



Espace réservé pour le dépôt de l'application

Industrie et Commerce  
Département des Patentes

FORMULAIRE UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
2000-3

SOLICITUD DE :

☐ Patente de Invenção ☐ Patente de Modelo de Utilidad

| SOLICITANTE (I)               |                                                   | REPRESENTANTE O APODERADO (II) |                               | VALIANT (III)                 |                               |
|-------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Nombre:                       | Abdennasser IK Limited                            | Nombre:                        | M. L. CASTRO DIAZ             | Nombre:                       |                               |
| Dirección:                    | 15 Avenue de l'Industrie, 13001, Algiers, Algérie | Dirección:                     | Casa 7 No. 16-25 Piso 2       | Dirección:                    |                               |
| Teléfono:                     | 021 21 10 10                                      | Teléfono:                      | 3-602300                      | Teléfono:                     |                               |
| E-mail:                       |                                                   | E-mail:                        |                               | E-mail:                       |                               |
| Domicilio:                    | Algiers, Algérie                                  | Domicilio:                     |                               | Domicilio:                    |                               |
| IDENTIFICACION                |                                                   | IDENTIFICACION                 |                               | IDENTIFICACION                |                               |
| <input type="checkbox"/> C.C. | <input type="checkbox"/> N.T.                     | <input type="checkbox"/> C.C.  | <input type="checkbox"/> N.T. | <input type="checkbox"/> C.C. | <input type="checkbox"/> N.T. |
| <input type="checkbox"/> C.E. | <input type="checkbox"/> O.N.                     | <input type="checkbox"/> C.E.  | <input type="checkbox"/> O.N. | <input type="checkbox"/> C.E. | <input type="checkbox"/> O.N. |
| Número:                       |                                                   | Número: 1701528 TPI            |                               | Número:                       |                               |

| DETALLES DE PERSONA (IV) |  | Clasificación Internacional (V) |  |
|--------------------------|--|---------------------------------|--|
| Nombre:                  |  | Clasificación:                  |  |
| Dirección:               |  | Clasificación:                  |  |
| Teléfono:                |  | Clasificación:                  |  |
| E-mail:                  |  | Clasificación:                  |  |
| Domicilio:               |  | Clasificación:                  |  |
| DETALLES DE PERSONA (IV) |  | Clasificación Internacional (V) |  |
| Nombre:                  |  | Clasificación:                  |  |
| Dirección:               |  | Clasificación:                  |  |
| Teléfono:                |  | Clasificación:                  |  |
| E-mail:                  |  | Clasificación:                  |  |
| Domicilio:               |  | Clasificación:                  |  |

| Plazo (VI)                        |                                   | Comprobante de pago (VII) |        |
|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|--------|
| <input type="checkbox"/> 6 meses  | <input type="checkbox"/> 12 meses | Comprobante de pago No.:  | Fecha: |
| <input type="checkbox"/> 18 meses | <input type="checkbox"/> 24 meses |                           |        |
| <input type="checkbox"/> O.N.     | <input type="checkbox"/> O.N.     |                           |        |

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario ver Anexo de instrucciones

A 2

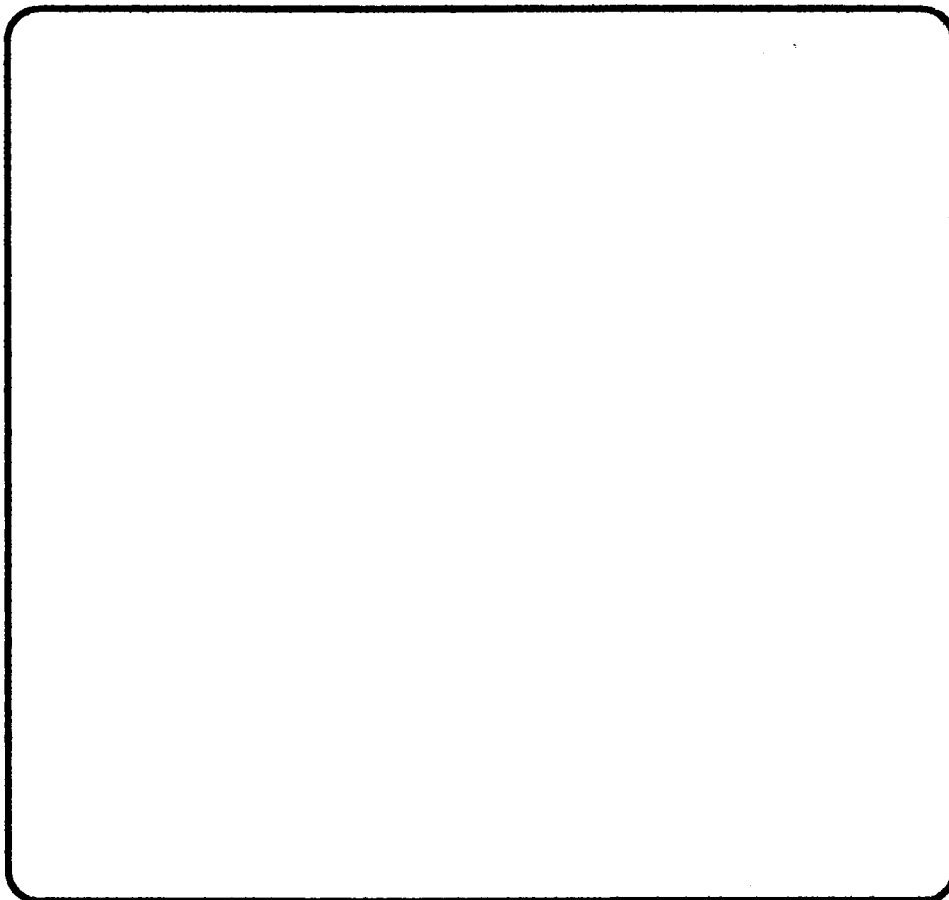
ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$356.640
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. \$100.000
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170.322 de BtãT.P1003

CPB/hsr. 13-02-2001

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3  
4

## RESUMEN DE LA INVENCION

Suministrar 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, así como con procesos para su fabricación, composiciones farmacéuticas que las contienen, y sus usos.

**Drigard & Castro**  
Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56  
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conm. 2860777  
Tel./ Fax. (57.1) 2827976  
(57.1) 2846297

E. Mail: bricas@colomsat.net.co

**ASUNTO: 04.510**

**INVENTORES**

1. Nigel Philip Taylor  
Alderley Park, Macclesfield,  
Cheshire, GB-SK10 4TG, Reino Unido
2. Tetsuo Okada  
Shionogi & Co., Ltd., 12-4 Sagisu 5-  
Chome, Fakushima-Ku, Osaka  
553-0002, JAPON

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 6.860  
FECHA : FEBRERO 7 DE 2001

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 01011523 00000000 Folios: 42  
Fecha (RAD): 2001-02-14 16:30:28  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAL  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE           | TIPO PAGO      | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO   |
|-----------------------|----------------|-------|--------|----------|------------|------------|
| BRIGARD & CASTRO LTDA | RECIBO DE CAJA |       |        | 2945     | 23/01/2001 | 608,000.00 |
| BRIGARD & CASTRO LTDA | RECIBO DE CAJA |       |        | 2944     | 23/01/2001 | 608,000.00 |
| BRIGARD & CASTRO LTDA | RECIBO DE CAJA |       |        | 2946     | 23/01/2001 | 608,000.00 |
| BRIGARD & CASTRO LTDA | RECIBO DE CAJA |       |        | 79253    | 27/12/2000 | 608,000.00 |
| BRIGARD & CASTRO LTDA | RECIBO DE CAJA |       |        | 58548    | 15/09/2000 | 608,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 356,640.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 356,640.00  |

N: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador: 382 0840  
Fax: 350 5220  
e-mail: info@sic.gov.co  
www.sic.gov.co  
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio

NIT : 80017008-5

RECIBO OFICIAL DE CASH : 01 - 8120  
FECHA : FEBRERO 7 DE 2001

\*\*\*\*\* CONSULTA DE CASH \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE           | TIPO PAGO      | PAGADO | CUENTA     | Nº. PAGO | FECHA PAGO | VAL. PAGO   |
|-----------------------|----------------|--------|------------|----------|------------|-------------|
| BRIARDO & CASTRO LTDA | RECIBO DE CASH | 2848   | 1210012000 | 2848     | 1210012000 | 808.000.000 |
| BRIARDO & CASTRO LTDA | RECIBO DE CASH | 7753   | 2711212000 | 7753     | 2711212000 | 808.000.000 |
| BRIARDO & CASTRO LTDA | RECIBO DE CASH | 2948   | 2710112001 | 2948     | 2710112001 | 808.000.000 |
| BRIARDO & CASTRO LTDA | RECIBO DE CASH | 2944   | 2710112001 | 2944     | 2710112001 | 808.000.000 |
| BRIARDO & CASTRO LTDA | RECIBO DE CASH | 2845   | 2710112001 | 2845     | 2710112001 | 808.000.000 |

\*\*\*\*\* C O N S U L T A \*\*\*\*\*

| CONCEPTO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|----------|----------|----------------|
|----------|----------|----------------|

1 50008-01-01 SOLICITUDES  
1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN-  
TOTAL : 328.840.00 328.840.00

TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CINCUENTA PESOS

RECIBO OFICIAL : 01 - 8120

RECIBO DE CASH RELACIONADO AL EFECTUANTE Nº.

Edificio 13, Calle 100 No. 27-0318202  
Fax: 320 2730  
E-mail: info@sigov.co  
www.sigov.co

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 7,105  
FECHA : FEBRERO 7 DE 2001

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO  
Radicación : 01611529 00000000 Folios: 42  
Fecha (AMM): 2001-02-14 16:55:26  
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE   | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|---------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| RAMIRO CASTRO | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 2691917  | 07/02/2001 | 1,093,040.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|--------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU | 100,000.00     |
|                           | TOTAL :                              | \$ 100,000.00  |

CIEN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador: 382 0840  
Fax: 350 5220  
e-mail: info@sic.gov.co  
www.sic.gov.co  
Bogotá, D.C., Colombia

# Industria y Comercio

MIT: 800178687-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 01 - 7.105  
FECHA : 1 DE FEBRERO DE 2001

\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | Nº. PAGO | FECHA PAGO | VAL. PAGO |
|-------------|-----------|-------|--------|----------|------------|-----------|
|-------------|-----------|-------|--------|----------|------------|-----------|

|               |              |               |             |         |            |              |
|---------------|--------------|---------------|-------------|---------|------------|--------------|
| RAMIRO CASTRO | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 020-00110-8 | 5897917 | 01/02/2001 | 1.093.000.00 |
|---------------|--------------|---------------|-------------|---------|------------|--------------|

\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*

| CANT. REVENTADO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|-----------------|----------|----------------|
|-----------------|----------|----------------|

|   |                         |                                     |            |            |
|---|-------------------------|-------------------------------------|------------|------------|
| 1 | 30005-01-01 SOLICITUDES | 82 INVOCAION DE UNA PRIORIDAD EN NU | 100.000.00 | 100.000.00 |
|   |                         | TOTAL :                             | 100.000.00 | 100.000.00 |

DIEN MIT PEGOS

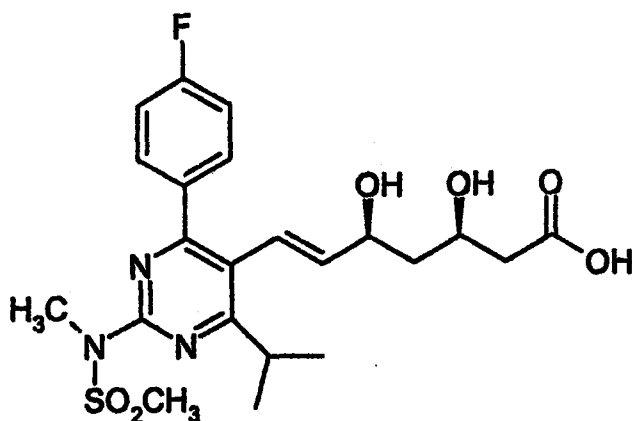
RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE Nº

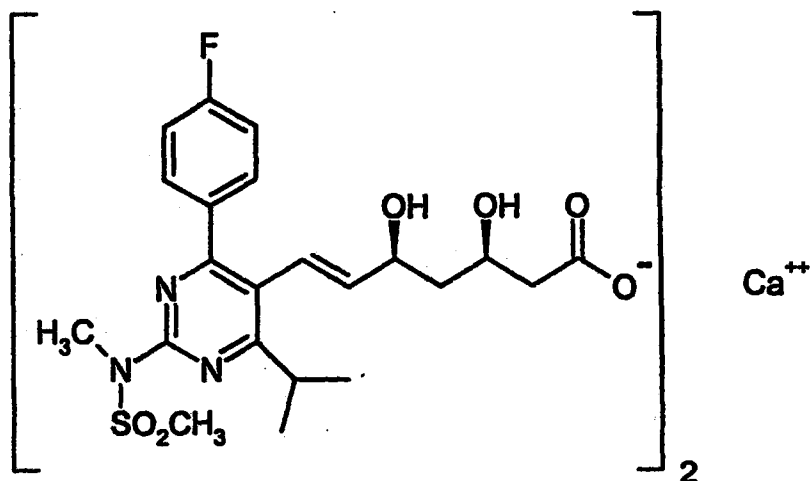
BOGOTÁ D.C. Colombia  
www.sic.gov.co  
E-mail: info@sic.gov.co  
Fax: 280.2130  
Cuenta Corriente: 020-00110-8  
Cuenta de Ahorro: 020-00110-9

## DERIVADOS DE PIRIMIDINA

La presente invención se relaciona con derivados de pirimidina, y más particularmente con novedosas sales cristalinas de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico de la fórmula



que son útiles como inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG CoA reductasa) y como intermediarios en la fabricación de, por ejemplo, la sal de calcio no cristalina de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico de la fórmula

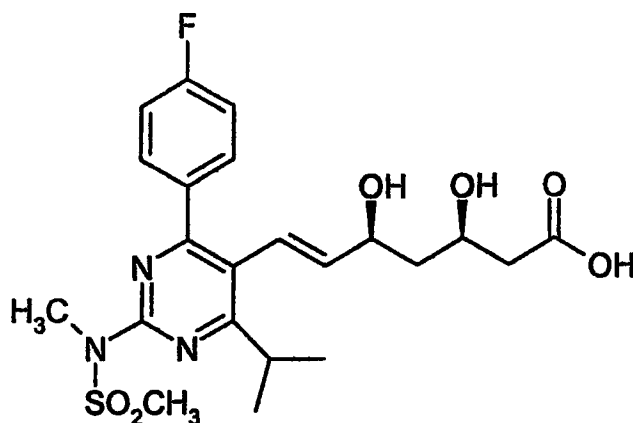


Falso 7 torjeto  
proprietarios  
3

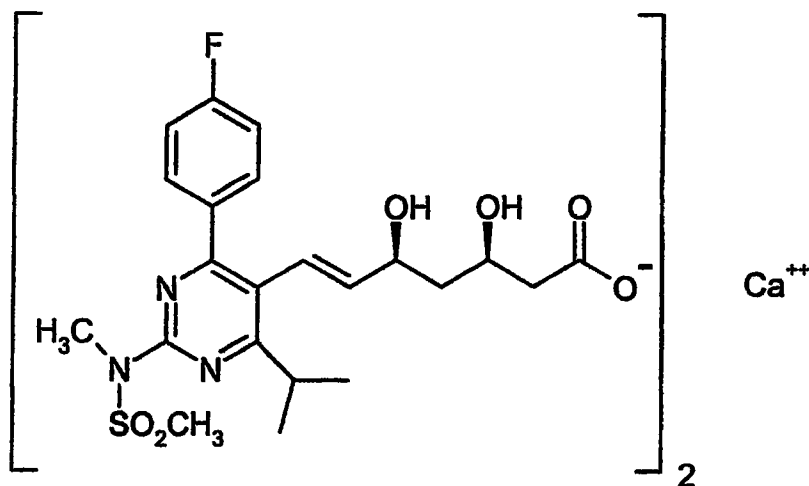
48

## DERIVADOS DE PIRIMIDINA

La presente invención se relaciona con derivados de pirimidina, y más particularmente con novedosas sales cristalinas de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico de la fórmula



que son útiles como inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG CoA reductasa) y como intermediarios en la fabricación de, por ejemplo, la sal de calcio no cristalina de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico de la fórmula



22)-2'-hidroxipropil-5-ácido enólico de la fórmula

proteína-6-isopropil-2-[metiloximetil]amino]pirimidin-2-yl-(3E'

relaciona de por ejemplo la sal de calcio no enlazada de (E)-2-[4-(4-

cooximetil]acetil]amino] y (acetil)acetil]amino] y como intermediarios en la

que son útiles como intermediarios de la enzima 2'-hidroxipropil-5-acido enólico

22)-3'-2'-hidroxipropil-5-ácido enólico de la fórmula

proteína-6-isopropil-2-[metiloximetil]amino]pirimidin-2-yl-(3E'

está relacionado con moléculas sales enlazadas de (E)-2-[4-(4-

la presente invención se relaciona con derivados de pirimidina y

**DERIVADOS DE PIRIMIDINA**

R  
P

La invención también concierne con composiciones farmacéuticas que incluyen las sales cristalinas, así como procesos para la fabricación de las sales cristalinas. La invención adicionalmente concierne con métodos de tratamiento de condiciones médicas donde la HMG CoA reductasa está implicada utilizando las sales cristalinas, por ejemplo hiperlipidemia, hipercolesterolemia y aterosclerosis, y el uso de las sales cristalinas en la fabricación de un medicamento. La invención concierne adicionalmente con el uso de las sales cristalinas en la fabricación de la sal de calcio no cristalina de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico.

La Solicitud de Patente Europea, Publicación No. 521471 (de aquí en adelante EPA 521471), divulga una forma amorfa (polvo) de la sal de calcio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico, y la sal de sodio se obtiene aquí como "cristales en polvo". Estas sales son inhibidores de HMG CoA reductasa y la sal de calcio sufren ensayos clínicos.

Una forma en polvo o amorfa de un compuesto pretendido para uso farmacéutico puede llevar a problemas de fabricación y se necesita consecuentemente identificar sales alternativas de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que son cristalinas. Dichas sales cristalinas pueden generalmente purificarse más fácilmente que una forma amorfa y pueden poseer otras propiedades ventajosas, por ejemplo en relación con su forma cristalina particular y/o sus características de solubilidad y/o su falta de higroscopicidad y/o sus características de estabilidad, incluyendo sus propiedades de estabilidad térmica y/o su habilidad de sufrir degradación oxidativa. Una dificultad se experimenta también al obtener sal de calcio

La invención también comprende con composiciones farmacéuticas que incluyen las sales cristalinas, así como procesos para la fabricación de las sales cristalinas. La invención adicionalmente comprende con métodos de tratamiento de condiciones médicas donde la HMG CoA reductasa está implicada incluyendo las sales cristalinas, por ejemplo hiperlipidemia, hipercolesterolemia y esterolemia, y el uso de las sales cristalinas en la fabricación de un medicamento. La invención comprende adicionalmente con el uso de las sales cristalinas en la fabricación de la sal de calcio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metilmetilalcohol]amino[quinidina-2-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxibenzóico ácido en sus sales.

