

**FORMULARIO UNICO DE OPOSICION
2000-12**

1	OPOSICION A: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Diseño Industrial ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados ☐ Marcas de Productos o Servicios ☐ Marca Colectiva ☐ Marca de Certificación ☐ Lema Comercial						
2	Número del expediente: 01.011.529 Solicitante: ASTRAZENECA UK LIMITED SHIONOGI & Co LTD. Apoderado: Ramiro Castro Duque SOLICITUD PUBLICADA Titulo de la nueva creación o denominación del signo: " DERIVADOS DE PIRIMIDINA" Gaceta: 528 de 30/05/03, Página 495 Numero de Publicación 213						
3	OPOSICION PRESENTADA POR: <table><tr><td>OPOSITOR</td><td>Nombre: Laboratorio Franco Colombiano Lafrancoi S.A. Dirección: Carrera 1 No 46-84 Teléfono: (092) 449.30.51 Fax: (092) 449.30.58 Domicilio: Cali - Valle</td><td>IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 890.301.463-8</td></tr><tr><td>REPRESENTANTE O APODERADO</td><td>Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205 Teléfono: 621.26.31 E-mail: reyes_abogados@cable.net.co Fax: 621.25.42 Domicilio: Bogotá, D.C.</td><td>IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79'152.473 de Usaquéen TP 44655</td></tr></table>	OPOSITOR	Nombre: Laboratorio Franco Colombiano Lafrancoi S.A. Dirección: Carrera 1 No 46-84 Teléfono: (092) 449.30.51 Fax: (092) 449.30.58 Domicilio: Cali - Valle	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 890.301.463-8	REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205 Teléfono: 621.26.31 E-mail: reyes_abogados@cable.net.co Fax: 621.25.42 Domicilio: Bogotá, D.C.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79'152.473 de Usaquéen TP 44655
OPOSITOR	Nombre: Laboratorio Franco Colombiano Lafrancoi S.A. Dirección: Carrera 1 No 46-84 Teléfono: (092) 449.30.51 Fax: (092) 449.30.58 Domicilio: Cali - Valle	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 890.301.463-8					
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205 Teléfono: 621.26.31 E-mail: reyes_abogados@cable.net.co Fax: 621.25.42 Domicilio: Bogotá, D.C.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79'152.473 de Usaquéen TP 44655					
4	FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION: Causal: Incumplimiento de los requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los Arts. 14 (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial), 15 (productos y procedimientos no considerados como invenciones) y 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia). Justificación: Las sales cristalinas y su uso en la obtención de la sal cálcica amorfa del compuesto (E) -7- [4- (4-fluorofenil) -6- isopropil-2 [metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3, 5-dihidroxihept -6-ácido enoico, revelados en la solicitud colombiana 01.011.529, carecen de nivel inventivo, ya que en la aplicación de patente europea No 521.471 se revelaba la obtención de dicha sal cálcica a partir de la sal sódica cristalina del compuesto mencionado anteriormente. De igual manera, las formas de presentación de sustancias conocidas, como lo son las sales reivindicadas, no son patentables. La caracterización de las sales cristalinas reivindicadas mediante un patrón de difracción en polvo de rayos X, no puede entenderse como novedosa e inventiva, pues se trata de un proceso de identificación, no de creación, rutinario para los profesionales químicos.						

105
107

5

Comprobante de pago No. 03 61 632 (Oposición) Fecha Agosto 29-2003
05 (Prórroga) Fecha Agosto 29-2003
03 61 633

6 Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso
- ☒ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas
- ☒ Copia de la oposición para el traslado al solicitante.

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA: 

109/
108

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 01-011-529

TÍTULO SOLICITADO: "DERIVADOS DE PIRIMIDINA".

PUBLICACIÓN: Gaceta 528 de 30-05-2003, número de publicación 213

**SOLICITANTE: Astra Zeneca UK Limited
Shionogi & Co. Ltd**

APODERADO: Ramiro Castro Duque

TRÁMITE: Presentación de Oposición

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **LAFRANCOL S.A.**, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICIÓN

Sírvase negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 01-011-529, por no cumplir con lo dispuesto por los artículos 14, 15 y 18 de la Decisión 486 de 2000, con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **LAFRANCOL S.A.** legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a nuestro juicio carecen de nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales. De igual manera mi cliente está interesado, por su misma condición de industria farmacéutica, en

evitar la concesión de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo para la libre competencia.

III. FUNDAMENTO DE LA OPOSICIÓN

La solicitud en curso reivindica sales cristalinas del compuesto (E) -7- [4- (4-fluorofenil) -6- isopropil-2 [metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3, 5-dihidroxihept -6-ácido enóico, caracterizadas por sus respectivos patrones de difracción en polvo de rayos X. De igual manera, busca proteger una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina en mezcla íntima con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, un proceso para la fabricación de una sal cristalina, y el uso de la sal de metilamonio en la preparación de la sal de calcio amorfa y en la fabricación de un medicamento.

3.1. LAS SALES CRISTALINAS DEL COMPUESTO (E) -7- [4- (4-FLUOROFENIL) -6- ISOPROPIL-2 [METIL (METILSULFONIL) AMINO] PIRIMIDIN-5-IL] - (3R,5S) -3, 5-DIHIDROXIHEPT -6-ÁCIDO ENOICO, CARECEN DE NIVEL INVENTIVO.

Sea lo primero anotar que el principio activo conocido por el nombre genérico de ROSUVASTATINA, incluyendo la forma amorfa de la sal cálcica, la sal sódica en forma de cristales, ciertos procesos de obtención, al igual que su utilidad y empleo como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, han sido revelados al menos desde la publicación de la aplicación europea EP 521.471 en 07-01-1993, esto es, hace más de diez (10) años. Además, la simple lectura de la reivindicación 1 de la publicación EP 0521471 B1, muestra que en ella no sólo se revela el compuesto (E) -7- [4- (4-fluorofenil) -6- isopropil-2 [metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il] - (3R,5S) -3, 5-dihidroxihept -6-ácido enoico, SINO SUS SALES NO-TÓXICAS, FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES. La generalidad de esta reivindicación permite concluir que las sales cristalinas que ahora se pretenden, en tanto son sales no-tóxicas farmacéuticamente aceptables- ya habían sido reveladas implícitamente en los documentos reseñados, razón por la cual su conocimiento afectaría la novedad de la solicitud en curso.

Pese a lo anterior, si en gracia de discusión se estuviera frente a una ausencia de revelación textual de las sales que específicamente se reivindican, y si esta circunstancia formal permitiera hablar de Novedad en el sentido material de la palabra, es necesario determinar si la eventual y pretendida ausencia de

revelaciones explícitas y textuales transmite a la solicitud el indispensable requisito de Nivel Inventivo.

Para el efecto es necesario recordar que la materia reivindicada en la presente solicitud consiste en las sales cristalinas del compuesto (E) -7- [4- (4-fluorofenil) -6- isopropil-2 [metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il] - (3R,5S) -3, 5-dihidroxihept-6-ácido enoico, donde la sal es una sal de amonio, metilamonio, etilamonio, dietilamonio, tris(hidroximetil) amonio, bencilamonio, 4-metoxibencilamonio, litio o magnesio.

