



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 1101952-2 B1**



**(22) Data do Depósito: 25/04/2011**

**(45) Data de Concessão: 01/02/2022**

**(54) Título:** PROCESSO DE OBTENÇÃO DE ATORVASTATINA CÁLCICA UTILIZANDO NOVOS INTERMEDIÁRIOS E ATORVASTATINA ASSIM OBTIDA

**(51) Int.Cl.:** C07D 207/34; C07D 317/10; A61K 31/40; A61K 31/4422.

**(73) Titular(es):** UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO - UFRJ.

**(72) Inventor(es):** LUIZ CARLOS DIAS; ADRIANO SIQUEIRA VIEIRA; ELIEZER JESUS DE LACERDA BARREIRO.

**(57) Resumo:** PROCESSO DE OBTENÇÃO DE ATORVASTATINA CÁLCICA UTILIZANDO NOVOS INTERMEDIÁRIOS E ATORVASTATINA ASSIM OBTIDA. A presente invenção refere-se a um processo para a obtenção de uma estatina, bem como a determinados compostos utilizados como intermediários no referido processo. Preferivelmente, a presente invenção refere-se a um processo para a obtenção de atorvastatina cálcica, bem como aos compostos 2-[2-(4-fluorofenil) -2-oxo-1-feniletil]-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida, 1-[(R)-6-(S) -2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) -3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-fenil) -2-isopropil -N, 4-difenil -1H-pirrol-3-carboxamida, 1-( (3R,5R) -6- (S) -2, 2-dimetil-1, 3-dimetil-1, 3-dioxolan-4-il) -3,5-diidroxiexil) -5-(4-fluorofenil) -2-isopropil-N, 4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida e 5-(4-fluorofenil) -2-isopropil-N, 4-difenil-1- ( (3R, 7S) -3, 5, 7, 8-tetraidroxiocetil) -1H-pirrol-3-carboxamida, os quais são utilizados como intermediários no referido processo. Além disso, a presente invenção refere-se ao método para a obtenção de uma estatina, preferivelmente atorvastatina cálcica. A presente invenção refere-se ainda às estatinas obtidas a partir do método para a obtenção de uma estatina, preferivelmente atorvastatina cálcica.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para: "PROCESSO DE OBTENÇÃO DE ATORVASTATINA CÁLCICA UTILIZANDO NOVOS INTERMEDIÁRIOS E ATORVASTATINA ASSIM OBTIDA".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a um processo para a obtenção de uma estatina, bem como a determinados compostos utilizados como intermediários no referido processo. Preferivelmente, a presente invenção refere-se a um processo para a obtenção de atorvastatina cálcica, bem como  
10 aos compostos 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletíl]-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida, 1-[(R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-  
fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida, 1-  
- - - - - ((3R,5R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,5-  
15 diidroxiexil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida e 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1-((3R,7S)-3,5,7,8-tetrahidroxioctil)-1H-pirrol-3-carboxamida, os quais são utilizados como intermediários no referido processo.

20 Além disso, a presente invenção refere-se ao método para a obtenção de uma estatina, preferivelmente atorvastatina cálcica.

A presente invenção refere-se ainda às estatinas obtidas a partir do método para a obtenção de uma estatina,

preferivelmente atorvastatina cálcica.

#### FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A atorvastatina cálcica é uma estatina indicada como adjunto à dieta para o tratamento de pacientes com níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B e triglicerídeos, para aumentar os níveis de HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária e hiperlipidemia combinada, níveis elevados de triglicerídeos séricos e para pacientes com disbetalipoproteinemia que não respondem de forma adequada à dieta. A atorvastatina também é indicada para a redução do colesterol total e do LDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

A atorvastatina é um agente hipolipemiante inibidor seletivo e competitivo da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, a enzima limitante responsável pela conversão da HMG-CoA a mevalonato, um precursor dos esteróis, inclusive do colesterol. A droga diminui os níveis plasmáticos de colesterol e lipoproteínas através da inibição da HMG-CoA redutase e da síntese do colesterol no fígado, aumentando o número de receptores de LDL hepáticos na superfície da célula, aumentando a absorção e o catabolismo do LDL.

De acordo com o estado da técnica, observa-se que a

molécula de atorvastatina possui, de maneira geral, duas rotas sintéticas principais.

A primeira rota desenvolvida é completamente linear e constitui-se de 12 etapas, partindo do 4-metil-3-oxo-pentanoato de metila, com um rendimento global de 4,2%.

Em face do baixo rendimento global da referida rota e levando-se em consideração os aspectos econômicos da síntese, foi desenvolvida posteriormente uma rota sintética convergente, onde são preparados separadamente dois fragmentos chave: (a) a 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletíl]-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida, uma 1,4-dicetona, a qual é preparada em 3 etapas a partir do 4-metil-3-oxo-pentanoato de metila em um rendimento global de 33,4%; e (b) o acetato de terc-butil 2-((4R,6R)-6-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il), um amino éster, o qual pode ser preparado a partir do 4-cloro-3-oxo-butanoato de etila em 6 etapas com um rendimento global de 27%. Alternativamente, o referido amino éster pode ser preparado em 8 etapas, partindo do ácido L-(-)málico, com um rendimento global de 22%. Por fim, os dois fragmentos são conectados através de uma reação de condensação de Pall-Knorr.

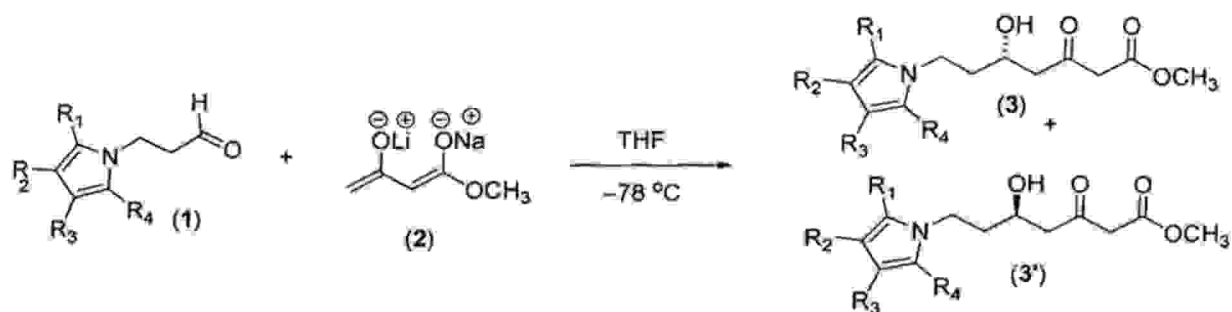
De modo a facilitar a compreensão das principais rotas de síntese da atorvastatina existentes no estado da



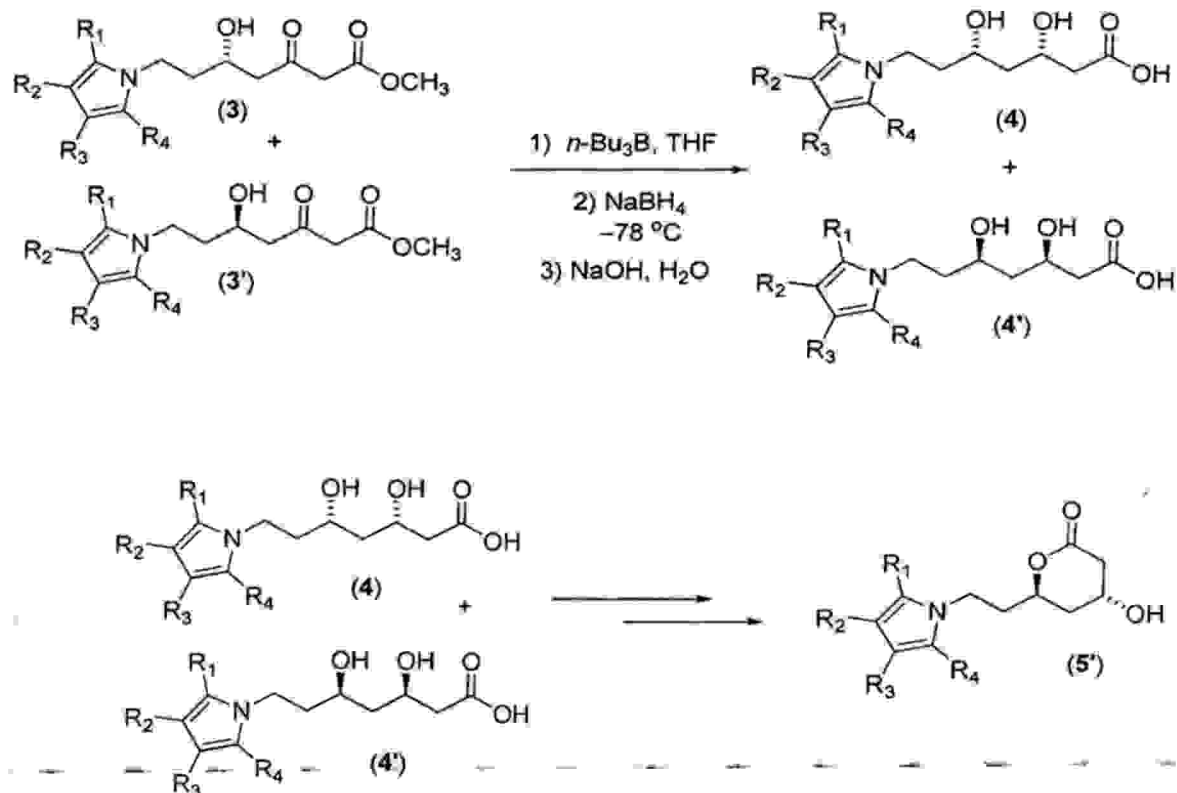
técnica, a seguir serão descritos diversos documentos envolvendo processos para a obtenção de atorvastatina cálcica, bem como seus intermediários.

Os documentos de patente US 4,647,576 e US 4,681,893 descrevem um processo para a obtenção de lactona de atorvastatina (5') usando uma rota sintética linear. Nesse processo, os inventores descrevem a adição de dienolato de acetoacetato de etila (2) ao aldeído pirrólico (1), produzindo a respectiva hidroxiketona na forma de sua mistura racêmica (3 e 3') (Esquema 1). A redução da hidroxiketona (3, 3') com borohidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ) na presença de uma triálquilborana ( $n\text{-Bu}_3\text{B}$ ) fornece o respectivo diol (4 e 4') (Esquema 2).

#### Esquema 1



#### Esquema 2



Embora o processo descrito nos documentos de patente

— 5 — em questão forneça os compostos desejados, ele apresenta alguns problemas técnicos, a saber:

- As reações envolvidas neste processo são muito difíceis de ser conduzidas em larga escala, pois os reagentes são altamente pirofóricos ( $\text{NaH}$  e  $n\text{-BuLi}$ ), perigosos e de difícil manipulação. Além disso, os reagentes empregados são de alto custo; e

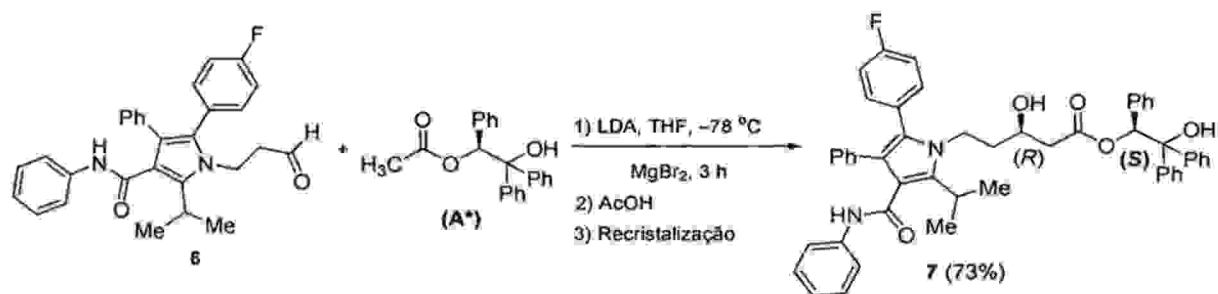
- Os compostos obtidos (4 e 4') devem ser separados por resolução seguida de cristalização fracionada para a obtenção do produto enantiomericamente puro (5'). Este

15 processo é dispendioso, necessita de um longo tempo de

operação e, ao final, o rendimento é sempre menor que 50%. Estes fatores acabam por elevar consideravelmente o custo operacional do processo tecnológico.

O processo para a produção de atorvastatina cálcica descrito nos Esquemas 3-8 do documento de patente US 5,273,995 consiste em uma rota completamente linear. O aldeído pirrólico (6) é submetido à reação aldólica estereosseletiva com acetato de (S)-2-hidróxi-1,2,2-trifeniletila (A\*) em THF a -78°C via enolato de magnésio com controle de quelação, fornecendo o respectivo β-hidroxi-éster (7) em 73% de rendimento após recristalização, com uma diastereosseletividade de 86:14 em favor do isômero (R,S) (Esquema 3).

#### Esquema 3



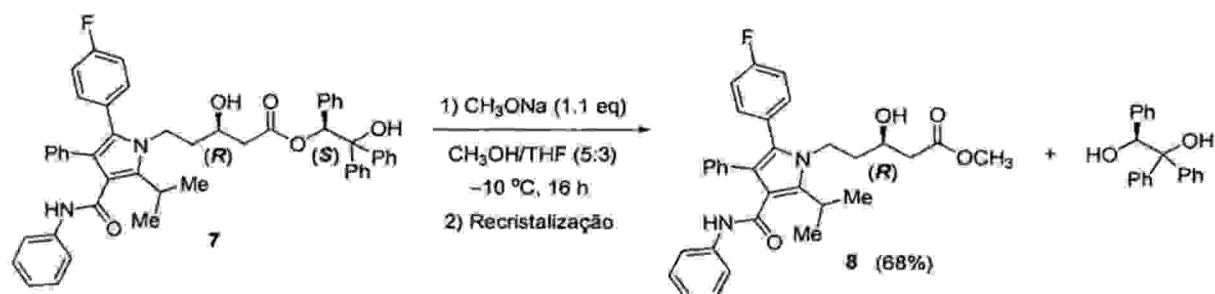
15

A reação de transesterificação do β-hidroxi éster (7) com metóxido de sódio em THF/metanol a baixa temperatura fornece o respectivo éster metílico (8) em 68% de rendimento após recristalização, liberando o auxiliar quiral, (S)-1,1,2-trifeniletano-1,2-diol, o qual pode ser

20

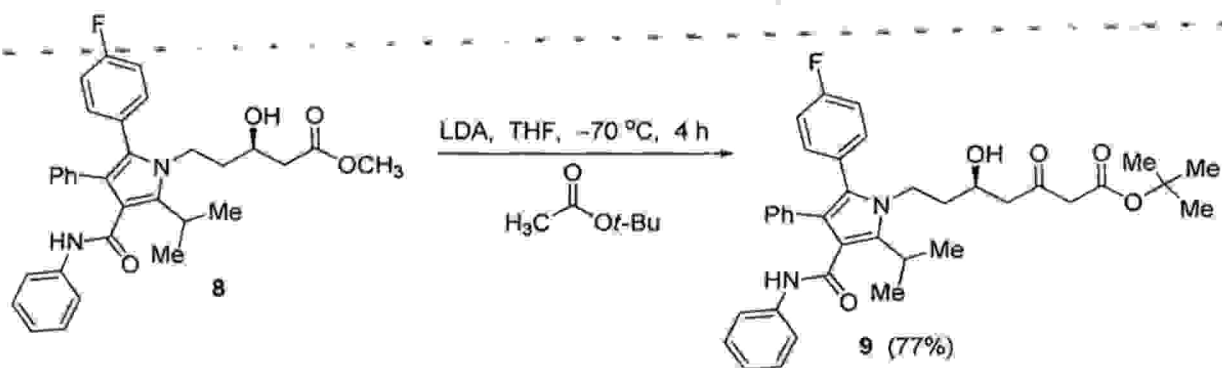
reutilizado (Esquema 4).

#### Esquema 4



Na etapa seguinte, a reação de condensação de Claisen  
5 cruzada entre o enolato de lítio derivado do acetato de  
terc-butila (THF a baixa temperatura) e o  $\beta$ -hidroxi éster  
(8) fornece o respectivo  $\beta$ -ceto- $\delta$ -hidroxi-éster (9) em 77%  
de rendimento isolado (Esquema 5).

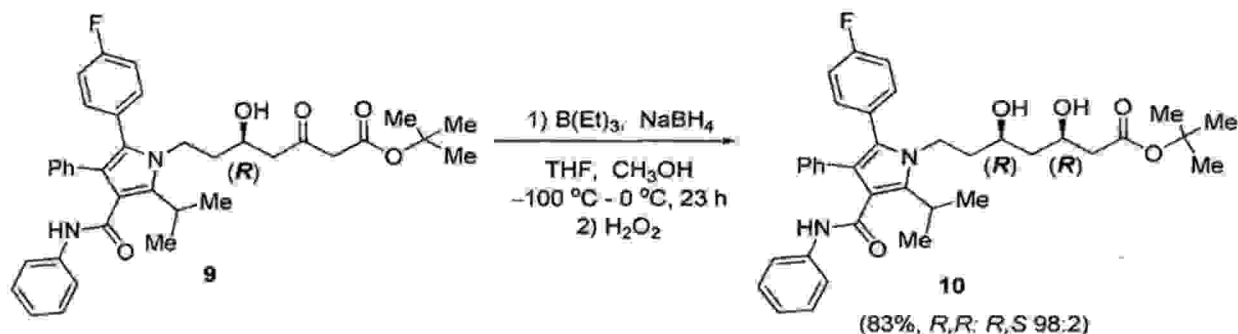
#### Esquema 5



10

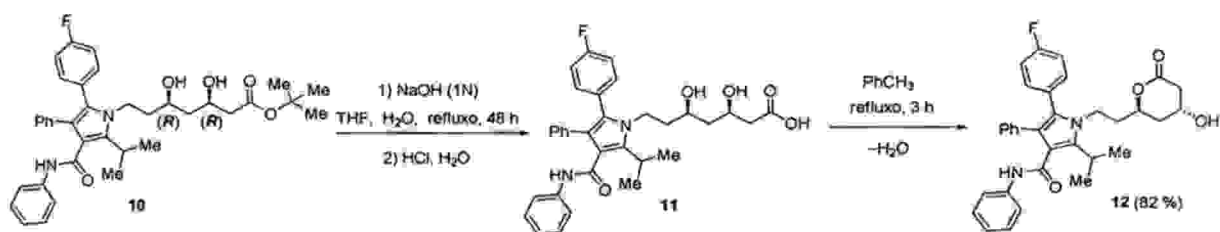
A reação de redução estereosseletiva do  $\beta$ -ceto- $\delta$ -  
hidroxi-éster (9) na presença de trietilborana e hidreto de  
boro e sódio sob as condições de Narasaka, a baixa  
temperatura, fornece o respectivo (R,R)- $\beta$ - $\delta$ -dihidroxi éster  
15 syn (10) em 83% de rendimento (Esquema 6).

#### Esquema 6



O (*R,R*)- $\beta$ - $\delta$ -dihidroxi éster syn (**10**) é submetido a uma reação de hidrólise básica seguida de acidificação para fornecer o respectivo  $\beta$ - $\delta$ -dihidroxi-ácido syn (**11**), o qual é imediatamente aquecido em refluxo de tolueno com remoção azeotrópica de água para produzir a respectiva  $\beta$ -hidroxi- $\delta$ -lactona (lactona da atorvastatina) (**12**) em 82% de rendimento isolado após recristalização (Esquema 7).

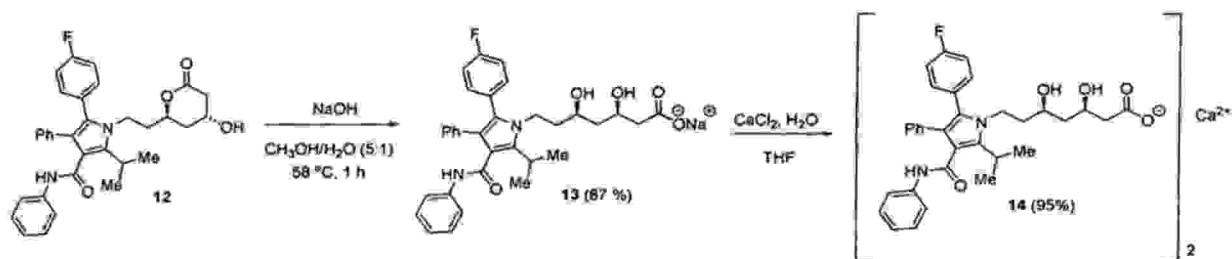
#### Esquema 7



O tratamento da  $\beta$ -hidroxi- $\delta$ -lactona (**12**) com hidróxido de sódio em metanol/água promove a abertura da lactona, fornecendo o respectivo carboxilato de sódio (**13**) (sal de sódio da atorvastatina) em 87% de rendimento. Por fim, a reação do sal de sódio (**13**) com cloreto de cálcio em meio aquoso fornece a atorvastatina cálcica (**14**) em 95% de

rendimento isolado após recristalização (Esquema 8).

Esquema 8



O processo acima descrito possui alguns problemas

5 técnicos quando realizado em larga escala, os quais são:

- A reação aldólica (Esquema 3) tem baixa estereoseletividade (relação R,S: S,S = 84:16). Neste caso, um processo adicional de recristalização é necessário para a obtenção do produto final puro. Além disso, o rendimento

10 desta etapa de recristalização é baixo (menos de 40%), tornando o processo global menos eficiente;

- É necessária a purificação do éster metílico (8) em coluna cromatográfica de sílica gel. Esta operação unitária torna o processo muito mais caro devido ao custo da sílica

15 e dos solventes;

- O auxiliar quiral (A\*) (Esquema 3) (acetato de (S)-2-hidróxi-1,2,2-trifeniletila) é um reagente de alto custo, aumentando muito o custo do processo;

- A etapa de transesterificação (Esquema 4) emprega

20 metóxido de sódio (CH<sub>3</sub>ONa) como base, o qual é um reagente caro, higroscópico e corrosivo. Além disso, o metóxido de

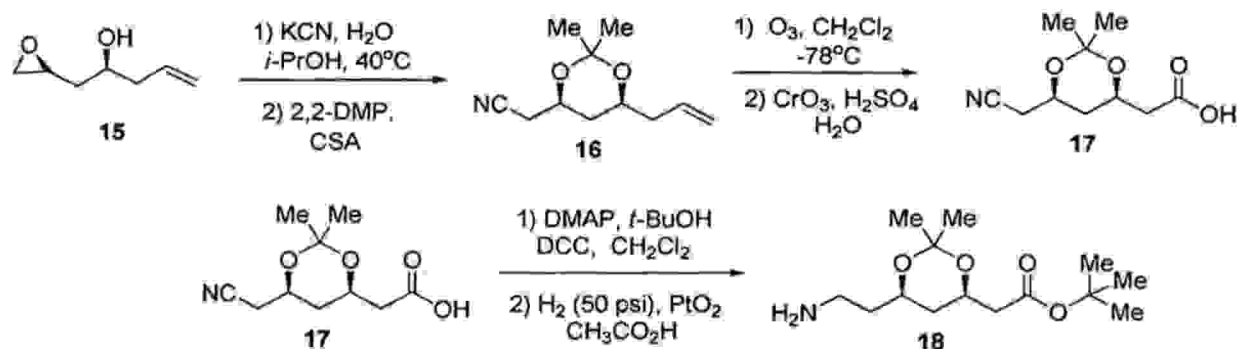
sódio, sendo uma base forte, pode gerar subprodutos indesejados;

- A etapa da reação de condensação de Claisen cruzada (Esquema 5) emprega n-butil-lítio (n-BuLi) para a geração do LDA (diisopropil amideto de lítio). Este reagente é caro e altamente inflamável, o que representa um grande risco operacional em uma planta industrial; e
- A realização da reação aldólica (Esquema 3) necessita da obtenção prévia do brometo de magnésio ( $MgBr_2$ ) a partir de magnésio metálico e bromo elementar, que é um reagente altamente tóxico e corrosivo, tornando seu uso problemático em escala industrial.

Os documentos de patente US 5,003,080; US 5,097,045; US 5,124,482; US 5,149,837; US 5,216,174; US 5,245,047 e US 5,280,126 descrevem a obtenção de lactona de atorvastatina (12) através de uma rota convergente (Esquemas 9 e 10). Inicialmente, o epóxido (15) é tratado com cianeto de potássio, seguido da reação com 2,2-dimetoxipropano (2,2-DMP) para fornecer o acetonídeo (16). A olefina (16) é tratada com ozônio, seguido da oxidação com trióxido de cromo para fornecer o ácido carboxílico (17), o qual é tratado com terc-butanol na presença de 4-DMAP (4-dimetilaminopiridina) e DCC (diciclo-hexilcarbodiimida) e submetido à hidrogenação catalítica ( $H_2$  a 50 psi e óxido de

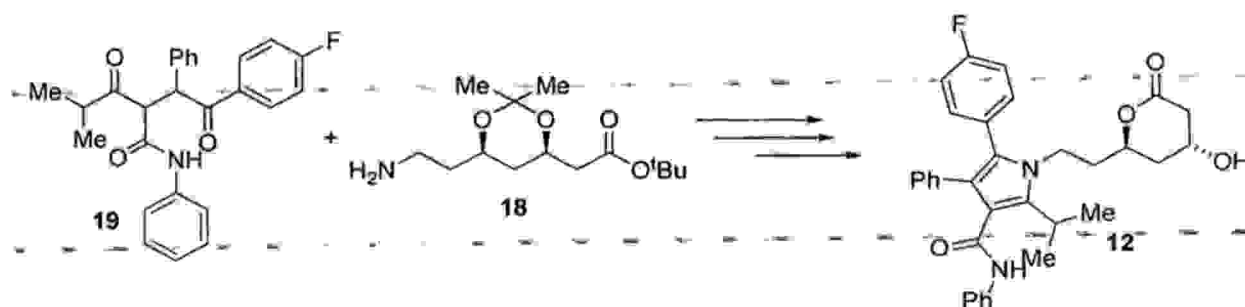
platina ( $\text{PtO}_2$ ) como catalisador) para a obtenção do amino éster (18) (Esquema 9).

#### Esquema 9



5

#### Esquema 10



Esta rota, embora forneça os compostos com a pureza desejada, possui alguns inconvenientes e problemas técnicos graves, conforme descrito a seguir:

- A etapa de redução da nitrila (17) (Esquema 9) emprega uma reação de hidrogenação catalítica com hidrogênio gasoso sob alta pressão (50 psi) e óxido de platina ( $\text{PtO}_2$ ) como catalisador. Neste caso, o uso de hidrogênio gasoso é problemático devido ao fato de ser um gás altamente inflamável e, além disso, o catalisador ( $\text{PtO}_2$ ) tem um alto

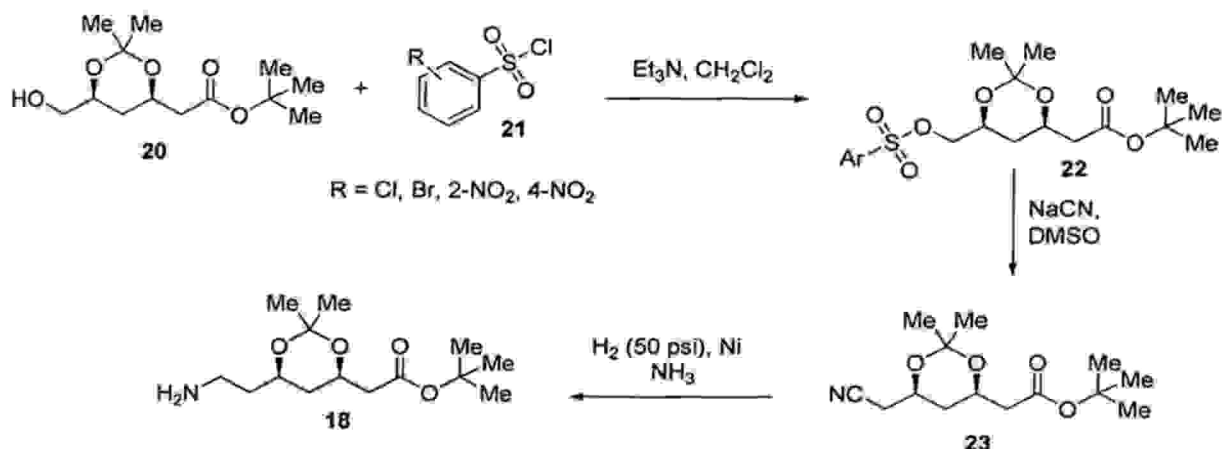


custo;

- A rota sintética envolve o uso de intermediários contendo grupos de proteção e materiais de partida de alto custo. Na obtenção do material de partida (15) emprega-se n-butil-  
5 lítio (n-BuLi), o qual é caro e altamente inflamável, representando um grande risco operacional em uma planta industrial;
- O processo emprega gás ozônio ( $O_3$ ) para realizar a reação de clivagem de olefina (16). O gás ozônio é altamente  
10 tóxico e necessita de equipamentos especiais para a sua geração. Estes fatores contribuem negativamente em um processo industrial; e
- O processo emprega cianeto de potássio (KCN) e trióxido de cromo ( $CrO_3$ ), que são reagentes altamente tóxicos e,  
15 portanto, difíceis de serem empregados em escala industrial, levando-se em conta os aspectos ambientais.

Os documentos de patente US 5,103,024 e US 5,248,793 descrevem a obtenção do amino éster (18), o qual é um intermediário chave na síntese de atorvastatina cálcica  
20 (14) em um processo que utiliza sulfonatos arílicos (21) e cianeto de sódio (NaCN) em dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente (Esquema 11).

Esquema 11



Embora a rota descrita nos documentos de patente US 5,103,024 e US 5,248,793 forneça os compostos com pureza desejada, a mesma possui alguns problemas técnicos, conforme detalhado abaixo:

- O processo emprega cianeto de sódio (NaCN), o qual é altamente tóxico e, portanto, difícil de ser utilizado em escala industrial devido à geração de resíduos;

- Os sulfonatos arílicos ( $\text{ArSO}_2\text{Cl}$ ) empregados neste processo possuem custo elevado;

- O uso de dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente é particularmente problemático por ser um solvente de alta toxicidade e alto ponto de ebulição;

- A última etapa (Esquema 11) consiste em uma reação de hidrogenação catalítica, empregando hidrogênio molecular sob alta pressão (50 psi) e níquel de Raney como catalisador, o qual é muito pirofórico e perigoso; e

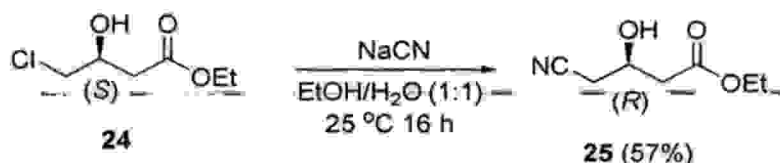
- O álcool (20) é preparado por um processo biotecnológico

que emprega 7 etapas, resultando em um custo de produção relativamente alto.

O documento de patente US 5,155,251 trata da obtenção do amino éster quiral (18) através de uma sequência linear,  
5 conforme mostrado nos Esquemas 12-14.

Inicialmente, o (S)-4-cloro-3-hidróxi-butanoato de etila (24) é submetido à reação com NaCN em etanol aquoso, fornecendo o respectivo (R)-4-ciano-3-hidróxi-butanoato de etila (25) em 57% de rendimento após destilação sob pressão  
10 reduzida (Esquema 12).

