



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

04-77715

54 TITULO

PROCESO PARA LA ELABORACION DE INHIBIDORES DE REDUCTASA HMG-COA

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

C02 1/4, A61K31/191

71 SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74 APODERADO

JIMENA ESCOBAR WRIE

22 BOGOTA, D C ,

AGOSTO 10 , 2004

(55)

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA****FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE****PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**☒

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/EP03/00954

Fecha

Enero 30, 2003

Publicación Internacional No.

WO 03/064392 A1

Fecha

Agosto 7, 2003

6 TÍTULO (54)

PROCESO PARA LA ELABORACIÓN DE INHIBIDORES DE
REDUCTASA HMG-COA.

7 Clasificación Internacional (51)

C07D 215/14; A61K 31/191

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de
América

(32) Fecha

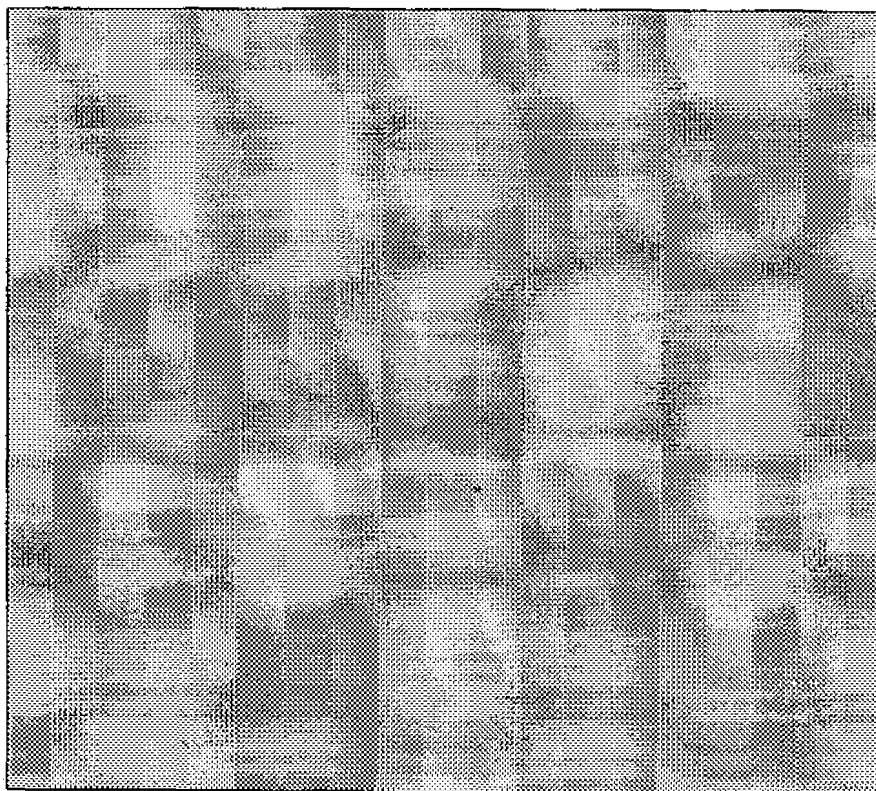
Enero 31, 2002

(31) Número de Solicitud

60/353,7879 Comprobante de pago No. 04 - 53.376Fecha 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
- ☒ Poderés 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 depósito 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

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As 2701/PCT

MIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 53 376
FECHA JULIO 7 DE 2004Radicacion 04077715 00000000 Folios: 95
Fecha (AM) 2004-06-10 15 55 29
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	4992977	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

SDM CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

ANEXOS**INVENTORES****1)****ACEMOGLU, Murat****(Grellingerstrasse 53 CH-4052, Basilea, Suiza)****2)****RISS, Bernhard****(Rue du Dr Mangeney 44 F-68330 Huningue, Francia)**

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 " **PROCESO PARA LA ELABORACIÓN DE INHIBIDORES DE REDUCTASA HMG-COA**"

Clase C07D 215/14


JIMENA ESCOBAR URIBE
C C 39 779 452 de Usaquen
T P 68 228

RESUMEN

La invención se refiere a un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I) o una sal especialmente una sal farmacéuticamente aceptable con una base del mismo o una lactona del mismo en donde el elemento (II) representa CH_2CH_2 o $\text{CH}=\text{CH}$ y R representa un residuo cíclico

PROCESO PARA LA ELABORACIÓN DE INHIBIDORES DE REDUCTASA HMG CoA

La invención se refiere a un proceso para la elaboración de
5 inhibidores de reductasa HMG CoA enantioméricamente puros a etapas
del proceso y a nuevos intermedios

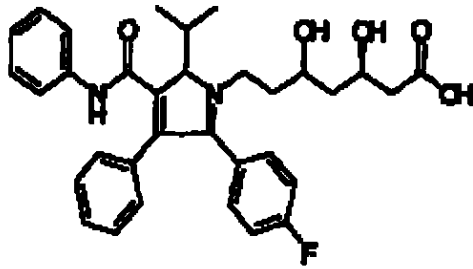
Los inhibidores de reductasa HMG CoA (también llamados
inhibidores de reductasa β hidroxil β metilglutaril co enzima A y también
llamados estatinas) se entiende que son aquellos agentes activos que
10 pueden utilizarse preferentemente para disminuir los niveles de lípido
incluyendo colesterol en la sangre y pueden utilizarse por ejemplo para la
prevención o tratamiento de hiperlipidemia y arteriosclerosis

La clase de inhibidores de reductasa HMG CoA comprende
compuestos que tienen características estructurales diferentes. Por
15 ejemplo puede hacerse mención de los compuestos que se seleccionan
del grupo que consiste de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina,
lovastatina, pitavastatina (formalmente itavastatina), pravastatina,
rosuvastatina y simvastatina o en cada caso una sal farmacéuticamente
aceptable de los mismos

20 Los inhibidores de reductasa HMG CoA preferidos son
aquellos agentes que se han comercializado el más preferido es
fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, especialmente la sal cálcica de
los mismos o simvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la
misma

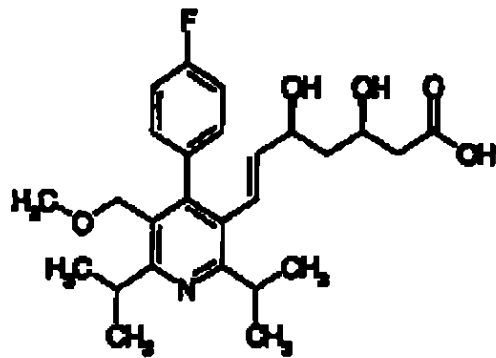
25 La atorvastatina de la fórmula

2



se describe y se reivindica en E U 5 273 995

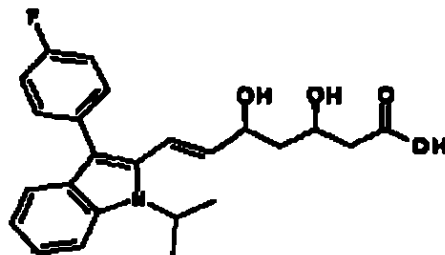
La cerivastatina de la fórmula



5

se describe y se reivindica en E U 5 177 080

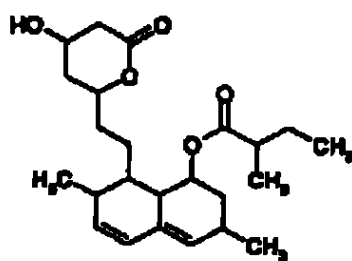
La fluvastatina racémica con sin configuración de los grupos
hidroxi en la fórmula



se describe y se reivindica en E U 5 345 772

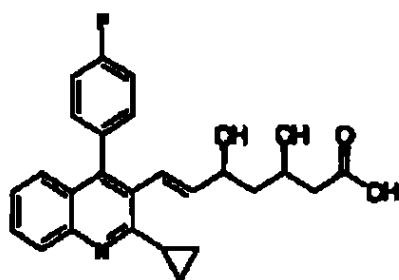
3

La lovastatina de la fórmula



se describe y se reivindica en E U 4 231 938

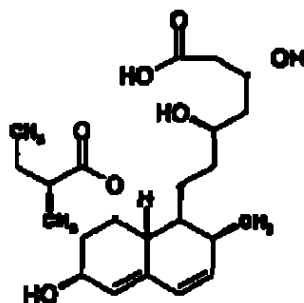
La pitavastatina de la fórmula



5

se describe y se reivindica en E U 5 856 336

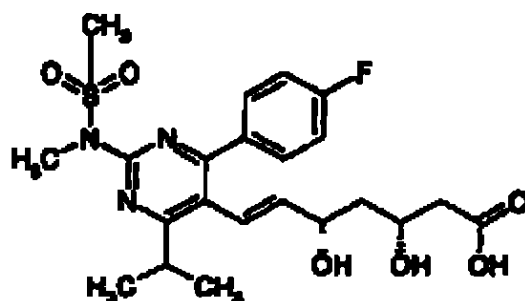
La pravastatina de la fórmula



se describe y se reivindica en E U 4 410 629

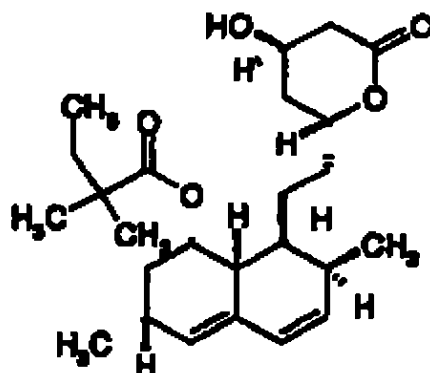
10

La rosuvastatina de la fórmula



se describe y se reivindica en E U 5 260 440

La simvastatina de la fórmula



5

se describe y se reivindica en E U 4 444 784

La estructura de los agentes activos identificados anteriormente o de aquí en adelante por marcas comerciales o genéricos puede tomarse de la edición actual del compendio estándar The Merck Index o de las bases de datos por ejemplo Patents International o LifeCycle Patents International respectivamente (por ejemplo IMS World Publications) El contenido correspondiente de los mismos se incorpora en la presente para referencia. Cualquier experto en la materia está completamente capacitado para identificar los agentes activos y en base a

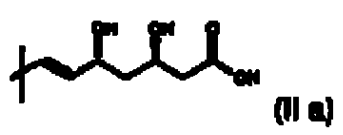
10

estas preferencias capacitado para elaborar y probar las indicaciones farmacéuticas y propiedades en los modelos de prueba estándares tanto *in vitro* como *in vivo*

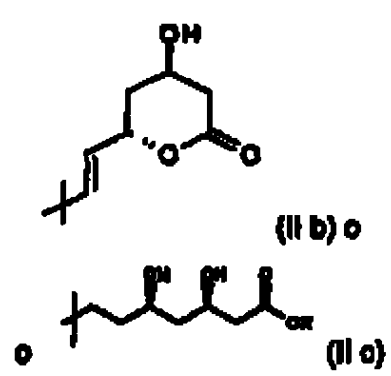
Se han lanzado representativos acídicos de los inhibidores de reductasa HMG CoA que se desarrollan como sales por ejemplo fluvastatina como sal sódica y pitavastatina como sal cálcica

Los ingredientes activos correspondientes o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden utilizarse en forma de solvato tal como un hidrato o incluyendo otros solventes utilizados para la cristalización

Esencialmente las estatinas comprenden un elemento de nucleo cíclico y un elemento de cadena lateral de la fórmula

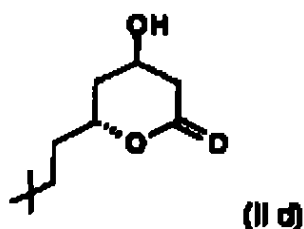


(una porción de ácido 3 5 dihidroxi hept 6 enoico) que puede formar una estructura parcial lactona correspondiente de la fórmula



(un derivado de ácido 3 5 dihidroxi heptanoico) que puede formar una estructura lactona correspondiente de la fórmula

6



En dichos elementos de cadena lateral (II a) o (II c) respectivamente la estructura diol 3 5 sin y la configuración R en C 3 son características esencialmente como estatinas correspondientes con este elemento específico muestran la actividad biológica más alta

El objetivo de la presente invención es proporcionar una síntesis enantioselectiva de los compuestos de la fórmula (I) que da como resultado en producciones altas y además que garantiza una minimización de la contaminación ecológica del ambiente siendo económicamente atractiva por ejemplo al utilizar menos etapas de reacción en la secuencia de reacción para la elaboración de compuestos de la fórmula I y al conducir a los productos objetivo enantioméricamente puros más grandes y a productos de cristalisabilidad alta Además otro objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso que puede llevarse a cabo a una gran escala y puede de esta manera utilizarse para un proceso de producción correspondiente Además existe la necesidad de evitar cualquier separación y eliminación de cualquiera de los estereoisómeros

Sorprendentemente el proceso de la presente invención claramente satisface los objetivos anteriores El proceso se relaciona a una síntesis enantioselectiva al utilizar esencialmente la tan llamada condensación Wittig Wadsworth Emmons (Wittig Horner) o Wittig por

medio de la desimetrización química. Por ejemplo puede lograrse un exceso enantiomérico (ee) de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo de $\geq 95\%$ preferentemente $\geq 98\%$ y más preferentemente $\geq 99\%$. Además puede obtenerse fácilmente un ee de $\geq 99.5\%$. Además de acuerdo a la presente invención un exceso diastereomérico (de) de $\geq 95\%$ preferentemente $\geq 98\%$ y más preferentemente $\geq 99\%$ puede lograrse fácilmente para un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo obtenido de acuerdo a la presente invención.

La invención se refiere a un proceso para la elaboración de una forma enantioméricamente pura de un derivado de ácido mevalónico inhibidor de reductasa HMG CoA de la fórmula (I)

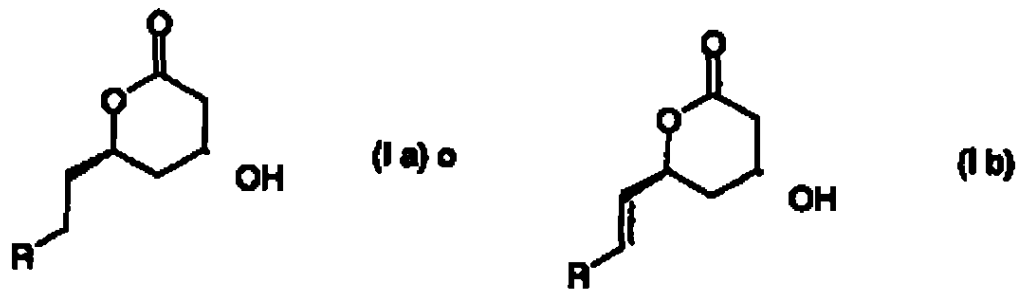


o una sal especialmente una sal farmacéuticamente aceptable con una base del mismo o una lactona del mismo en donde

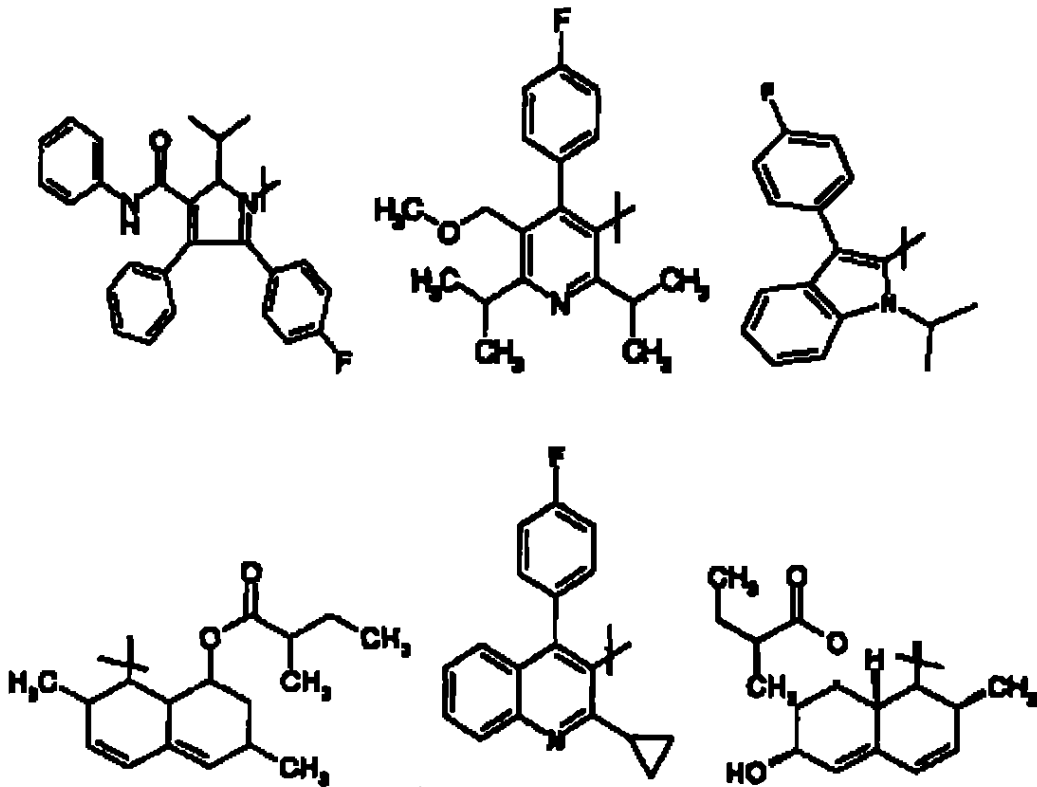
el elemento — representa CH_2CH_2 o $\text{CH}=\text{CH}$ y R representa un residuo cíclico

