



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

0486711

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Procedimiento para la fabricación
de derivados de ácido Mevalónico
inhibidores de B-Hidroxil-P-Metilglutaril-CoA
Enzima-A-Reductasa.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 309/30.

71. SOLICITANTE Novartis AG.

DOMICILIO Basilea, Suiza.

74. APODERADO Linares Escobar Ur.be.

22. BOGOTÁ, D. C., Septiembre 3, 2004.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **NOVARTIS AG**Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4056
Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

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

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/01738Fecha Febrero 20, 2003Publicación Internacional No. WO 03/070717 A1Fecha Agosto 28, 2003

6 TÍTULO (54)

PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE DERIVADOS DE
ACIDO MEVALONICO INHIBIDORES DE B-HIDROXI-B-
METILGLUTARILO-CO-ENZIMA-A REDUCTASA.

7 Clasificación Internacional (51)

C07D 309/30A61K31/365

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

REINO UNIDO

(32) Fecha

Febrero 21, 2002

(31) Número de Solicitud

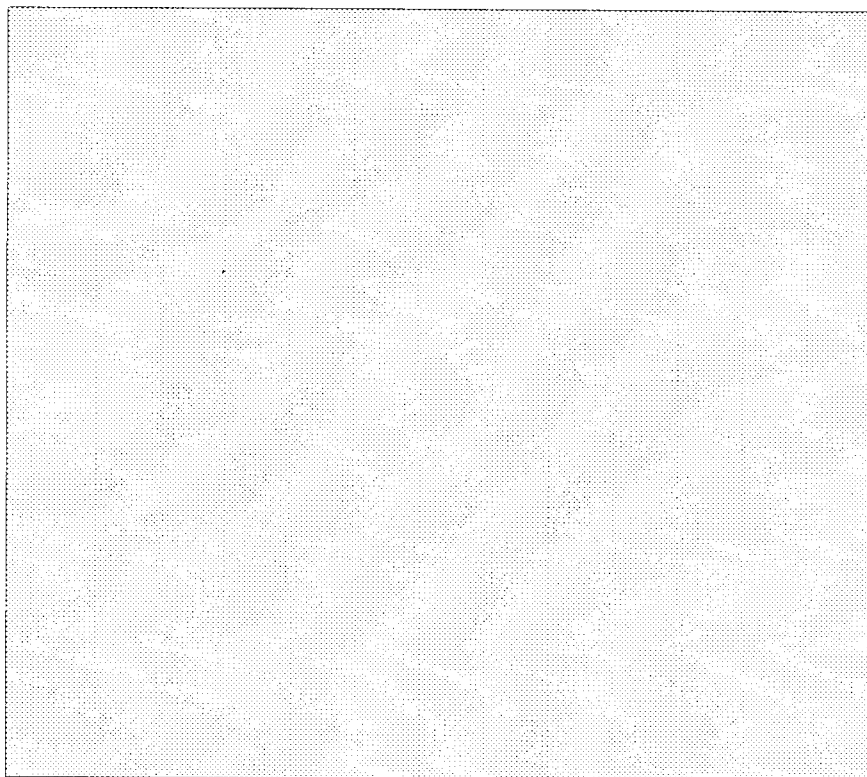
0204129.1

9

Comprobante de pago No. 04 - 65.053Fecha Agosto 18, 2004

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

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

As. 2704/PCT

27 04

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radication : 84826711 00000000 Folios: 94
Fecha (AMB): 2004-09-03 14:23:17
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 55,053
FECHA : AGOSTO 18 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCORBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23207647	18/08/2004	8,032,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.
	TOTAL :	422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS**INVENTORES****1.)****SEDELMEIER, Gottfried****(Erlenweg 11, 79227 Schallstadt, Alemania);****2.)****MATHES, Christian****(Zellerstrasse 14, 77654 Offenburg, Alemania).**

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada " **PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE DERIVADOS DE ACIDO MEVALONICO INHIBIDORES DE β -HIDROXI- β -METILGLUTARILCO-ENZIMA-A REDUCTASA** ".

Clase: C07D 309/30


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

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

7EX703
de
ESPAÑOL.

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a **NOVARTIS AG**, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

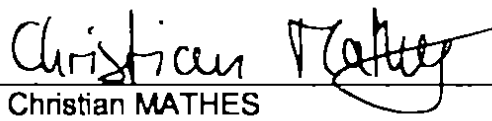
The undersigned, as inventor (s) of

Process for the manufacture of HMG-COA reductase inhibitory mevalonic acid derivatives

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to **NOVARTIS AG**, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

June 30, 2004


Gottfried SEDELMEIER
domiciled at
Erlenweg 11, 79227 Schallstadt, Germany


Christian MATHES
domiciled at
Zellerstrasse 14, 77654 Offenburg, Germany

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Gottfried Sedelmeyer**, German citizen, residing in Schallstadt, Germany; and **Mr. Christian Mathes**, German citizen, residing in Offenburg, Germany.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 7th (seventh) day of July 2004 (twothousandandfour).



M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr.: 637 / 2004

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Dr. M. Staehelin*

3. in his/her function as *Notar*

4. and certified by the seal of the *Basel-Stadt*

Certified

5. in Basel (Bâle)

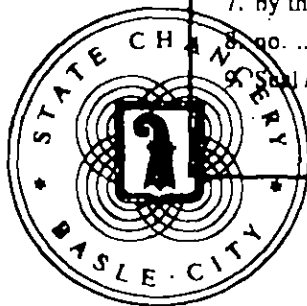
6. on *07. Juli 2004*

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *7929/1003*

9. Seal / stamp:

10. Signature: *B*



TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS
TRADUCTOR: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Nota del Traductor: El documento de cesión que he tenido a la vista, concluye de la siguiente forma:

(Firmado) Gottfried SEDELMEIER

Domiciliado en

Erlenweg 11, 79227 Schallstadt, Alemania

(Firmado) Christian MATHES

Domiciliado en

Zellerstrasse 14, 77654 Offenburg, Alemania

Página posterior del documento:

Testificación:

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente documento la autenticidad de las firmas del Sr. Gottfried Sedelmeier, ciudadano alemán, residente en Shallstadt, Alemania y del Sr. Christian Mathes, ciudadano Alemán, residente en Offenburg, Alemania.

La autenticidad de las firmas fue establecida por confrontación.

Basilea, día 7 (siete) de Julio de 2004 (dos mil cuatro).

(Firmado) Dr. M. Staehelin – Notario

Sello: "Dr. Matthias Staehelin – Notario – Basilea"

Protocolo legal No. 637/2004


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 276 - 1992, Ministerio

AUTENTICACIÓN OFICIAL
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por Dr. M. Stachelin

3. Actuando en calidad de: Notario Público

4. Lleva el sello/ estampilla de (...)

Certificado

5. En Basilea

6. El día siete de Julio de 2004

7. Por Chancillería Estatal del Canton de Basilea

8. Bajo el número 7020/11199

9. Sello/ estampilla Chancillería Estatal – Ciudad de Basilea

10. Firma Ruedi Eggs

Certifico que la presente es una traducción fidedigna de un documento original que he tenido a la vista. Código 2881 – Novartis - 08/30/2004


Notario Oficial
JORGE A. SIERRA REYES
Licencia 27/01/1993 Ministerio

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
San en Simon
60654

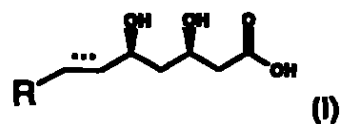
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SEP -1 A 10:41
Rees
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

RESUMEN

La invención se refiere a un procedimiento para la fabricación 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 (a) representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$, y R representa un radical cíclico.



10 (a)

15

PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DE
ACIDO MEVALONICO INHIBIDORES DE β -HIDROXI- β -
METILGLUTARILO-CO-ENZIMA-A REDUCTASA

5

DESCRIPCION DE LA INVENCION

La invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de inhibidores de HMG-CoA reductasa, a pasos de procedimiento, a intermediarios novedosos y catalizadores novedosos.

10

Los inhibidores de HMG-CoA reductasa (también denominados inhibidores de β -hidroxi- β -metilglutarilo-co-enzima-A reductasa y también llamados estatinas) se entiende que son aquellos agentes activos que pueden ser preferiblemente utilizados para reducir los niveles de lípido, incluyendo colesterol en la sangre y se pueden utilizar, por ejemplo, para la prevención o tratamiento hiperlipidemia y arterosclerosis.

15

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

20

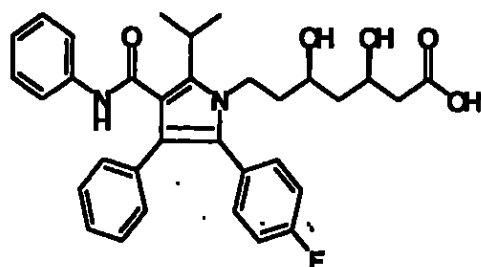
Los inhibidores de HMG-CoA reductasa preferidos son aquellos agentes que han sido vendidos, los muy preferidos son fluvastatina,

25

atorvastatina, pitavastatina, especialmente la sal de calcio de las mismas, o simvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La atorvastatina de la fórmula:

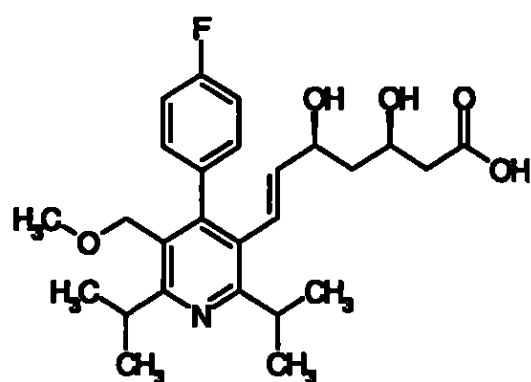
5



10 se describe y se reclama en la patente de E. U. A. 5,273,995.

La cerivastatina de la fórmula:

15

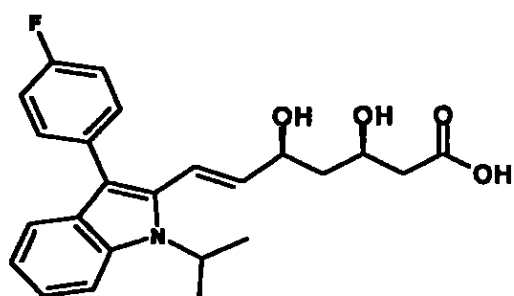


se describe y se reclama en la patente de E. U. A. 5,177,080.

20

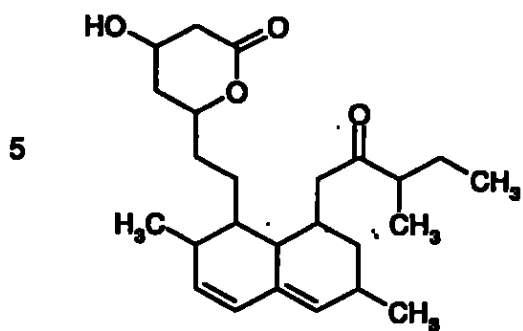
La forma (+)-(5S,3R) de fluvastatina de la fórmula:

25



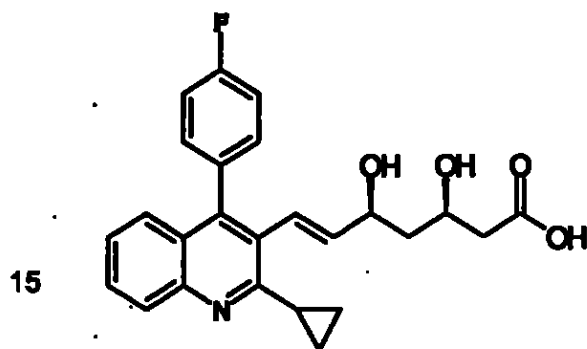
se describe y se reclama en la patente de E. U. A. 5,345,772.

La lovastatina de la fórmula:



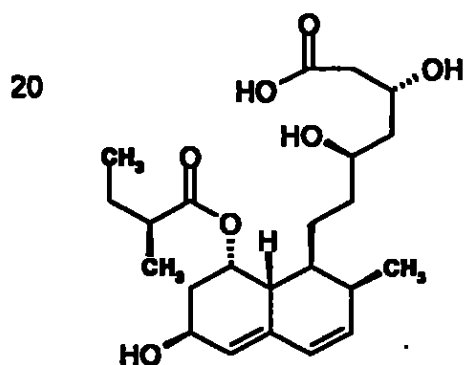
se describe y se reclama en la patente de E. U. A. 4,231,938.

10 La pitavastatina de la fórmula:



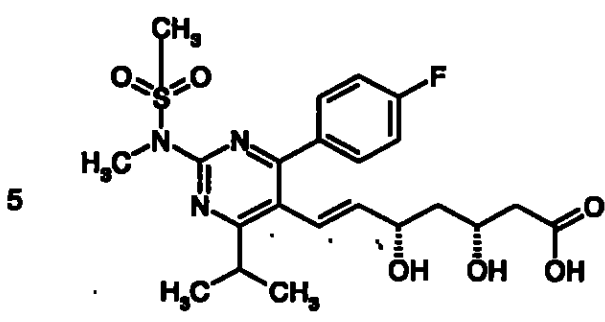
se describe y se reclama en la patente de E. U. A. 5,856,336.

La pravastatina de la fórmula:



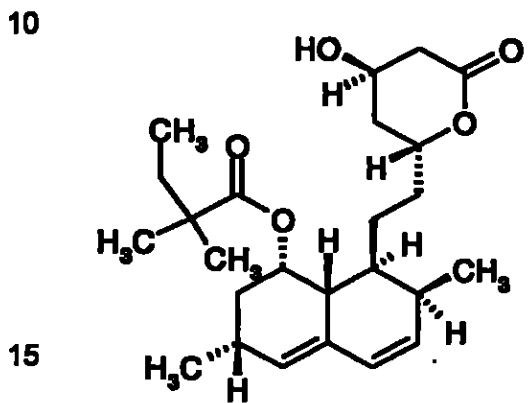
25 se describe y se reclama en la patente de E. U. A. 4,410,629.

La rosuvastatina de la fórmula:



se describe y se reclama en la patente de E. U. A. 5,260,440.

La simvastatina de la fórmula:



se describe y se reclama en la patente de E. U. A. 4,444,784.

La estructura de los agentes activos identificados anteriormente y después a través nombres genéricos o nombres comerciales puede ser tomada de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents Internacional o LifeCycle Patents International, respectivamente (por ejemplo, Publicaciones Mundiales de IMS). Su contenido correspondiente se incorpora aquí por referencia.

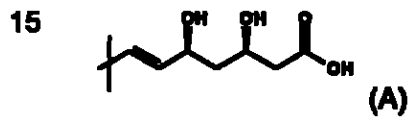
25 Cualquier experto en la técnica totalmente es capaz de identificar los

agentes activos y, basándose en esta referencias, y asimismo son capaces de fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándares, tanto in vitro como in vivo.

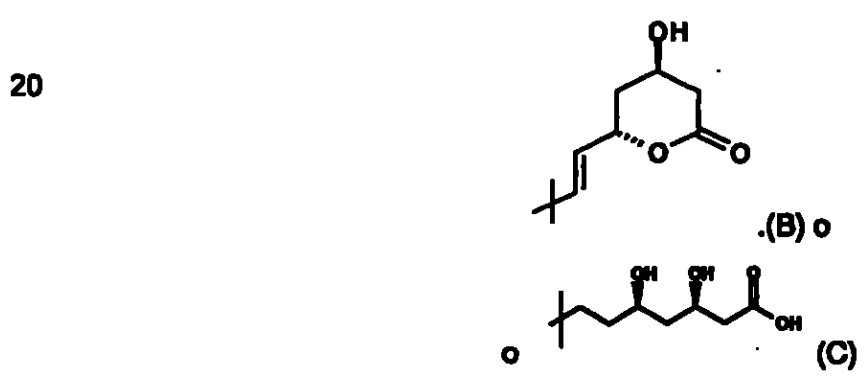
5 Los representantes ácidos de inhibidores de HMG-CoA reductasa han sido lanzados como desarrollándose como sales por ejemplo, fluvastatina como la sal de sodio y pitavastatina como la sal de calcio.

Los ingredientes activos correspondientes o sus sales
10 farmacéuticamente aceptables también se pueden utilizar en la forma de un solvato, tal como un hidrato o incluyendo otros solventes, usados para cristalización.

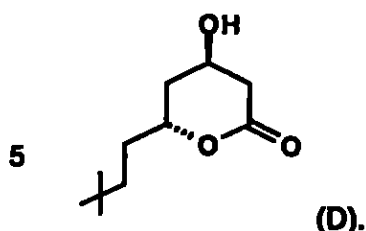
Esencialmente, las estatinas comprenden un elemento de núcleo cíclico y un elemento de cadena lateral de la fórmula:



(una porción de ácido 2,5-dihidroxi-hept-6-enoico) que puede formar una estructura parcial de lactona de la fórmula:



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



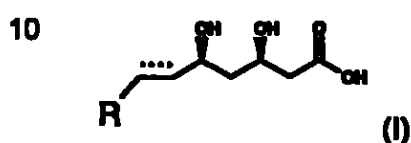
En dichos elementos de cadena lateral (A) o (C), respectivamente, la estructura 3,5-sin diol y la configuración R en C-3 son características esenciales, ya que las estatinas
10 correspondientes con este elemento específico exhiben la actividad biológica más alta.