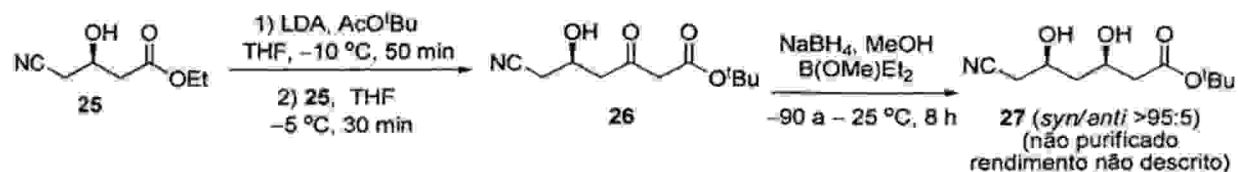
#### Esquema 12



Na etapa seguinte, o ciano éster (25) é submetido a  
15 uma sequência de duas reações sem purificação. Inicialmente, realiza-se uma reação de condensação de Claisen cruzada, onde o ciano éster (25) reage com o enolato de lítio derivado do acetato de terc-butila em THF, fornecendo o respectivo (R)-6-ciano-5-hidróxi-3-oxo-  
20 hexanoato (26), que não é isolado (Esquema 13). Na etapa subsequente, o β-ceto éster (26) é reduzido seletivamente com hidreto de boro e sódio (NaBH<sub>4</sub>) na presença de dietil-

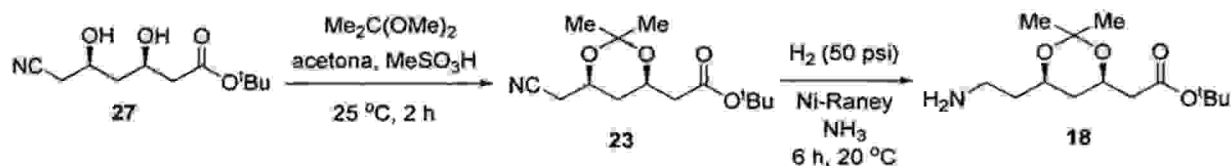
metóxi-borana ( $B(OMe)Et_2$ ), fornecendo o respectivo diol 1,3-syn (27) com alta diastereoseletividade (Esquema 13).

#### Esquema 13



Na etapa seguinte (Esquema 14), o (3R,5R)-6-ciano-3,5-dihidroxihexanoato de terço-butila (27) é tratado com 2,2-dimetoxipropano em acetona na presença de uma quantidade catalítica de ácido metanossulfônico para fornecer o respectivo ciano éster acetonídeo (23) em 53% de rendimento (Esquema 14). O produto (23) é um sólido branco altamente cristalino, que é purificado por recristalização. Na última etapa reacional, o ciano éster (20) é hidrogenado na presença de níquel de Raney, fornecendo o respectivo amino éster (18) como um óleo viscoso incolor em 85% de rendimento.

#### Esquema 14



O processo descrito no documento US 5,155,251, embora forneça os compostos com pureza desejada, possui alguns problemas técnicos importantes, os quais são enumerados

20

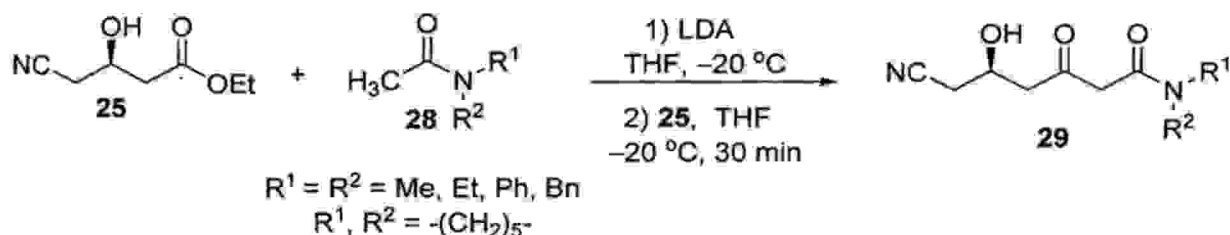
abaixo:

- O (S)-4-cloro-3-hidróxi-butanoato de etila (24) é um reagente de alto custo e que faz com que o processo torne-se mais caro;
- 5 - O cianeto de sódio (NaCN) empregado na segunda etapa do processo é um reagente altamente tóxico e venenoso, o qual requer procedimentos especiais para sua manipulação e manejo de resíduos;
- Na obtenção do LDA (diisopropil amideto de lítio)  
10 (Esquema 13) emprega-se n-butil-lítio (n-BuLi), o qual é caro e altamente inflamável, representando um grande risco operacional em uma planta industrial. Além disso, um grande excesso de LDA e acetato de t-butila (t-BuOAc) (4  
equivalentes para cada reagente) deve ser empregado para  
15 que o processo tenha rendimento satisfatório; e
- A última etapa do processo (Esquema 14) consiste em uma reação de hidrogenação catalítica, empregando hidrogênio gasoso sob alta pressão (50 psi) e níquel de Raney como catalisador. O gás hidrogênio é potencialmente inflamável e  
20 o níquel de Raney é muito pirofórico e este processo requer aparelhagem especial para ser realizado em escala industrial.

Os documentos de patente US 5,298,627; US 5,397,792;  
US 5,342,952; US 5,446,054; US 5,470,981; US 5,489,690; US

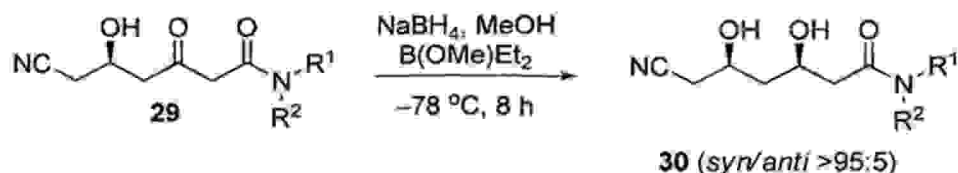
5,489,691 e US 5,510,488 descrevem um processo para a obtenção de lactona da atorvastatina (12) empregando uma rota convergente, conforme mostrado nos Esquemas 15-19. Na primeira etapa reacional, o ciano éster (25) é submetido à  
 5 reação com o enolato de lítio derivado da acetamida (28), fornecendo a respectiva  $\beta$ -ceto amida (29) (Esquema 15).

#### Esquema 15



10 Na etapa subsequente, a  $\beta$ -ceto amida (29) é reduzida seletivamente com hidreto de boro e sódio na presença de dietil-metóxi-borana ( $\text{B}(\text{OMe})\text{Et}_2$ ), fornecendo o respectivo diol 1,3-syn (30) com alta diastereoseletividade (Esquema 16).

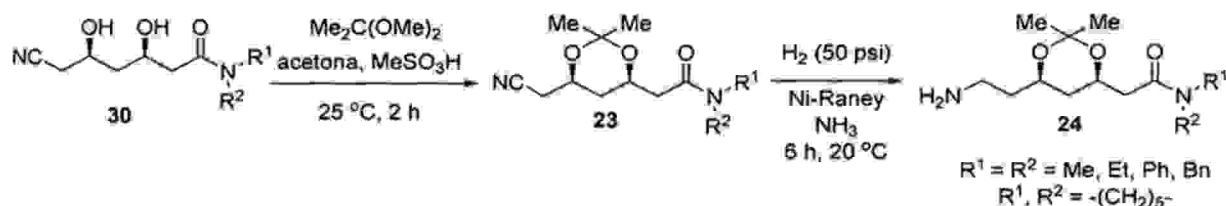
#### 15 Esquema 16



Na etapa seguinte, o diol 1,3-syn (30) é tratado com 2,2-dimetoxipropano em acetona na presença de quantidade catalítica de ácido metanossulfônico para fornecer o  
 20 respectivo ciano acetonídeo (23) (Esquema 17). Na etapa

posterior, o ciano acetonídeo (23) é hidrogenado na presença de níquel de Raney, fornecendo o respectivo amino acetonídeo (24) (Esquema 17).

#### Esquema 17

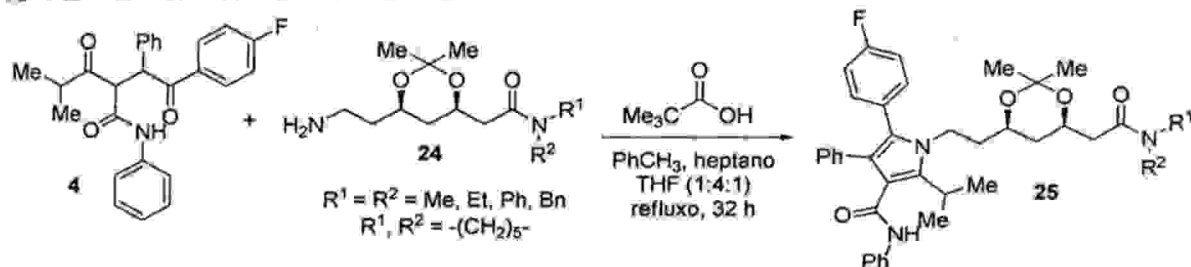


5

A reação entre 1,4-dicetona (4) e o amino acetonídeo (24) na presença de ácido pivalico como catalisador, em um sistema ternário de solventes sob refluxo de 32 horas e remoção azeotrópica de água, fornece o respectivo pirrol (25) (Esquema 18).

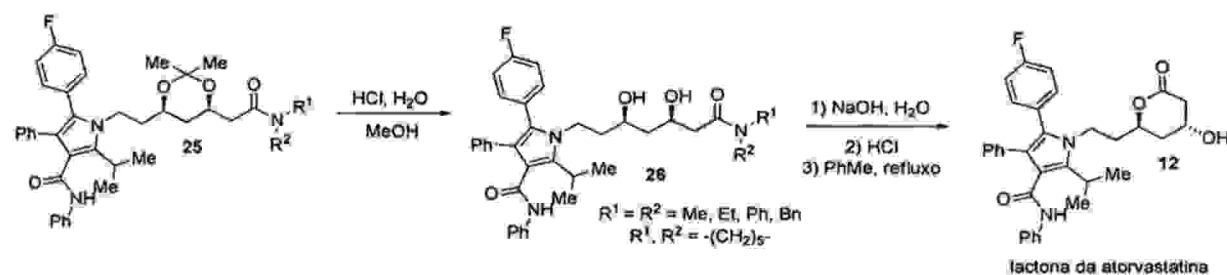
10

#### Esquema 18



Na etapa seguinte do processo, o acetonídeo pirrólico (25) é tratado com HCl aquoso em metanol para fornecer o respectivo diol (26), o qual é tratado subsequentemente com hidróxido de sódio, seguido de neutralização e aquecimento em tolueno para finalmente produzir a lactona de atorvastatina (12) (Esquema 19).

15

Esquema 19

O processo descrito nos documentos de patente em questão apresenta alguns problemas técnicos, a saber:

- 5 - Na primeira etapa (Esquema 15), emprega-se n-BuLi na obtenção do diisopropilamideto de lítio (LDA), o qual é caro e altamente pirofórico, representando um grande risco operacional em uma planta industrial;
- Na quarta etapa do processo (Esquema 17), emprega-se uma  
10 reação de hidrogenação catalítica, com hidrogênio gasoso sob alta pressão (50 psi) e níquel de Raney como catalisador. O gás hidrogênio é potencialmente inflamável e o níquel de Raney é muito pirofórico e este processo requer  
15 aparelhagem especial para ser realizado em escala industrial; e
- O processo emprega tolueno como solvente, o qual possui elevada toxicidade. Este fato pode gerar problemas no que se refere à sua manipulação em grande escala.

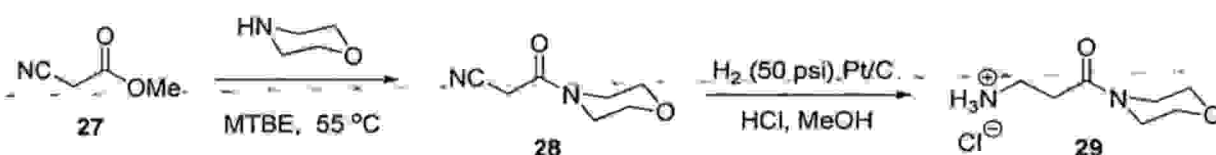
O documento de patente US 6,476,235 descreve um  
20 processo para a obtenção de lactona da atorvastatina (12)



através de uma rota convergente estereosseletiva, conforme  
mostrado nos Esquemas 20-26.

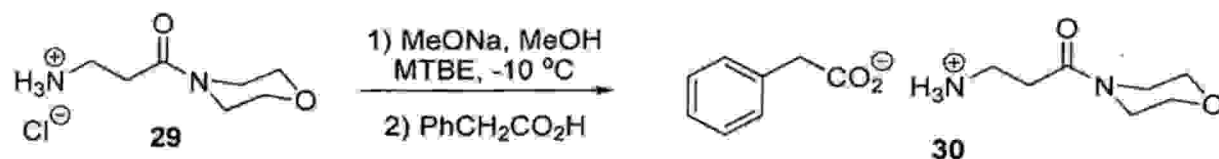
Na primeira etapa, o ciano éster (27) é tratado com  
morfolina em MTBE (metil-terc-butil éter) para fornecer a  
5 respectiva ciano amida (28), a qual é imediatamente  
submetida à reação de hidrogenação catalítica (50 psi de  
hidrogênio) na presença de catalisador de platina (Pt/C) em  
meio ácido, fornecendo o respectivo hidrocloreto de amina  
(29) (Esquema 20).

#### 10 Esquema 20



Na etapa seguinte, o hidrocloreto (29) é desprotonado  
com metóxido de sódio (MeONa) e submetido à reação com  
ácido fenilacético para fornecer o respectivo carboxilato  
15 de amônio (30) (Esquema 21).

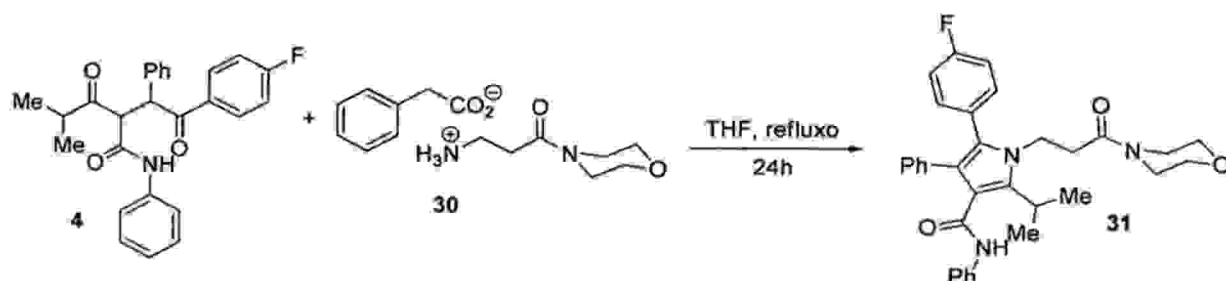
#### Esquema 21



A reação de Pall-Knor entre a 1,4-dicetona (4) e o  
carboxilato de amônio (30) sob refluxo de THF com remoção  
20 azeotrópica de água fornece o respectivo pirrol (31)

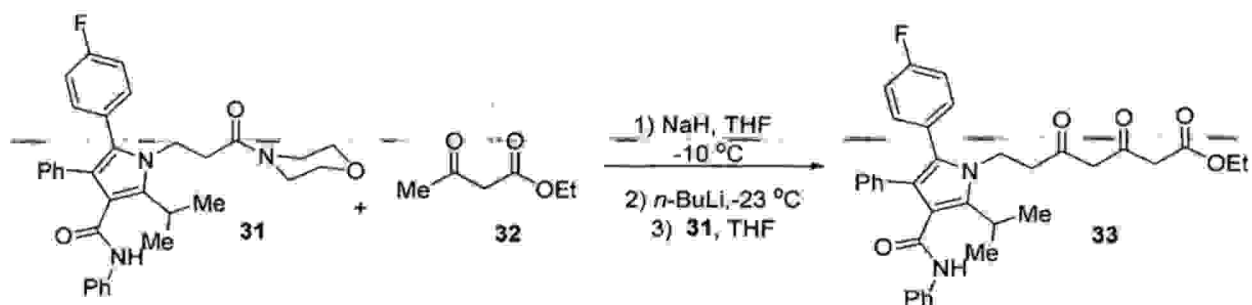
(Esquema 22).

### Esquema 22



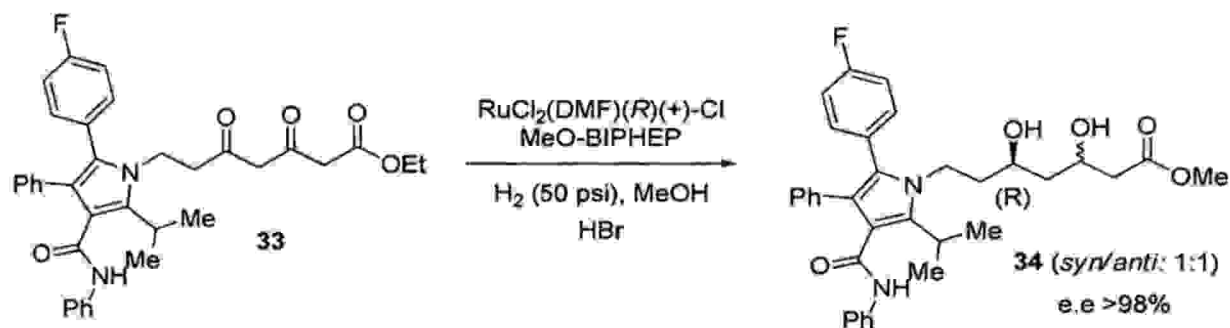
Na sequência reacional, o amido pirrol (31) é submetido à reação com o dienolato de sódio-lítio do acetoacetato de etila (32), à baixa temperatura, para fornecer a respectiva 1,3-dicetona (33) (Esquema 23).

### Esquema 23



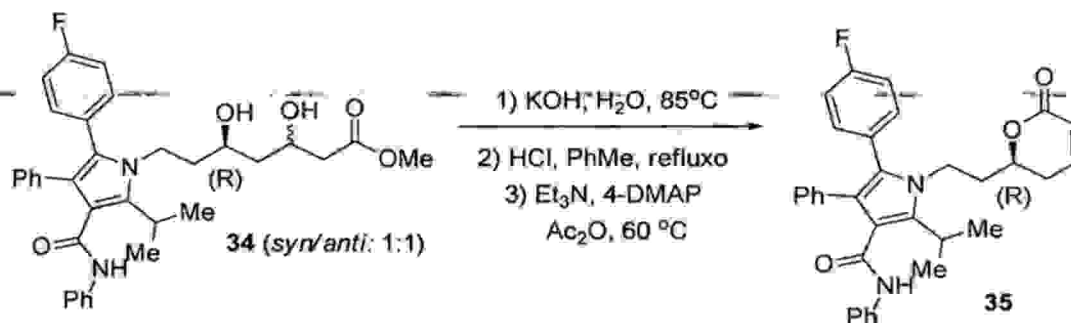
A 1,3-dicetona (33) é submetida à redução seletiva sob pressão de gás hidrogênio na presença de um catalisador de rutênio quiral ( $\text{RuCl}_2(\text{DMF})(\text{R})(+)\text{-Cl-MeO-BIPHEP}$ ) em meio ácido. O 1,3-diol (34) é obtido, neste caso, na forma da mistura diastereoisomérica 1:1 dos isômeros syn/anti (Esquema 24).

### Esquema 24



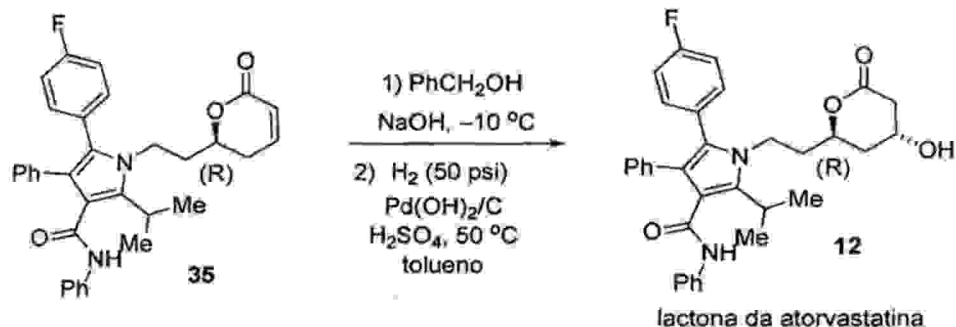
Na etapa reacional seguinte, o éster-1,3-diol (34) é submetido à hidrólise básica (KOH), seguido de acidificação com HCl, lactonização e eliminação empregando condições reacionais drásticas (refluxo de tolueno, 110°C, anidrido acético, 60°C) para fornecer a respectiva lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada (35) (Esquema 25).

Esquema 25



Na última etapa reacional, a lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada (35) é tratada com álcool benzílico na presença de base (NaOH), seguido de neutralização e hidrogenação catalítica ( $\text{H}_2$  a 50 psi, empregando hidróxido de paládio suportado em carbono) para fornecer a lactona de atorvastatina (12) após 8 etapas reacionais (Esquema 26).

Esquema 26



Embora o processo descrito no documento de patente US 6,476,235 forneça os compostos desejados, o mesmo apresenta grandes problemas técnicos operacionais, conforme é

5 descrito a seguir:

- A sequência reacional linear de 8 etapas emprega tempos reacionais longos. Além disso, os compostos são produzidos sem nenhuma diastereoseletividade, ou seja, o composto (34) é obtido na forma da mistura 1:1 dos isômeros syn/anti. Do

10 ponto de vista sintético e econômico, estes fatores representam uma grande desvantagem;

- O processo emprega reações de hidrogenação a altas pressões (Esquema 24), com tempos reacionais longos, fazendo com que estes procedimentos sejam impraticáveis na

15 produção em larga escala, onde os aspectos de segurança, eficiência e custo são críticos;

- O catalisador de rutênio quiral empregado (RuCl<sub>2</sub>(DMF)(R)(+)-Cl-MeO-BIPHEP) é extremamente caro para utilização em larga escala;

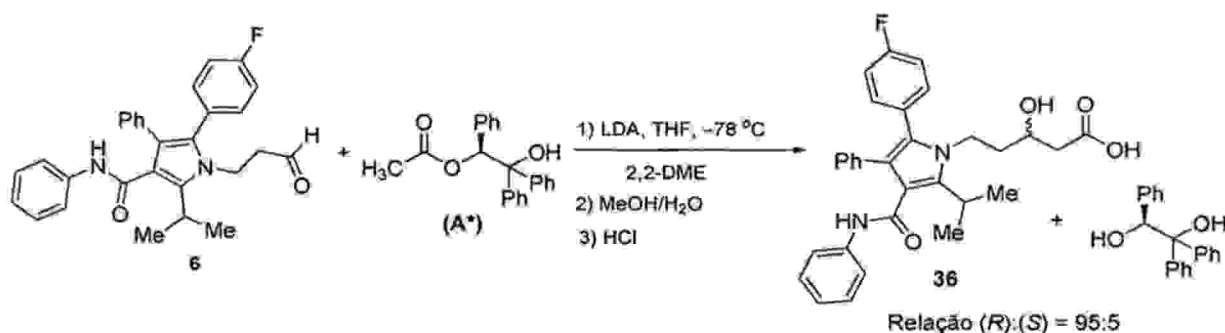
20 - O processo emprega base forte corrosiva (MeONa), n-BuLi e

hidreto de sódio (NaH), os quais são caros e altamente inflamáveis, o que representa um grande risco operacional em uma planta industrial; e

- O processo utiliza morfolina (Esquema 20), que é uma amina altamente tóxica, podendo ocasionar problemas no que se refere à sua manipulação em larga escala.

O processo para a produção de atorvastatina cálcica (14) descrito no documento de patente US 2009/0131683 é semelhante ao processo descrito no documento US 5,273,995 (Esquemas 27-29). O processo revelado no documento de patente US 2009/0131683 consiste em uma rota completamente linear. O aldeído pirrólico (6) é submetido à reação aldólica estereosseletiva com acetato de (S)-2-hidróxi-1,2,2-trifeniletila (A\*) em THF a -78°C via enolato de lítio na presença de um co-solvente quelante (2,2-dimetoxietano - 2,2-DME), fornecendo o respectivo β-hidroxi-ácido (36) após reação de hidrólise ácida.

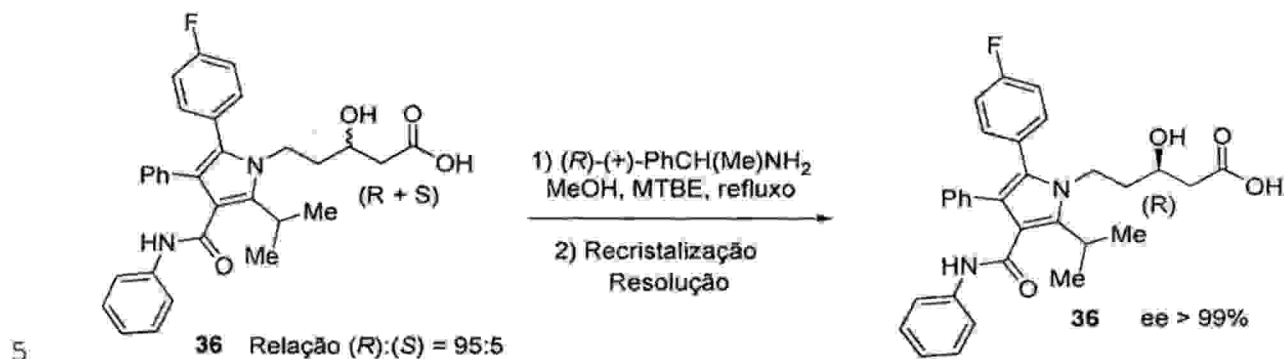
#### Esquema 27



Na etapa seguinte do processo, o β-hidroxi-ácido (36)

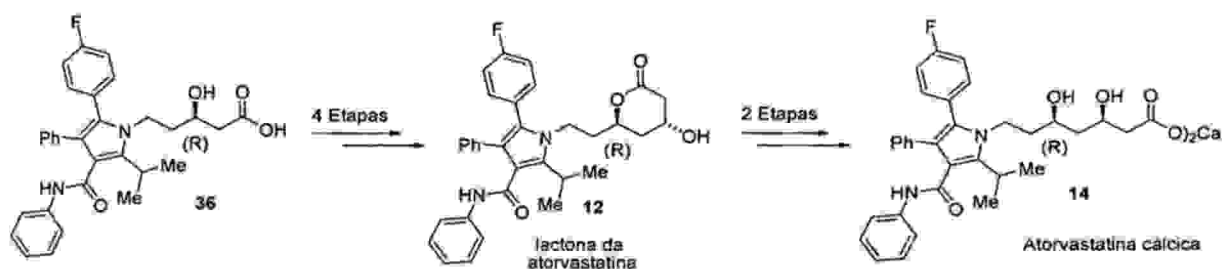
é resolvido empregando (R)-(+)-metil benzil amina para fornecer o respectivo  $\beta$ -hidroxi-ácido (36) com excesso enantiomérico > 99% (Esquema 28).

Esquema 28



Após a obtenção do  $\beta$ -hidroxi-ácido (36), uma sequência completamente linear de 4 etapas é necessária para a obtenção da lactona de atorvastatina (12) e mais 2 etapas até a atorvastatina cálcica (14) (Esquema 29).

10 Esquema 29



O processo acima descrito referente ao documento de patente US 2009/0131683 possui alguns problemas técnicos quando realizado em larga escala, quais sejam:

- 15 - O auxiliar quiral (A\*) (Esquema 27) (acetato de (S)-2-hidróxi-1,2,2-trifeniletila) é um reagente de alto custo,

aumentando muito o custo do processo quando aplicado em escala industrial;

- Na obtenção do LDA (diisopropil amideto de lítio) (Esquema 27) emprega-se n-BuLi, o qual é caro e altamente

5 inflamável, o que representa um grande risco operacional em uma planta industrial;

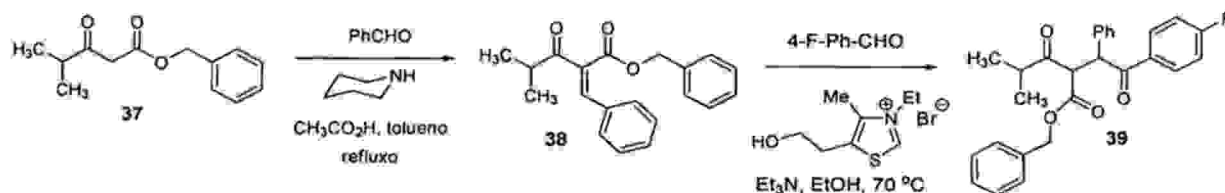
- Neste processo, uma etapa de resolução (Esquema 28) empregando (R)-(+)-metil benzil amina é necessária para a obtenção do produto final com grau de pureza satisfatória.

10 Este fator torna o processo mais caro, devido ao custo do reagente de resolução; e

- A sequência reacional completamente linear resulta em rendimento global baixo (> 10%).

— O documento de patente US 2009/0209612 descreve a —  
15 obtenção de atorvastatina cálcica (14) empregando uma rota convergente, conforme mostrado nos Esquemas 30-33. Na primeira etapa, o  $\beta$ -cetoéster (37) é submetido à reação de Knoevenagel com benzaldeído, fornecendo o respectivo  $\beta$ -cetoéster- $\alpha,\beta$ -insaturado (38). Na etapa seguinte, o  $\beta$ -  
20 cetoéster (38) é submetido à reação de Stetter, fornecendo a respectiva 1,4-dicetona (39), a qual é purificada em uma coluna cromatográfica (Esquema 30).

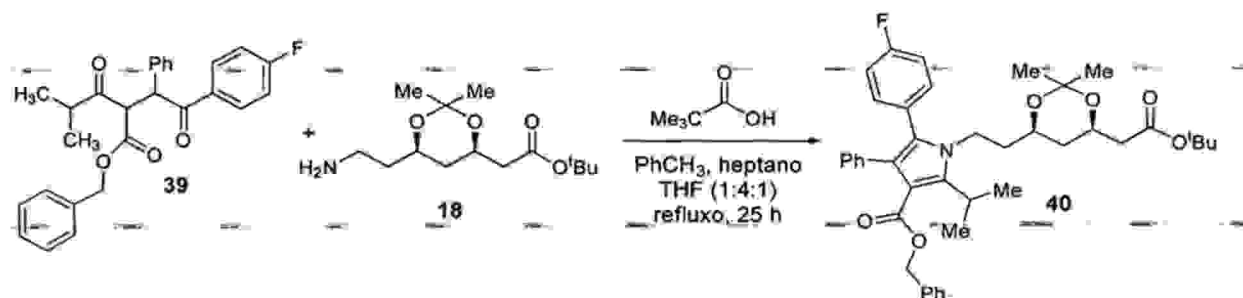
Esquema 30



Na sequência reacional, a 1,4-dicetona (39) é submetida à reação de Pall-Knorr com o amino éster quiral (18) sob catálise de ácido píválico, empregando-se uma

5 mistura ternária de solventes. O produto (40) obtido neste caso, em 73% de rendimento, foi purificado utilizando-se uma coluna cromatográfica de sílica (Esquema 31).

#### Esquema 31

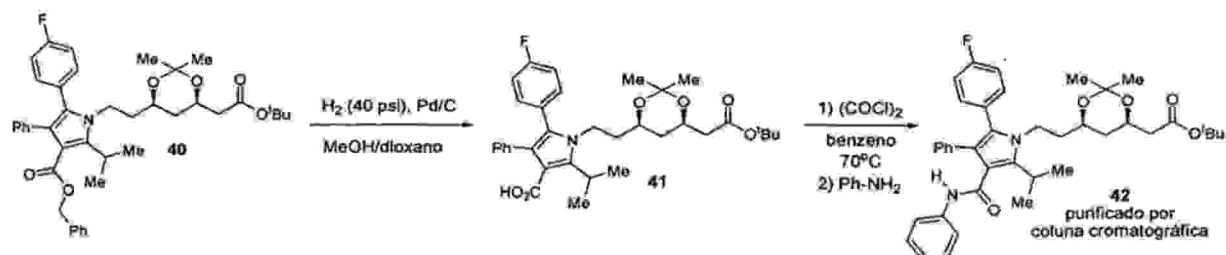


O éster benzílico (40) é submetido à reação de hidrogenação catalítica ( $H_2$  a 40 psi e catalisador de paládio metálico suportado em carbono - Pd/C), produzindo o respectivo ácido carboxílico (41). O composto (41) é imediatamente tratado com cloreto de oxalila -  $(COCl)_2$  e

15 anilina em benzeno como solvente, produzindo a amida (42) após purificação em coluna cromatográfica de sílica (Esquema 32).