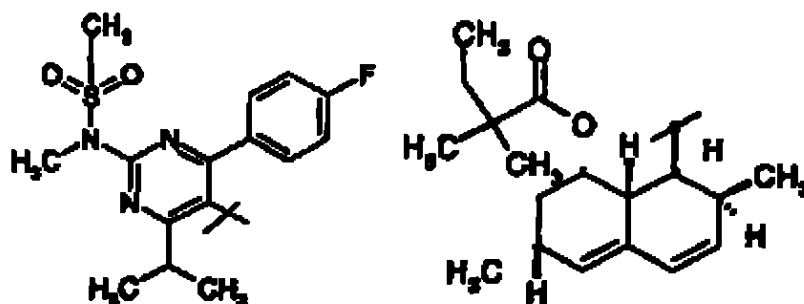
Una sal de un compuesto de la fórmula (I) es por ejemplo una sal con una base preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del mismo

Una lactona de un compuesto de la fórmula (I) se representa por la fórmula (1 a)



El residuo cíclico correspondiente R comprende un residuo cíclico seleccionado del grupo que consiste de





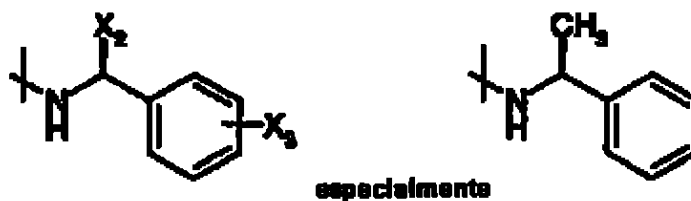
Las evaluaciones experimentales extensivas sorprendentemente dieron como resultado una secuencia de proceso para la elaboración que satisface el criterio anterior mostrando las ventajas

5 indicadas

En comparación al proceso según se describe en J Org Chem 1991 56 3744 3747 se ha encontrado que el proceso de acuerdo a la presente invención puede simplificarse al omitir (i) la etapa de oxidación con N_2O_4 que forma la N nitrosamina correspondiente y (ii) la hidrólisis

10 para formar el ácido libre y (iii) la metilación para formar el metiléster

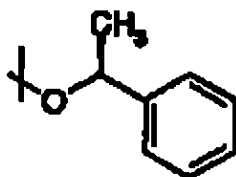
Se ha probado que la secuencia de reacción de acuerdo a la presente invención especialmente cuando se utiliza materia prima correspondiente e intermedios que muestran la función amida en donde el elemento amida se representa por la fórmula



15

por ejemplo en lugar de utilizar un éster correspondiente que muestra el

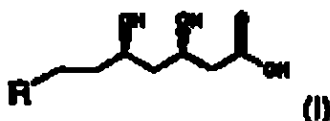
elemento alcohólico de la fórmula



conduce a las ventajas anteriormente mencionadas

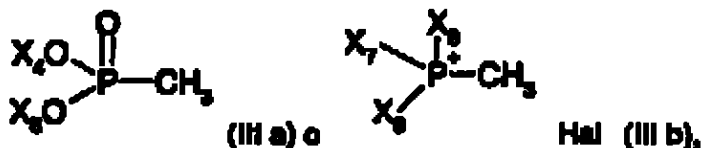
Además en la solicitud reciente [Bioorg Med Chem Lett 9
5 (1999) 2977 2982)] se ha descrito un proceso mejorado para la elaboración
de pitavastatina describiendo la formación paso a paso de la cadena
lateral de la fórmula (II a) dando como resultado una mezcla de
diastereoisómeros que necesitan separarse Por consecuencia una mitad
del diastereómero puede no utilizarse En oposición a dicho
10 procedimiento el proceso de la presente invención es claramente más
económico

El proceso para la elaboración de una forma
enantioméricamente pura de un compuesto de la fórmula



15 o una sal del mismo de acuerdo a la presente invención se caracteriza por

(a) reaccionar los compuestos (IIIa) o (IIIb)

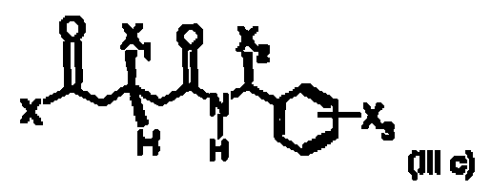


en donde X_4 y X_5 independientemente de otro representa

alquilo C₁ C₇ o fenil C₁ C₇ alquilo

X₆ X₇ y X₈ independientemente de otro representa fenilo que se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁ C₇ hidroxil alcoxil C₁ C₇ alcanoil oxil

5 C₂ C₈ halógeno nitro ciano y CF₃ y Hal representa un anión de haluro con un alcano metalizado para formar el iluro y después reaccionar el intermedio de iluro resultante con un compuesto de la fórmula



10 en donde

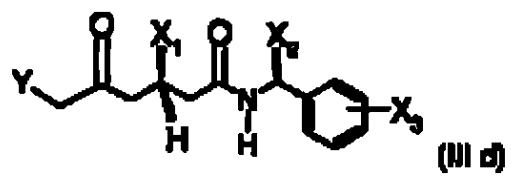
X representa hidroxil eterificado hidroxil esterificado o amino mono o di sustituido

X₁ es hidroxil protegido

X₂ representa alquilo C₁ C₇ y

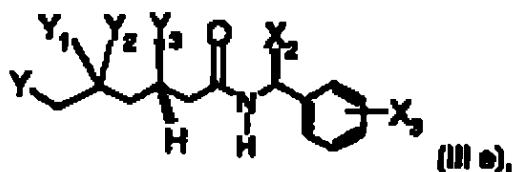
15 X₃ representa hidrógeno o uno o más sustituyentes por ejemplo seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁ C₇ alcanoil oxil C₂ C₈ halógeno nitro ciano y CF₃

(b) opcionalmente si se desea convertir un compuesto resultante de la fórmula (III d)



en donde X_1 , X_2 y X_3 tienen los significados según se definen anteriormente y Y representa un grupo de la fórmula $(X_4O)(X_5O)P(=O)$ o $(X_6)(X_7)(X_8)P$ Hal y X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 y Hal tienen los significados según se definen anteriormente

5 en un compuesto de la fórmula (III e)



en donde X_2 , X_3 y Y tienen el mismo significado según se define anteriormente y en donde

Y₁ representa hidroxil o hidroxil protegido y Y₂ es hidrógeno y
 10 Y₃ es hidroxil o hidroxil protegido y Y₁ y Y₃ formando una configuración
 syn diol o en donde Y₁ y Y₃ juntos representan $-O$ Alk O y Alk siendo
 alquilideno C₁ C₇ y Y₂ es hidrógeno y Y₁ y Y₃ formando una configuración
 syn diol

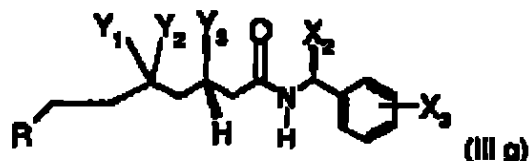
(c) reaccionar un compuesto de la fórmula (III e)

15 en donde X_2 , X_3 y Y tienen el mismo significado según se
 define anteriormente y en donde

Y₁ representa hidroxil o hidroxil protegido y Y₂ es hidrógeno y
 Y₃ es hidroxil o hidroxil protegido y Y₁ y Y₃ formando una configuración
 syn diol o en donde Y₁ y Y₃ juntos representan $-O$ Alk O y Alk siendo
 20 alquilideno C₁ C₇ y Y₂ es hidrógeno y Y₁ y Y₃ formando una configuración
 syn diol o en donde

Y₁ y Y₂ juntos representan el grupo oxo y Y₃ representa el
 hidróxilo protegido (correspondiente a los compuestos de la fórmula (II d))

con un aldehído de la fórmula (III f) $R-CH=O$ que da como resultado un compuesto de la fórmula (III g)

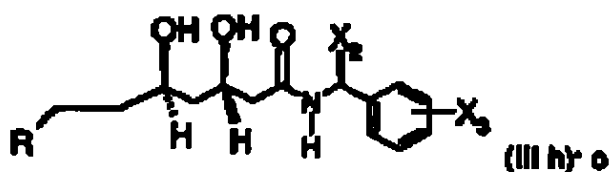


en donde R, X_2 , X_3 , Y_1 , Y_2 y Y_3 y el elemento --- tienen los mismos significados según se definen anteriormente

si se desea el reducir los compuestos correspondientes de la fórmula (III g) en donde el elemento --- es $CH=CH$ para dar como resultado un compuesto en donde dicho elemento es CH_2-CH_2 y

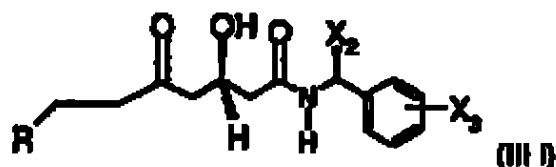
(d) si un compuesto de la fórmula (III g) se obtiene en donde uno de Y_1 y Y_3 es hidroxil protegido y el otro es hidroxil y o tanto Y_1 como Y_3 es hidroxil protegido y en cada caso Y_2 es hidrógeno y Y_1 y Y_3 se encuentran formando la configuración *syn* o

Y_1 y Y_3 juntos representan $-O-Alk-O-$ y Alk siendo alquilideno C_1-C_7 y Y_1 y Y_3 se encuentran formando el (los) grupo (s) de protección hidroxil a un compuesto de la fórmula



si se desea el reducir los compuestos correspondientes de la fórmula (III h) en donde el elemento --- es $CH=CH$ para dar como resultado un compuesto en donde dicho elemento es CH_2-CH_2

(e) si un compuesto de la fórmula (III g) se obtiene en donde Y_1 y Y_2 juntos forman el grupo oxo=O y Y_3 es hidroxil protegido (X_1) convirtiendo dicho compuesto de la fórmula (III g) a un compuesto de la fórmula (III i)



5

al remover el grupo de protección hidroxil

en donde R X_2 X_3 y el elemento — tienen los significados según se definen anteriormente y la reducción subsecuente de dicho compuesto de la fórmula (III i) a un compuesto de la fórmula (III h)

10

(f) hidrolizar un compuesto de la fórmula (III h) a un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo y

(g) aislar un compuesto resultante de la fórmula (I) o una sal del mismo

y si se desea convertir un ácido libre resultante de la fórmula (I) en una sal del mismo o en una lactona de la fórmula (Ia) o (Ib) respectivamente o convertir una lactona resultante de una fórmula (Ia) o (Ib) en un ácido de la fórmula (I) o una sal de la misma

15

20

Más preferentemente en los compuestos de las fórmulas (III c) (III d) (III e) (III g) (III h) y (III i) en cada caso X_2 es metilo y X_3 es hidrógeno

De acuerdo al presente proceso descrito anteriormente y de aquí en adelante cualquiera de ambos enantiómeros pueden prepararse

por ejemplo al utilizar ya sea un compuesto de la fórmula (III c) o su enantiómero para la etapa de desimetrización. Además al aplicar la mezcla racémica de un compuesto de la fórmula (III c) las formas racémicas de dichos inhibidores de reductasa HMG CoA pueden

5 obtenerse

Los términos generales utilizados anteriormente y de aquí en adelante tienen los siguientes significados al menos que se defina de otra forma

Hidroxi eterificado es por ejemplo alcoxi C_1 a C_7 ar C_1 a C_7 alcoxi cicloalcoxi C_3 a C_8 cicloalquil C_1 a C_7 alcoxi

Hidroxi esterificado es por ejemplo $R-CO-O$ aroiloxi alcanoiloxi C_2 a C_8 o ar C_2 a C_8 alcanoiloxi

En amino mono o di sustituido el grupo amino es mono sustituido o independientemente de otro di sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alcoxi C_1 a C_7 alquilo C_1 a C_7 ar C_1 a C_7 alquilo cicloalquilo C_3 a C_8 cicloalquil C_1 a C_7 alquilo

El alcoxi C_1 a C_7 por ejemplo es metoxi etoxi n propiloxi isopropiloxi n butiloxi isobutiloxi sec butiloxi tert butiloxi o un residuo pentiloxi hexiloxi o heptiloxi correspondiente. El alcoxi C_1 a C_4 se prefiere

20 Se prefiere especialmente metoxi

El alquilo C_1 a C_7 por ejemplo es metilo etilo n propilo isopropilo n butilo isobutilo sec butilo tert butilo o un residuo pentilo hexilo o heptilo correspondiente. El alquilo C_1 a C_4 especialmente metilo se prefiere

25 El cicloalcoxi C_3 a C_8 y cicloalcoxi C_3 a C_8 en C_3 a C_8 cicloalcoxi C_1

C₇ alquilo es preferentemente cicloalcoxi C₃ C₆ por ejemplo ciclopropoxi ciclopentoxi o ciclohexiloxi

El cicloalquilo C₃ C₆ es cicloalquilo C₃ C₆ en particular tal como ciclopropilo ciclobutilo ciclopentilo o ciclohexilo El ciclopropilo se

5 prefiere especialmente

El alcanoil C₂ C₆ en alcanoil oxí C₂ C₆ es en particular acetilo propionilo butirilo isobutirilo o pivaloilo Se prefiere alcanoil C₂ C₆

El halógeno es en particular halógeno con un numero atómico hasta e incluyendo 35 es decir flúor cloro o bromo y en un sentido más

10 amplio incluye yodo Se prefiere el fluor o cloro

Fenil C₁ C₇ alquilo es en particular fenil C₁ C₄ alquilo tal como bencilo o 1 o 2 fenetilo

El alquilideno C₁ C₇ es en particular metileno etilideno 1 1 o 2 2 propilideno también 1 1 o 2 2 butilideno o 1 1 2 2 o 3 3

15 pentilideno Se prefiere alquilideno C₂ C₆

El hidroxí protegido (X₂ y/ X₄) representa sililoxi hidroxí eterificado o esterificado tetrahidropiranioloxi El sililoxi es por ejemplo tri C₁ C₇alquil sililoxi especialmente tert butil dimetil sililoxi

El alquileno C₁ C₇ es preferentemente alquileno C₁ C₄ por ejemplo metileno 1 2 etileno 1 2 o 1 3 propileno y también comprende alquilideno C₂ C₇ preferentemente alquileno C₂ C₄ por ejemplo 1 1 etileno 1 1 o 2 2 propilideno El más preferido es 2 2 propilideno

El residuo arilo (ar) es preferentemente arilo carbocíclico tal como fenilo bifenililo o naftilo o arilo heterocíclico tal como piridilo Los correspondientes se sustituyen o no se sustituyen por uno o más por

25

ejemplo dos o tres residuos por ejemplo aquellos seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁ C₇ hidroxil alcoxi C₁ C₇ alcanoil oxil C₂ C₈ halógeno nitro ciano y CF₃

Las reacciones descritas arriba y abajo en las variantes se llevan a cabo por ejemplo en la ausencia o por costumbre en la presencia de un solvente adecuado o diluyente o una mezcla del mismo la reacción según se requiera llevándose a cabo con enfriamiento a temperatura ambiente o con calentamiento por ejemplo en un rango de temperatura de aproximadamente 80 C hasta el punto de ebullición del medio de reacción preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente +200 C y si es necesario en un recipiente cerrado bajo presión en una atmósfera de gas inerte y/o bajo condiciones anhidras

Etapas (a)

En la Etapas (a) de reacción la reacción de un compuesto de la fórmula (III a) o (III b) respectivamente con un alcano metalizado se lleva a cabo en un solvente inerte tal como un éter preferentemente tetrahydrofurano y a bajas temperaturas por ejemplo de 78 a 0 C preferentemente a 78 C La adición subsecuente de un compuesto de la fórmula (III c) se efectúa bajo las mismas condiciones de reacción preferentemente en el solvente tetrahydrofurano y a 78 C

