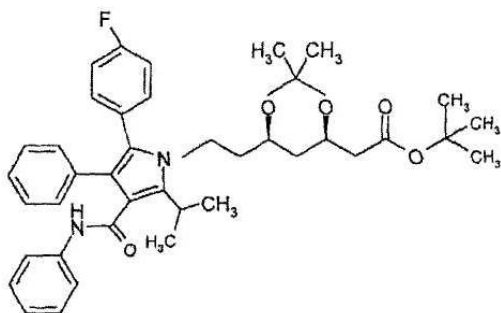


Винахід відноситься до нових поліморфних форм трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти і способу їхнього одержання.

Зокрема, винахід відноситься до нових кристалічних форм I і II трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти і способу їхнього одержання.

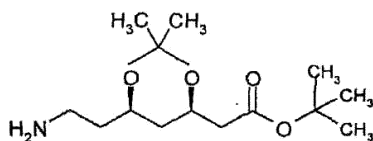
Трет-бутиловий ефір (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти формули



(I)

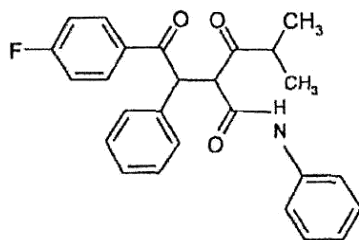
є відомою корисною фармацевтичною проміжною сполукою, яка використовується для одержання ГМГ-КоА [інгібітору редуктази гідроксиметилглютарилкоензіму напівкальцієвої солі (3R,5R)-3,5-дигідрокси-[3-феніл-4-(феніламіно)карбоніл]-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-1H-піррол-1-іл-етилгептанової кислоти], що має МНН (міжнародну непатентовану назву) аторвастатин.

Трет-бутиловий ефір (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти формули I описаний у патенті EP-B 330172. Відповідно до даного патенту трет-бутиловий ефір (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти формули I одержують взаємодією (4R-цис)-1,1-диметилетил-6-(2-аміноетил)-2,2-диметил-1,3-діоксан-4-ацетата формули



(II)

з 2-[1-феніл-2-(4-фторфеніл)-2-оксоетил]-4-метил-N-метил-N-феніл-3-оксопентанамідом формули



(III)

у суміші гептану і толуолу 9:1, при кипінні протягом 24 годин, охолодженням реакційної маси, додаванням пропанолу-2 і відділенням продукту, що випав, фільтрацією. У роботі відсутні дані про точку плавлення продукту, також не згадується про його кристалічну форму.

Відповідно до патенту US 5103024 реакцію проводять в умовах, описаних у патенті EP-B 330172, за винятком того, що використовують суміш толуолу і гептану 9:1; далі реакційну масу нагрівають при кипінні протягом 24 годин, охолоджують, додають пропанол-2 і відокремлюють сполуку формули I, що випала, фільтрацією. Дані про точку плавлення і кристалічну форму продукту відсутні.

У патенті US 5155251 розкритий робочий приклад патенту EP-B 330172. Дане посилання не містить відомості про точку плавлення і кристалічну форму сполуки формули I.

Відповідно до статті в [журналі Tetrahedron Letters, Vol. 33, Nr. 17, 2283-2284 (1992)] реакцію між сполуками формули II і III проводять у суміші толуолу, гептану і тетрагідрофурану, 1:4:1, у присутності півалової кислоти в якості каталізатора. Виділення продукту з реакційної маси не описано, також не

розкрито, чи утворюється сполука формули I у кристалічному вигляді.

Останнім часом з'явилася нагальна потреба в чистих і морфологічно однорідних продуктах. Для технологічних процесів усе більш і більш потрібні продукти, що виявляють постійні, стабільні й ідентичні властивості при сушінні і фільтрації. У силу економічних причин існує необхідність у морфологічно однорідних продуктах, що можуть бути отримані способами, легко здійсненими в промисловому масштабі, придатними для масштабування і які дозволяють одержати продукт стійко ідентичної кристалічної форми.

Відомо, що при фільтрації і сушінні аморфних речовин виникають труднощі, при масштабуванні процесу виробництва доводиться зіштовхуватися зі значними складнощами, та й стабільність продукту також є недостатньою.