La Solicitud de Patente Europea, Publicación No. 521471 (de aquí en adelante EPA 521471) divulga una forma amoniacada (polvo) de la sal de calcio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metilmetilalcohol]amino[quinidina-2-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxibenzóico ácido en sus sales y la sal de sodio se obtiene aquí como "cristales en polvo". Estas sales son inhibidores de HMG CoA reductasa y la sal de calcio sufre ensayos clínicos.

Una forma en polvo o amoniacada de un compuesto pretendido para uso farmacéutico puede llevar a problemas de fabricación y se necesitan convenientemente identificar sales alternativas de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metilmetilalcohol]amino[quinidina-2-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxibenzóico ácido que son cristalinas. Dichas sales cristalinas pueden generalmente purificarse más fácilmente que una forma amoniacada y pueden poseer otras propiedades ventajosas, por ejemplo en relación con su forma cristalina particular y/o sus características de solubilidad y/o su falta de higroscopicidad y/o sus características de estabilidad, incluyendo sus propiedades de estabilidad térmica y/o su habilidad de sufrir degradación oxidativa. Una dificultad se experimenta también al obtener sal de calcio

X  
10

pura amorfa utilizando el procedimiento divulgado en la EPA 521471, debido a la dificultad en la purificación de la sal de calcio precursora que se obtiene de su forma física. Una característica adicional de las sales cristalinas es que ellas pueden utilizarse también ventajosamente como intermediarios en la fabricación de la sal de calcio no cristalina, para permitir el aislamiento de la sal de calcio no cristalina con un nivel de pureza y uniformidad adecuada para la formulación para alcanzar los requisitos y especificaciones farmacéuticos.

Se han descubierto ahora novedosas sales cristalinas de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico, que proporcionan una base para la presente invención.

De acuerdo con la invención se proporciona una sal cristalina 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 ( $\text{NH}_4^+$ ), metilamonio ( $\text{CH}_3\text{NH}_3^+$ ), etilamonio ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), dietanolamonio [ $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}_2^+$ ], tris(hidroximetil) metilamonio [ $(\text{HOCH}_2)_3\text{CNH}_3^+$ ], benzilamonio ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), 4-metoxibencilamonio ( $4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ ), litio ( $\text{Li}^+$ ) o magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ ).

Las sales cristalinas de la invención se describen en los Ejemplos posteriores. Independientes aspectos de la invención comprenden:

- (1) una sal cristalina de amonio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción de rayos X

(3R,2S)-3,5-dihydroxyhept-6-ácido enéico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\theta = 14.3, 15.1,$

17.2, 18.8, 19.7, 20.1, 20.7, 21.2, 23.7 y 24.2°.

(8) una sal cristalina de litio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-

isopropil-3-[metil(metilsulfinil)amino]pirimidin-2-il]-(3R,2S)-3,5-

dihidroxihept-6-ácido enéico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\theta = 10.3, 11.0, 16.4, 17.0, 19.3, 19.8,$

20.4, 20.9, 21.2 y 28.0°; y

(9) una sal cristalina de magnesio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-

isopropil-3-[metil(metilsulfinil)amino]pirimidin-2-il]-(3R,2S)-3,5-

dihidroxihept-6-ácido enéico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\theta = 11.2, 14.2, 16.3, 16.8, 18.0, 19.1,$

19.8, 21.8, 22.9 y 23.0°.

La sal cristalina de tri(hidroximetil)metilammonio descrita arriba es una sal cristalina particularmente preferida que tiene características físicas particularmente ventajosas, por ejemplo tiene ventajosas propiedades técnicas, no es higroscópica y posee un ventajoso perfil de solubilidad.

El espectro de difracción en polvo de rayos X se determinó montando una muestra de la sal cristalina sobre un monte empujador de cristal de sílice simple Siemens (2SC) y espaciando la muestra en una capa delgada con la ayuda de una placa de microscopio. La muestra se expone a 30 revoluciones por minuto (para mejorar las estadísticas del conteo) y se irradió con rayos X generados por un tubo de foco largo fino de cobre operado a 40 kV y 40 mA con una longitud de onda de  $1.5406 \times 10^{-10}$  m. La fuente de rayos X colimada se pasó a través de una ranura automática variable de divergencia establecida a  $V20$  y la radiación reflejada dirigida a través de una ranura de anti esparcido de 3 mm y una

con picos específicos a  $2\text{-theta} = 12,9, 15,2, 18,0, 18,2, 18,5, 20,2, 22,4, 23,0, 24,0$  y  $27,2^\circ$ ;

(2) una sal cristalina de metilamonio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-teta} = 8,2, 12,3, 15,7, 16,5, 17,6, 18,7, 19,9, 21,0, 24,3$  y  $25,9^\circ$ ;

(3) una sal cristalina de etilamonio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-teta} = 8,6, 15,9, 16,9, 18,4, 18,7, 19,7, 20,8, 23,3, 23,8$  y  $25,8^\circ$ ;

(4) una sal cristalina de dietanolamonio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-teta} = 9,9, 11,4, 16,1, 18,0, 18,7, 19,0, 20,6, 22,9, 24,3$  y  $25,0^\circ$ ;

(5) una sal cristalina de tris(hidroximetil)metilamonio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-teta} = 7,9, 8,5, 10,2, 16,7, 18,4, 19,3, 19,8, 20,2, 21,5$  y  $24,9^\circ$ ;

(6) una sal cristalina de benzilamonio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-teta} = 6,1, 6,7, 16,8, 17,6, 18,1, 19,3, 21,1, 21,9, 23,0$  y  $26,8^\circ$ ;

(7) una sal cristalina de 4-metoxibenzilamonio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-

fluoroteni)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfoni)amino]pirimidin-2-il]-

(7) una sal cristalina de 4-metoxibenxammonio de (E)-7-[4-(4-fluoroteni)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfoni)amino]pirimidin-2-il]-(3R,2S)-3,2-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-}\theta = 6,1, 6,7, 10,8, 17,6, 18,1, 19,3, 21,1, 21,9, 23,0, 26,8,$

(6) una sal cristalina de benzammonio de (E)-7-[4-(4-fluoroteni)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfoni)amino]pirimidin-2-il]-(3R,2S)-3,2-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-}\theta = 7,9, 8,2, 10,2, 16,7, 18,4, 19,3, 19,8, 20,2, 21,2, 24,9,$

[4-(4-fluoroteni)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfoni)amino]pirimidin-2-il]-(3R,2S)-3,2-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-}\theta = 7,9, 8,2, 10,2, 16,7, 18,4, 19,3, 19,8, 20,2, 21,2, 24,9,$

(5) una sal cristalina de tri(hidroxi)metil(metilsulfoni)ammonio de (E)-7-[4-(4-fluoroteni)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfoni)amino]pirimidin-2-il]-(3R,2S)-3,2-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-}\theta = 9,9, 11,4, 16,1, 18,0, 18,7, 19,0, 20,6, 22,9, 24,3, 25,0,$

una sal cristalina de dietilammonio de (E)-7-[4-(4-fluoroteni)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfoni)amino]pirimidin-2-il]-(3R,2S)-3,2-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-}\theta = 8,6, 12,9, 16,9, 18,4, 18,7, 19,7, 20,8, 23,3, 23,8, 25,8,$

(3) una sal cristalina de etilammonio de (E)-7-[4-(4-fluoroteni)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfoni)amino]pirimidin-2-il]-(3R,2S)-3,2-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-}\theta = 8,2, 12,3, 12,7, 16,2, 17,6, 18,7, 19,9, 21,0, 24,3, 25,9,$

(2) una sal cristalina de metilammonio de (E)-7-[4-(4-fluoroteni)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfoni)amino]pirimidin-2-il]-(3R,2S)-3,2-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-}\theta = 12,2, 12,2, 18,0, 18,2, 18,2, 20,2, 22,4,$

3  
12

(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-teta} = 14,2, 15,1, 17,5, 18,8, 19,7, 20,1, 20,7, 21,5, 23,7$  y  $24,5^\circ$ ;

(8) una sal cristalina de litio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-teta} = 10,2, 11,0, 16,4, 17,0, 19,3, 19,8, 20,4, 20,9, 21,5$  y  $28,0^\circ$ ; y

(9) una sal cristalina de magnesio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-teta} = 11,5, 14,5, 16,3, 16,8, 18,0, 19,1, 19,8, 21,8, 22,6$  y  $23,0^\circ$ .

La sal cristalina de tris(hidroximetil)metilamonio descrita arriba es una sal cristalina particularmente preferida que tiene características físicas particularmente ventajosas, por ejemplo tiene ventajosas propiedades térmicas, no es higroscópica y posee un ventajoso perfil de solubilidad.

El espectro de difracción en polvo de rayos X se determinó montando una muestra de la sal cristalina sobre un monte emparedado de cristal de silicio simple Siemens (SSC) y esparciendo la muestra en una capa delgada con la ayuda de una placa de microscopio. La muestra se esponjó a 30 revoluciones por minuto (para mejorar las estadísticas del conteo) y se irradió con rayos X generados por un tubo de foco largo fino de cobre operado a 40 kV y 40 mA con una longitud de onda de  $1,5406 \times 10^{-10}$  m. La fuente de rayos X colimada se pasó a través de una ranura automática variable de divergencia establecida a V20 y la radiación reflejada dirigida a través de una ranura de anti esparcido de 2 mm y una

(3R,2S)-3,5-dihydroxyhept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a 2- $\theta$ s = 14,2, 15,1,

17,2, 18,8, 19,7, 20,1, 20,7, 21,2, 23,7 y 24,2.

(8) una sal cristalina de lino de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-

isopropil-3-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-2-il]-(3R,2S)-3,5-

dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de

rayos X con picos específicos a 2- $\theta$ s = 10,3, 11,0, 16,4, 17,0, 19,3, 19,8,

20,4, 20,9, 21,2 y 28,0.

(9) una sal cristalina de magnesio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-

isopropil-3-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-2-il]-(3R,2S)-3,5-

dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de

rayos X con picos específicos a 2- $\theta$ s = 11,2, 14,2, 16,3, 16,8, 18,0, 19,1,

19,8, 21,8, 22,6 y 23,0.

La sal cristalina de tri(hidroximetil)metilammonio descrita arriba es

una sal cristalina particularmente preferida que tiene características físicas

particularmente ventajosas, por ejemplo tiene ventajosas propiedades

técnicas, no es higroscópica y posee un ventajoso perfil de solubilidad.

El espectro de difracción en polvo de rayos X se determinó

montando una muestra de la sal cristalina sobre un monte empacado de

crystal de silicio simple Siemens (2SC) y espaciando la muestra en una

capa delgada con la ayuda de una placa de microscopio. La muestra se

expuso a 30 revoluciones por minuto (para mejorar las estadísticas del

conteo) y se irradió con rayos X generados por un tubo de foco largo fino

de cobre operado a 40 kV y 40 mA con una longitud de onda de 1,5406 x

10<sup>-10</sup> m. La fuente de rayos X colimada se pasó a través de una ranura

automática variable de divergencia establecida a V30 y la radiación

reflejada dirigida a través de una ranura de anti esparcido de 2 mm y una

ranura detectora de 0,2 mm. La muestra se expuso durante 4 segundos por incremento de 0,02 grados 2 teta (modo de escrutamiento continuo) durante el rango de 2 grados a 40 grados 2-teta en modo teta-teta. El tiempo de corrida fue de 2 horas 6 minutos y 40 segundos. El instrumento se equipó con un contador de cintilleo como detector. La captura de control y datos fue mediante una Estación de Trabajo Dell Optiplex 686 NT 4.0 que opera con soporte lógico Diffract+.

Los espectros de difracción en polvo de rayos X para muestras típicas de las sales de (1) a (9) de arriba se muestran en las Figuras posteriormente. Se entenderá que los valores 2-teta del patrón de difracción en polvo de rayos X pueden variar ligeramente de una máquina a otra o de una muestra a otra, y consecuentemente los valores anotados no son construidos como absolutos.

Un aspecto adicional de la presente invención comprende procesos para la preparación de las sales cristalinas. Las condiciones precisas bajo las cuales se forman las sales cristalinas pueden determinarse empíricamente. Las sales pueden obtenerse mediante cristalización bajo condiciones controladas. Los procesos que se han encontrado adecuados en los Ejemplos posteriores, y son adicionales aspectos independientes de la invención. Por ejemplo, un proceso para la fabricación de la sal de metilamonio (2) de arriba comprende la adición de metilamina en un solvente adecuado, tal como agua o metanol, a una solución fría, preferiblemente preparada recientemente de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico en un solvente adecuado, tal como un solvente que comprende acetonitrilo. Para otras sales cristalinas, una solución fría, preferiblemente recién preparada del ácido heptenoico en un

tanque detector de 0.1 mm. La muestra se expuso durante 4 segundos por  
intervalos de 0.02 segundos 2 veces (modo de escanamiento continuo)  
durante el rango de 2 grados a 40 grados 2-tes en modo test-test. El  
tiempo de corrida fue de 2 horas 6 minutos y 40 segundos. El instrumento  
se equipó con un contador de cintillos como detector. La captura de  
control y datos fue mediante una Estación de Trabajo Dell Qplex 686  
NT 4.0 que opera con soporte lógico Diffraction.

Los espectros de difracción en polvo de rayos X para muestras  
típicas de las sales de (1) a (9) de arriba se muestran en las figuras  
posteriormente. Se entenderá que los valores 2-tes del patrón de  
difracción en polvo de rayos X pueden variar ligeramente de una máquina  
a otra o de una muestra a otra y consecuentemente los valores absolutos  
no son considerados como absolutos.

Un aspecto adicional de la presente invención comprende procesos  
para la preparación de las sales cristalinas. Las condiciones precisas bajo  
las cuales se forman las sales cristalinas pueden determinarse  
empíricamente. Las sales pueden obtenerse mediante cristalización bajo  
condiciones controladas. Los procesos que se han encontrado adecuados  
en los ejemplos posteriores y son adicionales aspectos independientes de  
la invención. Por ejemplo, un proceso para la fabricación de la sal de  
metilammonio (2) de arriba comprende la adición de metilamina en un  
solvente adecuado, tal como agua o metanol, a una solución fría,  
preferiblemente preparada recientemente de (E)-7-(4-(4-fluorofenil)-6-  
isopropil-2-(metilammonio)imidazolidin-2-il)-(3R,2S)-3,2-

hidroxipropil-6-ácido en un solvente adecuado, tal como un  
solvente que comprende acetonitrilo. Para otras sales cristalinas, una  
solución fría, preferiblemente recién preparada del ácido heptenoico en un

solvente que comprende, por ejemplo, acetonitrilo o acetato de etilo puede utilizarse y la apropiada amina o base puede agregarse en presencia o ausencia de un solvente, dependiente de la naturaleza de la amina o base particular. Típicamente, después de que se agrega la amina o base, la mezcla es agitada entre temperatura ambiente y alrededor de 30°C, y el producto cristalino aislado mediante filtración (después de concentración y/o enfriamiento como sea necesario). Una solución del material de partida de ácido heptenoico en un solvente adecuado puede obtenerse como se describe en los Ejemplos posteriormente. Un aspecto adicional de la invención comprende una sal cristalina del compuesto (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-pirimidin-5-il]- (3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico obtenible mediante el proceso descrito en los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9.

La utilidad de las sales de la invención como inhibidores de HMG CoA reductasa puede demostrarse mediante pruebas estándares y estudios clínicos, incluyendo aquellos descritos en EPA 521471. Típicamente las sales cristalinas de la invención dan un valor  $IC_{50}$  para la inhibición de la actividad de HMG CoA reductasa en microsomas hepáticos de ratas de 9 a 16 nM.

De acuerdo con una característica adicional de la invención es un método de tratar una condición de enfermedad donde la inhibición de HMG CoA reductasa es benéfica que comprende administrar a un mamífero de sangre caliente una cantidad efectiva de una sal cristalina como se describe arriba. La invención también se relaciona con el uso de las sales cristalinas como se describe arriba en la fabricación de un medicamento para uso en una condición de enfermedad.

7

solvente que comprende, por ejemplo, acetato de etilo puede utilizarse y la apropiada amina o base puede agregarse en presencia o ausencia de un solvente, dependiendo de la naturaleza de la amina o base particular. Típicamente, después de que se agrega la amina o base, la mezcla es agitada entre temperatura ambiente y alrededor de 30°C y el producto cristallino aislado mediante filtración (después de concentración y/o enfriamiento como sea necesario). Una solución del material de partida de ácido heptanoico en un solvente adecuado puede obtenerse como se describe en los Ejemplos posteriormente. Un aspecto adicional de la invención comprende una sal cristalina del compuesto (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-3-metilmetilalcohol]amino-quinidina-2-il- (3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enantiómero obtenible mediante el proceso descrito en los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9.

La utilidad de las sales de la invención como inhibidores de HMG CoA reductasa puede demostrarse mediante pruebas estándares y estudios clínicos, incluyendo aquellos descritos en EPA 521471. Típicamente las sales cristalinas de la invención dan un valor IC<sub>50</sub> para la inhibición de la actividad de HMG CoA reductasa en microsomas hepáticos de ratas de 9 a 16 nM.

De acuerdo con una característica adicional de la invención es un método de tratar una condición de enfermedad donde la inhibición de HMG CoA reductasa es beneficiosa que comprende administrar a un paciente un medicamento que comprende una cantidad efectiva de una sal cristalina de la invención. La invención también se relaciona con el uso de las sales cristalinas como se describe arriba en la fabricación de un medicamento para uso en una condición de enfermedad.