X preferido es alcoxi C₁ C₇ especialmente metoxil o etoxil o N C₁ C₇alquil N C₁ C₇alcoxi amino más preferentemente N metil N metoxil amino Los derivados de N C₁ C₇alquil N C₁ C₇alcoxi amino son nuevos

De acuerdo con lo anterior la presente invención también se refiere a un compuesto de la fórmula (III c) en donde X representa N C₁

C₇alquil N C₁ C₇alcoxi amino más preferentemente N metil N metoxi amino

Los alcanos metalizados son por ejemplo álcalimetales alcano tales como litio butilo o litio hexilo etc Un alcano metalizado

5 preferido es litio butilo

Etapas (b)

X₄ y X₅ son en cada caso preferentemente alquilo C₁ C₇ especialmente alquilo C₁ C₄ más preferentemente metilo o etilo

X₆ X₇ y X₈ son en cada caso preferentemente fenilo

10 Haluro Hal es preferentemente cloruro pero también bromuro y yoduro

Se prefiere la reacción con un compuesto de la fórmula (III a)

Para la elaboración de un compuesto de la fórmula (III e) en donde X₂ X₃ y Y tienen el significado según se define anteriormente y en

15 donde

Y₁ representa hidroxil o hidroxil protegido y Y₂ es hidrógeno y Y₃ es hidroxil o hidroxil protegido y Y₁ y Y₃ formando una configuración syn diol un compuesto correspondiente de la fórmula (III e) en donde Y₁ y Y₂ juntos forman el grupo oxo se reduce con un agente de reacción

20 adecuado

La reducción se lleva a cabo con un agente de reducción adecuado por ejemplo mediante hidrogenación catalítica en la presencia de un catalizador de hidrogenación por ejemplo un catalizador Rutenio tal como (Ru(cod)(nu 3 (2 metilalil))₂ por reducción con un hidruro por
25 ejemplo un hidruro el cual si se desea puede ser complejo tal como un

hidruro formado de un elemento de los grupos principales 1° y 3° de la tabla periódica de los elementos por ejemplo borohidruro o aluminohidruro por ejemplo borohidruro litio hidruro de aluminio litio hidruro diisobutilaluminio (una etapa de reducción adicional utilizando 5 cianoborohidruro de metal alcali tal como cianoborohidruro de sodio puede ser necesaria) y también diborano

Un agente de reducción preferido es por ejemplo un hidruro por ejemplo un borohidruro alcalimetálico especialmente borohidruro de sodio preferentemente en la presencia de un di C₁ C₇alquil C₁ C₇alcoxi 10 borano más preferentemente dietil metoxi borano

La reducción se lleva a cabo en un solvente inerte tal como un éter preferentemente tetrahidrofurano y a temperaturas bajas por ejemplo de -78 a 0 C preferentemente a -78 C Para dividir un éster borónico correspondiente la mezcla de reacción se oxida así con un 15 agente de oxidación tal como peróxido especialmente peróxido de hidrógeno La oxidación se lleva a cabo en un solvente inerte tal como nitrilo preferentemente acetonitrilo y en un rango de temperatura de por ejemplo de 0 C al punto de ebullición del solvente preferentemente en un rango de 20 a 50 C

20 Si se desea en un compuesto resultante de la fórmula (III e) en donde Y₁ representa hidroxilo y Y₂ es hidrógeno el grupo hidroxilo Y₁ es protegido por ejemplo al reaccionar con un haluro por ejemplo un haluro de la fórmula Y₁ Hal y Hal siendo halógeno especialmente cloruro bromo o yoduro

25 Si se desea en un compuesto resultante de la fórmula (III e)

en donde Y_1 representa hidroxilo y Y_2 es hidrógeno el grupo hidroxilo protegido X_1 se remueve por ejemplo por tratamiento con un ácido fuerte tal como un ácido mineral por ejemplo H_3PO_4 . Especialmente un grupo hidroxilo esterificado o eterificado o un grupo sililoxilo se divide por el

5 tratamiento con un ácido

Para la elaboración de un compuesto de la fórmula (III e) en donde X_2 , X_3 y Y tienen el significado según se define anteriormente y en donde Y_1 y Y_3 juntos representan $-O-Alk-O-$ y Alk siendo alquilideno C_1-C_7 y Y_2 es hidrógeno y Y_1 y Y_3 formando una configuración syn diol un

10 compuesto correspondiente de la fórmula (III e) en donde Y_1 y Y_3 cada uno representan hidroxilo y Y_2 es hidrógeno y Y_1 y Y_3 formando una configuración syn diol se eterifica por tratamiento por ejemplo con un compuesto de la fórmula $Hal-Alk-Hal$ por ejemplo en la presencia de una base

15

Etapas (c)

La Etapas (c) se lleva a cabo en la presencia de una base tal como un alcalimetalo alcano especialmente litio butilo o un hidruro por ejemplo hidruro de sodio o un carbonato de metal alcali especialmente K_2CO_3 o Cs_2CO_3 o una amina bulky tal como 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) especialmente

20 DBU en la presencia de cloruro de litio o un hidróxido de metal alcali especialmente KOH. La formación de un compuesto de la fórmula (III g) se lleva a cabo en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano o en solvente prótico tal como un alcohol preferentemente isopropanol o etanol y en un

25 rango de temperatura de por ejemplo desde $-78^\circ C$ al punto de ebullición

del solvente preferentemente de la temperatura ambiente a 45 C dependiendo de la base y el solvente utilizado

Los compuestos preferidos de la fórmula (III d) son aquellos en donde Y representan un grupo de la fórmula $(X_4O)(X_5O)P(=O)$ y X_4 y X_5 en cada caso son especialmente alquilo C_1 C_4 preferentemente metilo o etilo

Etapas (d)

Para la elaboración de un compuesto de la fórmula (III h) un compuesto de la fórmula (III g) en donde uno de Y_1 y Y_3 es hidroxilo protegido y el otro es hidroxilo o tanto Y_1 como Y_3 es hidroxilo protegido y en cada caso X_2 es hidrógeno y Y_1 y Y_3 se encuentran formando la configuración syn o

Y_1 y Y_3 juntos representan $-O\text{ Alk }O$ y Alk siendo alquilideno C_1 C_7 y Y_1 y Y_3 se encuentran formando la configuración syn y Y_2 es hidrógeno se utiliza como materia prima y el (los) grupo (s) hidroxilo de protección se remueve (n) o el grupo $-O\text{ Alk }O$ se divide por tratamiento por ejemplo con un ácido fuerte tal como un ácido mineral por ejemplo un ácido hidrohálico especialmente HCl o un ácido fosfórico especialmente H_3PO_4

Si hidroxilo protegido es un grupo sililoxi correspondiente se dividirá con una sal de fluoruro por ejemplo tetrabutilamonio fluoruro o con un ácido tal como un ácido mineral por ejemplo un ácido hidrohálico o un ácido fosfórico especialmente H_3PO_4 El grupo de protección hidroxilo se divide en un solvente inerte tal como nitrilo preferentemente acetonitrilo y en un rango de temperatura de por ejemplo desde 78 C al

punto de ebullición del solvente preferentemente en un rango de 0 a 50 C

El grupo de protección hidroxí preferido es el grupo tert butil dimetil silanil oxí que se divide al utilizar un ácido mineral por ejemplo

5 H_2SO_4 HF H_3PO_4 especialmente HCl

Etapas (e)

Para la elaboración de un compuesto de la fórmula (III h) un compuesto de la fórmula (III g) en donde Y_1 y Y_2 juntos forman el grupo oxo y Y_3 es hidroxí protegido se utiliza como materia prima y el grupo de protección de Y_3 se remueve por ejemplo por tratamiento con un ácido fuerte tal como un ácido mineral por ejemplo un ácido hidrohálico o un ácido fosfórico especialmente H_3PO_4

Si hidroxí protegido es un grupo sililoxí correspondiente se dividirá con una sal de fluoruro por ejemplo tetrabutilamonio fluoruro o con un ácido tal como un ácido mineral por ejemplo un ácido hidrohálico o un ácido fosfórico especialmente H_3PO_4 El grupo de protección hidroxí se divide en un solvente inerte tal como nitrilo preferentemente acetonitrilo y en un rango de temperatura de por ejemplo desde 78 C al punto de ebullición del solvente preferentemente en un rango de 0 a 50 C

El grupo de protección hidroxí preferido es el grupo tert butil dimetil silanil oxí que se divide al utilizar un ácido mineral por ejemplo H_2SO_4 HF H_3PO_4 especialmente HCl

El compuesto resultante de la fórmula (III g) en donde Y_1 y Y_2 juntos forman el grupo oxo y Y_3 es hidroxí se reduce con un agente de

reducción adecuado por ejemplo por hidrogenación catalítica en la presencia de un catalizador de hidrogenación por ejemplo un catalizador Rutenio tal como $(Ru(cod)(nu\ 3\ (2\ metilalil))_2$ por reducción con un hidruro por ejemplo un hidruro el cual si se desea puede ser complejo tal como un hidruro formado de un elemento de los grupos principales 1° y 2° de la tabla periódica de los elementos por ejemplo borohidruro o hidruro diisobutilaluminio (una etapa de reducción adicional utilizando cianoborohidruro de metal alcali tal como cianoborohidruro de sodio puede ser necesaria) y también diborano

10 Un agente de reducción preferida es por ejemplo un hidruro por ejemplo un borohidruro alcalimetálico especialmente borohidruro de sodio preferentemente en la presencia de un di $C_1\ C_7$ alquil $C_1\ C_7$ alcoxi borano más preferentemente dietil metoxi borano

15 La reducción se lleva a cabo en un solvente inerte tal como un éter preferentemente tetrahidrofurano en la presencia de un solvente prótico tal como un alcohol especialmente metanol y a temperaturas bajas por ejemplo de -78 a $0\ C$ preferentemente a $-78\ C$ Para dividir un éster borónico correspondiente la mezcla de reacción se oxida así con un agente de oxidación tal como un peróxido especialmente peróxido de 20 hidrógeno La oxidación se lleva a cabo en un solvente inerte tal como nitrilo preferentemente acetonitrilo y en un rango de temperatura de por ejemplo desde $0\ C$ al punto de ebullición del solvente preferentemente en un rango de 20 a $50\ C$

Etapas (f).

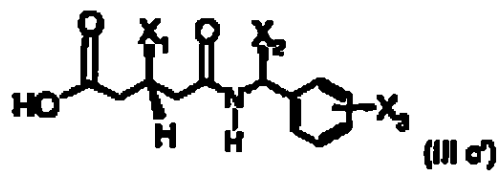
25 La Etapas (f) de hidrolización se lleva a cabo por ejemplo al

tratar la amida de la fórmula (III g) con una base fuerte tal como un hidróxido de metal alcali preferentemente NaOH o con Ca(OH)₂ y acidificar la mezcla de reacción resultante

Etapa (g)

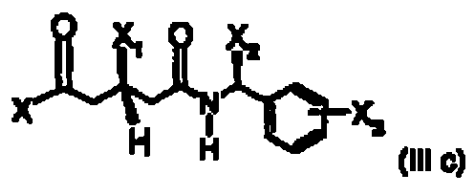
5 La Etapa (g) de aislamiento de un compuesto de la fórmula (I) se lleva a cabo de acuerdo a los métodos de aislamiento convencionales tal como al cristalizar el compuesto resultante de la fórmula (I) de la mezcla de reacción o por cromatografía de la mezcla de reacción

La materia prima de la fórmula (III c) puede prepararse por ejemplo por esterificación o amidación de un compuesto de la fórmula

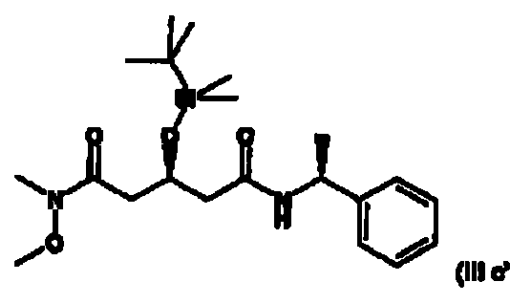


en un método conocido *per se*

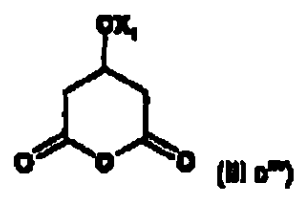
La presente invención además se relaciona a un proceso para la elaboración de un compuesto de la fórmula



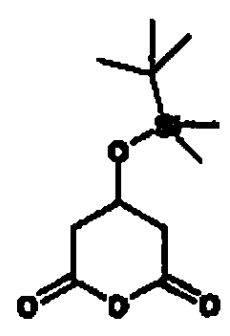
15 en donde X es N C₁ C₇alquil N C₁ C₇alcoxi amino preferentemente N metil N metoxi amino especialmente de la fórmula



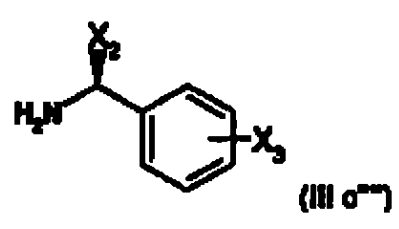
dicho proceso comprendiendo reaccionar un compuesto de la fórmula



5 en donde X₁ es hidroxi protegido especialmente tert butil dimetilsililoxi especialmente (cf compuesto (1))



con un compuesto de la fórmula



en donde X_2 y X_3 tienen los significados anteriormente dados en la presencia de una amina obstaculizada o preferentemente en la presencia de al menos dos equivalentes de 1 fenetilamina anteriormente dada y la amidación subsecuente con $N\ C_1\ C_7$ alquil $N\ C_1\ C_7$ alcoxi amina
5 especialmente con N metil N metoxi amina

Una amina obstaculizada es por ejemplo $N\ C_1\ C_7$ alquil $N\ C_1\ C_7$ alcoxi amino especialmente N etil diisopropil amina

El proceso para la elaboración de la materia prima de la fórmula (III c) especialmente de un compuesto de la fórmula (III c) en
10 donde X es $N\ C_1\ C_7$ alquil $N\ C_1\ C_7$ alcoxi amino especialmente N metil N metoxi amino es de igual forma una materia sujeto de la presente invención Puede lograrse una selectividad más alta significativa

Un compuesto de la fórmula (III c) en donde X es $N\ C_1\ C_7$ alquil $N\ C_1\ C_7$ alcoxi amino especialmente N metil N metoxi amino es
15 de igual forma una materia sujeto de la presente invención

Además la presente invención también se relaciona a la etapa de reacción (a) especialmente cuando se utiliza un compuesto de la fórmula (III c) en donde X es preferentemente $N\ C_1\ C_7$ alquil $N\ C_1\ C_7$ alcoxi amino más preferentemente N metil N metoxi amino Cuando se
20 aplica este método no se observa β eliminación sustancial del grupo hidroxil protegido X_1 especialmente en vista de la presencia de la amida fenil etilo que se encuentra estabilizando el grupo hidroxil protegido que previene la β eliminación y que da como resultado la selectividad alta para la reacción de sustitución

25 Cuando se utilizaron diésteres correspondientes se conoce de

la literatura que la β eliminación ocurre como reacción secundaria y la selectividad es significativamente inferior

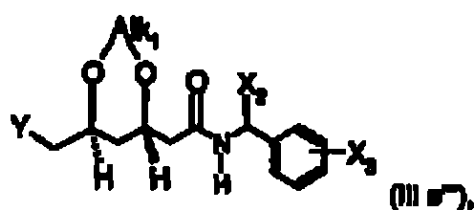
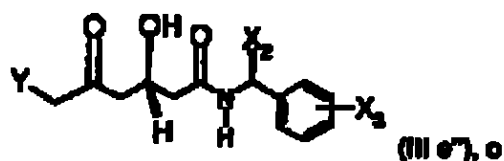
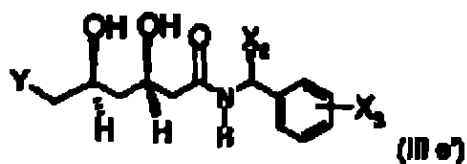
Además la presente invención también se relaciona a la etapa de reacción (b) especialmente cuando se utiliza un compuesto de la fórmula (III c) en donde X es preferentemente N C₁ C₇alquil N C₁ C₇alcoxi amino más preferentemente N metil N metoxi amino Aquí de igual forma no se ha observado la β eliminación y una selectividad significativa de la reacción puede lograrse

La presente invención además se relaciona a los compuestos correspondientes de la fórmula (III d) especialmente aquellos en donde X₁ es sililoxi preferentemente tert butil dimetil sililoxi

La presente invención además se relaciona a compuestos correspondientes de la fórmula (III e) especialmente aquellos en donde X₂ es sililoxi preferentemente tert butil dimetil sililoxi

Además la presente invención también se relaciona a la etapa de reacción (c) especialmente cuando se utiliza un compuesto de la fórmula (III e) en donde Y₃ es sililoxi preferentemente tert butil dimetil sililoxi Aquí de igual forma no se ha observado la β eliminación y una selectividad significativa de la reacción puede lograrse

El compuesto de la fórmula (III e) se representa preferentemente por las siguientes fórmulas



en donde Alk_1 representa preferentemente 1 metil 1 1

etilideno

5 La presente invención de igual forma se relaciona a un compuesto de las fórmulas (III e) (III e') y (III e'') y la elaboración del mismo

La presente invención además se relaciona a los compuestos correspondientes de la fórmula (III g) especialmente aquellos en donde Y_3 es sililoxi preferentemente tert butil dimetil sililoxi

10

La presente invención de igual forma se relaciona al nuevo compuesto segun se describe en la parte de Ejemplos de Trabajo

La presente invención de igual forma se relaciona a los productos en concreto directamente obtenidos por la secuencia de proceso o por las etapas de proceso unico especialmente los productos correspondientes que se encuentran en una forma esencialmente enantioméricamente pura

15

La conversión de un ácido de la fórmula (I) en una sal se lleva a cabo en una manera conocida *per se*. De esta manera, por ejemplo, una sal con una base de compuestos de la fórmula I se obtiene al tratarse con una base. Las sales pueden convertirse en los compuestos libres en una manera normal, y sales con una base pueden convertirse, por ejemplo, al tratarse con un agente de ácido adecuado al ácido libre.