En este punto es necesario reiterar que las publicaciones europeas EP 0521471 A1 y B1, invocando en ambos casos prioridad JP 18801591 del 01-07-1991, además de revelar la sustancia ROSUVASTATINA *per se* y en las formas de presentación antes anotadas, permiten, de su simple lectura, determinar que la materia revelada, en tanto se trata esencialmente de una forma amorfa de la sal cálcica del compuesto mencionado, podría presentar las dificultades de formulación propias de las sales amorfas, en especial frente al deseo de introducir procesos de purificación, orientados a hacer la sustancia menos higroscópica, más estable y más soluble. Una persona medianamente versada en la materia, conociendo las sustancias en cuestión desde hace más de diez (10) años, y deduciendo en consecuencia las eventuales dificultades en materia de purificación – y formulación-, necesariamente iniciaría actividades experimentales orientadas a solucionar los problemas en cuestión.

¿Cómo se solucionan tales problemas? ¿Acaso mediante procesos inventivos directamente orientados a lograr una u otra manifestación cristalina, previamente determinada por el investigador, o será mejor a través de métodos habituales y rutinarios, asistidos por sistemas modernos pero accesibles de purificación y caracterización de sustancias químicas? Como se verá, el caso es el segundo.

Sabe de sobra el Despacho que los procedimientos de purificación mediante cristalización son, además de habituales en el proceso de preformulación de cualquier fármaco, rutinarios para cualquier persona que se desempeñe en la industria farmacéutica, máxime si tiene a su alcance equipos, laboratorios y programas de ordenador idóneos para realizar los experimentos respectivos.

Es claro, en primer lugar, que una vez conocido el hábito cristalino de una sustancia, es tarea fácil reportar, mediante la aplicación de métodos analíticos comunes, un gran número de variaciones morfológicas de dicho hábito, sin que su

caracterización implique modificaciones en la disposición geométrica esencial del cristal, ni alteración de las propiedades químicas del mismo.

De igual manera, es un hecho notorio que existen numerosos ejemplos conocidos de sustancias químicas, tanto inorgánicas como orgánicas que son capaces de presentarse al estado sólido bajo distintas formas cristalinas o amorfas¹.

En este sentido me permito llamar la atención a algunos apartes de la decisión adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio frente a un caso de polimorfismo, contenida en la resolución N° 059 del 14 de enero de 2003, por la cual se negó patente de invención a la solicitud 96037513 "Forma III cristalina de la sal de calcio de atorvastatina". En esta decisión se sostiene que "evidentemente el polimorfismo corresponde a variados modos de agregación de las moléculas en diferentes configuraciones de ordenamiento en redes cristalinas o alternativamente sin orden alguno (sólidos amorfos), modos de agregación que se dan según las condiciones en las que se encuentre, siendo este hecho extrapolable a otros estados de la misma materia más simples, como son por ejemplo el líquido y el gaseoso, los cuales se presentan bajo diferentes condiciones de temperatura y/o presión, estados que debido a su grado de agregación molecular presentan, tal como los polimorfos, diferentes propiedades siendo siempre la misma sustancia." (Subrayado y negrilla fuera del texto). Continúa la Resolución citada diciendo que "se debe reconocer plenamente el hecho de que en la obtención de polimorfos son las condiciones las que determinan su formación; es evidente que la configuración cristalina que adopte una sustancia, depende únicamente de su propia naturaleza fisicoquímica y termodinámica que dirigirá su respuesta frente al ambiente y posterior configuración cristalina, por lo tanto, es la propia molécula la que determina su forma de cristalización en respuesta al ambiente." (Negrilla y subrayado fuera del texto). En consecuencia, las distintas sales cristalinas del compuesto (E) -7- [4- (4-fluorofenil) -6- isopropil-2 [metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il] - (3R,5S) -3, 5-dihidroxihept -6-ácido enoico que se pretenden patentar mediante la solicitud en curso, corresponde a una **FORMA DE PRESENTACIÓN INHERENTE A LA MOLÉCULA, DERIVADA DEL AMBIENTE AL QUE SE EXPUSO.**

EN CONCLUSIÓN, CONSIDERAMOS QUE LAS FORMAS DE PRESENTACIÓN DE SUSTANCIAS CONOCIDAS, COMO LO SON LAS SALES TANTAS VECES MENCIONADAS, ESTÁN EXCLUIDAS DE PLANO DE LA POSIBILIDAD DE OBTENER PATENTE, DE ACUERDO CON LAS NORMAS SUBREGIONALES APLICABLES.

¹ Farmacotecnia Teórica y Práctica Dr. José Helman, 1982. Tomo IV. p 1139

3.2. LA IDENTIFICACIÓN DE LAS SALES PRETENDIDAS POR SUS PATRONES DE DIFRACCIÓN DE RX NO CONSTITUYE INVENCIÓN ALGUNA.

En lo que se refiere a la caracterización hecha de las sales por el solicitante, en función de sus patrones de difracción de RX, cabe anotar que este método de identificación – que no de creación -, data de 1912² y permite a cualquier persona versada en la materia identificar y caracterizar diversas variaciones en la estructura cristalina de una molécula. Los resultados de un procedimiento de caracterización por difracción de Rx son una manifestación del comportamiento natural de una molécula, en función de las condiciones ambientales y demás variables a que esta sea sometida, incluyendo desde luego la orientación e intensidad de los rayos, sin que dichos resultados constituyan de manera alguna aporte inventivo de quien realiza el procedimiento de identificación³.

Por lo tanto, la metodología analítica para caracterizar una sustancia no es un proceso inventivo sino el reporte de un descubrimiento, pues proviene de herramientas tecnológicas conocidas y útiles en muchos otros campos de la ciencia, que están al alcance de la industria farmacéutica en el mundo.

De igual manera, cuando se obtienen valores de difracción de RX diferentes entre diversas sales, dicha diferencia no implica por sí misma la existencia de ventajas técnicas de una frente a la otra. Así las cosas, resulta claro que la caracterización por difracción de RX se limita a reportar un simple descubrimiento, categoría ajena a los "productos y procedimientos" que pueden ser objeto de patente a la luz de la normatividad andina.

En este sentido, cabe recordar nuevamente lo dicho por esa entidad en las Resoluciones No. 59 de 14 de enero de 2003 y en la No. 60 de la misma fecha, en donde ha reiterado que "(...) la difracción de rayos X, además de ser importante, ha llegado a ser absolutamente rutinaria para los profesionales químicos, tanto que el caso 50% de los artículos publicados en la revista *Química Inorgánica* incluyen por lo menos una estructura de este tipo (...) En la actualidad gracias a la automatización de procesos computacionales hay organizaciones de investigación que garantizan la determinación de una estructura que contenga un número

² Ver "Remington – The Science and Practice of Pharmacy", 20th Edition, Philadelphia, PA, USA, 2000, Páginas 172-178.

³ Confirma lo anterior lo dicho por Skoog, Holler y Mieman "For analytical diffraction studies, the crystalline sample is ground to a fine homogeneous powder in such a form the enormous number of small crystallites are oriented in every possible direction; this when a X-ray beam traverses the material, a significant number of the particles can be expected to be oriented in such ways as to fulfill the bragg condition for reflection from every possible interplanar spacing³". (Subrayado fuera de texto)

limitado de átomos, en una semana, a un costo que en términos de costos de investigación es relativamente bajo(...). Al ser la difracción de rayos X una labor "totalmente rutinaria", no puede por ningún motivo pensarse en que es un resultado del arduo trabajo del inventor, sino que consiste, por el contrario, en un simple proceso de identificación rutinario en la industria farmacéutica internacional.

3.3. ES INACEPTABLE PRETENDER EL PATENTAMIENTO DE LA SAL CÁLCICA AMORFA DE ROSUVASTATINA, COMPRENDIDA EN EL ESTADO DE LA TÉCNICA.