Метою винаходу є створення нових кристалічних форм трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти, які б легко фільтрувалися і сушилися, були стабільними протягом тривалого часу і добре зберігалися.

Дана мета вирішується за допомогою даного винаходу.

Винахід заснований на тому, що трет-бутиловий ефір (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти формули I може бути отриманий у вигляді двох морфологічно однорідних поліморфних кристалічних форм, що задовольняють викладеним вище вимогам.

Зазначені нові морфологічно однорідні поліморфні форми позначені в описі винаходу до патенту й у формулі винаходу як поліморфи I і II.

Відповідно до одного аспекту даного винаходу, отримана кристалічна форма I трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти, що характеризується тим, що має порошкову рентгенограму, представлену в Таблиці 1 і на Фіг.1, отриману за допомогою Cu_α -випромінювання:

Таблиця 1

Положення дифракційних смуг і відносна інтенсивність (>10% поліморфної форми I)

№ піка	2 Θ [град]	d (hkl) [Å]	I (абс.) [cts]	I (віднос.) [%]
1	9,85	8,9800	6701	100,00
2	11,20	7,8983	996	14,86
3	13,14	6,7401	771	11,51
4	15,89	5,5793	1043	15,56
5	17,76	4,9940	2565	38,28
6	18,29	4,8508	2710	40,44
7	18,69	4,7483	2152	32,11
8	19,17	4,6300	3325	49,62
9	19,66	4,5155	983	14,67
10	20,24	4,3865	10064	15,88
11	21,10	4,2107	671	10,01
12	21,49	4,1351	1362	20,33
13	22,05	4,0310	889	13,27
14	22,90	3,8836	863	12,88
15	26,41	3,3749	681	10,16
16	26,95	3,3080	597	8,91
17	27,89	3,1995	612	9,13

Порошкова рентгенограма нової кристалічної поліморфної форми I отримана в наступних умовах:

Устаткування: порошковий дифрактометр марки PHILIPS-XPERT PW 3710.

Випромінювання: Cu_α (λ : 1,54190Å).

Монохроматор: графітовий.

Напруга порушення: 40кв.

Анодний струм: 30МА.

Стандартна речовина порівняння: SRM 675.

Слюдяний порошок (синтетичний фторграфіт), сірий. №: 981307.

Вимір безперервний: $\Theta/2\Theta$ пробіг: $4,5^{\text{про}^\circ}$ - $35,00^{\text{про}^\circ}$ 2Θ .

Величина кроку: $0,04^\circ$

Зразок: поверхня рівна, ширина 0,5мм, у кварцовому утримувачі зразка, вимір і збереження здійснювали при кімнатній температурі.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, представлений спосіб одержання кристалічної форми I трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти, що включає

а) розчинення аморфного трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти в полярному протонному чи біполярному апротонному розчиннику, або розчиннику ефірного типу при нагріванні з наступною кристалізацією і виділенням кристалічної форми I трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти; чи

б) розчинення кристалічної форми II трет-бутилового ефіру (4R-цис-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти в полярному протонному чи біполярному апротонному розчиннику, або розчиннику ефірного типу при нагріванні з наступною кристалізацією і виділенням кристалічної форми I трет-бутилового ефіру (4R-цис-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти; чи

с) суспендування аморфної чи кристалічної форми II трет-бутилового ефіру (4R-цис-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти в полярному протонному чи біполярному апротонному розчиннику, або розчиннику ефірного типу протягом 1-120 годин з наступним виділенням кристалічної форми I трет-бутилового ефіру (4R-цис-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти.

У якості полярного протонного розчинника може бути використаний нижчий спирт (кращі метанол, етанол, пропанол-2), вода чи суміш зазначених розчинників. Більш переважно в якості полярного протонного розчинника використовувати етанол, пропанол-2, воду чи суміш пропанолу-2 і води.

У якості біполярного апротонного розчинника можуть бути використані ацетон, ацетонітрил, етилацетат, диметилформамід, диметилсульфоксид чи триамід гексаметилфосфорної кислоти. Переважно використовувати ацетонітрил.

Як розчинник ефірного типу переважно може бути використаний ацетонітрил.

Точні реакційні умови для одержання кристалічної форми I трет-бутилового ефіру (4R-цис-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти можуть бути встановлені експериментально.