La conversión de un ácido de la fórmula (I) en una lactona correspondiente de la fórmula (I a) o (I b) respectivamente se lleva a cabo en la presencia de un ácido, preferentemente un ácido mineral, en un solvente adecuado, por ejemplo, prótico o aprótico, tal como etanol o acetonitrilo. Dependiendo del ácido, la conversión se lleva a cabo en un rango de temperatura, por ejemplo, de 78 °C al punto de ebullición del solvente. Más preferentemente, H_3PO_4 en acetonitrilo a 60 °C se utiliza.

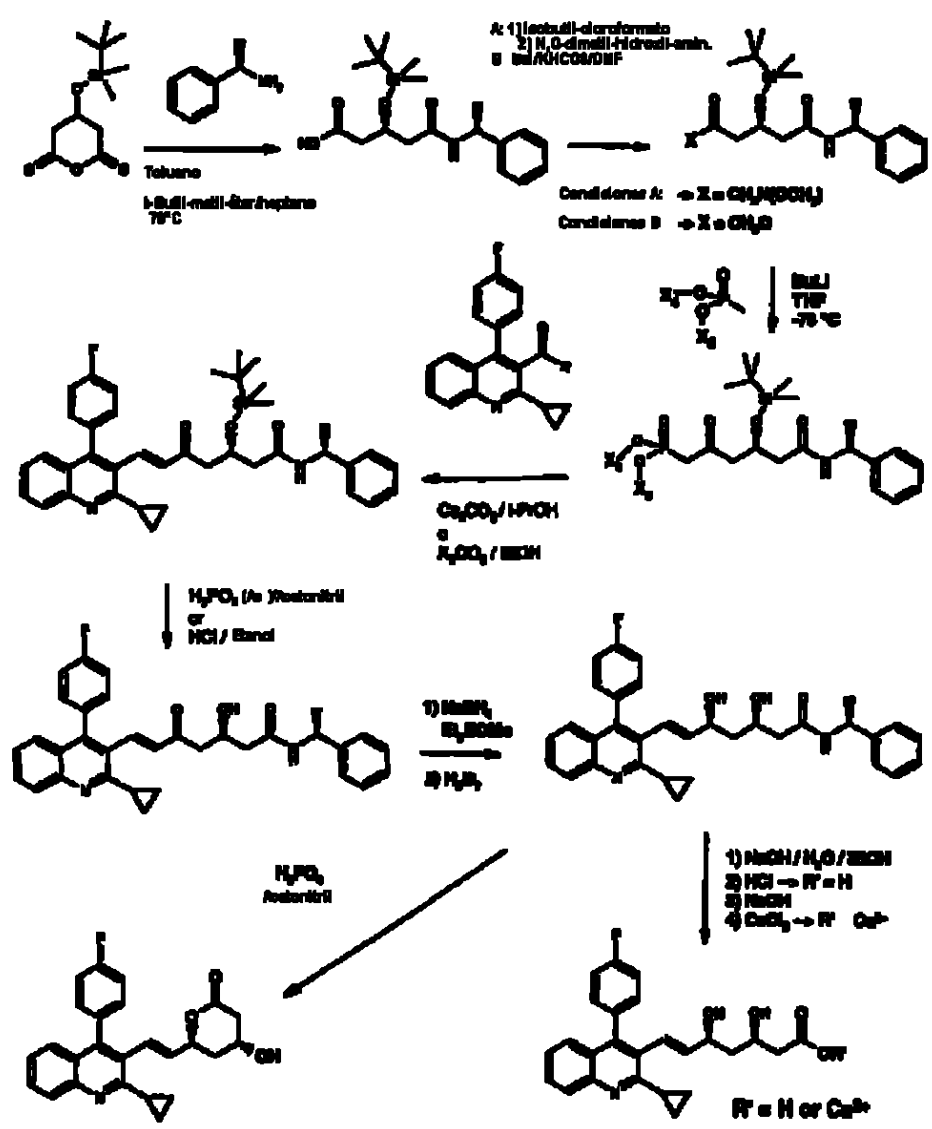
La conversión de una lactona de la fórmula (I a) o (I b) respectivamente en una sal del ácido de la fórmula (I) se lleva a cabo, por ejemplo, en mezcla de un solvente prótico, por ejemplo, etanol y agua, al utilizar un hidróxido alcalimetal, tal como LiOH , NaOH o $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Alternativamente, la lactona puede hidrolizarse al utilizar un hidróxido alcalimetal, tal como LiOH , NaOH , y la sal resultante puede convertirse en la sal cálcica del ácido de pitavastatina por adición de una solución acuosa de CaCl_2 en agua.

Una variante al proceso de acuerdo a la presente invención comprende la formación directa de una lactona de un compuesto de la fórmula (I). La formación de dicha lactona puede llevarse a cabo al tratar un compuesto de la fórmula (III h) con un ácido, tal como un ácido mineral.

preferentemente con H_3PO_4 .

El proceso para la elaboración de los compuestos de la fórmula (I) y las sales de los mismos pueden por ejemplo ilustrarse por medio del siguiente esquema de reacción para la elaboración de

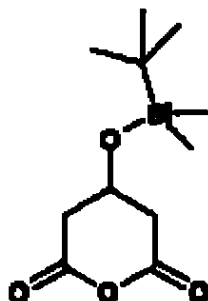
5 pitavastatina



Ejemplos de Trabajo

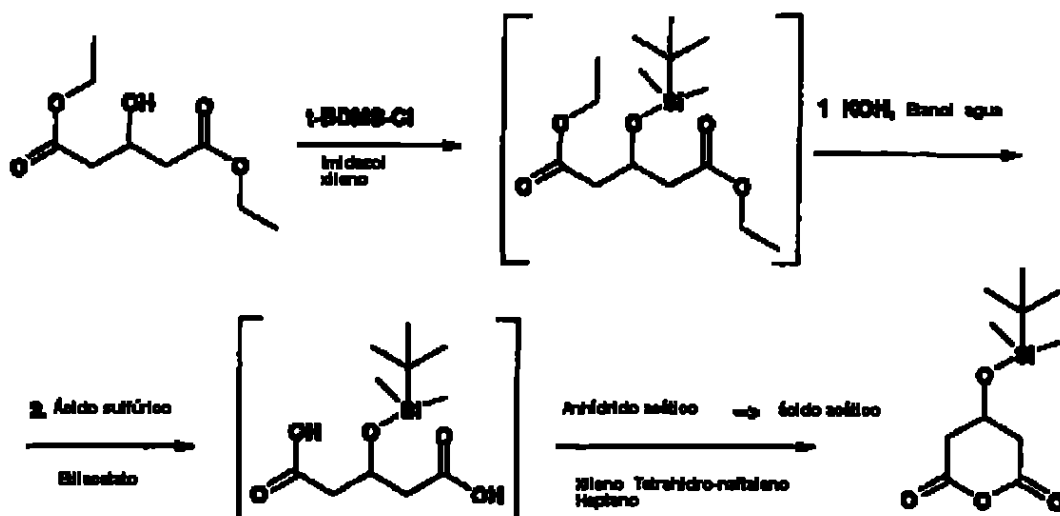
Elaboración de Materia Prima

Compuesto (1)



5 El anhídrido 3 (tert Butildimetilsililoxy) glutárico puede adquirirse de Aldrich

El anhídrido 3 (tert Butildimetilsililoxy) glutárico puede prepararse como sigue



10 Un matraz de fondo redondo de 4 cuellos equipado con un agitador mecánico termómetro digital entrada salida de nitrógeno y un condensador se carga con éster de dietilo de ácido 3 hidroxiglutarico

(107.5 g 0.5 moles) imidazol (44.2 g 0.6 moles) y xileno (200 mL). La mezcla resultante se calienta a 70-80 °C y t-butildimetilclorsilano (84.1 g 0.55 moles) disueltos en xileno (100 mL) se agregan gota a gota durante 30-40 minutos. La agitación se prolonga así por 3 a 6 horas a 70-80 °C.

5 Después de eso, la emulsión se enfría a temperatura ambiente y se agrega agua (200 mL). La fase acuosa inferior se remueve y la fase orgánica restante se lava nuevamente con agua (100 mL). Después, el etanol (95% 200 mL) y una solución de hidróxido de potasio (119.8 g un 49.2% 1.05 moles) se agregan a la fase orgánica. La agitación se mantiene por

10 aproximadamente 10-20 horas a 15-25 °C. Después, el agua (1200 mL) y acetato de etilo (300 mL) se agregan a la mezcla. La emulsión resultante se enfría a 0-15 °C y se agrega ácido sulfúrico (aproximadamente 230 mL 20% de solución en agua) cuidadosamente a 0-15 °C para terminar con un valor de pH de 3.0-3.5 (la acidificación tendrá que hacerse sin interrupción

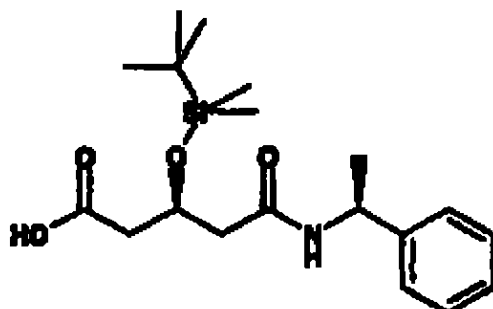
15 ya que la sal de mono potasio intermedia es muy frágil y puede descomponerse). La emulsión se calienta así a 15-20 °C y la capa acuosa inferior se remueve. La fase orgánica restante se lava con agua (200 mL). Se agregan tetrahidronaftaleno (100 mL) y agua (200 mL). Después de una corta agitación, la fase acuosa se remueve nuevamente y la fase

20 orgánica restante se concentra al vacío a $\frac{1}{2}$ (200-60 mbaria) a 60-70 °C. Después, el anhídrido acético (103.5 g 1.0 mol) se agrega durante 20-40 minutos a 55-56 °C y la solución se agita por 2-4 horas. La solución se concentra nuevamente bajo vacío (envuelta 80 °C 100-20 mbaria). Después se agrega heptano (600 mL) lentamente por 30-40 °C para dejar

25 que el producto se cristalice. La mezcla se enfría a 15 °C se agita por

aproximadamente 1 hora y los cristales se colectan se lavan con heptano (100 mL) y se secan bajo vacío (60 C 10 20 mbaria) La arena rosa como cristales M p 58 68 C (parcial) después 80 82 C se utilizan como la misma para la siguiente etapa

5 **Compuesto (2)**



El ácido (3S,1S)-3-[(tert Butildimetilsilil)oxi]-5-[(1 fenil etil)amino]-5-oxopentanoico puede prepararse de acuerdo a un procedimiento según se describe en Donald S Karanewsky Mary F
10 Malley y Jack Z Gougoutas J Org Chem 1991 56 3744 3747 el método correspondiente se incorpora con la misma en la presente solicitud para referencia

El procedimiento de Karanewsky *et al* puede mejorarse para lograr diastereoselectividades más altas y producciones más altas del
15 diastereómero deseado mediante el reemplazo de trietil amina con una base más obstaculizada especialmente N etil diisopropil amina Dicho reemplazo da como resultado mejores proporciones y producciones del diastereómero deseado en comparación al no deseado Cuando se reemplaza una trietil amina con (S) () 1 fenetilamina como una base el
20 diastereómero deseado se obtiene en producción más alta que la descrita

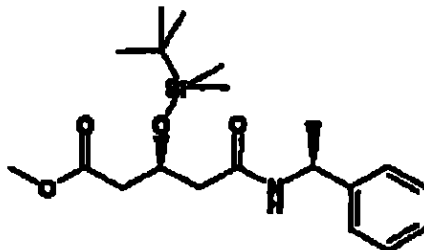
por karanewsky *et al* así también Esto significa que al menos 2 moles de (S) () 1 fenetilamina se utilizan un mol como sustrato y al menos un mol como base Las mejores proporciones y producciones del diastereómero deseado se logran si un segundo molequivalente de (S) () 1 fenetilamina se utiliza como una base en lugar de la amina terciaria El ácido (3S 1 S) 3 [(tert butildimetilsilil)oxi] 5 [(1 fenil etil)amino] 5 oxopentanoico preparado por estos procedimientos tiene usualmente >98% de y >98% ee

Un método mejorado se describe abajo

Un matraz de fondo redondo de 4 cuellos equipado con un agitador mecánico termómetro digital entrada salida de nitrógeno y un condensador se carga con el anhídrido (compuesto 1) (30 g 0.123 mol) y éter t butilmetilo (210 mL) y heptano (120 mL) La solución clara se enfría a -78 C haciendo una mezcla (S) () 1 fenetilamina (31.3 g 0.258 mol 99.6% ee) en heptano (120 mL) se agrega lentamente durante 60-90 minutos a -78/-75 C La solución viscosa clara se agita por aproximadamente 2 horas La temperatura se eleva así después a -20/-25 C Se agrega agua (100 mL) seguida por ácido fosfórico (aproximadamente 100 ml de 20% de solución en agua) de tal manera para mantener la temperatura entre 30-35 C y para terminar con un valor de pH de 2.5-3.5 La mezcla se trae así a reflujo (envuelta 70 C) y se agita por aproximadamente 30 minutos Después se enfría a 0-5 C y se filtra para recuperar los cristales blancos que se lavan con una mezcla de heptano/agua 1:1 (80 mL) seguido por etanol diluido (20% en agua 100 mL) Los cristales obtenidos se secan bajo vacío (50-60 C 10-20 mbaria) M p 170-172 C

El ácido (3S 1 S) 3 [(tert butildimetilsilil)oxi] 5 [(1 fenil etil)amino] 5 oxopentanoico preparado por este procedimiento tiene usualmente >98% de y >98% ee

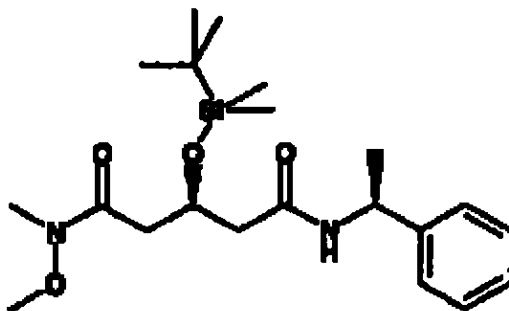
Compuesto (3)



5

El éster metilo de ácido (3S 1 S) 3 [(tert butildimetilsilil)oxi] 5 [(1 fenil etil)amino] 5 oxopentanoico puede prepararse de acuerdo al procedimiento de Karanewsky *et al*/ anteriormente citado

Compuesto (4)



10

La amida metoxi metil amida ((S) 1 fenil etil)amida de ácido (S) 3 (tert butil dimetil silaniloxi) pentanodioico puede prepararse como sigue