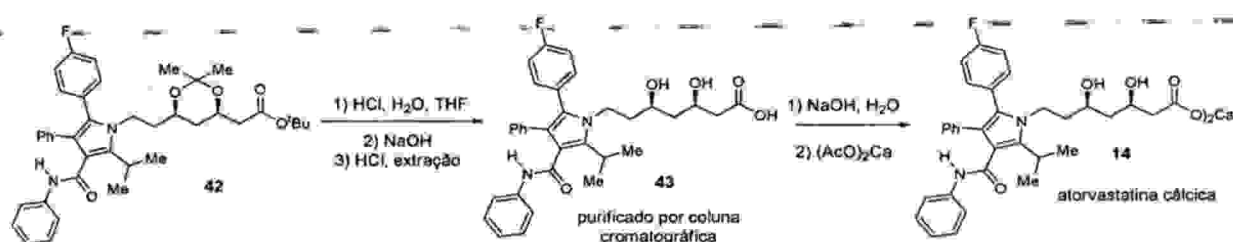
#### Esquema 32





O éster acetonídeo (42) é submetido à hidrólise ácida (HCl) seguida de hidrólise básica, neutralização e extração com acetato de etila, para fornecer o respectivo ácido carboxílico (43), o qual é purificado em uma coluna cromatográfica de sílica. O ácido carboxílico (43) é, por fim, tratado com solução de hidróxido de sódio seguido de tratamento com acetato de cálcio para produzir a atorvastatina cálcica (14) (Esquema 33).

#### 10 Esquema 33



O processo acima descrito, revelado no documento US 2009/0209612, possui alguns problemas técnicos que dificultam a sua aplicação em escala industrial, conforme descrito a seguir:

- Neste processo, há 3 intermediários - (40), (42) e (43) - que foram purificados em coluna cromatográfica de sílica.

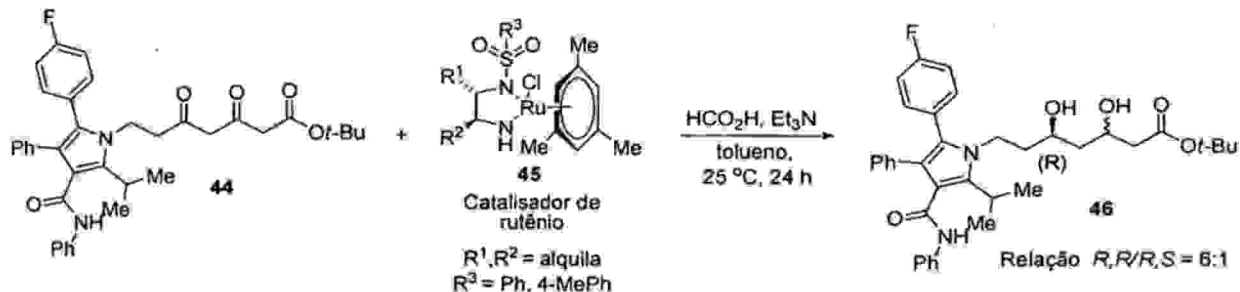
Esta operação unitária é totalmente inviável em larga escala, devido ao consumo excessivo de solventes e sílica, que são insumos de alto custo;

- Na reação de obtenção do composto (42) (Esquema 32), os inventores usaram benzeno como solvente, o qual é potencialmente tóxico e carcinogênico;
- O processo emprega uma reação de hidrogenação a alta pressão ( $H_2$  a 40 psi) (Esquema 32), o que requer equipamentos especiais, bem como adoção de critérios de segurança operacional na planta piloto; e
- O amino éster quiral (18) empregado no processo possui um alto custo e sua obtenção requer uma sequência reacional linear de 6 etapas.

O documento de patente WO-2004/014896 descreve a obtenção de lactona de atorvastatina (12) empregando complexos quirais de rutênio em reações de redução, conforme mostrado nos Esquemas 34-35.

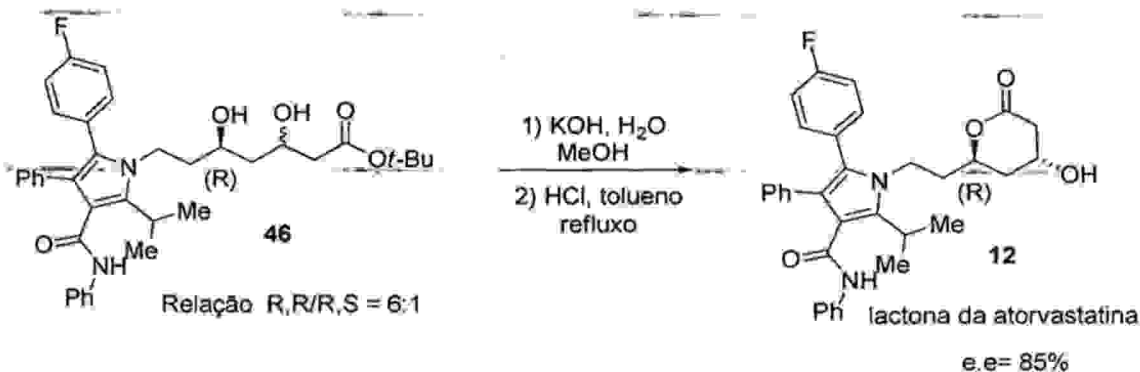
Inicialmente, a 1,3-dicetona (44) é submetida à reação de redução estereoseletiva na presença do catalisador de rutênio (45) e ácido fórmico como redutor, fornecendo o respectivo diol éster (46) em uma relação syn/anti = 6:1 (Esquema 34).

Esquema 34



Na última etapa do processo, o éster (46) é submetido à hidrólise básica, seguida de neutralização e lactonização em refluxo de tolueno com remoção azeotrópica de água. A lactona de atorvastatina (12) é obtida em excesso enantiomérico de apenas 85% (Esquema 35).

#### Esquema 35



O processo descrito no documento WO 2004/014896 possui algumas desvantagens, a saber:

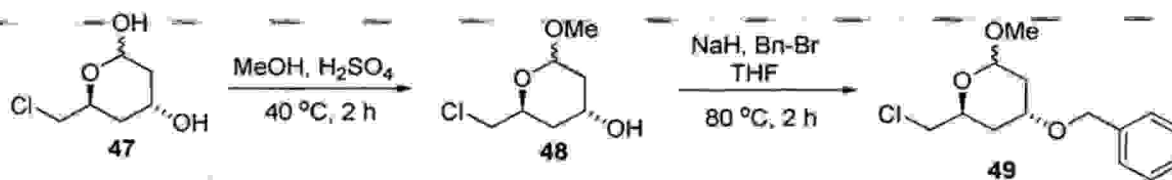
- O catalisador de rutênio (45) possui custo excessivamente alto, tornando o processo economicamente desfavorável;
- O diol éster (46) é obtido com baixa seletividade (relação syn/anti = 6:1), o que resulta em operações unitárias adicionais para a obtenção do isômero syn (46) na

sua forma enantiomericamente pura. Como consequência direta, o processo torna-se mais caro; e

- Na última etapa do processo, a reação de lactonização emprega tolueno como solvente, o qual é um solvente de elevada toxicidade.

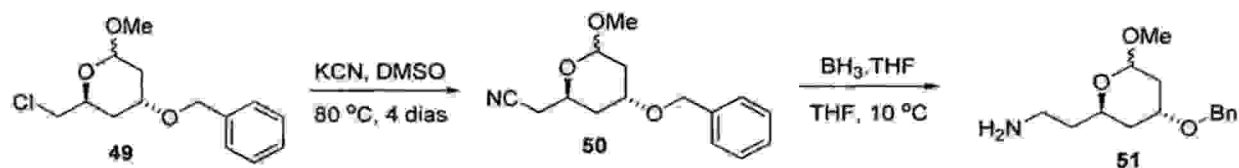
O documento de patente WO 2005/012246 descreve a obtenção de lactona de atorvastatina (12) empregando uma rota convergente, conforme mostrado nos Esquemas 36-40. Na primeira etapa, o cloro lactol (47) é protegido na forma de acetal metílico (48), o qual é submetido à reação com brometo de benzila para proteção do álcool secundário (49) (Esquema 36).

#### Esquema 36



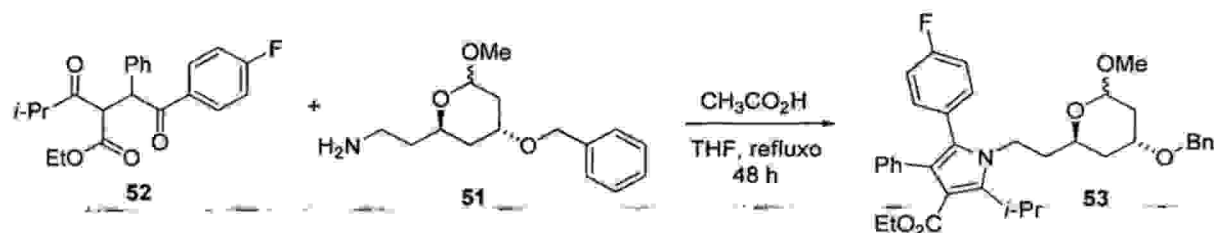
- 15 O cloro acetal (49) é tratado com cianeto de potássio (KCN) em dimetilsulfóxido (DMSO) durante 4 dias para fornecer a respectiva nitrila (50), a qual é imediatamente reduzida com BH<sub>3</sub>.THF para a obtenção da respectiva amina primária (51) (Esquema 37).

#### 20 Esquema 37



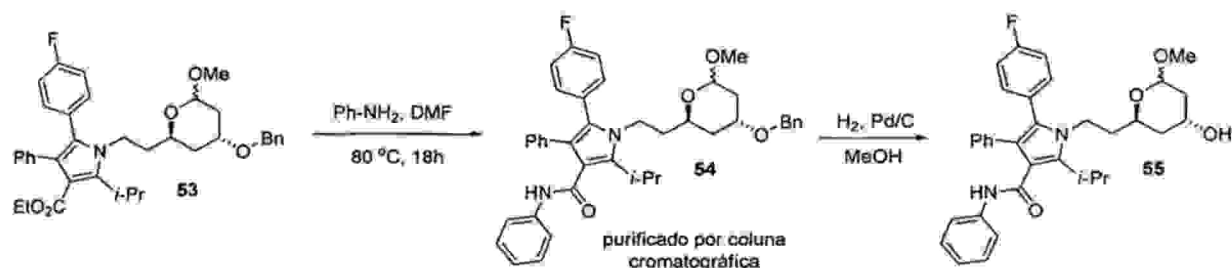
Na sequência reacional, a 1,4-dicetona (52) é submetida à reação de Pall-Knorr com a amina (51) sob catálise ácida, fornecendo o respectivo pirrol (53) (Esquema 38).

Esquema 38



O éster pirrólico (53) é tratado com anilina em N,N-dimetilformamida (DMF) para a obtenção da respectiva amida (54), a qual é purificada em coluna cromatográfica de sílica. Na etapa seguinte, o acetal metílico (54) é hidrogenado para desproteção da hidroxila primária, produzindo o álcool (55) (Esquema 39).

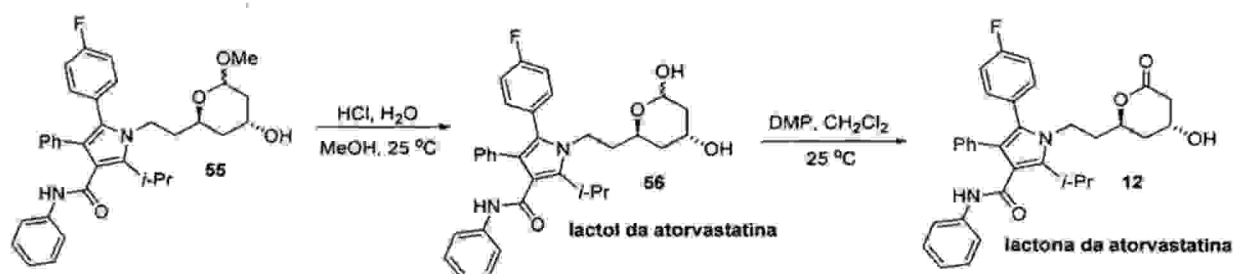
Esquema 39



O acetal metílico (55) é submetido à reação de

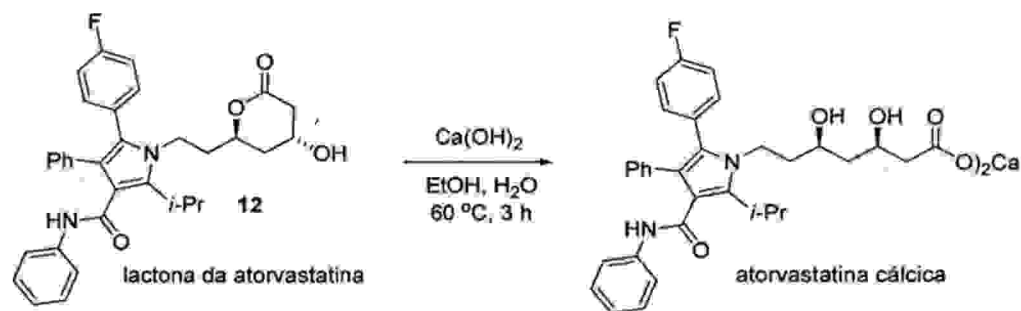
hidrólise ácida para a obtenção do lactol de atorvastatina (56), o qual é posteriormente oxidado com o reagente de Dess-Martin periodinana (DMP) em diclorometano como solvente, para então produzir a lactona de atorvastatina (12) (Esquema 40).

Esquema 40



Na última etapa do processo, o tratamento da lactona de atorvastatina (12) com hidróxido de cálcio aquoso fornece a respectiva atorvastatina cálcica (Esquema 41).

Esquema 41



O processo descrito no documento de patente WO 2005/012246 possui alguns problemas técnicos que comprometem a sua aplicação em escala industrial, conforme é detalhado abaixo:

- Na reação de obtenção do acetal (49) (Esquema 36), os

inventores empregam hidreto de sódio (NaH) e brometo de benzila, os quais são reagentes problemáticos: o hidreto de sódio é altamente pirofórico e o brometo de benzila é lacrimante e altamente tóxico para a manipulação em larga  
5 escala;

- A rota sintética é longa e envolve o uso de intermediários contendo grupos de proteção, empregando materiais de partida de alto custo. Além disso, a sequência reacional é longa e algumas reações necessitam de longo  
10 tempo (por exemplo, 4 dias) para se completar (Esquema 37);

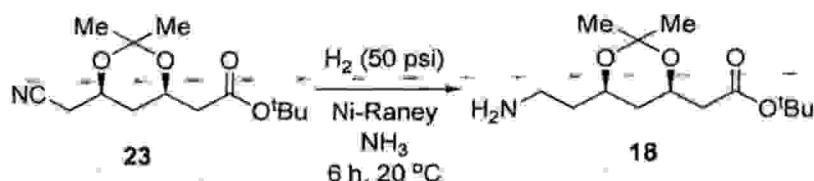
- A síntese da nitrila (50) (Esquema 37) emprega cianeto de potássio (KCN) e dimetilsulfóxido (DMSO), os quais são reagentes de alta toxicidade;

- A obtenção da lactona de aforvastatina (12) a partir do  
15 lactol (Esquema 40) emprega uma reação de oxidação com o reagente de Dess-Martin periodinana (DMP), o qual é extremamente caro para uso em larga escala. Além disso, os inventores usam diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) como solvente, o qual é tóxico e altamente nocivo ao meio ambiente; e

20 - Neste processo, o composto pirrólico (54) (Esquema 39) foi purificado em coluna cromatográfica de sílica. Esta operação unitária é totalmente inviável na síntese em larga escala, devido ao consumo excessivo de solventes e sílica, os quais são insumos de alto custo.

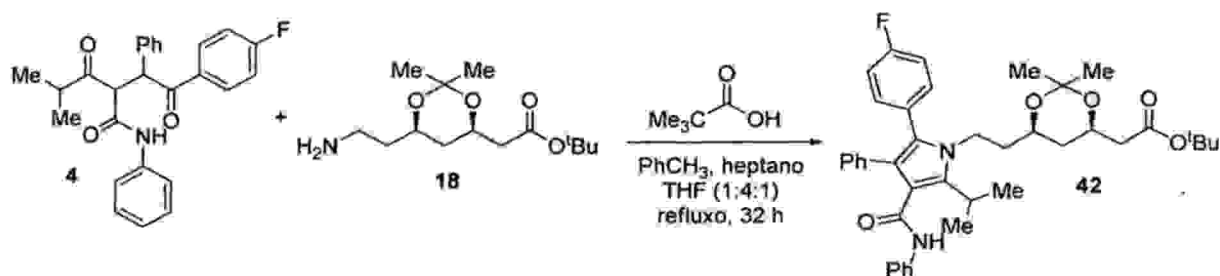
O documento de patente WO 2007/029216 descreve a obtenção de lactona de atorvastatina (12) empregando uma rota parcialmente linear, conforme mostrado nos Esquemas 42-44. Inicialmente, o ciano éster (23) é hidrogenado na presença de níquel de Raney, fornecendo o respectivo amino éster (18) como um óleo viscoso incolor em 85% de rendimento após purificação por destilação sob pressão reduzida (Ponto de ebulição = 125-135°C/0,5 mmHg) (Esquema 42).

#### Esquema 42



O tratamento da 1,4-dicetona (4) com o amino éster (18) na presença de ácido pivalico em um sistema ternário de solventes sob refluxo de 32 horas fornece o respectivo acetonídeo da atorvastatina (42) em 61% de rendimento isolado após recristalização (Esquema 43).

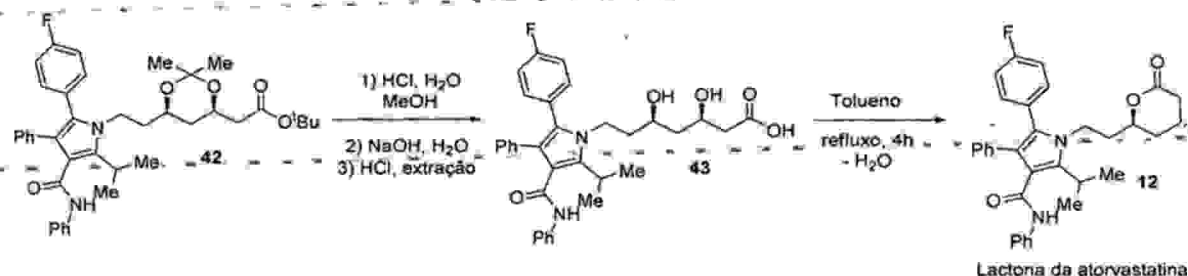
#### Esquema 43





Na etapa seguinte, o acetonídeo de atorvastatina (42) é tratado com HCl (1N) em metanol como solvente a temperatura ambiente, fornecendo o respectivo diol éster, o qual é mantido em solução. O tratamento subsequente do diol éster com solução de NaOH aquoso a 10% fornece o respectivo carboxilato de sódio, o qual é tratado com HCl para a obtenção do diol ácido (43). A lactona de atorvastatina (12) é obtida através do tratamento do diol ácido (43) com tolueno sob refluxo e remoção azeotrópica de água (Esquema 44).

Esquema 44



O processo descrito no documento de patente WO 2007/029216 possui alguns problemas técnicos, quais sejam:

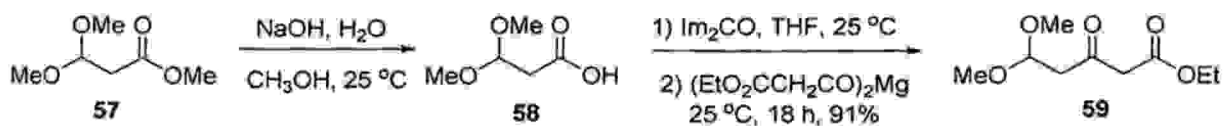
- O processo emprega uma reação de hidrogenação a alta pressão (H<sub>2</sub> a 50 psi) (Esquema 42), o que requer equipamentos especiais, bem como adoção de critérios rigorosos de segurança operacional na planta piloto;
- O catalisador empregado na reação de hidrogenação (Ni Raney) é altamente pirofórico (Esquema 42);

- A obtenção do amino éster (18) demanda uma sequência reacional de 5 etapas e emprega reagentes de alto custo. Além disso, o amino éster (18) necessita de purificação prévia antes de ser empregado na etapa posterior; e

- 5 - A etapa de lactonização (Esquema 44) emprega condições reacionais drásticas e altas temperaturas (refluxo de tolueno: 110°C).

O documento de patente europeu EP 1.834.944 descreve a obtenção de alguns intermediários para a síntese de atorvastatina cálcica, bem como a obtenção da lactona de atorvastatina (12) e do lactol de atorvastatina. Na primeira etapa, o éster (57) é submetido a uma reação de hidrólise básica, fornecendo o respectivo ácido carboxílico (58). Na sequência reacional, o ácido carboxílico (58) é homologado em dois carbonos para produzir o respectivo  $\beta$ -cetoéster (59), conforme mostrado no Esquema 45.

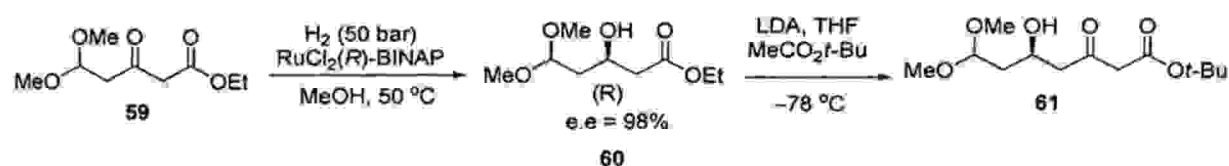
#### Esquema 45



O  $\beta$ -cetoéster (59) é reduzido estereosseletivamente, empregando hidrogenação catalítica na presença de catalisador quiral de rutênio ( $\text{RuCl}_2(\text{R})\text{-BINAP}$ ), fornecendo assim o respectivo  $\beta$ -hidroxi-éster (60). A reação de

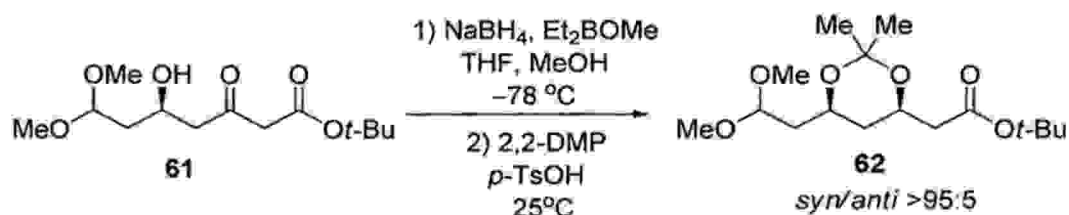
condensação de Claisen cruzada do  $\beta$ -hidroxi-éster (60) com o enolato de lítio derivado do acetato de terc-butila forneceu o respectivo  $\delta$ -hidroxi- $\beta$ -ceto-éster (61) (Esquema 46).

#### 5 Esquema 46



Na etapa reacional seguinte, o  $\delta$ -hidroxi- $\beta$ -ceto-éster (61) é reduzido seletivamente com borohidreto de sódio e dietilmetoxiborana a baixa temperatura, seguido de proteção do diol intermediário com 2,2-dimetoxypropano (2,2-DMP) sob catálise ácida, produzindo o respectivo acetonídeo syn (62) (Esquema 47).

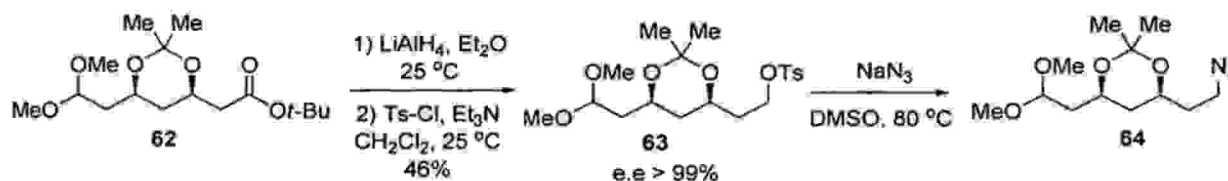
#### Esquema 47



O éster acetonídeo (62) é reduzido com hidreto de lítio e alumínio ( $\text{LiAlH}_4$ ) para a obtenção do respectivo álcool primário, o qual é posteriormente tratado com cloreto de tosila ( $\text{Ts-Cl}$ ), na presença de trietilamina, para fornecer o respectivo composto tosilato (63). Na etapa

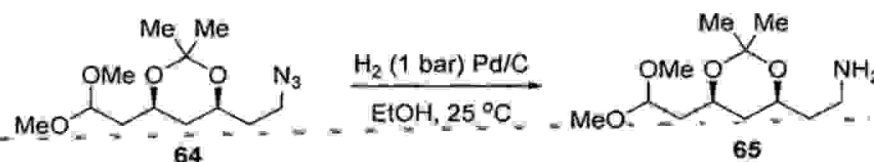
seguinte, o tosilato (63) é submetido à reação com azida de sódio ( $\text{NaN}_3$ ) em dimetilsulfóxido, fornecendo a azida alquílica (64) (Esquema 48).

#### Esquema 48



Na sequência reacional, a azida alquílica (64) é reduzida sob hidrogenação catalítica para produzir a respectiva amina primária (65) (Esquema 49).

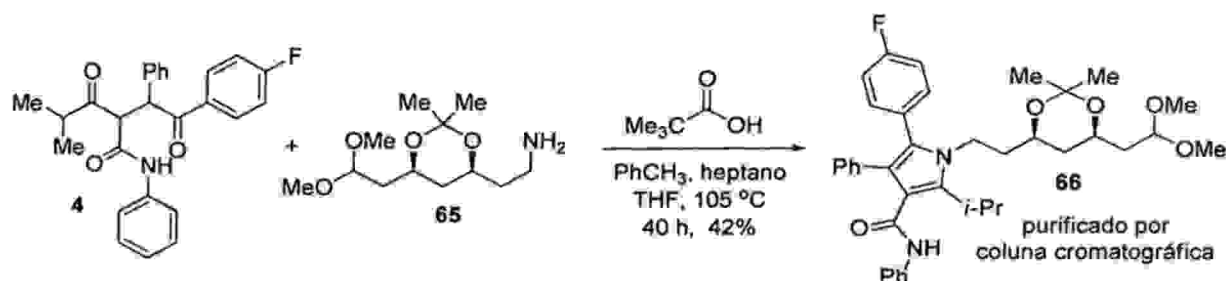
#### 10 Esquema 49



Na etapa seguinte, a 1,4-dicetona (4) é tratada com a amina (65) na presença de ácido pivalico como catalisador em um sistema ternário de solventes sob refluxo durante 40 h. O respectivo composto pirrólico (66) foi obtido em apenas 42% de rendimento isolado, após purificação em coluna cromatográfica de sílica (Esquema 50).

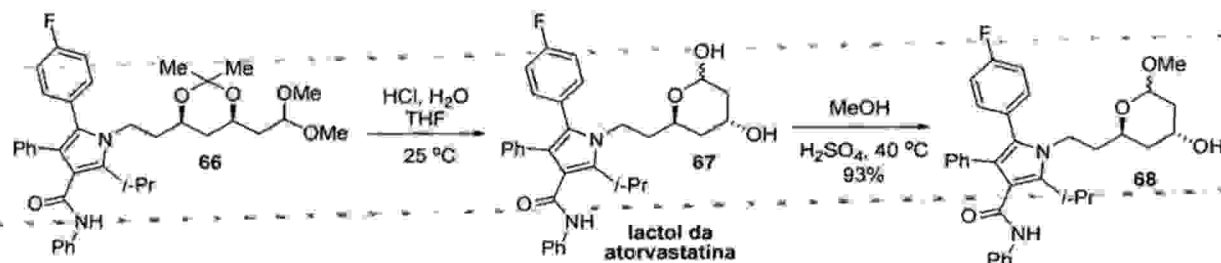
15

#### Esquema 50



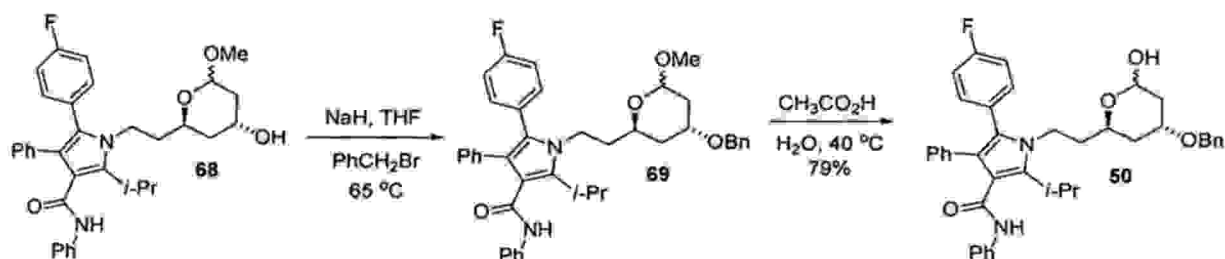
O acetônio pirrólico (66) foi submetido à reação de hidrólise ácida para produzir o respectivo lactol de atorvastatina (67) (Esquema 51). Na sequência reacional, o lactol de atorvastatina (67) precisa ser protegido na forma de acetal metílico (68) (Esquema 51).

#### Esquema 51



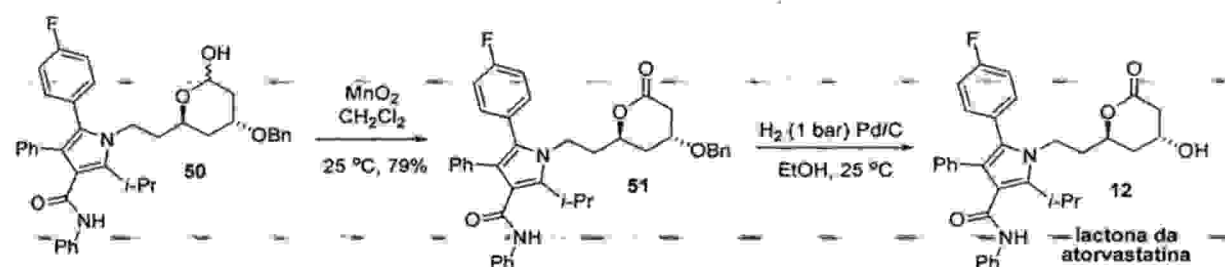
O acetal metílico (68) é tratado com hidreto de sódio e brometo de benzila para a proteção da hidroxila secundária na forma de éter benzílico (69) (Esquema 52). Na etapa seguinte, o acetal metílico (69) é tratado com ácido acético para produzir o respectivo lactol (50) (Esquema 52).

#### Esquema 52

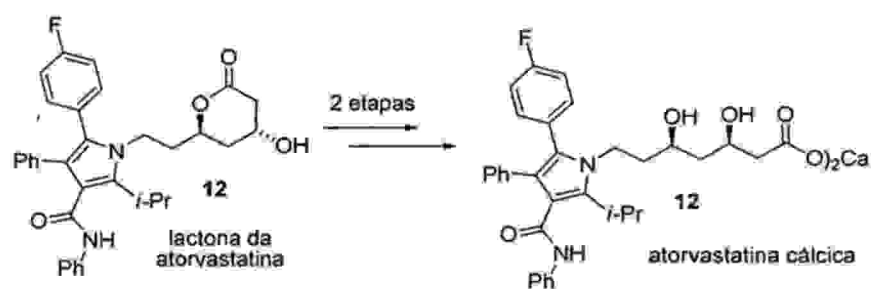


Na etapa reacional posterior, o lactol protegido (50) é oxidado com dióxido de manganês ( $\text{MnO}_2$ ) para produzir a respectiva lactona (51) (Esquema 53). Por fim, a reação de 5 hidrogenação catalítica ( $\text{H}_2$  a 1 bar - Pd/C) da lactona (51) produz a lactona de atorvastatina (12) (Esquema 53).