При виконанні способів а) і б) аморфну чи кристалічну форму II трет-бутилового ефіру (4R-цис-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти розчиняють у полярному протонному чи біполярному апротонному розчиннику, або розчиннику ефірного типу при кип'ятінні, розчин витримують при зазначеній температурі протягом декількох хвилин, потім охолоджують до кімнатної температури і залишають на кристалізацію. Кристали відокремлюють фільтруванням або центрифугуванням.

При виконанні способу с) аморфну чи кристалічну форму II трет-бутилового ефіру (4R-цис-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти суспендують у полярному протонному чи біполярному апротонному розчиннику, або розчиннику ефірного типу протягом 1-120 годин, після чого кристалічну форму I трет-бутилового ефіру (4R-цис-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти, що впала в осад, відокремлюють фільтрацією або центрифугуванням. Тривалість суспендування залежить від використаного розчинника і може бути встановлена експериментально.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, отримана кристалічна форма II трет-бутилового ефіру (4R-цис-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти, що характеризується тим, що має порошкову рентгенограму, представлену в Таблиці 2 і на Фіг.2, отриману за допомогою Cu_α -випромінювання:

Таблиця 2

Положення дифракційних смуг і відносна інтенсивність (>10% поліморфної форми II)

№ піка	2 θ [град]	d (hkl) [Å]	I (абс.) [cts]	I (віднос.) [%]
1	6,45	13,7061	463	18,54
2	6,94	12,7356	1639	65,64
3	11,43	7,7393	1331	53,30
4	12,21	7,2491	1039	41,61
5	12,53	7,0652	866	34,68
6	13,17	6,7223	1247	49,94
7	14,29	6,1983	2497	100,00
8	15,05	5,8866	998	39,97
9	16,45	5,3873	625	25,03
10	17,50	5,0665	1837	73,57
11	17,85	4,9690	2325	93,11
12	18,65	4,7584	1685	67,48
13	19,03	4,6626	1105	44,25
14	19,97	4,4468	1367	54,75
15	20,16	4,4055	1457	58,35
16	20,90	4,2495	946	37,89
17	21,36	4,1606	1616	64,72
18	21,99	4,0426	1169	46,82
19	22,24	3,9972	1486	59,51
20	22,74	3,9111	1471	58,91
21	23,80	3,7391	279	11,17
22	24,37	3,6526	422	16,90
23	24,69	3,6060	323	12,94

24	25,35	3,5141	628	25,15
25	25,71	3,4648	635	25,43
26	26,41	3,3750	332	13,30
27	27,73	3,2172	483	19,34
28	28,05	3,1812	395	15,82
29	28,64	3,1173	449	17,98
30	29,33	3,0452	409	16,38
31	29,77	3,0010	400	16,02
32	30,48	2,9330	249	9,97

Порошкова рентгенограма нової кристалічної форми II отримана в умовах, описаних для кристалічної форми I.

Згідно з ще одним аспектом винаходу, представлений спосіб одержання кристалічної форми II трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти, що включає

а) розчинення аморфного трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-фетл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти в неполярному розчиннику при нагріванні з наступною кристалізацією і виділенням кристалічної форми II трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти; або

б) розчинення кристалічної форми I трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти в неполярному розчиннику при нагріванні з наступною кристалізацією і виділенням кристалічної форми II трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти; або

с) взаємодія (4R-цис)-1,1-диметилетил-6-(2-аміноетил)-2,2-диметил-1,3-діоксан-4-ацетата формули II з 2-[1-феніл-2-(4-фторфеніл)-2-оксоетил]-4-метил-N-метил-N-феніл-3-оксопентанамідом формули III у суміші толуолу, гептану і тетрагідрофурану, 1:4:1, у присутності півалої кислоти в якості каталізатора, додавання до реакційної суміші наприкінці реакції діізопропілового ефіру з наступним виділенням кристалічної форми II трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти.

Способи а) і б) можна проводити в умовах, описаних для одержання кристалічної форми I трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти. Як неполярний розчинник переважно використовувати циклогексан, гептан, гексан, толуол чи їхню суміш. Для збереження неполярності інертний розчинник додатково може містити невелику кількість розчинника ефірного типу (наприклад, діізопропілового чи ефіру тетрагідрофурану).