El objeto de la presente invención es proporcionar una síntesis enantioselectiva de los compuestos de la fórmula (I) dando como resultado altos rendimientos y además garantizando una reducción al
15 mínimo de la contaminación ecológica del ambiente, siendo económicamente atractivos, por ejemplo, utilizando menos pasos de reacción en la secuencia de reacción para la fabricación de los compuestos de la fórmula (I), y conduciendo a productos objetivo enorme y enantioméricamente puros y a productos de alta capacidad
20 de cristalización. Además, otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento que pueda ser realizado a una escala mayor y que de esta manera se pueda utilizar para un procedimiento de producción correspondiente. Además, existe la necesidad de evitar cualquier separación de cualesquiera estereoisómeros.

25 Sorprendentemente, el procedimiento de la presente invención

claramente satisface los objetos anteriores. El procedimiento se refiere a una síntesis enantioselectiva utilizando esencialmente el así llamado especto de hidrogenación de transferencia. Por ejemplo, se puede lograr un exceso de enantiómero (ee) de un compuesto de la fórmula (I) de $\geq 95\%$, de preferencia de $\geq 98\%$, y muy preferiblemente de $\geq 99\%$.

La invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de un derivado de ácido mevalónico inhibidor de HMG-CoA reductasa de la fórmula (Ia):

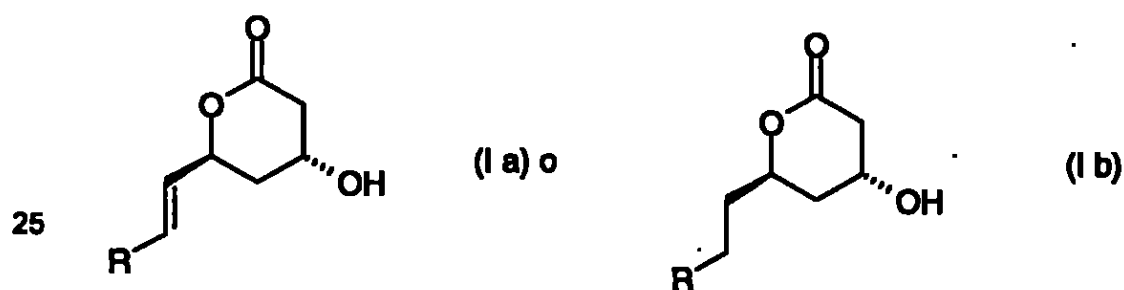


o una sal, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable con una base del mismo, o una lactona del mismo, en donde

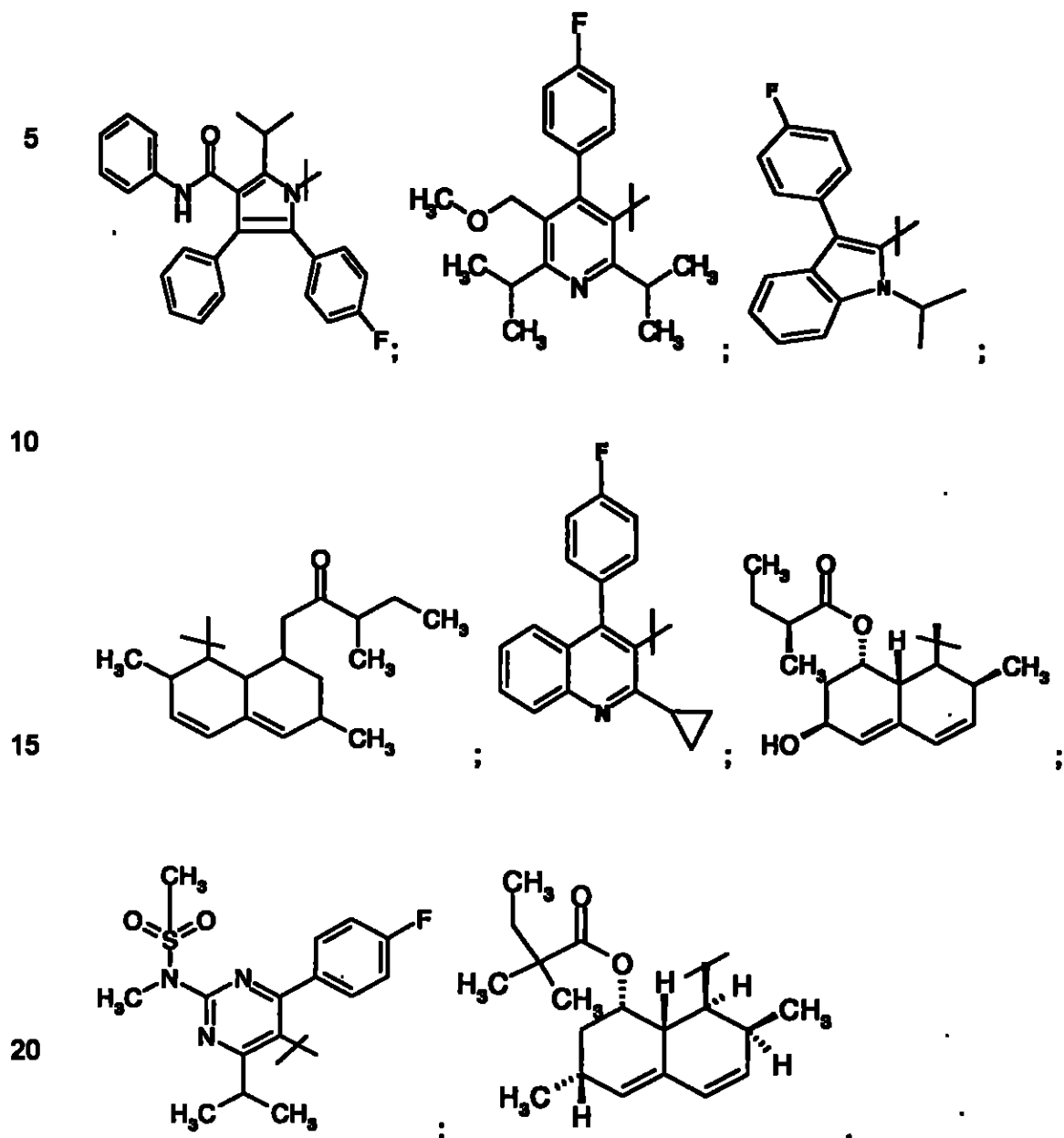
15 el elemento representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$ y R representa un residuo cíclico.

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

20 Una lactona de un compuesto de la fórmula (I) está representada por las fórmulas (Ia) y (Ib):



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

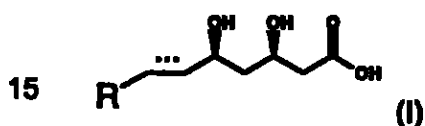


Las evaluaciones experimentales extensas sorprendentemente dieron como resultado una secuencia de procedimiento para la fabricación que satisface los criterios anteriores mostrando las

ventajas indicadas.

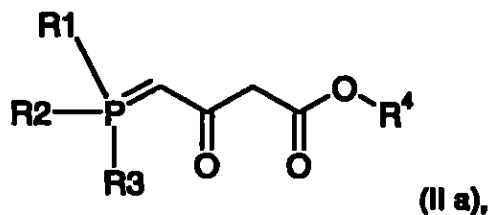
El procedimiento descrito en Bioorganic & Medical Chemistry Letters 9 (1999) 2977-2982 para la fabricación de pitavastatina (NK 104) requiere de la formación de un eritro-β-δ-dihidroxiéster racémico que se hidroliza para formar el ácido correspondiente. Con una α-metilbencilamina, se forma una mezcla diaestereomérica de sales resultantes que necesitan ser resueltas en las diferentes sales diaestereoméricas. La desventaja clara de este aspecto es que la mitad del material necesita ser destruido. Por consiguiente, el procedimiento de la presente invención puede ser realizado sin dicho procedimiento de resolución diaestereomérica.

El procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula:



o una sal del mismo o una lactona del mismo, en donde el elemento representa -CH₂CH₂- o -CH=CH- y R representa un residuo cíclico, de acuerdo con la presente invención, se caracteriza por:

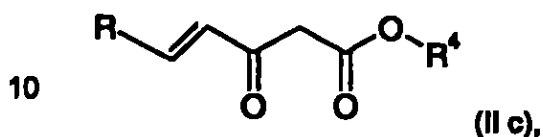
20 (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II a):



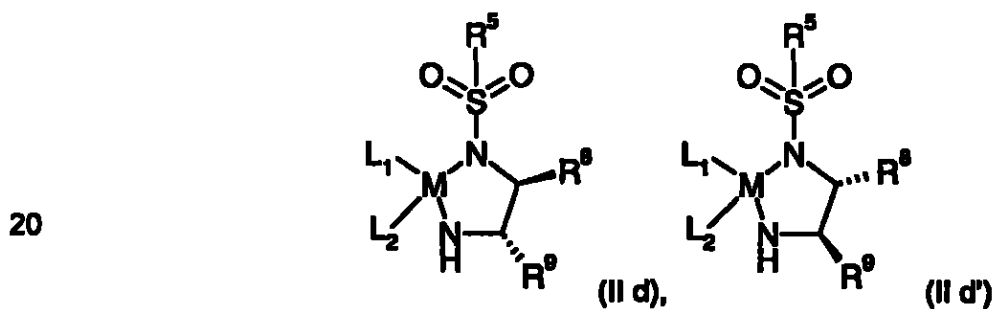
25 en donde R¹, R² y R³, independientemente uno del otro, representan

fenilo que está no sustituido o sustituido por uno o más
 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1
 a 7 átomos de carbono, hidroxí, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono,
 alcanoilo-oxi de 2 a 8 átomos de carbono, halógeno, nitro, ciano, y
 5 CF_3 , y R^4 es un residuo alifático, cicloalifático, aralifático o
 aromático; con un compuesto de la fórmula R-CH(=O) (IIb) en donde
 R representa un residuo cíclico; y

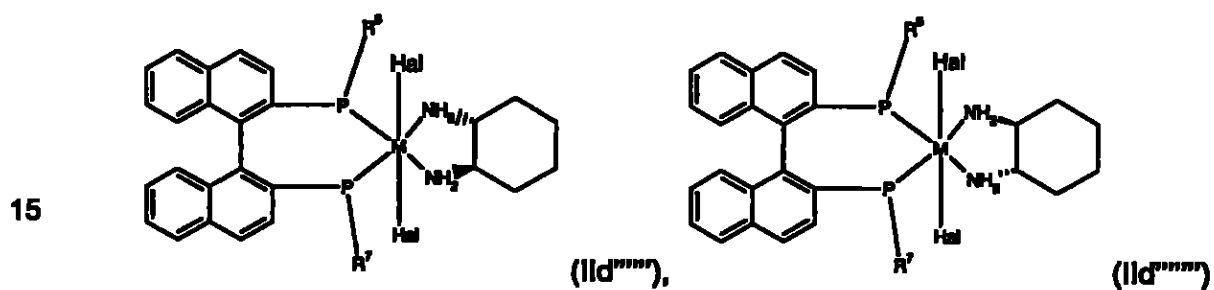
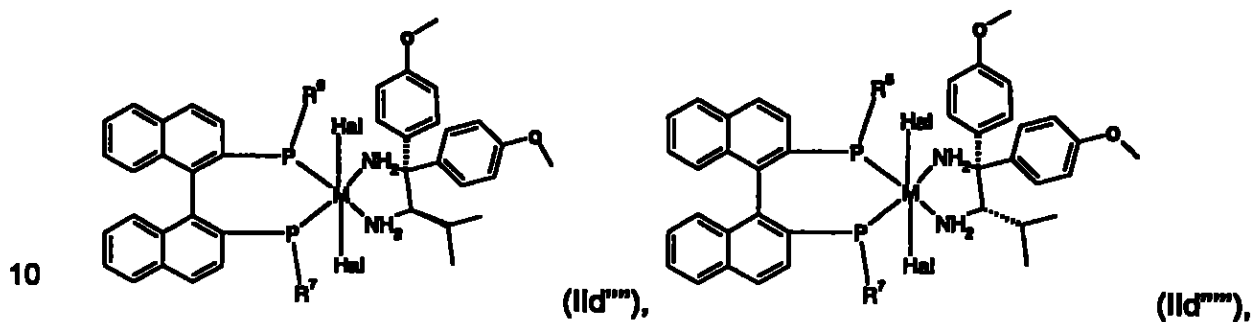
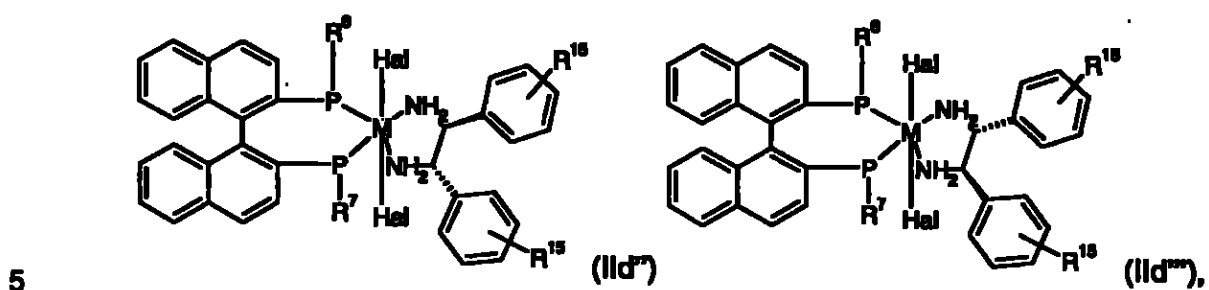
(b) reducir un compuesto resultante de la fórmula (IIc):



en donde y R y R^4 tienen los significados dados anteriormente; en
 presencia de un agente de reducción seleccionado del grupo que
 consiste de un compuesto de las fórmula (II d), (II d'), (II d''), (II d'''),
 15 (II d'''), (II d'''), (II d'''), y (II d'''):



11



en donde:

M es Ru, Rh, Ir, Fe, Co o Ni;

20 L₁ es hidrógeno;

L₂ representa un residuo arilo o arilo-alifático;

Hal es halógeno;

R⁶ es un residuo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático,
arilo o arilo-alifático, el cual, en cada caso, puede estar enlazado a
25 un polímero;

cada R^6 y R^7 , independientemente, es un residuo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arilo o arilo-alifático;

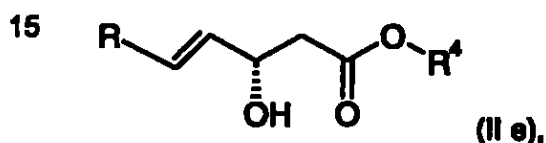
cada uno de R^8 y R^9 es fenilo o R^8 y R^9 juntos forman con el átomo de carbono al cual están unidos un anillo ciclohexano o
5 ciclopentano; y

R^{10} es H, halógeno, amino, nitro o alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono;

en donde cualquier residuo aromático de un compuesto de la fórmula (IId), (IId'), (IId''), (IId'''), (IId'''), (IId'''), (IId'''), y
10 (IId''') es no sustituido o sustituido;

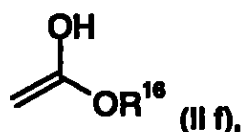
en donde para los compuestos de la fórmula (IId), (IId'), (IId''), (IId'''), (IId'''), (IId'''), (IId'''), y (IId''') también son posibles las combinaciones con (R)- o (S)-BINAP; y

(c) condensar un compuesto resultante de la fórmula (IIe):



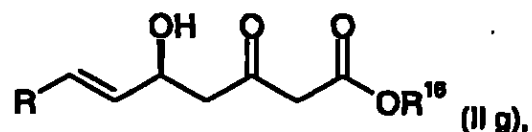
en donde R y R^4 tienen los significados definidos anteriormente, con un compuesto de la fórmula (II f):

20



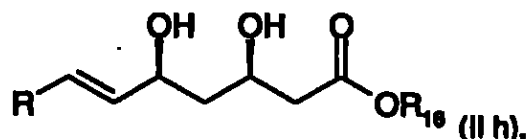
en donde R^{16} representa un residuo alifático; y

25 (d) reducir un compuesto resultante de la fórmula (IIg):



en donde R y R¹⁸ tienen los significados definidos
5 anteriormente, y

(e) hidrolizar un compuesto resultante de la fórmula (IIh):



10 en donde R y R¹⁸ tienen los significados definidos
anteriormente, y

(f) 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
15 (I) a una sal del mismo o a una lactona de la fórmula (Ia) o (Ib),
respectivamente, o convertir una lactona resultante de la fórmula (Ia)
o (Ib) a un ácido de la fórmula (I) o una sal del mismo, o convertir un
compuesto resultante de la fórmula (I) en donde el elemento
representa $-\text{CH}=\text{CH}-$ a un compuesto de la fórmula (I) en donde el
20 elemento representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Los términos generales utilizados anteriormente y más adelante
tienen los siguientes significados a menos que se defina otra cosa.

Alquilo de 1 a 7 átomos de carbono es, por ejemplo, metilo,
etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo o
25 un residuo correspondiente de pentilo, hexilo o heptilo. Se prefiere el

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente metilo o ter-butilo.

Alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, ter-butiloxi, o un residuo correspondiente pentilo, hexiloxi o heptiloxi. Se prefiere el alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. Especialmente preferido es metoxi y ter-butoxi.

Alcanoilo de 2 a 8 átomos de carbono en el alcanoilo de 2 a 8 átomos de carbono es en particular acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo o pivaloilo. Se prefiere el alcanoilo de 2 a 5 átomos de carbono.

El halógeno en particular es un halógeno con un número atómico de hasta e incluyendo 35, es decir, flúor, cloro o bromo, y en un sentido más amplio incluye yodo. Se prefiere el flúor o cloro.

Un residuo de hidrocarburo alifático es, por ejemplo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono, en forma secundaria.

Alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono en particular es alquenilo de 3 a 7 átomos de carbono y es, por ejemplo, 2-propenilo o 1-, 2-, o 3- butenilo. Se prefiere el alquenilo de 3 a 5 átomos de carbono.

El alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono en particular es alquinilo de 3 a 7 átomos de carbono y preferiblemente es propargilo.

Un residuo cicloalifático es, por ejemplo un cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o, en forma secundaria, un cicloalquenilo de 3 a 8 átomos de carbono. El cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono

es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefieren ciclopentilo y ciclohexilo.

El cicloalquenilo de 3 a 8 átomos de carbono en particular es un cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono y de preferencia es
5 ciclopent-2-en-ilo y ciclopent-3-enilo, o ciclohex-2-en-ilo o ciclohex-3-en-ilo.

Un residuo cicloalifático-alifático es, por ejemplo, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4
10 átomos de carbono. Se prefiere el ciclopropilmetilo.

Un residuo aralifático es en particular fenilalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, también fenilalquenilo de 2 a 7 átomos de carbono o fenilalquinilo de 2 a 7 átomos de carbono.

Un residuo aromático es, por ejemplo, un residuo aromático carbocíclico o heterocíclico, en particular fenilo o en particular un
15 residuo de 5 o 6 miembros y monocíclico apropiado, el cual tiene hasta 4 átomos heterogéneos idénticos o diferentes, tales como átomos de nitrógeno, de oxígeno o de azufre, preferiblemente 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.
20 Los residuos heteroarilo de 5 miembros apropiados son, por ejemplo, radicales arilo monoaza-, diaza-, triaza-, tetraaza-, monooxa- o monotia-cíclicos, tales como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo y tienilo, mientras los residuos de 6 miembros apropiados adecuados son en particular piridilo.

25 El pirrolilo es, por ejemplo, 2- o 3-pirrolilo. El pirazolilo es 3- o

4-pirazolilo. El imidazolilo es 2- o 4-imidazolilo. El triazolilo es, por ejemplo, 1,3,5-1H-triazol-2-ilo o 1,3,4-triazol-2-ilo. El tetrazoilo es, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, el furilo es 2- o 3-furilo y tienilo es 2- o 3-tienilo, mientras que un piridilo adecuado es 2-, 3- o 4-
 5 piridilo.

Los residuos multicíclicos apropiados son antracenilo, fenantrilo, benzo[1,3]-dioxol o pirenilo. Un residuo arilo puede ser mono-sustituido por, por ejemplo, NH_2 , OH, SO_3H , CHO, o di-sustituido por OH o CHO y SO_3H .

10 Cualquier residuo aromático preferiblemente está no sustituido o sustituido, por ejemplo, por uno o más, por ejemplo, 2 o 3, residuos, por ejemplo aquellos seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, alcaniloxi de 2 a 8 átomos de carbono,
 15 halógeno, nitro, ciano, y CF_3 .

Los polímeros pueden ser poliestireno (PS), PS entrelazado (J), glicol polietilénico (PEG) o un residuo de gel de sílice (Si). Los ejemplos son NH-R^{15} , en donde R^{15} es $\text{C(O)(CH}_2)_n\text{-PS}$ o $\text{C(O)NH(CH}_2)_n\text{-PS}$; y $-\text{O-Si(R}^{14})_2(\text{CH}_2)_n\text{R}^{16}$, en donde n es de 1 a 7,
 20 R^{14} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, etilo, y R^{16} es PS, J, PEG o Si (que se pueden obtener mediante Aldrich, Suiza).

En la fórmula (IId), (IId'), (IId''), (IId'''), (IId'''), (IId'''''), (IId''''') o (IId'''''), se prefieren los siguientes significados independiente, colectivamente o en cualquier combinación o sub-
 25 combinación:

M es Ru, Rh, Ir, preferiblemente Ru.

L₂ es isopropilmetilbenceno, benceno, hexametilbenceno, mesitileno, y el preferido es isopropilmetilbenceno.

R⁵ es 2- o 3- o 4-piridilo, 4-cloro-4-fenoxi-fenilo, 4-fenoxi-fenilo, 5-di(m)metilamino-1-naftilo, 5-nitro-1-naftilo, 2-, 3-, 4-nitrofenilo, 4-vinilfenilo, 4-bifenilo, 9-antracenilo, 2,3- o 4-hidroxifenilo, tolilo, fenantrilo, benzo[1,3]-dioxol, dimetil(naftalen-1-il)-amina, mono a tristrifluorometilfenilo, crisenilo, perilenilo o pirenilo o 2-fenileteno.

10 Cada R⁶ y R⁷ independientemente, son fenilo, 4-metilfenilo o 3,5-dimetilfenilo, se prefiere el fenilo.

Cada uno de R⁸ y R⁹ es fenilo ciclohexilo o fenilo sustituido, preferiblemente es fenilo.

El halógeno preferido es cloro.

15 R¹⁵ preferido es H.

L₁ es como se definió anteriormente.

En un aspecto preferido, la invención proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de la fórmula I'a o I'b.

20 Las reacciones descritas anteriormente y más adelante en las variantes se realiza, por ejemplo, en ausencia o, de costumbre, en presencia de un solvente adecuado o diluyente o una mezcla de los mismos, la reacción, según sea requerido, se realiza con enfriamiento, a temperatura ambiente o con calentamiento, por
25 ejemplo, en una escala de temperatura de aproximadamente -80°C

hasta el punto de ebullición del medio de reacción, de preferencia de aproximadamente -10° a aproximadamente $+200^{\circ}\text{C}$, y, si es necesario en un recipiente cerrado, bajo presión, en una atmósfera de gas inerte y/o bajo condiciones anhidras.

- 5 Preferiblemente, en el procedimiento de acuerdo con la presente invención, se utilizan los compuestos de las fórmulas (IIa), (IIc), (IIe), (IIf), (IIg) y (IIh), en donde R^4 o R^{16} , respectivamente, representan alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente metilo o etilo o muy preferiblemente ter-butilo.

10

Paso (a):

- En el Paso (a) de reacción, la reacción de un compuesto de la fórmula (IIa) con un compuesto de la fórmula (IIb) se realiza en un solvente inerte adecuado, tal como un nitrilo, especialmente
15 acetonitrilo o propionitrilo, y en una escala de temperatura de, por ejemplo, -78°C , hasta el punto de ebullición del solvente, de preferencia en el punto de ebullición del solvente.

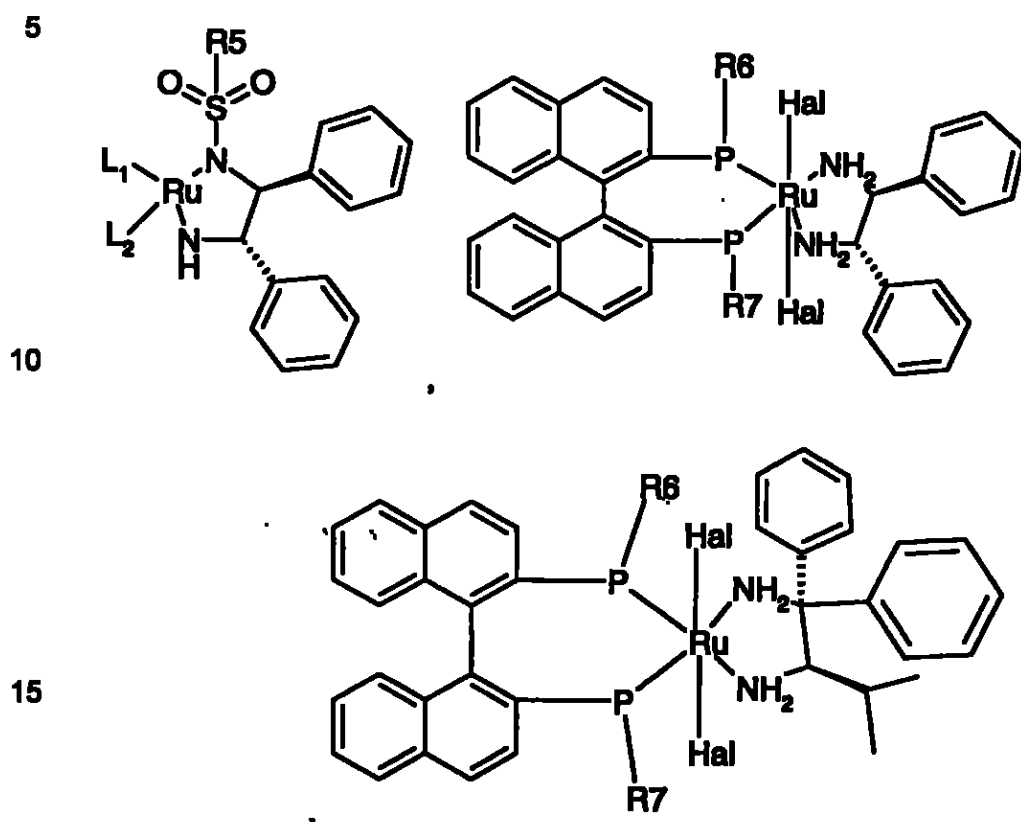
Paso (b):

- 20 El Paso (b) de reacción es una hidrogenación de transferencia asimétrica, especialmente cuando se utiliza un catalizador de Ru(II) quiral de la fórmula (IIc) y un donador de hidrógeno.

- El paso (b) se realiza en un solvente inerte adecuado, tal como un éter, por ejemplo, tetrahidrofurano, un éster, tal como acetato de
25 - etilo, un nitrilo, especialmente acetonitrilo, una forma amida,

especialmente dimetilformamida, y a escala de temperatura de, por ejemplo, -78°C al punto de ebullición del solvente, preferiblemente a temperatura ambiente.

Los catalizadores preferidos son los siguientes compuestos:



en donde L_1 es hidrógeno y L_2 representa un residuo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arilo o aralifático; Hal es
 20 halógeno, R^5 , R^6 y R^7 , independientemente uno del otro, representan un residuo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arilo o aralifático; en donde, en cada caso, cualquier residuo aromático de un compuesto de las fórmulas (IId), (IId') y (IId'') es no sustituido o sustituido.

25 Los catalizadores Ru (II) preferidos de la fórmula (IId) son

aquellos en donde L_1 es hidrógeno y L_2 es isopropilfenilo, R^6 es toliilo.

Un donador de hidrógeno preferido es, por ejemplo, $Net_3/H_3PO_2/H_2O$, difenilsilan/ $MeOH$ o un sistema que comprende 2-
 5 propanol, 3-pentanol, muy preferiblemente $HOOCH$ en presencia de una amina, tal como trietilamina, DBU u otras aminas terciarias. El donador de hidrógeno también se puede utilizar como solvente inerte, especialmente 2-propanol y muy preferiblemente $HCOOH$. Un donador de hidrógeno alternativo es 2-propanol en presencia de
 10 varios catalizadores y una base, por ejemplo, $Ru[(1S,2S)-p-TsNCH(C_6H_5)CH(C_6H_5)NH](\eta^6-p-cimeno)$ y una base o "in situ" $[Ru(\eta^6-p-cimeno)Cl_2]_2$ con un ligando quiral (R,R- o S,S-TsDPEN, amino-alcohol) y una base. Las bases preferidas son: t-BuOK, KOH o i-PrOK.

15 Un donador de hidrógeno preferido es, por ejemplo, un sistema que comprende $HOOCH$ en presencia de una amina, tal como trietilamina, o muy preferiblemente 2-propanol. El donador de hidrógeno también se puede utilizar como un solvente inerte, especialmente $HCOOH$, y muy preferiblemente 2-propanol.

20 El Paso (b) también puede ser realizado a través de hidrogenación con hidrógeno en presencia de un catalizador de la fórmula (IId') o (IId''), (IId'''), (IId'''), (IId'''), (IId'''), y (IId'''), respectivamente. Un solvente inerte adecuado es, por ejemplo, un éter, tal como tetrahidrofurano, un éster, tal como acetato de etilo, o un alcohol, tal como un alcano de 1 a 4 átomos
 25

de carbono, por ejemplo, isopropanol.

El Hal preferido es cloro.

Paso (c):

5 El Paso (c) de condensación se realiza en presencia de un sistema de condensación y en un solvente inerte adecuado, tal como un éter, especialmente tetrahidrofurano o éter ter-butil-etílico, y a una escala de temperatura de, por ejemplo, -78°C , al punto de ebullición del solvente, preferiblemente a temperatura ambiente.

10 Un sistema de condensación adecuado es, por ejemplo, una base, tal como un metal alcalino de alcano, especialmente litio butílico, o un hidruro, por ejemplo, hidruro de sodio, o una mezcla de los mismos. Especialmente preferido es el uso del sistema de condensación con litio butílico en presencia de diisopropilamina.

15

Paso (d):

Un agente de reducción preferido es, por ejemplo, un hidruro, por ejemplo, un borohidruro de metal alcalino, especialmente borohidruro de sodio, de preferencia en presencia de un di-alquilo de 20 1 a 7 átomos de carbono-alcoxi-borano de 1 a 7 átomos de carbono, muy preferiblemente dietil-metoxi-borano.

La reducción se realiza en un solvente inerte, tal como un éter, preferiblemente tetrahidrofurano, y a bajas temperaturas, por ejemplo, de -78 a 0°C , de preferencia a -78°C . Para dividir un éster 25 borónico correspondiente, la mezcla de reacción después se oxida

con un agente oxidante, tal como un peróxido, en especial peróxido de hidrógeno. La oxidación se realiza en un solvente inerte, tal como un éter, preferiblemente tetrahidrofurano, y a una escala de temperatura de, por ejemplo, 0°C al punto de ebullición del solvente,
5 preferiblemente en la escala de 0°C a 20°C.

Paso (e):

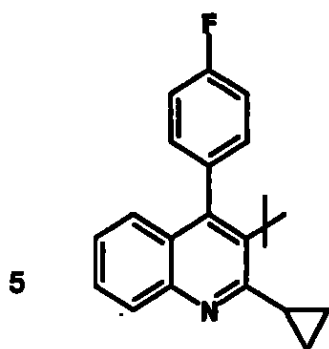
El Paso (e) de saponificación se realiza, por ejemplo, tratando el éster de la fórmula (Ih) con una base fuerte, tal como un hidruro
10 de metal alcalino, preferiblemente NaOH, o con Ca(OH)₂ y acidificando la mezcla de reacción resultante.

Paso (f):

El Paso (f) de aislamiento de un compuesto de la fórmula (I) se
15 realiza de acuerdo con métodos de aislamiento convencionales, tales como cristalizando el compuesto resultante de la fórmula (I) a partir de la mezcla de reacción o a través de cromatografía de la mezcla de reacción.

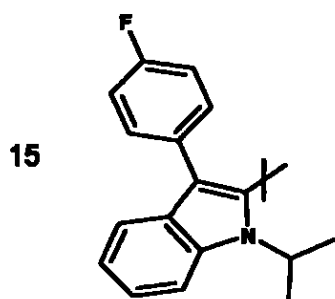
Los solventes inertes son aquellos que no reaccionan con los
20 reactivos correspondientes.

La presente invención asimismo se refiere a un compuesto novedoso de la fórmula (IIc). Especialmente preferidos son los compuestos de la fórmula (IIc), en donde R es un grupo de la fórmula:



el elemento representa $-\text{CH}=\text{CH}-$, y R_4 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente metoxi o etoxi, o ter-butoxi.

La presente invención asimismo se refiere a un compuesto
10 novedoso de la fórmula (IIc). Especialmente preferidos son los compuestos de la fórmula (IIc), en donde R es un grupo de la fórmula:



el elemento representa $-\text{CH}=\text{CH}-$, y R^4 es alcoxi de 1 a 4 átomos
20 de carbono, especialmente metoxi o etoxi o ter-butoxi.

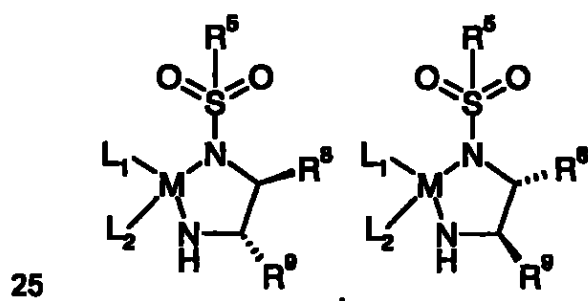
De la técnica se conoce que la hidrogenación de transferencia
asimétrica que utiliza un catalizador de Ru (II) (especialmente un
catalizador de Noyori) se realiza en ausencia de agua y bajo
condiciones de gas inertes. Sorprendentemente, el paso de
25 hidrogenación de transferencia de acuerdo con la presente invención

puede ser realizado en un sistema de solvente que contiene agua y en ausencia de un gas inerte. Esto significa 'que la reacción es exitosa aunque el solvente utilizado comprende agua (por ejemplo, 3% por Karl-Fischer).