7/5

El compuesto de la invención puede administrarse a un animal de sangre caliente, particularmente un humano, en necesidad de él para el tratamiento de una enfermedad donde está implicada la HMG CoA reductasa, en la forma de una composición farmacéutica convencional. Consecuentemente en otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina como se describe arriba en mezcla íntima con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Dichas composiciones pueden administrarse en manera estándar para la condición de enfermedad que se desea tratar, por ejemplo mediante administración oral, tópica, parenteral, bucal, nasal, vaginal o rectal o mediante inhalación. Para estos propósitos se puede formular una sal cristalina mediante medios conocidos en el arte en la forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones acuosas o aceitosas, suspensiones, emulsiones, cremas, ungüentos, geles, atomizadores nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles para inhalación, y para uso parenteral (incluyendo intravenoso, intramuscular o infusión) soluciones o suspensiones estériles acuosas o aceitosas o emulsiones estériles. Una ruta preferida de administración es la oral. Una sal cristalina se administrará a humanos a una dosis diaria en, por ejemplo, los rangos establecidos en la EPA 521471. Las dosis diarias pueden darse en dosis divididas como sea necesario, la cantidad precisa de la sal cristalina recibida y la ruta de administración dependiendo del peso, edad y sexo del paciente que está siendo tratado y la condición de enfermedad particular tratada de acuerdo con los principios conocidos en el arte.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona un proceso para la fabricación de una composición

El compuesto de la invención puede administrarse a un animal de sangre caliente, particularmente un humano, en necesidad de el para el tratamiento de una enfermedad donde está implicada la HMO CoA reducida, en la forma de una composición farmacéutica convencional. Consecuentemente en otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina como se describe arriba en mezcla íntima con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Dichas composiciones pueden administrarse en manera estándar para la condición de enfermedad que se desea tratar, por ejemplo mediante administración oral, tópica, parenteral, bucal, nasal, vaginal o rectal o mediante inhalación. Para estas propósitos se puede formular una sal cristalina mediante medios conocidos en el arte en la forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones acuosas o aceitosas, suspensiones, emulsiones, cremas, ungüentos, geles, atomizadores nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles para inhalación y para uso parenteral (incluyendo intravenoso, intramuscular o intralión) soluciones o suspensiones estériles acuosas o aceitosas o emulsiones estériles. Una ruta preferida de administración es la oral. Una sal cristalina se administrará a humanos a una dosis diaria en, por ejemplo, los rangos establecidos en la EPA 521471. Las dosis diarias pueden darse en dosis divididas como sea necesario, la cantidad precisa de la sal cristalina recibida y la ruta de administración dependiendo del peso, edad y sexo del paciente que está siendo tratado y la condición de enfermedad particular tratada de acuerdo con los principios conocidos en el arte.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona un proceso para la fabricación de una composición

7/16

farmacéutica que contiene una sal cristalina como se describe arriba como ingrediente activo, que comprende mezclar íntimamente una sal cristalina conjuntamente con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una adicional característica de la invención se proporciona el uso de una sal cristalina como se describe arriba en la preparación de la sal de calcio amorfa de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico. La sal cristalina de metilamonio es particularmente útil para este propósito. Una característica adicional de la invención comprende un proceso para la fabricación de la sal de calcio amorfa de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que comprende la reacción secuencial de la sal cristalina de metilamonio con hidróxido de sodio seguido por una sal de calcio soluble en agua, tal como cloruro de calcio, bajo condiciones acuosas.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes Ejemplos no limitativos.

### **Ejemplo 1**

Una solución de metilamina en metanol (1,4 ml de una solución al 40%) se agregó con agitación a una solución de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico (obtenida como se describe abajo) a  $-5^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó a  $30^{\circ}\text{C}$  durante 90 minutos y luego se enfrió a  $3^{\circ}\text{C}$ . El producto cristalino se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó bajo vacío a  $40^{\circ}\text{C}$  para dar metilamonio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-

farmacéutica que contiene una sal cristalina como se describe arriba como ingrediente activo, que comprende mezclar intimamente una sal cristalina conjuntamente con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una adicional característica de la invención se proporciona el uso de una sal cristalina como se describe arriba en la preparación de la sal de calcio amoníaco de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metilmetilsulfonil]amino]pirimidin-2-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enólico. La sal cristalina de metilamonio es particularmente útil para este propósito. Una característica adicional de la invención comprende un proceso para la fabricación de la sal de calcio amoníaco de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metilmetilsulfonil]amino]pirimidin-2-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enólico que comprende la reacción secuencial de la sal cristalina de metilamonio con hidróxido de sodio seguido por una sal de calcio soluble en agua, tal como cloruro de calcio, bajo condiciones acuosas.

La invención se ilustra ahora mediante los siguientes Ejemplos no

limitativos.

### Ejemplo 1

Una solución de metilamina en metanol (1.4 ml de una solución al 40%) se agregó con agitación a una solución de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metilmetilsulfonil]amino]pirimidin-2-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enólico (optenida como se describe abajo) a -2°C. La mezcla se siguió a 30°C durante 20 minutos y luego se enfrió a 3°C. El producto cristalino se recogió mediante filtración, se lavó con acetónitrilo y se secó bajo vacío a 40°C para dar metilamonio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-

6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amina]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoate (3,85 g; 87,9% de obtenido) como cristales blancos. (La misma sal cristalina se obtuvo cuando se utilizó una solución al 40% de metilamina en agua (1,1 ml)). Los espectros de difracción en polvo de rayos X (XRD) para una muestra típica de la sal cristalina de metilamonio se muestra en la Figura 2 posteriormente. Los diez picos más prominentes en los XRD ocurren a alrededor de  $2\text{-}\theta = 8,2, 12,3, 15,7, 16,5, 17,6, 18,7, 19,9, 21,0, 24,3$  y  $25,9^\circ$ .

La solución de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2- [metil(metil sulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico en acetonitrilo utilizado en el Ejemplo 1 se obtuvo como sigue:-

(1) una mezcla de metil 2-amino-4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-pirimidina-5-carboxilato (19,0 g) (descrito en la Solicitud de Patente Japonesa No. 06-256318), tert-pentóxido de sodio (22,95 g) y dimetoxietano (190 ml) se agitó durante 30 minutos a  $25^\circ\text{C}$ . La mezcla agitada se enfrió a  $-10^\circ\text{C}$  y se agregó cloruro de metanosulfonil (8,4 ml) gota a gota, manteniendo la temperatura de la mezcla a  $-5^\circ\text{C}$ . Después de 20 minutos, dimetil sulfato (8,1 ml) se agregó y la mezcla se dejó tibia a  $25^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó durante una hora a  $25^\circ\text{C}$  y una solución de tert-pentóxido de sodio (1,91 g) en dimetoxietano (10 ml) se agregó. La mezcla se agitó durante una hora a  $25^\circ\text{C}$ . Una solución de cloruro de sodio (13,3 g) en agua (133 ml) se agregó y la mezcla se agitó durante 10 minutos a  $25^\circ\text{C}$ . La mezcla se dejó asentar durante 15 minutos y la fase inferior acuosa se separó y desechó. Agua (38 ml) se agregó a la mezcla remanente y la mezcla se agitó durante 30 minutos a  $25^\circ\text{C}$ . La mezcla se calentó entonces para obtener una solución completa. La mezcla se enfrió lentamente a  $25^\circ\text{C}$  durante una hora. La mezcla se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , se agitó durante una hora, y el sólido suspendido se recogió mediante filtración. El

durante una hora y el resto subsecuente se resaca mediante filtración. El  
 residuo se 32°C durante una hora. La mezcla se enfía a 0°C se agita  
 durante cincuenta horas obteniéndose una solución colorida. La mezcla se enfía  
 nuevamente a la mezcla se agita durante 30 minutos a 32°C. La mezcla se  
 agita, se agita se agita y se agita. Agua (38 ml) se agita a la mezcla  
 minutos a 32°C. La mezcla se agita durante 12 minutos a la fase  
 (13'3 g) en agua (133 ml) se agita a la mezcla se agita durante 10  
 mezcla se agita durante una hora a 32°C. Una solución de cloruro de sodio  
 benzoato de sodio (1'31 g) en dimetoxietano (10 ml) se agita. La  
 32°C. La mezcla se agita durante una hora a 32°C y una solución de tri-  
 30 minutos, dimetil sulfato (8'1 ml) se agita a la mezcla se agita a la  
 hora y hora continuando la temperatura de la mezcla a -2°C. Después de  
 agitar se enfía a -10°C y se agita cloruro de metilaminonio (8'4 ml)  
 dimetoxietano (120 ml) se agita durante 30 minutos a 32°C. La mezcla  
 reduce a 100-320312) tri-benzoato de sodio (55'22 g) y  
 dimetoxietano-2-carboxilato (10'0 g) (agrega en la solución de base  
 (1) una mezcla de metil 3-amino-4-(4-fluorofenil)-5-isobutyl-  
 acetato de sodio en el ejemplo 1 se obtiene como sigue:

amoníaco) amoníaco-2-ii-(31'22)-3'2-dimetoxietano-2-carboxilato de sodio en  
 la solución de (E)-1-(4-(4-fluorofenil)-5-isobutyl-2- [metilaminonio]

10'2' 13'0' 18'3' 18'0' 31'0' 34'3' y 32'3'.

bromuros en los XRD control y preceder de 3-100 = 8'3' 13'3' 12'3'  
 metilaminonio se muestra en la figura 3 bromuros. Los diez picos más  
 altos de los X (XRD) para una muestra pura de la sal cristina de  
 el 40% de metilaminonio en agua (1'1 ml). Los espectros de difusión en  
 puros (La muestra sal cristina se obtiene cuando se agita una solución  
 dimetoxietano-2-carboxilato (3'22 g. 31'22 g. de obteniendo) como cristales  
 5-isobutyl-2-[metilaminonio) amoníaco-2-ii-(31'22)-3'2-

679  
19

sólido se lavó con solución fría (0°C) de 50:50 de agua/dimetoxietano (20 ml). El sólido se secó bajo vacío a 60°C para dar metil 4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidina-5-carboxilato (Compuesto A; 19,35 g);  $^1\text{HNNM}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,69 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 3,71, 3,60, 3,51 (3 x s, 9H), 3,20 (m, 1H), 1.32 (d, 6H).

(2) una mezcla agitada del Compuesto A (12,0 g) en tolueno (55ml) se enfrió to  $-10^\circ\text{C}$  e hídrido de aluminio diisobutil (50 ml de una solución 1.5M en tolueno) se agregó durante dos horas manteniendo la temperatura por debajo de  $0^\circ\text{C}$ . Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos a  $0^\circ\text{C}$ . Metanol (0,64 ml) se agregó a la mezcla manteniendo la temperatura a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se agregó entonces durante dos horas a una mezcla agitada de ácido clorhídrico concentrado (23,3 ml), agua (40,5 ml) y acetonitrilo (24 ml) a  $40^\circ\text{C}$ , manteniendo la temperatura de la mezcla a  $40^\circ\text{C}$ . Después de la adición, la mezcla se agitó a  $40^\circ\text{C}$  durante adicionales 30 minutos y luego se purgó con nitrógeno (para retirar cualquier isobutano). La mezcla se enfrió a  $20^\circ\text{C}$  y se dejó permanecer durante 20 minutos. La fase orgánica se separó y lavó con una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (0,7 ml) y agua (30 ml). Acetonitrilo (24 ml) se agregó a la fase orgánica y la mezcla se lavó con una solución de bicarbonato de sodio (0,038 g) en agua (120 ml).

La fase orgánica se calentó a  $40^\circ\text{C}$ , y entonces de  $40^\circ\text{C}$  a  $80^\circ\text{C}$  utilizando una purga de nitrógeno. La mezcla se concentró mediante destilación a presión atmosférica, recogiendo 54 ml de destilado. Acetonitrilo (24 ml) se agregó a la solución concentrada y tribromuro fosforoso (1,2 ml) se agregó con agitación, manteniendo la temperatura de la mezcla a  $20^\circ\text{C}$ . Después de la adición, la mezcla se agitó a  $20^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. La mezcla se agregó a agua (36 ml) durante 30 minutos

manteniendo la temperatura a 20°C. La mezcla se agitó durante 2 minutos y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio (0,027 g) en agua (36 ml), seguido por agua (36 ml). La fase orgánica se destiló bajo presión reducida hasta 39 ml de destilado se recogió. La mezcla se enfrió a 60°C y etil difenilfosfinito (7,47 ml) se agregó. La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas, entonces se calentó a reflujo. Tolueno (40 ml) se agregó y la mezcla se enfrió a 0°C durante 3 horas. El producto se recogió mediante filtración, se lavó con tolueno frío (10 ml) y se secó bajo vacío a 20°C para dar difenil [4-(4-fluorofenil)-2-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-2-ilmetil] óxido de fosfina (Compuesto B; 14,66 g); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz): 7.42 [m, 10H, P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>], 7.12 [m, 2H, Ar-H], 6.92 [m, 2H, Ar-H], 3.92 [q, 2H, CH<sub>2</sub>F], 3.21, 3.46 (2 x s, 6H, NCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.43 [sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.52 [d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

(3) una mezcla del Compuesto B (19,17 g) y TBF (227 ml) se diluyó previamente a 40°C hasta que se formó una solución clara entonces se volvió inerte mediante aplicación sucesiva de vacío y nitrógeno (2 ciclos). La mezcla se sumergió en un baño de acetona(-78°C), enfriando el contenido a -75°C. Bis(trimetilsilil)amida de sodio (37,4 ml de solución 1,0M en THF) se agregó a la mezcla de la reacción durante 10 minutos a partir de un túnel de gotas de igualamiento de presión manteniendo la temperatura por debajo de -75°C y formando una solución roja del sodio. THF (10 ml) se enjugó a través del túnel de gotas dentro de la mezcla y la mezcla se agitó 1 hora adicional a -75°C formando una suspensión roja. Tereftalil 2-[(4R,6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]acetato (el cual puede obtenerse como se describe en la Patente Europea 0319847) (80 ml de -13,5% p/p de solución de tolueno) se agregó en porciones a la suspensión durante 20 minutos a partir de un túnel de gotas de igualación

8  
14

manteniendo la temperatura a 20°C. La mezcla se agitó durante 5 minutos y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio (0,027 g) en agua (36 ml), seguido por agua (36 ml). La fase orgánica se destiló bajo presión reducida hasta 29 ml de destilado se recogió. La mezcla se enfrió a 60°C y etil difenilfosfinito (7.47 ml) se agregó. La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas, entonces se calentó a reflujo. Tolueno (40 ml) se agregó y la mezcla se enfrió a 0°C durante 2 horas. El producto se recogió mediante filtración, se lavó con tolueno frío (10 ml) y se secó bajo vacío a 50°C para dar difenil [4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-ilmetil] óxido de fosfina (Compuesto B; 14.66 g); <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz): 7.42 [m, 10H, P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>], 7.12 [m, 2H, Ar-H], 6.92 [m, 2H, Ar-H], 3.92 [d, 2H, CH<sub>2</sub>P], 3.51, 3.46 (2 x s, 6H, NCH<sub>3</sub> SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.43 [hept., 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.25 [d, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]

(3) una mezcla del Compuesto B (19,17 g) y TBF (227 ml) se tibiaron brevemente a 40°C hasta que se formó una solución clara entonces se volvió inerte mediante aplicación secuencial de vacío y nitrógeno (5 ciclos). La mezcla se sumergió en un baño de acetona/CO<sub>2</sub> enfriando el contenido a -75°C. Bis(trimetilsilil)amida de sodio (37,4 ml de solución 1,0M en THF) se agregó a la mezcla de la reacción durante 10 minutos a partir de un túnel de goteo de igualamiento de presión manteniendo la temperatura por debajo de -74°C y formando una solución roja del anión. TEF (10 ml) se enjuagó a través del túnel de goteo dentro de la mezcla y la mezcla se agitó 1 hora adicional a -76°C formando una suspensión roja. Tert-butil 2-[(4R,6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]acetato (el cual puede obtenerse como se describe en la Patente Europea 0319847) (80 ml de -13.5% p/p de solución de tolueno) se agregó en porciones a la suspensión durante 20 minutos a partir de un túnel de goteo de igualación

manteniendo la temperatura a 50°C. La mezcla se agitó durante 2 minutos y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio (0,027 g) en agua (36 ml), seguido por agua (36 ml). La fase orgánica se destiló bajo presión reducida hasta 32 ml de destilado se recogió. La mezcla se enfrió a 60°C y etil difenilsulfato (7,47 ml) se agregó. La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas, entonces se calentó a reflujo. Tolueno (40 ml) se agregó y la mezcla se enfrió a 0°C durante 2 horas. El producto se recogió mediante filtración, se lavó con tolueno frío (10 ml) y se secó bajo vacío a 50°C para dar dióxido de 4-(4-fluorfenil)-6-(2-propoxi-2-metilmetil)pirimidina-2-tionil (orden de los datos de los datos):  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz): 7.42 [m, 10H,  $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ], 7.12 [m, 2H, Ar-H], 6.92 [m, 2H, Ar-H], 3.92 [s, 2H,  $\text{CH}_2$ ], 3.51, 3.46 (2 x s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ,  $2\text{OCH}_3$ ), 3.43 [sept, 1H,  $\text{CH}(\text{OCH}_3)$ ], 1.32 [d, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ].

(3) una mezcla del Compuesto B (19,17 g) y THF (227 ml) se diluyó previamente a 40°C hasta que se formó una solución clara entonces se volvió inerte mediante aplicación sucesiva de vacío y nitrógeno (2 ciclos). La mezcla se sumergió en un baño de acetona (-78°C), enfriando el contenido a -78°C. Bis(trifenilil)amida de sodio (37,4 ml de solución 1,0M en THF) se agregó a la mezcla de la reacción durante 10 minutos a partir de un nivel de gotas de igualamiento de presión manteniendo la temperatura por debajo de -78°C y formando una solución rosa del amido. THF (10 ml) se agregó a través del nivel de gotas dentro de la mezcla y la mezcla se agitó 1 hora adicional a -78°C formando una suspensión roja. Ter-butyl 2-((4R,6S)-6-formil-2,2-dioxan-4-il)acetato (el cual puede obtenerse como se describe en la Patente Europea 0319847) (80 ml de 13.5% p/p de solución de tolueno) se agregó en porciones a la suspensión durante 20 minutos a partir de un nivel de gotas de igualación

24  
70

de presión manteniendo la temperatura por debajo de  $-73^{\circ}\text{C}$ . Tolueno (20 ml) se enjuagó a través del túnel de goteo dentro de la mezcla y la mezcla se agitó durante 15 minutos adicionales a  $-76^{\circ}\text{C}$ . El baño de congelación se disminuyó y la suspensión se dejó tibia a  $10^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 horas. Ácido acético glacial (3,21 g) en agua (15 g) se agregó en una porción elevando la temperatura a  $18^{\circ}\text{C}$  y disolviendo todos los sólidos y la mezcla se agitó 5 minutos adicionales.

La mezcla se concentró mediante destilación a presión atmosférica (camisa  $110^{\circ}\text{C}$ ) a una temperatura de  $94^{\circ}\text{C}$  recogiendo un total de 274 ml de destilados. La mezcla concentrada se enfrió a  $40^{\circ}\text{C}$ , agua (40 ml) se agregó y la mezcla se agitó durante 5 minutos y entonces se dejó asentar durante 15 minutos. La fase acuosa inferior se desechó. Carbonato de hidrógeno de sodio (2,99 g) en agua (40 ml) se agregó y la mezcla se agitó durante 5 minutos y entonces se dejó asentar durante 15 minutos. La fase acuosa inferior se desechó. Agua (30 ml) se agregó y la mezcla se agitó durante 5 minutos y entonces se dejó asentar durante 15 minutos. La fase inferior acuosa se desechó.