Por último, es importante resaltar que el objeto último de la presente solicitud de patente es proteger la forma cálcica amorfa del compuesto (E) -7- [4- (4-fluorofenil) -6- isopropil-2 [metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il] - (3R,5S) -3, 5-dihidroxihept -6-ácido enoico, cuando se obtiene a partir de una sal cristalina –en este caso de metilamonio- del compuesto (E) -7- [4- (4-fluorofenil) -6- isopropil-2 [metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il] - (3R,5S) -3, 5-dihidroxihept -6-ácido enoico. Esta pretensión carece por completo de novedad y de nivel inventivo, pues en la patente Europea EP 0521471, mencionada tantas veces, se revela la forma de obtención de la misma sal cálcica amorfa a partir de una sal cristalina –con la única diferencia de que en aquella se parte también de una sal cristalina, pero en este caso, sódica.

En conclusión, es obvio para una persona dedicada a la síntesis de compuestos, que un compuesto determinado llamado "compuesto final", (para el caso Rosuvastatina Cálcica Amorfa) pueda obtenerse el uso de diferentes materiales de partida, sin que una sustitución menor como la que se propone respecto de uno de sus iones, suponga modificaciones en el producto final obtenido, y aún en el proceso de síntesis, que lo hagan merecedor de privilegio de patente.

IV FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14 a 21 (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

En desarrollo de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de sesenta días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente.

7 110
114

VI PRUEBAS

Ruego que se tenga como tal, sin perjuicio de las que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, la siguiente:

5.1. Copia de la primera página y de las páginas 8 a 11 y 14 a 17 de la publicación EP 0 521471 A1.

VII. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

1. Certificado de existencia y representación legal de Lafranco S.A.
2. Poder para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. El mencionado en el acápite de pruebas.

VIII NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. Lafranco las recibirá en la secretaría de su Despacho o en su sede localizada la Carrera 1 No. 46-84 de la ciudad de Cali.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P.A. 44655 de C.S.J.

249831

PAGINA 01

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

REPUBLICA DE COLOMBIA

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE CALI

C E R T I F I C A :

NOMBRE:

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

AFILIADO

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL: CR. 1 No. 46 84

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CR. 1 No. 46 84

CIUDAD: CALI

MATRICULA NRO: 005233-04

Como Notario Veintiseis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. Colombia

26 MAY 2003

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

C E R T I F I C A :

NIT No. 890,301,463-8

C E R T I F I C A :

CONSTITUCION POR ESCRITURA NRO. 1434 DEL 29 DE
SEPTIEMBRE DEL AÑO 1958, NOTARIA CUARTA DE CALI
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE OCTUBRE DEL AÑO
1958 BAJO EL NRO. 18319 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA
SOCIEDAD DENOMINADA:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

C E R T I F I C A :

REFORMAS

ESCRITURA No.	FECHA	NOTARIA	FECHA	No. INS	LIBRO
1104	30-06-1959	04 CALI	07-07-1959	19467	
2309	26-12-1959	04 CALI	29-12-1959	20089	
1725	24-07-1962	04 CALI	26-07-1962	24528	
1824	31-07-1963	04 CALI	14-08-1963	26360	
2422	25-10-1963	04 CALI	28-10-1963	26717	

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05.49 0020534419

1720	16-09-1964 04 CALI	22-09-1964 28406
101	31-01-1966 04 CALI	01-02-1966 31039
552	21-03-1968 04 CALI	01-04-1968 35711
4964	12-12-1972 04 CALI	16-01-1973 02975 IX
1956	30-05-1973 04 CALI	13-06-1973 04337 IX
4964	12-12-1972 04 CALI	28-11-1973 05994 IX
5579	12-11-1973 04 CALI	28-11-1973 05995 IX
4406	30-09-1974 04 CALI	28-11-1974 10887 IX
192	03-02-1978 04 CALI	14-02-1978 25355 IX
3479	07-09-1979 04 CALI	19-09-1979 34204 IX
4274	12-12-1984 09 CALI	19-12-1984 73088 IX
1155	21-05-1985 07 CALI	03-06-1985 76917 IX
1553	20-06-1986 07 CALI	08-07-1986 85997 IX
1458	09-06-1987 07 CALI	24-12-1987 03508 IX
7222	14-12-1988 03 CALI	19-12-1988 13847 IX
4530	04-09-1989 03 CALI	07-09-1989 21508 IX
3865	02-08-1990 03 CALI	13-08-1990 31708 IX
8305	13-12-1995 03 CALI	23-01-1996 00557 IX
4559	16-11-1999 03 CALI	26-11-1999 07911 IX

C E R T I F I C A :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA Y SU DURACION ES HASTA EL 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2057

C E R T I F I C A :

OBJETO SOCIAL: SE OCUPA EN: A) FABRICACION, DISTRIBUCION Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUIMICOS, FARMACEUTICOS Y FISIOLOGICOS, REACTIVOS, ANTIBIOTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES DE PERFUMERIA Y AFINES. B) LA REPRESENTACION DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACION, IMPORTACION, DISTRIBUCION Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACION DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAICES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAICES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD, DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

C E R T I F I C A :

249831

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001. HORA: 15:15:05.49 0020534419

PAGINA 03

ccc 6787179

C E R T I F I C A :

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION: 1) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS; 2) JUNTA DIRECTIVA; 3) GERENCIA GENERAL. TAMBIEN TENDRA UN REVISOR FISCAL.

ADMINISTRACION: LA ADMINISTRACION INMEDIATA DE LA SOCIEDAD, SU REPRESENTACION LEGAL Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARAN A CARGO DE UN GERENTE, DESIGNADO POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS.

PARAGRAFO PRIMERO. SUPLENTES: EL GERENTE TENDRA TRES SUPLENTES, PRIMERO, SEGUNDO Y TERCERO QUE LO REEMPLAZARAN EN LOS CASOS DE FALTA TEMPORAL Y EN LAS ABSOLUTAS, MIENTRAS SE PROVEE EL CARGO.

PARAGRAFO SEGUNDO. FALTA ABSOLUTA: ENTIENDESE POR FALTA ABSOLUTA DEL GERENTE, SU MUERTE, SU RENUNCIA ACEPTADA, SU SEPARACION DEL PUESTO SIN LICENCIA Y POR MAS DE TREINTA (30) DIAS.

PARAGRAFO. EL TERCER SUPLENTE DEL GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL ESTARA LIMITADO EN SUS FUNCIONES A COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE. COLOMBIANA (\$700.000.000.00), CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y EN CUANTIA NO SUPERIOR A SETECIENTOS MILLONES DE PESOS MCTE COLOMBIANA (\$700.000.000.00), CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTIAS NECESARIOS.

FUNCIONES DEL GERENTE: A) ... B) EJECUTAR Y HACER CUMPLIR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZON SOCIAL. C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICIA, ADUANALES, POSTALES, ETC. G) LLEVAR A CABO LA GESTION COMERCIAL Y FINANCIERA. H) TENDRA LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCION ADMINISTRATIVA, LA COORDINACION Y LA SUPERVISION GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRA CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS. EN EL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, EL GERENTE PUEDE: 1. COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GENERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. 2. ENAJENAR A CUALQUIER TITULO Y COMPRAR BIENES MUEBLES, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE

249831

PAGINA 04

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

COMPRA Y VENTA EN GENERAL YA SEA CON LA NACION (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PUBLICOS), EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMIA MIXTA), EMPRESAS O SOCIEDADES CIVILES Y COMERCIALES CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA Y SU CUANTIA, CON AMPLIAS FACULTADES QUE EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS, Y GARANTIAS NECESARIAS. CONTRATAR PRESTAMOS CUALQUIERA QUE SEA SU CUANTIA, CELEBRAR EL CONTRATO COMERCIAL DE MUTUO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y COMPROMISOS RESPECTIVOS. HACER DEPOSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARES, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASI COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS, PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC.