Esquema 53



Esquema 54



O processo descrito no documento de patente europeu EP 1.834.944 possui vários problemas técnicos que comprometem o seu emprego em escala industrial, conforme é descrito abaixo:

- O processo emprega uma reação de hidrogenação a alta pressão ( $H_2$  a 50 bar) (Esquema 46), o que requer equipamentos especiais, bem como a adoção de critérios rigorosos de segurança operacional na planta piloto;
- 5 - O catalisador de rutênio quirais ( $RuCl_2(R)$ -BINAP) empregado na reação de hidrogenação (Esquema 46), embora forneça resultados satisfatórios, é extremamente caro para emprego em larga escala;
- O processo emprega n-butil lítio (n-BuLi) para a geração  
10 do diisopropil amideto de lítio (LDA) (Esquema 46). O n-BuLi possui um custo elevado e é altamente pirofórico, o que representa um grande risco operacional em uma planta piloto onde é empregado em grandes volumes;
- Na reação de redução do éster (62) (Esquema 48) para o  
15 seu respectivo álcool, empregou-se hidreto de lítio e alumínio ( $LiAlH_4$ ). Este reagente é particularmente perigoso quando no estado puro, pois é altamente pirofórico, podendo inflamar-se espontaneamente no ar. Isto representa um grande risco de acidente durante a sua manipulação. Além  
20 disso, o  $LiAlH_4$  tende a gerar grandes quantidades de sal e hidróxido de alumínio, os quais dificultam a filtração e a remoção do produto do meio reacional;
- Na reação de obtenção do éter benzílico (69) (Esquema 52), emprega-se hidreto de sódio (NaH) e brometo de benzila

(Bn-Br), os quais são reagentes muito problemáticos: o hidreto de sódio é altamente pirofórico e o brometo de benzila é lacrimante e altamente tóxico para a manipulação em escala industrial;

5 - A reação de Pall-Knorr para a obtenção do acetonídeo pirrólico (66) (Esquema 50) apresenta um tempo reacional longo e tem como resultado um rendimento muito baixo (apenas 42%). Isso significa que maiores quantidades de materiais de partida devem ser utilizados para a obtenção  
10 da massa desejada de produto. Além disso, o acetonídeo pirrólico (66) é purificado em coluna cromatográfica de sílica, uma operação unitária praticamente impossível de ser aplicada em escala industrial; e

- - - - - A rota de síntese empregada neste processo é  
15 relativamente longa (18 etapas), o que demanda maior tempo operacional e um maior número de operações unitárias, empregando etapas de proteção e desproteção. Estes fatores tendem a pesar negativamente na escolha da rota sintética ideal.

20 Em vista do acima exposto, seria útil se a técnica dispusesse de um processo sintético mais eficiente para a obtenção de estatinas, preferivelmente atorvastatina cálcica, sem a utilização de reagentes pirofóricos, tais como n-butil lítio, empregando matéria prima de menor custo



e obtida a partir de fontes renováveis.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção, é fornecido um processo para a obtenção de  
5 atorvastatina cálcica.

De acordo com um segundo aspecto da presente invenção, o composto 1-[(R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida é fornecido  
10 como um dos intermediários no referido processo para a obtenção de atorvastatina cálcica.

De acordo com um terceiro aspecto da presente invenção, o composto 1-((3R,5R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,5-diidroxihexil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida é fornecido  
15 como um dos intermediários no referido processo para a obtenção de atorvastatina cálcica.

De acordo com um quarto aspecto da presente invenção, o composto 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1-((3R,7S)-3,5,7,8-tetraidroxioctil)-1H-pirrol-3-carboxamida  
20 é fornecido como um dos intermediários no referido processo para a obtenção de atorvastatina cálcica.

De acordo com um quinto aspecto da presente invenção, é fornecido o uso do composto 1-[(R)-6-((S)-2,2-dimetil-

1,3-dioxolan-4-il)-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-  
fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida.

De acordo com um sexto aspecto da presente invenção,  
é fornecido o uso do composto 1-((3R,5R)-6-((S)-2,2-  
5 dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,5-diidroxiexil)-5-(4-  
fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-  
carboxamida.

De acordo com um sétimo aspecto da presente invenção,  
é fornecido o uso do composto 5-(4-fluorofenil)-2-  
10 isopropil-N,4-difenil-1-((3R,7S)-3,5,7,8-  
tetraidroxiocetil)-1H-pirrol-3-carboxamida.

De acordo com um oitavo aspecto da presente invenção,  
é fornecida a atorvastatina cálcica obtida através do  
processo do primeiro aspecto da dita invenção.

15 De acordo com um nono aspecto da presente invenção, é  
fornecido um método para a obtenção de uma estatina.

De acordo com um décimo aspecto da presente invenção,  
são fornecidos compostos intermediários no referido método  
para a obtenção de uma estatina.

20 De acordo com um undécimo aspecto da presente  
invenção, é fornecido o uso dos compostos intermediários  
mencionados acima.

De acordo com um duodécimo aspecto da presente  
invenção, é fornecida uma estatina obtida através do

método do nono aspecto da dita invenção.

#### BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $H^1$  da 4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (2) em DMSO  $D_6$  a 250 MHz.

A Figura 2 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $^{13}C$  da 4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (2) em DMSO  $D_6$  a 63 MHz.

A Figura 3 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $H^1$  da (Z)-2-benzilideno-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (3) em acetona  $D_6$  a 250 MHz.

A Figura 4 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $^{13}C$  da (Z)-2-benzilideno-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (3) em acetona  $D_6$  a 63 MHz.

A Figura 5 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $H^1$  da 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletíl]-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (4) em DMSO  $D_6$  a 250 MHz.

A Figura 6 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $^{13}C$  da 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletíl]-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (4) em  $CDCl_3$  a 63 MHz.

A Figura 7 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $H^1$  da [5-(4-fluorofenila)-1-(3-hidroxipropil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (5) em  $CDCl_3$  a 250 MHz.

A Figura 8 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $^{13}C$

da [5-(4-fluorofenila)-1-(3-hidroxipropil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (5) em  $\text{CDCl}_3$  a 63 MHz.

A Figura 9 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila)propan-2-ona (11) em  $\text{CDCl}_3$  a 250 MHz.

A Figura 10 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila)propan-2-ona (11) em  $\text{CDCl}_3$  a 63 MHz.

A Figura 11 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 1-[(R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (13) em  $\text{C}_6\text{D}_6$  a 250 MHz.

A Figura 12 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 1-[(R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (13) em  $\text{CDCl}_3$  a 63 MHz.

A Figura 13 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 1-((3R,5R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,5-diidroxihexil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (14) em  $\text{C}_6\text{D}_6$  a 250 MHz.

A Figura 14 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 1-((3R,5R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,5-diidroxihexil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (14) em  $\text{C}_6\text{D}_6$  a 63 MHz.

A Figura 15 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $H^1$  da 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1-((3R,5R,7S)-3,5,7,8-tetraidroxiocetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (15) em MeOD a 250 MHz.

5 A Figura 16 em anexo apresenta o espectro de  $^{13}C$  da 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1-((3R,5R,7S)-3,5,7,8-tetraidroxiocetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (15) em MeOD a 63 MHz.

10 A Figura 17 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $H^1$  da 1-(2-((2R,4R)-4,6-diidroxitetraidro-2H-piran-2-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (26) em  $CDCl_3$  a 250 MHz.

15 A Figura 18 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $^{13}C$  da 1-(2-((2R,4R)-4,6-diidroxitetraidro-2H-piran-2-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (26) em  $CDCl_3$  a 63 MHz.

20 A Figura 19 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $H^1$  da 5-(4-fluorofenil)-1-(2-((2R,4R)-4-hidroxi-6-oxotetraidro-2H-piran-2-il)etil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (31) em  $CDCl_3$  a 250 MHz.

A Figura 20 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $^{13}C$  da 5-(4-fluorofenil)-1-(2-((2R,4R)-4-hidroxi-6-oxotetraidro-2H-piran-2-il)etil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (31) em  $CDCl_3$  a 63 MHz.

A Figura 21 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $H^1$  da atorvastatina cálcica (41) em DMSO-D6 a 250 MHz.

A Figura 22 em anexo apresenta o espectro de RMN de  $^{13}C$  da atorvastatina cálcica (41) em DMSO-D6 a 63 MHz.

5 A Figura 23 em anexo apresenta o difratograma da atorvastatina cálcica amorfa (41).

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção trata de um processo para a obtenção de atorvastatina cálcica e seus intermediários.

10 De modo a facilitar a compreensão de todas as etapas do referido processo, o mesmo foi dividido em quatro partes. Na primeira parte, estão descritas as etapas para a obtenção da 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletíl]-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (4), primeiro intermediário

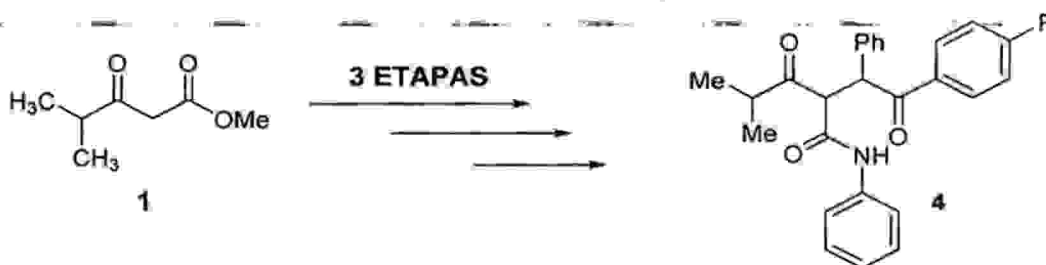
15 chave para a síntese de atorvastatina cálcica (41). Na segunda parte, estão descritas as etapas para a obtenção da 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (6), a partir da 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletíl]-4-metil-3-oxo-N-

20 fenilpentanamida (4) obtida na primeira parte do referido processo. Na terceira parte, estão descritas as etapas para a obtenção da (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila)propan-2-ona (11) a partir do ácido (L)-málico (7). Por fim, na quarta parte estão descritas as etapas

referentes à junção dos fragmentos (6) e (11) e a síntese final da atorvastatina cálcica (41). Cabe aqui ressaltar que um objetivo da presente invenção foi a obtenção de atorvastatina cálcica na forma amorfa, a qual é a forma farmacologicamente ativa.

Primeira Parte - Obtenção da 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletil]-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (4)

Conforme mencionado anteriormente, a primeira parte do processo para obtenção de atorvastatina da presente invenção compreende a obtenção da 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletil]-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (4). A referida primeira parte compreende três etapas, de acordo com o esquema a seguir.

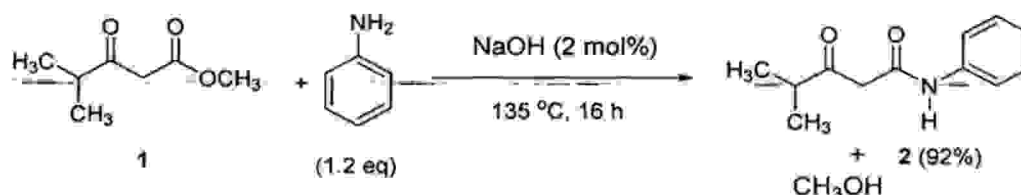


- Etapa 1 - obtenção da 4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (2)

A etapa 1 consiste na reação do 4-metil-3-oxo pentanoato de metila (1) com excesso de anilina (0,8 a 2,0 equivalentes, preferivelmente 1,2 equivalente) em presença de NaOH como catalisador em uma concentração que varia de

0,5 a 20 mol%, preferivelmente 2 mol%, na ausência de solvente e com remoção concomitante de metanol, tendo como produto a 4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (2) (Esquema I). O referido produto é purificado apenas por extração com HCl aquoso (1%), podendo ser empregado diretamente na etapa 2 sem purificação prévia. A reação da referida etapa 1 é conduzida durante um período de 12 a 24 horas, preferivelmente durante 16 horas, a uma temperatura que varia entre 90°C e 160°C, preferivelmente 135°C.

10 Esquema I:



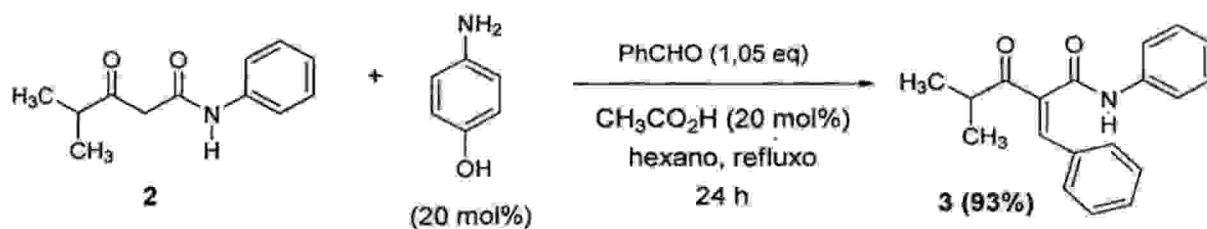
Cabe ressaltar que a reação da referida etapa 1 fornece um rendimento na faixa de 85% a 95%, preferivelmente de cerca de 92%, o qual é superior ao rendimento descrito no estado da técnica (63%). Além disso, a reação descrita na etapa 1 da presente invenção prevê a utilização de uma menor quantidade de anilina, além de utilizar NaOH como catalisador ao invés de etilenodiamina, que é mais cara e muito mais tóxica. Adicionalmente, a reação da presente invenção ocorre na ausência de solvente.



- Etapa 2 - obtenção da 2-benzilideno-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (3)

A etapa 2 consiste na reação de condensação da 4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (2) com aldeído benzóico (0,9 a 2,0 equivalentes, preferivelmente 1,05 equivalente) sob refluxo em hexano e remoção azeotrópica de água na presença de p-aminofenol e ácido acético como catalisadores, em uma concentração que varia de 5 mol% a 40 mol%, preferivelmente 20 mol%, tendo como produto a 2-benzilideno-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (3) (Esquema II). O referido produto (3) é purificado por simples lavagem com hexano a 60°C, seguido de resfriamento, lavagem com água, filtração e secagem sob alto vácuo. O produto (3) é um sólido branco com ponto de fusão entre 145 e 150°C. A reação da referida etapa 2 é conduzida durante um período de 18 a 36 horas, preferivelmente durante 24 horas.

Esquema II:



Cabe ressaltar que a reação da referida etapa 2 fornece um rendimento na faixa de 83% a 96%,

preferivelmente de cerca de 93%, o qual é superior ao rendimento descrito no estado da técnica (77%). Além disso, a reação descrita na etapa 2 da presente invenção prevê a utilização de p-aminofenol, o qual é um catalisador mais barato em comparação com aquele comumente empregado nas reações descritas no estado da técnica ( $\beta$ -alanina).

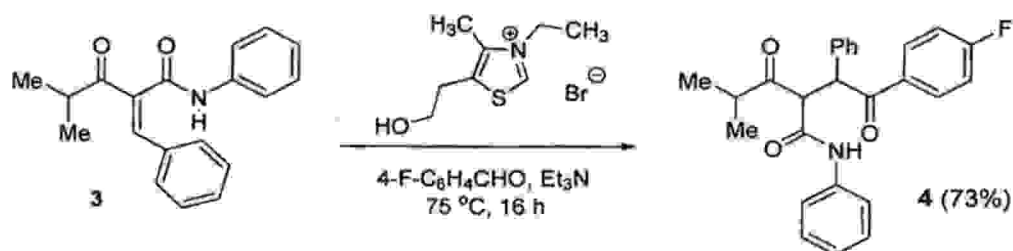
- Etapa 3 - obtenção da 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletil]-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (4)

A etapa 3 consiste em uma reação de Stetter entre a 2-benzilideno-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (3) e 4-fluor-benzaldeído (0,9 a 2,0 equivalentes, preferivelmente 1,05 equivalente), na ausência de solvente e na presença de quantidade catalítica de brometo de 3-etil-5-(2-hidroxietil)-4-metil-3-tiazólio em uma concentração que varia entre 10 mol% e 30 mol%, preferivelmente 20 mol%, e trietilamina (0,3 a 3,0 equivalentes, preferivelmente 1,0 equivalente) como base, tendo como produto a 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletil]-4-metil-3-oxo-N-

fenilpentanamida (4) (Esquema III) em um rendimento que varia de 60% a 90%, preferivelmente de 73%, após recristalização em isopropanol, etanol ou n-butanol, preferivelmente isopropanol. A reação da referida etapa 3 é conduzida durante um período de 12 a 24 horas,

preferivelmente durante 16 horas.

Esquema III:



Cabe ressaltar que a reação da referida etapa 3 fornece um rendimento superior ao rendimento descrito no estado da técnica (69%). Além disso, a reação descrita na etapa 3 da presente invenção é realizada sem solvente, pois não utiliza etanol, o qual é comumente empregado nas reações descritas no estado da técnica.

É importante mencionar que as três etapas da primeira parte do processo de obtenção de atorvastatina cálcica (41) da presente invenção fornecem um rendimento global na faixa de 50% a 65%, preferivelmente de cerca de 62,4%, o qual é superior àquele descrito no estado da técnica (33,4%). Adicionalmente, é importante mencionar que as reações envolvidas nessa primeira parte reduzem o uso de solvente e de reagentes importantes, além de utilizar reagentes mais baratos.

Segunda Parte - Obtenção da 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (6)

Conforme mencionado anteriormente, a segunda parte do

processo para obtenção de atorvastatina da presente invenção compreende a obtenção da 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-

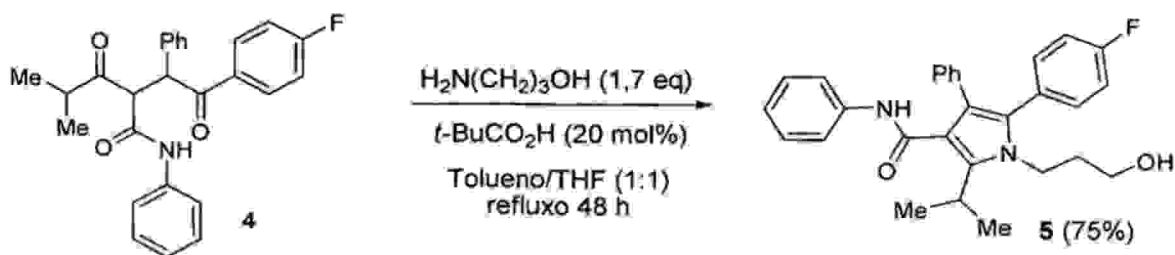
carboxamida (6). A referida segunda parte compreende duas

5 etapas, de acordo com a descrição a seguir.

- Etapa 4 - obtenção da [5-(4-fluorofenila)-1-(3-hidroxipropil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (5)

A etapa 4 consiste no tratamento da 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletil]-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (4) com 1,0 a 3,0 equivalentes, preferivelmente 1,7 equivalente de 3-amino-1-propanol, sob catálise de ácido pivalico (5 mol% a 40 mol%, preferivelmente 20 mol%), em uma mistura 1:1 de 15 tolueno/THF sob refluxo, com remoção azeotrópica de água durante um período de 24 a 56 horas, preferivelmente de 48 horas, tendo como produto a [5-(4-fluorofenila)-1-(3-hidroxipropil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (5) (Esquema IV).

20 Esquema IV:

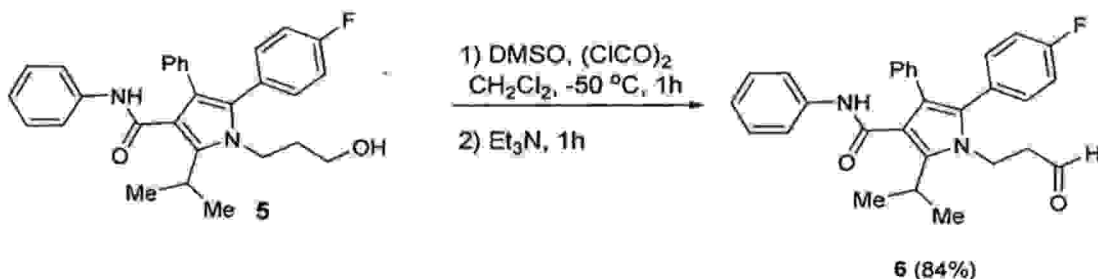


Cabe ressaltar que a reação da referida etapa 4 fornece um rendimento na faixa de 50% a 80%, preferivelmente de cerca de 75%, o qual é superior ao rendimento descrito no estado da técnica (35%). Além disso, a reação descrita na etapa 4 da presente invenção não utiliza heptano como solvente, o que representa uma vantagem do ponto de vista operacional.

- Etapa 5 - obtenção da 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (6)

A etapa 5 consiste em uma reação de oxidação seletiva da [5-(4-fluorofenila)-1-(3-hidroxipropil]-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (5) sob as condições de Swern (cloreto de oxalila, dimetil sulfóxido e trietilamina) para fornecer a 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (6) (Esquema V).

Esquema V:



A referida reação ocorre em duas sub-etapas.

Primeiramente, o composto (5) dissolvido em diclorometano é reagido com cloreto de oxalila e dimetil sulfóxido a uma temperatura que varia entre  $-78^{\circ}\text{C}$  e  $-40^{\circ}\text{C}$ , preferivelmente  $-50^{\circ}\text{C}$ , durante um período de 0,5 a 3 horas, preferivelmente 1 hora. Em seguida, trietilamina é adicionada lentamente à mistura reacional obtida na primeira sub-etapa para fornecer o composto (6).

Cabe ressaltar que a reação da etapa 5 fornece um rendimento na faixa de 60% a 90% e é realizada conforme descrita no estado da técnica (documento de patente indiano 2005-KO485), onde é previsto um rendimento de cerca de 84%.

Terceira Parte - Obtenção da (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila)propan-2-ona (11)

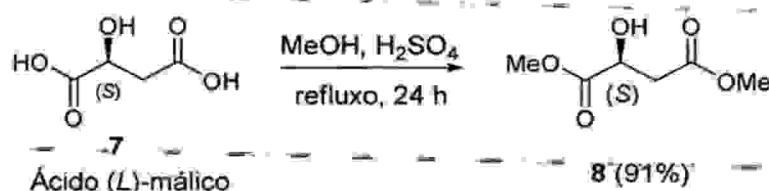
Conforme mencionado anteriormente, a terceira parte do processo para obtenção de atorvastatina da presente invenção compreende a obtenção da (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila)propan-2-ona (11) a partir do ácido L-(S)-málico (7). O dito ácido é um substrato orgânico quiral de origem natural e disponível comercialmente a um custo relativamente baixo. A referida terceira parte compreende três etapas, de acordo com a descrição a seguir.

- Etapa 6 - obtenção do (S)-malato de dimetila (8)

A etapa 6 consiste na transformação do ácido (L)-

málico (7) em seu éster metílico correspondente ((S)-malato de dimetila (8)), através de uma reação de esterificação com metanol na presença de quantidade catalítica de ácido sulfúrico sob refluxo durante um período de 12 a 36 horas, preferivelmente 24 horas (Esquema VI). É importante salientar que o produto (S)-malato de dimetila (8) não necessita de purificação, podendo ser empregado diretamente na etapa 7 do processo da presente invenção em sua forma bruta, o que reduz uma operação unitária no referido processo.

Esquema VI:



Rendimento da Literatura 90%

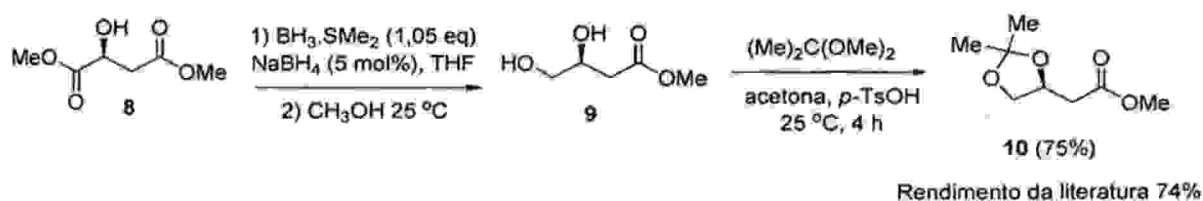
Cabe ainda ressaltar que a reação da etapa 6 fornece um rendimento na faixa de 80% a 95%, preferivelmente 91%, o qual é superior ao rendimento descrito no estado da técnica (90%).

- Etapa 7 - obtenção do (S)-metil 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila) (10)

A etapa 7 consiste na transformação do (S)-malato de dimetila (8) em (S)-metil 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila) (10), através de uma reação de redução regiosseletiva

empregando  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  (0,8 equivalente a 2,0 equivalentes, preferivelmente 1,05 equivalente) e  $\text{NaBH}_4$  (1 mol% a 20 mol%, preferivelmente 5 mol%) na presença de THF, tendo como produto inicial o diol éster (9), o qual não é purificado. O referido diol éster (9) é empregado diretamente na reação de cetalização com 2,2-dimetoxipropano em acetona, na presença de quantidade catalítica de  $p\text{-TsOH}$  (Esquema VII). A referida reação de cetalização é conduzida a uma temperatura de  $0^\circ\text{C}$  a  $50^\circ\text{C}$ , preferivelmente  $25^\circ\text{C}$ , durante um período de 2 a 10 horas, preferivelmente 4 horas. A (S)-metil 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila) (10) pode ser facilmente purificada por destilação sob pressão reduzida, embora também possa ser empregada na etapa seguinte sem purificação prévia.

Esquema VII:



Cabe ainda ressaltar que a reação da etapa 7 fornece um rendimento na faixa de 60% a 80%, preferivelmente 75%, o qual é superior ao rendimento descrito no estado da técnica (74%).

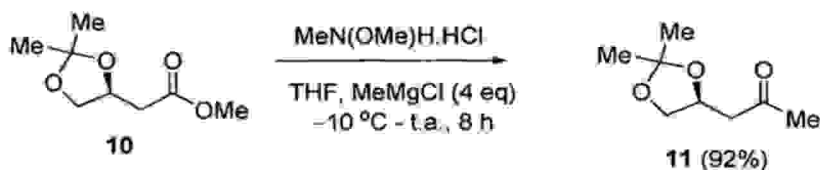
- Etapa 8 - obtenção da (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-



dioxolan-4-ila)propan-2-ona (11)

A etapa 8 consiste na reação da (S)-metil 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila) (10) com MeMgCl (3,0 a 6,0 equivalentes, preferivelmente 4,0 equivalentes) na  
 5 presença de hidrocloreto de metil-metoxi amina (MeN(OMe)H.HCl) em THF, tendo como produto a (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila)propan-2-ona (11) via amida de Weinreb (Esquema VIII). A reação da referida etapa 8 é conduzida em uma temperatura na faixa de -50°C a 35°C,  
 10 preferivelmente na faixa de -10°C a 25°C, durante um período de 4 a 16 horas, preferivelmente 8 horas. A referida (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila)propan-2-ona (11) pode ser facilmente purificada por destilação, embora também possa ser empregada na etapa seguinte sem  
 15 purificação prévia.

Esquema VIII:



Rendimento da Literatura 90%

Cabe ainda ressaltar que a reação da etapa 8 fornece um rendimento na faixa de 80% a 95%, preferivelmente 92%,  
 20 o qual é superior ao rendimento descrito no estado da técnica (90%).

É importante mencionar que as três etapas da terceira parte do processo de obtenção de atorvastatina cálcica (41) da presente invenção fornecem um rendimento global de 55% a 65% e são realizadas conforme descrito no estado da técnica (Doroh, B.; Sulikowski, G. A. Org. Lett. 2006, 8, 903), onde é previsto um rendimento global de cerca de 62,8%.

Quarta Parte - Junção dos fragmentos (6) e (11) e síntese final da atorvastatina cálcica (41)

Conforme mencionado anteriormente, a quarta parte do processo para obtenção de atorvastatina da presente invenção compreende as etapas referentes à junção dos fragmentos (6) e (11) e a síntese final da atorvastatina cálcica (41).

As reações descritas a seguir correspondem à obtenção do lactol da atorvastatina, 1-(2-((2R,4R)-4,6-dihidroxitetraidro-2H-piran-2-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (26), e da lactona da atorvastatina, 5-(4-fluorofenil)-1-(2-((2R,4R)-4-hidroxi-6-oxotetraidro-2H-piran-2-il)etil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (31), empregando uma reação aldólica. A 1-(2-((2R,4R)-4,6-dihidroxitetraidro-2H-piran-2-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (26) e a 5-(4-

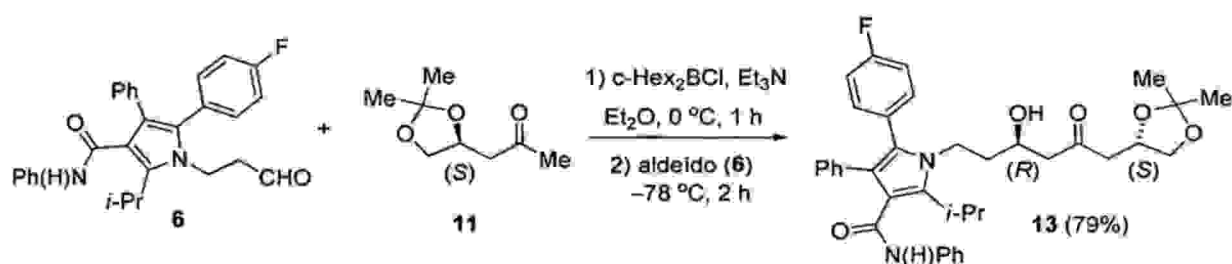
fluorofenil)-1-(2-((2R,4R)-4-hidroxi-6-oxotetraidro-2H-piran-2-il)etil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (31) foram produzidas através de uma rota sintética mais eficiente, onde os intermediários foram obtidos com maior estereosseletividade empregando-se menor número de etapas em relação às metodologias até então descritas no estado da técnica. Os compostos (26) e (31) são intermediários chave de grande importância na síntese da atorvastatina cálcica (41).

- 10     • Etapa 9 - obtenção da 1-[(R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (13)

A etapa 9 consiste, inicialmente, no tratamento da (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila)propan-2-ona (11) com cloro dicicloexil borana (c-Hex<sub>2</sub>BCl) em Et<sub>2</sub>O seguido de trietilamina em uma temperatura de -50°C a 25°C, preferivelmente 0°C, para geração do enolato de boro cinético durante um período de 10 minutos a 3 horas, preferivelmente 1 hora. Na sequência, a reação é resfriada em uma faixa de temperatura de -90°C a -5°C, preferivelmente -78°C, e a 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (6) é adicionada lentamente durante um período de 30 minutos a 8

horas, preferivelmente 2 horas, tendo como produto final a 1-[(R)-6-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (13) (Esquema IX).

5 Esquema IX:



É importante ressaltar que a reação da referida etapa 9 fornece um rendimento de 50% a 85%, preferivelmente de cerca de 79%, com uma estereosseletividade (relação R,S/S,R) de cerca de 92:08 na geração do primeiro centro estereogênico da molécula. Tanto o rendimento quanto a estereosseletividade obtidos são superiores aos descritos no estado da técnica (63% de rendimento e 86:14 de estereosseletividade). Além disso, a reação descrita na etapa 9 da presente invenção não emprega o auxiliar quiral acetato de (S)-2-hidroxi-1,2,2-trifeniletila, o qual possui um custo elevado, bem como não utiliza n-BuLi (inflamável) nem diisopropilamina (alto custo). Estes três compostos são amplamente utilizados nas reações aldólicas descritas no estado da técnica. Cabe ainda mencionar que a

reação descrita na etapa 9 da presente invenção já prevê a adição de todos os carbonos da estrutura da atorvastatina e, após a obtenção do composto (13), apenas mais 5 etapas reacionais fornecem a atorvastatina cálcica (41), ao passo que no estado da técnica são necessárias mais 7 etapas para a obtenção da atorvastatina cálcica.

Em outras palavras, a reação da etapa 9 acima descrita emprega reagentes de menor custo, de fácil manipulação e baixa toxicidade e, portanto, mais adequados à síntese em larga escala empregada em processos industriais.

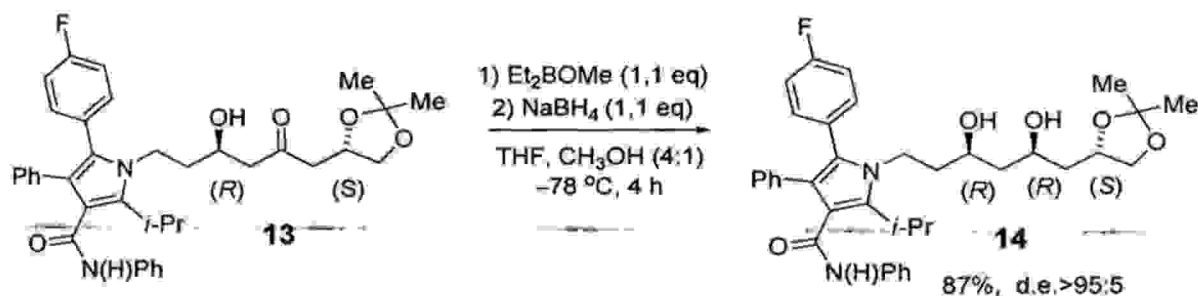
- Etapa 10 - obtenção da 1-((3R,5R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,5-diidroxiexil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (14)

A etapa 10 consiste na reação de redução diastereosseletiva da 1-[(R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (13)

conforme as condições descritas em Narasaka, K.; Pai, F. C. Tetrahedron 1984, 40, 2233 e Chen, K. M.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repic, Shapiro, M. J. Tetrahedron Lett. 1987, 28, 155 (0,8 equivalente a 2,0 equivalentes, preferivelmente 1,1 equivalente de NaBH<sub>4</sub> e Et<sub>2</sub>BOMe em uma

faixa de temperatura de  $-95^{\circ}\text{C}$  a  $-5^{\circ}\text{C}$ , preferivelmente  $-78^{\circ}\text{C}$ , durante um período de 2 horas a 10 horas, preferivelmente 4 horas, na presença de uma mistura 4:1 de THF e metanol), fornecendo como produto a 1-((3R,5R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,5-diidroxiexil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (14) (Esquema X).