La fase orgánica se transfirió a un aparato de destilación con tolueno (20 ml) y se concentró mediante destilación a presión atmosférica (camisa  $125-130^{\circ}\text{C}$ ) a una temperatura de  $116^{\circ}\text{C}$  recogiendo 85 ml de destilados. Se aplicó vacío ( $400 \times 10^5$  a  $500 \times 10^5$  Pa) y adicionales 16,5 ml de destilados se recogió a una temperatura de  $111^{\circ}\text{C}$ . El vacío se retiró y la mezcla concentrada se dejó enfriar a  $80^{\circ}\text{C}$ . MeOH tibio (140 ml,  $50^{\circ}\text{C}$ ) se agregó con agitación rápida y el lote se dejó auto enfriar a  $20^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos durante cuyo tiempo se depositó un sólido. La suspensión se enfrió adicionalmente a  $2^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos y entonces el sólido se recogió mediante filtración on un sinterizador y se llevó tan

seco como sea posible. El sólido se lavó con MeOH frío (60 ml, 3°C) y nuevamente se lavó tan seco como sea posible y entonces se transfirió a un horno de vacío y se secó durante la noche (30°C, 0.2 x 10<sup>-3</sup> Pa) para dar el Compuesto C. El Compuesto C (2.0 g) en acetoniitrilo (70 ml) se calentó a 40°C y ácido clorhídrico 0.01 M (19 ml) se agregó. La mezcla de la reacción se calentó a 40°C durante 3 horas. Hidróxido de sodio 1.0M (9.2 ml) se agregó a 32°C, y la mezcla se agitó durante una hora. Cloruro de sodio se agregó y la mezcla se enfrió a -5°C. Ácido clorhídrico 1.0M se agregó para ajustar el pH de la mezcla a pH 3.4 a 4.0. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se diluyó con acetoniitrilo (12 ml) entonces se secó con sulfato de magnesio anhidro. Acetoniitrilo (20 ml) se agregó para dar una solución de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metilmetil]sulfonil]amino]pirimidin-2-il)-(3R,2S)-3,5-dihidroxibenzal-6-ácido en acetoniitrilo.

Ejemplo 3

Metilammonio(E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metilmetil]sulfonil]amino]pirimidin-2-il)-(3R,2S)-3,5-dihidroxibenzal-6-enato (10 g) se agregó a acetoniitrilo (125 ml) y agua (2 ml). La mezcla se enfrió a 3°C y el pH se ajustó a 3.7 con 1M de ácido clorhídrico en solución saturada (19 ml). La fase acuosa se separó y la solución resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tris(hidroximetil)aminometano (2.48 g) se agregó y la solución se dejó tibia a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El producto cristallino se aisló mediante filtración a temperatura ambiente y se secó a 30°C bajo vacío para dar la sal cristalina de tris(hidroximetil)aminometano (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metilmetil]sulfonil]amino]pirimidin-2-il)-(3R,2S)-3,5-dihidroxibenzal-6-enato como cristales blancos. Los espectros de difracción en polvo de

12/22

seco como sea posible. El sólido se lavó con MeOH frío (60 ml, 2°C) y nuevamente se llevó tan seco como sea posible y entonces se transfirió a un horno de vacío y se secó durante la noche (50°C,  $0,2 \times 10^5$  Pa) para dar el Compuesto C. El Compuesto C (5,0 g) en acetonitrilo (70 ml) se calentó a 40°C y ácido clorhídrico 0,01 M (19 ml) se agregó. La mezcla de la reacción se calentó a 40°C durante 5 horas. Hidróxido de sodio 1,0M (9,5 ml) se agregó a 25°C, y la mezcla se agitó durante una hora. Cloruro de sodio se agregó y la mezcla se enfrió a -5°C. Ácido clorhídrico 1,0M se agregó para ajustar el pH de la mezcla a pH 3,4 a 4,0. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se diluyó con acetonitrilo (15 ml) entonces se secó con sulfato de magnesio anhidro. Acetonitrilo (20 ml) se agregó para dar una solución de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metil sulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico en acetonitrilo.

## Ejemplo 2

Metilamonio(E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metil sulfonil)amino]-pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato (10 g) se agregó a acetonitrilo (125 ml) y agua (5 ml). La mezcla se enfrió a 5°C y el pH se ajustó a 3,7 con 1M de ácido clorhídrico en salmuera saturada (19 ml). La fase acuosa se separó y la solución resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tris(hidroximetil)aminometano (2,48 g) se agregó y la solución se dejó tibia a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El producto cristalino se aisló mediante filtración a temperatura ambiente y se secó a 30°C bajo vacío para dar la sal cristalina de tris(hidroximetil)metilamonio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato como cristales blancos. Los espectros de difracción en polvo de

seco como sea posible. El sólido se lavó con MeOH frío (60 ml, 25°C) y nuevamente se lavó tan seco como sea posible y entonces se transfirió a un horno de vacío y se secó durante la noche (50°C, 0.2 x 10<sup>-3</sup> Pa) para dar el Compuesto C. El Compuesto C (2.0 g) en acetoniitrilo (70 ml) se calentó a 40°C y ácido clorhídrico 0.01 M (19 ml) se agregó. La mezcla de la reacción se calentó a 40°C durante 3 horas. Hidróxido de sodio 1.0M (9.5 ml) se agregó a 25°C y la mezcla se agitó durante una hora. Cloruro de sodio se agregó y la mezcla se enfrió a -5°C. Ácido clorhídrico 1.0M se agregó para ajustar el pH de la mezcla a pH 3.4 a 4.0. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se diluyó con acetoniitrilo (15 ml) entonces se secó con sulfato de magnesio anhidro. Acetoniitrilo (20 ml) se agregó para dar una solución de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-fenil]metil sulfonil]amino]pirimidina-2-il)-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enantiómero en acetoniitrilo.

Ejemplo 1

Metilammonio(E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-fenil]metil sulfonil]amino]pirimidina-2-il)-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enato (10 g) se agregó a acetoniitrilo (125 ml) y agua (2 ml). La mezcla se enfrió a 5°C y el pH se ajustó a 3.7 con 1M de ácido clorhídrico en salmuera saturada (19 ml). La fase acuosa se separó y la solución restante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tris(hidroximetil)aminometano (2.48 g) se agregó y la solución se dejó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El producto cristalino se aisló mediante filtración a temperatura ambiente y se secó a 30°C bajo vacío para dar la sal cristalina de tris(hidroximetil)aminometano (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-fenil]metil sulfonil]amino]pirimidina-2-il)-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enato como cristales blancos. Los espectros de difracción en polvo de

72  
29  
22

rayos X para una muestra típica de la sal cristalina de tris(hidroximetil)metilamonio se muestra en la Figura 5 posteriormente. Los diez picos más prominentes en la XRD ocurren a alrededor de 2-teta = 7,9, 8,5, 10,2, 16,7, 18,4, 19,3, 19,8, 20,2, 21,5 y 24,9°.

### Ejemplo 3

Metilamonio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil (metil sulfonil)amino]-pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoate (10 g) se agregó a acetato de etilo (125 ml) y agua (30 ml). La mezcla se enfrió a 5°C y 2M ácido clorhídrico (9,5 ml) se agregó para obtener una solución de dos fases. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Una solución de dietanolamina (3,1 ml) en acetato de etilo (5 ml) se agregó y la solución se dejó tibia a temperatura ambiente. El producto se aisló mediante filtración a 0°C a 5°C y se secó a 30°C bajo vacío para dar dietanolamonio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino] pirimidina-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato (8,0 g) como cristales blancos. Los espectros de difracción en polvo de rayos X para una muestra típica de la sal cristalina de dietanolamonio se muestra en la Figura 4 posteriormente. Los diez picos más prominentes en la XRD ocurren a alrededor de 2-teta = 9,9, 11,4, 16,1, 18,0, 18,7, 19,0, 20,6, 22,9, 24,3 y 25,0°.

### Ejemplo 4

Metilamonio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil (metil sulfonil)amino]-pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato (10 g) se agregó a acetato de etilo (125 ml). La mezcla se enfrió a 5°C y 1M

rayos X para una muestra típica de la sal cristalina de tri(sulfonil)amino]pirimidina-2-il)-(3R,2S)-3,2-dihidroxihept-6-enoato (10 g). Los diez picos más prominentes en la XRD ocurren a alrededor de 2- $\theta$ s = 7,9, 8,2, 10,2, 16,7, 18,4, 19,3, 19,8, 20,2, 21,2 y 24,9.

### Ejemplo 3

Metilammonio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metil (metil sulfonil)amino]pirimidina-2-il)-(3R,2S)-3,2-dihidroxihept-6-enoato (10 g) se agregó a acetato de etilo (125 ml) y agua (30 ml). La mezcla se enfrió a 5°C y 2M ácido clorhídrico (9,2 ml) se agregó para obtener una solución de dos fases. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Una solución de diisocianato (3,1 ml) en acetato de etilo (2 ml) se agregó y la solución se dejó tojar a temperatura ambiente. El producto se aisló mediante filtración a 0°C a 5°C y se secó a 30°C bajo vacío para dar diisocianato (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metil(metilsulfonil)amino]

pirimidina-2-il)-(3R,2S)-3,2-dihidroxihept-6-enoato (8,0 g) como cristales blancos. Los espectros de difracción en polvo de rayos X para una muestra típica de la sal cristalina de diisocianato se muestra en la Figura 4 posteriormente. Los diez picos más prominentes en la XRD ocurren a alrededor de 2- $\theta$ s = 9,9, 11,4, 16,1, 18,0, 18,7, 19,0, 20,6, 22,9, 24,3 y 25,0.

### Ejemplo 4

Metilammonio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metil (metil sulfonil)amino]pirimidina-2-il)-(3R,2S)-3,2-dihidroxihept-6-enoato (10 g) se agregó a acetato de etilo (125 ml). La mezcla se enfrió a 5°C y 1M

23

ácido clorhídrico en salmuera saturada (20 ml) se agregó, seguido por agua (30 ml) para obtener una solución de dos fases. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Amonio acuoso (1,7 ml) se agregó, seguido por acetato de etilo (80 ml), y la solución se concentró bajo vacío y se diluyó con acetato de etilo (60 ml). La mezcla se agitó a 0°C a 5°C durante 90 minutos y el producto se aisló mediante filtración y se secó a 30°C bajo vacío para dar amonio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato (6,33 g) como cristales blancos. Los espectros de difracción en polvo de rayos X para una muestra típica de la sal cristalina de amonio se muestra en la Figura 1 posteriormente. Los diez picos más prominentes en la XRD ocurren a alrededor de 2-teta = 12,9, 15,2, 18,0, 18,2, 18,5, 20,2, 22,4, 23,0, 24,0 y 27,2°.

### Ejemplo 5

Metilamonio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato (10 g) se agregó a acetato de etilo (125 ml) y agua (30 ml). La mezcla se enfrió a 5°C y 2M ácido clorhídrico (9.5 ml) se agregó para obtener una solución de dos fases. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Monohidrato de hidróxido de litio (0,9 g) y agua (3 ml) se agregó y la solución se concentró bajo vacío y entonces se diluyó con acetato de etilo (100 ml). El producto se aisló mediante filtración a 0°C a 5°C y se secó a 30°C bajo vacío para dar litio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato (8,23 g) como cristales blancos. Los espectros de difracción en polvo de rayos X

ácido clorhídrico en salmuera saturada (30 ml) se agregó, seguido por agua (30 ml) para obtener una solución de dos fases. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y se dejó sobre sulfato de magnesio anhidro. El líquido se separó y se agregó, seguido por acetato de etilo (30 ml) y la solución se concentró bajo vacío y se diluyó con acetato de etilo (60 ml). La mezcla se agitó a 0°C a 2°C durante 90 minutos y el producto se aisló mediante filtración y se secó a 30°C bajo vacío para dar amonio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metil-sulfonil]amino-pirimidin-2-il-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato (6.33 g) como cristales blancos. Los espectros de difracción en polvo de rayos X para una muestra típica de la sal cristalina de amonio se muestran en la Figura 1 posteriormente. Los diez picos más prominentes en la XRD ocurren a alrededor de 2-teta = 12.9, 15.2, 18.2, 18.6, 18.7, 20.2, 22.4, 23.0, 24.0 y 27.2°.

**Ejemplo 2**

**Metilamonio**  
 amonio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metil-sulfonil]amino-pirimidin-2-il-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato (10 g) se agregó a acetato de etilo (125 ml) y agua (50 ml). La mezcla se agitó a 2°C y 3M ácido clorhídrico (9.5 ml) se agregó para obtener una solución de dos fases. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El líquido se separó y se agregó y la solución se concentró bajo vacío y entonces se diluyó con acetato de etilo (100 ml). El producto se aisló mediante filtración a 0°C a 2°C y se secó a 30°C bajo vacío para dar lídido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metil-sulfonil]amino-pirimidin-2-il-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato (8.23 g) como cristales blancos. Los espectros de difracción en polvo de rayos X

12  
76

para una muestra típica de la sal cristalina de litio se muestra en la Figura 8 posteriormente. Los diez picos más prominentes en la XRD ocurren a alrededor de  $2\text{-teta} = 10,2, 11,0, 16,4, 17,0, 19,3, 19,8, 20,4, 20,9, 21,5$  y  $28,0^\circ$ .

### **Ejemplo 6**

Una solución de sodio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil (metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato en acetonitrilo acuoso (11 ml) que contiene cloruro de sodio (1,4 g) se enfrió a  $-5^\circ\text{C}$  y el pH se ajustó a 3,4 hasta 4 con ácido clorhídrico 1M. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se filtró a través de sulfato de magnesio anhidro. Acetonitrilo (14 ml) se agregó a la fase orgánica y etilamina acuosa (0,21 ml) se agregó. La solución se calentó a  $30^\circ\text{C}$  y se mantuvo a esta temperatura durante 90 minutos. El producto se aisló mediante filtración a  $0^\circ\text{C}$  y se secó a  $35^\circ\text{C}$  bajo vacío para dar etilamonio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5dihidroxihept-6-enoato (0,7 g) como cristales blancos. Los espectros de difracción en polvo de rayos X para una muestra típica de la sal cristalina de etilamonio se muestra en la Figura 3 posteriormente. Los diez picos más prominentes en la XRD ocurren a alrededor de  $2\text{-teta} = 8,6, 15,9, 16,9, 18,4, 18,7, 19,7, 20,8, 23,3, 23,8$  y  $25,8^\circ$ .

### **Ejemplo 7**

Una solución de sodio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil (metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato en acetonitrilo acuoso (40 ml) se enfrió a  $-5^\circ\text{C}$  y 1M ácido clorhídrico (9,5 ml) que contiene cloruro de sodio (7,1 g) se agregó para ajustar el pH a

para una muestra típica de la sal cristalina de litio se muestra en la Figura 3 posteriormente. Los diez picos más prominentes en la XRD ocurren a alrededor de 2- $\theta$  = 10.2, 11.0, 16.4, 17.0, 19.3, 19.8, 20.4, 20.9, 21.2 y 28.0°.

### Ejemplo 6

Una solución de sodio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-fenil(metilalil)amino]pirimidin-2-il-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato en acetoniitrilo acuoso (1 l ml) que contiene cloruro de sodio (1.4 g) se enfrió a -3°C y el pH se ajustó a 3.4 hasta 4 con ácido clorhídrico 1M. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se filtró a través de sulfato de magnesio anhidro. Acetoniitrilo (14 ml) se agregó a la fase orgánica y elamina acuosa (0.21 ml) se agregó. La solución se calentó a 30°C y se mantuvo a esta temperatura durante 90 minutos. El producto se aisló mediante filtración a 0°C y se secó a 35°C bajo vacío para dar el compuesto (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilalil)amino]pirimidin-2-il-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato (0.7 g) como cristales blancos. Los espectros de difracción en polvo de rayos X para una muestra típica de la sal cristalina de elixirato se muestra en la Figura 3 posteriormente. Los diez picos más prominentes en la XRD ocurren a alrededor de 2- $\theta$  = 8.6, 13.9, 16.9, 18.4, 18.7, 19.7, 20.8, 23.3, 23.8 y 25.8°.

### Ejemplo 7

Una solución de sodio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-fenil(metilalil)amino]pirimidin-2-il-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato en acetoniitrilo acuoso (40 ml) se enfrió a -3°C y 1M ácido clorhídrico (0.2 ml) que contiene cloruro de sodio (7.1 g) se agregó para ajustar el pH a

25

3,8. La fase acuosa se separó y acetonitrilo (70 ml) se agregó a la fase orgánica. Bencilamina (1,4 ml) se agregó y la solución se calentó a 30°C y se mantuvo a esta temperatura durante 90 minutos. El producto se aisló mediante filtración a 0°C y se secó a 35°C bajo vacío para dar bencilamonio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato (4,4 g) como cristales blancos. Los espectros de difracción en polvo de rayos X para una muestra típica de la sal cristalina de bencilamonio se muestra en la Figura 6 posteriormente. Los diez picos más prominentes en la XRD ocurren a alrededor de 2-teta = 6,1, 6,7, 16,8, 17,6, 18,1, 19,3, 21,1, 21,9, 23,0 y 26,8°.

### Ejemplo 8

Una solución de sodio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato en acetonitrilo acuoso (11 ml) que contiene cloruro de sodio (1,4 g) se enfrió a -5°C y el pH se ajustó a 3,4 hasta 4 con 1M ácido clorhídrico. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se filtró a través de sulfato de magnesio anhidro. Acetonitrilo (14 ml) se agregó a la fase orgánica y 4-metoxibencilamina (0,34 ml) se agregó. La solución se calentó a 30°C y se mantuvo a esta temperatura durante 60 minutos. El producto se aisló mediante filtración a 0°C y se secó a temperatura ambiente bajo vacío para dar 4-metoxibencilamonio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato (0,65 g) como cristales blancos. El espectro de difracción en polvo de rayos X para una muestra típica de la sal cristalina 4-metoxibencilamonio se muestra en la Figura 7 posteriormente. Los diez picos más prominentes

## REPORT

13

27  
26

en la XRD ocurren a alrededor de  $2\text{-teta} = 14,2, 15,1, 17,5, 18,8, 19,7, 20,1, 20,7, 21,5, 23,7$  y  $24,5^\circ$ .

La solución acuosa de acetonitrilo de sodio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato, utilizada en los Ejemplos 6, 7 y 8, se obtuvo como sigue:-

Compuesto C (obtenido en el Ejemplo 1, parte (3)) (5,0 g) en acetonitrilo (35 ml) se calentó a  $40^\circ\text{C}$  y 0,02M ácido clorhídrico (9,5 ml) se agregó. La mezcla de la reacción se calentó a  $40^\circ\text{C}$  durante 4 horas. Se agregó 1,0M de hidróxido de sodio (9,5 ml) a  $25^\circ\text{C}$ , y la mezcla se agitó durante 60 minutos para dar una solución de la sal de sodio en acetonitrilo acuoso.