C E R T I F I C A :

NOMBRAMIENTOS:

DOCUMENTO: ESCRITURA

NRO: 1553

FECHA: 1986/07/08

ORIGEN: NOTARIA SEPTIMA DE CALI

FECHA INSCRIPCION: 1986/07/08 NRO. 85997

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 81

FECHA: 1993/09/15

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1993/09/21 NRO. 70162

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 86

FECHA: 1995/12/27

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1996/02/26 NRO. 01691

LIBRO: 09

DOCUMENTO: ACTA

NRO: 91

FECHA: 1999/01/04

ORIGEN: ASAMBLEA EXTRAORDINARIA DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1999/01/07 NRO. 00099

LIBRO: 09

FUERON NOMBRADOS:

ESTHER VENTURA DE RENDON

C.C. 38,979,831

PRESIDENTE

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ

C.C. 17,125,100

GERENTE GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL

MAURICE M. VENTURA PAULY

249831

PAGINA 05

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

C E 119

VICEPRESIDENTE

ESTHER VENTURA DE RENDON

C.C. 38,979,831

PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE

ROBERTO M. VENTURA CRISPINO

C.C. 9,086,003

SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE

LEONARDO GASTON DE BERNAL MORALES

C.C. 19,396,975

TERCER SUPLENTE DEL GERENTE

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: ACTA

FECHA: 1993/03/30

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1993/09/14 NRO.: 69919

NRO.: 80

LIBRO.: 09

FUERON NOMBRADOS:

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

ARTURO VELEZ GIL

C.C. 2,429,792

ALVARO VISBAL NAVARRO

C.C. 7,425,050

SUPLENTE

DAVID VENTURA CRISPINO

C.C. 14,439,023

ALVARO VELEZ VICTORIA

C.C. 14,940,176

ROBERTO S. VENTURA PAULY

C.C. 16,697,614

MAURICE M. VENTURA PAULY

C.E. 119

DOCUMENTO: ACTA

FECHA: 1995/12/27

ORIGEN: ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

FECHA INSCRIPCION: 1996/02/26 NRO.: 01691

NRO.: 86

LIBRO.: 09

FUERON NOMBRADOS:

249831

PAGINA 06

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05.49 0020534419

ALFREDO LOPEZ Y CIA
REVISOR FISCAL

C E R T I F I C A :

DOCUMENTO: DCTO. PRIVADO NRO: S/N
FECHA: 1996/02/28
FECHA INSCRIPCION: 1996/03/06 NRO. 01965 LIBRO: 09

LA FIRMA ALFREDO LOPEZ Y CIA
NOMBRO A:

VIVIANA ESPINOSA ORTEGA
C.C. 31,939,154
REVISOR FISCAL PRINCIPAL

ALFREDO LOPEZ CAMPO
C.C. 8,241,912
REVISOR FISCAL SUPLENTE

C E R T I F I C A :

CAPITAL:	NRO. DE ACCIONES	VALOR NOMINAL
AUTORIZADO		
\$1,500,000,000.00	150,000,000	\$10.00
SUSCRITO		
\$903,756,830.00	90,375,683	\$10.00
PAGADO		
\$903,756,830.00	90,375,683	\$10.00

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO. 005234-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN LA:
CR. 1 No. 46-84
DE CALI
Y RENOVADO POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

249831

PAGINA 07

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

448
114

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO. 369809-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A
UBICADO EN LA:
CR. 1A No. 46-80
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

QUE A SU NOMBRE FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO
EL NRO. 369810-02 UN ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO DENOMINADO:
LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S A
UBICADO EN LA:
CR. 1 No. 46-32
DE CALI
Y RENOVO POR EL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

RENOVACION MATRICULA: QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE
SU MATRICULA MERCANTIL EL 31 DE MARZO DEL AÑO 2001.

C E R T I F I C A :

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O
PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO

LOS ACTOS DE REGISTRO QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES
DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION SIEMPRE Y CUANDO DENTRO
DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA
GUBERNATIVA.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION
IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO,
LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ
PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

*****CONTINUA*****

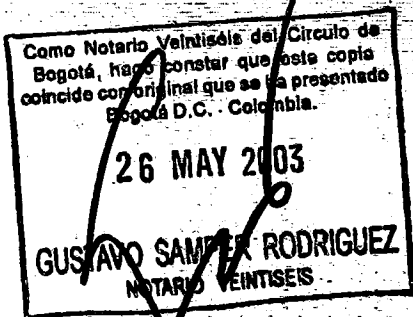
249831

PAGINA 08

FECHA: 15 DE NOVIEMBRE DE 2001 HORA: 15:15:05:49 0020534419

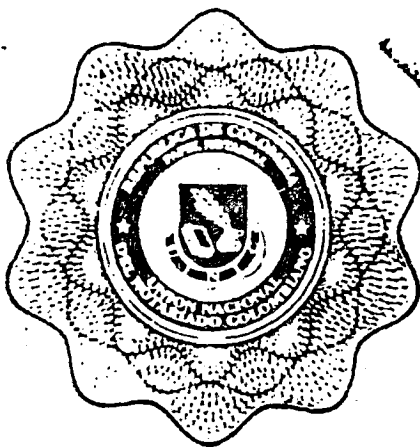
DADO EN CALI A LOS 15 DIAS DEL MES DE NOVIEMBRE
DEL AÑO 2001 HORA: 15:15:05:49

EL SECRETARIO



EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS



A650 B

AA 8567146

119 12
113

REPUBLICA DE COLOMBIA

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1 6 5 8

- - MIL SEISCIENTOS CINCUENTA Y OCHO - -

FECHA DE OTORGAMIENTO: CUATRO (4) DE

JULIO - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DOS (2002). -----

ACTO: -----

1.- PODER ESPECIAL.-----

OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A., con Nit. No. - - -

890.301.463-6 - - - - -

a favor de: JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, con C.C.No.

79.152.473 de Usaquén - Bogotá.-----

DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DE BOGOTA D.C.

EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL,

DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA,

ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ, - - - - -

NOTARIA TREINTA Y TRES (33) - - - - -

DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA QUE

SE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES TERMINOS:-----

COMPARECIO: JUAN MARIA RENDON, mayor de edad,

vecino de Bogotá, D.C, identificado con la cédula de

ciudadanía número 17.125.100 - - - - -

Expedida en Bogotá - - - - -

Y manifestó:-----

PRIMERO: Que obra en su carácter de Representante

Legal de en nombre y representación de LAFRANCOL

S.A, sociedad comercial organizada y existente

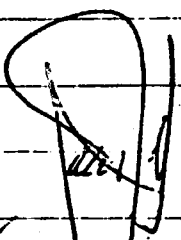
conforme a las leyes colombianas, con domicilio y

sede principal en Cali - Valle, constituida mediante

escritura pública número

DERECHOS NOTARIALES: \$ 49.600.00

RESOLUCION No. 4188 del 28 de Diciembre del 2001


JUAN MARIA RENDON

C.C. No. 17.125.100 de Bogotá

LAFRANCOL S.A.

Nit. No. 890.301.463-8

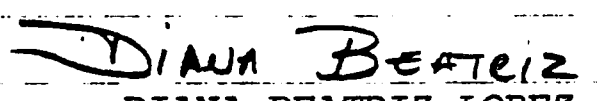
TEL: 622-04-66.

ACEPTO :


JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 29.152.473

TEL: 621-2631


DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

n.c.a.