Esquema X:



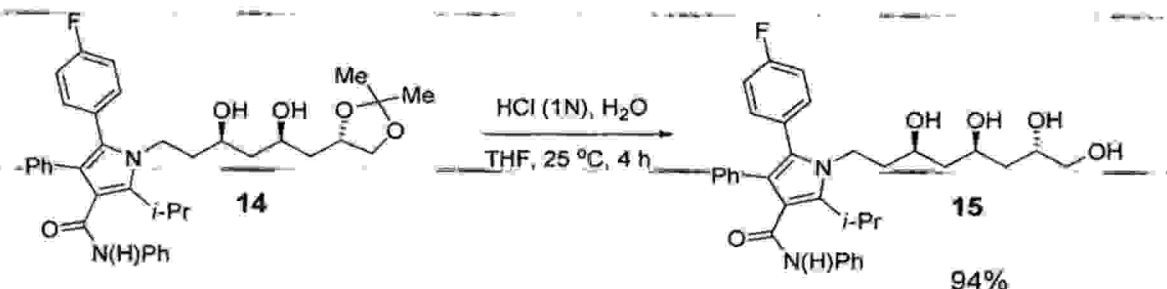
É importante ressaltar que a reação da referida etapa fornece um rendimento na faixa de 60% a 90%, preferivelmente 87%, com uma relação diastereoisomérica > 95:5 em favor do diastereoisômero desejado 1,3-syn.

- Etapa 11 - obtenção da 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1-((3R,7S)-3,5,7,8-tetraidroxiocetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (15)

A etapa 11 consiste na reação de hidrólise ácida (HCl 1N e  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  ou  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ ) da 1-((3R,5R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,5-diidroxiexil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (14), tendo como produto a 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-

1-((3R,7S)-3,5,7,8-tetraidroxiocetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (15) (Esquema XI). A reação da referida etapa 11 é conduzida em uma faixa de temperatura de -10°C a 50°C, preferivelmente 25°C, durante um período de 2 a 8 horas, preferivelmente 4 horas. A referida 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1-((3R,7S)-3,5,7,8-tetraidroxiocetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (15) pode ser empregada na etapa reacional seguinte sem purificação prévia, uma vez que é obtida em alta pureza, mesmo em seu estado bruto.

Esquema XI:



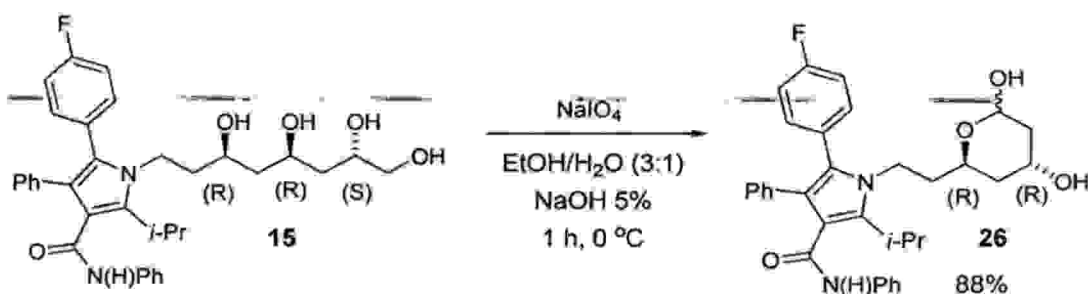
Cabe aqui ressaltar que a reação da referida etapa 11 fornece um rendimento na faixa de 80% a 97%, preferivelmente 94%.

- Etapa 12 - obtenção da 1-(2-((2R,4R)-4,6-dihidroxitetraidro-2H-piran-2-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (26)

A etapa 12 consiste na reação de clivagem da 5-(4-

fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1-((3R,7S)-3,5,7,8-tetraidroxiocetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (15) com periodato de sódio ( $\text{NaIO}_4$ ) em condições muito suaves (etanol/água na proporção de 3:1 e NaOH na faixa de 1% a 20%, preferivelmente 5%), fornecendo como produto a 1-(2-((2R,4R)-4,6-dihidroxitetraidro-2H-piran-2-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (26) (Esquema XII). A reação da referida etapa 12 é conduzida em uma faixa de temperatura de  $-20^\circ\text{C}$  a  $15^\circ\text{C}$ , preferivelmente  $0^\circ\text{C}$ , durante um período de 30 minutos a 3 horas, preferivelmente 1 hora.

Esquema XII:



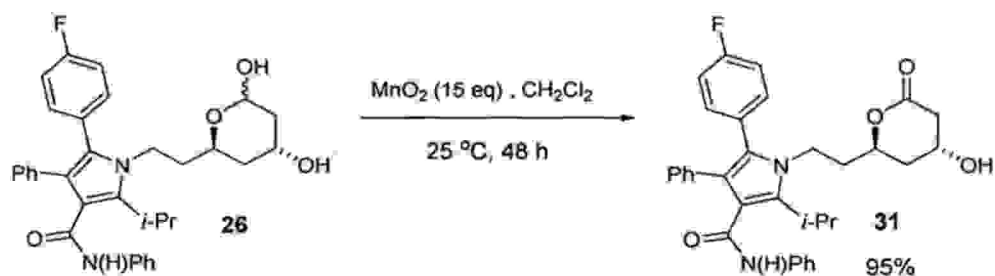
Cabe aqui ressaltar que a reação da referida etapa 12 fornece um rendimento na faixa de 75% a 95%, preferivelmente 88%. Deste modo, a 1-(2-((2R,4R)-4,6-dihidroxitetraidro-2H-piran-2-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (26) foi obtida após 9 etapas com um rendimento global na faixa de 15% a 25%, preferivelmente 22,3%.



- Etapa 13 - obtenção da 5-(4-fluorofenil)-1-(2-((2R,4R)-4-hidroxi-6-oxotetraidro-2H-piran-2-il)etil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (31)

5 A etapa 13 consiste na reação de oxidação seletiva da 1-(2-((2R,4R)-4,6-dihidroxitetraidro-2H-piran-2-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (26) na presença de excesso de dióxido de manganês ( $\text{MnO}_2$ ) ativado (10 a 20 equivalentes, 10 preferivelmente 15 equivalentes) e diclorometano, fornecendo como produto a 5-(4-fluorofenil)-1-(2-((2R,4R)-4-hidroxi-6-oxotetraidro-2H-piran-2-il)etil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (31) (Esquema XIII). A 15 reação da referida etapa 13 é conduzida em uma faixa de temperatura de  $0^\circ\text{C}$  a  $40^\circ\text{C}$ , preferivelmente a  $25^\circ\text{C}$ , durante um período de 24 a 56 horas, preferivelmente 48 horas.

Esquema XIII:



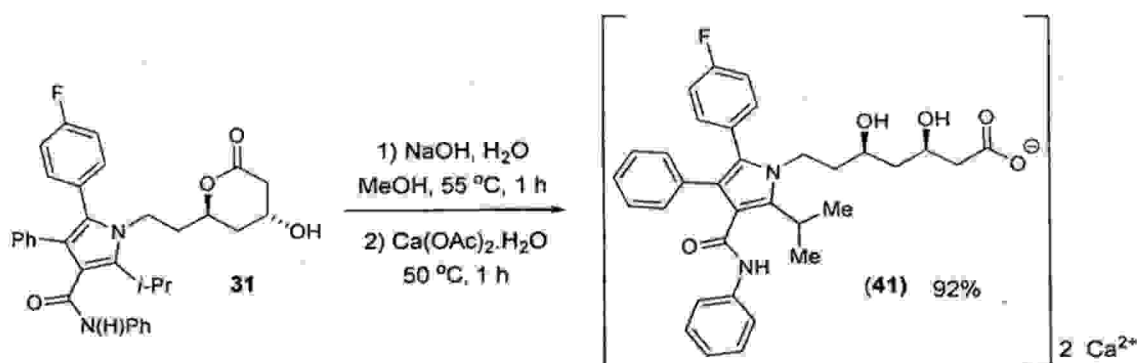
Cabe aqui ressaltar que a reação da referida etapa 13 20 fornece um rendimento na faixa de 78% a 98%,

preferivelmente 95%.

• Etapa 14 - obtenção da atorvastatina cálcica (41)

A etapa 14 consiste no tratamento da 5-(4-fluorofenil)-1-(2-((2R,4R)-4-hidroxi-6-oxotetraidro-2H-piran-2-il)etil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (31) com hidróxido de sódio 10% na presença de MeOH em uma faixa de temperatura de 45°C a 65°C, preferivelmente 55°C, durante um período de 40 minutos a 3 horas, preferivelmente 1 hora, seguido do tratamento do sal resultante com acetato de cálcio em uma faixa de temperatura de 40°C a 60°C, preferivelmente 50°C, durante um período de 40 minutos a 3 horas, preferivelmente 1 hora, fornecendo como produto final a atorvastatina cálcica (41).

15 Esquema XIV:



Cabe aqui ressaltar que a reação da referida etapa 14 fornece um rendimento na faixa de 85% a 95%, preferivelmente 92%. Deste modo, atorvastatina cálcica

(41) foi obtida após 12 etapas com um rendimento global na faixa de 15% a 22%, preferivelmente 19,5%.

Adicionalmente, a presente invenção trata dos compostos 1-[(R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (13), 1-((3R,5R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,5-diidroxiexil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (14) e 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1-((3R,7S)-3,5,7,8-tetraidroxiocetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (15), os quais são obtidos através das etapas 9, 10 e 11, respectivamente, e são utilizados como intermediários no processo para a obtenção de atorvastatina cálcica da presente invenção.

Além disso, a presente invenção trata do uso dos ditos intermediários nas etapas 10, 11 e 12 do processo para a obtenção de atorvastatina cálcica da presente invenção.

Ademais, a presente invenção trata da atorvastatina cálcica obtida através do processo para a obtenção de atorvastatina cálcica da presente invenção.

A presente invenção trata ainda de um método para a obtenção de uma estatina (por exemplo, sinvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina ou pitavastatina)

e seus intermediários.

Uma vez que outras estatinas compartilham a mesma cadeia lateral da atorvastatina, o processo para obtenção de atorvastatina cálcica da presente invenção pode ser estendido para outras estatinas, conforme será descrito a seguir.

• Etapa 1 - reação aldólica

Na reação aldólica da etapa 1 o composto II é tratado com uma dialquil haloborana, seguida do resfriamento da reação e adição lentamente do composto I:



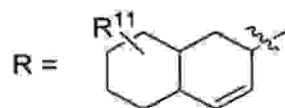
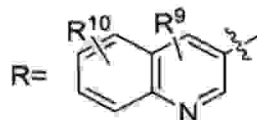
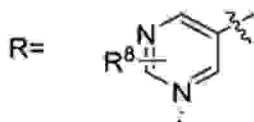
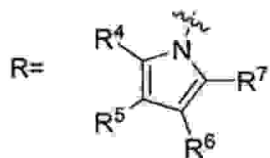
onde:  $X=Y$

$X = \text{CH}_2, \text{CH}$

15  $Y = \text{CH}_2, \text{CH}$

R pode ter um número muito grande de possibilidades, tal como, por exemplo:

R = Ar, HetAr, alquila



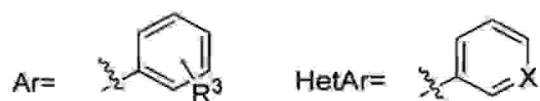
20  $R^1$  pode ser igual a  $R^2$  ( $R^1=R^2$ ) ou  $R^1$  pode ser diferente de

$R^2$  ( $R^1 \neq R^2$ )

$R^1$  e  $R^2$  = H ou  $C_nH_{2n+1}$  (com n variando de 1 a 10)

$R^1$  e  $R^2$  = H, anel aromático ( $C_6H_5$ - representado de maneira genérica por Ar) ou heteroaromático (hetAr) com diferentes

5 substituintes no anel aromático ou heteroaromático.

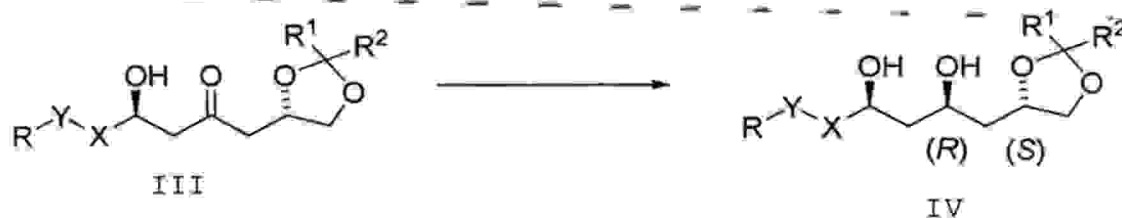


$R^3$  = H,  $CH_3$ , Cl, F, Br, I

X = N, S

• Etapa 2 - reação de redução de Narazaka

Na reação da etapa 2 o composto III é reduzido de maneira diastereosseletiva empregando uma dialquil  
10 alcoxiborana e tetraidreto de boro para fornecer o composto IV:



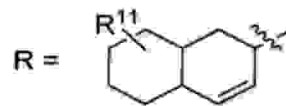
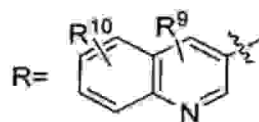
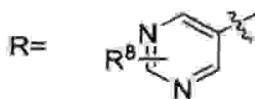
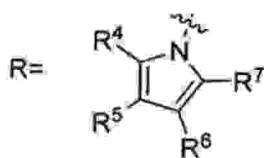
onde:  $X=Y$

15  $X=CH_2, CH$

$Y=CH_2, CH$

R pode ter um número muito grande de possibilidades, tal como, por exemplo:

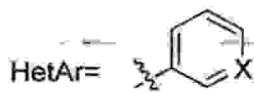
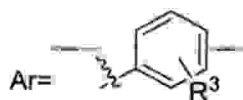
R = Ar, HetAr, alquila



$R^1$  pode ser igual a  $R^2$  ( $R^1 = R^2$ ) ou  $R^1$  pode ser diferente de  $R^2$  ( $R^1 \neq R^2$ )

5  $R^1$  e  $R^2 = H$  ou  $C_nH_{2n+1}$  (com n variando de 1 a 10)

$R^1$  e  $R^2 = H$ , anel aromático ( $C_6H_5$ - representado de maneira genérica por Ar) ou heteroaromático (hetAr) com diferentes substituintes no anel aromático ou heteroaromático.



$R^3 = H, CH_3, Cl, F, Br, I$

$X = N, S$

10 • Etapa 3 - reação de hidrólise ácida

A reação da etapa 3 corresponde à hidrólise, em meio ácido, do composto IV para a obtenção do composto V:



15 onde:  $X=Y$

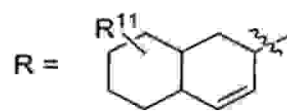
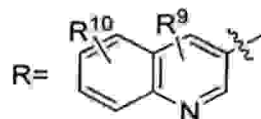
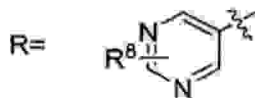
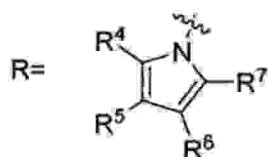
$X = CH_2, CH$

$Y = CH_2, CH$

R pode ter um número muito grande de possibilidades, tal

como, por exemplo:

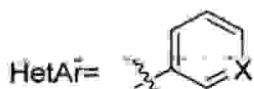
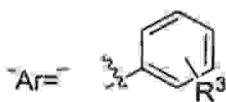
R= Ar, HetAr, alquila



R<sup>1</sup> pode ser igual a R<sup>2</sup> (R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>) ou R<sup>1</sup> pode ser diferente de R<sup>2</sup> (R<sup>1</sup>≠R<sup>2</sup>)

5 R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> = H ou C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> (com n variando de 1 a 10)

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> = H, anel aromático (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>- representado de maneira genérica por Ar) ou heteroaromático (hetAr) com diferentes substituintes no anel aromático ou heteroaromático.

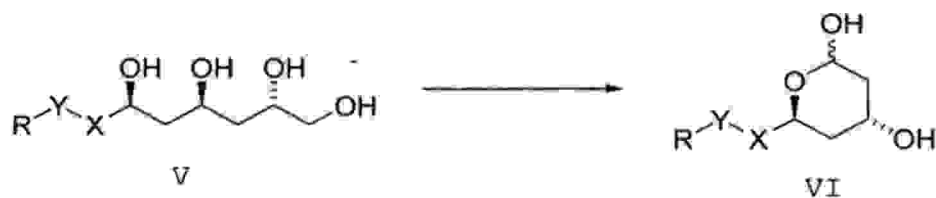


R<sup>3</sup>= H, CH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I

X= N, S

10 • Etapa 4 - reação de clivagem para obtenção do lactol de estatina

A reação da etapa 4 corresponde a clivagem do composto V com sal de periodato de metal alcalino para fornecer o composto VI:



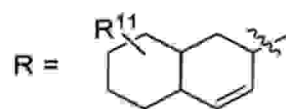
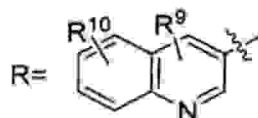
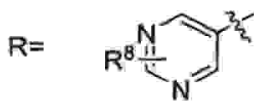
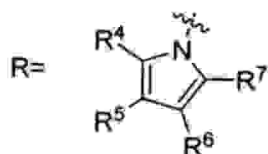
onde: X=Y

X= CH<sub>2</sub>, CH

$Y = CH_2, CH$

R pode ter um número muito grande de possibilidades, tal como, por exemplo:

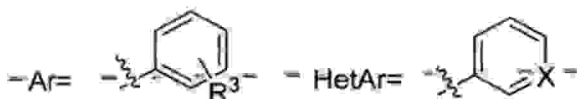
$R = Ar, HetAr, alquila$



5  $R^1$  pode ser igual a  $R^2$  ( $R^1 = R^2$ ) ou  $R^1$  pode ser diferente de  $R^2$  ( $R^1 \neq R^2$ )

$R^1$  e  $R^2 = H$  ou  $C_nH_{2n+1}$  (com n variando de 1 a 10)

$R^1$  e  $R^2 = H$ , anel aromático ( $C_6H_5$ - representado de maneira genérica por Ar) ou heteroaromático (hetAr) com diferentes  
10 substituintes no anel aromático ou heteroaromático.



$R^3 = H, CH_3, Cl, F, Br, I$

$X = N, S$

- Etapa 5 - reação de oxidação seletiva do lactol de estatina

A reação da etapa 5 corresponde a uma oxidação  
15 seletiva do composto VI na presença de excesso de oxidante metálico ativado para fornecer o composto VII:





onde:  $X=Y$

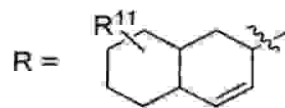
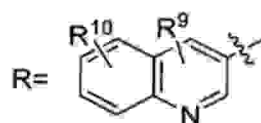
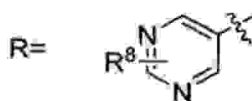
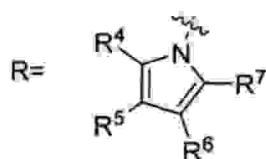
$X=CH_2, CH$

$Y=CH_2, CH$

R pode ter um número muito grande de possibilidades, tal

5 como, por exemplo:

R= Ar, HetAr, alquila

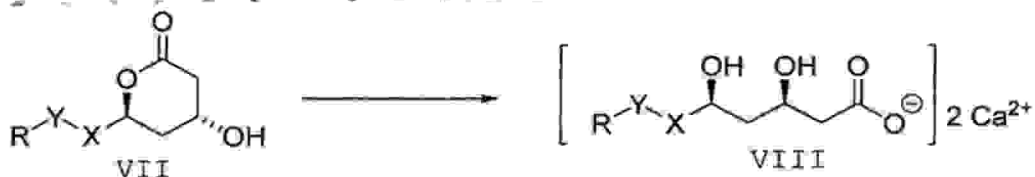


• Etapa 6 - reação de obtenção da estatina

Na reação da etapa 6 o composto VII obtido é tratado

10 com uma base, e em seguida o sal resultante é tratado com

um sal de cálcio para fornecer uma estatina (VIII):



onde:  $X=Y$

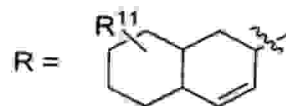
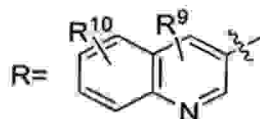
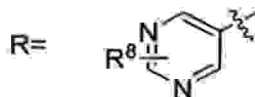
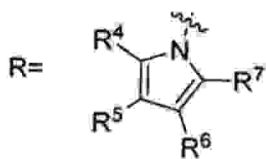
$X=CH_2, CH$

15  $Y=CH_2, CH$

R pode ter um número muito grande de possibilidades, tal

como, por exemplo:

R= Ar, HetAr, alquila



Adicionalmente, a presente invenção trata dos compostos obtidos através das etapas 1, 2 e 3, os quais  
5 são utilizados como intermediários no método para a obtenção de uma estatina da presente invenção.

Além disso, a presente invenção trata do uso dos ditos intermediários nas etapas 2, 3 e 4 do método para a obtenção de uma estatina da presente invenção.

10 Ademais, a presente invenção trata das estatinas obtidas através do processo para a obtenção de uma estatina da presente invenção.

Embora tenham sido mostradas apenas modalidades preferidas da presente invenção, será entendido que várias  
15 omissões, substituições e alterações nos processos conforme aqui apresentados podem ser feitas por um técnico versado no assunto, sem se afastar do espírito e escopo da presente invenção.

É expressamente previsto que todas as combinações de  
20 elementos que desempenham a mesma função substancialmente da mesma forma para alcançar os mesmos resultados estão dentro do escopo da invenção. Substituições de elementos de

uma modalidade descrita por outros são também totalmente pretendidas e contempladas.

A invenção será ilustrada a seguir por diversos exemplos, que não devem ser considerados limitativos da mesma.

#### EXEMPLOS

Exemplo 1: Procedimento para a obtenção da 4-metil-3-oxo-*N*-fenilpentanamida (2). A uma mistura do 4-metil-3-oxo pentanoato de metila (1) (1,0 equivalente, 100,0 g, 700 mmol) e NaOH (0,56 g, 2 mol%) foi adicionado anilina (1,2 equivalente, 78,1 g, 840 mmol). A mistura reacional foi aquecida até 135°C e mantida por 16 horas, com remoção concomitante de metanol, sendo monitorada por cromatografia em camada delgada. A reação foi resfriada a temperatura ambiente e adicionou-se lentamente a 0°C HCl 1% até pH = 6 e, após, água (500 mL). A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (2x 500 mL) e lavou-se a fase orgânica com água (500 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e então concentrada sob vácuo fornecendo a 4-metil-3-oxo-*N*-fenilpentanamida (2) como um óleo amarelo viscoso em 92% de rendimento (130,0 g) na forma pura. (Lit. p.e. = 261-264 °C). RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,03 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H); 2,77-2,83 (m, 1H), 3,61 (s, 2H); 7,04 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,30 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz,

2H); 10,07 (s, 1H) (FIGURA 1). RMN  $^{13}\text{C}$  (62 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  17,5; 40,3; 49,4; 118,9; 123,3; 128,6; 138,8; 165,1; 208,2 (FIGURA 2).

Exemplo 2: Procedimento para a obtenção da 2-benzilideno-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (3) (Reação de Knoevenagel). Uma mistura da 4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (2) (1,0 equivalente, 100 g, 487,2 mmol), p-aminofenol (10,0 g, 96 mmol, 20 mol%), aldeído benzóico (1,05 equivalente; 53,0 g; 504 mmol) e ácido acético (5,7 g; 96 mmol; 20 mol%) em hexano (1 L) foi mantida sob refluxo durante 24 horas. O sólido obtido foi filtrado e lavado com n-hexano (1 L), seguido por lavagem com água destilada (1,5 L) e secagem sob alto vácuo durante 48 horas fornecendo a 2-benzilideno-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (3) em 93% de rendimento (132,8 g). P.f. = 190-193 °C. RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.12 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 6H); 3,30-3,47 (m, 1H); 7,08 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1H); 7,30-7,41 (m, 5H); 7,66-7,70 (m, 5H); 9,61 (s, 1H) (FIGURA 3). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  18,3; 36,0; 121,1; 124,2; 128,3; 129,5; 130,3; 132,7; 135,1; 136,0; 137,3; 140,2; 165,3; 202,8 (FIGURA 4).

Exemplo 3: Procedimento para a obtenção da 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletil]-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (4) (Reação de Stetter). Uma mistura da 2-benzilideno-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (3) (1,0

equivalente; 100,0 g; 341 mmol), brometo de 3-etil-5-(2-hidroxietil)-4-metil-3-tiazolio (0,2 equivalente; 17,1 g; 68,2 mmol), trietilamina (1,0 equivalente; 48 mL; 341 mmol) e 4-flúor-benzaldeído (1,05 equivalente; 44,2 g; 358 mmol) foi aquecida a 75 °C sob atmosfera de argônio e sob agitação vigorosa. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD) até consumo da 2-benzilideno-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (3) (16 horas). Adicionou-se 500 mL de isopropanol e a mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente por 4 horas. O sólido obtido foi filtrado a vácuo e lavado com 1 L de água. A 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletil]-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (4) foi recristalizada com isopropanol quente (60-65 °C) seguido de filtração e secagem sob alto vácuo durante 24 horas, fornecendo um sólido branco cristalino (P.f. = 205-208 °C, Lit. 206-209 °C) em 75% de rendimento (106,7 g). RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,92 (d, J = 6,5 Hz, 3H); 1,15 (d, J = 7,5 Hz, 3H); 2,83-2,94 (m, 1H); 4,87 (d, J = 11 Hz, 1H); 5,42 (d, J = 11 Hz, 1H); 6,97-7,40 (m, 12H); 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 10,18 (s, 1H) (FIGURA 5). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 18,1; 18,6; 40,9; 54,1; 64,1; 115,4; 120,6; 124,7; 128,0; 128,8; 129,4; 131,5; 132,1; 132,2; 135,2; 136,7; 165,5; 196,4; 209,6 (FIGURA 6).

Exemplo 4: Procedimento para a obtenção da [5-(4-fluorofenila)-1-(3-hidroxipropil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (5) (Reação de Pall-Knorr). A uma solução da 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletil]-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (4) (20,0 g; 47,8 mmol; 1,0 equivalente) e 3-amino-1-propanol (6,1 g; 81,2 mmol; 1,7 equivalente) em tolueno/THF (1:1) (100 mL) adicionou-se quantidade catalítica de ácido píválico (0,9 g; 9,5 mmol; 20 mol%) e a mistura foi mantida sob refluxo durante 48 h com remoção azeotrópica de água. Resfriou-se à temperatura ambiente e a reação foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). O produto (5) foi obtido na forma de um sólido branco após recristalização em isopropanol/hexano em 75% de rendimento (16,3 g). Uma amostra analítica do produto (5) foi purificada por coluna cromatográfica (hexano/acetato 8:2). RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,53 (d,  $J = 7,0$  Hz; 6H); 1,71-1,82 (m, 2H); 3,46-3,61 (m, 3H); 3,99 (t,  $J = 7,7$  Hz; 2H); 6,87 (s, 1H); 6,95-7,21 (m, 14H) (FIGURA 7). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21,7; 26,1; 34,3; 41,7; 59,8; 115,2; 119,6; 121,8; 123,5; 126,5; 128,0; 128,2; 128,3; 128,8; 130,4; 133,0; 133,2; 134,6; 138,3; 141,4; 160,2; 164,8 (FIGURA 8).

Exemplo 5: Procedimento para a obtenção da 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-

pirrol-3-carboxamida (6) (Reação de oxidação de Swern). A uma solução de cloreto de oxalila (5,0 g; 39,3 mmol; 1,2 equivalente) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) anidro sob atmosfera de argônio a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  adicionou-se gota a gota DMSO (4,8 mL; 65,5 mmol; 2,0 equivalentes). Após 20 minutos a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  adicionou-se a [5-(4-fluorofenil)-1-(3-hidroxipropil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (5) (15,0 g; 32,8 mmol; 1,0 equivalente) dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL). A mistura reacional foi mantida a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  por 1 hora e, após, adicionou-se  $\text{Et}_3\text{N}$  (18,4 mL; 131,2 mmol; 4,0 equivalentes) lentamente. A reação foi mantida durante mais 1 hora a temperatura ambiente e extraiu-se com acetato de etila (3 x 100 mL). A 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (6) foi purificada por recristalização em isopropanol/hexano, sendo obtida na forma de um sólido branco em 84% de rendimento (12,0 g). Uma amostra analítica foi purificada por coluna cromatográfica de sílica, eluindo-se com hexano/acetato 9:1. RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,51 (d,  $J = 7,0\text{ Hz}$ , 6H); 2,67 (t,  $J = 7,5\text{ Hz}$ ; 2H); 3,61 (quint,  $J = 7,2\text{ Hz}$ , 1H); 4,25 (t,  $J = 7,5\text{ Hz}$ ; 2H); 6,85 (s, 1H); 6,95-7,21 (m, 14H); 9,58 (s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20,3; 25,1; 42,8; 44,5; 115,3; 119,8; 121,9; 123,6; 126,8; 128,1; 128,2; 128,3; 128,9; 130,5; 133,2; 133,4; 134,7; 138,5; 141,5;

160,7; 202,2.

Exemplo 6: Procedimento para a obtenção do (S)-malato de dimetila (8). A uma mistura de ácido (L)(-)-málico (30,0 g; 223 mmol) em metanol anidro (300 mL) foi adicionado 5 quantidade catalítica de ácido sulfúrico (5 mL). A solução resultante foi mantida sob refluxo durante 24 horas. Destilou-se o metanol até obter um volume final de aproximadamente 50 mL. Adicionou-se à mistura solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> até pH = 8 (100 mL). Extraiu-se a reação 10 com acetato de etila (3 x 200 mL). A fase orgânica foi coletada e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Evaporou-se o solvente em evaporador rotatório (40°C/80 mbar) e o solvente remanescente foi removido em bomba de alto vácuo (1-3 mmHg) durante 18 horas. O (S)-malato de dimetila (8) foi obtido 15 em 91% de rendimento (32,8 g) como um óleo amarelo pálido o qual foi empregado na próxima etapa sem purificação prévia.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,73-2,90 (m, 2H); 3,31 (s, 1H); 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 4,49 (t, J = 4,75 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,9 (2C); 38,6; 60,7; 61,7; 67,1; 170,3; 173,2.