Точні реакційні умови для одержання кристалічної форми II трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти визначають експериментально.

Відповідно до способу с) до реакційної суміші, отриманої в результаті взаємодії сполук формул II і III, яка проводиться в суміші толуолу, гептану і тетрагідрофурану, 1:4:1, у присутності півалої кислоти в якості каталізатора, по завершенні реакції додають діізопропіловий ефір, після чого виділяють кристалічну форму II трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти.

З вищевикладеного видно, що поліморфні форми I і II можна перетворювати одну в іншу.

Даний винахід дає можливість одержання трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти, що має однорідну кристалічну структуру з високим ступенем чистоти.

Даний винахід має наступні переваги:

- отриманий продукт, який легко фільтрувати і сушити, і який має технологічно однорідні характеристики сушіння і фільтрації;
- процес перекристалізації і морфологічно однорідна кристалічна структура забезпечують одержання продукту високої чистоти;
- чистота, визначена методом ВЭЖХ, складає >99,5%;
- морфологічно однорідний продукт винаходу стабільний при збереженні протягом тривалого часу;
- не потрібно ніяких особливих умов збереження;
- спосіб винаходу може бути легко масштабований і підходить для виробництва в промисловому масштабі.

Додаткові деталі даного винаходу представлені в наступних Прикладах, що не обмежують обсяг охорони винаходу.

Приклад 1

Одержання кристалічної форми II трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти з трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-фетл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти, що містить кристалічну форму I.

У колбу з круглим дном ємністю 10мл, обладнану зворотним холодильником і термометром, завантажують 2г кристалічної форми I трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти і 5мл циклогексану. Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 хвилин, охолоджують до кімнатної температури і залишають на ніч. Суспензію фільтрують, продукт промивають і сушать при 35-40°C до постійної ваги. У такий спосіб одержують 1,87г цільового продукту. Т. пл. 128-130°C.

Одержання

У колбу з круглим дном ємністю 25мл, обладнану зворотним холодильником і термометром, завантажують 2г кристалічні форми II трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоіл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти і 5мл етанолу. Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 хвилин, охолоджують до кімнатної температури і залишають на ніч. Суспензію фільтрують, продукт промивають і сушать при 35-40°C до постійної ваги. У такий спосіб одержують 1,81г цільового продукту. Т. пл. 140-142°C.

Одержання

У колбу з круглим дном ємністю 10мл, обладнану зворотним холодильником і термометром, завантажують 2г аморфного трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти і 5мл ацетонітрилу. Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 хвилин, охолоджують до кімнатної температури і залишають на ніч. Суспензію фільтрують, продукт промивають і сушать при 35-40°C до постійної ваги. У такий спосіб одержують 1,84г цільового продукту. Т. пл. 140-142°C.

Одержання

У колбу з круглим дном ємністю 10мл, обладнану зворотним холодильником і термометром, завантажують 2г аморфного трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти і 3,5мл пропанолу-2. Суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 5 хвилин, охолоджують до кімнатної температури і залишають на ніч. Суспензію фільтрують, продукт промивають і сушать при 35-40°C до постійної ваги. У такий спосіб одержують 1,85г цільового продукту. Т. пл. 140-142°C.

Одержання

У колбу з круглим дном ємністю 100мл, обладнану зворотним холодильником і термометром, завантажують 2г аморфного трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти і 47мл діизопропілового ефіру. Суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 5 хвилин, охолоджують до кімнатної температури і залишають на ніч. Суспензію фільтрують, продукт промивають і сушать при 35-40°C до постійної ваги. У такий спосіб одержують 1,74г цільового продукту. Т. пл. 140-142°C.