### Ejemplo 9

1.0M de solución de hidróxido de sodio (26,3 ml) se agregó a una solución agitada de metilamonio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato (15 g) en agua (106 ml) a temperatura ambiente. Una solución de sulfato de magnesio (4,3 g) en agua (26 ml) se agregó durante 20 minutos y un sólido se precipitó. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó bajo vacío a  $40^\circ\text{C}$  (7,7 g). Una mezcla del sólido (5,8 g) y agua (50 ml) se calentó a  $38^\circ\text{C}$  y se diluyó con agua (35 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y entonces se dejó permanecer durante 66 horas. El sólido se recogió mediante filtración después se diluyó con agua (30 ml). El producto se secó a  $35^\circ\text{C}$  bajo vacío para dar magnesio (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil

parte líquido para que cristalice (E)-1-[4-(4-hipocloro)-3-mercapto]propano-2-ol se agita con agua (30 ml). El producto se seca a 32°C se deja bien secar durante 24 horas. El sólido se recoge mediante un filtro. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y entonces sólido (2.8 g) y agua (30 ml) se calienta a 38°C y se agita con agua (32 con agua (30 ml) y se seca parte líquido a 40°C (1.1 g). Una mezcla que a un sólido se produce. El sólido se recoge mediante filtración se lava con agua de metanol (1.3 g) en agua (30 ml) se agita durante 30 minutos suavemente (1.2 g) en agua (100 ml) a temperatura ambiente. Una solución de [mercapto]propano-2-ol (3.8 g) y 3.2-hipocloro-3-ol solución agitada de metanol (E)-1-[4-(4-hipocloro)-3-ol] (1.0M de solución de hidróxido de sodio (30.3 ml) se agita a una

**Ejemplo 2**

proceso:  
 durante 30 minutos para que una solución de la sal de sodio se acortando agita 1.0M de hidróxido de sodio (8.2 ml) a 32°C y la mezcla se agita se agita. La mezcla de la reacción se calienta a 40°C durante 4 horas. Se acortando (32 ml) se calienta a 40°C y 0.05M ácido clorhídrico (8.2 ml)

Compuesto C (obtenido en el Ejemplo 1 base (3)) (2.0 g) en

agua:-  
 4-hipocloro-3-ol, utilizada en los Ejemplos 1 y 2, se utiliza como 3-ol-1-[mercapto]propano-2-ol (3.8 g) y 3.2-

La solución de sodio de acortando de sodio (E)-1-[4-(4-hipocloro)-

30.1, 30.1, 31.2, 53.1 y 54.2.  
 en la XRD obtenen a ángulos de 2- $\theta$  = 14.5°, 12.1°, 14.2°, 18.8°, 16.1°

27

(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoato (4,68 g) como cristales blancos. Los espectros de difracción en polvo de rayos X para una muestra típica de la sal cristalina de magnesio se muestra en la Figura 9 posteriormente. Los diez picos más prominentes en la XRD ocurren a alrededor de  $2\text{-teta} = 11.5, 14.5, 16.3, 16.8, 18.0, 19.1, 19.8, 21.8, 22.6$  y  $23.0^\circ$ .

### **Ejemplo 10**

Hidróxido de sodio (8% p/p de solución acuosa; 5,44 ml) se agregó a una mezcla agitada de la sal de metilamonio obtenida en el Ejemplo 1 (6,0 g) en agua desgasificada (30 ml) a  $20^\circ\text{C}$  y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla se filtró y concentró bajo presión reducida a  $40^\circ\text{C}$  hasta que se recogió 24 ml de destilado. Agua (24 ml) se agregó y la mezcla se concentró nuevamente bajo presión reducida a  $40^\circ\text{C}$  hasta que se recogió 24 ml de destilado. Agua (30 ml) se agregó y una solución de dehidrato de cloruro de calcio (1,03 g) en agua (6 ml) se agregó gota a gota a  $20^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó durante 45 minutos y el sólido resultante se filtró. El sólido se lavó con agua (36 ml) y se secó bajo vacío a  $40^\circ\text{C}$  para dar sal no cristalina de calcio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico.

[illegible]

December 10

51'8" 55° 4' 53'00"

ocurren a alrededor de  $3\text{-era} = 11^{\circ} 2' 14^{\circ} 2' 16^{\circ} 3' 16^{\circ} 8' 18^{\circ} 0' 18^{\circ} 1' 18^{\circ} 8'$   
 en la figura 8 posteriormente. Los diez picos mas prominentes en la XRD  
 de los X para una muestra típica de la 2da etapa de magnesio se muestra  
 (fig 8) como curvas planas. Los espectros de difracción en polvo de  
 (magnésio)zincoborato-2-1-(3K-22)-3-2-quinoxaleno-9-enosio

279  
20

## REIVINDICACIONES

1. Una sal cristalina 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, dietanolamonio, tris(hidroximetil)metilamonio, bencilamonio, 4-metoxibencilamonio, litio o magnesio.

2. Una sal cristalina como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual es una sal cristalina de amonio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-teta} = 12,9, 15,2, 18,0, 18,2, 18,5, 20,2, 22,4, 23,0, 24,0$  y  $27,2^\circ$ .

3. Una sal cristalina como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual es una sal cristalina de metilamonio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-teta} = 8,2, 12,3, 15,7, 16,5, 17,6, 18,7, 19,9, 21,0, 24,3$  y  $25,9^\circ$ .

4. Una sal cristalina como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual es una sal cristalina de etilamonio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-teta} = 8,6, 15,9, 16,9, 18,4, 18,7, 19,7, 20,8, 23,3, 23,8$  y  $25,8^\circ$ .

S +

## REIVINDICACIONES

1. Una sal cristalina del compuesto (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metilmetilsulfonil]amino]pirimidin-2-il)-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico, donde la sal es una sal de amonio, metilamonio, etilamonio, distearamonio, tri(hidroxiometil)metilamonio, benzilamonio, 4-metoxibenilamonio, litio o magnesio.

2. Una sal cristalina como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual es una sal cristalina de amonio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-2-il)-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a 2- $\theta$  = 12,9, 12,3, 18,0, 18,2, 18,5, 20,2, 22,4, 23,0, 24,0 y 27,2°.

3. Una sal cristalina como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual es una sal cristalina de metilamonio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-2-il)-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a 2- $\theta$  = 8,2, 12,3, 12,7, 16,2, 17,6, 18,7, 19,9, 21,0, 24,3 y 25,9°.

4. Una sal cristalina como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual es una sal cristalina de etilamonio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-2-il)-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a 2- $\theta$  = 8,0, 12,0, 16,9, 18,4, 18,7, 19,7, 20,8, 23,3, 23,8 y 25,8°.

29

5. Una sal cristalina como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual es una sal cristalina de dietanolamonio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5yl]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-teta} = 9,9, 11,4, 16,1, 18,0, 18,7, 19,0, 20,6, 22,9, 24,3$  y  $25,0^\circ$ .

6. Una sal cristalina como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual es una sal cristalina de tris(hidroximetil)metilamonio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-teta} = 7,9, 8,5, 10,2, 16,7, 18,4, 19,3, 19,8, 20,2, 21,5$  y  $24,9^\circ$ .

7. Una sal cristalina como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual es una sal cristalina de bencilamonio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-teta} = 6,1, 6,7, 16,8, 17,6, 18,1, 19,3, 21,1, 21,9, 23,0$  y  $26,8^\circ$ .

8. Una sal cristalina como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual es una sal cristalina de 4-metoxibencilamonio de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-teta} = 14,2, 15,1, 17,5, 18,8, 19,7, 20,1, 20,7, 21,5, 23,7$  y  $24,5^\circ$ .

2. Una sal cristalina como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual es una sal cristalina de betanulato de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-3-metilmetilsulfonil]amino]pirimidin-2-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\theta = 9.9, 11.4, 16.1, 18.0, 18.7, 19.0, 20.6, 22.9, 24.3$  y  $25.0^\circ$ .

6. Una sal cristalina como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual es una sal cristalina de trihidroximetilmetilsulfonil betanulato de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-3-metilmetilsulfonil]amino]pirimidin-2-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\theta = 7.9, 8.5, 10.2, 16.7, 18.4, 19.3, 19.8, 20.2, 21.2$  y  $24.9^\circ$ .

7. Una sal cristalina como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual es una sal cristalina de betanulato de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-3-metilmetilsulfonil]amino]pirimidin-2-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\theta = 6.1, 6.7, 16.8, 17.6, 18.1, 19.3, 21.1, 21.9, 23.0$  y  $26.8^\circ$ .

8. Una sal cristalina como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual es una sal cristalina de 4-metoxibetanulato de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-3-metilmetilsulfonil]amino]pirimidin-2-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\theta = 14.2, 15.1, 17.2, 18.8, 19.7, 20.1, 20.7, 21.2, 22.7$  y  $24.2^\circ$ .

25

9. Una sal cristalina como se reivindicó en la reivindicación 1 la cual es una sal cristalina de litio de (E)-7-[4(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pyrimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-teta} = 10,2, 11,0, 16,4, 17,0, 19,3, 19,8, 20,4, 20,9, 21,5$  y  $28,0^\circ$ .

10. Una sal cristalina como se reivindicó en la reivindicación 1 which is a cristalina magnesio salt of (E)-7[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con picos específicos a  $2\text{-teta} = 11,5, 14,5, 16,3, 16,8, 18,0, 19,1, 19,8, 21,8, 22,6$  y  $23,0^\circ$ .

11. Una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en mezcla íntima con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

12. Un proceso para la fabricación de una sal cristalina como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9 el cual comprende la adición de la amina o base apropiada a una solución de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5dihidroxihept-6-ácido enoico en acetonitrilo o acetato de etilo .

13. El uso de una sal cristalina como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la preparación de la sal de calcio amorfa de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico.

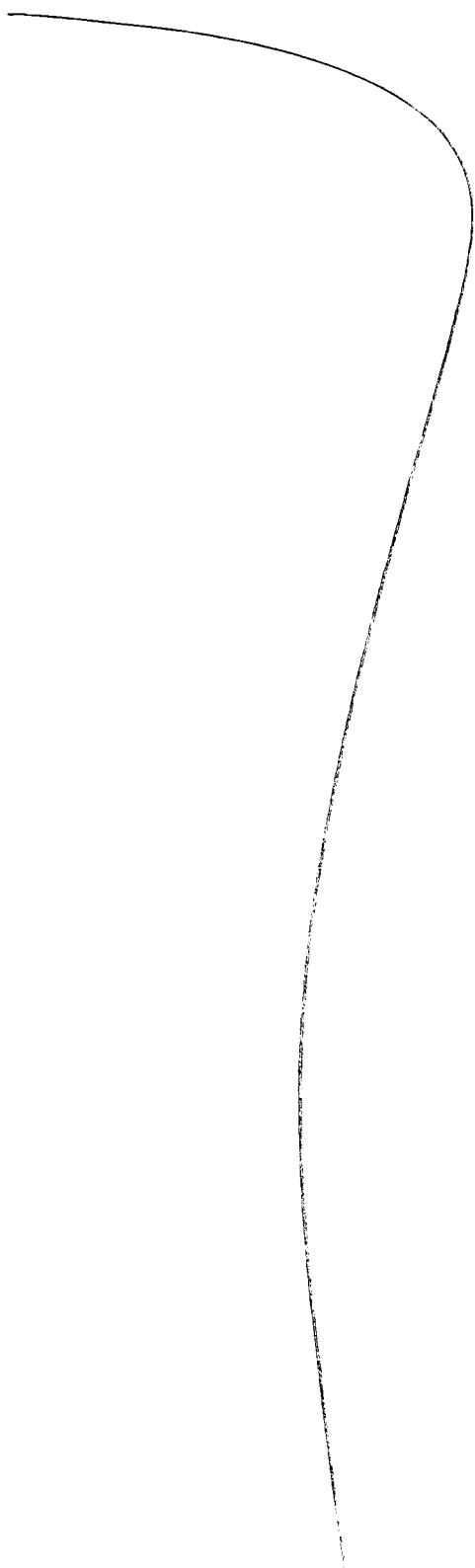
EXTRACTO

La invención se relaciona con sales cristalinas del compuesto (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metilmetilsulfonil]amino]pirimidin-2-il]-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico, así como con procesos para su fabricación, composiciones farmacéuticas que las contienen y sus usos.

2  
31

14. El uso de una sal cristalina como se reivindicó en la reivindicación 13 donde la sal cristalina utilizada es la sal de metilamonio como se reivindicó en la reivindicación 3.

15. El uso de una sal cristalina como se reivindicó en la reivindicación 1 a 10 en la fabricación de un medicamento.



14. El uso de una sal cristalina como se reivindicó en la

reivindicación 13 donde la sal cristalina utilizada es la sal de metilamonio

como se reivindicó en la reivindicación 3.

15. El uso de una sal cristalina como se reivindicó en la

reivindicación 1 a 10 en la fabricación de un medicamento.

M  
32

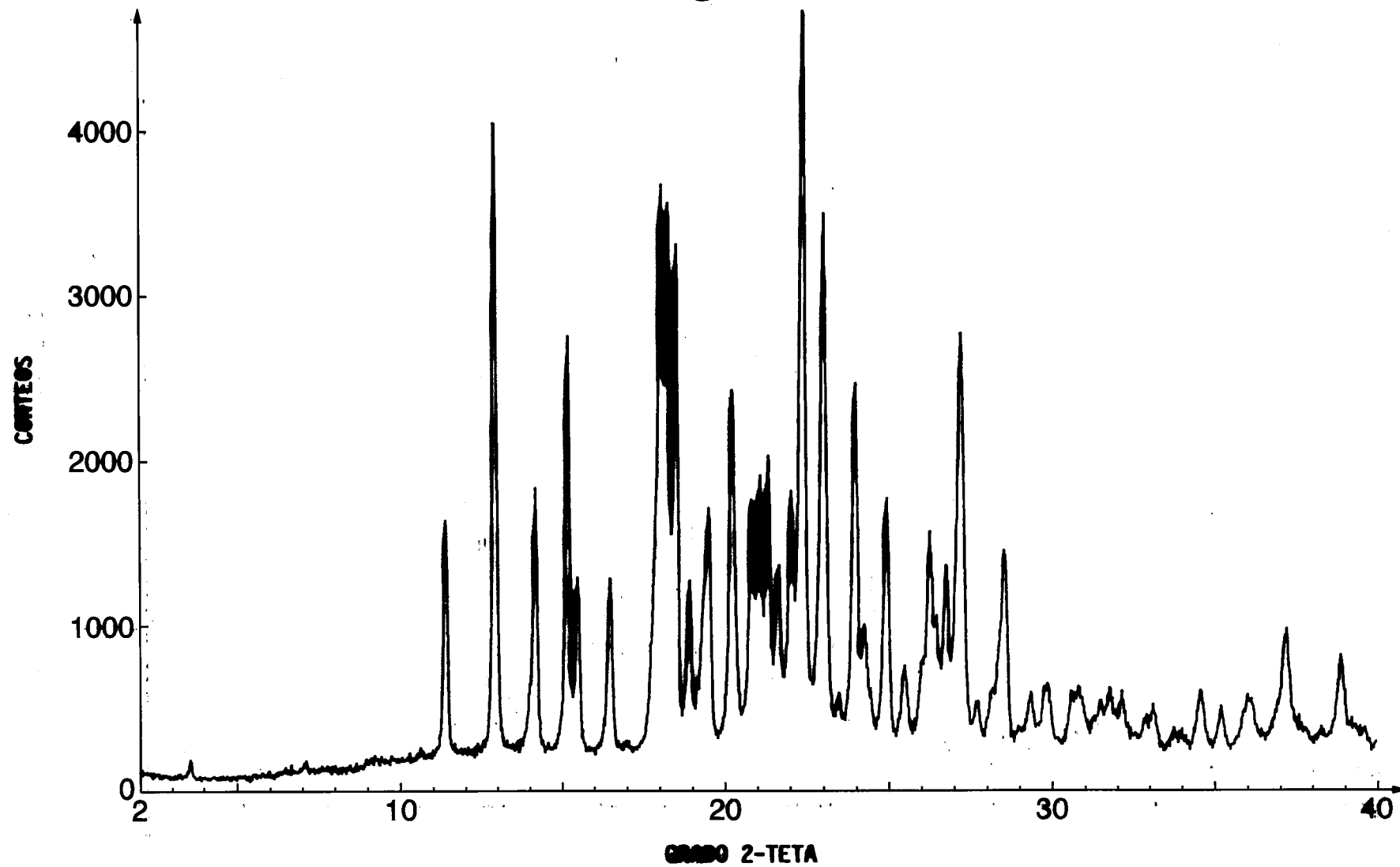
## EXTRACTO

La invención se relaciona con 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, así como con procesos para su fabricación, composiciones farmacéuticas que las contienen, y sus usos.

EXTRACTO

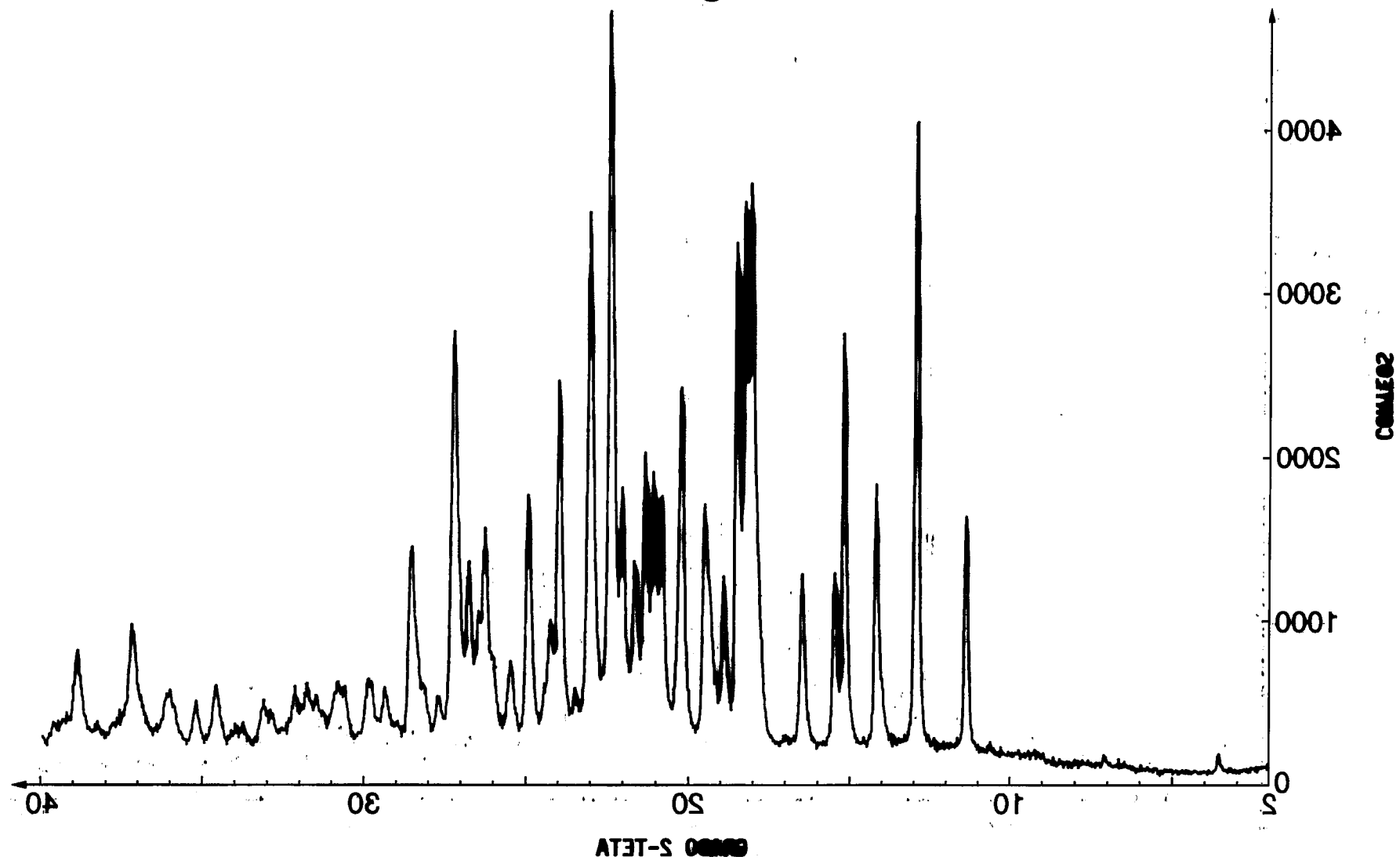
La invención se relaciona con sales cristalinas del compuesto (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metilmetilsulfonil]amino]pirimidin-2-il]-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico, así como con procesos para su fabricación, composiciones farmacéuticas que las contienen y sus usos.

