

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

04-76720

54 TITULO PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE COMPUESTOS ORGANICOS.

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 215/14

71 SOLICITANTE NOVARTIS AG

DOMICILIO BASEL, SUIZA

74 APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22 BOGOTA, D.C., JULIO 6 , 2004

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4056
Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP03/00804

Fecha Enero 27, 2003

Publicación Internacional No WO 03/064382 A2

Fecha Agosto 7, 2003

6 TÍTULO (54) PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE COMPUESTOS
ORGÁNICOS.

7 Clasificación Internacional (51)

C07D 215/14

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

Enero 28, 2002

Mayo 24, 2002

(31) Número de Solicitud

60/352,316

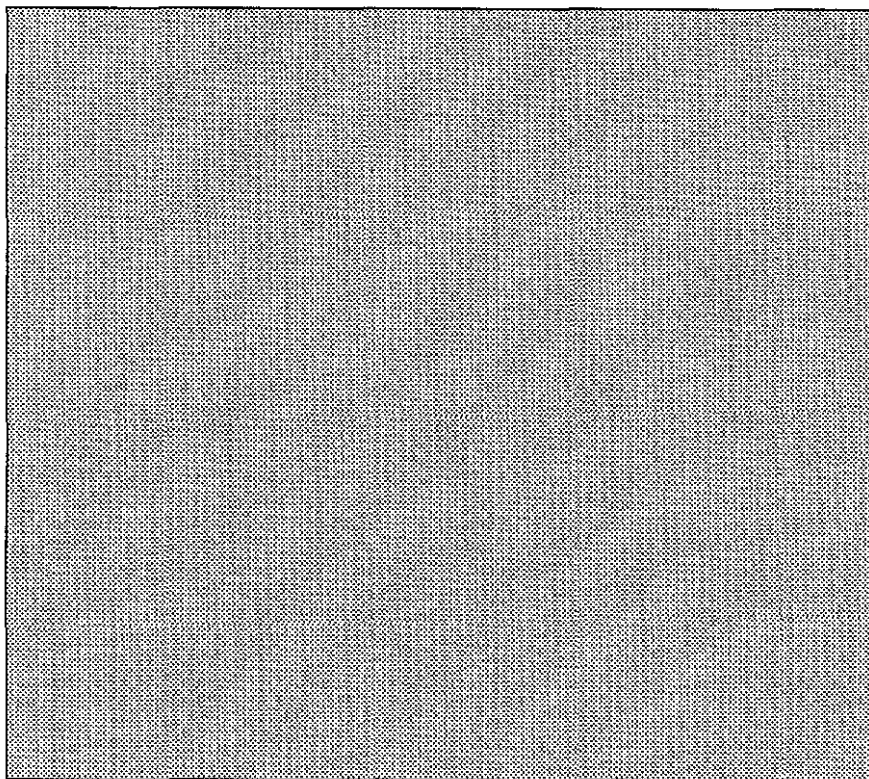
60/383,188

9 Comprobante de pago No. 04 - 53.381

Fecha Julio 7, 2004

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso **Protocolo No. 17.398**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros "Opinión escrita"

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

C.C. 39.779 452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2700/PCT

97 00

MIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 53,381
FECHA : JULIO 7 DE 2004

Radicacion : 04076720 00000000 Folios: 98
Fecha (AMB): 2004-06-06 16:26:04
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4902977	06/07/2004	13,227,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **CHEN, Guang-Pei**
(33 Preston Drive, Livingston, New Jersey 07039, Estados Unidos de América);
- 2.) **KAPA, Prasad, Koteswara**
(4 Faber Road, Parsippany, New Jersey, 07054, Estados Unidos de América);
- 3.) **LOESER, Eric, M.**
(92-A Van Wyk Road, Lake Hiawatha, New Jersey 07034, Estados Unidos de América);
- 4.) **BEUTLER, Ulrich**
(Im Lohgraben 42, CH-4104 Oberwil, Suiza);
- 5.) **ZAUGG, Werner**
(Waltersgrabenweg 15, CH-4125 Riehen, Suiza);
- 6.) **GIRGIS, Michael, J.**
(21 Springbrook Road West, Montville, New Jersey 07045, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de conformidad
con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35,
CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente
para la invención titulada " **PROCEDIMIENTO
PARA LA FABRICACIÓN DE
COMPUESTOS ORGÁNICOS**".

Clase: C07D


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN

Se describe un método para preparar una sal de metal alcalino que comprende: (a) condensar un disililoxidieno con un aldehído en presencia de un catalizador de titanio (IV) en un solvente inerte para formar 5(S)-hidroxi-3-cetoéster; (b) reducir el 5(S)-hidroxi-3-cetoéster a un 3(R),5(S)-dihidroxiéster en presencia de un di(alquilo inferior)metoxiborano; y (c) hidrolizar el 3(R),5(S)-dihidroxiéster en presencia de una base acuosa para formar una sal de metal alcalino.

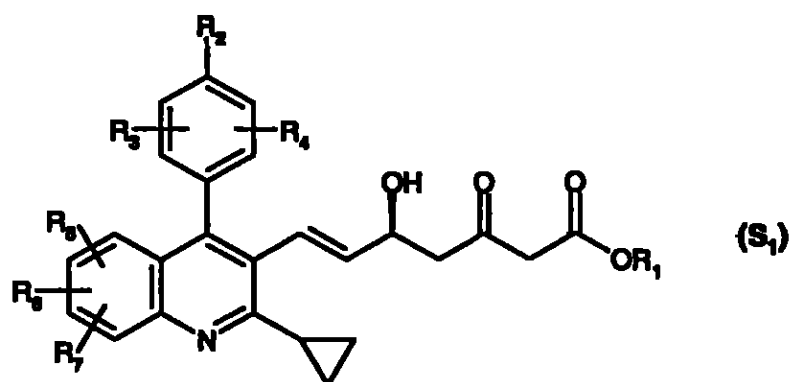
PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE COMPUESTOS
ORGANICOS

DESCRIPCION DE LA INVENCION

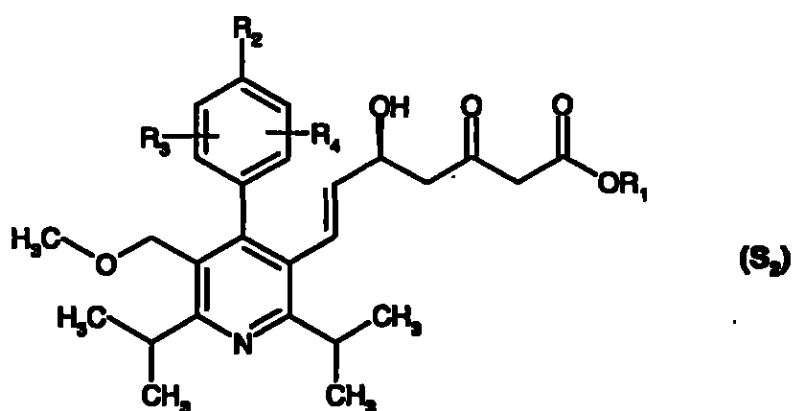
5

En una modalidad, la presente invención proporciona un método enantioselectivo para preparar compuestos que tienen la fórmula (S₁), (S₂), o (S₃) como sigue:

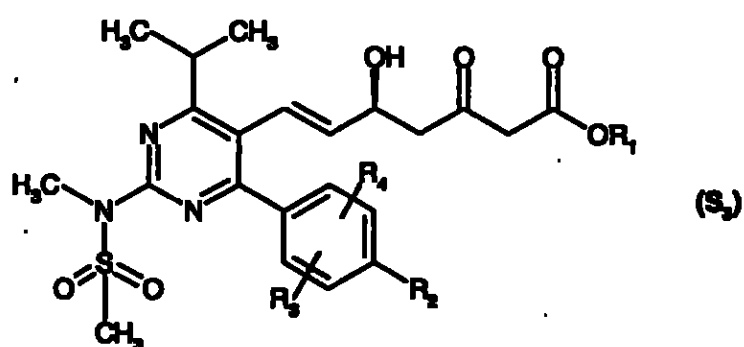
10



15



20



25

en donde:

R_1 es independientemente un alquilo, cicloalquilo o aralquilo no sustituido o sustituido; y

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroaralquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi, aralcoxi, heterociclooxi o heteroaralcoxi.

A continuación se listan definiciones de varios términos utilizados para describir los compuestos de la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos como se utilizan a través de la especificación a menos que de otra manera se limiten en casos específicos ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

El término "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada, no sustituido o sustituido, que tienen 1-20 átomos de carbono, de preferencia 1-7 átomos de carbono. Los grupos alquilo no sustituido ilustrativos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, y similares. Los grupos alquilo sustituidos incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo sustituido por uno o más de los siguientes grupos: halógeno, hidroxil, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, alquiltio, alquiltiono, sulfonilo, nitro, ciano, alcoxicarbonilo, arilo, aralcoxi, heterociclilo incluyendo indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo, piperidilo, morfolinilo, y

similares.

El término "alquilo inferior" se refiere a aquellos grupos alquilo como se describió anteriormente teniendo 1-7 átomos de carbono, de preferencia 1-4 átomos de carbono.

5 El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "alquenilo" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores que tienen por lo menos 2 átomos de carbono y además contienen por lo menos un doble enlace de carbono a
10 carbono en el punto de unión. Se prefieren los grupos que tienen 2-4 átomos de carbono.

El término "alquinilo" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores que tienen por lo menos 2 átomos de carbono y además contienen por lo menos un triple enlace de carbono a
15 carbono en el punto de unión. Se prefieren los grupos que tienen 2-4 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente substituidos de 3-12 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede ser substituido por
20 uno o más substituyentes, tales como alquilo, halógeno, oxo, hidroxí, alcoxi, alquililo, nitro, ciano, alcóxicarbonilo, sulfonilo, heterociclilo, y similares.

Los grupos hidrocarburo monocíclico ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo,
25 ciclohexilo y ciclohexenilo, y similares.

Los grupos hidrocarburo bicíclico ilustrativos incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 5 biciclo[2.2.2]octilo y similares.

Los grupos hidrocarburo tricíclico ilustrativos incluyen adamantilo y similares.

El término "alcoxi" se refiere a alquilo-O-.

El término "alquiltio" se refiere a alquilo-S-.

10 El término "alquiltiono" se refiere a alquilo-S(O)-.

El término "trialquilsililo" se refiere a (alquil)₃Si-.

El término "trialquilsililoxi" se refiere a (alquil)₃SiO-.

El término "alquilsulfonilo" se refiere a alquilo-S(O)₂-.

El término "sulfonilo" se refiere a alquilsulfonilo, arilsulfonilo, 15 heteroarilsulfonilo, aralquilsulfonilo, heteroaralquilsulfonilo, y similares.

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos o bicíclicos aromáticos que tienen 6-12 átomos de carbono en la porción del anillo, tales como los grupos fenilo, naftilo, 20 tetrahidronaftilo, bifenilo y difenilo, cada uno de los cuales opcionalmente puede estar substituido por 1-4 substituyentes, tales como alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, acilo, tilo, alquiltio, nitro, ciano, sulfonilo, heterociclilo y similares.

El término "arilo monocíclico" se refiere a fenilo opcionalmente 25 substituido como se describe de acuerdo con arilo.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo directamente unido a través de un grupo alquilo, tal como bencilo.

El término "aralquiltio" se refiere a aralquilo-S-.

El término "aralcoxi" se refiere a un grupo arilo directamente
5 unido a través de un grupo alcoxi.

El término "arilsulfonilo" se refiere a aril-S(O)₂-.

El término "ariltio" se refiere a arilo-S-.

El término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo
cíclico aromático o no aromático, opcionalmente substituido,
10 totalmente saturado o insaturado, por ejemplo, el cual es un sistema
de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 12
miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros, el cual tiene por lo
menos un átomo heterogéneo en por lo menos un anillo que contiene
un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que
15 contiene un átomo heterogéneo puede tener 1, 2, o 3 átomos
heterogéneos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de
oxígeno y átomos de azufre, en donde los átomos heterogéneos de
nitrógeno y azufre también opcionalmente pueden ser oxidados. El
grupo heterocíclico puede estar unido a un átomo heterogéneo o a un
20 átomo de carbono.

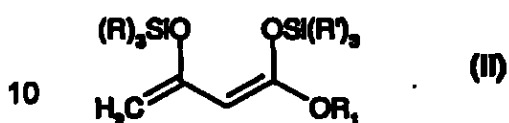
El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático,
por ejemplo, arilo monocíclico o bicíclico, tal como pirrolilo,
pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo,
furilo, tlenilo, piridilo, pirazínilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo,
25 benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo,

bencimidazolllo, benzofurilo, y similares, opcionalmente substituido por, por ejemplo, alquilo inferior, alcoxi inferior, o halógeno.

El término "heteroarilsulfonilo" se refiere a heteroaril-S(O)₂-.

El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo heteroarilo
5 unido a través de un grupo alquilo.

Por consiguiente, los compuestos que tienen la fórmula (S₁), (S₂), o (S₃) pueden ser preparados condensando primero un disililoxidieno que tiene la fórmula II:

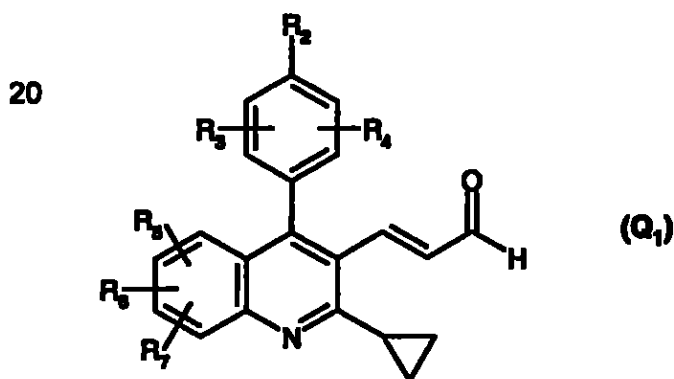


en donde:

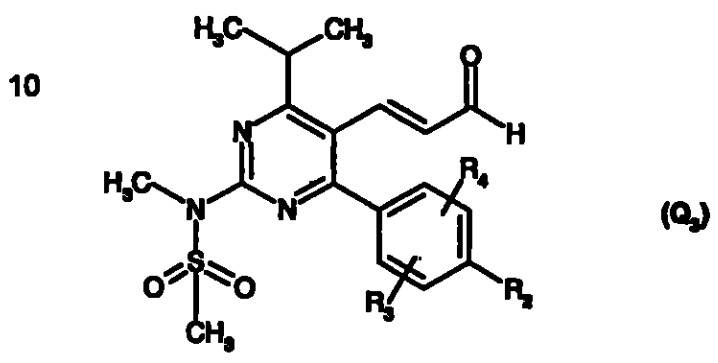
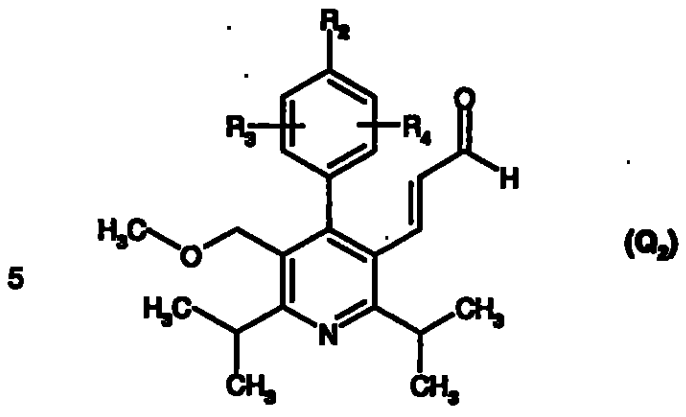
R₁ es independientemente un alquilo, cicloalquilo o aralquilo no substituido o substituido; y

R y R' representan alquilo inferior, de preferencia etilo o
15 metilo, y R y R' pueden ser idénticos o diferentes,

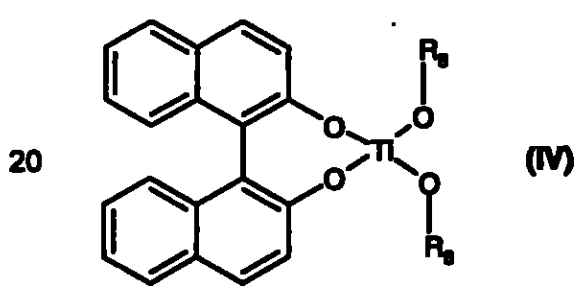
con un aldehído que tiene la fórmula (Q₁), (Q₂), o (Q₃), como sigue:



25



15 en donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ tienen los significados definidos para la fórmula (S₁), (S₂), o (S₃) en presencia de un catalizador de titanio (IV) que tiene la fórmula (IV):



en donde R₈ es un alquilo inferior, y la porción binaftilo está en la configuración S, en un solvente inerte para obtener compuestos
25 que tengan la fórmula (S₁), (S₂), o (S₃) en un alto rendimiento

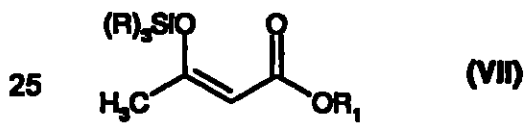
químico y pureza enantiomérica.

En la condensación del aldol anterior, la relación molar de un disililoxidieno de la fórmula (II) a un aldehído que tiene la fórmula (Q₁), (Q₂), o (Q₃) inicialmente presente en la mezcla de reacción, 5 varía de 1:1 a 6:1, de preferencia de 1:1 a 4:1, y muy preferiblemente de 1.5:1 a 3:1.

El disililoxidieno de la fórmula (II) puede ser preparado haciendo reaccionar un acetoacetato que tiene la fórmula (VI):



en donde R₁ es independientemente un alquilo, cicloalquilo o aralquilo no sustituido o sustituido; con un agente de sililación tal como cloruro de tri(alquilo inferior) sililo o trifluorometansulfonato de tri(alquilo inferior)sililo, preferiblemente cloruro de trimetilsililo o 15 cloruro de trietilsililo, en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, preferiblemente trietilamina, en un solvente orgánico tal como pentano, hexano, heptano, tetrahidrofurano, éter dietílico diclorometano, 20 preferiblemente hexano, a una temperatura que varía de aproximadamente -25° a aproximadamente 30°C para formar un sililenoléter de la fórmula (VII):



en donde:

R_1 es independientemente un alquilo, cicloalquilo o aralquilo no sustituido o sustituido; y

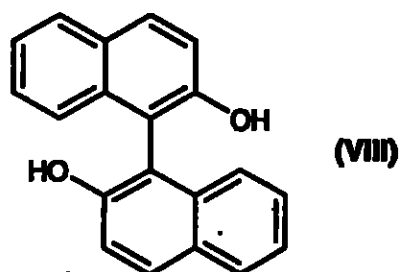
R es un alquilo inferior.

5 El sililenoéter de la fórmula (VII) puede ser tratado después con una base, tal como diisopropilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio, de sodio, o de potasio, preferiblemente diisopropilamida de litio, seguido por la adición de un agente de sililación, tal como cloruro de tri(alquilo inferior)sililo o
10 trifluorometansulfonato de tri(alquilo inferior)sililo, de preferencia cloruro de trimetilsililo o cloruro de trietilsililo, en un solvente inerte tal como éter dietílico o tetrahydrofurano, preferiblemente tetrahydrofurano, a una temperatura que varía de aproximadamente -40°C a -100°C para formar el disililoxidieno de la fórmula (II).

15 La diisopropilamida de litio puede ser generada in situ a partir de diisopropilamina y litio n-butilico bajo condiciones bien conocidas en la técnica o como se ilustra en los ejemplos de la presente.

La relación molar del catalizador de titanio (IV) de la fórmula (IV) a un aldehído de la fórmula (II) inicialmente presente en la
20 condensación de aldol anterior, varía de 0.01:1 a 0.15:1, de preferencia de 0.04:1 a 0.1:1.

El catalizador de titanio (IV) de la fórmula (IV) puede ser preparado in situ haciendo reaccionar $\text{Ti}(\text{OR}_s)_4$, en donde R_s es alquilo inferior, preferiblemente isopropilo, con (S)-2,2'-binaftol de la
25 fórmula (VIII):



5

El (S)-2,2'-binaftol de la fórmula (VIII) está comercialmente disponible, por ejemplo, de Karlshamns bajo el nombre comercial de BINOL, y opcionalmente se pueden generar in situ tetra-alcóxidos de titanio (IV), preferiblemente tetraisopropóxido de titanio (IV) a partir de tetracloruro de titanio y alcóxido de sodio o de litio, preferiblemente isopropóxido de sodio o litio.

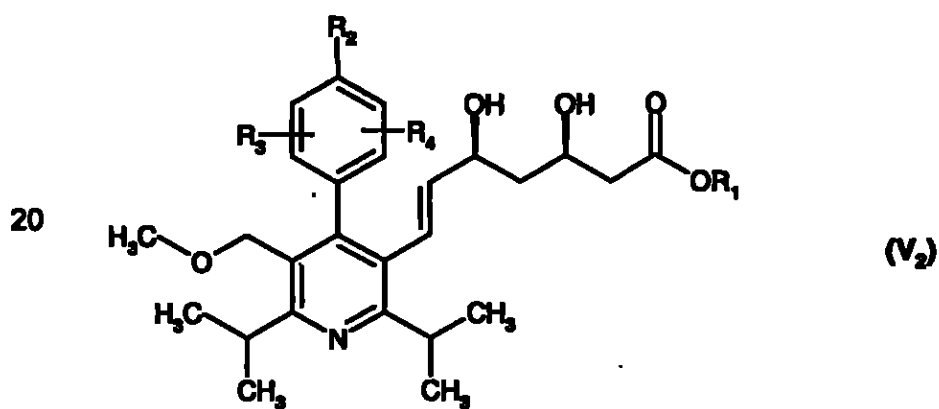
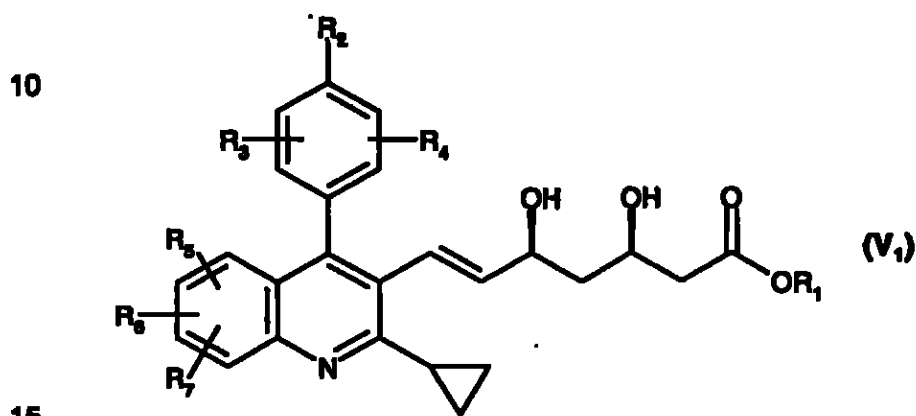
La condensación del aldol anterior puede ser realizada en un solvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano, éter dietílico o dimetoxietano, preferiblemente tetrahidrofurano. También se puede utilizar una combinación de solventes. La temperatura de reacción puede variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C, de preferencia de aproximadamente 10°C a aproximadamente 60°C, y muy preferiblemente de aproximadamente 15°C a aproximadamente 55°C. La reacción se conduce durante un periodo de aproximadamente 1 hora aproximadamente 72 horas, de preferencia de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas.