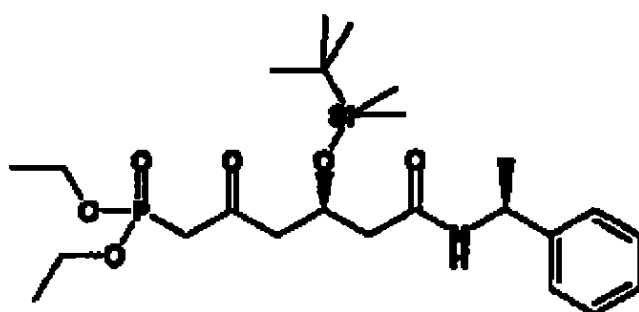
Un matraz de fondo redondo de 4 cuellos equipado con un agitador mecánico termómetro digital entrada salida de nitrógeno y un condensador se carga con el ácido (compuesto 2) (10 g 27.36 mmol) y

diclorometano (200 mL) Se agrega N metil morfolina (6.03 mL 54.71 mmol) bajo agitación a temperatura ambiente para obtener una solución clara La mezcla de reacción se enfría a 20 °C Se agrega isobutil cloroformato (3.76 mL ca 95% p/p pureza 27.36 mmol) a la mezcla de
 5 reacción a 15 a 20 °C La mezcla se agita por 15 min a -15 a 20 °C y se trata con hidroclicloruro N O dimetil hidroxilamina (2.695 g 27.36 mmol) La agitación se continua por 1 h y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente La mezcla de reacción se agita por 1h a temperatura ambiente y se trata con agua (200 ml) para obtener una
 10 solución bifásica Las capas se separan y la capa de agua se extrae con diclorometano (2 x 200 mL) La capa orgánica se lava con agua salada (200 mL) se seca sobre MgSO₄ anhidro y el solvente se evapora bajo presión reducida para obtener metoxi metil amida ((S) 1 fenil etil)amida de ácido (S) 3 (tert butil dimetil silaniloxi) pentanodioico El producto crudo
 15 se recristaliza de hexanos para obtener metoxi metil amida ((S) 1 fenil etil)amida de ácido (S) 3 (tert butil dimetil silaniloxi) pentanodioico M p 69.6-70.1 °C $[\alpha]_D^{25} = 27$ (CHCl₃, c=1) MS (ES+ m/z) 431 ([M+Na] 100%) IR (KBr) absorciones fuertes a 3304 1666 1630 1541 y 831 cm⁻¹

Ejemplo 1

20

a)



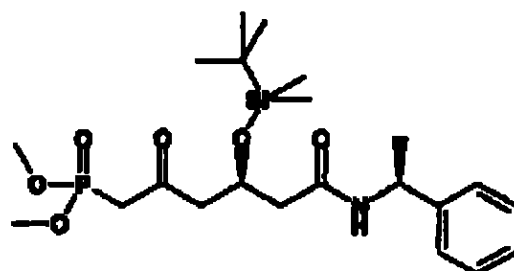
El éster de dietilo de ácido [(R) 4 (tert butil dimetil silaniloxi) 2 oxo 5 ((S) 1 fenil etilcarbamoil) pentil] fosfónico puede prepararse como sigue

Un matraz de fondo redondo de 4 cuellos equipado con un
5 agitador mecánico termómetro digital entrada salida de nitrógeno y un
condensador se carga con éster de dietilo de ácido metanfosfónico (4.65 g
30.59 mmol) y tetrahidrofurano (11 mL). La solución se enfría a 78 °C y se
agrega butyllitio (15.3 mL de un 1.6 M de solución en hexano 24.47 mmol).
Después de la agitación por 60 min adicionales a 78 °C una solución de
10 metoxi metil amida ((S) 1 fenil etil)amida de ácido (S) 3 (tert butil dimetil
silaniloxi) pentanodioico en tetrahidrofurano (10 mL) se agrega a la mezcla
de reacción mientras que se mantiene la temperatura a 78 °C. La
agitación se continúa por 1 h a esta temperatura y la reacción se enfría
rápidamente mediante adición lenta de una solución de ácido acético (1.84
15 g) en tetrahidrofurano (125 mL) a 78 °C. La mezcla de reacción se deja
así calentar a temperatura ambiente y se vierte en acetato de etilo (125
mL) y agua salada (125 mL). La mezcla bifásica se agita por 10 min y la
capa orgánica se separa. La capa de agua se extrae con acetato de etilo.
Se combinan las capas orgánicas se lavan con agua se secan sobre
20 sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evapora al vacío para obtener
el éster de dietilo de ácido [(R) 4 (tert butil dimetil silaniloxi) 2 oxo 5 ((S)
1 fenil etilcarbamoil) pentil] fosfónico como un aceite viscoso. El producto
crudo se purifica por cromatografía de columna con acetato de
etilo/hexano (1:1) como eluyente para obtener éster de dietilo de ácido
25 [(R) 4 (tert butil dimetil silaniloxi) 2 oxo 5 ((S) 1 fenil etilcarbamoil)

pentil] fosfónico como un aceite altamente viscoso $[\alpha]_D^{20} = 40.2$ (CHCl_3 , $c=1$) MS (ES+ m/z) 522 ($[M+Na]$ 100%) IR(Película) absorciones fuertes a 3297 2930 1717 1652 1542 1254 1026 837 cm^{-1}

Alternativamente el éster de dietilo de ácido [(R) 4 (tert butil dimetil silanilo) 2 oxo 5((S) 1 fenil etilcarbamoyl) pentil] fosfónico también puede prepararse utilizando el éster metilo de ácido (3S 1 S) 3 [(tert butildimetilsilil)oxi] 5 [(1 fenil etil)amino] 5 oxopentanoico como materia prima en lugar de metoxi metil amida ((S) 1 fenil etil)amida de ácido (S) 3 (tert butil dimetil silanilo) pentanodioico aplicando el método anteriormente descrito

b)



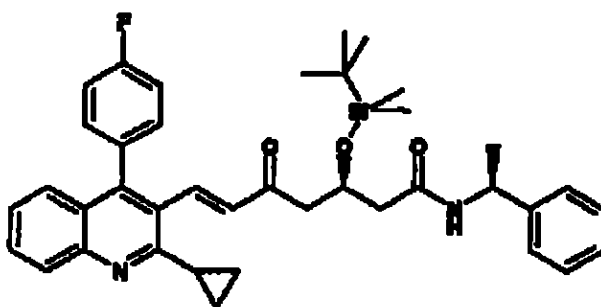
El éster de dimetilo de ácido [(R) 4 (tert butil dimetil silanilo) 2 oxo 5 ((S) 1 fenil etilcarbamoyl) pentil] fosfónico puede prepararse como sigue

El éster de dimetilo de ácido [(R) 4 (tert butil dimetil silanilo) 2 oxo 5 ((S) 1 fenil etilcarbamoyl) pentil] fosfónico se prepara al aplicar el procedimiento según se describe para el éster de dietilo de ácido [(R) 4 (tert butil dimetil silanilo) 2 oxo 5 ((S) 1 fenil etilcarbamoyl) pentil] fosfónico

El éster de dimetilo de ácido [(R) 4 (tert butil dimetil

silaniloxi) 2 oxo 5 ((S) 1 fenil etilcarbamoil) pentil] fosfónico se obtiene como un aceite altamente viscoso el cual se solidifica en almacenamiento en el refrigerador $[\alpha]_D^{20} = 37.7$ (CHCl_3 , $c=1$) MS (ES+ m/z) 494 ($[M+Na]$ 100%) IR(Pellicula) absorciones fuertes a 3299 2955 2929 2855 1717 1651 1542 1256 1035 838 779 701 cm^{-1}

c)



La ((S) 1 fenil etil) amida de ácido (E) (R) 3 (tert Butil dimetil silaniloxi) 7 [2 ciclopropil 4 (4 fluoro fenil) quinolin 3 il] 5 oxo hept 6 enoico puede prepararse como sigue

El éster de dietilo de ácido [(R) 4 (tert butil dimetil silaniloxi) 2 oxo 5 ((S) 1 fenil etilcarbamoil) pentil] fosfónico (3g 6 mmol) se coloca en un matraz de fondo redondo de 4 cuellos equipado con un agitador mecánico termómetro digital entrada salida de nitrógeno y un condensador El isopropanol (12 mL) se agrega para obtener una solución El carbonato de calcio (1.96 g 6 mmol) se agrega seguido por la adición del 2 ciclopropil 4 (4 fluoro fenil) quinolin 3 il] 3 carbaldehído (1.75 g 6 mmol) La mezcla de reacción se diluye con isopropanol (6 ml) y se agita durante la noche a temperatura ambiente Después la reacción se enfría rápidamente por adición de una solución de ácido cítrico acuoso (60 mL) y la mezcla acuosa se extrae dos veces con tert butil metiléter (2 x 120 mL)

Las capas orgánicas se combinan se lavan con agua (120 mL) se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evapora bajo presión reducida para obtener el producto crudo como una espuma amarillo castaño. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (7/3) como eluyente para obtener

5 ((S)-1-fenil-etil)-amida de ácido (E)-3-(tert-butildimetilsilanilo)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-5-oxohept-6-enoico como una espuma sólida amarillo ligero. $[\alpha]_D^{20} = 28.8$ (CHCl₃, c=1). MS (ES+ m/z) 659 ([M+Na] 100%). IR (Película) absorciones fuertes a 1647, 1605,

10 1540, 1513, 1253, 1223, 1094, 1066, 837, 778, 763, 6999 cm⁻¹.

Alternativamente ((S)-1-fenil-etil)-amida de ácido (E)-3-(tert-butildimetilsilanilo)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-5-oxohept-6-enoico puede prepararse de éster de dimetilo de ácido [(R)-4-(tert-butildimetilsilanilo)-2-oxo-5-((S)-1-feniletilcarbamoil)pentil] fosfónico por ejemplo al utilizar el siguiente procedimiento.

15

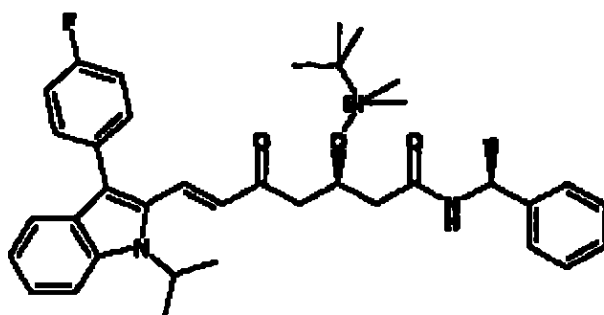
El éster de dimetilo de ácido [(R)-4-(tert-butildimetilsilanilo)-2-oxo-5-((S)-1-feniletilcarbamoil)pentil] fosfónico (424.9 g, 910 mmol) se coloca en un matraz de fondo redondo de 4 cuellos equipado con un agitador mecánico, termómetro digital, entrada/salida de nitrógeno

20 y un condensador. El etanol (950 mL) se agrega para obtener una solución. La solución se enfría a 0-4 °C en un baño frío. Se agrega carbonato de potasio finamente en polvo (119.8 g, 858.1 mmol) seguido por la adición del 2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-3-carbaldehído (250 g, 858.1 mmol). La mezcla de reacción se diluye con

25 etanol (950 mL) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de

agitarse por 30 min a temperatura ambiente la mezcla de reacción se calentó a 40 45 C y se agitó a esta temperatura por 48 horas La reacción se enfrió así rápidamente al verterse sobre un 5% de solución de ácido cítrico acuoso (1800 mL) La mezcla de reacción se transfiere en un embudo de separación y se extrae con t butil metiléter (3500 mL) Las capas se separan y la capa orgánica se lava con agua (3500 mL) y agua salada (3500 mL) Las capas de agua se extraen nuevamente con t butil metiléter (5500 mL) y las capas orgánicas se combinan La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio (70 g) y el solvente se evapora al vacío para obtener un producto crudo como miel café el cual puede purificarse por cromatografía de columna según se describe anteriormente para obtener ((S) 1 fenil etil) amida de ácido (E) (R) 3 (tert butil dimetil silanilo) 7 [2 ciclopropil 4 (4 fluoro fenil) quinolin 3 il] 5 oxo hept 6 enoico Alternativamente el producto crudo puede utilizarse para la siguiente etapa sin mayor purificación

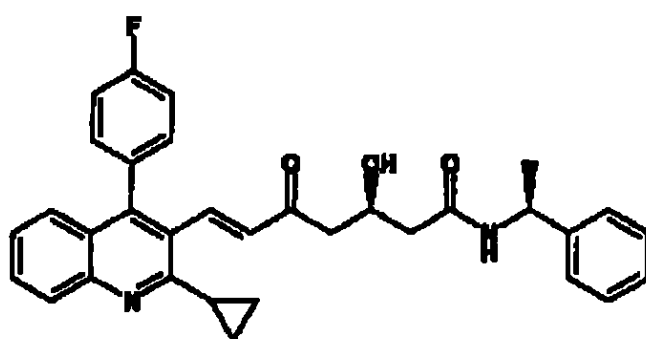
d)



((S) 1 fenil etil) amida de ácido (E) (R) 3 (tert butil dimetil silanilo) 7 [3 (4 fluoro fenil) 1 isopropil 1H indol 2 il] 5 oxo hept 6 enoico puede prepararse de 3 (4 Fluoro fenil) 1 isopropil 1H indol 2 carbaldehído y éster de dimetilo de ácido [(R) 4 (tert butil dimetil

silaniloxi) 2 oxo 5 ((S) 1 fenil etilcarbamoil) pentil] fosfónico de acuerdo al procedimiento anteriormente descrito Después de la cromatografía sobre gel de sílice con n hexanos/acetato de etilo (7 3) como eluyente ((S) 1 fenil etil) amida de ácido (E) (R) 3 (tert butil dimetil silaniloxi) 7 [3 (4 fluoro fenil) 1 isopropil 1H indol 2 il] 5 oxo hept 6 enoico se obtiene como una espuma amarilla $R_f = 0.65$ (TLC sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 9 1 como eluyente) $[\alpha]_D^{25} = 40.1$ (MeOH c=1) MS (ES+ m/z) 649 (100% M+Na) IR(KBr) señales características en 3309 (amplio) 3062 2954 2929 2884 2855 1652 1591 1540 1496 1453 1371 1339 1251 1222 1156 1138 1093 1015 970 837 778 743 699 565 cm^{-1} Microanálisis calculado (encontrado) para $\text{C}_{38}\text{H}_{47}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Si}$ 72.81 (72.69)%C 7.56 (7.73)%H 4.47 (4.61)%N 3.03 (2.99)%F 4.48 (4.36)%Si

e)



15 ((S) 1 fenil etil) amida de ácido (E) (R) 7 [2 ciclopropil 4 (4 fluoro fenil) quinolin 3 il] 3 hidroxil 5 oxo hept 6 enoico puede prepararse como sigue

((S) 1 fenil etil) amida de ácido (E) (R) 3 (tert butil dimetil silaniloxi) 7 [2 ciclopropil 4 (4 fluoro fenil) quinolin 3 il] 5 oxo hept 6 enoico (2.05 g 3.14 mmol) se coloca en un matraz de fondo redondo de 4

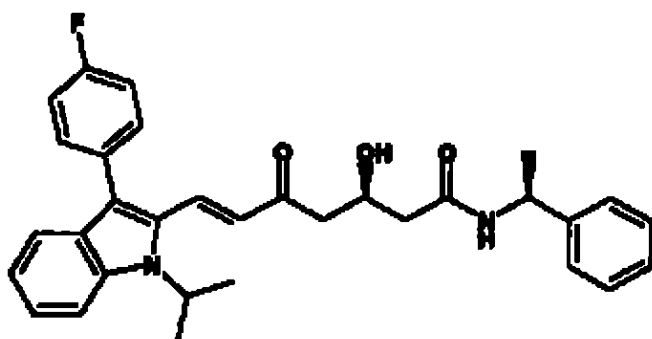
cuellos equipado con un agitador mecánico termómetro digital entrada salida de nitrógeno y un condensador El acetonitrilo (30 mL) se agrega y la mezcla se agita para obtener una solución Una solución pre formada de ácido fosfórico (10 mL de 1M d solución en agua) se agrega y la mezcla
 5 de reacción se calienta a 45 C La agitación se continua por 29h a esta temperatura Después la mezcla de reacción se vierte sobre solución de NaHCO₃ saturado acuoso (65 mL) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (2 x 70 mL) Las capas orgánicas se lavan con agua salada se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evapora bajo presión
 10 reducida para obtener una espuma sólida El producto crudo se utiliza sin mayor purificación para la siguiente etapa

Una muestra analítica del producto crudo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente y por consecuencia se cristaliza de tert butil metiléter/hexano
 15 para obtener ((S) 1 fenil etil) amida de (E) (R) 7 [2 ciclopropil 4 (4 fluoro fenil) quinolin 3 il] 3 hidroxil 5 oxo hept 6 enoico M p 150 151 C $[\alpha]_D^{20}$ = 26.9 (MeOH c=1) MS (ES+ m/z) 545 ([M+Na]) 523 (MH 100%) IR (KBr) absorciones fuertes a 3344 1693 1631 1603 1549 1513 1488 1409 1344 1219 1055 1030 768 679 cm⁻¹ Microanálisis calculado
 20 (encontrado) para C₃₃H₃₁FN₂O₃ 75.84 (75.74)%C 5.98 (6.13)%H 5.36 (5.39)%N 3.64 (3.63)%F