Es segunda COPIA (FOTOCOPIA)

tomada de su original que se expide conforme al

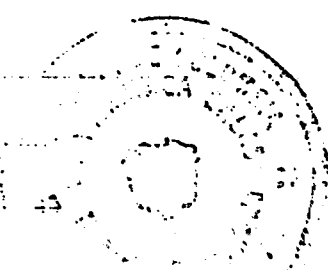
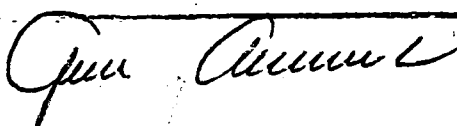
Artículo 79 del Decreto 260 de 1970 en 06

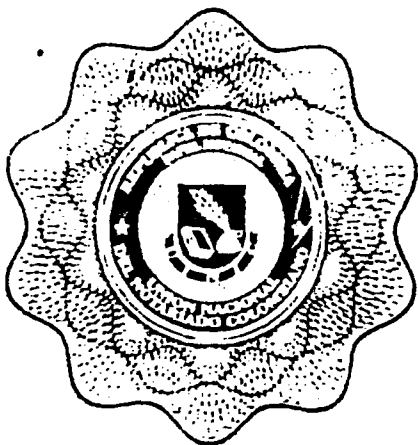
hojas útiles con destino a Jose Luis Reyes

Villamizar

Decreto 1772/79

06 JUL 2002



AA 8567152 1205

promueva Lafrancol S.A., o se
promuevan contra esta y.-----

c.- Para que en todos los asuntos arriba determinados, tanto en los términos señalados por los artículos 42 y complementarios

de la decisión 486 de la Comunidad Andina como del artículo 70 del C.P.C. pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir contratos de cesión y de licencia, inscripción de prendas, levantamiento de prendas, inscribir derechos de retención y en general todos los asuntos que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio.-----

Manifiestamos que de la veracidad de las
declaraciones del contenido y autenticidad de los
documentos anexos en éste instrumento público sólo
responemos los comparecientes.-

HASTA AQUI / LA MINUTA PRESENTADA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente
instrumento Público por los comparecientes y
advertidos de la formalidad de su contenido, dentro
del término legal, lo hallaron conforme con sus
atenciones y lo aprobaron en todas sus partes y
firmaron junto con la Suscrita Notaria quien da fe y
lo autoriza. -----

Se utilizaron las hojas de papel Notarial Números,

AA 8567146, 8567152.

DERECHOS NOTARIALES: \$ 49.600.00

RESOLUCION No. 4188 del 28 de Diciembre del 2001


JUAN MARIA RENDON

C.C. No. 17.125.100 de Bogotá

LAFRANCOL S.A.

Nit. No. 890.301.463-8

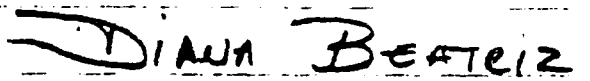
TEL: 622-04-66.

ACEPTO :


JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 29.152.473

TEL: 621-2631


DIANA BEATRIZ LOPEZ

NOTARIA 33 DE BOGOTA D.C.

n.c.a.

Es segunda COPIA (FOTOCOPIA)

tomada de su original que se expide conforme al

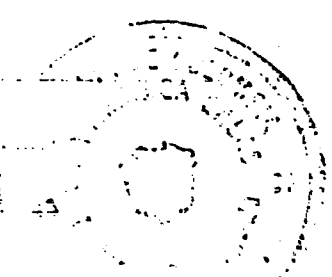
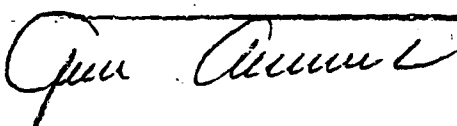
Artículo 79 del Decreto 260 de 1970 en 06

hojas útiles con destino a Jose Luis Reyes

Villamizar

Decreto 1772/79

06 DEZ. 2002

12



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



11 Publication number:

0 521 471 A1

12T 117
D1

12

EUROPEAN PATENT APPLICATION

21 Application number: **92111090.4**

51 Int. Cl.⁵: **C07D 239/42, C07D 239/38,
A61K 31/505**

22 Date of filing: **30.06.92**

30 Priority: **01.07.91 JP 188015/91**

43 Date of publication of application:
07.01.93 Bulletin 93/01

64 Designated Contracting States:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC
NL PT SE**

71 Applicant: **SHIONOGI SEIYAKU KABUSHIKI
KAISHA**
**1-8, Doshomachi 3-chome Chuo-ku
Osaka 541(JP)**

72 Inventor: **Hirai, Kentaro**
**720, Uematsu-sho, Teramachidori,
Matsubarasagaru
Shimogyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto(JP)**
Inventor: **Ishiba, Teruyuki**
**1-4-6, Kawazoe
Takatsuki-shi, Osaka(JP)**
Inventor: **Koike, Haruo**
**2-33, Koaza, Higashikawahara, Oaza, Hishida
Seika-sho, Soraku-gun, Kyoto(JP)**
Inventor: **Watanabe, Masamichi**
**8-1-201, Uchidehama
Otsu-shi, Shiga(JP)**

74 Representative: **Vossius & Partner**
**Siebertstrasse 4 P.O. Box 86 07 67
W-8000 München 86(DE)**

54 **Pyrimidine derivatives as HMG-CoA reductase inhibitors.**

57 The compounds of the present invention inhibit the HMG-CoA reductase, and subsequently suppress the biosynthesis of cholesterol. And they are useful in the treatment of hypercholesterolemia, hyperlipoproteinemia, and atherosclerosis.

EP 0 521 471 A1

115
122
95Methyl (3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-oxo-6-triphenylphosphoranylidene hexanate

(1) (3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)glutaric acid-1-((R)-(-)-mandelic acid ester^{*1} (65 g, 164 mmol) is dissolved in 60 ml of methanol. A solution of sodium methoxide in methanol (28% methanol 310 ml, 1.6 mol) is added dropwise thereto under a nitrogen atmosphere at 0 °C for 45 minutes at an internal temperature under 7 °C. The reaction mixture is stirred at 0 °C for 30 minutes and poured into a mixture of 150 ml of conc.HCl, 300 ml of water, and 500 ml of methylene chloride being stirred under ice-cooling. The organic layer is collected. The aqueous layer is extracted with 200 ml of methylene chloride, and each organic layer is washed with dil.HCl and then with brine. Each organic layer is collected and dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated to distill off the solvent to give the half ester compound.

¹HNMR(CDCl₃)δ :

0.08 (s, 3H); 0.09 (s, 3H); 0.86 (s, 9H); 2.52-2.73 (m, 4H); 3.08 (s, 3H); 4.55 (quint, 1H, J=6Hz)

IR (CHCl₃) : 2880, 1734, 1712, 1438, 1305, 1096, 836 cm⁻¹

[α]_D²⁰ = -5.0 ± 0.4° (C = 1.04, 23.5 °C, CHCl₃)

Rf 0.32 (CHCl₃/MeOH = 9/1)

(2) To a solution of the thus obtained half ester compound in 10 ml of ether triethylamine and then ethyl chlorocarboxylate are added dropwise under nitrogen atmosphere at -78 °C. The resulting white suspension is stirred at 0 °C for 1 hour and cooled to -78 °C. The resulting precipitate is filtered off under nitrogen atmosphere and the filtrate is washed with 15 ml of ether. To a suspension of 1.29 g (3.6 mmol) of methyl bromide triphenylphosphonium in 5 ml of THF butyllithium (1.6M hexane, 2.25 ml, 3.6 mmol) is added dropwise under a nitrogen atmosphere at -78 °C. The reaction mixture is stirred at 0 °C for 1 hour and cooled to -78 °C and added dropwise to the solution of the thus obtained active ester compound in ether. The reaction mixture is washed with 5 ml of THF and stirred at 0 °C for 1 hour, and 10 ml of 5 % sodium hydrogencarbonate is added thereto. The reaction mixture is stirred for 5 minutes and extracted with ethyl acetate and the organic layer is separated and the remaining aqueous layer is extracted with ethyl acetate. Each organic layer is collected and washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The obtained residue is subjected to column chromatography on silica gel eluting with ether-ethyl acetate and crystallized from ether-hexane to give the objective compound.