Exemplo 7: Procedimento para a obtenção do acetato de (S)-metil 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila) (10). A uma solução de (S)-malato de dimetila (8) (1,0 equivalente;



30,0 g; 185,1 mmol) em THF anidro (200 mL) a 20 °C sob atmosfera de argônio foi adicionado  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  (10M) (1,05 equivalente; 16,5 mL; 165 mmol) lentamente durante 25 minutos. A solução foi mantida sob agitação durante 30 minutos a 20°C até cessar a liberação de hidrogênio. A temperatura reacional foi reduzida para 10°C e a solução foi mantida por 10 minutos a esta temperatura. Em seguida, adicionou-se, de uma só vez,  $\text{NaBH}_4$  (7,8 mmol; 0,305 g; 5 mol%) e a mistura reacional foi mantida sob agitação intensa durante 1 hora a 20°C. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada até o consumo total do (S)-malato de dimetila (8). Adicionou-se à mistura reacional metanol anidro (150 mL) lentamente e a mistura foi mantida sob agitação durante 30 minutos a 20°C. Removeu-se o solvente completamente em evaporador rotatório e, após, na bomba de alto vácuo durante 4 horas. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de acetona (70 mL) e 2,2-dimetoxipropano (70 mL). A esta mistura adicionou-se quantidade catalítica de *p*-TsOH (1,3 g) e deixou-se sob agitação durante 4 horas a temperatura ambiente. A reação foi extraída com acetato de etila (3 X 70 mL) e o resíduo foi submetido a destilação sob pressão reduzida (p. e. = 74 °C/6 mbar). O (S)-metil 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila)(10) foi obtido na forma de um líquido incolor em 75%

de rendimento (24,1 g; 138,8 mmol). RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,35 (s, 3H); 1,41 (s, 3H); 2,52 (dd,  $J = 15,0$  Hz; 7,5 Hz; 1H); 2,72 (dd,  $J = 15,0$  Hz; 7,5 Hz; 1H); 3,65 (dd,  $J = 10,0$  Hz; 7,5 Hz; 1H); 3,70 (s, 3H); 4,15 (dd,  $J = 8,7$  Hz; 7,5 Hz; 1H); 4,47 (quint,  $J = 7,5$  Hz; 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25,4; 26,8; 38,7; 51,7; 69,1; 72,0; 109,2; 171,0.

Exemplo 8: Procedimento para a obtenção da (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila)propan-2-ona (11). A uma solução do (S)-metil 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila) (10) (22,0 g; 125,6 mmol; 1,0 equivalente) e  $\text{Me(OMe)NH.HCl}$  (15,8 g; 162,6 mmol; 1,3 equivalente) em THF (200 mL) a  $-10^\circ\text{C}$  foi adicionada lentamente uma solução de  $\text{MeMgCl}$  (3M) em THF (168 mL; 504 mmol; 4,0 equivalentes) durante 50 minutos. Após 1 h de reação a  $-5^\circ\text{C}$ , a mistura foi mantida sob agitação por 8 h a temperatura ambiente. A reação foi extraída com acetato de etila (3 x 180 mL) e o resíduo foi submetido a destilação sob pressão reduzida (p.e. =  $68^\circ\text{C}/7$  mmHg). A (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila)propan-2-ona (11) foi obtida na forma de um líquido amarelo pálido em 92% de rendimento (18 g; 115 mol). RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,34 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,60 (dd,  $J = 17,5$  Hz, 7,0 Hz, 1H); 2,89 (dd,  $J = 17,5$  Hz; 6,0 Hz; 1H); 3,53 (dd,  $J = 7,5$  Hz; 6,7 Hz; 1H); 4,17 (dd,  $J = 7,5$  Hz;

6,7 Hz; 1H); 4,45 (quint;  $J = 6,7$  Hz; 1H) (FIGURA 9). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25,3; 26,8; 30,5; 47,7; 69,3; 71,6; 108,7; 206,2 (FIGURA 10).

Exemplo 9: Procedimento para a obtenção da 1-[(R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (13) (Reação aldólica). A uma solução da (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila)propan-2-ona (11) (3,5 g; 22 mmol; 2,0 equivalentes) em  $\text{Et}_2\text{O}$  anidro (120 mL) sob atmosfera de argônio a  $0^\circ\text{C}$  foi adicionado, gota a gota,  $\text{c-Hex}_2\text{BCl}$  (9,5 mL; 44 mmol; 4,0 equivalentes) e logo após adicionou-se trietilamina (10,8 mL; 77 mmol; 4,5 equivalentes). A mistura reacional foi mantida sob agitação durante 1 hora a  $0^\circ\text{C}$ , para geração do enolato de boro. Após este tempo, a reação foi resfriada a  $-78^\circ\text{C}$  e 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (6) (5,0 g; 11 mmol; 1,0 equivalente) dissolvida em  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) foi adicionada gota a gota à solução do enolato de boro previamente formado. A reação foi mantida por 2 h a  $-78^\circ\text{C}$  e, após, foi finalizada pela adição de metanol (40 mL) e aquecida a temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por recristalização em isopropanol/hexano. A 1-[(R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-

dioxolan-4-il)-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (13) foi obtida como um sólido branco cristalino em rendimento de 79% (5,3 g). Uma amostra analítica foi purificada por  
 5 coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato 7:3). RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  1,37 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 1,50-1,63 (m, 2H); 1,73-1,80 (m, 1H); 1,86 (d,  $J = 7,0$  Hz; 6H); 1,91-2,03 (m, 2H); 2,32 (dd,  $J = 15,0$  Hz; 6,7 Hz; 1H); 2,85 (s, 1H); 3,33 (t,  $J = 7,5$  Hz; 1H); 3,70-3,79 (m, 2H); 3,88-3,96  
 10 (m, 2H); 4,13-4,33 (m, 2H); 6,77-7,32 (m, 13H, 7,48 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H) (FIGURA 11). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  21,8; 22,0; 25,4; 26,6; 26,9; 38,1; 41,3; 47,1; 49,3; 64,7; 69,2; 71,6; 108,9; 115,4; 116,7; 119,2; 122,3; 123,4; 126,6; 127,7; 127,9; 128,8; 130,6; 133,4; 135,1; 139,4; 141,7;  
 15 161,5; 163,4; 164,6; 208,1 (FIGURA 12). Massa de alta resolução: 613,3078 (M+H) ( $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{FN}_2\text{O}_5 + \text{H}$ ).

Exemplo 10: Procedimento para a obtenção da 1-((3R,5R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,5-diidroxiexil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-  
 20 pirrol-3-carboxamida (14) (Redução de Narazaka). A uma solução da 1-[(R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (13) (5,0 g, 8 mmol) em THF/MeOH (4:1) (50 mL) sob atmosfera de argônio a  $-78^\circ\text{C}$

adicionou-se o  $\text{Et}_2\text{B}(\text{OMe})$  (1,5 mL; 8,8 mmol; 1,1 equivalente) gota a gota. Após 40 minutos, adicionou-se  $\text{NaBH}_4$  (0,42 g; 1,1 equivalente) e a mistura reacional foi mantida a  $-78^\circ\text{C}$  por 4 h. A reação foi finalizada pela

5 adição de ácido acético glacial (20 mL), metanol (40 mL) e  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% (15 mL). Após agitação durante 30 minutos, a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 60 mL) e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato 8:2). A 1-((3R,5R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-

10 dioxolan-4-il)-3,5-diidroxiexil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (14) foi obtida na forma de um óleo viscoso incolor em 87% de rendimento (4,2 g; 6,9 mmol). O composto (14) foi empregado na próxima etapa reacional sem purificação prévia. RMN  $^1\text{H}$

15 (250 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  0,98 (m, 2H), 1,29-1,41 (m, 8H), 1,73 (m, 2), 1,86 (d,  $J = 7,2$  Hz, 6H), 3,39 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,93-4,11 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 6,90-7,46 (m, 14H) (FIGURA 13). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  21,9; 22,1; 25,5; 26,6; 26,8; 39,9; 40,5; 41,4; 42,9; 69,2; 69,8; 70,1; 73,2; 108,9; 115,4; 115,6; 116,6; 119,4; 122,3; 123,5; 126,6; 127,7; 127,9; 128,8; 128,9; 130,6; 133,4; 133,5; 135,1; 139,2; 139,3; 141,6; 161,4; 163,4; 164,9 (FIGURA 14). Massa de alta resolução: 615,3234 (M+H) ( $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{FN}_2\text{O}_5 + \text{H}$ ).

Exemplo 11: Procedimento para a obtenção da 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1-((3R,7S)-3,5,7,8-tetraidroxiocetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (15). A uma solução da 1-[(3R,5R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,5-diidroxiexil]-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (14) (4,0 g, 6,5 mmol) em THF (40 mL) a 25°C adicionou-se solução aquosa de HCl (1N) (6,4 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação durante 4 horas a temperatura ambiente. Adicionou-se solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL). A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x 70 mL). A 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1-((3R,7S)-3,5,7,8-tetraidroxiocetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (15) foi obtida na forma de um óleo viscoso incolor em 94% de rendimento (3,4 g; 6,1 mmol). O composto (15) foi empregado na próxima etapa reacional sem purificação prévia. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, MeOD)  $\delta$  1,17-1,28 (m, 4H), 1,49 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 6H), 1,60-1,78 (m, 2H), 3,37-3,45 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,78-4,00 (m, 4H), 7,02-7,30 (m, 14H) (FIGURA 15). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, MeOD)  $\delta$  22,7; 27,6; 30,7; 40,3; 41,9; 42,2; 45,4; 47,9; 67,8; 67,9; 68,9; 70,0; 116,1; 118,0; 121,4; 123,3; 125,1; 126,8; 128,8; 129,6; 130,2; 134,6; 134,8; 136,3; 139,0; 139,8; 161,8; 165,7; 169,5 (FIGURA 16). Massa de alta resolução: 575,2921 (M+H) (C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + H).

Exemplo 12: Procedimento para a obtenção da 1-(2-((2R,4R)-4,6-dihidroxitetraidro-2H-piran-2-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-

carboxamida (26). A uma solução da 5-(4-fluorofenil)-2-

isopropil-N,4-difenil-1-((3R,7S)-3,5,7,8-tetraidroxiocetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (15) (3,1 g, 5,4 mmol, 1,0

equivalente) em etanol (50 mL) a 0°C adicionou-se

lentamente uma solução de NaIO<sub>4</sub> (3,4 g; 16,2 mmol; 3,0 equivalentes) e NaOH (11 mg; 0,27 mmol; 5 mol%) em 16 mL de

H<sub>2</sub>O. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 1 hora a 0°C. Adicionou-se solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL).

A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). A 1-(2-((2R,4R)-4,6-dihidroxitetraidro-2H-piran-2-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-

carboxamida (26) foi obtida na forma de um óleo viscoso incolor em 88% de rendimento (2,5 g; 4,7 mmol). O composto

(26) foi empregado na próxima etapa reacional sem

purificação prévia. Uma amostra analítica foi purificada por coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de

etila 3:7). RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,63-1,93 (m, 6H), 3,15 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,46-3,60

(m, 1H), 3,82-3,94 (m, 1H); 4,00-4,26 (m, 3H), 4,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,95-7,20 (m, 14H)

(FIGURA 17). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21,6; 21,8; 26,1;

35,0; 37,4; 37,7; 41,4; 92,6; 115,2; 115,3; 115,5; 119,6;  
121,8; 123,6; 126,5; 128,3; 128,6; 128,8; 130,4; 133,0;  
133,1; 134,6; 138,2; 141,3; 165,0 (FIGURA 18). Massa de  
alta resolução: 543,2659 (M+H) ( $C_{33}H_{35}FN_2O_4 + H$ ).

Exemplo 13: Procedimento para a obtenção da 5-(4-fluorofenil)-1-(2-((2R,4R)-4-hidroxi-6-oxotetraidro-2H-piran-2-il)etil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (31) (lactona da atorvastatina). A uma solução  
da 1-(2-((2R,4R)-4,6-dihidroxitetraidro-2H-piran-2-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (26) (lactol da atorvastatina) (2,2 g, 3,9 mmol) em  $CH_2Cl_2$  (15 mL) adicionou-se  $MnO_2$  ativado (5,1 g; 58,5 mmol; 15,0 equivalentes). A suspensão foi mantida  
sob agitação durante 48 horas a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o solvente evaporado. A 5-(4-fluorofenil)-1-(2-((2R,4R)-4-hidroxi-6-oxotetraidro-2H-piran-2-il)etil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (31) (lactona da atorvastatina) foi obtida em  
95% de rendimento (2,1 g) como um sólido branco cristalino após recristalização em hexano/isopropanol. P.f. = 160-162 °C,  $[\alpha]_D^{20} = + 27,00$  (c = 1,  $CHCl_3$ ). RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,49-1,53 (m, 6H); 1,58-1,90 (m, 4H); 2,48-2,65 (m, 2H); 2,89 (s, 1H, OH); 3,47-3,58 (m, 1H); 3,95-4,24 (m, 3H);



4,48-4,56 (m, 1H); 6,91 (s, 1H, NH); 6,99-7,21 (m, 14) (FIGURA 19). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21,7; 22,0; 26,1; 35,5; 37,1; 38,4; 40,7; 62,2; 73,1; 115,4; 115,6; 115,7; 119,8; 122,0; 123,8; 126,6; 127,8; 127,9; 128,3; 128,7; 128,8; 130,3; 133,1; 134,3; 138,0; 141,2; 160,3; 164,3; 165,0; 169,8 (FIGURA 20).

Exemplo 14: Procedimento para a obtenção da atorvastatina cálcica (41). A uma solução da 5-(4-fluorofenil)-1-(2-((2R,4R)-4-hidroxi-6-oxotetraidro-2H-piran-2-il)etil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (31) (lactona da atorvastatina) (1,0 equivalente; 2,0 g, 3,6 mmol) em metanol adicionou-se solução aquosa de NaOH 10% até o pH = 12 e a mistura resultante foi mantida sob agitação por 1 hora a 55°C. Após o término da reação (conforme análise por CCD), a reação foi concentrada a 1/3 do volume inicial e foi adicionada água destilada/deionizada (100 mL), metanol (20 mL) e acetato de etila (100 mL). Separaram-se as fases e a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (2 x 50 mL). A fase aquosa foi separada, o pH foi ajustado para 8,0 através da adição de solução aquosa de HCl (1N) e foi então aquecida a 50°C. A mistura resultante foi tratada com uma solução de acetato de cálcio monoidratado (0,35 g; 1,98 mmol; 0,55 equivalente) em água destilada/deionizada e a mistura foi

aquecida a 50°C. A reação foi mantida sob agitação durante 1 hora e, após, foi lentamente resfriada a 30°C durante 4 horas. O produto precipitado (31) foi filtrado e lavado com metanol/H<sub>2</sub>O (1:1). A atorvastatina cálcica (31) foi obtida

5 na forma de um sólido branco amorfo em 92% de rendimento (1,9 g) após recristalização em THF/MeOH/H<sub>2</sub>O e secagem sob alto vácuo a 50°C durante 24 horas.  $[\alpha]_D^{20} = -2,8^\circ$  ( $c = 1,0$ ; DMSO). RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1,21-1,68 (m, 4H); 1,34 (d,  $J = 7,2$  Hz; 6H); 1,76-2,11 (m, 2H); 3,19-4,10 (m, 7H);

10 6,85-7,62 (m, 14H); 9,77 (s, 1H) (FIGURA 21). RMN <sup>13</sup>C (62,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  21,7; 26,4; 29,7; 34,2; 39,4; 41,0; 42,7; 67,8; 115,2; 116,9; 120,3; 122,1; 124,0; 124,9; 125,7; 127,7; 128,4; 129,7; 133,5; 135,1; 137,8; 138,0; 138,6; 161,6; 163,5; 168,3. IV (cm<sup>-1</sup>) 3418; 3062; 2961; 2873;

15 2252; 1793; 1660; 1528; 1480; 911 (FIGURA 22).

### REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a obtenção de atorvastatina cálcica **caracterizado pelo** fato de compreender as seguintes etapas:

(a) Reagir 4-metil-3-oxo pentanoato de metila (1) com excesso de anilina na presença de um catalisador para fornecer o composto 4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (2);

(b) Condensar o composto 4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (2) obtido na etapa (a) com aldeído benzóico na presença de catalisadores para fornecer o composto 2-benzilideno-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (3);

(c) Reagir o composto 2-benzilideno-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (3) obtido na etapa (b) com 4-flúor-benzaldeído na presença de um catalisador e uma base para fornecer o composto 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletil]-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (4);

(d) Tratar o composto 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletil]-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (4) obtido na etapa (c) com 3-amino-1-propanol na presença de um catalisador para fornecer o composto [5-(4-fluorofenila)-1-(3-hidroxipropil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (5);

(e) Oxidar de maneira seletiva o composto [5-(4-fluorofenila)-1-(3-hidroxipropil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (5) obtido na etapa (d) na

presença de cloreto de oxalila, dimetil sulfóxido e trietilamina para fornecer o composto 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (6);

(f) Esterificar ácido (L)-málico (7) com metanol na presença de um catalisador para fornecer o composto (S)-malato de dimetila (8);

(g) Reduzir o composto (S)-malato de dimetila (8) obtido na etapa (f) de maneira regiosseletiva empregando  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  e  $\text{NaBH}_4$  para fornecer um diol éster (9), o qual é empregado diretamente na reação de cetalização com 2,2-dimetoxipropano na presença de um catalisador para fornecer o composto (S)-metil 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila) (10);

(h) reagir o composto (S)-metil 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila) (10) obtido na etapa (g) com  $\text{MeMgCl}$  para fornecer o composto (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila)propan-2-ona (11);

(i) Tratar o composto (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila)propan-2-ona (11) obtido na etapa (h) com cloro dicicloexil borana ( $\text{c-Hex}_2\text{BCl}$ ), resfriar o meio reacional e adicionar lentamente o composto 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (6) obtido na etapa (e) para fornecer o

composto 1-[(R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (13);

(j) Reduzir o composto 1-[(R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (13) obtido na etapa (i) de maneira diastereosseletiva empregando Et<sub>2</sub>BOMe e NaBH<sub>4</sub> para fornecer o composto 1-((3R,5R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,5-diidroxiexil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (14);

(l) Hidrolizar o composto 1-((3R,5R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,5-diidroxiexil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (14) obtido na etapa (j) em meio ácido para fornecer o composto 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1-((3R,7S)-3,5,7,8-tetraidroxiocetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (15);

(m) Clivar o composto 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1-((3R,7S)-3,5,7,8-tetraidroxiocetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (15) obtido na etapa (l) com periodato de sódio (NaIO<sub>4</sub>) para fornecer o composto 1-(2-((2R,4R)-4,6-dihidroxitetraidro-2H-piran-2-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (26);

(n) Oxidar de maneira seletiva o composto 1-(2-((2R,4R)-

4,6-dihidroxitetraidro-2H-piran-2-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (26) obtido na etapa (m) na presença de excesso de  $\text{MnO}_2$  ativado para fornecer o composto 5-(4-fluorofenil)-1-(2-((2R,4R)-4-hidroxi-6-oxotetraidro-2H-piran-2-il)etil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (31); e

(o) Tratar o composto 5-(4-fluorofenil)-1-(2-((2R,4R)-4-hidroxi-6-oxotetraidro-2H-piran-2-il)etil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (31) obtido na etapa (n) com hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de lítio, preferivelmente hidróxido de sódio, seguido do tratamento do sal resultante com acetato de cálcio para fornecer atorvastatina cálcica (41).

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a anilina é utilizada na reação da etapa (a) em uma quantidade de 0,8 equivalente a 2,0 equivalentes, preferivelmente de 1,2 equivalente.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o catalisador utilizado na reação da etapa (a) é NaOH na faixa de 0,5 a 20 mol%, preferivelmente a 2 mol%.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (a) é feita com remoção

concomitante de metanol.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o composto 4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (2) obtido na reação da etapa (a) é purificado por extração com HCl aquoso a 1%.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (a) é conduzida em uma faixa de temperatura de 90°C a 160°C, preferivelmente a 135°C, durante um período de 12 horas a 24 horas, preferivelmente 16 horas.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (a) fornece um rendimento na faixa de 85% a 95%, preferivelmente 92%.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (a) é realizada na ausência de solventes.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o aldeído benzóico é utilizada na reação da etapa (b) em uma quantidade de 0,9 equivalente a 2,0 equivalentes, preferivelmente de 1,05 equivalente.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (b) ocorre sob refluxo em hexano e com remoção azeotrópica de água.

11. Processo, de acordo com a reivindicação 1,

**caracterizado pelo** fato de que os catalisadores utilizados na reação da etapa (b) são p-aminofenol na faixa de 5 mol% a 40 mol%, preferivelmente de 20 mol% e ácido acético na faixa de 5 mol% a 40 mol%, preferivelmente de 20 mol%.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o composto 2-benzilideno-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (3) obtido na reação da etapa (b) é purificado por lavagem com hexano a 60°C, seguido de resfriamento, lavagem com água, filtração e secagem sob alto vácuo.

13. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (b) é processada durante um período de 18 a 36 horas, preferivelmente de 24 horas.

14. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (b) fornece um rendimento na faixa de 83% a 96%, preferivelmente de 93%.

15. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o 4-flúor-benzaldeído é utilizado na reação da etapa (c) em uma quantidade de 0,9 equivalente a 2,0 equivalentes, preferivelmente 1,05 equivalente.

16. Processo, de acordo com a reivindicação 1,



**caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (c) é realizada na ausência de solventes.

17. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (c) é conduzida em uma faixa de temperatura de 60°C a 80 °C, preferivelmente a 75°C durante um período de 12 a 24 horas, preferivelmente 16 horas.

18. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o catalisador utilizado na reação da etapa (c) é brometo de 3-etil-5-(2-hidroxietil)-4-metil-3-tiazólio a uma quantidade de 10 mol% a 30 mol%, preferivelmente 20 mol%.

19. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a base utilizada na reação da etapa (c) é trietilamina.

20. Processo, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado pelo** fato de que trietilamina é utilizada na reação da etapa (c) em uma quantidade de 0,3 equivalente a 3,0 equivalentes, preferivelmente 1,0 equivalente.

21. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o composto 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletil]-4-metil-3-oxo-N-fenilpentanamida (4) obtido na reação da etapa (c) é recristalizado em isopropanol, etanol, n-butanol,

preferivelmente isopropanol.

22. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (c) fornece um rendimento na faixa de 60% a 80%, preferivelmente 75%.

23. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 22, **caracterizado pelo** fato de que as reações das etapas (a), (b) e (c) fornecem um rendimento global na faixa de 50% a 65%, preferivelmente 62,4%.

24. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o 3-amino-1-propanol é utilizado na reação da etapa (d) em uma quantidade na faixa de 1,0 equivalente a 3,0 equivalentes, preferivelmente 1,7 equivalente.

25. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o catalisador utilizado na reação da etapa (d) é ácido píválico em uma quantidade de 5 mol% a 40 mol%, preferivelmente 20 mol%.

26. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (d) é realizada na presença de uma mistura 1:1 de tolueno/THF sob refluxo.

27. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (d) é

realizada com remoção azeotrópica de água.

28. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (d) é processada durante um período de 24 horas a 56 horas, preferivelmente 48 horas.

29. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (d) fornece um rendimento um rendimento na faixa de 50% a 80%, preferivelmente 75%.

30. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (e) ocorre em duas sub-etapas.

31. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 30, **caracterizado pelo** fato de que, na primeira sub-etapa, o composto [5-(4-fluorofenila)-1-(3-hidroxipropil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (5) obtido na etapa (d) é dissolvido em diclorometano e é reagido com cloreto de oxalila e dimetil sulfóxido.

32. Processo, de acordo com a reivindicação 30 ou 31, **caracterizado pelo** fato de que a reação da primeira sub-etapa é conduzida a uma temperatura de -78°C a -40°C, preferivelmente -50°C, durante um período de 0,5 a 3 horas, preferivelmente 1 hora.

33. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações

1, 30 ou 31, **caracterizado pelo** fato de que, na segunda sub-etapa, trietilamina é adicionada lentamente à mistura reacional obtida na primeira sub-etapa para fornecer o composto 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (6).

34. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (e) fornece um rendimento na faixa de 60% a 90%, preferivelmente 84%.

35. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o catalisador utilizado na reação da etapa (f) é ácido sulfúrico.

36. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (f) é processada sob refluxo durante um período de 12 horas a 36 horas, preferivelmente 24 horas.

37. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (f) fornece um rendimento na faixa de 80% a 95%, preferivelmente 91%.

38. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  é utilizado na reação de redução regiosseletiva da etapa (g) em uma quantidade na faixa de 0,8 equivalente a 2,0 equivalentes,

preferivelmente 1,05 equivalente.

39. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que  $\text{NaBH}_4$  é utilizado na reação de redução regiosseletiva da etapa (g) em uma quantidade na faixa de 1 mol% a 20 mol%, preferivelmente 5 mol%.

40. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação de redução regiosseletiva da etapa (g) ocorre na presença de THF.

41. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação de cetalização da etapa (g) ocorre na presença de acetona.

42. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o catalisador utilizado na reação de cetalização da etapa (g) é p-TsOH.

43. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação de cetalização da etapa (g) é conduzida em uma faixa de temperatura de 0°C a 50°C, preferivelmente a 25°C durante um período de 2 horas a 10 horas, preferivelmente 4 horas.

44. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o composto (S)-metil 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila) (10) é purificado por destilação sob pressão reduzida.

45. Processo, de acordo com a reivindicação 1,

**caracterizado pelo** fato de que o composto (S)-metil 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila) (10) não é purificado.

46. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que as reações da etapa (g) fornecem um rendimento global na faixa de 60% a 80%, preferivelmente de 75%.

47. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (h) ocorre na presença de hidrocloreto de metil-metoxi amina (MeN(OMe)H.HCl) em THF.

48. Processo, de acordo com a reivindicação 47, **caracterizado pelo** fato de que o hidrocloreto de metil-metoxi amina (MeN(OMe)H.HCl) é utilizado em um quantidade na faixa de 0,9 equivalente a 1,9 equivalentes, preferivelmente de 1,3 equivalentes.

49. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o MeMgCl é utilizado na reação da etapa (h) em uma quantidade na faixa de 3,0 equivalentes a 6,0 equivalentes, preferivelmente de 4,0 equivalentes.

50. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (h) é conduzida em uma temperatura na faixa de -50°C a 35°C, preferivelmente na faixa de -10°C a 25°C durante um período

de 4 horas a 16 horas, preferivelmente 8 horas.

51. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (h) fornece um rendimento na faixa de 80% a 95%, preferivelmente 92%.

52. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o composto (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila)propan-2-ona (11) é purificado por destilação.

53. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o composto (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila)propan-2-ona (11) não é purificado.

54. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou qualquer uma das reivindicações de 35 a 53, **caracterizado pelo** fato de que as reações das etapas (f), (g) e (h) fornecem um rendimento global na faixa de 55% a 65%, preferivelmente 62,8%.

55. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que, na etapa (i), o composto (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila)propan-2-ona (11) é tratado com cloro dicicloexil borana ( $\text{C-Hex}_2\text{BCl}$ ) na presença de  $\text{Et}_2\text{O}$  seguido de tratamento com trietilamina em uma faixa de temperatura de  $-50^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$ , preferivelmente a

0°C durante um período de 10 minutos a 3 horas, preferivelmente 1 hora.

56. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o meio reacional da etapa (i) é resfriado em uma faixa de temperatura de -90°C a -5°C, preferivelmente -78°C.

57. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação do composto 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (6) na reação da etapa (i) é realizada durante um período de 30 minutos a 8 horas, preferivelmente 2 horas.

58. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (i) fornece um rendimento na faixa de 50% a 85%, preferivelmente 79%.

59. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (i) fornece uma estereosseletividade (relação R,S/S,R) de 92:08 na geração do primeiro centro estereogênico do composto 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (6) obtido na etapa (e) para fornecer 1-[(R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-



pirrol-3-carboxamida (13).

60. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que Et<sub>2</sub>BOMe e NaBH<sub>4</sub> são ambos utilizados na reação da etapa (j) em uma quantidade na faixa de 0,8 equivalente a 2,0 equivalentes, preferivelmente 1,1 equivalente.

61. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (j) é realizada na presença de uma mistura 4:1 de THF e metanol.

62. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (j) é conduzida em uma faixa de temperatura de -95°C a -5°C, preferivelmente -78°C, durante um período de 2 horas a 10 horas, preferivelmente 4 horas.

63. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (j) fornece um rendimento na faixa de 60% a 90%, preferivelmente 87%.

64. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (j) fornece uma relação diastereoisomérica superior a 95:5 em favor do diastereoisômero desejado 1,3-syn.

65. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (l)

ocorre na presença de HCl 1N e de uma mistura H<sub>2</sub>O/THF ou uma mistura H<sub>2</sub>O/MeOH.

66. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (l) é conduzida em uma faixa de temperatura de -10°C a 50°C, preferivelmente 25°C, durante um período de 2 horas a 8 horas, preferivelmente 4 horas.

67. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (l) fornece um rendimento na faixa de 80% a 97%, preferivelmente 94%.

68. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (m) ocorre na presença de etanol/água na proporção de 3:1 e de NaOH na faixa de 1% a 20%, preferivelmente 5%.

69. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (m) é conduzida em uma faixa de temperatura de -20°C a 15°C, preferivelmente 0°C, durante um período de 30 minutos a 3 horas, preferivelmente 1 hora.

70. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (m) fornece um rendimento na faixa de 75% a 95%, preferivelmente 88%.

71. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 70, **caracterizado pelo** fato de que as reações das etapas de (a) até (m) fornecem um rendimento global na faixa de 15% a 25%, preferivelmente 22,3%.

72. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o  $\text{MnO}_2$  é utilizado na reação da etapa (n) em uma quantidade de 10 a 20 equivalentes, preferivelmente 15 equivalentes.

73. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (n) é realizada na presença de diclorometano.

74. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (n) é conduzida em uma faixa de temperatura de 0°C a 40°C, preferivelmente a 25°C, durante um período de 24 horas a 56 horas, preferivelmente 48 horas.

75. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (n) fornece um rendimento na faixa de 78% a 98%, preferivelmente 95%.

76. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que, na reação da etapa (o), é utilizado hidróxido de sódio a 10%.

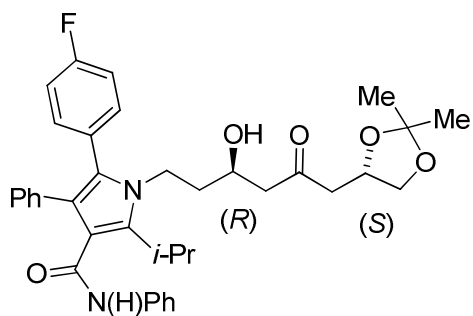
77. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o tratamento com hidróxido de sódio da reação da etapa (o) ocorre na presença de MeOH a uma faixa de temperatura de 45°C a 65°C, preferivelmente 55°C, durante um período de 40 minutos a 3 horas, preferivelmente 1 hora.

78. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que, na etapa (o), o tratamento do sal resultante da reação do composto obtido na etapa (n) com acetato de cálcio é conduzido a uma faixa de temperatura de 40°C a 60°C, preferivelmente 50°C, durante um período de 40 minutos a 3 horas, preferivelmente 1 hora.

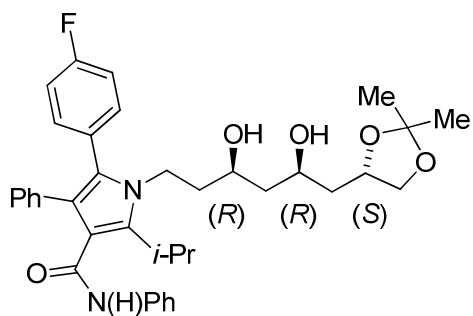
79. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (o) fornece um rendimento na faixa de 85% a 95%, preferivelmente 92%.

80. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 79, **caracterizado pelo** fato de que as reações das etapas de (a) até (o) fornecem um rendimento global na faixa de 15% a 22%, preferivelmente 19,5%.

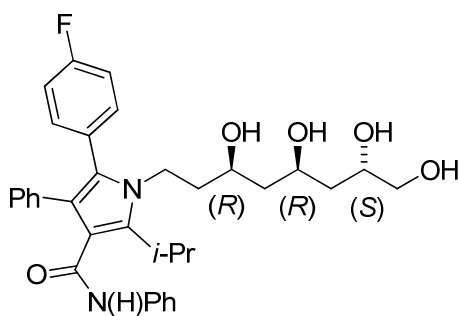
81. Composto intermediário obtido na etapa (i) do processo conforme definido nas reivindicações de 1 a 80 **caracterizado pelo** fato de ser representado pela fórmula a seguir:



82. Composto intermediário obtido na etapa (j) do processo conforme definido nas reivindicações de 1 a 80 **caracterizado pelo** fato de ser representado pela fórmula a seguir:



83. Composto intermediário obtido na etapa (l) do processo conforme definido nas reivindicações de 1 a 80 **caracterizado pelo** fato de ser representado pela fórmula a seguir:



84. Uso do composto 1-[(R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-

dioxolan-4-il)-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (13)

**caracterizado pelo** fato de ser como intermediário na etapa (j) do processo conforme definido nas reivindicações de 1 a 80.