Fig.1.

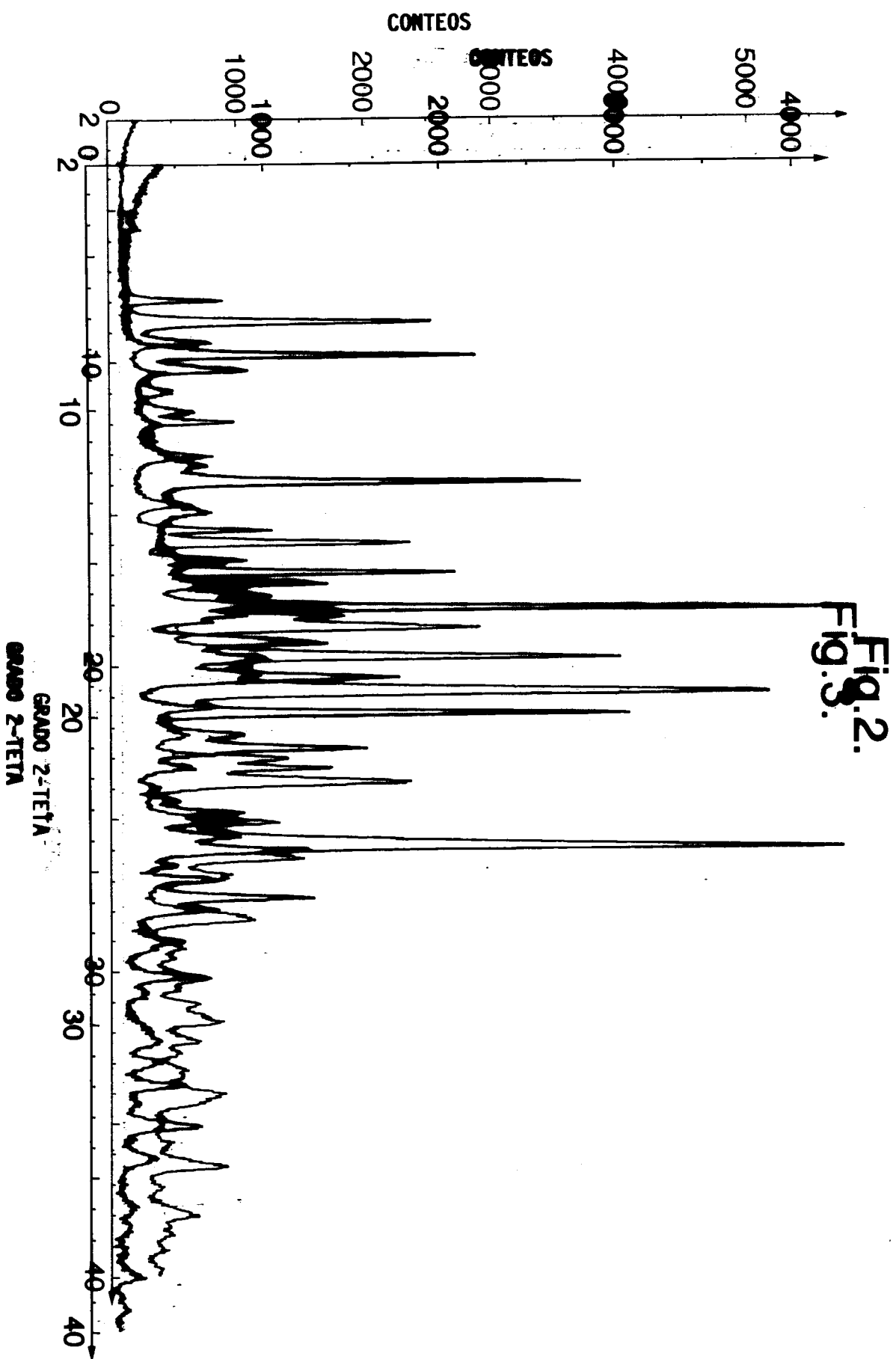


53

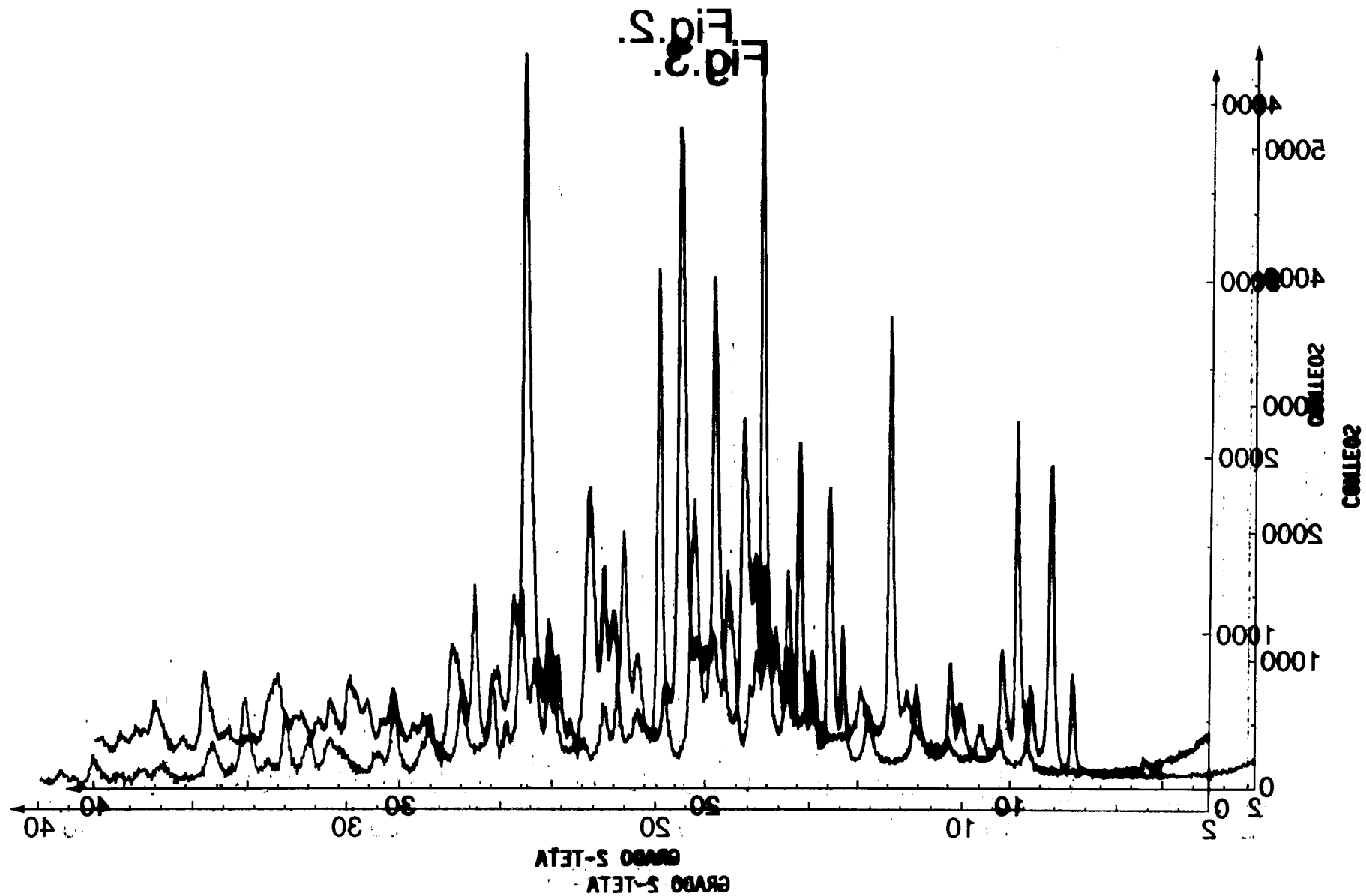
Fig. 1.



Handwritten signature or initials.



3383



18/5/74

2830

100-100

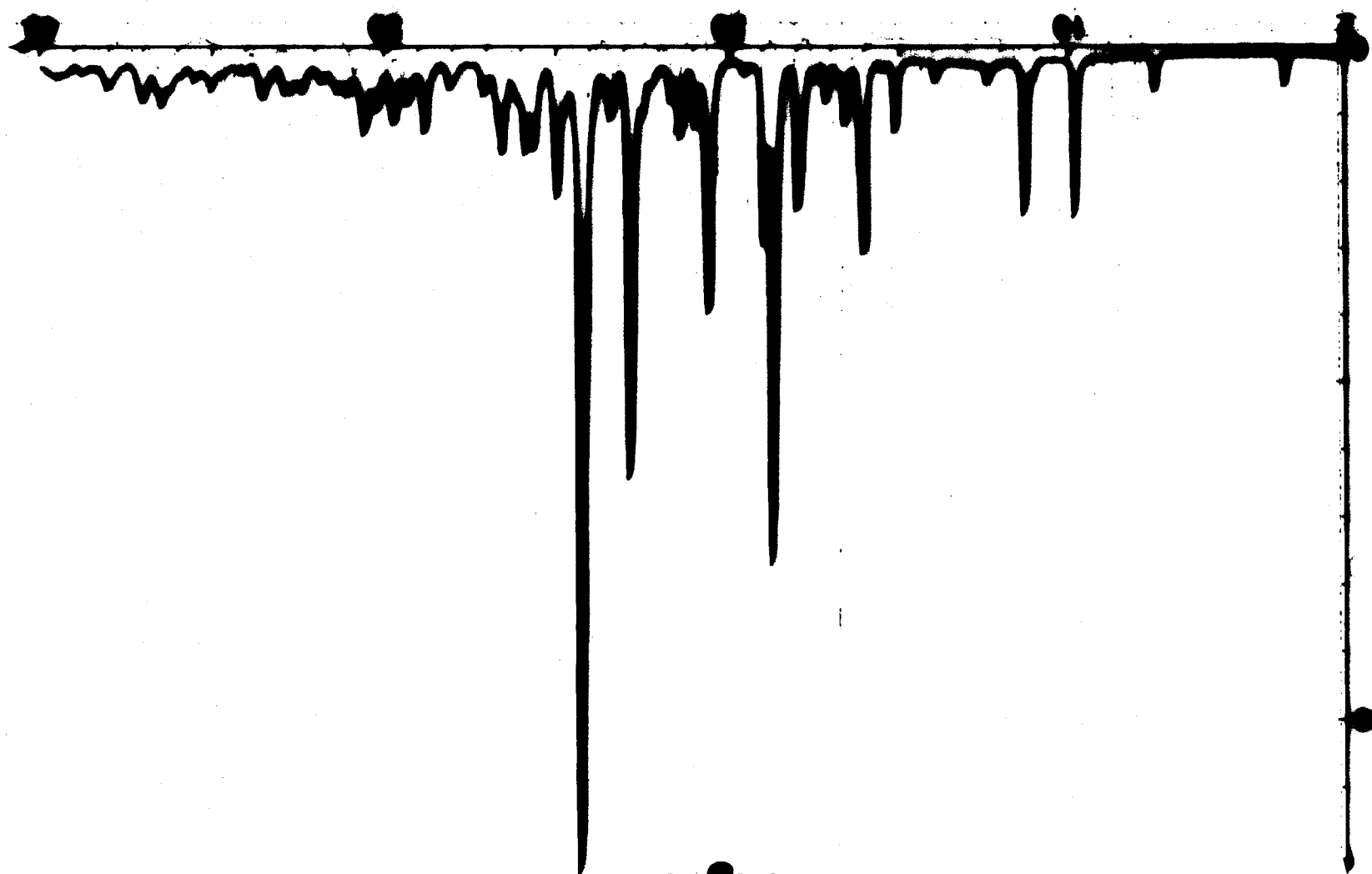
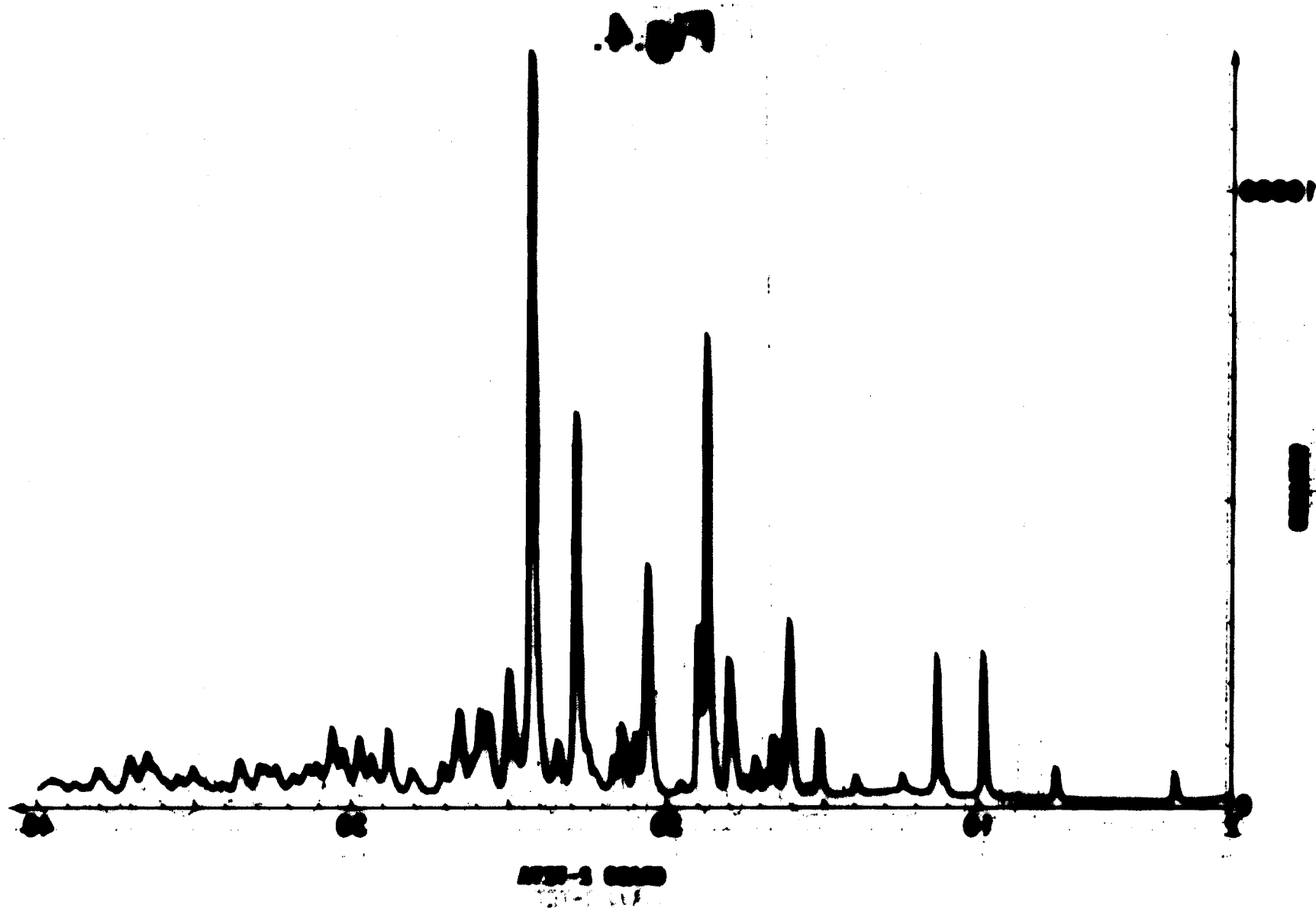
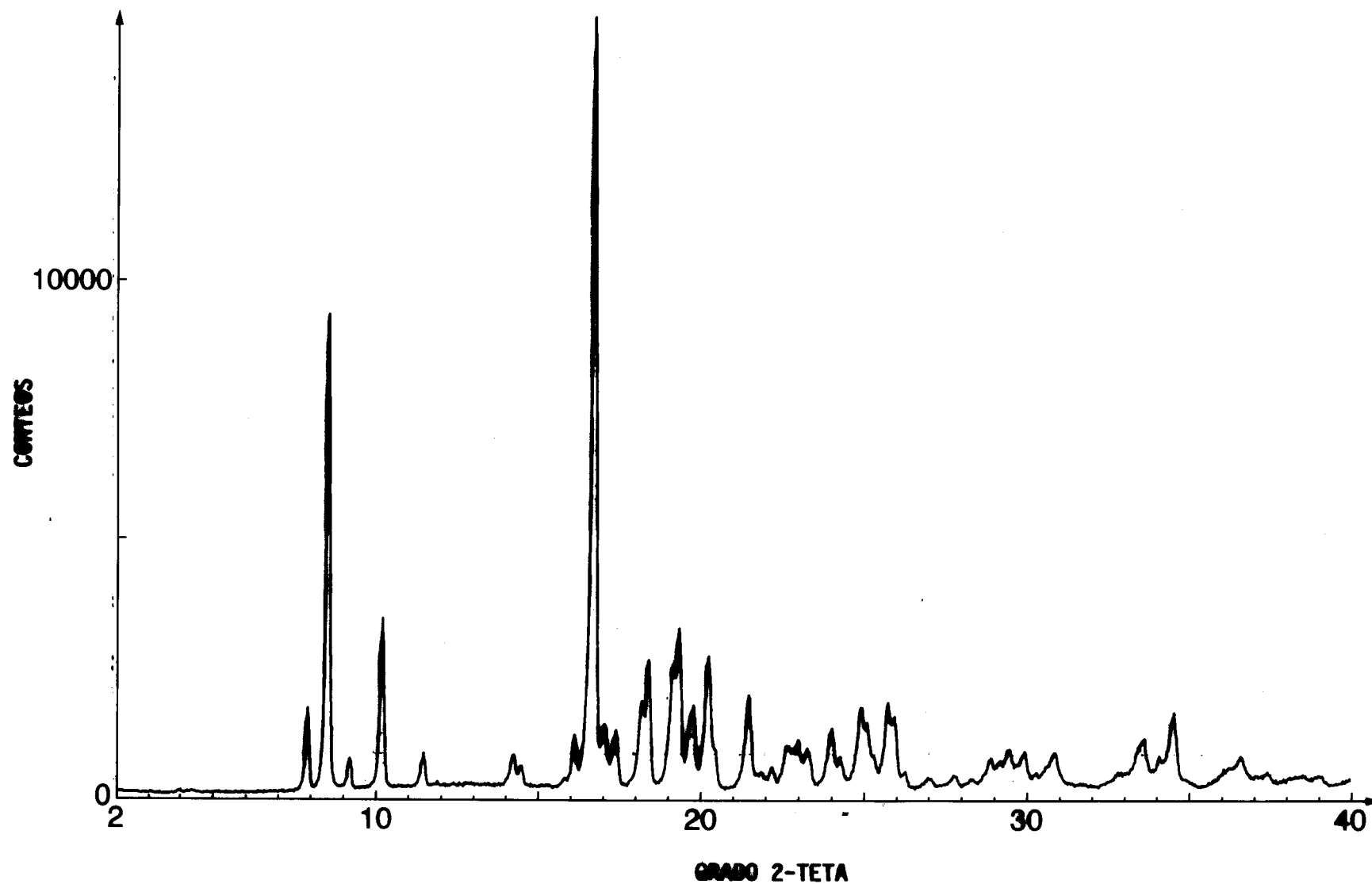


Fig. 4.