¹HNMR (CDCl₃)δ :

0.04 (s, 3H); 0.06 (s, 3H); 0.83 (s, 9H); 2.4-2.9 (m, 4H); 3.64 (s, 3H); 3.74 (d, 1H); 4.5-4.7 (m, 1H); 7.4-7.8 (m, 15H)

IR (CHCl₃) : 2880, 1730, 1528, 1437, 1250, 1106, 835 cm⁻¹

[α]_D²⁰ = 6.2° (C = 1.27, 22.0 °C, CHCl₃)

mp. : 77.5-78.5 °C, Rf = 0.48 (CNCl₃/MeOH = 9/1)

Anal Calcd. (%) for C ₃₁ H ₃₉ O ₄ PS			
	C, 69.63;	H, 7.35;	P, 5.79
Found :	C, 69.35;	H, 7.35;	P, 6.09

	C, 69.63;	H, 7.35;	P, 5.79
Found :	C, 69.35;	H, 7.35;	P, 6.09

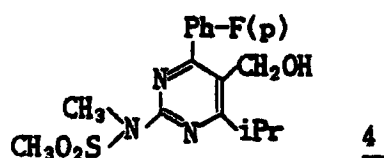
Example 1

Sodium (+)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methylsulfonylamino)pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-dihydroxy-(E)-6-heptenate (Ia-1)

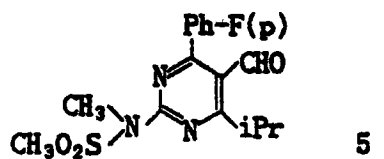
(1) To a solution of 322 mg of the compound (III-3) obtained in Reference Example 2 in 7 ml of anhydrous toluene 1.4 ml of DIBAL-H in 1.5M toluene is added dropwise at -74 °C. The reaction mixture is stirred for 1 hour and acetic acid is added thereto. The mixture is extracted with ether. The organic layer is washed with sodium bicarbonate and water, dried and then evaporated under reduced pressure to distill off ether. The obtained residue is subjected to column chromatography on silica gel, eluting with methylene chloride/ether (20/1) to give 277 mg (Yield : 96.1%) of [4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methylsulfonyl-amino)pyrimidin-5-yl]methanol 4.

*1: This compound can be prepared by the method described on page 10 in the specification of KOKAI 2-250852.

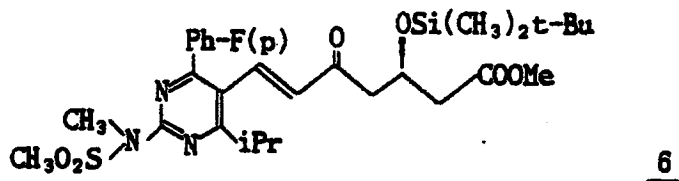
16
119
423



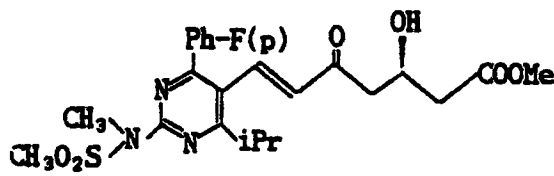
10 (2) A suspension of 277 mg of the thus obtained compound 4, 190 mg of 4-methylmorpholin-N-oxide, 6 mg of TPAP, 1.0 g of powder molecular sieve 4A, and 10 ml of methylene chloride is stirred for 2 hours. The insoluble matter is filtered off and two-thirds of the filtrate is distilled away under reduced pressure. The resulting residue is subjected to column chromatography on silica gel eluting with methylene chloride to give 196 mg (Yield : 71.2%) of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methylsulfonylamino)-5-pyrimidinecarbaldehyde as crystals.



20 (3) A solution of 190 mg of the compound 5, 450 mg of methyl (3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-oxo-6-triphenylphosphoranylidene hexanate (Reference Example 6), and 5 ml of acetonitrile is refluxed under beating for 14 hours and evaporated under reduced pressure to distill off acetonitrile. The resulting residue is subjected to column chromatography on silica gel eluting with methylene chloride to give 233 mg (Yield : 71.3%) of methyl 7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methylsulfonylamino)pyrimidin-5-yl]-(3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-oxo-(E)-6-heptenate 6 as a syrup.



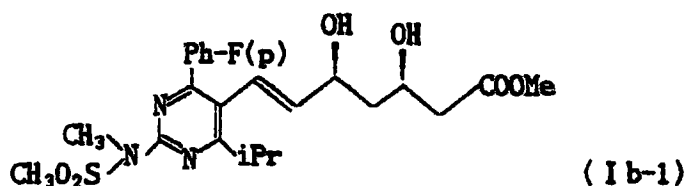
30 (4) To a solution of 16 g of the compound 6 in 100 ml of acetonitrile a solution of 48% hydrogen fluoride in 400 ml of acetonitrile (1:19) is added dropwise under ice-cooling, and the mixture is warmed to room temperature and stirred for 1.5 hours. The reaction mixture is neutralized with sodium bicarbonate and extracted with ether. The organic layer is washed with sodium chloride, dried and evaporated under reduced pressure to distill off ether to give 13 g (Yield : 100%) of methyl 7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-methyl-N-methylsulfonylamino)pyrimidin-5-yl]-(3R)-3-hydroxy-5-oxo-(E)-6-heptenate 7 as a syrup.



40 (5) To a solution of 13 g of the compound 7 in 350 ml of anhydrous THF and 90 ml of methanol a

120
424

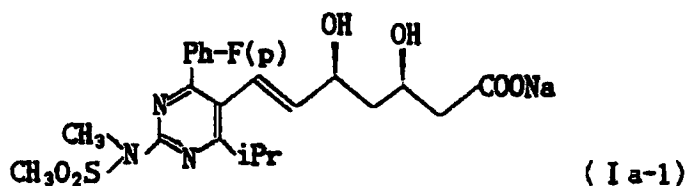
solution of 29.7 ml of 1M diethylmethoxyborane-THF is added at -78°C , and the mixture is stirred at the same temperature for 30 minutes. To the mixture 1.3 g of NaBH_4 is added and the mixture is stirred for 3 hours. Acetic acid (16 ml) is added thereto, and the mixture is adjusted to pH 8 with saturated sodium bicarbonate and extracted with ether. The organic layer is washed with water, dried and the ether is evaporated under reduced pressure. To the resulting residue methanol is added and the mixture is evaporated under reduced pressure for three times. The resulting residue is subjected to column chromatography on silica gel, eluting with methylene chloride/ether (3/1) to give 11.4 g (Yield : 85.2%) of methyl 7-[4-(4-fluorophenyl)-6-iso-propyl-2-(N-methyl-N-methylsulfonylamino)pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-dihydroxy-(E)-6-heptenate as a syrup.