85. Uso do composto 1-((3R,5R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,5-diidroxihexil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (14)

**caracterizado pelo** fato de ser como intermediário na etapa (l) do processo conforme definido nas reivindicações de 1 a 80.

86. Uso do composto 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1-((3R,7S)-3,5,7,8-tetrahidroxioctil)-1H-pirrol-3-carboxamida (15) **caracterizado pelo** fato de ser como intermediário na etapa (m) do processo conforme definido nas reivindicações de 1 a 80.

87. Processo para a obtenção de atorvastatina cálcica **caracterizado pelo** fato de compreender as seguintes etapas:

(a) Tratar o composto (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila)propan-2-ona (11) com cloro dicicloexil borana ( $\text{C-Hex}_2\text{BCl}$ ), resfriar o meio reacional e adicionar lentamente o composto 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (6) para fornecer o

composto 1-[(R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (13);

(b) Reduzir o composto 1-[(R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (13) obtido na etapa (a) de maneira diastereosseletiva empregando Et<sub>2</sub>BOMe e NaBH<sub>4</sub> para fornecer o composto 1-((3R,5R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,5-diidroxiexil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (14);

(c) Hidrolizar o composto 1-((3R,5R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,5-diidroxiexil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (14) obtido na etapa (b) em meio ácido para fornecer o composto 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1-((3R,7S)-3,5,7,8-tetraidroxiocetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (15);

(d) Clivar o composto 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1-((3R,7S)-3,5,7,8-tetraidroxiocetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (15) obtido na etapa (c) com periodato de sódio (NaIO<sub>4</sub>) para fornecer o composto 1-(2-((2R,4R)-4,6-dihidroxitetraidro-2H-piran-2-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (26);

(e) Oxidar de maneira seletiva o composto 1-(2-((2R,4R)-

4,6-dihidroxitetraidro-2H-piran-2-il)etil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (26) obtido na etapa (d) na presença de excesso de  $\text{MnO}_2$  ativado para fornecer o composto 5-(4-fluorofenil)-1-(2-((2R,4R)-4-hidroxi-6-oxotetraidro-2H-piran-2-il)etil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (31); e

(f) Tratar o composto 5-(4-fluorofenil)-1-(2-((2R,4R)-4-hidroxi-6-oxotetraidro-2H-piran-2-il)etil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (31) obtido na etapa (e) com hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de lítio, preferivelmente hidróxido de sódio, seguido do tratamento do sal resultante com acetato de cálcio para fornecer atorvastatina cálcica (41).

88. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que, na etapa (a), o composto (S)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ila)propan-2-ona (11) é tratado com cloro dicicloexil borana ( $\text{c-Hex}_2\text{BCl}$ ) na presença de  $\text{Et}_2\text{O}$  seguido de tratamento com trietilamina em uma faixa de temperatura de  $-50^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$ , preferivelmente a  $0^\circ\text{C}$  durante um período de 10 minutos a 3 horas, preferivelmente 1 hora.

89. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que o meio reacional da etapa



(a) é resfriado em uma faixa de temperatura de  $-90^{\circ}\text{C}$  a  $-5^{\circ}\text{C}$ , preferivelmente  $-78^{\circ}\text{C}$ .

90. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que a reação do composto 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (6) na reação da etapa (a) é realizada durante um período de 30 minutos a 8 horas, preferivelmente 2 horas.

91. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (a) fornece um rendimento na faixa de 50% a 85%, preferivelmente 79%.

92. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (a) fornece uma estereosseletividade (relação R,S/S,R) de 92:08 na geração do primeiro centro estereogênico do composto 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-1-(3-oxopropil)-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (6) obtido na etapa (e) para fornecer 1-[(R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (13).

93. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que  $\text{Et}_2\text{BOMe}$  e  $\text{NaBH}_4$  são ambos utilizados na reação da etapa (b) em uma quantidade na

faixa de 0,8 equivalente a 2,0 equivalentes, preferivelmente 1,1 equivalente.

94. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (b) é realizada na presença de uma mistura 4:1 de THF e metanol.

95. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (b) é conduzida em uma faixa de temperatura de -95°C a -5°C, preferivelmente -78°C, durante um período de 2 horas a 10 horas, preferivelmente 4 horas.

96. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (b) fornece um rendimento na faixa de 60% a 90%, preferivelmente 87%.

97. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (b) fornece uma relação diastereoisomérica superior a 95:5 em favor do diastereoisômero desejado 1,3-syn.

98. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (c) ocorre na presença de HCl 1N e de uma mistura H<sub>2</sub>O/THF ou uma mistura H<sub>2</sub>O/MeOH.

99. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (c) é

conduzida em uma faixa de temperatura de -10°C a 50°C, preferivelmente 25°C, durante um período de 2 horas a 8 horas, preferivelmente 4 horas.

100. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (c) fornece um rendimento na faixa de 80% a 97%, preferivelmente 94%.

101. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (d) ocorre na presença de etanol/água na proporção de 3:1 e de NaOH na faixa de 1% a 20%, preferivelmente 5%.

102. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (d) é conduzida em uma faixa de temperatura de -20°C a 15°C, preferivelmente 0°C, durante um período de 30 minutos a 3 horas, preferivelmente 1 hora.

103. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (d) fornece um rendimento na faixa de 75% a 95%, preferivelmente 88%.

104. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 87 a 103, **caracterizado pelo** fato de que as reações das etapas de (a) até (d) fornecem um rendimento global na faixa de 15% a 25%, preferivelmente

22,3%.

105. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que o  $\text{MnO}_2$  é utilizado na reação da etapa (e) em uma quantidade de 10 a 20 equivalentes, preferivelmente 15 equivalentes.

106. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (e) é realizada na presença de diclorometano.

107. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (e) é conduzida em uma faixa de temperatura de  $0^\circ\text{C}$  a  $40^\circ\text{C}$ , preferivelmente a  $25^\circ\text{C}$ , durante um período de 24 horas a 56 horas, preferivelmente 48 horas.

108. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (e) fornece um rendimento na faixa de 78% a 98%, preferivelmente 95%.

109. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que, na reação da etapa (f), é utilizado hidróxido de sódio a 10%.

110. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que o tratamento com hidróxido de sódio da reação da etapa (f) ocorre na presença de MeOH a uma faixa de temperatura de  $45^\circ\text{C}$  a  $65^\circ\text{C}$ , preferivelmente

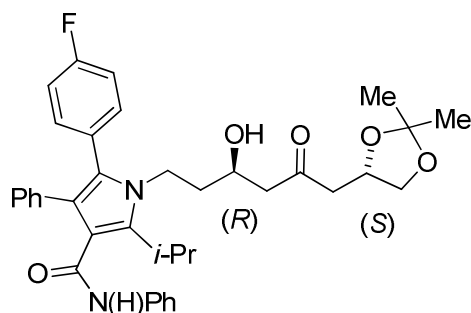
55°C, durante um período de 40 minutos a 3 horas, preferivelmente 1 hora.

111. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que, na etapa (f), o tratamento do sal resultante da reação do composto obtido na etapa (e) com acetato de cálcio é conduzido a uma faixa de temperatura de 40°C a 60°C, preferivelmente 50°C, durante um período de 40 minutos a 3 horas, preferivelmente 1 hora.

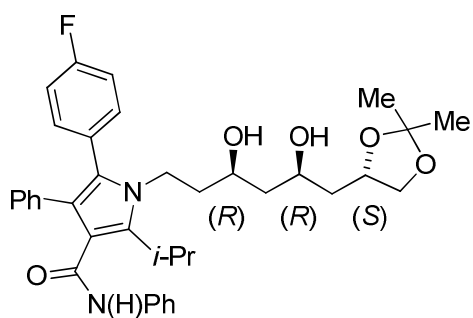
112. Processo, de acordo com a reivindicação 87, **caracterizado pelo** fato de que a reação da etapa (f) fornece um rendimento na faixa de 85% a 95%, preferivelmente 92%.

113. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 87 a 112, **caracterizado pelo** fato de que as reações das etapas de (a) até (f) fornecem um rendimento global na faixa de 15% a 22%, preferivelmente 19,5%.

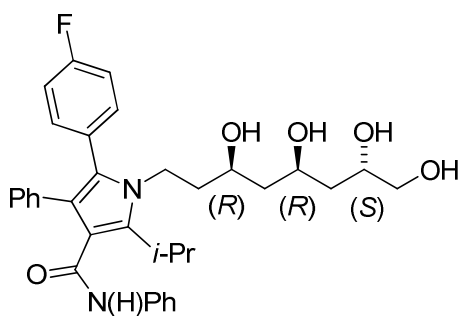
114. Composto intermediário obtido na etapa (a) do processo conforme definido nas reivindicações de 87 a 113 **caracterizado pelo** fato de ser representado pela fórmula a seguir:



115. Composto intermediário obtido na etapa (b) do processo conforme definido nas reivindicações de 87 a 113 **caracterizado pelo** fato de ser representado pela fórmula a seguir:



116. Composto intermediário obtido na etapa (c) do processo conforme definido nas reivindicações de 87 a 113 **caracterizado pelo** fato de ser representado pela fórmula a seguir:



117. Uso do composto 1-[(R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-

dioxolan-4-il)-3-hidroxi-5-oxo-hexil]-5-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (13)

**caracterizado pelo** fato de ser como intermediário na etapa (b) do processo conforme definido nas reivindicações de 87 a 113.

118. Uso do composto 1-((3R,5R)-6-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,5-diidroxihexil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1H-pirrol-3-carboxamida (14)

**caracterizado pelo** fato de ser como intermediário na etapa (c) do processo conforme definido nas reivindicações de 87 a 113.

119. Uso do composto 5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-N,4-difenil-1-((3R,7S)-3,5,7,8-tetrahidroxiocetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (15) **caracterizado pelo** fato de ser como intermediário na etapa (d) do processo conforme definido nas reivindicações de 87 a 113.

120. Atorvastatina cálcica **caracterizada pelo** fato de ser obtida através do processo conforme definido nas reivindicações de 87 a 113.

121. Método para a obtenção de estatina **caracterizado pelo** fato de compreender as seguintes etapas:

(a) Tratar o composto II com uma dialquil haloborana, resfriar o meio reacional e adicionar lentamente o composto I para fornecer o composto III;

(b) Reduzir o composto III obtido na etapa (a) de maneira diastereosseletiva empregando uma dialquil alcoxiborana e tetraidreto de boro para fornecer o composto IV;

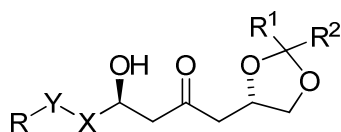
(c) Hidrolizar o composto IV obtido na etapa (b) em meio ácido para fornecer o composto V;

(d) Clivar o composto V obtido na etapa (c) com sal de periodato de metal alcalino para fornecer o composto VI;

(e) Oxidar de maneira seletiva o composto VI obtido na etapa (d) na presença de excesso de oxidante metálico ativado para fornecer o composto VII; e

(f) Tratar o composto VII obtido na etapa (e) com uma base, seguido do tratamento do sal resultante com sal de cálcio para fornecer uma estatina (VIII),

122. Composto intermediário obtido na etapa (a) do processo conforme definido na reivindicação 121 **caracterizado pelo** fato de ser representado pela fórmula a seguir:

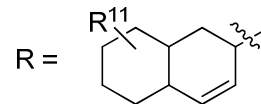
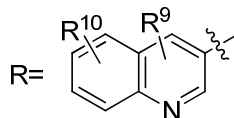
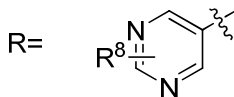
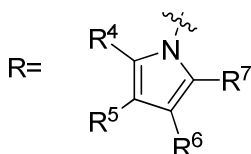


onde:

- X= CH<sub>2</sub>, CH,
- Y= CH<sub>2</sub>, CH,
- R pode ser qualquer um dentre

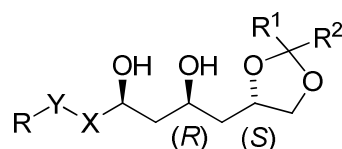


R= Ar, HetAr, alquila



- R<sup>1</sup> pode ser igual a R<sup>2</sup> ou R<sup>1</sup> pode ser diferente de R<sup>2</sup>, sendo R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> = H, C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>, anel aromático ou heteroaromático com diferentes substituintes no anel aromático ou heteroaromático e n variando de 1 a 10.

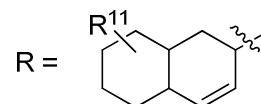
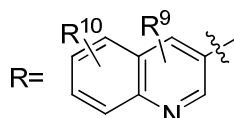
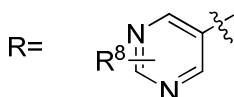
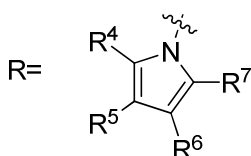
123. Composto intermediário obtido na etapa (b) do processo conforme definido na reivindicação 121 **caracterizado pelo** fato de ser representado pela fórmula a seguir:



onde:

- X= CH<sub>2</sub>, CH,
- Y= CH<sub>2</sub>, CH,
- R pode ser qualquer um dentre

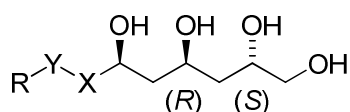
R= Ar, HetAr, alquila



- R<sup>1</sup> pode ser igual a R<sup>2</sup> ou R<sup>1</sup> pode ser diferente de R<sup>2</sup>, sendo R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> = H, C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>, anel aromático ou heteroaromático

com diferentes substituintes no anel aromático ou heteroaromático e n variando de 1 a 10.

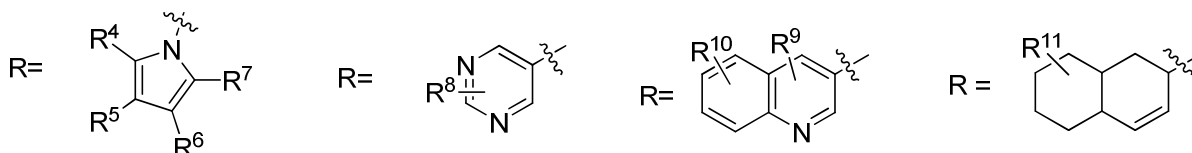
124. Composto intermediário obtido na etapa (c) do processo conforme definido na reivindicação 121 **caracterizado pelo** fato de ser representado pela fórmula a seguir:



onde:

- X= CH<sub>2</sub>, CH,
- Y= CH<sub>2</sub>, CH,
- R pode ser qualquer um dentre

R= Ar, HetAr, alquila



125. Uso do composto III **caracterizado pelo** fato de ser como intermediário na etapa (b) do processo conforme definido na reivindicação 121.

126. Uso do composto IV **caracterizado pelo** fato de ser como intermediário na etapa (c) do processo conforme definido na reivindicação 121.

127. Uso do composto V **caracterizado pelo** fato de ser como intermediário na etapa (d) do processo conforme definido na

reivindicação 121.

