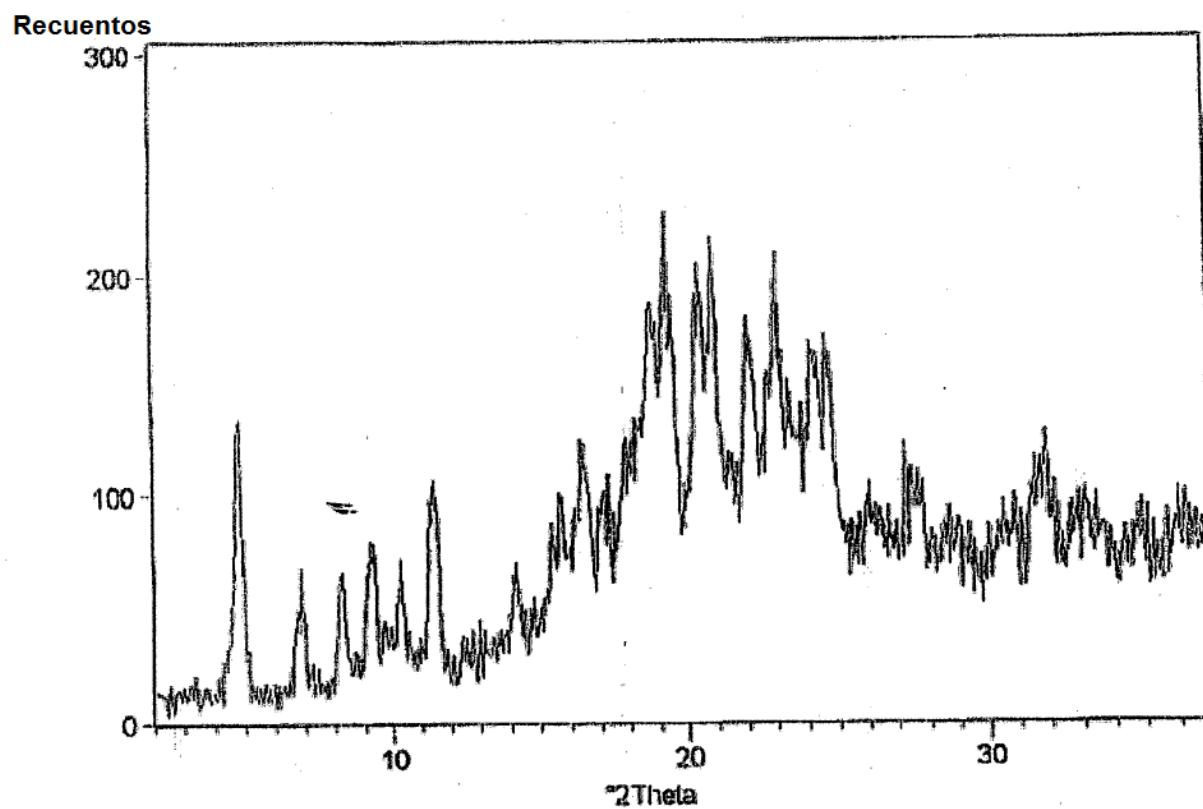


Figura 2.