NMR (CDCl_3) δ :

1.27 (d, $J=7.6\text{H}$); 1.53 (m, 2H); 2.47 (d, $J=6.2\text{H}$); 3.36 (hept, $J=2\text{H}$); 3.52 (s, 3H); 3.57 (s, 3H); 3.73 (s, 3H); 4.20 (m, 1H); 4.43 (m, 1H); 5.45 (dd, $J=5.16, 1\text{H}$); 6.64 (dd, $J=2.16, 1\text{H}$); 7.09 (m, 2H); 7.64 (m, 2H)

(6) To a solution of 11.4 g of the compound ($\text{I}^{\text{b-1}}$) in 160 ml of ethanol 223 ml of 0.1 N sodium hydroxide is added under ice-cooling. The reaction mixture is warmed to room temperature and stirred for 1 hour. The solvent is distilled off under reduced pressure, and ether is added to the resulting residue and the mixture is stirred to give 11.0 g (Yield : 95.0%) of the objective compound ($\text{I}^{\text{a-1}}$) as powdery crystals.



$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +18.9 \pm 0.6^{\circ}$ ($C=1.012$, 25.0°C , H_2O)

NMR (CDCl_3) δ :

1.24 (d, $J=7.6\text{H}$); 1.43 (m, 1H); 1.65 (m, 1H); 2.27 (dd, $J=2.62\text{H}$); 3.41 (hept, $J=7.1\text{H}$); 3.43 (s, 3H); 3.59 (s, 3H); 3.73 (m, 1H); 4.32 (m, 1H); 5.49 (dd, $J=7.16, 1\text{H}$); 6.62 (d, $J=16.1\text{H}$); 7.19 (m, 2H); 7.56 (m, 2H)

Example 2

Sodium (+)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-acetyl-N-methylamino)pyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-dihydroxy-(E)-6-heptenate ($\text{I}^{\text{a-2}}$)

(1) Ethyl 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-methylaminopyrimidine-5-carboxylate 3 (838 mg) obtained in Reference Example 4 is allowed to react in the same manner as in Example 1 (1) and (2) to give 157 mg of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-methylaminopyrimidine-5-carbaldehyde.

(2) A solution of 157 mg of the thus obtained aldehyde compound in 4 ml of anhydrous DMF is reacted with 25 mg of 60 % NaH under ice-cooling for 30 minutes, 0.05 ml of acetylchloride is added thereto and the mixture is stirred for 1 hour. Ice is added to the mixture and extracted with ether. The organic layer is washed with water and dried and concentrated to distill off the solvent to give 167 mg (Yield : 93.4%) of 4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-acetyl-N-methylamino)-pyrimidine-5-carbaldehyde. The thus obtained aldehyde compound is reacted in the same manner as in Example 1 (3)-(5) to give methyl 7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-(N-acetyl-N-methylaminopyrimidin-5-yl]-(3R,5S)-dihydroxy-(E)-6-heptenate ($\text{I}^{\text{a-2}}$)

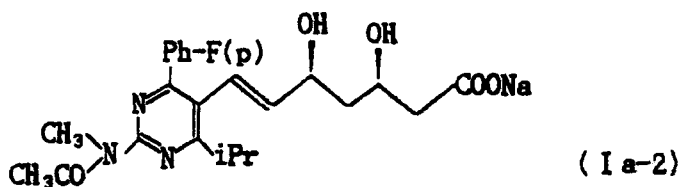
14
125
18

b²).

NMR (CDCl₃)δ :

1.27 (d, J=7,6H); 1.54 (m, 2H); 2.48 (d, J=6,2H); 2.52 (s, 3H); 3.39 (hept, J=7, 1H); 3.60 (s, 3H); 3.58 (brs, 1H); 3.74 (s, 3H); 4.21 (m, 1H); 4.48 (m, 1H); 5.50 (dd, J=5,16, 1H); 6.66 (dd, J=2,16); 7.11 (m, 2H); 7.61 (m, 2H)

(3) The thus obtained compound (I^{b2}) is reacted in the same manner as Example I (6) to give the objective compound (I^{a2}).

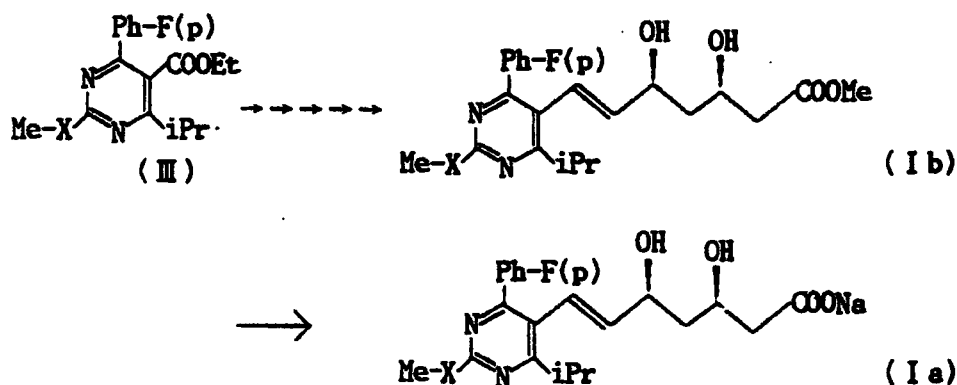


NMR (CDCl₃)δ :

1.27 (d, J=7,6H); 1.57 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 2.27 (d, J=6,2H); 3.72 (s, 3H); 3.50 (hept, J=7, 1H); 3.70 (m, 1H); 4.35 (q, J=6,1H); 5.59 (dd, J= 5,16, 1H); 6.54 (d, J=16, 1H); 7.24 (m, 2H); 7.59 (m, 2H)

Example 3-6

As starting material, each pyrimidine carboxylate (III) obtained in Reference Example 1-3 is reacted in the same manner as Example 1 or 2 to give the compounds(I^b) and (I^a). Their physical constants are shown in Table 1-3.



19
126
122

phosphate buffer was added to 45 μ l of the mixture. The resulting mixture was incubated at 37 °C for 30 minutes and cooled. After termination of the reaction by addition of 10 μ l of 2N-HCl, the mixture was incubated again at 37 °C for 15 minutes and then 30 μ l of this mixture was applied to thin-layer chromatography on silica gel of 0.5 mm in thickness (Merck AG, Art 5744). The chromatograms were developed in toluene/acetone (1/1) and the spot, whose Rf value was between 0.45 to 0.60, were scraped. The obtained products were put into a vial containing 10 ml of scintillator to measure specific radio-activity with a scintillation counter. The activities of the present compounds are shown in Table 4 as comparative data, based on the assumption that the activity of mevinolin (sodium salt) as the reference drug is 100.

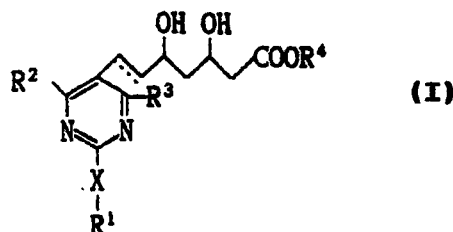
Table 4

Test Compound	HMG-CoA reductase inhibitory activities
a-1	442
a-3	385
a-5	279
a-7	260
Mevinolin Na	100

The test data demonstrates that the compounds of the present invention exhibit HMG-CoA reductase inhibition activities superior to mevinolin.

Claims

1. A compound represented by the formula (I):



wherein R¹ is lower alkyl, aryl, or aralkyl, each of which may have one or more substituents; R² and R³ each is independently hydrogen, lower alkyl, or aryl, and each of said lower alkyl and aryl may have one or more substituents; R⁴ is hydrogen, lower alkyl, or a cation capable of forming a non-toxic pharmaceutically acceptable salt; X is sulfur, oxygen, or sulfonyl, or imino which may have a substituent; the dotted line represents the presence or absence of a double bond, or the corresponding ring-closed lactone.