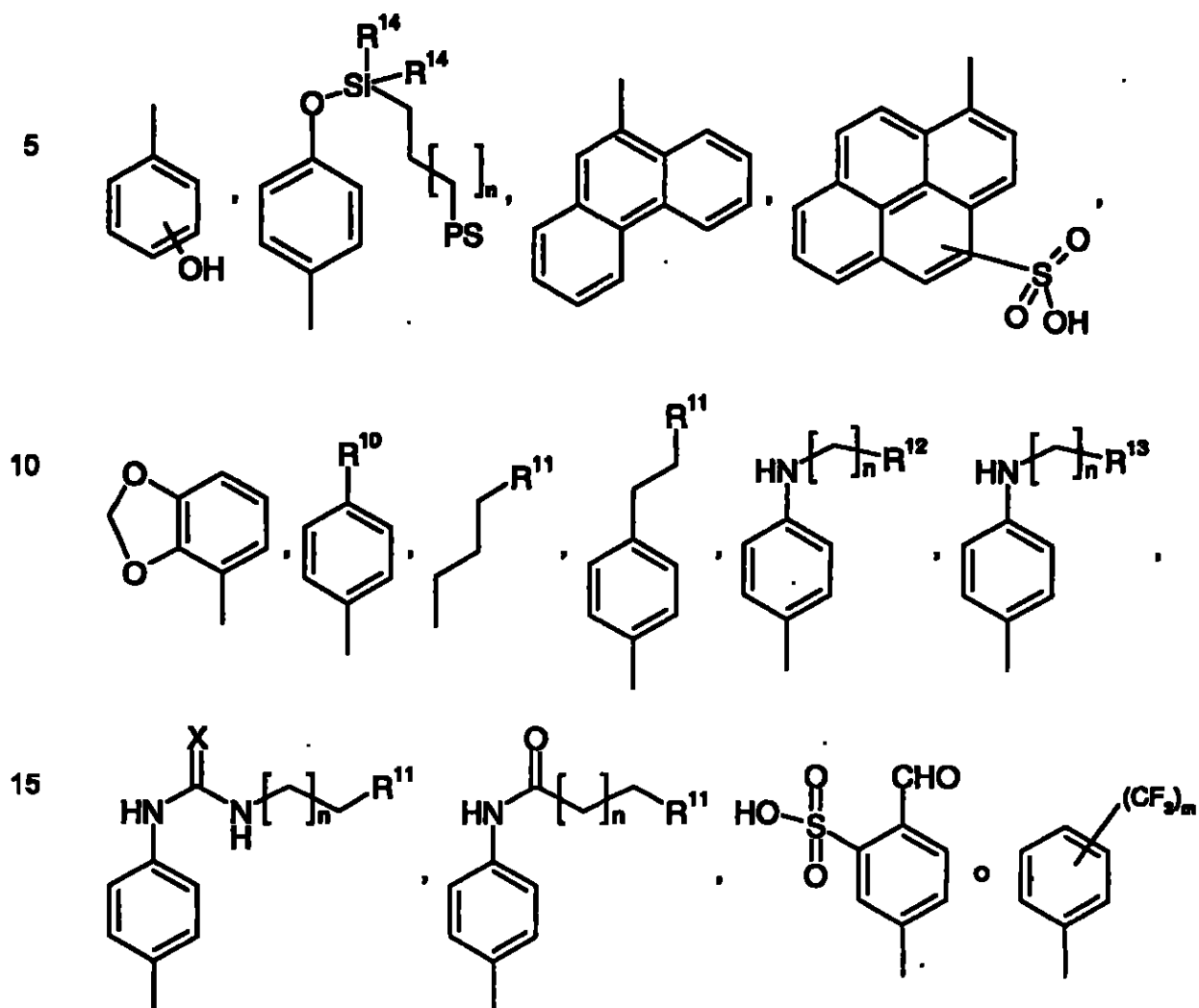
5 Además, el compuesto de la fórmula (IIc) puede, en vista del grupo carboxi esterificado, ser un ligando del catalizador Ru (II) también. Sorprendentemente, se ha probado que un compuesto de la fórmula (IIc) no forma un ligando con el catalizador Ru.

Se sabe que las porciones de quinolina desactivan los
10 catalizadores de hidrogenación. Especialmente, en el caso de la fabricación de un compuesto de la fórmula (I) que sea pitavastatina, los expertos en la técnica podrían esperar que el grupo quinolina desactive al catalizador de Ru. Sorprendentemente, el paso de hidrogenación de transferencia asimétrico de acuerdo con la
15 presente invención exitosamente se realiza sin aquel compuesto de las fórmulas (II d), (II d'), (II d''), (II d'''), (II d'''), (II d'''), (II d''') o (II d''') siendo desactivado.

Por consiguiente, la presente invención también se refiere al paso (b) de reacción, especialmente cuando se utiliza un catalizador
20 de Ru (II) de las fórmulas (II d), (II d') o (II d''), respectivamente.



en donde M, L₁, L₂, R⁸ y R⁹ son como se definieron anteriormente, y R⁵ es un grupo de la fórmula:



20 en donde:

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

X es O, o S;

R¹⁰ es poliestirol;

R¹¹ es gel de silicato;

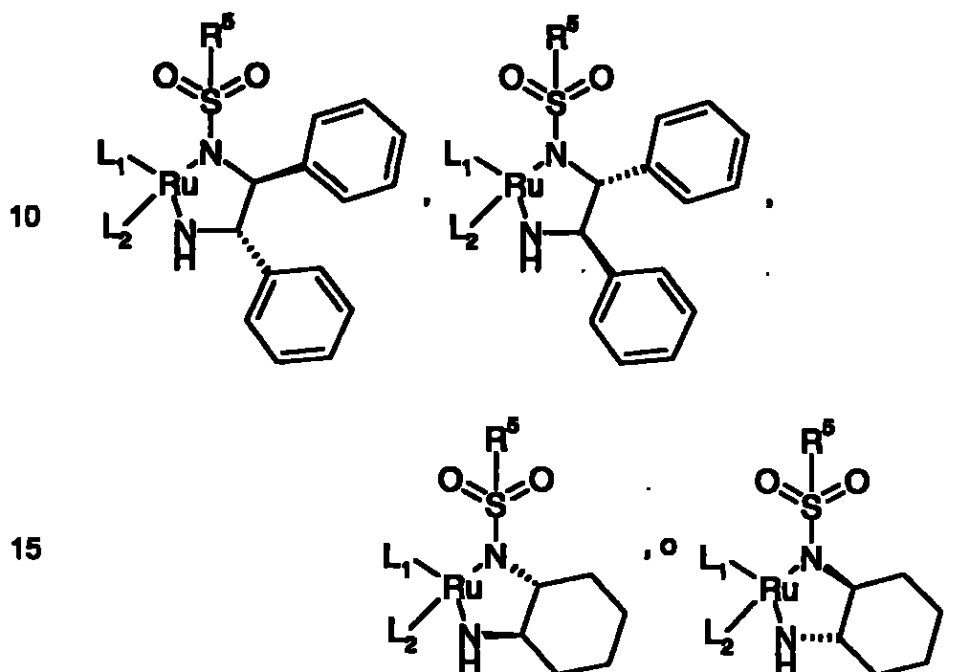
25 R¹² es poliestirol entrelazado;

R^{13} es glicol polietilénico;

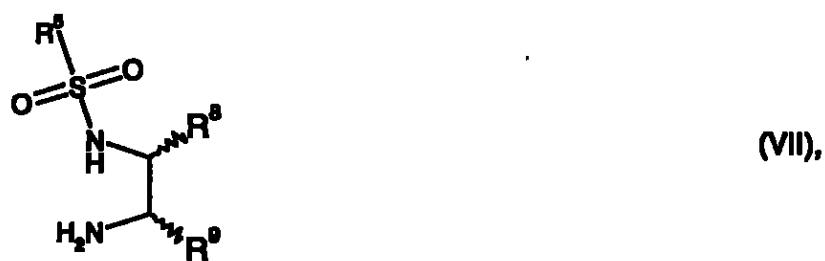
R^{14} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

m es 1, 2 o 3.

Se prefieren los siguientes compuestos de la fórmula (IId),
 5 (IId'), (IId''''') o (IId''''') en donde L_1 , L_2 y R^5 son como se
 definieron anteriormente:



Los compuestos de la fórmula (IId), (IId'), (IId''''') o (IId''''')
 pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de la
 20 fórmula (VII):



25

en donde R^a , R^b y R^c son como se definieron anteriormente, con $[MCl_2(p\text{-cimeno})]_2$ en una forma convencional. La hidrogenación puede ser realizada en un solvente inerte adecuado, tal como un éter, por ejemplo, tetrahidrofurano, un éster, tal como acetato de etilo, un solvente halogenado, tal como cloruro de metileno, CO_2 supercrítico, líquidos iónicos, un nitrilo, especialmente acetonitrilo, una amida, tal como dimetilformamida o dimetilacetamida y a una escala de temperatura de, por ejemplo, $-78^\circ C$ al punto de ebullición del solvente, preferiblemente a temperatura ambiente.

10 Los catalizadores preferidos de la fórmula (IId) son aquellos en donde L_1 es hidrógeno y L_2 representa fenilo o fenilo substituido por 1, 2, 3, 4 o 5 residuos alquilo, especialmente una vez por isopropilo tal como 4-isopropil-fenilo, y R^b representa fenilo o fenilo substituido por 1, 2, 3, 4 o 5 residuos alquilo, especialmente fenilo, tolilo, 2,5-
15 dimetilfenilo, o 2,3,4,5,6-pentametil-fenilo. Especialmente preferido es el catalizador de la fórmula (IId) o (Id'), en donde L_1 es hidrógeno, L_2 es isopropilfenilo y R^b es tolilo.

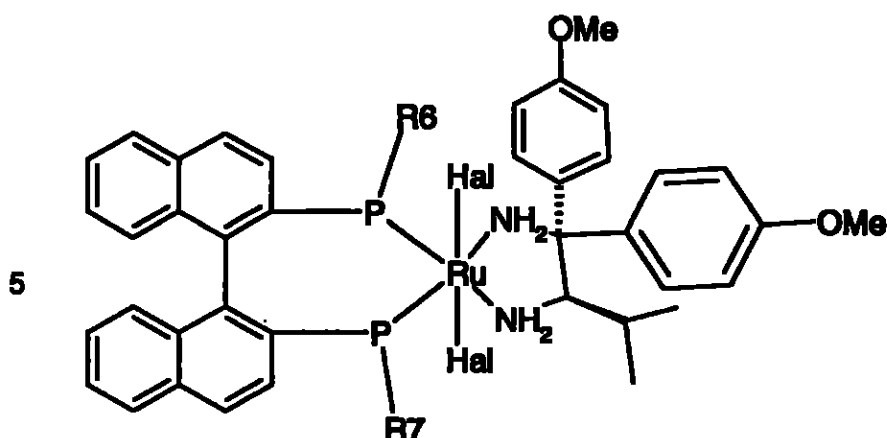
La presente invención asimismo se refiere a catalizadores preferidos de la fórmula (IId) siendo aquellos en donde L_1 es
20 hidrógeno y L_2 representa fenilo o fenilo substituido por 1, 2, 3, 4 o 5 residuos alquilo, especialmente una vez por isopropilo tal como isopropil fenilo, y R_5 representa un residuo seleccionado del grupo que consiste de 2- o 3- o 4-piridilo, 4-cloro-4-fenoxi-fenilo, 4-fenoxi-fenilo, 5-di(m)etilamino-1-naftilo, 5-nitro-1-naftilo, 2-, 3-, 4-
25 nitrofenilo, 4-vinilfenilo, 4-bifenililo, 2-fenil-eten y 9-antracenilo.

Especialmente preferidos son aquellos catalizadores de la fórmula (IId), en donde los ligandos L_1 y L_2 tienen la configuración S o R, y/o en donde los anillos fenilo correspondientes unidos a la porción 1,2-diaminoetilo están en la configuración R,R o
5 configuración S,S.

Los catalizadores preferidos de las fórmulas (IId') y (IId''') son aquellos en donde Hal en cada caso es cloro; R^6 y R^7 , en cada caso, representan fenilo o fenilo sustituido por uno o más de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente 3,5-dimetilfenilo. La presente
10 invención asimismo se refiere a compuestos correspondientes de la fórmula (IId'). Especialmente preferidos son aquellos catalizadores de la fórmula (IId'), en donde la porción BINAP tienen la configuración R- o S-.

Los catalizadores preferidos de las fórmulas (IId'') y (IId''') son
15 aquellos en donde Hal, en cada caso, es cloro; R^6 y R^7 , en cada caso, representa fenilo o fenilo sustituido por uno o más de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente 3,5-dimetilfenilo. La presente invención asimismo se refiere a compuestos correspondientes de las fórmulas (IId''') y (IId'''). Especialmente
20 preferidos son aquellos catalizadores de las fórmulas (IId''') y (IId'''), en donde la porción BINAP tiene la configuración R- o S-. Muy preferidos son los compuestos correspondientes de las fórmulas (IId''') y (IId''').

Asimismo se prefieren los compuestos de la fórmula:



La presente invención de esta manera se refiere a compuestos
novedosos, por ejemplo, materiales de partida o intermediarios,
10 respectivamente, como se describe en la parte ejemplos de trabajo.

La presente invención asimismo se refiere a los productos
concretos directamente obtenidos a través de la secuencia de
procedimiento o a través de los pasos de procedimiento individuales,
en especial los productos correspondientes que están en una forma
15 esencial y enantioméricamente pura.

La conversión de un ácido de la fórmula (I) a una sal se realiza
en una forma conocida per se.

De esta manera, por ejemplo, una sal con una base de
compuestos de la fórmula (I) se obtiene tratando con una base. Las
20 sales pueden ser convertidas a los compuestos libres en la forma de
costumbre, y las sales con una base pueden ser convertidas, por
ejemplo, tratando con un agente ácido adecuado al ácido libre.

La conversión de un ácido de la fórmula (I) a una lactona
correspondiente de la fórmula (Ia) o (Ib), respectivamente, se realiza
25 en presencia de un ácido, preferiblemente un ácido mineral, en un

solvente adecuado, por ejemplo, prótico o aprótico, tal como etanol o acetonitrilo. Dependiendo del ácido, la conversión se realiza a una escala de temperatura de, por ejemplo, -78°C al punto de ebullición del solvente. Muy preferiblemente, se utiliza H_3PO_4 en acetonitrilo a
5 60°C.

La conversión de una lactona de la fórmula (Ia) o (Ib), respectivamente, a una sal del ácido de la fórmula (I) se realiza, por ejemplo, en una mezcla de un solvente prótico, por ejemplo, etanol y agua, utilizando un hidróxido de metal alcalino, tal como LiOH, NaOH
10 o $Ca(OH)_2$. Alternativamente, la lactona puede ser hidrolizada utilizando un hidróxido de metal alcalino, tal como LiOH, NaOH y la sal resultante puede ser convertida a la sal de calcio del ácido de pitavastatina a través de la adición de una solución acuosa de $CaCl_2$ en agua.