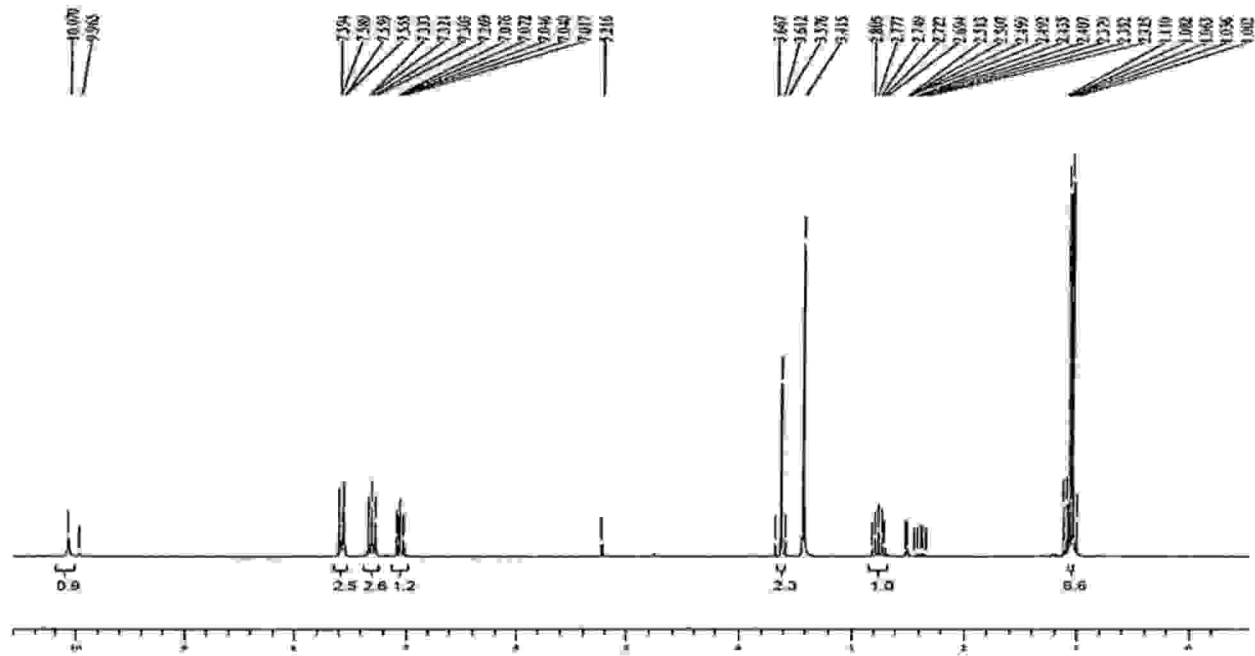


Figura 1

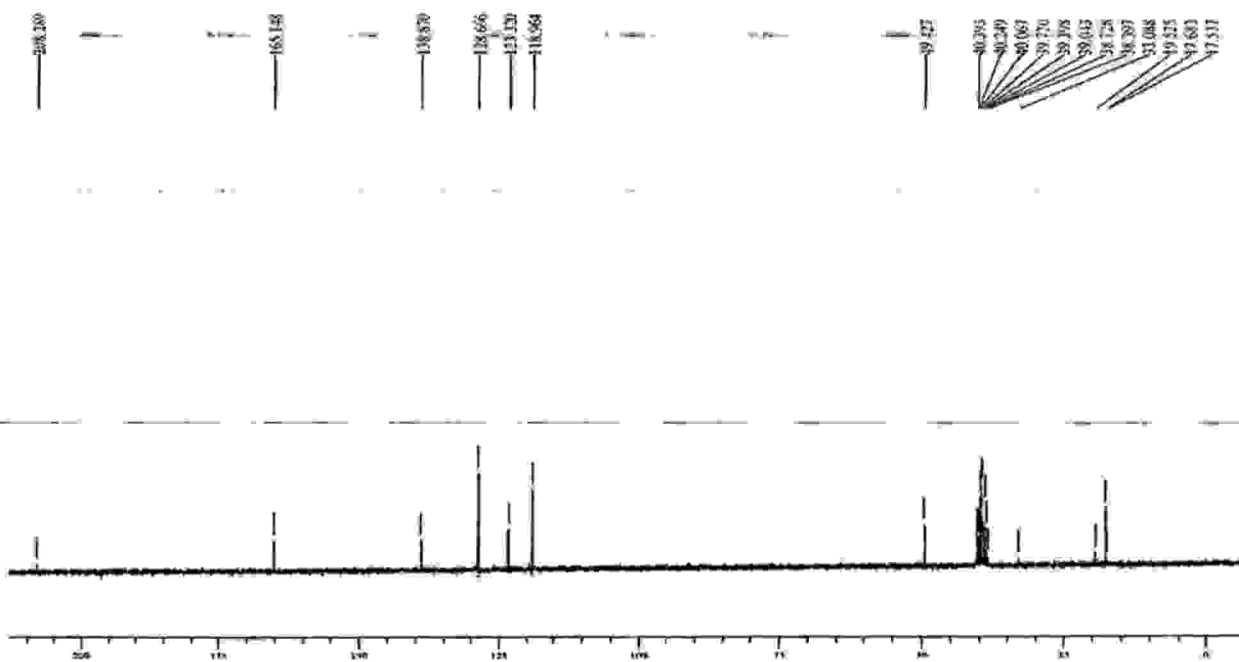


Figura 2

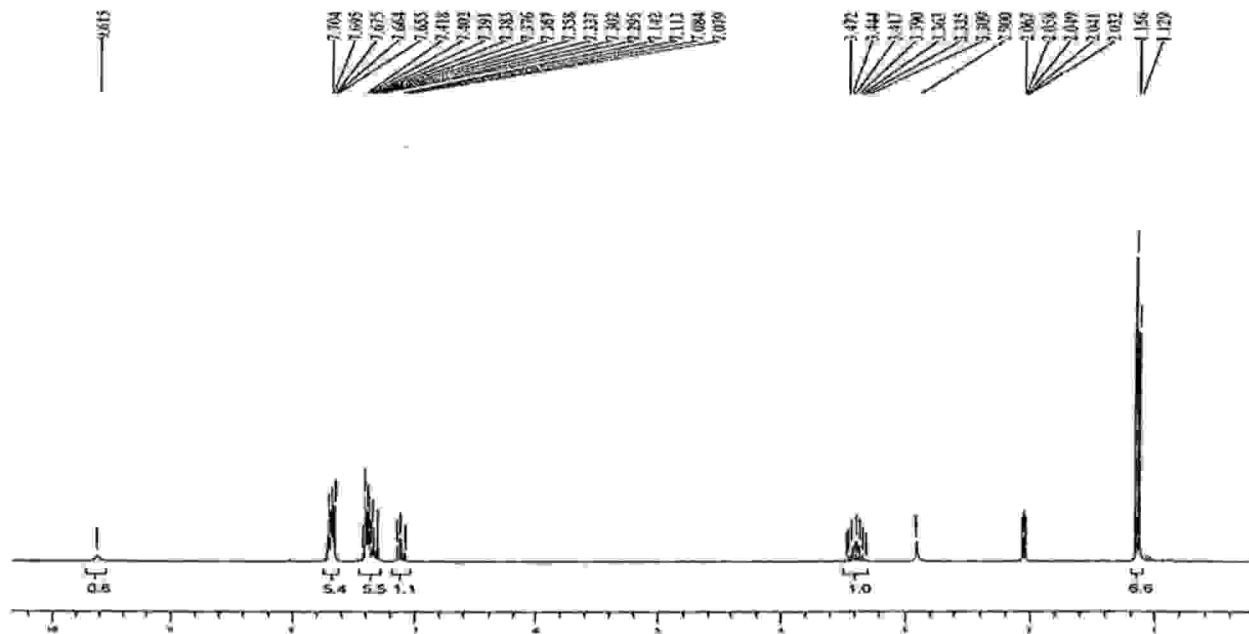


Figura 3

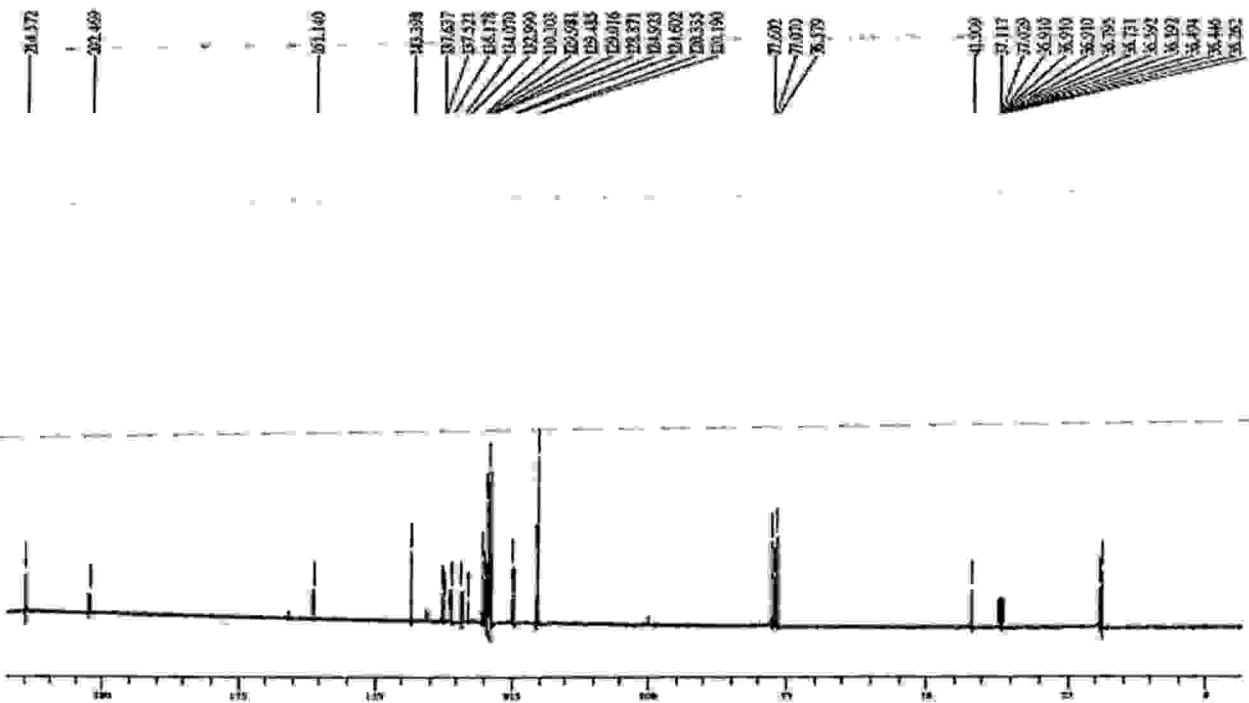


Figura 4

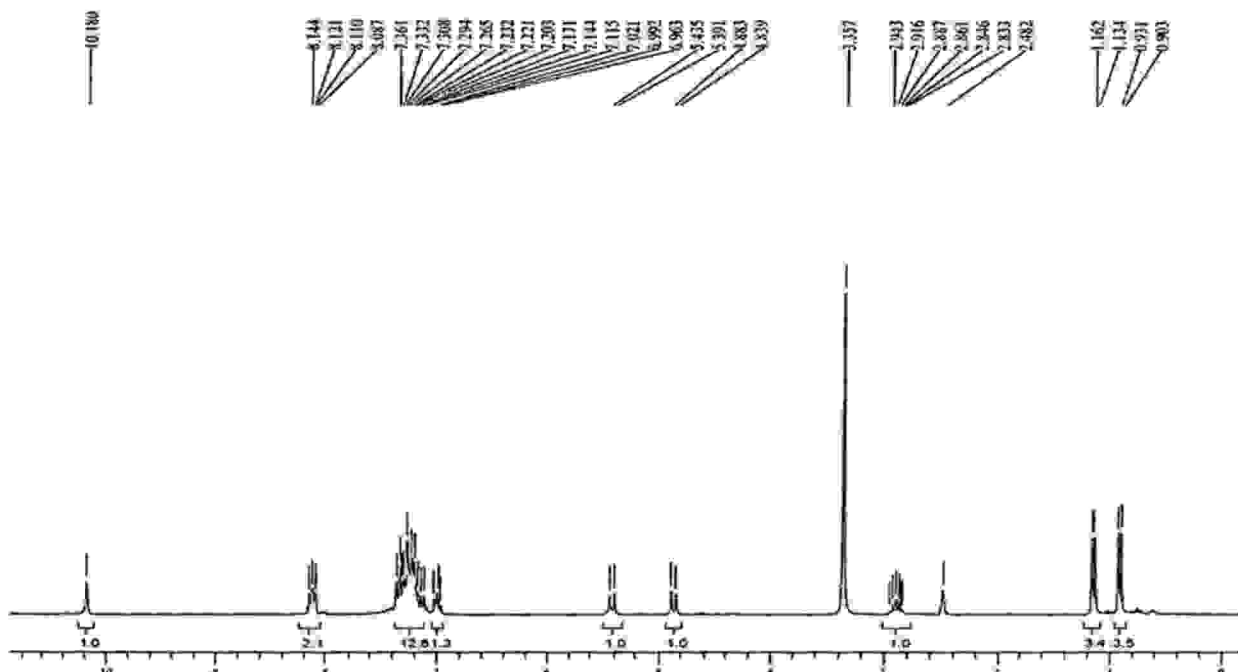


Figura 5

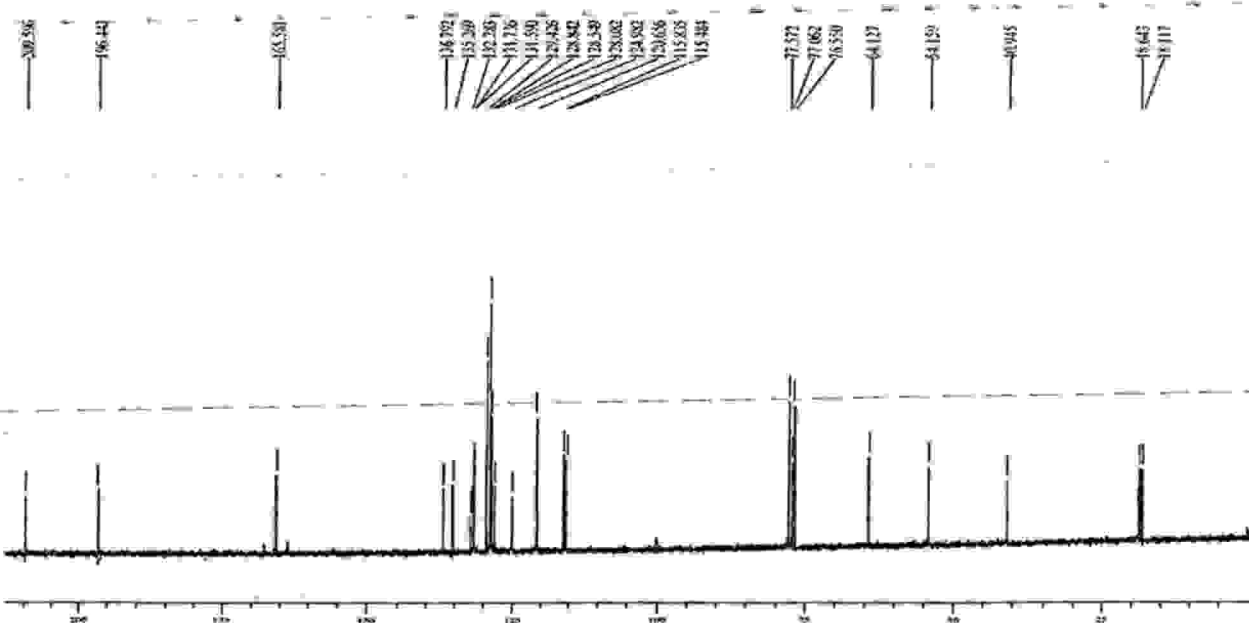


Figura 6

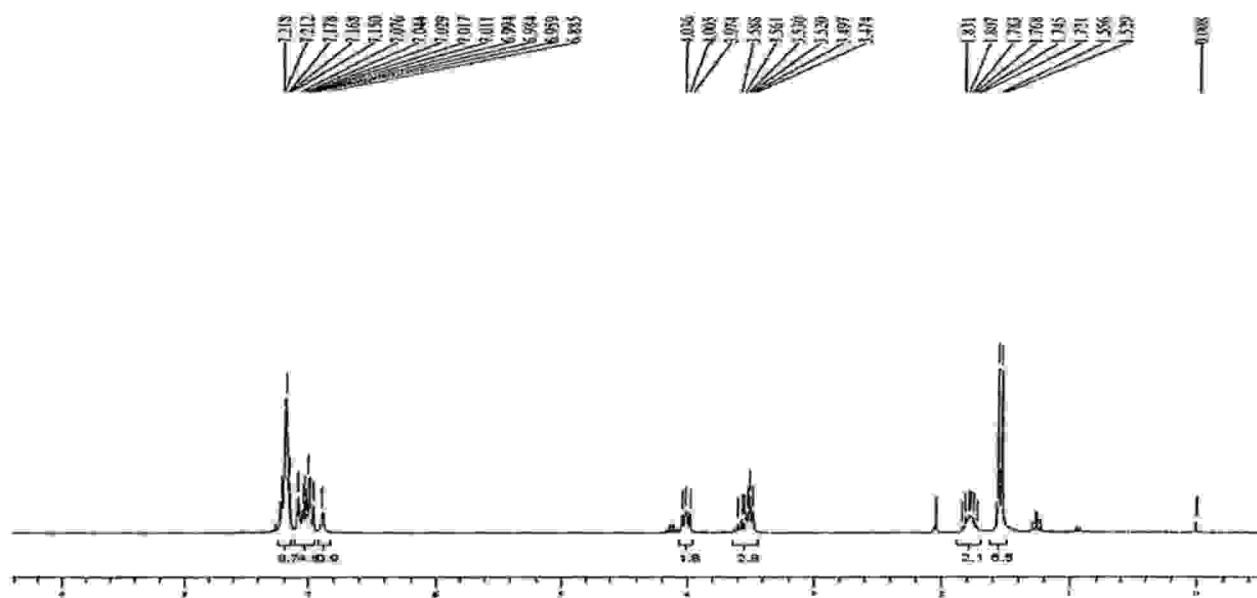


Figura 7

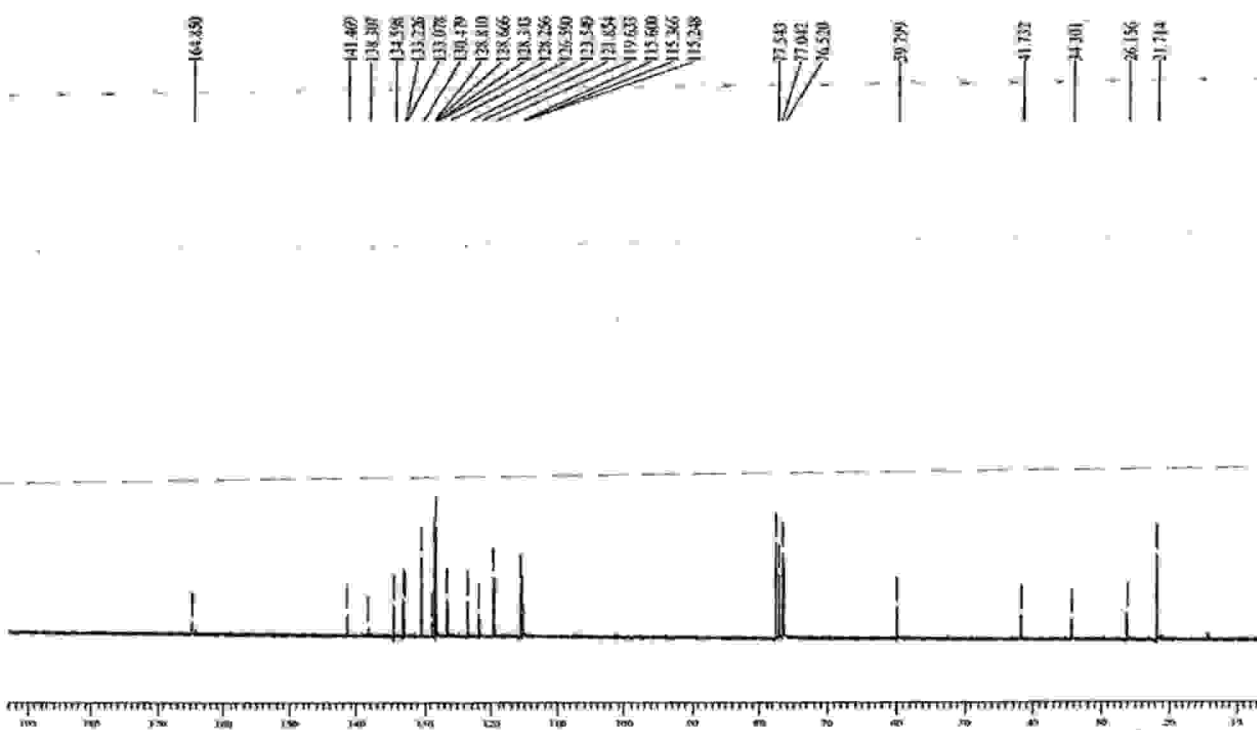


Figura 8

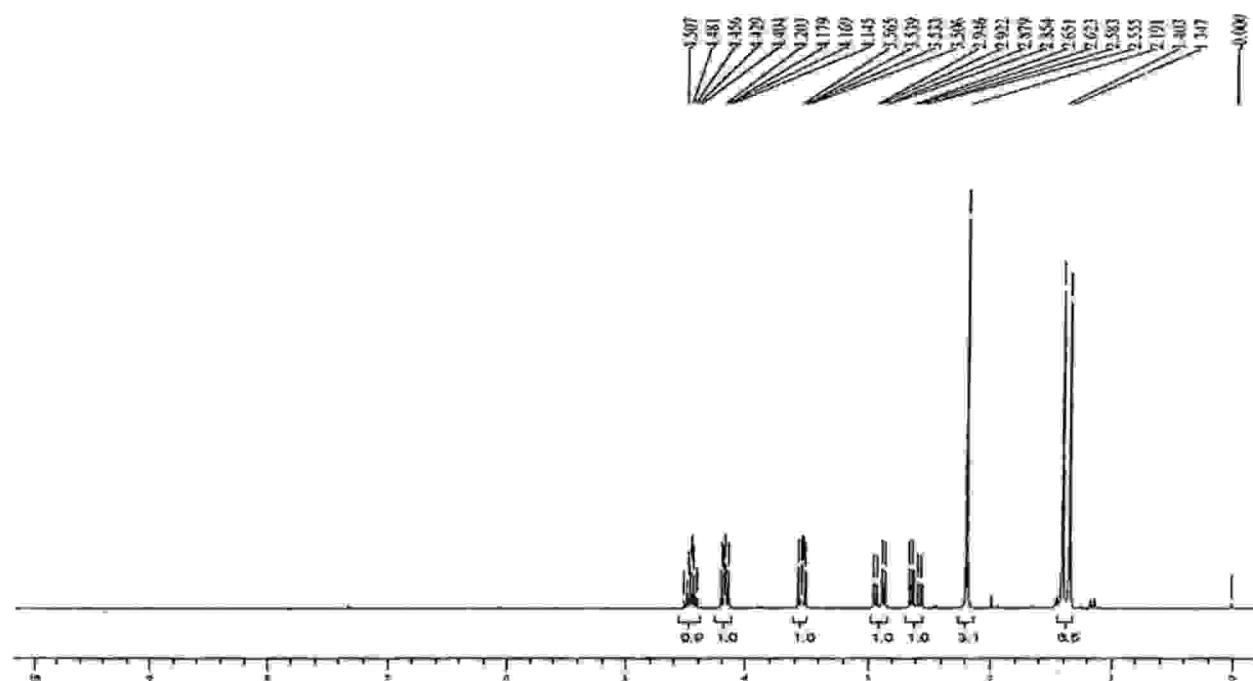


Figura 9

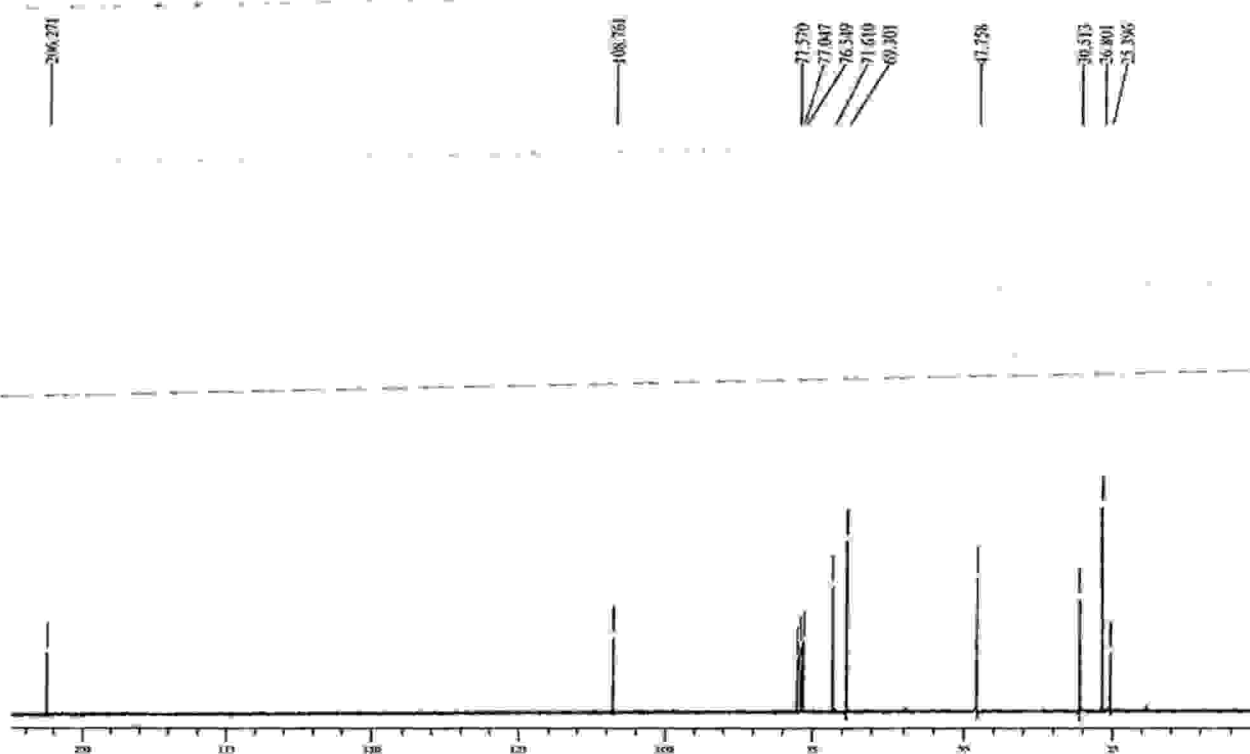


Figura 10



6/12

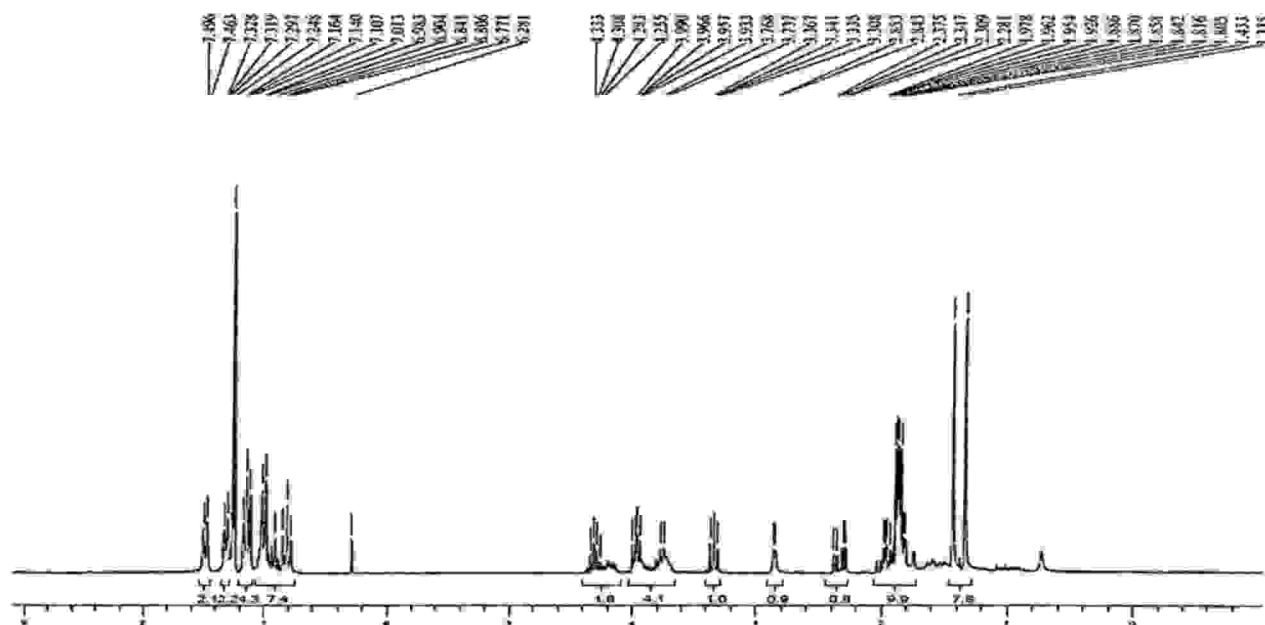


Figura 11

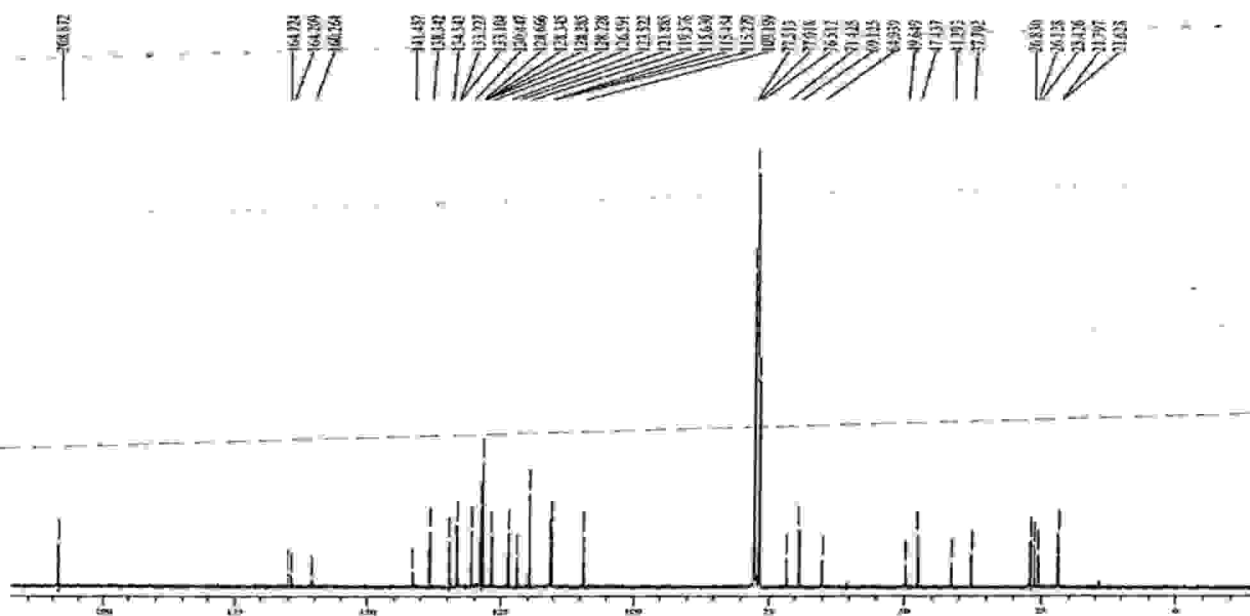
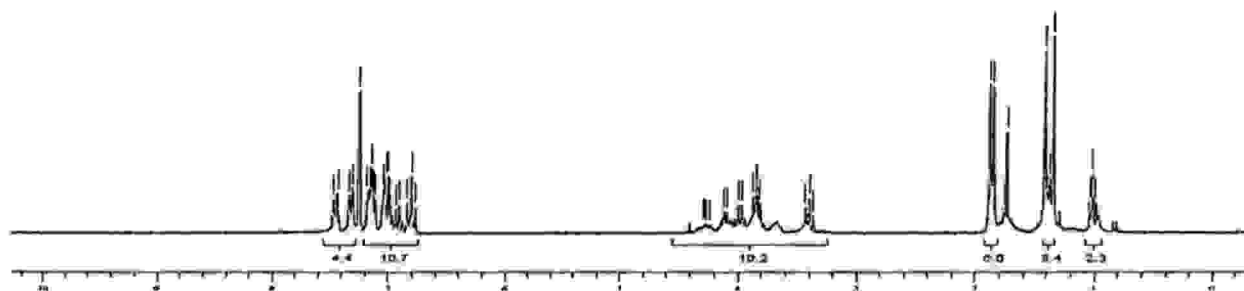


Figura 12



Year	Publications
1984	164
1985	163
1986	161
1987	161
1988	141
1989	139
1990	135
1991	133
1992	133
1993	130
1994	128
1995	128
1996	128
1997	128
1998	128
1999	127
2000	127
2001	127
2002	126
2003	126
2004	123
2005	123
2006	122
2007	119
2008	116
2009	115
2010	115
2011	109
2012	73
2013	70
2014	68
2015	69
2016	42
2017	41
2018	40
2019	39
2020	28
2021	28
2022	25
2023	22
2024	21

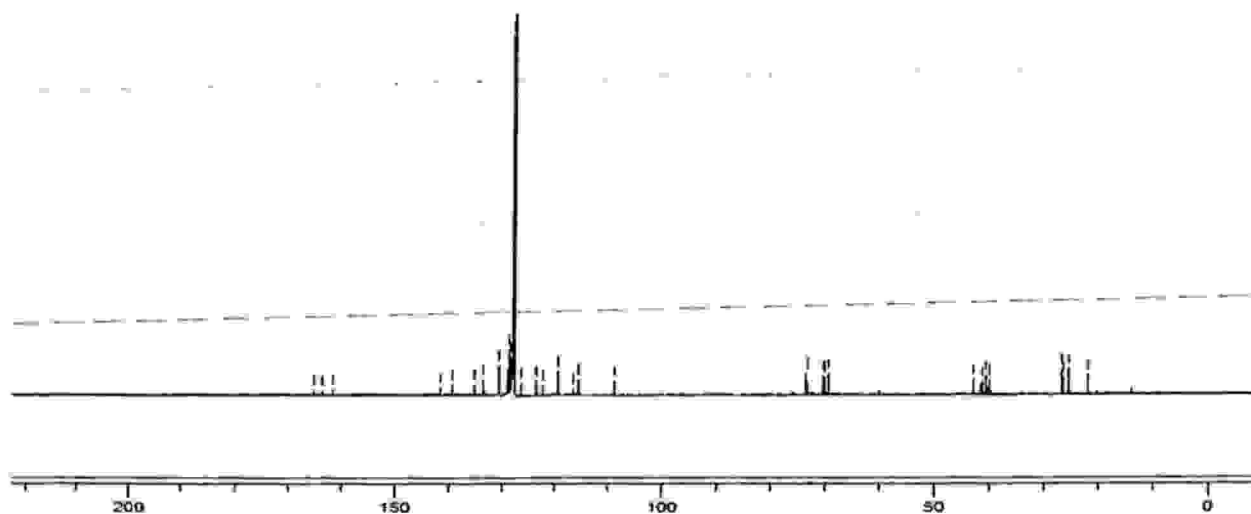


Figura 14

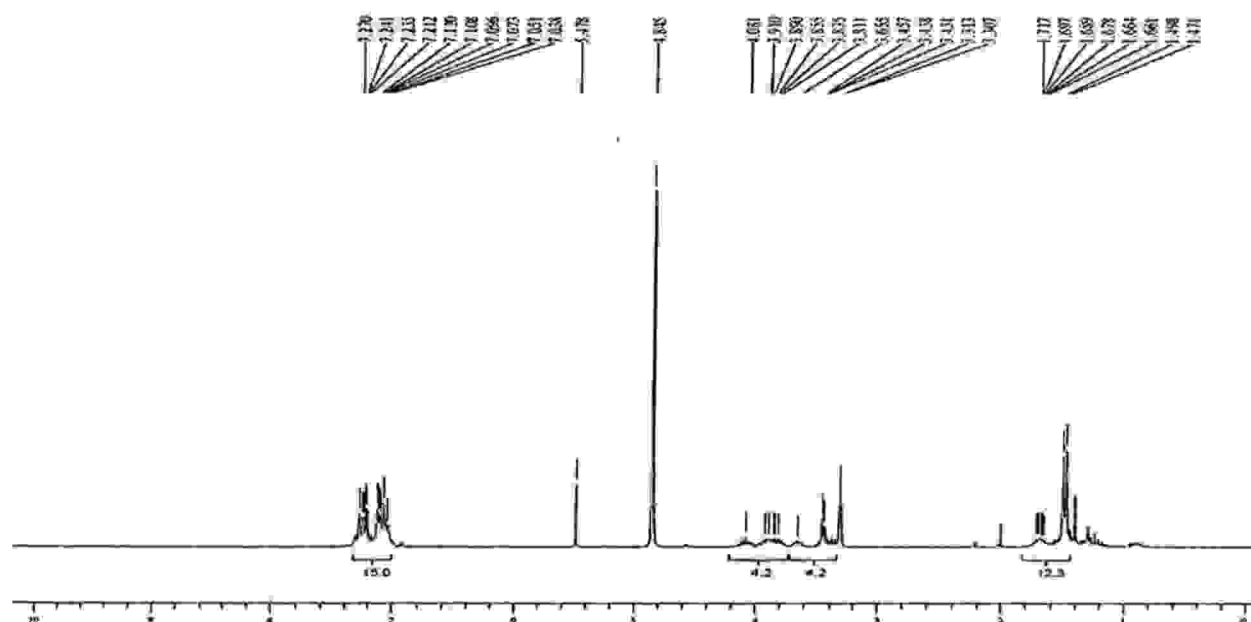


Figura 15

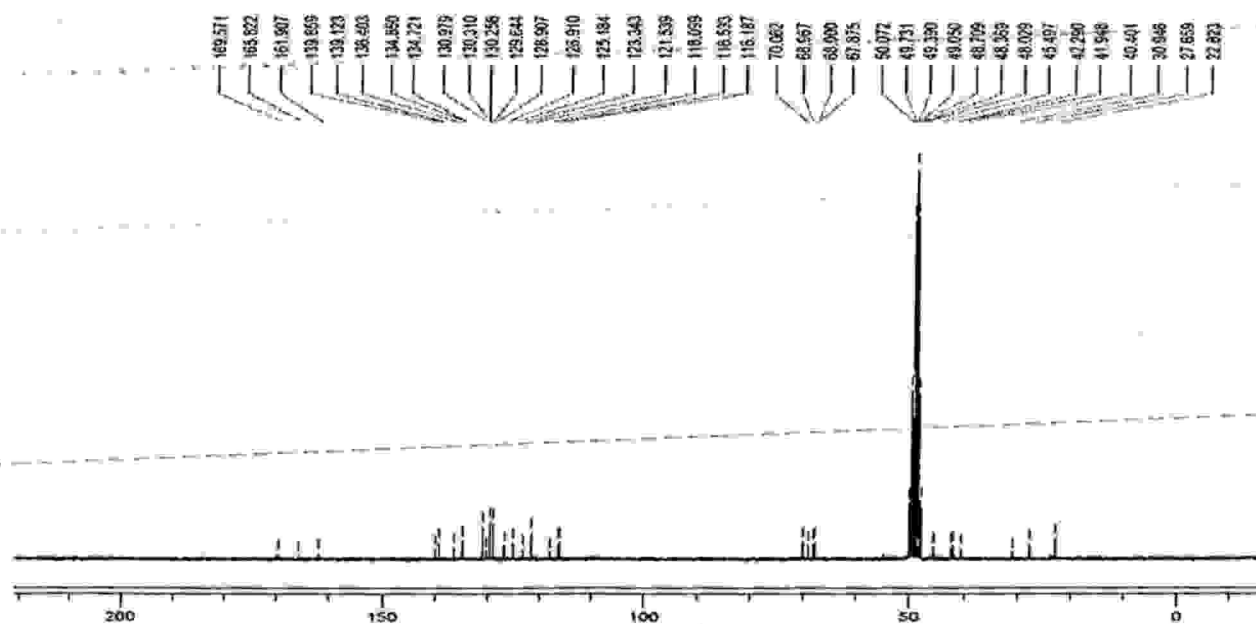


Figura 16

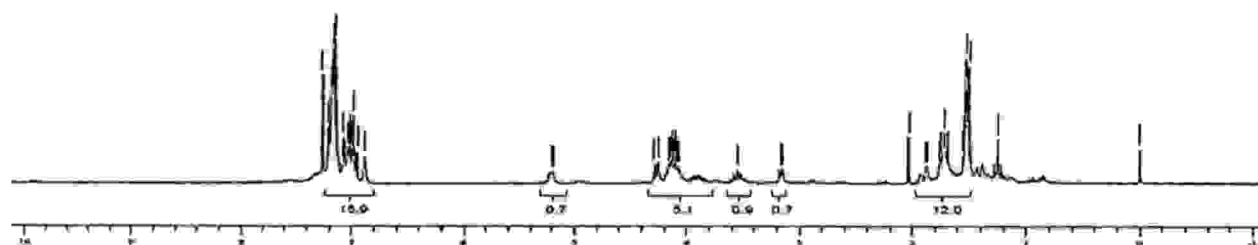
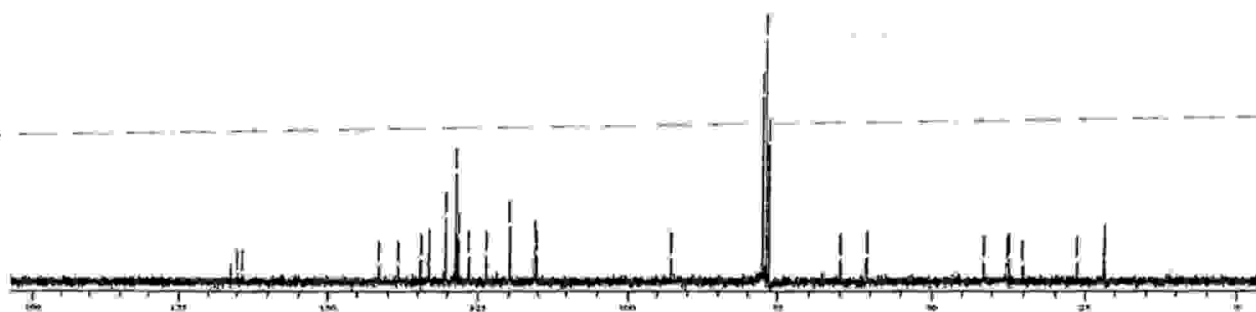
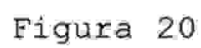
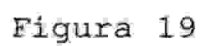
[illegible]

Figura 18



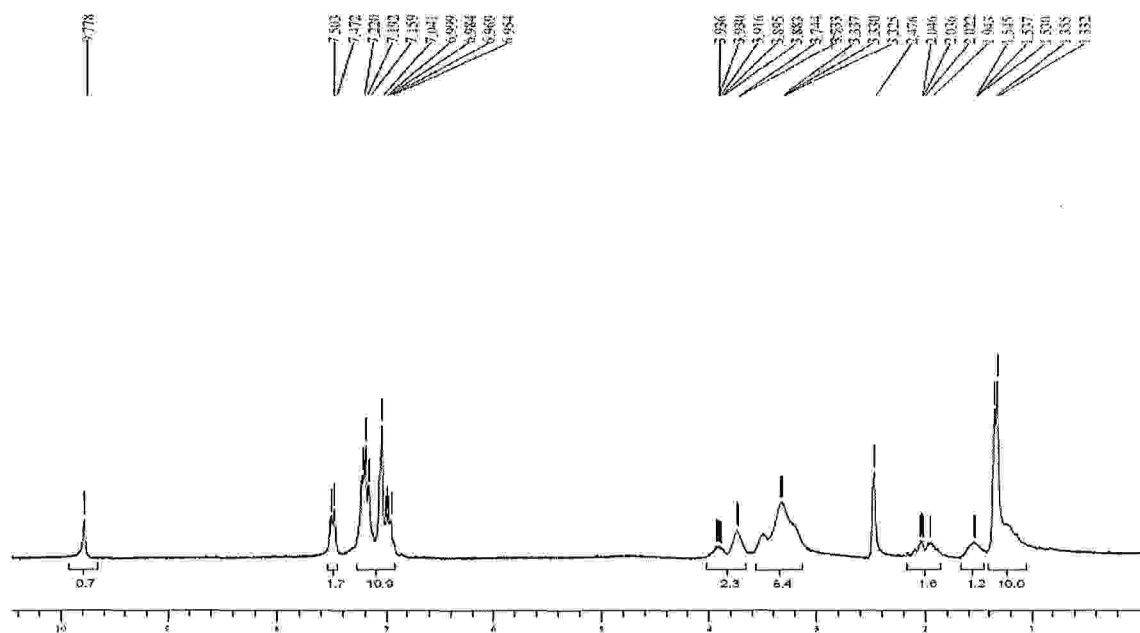


Figura 21

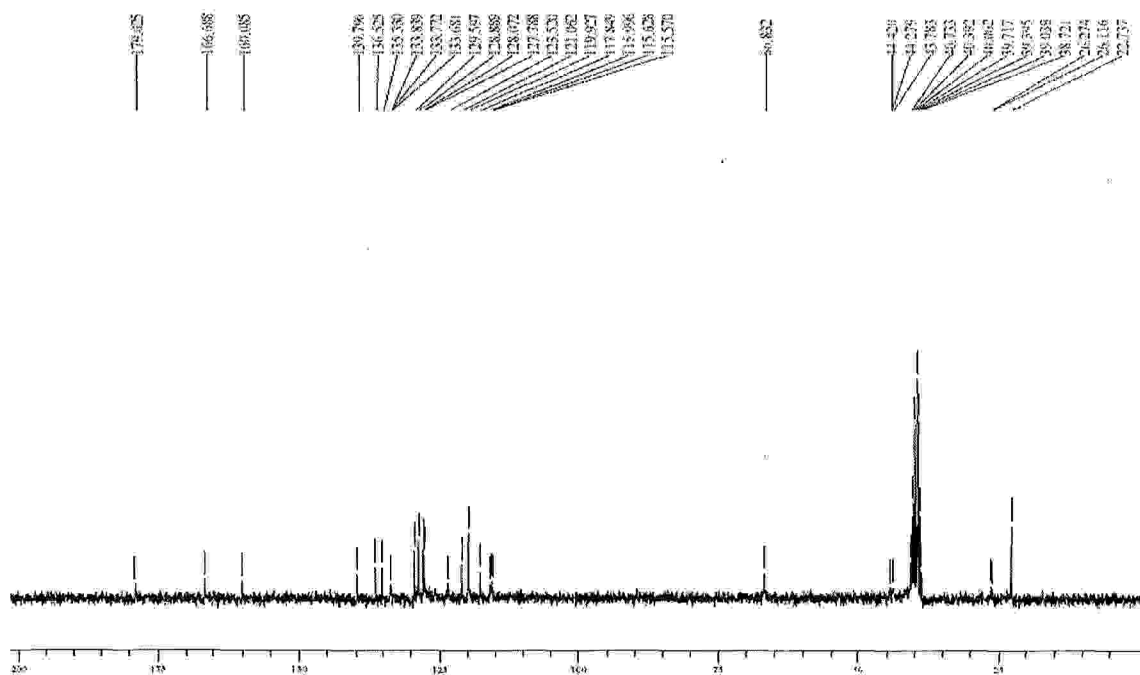


Figura 22

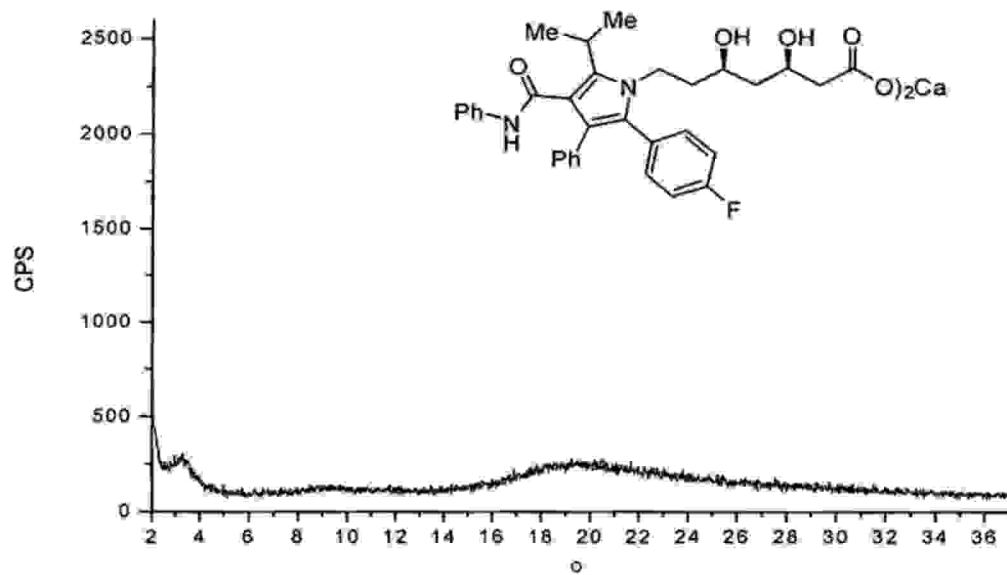


Figura 23