Alternativamente ((S) 1 fenil etil) amida de (E) (R) 7 [2 ciclopropil 4 (4 fluoro fenil) quinolin 3 il] 3 hidroxil 5 oxo hept 6 enoico puede prepararse utilizando ácido hidroclicórico para la desprotección de
 25 acuerdo al siguiente procedimiento

((S) 1 fenil etil) amida de (E) (R) 3 (tert butil dimetil
 silanilo) 7 [2 ciclopropil 4 (4 fluoro fenil) quinolin 3 il] 5 oxo hept 6
 enoico crudo (655.1 g) del ejemplo c) se coloca en un matraz de fondo
 redondo de 4 cuellos equipado con un agitador mecánico termómetro
 5 digital entrada salida de nitrógeno y un condensador El etanol (2400 mL)
 se agrega para obtener una solución La solución se enfría a 0.4 °C y el
 ácido hidroclicórico (2M de solución acuosa 657.1 g 1276 mmol) se agrega
 gota a gota a esta temperatura La mezcla de reacción se calienta a 25 °C
 y se agita a esta temperatura por adicional de 4 horas para completarse la
 10 desprotección La mezcla de reacción se vierte así sobre una solución
 acuosa de bicarbonato de sodio (7400 mL de un 2% de solución) y se
 extrae con acetato de etilo (5000 mL) La capa orgánica se lava con agua
 salada (1800 mL) las capas de agua se combinan y se extraen con acetato
 de etilo (2000 mL) Las capas orgánicas se combinan se secan sobre
 15 sulfato de magnesio y el solvente se evapora al vacío para obtener 561.2
 de un producto crudo como miel café El producto crudo se disuelve en
 tolueno (860 mL) y n hexano (1075 mL) se agrega La mezcla se calienta
 a 60 °C por 2 horas y a 50 °C por 1 hora Se agrega n Hexano (1075 mL) a
 50 °C y la suspensión se deja enfriar a temperatura ambiente La agitación
 20 se continúa durante la noche a temperatura ambiente y por adicional de 3
 horas a 0 °C El producto sólido se aísla por filtración la torta de filtro se
 lava con n hexano frío (502 mL) y se seca al vacío para obtener ((S) 1
 fenil etil) amida de ácido (E) (R) 7 [2 ciclopropil 4 (4 fluoro fenil) quinolin
 3 il] 3 hidroxil 5 oxo hept 6 enoico como un polvo amarillo

f)



((S)-1-phenil etil) amida de ácido (E)-7-[[3-(4-fluoro fenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3-hidroxi-5-oxo-hept-6-enoico] puede prepararse de

5 ((S)-1-phenil etil) amida de ácido (E)-7-[[3-(tert-butildimetilsilaniloxi)-7-[[3-(4-fluoro fenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-5-oxo-hept-6-enoico] por

desprotección con HCl en etanol de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para la preparación de ((S)-1-phenil etil) amida de ácido (E)-

(R)-7-[[2-ciclopropil-4-(4-fluoro fenil)quinolin-3-il]-3-hidroxi-5-oxo-hept-6-

10 enoico. La cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/n-

hexanos (9/1) como eluyente logra ((S)-1-phenil etil) amida de ácido (E)-7-[[3-(4-fluoro fenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3-hidroxi-5-oxo-hept-6-

enoico como una espuma amarilla. $R_f = 0.30$ (TLC sobre gel de sílice con

acetato de etilo/hexanos 9/1 como eluyente). $[\alpha]_D^{20} = +35.5$ (CH₃OH, c=1).

15 MS (ES⁺, m/z): 535 ([M+Na]⁺, 100%). IR (KBr): 3307 (amplio), 3061, 2973,

2932, 1645, 1590, 1539, 1495, 1452, 1421, 1371, 1339, 1273, 1221, 1155,

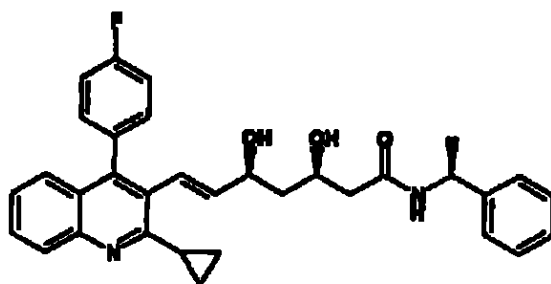
1138, 1105, 1095, 1048, 1016, 973, 910, 839, 815, 744, 719, 700 cm⁻¹.

Microanálisis calculado (encontrado) para C₃₂H₃₃FN₂O₃: 74.98 (74.20)%C,

6.49 (6.49)%H, 5.46 (5.49)%N, 3.71 (3.58)%F.

20

g)



((S)-1-phenylethyl) amida de ácido (E) (3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico puede prepararse como sigue

5 Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos seco equipado con una barra de agitación termómetro digital y entrada salida de argón se carga con tetrahidrofurano seco (7.5 mL) y se enfría a -78 °C. El borohidruro de sodio (172.5 mg, 4.58 mmol) se agrega bajo una corriente de argón seguida por la adición de dietil metoxiborano (0.694 g de un 50% de solución en tetrahidrofurano, 3.47 mmol) a -78 °C. La mezcla se agita por 5 min a esta temperatura. Después una solución de ((S)-1-phenylethyl) amida de ácido (E) (R)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-3-hidroxi-5-oxohept-6-enoico (1.84 g, 3.54 mmol) en tetrahidrofurano seco (1.8 mL) y metanol seco (2.2 mL) se agrega lentamente durante ca. 30 min a -78 °C y la agitación se continúa por otra 1 h a esta temperatura. Para trabajo la mezcla de reacción se vierte sobre una solución de bicarbonato de sodio (0.383 g) en agua (12 mL) y se agrega acetato de isopropilo (30 mL). La solución bifásica se agita por 30 min a temperatura ambiente hasta que cesa la evolución de gas. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con agua salada (2x30 mL). El solvente se evapora al vacío para obtener un sólido amarillo seco. El sólido se disuelve en

10

15

20

acetato de isopropilo (15 mL) y la solución se calienta a 45 50 C. El hidrógeno peróxido (0 994 g de un 35% de solución acuosa 10 23 mmol) se agrega lentamente a 45 50 C y la agitación se continúa por adicional de 2 h. La reacción se enfría rápidamente por adición de agua salada (15 mL) a 45 50 C. La mezcla bifásica se agita por 20 min a 45 50 C y las capas se separan. La capa orgánica se trata con una solución acuosa de Na_2SO_3 (0 658 g en 15 mL de agua) a 45 50 C la mezcla se agita por 5 min y las capas se separan. Finalmente la capa orgánica se lava con solución de NaCl media saturada acuosa (15 mL) se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se evapora al vacío para obtener el producto crudo como una espuma sólida amarillenta.

La purificación del producto crudo mediante cromatografía de columna en gel de sílice con acetato de etilo/hexano (9 1) como eluyente da ((S) 1 fenil etil) amida de ácido (E) (3R 5S) 7 [2 ciclopropil 4 (4 fluoro fenil)quinolin 3 il] 3 5 dihidroxil hept 6 enoico que puede cristalizarse de tert butil metiléter como sigue ((S) 1 fenil etil) amida de ácido (E) (3R 5S) 7 [2 ciclopropil 4 (4 fluoro fenil) quinolin 3 il] 3 5 dihidroxil hept 6 enoico (1 197 g) se disuelve en tert butil metiléter (10 mL) y fracción de hexano (4 mL) se agrega gota a gota bajo agitación. La solución clara se trata con una suspensión de una pequeña parte de cristales de semilla y la agitación se continua por un adicional de una hora a temperatura ambiente. La suspensión formada se enfría a 0 5 C y se agita por 2 h a esta temperatura. El producto se aísla por filtración se lava con fracción de hexano frío (5 mL) y se seca al vacío a 40 C para obtener ((S) 1 fenil etil) amida de ácido (E) (3R 5S) 7 [2 ciclopropil 4 (4 fluoro fenil)quinolin

3 il] 3 5 dihidroxí hept 6 enoico ^1H NMR y el microanálisis indicó la presencia de un ca 1 1 de forma de solvato de los cristales con tert butil metiléter M p rango de fusión 57 76 C $[\alpha]_D^{20} = 27.0$ (CHCl_3 , $c=1$) MS (ES+ m/z) 547 ($[\text{M}+\text{Na}]$) 525 (MH 100%) IR (KBr) absorciones fuertes a 3479 3296 2977 1642 1557 1513 1490 1215 1116 1068 763 698 cm^{-1} Microanálisis calculado (encontrado) para $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_3 + \text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}$ 74.48 (74.47)%C 7.40 (7.30)%H 4.57 (4.64)%N 3.10 (3.13)%F

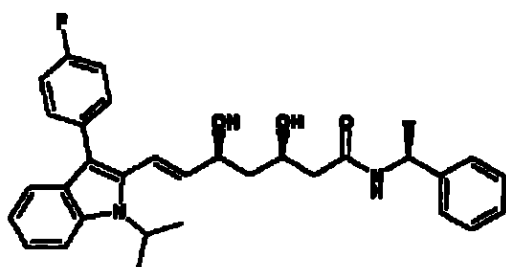
Alternativamente ((S) 1 fenil etil) amida de ácido (E) (R) 7 [2 ciclopropil 4 (4 fluoro fenil) quinolin 3 il] 3 hidroxí 5 oxo hept 6 enoico precipitada de tolueno puede convertirse en ((S) 1 fenil etil) amida de ácido (E) (3R 5S) 7 [2 ciclopropil 4 (4 fluoro fenil)quinolin 3 il] 3 5 dihidroxí hept 6 enoico también por el siguiente procedimiento

El sodio borohidruro (30.26 g) se coloca en un matraz de fondo redondo de 4 cuellos seco equipado con un agitador mecánico termómetro digital entrada salida de nitrógeno y un condensador El tetrahidrofurano seco (1877 mL) se agrega y la suspensión se enfría a 78 C Una solución de dietil metoxiborano (54.85 g 548.4 mmol) en tetrahidrofurano (54.85 g) se agrega durante 15 min a 78 C y la mezcla de reacción se agita por un adicional de 5 min a esta temperatura Una solución de ((S) 1 fenil etil) amida de ácido (E) (R) 7 [2 ciclopropil 4 (4 fluoro fenil) quinolin 3 il] 3 hidroxí 5 oxo hept 6 enoico (290.7 g 556 mmol) en tetrahidrofurano seco (488 mL) y metanol (581 mL) se agrega lentamente durante 2.5 horas a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura de reacción a 78 C Después de agitar por adicional de una hora a 78 C la mezcla de reacción se vierte sobre una solución fría de

bicarbonato de sodio (92.15 g) en agua (4610 mL). El acetato de isopropilo (7348 mL) se agrega y la mezcla bifásica se agita hasta que se forman dos fases claras. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con acetato de isopropilo (2 x 3150 mL). Las capas orgánicas se combinan, se lavan con agua salada (2 x 3150 mL) y el solvente se evapora al vacío para obtener un sólido como una espuma amarilla. El sólido se disuelve en acetato de isopropilo (630 mL) y la solución se calienta a 50 °C. El peróxido de hidrógeno (174.02 g de un 35% de solución acuosa correspondiente a 60.907 de peróxido de hidrógeno 1790 mmol) se agrega durante un periodo de tiempo de 45 min a 50 °C y la mezcla de reacción se agita por un adicional de hora a esta temperatura. La reacción se enfría rápidamente por adición de agua salada (3980 mL) a 45-50 °C y se diluye con acetato de isopropilo (2390 mL). La mezcla bifásica se agita por 30 min a 45-50 °C y las capas se separan. La capa orgánica se trata con una solución acuosa de Na_2SO_3 (118 g en 2850 mL de agua) a 45-50 °C. La mezcla se agita por 5 min y las capas se separan. Finalmente, la capa orgánica se lava con solución de NaCl media saturada acuosa (2x2390 mL), se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se evapora al vacío para obtener el producto crudo (349 g) como una espuma sólida amarilla. El producto crudo se disolvió en éter t-butil metilo (708 mL) y la solución se enfrió a 0 °C. Después de la agitación por 30 min a 0 °C, la suspensión formada se calienta a 30 °C y se agita por 15 min a esta temperatura. La suspensión se deja enfriar a 25 °C y se agita durante la noche a esta temperatura. La temperatura se deja enfriar a 25 °C y se agita durante la noche a esta temperatura. Finalmente, la suspensión se

agita por 2 horas a 0 C y por 3 horas a 20 C. El producto se aísla por filtración, se lava con n heptano (2x75 mL) y se seca al vacío a 40 C para obtener ((S)-1-fenil-etil)-amida de ácido (E)-(3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico como un solvato con éter de t-butil metilo. Rango de fusión 58-69 C. De acuerdo a HPLC, los cristales comprenden 99.895 del *syn* (3R,5S) producto deseado y 0.11% del anti (3R,5R) epímero.

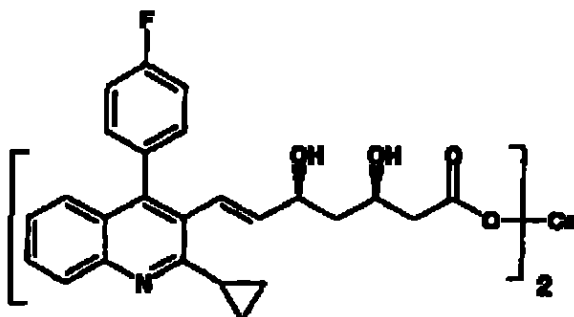
h)



10 ((S)-1-fenil-etil)-amida de ácido (E)-(3R,5S)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enolico puede prepararse de ((S)-1-fenil-etil)-amida de ácido (E)-(R)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3-hidroxi-5-oxo-hept-6-enico de acuerdo a los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de ((S)-1-fenil-etil)-amida de ácido (E)-(3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enico. La cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexanos (9/1) como eluyente logra ((S)-1-fenil-etil)-amida de ácido (E)-(3R,5S)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enico como una espuma amarilla ligera. $R_f = 0.175$ (TLC sobre gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 9/1 como eluyente). $[\alpha]_D^{20} = 16.7$ (CH₃OH, c=1). MS (ES⁺, m/z) 537 ([M+Na], 100%). IR (KBr) 3310

(amplio) 3049 2974 2934 2875 1644 1604 1545 1501 1457 1420
1371 1346 1219 1155 1104 1065 1045 1018 970 944 837 814 742
718 700 565

i)



5

La sal cálcica de ácido (E) (3R 5S) 7 [2 ciclopropil 4 (4 fluoro
fenil) quinolin 3 il] 3 5 dihidroxil hept 6 enoico puede prepararse como
sigue

((S) 1 fenil etil) amida de ácido (E) (3R 5S) 7 [2 ciclopropil 4
10 (4 fluoro fenil)quinolin 3 il] 3 5 dihidroxil hept 6 enoico (0 50 g 0 95 mmol)
se disuelve en etanol (12 5 mL) Agua (12 5 mL) e hidróxido de sodio (5
mL de 1M de solución 5 mmol) se agregan y la mezcla se calienta a ca
80 C en un baño de aceite La agitación se continúa por 18 h a ca 80 C
El solvente se destila bajo presión reducida y el residuo se disuelve en
15 agua (50 mL) La solución de agua se extrae dos veces con éter tert butil
metilo (2 x 50 mL) La capa acuosa se concentra al vacío a un volumen
final de ca 25 mL Se agrega agua (25 mL) seguido por la adición de
cloruro de calcio (0 049 g 0 044 mmol) bajo agitación a 30 35 C La
precipitación ocurre La suspensión se deja enfriar a temperatura
20 ambiente La suspensión se agita por 2 h a temperatura ambiente y por

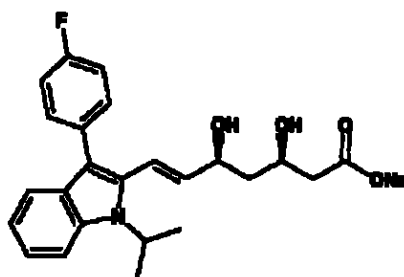
adicional de 2 h a 15 C. El precipitado se aísla por filtración y la torta de filtro se lava con agua (5 mL). El producto se seca al vacío para obtener la sal cálcica de pitavastatina como un polvo blanco. El componente de ácido de la sal es idéntico con el componente de ácido de una muestra
5 auténtica de sal cálcica de ácido (E) (3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico (correspondiente a la sal cálcica de pitavastatina) en IR y HPLC.