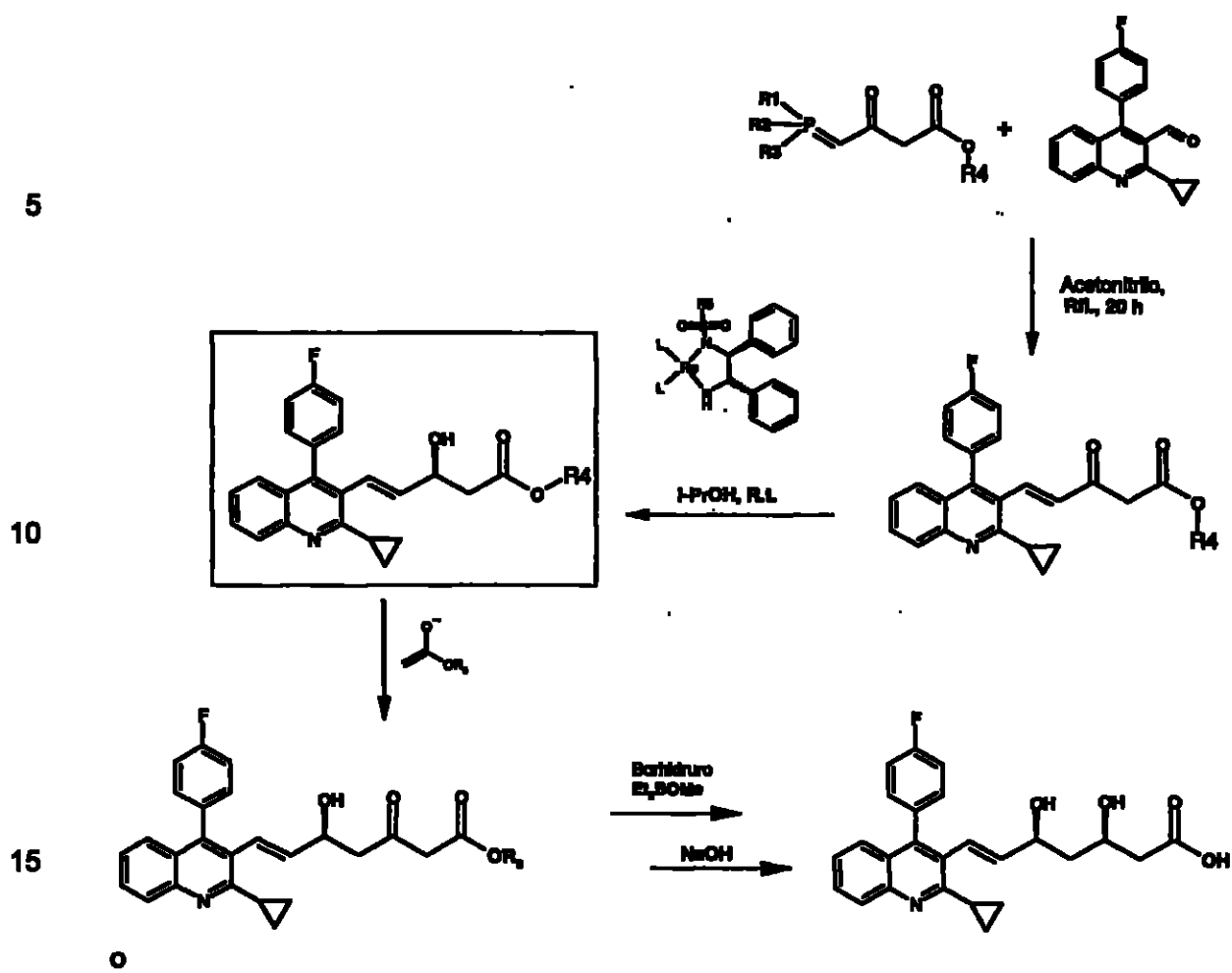
15 Una variante del procedimiento de acuerdo con la presente invención comprende la formación directa de una lactona de un compuesto de la fórmula (I). La formación de dicha lactona puede realizarse tratando un compuesto de la fórmula (I) o (IIh) con un ácido, tal como un ácido mineral, preferiblemente con H_3PO_4 .

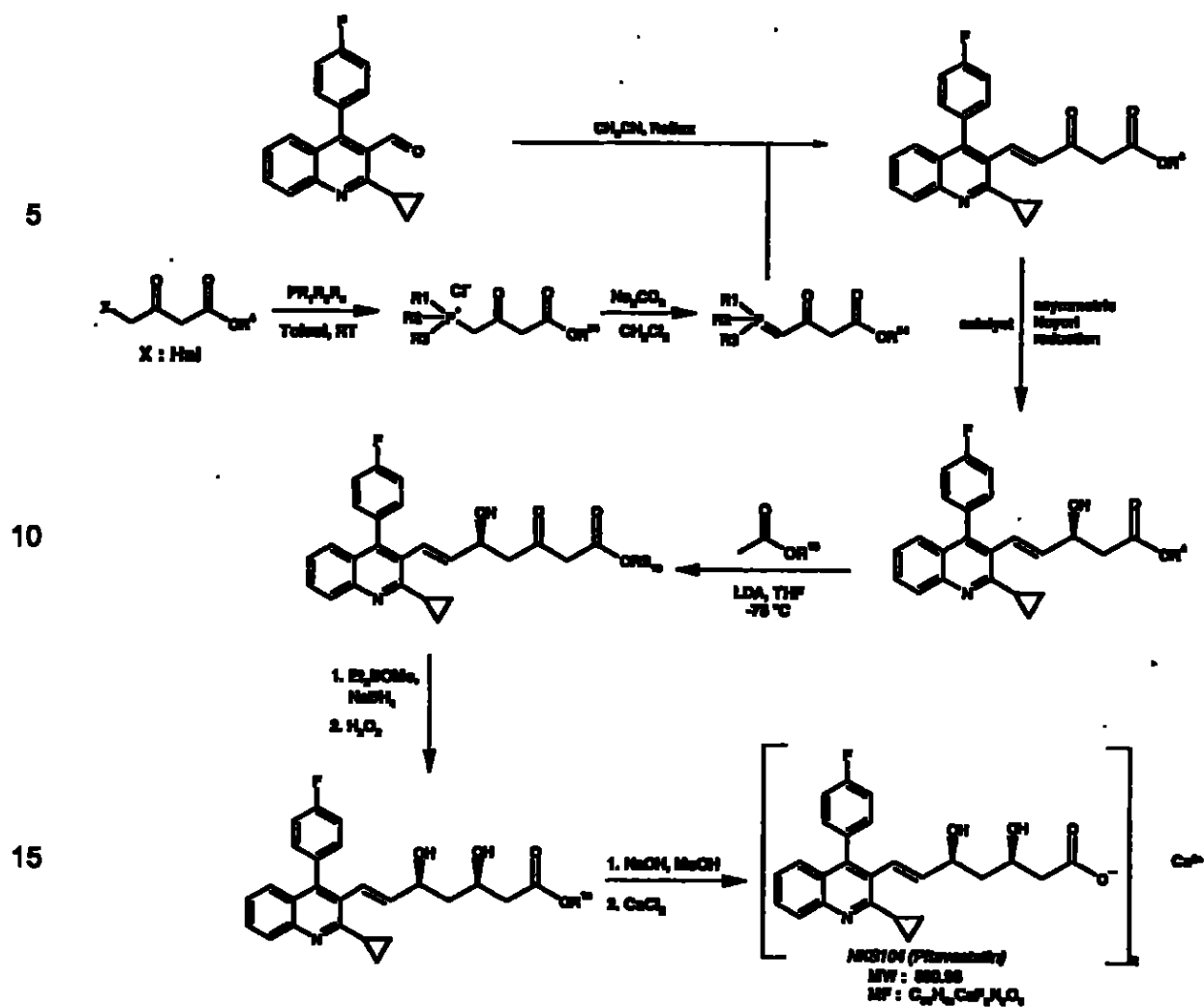
20 La conversión de un compuesto resultante de la fórmula (I) en donde el elemento representa $-CH=CH-$ a un compuesto de la fórmula (I) en donde el elemento representa $-CH_2-CH_2-$, se realiza hidrogenando selectivamente el doble enlace $-CH=CH-$, especialmente con un agente de reducción apropiado, por ejemplo, a
25 través de hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de

hidrogenación, tal como un catalizador de hidrogenación, tal como un catalizador de rutenio, tal como $(\text{Ru}(\text{cod})(\text{un-3-(2-metilali)})_2$, a través de la reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación o con un hidruro, por ejemplo, un hidruro que, si se
 5 desea, puede ser complejo, tal como un hidruro formado a partir de un elemento de los primero y tercer grupos principales de la Tabla Periódica de los Elementos, por ejemplo, borohidruro o aluminohidruro, por ejemplo, borohidruro de litio, hidruro de litio-aluminio, hidruro de diisobutilaluminio (un paso de reducción
 10 adicional utilizando cianoborohidruro de metal alcalino, tal como cianoborohidruro de sodio, puede ser necesario), y también diborano.

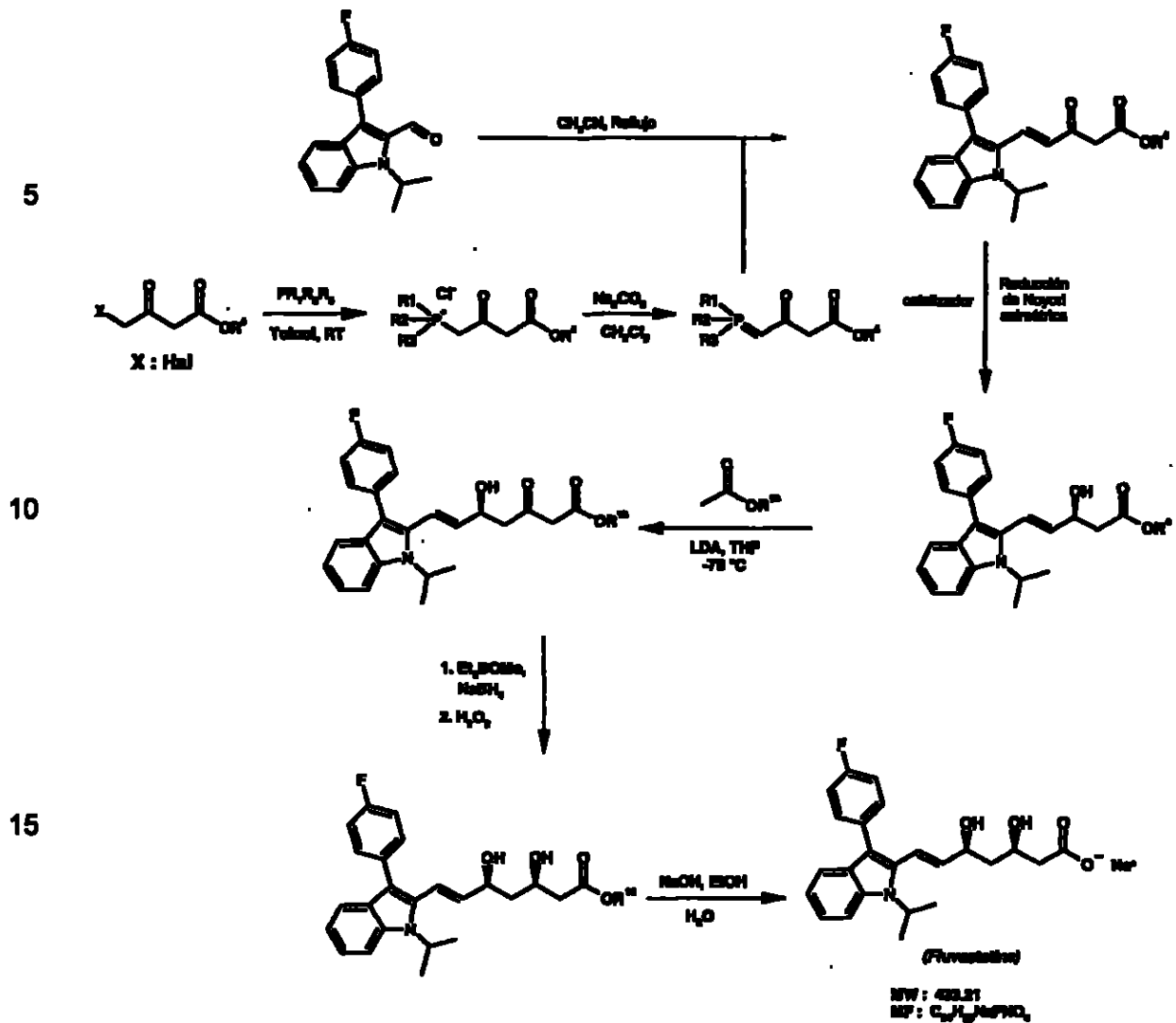
En lugar de convertir un compuesto resultante de la fórmula (I), en donde el elemento representa $-\text{CH}=\text{CH}-$ a un compuesto de la fórmula (I), en donde el elemento representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la
 . 15 hidrogenación del doble enlace $-\text{CH}=\text{CH}-$ puede ser efectuada, con los compuestos de las fórmula (Ile), (IIg) o (IIh), respectivamente, por ejemplo, además de los pasos de reacción (c), (d) o (e), respectivamente.

El procedimiento para la fabricación de compuestos de la
 20 fórmula (I) y sus sales, por ejemplo, puede ser ilustrado a través del siguiente esquema de reacción para la fabricación de pitavastatina:





El procedimiento para la fabricación de los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, por ejemplo, puede ser ilustrado a través del siguiente esquema de reacción para la fabricación de fluvastatina:



20 Ejemplos de Trabajo

Fabricación del Material de Partida para Pitavastatina

Preparación de Cloruro de (3-etoxycarbonil-3-oxopropil)-trifenilfosfonio

De acuerdo con la Literatura: C. M. Moorhoff; J.C.S. Perkin

25 Trans I, 1987 (1997).

A una solución de etil-4-clor-acetoacetato (16.46 g, 100 mmoles) en 50 ml de tolueno anhidro se le agregó trifenilfosfina (26.25 g, 100 mmoles) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente y se agitó durante 4 días. La suspensión se filtró y se lavó
5 tres veces con 30 ml de tolueno. Los cristales incoloros se secaron al vacío para dar cloruro de (3-etoxicarbonil-3-oxopropil)-trifenilfosfonio. MS: 426.88.

EJEMPLO 1

10

a) Preparación de 3-oxo-4-(trifenilfosforaniliden)butanoato de etilo

A una solución de cloruro de (3-etoxicarbonil-3-oxopropil)-trifenilfosfonio (11 g, 25.77 mmoles) en 100 ml de diclorometano se agregó en 30 minutos bajo agitación vigorosa, carbonato de sodio
15 (3.38 g, 27.36 mmoles) en 100 ml de agua a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La fase orgánica amarilla se separó, se lavó con 30 ml de agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó y el residuo oleoso se secó al vacío para mantener una masa cerosa. Después de agregar éter dietílico, la
20 cera se cristalizó para formar cristales amarillo claro de 3-oxo-4-(trifenilfosforaniliden)butanoato. MS: 390.43.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ=7.56 (m, 6H, orto H-fenilo), 7.44 (m, 3H, para H-fenilo), 7.35 (m, 6H, meta H-fenilo), 4.08 (q, 2H, OCH₂CH₃), 3.72 (d, 1H, H-4), 3.26
25 (d, 2H, H-2), 1.17 (t, 3H, OCH₂CH₃).

b) Ester etílico de ácido 5-(2-ciclopropil-4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il)-3-oxo-pent-4-enoico

El 3-oxo-4-(trifenilfosforaniliden)butanoato de iluro (4.82 g, 12.36 mmoles) se resolvió bajo una atmósfera de argón en 100 ml de acetoniitrilo. Bajo agitación vigorosa, se agregó 2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-carbaldehído (3 g, 10.3 mmoles) en 5 porciones, y después se calentó a reflujo. Después de 50 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. El solvente de color café claro se evaporó y el residuo se secó bajo vacío para obtener un aceite ceroso café. La cromatografía sobre gel de sílice con hexano:acetato de etilo (4:1/v:v) proporcionó un aceite amarillo de éster etílico de ácido 5-(2-ciclopropil-4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il)-3-oxo-pent-4-enoico. MS: 403.45.

15 c) Ester etílico de ácido rac 5-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il)-3-hidroxi-pent-4-enoico

Se disolvieron 85.8 mg (0.21 mmoles) de éster etílico de ácido 5-(2-ciclopropil-4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il)-3-oxo-pent-4-enoico en 10 ml de etanol bajo una atmósfera de argón y se enfrió a -15°C . Se agregó boro hidruro de sodio (8.58 mg, 0.22 mmoles) bajo agitación vigorosa. Durante el tiempo de reacción, la mezcla se hizo ligeramente amarilla. Después de 3 horas, la reacción se dejó elevar a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 horas más. Después, la mezcla se extinguió con 15 ml de una solución de cloruro de amonio saturada. Después de la extracción con éter dietílico (3 x 15

ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con 15 ml de agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar un aceite amarillo de éster etílico de ácido rac 5-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3-hidroxi-pent-4-enoico.

5 MS: 405.47.

Análítica de HPLC: Chiracel-OD μ m, longitud: 250 mm, diámetro interno: 4.6 mm; n-hexano isocrático: 2-propanol 96:4; velocidad de flujo; 0.6 ml/minuto; temperatura de columna: 35°C; longitud de onda de detección de UV: 230 nm; tiempo de crom: 45 minutos; volumen
10 de inyección: 10 μ l (1.022 mg/ml en n-hexano:2-propanol, 96:4).

Tiempo de retención 1: 16.17 min; 51.52% (área)

Tiempo de retención 2: 18.00 min; 48.48% (área)

d) Procedimiento para la hidrogenación de transferencia
15 enantioselectiva de éster etílico de ácido (E)-5-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3-hidroxi-pent-4-enoico

I: Una mezcla de éster etílico de ácido (E)-5-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3-oxo-pent-4-enolco (105.8 mg, 0.262 mmoles) y Ru[(1S,2S)-p-TsNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH](η^6 -p-cimeno) (6.2
20 mg, 0.104 mmoles) en 2.6 ml de propanol se agitó a 23°C durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice utilizando una mezcla de 4:1 de hexano-MTBE (éter metil-ter-butílico) como eluyente para dar éster
25 etílico de ácido (E)-5-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3-

hidroxi-pent-4-enoico.

II: Una solución de éster etílico de ácido (E)-5-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3-oxo-pent-4-enoico (1.6 g, 3.97 mmoles),
5 Ru[(1S,2S)-p-TsNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH](η⁶-p-cimeno) (12.6 mg, 0.02 mmoles) y una mezcla de HCOOH (1.095 g, 23.8 mmoles)/NEt₃ (0.963 g, 9.52 mmoles) se calentó en 6.0 ml de DMF a 50°C durante 20 horas. Después de que la solución se diluyó con 15 ml de MTBE y se neutralizó con 4 ml de NaHCO₃. El procesamiento acuoso estándar
10 con una solución de NaCl y la extracción con MTBE y la remoción del solvente proporcionaron el producto crudo. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla de 4:1 de hexano-MTBE como eluyente para dar el éster etílico de ácido (E)-5-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3-hidroxi-pent-4-enoico.