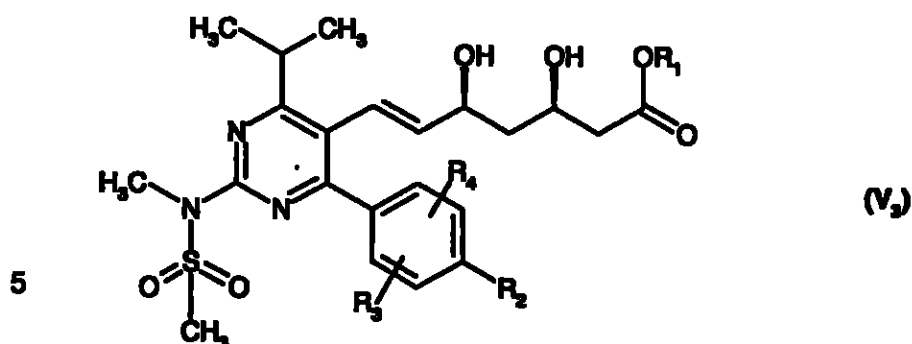
Los compuestos que tienen la formula (S₁), (S₂), o (S₃) opcionalmente pueden ser purificados a través de medios físicos o químicos para enriquecer la pureza enantiomérica. Ejemplos de tales medios para el enriquecimiento incluyen, pero no se limitan a,

25

cristalización y cromatografía de preparación quiral, tal como cromatografía de líquido de alta presión (HPLC).

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método estereoselectivo para la preparación de syn-3(R),5(S)-
5 dihidroxlésteres reduciendo los compuestos de la fórmula (S₁), (S₂), o (S₃). Los syn-3(R),5(S)-dihidroxlésteres tienen la fórmula (V₁), (V₂), o (V₃), como sigue:





en donde:

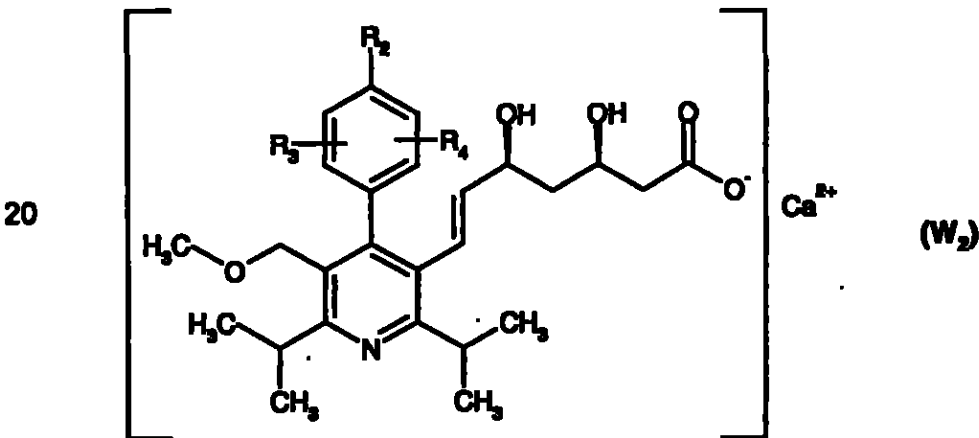
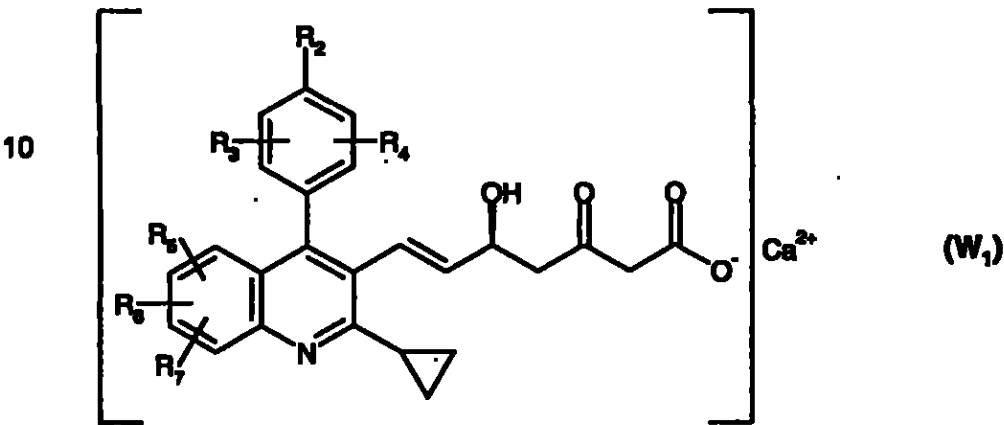
R_1 es independientemente un alquilo, cicloalquilo o aralquilo no
10 sustituido o sustituido; y

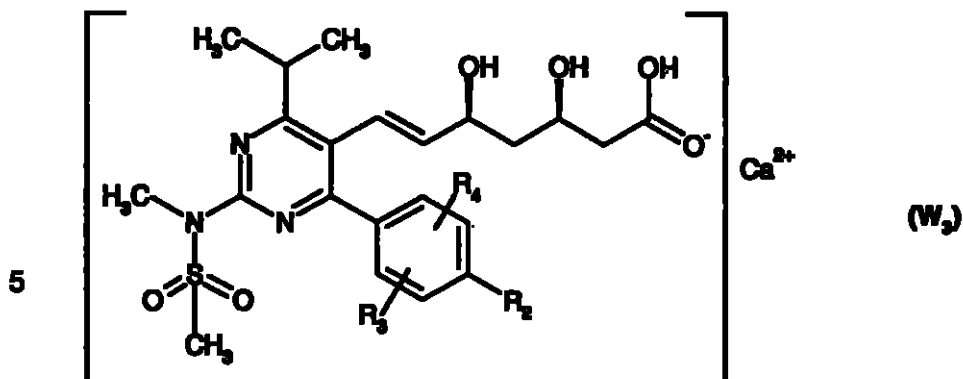
R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno,
halógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo,
arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroaralquilo, alcoxi opcionalmente
sustituido, ariloxi, aralcoxi, heterociclooxi o heteroaralcoxi.

15 La reducción estereoselectiva de los compuestos que tienen la
fórmula (S_1), (S_2), o (S_3) puede ser lograda en presencia de un
di(alquilo inferior)metoxiborano, tal como dietilmetoxiborano o
dibutil-metoxiborano, preferiblemente dietilmetoxiborano, en un
solvente polar, tal como tetrahidrofurano o alcohol inferior, por
20 ejemplo, metanol o etanol, o una mezcla de solventes del mismo,
preferible una mezcla de tetrahidrofurano y metanol. El agente de
reducción utilizado en el paso de reducción anterior puede ser
seleccionado a partir de un grupo de reactivos de hidruro, tales como
borohidruro de sodio litio. Preferiblemente el agente de reducción es
25 borohidruro de sodio. La reacción puede ser conocida a una

temperatura que varía de aproximadamente -20°C a aproximadamente -100°C , de preferencia de aproximadamente -50°C a aproximadamente -80°C .

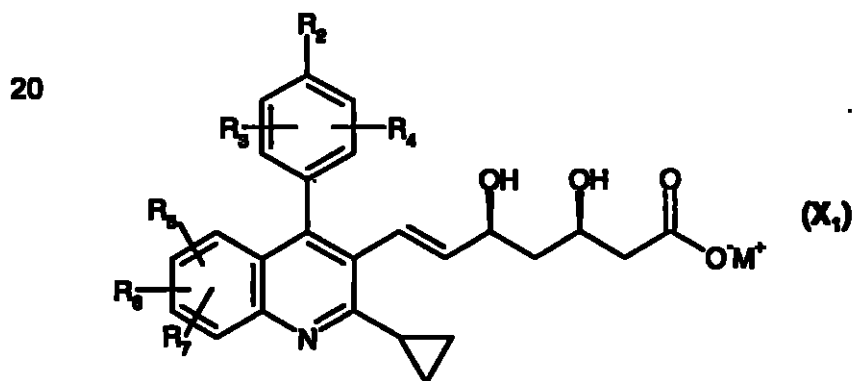
En otra modalidad, la invención proporciona métodos para la
5 preparación de sales de calcio que tienen la fórmula (W_1) , (W_2) , o (W_3) , como sigue:

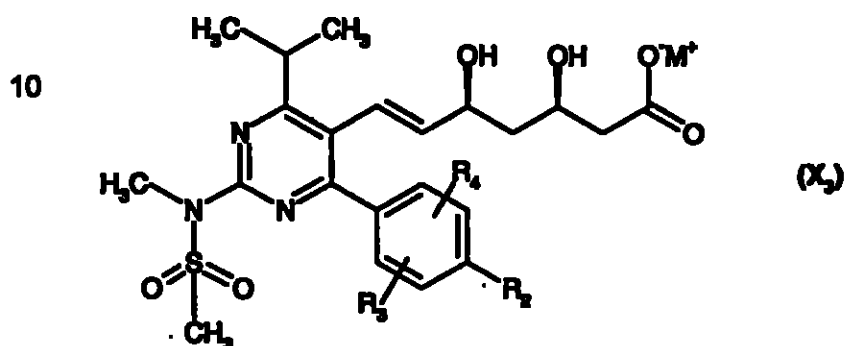
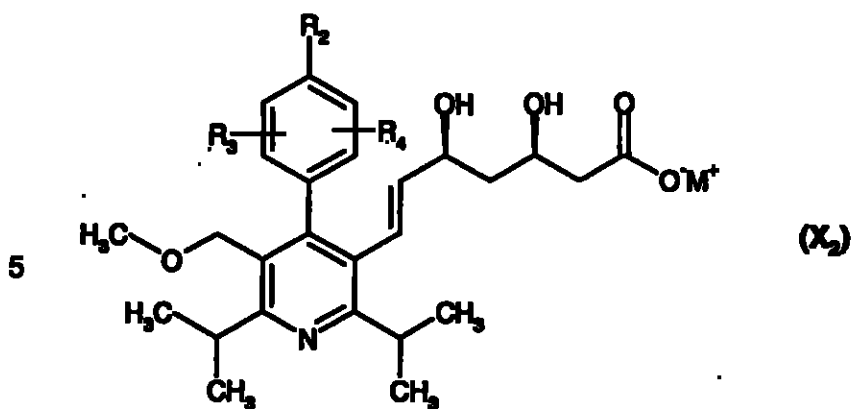




en donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroaralquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo, aralcoxi, heterociclooxi o heteroaralcoxi.

Las sales de calcio de la fórmula (W₁), (W₂), o (W₃) pueden ser preparadas hidrolizando primero los compuestos de la fórmula (V₁), (V₂), o (V₃) en presencia de una base acuosa para formar las sales de metal alcalino correspondientes que tienen la fórmula (X₁), (X₂), o (X₃) como sigue:





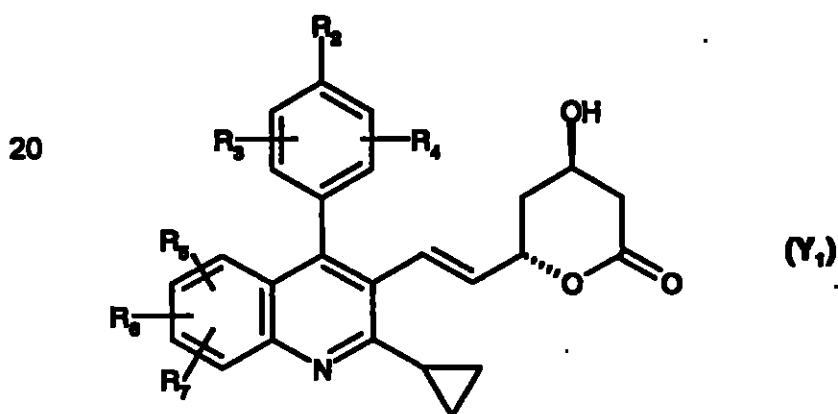
15 en donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroaralquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi, aralcoxi, heterociclooxi o heteroaralcoxi; y M es sodio, litio o potasio, preferiblemente sodio.

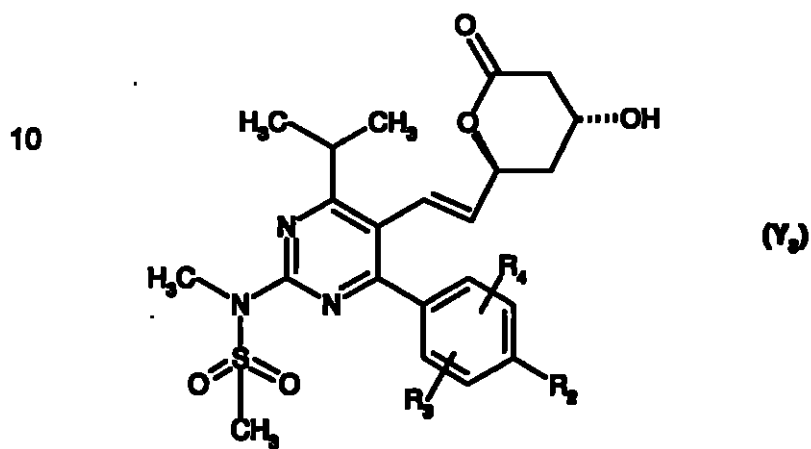
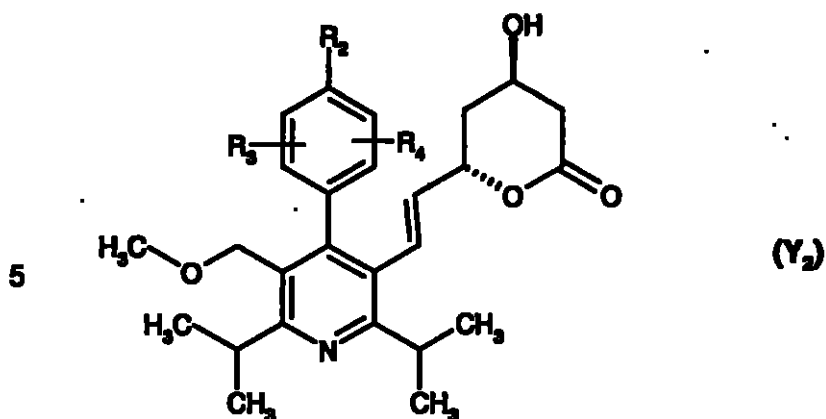
20 El paso de hidrólisis anterior puede ser realizado en un solvente orgánico, tal como un alcohol inferior, preferiblemente etanol, y la base utilizada en dicha hidrólisis de preferencia se selecciona de hidróxido de potasio acuoso, hidróxido de litio acuoso e hidróxido de sodio acuoso. Muy preferiblemente, la base es
25 hidróxido de sodio. La hidrólisis de preferencia se conduce a una

temperatura ambiente que varía de aproximadamente -10°C a aproximadamente 30°C , de preferencia de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C .

Las sales de metal alcalino que tienen la fórmula (X_1) , (X_2) , o (X_3) y después pueden ser convertidas a las sales de calcio correspondientes de la fórmula (W_1) , (W_2) , o (W_3) , haciendo reaccionar una solución acuosa de una sal de metal alcalino de la fórmula (X_1) , (X_2) , o (X_3) con una solución acuosa de una fuente de calcio adecuada a una temperatura ambiente, de preferencia a temperatura ambiente. Las fuentes de calcio adecuadas incluyen, pero no se limitan a, cloruro de calcio, óxido de calcio e hidróxido de calcio.

Alternativamente, las sales de calcio de la fórmula (W_1) , (W_2) , o (W_3) pueden ser obtenidas ciclisando primero los compuestos de la fórmula (V_1) , (V_2) , o (V_3) en presencia de un ácido y un solvente miscible en agua aprótico para formar la lactona correspondiente que tiene la fórmula (Y_1) , (Y_2) , o (Y_3) , como sigue:





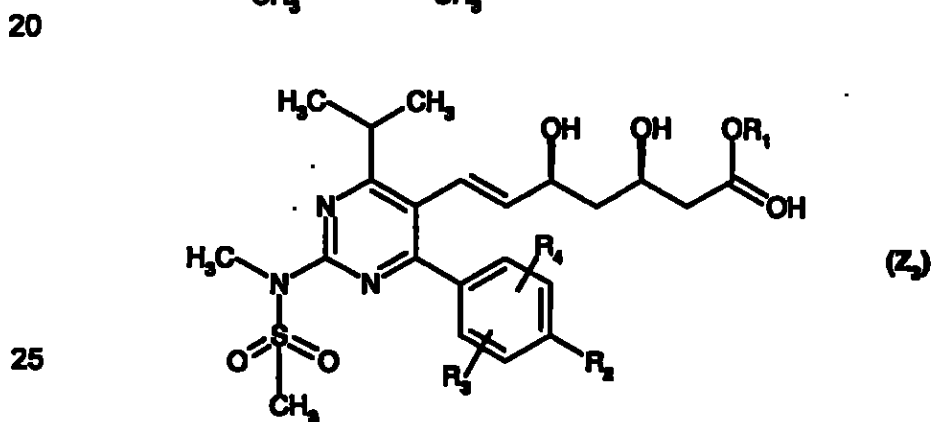
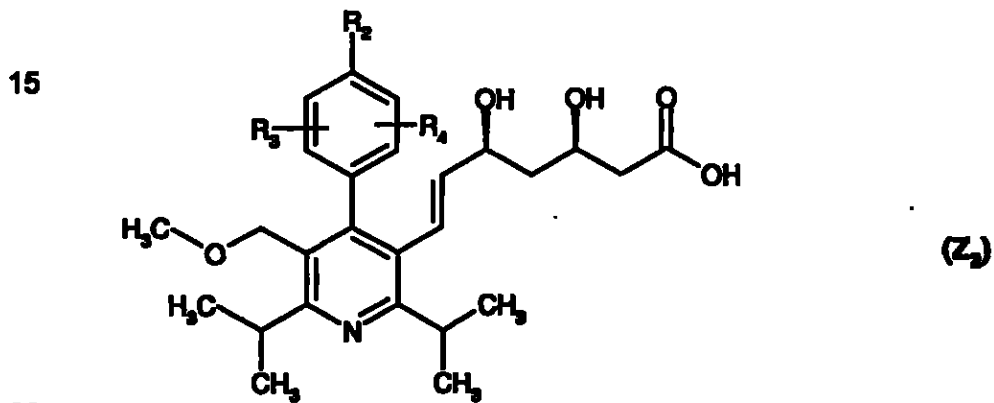
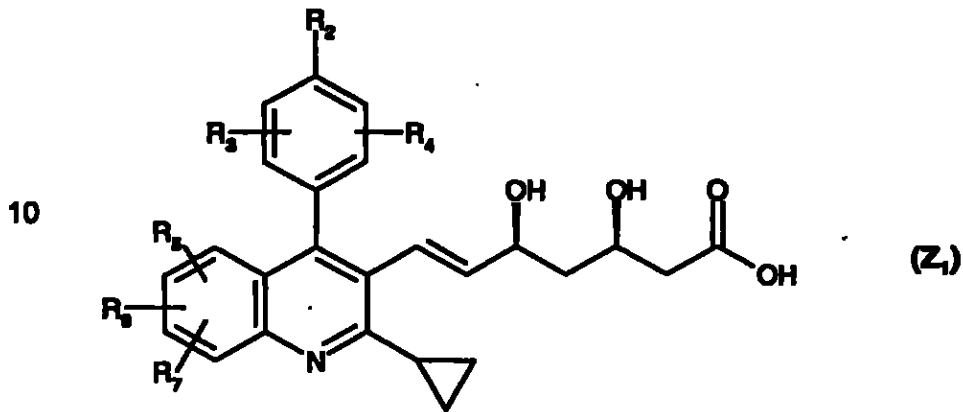
15

y sus sales de adición de ácido;

en donde R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroaralquilo, alcoxi
20 opcionalmente sustituido, ariloxi, aralcoxi, heterociclooxi o heteroaralcoxi.

La ciclización anterior puede ser realizada en presencia de un ácido, tal como ácido trifluoroacético o un ácido mineral fuerte, de preferencia ácido clorhídrico concentrado, en un solvente miscible
25 con agua aprótico tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo, de

preferencia acetonitrilo, o una temperatura que varía de 0-25°C. Las lactonas de la fórmula (Y₁), (Y₂), o (Y₃), y sus sales de adición de ácido, preferiblemente sus sales de ácido clorhídrico, pueden contener pequeñas cantidad de material de partida sin reaccionar de la fórmula (V₁), (V₂), o (V₃); y el ácido correspondiente que tiene la fórmula (Z₁), (Z₂), o (Z₃), como sigue:



y sus sales de adición de ácido, preferiblemente sus sales de ácido clorhídrico;

en donde R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, 5 cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroaralquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi, aralcoxi, heterociclooxi o heteroaralcoxi.

Las lactonas de la fórmula (Y_1) , (Y_2) , o (Y_3) , sus contaminantes, y sus sales de adición de ácido, pueden ser 10 convertidas a las sales de calcio correspondientes de la fórmula (W_1) , (W_2) , o (W_3) análogamente como se describió aquí anteriormente para los compuestos de la fórmula (V_1) , (V_2) , o (V_3) o sus modificaciones.

En una modalidad de la invención, la sal de calcio es calcio de 15 pitavastatina.

En los procedimientos descritos aquí anteriormente se conducen bajo atmósfera inerte, de preferencia bajo una atmósfera de nitrógeno, que está dentro del alcance de la invención utilizar un tamiz molecular durante la preparación de los compuestos de la 20 invención, en especial en el paso de la condensación de un disililoxidieno con un aldehído de la fórmula (Q_1) , (Q_2) , o (Q_3) , en presencia de un catalizador de titanio (IV). Opcionalmente se puede agregar agua al tamiz molecular antes de utilizar el tamiz molecular. En una modalidad, el contenido de agua del tamiz molecular de 25 preferencia es de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente

15% en peso, muy preferiblemente de aproximadamente 2.6% en peso a aproximadamente 10% en peso, basado en el peso total del catalizador de titanio (IV).

El tipo de reactor utilizado para preparar los compuestos de la invención incluye reactores de lote, continuos y semicontinuos. Está dentro del alcance de la invención preparar los compuestos en un reactor de recirculación externo que permite: (i) un pre-tratamiento o post-tratamiento in situ de los tamices moleculares sólidos, (ii) la eliminación de filtración de tamices moleculares al final de la reacción, y (iii) el uso adicional fácil de los tamices moleculares para una posible operación de ciclos múltiples.