Alternativamente, el ácido (E) (3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico y su sal cálcica
10 respectivamente puede prepararse como sigue:

((S)-1-feniletil)amida de ácido (E) (3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico (4.0 g, 6.53 mmol) se disuelve en etanol (40 mL). Agua (40 mL) y polvo de hidróxido de sodio (2.64 g, 66 mmol) se agregan y la mezcla se calienta a 50-55 C por 26 h
15 hasta que un control en proceso (HPLC) indicó la conversión completa. El ácido hidroc্লórico (59 mL de 1M de solución, 59 mmol) se agrega lentamente durante un período de tiempo de 15 minutos. El solvente se destila bajo presión reducida y el residuo se disuelve en agua (80 mL). La solución de agua se extrae con éster tert-butil metilo (3x80 mL) y la fase
20 orgánica se remueve. La fase de agua se evapora bajo presión reducida y el residuo se vuelve a disolver en agua (176 mL). El ácido hidroc্লórico (6.53 mL de 1M de solución, 6.53 mmol) se agrega para precipitar el ácido seguido por la adición de acetato de etilo (176 mL). La mezcla se agita por 15 min y las capas se separan. La capa orgánica se lava con agua
25 (90 mL). Se agrega carbón vegetal (0.5 g) a la capa orgánica y la mezcla

se agita a 30-35 °C por varias horas. La ayuda de filtro (Cellflock 10 g) se agrega y la agitación se continúa por adicional de 30 min. El carbón vegetal se remueve por filtración sobre una ayuda de filtro para obtener una solución clara y el solvente se evapora a 30-35 °C bajo presión reducida para obtener ácido (E) (3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico como un sólido blanco. Para la formación de la sal cálcica, el ácido (2.55 g, 6.05 mmol) se suspende en agua (40.5 mL) e hidróxido de sodio (0.260 g, 6.5 mmol) se agrega para obtener una solución clara de la sal de sodio correspondiente. Una solución de cloruro de calcio (0.399 g, 3.49 mmol) se forma inmediatamente además de cloruro de calcio. La suspensión se agita por 4 horas a 20-25 °C por 2 horas a 15-17 °C. El producto se aísla por filtración; la torta de filtro se lava con agua fría y se seca al vacío 20-25 °C para obtener sal cálcica de ácido (E) (3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico como un polvo cristalino blanco comprendiendo 10.6% (p/p) de agua. $[\alpha]_D^{20} = +22.92$ (1.1 acetónitril/agua, c=1). El análisis de rayos X reveló que la presencia de la modificación de cristal A. La proporción del enantiómero que tiene la configuración (3S,5R) fue abajo del límite de detección de 0.05% de acuerdo a la electroforesis de columna. El producto tuvo más de 99.7% de área de pureza de acuerdo a HPLC y comprendió 0.09% de área de los epímeros correspondientes (suma tanto de epímeros (3S,5S) como (3R,5R) los cuales no se separaron en HPLC). La lactona correspondiente podría no detectarse en un límite de detección de 0.05% de área.

j)



La sal sódica de ácido (E) (3R 5S) 7 [3 4 (4 fluoro fenil) 1 isopropil 1H indol 2 il] 3 5 dihidroxil hept 6 enoico puede prepararse de ((S) 1 fenil etil) amida de ácido (E) (3R 5S) 7 [3 (4 fluoro fenil) 1 isopropil 1H indol 2 il] 3 5 dihidroxil hept 6 enoico mediante hidrólisis con hidróxido de sodio de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para la preparación de ácido (E) (3R 5S) 7 [2 (ciclopropil 4 (4 fluoro fenil) quinolin 3 il] 3 5 dihidroxil hept 6 enoico Después de completarse la hidrólisis el hidroxido de sodio en exceso se neutraliza por adición de ácido hidrocórico y el solvente se evapora bajo presión reducida Como una variante de trabajo el residuo se disuelve en agua a 60 70 C y la solución se deja enfriar a temperatura ambiente La cristalización ocurre La suspensión formada se enfría a 5 C se agita por varias horas a esta temperatura para completar la cristalización y el producto se aísla por filtración La sal sódica de ácido (E) (3R 5S) 7 [3 (4 fluoro fenil) 1 isopropil 1H indol 2 il] 3 5 dihidroxil hept 6 enoico se obtiene como beige para producto cristalino amarillo

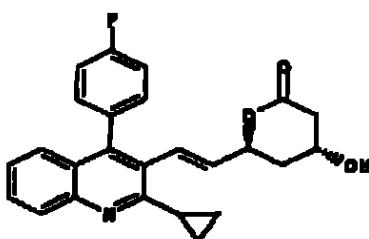
El producto cristalino puede disolverse en agua y liofilizarse para obtener un liofilisato el cual es soluble en solventes orgánicos por ejemplo diclorometano $[\alpha]_D = 20$ (c=0.8 en diclorometano) El

componente de ácido de la sal es idéntica al componente de ácido de Fluvastatin® en HPLC no quiral. Los espectros IR y MS del producto confirmaron la estructura propuesta y fueron de acuerdo con datos publicados para sal sódica de ácido (E) (3R,5S)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico (ver Tepmkin *et al* Tetrahedron 1997 53 10659-10670).

Alternativamente, la sal sódica de ácido (E) (3R,5S)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico (ver Tepmkin *et al* Tetrahedron 1997 53 10659-10670) puede prepararse como sigue:

10

k)



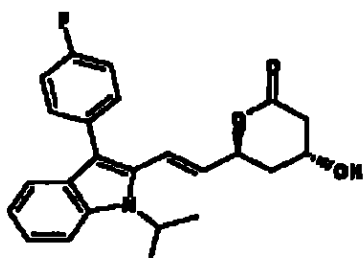
(4R,6S)-6-((E)-2-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-vinil)-4-hidroxi tetrahidro piran 2 ona puede prepararse como sigue

((S)-1-fenil-etil)-amida de ácido (E) (3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)quinolin-3-il]-3,5-dihidroxihept-6-enoico (0.2 g, 0.381 mmol) se coloca en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos y se agrega acetonitrilo (10 mL). La solución se trata con ácido orto fosfórico (0.113 g, 1.14 mmol) y se calienta a 65-70 °C. La mezcla de reacción se agita por 18 h a 65-70 °C. Para trabajo, la mezcla se diluye con tert-butil metiléter (30 mL) y la solución de producto se lava tres veces con agua (3 x 30 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evapora al vacío para obtener 135.2 mg de producto crudo como una

espuma sólida incolora. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice con fracción de acetato de etilo/hexano (7/3) como eluyente. MS(ES+ m/z) 404 (MH+ 100%). IR (KBr) absorciones fuertes a 3410, 1736, 1709, 1513, 1490, 1216, 1159, 1062, 1038, 970, 766

5 cm⁻¹. ¹H NMR confirmó la estructura propuesta.

l)

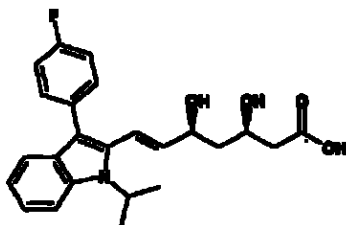


(4R,6S)-6-((E)-2-((3-(4-fluorophenyl)-1-isopropyl-1H-indol-2-yl)

vinil)-4-hidroxi tetrahidro piran-2-ona puede prepararse de ácido (E)

10 (3R,5S)-7-((3-(4-fluorophenyl)-1-isopropyl-1H-indol-2-yl)-3,5-dihidroxi hept-6-enoico o sus derivados de acuerdo a procedimientos conocidos ver por ejemplo f.g. Kathawala Patente WIPO WO 84/02131 (1984).

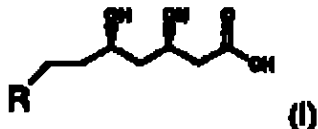
m)



15 El ácido (E)-7-((3-(4-fluorophenyl)-1-isopropyl-1H-indol-2-yl)-3,5-dihidroxi hept-6-enoico puede prepararse de la sal sódica correspondiente [cf. (j)] por neutralización de ácido por ejemplo con HCl y la extracción con acetato de etilo que puede evaporarse bajo vacío.

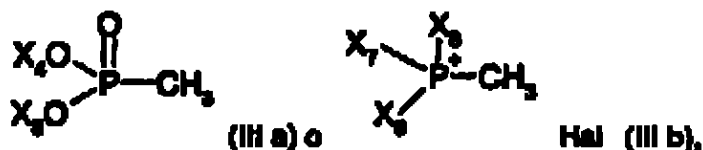
REIVINDICACIONES

1 Un proceso para la elaboración de una forma enantioméricamente pura o una forma racémica de un compuesto de la fórmula



o una sal especialmente una sal farmacéuticamente aceptable con una base del mismo o una lactona del mismo en donde el elemento — representa CH_2CH_2 o $\text{CH}=\text{CH}$ y R representa un residuo cíclico comprendiendo

(a) reaccionar los compuestos (IIIa) o (IIIb)

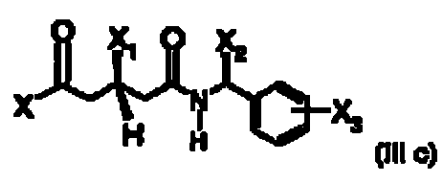


en donde X_4 y X_8 independientemente de otro representa alquilo C_1 C_7 o fenil C_1 C_7 alquilo

X_6 X_7 y X_8 independientemente de otro representa fenilo que se sustituye o no se sustituye por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1 C_7 hidroxil alcoxil C_1 C_7 alcanoil oxil C_2 C_8 halógeno nitró ciano y CF_3 y Hal representa un anión de haluro

con un alcano metalizado para formar el iluro y después reaccionar el intermedio de iluro resultante con un compuesto de la

fórmula



en donde

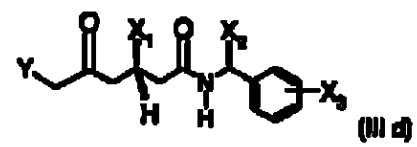
X representa hidroxi esterificado hidroxi esterificado o amino mono o di sustituido

5 X₁ es hidroxi protegido

X₂ representa alquilo C₁ C₇ y

X₃ representa hidrógeno o uno o más sustituyentes por ejemplo seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁ C₇ alcanoil oxi C₂ C₈ halógeno nitro ciano y CF₃

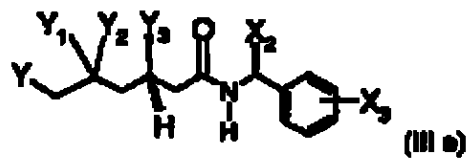
10 (b) ~~o opcionalmente~~ si se desea convertir un compuesto resultante de la fórmula (III d)



en donde X₁ X₂ y X₃ tienen los significados segun se definen anteriormente y Y representa un grupo de la fórmula (X₄O)(X₅O)P(=O) o

15 (X₆)(X₇)(X₈)P Hal y X₄ X₅ X₆ X₇ X₈ y Hal tienen los significados segun se definen anteriormente

en un compuesto de la fórmula (III e)



en donde X₂ X₃ y Y tienen el mismo significado segun se

define anteriormente y en donde

Y_1 representa hidroxil o hidroxil protegido y Y_2 es hidrógeno y Y_3 es hidroxil o hidroxil protegido y Y_1 y Y_3 formando una configuración syn diol o en donde Y_1 y Y_3 juntos representan $-O Alk O$ y Alk siendo alquilideno $C_1 C_7$ y Y_2 es hidrógeno y Y_1 y Y_3 formando una configuración syn diol

5

~~(c) se reacciona~~ un compuesto de la fórmula (III e)

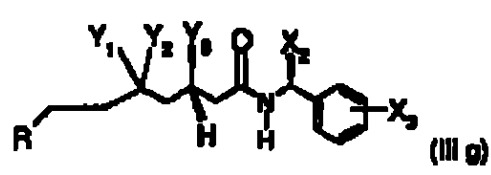
en donde X_2 X_3 y Y tienen el mismo significado según se define anteriormente y en donde

10

Y_1 representa hidroxil o hidroxil protegido y Y_2 es hidrógeno y Y_3 es hidroxil o hidroxil protegido y Y_1 y Y_3 formando una configuración syn diol o en donde Y_1 y Y_3 juntos representan $-O Alk O$ y Alk siendo alquilideno $C_1 C_7$ y Y_2 es hidrógeno y Y_1 y Y_3 formando una configuración syn diol o en donde

15

Y_1 y Y_2 juntos representan el grupo oxo y Y_3 representa el hidroxil protegido (correspondiente a los compuestos de la fórmula (II d) con un aldehído de la fórmula (III f) $R CH=O$ que da como resultado un compuesto de la fórmula (III g)



20

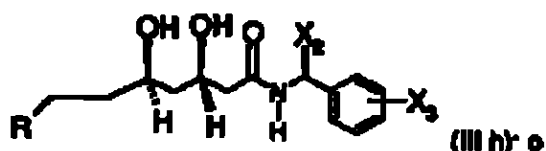
en donde R X_2 X_3 Y_1 Y_2 y Y_3 y el elemento --- tienen los mismos significados según se definen anteriormente

si se desea el reducir los compuestos correspondientes de la

fórmula (III g) en donde el elemento — es CH=CH para dar como resultado un compuesto en donde dicho elemento es CH₂ CH₂ y

(d) si un compuesto de la fórmula (III g) se obtiene en donde uno de Y₁ y Y₃ es hidroxí protegido y el otro es hidroxí y o tanto Y₁ como Y₃ es hidroxí protegido y en cada caso Y₂ es hidrógeno y Y₁ y Y₃ se encuentran formando la configuración syn o

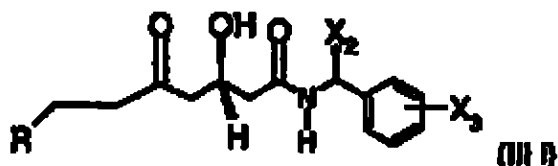
Y₁ y Y₃ juntos representan —O Alk O y Alk siendo alquilideno C₁ C₇ y Y₁ y Y₃ se encuentran formando la configuración syn y Y₂ es hidrógeno o al remover el (los) grupo (s) de protección hidroxí a un compuesto de la fórmula



si se desea el reducir los compuestos correspondientes de la

fórmula (III h) en donde el elemento — es CH=CH para dar como resultado un compuesto en donde dicho elemento es CH₂ CH₂

(e) si un compuesto de la fórmula (III g) se obtiene en donde Y₁ y Y₂ juntos forman el grupo oxo=O y Y₃ es hidroxí protegido (X₁) convirtiendo dicho compuesto de la fórmula (III g) a un compuesto de la fórmula (III i)



al remover el grupo de protección hidroxí

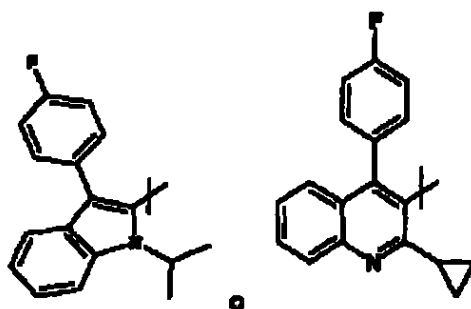
en donde R, X₂, X₃ y el elemento --- tienen los significados según se definen anteriormente y la reducción subsecuente de dicho compuesto de la fórmula (III i) a un compuesto de la fórmula (III h)

(f) hidrolizar un compuesto de la fórmula (III h) a un
5 compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo y

(g) aislar un compuesto resultante de la fórmula (I) o una sal del mismo

y si se desea convertir un ácido libre resultante de la fórmula (I) en una sal del mismo o en una lactona de la fórmula (Ia) o (Ib)
10 respectivamente o convertir una lactona resultante de una fórmula (Ia) o (Ib) en un ácido de la fórmula (I) o una sal de la misma

2 Un proceso según la reivindicación 1 para la elaboración de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en donde el elemento --- representa ---CH=CH--- y R representa el residuo cíclico de la
15 fórmula



3 Un proceso según la reivindicación 1 o 2 caracterizado porque un compuesto seleccionado del grupo que consiste de un compuesto de las fórmulas (III c) (III d) (III e) (III g) (III h) y (III i) se

utiliza en donde en cuyo caso X_2 es metilo y X_3 es hidrógeno

4 Un proceso según la reivindicación 1 o 2 caracterizado porque un compuesto de la fórmula (III c) se utiliza en donde X es N C₁ C₇alquil N C₁ C₇alcoxi amino

5 5 Un proceso según la reivindicación 1 o 2 caracterizado porque un compuesto seleccionado del grupo que consiste de un compuesto de las fórmulas (III c) y (III d) se utiliza en donde X_1 es tert butil dimetil sililoxi y del grupo que consiste de un compuesto de las fórmulas (III e) (III g) y (III h) se utiliza en donde Y_3 es tert butil dimetil
10 sililoxi

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

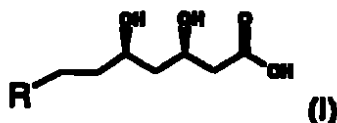
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 August 2003 (07.08.2003) ✓

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/064392 A1

- (51) International Patent Classification⁷ C07D 215/14, 405/06, 209/18 C07B 53/00 (74) Agent: GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).
- (21) International Application Number PCT/EP03/00954 ✓
- (22) International Filing Date 30 January 2003 (30.01.2003) ✓
- (25) Filing Language English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/353 787 ✓ 31 January 2002 (31.01.2002) US ✓
- (71) Applicant (for all designated States except AT US) NO-VARTIS AG [CH/CH] Lichstrasse 35 CH-4056 Basel (CH).
- (71) Applicant (for AT only) NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT] Brunner Strasse 59 A 1230 Vienna (AT).
- (72) Inventors and
- (73) Inventors/Applicants (for US only) ACEMOGLU Murat [CH/CH] Grellingerstrasse 53 CH-4057 Basel (CH) RISS, Bernhard [FR/FR] Rue du Dr Mangeney 44 F-68330 Huningue (FR).
- (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
- (84) Designated States (regional) Burman 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).
- Published.
- with international search report
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF HMG-COA REDUCTASE INHIBITORS



(57) Abstract: The invention relates to a process for the manufacture of a compound of formula (I) or a salt, especially a pharmaceutically acceptable salt with a base thereof or a lactone thereof wherein the element (II) represents $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ and R represents a cyclic residue.