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.96 (d, ²J: 8.4 Hz, 1H), 7.60 (t, ²J: 6.6 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 4H), 6.61 (d, ²J: 16.3 Hz, 1H), 5.65 (dd, ²J: 16.2, 5.7 Hz, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.17 (q, ²J: 7.1 Hz, 2H), 3.10 (br s, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.36 (t, ²J: 9.4 Hz, 2H), 1.41-1.25 (m, 2H), 1.29 (t, ²J: 7.2 Hz, 3H), 1.04 (dd, ²J: 8.1, 2.8
20 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 172.2, 163.6, 161.1, 160.7, 146.9, 144.4, 138.2, 133.4, 132.0, 131.9, 131.9, 131.8, 129.0, 128.9, 126.5, 126.1, 125.5, 115.5, 115.3, 68.8, 41.4, 16.1, 14.2, 10.4, 10.3. MS: 405.47.

Literatura para la preparación del catalizador: Haack, K.-J.;
25 Hashiguchi, S.; Fujii, A; Ikariya, T.; Noyori, R. Angew. Chem., Int.

Ed. Engl. 1997, 36, 285-288.

e) Ester ter-butílico de ácido (E)-(S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoico

- 5 A una solución de diisopropilamina (0.93 g, 9.20 mmoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) a 0°C se agregó n-BuLi (5.55 ml, 8.88 mmoles de una solución de 1.6 M en hexano) durante 10 minutos. Después de 30 minutos, la solución se enfrió a -78°C y se agregó acetato de ter-butilo (1.03 g, 8.88 mmoles) durante 10 minutos.
- 10 Después de 30 minutos, la solución resultante a -78°C fue transferida a una solución de éster alílico de ácido (E)-5-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3-hidroxi-pent-4-enoico (0.90 g, 2.22 mmoles) en 11 ml de tetrahidrofurano a 0°C. La solución se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente (RT). Se
- 15 agregaron 3 ml de una solución de NH₄Cl. La mezcla se vació en 5 ml de agua y se extrajo con 50 ml de MTBE. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron se concentraron, y el residuo se purificó a través de cromatografía de vaporización instantánea (hexano/MTBE 5:1) para dar el cetoéster de éster ter-
- 20 butílico de ácido (E)-(S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoico. MS: 475.57.

f) Ester ter-butílico de ácido (E)-(3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-5-dihidroxi-hept-6-enoico

- 25 A una solución del ceto éster ter-butílico de ácido (E)-(S)-7-[2-

ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoico (0.80 g, 1.68 mmoles) en 20 ml de THF y 4 ml de MeOH a -78°C , se le agregó dietilmetoxiborano (2.10 ml de una solución de 1 M en THF, 2.096 mmoles). Después de 1 hora, se agregó NaBH_4 (0.127 g, 3.36 mmoles). Después de 3 horas más a -78°C , se agregó un regulador de pH (5 ml) pH 7, seguido por 6 ml de MeOH. Después de 10 minutos, se agregó lentamente una solución de MeOH (6 ml) y H_2O_2 acuoso al 30% (6 ml). El baño frío se removió y la solución se agitó durante 1.5 horas. La mezcla se vació en 60 ml de NaHCO_3 y se extrajo 3 veces con 50 ml de CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en 10 ml de EtOAc caliente, se filtró y se agitó durante 12 a temperatura ambiente. Después de la filtración, se obtuvo el diol de éster ter-butilico de ácido (E)-(3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-5-dihidroxi-hept-6-enoico. MS: 477.58.

g) Ester ter-butilico de ácido (E)-(3S,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico

A una solución enfriada (-35°C) de $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$ (1.38 g, 5.26 mmoles) en MeCN/AcOH (15 ml, 1:1) se agregó una solución del cetoéster de éster ter-butilico de ácido (E)-(S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoico (0.50 g, 1.05 mmoles) en 2 ml de CH_3CN . La mezcla se agitó a -35°C durante 3 horas y a 0°C durante 30 minutos antes de agregar una solución de tartrato de potasio-sodio (10 ml). Después de 10 minutos, la

suspensión se vació en 30 ml de CH_2Cl_2 y se agregó cuidadosamente una solución de 7 ml de Na_2CO_3 . La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron, y el residuo se purificó a través de cromatografía de vaporización instantánea (hexano/MTBE 1:1) o cristalización (acetato de etilo = EtOAc) para proporcionar el diol de éster ter-butílico de ácido (E)-(3S,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico. MS: 477.58.

10

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

A una solución del diol de éster ter-butílico de ácido (E)-(3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico (1.0 g, 2.09 mmoles) en 5 ml de EtOH se agregó una solución acuosa de NaOH (10 ml, 1 M) y la suspensión resultante se agitó hasta el éster desapareció. Después del término de la hidrólisis, se agregó HCl acuoso (15 ml, 1 M) y el solvente se removió al vacío. Después, se agregaron 10 ml de CH_2Cl_2 y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con 30 ml de CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos combinados se removieron al vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de H_2O y se agregó gota a gota una solución de CaCl_2 (8 ml, 0.1 M). La solución de reacción se agitó durante la noche y el precipitado de color blanco resultante se recogió a través de filtración para obtener la sal de calcio de ácido

(E)-(3R,5S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico. MS: 880.98.

Fabricación del Material de Partida para Fluvastatina

5

i. Ester etílico de ácido (E)-5-[3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3-oxo-pent-4-enoico

El 3-oxo-4-(trifenilfosforoaniliden)butanoato de iluro (5.0 g, 12.8 mmoles) se resolvió bajo una atmósfera de argón en 100 ml de acetonitrilo. Bajo agitación vigorosa, se agregó 3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-2-carbaldehído (4.2 g, 10.7 mmoles) en 5 porciones y después se calentó a reflujo. Después de 50 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. El solvente de color café claro se evaporó y el residuo se secó bajo vacío para obtener un
10 aceite ceroso café. La cromatografía sobre gel de sílice con hexano:acetato de etilo (4:1/v:v) proporcionó un aceite amarillo del éster etílico de ácido (E)-5-[3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3-oxo-pent-4-enoico. MS: 393.46.

20 j. Ester etílico de ácido (E)-5-[3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3-hidroxi-pent-4-enoico

Una solución del éster etílico de ácido (E)-5-[3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3-oxo-pent-4-enoico (2.0 g, 5.08 mmoles), Ru[(1S,2S)-p-TsNCH(C₆H₅)CH(C₆H₅)NH](η^8 -p-cimeno) (12.8 mg, 0.025 mmoles) y una mezcla de HCOOH (1.40 g, 30.5 mmoles) / NEt₃
25

(1.23 g, 12,2 mmoles) se calentó en 8.0 ml de DMF a 50°C durante 21 horas. Después la solución se diluyó con 5 ml de MTBE y se neutralizó con 4 ml de NaHCO₃. El procesamiento acuoso estándar con una solución de NaCl y la extracción con MTBE y la remoción del solvente proporcionaron el producto crudo. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla de 4:1 de hexano-MTBE como eluyente proporcionó el éster etílico de ácido (E)-5-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3-hidroxi-pent-4-enoico. MS: 395.48.

10 k. Ester ter-butilico de ácido (E)-(S)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-5-hidroxi-3-oxo-pent-6-enoico

A una solución de diisopropilamina (0.96 g, 9.53 mmoles) en 10 ml de tetrahidrofurano (THF) a 0°C se agregó n-BuLi (6.32 ml, 10.12 mmoles de una solución de 1.6 M en hexano) durante 10 minutos. Después de 30 minutos, la solución se enfrió a -78°C y se agregó acetato de ter-butilo (1.17 g, 10.12 mmoles) durante 10 minutos. Después de 30 minutos, la solución resultante a -78°C se transfirió a una solución de éster etílico de ácido (E)-5-[3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3-hidroxi-pent-4-enoico (1.0 g, 1.53 mmoles) en 12 ml de THF a 0°C. La solución se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente (RT). Se agregó una solución de 3 ml de NH₄Cl. La mezcla se vació en 5 ml de agua y se extrajo con 50 ml de MTBE. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron, y el residuo se purificó a través de cromatografía de vaporización instantánea (hexano/MTBE

5:1) para dar el cetoéster del éster ter-butilico de ácido (E)-(S)-7-[3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-5-hidroxi-3-oxo-pent-6-enoico. MS: 465.57

5 l. Ester ter-butilico de ácido (E)-(3R,5S)-7-[3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico

A una solución del cetoéster del éster ter-butilico de ácido (E)-(S)-7-[3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoico (1.0 g, 2.15 mmoles) en 22 ml de THF y 4 ml de MeOH
10 a -78°C se agregó dietilmetoxiborano (2.70 ml de una solución de 1 M en THF, 2.682 mmoles). Después de 1 hora, se agregó NaBH_4 (0.163 g, 4.30 mmoles). Después de 3 horas más a -78°C , se agregó regulador de pH (6 ml), pH 7 seguido por 7 ml de MeOH. Después de 10 minutos, se agregó lentamente una solución de 6 ml de MeOH y
15 H_2O_2 acuoso al 30% (6 ml). El baño frío se removió y la solución se agitó durante 1.5 horas. La mezcla se vació en 70 ml de NaHCO_3 y se extrajo 3 veces con 50 ml de CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en 10 ml de EtOAc caliente, se filtró y se agitó durante 12
20 horas a temperatura ambiente. Después de la filtración, se obtuvo el diol del éster ter-butilico de ácido (E)-(3R,5S)-7-[3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico. MS: 467.58.

m. Ester ter-butilico de ácido (E)-(3S,5S)-7-[3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico
25

A una solución fría (-35°C) de $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$ (1.38 g, 5.26 mmoles) en MeCN/AcOH (15 ml, 1:1) se agregó una solución del cetoéster del éster ter-butilico de ácido (E)-(S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoico (0.50 g, 1.07 mmoles) en 2 ml de CH_3CN . La mezcla se agitó a -35°C durante 3 horas y a 0°C durante 30 minutos antes de agregar una solución de 10 ml de tartrato de potasio-sodio. Después de 10 minutos, la solución se vació en 30 ml de CH_2Cl_2 y se agregó cuidadosamente una solución de 7 ml de Na_2CO_3 . La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 2 veces con 50 ml de CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía de vaporización (hexano/MTBE 1:1) o cristalización (acetato de etilo = EtOAc) para proporcionar el tiol de éster ter-butilico de ácido (E)-(3S,5S)-7-[3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico. MS: 467.58

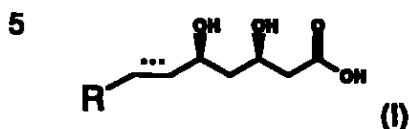
n. (E)-(3S,5S)-7-[3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-Indol-2-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoato de sodio

A 30 g del éster ter-butilico de ácido (E)-(S)-7-[3-(4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoico en 150 ml de etanol se agregaron, bajo agitación, 63 ml de una solución de hidróxido de sodio mientras se mantenía la temperatura por debajo de 12°C. La solución se agitó durante 1 hora, la mezcla se concentró a 25 mm de Hg y 45°C, después se agregaron 220 ml de agua, la

destilación se continuó a un volumen restante de 100 ml, después se agregaron 280 ml de agua, y la solución se lavó con un total de 450 ml de MTBE en tres porciones. La capa acuosa se concentró a 25 mm de Hg y 45°C a un volumen de aproximadamente 200 ml, se
5 agregaron 150 ml de agua, y la solución acuosa y transparente se liofilizó durante 3 días. MS: 433.21.

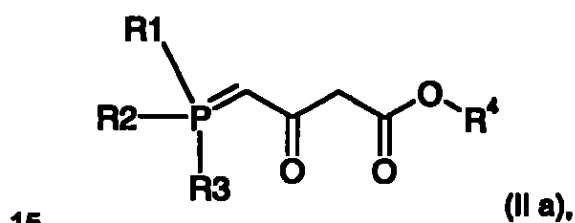
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula:



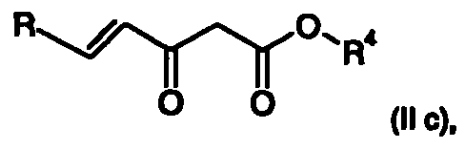
o una sal del mismo o una lactona del mismo, en donde el elemento representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$ y R representa un residuo cíclico, de acuerdo con la presente invención, se caracteriza por:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IIa):

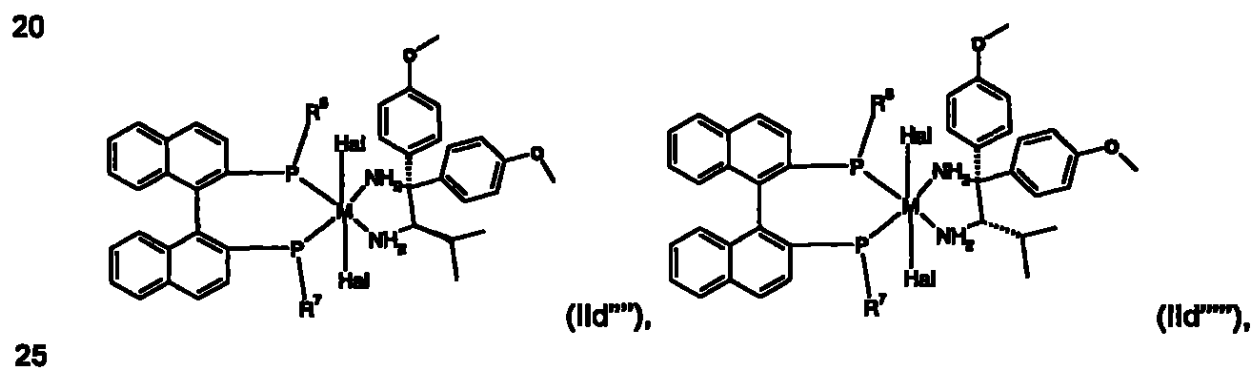
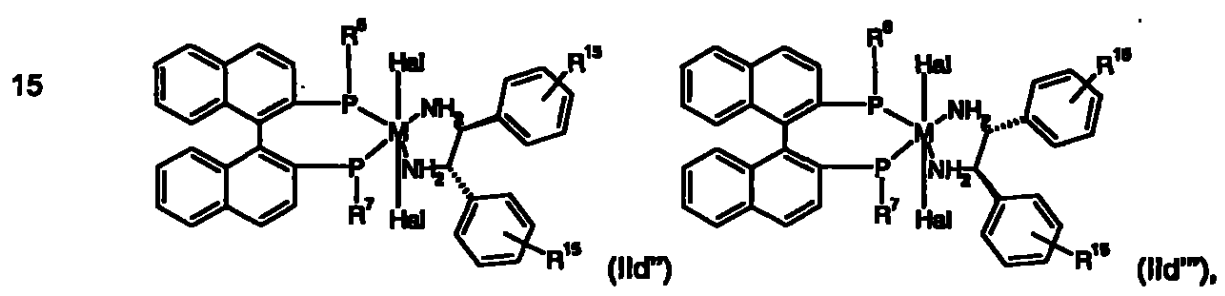
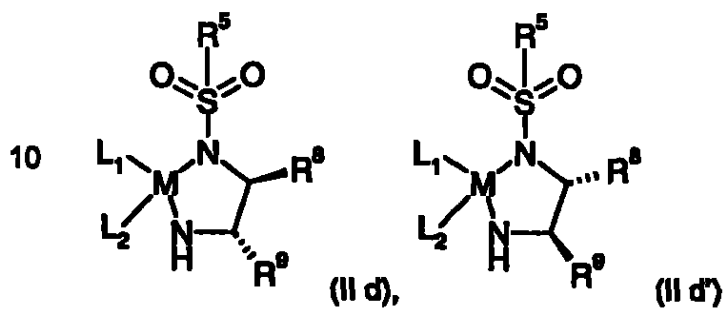


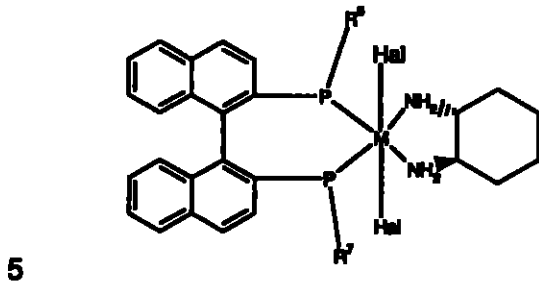
en donde R^1 , R^2 y R^3 , independientemente uno del otro, representan fenilo que está no sustituido o sustituido por uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoil-oxi de 2 a 8 átomos de carbono, halógeno, nitro, ciano, y CF_3 , y R^4 es un residuo alifático, cicloalifático, aralifático o aromático; con un compuesto de la fórmula $\text{R}-\text{CH}(=\text{O})$ (IIb) en donde R representa un residuo cíclico; y

(b) reducir un compuesto resultante de la fórmula (IIc):

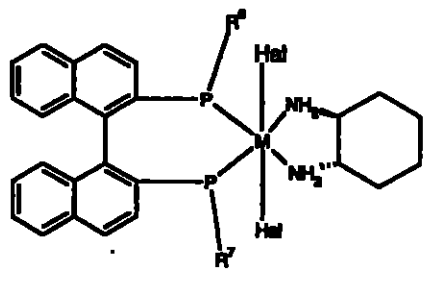


en donde y R y R⁴ tienen los significados dados anteriormente; en presencia de un agente de reducción seleccionado del grupo que consiste de un compuesto de las fórmula (II d), (II d'), (II d''), (II d'''), (II d'''), (II d'''), (II d'''), y (II d'''):