En los compuestos de partida e intermediarios, los cuales se convierten a los compuestos de la invención en la forma descrita aquí, los grupos funcionales presentes, tales como grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo, opcionalmente son protegidos a través de grupos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica de preparación. Los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo protegidos son aquellos que pueden ser convertidos bajo condiciones moderadas a los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo libres sin la estructura molecular siendo destruida o de otra manera que se presenten reacciones laterales no deseadas.

El propósito de introducir grupos protectores es de proteger a los grupos funcionales de las reacciones indeseadas con componentes de reacción bajo las condiciones utilizadas para realizar una transformación química deseada. La necesidad y

elección de los grupos protectores para una reacción particular es bien conocida por aquellos expertos en la técnica y depende de la naturaleza del grupo funcional que será protegido (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), la estructura y estabilidad de la molécula de la cual el sustituyente es una parte y las condiciones de reacción. Los grupos protectores bien conocidos que satisfacen estas condiciones y su producción y remoción se describen en, por ejemplo, McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); y Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, NY (1991).

Los compuestos de la invención pueden ser preparados en una alta pureza enantiomérica, y de esta manera, eliminan la necesidad de resolución. Como se utiliza aquí, la alta pureza enantiomérica o enantioselectividad representa por lo menos un 70% de pureza óptica, de preferencia por lo menos 80% de pureza óptica, muy preferiblemente por lo menos 97% de pureza óptica.

Los compuestos de la invención son especialmente útiles para tratar o prevenir aterosclerosis. En una modalidad de la invención, los compuestos inhiben la enzima de reductasa de coenzima A de 3-hidroxi-3-metil-glutarilo (HMG-CoA), la cual ha sido identificada como una enzima de limitación de velocidad en la trayectoria biosintética de colesterol.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no deben ser construidos como limitantes de la misma. Las temperaturas se proporcionan en grados centígrados. Si no se

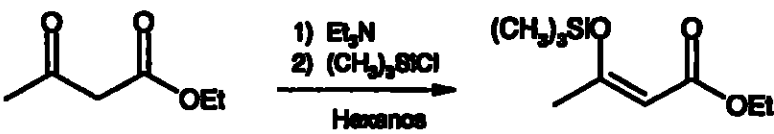
menciona de otra manera, todas las evaporaciones se analizan bajo presión reducida, de preferencia de entre aproximadamente 15 y 100 mmHg (=20-133 mbarias). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se confirmó a través de métodos analíticos estándares, por ejemplo, microanálisis, punto de fusión (p.f.) y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR y NMR. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica.

10

EJEMPLO 1

Preparación de éster etílico de ácido 3-trimetilsilanilo-bis-2-enoico

15



20

25

Una solución de 31.9 ml (0.25 moles) de acetoacetato de etilo se agitó a 350 ml de hexano a temperatura ambiente. Se agregó trietilamina (42 ml, 0.30 moles), seguido por la adición gota a gota de cloruro de trimetilsililo (35 ml, 0.276 moles) manteniendo la temperatura interna por debajo de 25°C utilizando un baño de agua (alrededor de 18°C). La lechada blanca espesa se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se agregaron 200 ml de hexano y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 1 hora. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con 50 ml de hexano frío. La evaporación del filtrado combinado y los lavados proporcionó 46 g

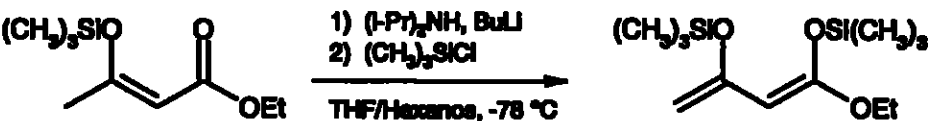
del éster etílico de ácido 3-trimetilsilaniloxi-but-2-enoico como un aceite ligeramente nebuloso, incoloro. Este material se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso.

5

EJEMPLO 2

Preparación de 1-etoxi-1,3-bis-trimetilsilaniloxi-buta-1,3-dieno.

10



15

20

25

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron 600 ml de tetrahydrofurano anhidro y 38 ml de diisopropilamina (0.271 moles) a -5°C . Se agregaron 121 ml de 2.5 M de litio n-butilico (en hexano) mientras se mantenía la temperatura interna a $-3 \pm 3^\circ\text{C}$. La mezcla después se enfrió a -78°C con un baño de acetona y hielo seco. Se agregaron 45.2 g (0.22 moles) del compuesto del Ejemplo 1, éster etílico de ácido 3-trimetilsilaniloxi-but-2-enoico, manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C . Después de agitar durante 25 minutos, se agregaron 44 ml de cloruro de trimetilsililo (0.347 moles) manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C . La mezcla después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de la evaporación de los solventes, el residuo se dejó en 250 ml de hexano, se enfrió con un baño de hielo y se agitó durante 1 hora, seguido por la filtración para remover sólidos. El filtrado se evaporó para obtener 64.7 g de 1-etoxi-1,3-bis-trimetilsilaniloxi-buta-1,3-

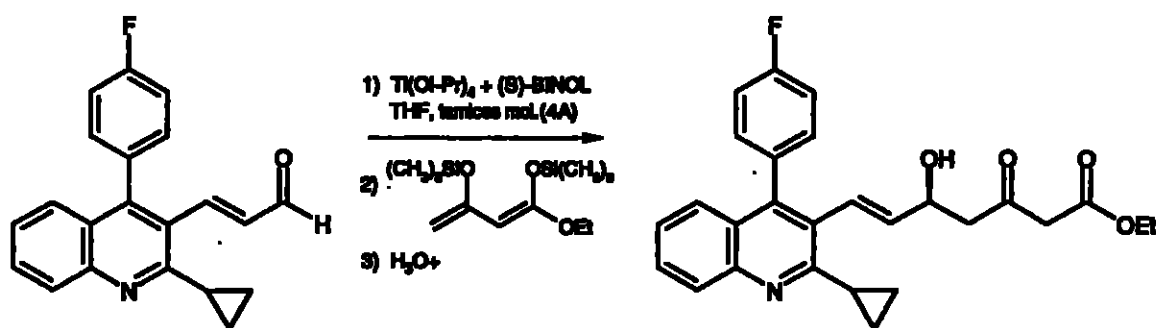
dieno como un aceite amarillo, el cual se utilizó sin purificación adicional el siguiente paso. El material se protegió de la humedad y se almacenó en un congelador (-35°C).

5

EJEMPLO 3

Preparación de éster etílico de ácido (E)-(5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoico.

10



15

Método 1:

A un matraz de 500 ml seco bajo una atmósfera de nitrógeno se le cargaron 25.4 g de (E)-3-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-propenal, preparado de acuerdo con un procedimiento descrito en "Synthesis and Biological Evaluations of Quinoline-based HMG-CoA Reductase Inhibitors", Bioorganic Med. Chem., Vol. 9, pág. 2727-2743 (2001), 0.080 moles, 0.91 g de (S)-BINOL (4% molar) y 5 g de tamices moleculares (4A de polvo activado). Se agregaron 200 ml de tetrahidrofurano anhidro y la mezcla se agitó durante 40 minutos, después se agregaron gota a gota 0.95 ml (4% molar) de

25

isopropóxido de titanio (IV). La mezcla se hizo inmediatamente de un color rojo oscuro. Después de agitar 30 minutos a temperatura ambiente, se agregaron gota a gota durante 10 minutos 39.2 g (aproximadamente 44 ml, 0.143 moles) del compuesto del Ejemplo 2,

5 1-etoxi-1,3-bis-trimetilsilaniloxi-buta-1,3-dieno. El matraz se mantuvo en un baño de agua a 18°C para mantener una temperatura interna por debajo de 25°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y la desaparición de (E)-3-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-propenal se verificó a través de TLC (33% de acetato de

10 etilo/hexano, R_f aldehído = 0.65). El tiempo de reacción varió de 1 hora a 72 horas dependiendo de la cantidad del catalizador utilizado. Después de completarse la reacción, se agregaron 50 ml de agua y la mezcla se enfrió con un baño de hielo, después se agregaron 10 ml de 1:1 (v:v) de ácido trifluoroacético/agua. La mezcla se dejó

15 calentar a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. En este tiempo se completó la desilación según juzgado a través de TLC (desaparición del aducto de sililoxi-aldehído R_f = 0.75, aparición del producto desililado R_f = 0.22). La mezcla se agregó a un matraz agitado rápidamente conteniendo 400 ml de acetato de

20 etilo y 100 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Después de agitar 5 minutos, la mezcla se filtró para remover tamices moleculares. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Después de la remoción del solvente a través de evaporación, se agregaron

25 alrededor de 150 ml de hexano al aceite resultante durante 45

minutos para inducir precipitación. La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 45 minutos adicionales. Los sólidos precipitados se recogieron a través de filtración al vacío, se lavaron con hexano frío y se secaron durante la noche bajo vacío a 35°C para formar 33.8 g (94%) de éster etílico de ácido (E)-(5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoico en 97.4% de pureza óptica (HPLC: Chiralpak AD; eluyente, hexano/i-PrOH-94/6; velocidad de flujo 1 ml/minuto; UV @245 nm).

10 Método 2:

Bajo nitrógeno, un matraz de 1,000 ml seco se cargó con 1.44 g de (S)-BINOL, 14.8 g de tamices moleculares de polvo de 4A (previamente almacenado durante por lo menos 24 horas en un horno de convección ordinario a 110°C), y 210 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se agitó a $20 \pm 2^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 15 minutos, después se agregaron 1.49 ml de isopropóxido de titanio (IV) gota a gota, y la mezcla de color rojo oscuro se calentó a $50 \pm 1^\circ\text{C}$ y se agitó durante 30 minutos, después se enfrió a $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Se agregaron 32.0 g de (2E)-3-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-quinolin-3-il]-2-propenal como un sólido y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después se agregaron 5 porciones de 64.6 g (alrededor de 71 ml) del compuesto del Ejemplo 2, 1-metoxi-1,3-bis-trimetilsilanilo-buta-1,3-dieno, agregando cada porción durante aproximadamente 5 minutos (moderadamente exotérmica) y esperando 30 minutos antes de agregar la siguiente porción. La

temperatura interna se mantuvo a $20 \pm 2^\circ\text{C}$. La desaparición del aldehído se verificó a través de TLC (2:1 (v/v) hexano/EtOAc, R_f aldehído = 0.65). Cuando la reacción se completó, la mezcla se enfrió con un baño de hielo y se agregaron 40 ml de 20% (v/v) de ácido trifluoroacético acuoso. La mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la desililación se juzgó completa a través de TLC (desaparición del aducto de sililoxi-aldehído R_f = 0.75, aparición del producto desililado R_f = 0.22). La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se agregaron 80 g de 25% (v/v) de ácido fosfórico acuoso (exotérmico) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 25°C . La mezcla se agitó durante 3 horas, después las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 210 ml de éter t-butil-metilico y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con 4 x 150 ml de 10% de cloruro de sodio acuoso. Los solventes se removieron a través de rotoevaporación y el aceite resultante se disolvió en 150 ml de n-butanol y se evaporó bajo presión reducida. Este procedimiento se repitió con 150 ml adicionales de n-butanol para formar éster etílico de ácido (E)-(5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoico en 99.3% de pureza óptica (HPLC: Chiralpak AD; eluyente hexano/l-PrOH-94/6; velocidad de flujo 1 ml/minuto; UV @ 254 nm). El producto se puede utilizar en el siguiente paso sin purificación adicional.

Es posible preparar tamices moleculares de polvo de 4A a otras temperaturas y también agregar la cantidad apropiada de agua a la solución de THF de (S)-BINOL y tamices moleculares (MS) con el fin

de ajustar el contenido de agua a la escala deseada. El efecto sobre la pureza óptica de estos factores así como la relación de MA a (S)-BINOL se muestra en el siguiente cuadro.

5	Preparación de MS	Relación de MS: (S)-Binol (p/p)	Pureza óptica (%)
	Almacenado en un horno a 110°C >24 horas	2.6	89.4
10	MS activado comercialmente comprado	4.2	95.8
	Almacenado en un horno a 140°C >24 horas	4.2	97.6
	Almacenado en un horno a 110°C >24 horas	4.2	98.4
	Almacenado en un horno a 85°C >24 horas	4.2	98.4
	Almacenado en un horno a 110°C >24 horas	4.8	98.7
15	Almacenado en un horno a 110°C >24 horas	10	99.0-99.6
	MS secado a 6.1% (p/p) de contenido de agua a 125°C bajo N ₂ seco	10	98.4
	MS secado a 8.9% (p/p) de contenido de agua a 125°C bajo N ₂ seco	10	98.5
20	MS con 6.1% (p/p) de contenido de H ₂ O y 6.1% de H ₂ O agregado	10	98.9

Método 3:

25 Bajo argón, un matraz de 350 ml seco se cargó con 0.92 g de (S)-BINOL (5% molar), 9.24 g de tamices moleculares relativamente secos (polvo activado de 4Å; contenido de agua: 1.0%) y 130 ml de tetrahidrofurano acuoso conteniendo 462 µl de agua. Esta mezcla se agitó a 20-25°C durante 1 hora, después se agregaron gota a gota

30 0.96 ml de isopropóxido de titanio (IV) (5% molar) y la mezcla de color rojo oscuro se calentó a 50 ± 1°C y se agitó durante 30

minutos, después se enfrió a $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Se agregaron 20 g (2E)-3-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-quinolin-3-il]-2-propenal (0.063 moles) como un sólido y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después se agregaron 7 porciones de 56.56 g (alrededor de 62 ml, 0.206 moles) del compuesto del Ejemplo 2, 1-etoxi-1,3-bis-trimetilsilaniloxi-buta-1,3-dieno, agregando cada porción durante aproximadamente 5 minutos (moderadamente exotérmica) y esperando 30 minutos antes de agregar la siguiente porción. La temperatura interna se mantuvo a $20 \pm 2^\circ\text{C}$. La desaparición del aldehído se verificó a través de TLC (2:1 (v/v) hexano / EtOAc, R_f aldehído = 0.65). Cuando la reacción se completó, la mezcla se enfrió con un baño de hielo y se agregaron 150 g de 25% de ácido fosfórico acuoso (exotérmico) durante 10 minutos se mantenía la temperatura interna por debajo de 25°C . La mezcla se agitó durante 1 hora a $20-25^\circ\text{C}$. La desililación se juzgó como completa a través de TLC (desaparición del aducto sililoxi-aldeol $R_f = 0.75$, aparición del producto desililado $R_f = 0.22$). Después las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con 87 g de 25% de ácido fosfórico acuoso. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con 2 x 130 ml de éter t-butil metílico y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con 4 x 76 ml de 10% de cloruro de sodio acuoso. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida, el aceite resultante se disolvió en 100 ml de n-butanol y la solución se evaporó de nuevo bajo presión reducida. Este procedimiento se repitió con 100 ml adicionales de n-butanol para producir 49.4 g de un residuo oleoso. Se agregaron 247 g de la fracción de heptano a

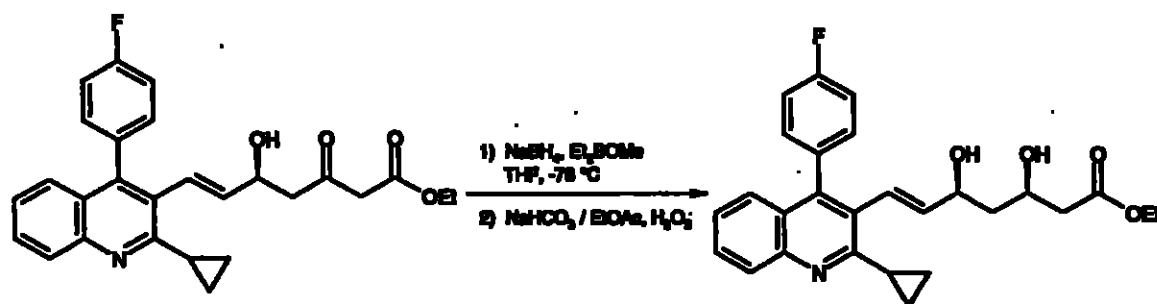
este aceite y la mezcla se calentó a $45^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 1 hora. Después de enfriar a $0-5^{\circ}\text{C}$, la mezcla se agitó durante otra hora a esa temperatura. Los sólidos precipitados se recogieron a través de filtración al vacío, se lavaron con 2 x 30 ml de una fracción de heptano y se secaron durante la noche bajo vacío a 60°C para proveer 26.3 g (89%) de éster etílico de ácido (E)-(5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enolico en 99.7% de pureza óptica (HPLC: Chiralpak AD-H; eluyente n-hexano/etanol 90/10; velocidad de flujo 1.0 ml/minuto; $T = 30^{\circ}\text{C}$; detección de UV a 244 nm) y 95.7% de pureza química (HPLC: YMC-Pack ODS-AQ; eluyente 0.01 M de una solución de acetato de amonio acuoso/acetonitrilo 45/55; velocidad de flujo 0.7 ml/minuto; $T = 60^{\circ}\text{C}$; detección de UV a 245 nm).

15

EJEMPLO 4

Preparación de éster etílico de ácido (E)-(3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico.

20



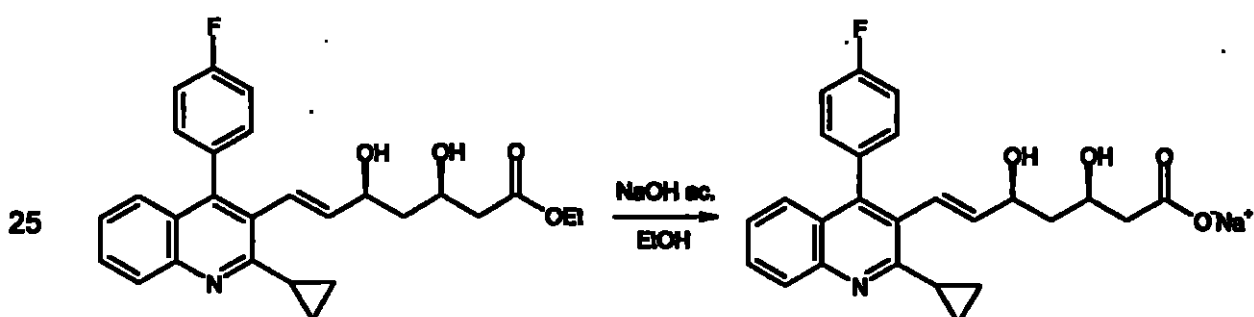
25

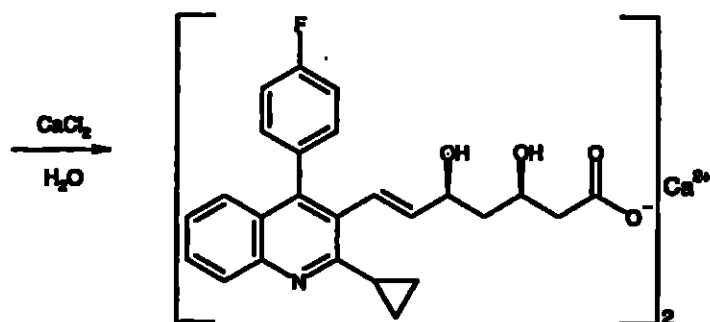
A un matraz de un litro seco en un baño de acetona de hielo seco bajo una atmósfera de nitrógeno se agregaron 4.16 g de borohidruro de sodio (0.11 mmoles) y 300 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos después la
5 temperatura interna estuvo por debajo de -70°C . Se agregaron gota a gota 10.8 ml de dietilmetoxiborano (0.082 moles) durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se agregó gota a gota una solución de 30 g del compuesto del Ejemplo 3, éster etílico de ácido (E)-(5S)-7-[2-
10 ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoico (Método 1, 0.067 moles) en 60 ml de tetrahidrofurano y 100 ml de metanol durante aproximadamente 30 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C . Después de 30 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agregó a un matraz
15 rápidamente agitado conteniendo 200 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y 400 ml de acetato de etilo. Después de mezclar, las capas se separaron. La solución orgánica se concentró y el residuo se disolvió en 400 ml de acetato de etilo, al cual se le agregaron lentamente 70 ml de 30% (p/p) de peróxido de hidrógeno
20 acuoso, utilizando un baño de enfriamiento para mantener la temperatura interna por debajo de 25°C . Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la agitación se discontinuó y la capas se separaron. La capa orgánica se lavó con 150 ml de sulfito de sodio saturado seguido por 150 ml de salmuera a la cual se le
25 agregaron 15 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Después

de la evaporación de los solventes a partir de la capa orgánica, el aceite resultante se destiló con tolueno seguido por heptano para obtener un aceite crudo en 97.2% de pureza óptica (HPLC: Chiralpak AD; eluyente, hexano/i-PrOH- 94/6; velocidad de flujo 1 ml/minuto; UV @ 254 nM). El aceite se disolvió en 330 ml de 90:10 (v/v) de ciclohexano/éter metil-t-butílico a 45°C. El enfriamiento a temperatura ambiente y la agitación durante la noche dieron como resultado la formación de una pequeña cantidad de sólido. Al filtrar los sólidos, la pureza óptica del producto restante en licor madre se enriqueció a 99.3%. La evaporación de licor madre proporcionó un aceite grueso, el cual se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para formar 20.8 g de éster etílico de ácido (E)-(3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico, como un sólido blanco en 99.3% de pureza óptica.

EJEMPLO 5

Preparación sal de calcio de ácido (E)-(3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico, calcio de pitavastatina, Método 1.