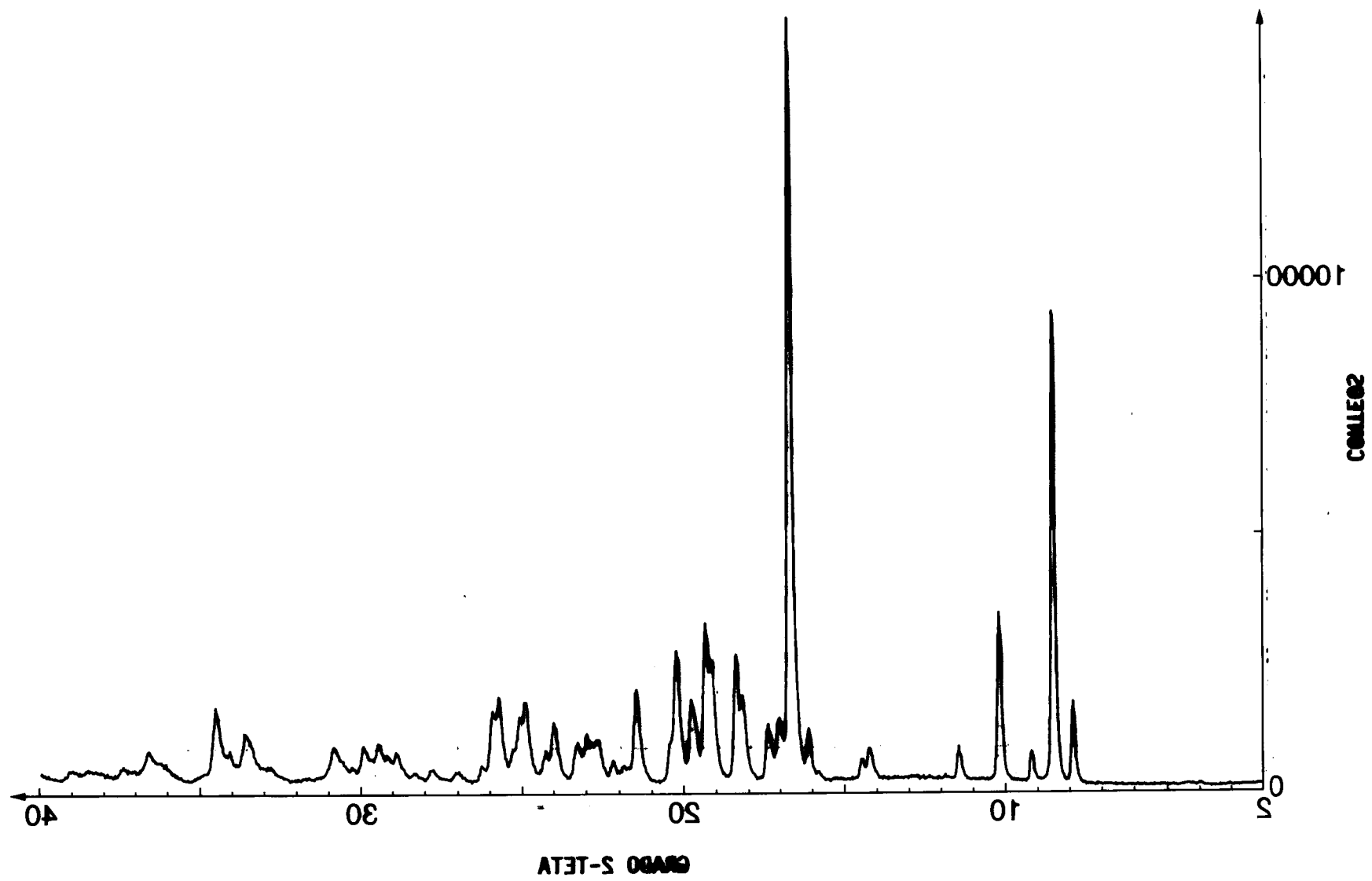
7560

Fig.5.



Handwritten signature or initials.

Fig. 2.



Handwritten signature or initials.

358

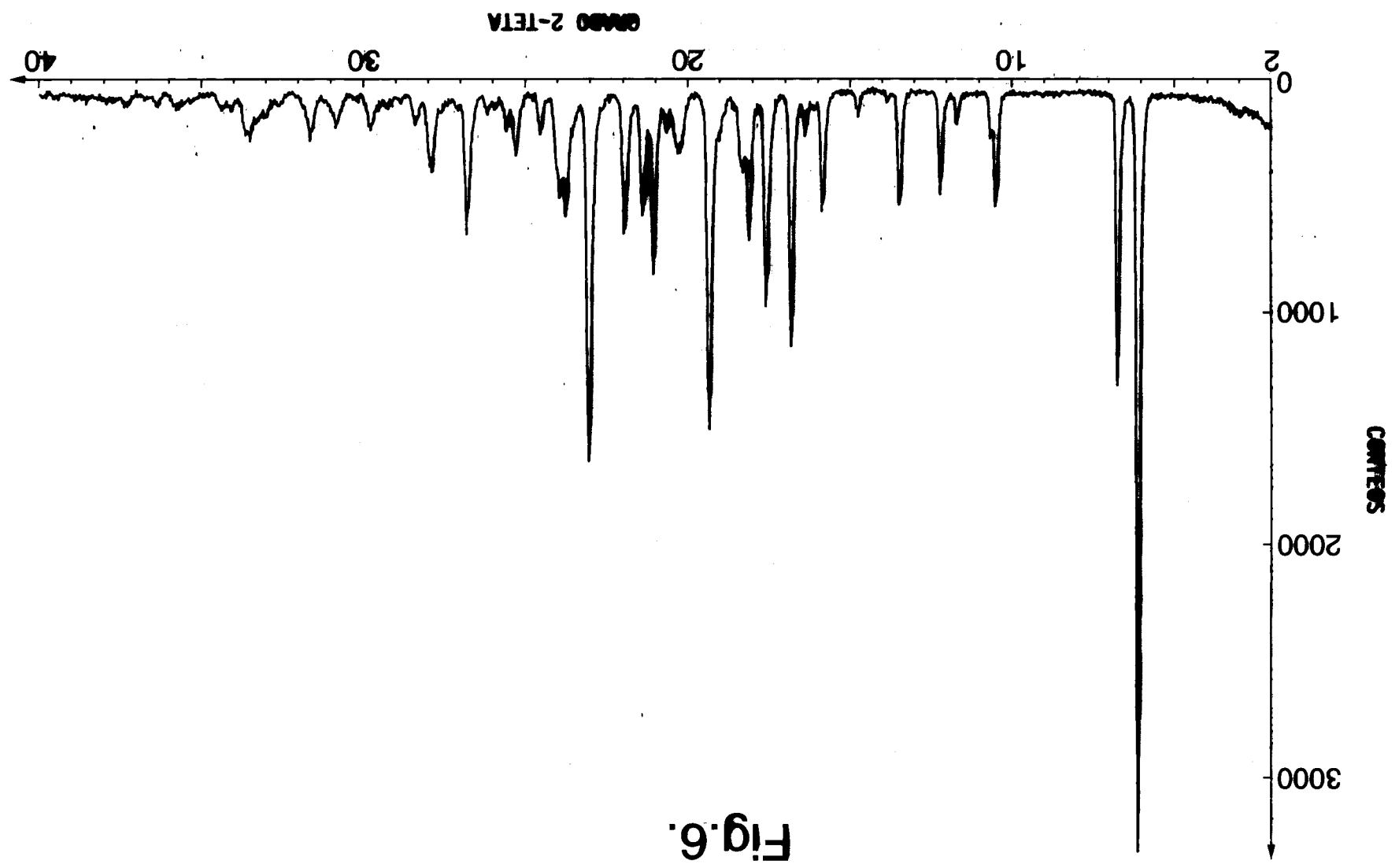
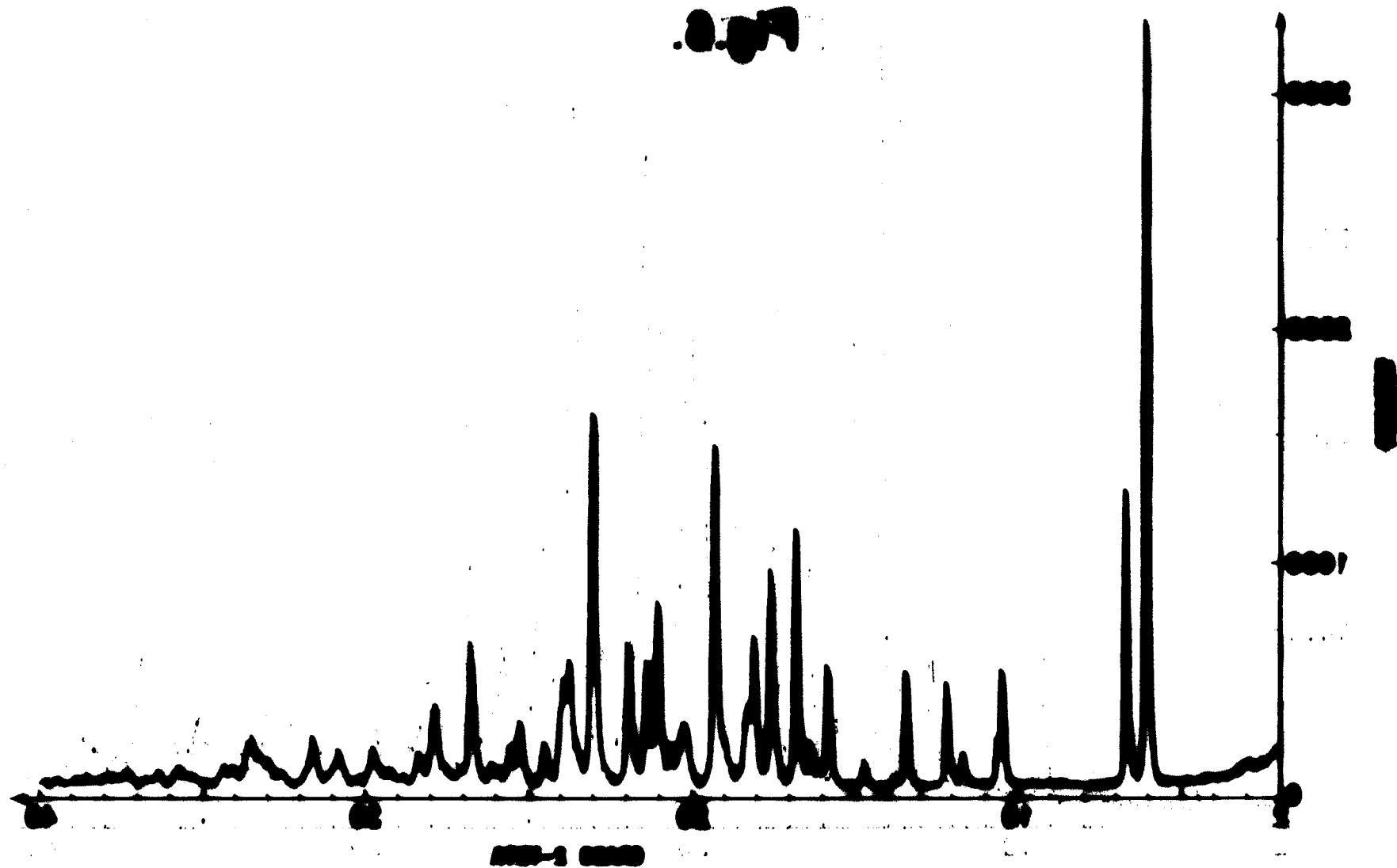


Fig. 6.

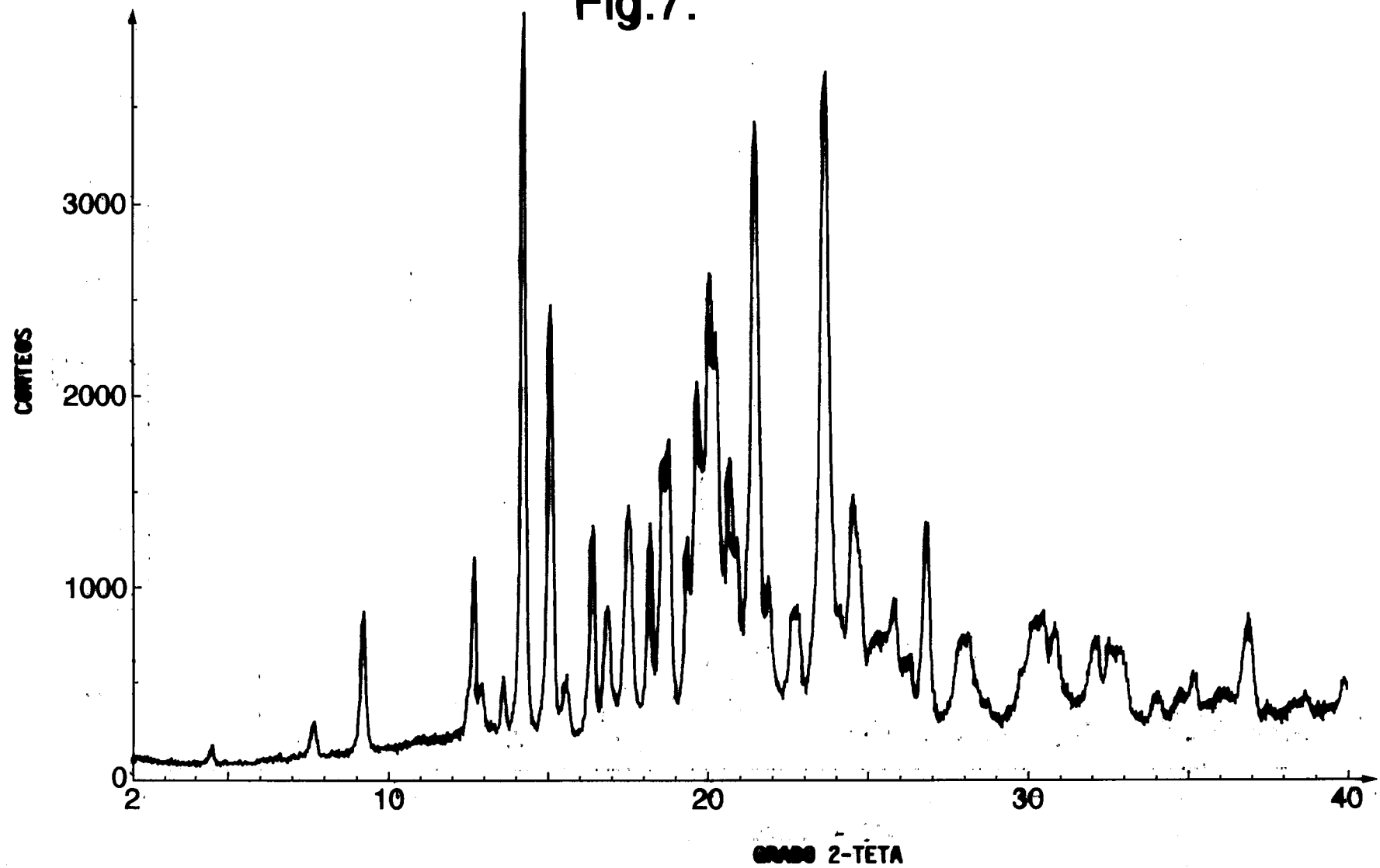


1721-5

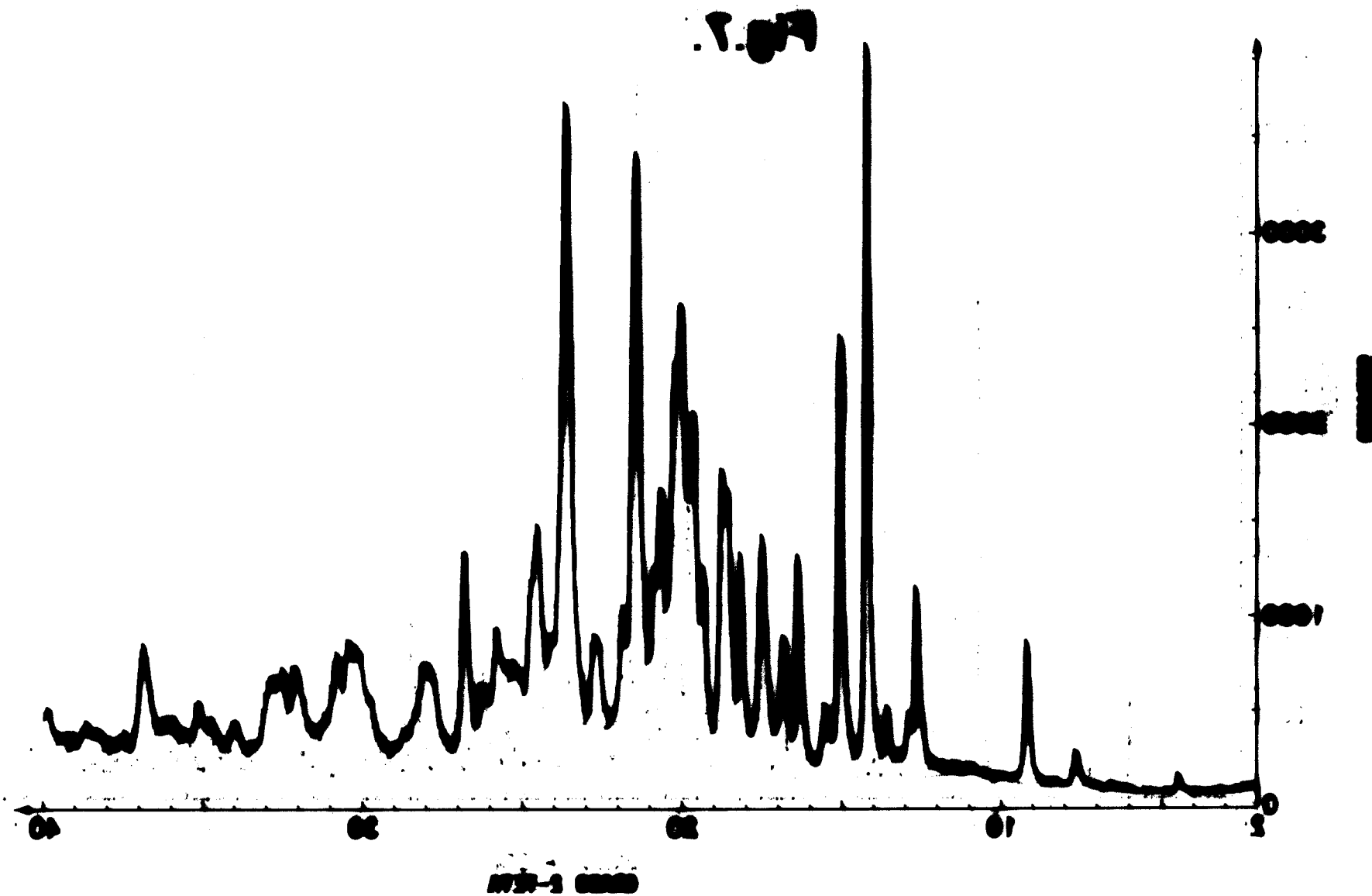
1721-5

50

Fig.7.