(IIId'''''),



(IIId''''')

en donde:

M es Ru, Rh, Ir, Fe, Co o Ni;

L₁ es hidrógeno;

L₂ representa un residuo arilo o arilo-alifático;

10 Hal es halógeno;

R⁵ es un residuo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arilo o arilo-alifático, el cual, en cada caso, puede estar enlazado a un polímero;

15 cada R⁶ y R⁷, independientemente, es un residuo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arilo o arilo-alifático;

cada uno de R⁸ y R⁹ es fenilo o R⁸ y R⁹ juntos forman con el átomo de carbono al cual están unidos un anillo ciclohexano o ciclopentano; y

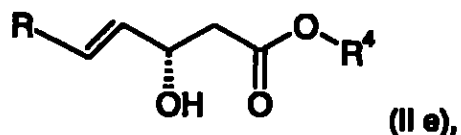
20 R¹⁵ es H, halógeno, amino, nitro o alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono;

en donde cualquier residuo aromático de un compuesto de la fórmula (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIId'''), (IIId''''), (IIId'''''), (IIId'''''), y (IIId''''') es no sustituido o sustituido;

25 en donde para los compuestos de la fórmula (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIId'''), (IIId''''), (IIId'''''), y (IIId''''') también son posibles

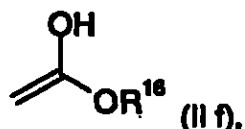
las combinaciones con (R)- o (S)-BINAP; y

(c) condensar un compuesto resultante de la fórmula (IIe):



5

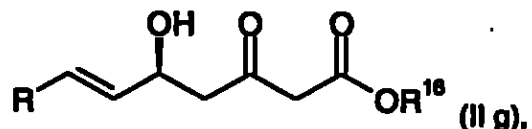
en donde R y R⁴ tienen los significados definidos anteriormente, con un compuesto de la fórmula (II f):



10

en donde R¹⁶ representa un residuo alifático; y

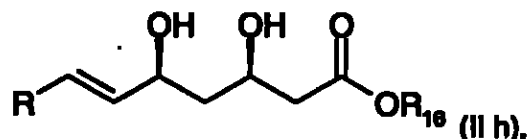
(d) reducir un compuesto resultante de la fórmula (II g):



15

en donde R y R¹⁶ tienen los significados definidos anteriormente, y

(e) hidrolizar un compuesto resultante de la fórmula (II h):



20

en donde R y R¹⁶ tienen los significados definidos anteriormente, y

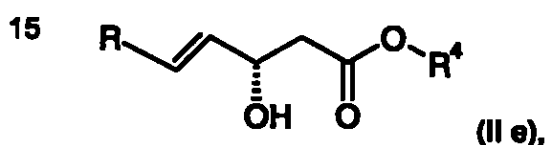
(f) aislar un compuesto resultante de la fórmula (I) o una sal

25 del mismo;

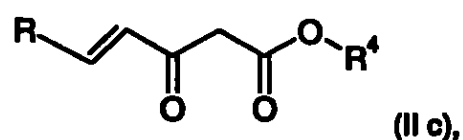
y, si se desea, convertir un ácido libre resultante de la fórmula (I) a una sal del mismo o a una lactona de la fórmula (Ia) o (Ib), respectivamente, o convertir una lactona resultante de la fórmula (Ia) o (Ib) a un ácido de la fórmula (I) o una sal del mismo, o convertir un
 5 compuesto resultante de la fórmula (I) en donde el elemento representa $-\text{CH}=\text{CH}-$ a un compuesto de la fórmula (I) en donde el elemento representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un compuesto de las fórmulas (IIa), (IIc), (Ile), (IIg) y (IIh) se
 10 utiliza, en donde R^4 o R^{18} , respectivamente, representan alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente metilo o etilo, o muy preferiblemente ter-butilo.

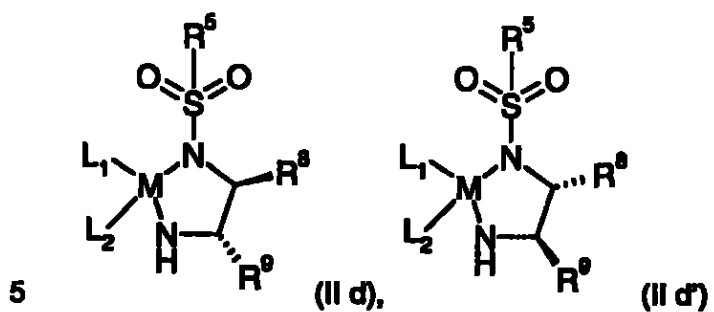
3.- Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula (Ile):



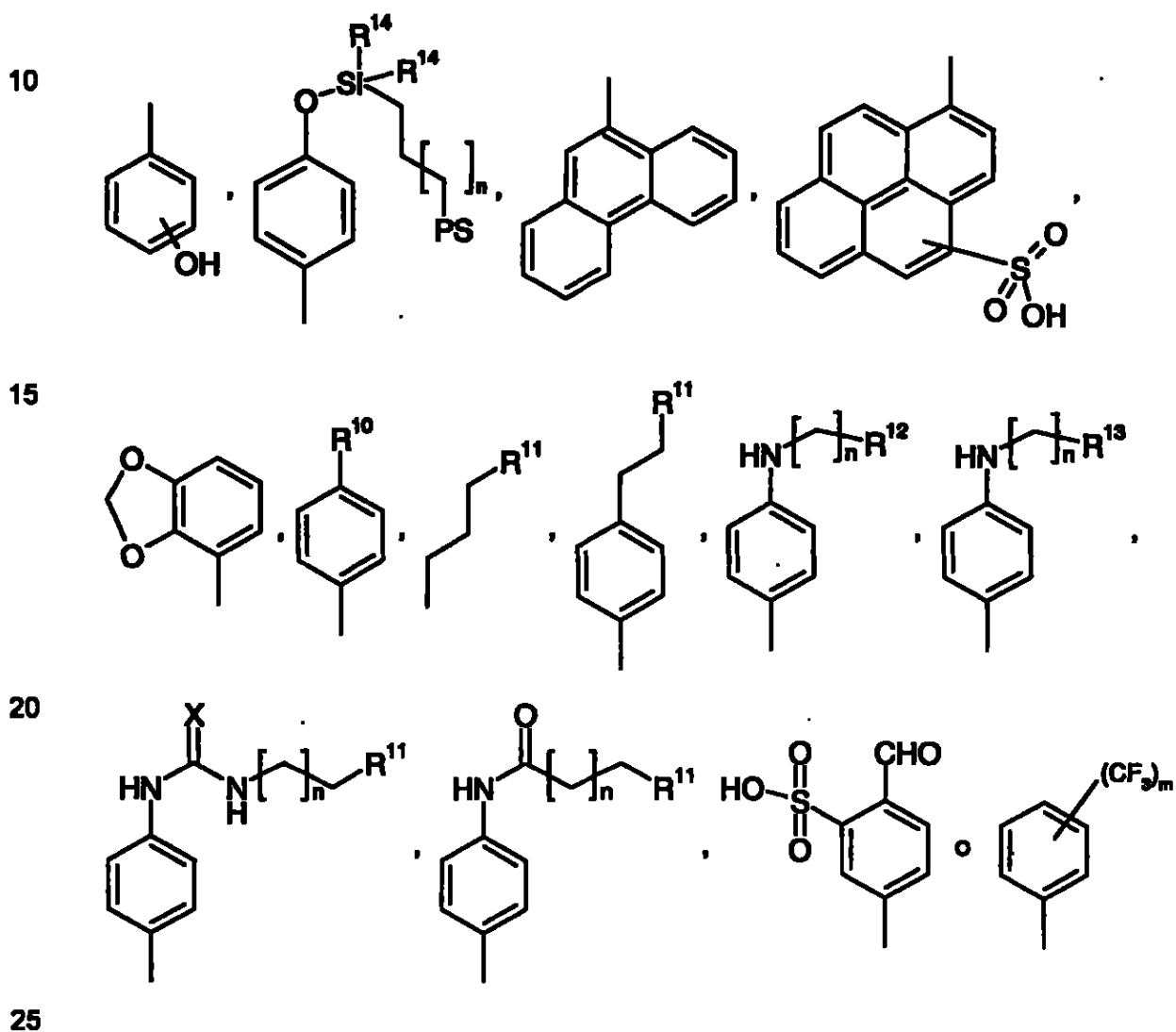
en donde R y R^4 tienen los significados definidos anteriormente, caracterizado porque se reduce un compuesto resultante de la
 20 fórmula (IIc):



en donde R y R^4 tienen los significados anteriormente definidos; en
 25 presencia de un agente de reducción de la fórmula:



en donde M, L₁, L₂, R⁸ y R⁹ son como se definieron anteriormente, y R⁶ es un grupo de la fórmula:



en donde:

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7;

X es O, o S;

R¹⁰ es poliestirol;

5 R¹¹ es gel de sílice;

R¹² es poliestirol entrelazado;

R¹³ es glicol polietilénico;

R¹⁴ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

m es 1, 2 ó 3.

10 4.- Un compuesto de la fórmula (IId), en donde L₁ es hidrógeno y L₂ representa fenilo o fenilo sustituido por uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos alquilo, especialmente una vez por isopropilo tal como 4-isopropil-fenilo, y R₅ representa un residuo seleccionado del grupo que consiste de 2- o 3- o 4-piridilo, 4-cloro-4-
15 fenoxi-fenilo, 4-fenoxi-fenilo, 5-di(m)etilamino-1-naftilo, 5-nitro-1-naftilo, 2-, 3-, 4-nitrofenilo, 4-vinilfenilo, 4-bifenilo, 9-antracenilo, 2,3- o 4-hidroxifenilo, tolilo, fenantrilo, benzo[1,3]-dioxol, dimetil(naftalen-1-il)-amina, mono a tristrifluorometilfenilo, crisenilo, perilenilo o pirenilo o 2-fenileteno.

20 5.- Un compuesto de la fórmula (IId'') y (IId'''), en donde Hal en cada caso es cloro; R₆ y R₇, en cada caso, representa fenilo o fenilo sustituido por uno o más de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial 3,5-dimetilfenilo.

25 6.- Un compuesto de la fórmula (IId''') y (IId'''''), en donde Hal en cada caso es cloro; R₆ y R₇, en cada caso, representan fenilo

o fenilo sustituido por uno o más de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial representa 3,5-dimetilfenilo.

7.- Un compuesto de la fórmula (IId''''') y (IId'''''), en donde Hal en cada caso es cloro; R₆ y R₇, en cada caso, representa fenilo o 5 fenilo sustituido por uno o más de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial representa 3,5-dimetilfenilo.

PCT

REQUEST

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

For receiving Office use only

PCT/EP 3 / 0 1 7 3 8 International Application No.	
International Filing Date 20 02 2003	(20 FEB 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) 4-32364A	

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

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: (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.) SEDELMEIER, Gottfried Erlenweg 11 79227 Schallstadt DE	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: DE	State (that is, country) of residence: DE
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.) MATHES, Christian Spitzwegstrasse 4 79618 Rheinfelden DE	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: DE	State (that is, country) of residence: DE
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES

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

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

Regional Patent

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

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

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

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

- ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines
- ☒ SC Seychelles

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

Supplemental Box

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

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

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 21 February 2002 (21.02.02)	0204129.1	GB		
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; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | | |
|---|--|---|-------|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : | |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : | |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : | |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : | |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : | |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) the following number of sheets in paper form: request (including declaration sheets) : 6 description (excluding sequence listing part) : 33 claims : 6 abstract : 1 drawings : - Sub-total number of sheets : 46 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) : - Total number of sheets : 46 (b) sequence listing part of description filed in computer readable form (i) ☐ only (under Section 801(a)(i)) (ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii)) Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☐ original separate power of attorney : : 3. ☐ original general power of attorney : : 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 46171 : 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 36671 + 46171 19.02.2003		

For receiving Office use only		
1. Date of actual receipt of the purported international application: 20.02.03 (20 FEB 2003)	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:
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	
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:		

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

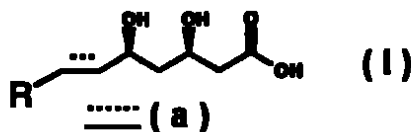
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
28 August 2003 (28.08.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/070717 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 309/30, A61K 31/365, C07C 49/20, 59/195, A61P 3/06, C07F 9/50, 15/00
- (74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Dept., CH-4002 Basel (CH).
- (21) International Application Number: PCT/EP03/01738 ✓
- (22) International Filing Date: 20 February 2003 (20.02.2003) ✓
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
0204129.1 ✓ 21 February 2002 (21.02.2002) ✓ GB
- (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*): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR).
- (71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel ✓ (CH).
- (71) Applicant (*for AT only*): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, 1230 Vienna (AT).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): SEDELMEIER, Gottfried [DE/DE]; Erlenweg 11, 79227 Schallstadt (DE). MATHES, Christian [DE/DE]; Spitzwegstrasse 4, 79618 Rheinfelden (DE).
- 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 INHIBITORY MEVALONIC ACID DERIVATIVES



(57) Abstract: The invention relates to a process for the manufacture of a compound of formula: (Formula I); or a salt, especially a pharmaceutically acceptable salt with a base, thereof or a lactone thereof wherein the element (a) represents -CH₂-CH₂- or -CH=CH- and R represents a cyclic radical.

WO 03/070717 A1

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32364A	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/ 01738	International filing date (day/month/year) 20/02/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/02/2002
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 INHIBITORY MEVALONIC ACID DERIVATIVES

5. With regard to the abstract:



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 58.2(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 figured.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/01738

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D309/30 A61K31/365 C07C49/20 C07C59/195 A61P3/06
C07F9/50 C07F15/00

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 A61K C07C C07F

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)

EPO-Internal, CHEM ABS 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 5 273 995 A (ROTH BRUCE D) 28 December 1993 (1993-12-28) cited in the application scheme 2, col.6-8	1,2
A	WO 01 92223 A (WOLLEB HEINZ ;CIBA SC HOLDING AG (CH); WOLLEB ANNEMARIE (CH)) 6 December 2001 (2001-12-06) page 2, line 1 -page 3, line 24; example 16	1,2
-/-		

☒ 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* documents which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2003

Date of mailing of the international search report

17/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5018 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuenacher, A

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SUZUKI M ET AL: "First Systematic Chiral Syntheses of Two Pairs of Enantiomers with 3,5-dihydroxyheptenoic Acid Chain, Associated with a Potent Synthetic Statin NK-104" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 20, 18 October 1999 (1999-10-18), pages 2977-2982, XP004180521 ISSN: 0960-894X cited in the application scheme 1	1,2
Y	US 6 211 412 B1 (TUNOORI ASHOK RAO ET AL) 3 April 2001 (2001-04-03) scheme 2; step c and scheme 3, step 11→12 claim 26	3-7
	NOYORI, RYOJI ET AL: "Metal-Ligand Bifunctional Catalysis: A Nonclassical Mechanism for Asymmetric Hydrogen Transfer between Alcohols and Carbonyl Compounds" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (2001), 66(24), 7931-7944 , XP002244719 scheme 2, compound 9; scheme 7, compounds 47 and 48	3-7
X	WO 02 008169 A (CHIROTECH TECHNOLOGY LIMITED, UK) 31 January 2002 (2002-01-31) p.8, compounds 15, 17 and 19 page 3, line 20 -page 4, line 2	5-7
X	EP 1 136 475 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G., SWITZ.) 26 September 2001 (2001-09-26) claim 5	5-7
X	EP 1 134 226 A (TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION, JAPAN) 19 September 2001 (2001-09-19) the whole document	5-7
X	OHKUMA, TAKESHI ET AL: "Selective Hydrogenation of Benzophenones to Benzhydrols. Asymmetric Synthesis of Unsymmetrical Diarylmethanols" ORGANIC LETTERS (2000), 2(5), 659-662 , XP002938993 scheme 1	5-7
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/01738

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OHKUMA, TAKESHI ET AL: "Asymmetric Hydrogenation of Alkenyl, Cyclopropyl, and Aryl Ketones. RuCl ₂ (xylbinap)(1,2-diamine) as a Precatalyst Exhibiting a Wide Scope" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (1998), 120(51), 13529-13530., XP002222043 the whole document	5-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/01738

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5273995	A	28-12-1993	MX 9203143 A1 01-07-1992
			AT 207896 T 15-11-2001
			AU 628198 B2 10-09-1992
			AU 5972490 A 24-01-1991
			CA 2021546 A1 22-01-1991
			DE 1061073 T1 03-05-2001
			DE 69033840 D1 06-12-2001
			DE 69033840 T2 16-05-2002
			DK 409281 T3 25-02-2002
			EP 1061073 A1 20-12-2000
			EP 0409281 A1 23-01-1991
			ES 2153332 T1 01-03-2001
			ES 2167306 T3 16-05-2002
			FI 94339 B 15-05-1995
			GR 2001300002 T1 28-02-2001
			IE 902659 A1 27-02-1991
			JP 3058967 A 14-03-1991
			JP 2002234871 A 23-08-2002
			KR 167101 B1 15-01-1999
			NO 903251 A ,B, 22-01-1991
			NO 932075 A ,B, 22-01-1991
			NZ 234576 A 23-12-1992
			PT 94778 A ,B 20-03-1991
			SG 46495 A1 20-02-1998
			ZA 9005742 A 25-03-1992
WO 0192223	A	06-12-2001	AU 7404901 A 11-12-2001
			WO 0192223 A1 06-12-2001
			EP 1284964 A1 26-02-2003
US 6211412	B1	03-04-2001	AU 3771100 A 16-10-2000
			WO 0058254 A1 05-10-2000
			US 2002156289 A1 24-10-2002
			US 6457303 B1 01-10-2002
			US 2002165415 A1 07-11-2002
WO 02008169	A	31-01-2002	AU 7089201 A 05-02-2002
			EP 1305278 A1 02-05-2003
			WO 0208169 A1 31-01-2002
			US 2002095056 A1 18-07-2002
			AU 6251001 A 17-12-2001
			EP 1299401 A1 09-04-2003
			WO 0194359 A1 13-12-2001
			US 2002035285 A1 21-03-2002
EP 1136475	A	26-09-2001	EP 1136475 A1 26-09-2001
			CA 2341010 A1 22-09-2001
			CN 1315319 A 03-10-2001
			JP 2001270865 A 02-10-2001
			US 2001037026 A1 01-11-2001
EP 1134226	A	19-09-2001	JP 2001261689 A 26-09-2001
			EP 1134226 A2 19-09-2001
			US 2001039354 A1 08-11-2001

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 4-32384A	
International application No. PCT/EP 03/01738	International filing date (day/month/year) 20 February 2003 (20.02.03)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 21 February 2002 (21.02.02)	
Title of invention PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF HMG-COA REDUCTASE INHIBITORY MEVALONIC ACID DERIVATIVES			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) SEDELMEIER, Gottfried Erlenweg 11 79227 Schallstadt DE			
State (that is, country) of nationality: DE		State (that is, country) of residence: DE	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II APPLICANT(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> MATHES, Christian Spitzwegstrasse 4 79618 Rheinfelden DE	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: DE	State <i>(that is, country)</i> of residence: DE
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i>	
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i>	
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i>	
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.	