5

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a un matraz de 250 ml se le agregaron 5.75 g (0.0128 moles) del compuesto del Ejemplo 4, éster etílico de ácido (E)-(3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enolco y 40 ml de alcohol etílico. La mezcla se agitó hasta que se formó una solución amarillo transparente. La solución después se enfrió a una temperatura interna en la escala de 0-3°C, y se agregaron gota a gota 2.6 ml de una solución de hidróxido de sodio acuoso de 5 N (0.0128 moles). La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 45 minutos. La TLC (acetato de etilo/hexano = 3:7) mostró que el material de partida desapareció y la reacción se completó. El solvente se removió en un evaporador giratorio a una temperatura ambiente menor que 45°C, se agregaron al residuo 75 ml de agua y 50 ml de éter metil-t-butílico, y la mezcla se agitó durante 10 minutos, las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con 50 ml de éter metil-t-butílico. Para remover completamente el solvente orgánico, la solución acuosa se concentró a 20 ml con un evaporador giratorio (baño de agua <45°C), se agregaron al residuo 50 ml de agua, y la solución se volvió a destilar a un volumen de 20 ml, y otra vez se agregaron 50

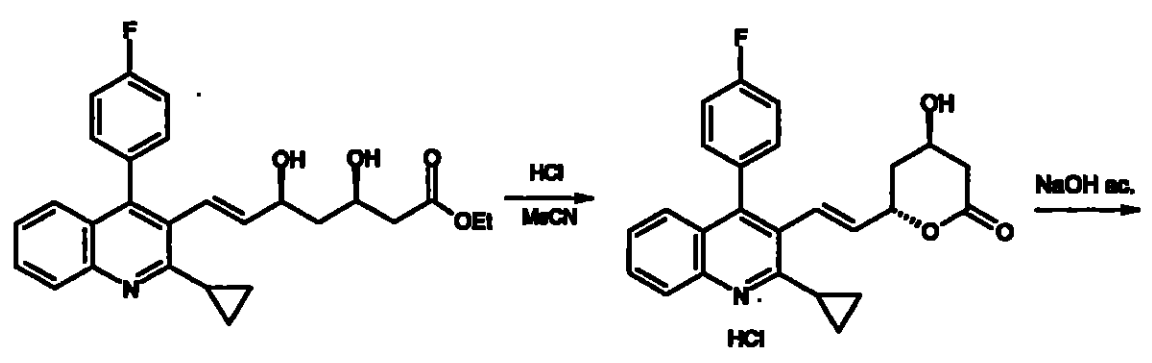
mi de agua, después se volvió a destilar a 20 ml bajo la misma
condición. Se agregaron 200 ml de agua al residuo para formar una
solución de sal de sodio transparente ligeramente amarilla. Se
agregó una solución de 1.035 g de dihidrato de cloruro de calcio
5 (0.007 moles) en 20 ml de agua a la solución de sal de sodio con
agitación vigorosa. La solución inmediatamente cambió a una
lechada de color blanco. La agitación se continuó durante 3 horas
más. El sólido se recogió a través de filtración, se lavó con 3 veces
con 50 ml de agua y se secó a 35°C en un horno a vacío para
10 obtener el calcio de pitavastatina en un 99.4% de pureza óptica
(HPLC: Chiralpak AD; eluyente, hexano/l-PrOH-94/6; velocidad de
flujo 1 ml/min; UV @ 254 nm).

EJEMPLO 6

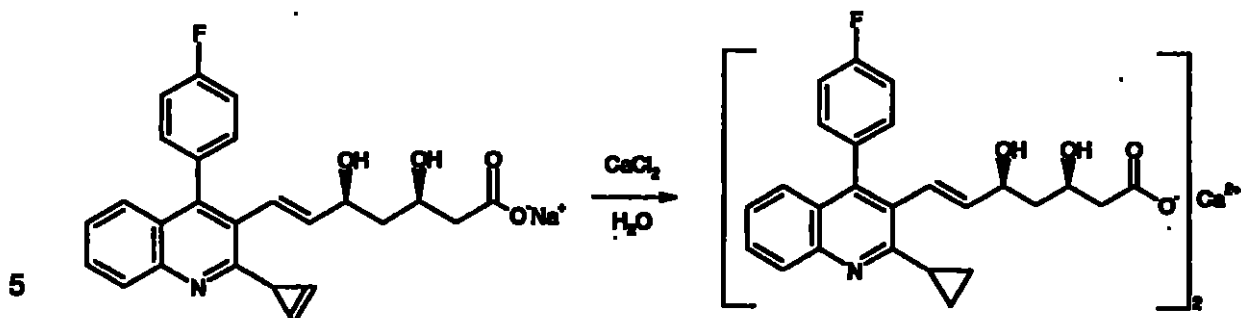
15

Preparación de la sal de calcio de ácido (E)-(3R,5S)-7-[2-
ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-
enoico, calcio de pitavastatina, Método 2.

20



25



A. Sal de ácido clorhídrico de 6-[2-{2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-quinolin-3-il}-E-etilenil]-tetrahidro-4-hidroxi-4R-trans)-2H-piranona.

Una solución del compuesto del Ejemplo 5, éster etílico de
10 ácido (E)-(3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3,5-
dihidroxi-hept-6-enoico (45.4 g, 0.101 moles) en 400 de MeCN se
agregó a una mezcla de 11.2 ml de ácido clorhídrico concentrado y
400 ml de MeCN mientras se mantenía la temperatura de reacción a
20 ± 2°C. Después de agitar durante 3 horas más a 20 ± 2°C, se
15 formó un precipitado y la reacción se enfrió a 0 ± 2°C durante 1
hora. La mezcla se agitó durante 2 horas más a 0 ± 2°C, y los
sólidos se recogieron a través de filtración al vacío, se lavaron con
100 ml de MeCN, y se secaron bajo vacío para formar 37.7 g (85%)
de la sal de ácido clorhídrico de 6-[2-{2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-
20 quinolin-3-il}-E-etilenil]-tetrahidro-4-hidroxi-4R-trans)-2H-piranona.

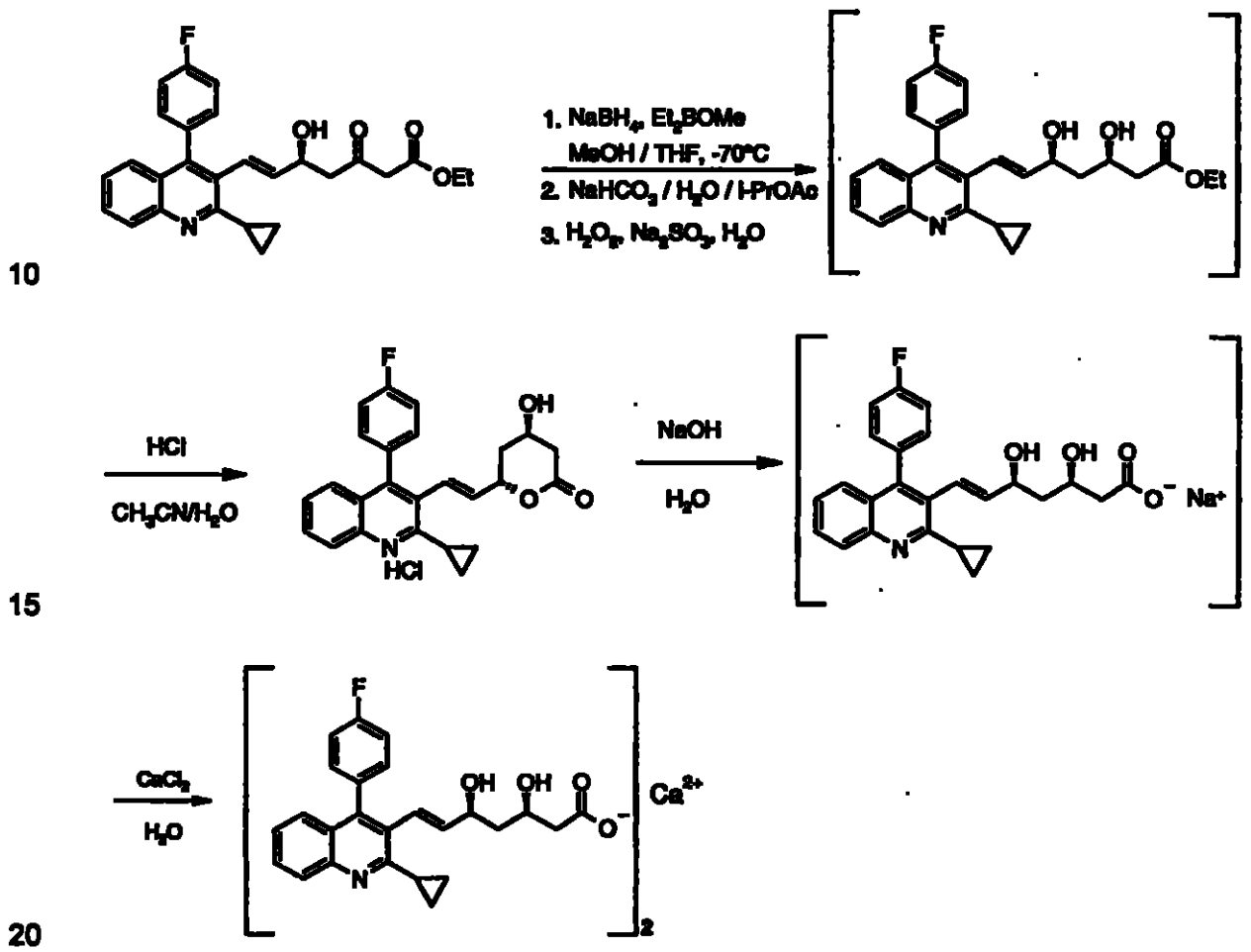
B. Sal de calcio de ácido (E)-(3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico, calcio de pitavastatina.

25 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se suspendieron en 250 ml de

agua, 10.0 g (0.0227 moles) de la sal de ácido clorhídrico de 6-[2-{2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-quinolin-3-il}-E-etilenil]-tetrahidro-4-hidroxi-4R-trans)-2H-piranona, y se agregaron 9.1 ml (0.455 moles) de hidróxido de sodio acuoso 5 N. La mezcla se agitó hasta que se completó la disolución (alrededor de 2 horas), después se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó 3 veces con 100 ml de éter metil-t-butílico y los lavados orgánicos se desecharon. Para remover completamente el éter metil-t-butílico la solución acuosa se concentró a aproximadamente 40 ml bajo presión reducida (baño de agua <45°C) y se volvió a ajustar a 400 ml. Se agregó una solución de 1.84 g de dihidrato de cloruro de calcio (0.0125 moles) en 20 ml de agua a la solución de sal de sodio mientras se agitaba vigorosamente. La solución inmediatamente cambió a una lechada de color blanco. La agitación se continuó durante por lo menos 2 horas más. Los sólidos se recogieron a través de filtración, se lavaron con 100 ml de agua y los sólidos se suspendieron en 75 ml y 320 ml de isopropanol. La mezcla se calentó a reflujo hasta que se obtuvo una solución homogénea. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La lechada resultante se enfrió a 1-3°C y se mantuvo a esta temperatura durante 3 horas. Los sólidos se recogieron a través de filtración al vacío, se lavaron 3 veces con 20 ml de agua y se secaron a 55°C en un horno a vacío para obtener 6.5 g (65%) de calcio de pitavastatina en un 99.9% de pureza óptica (HPLC: Chiralcel OD; eluyente, hexano/EtOH/TFA – 900/100/0.5; velocidad de flujo 1 ml/minuto; UV @ 254 nm).

EJEMPLO 7

Preparación de la sal de calcio de ácido (E)-(3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico, calcio de pitavastatina, Método 3.



A. Sal de ácido clorhídrico de 6-[2-{2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-quinolin-3-il}-E-etilenil]-tetrahydro-4-hidroxi-4R-trans)-2H-piranona.

En un reactor de 20 litros bajo una atmósfera de nitrógeno, se
 25 enfriaron 2.6 litros de tetrahydrofurano seco a -68°C y se agregó

borohidruro de sodio (106.3 g, 2.78 moles). Cuando la temperatura interna llego a -75°C , se agregó dietilmetoxiborano (430 g, 2.14 moles, 50% de solución en tetrahidrofurano) durante 20 minutos seguido por 140 ml de tetrahidrofurano. La suspensión de color blanco se agitó durante 30 minutos, después se agregó gota a gota una solución del compuesto producido similar al Ejemplo 3, Método 3 (498.5 g, 1.07 moles) en 900 ml de tetrahidrofurano y se agregaron gota a gota 900 ml de metanol durante 3 horas manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C . La mezcla se agitó durante 1 hora a esta temperatura y después se calentó a 0°C . Se agregó una solución de carbonato ácido de sodio al 5% (5.3 litros), seguido por 2 litros de acetato de isopropilo. Después de una agitación vigorosa durante 10 minutos a 20°C , la agitación se discontinuó y las capas se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer con 800 ml de acetato de isopropilo, después de la evaporación de los solventes a partir de la capa orgánica combinada a $30-40^{\circ}\text{C}$, el aceite resultante se disolvió en 2 litros de acetato de isopropilo. Se agregó peróxido de hidrógeno al 30% (263 ml, 2.5 moles) durante 20 minutos, manteniendo la temperatura interna a 20°C y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después de la adición de 1 litro de salmuera, las capas se separaron y la capa acuosa se volvió extraer con 250 ml de acetato de isopropilo. A la capa orgánica combinada, se le agregó sulfito de sodio acuoso (2 litros, 8% de solución) y se agitó durante 30 minutos hasta que una prueba de peróxido fue negativa. Después de la separación de las capas, la capa orgánica se lavó con 1 litro de

42
AA

agua y se evaporó a sequedad a 30-40°C bajo vacío. El aceite
resultante se disolvió en 3.2 litros de acetonitrilo, se evaporó a
sequedad, se volvió a disolver en 2 litros de acetonitrilo y se filtró a
través de Celite. Esta solución se agregó durante 20 minutos a una
5 mezcla de ácido clorhídrico al 37% (142 g, 1.44 moles) en 3 litros de
acetonitrilo. Después del sembrado, la mezcla se agitó durante 3
horas a 20°C y durante la noche a 0-5°C. El sólido se filtró, se lavó
con 840 ml de acetonitrilo frío y se secó a 35°C en un horno de vacío
para dar 389 g (82%) de la sal de ácido clorhídrico de 6-[2-{2-
10 ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-quinolin-3-il}-E-etilenil]-tetrahidro-4-
hidroxi-4R-trans)-2H-piranona como un polvo naranja pálido.

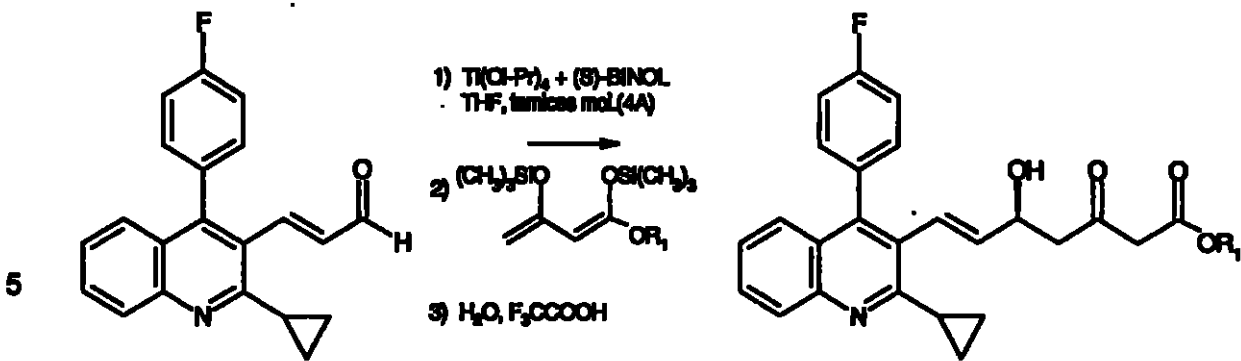
B. Sal de calcio de ácido (E)-(3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-
fenil)-quinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico, calcio de
15 pitavastatina.

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se suspendieron en 9.6 litros
de agua 388 g de la sal de ácido clorhídrico de 6-[2-{2-ciclopropil-4-
(4-fluorofenil)-quinolin-3-il}-E-etilenil]-tetrahidro-4-hidroxi-4R-trans)-
2H-piranona, y se agregaron 349 ml (1.746 moles) de 5 N de
20 hidróxido de sodio acuoso. La mezcla se agitó durante 2 horas,
después se filtró a través de Celite y se lavó con 2 litros de agua. El
filtrado se lavó 3 veces con 3.8 litros (= 11.4 litros) de acetato de
etilo y los lavados orgánicos se desecharon. Para remover por
completo el acetato de etilo, la solución acuosa se concentró a
25 aproximadamente 11 litros bajo presión reducida a 35-40°C. Se

agregó una solución de 70.61 g de dihidrato de cloruro de calcio (0.480 moles) en 786 ml de agua a la solución de sal de sodio mientras se agitaba vigorosamente. La solución inmediatamente cambió a una lecha de color blanco. La agitación se continuó durante 5 por lo menos 2 horas más. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con 2 litros de agua y se secaron a 40°C/20 mbarías durante 24 horas para obtener calcio de pitavastatina. (358.5 g, 93%, pureza 99-área-% HPLC); pureza diaestereomérica 98.9% (HPLC: YMC-Pack Pro C18; eluyente 0.01 M de solución de 10 cloruro de sodio acuoso, ácido acético, pH 3.4/metanol; velocidad de flujo 0.6 ml/minuto; T = 40°C; detección de UV a 245 nM); pureza óptica: 99.7% (HPLC: Chiralcel OD; eluyente, hexano/EtOH/TFA – 900/100/0.5; velocidad de flujo 1 ml/minuto; UV @ 254 nM). Este producto se puede volver a cristalizar como en el Ejemplo 6B para 15 obtener una pureza diaestereomérica de 99.8% y una pureza óptica de >99.9%.

EJEMPLO 8

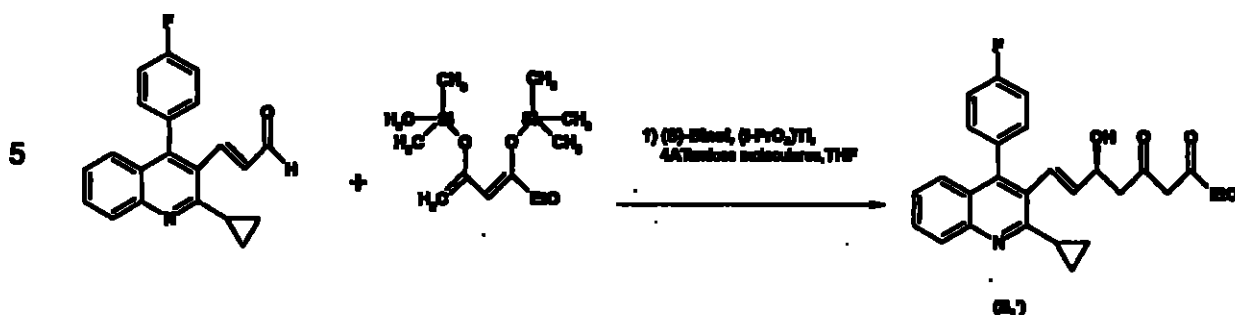
20 Se evaluaron 7 reactivos de disililoxidieno con diferentes grupos R₁ para enantioselectividad en la condensación de aldol de acuerdo con el procedimiento presentado en el Método 1 del Ejemplo 3 para formar 5(S)-hidroxi-3-cetoésteres, como sigue:



Los resultados se resumen en el siguiente cuadro, y muestran que una pureza enantiomérica mayor se logra cuando R₁ es un grupo alquilo lineal, tal como metilo, etilo o n-propilo, según comparado con un grupo alquilo ramificado, tal como isopropilo o isobutillo:

R ₁	Rendimiento ¹ (%)	Pureza óptica ² (%)	pf (°C)
15			
Me	82	98	47-51
Et	91 ³	97 ³	81-84
n-Pr	91	98	Aceite
i-Pr	74 ³	83 ³	82-83
20			
MeO(CH ₂) ₂ -	90	90	Acelte
i-Bu	71	80	Acelte
Bencilo	47	88	Acelte

¹Rendimientos aislados.
²Determinado a través de HPLC.
³Promedio de dos experimentos.

EJEMPLO 9

Se preparó 5(S)-hidroxi-3-cetoéster (S₁') utilizando un reactor
 10 de recirculación externa. El reactor contuvo un recipiente
 encamisado de 0.5 litros equipado con un impulsor de curva de re-
 tratamiento y un sensor de temperatura para determinar la
 temperatura del lote; una bomba de recirculación; un tubo OD de
 2.54 cm empacado con sólidos; 2 válvulas de 3 direcciones
 15 colocadas, respectivamente, en la entrada y la salida del tubo; una
 tubería de conexión para formar un lazo de recirculación externo; y
 una bomba de dosificación para agregar líquido al lazo de
 recirculación.

El tubo de OD de 2.54 cm se empacó con 5.06 g de pellas con
 20 un tamiz molecular de 4A (Aldrich, Cat. No. 334304, Lote No.
 07701LS) teniendo un diámetro de 1.6 mm. Los tamices moleculares
 de 4A fueron confinados a la parte media del tubo de 2.54 cm
 utilizando tamices de malla de metal. La parte superior y el fondo del
 tubo se empacaron con perlas de vidrio de Pyrex de 3 mm. Los
 25 tamices se calentaron a 115°C bajo un flujo de N₂ (100 cm³/min) y

se mantuvieron a esta temperatura durante 12.5 horas. El calentamiento se logró utilizando una cinta de calentamiento eléctrica envuelta alrededor del tubo. La temperatura del lecho de sólidos se determinó utilizando un RTD móvil colocado dentro de un tubo de 0.3175 cm montado coaxialmente dentro del tubo de 2.54 cm. Las dos válvulas de 3 direcciones después se conmutaron para permitir el flujo hacia el tubo desde el recipiente, y fuera del tubo de regreso al recipiente.

El recipiente se purgó del aire con nitrógeno, y se cargó con 0.4788 g de (S)-Binol, 10.70 g de aldehído, y 222.03 g de tetrahidrofurano, y se selló. El agitador se encendió a 250 rpm, y el espacio superior del recipiente se purgó de aire. El flujo hacia el lazo de recirculación se inició encendiendo la bomba de recirculación (velocidad de flujo de recirculación = $825 \text{ cm}^3/\text{min}$) y la velocidad de agitación se redujo a 225 rpm. La temperatura del lote se controló a 19°C .

Después de aproximadamente 30, se agregaron 45.44 g de una solución (compuesta de 1.00 g de isopropóxido de titanio (IV) en 88.95 g de THF) utilizando la bomba de dosificación durante 6 minutos. Alrededor de 20 minutos después de esta adición, se agregaron 4.31 g de disililoxidieno durante 6 minutos. Después de 1 hora, se agregó una segunda porción de disililoxidieno (8.9 g durante 2 minutos). Después de 1 hora, se agregó una tercera porción de disililoxidieno (8.8 g durante 2 minutos). Después de 2 días, la desaparición del aldehído se completó basándose en un análisis de

TLC. El recipiente y el lazo de recirculación se vaciaron y la mezcla de reacción se procesó en un matraz separado agregando lentamente 25 ml de 20% (v/v) de ácido trifluoroacético acuoso manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C (enfriamiento con un baño de hielo). La mezcla después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La TLC mostró la conversión del aducto de trimetilsililo inicial (S_1') hasta que se completó. Se agregaron 300 ml de t-BuOMe y 200 ml de NaHCO₃ saturado y la mezcla se agitó concienzudamente. Después de filtrar la mezcla para remover una pequeña cantidad de insolubles, las capas se separaron y la capa orgánica fue rotoevaporada para obtener un aceite que se destiló con n-BuOH (2 x 160 ml, temperatura del baño 45°C, alrededor de 20 mbarias) para remover el acetoacetato de etilo (formado por la hidrólisis del exceso de disililóxidileno durante el procesamiento). Basándose en el análisis de NMR del producto crudo, se obtuvo un rendimiento de (S_1') de 81.6%, y la cantidad del enantiómero no deseado estuvo por abajo del límite de detección.