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Attn Gros Florent
Patent & Trademark Department
4002 Basel
SWITZERLAND

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

21 Juli 2003

(PCT Rule 44.1)

APPL M/D F/L PS Copy

Date of mailing
(day/month/year) 21/07/2003

Applicant's or agent's file reference

4-32342A

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No

PCT/EP 03/00954

International filing date

(day/month/year) 30/01/2003

Applicant

NOVARTIS AG

1 ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled if he so wishes to amend the claims of the International Application (see Rule 46)

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20 Switzerland
Facsimile No (41-22) 740 14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2 ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith

3 ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made

4 Further action(s) The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication a notice of withdrawal of the international application or of the priority claim must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office P B 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chantal Meyer

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule" and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 26 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit, but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/they accompany the amendments?

Letter (Section 295(b)).

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below under Statement under Article 19(1)).

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English. If the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 31]
"Claims 1 to 28, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers, claims 30, 33 and 36 unchanged, new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged, claims 7 to 13 cancelled, new claims 15, 16 and 17 added, or
"Claims 7 to 13 cancelled, new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]
"Claims 1, 10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14, claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17, new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)".

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations relevant to a given claim contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequences if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a) first sentence).

Consequences with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32342A	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/ 00954	International filing date (day/month/year) 30/01/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 31/01/2002
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 5 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:

PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF HMG-COA REDUCTASE INHIBITORS

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 03/00954

73

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D215/14 C07D405/06 C07D209/18 C07B53/00

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 C07B

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 BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication - where appropriate - of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 049 577 A (R K VARMA ET AL) 17 September 1991 (1991-09-17) column 7 line 23 - column 8 line 56 examples 1-L - 1-R 2	1 3 5
A	P D THEISEN ET AL J ORG CHEM vol 53 no 10 1988 pages 2374-2378 XP002218099 page 2377 preparation compound 12 page 2378 preparation compound 15	1 4 5
A	EP 0 340 007 A (E R SQUIBB & SONS INC) 2 November 1989 (1989-11-02) the whole document	1 5
A	US 5 034 399 A (W HÜBSCH ET AL) 23 July 1991 (1991-07-23) column 16 line 19 - column 17 line 55 -/-	1 3

☒ 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.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 2003

Date of mailing of the international search report

21/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31 70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Van Amsterdam L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/00954

74

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 354 772 A (F G KATHAWALA) 11 October 1994 (1994-10-11) column 34 lines 19-61 examples 5-9	1-3
A	US 5 856 336 A (Y FUJIKAWA ET AL) 5 January 1999 (1999-01-05) cited in the application columns 5-8 table 11 compound I-520	1 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/00954

75

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5049577	A	17-09-1991	NONE		
EP 340007	A	02-11-1989	US	4804770 A	14-02-1989
			EP	0340007 A2	02-11-1989
			JP	1316391 A	21-12-1989
US 5034399	A	23-07-1991	DE	3911064 A1	11-10-1990
			AT	99310 T	15-01-1994
			AU	622010 B2	26-03-1992
			AU	5254290 A	11-10-1990
			CA	2013783 A1	06-10-1990
			DE	59003994 D1	10-02-1994
			DK	391185 T3	11-04-1994
			EP	0391185 A1	10-10-1990
			ES	2062145 T3	16-12-1994
			HU	53904 A2	28-12-1990
			JP	2290876 A	30-11-1990
			PT	93662 A	20-11-1990
			ZA	9002627 A	30-01-1991
US 5354772	A	11-10-1994	US	4739073 A	19-04-1988
			AT	31718 T	15-01-1988
			AU	570021 B2	03-03-1988
			AU	2261283 A	18-06-1984
			CA	1210405 A1	26-08-1986
			CY	1579 A	20-12-1991
			DE	3375137 D1	11-02-1988
			DK	97890 A B	19-04-1990
			DK	359284 A	20-07-1984
			WO	8402131 A1	07-06-1984
			EP	0114027 A1	25-07-1984
			ES	8506622 A1	16-11-1985
			FI	842615 A B	28-06-1984
			GR	79042 A1	02-10-1984
			HK	11191 A	13-02-1991
			HU	35642 A2	29-07-1985
			IE	56262 B1	05-06-1991
			IL	70286 A	31-08-1987
			JP	1752942 C	23-04-1993
			JP	3047167 A	28-02-1991
			JP	4040343 B	02-07-1992
			JP	2046031 B	12-10-1990
			JP	60500015 T	10-01-1985
			KR	9009006 B1	17-12-1990
			LU	88670 A9	29-04-1996
			NZ	206338 A	31-08-1987
			PH	23486 A	16-08-1989
			PT	77694 A B	01-12-1983
			ZA	8308718 A	28-08-1985
US 5856336	A	05-01-1999	US	5872130 A	16-02-1999
			US	5854259 A	29-12-1998
			AT	114645 T	15-12-1994
			CA	1336714 C	15-08-1995
			DE	3852243 D1	12-01-1995
			DE	3852243 T2	14-06-1995
			EP	0304063 A2	22-02-1989
			ES	2067460 T3	01-04-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/00954

76

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5856336	A	GR 3015186 T3	31-05-1995
		HU 9500280 A3	28-09-1995
		JP 1279866 A	10-11-1989
		JP 2569746 B2	08-01-1997
		KR 9600852 B1	13-01-1996
		US 5011930 A	30-04-1991
		US 5102888 A	07-04-1992
		US 5185328 A	09-02-1993

PCT 1A1C1D1

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 4-32342A	
International application No. PCT/EP 03/00954	International filing date (day/month/year) 30 January 2003 (30 01 03)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 31 January 2002 (31 01 02)	
Title of invention PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF HMG-COA REDUCTASE INHIBITORS	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name, for legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) 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
Name and address: (Family name followed by given name, for 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 legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ACEMOGLU Murat Grellingerstrasse 53 4052 Basel CH	
State (that is, country) of nationality CH	State (that is, country) of residence: CH
☒ 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 legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

RISS Bernhard
Rue du Dr Mangeney 44
68330 Huningue
FR

State (that is, country) of nationality
FR

State (that is, country) of residence
FR

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

Sheet No. 4.

International application No.
PCT/EP 03/00954

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): |

Telex to EPO, Munich dated 26.07.03, re: detailed preliminary examination

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 38671 + 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:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 03/00954	For International Preliminary Examining Authority use only								
Applicant's or agent's file reference 4-32342A	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									
<table style="width: 100%;"> <tr> <td>☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)</td> <td>☐ cash</td> </tr> <tr> <td>☐ cheque</td> <td>☐ revenue stamps</td> </tr> <tr> <td>☐ postal money order</td> <td>☐ coupons</td> </tr> <tr> <td>☐ bank draft</td> <td>☐ other (specify)</td> </tr> </table>		☒ 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 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 <i>(This mode of payment may not be available at all IPEAs)</i>									
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.	IPEA/ EP								
☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> 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: <i>E. Ruchelman</i>								



Europaisches Patentamt
D 80298 Munchen

TELEFAX

From +41 61 322 75 32
To 004989 2399 4465

Total pages 1

July 25 2003

Your Ref

Our Ref
DH

International Application PCT/EP03/00954 Our Case 4-32342A

(Request for a detailed preliminary examination)

Ladies and Gentlemen

Based on the Notice of the President of the EPO dated Nov 2 2001 concerning rationalisation of the international preliminary examination procedure at the EPO we herewith request under Rule 66.3 PCT a detailed preliminary examination (second written opinion) of the above-identified application according to Section II point 7 of the Notice of the President

Yours very truly
In the name of Novartis AG

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'D. Hillebrand'.

Dirk Hillebrand
European Patent Attorney
Professional Representative for the Applicant
GA No. 36671

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property

- 9. Okt 2003

C

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

APPL M/D F/L PS Copy

PCT

2H 84

83

To

Grubb Philip
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
SUISSE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71 1)

Date of mailing
(day/month/year)

06 10 2003

Applicant's or agent's file reference
4-32342A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No
PCT/EP03/00954

International filing date (day/month/year)
30 01 2003

Priority date (day/month/year)
31 01 2002

Applicant
NOVARTIS AG et al

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes if any established on the international application
- 2 A copy of the report and its annexes if any is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices
- 3 Where required by any of the elected Offices the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices
- 4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5) which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether in that State the claimed invention is patentable or not (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

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 4465

Authorized Officer

Ambrosia J R
Tel +49 89 2399-8012



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4-32342A		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA10)	
International application No PCT/EP03/00854		International filing date (day/month/year) 30 01 2003	Priority date (day/month/year) 31 01.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D215/14			
Applicant NOVARTIS AG et al			
1 This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of 5 sheets including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES i.e. sheets of the description claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70 16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT) These annexes consist of a total of sheets			
3. This report 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			
Date of submission of the demand 26 07.2003		Date of completion of this report 06 10 2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 0 Tx. 523858 epmu d Fax. +49 89 2399 4465		Authorized Officer Stix Malaun E Telephone No. +49 89 2399-8057 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No **PCT/EP03/00954**

I Basis of the report

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 report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*)

Description Pages

1-42 as originally filed

Claims Numbers

1-5 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 report 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))

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6 Additional observations if necessary

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty Inventive step or Industrial applicability citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1-5
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-5
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-5
	No	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

V REASONED STATEMENT

1 PRIOR ART

The documents cited in the International Search Report

- D1 US-A 5 049 577 (R K VARMA ET AL) 17 September 1991 (1991 09 17)
- D2 P D THEISEN ET AL J ORG CHEM vol 53 no 10 1988 pages 2374-2378 XP002218099
- D3 EP A-0 340 007 (E R SQUIBB & SONS INC) 2 November 1989 (1989-11 02)
- D4 US A 5 034 399 (W HUBSCH ET AL) 23 July 1991 (1991-07 23)
- D5 US A-5 354 772 (F G KATHAWALA) 11 October 1994 (1994-10-11)
- D6 US-A 5 856 336 (Y FUJIKAWA ET AL) 5 January 1999 (1999-01 05) cited in the application

have been considered for the examination procedure

2 NOVELTY

The claimed subject matter is considered to be novel (Article 33(2) PCT)
The essential procedural difference between the claimed compounds and those of D1 D6 lies in the fact that a chiral phosphonate derivative containing an amid group is used in the Wittig-Wadsworth Emmons reaction

3 INVENTIVE STEP

The Claims appear to fulfil the requirements of Article 33(3) PCT
The problem of the present application may be seen in the provision of an enantioselective process for the preparation of polyhydroxy derivatives being economically attractive e g by using less reaction steps (see description p 5 third paragraph)

The closest state of the art for the present application is represented by D1

D1 discloses a similar process for the preparation of HMG-CoA Reductase inhibitors falling under present formula (I). Similar to present claim 1 the compounds of D1 are prepared by using a chiral phosphonate derivative as the reagent for the Wittig-Wadsworth Emmons reaction. Said phosphonate differs in the fact that it contains an ester instead of an amid functionality. In other words the presently claimed subject matter is simplified by omitting the transformation from the amid to the ester.

This simplification is neither from D1 alone nor from the combination with D2, D6 derivable. Therefore the application involves an inventive step.

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property

25. April 2003 C

PCT F/L 1/5 Copy

From the RECEIVING OFFICE

To:

GROS Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
SUISSE

NOTIFICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION NUMBER AND OF THE
INTERNATIONAL FILING DATE

PCT/EP 03/00954

(PCT Rule 20 5(c))

Date of mailing
(day/month/year)

22.04.2003

Applicant's or agent's file reference

4-32342A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No

PCT/EP 03/00954

International filing date (day/month/year)

30/01/2003

Priority date (day/month/year)

31/01/2002

Applicant

NOVARTIS AG

Title of the invention

- 1 The applicant is hereby notified that the international application has been accorded the international application number and the international filing date indicated above
- 2 The applicant is further notified that the record copy of the international application was transmitted to the International Bureau on the above date of mailing

3

☐

Other

The International Bureau monitors the transmittal of the record copy by the receiving Office and will notify the applicant (with Form PCT/IB/301) of its receipt. Should the record copy not have been received by the expiration of 14 months from the priority date the International Bureau will notify the applicant (Rule 22 1(c)).

Name and mailing address of the Receiving Office



European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31 70) 340-2040
Fax: (+31 70) 340-3016

Authorized officer

Coen van Arstel

PCT

REQUEST

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

For receiving Office use only	
International Application No. (3 0 0 1 0 3)	PCT/EP 0 3 / 0 0 9 5 4
International Filing Date 3 0 JAN 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) 4-32342A	

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 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 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: (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.) ACEMOGLU Murat Grellingerstrasse 53 4052 Basel CH	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.) RISS Bernhard Rue du Dr Mangeney 44 68330 Huningue FR	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 FR	State (that is, country) of residence FR
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 ~~SI Slovenia~~ ~~HU Hungary~~
- ☐ 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:

☒ VQ 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(1) 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
- Continuation of Box No. II
Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of AT (Austria) and US (USA)
- (1) 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;
- Continuation of Box No. III
Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only
- (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.

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) 31 January 2002 (31 01 02)	60/353787	US		
item (2)				
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 references 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) 6 description (excluding sequence listing part) 42 claims 4 abstract 1 drawings 0 Sub-total number of sheets 53 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 53 (b) sequence listing part of description filed in computer readable form (i) ☐ only (under Section 801(a)(i)) (u) ☐ 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 1 2 ☒ original separate power of attorney 1 3 ☐ original general power of attorney 4 ☒ copy of general power of attorney reference number if any AV 38671 + 48171 2 5 ☐ statement explaining lack of signature 6 ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s) (1) 1 7 ☐ 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)	Number of items
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 <i>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).</i>		
In the name of the applicants The representative  GROS Florent AV 38671 + 48171 28.01 2003		

For receiving Office use only	
1 Date of actual receipt of the purported international application 30 JAN 2003 (30.01.03)	2 Drawings ☐ received ☐ not received.
3 Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application.	6 ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid
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 /	
For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau.	

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADIADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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

PROTOCOLO 17398

Fecha 03/09/2004

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Numero 17398
Fecha 16/04/1997
Confendo NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC)

Pais CH SUIZA
Ciudad 3 BASILEA
Represent S Sustituir S Desistir S
No Radicacion 04 77715 Clase 0 Seev 0 Seac 0

- 1 5376 ESCOBAR URIBE JIMENA
- 2 267 ESCOBAR URIBE IGNACIO

2020
Bogotá D C

Doctora
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderada
NOVARTIS AG

Oficio N° 63446

ASUNTO	Radicación N	04-77715
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/00954
	Fecha inicio fase nacional	31/08/2004
	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 Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio se le comunica que

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la 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.

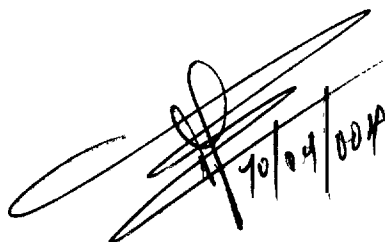
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 11 de octubre de 2004

202047

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 3, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 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

 90/04/004