Одержання

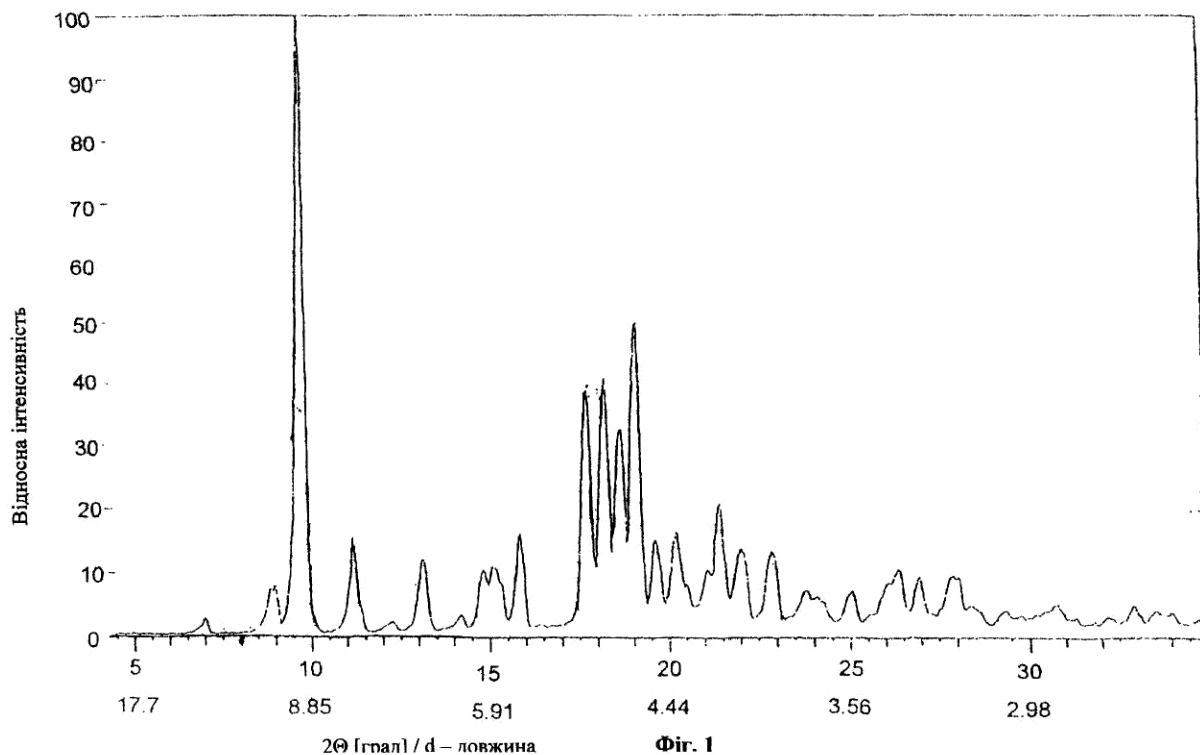
У колбу з круглим дном ємністю 250мл, обладнану зворотним холодильником і термометром, завантажують 2г аморфного трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти і 130мл суміші пропанолу-2 і води, 2:1. Реакційну масу кип'яють зі зворотним холодильником протягом 5 хвилин, охолоджують до кімнатної температури і залишають на ніч. Суспензію фільтрують, продукт промивають і сушать при 35-40°C до постійної ваги. У такий спосіб одержують 1,80г цільового продукту. Т. пл. 140-142°C.

Одержання

У колбу з круглим дном ємністю 50мл, обладнану зворотним холодильником і термометром, завантажують 2г аморфного трет-бутилового ефіру (4R-цис)-6-[2-[3-феніл-4-фенілкарбамоїл-2-(4-фторфеніл)-5-(1-метилетил)-піррол-1-іл]етил]-2,2-диметил-[1,3]діоксан-4-іл-оцтової кислоти і 19мл суміші пропанолу-2 і води, 4:1. Реакційну масу кип'яють зі зворотним холодильником протягом 5 хвилин, охолоджують до кімнатної температури і залишають на ніч. Суспензію фільтрують, продукт промивають і сушать при 35-40°C до постійної ваги. У такий спосіб одержують 1,86г цільового продукту. Т.пл. 140-142°C.

Порошкова рентгенограма поліморфної форми I

Реєстр. № Зразок Ідент.: Дата: Дов-на хвилі Трубка кВ мА Шаг Діапазон Макс.І
 ATOR071A аторвастатин ава ЕТО 10-19-20001.54190 Cu 40 30 0,04 4,5-34,9 6701



Порошкова рентгенограма поліморфної форми II

Реєстр. № зразок Ідент.: Дата: Дов-на хвилі Трубка кВ мА Шаг Діапазон Макс.І
 ATOR071A аторвастатин ава ЕТО 10-19-20001.54190 Cu 40 30 0,04 4,5-34,9 6701