EJEMPLO 10

20

El lazo de recirculación del recipiente utilizado en el Ejemplo 9 se enjuagó tres veces, cada vez con por lo menos 250 ml de tetrahidrofurano, y subsecuente se secó haciendo fluir nitrógeno a temperatura ambiente. El recipiente seco se cargó con: 0.48 g de (S)-binil, 10.67 g de aldehído y 222 g de tetrahidrofurano. El lazo y

el recipiente se purgaron de aire con nitrógeno. El agitador se encendió, y el flujo de recirculación se inició a la misma velocidad de flujo como en el Ejemplo 9, con la temperatura del lote controlada a 19°C.

- 5 Después de 20 minutos, se agregaron 44.96 g de una solución de isopropóxido de titanio (IV) (preparada agregando 1 g de este último a 89.10 g de THF) durante 4 minutos. Después de 30 minutos, se agregaron 4.4 g de disililoxidieno durante 10 minutos. Se agregó una segunda porción de disililoxidieno (8.6 g durante 2 minutos) 1
10 hora después. Se agregó una tercera porción de disililoxidieno (8.8 g durante 2 minutos) después de 1 hora. Después de 2 días, la reacción se detuvo y la mezcla de reacción se procesó como en el Ejemplo 9. El rendimiento de (S₁'), basándose en el análisis de NMR del crudo, fue de 90%, y la cantidad de enantiómero no deseado
15 estuvo por debajo de límite de detección.

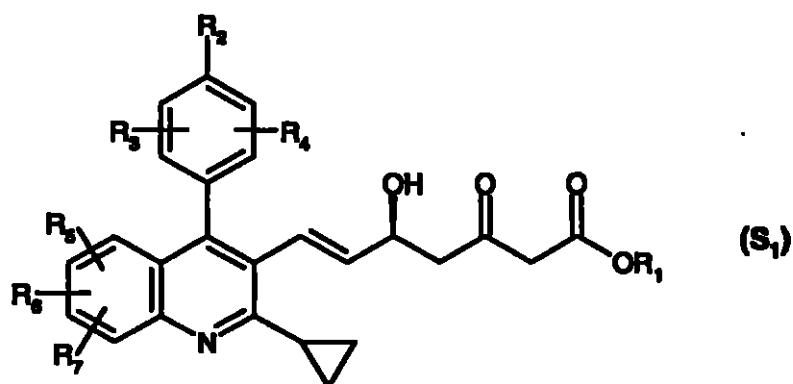
Aunque la invención ha sido descrita con referencia particular a ciertas modalidades de la misma, se entenderá que se pueden hacer cambios y modificaciones por aquellos expertos en la técnica dentro del alcance y espíritu de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

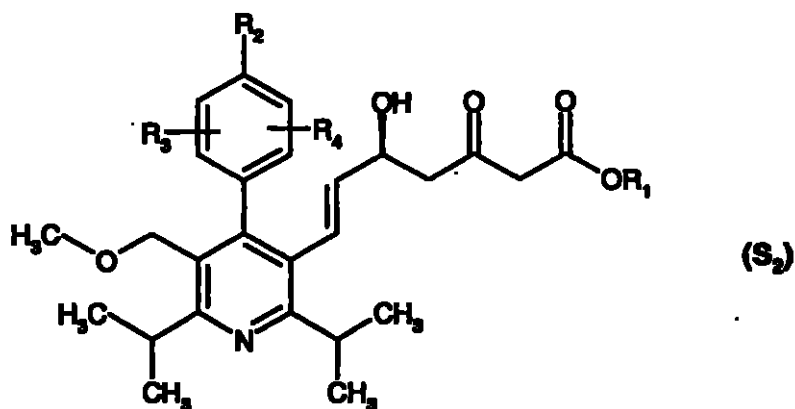
1.- Un método para preparar compuestos que tienen la fórmula (S₁), (S₂), o (S₃) como sigue:

5

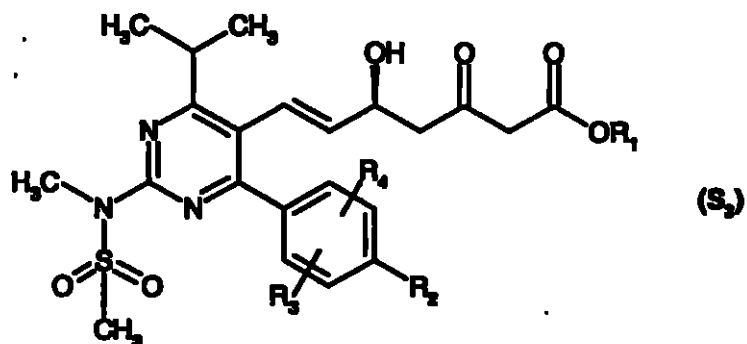
10



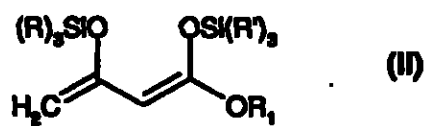
15



20

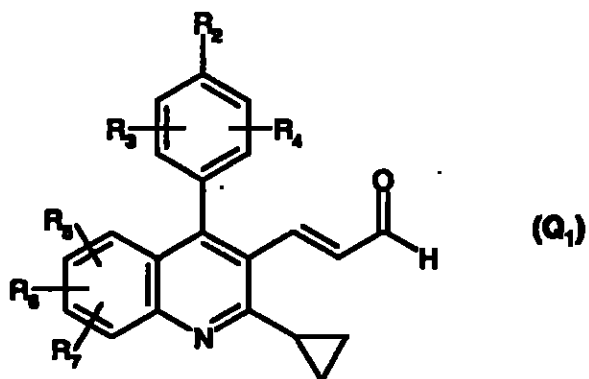


dicho método comprende condensar un disililoxidieno que tiene la
25 fórmula (II):

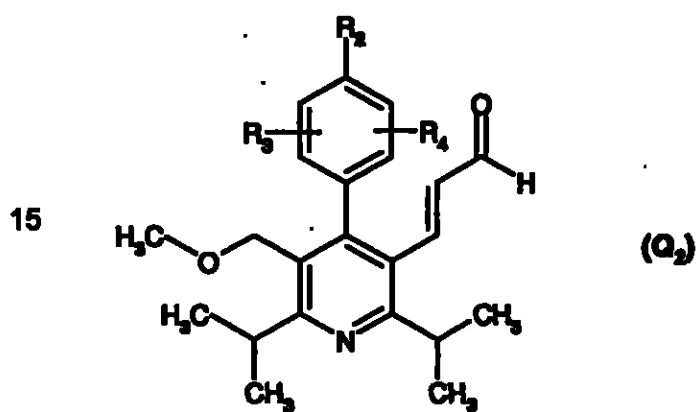


con un aldehído que tiene la fórmula (Q₁), (Q₂), o (Q₃) como sigue:

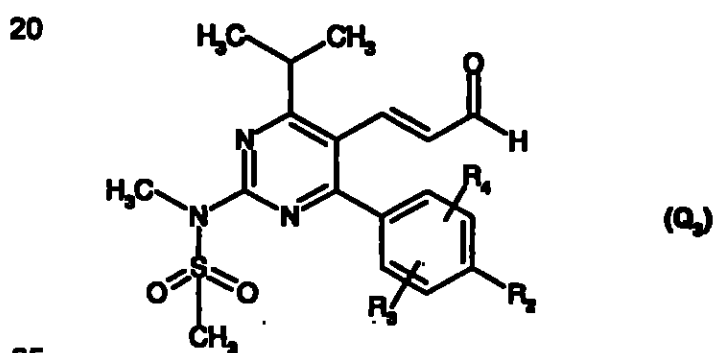
5



10



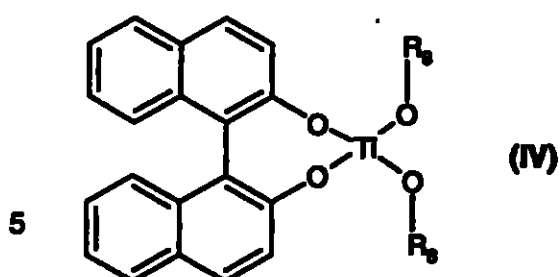
15



20

25

en presencia de un catalizador de titanio (IV) de la fórmula (IV):



en un solvente inerte para obtener 5(S)-hidroxi-3-cetoéster que tiene la fórmula (S₁), (S₂), o (S₃), en donde:

R₁ es independientemente un alquilo, cicloalquilo o aralquilo no
10 sustituido o sustituido; y

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroaralquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi, aralcoxi, heterociclooxi o heteroaralcoxi;

15 R₈ es un alquilo inferior; la porción binaftilo está en la configuración S;

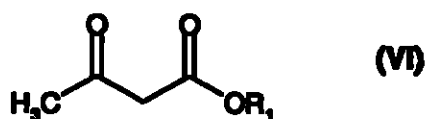
R y R' son, independientemente, un alquilo inferior; y

M es sodio, litio o potasio.

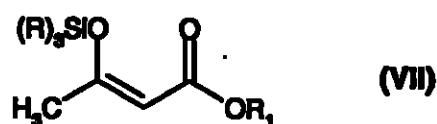
2.- El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la
20 relación molar de un disililoxidieno de la fórmula (II) a un aldehído de la fórmula (Q₁), (Q₂), o (Q₃) inicialmente presente en la mezcla de reacción, varía de 1:1 a 6:1.

3.- El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el disililoxidieno de la fórmula (II) se prepara:

25 (a) haciendo reaccionar un acetoacetato de la fórmula (VI)



con un agente de sililación en presencia de una base y un solvente
5 orgánico para formar un sililenoléter que tiene la fórmula (VII)



(b) tratar el sililenoléter que tiene la fórmula (VII) con una
10 base y un agente de sililación en un solvente inerte para formar el
disililoxidieno de la fórmula (II),

en donde:

R₁ es, independientemente, un alquilo, cicloalquilo o aralquilo
no sustituido o sustituido; y

15 R es alquilo inferior.

4.- El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el
solvente orgánico en el paso (a) es hexano, y el solvente inerte en el
paso (b) es éter dietílico o tetrahydrofurano.

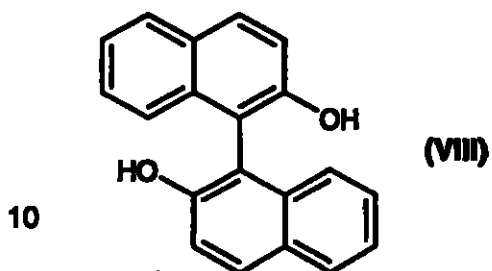
5.- El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la
20 base en el paso (a) es trietilamina.

6.- El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la
base en el paso (b) se selecciona del grupo que consiste de
diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio,
bis(trimetilsilil)amida de sodio y bis(trimetilsilil)amida de potasio.

25 7.- El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el

agente de sililación es cloruro de trimetilsililo o cloruro de trietilsililo.

8.- El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el catalizador de titanio (IV) de la fórmula (IV) se prepara in situ
5 haciendo reaccionar tetraisopropóxido de titanio (IV) con (S)-2,2'-binaftol de la fórmula (VIII):

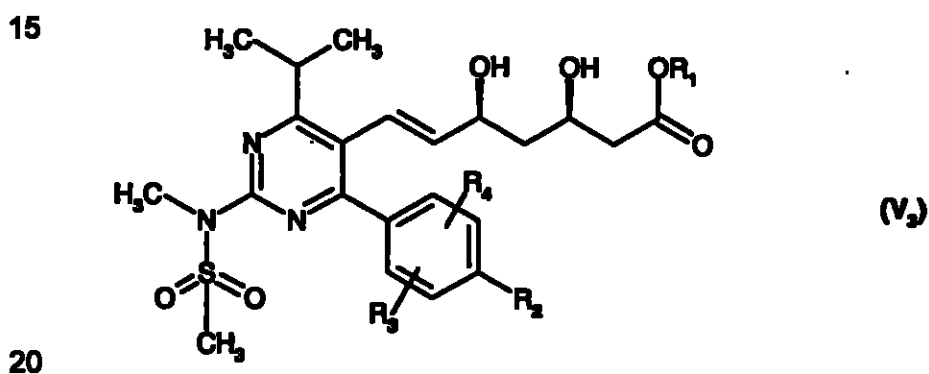
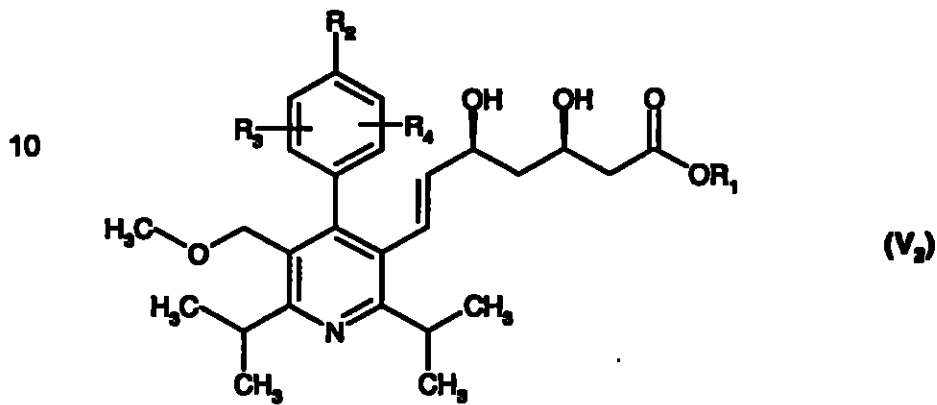
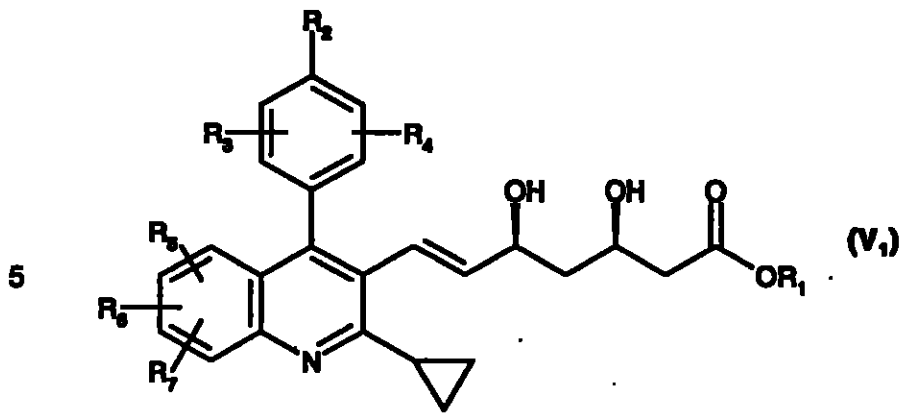


9.- El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la relación molar del catalizador de titanio (IV) de la fórmula (IV) a un aldehído de la fórmula (II) inicialmente presente en la mezcla de
15 reacción, varía de 0.01:1 a 0.15:1.

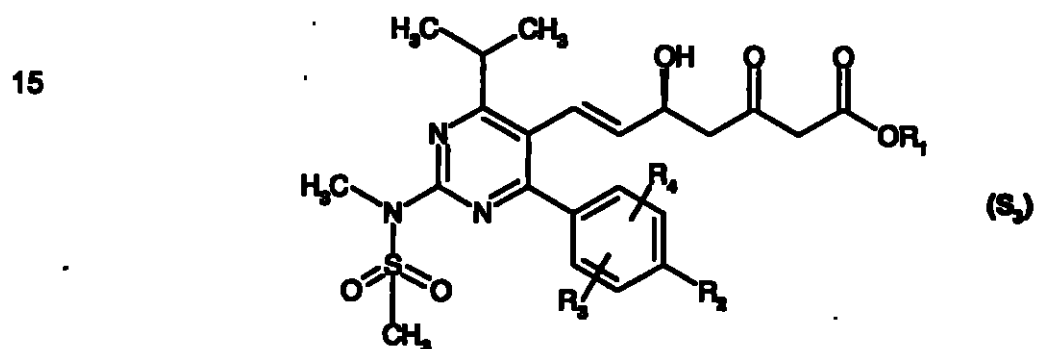
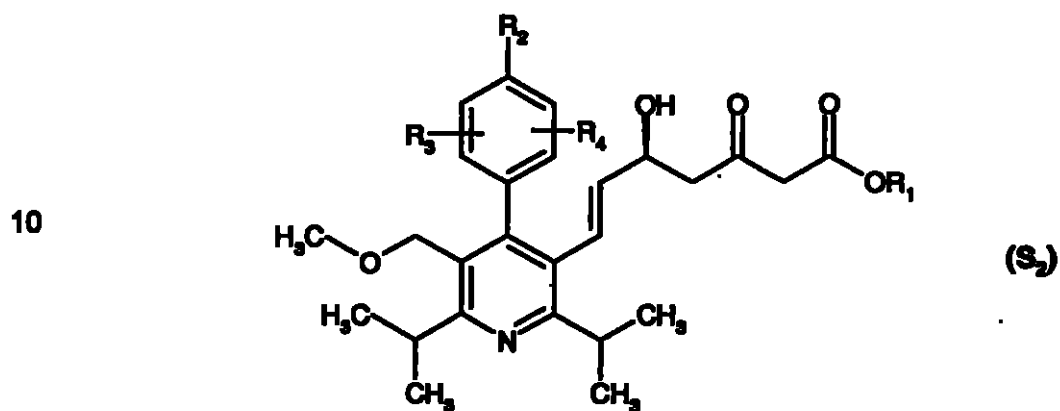
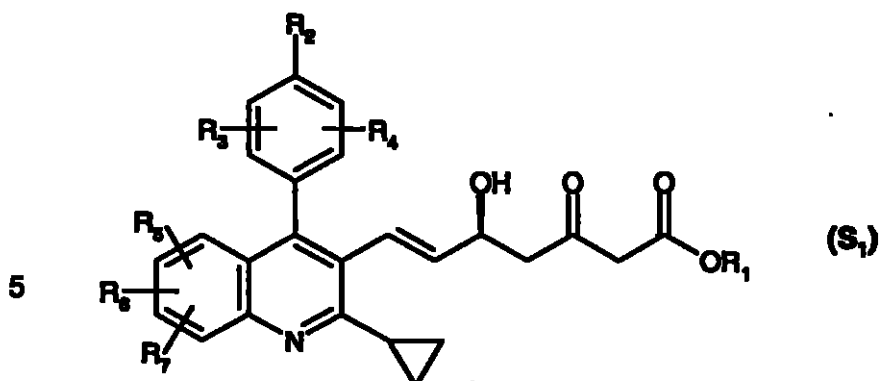
10.- El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es alquilo inferior, R_2 es halógeno; y R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son hidrógeno.

11.- El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde
20 R_1 es etilo; y R_2 es flúor.

12.- Un método para preparar syn-3(R),5(S)-dihidroxiésteres que tienen la fórmula (V₁), (V₂), o (V₃) como sigue:



dicho método comprende reducir los compuestos de la fórmula (S₁),
 (S₂), o (S₃) en presencia de un di(alquilo inferior)metoxiborano, un
 agente de reducción, y un solvente polar, en donde los compuestos
 25 de la fórmula (S₁), (S₂), o (S₃) como sigue:



20 en donde:

R₁ es independientemente un alquilo, cicloalquilo o aralquilo no sustituido o sustituido; y

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroaralquilo, alcoxi opcionalmente

25

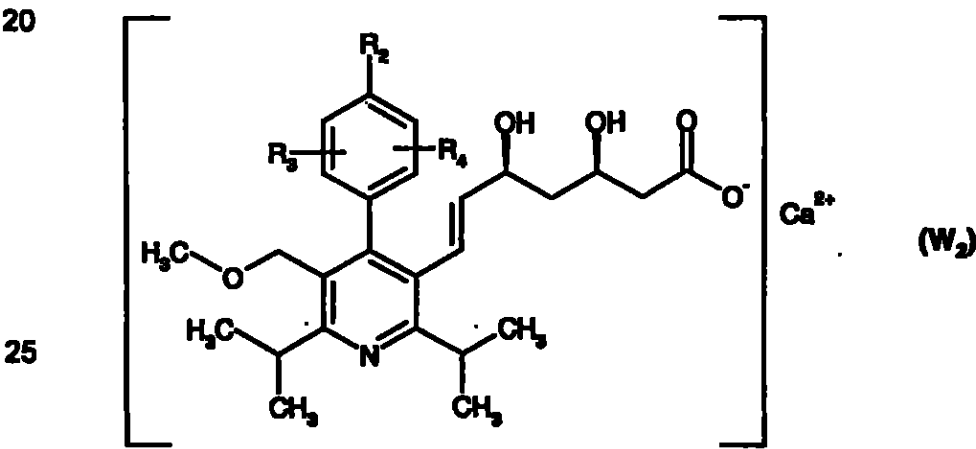
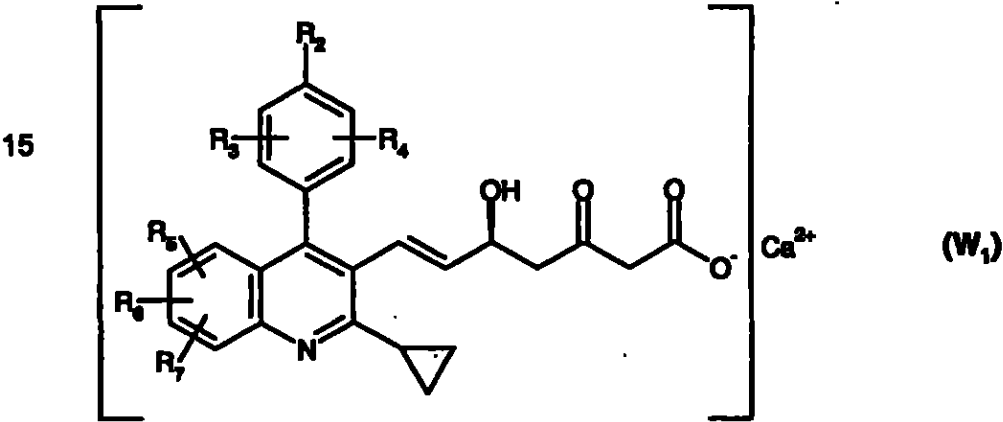
substituido, ariloxi, aralcoxi, heterociclooxi o heteroaralcoxi.