62 X



22

410

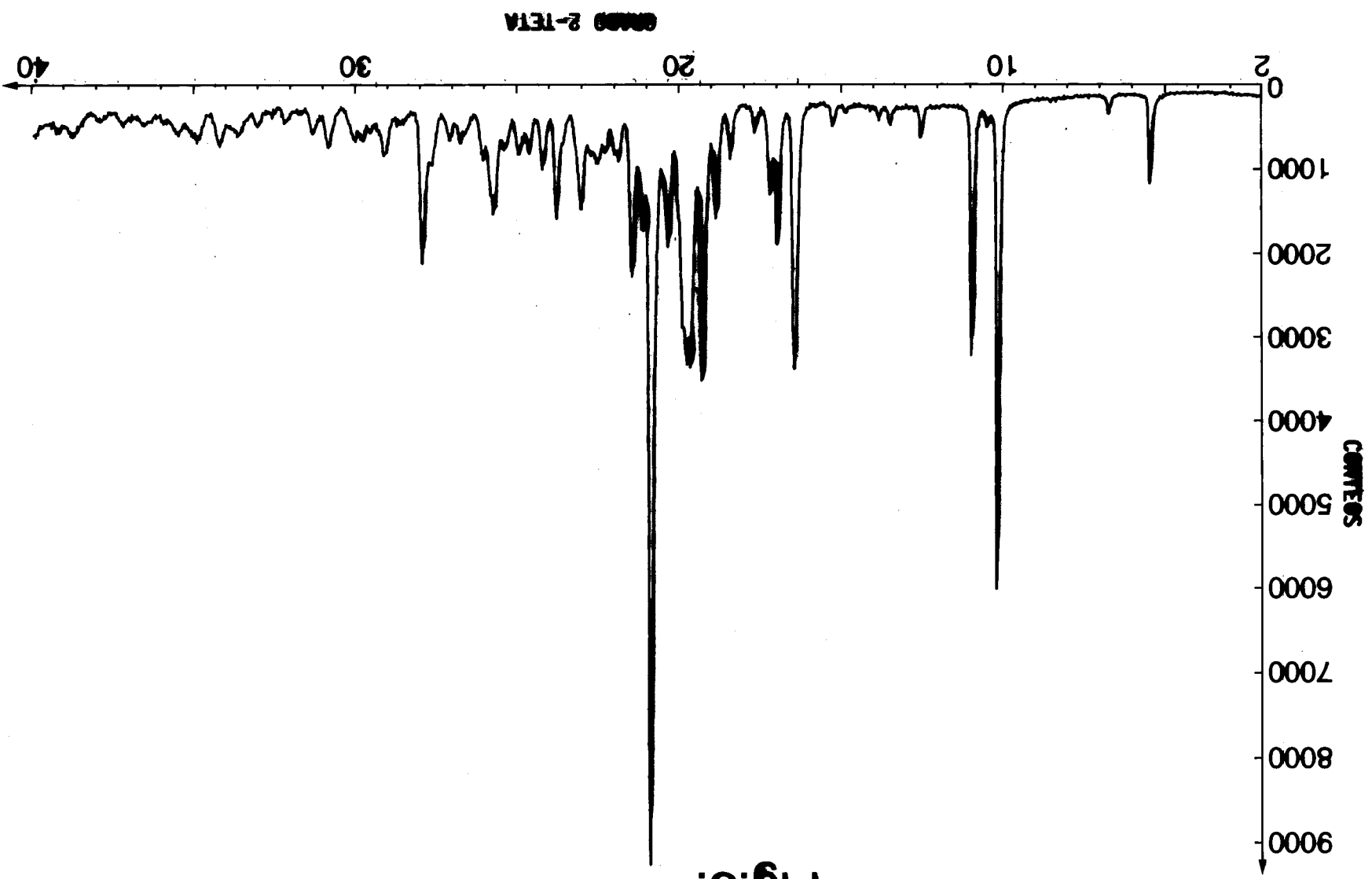
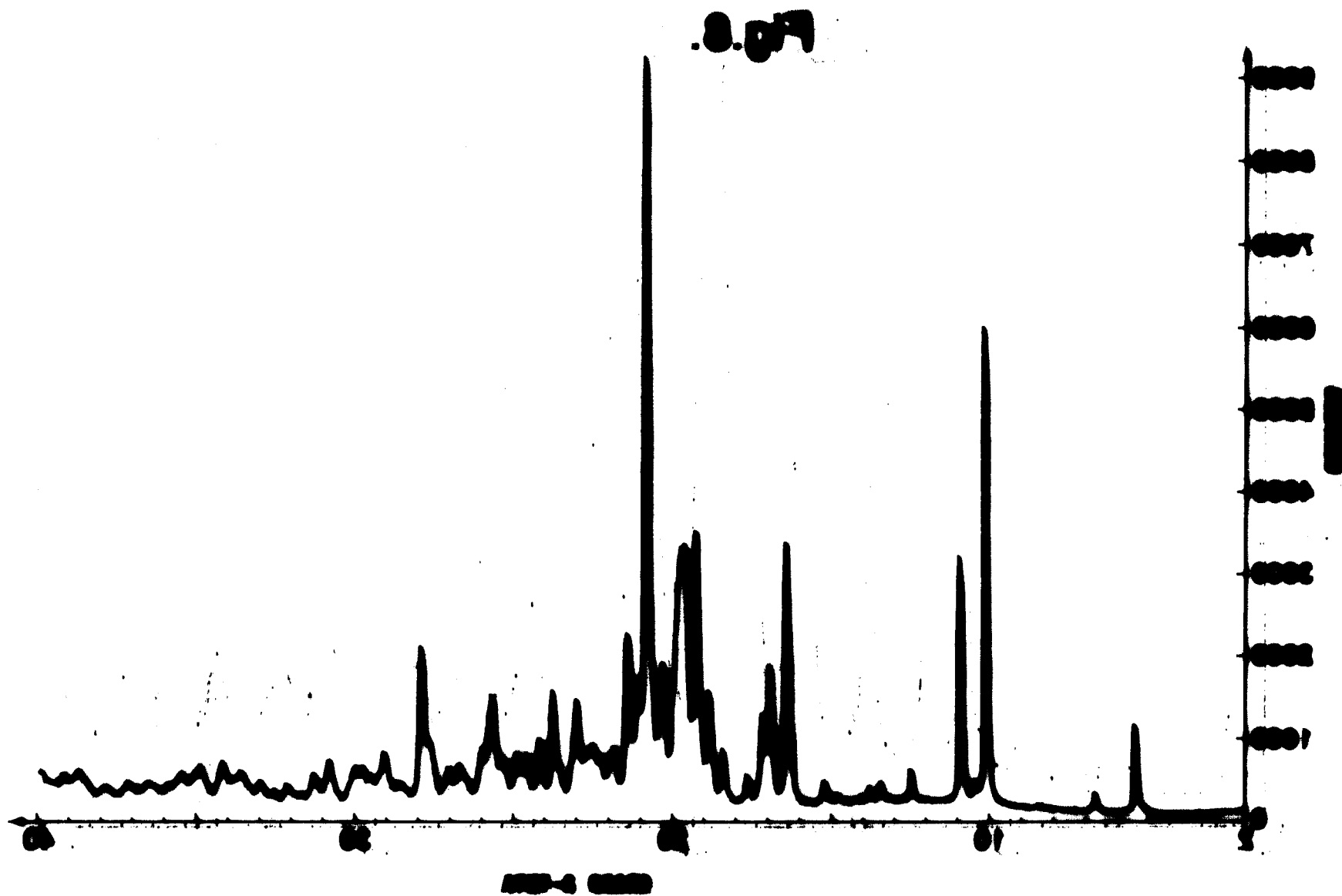
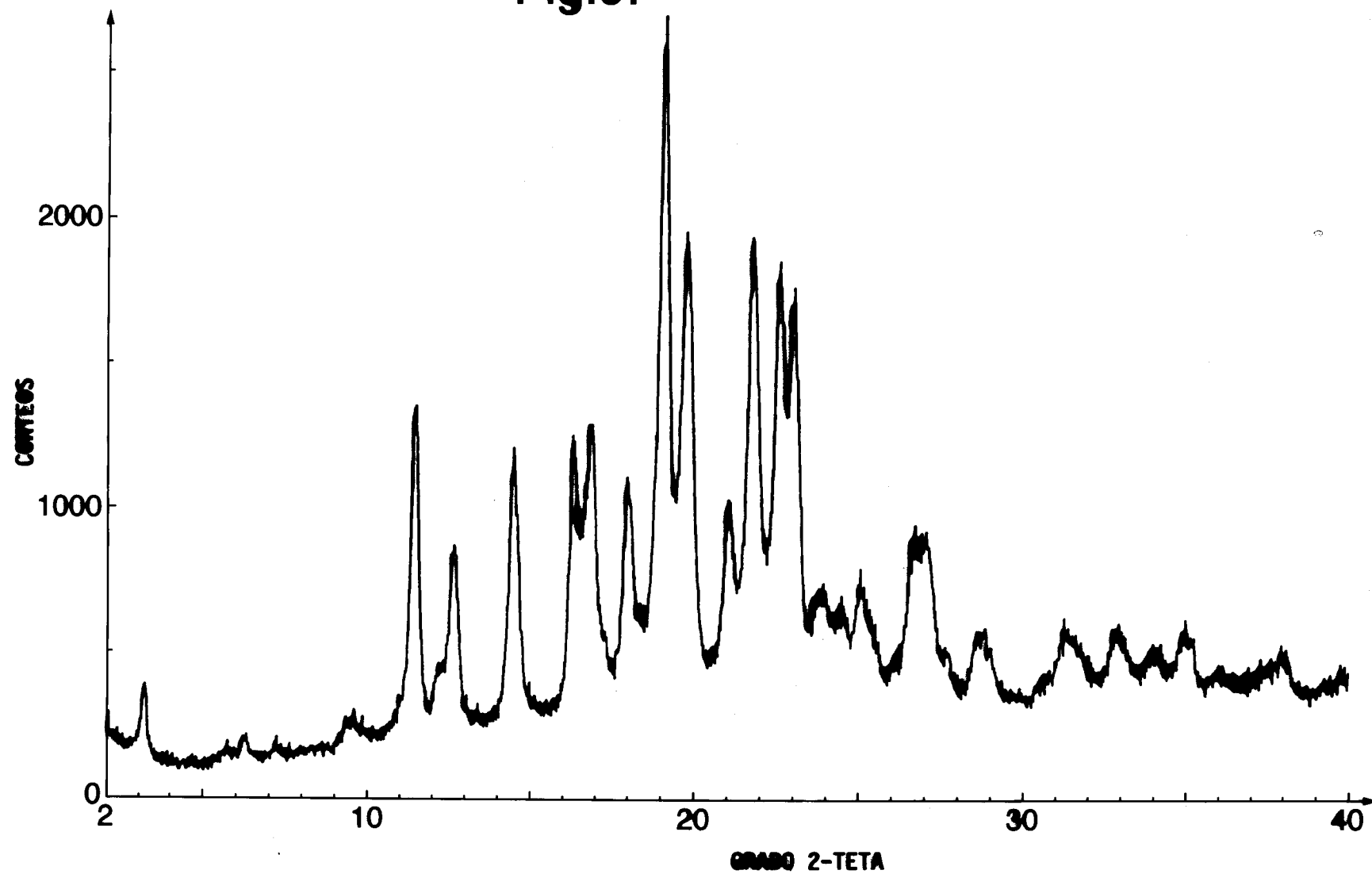


Fig. 8.



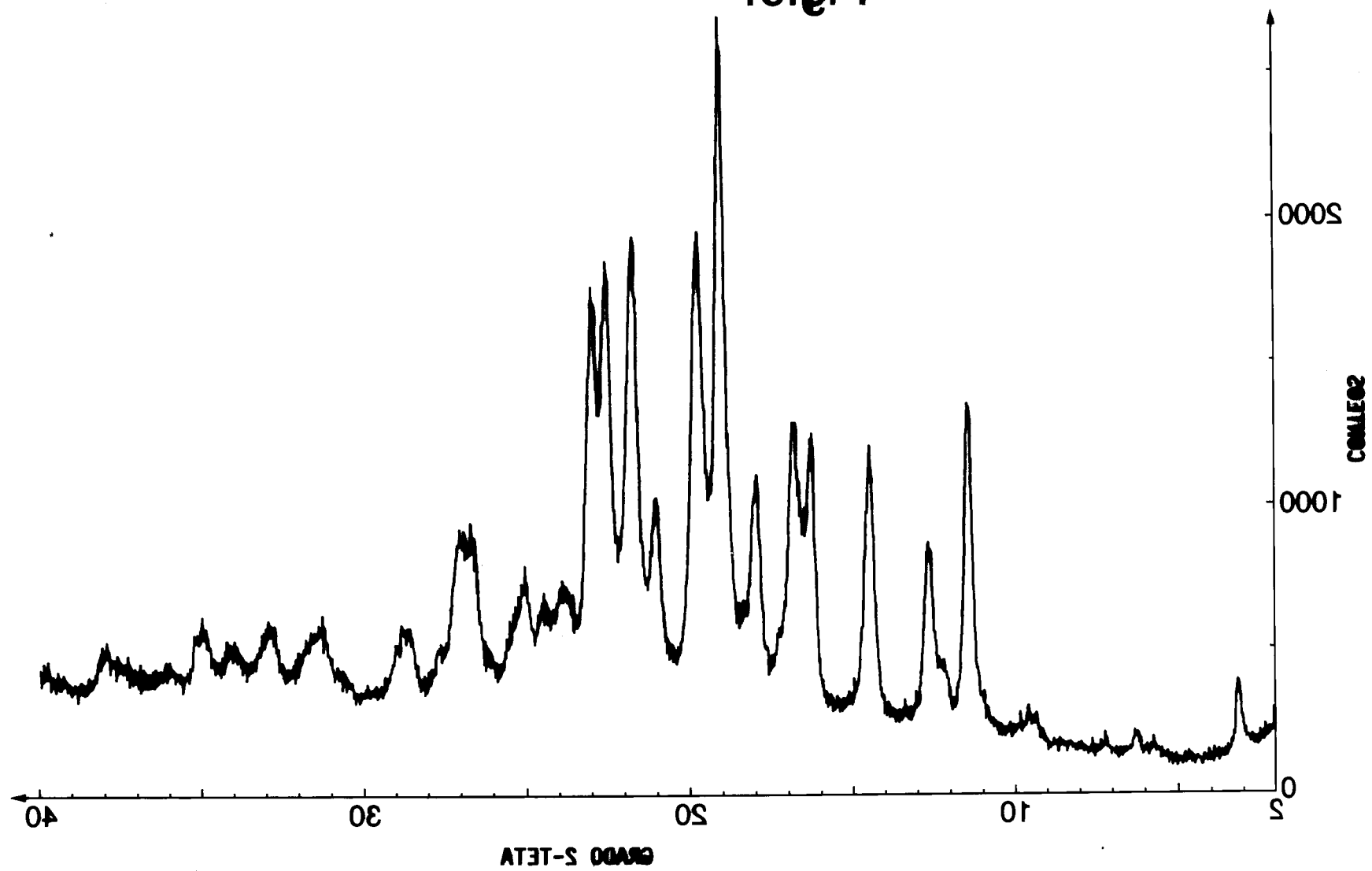
17/10

Fig.9.



42

Fig. 8.



SP

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [ ]

MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Descripción de la invención [ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representación gráfica del esquema de trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

INSTITUTO DE CIENCIAS

## [REDACTED]

- Compromiso de Pago de las tasas correspondientes
- Dirección de ser estos definitivos
- Prescripción de la intención
- Efectos de la identificación del solicitante y de la persona que presenta la solicitud
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente

INCOMPLETE INCOMPLETE

1 JAN 20 1961

- Comprobante de pago de los gastos estadísticos.  
Material que forma el inventario.  
Representación gráfica y fotográfica del objeto muestral del  
Diseño de identificación del elemento o de la población que presenta la muestra.  
Intervención de que se realiza el registro de datos muestrales.

INCOMPLETE

11 QUALIFIED AMBULANCE

- Comprobante de pago de las tasas correspondientes.  
Representación gráfica del sistema de riego.  
Estado de verificación del cumplimiento de la entidad.  
Indicación de que se cuenta al registro de un Sistema de Riego.

1 1 INCOMPLETE

[illegible]

6109-

2020  
Bogotá, D.C.

Doctor  
RAMIRO CASTRO DUQUE

|                    |                |          |
|--------------------|----------------|----------|
| <b>REFERENCIA:</b> | Radicación No. | 01-11529 |
|                    | Trámite        | 002      |
|                    | Evento         | 001      |
|                    | Actuación      | 430      |
|                    | Oficio No.     | 1191     |
|                    | Folios         | 001      |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe anexar la figura característica en tamaño 12 x 12, por duplicado.
- Debe allegar los poderes otorgados al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar los documentos que acreditan la existencia y representación legal de las sociedades solicitantes.
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 19 ABR. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador: 382 0840  
Fax: 382 2695  
E-mail: info@sic.gov.co  
Bogotá, D.C., Colombia