Sheet No. 3.

International application No.
PCT/EP 03/01738

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative
and ☐ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.
☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.
☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

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

GRUBB, Philip
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 filed

the description ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ 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 03/01738

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: 1 copy of the AV 46171 | 8. ☒ other (specify): Request for 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



31.07.2003

GRUBB, Philip AV 36671 + 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 03/01738		For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference 4-32364A		Date stamp of the IPEA	
Applicant Novartis AG et al.			
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES			
1. Preliminary examination fee		EUR	1530.-- P
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)		EUR	159.-- H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box		EUR	1689.--
		TOTAL	
MODE OF PAYMENT			
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash		
☐ cheque	☐ revenue stamps		
☐ postal money order	☐ coupons		
☐ bank draft	☐ other (specify):		
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs)			
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.		IPEA/ <u>EP</u>	
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.		Deposit Account No.: <u>2811 0031</u>	
		Date: <u>31.07.03</u>	
		Name: <u>Novartis AG</u>	
		Signature: <u>H. B. ...</u>	

PATENT COOPERATION TREATY

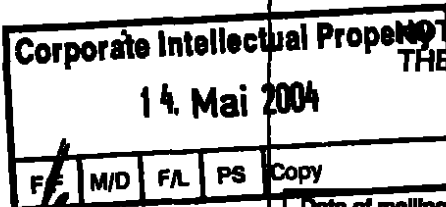
DA 80

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

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



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

13.05.2004

Applicant's or agent's file reference
4-32364A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP 03/01738

International filing date (day/month/year)
20.02.2003

Priority date (day/month/year)
21.02.2002

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 inventions 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 23699 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 23699 - 4465

Authorized Officer

Siefert, A

Tel. +49 89 2369-2469



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

Applicant's or agent's file reference 4-32364A		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA418)	
International application No. PCT/EP 03/01738	International filing date (day/month/year) 20.02.2003	Priority date (day/month/year) 21.02.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D309/30			
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 6 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 01.08.2003		Date of completion of this report 13.05.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Schuermacher, A Telephone No. +49 89 2399-7818 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. **PCT/EP 03/01738****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

1-33 as originally filed

Claims, Numbers

1-7 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:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/01738**

**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	1-3
	No: Claims	4-7
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-7
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-7
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/01738

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1: US-A-5 273 995 (ROTH BRUCE D) (1993-12-28) cited in the application
- D2: WO 01 92223 A (CIBA SC HOLDING AG (CH)) (2001-12-06)
- D3: SUZUKI M ET AL., BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 9, no. 20, (1999-10-18), pages 2977-2982, XP004180521
- D4: US-B1-6 211 412 (TUNOORI ASHOK RAO ET AL)(2001-04-03)
- D5: NOYORI, RYOJI ET AL., JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (2001), 66(24), 7931-7944, XP002244719
- D6: WO 02 008169 A (CHIROTECH TECHNOLOGY LIMITED, UK)(2002-01-31)
- D7: EP-A-1 136 475 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G., SWITZ.) (2001-09-26)
- D8: EP-A-1 134 226 (TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION, JAPAN) (2001-09-19)
- D9: OHKUMA, TAKESHI ET AL., ORGANIC LETTERS (2000), 2(5), 659-662, XP002938993
- D10: OHKUMA, TAKESHI ET AL., JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (1998), 120(51), 13529-13530, XP002222043

1. Novelty, Article 33(2) PCT:

The present application relates to a multiple-step process for the preparation of a HMG-CoA reductase inhibitory mevalonic acid derivatives (3,5-dihydroxy-hept-6-noic acid derivatives), which comprises :

- a) a Wittig reaction with the phosphorous ylid (IIa) and the aldehyde (IIb) to obtain the δ,γ -unsaturated- β -keto-ester derivative (IIc);
- b) asymmetric transfer hydrogenation in presence of a Ru(II) catalyst of (IIc) to obtain the corresponding δ,γ -unsaturated- β -hydroxy-ester derivative (IIe);
- c) condensation of (IIe) with the enoether (IIf) to obtain the unsaturated- γ -hydroxy- β -keto-ester derivative (IIg),
- d) reduction of the carbonyl group in (IIg) to obtain the corresponding unsaturated- γ,β -dihydroxy-ester derivative (IIh),
- e) hydrolysis and

f) isolation

Prior art documents D1-D3 disclose also the synthesis of 3,5-dihydroxy-hept-6-noic acid derivatives but without involving an asymmetric transfer hydrogenation which leads to the δ,γ -unsaturated- β -hydroxy-ester intermediate (Ile).

Documents D4 and D5 describe the enantioselective hydrogenation with a Ru(II) catalyst either of a β -ketoesters or of α,δ -unsaturated-ketones.

None of these documents discloses the subject-matter of claim 1, i.e. the manufacture of mevalonic acid derivatives in a multiple step process involving an asymmetric transfer hydrogenation in presence of a Ru(II) catalyst.

Hence, the subject-matter of claims 1-3 meets the requirements for novelty of Article 33(2) PCT.

Documents D5-D10 relate to Ru(II) catalysts used in asymmetric hydrogenation, which are specific examples of catalysts falling within the scope of claims 4-7:

- Compound 9 in scheme 2 p.7933 and compounds 47 and 48 in scheme 7 on p.7942 in D5.
- in D6: ToI-BINAP-RuCl₂-DPEN, BINAP-RuCl₂-DPEN, BINAP-RuCl₂-DACH and BINAP-RuCl₂-DAIPEN
- in D7, claim 5
- in D8, claims 1-3
- in D9, compound 4a in scheme 1.
- in D10, compounds 1a, 1b and 1c.

The subject-matter of claims 4-7 has therefore been anticipated by the documents D5- D10 and does not meet the requirements for Novelty of Article 33(2) PCT.

2. Inventive step, Article 33(3) PCT:

The technical problem to be solved in the present application is to develop an improved, economical attractive and high-yielding process for the preparation of a HMG-CoA reductase inhibitory mevalonic acid derivatives (3,5-dihydroxy-hept-6-noic acid derivatives) in large scale quantities.

The overall process of claims 1-3 in the present application does not seem to involve an inventive step for the following reasons

It would be obvious to the person skilled in the art, namely when the preparation of the δ,γ -unsaturated- β -hydroxy-ester derivative (Ile) is to be achieved, to submit (IIc) to the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/01738

hydrogenation according to D4 (scheme 3), employing the catalysts of D5, which enable this asymmetric hydrogen transfer between an organic hydrogen donor and a carbonyl compounds and thereby arriving at the presently process of claims 1-3.

Furthermore, due to the asymmetric transfer hydrogenation step, the desired product is alleged to be obtained with a better enantioselectivity and a higher yield. However, there is no indication or comparative data, which prove that the claimed process indeed allows such improvement with regard to the already known processes for the preparation of an δ,γ -unsaturated- β -hydroxy-ester. Thus, in the absence of evidence for any surprising effect, the subject-matter of claims 1-3 cannot be considered to satisfy the requirements of Article 33(3) PCT.

The catalysts disclosed in present claims 4-7 have already been anticipated in D5-D10. Consequently, as it has not yet been shown that these catalysts provide an unexpected improved effect in the asymmetric transfer hydrogenation, they cannot be considered to involve an inventive step.

The requirements of Article 33(3) PCT are not considered to be met.

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property

17. Sep. 2003

From the
INTERNATIONAL
18.12.2003
4-32364A
Dirk Hillebrand

OFFACT
PCT
EP03/01738

APPL. M/D F/L PS Copy:

PCT

WRITTEN OPINION (PCT Rule 66)

To:

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

Date of mailing
(day/month/year)

15.09.2003

Applicant's or agent's file reference
4-32364A

REPLY DUE

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

International application No.
PCT/EP03/01738

International filing date (day/month/year)
20.02.2003

Priority date (day/month/year)
21.02.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D309/30

Applicant
NOVARTIS AG et al.

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

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

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

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

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 21.08.2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:

European Patent Office
D-80289 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Schuemacher, A

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



WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP03/01738**

I. Basis of the opinion

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

Description, Pages

1-33 as originally filed

Claims, Numbers

1-7 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

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

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-3(yes), 4-7 (no)
Inventive step (IS)	Claims	1-7 (no)
Industrial applicability (IA)	Claims	1-7 (yes)

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP03/01738

Re Item V**Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step
r industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

Reference is made to the following documents:

- D1: US-A-5 273 995 (ROTH BRUCE D) (1993-12-28) cited in the application
D2: WO 01 92223 A (CIBA SC HOLDING AG (CH)) (2001-12-06)
D3: SUZUKI M ET AL., BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 9, no. 20, (1999-10-18), pages 2977-2982, XP004180521
D4: US-B1-6 211 412 (TUNOORI ASHOK RAO ET AL)(2001-04-03)
D5: NOYORI, RYOJI ET AL., JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (2001), 66(24), 7931-7944, XP002244719
D6: WO 02 008169 A (CHIROTECH TECHNOLOGY LIMITED, UK)(2002-01-31)
D7: EP-A-1 136 475 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G., SWITZ.) (2001-09-26)
D8: EP-A-1 134 226 (TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION, JAPAN) (2001-09-19)
D9: OHKUMA, TAKESHI ET AL., ORGANIC LETTERS (2000), 2(5), 659-662, XP002938993
D10: OHKUMA, TAKESHI ET AL., JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (1998), 120(51), 13529-13530, XP002222043

1. Novelty, Article 33(2) PCT:

The present application relates to a multiple-step process for the preparation of a HMG-CoA reductase inhibitory mevalonic acid derivatives (3,5-dihydroxy-hept-6-noic acid derivatives), which comprises :

- a) a Wittig reaction with the phosphorous ylid (IIa) and the aldehyde (IIb) to obtain the δ,γ -unsaturated- β -keto-ester derivative (IIc);
- b) asymmetric transfer hydrogenation in presence of a Ru(II) catalyst of (IIc) to obtain the corresponding δ,γ -unsaturated- β -hydroxy-ester derivative (Ile);
- c) condensation of (Ile) with the enoether (IIf) to obtain the unsaturated- γ -hydroxy- β -keto-ester derivative (IIg),
- d) reduction of the carbonyl group in (IIg) to obtain the corresponding unsaturated- γ,β -dihydroxy-ester derivative (IIh),
- e) hydrolysis and
- f) isolation

Prior art documents D1-D3 disclose also the synthesis of 3,5-dihydroxy-hept-6-noic acid derivatives but without involving an asymmetric transfer hydrogenation which leads to the δ,γ -unsaturated- β -hydroxy-ester intermediate (IIe).

Documents D4 and D5 describe the enantioselective hydrogenation with a Ru(II) catalyst either of a β -ketoesters or of α,δ -unsaturated-ketones.

None of these documents discloses the subject-matter of claim 1, i.e. the manufacture of mevalonic acid derivatives in a multiple step process involving an asymmetric transfer hydrogenation in presence of a Ru(II) catalyst.

Hence, the subject-matter of claims 1-3 meets the requirements for novelty of Article 33(2) PCT.

Documents D5-D10 relate to Ru(II) catalysts used in asymmetric hydrogenation, which are specific examples of catalysts falling within the scope of claims 4-7:

- Compound 9 in scheme 2 p.7933 and compounds 47 and 48 in scheme 7 on p.7942 in D5.
- in D6: Tol-BINAP-RuCl₂-DPEN, BINAP-RuCl₂-DPEN, BINAP-RuCl₂-DACH and BINAP-RuCl₂-DAIPEN
- in D7, claim 5
- in D8, claims 1-3
- in D9, compound 4a in scheme 1.
- in D10, compounds 1a, 1b and 1c.

The subject-matter of claims 4-7 has therefore been anticipated by the documents D5-D10 and does not meet the requirements for Novelty of Article 33(2) PCT.

2. Inventive step, Article 33(3) PCT:

The technical problem to be solved in the present application is to develop an improved, economical attractive and high-yielding process for the preparation of a HMG-CoA reductase inhibitory, mevalonic acid derivatives (3,5-dihydroxy-hept-6-noic acid derivatives) in large scale quantities.

The overall process of claims 1-3 in the present application does not seem to involve an inventive step for the following reasons:

It would be obvious to the person skilled in the art, namely when the preparation of the δ,γ -unsaturated- β -hydroxy-ester derivative (IIe) is to be achieved, to submit (IIc) to the hydrogenation according to D4 (scheme 3), employing the catalysts of D5, which enable this asymmetric hydrogen transfer between an organic hydrogen donor and a carbonyl compounds and thereby arriving at the presently process of claims 1-3.

Furthermore, due to the asymmetric transfer hydrogenation step, the desired product is

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**International application No. PCT/EP03/01738

pretended to be obtained with a better enantioselectivity and a higher yield. However, there is no indication or comparative data, which prove that the claimed process indeed allows such improvement with regard to the already known processes for the preparation of an δ,γ -unsaturated- β -hydroxy-ester. In the absence of evidence of such advantages, The subject-matter of claims 1-3 is not considered to satisfy the requirements of Article 33(3) PCT. The Applicant is therefore invited to show that the step of asymmetric transfer hydrogenation in presence of a Ru(II) catalyst leads to an unexpected effect such as a high enantioselectivity and better yield.

The catalysts disclosed in present claims 4-7 have already been anticipated in D5-D10. Consequently as long as it is not shown that these catalysts allows unexpected improved effects in the asymmetric transfer hydrogenation, they cannot be considered to involve an inventive step.

The requirements of Article 33(3) PCT are not considered to be met.

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property

16 April 2003

PCT

F/L

Copy:

From the RECEIVING OFFICE

To:

Gros, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

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

(PCT Rule 20.5(c))

Date of mailing
(day/month/year)

11 04 2003

Applicant's or agent's file reference

4-32364A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP 03/ 01738 ✓

International filing date (day/month/year)

20/02/2003 ✓

Priority date (day/month/year)

21/02/2002 ✓

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

Marc Santor

TEL: 060



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

June 30, 2004

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

Case: PC/4-32364A
International Application No. PCT/EP 03/01738

Ladies and Gentlemen

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

new address: MATHES Christian
Zellerstrasse 14
77654 Offenburg
DE

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'P. Grubb'.

GRUBB, Philip GA 36671

95

RAD: 04-86711

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS			
Numero : 17398			
Fecha : 16/04/1997			
Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)			
Pais : CH SUIZA			
Ciudad : 3 BASILEA			
Represent: S		Sustituir: S Desistir: S	
No. Radicacion : 97 19953 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0			

scncia	Codigo	Ctr	Nombre
1	5376		ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267		ESCOBAR URIBE IGNACIO
Encontrados (1/1) registro(s)			

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO: RADICADOR

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

() ()
() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL

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

() ()
() ()
() ()
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO

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

() ()
() ()
() ()
() ()

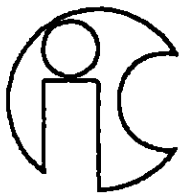
COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

Firma Responsable:



Fecha:



Folio 97

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
NOVARTIS AG.

REFERENCIA:	Radicación No.	04-86711
	Solicitud Internacional	PCT/EP2003/01738
	Fecha inicio fase nacional	21/09/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1203
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

10 SET. 2004


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

202057