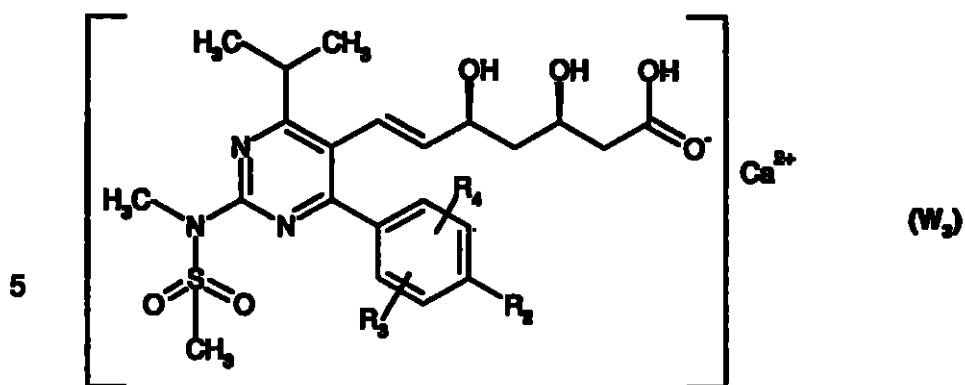
13.- El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el di(alquilo inferior)metoxiborano es dietilmetoxiborano o dibutilmetoxiborano.

5 14.- El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el solvente polar se selecciona del grupo que consiste de tetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, butano, y mezclas de los mismos.

10 15.- El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el agente de reducción es borohidruro de sodio o borohidruro de litio.

16.- Un método para preparar sales de calcio que tienen la fórmula (W₁), (W₂), o (W₃) como sigue:

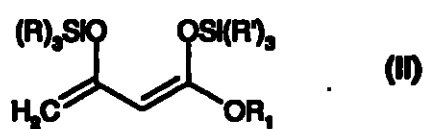




dicho método comprende:

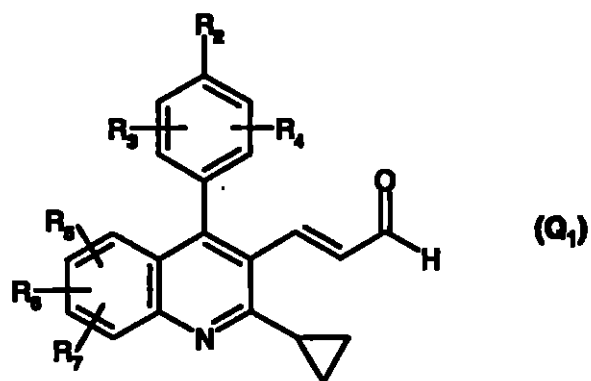
(a) condensar un disililoxidieno de la fórmula (II):

10

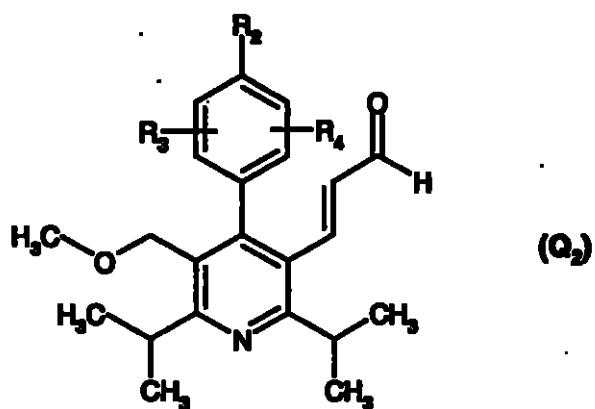


con un aldehído que tiene la fórmula (Q₁), (Q₂), o (Q₃) como sigue:

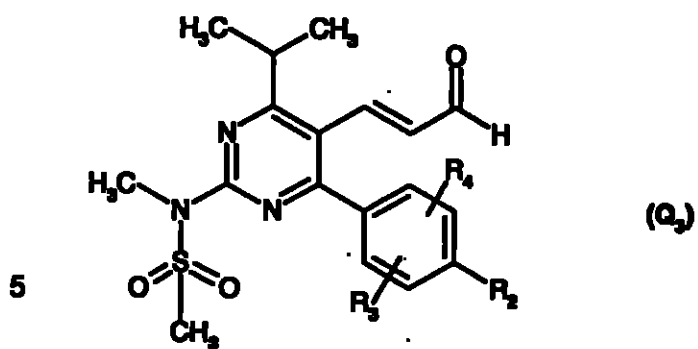
15



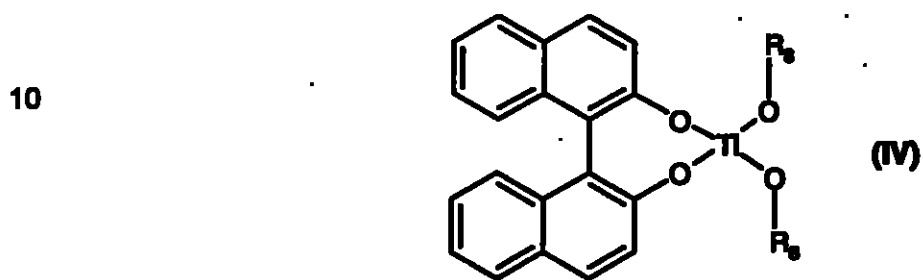
20



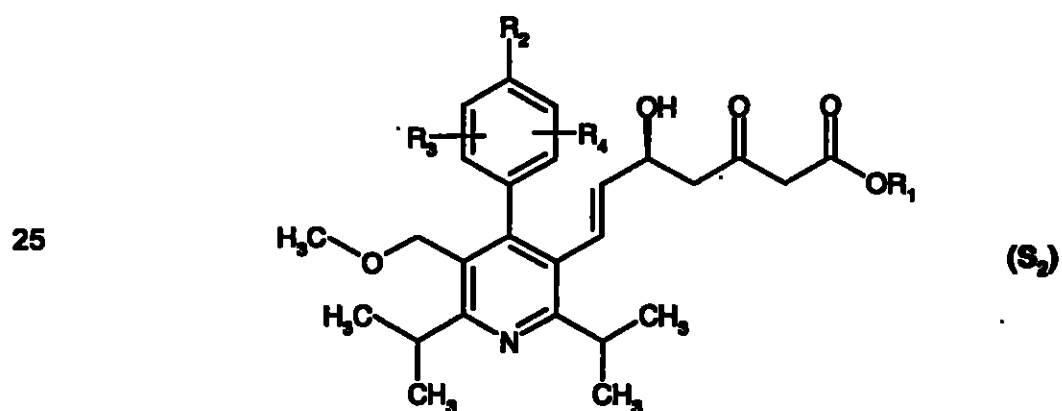
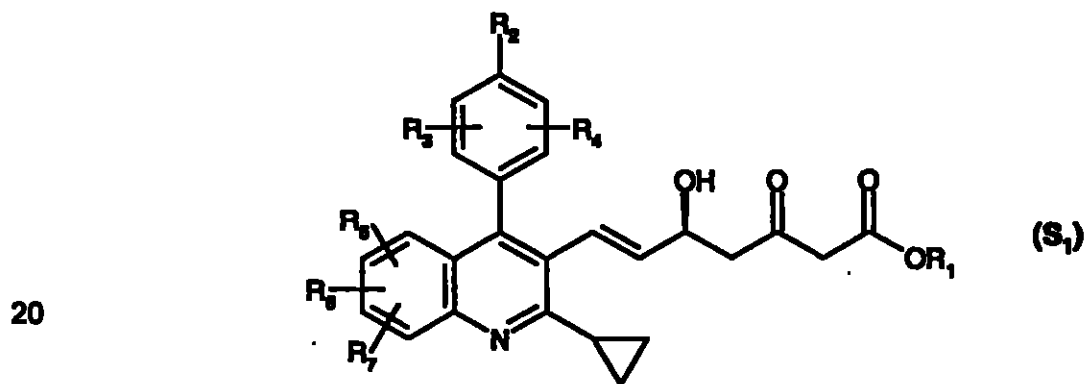
25



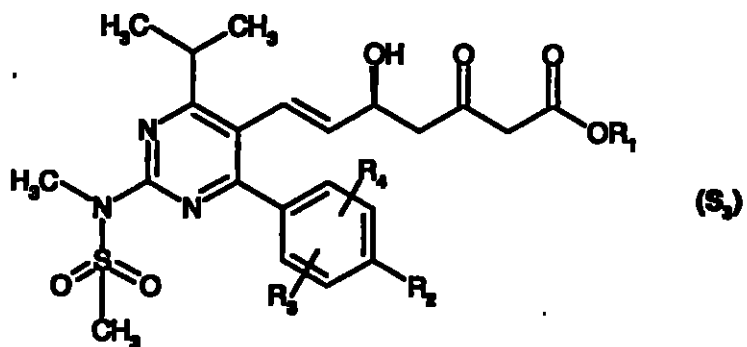
en presencia de un catalizador de titanio (IV) que tiene la formula (IV):



15 en un solvente inerte para formar 5(S)-hidroxi-3-cetoéster que tiene la formula (S₁), (S₂), o (S₃) como sigue:

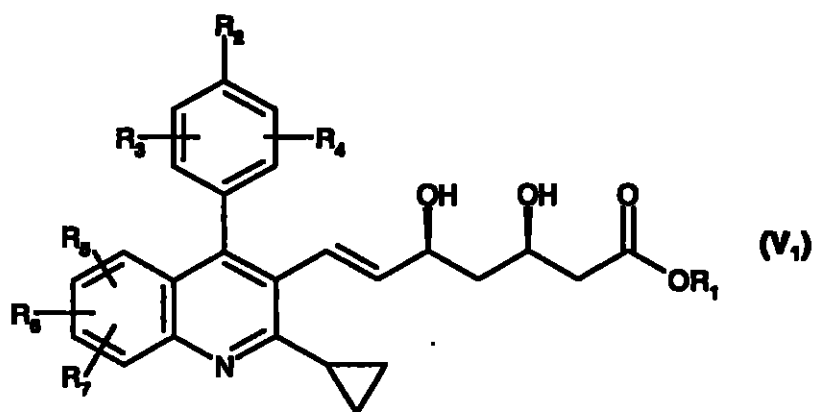


5

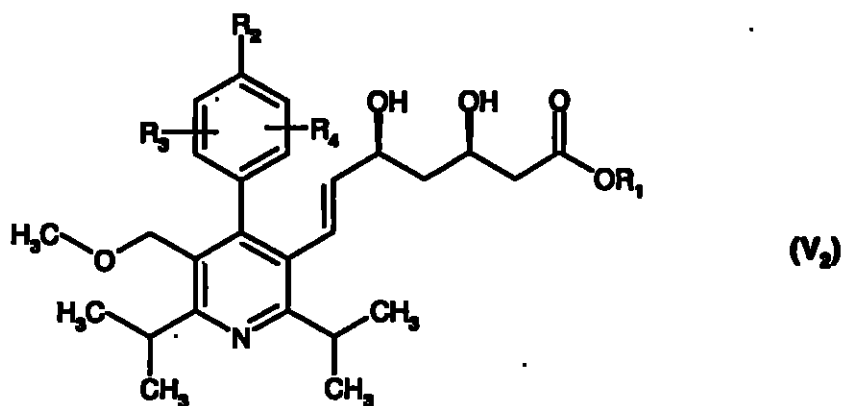


(b) reducir el 5(S)-hidroxil-3-cetoéster que tiene la fórmula (S₁), (S₂), o (S₃) a un 3(R),5(S)-dihidroxiéster en presencia de un di(alquilo inferior)metoxiborano, en donde el 3(R),5(S)-dihidroxiéster
10 tiene la fórmula (V₁), (V₂), o (V₃) como sigue:

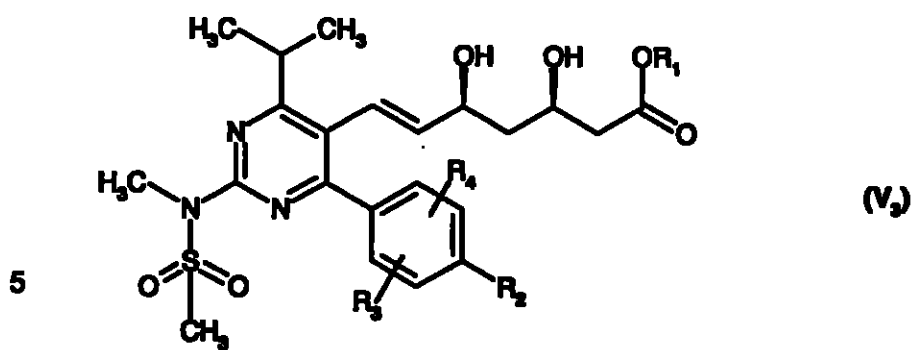
15



20

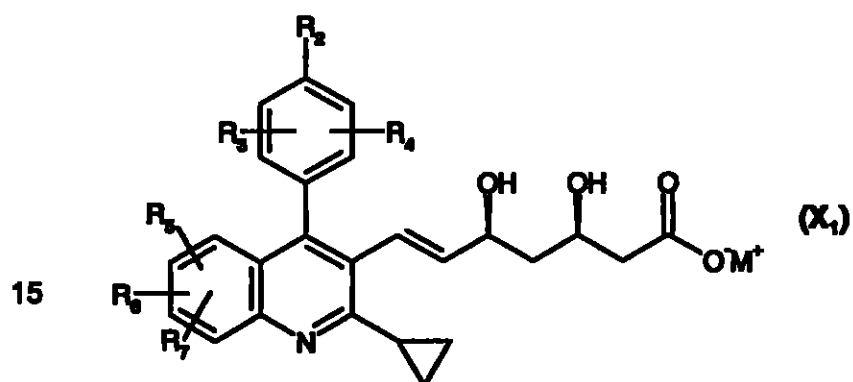


25

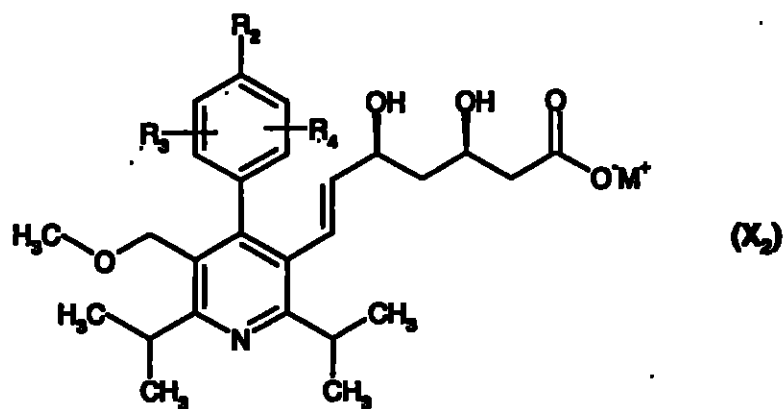


(c) hidrolizar el 3(R),5(S)-dihidroxiéster que tiene la fórmula (V₁), (V₂), o (V₃) en presencia de una base acuosa para formar un sal de metal alcalino de la fórmula (X₁), (X₂), o (X₃) como sigue:

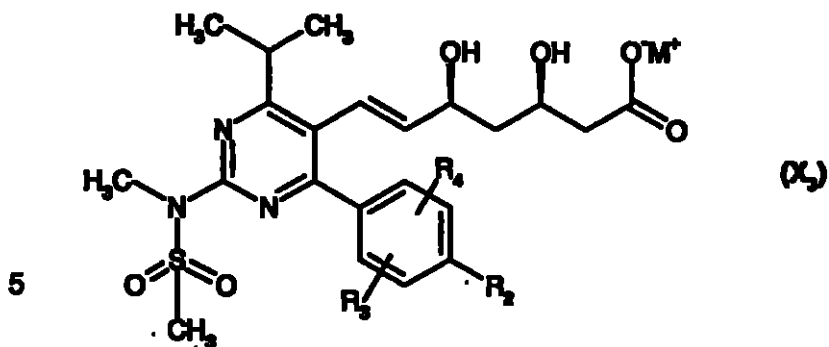
10



20



25



(d) convertir la sal de metal alcalino de la formula (X₁), (X₂), o (X₃) para obtener una sal de calcio de la fórmula (W₁), (W₂), o (W₃), en presencia de una fuente de calcio,

10 en donde:

R₁ es Independientemente un alquilo, cicloalquilo o aralquilo no sustituido o sustituido;

15 R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son Independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroaralquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi, aralcoxi, heterociclooxil o heteroaralcoxi;

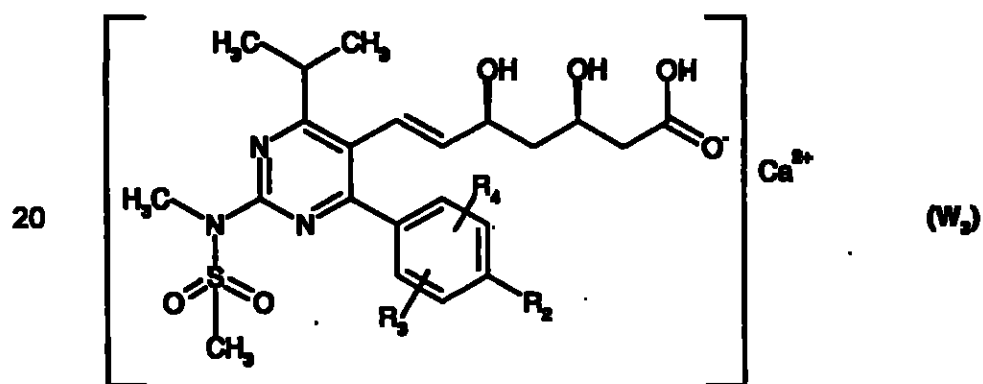
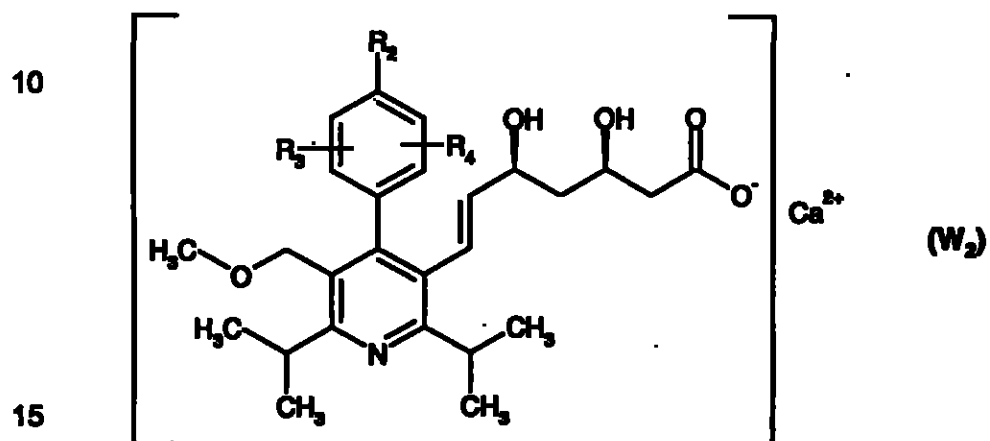
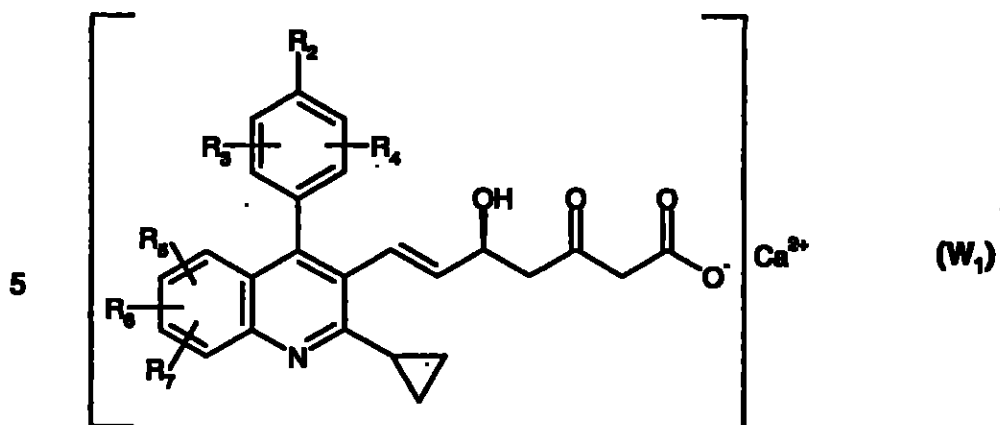
R₈ es un alquilo inferior; la porción binaftilo está en la configuración S;

20 R y R' son, Independientemente, un alquilo inferior; y M es sodio, litio o potasio.

17.- El método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la fuente de calcio en el paso (d) es cloruro de calcio.