2. The compound claimed in claim 1, wherein X is sulfur.
3. The compound claimed in claim 1, wherein X is oxygen.
4. The compound claimed in claim 1, wherein X is sulfonyl.
5. The compound claimed in claim 1, wherein X is imino which may have a substituent.
6. The compound claimed in claim 5, wherein the substituent is acyl, alkylsulfonylamino, or alkylsulfonyl.
7. The compound claimed in claim 1, wherein said compound takes an optically active form.
8. A pharmaceutical composition comprising the compound claimed in any one of claims 1 to 7 as an

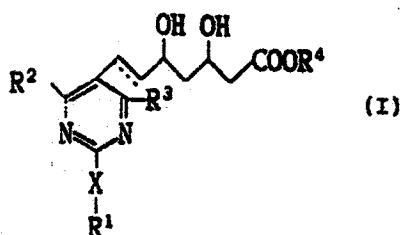
RO
127 R3

active ingredient.

9. A pharmaceutical composition according to claim 8 which is useful as an HMG-CoA reductase inhibitor.

6 Claims for the following Contracting State : GR

1. A compound represented by the formula (I):



20 wherein R¹ is lower alkyl, aryl, or aralkyl, each of which may have one or more substituents; R² and R³ each is independently hydrogen, lower alkyl, or aryl, and each of said lower alkyl and aryl may have one or more substituents; R⁴ is hydrogen, lower alkyl, or a cation capable of forming a non-toxic pharmaceutically acceptable salt; X is sulfur, oxygen, or sulfonyl, or imino which may have a substituent; the dotted line represents the presence or absence of a double bond, or the corresponding ring-closed lactone.

25 2. The compound claimed in claim 1, wherein X is sulfur.

3. The compound claimed in claim 1, wherein X is oxygen.

30 4. The compound claimed in claim 1, wherein X is sulfonyl.

5. The compound claimed in claim 1, wherein X is imino which may have a substituent.

6. The compound claimed in claim 5, wherein the substituent is acyl, alkylsulfonylamino, or alkylsulfonyl.

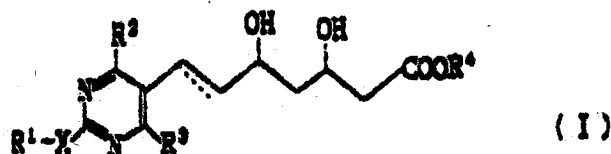
35 7. The compound claimed in claim 1, wherein said compound takes an optically active form.

40 8. A process for the preparation of a pharmaceutical composition containing as active ingredient a compound as defined in any one of claims 1 to 7 which comprises admixing the compound with a pharmaceutically acceptable carrier.

9. A process according to claim 8 wherein the pharmaceutical composition prepared is useful as an HMG-CoA inhibitor.

45 Claims for the following Contracting State : ES

1. A process for the preparation of a compound of the formula (I):

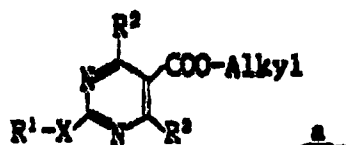


wherein R¹ is lower alkyl, aryl, or aralkyl, each of which may have one or more substituents; R² and R³ each is independently hydrogen, lower alkyl, or aryl, and each of said lower alkyl and aryl may have

128
124

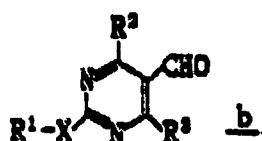
one or more substituents; R^4 is hydrogen, lower alkyl, or a cation capable of forming a non-toxic pharmaceutically acceptable salt; X is sulfur, oxygen, or sulfonyl, or imino which may have a substituent; the dotted line represents the presence or absence of a double bond, or the corresponding ring-closed lactone,

(1) which comprises subjecting the compound a of the formula:



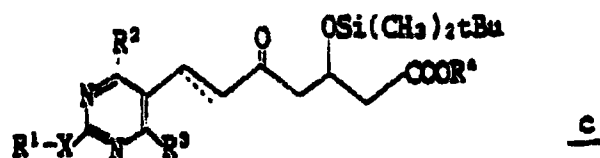
wherein R^1 , R^2 , and R^3 each have the same meaning as defined above, and Alkyl means lower alkyl, to a reduction in an appropriate inactive solvent in the presence of a reductant to give the alcohol compound,

(2) subjecting the thus obtained alcohol compound to an oxidation in an appropriate solvent in the presence of an oxidizing agent to give aldehyde compound b of the formula:



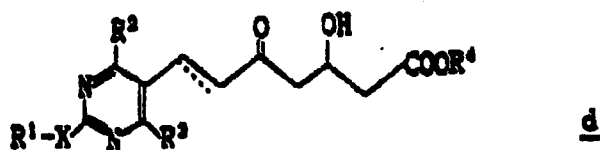
wherein R^1 , R^2 , and R^3 each have the same meaning as defined above,

(3) which is reacted with 3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-oxo-6-triphenylphosphoranylidene hexanoic acid derivatives in an appropriate solvent to give the compound c of the formula:



wherein the dotted line denotes the presence or absence of the double bond, R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 each have the same meaning as defined above,

(4) which is subjected to elimination of the tert-butyldimethylsilyl group in an appropriate organic solvent in the presence of a hydrogen halogenide to give the compound d of the formula:



wherein the dotted line, R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 each have the same meaning as defined above,

(5) which is reacted with diethylmethoxyborane and NaBH_4 in an alcohol-organic solvent mixture and subjected to column chromatography on silica gel to give the compound (I) (in the case where R^4 is lower alkyl), or the obtained compound (I) may be subjected to saponification in a polar solvent with a solution of metallic hydroxide (R^4 : cation), or after the saponification, it is neutralized with an inorganic acid and extracted with an organic solvent (R^4 : hydrogen).

129/125

2. The process according to claim 1 wherein in the compound prepared X is sulfur.
3. The process according to claim 1 wherein in the compound prepared X is oxygen.
- 5 4. The process according to claim 1 wherein in the compound prepared X is sulfonyl.
6. The process according to claim 1 wherein in the compound prepared X is imino which may have a substituent.
- 10 6. The process according to claim 5 wherein the substituent is acyl, alkylsulfonylamino or alkylsulfonyl.
7. The process according to claim 1 wherein the compound prepared takes an optically active form.
8. A process for the preparation of a pharmaceutical composition containing as active ingredient a
15 compound as defined in any one of claims 1 to 7 which comprises admixing the compound with a pharmaceutically acceptable carrier.
9. A process according to claim 8 wherein the pharmaceutical composition prepared is useful as an HMG-
20 CoA inhibitor.

20

25

30

35

40

45

50

55

23
126
130

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01011529 00000004 Folios: 24
Fecha (AMD): 2003-08-29 15:34:39
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 61.633
FECHA : AGOSTO 29 DE 2003

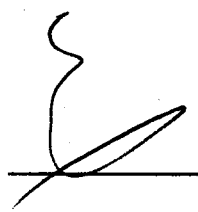
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7321739	29/08/2003	272,000.00
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	17325159	29/08/2003	32,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	60,000.00
31		PRORROGA DE TERMINOS	60,000.00
TOTAL :			\$ 60,000.00

SON: SESENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

24
127
131

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01011529 00000004
Fecha (AMD): 2003-08-29 15:34:39
Folios: 24
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 400 OPOSICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 61,632
FECHA : AGOSTO 29 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7321739	29/08/2003	272,000.00
JUAN PABLO REYES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	17325159	29/08/2003	32,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	212,000.00
		TOTAL :	\$ 212,000.00

SON: DOSCIENTOS DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____