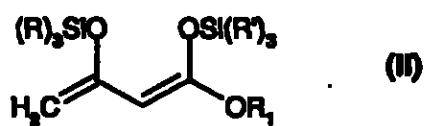
18.- Un método para preparar sales de calcio que tienen la fórmula (W₁), (W₂), o (W₃) como sigue:

59



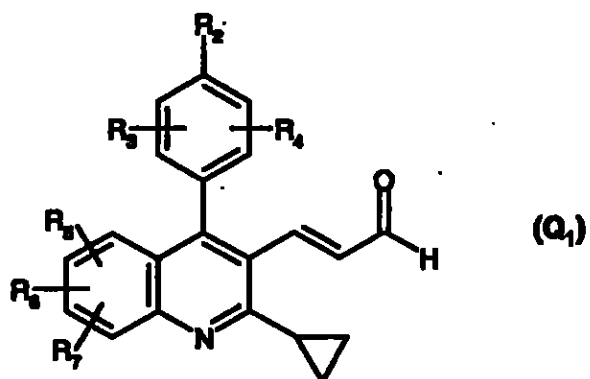
el método comprende:

25 (a) condensar un disililoxidieno de la fórmula (II):

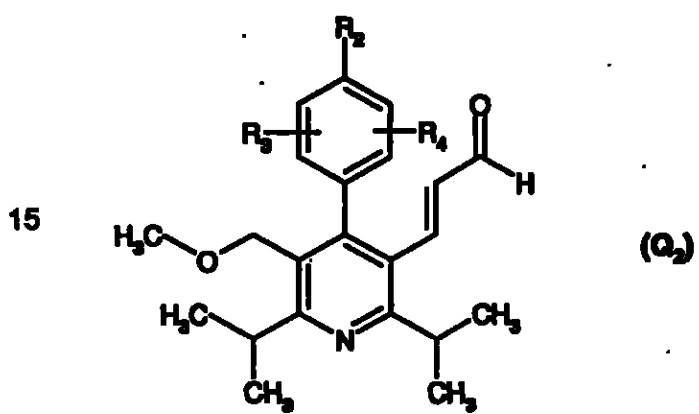


con un aldehído que tiene la fórmula (Q₁), (Q₂), o (Q₃) como sigue:

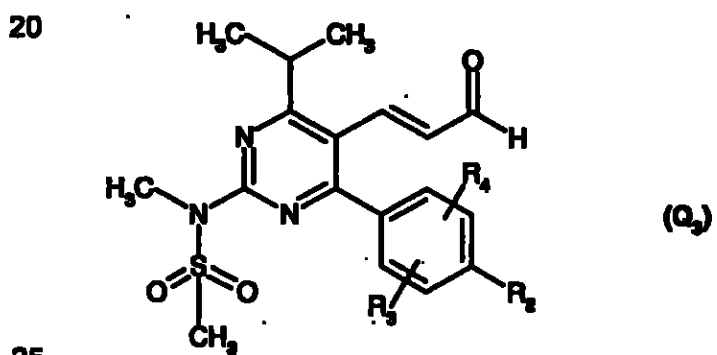
5



10



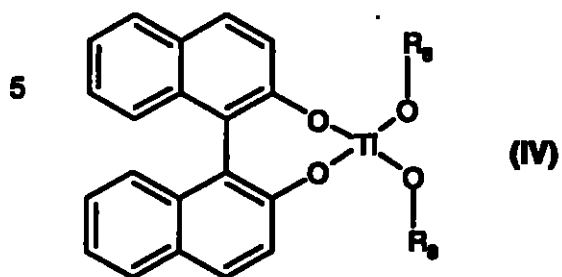
15



20

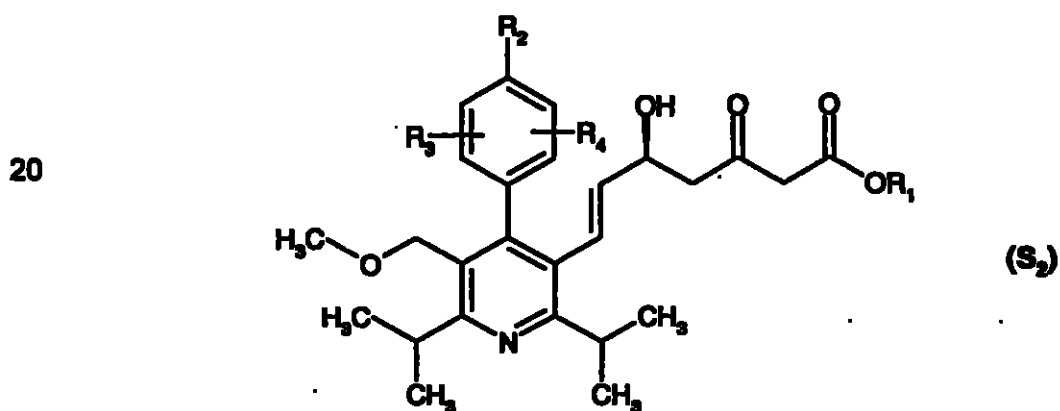
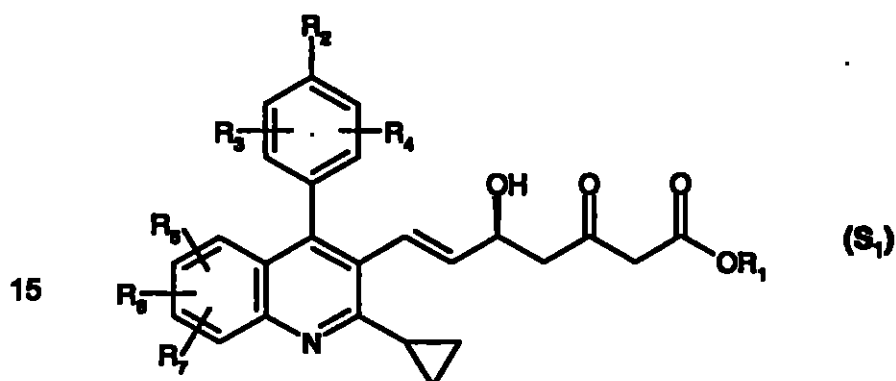
25

en presencia de un catalizador de titanio (IV) que tiene la fórmula (IV):



en un solvente inerte para formar un 5(S)-hidroxi-3-cetoéster que tiene la fórmula (S₁), (S₂), o (S₃) como sigue:

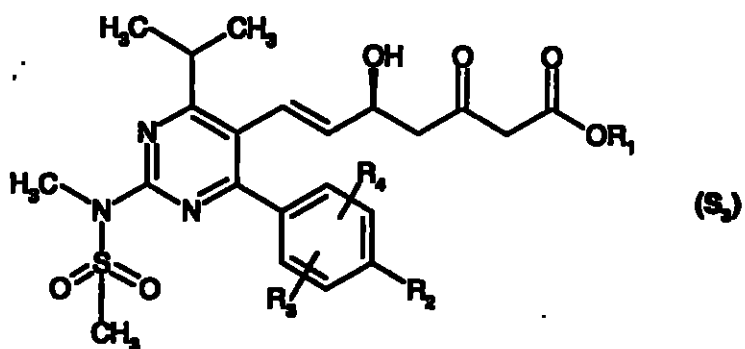
10



25

62

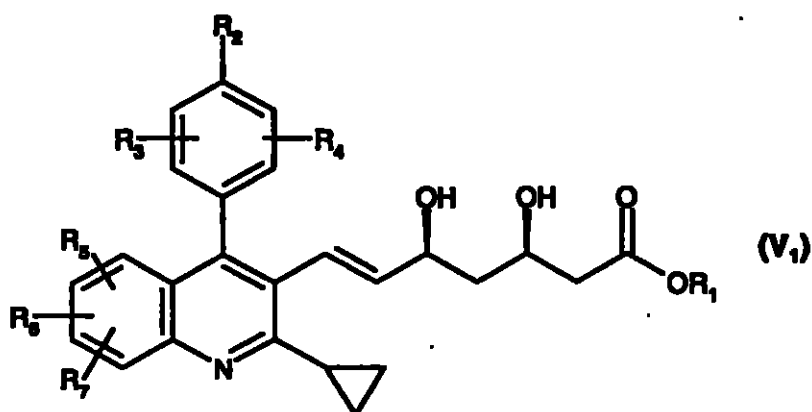
5



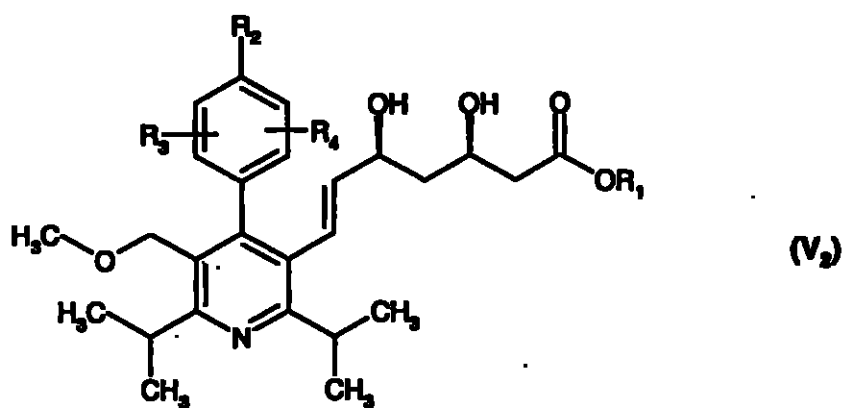
(b) reducir el 5(S)-hidroxi-3-cetoéster que tiene la fórmula (S₁), (S₂), o (S₃) para formar un 3(R),5(S)-dihidroxiéster que tiene la formula (V₁), (V₂), o (V₃) como sigue:

10

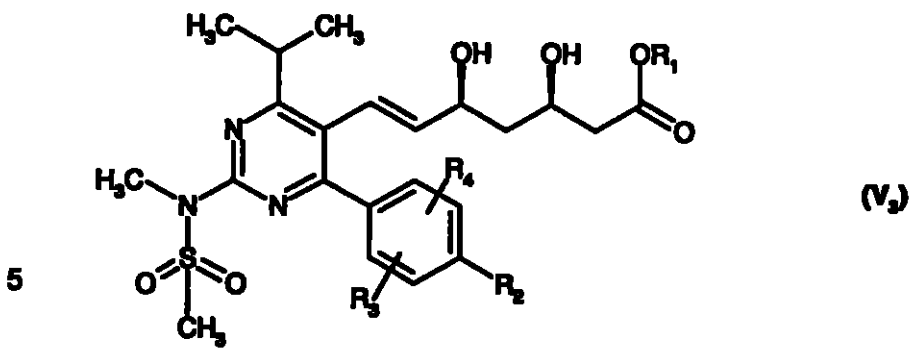
15



20

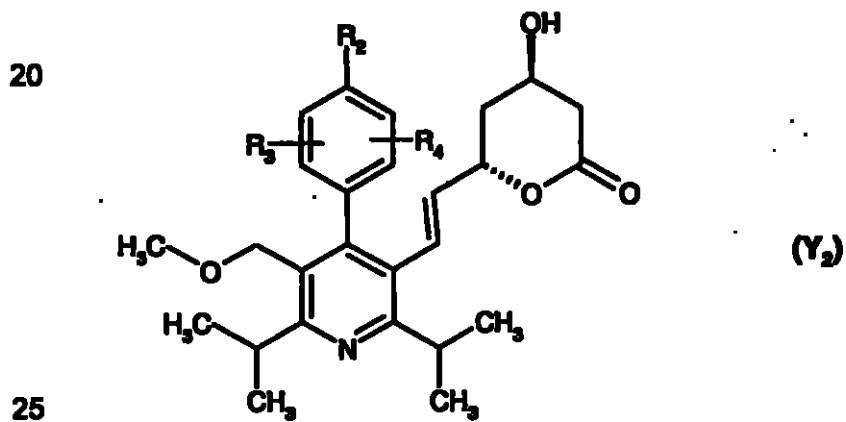
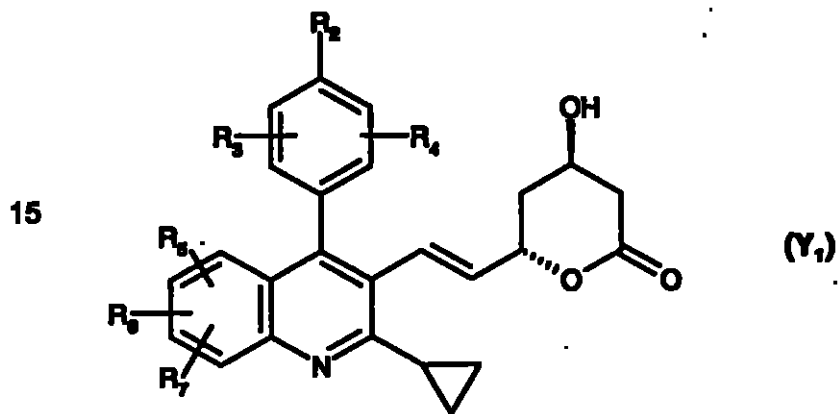


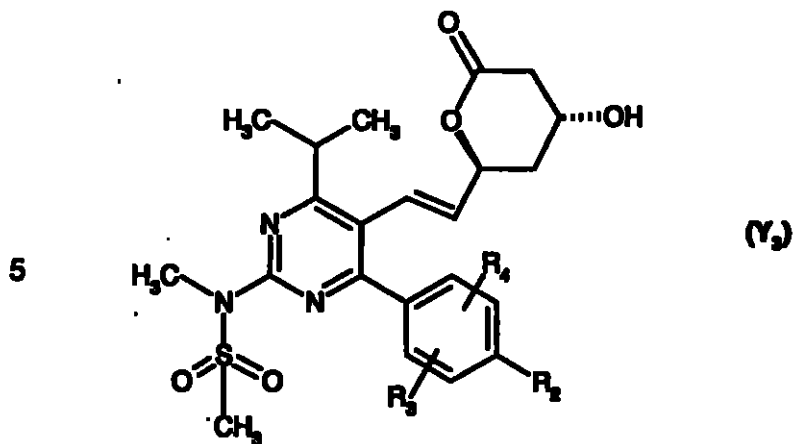
25



en presencia de un di(alquilo inferior)metoxiborano;

(c) ciclizar el 3(R),5(S)-dihidroxiéster que tiene la fórmula
 10 (V₁), (V₂), o (V₃) para formar una lactona que tiene la fórmula (Y₁),
 (Y₂), o (Y₃) como sigue:



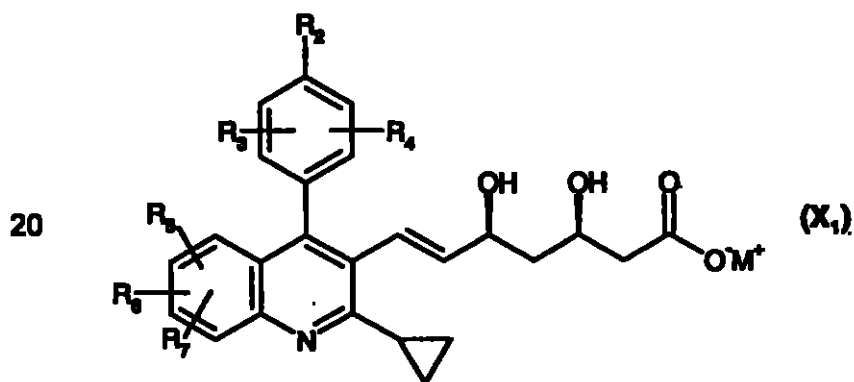


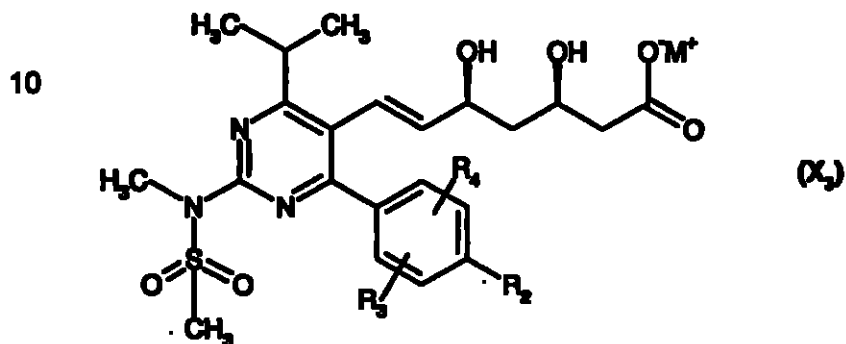
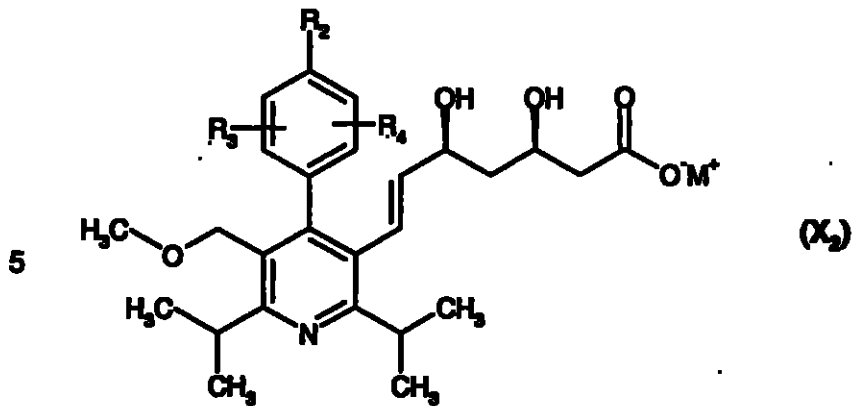
10 y sales de adición de ácido del mismo,

en presencia de un ácido y un solvente miscible en agua aprótico;

(d) hidrolizar la lactona que tiene la fórmula (Y₁), (Y₂), o (Y₃) o sus sales de adición de ácido, en presencia de una base acuosa para formar una sal de metal alcalino que tiene la formula (X₁), (X₂),

15 o (X₃) como sigue:





15 y

(e) convertir la sal de metal alcalino de la fórmula (X₁), (X₂), o (X₃) a una sal de calcio de la fórmula (W₁), (W₂), o (W₃) en presencia de una fuente de calcio en donde:

20 R₁ Independientemente, alquilo, cicloalquilo o aralquilo no sustituido o sustituido;

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son Independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroaralquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxil, aralcoxi, heterociclooxil o heteroaralcoxi;

25 R₈ es un alquilo inferior; la porción binaftilo está en la

configuración S;

R y R' son, independientemente, un alquilo inferior; y

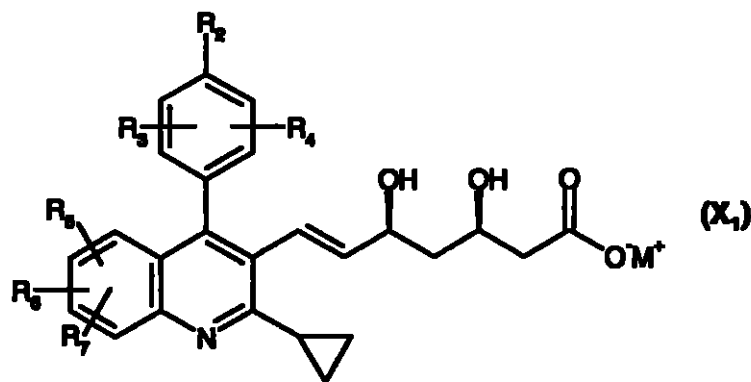
M es sodio, litio o potasio.

19.- El método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde
5 el ácido en el paso (c) es ácido clorhídrico concentrado, el solvente miscible en agua aprótico es acetonitrilo, y la sal de adición de ácido del mismo es la sal de ácido clorhídrico.

20.- Un método para preparar una sal de metal alcalino que
tiene la fórmula (X₁), (X₂), o (X₃) como sigue:

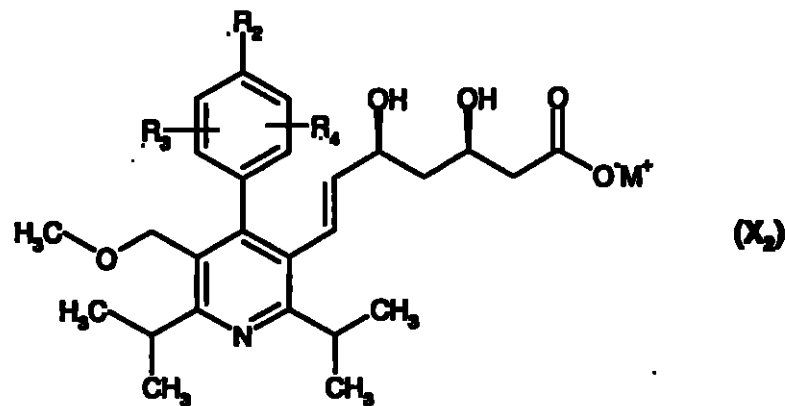
10

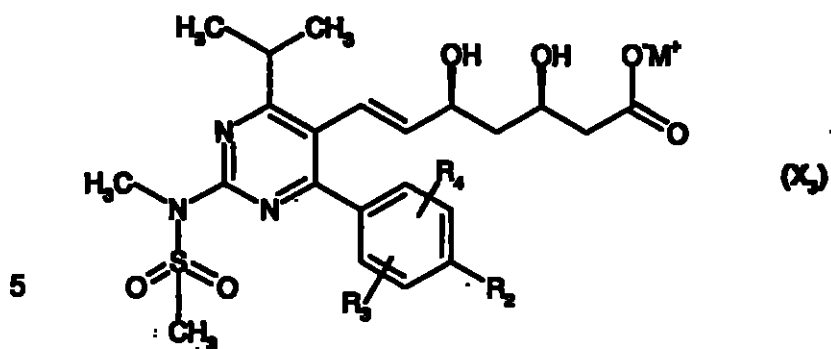
15



20

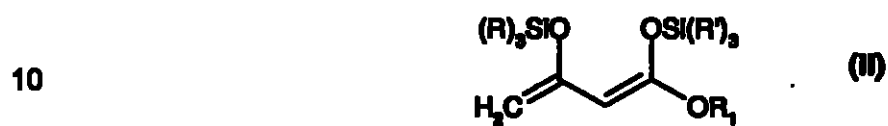
25



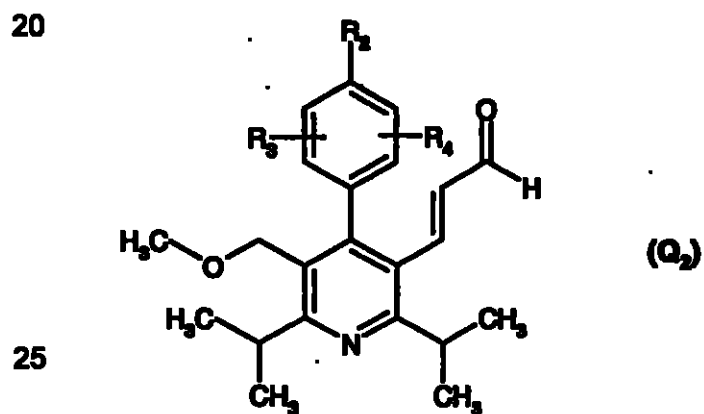
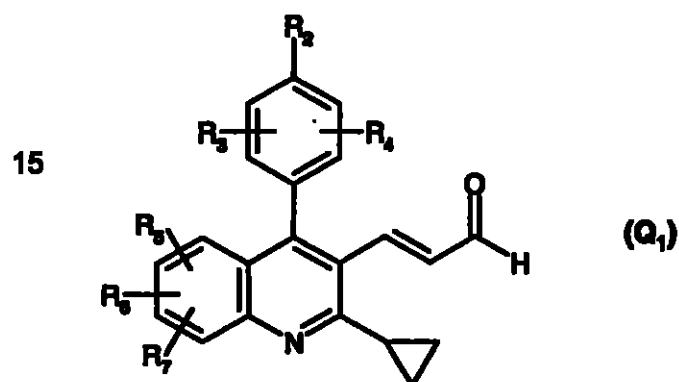


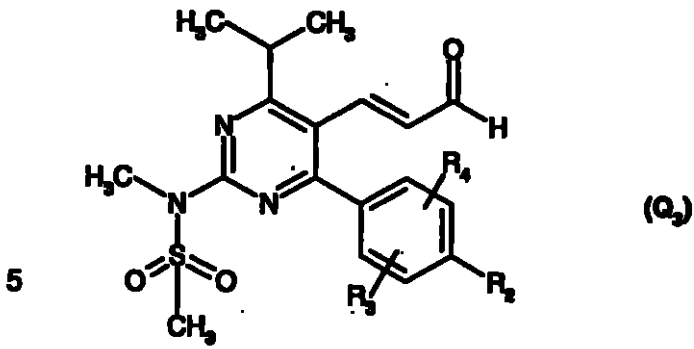
el método comprende:

(a) condensar un disililoxidieno de la fórmula (II):

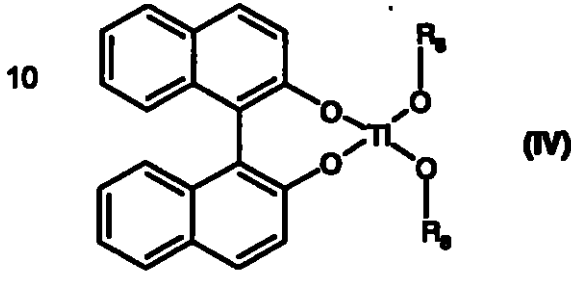


con un aldehído que tiene la fórmula (Q₁), (Q₂), o (Q₃) como sigue:

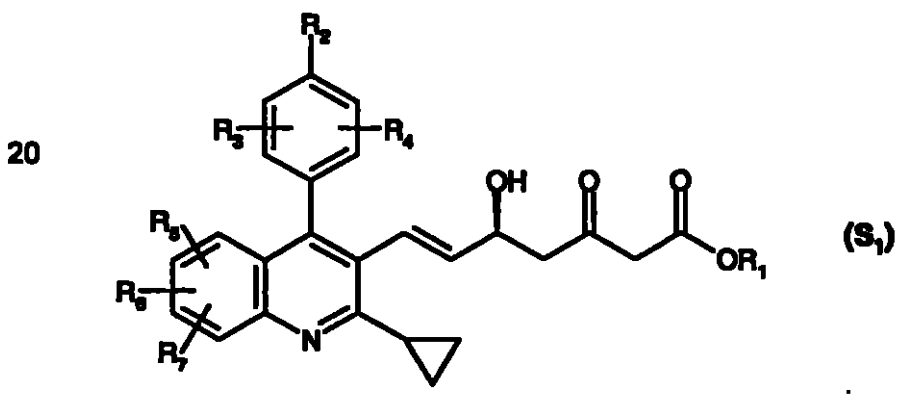




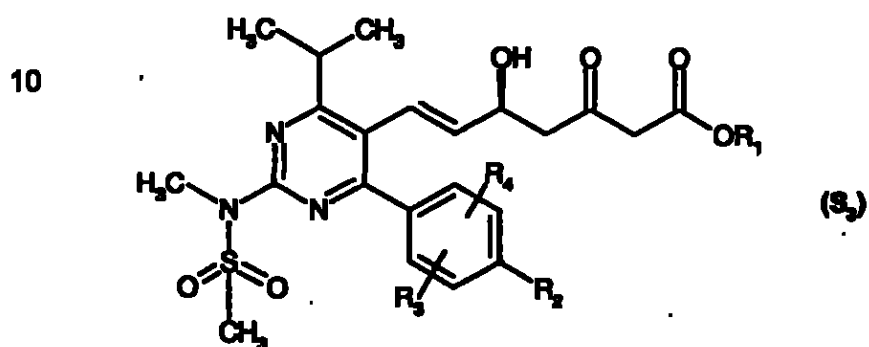
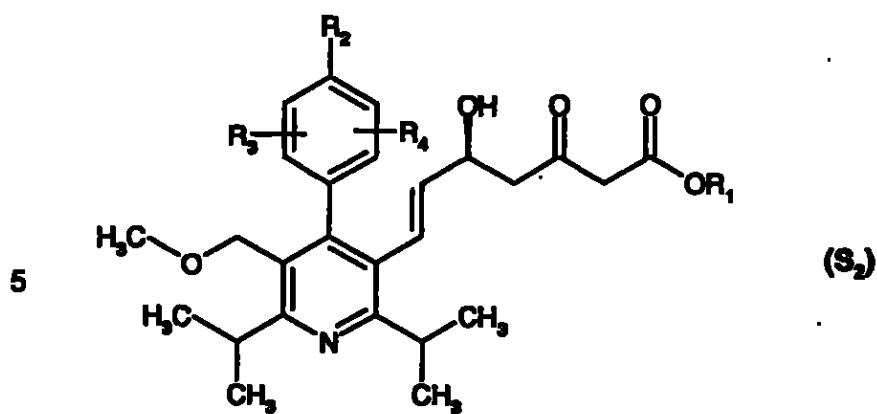
en presencia de un catalizador de titanio (IV) que tiene la fórmula (IV):



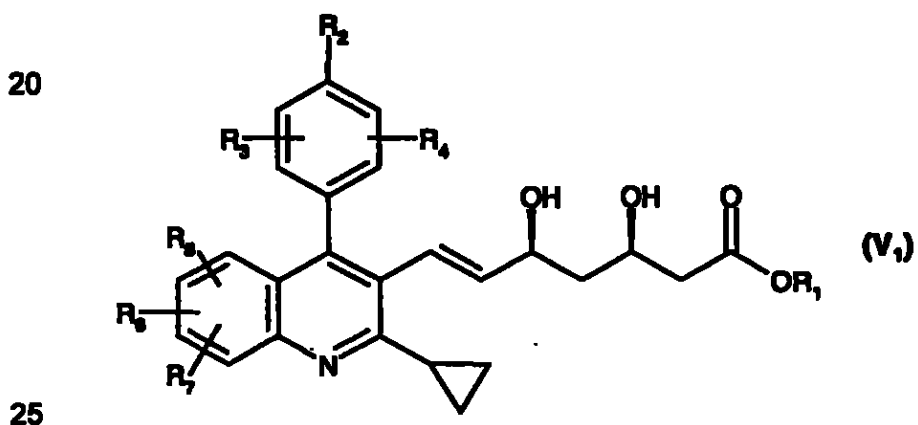
15 en un solvente inerte para formar un 5(S)-hidroxi-3-cetoéster que tiene la fórmula (S₁), (S₂), o (S₃) como sigue:

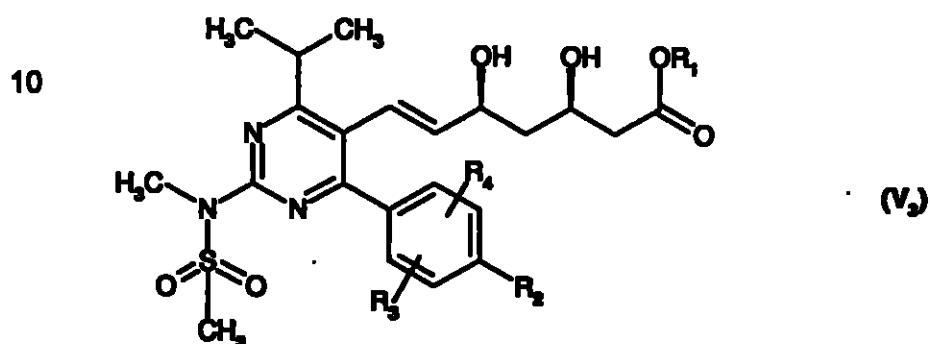
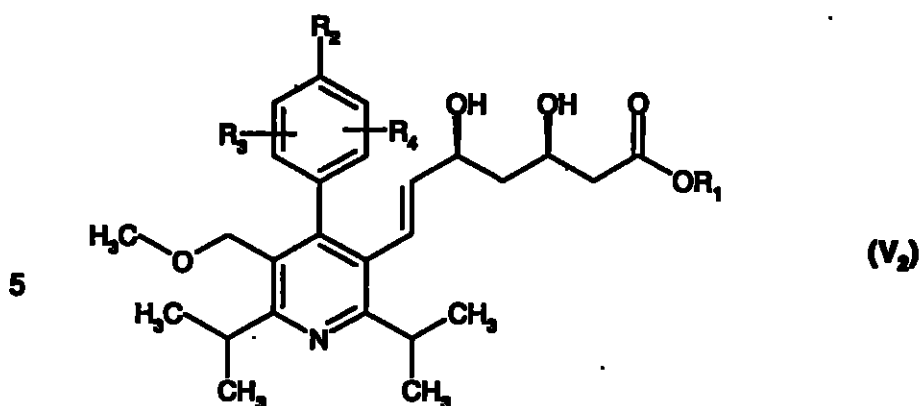


72
74



15 (b) reducir el 5(S)-hidroxi-3-cetoéster que tiene la fórmula (S₁), (S₂), o (S₃) a un 3(R),5(S)-dihidroxiéster en presencia de un di(alquilo inferior)metoxiborano, en donde el 3(R),5(S)-dihidroxiéster tiene la fórmula (V₁), (V₂), o (V₃) como sigue:





15 (c) hidrolizar el 3(R),5(S)-dihidroxiéster que tiene la fórmula (V₁), (V₂), o (V₃) en presencia de una base acuosa para formar una sal de metal alcalino que tiene la fórmula (X₁), (X₂), o (X₃); en donde:

20 R₁ independientemente, alquilo, cicloalquilo o aralquilo no sustituido o sustituido;

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroaralquilo, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxil, aralcoxi, heterociclooxil o heteroaralcoxi;

25 R₈ es un alquilo inferior; la porción binaftilo está en la

configuración S;

R y R' son, independientemente, un alquilo inferior; y

M es sodio, litio o potasio.

21.- El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde
5 la base acuosa en el paso (c) es hidróxido de sodio y M representa
sodio.

22.- El método de acuerdo con la reivindicación 20, el cual
además comprende un tamiz molecular en el paso (a).

23.- El método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde
10 el agua se agrega al tamiz molecular antes de utilizar el tamiz
molecular en el paso (a).

24.- El método de acuerdo con la reivindicación 23, en donde
el contenido de agua del tamiz molecular es de aproximadamente 1%
en peso a aproximadamente 15% en peso, basándose en el peso total
15 del catalizador de titanio (IV).

25.- El método de acuerdo con la reivindicación 24, en donde
el contenido de agua del tamiz molecular es de aproximadamente
2.6% a aproximadamente 10% en peso.

26.- El método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde
20 el tamiz molecular está situado en un lecho fijo externo a un
recipiente de reacción en donde el paso (a) es conocido, y la mezcla
de reacción en el paso (a) se hace pasar a través del lecho fijo.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 03 / 00804
International Application No.

International Filing Date 27 JAN 2003 (27. 01. 2003)

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4-32340A/USN

Box No. I TITLE OF INVENTION	
Process for the Manufacture of Organic Compounds	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)	
Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> CHEN, Guang-Pei 33 Preston Drive Livingston, NJ 07039 USA		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
Applicant's registration No. with the Office			
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> KAPA, Prasad Koteswara 4 Faber Road Parsippany, NJ 07054 USA		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
Applicant's registration No. with the Office			
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> LOESER, Eric M. 92-A Van Wyk Road Lake Hiawatha, NJ 07034 USA		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
Applicant's registration No. with the Office			
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> BEUTLER, Ulrich Im Lohgraben 42 4104 Oberwil Switzerland		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
Applicant's registration No. with the Office			
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.			

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

ZAUGG, Werner
Waltersgrabenweg 15
4125 Riehen
Switzerland

This person is:

- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

CH

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

GIRGIS, Michael J.
15 Springbrook Road West
Montville, NJ 07045
US

This person is:

- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (If other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | ☐ SD Sudan |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SE Sweden |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SG Singapore |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ UG Uganda |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ US United States of America |
| ☒ DM Dominica | ☐ MG Madagascar | ☐ UZ Uzbekistan |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ EE Estonia | ☐ MW Malawi | ☒ ZA South Africa |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☐ ZM Zambia |
| ☒ FI Finland | ☐ MZ Mozambique | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ VG Saint Vincent and the Grenadines
- ☐ SC Seychelles

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*
 - (i) *If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*
 - (ii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*
 - (iii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
 - (iv) *If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*
 - (v) *If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;*
 - (vi) *If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*
2. *If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.*

Continuation of Box No. II
Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III
Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

Box No. VI PRIORITY CLAIM				
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:				
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 28 January 2002 (28.01.02)	60/352316	US		
item (2) 24 May 2002 (24.05.02)	60/383188	US		
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) *(only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office)* identified above as:

☐ all items
 ☐ item (1)
 ☐ item (2)
 ☐ item (3)
 ☐ item (4)
 ☐ item (5)
 ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)): . . .

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY		
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):		
ISA /		
Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):		
Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS		
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):		Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) the following number of sheets in paper form:

request (including declaration sheets) : 7

description (excluding sequence listing part) : 28

claims : 24

abstract : 1

drawings : 0

Sub-total number of sheets : 60

sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) : 0

Total number of sheets : 60

(b) sequence listing part of description filed in computer readable form

(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):

This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):

1. ☒ fee calculation sheet : 12. ☒ original separate power of attorney : 23. ☐ original general power of attorney : :4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 46171 : 25. ☐ statement explaining lack of signature : :6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) + (2) : 27. ☐ translation of international application into (language): : :8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : :9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : :(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : :(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column : :10. ☐ other (specify): : :

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application: English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

In the name of the applicants
The representative

23.01.2003

GROS, Florent AV 36671 + 46171

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:

27 JAN 2003 (27. 01. 03)

3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:

4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):

5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /

6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

2. Drawings:

☐ received:☐ not received:

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 August 2003 (07.08.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/064382 A2(51) International Patent Classification⁷: C07DCH-4104 Oberwil (CH). ZAUGG, Werner [CH/CH];
Waltersgrabenweg 15, CH-4125 Riehen (CH). GIR-
GIS, Michael, J. [US/US]; 15 Springbrook Road West,
Montville, NJ 07045 (US).

(21) International Application Number: PCT/EP03/00804

(22) International Filing Date: 27 January 2003 (27.01.2003)

(74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intel-
lectual Property, Patent and Trademark Department, CH-4002
Basel (CH).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/352,316 28 January 2002 (28.01.2002) US
60/383,188 24 May 2002 (24.05.2002) US(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, TJ, TM, TN, TR, TT,
UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).(84) Designated States (*regional*): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR).(71) Applicant (*for AT only*): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): CHEN, Guang-Pei
[US/US]; 33 Preston Drive, Livingston, NJ 07039
(US). KAPA, Prasad, Koteswara [US/US]; 4 Faber
Road, Parsippany, NJ 07054 (US). LOESER, Eric, M.
[US/US]; 92-A Van Wyk Road, Lake Hiawatha, NJ 07034
(US). BEUTLER, Ulrich [CH/CH]; Im Lohgraben 42,

Published:

without international search report and to be republished
upon receipt of that reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract: A method for preparing an alkali metal salt comprising: (a) condensing a disilyloxydiene with an aldehyde in the presence of a titanium (IV) catalyst in an inert solvent to form a 5(S)hydroxy-3-ketoester; (b) reducing the 5(S)hydroxy-3-ketoester to a 3(R),5(S)-dihydroxyester in the presence of a *di*(lower alkyl)methoxyborane; and (c) hydrolyzing the 3(R),5(S)-dihydroxyester in the presence of an aqueous base to form an alkali metal salt.

WO 03/064382 A2

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32340A/USN	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/ 00804	International filing date (day/month/year) 27/01/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/01/2002
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/00804

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D215/14 C07D213/55 C07D239/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MIKIO SUZUKI ET AL.: "SYNTHESIS A. BIOLOGICAL EVALUATIONS OF QUINOLINE-BASED HMG-COA REDUCTASE" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 9, no. 10, 2001, pages 2727-43, XP001172444	1
X	page 2727 -page 2739 page 2729 -page 2739; figures 14-17; table SCHEME2	12-15
A	EP 0 520 406 A (NISSAN) 30 December 1992 (1992-12-30) the whole document	1, 18
A	EP 0 521 471 A (SHIONOGI) 7 January 1993 (1993-01-07) page 1 -page 11; claims	1, 12-18
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 October 2003

Date of mailing of the international search report

03/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

85
87

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 125, no. 5, 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 58345g, page 1139; XP002258690 abstract & JP 00 892217 A (UBE;NISSAN) 9 Apr11 1996 (1996-04-09)	1
A	SORIENTE,A.: "AN EFFICIENT ASYMETRIC ALDOL REACTION OF CHAN'S DIENE PROMOTED BY CHIRAL TI(IV)-BINOL COMPLEX" TETRAHEDRON: ASYMMETRY., vol. 12, Apr11 2001 (2001-04), pages 959-63, XP004241721 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0957-4166 page 959 -page 963	1
E	WO 03 42180 A (NISSAN) 22 May 2003 (2003-05-22) page 0; claims	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/00804

46
88

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 520406	A	30-12-1992	JP 5148237 A 15-06-1993
			AT 170513 T 15-09-1998
			CA 2072162 A1 25-12-1992
			DE 69226822 D1 08-10-1998
			DE 69226822 T2 11-02-1999
			DK 520406 T3 14-12-1998
			EP 0520406 A1 30-12-1992
			EP 0742209 A2 13-11-1996
			ES 2120973 T3 16-11-1998
			KR 208867 B1 15-07-1999
			US 5473075 A 05-12-1995
			US 5514804 A 07-05-1996
			US 5284953 A 08-02-1994
EP 521471	A	07-01-1993	AT 197149 T 15-11-2000
			CA 2072945 A1 02-01-1993
			DE 69231530 D1 30-11-2000
			DE 69231530 T2 13-06-2001
			DK 521471 T3 05-02-2001
			EP 0521471 A1 07-01-1993
			ES 2153824 T3 16-03-2001
			GR 3035189 T3 30-04-2001
			HK 1011986 A1 13-07-2001
			HU 220624 B1 28-03-2002
			HU 61531 A2 28-01-1993
			JP 2648897 B2 03-09-1997
			JP 5178841 A 20-07-1993
			KR 9605951 B1 06-05-1996
			PT 521471 T 30-04-2001
			US RE37314 E1 07-08-2001
			US 5260440 A 09-11-1993
JP 0892217	A	NONE	
WO 0342180	A	22-05-2003	WO 03042180 A1 22-05-2003

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only		
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4 -32340A/USN
International application No. PCT/EP 03/00804	International filing date (day/month/year) 27 January 2003 (27.01.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 28 January 2002 (28.01.02)
Title of invention Process for the Manufacture of Organic Compounds		
Box No. II APPLICANT(S)		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11
		Facsimile No. +4161 322 75 32
		Teleprinter No.
		Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT		
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) CHEN, Guang-Pei 33 Preston Drive Livingston, NJ 07039 USA		
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.		

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

KAPA, Prasad Koteswara
4 Faber Road
Parsippany, NJ 07054
USA

State (that is, country) of nationality:
USState (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

LOESER, Eric M.
92-A Van Wyk Road
Lake Hiawatha, NJ 07034
USA

State (that is, country) of nationality:
USState (that is, country) of residence:
US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

BEUTLER, Ulrich
Im Lohgraben 42
4104 Oberwil
Switzerland

State (that is, country) of nationality:
CHState (that is, country) of residence:
CH

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

ZAUGG, Werner
Waltersgrabenweg 15
4125 Riehen
Switzerland

State (that is, country) of nationality:
CHState (that is, country) of residence:
CH

Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

GIRGIS, Michael J.
15 Springbrook Road West
Montville, NJ 07045
US

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☐ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)GRUBB, Phillip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☒ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☒ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

96
92

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| received | not received |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☒ other (specify): Request for a detailed prel. examin. |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative



25.07.2003

GRUBB, Philip AV 36871 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

- | | |
|--|---|
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. | ☐ The applicant has been informed accordingly. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5. | |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. | |

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

92
04

CHAPTER II

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 03/00804		For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference 4 -32340A/USN		Date stamp of the IPEA	
Applicant Novartis AG et al.			
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES			
1. Preliminary examination fee		EUR	1530.-- P
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)		EUR	159.-- H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box		EUR	1689.--
		TOTAL	
MODE OF PAYMENT			
☒	authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐	cash
☐	cheque	☐	revenue stamps
☐	postal money order	☐	coupons
☐	bank draft	☐	other (specify):
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs)			
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.		IPEA/ EP	
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.		Deposit Account No.: 2811 0031	
		Date: 25.07.2003	
		Name: Novartis AG	
		Signature: 	

93
95

**International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20**

June 23, 2004

Your Ref:

**Our Ref:
NI CIP**

**Case: PC/4 -32340A/USN
International Application No. PCT/EP 03/00804**

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

**new address: GIRGIS, Michael J.
21 Springbrook Road West
Montville, NJ 07045
USA**

Yours very truly

**In the name of the applicant
The representative**



GRUBB, Philip GA 36671

From the
INTERNATIONAL PF.

Corporate Intellectual Property

19 Jan. 2004

APPL M/D F/L PS Copy

To:

GRUBB, Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

16.01.2004

Applicant's or agent's file reference
4-32340AUSN

REPLY DUE

within 3 month(s)
from the above date of mailing

International application No.
PCT/EP 03/00804

International filing date (day/month/year)
27.01.2003

Priority date (day/month/year)
28.01.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D215/14

Applicant
NOVARTIS AG et al.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☒ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 28.05.2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80299 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523858 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Authorized Officer

Mathys, E

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Ambrosia, J.R.
Telephone No. +49 89 2399-8012



945 Message left on voice mail
22.06.04

95
97

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP 03/00804

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*):

Description, Pages

1-28 as originally filed

Claims, Numbers

1-26 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

96
90

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP 03/00804**

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 12-26
- because:
- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation (Form PCT/IPEA/405) to restrict or pay additional fees, the applicant has:
- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☒ neither restricted nor paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with for the following reasons and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees:
3. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this opinion:
- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-11 .

V. Reasoned statement under Rule 65.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	
Inventive step (IS)	Claims	1-11
Industrial applicability (IA)	Claims	

97
99

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP 03/00804**

2. Citations and explanations

see separate sheet

28
100

ITEM IV

See invitation to restrict or pay additional fees of 5.12.03.

ITEM V

Inventive Step

From the aldol condensation of e.g. an α - β -unsaturated aldehyde with a disilyloxydiene in the presence of a titanium complex disclosed by (D1) TETRAHEDRON, vol. 12, April 2001, pages 959-63 (see e.g. Table 1, entry f) the present one substantially only differs in the starting α - β -unsaturated aldehydes. Thus, the present process represents nothing else than the transfer of a known method to other known α - β -unsaturated aldehydes to solve the problem of obtaining the same end products from the same starting products (see e.g. (D2) BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 9, no. 10, 2001, pages 2727-43, Scheme 2 or (D3) EP-A-0 520 406, formulae (XII) and (XIII)) by an alternative known method.

Such a transfer of a process known as such cannot involve an inventive step.

The present subject matter does thus not fulfil the requirement of Article 33(3) of the PCT.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

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 o 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 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

() ()

() ()

() ()

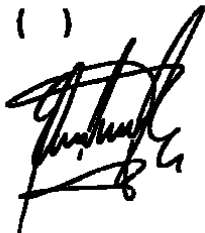
() ()

() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

Firma Responsable



Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 04076720 00000000 Folios: 98
 Fecha (OIB): 2004-08-06 16:25:04
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

ACCION: Consultar Siguiente Anterior Ir al detalle Primero ...
Seleccionar un(os) Registros

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO SISTEMA DE REGISTRO
Fecha 29/06/2004

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Numero : 17398
Fecha : 16/04/1997
Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)

Pais : CH SUIZA
Ciudad : 3 BASILEA
Represent: S Sustituir : S Desistir : S
No. Radicacion : 97 19953 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0

scencia		Codigo	Ctr	Nombre
1	5376			ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267			ESCOBAR URIBE IGNACIO

Encontrados (1/1) registro(s)

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado

Oficio N° 00432

ASUNTO:

Radicación N	04-76720
Solicitud internacional	PCT/EP03/00804
Fecha inicio fase nacional	28/08/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
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, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202051

10 SET. 2004

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-30 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia