

Clarke, Modat & Co

COLO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-086711-00010-0000

Fecha: 2009-09-10 14:47:55 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 42

2704/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **04.086.711**
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de la sociedad **NOVARTIS AG**, según lo acredita el documento de sustitución de poder adjunto, domiciliada en Basilea, Suiza solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 6799 notificado por fijación en lista el 12 de junio de 2009, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1455, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial una nueva descripción y nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se realizan las siguientes modificaciones.

1.1 Se corrige la descripción para cambiar (IID''''') por (II_d''''') que es la expresión correcta. Se corrige también el primer párrafo en la página 5, donde se hacía referencia a una fórmula (IA) cuando en realidad se trataba de la fórmula (I), de acuerdo con la figura que se encontraba inmediatamente después. Por último, se corrige la fórmula (IIh) para cambiar el sustituyente R₁₆ a R¹⁶.

1.2 Se corrige el capítulo reivindicatorio para superar las objeciones presentadas a la claridad de la solicitud, de acuerdo con lo sugerido por el examinador, es decir, agregando los significados de los diferentes residuos mencionados en la reivindicación 1.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, unidad de invención y patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

Para efecto de las modificaciones hechas a la descripción, me permito acompañar los recibos de caja Nos. 09-55,373 del 27 de julio de 2009 y 09-59,931, 09-59,932,

2704/P

135
135

Clarke, Modet & Cº

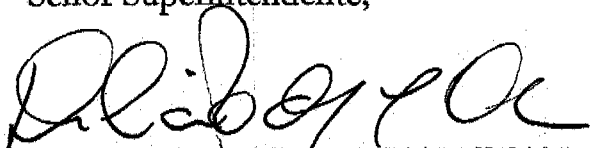
COLOMBIA

2

09-59,933, 09-59,934, 09-59,985 del 12 de agosto de 2009 con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a su descripción.

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 59,931
FECHA : AGOSTO 12 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-086711- -00010-0000

Fecha: 2009-09-10 14:47:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 42

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105328123	12/08/2009	3,270,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	25,000.00
54		INFORMACION DETALLADA DE UN TRAM	25,000.00
		TOTAL :	50,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

136
736

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 59,932
FECHA : AGOSTO 12 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-086711- -00010-0000

Fecha: 2009-09-10 14:47:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 42

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105328123	12/08/2009	3,270,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAM
			TOTAL : \$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 59,933
FECHA : AGOSTO 12 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-086711- -00010-0000

Fecha: 2009-09-10 14:47:55 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 42

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105328123	12/08/2009	3,270,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	DTOS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	25,000.00
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAM	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

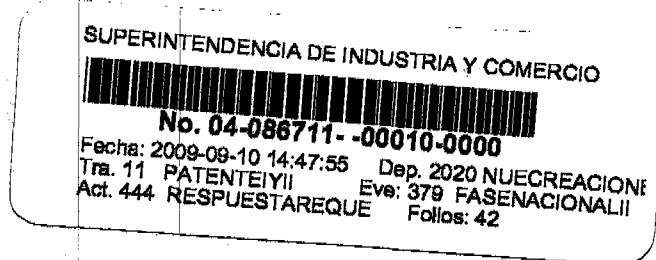
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 59,934
FECHA : AGOSTO 12 DE 2009



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105328123	12/08/2009	3,270,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI
			TOTAL : \$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 59,985
FECHA : AGOSTO 12 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-086711- -00010-0000

Fecha: 2009-09-10 14:47:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Ene: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 42

XXXX CONSIGNACION XXXX

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105328123	12/08/2009	3,270,000.00

XXXX CONCEPTO XXXX

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	DIROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	10,000.00
		99 DIROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	10,000.00
		TOTAL :	\$ 10,000.00

SON: DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

140
740

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800178089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 55,373
FECHA : JULIO 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-086711- -00010-0000

Fecha: 2009-09-10 14:47:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 42

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	112379363	27/07/2009	95,810,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS 1,000.00
TOTAL :			\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

142
742

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF:

EXPEDIENTE No. 04.086.711

SOLICITUD DE PATENTE A NOMBRE DE NOVARTIS AG

Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 14 No. 86-53 Piso 6, atentamente digo a usted que sustituyo el poder con que obró a la doctora **DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, domiciliada en Bogotá, D.C., portadora de la tarjeta profesional No. 20.824, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

Acepto sustitución

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

C.C. 41.654.882 de Bogotá

T.P. 20.824

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

personalmente por

quien exhibió la c.c.

y Tarjeta Profesional No.

Fecha

[Handwritten signature]

[Handwritten text]

[Handwritten text] C.S.J.

[Handwritten signature]

21 JUL 2019

[Handwritten signature]
Guillermo Chávez Crisanchio
NOTARIO



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

DESCRIPCION DE LA INVENCION

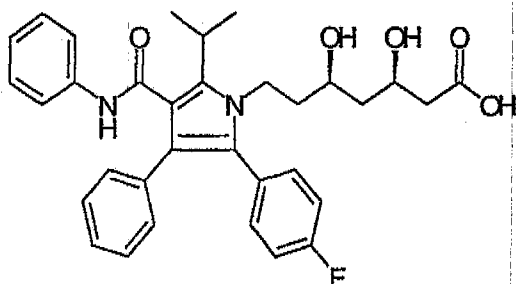
La invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de inhibidores de HMG-CoA reductasa, a pasos de procedimiento, a intermediarios novedosos y catalizadores novedosos.

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.

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.

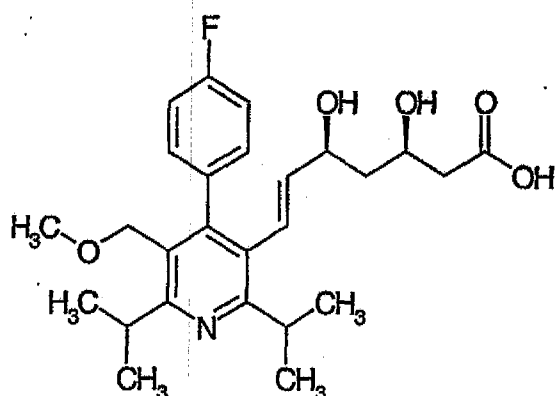
Los inhibidores de HMG-CoA reductasa preferidos son aquellos agentes que han sido vendidos, los muy preferidos son fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, especialmente la sal de calcio de las mismas, o simvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La atorvastatina de la fórmula:



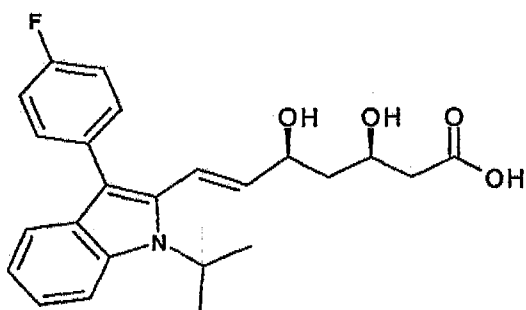
se describe y se reclama en la patente de E. U. A. 5,273,995.

La cerivastatina de la fórmula:



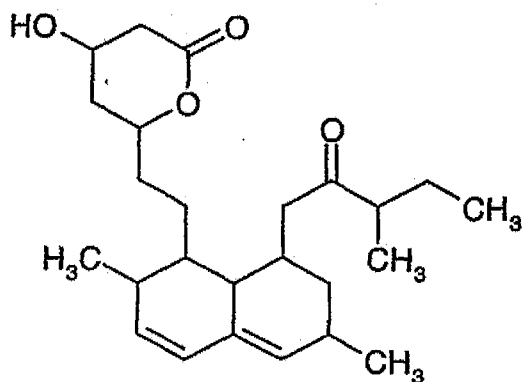
se describe y se reclama en la patente de E. U. A. 5,177,080.

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



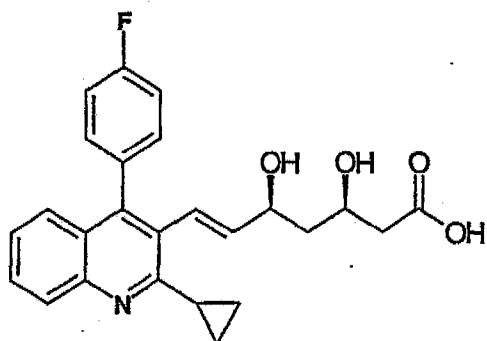
se describe y se reclama en la patente de E. U. A. 5,345,772.

La lovastatina de la fórmula:



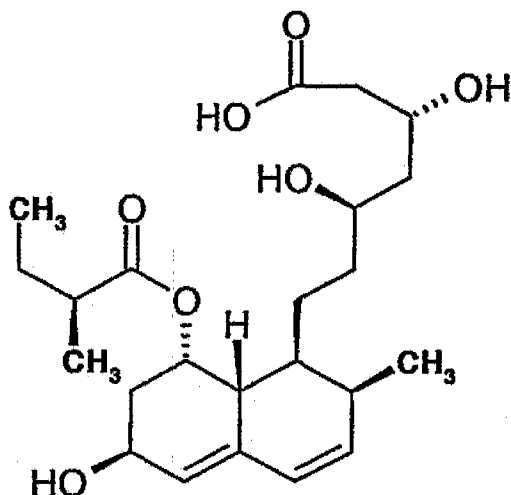
se describe y se reclama en la patente de E. U. A. 4,231,938.

La pitavastatina de la fórmula:



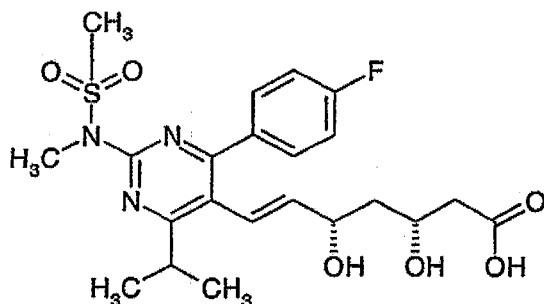
se describe y se reclama en la patente de E. U. A. 5,856,336.

La pravastatina de la fórmula:



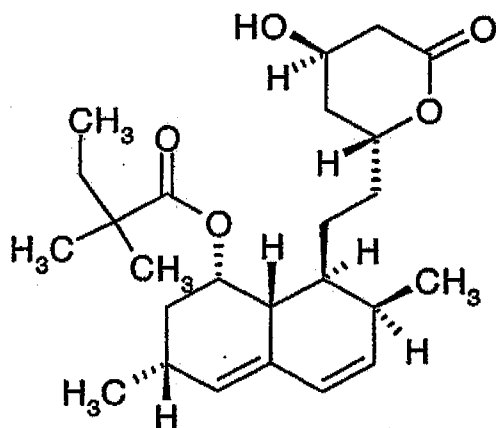
se describe y se reclama en la patente de E. U. A. 4,410,629.

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.

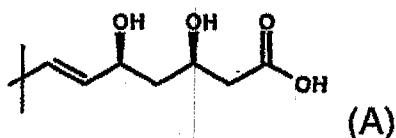
La estructura de los agentes activos identificados anteriormente y después a través nombres genéricos o nombres comerciales puede ser tomada de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents Internacional o LifeCycle Patents Internacional, respectivamente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

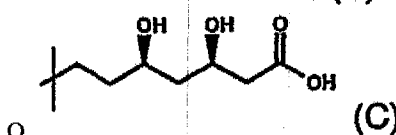
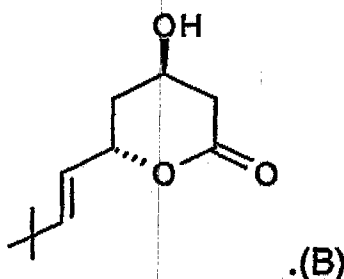
Los representantes ácidos de inhibidores de HMG-CoA reductasa han sido lanzados como desarrollándose como sales por ejemplo, fluvastatina como la sal de sodio y pitavastatina como la sal de calcio.

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

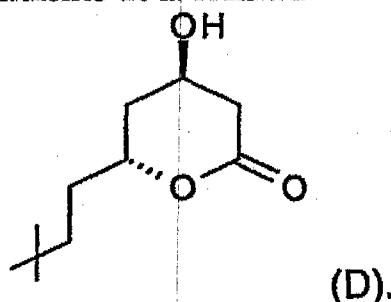
Esencialmente, las estatinas comprenden un elemento de núcleo cíclico y un elemento de cadena lateral de la fórmula:



(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:

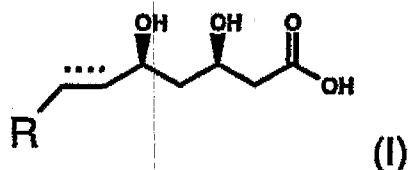


En dichos elementos de cadena lateral (A) o (C), respectivamente, la estructura 3,5-sin diol y la configuración R en C-3 son características esenciales, ya que las estatinas correspondientes con este elemento específico exhiben la actividad biológica más alta.

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 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 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.

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 (I):



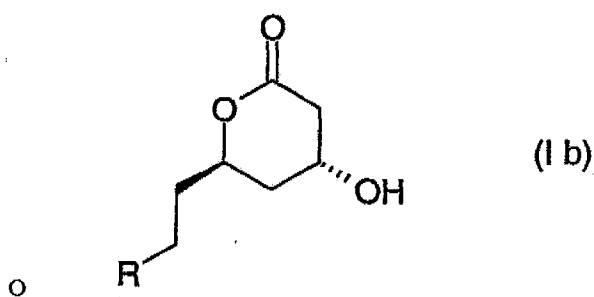
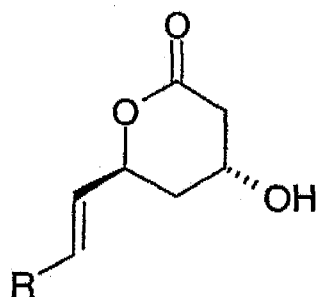
o una sal, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable con una base del mismo, o una lactona del mismo, en donde

el elemento representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$ y

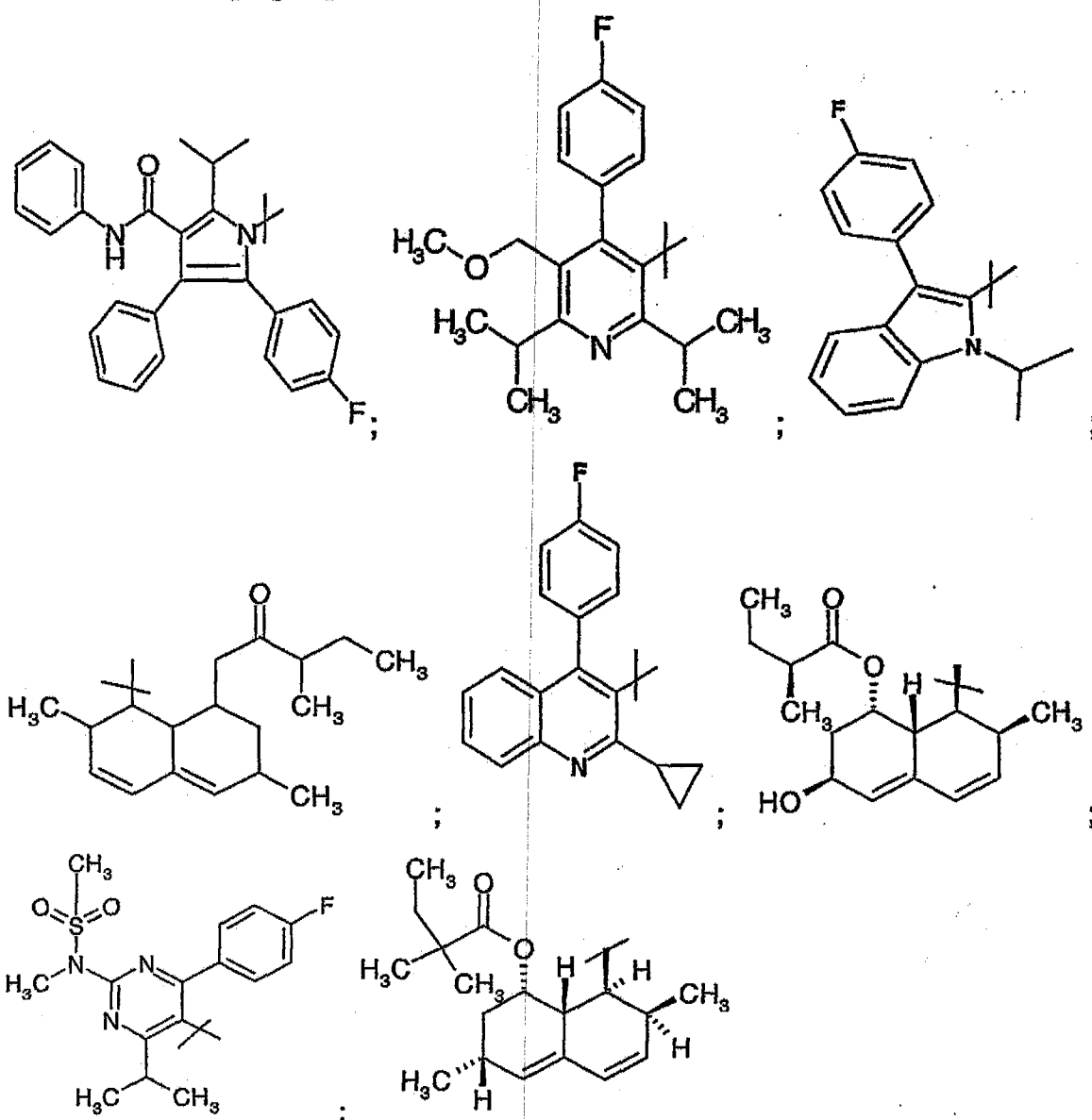
R representa un residuo cíclico.

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.

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



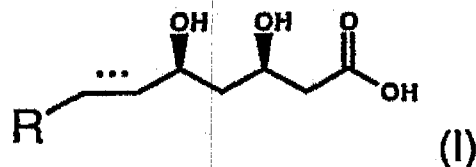
El residuo cíclico correspondiente R comprende un residuo cíclico seleccionado del grupo que consiste de:



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

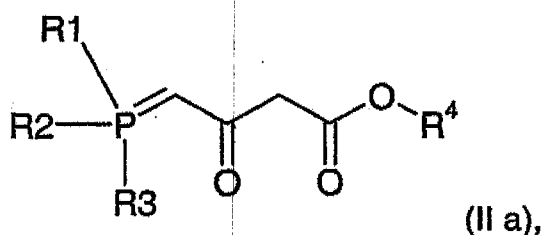
El procedimiento descrito en Bioorganic & Medical Chemistry Letters 9 (1999) 2977-2982 para la fabricación de pitavastatina (NK 104) requiere de la formación de un eritro- β - δ -dihidroxiéster racémico que se hidroliza para formar el ácido correspondiente. Con una α -metilbencilamina, se forma una mezcla 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:



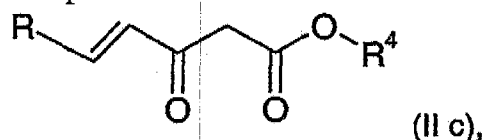
o una sal del mismo o una lactona del mismo, en donde el elemento representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$ y R representa un residuo cíclico, de acuerdo con la presente invención, se caracteriza por:

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

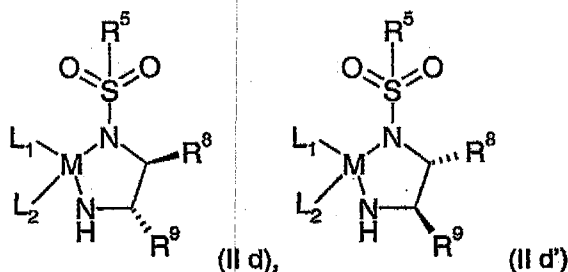


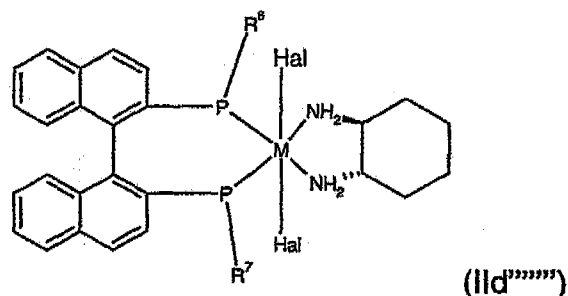
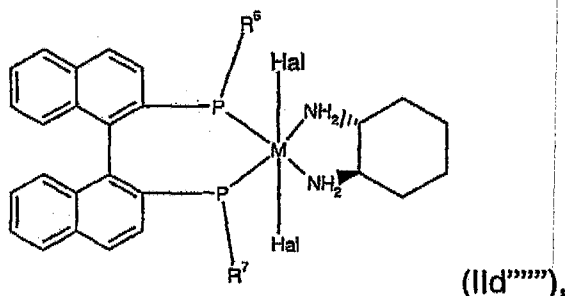
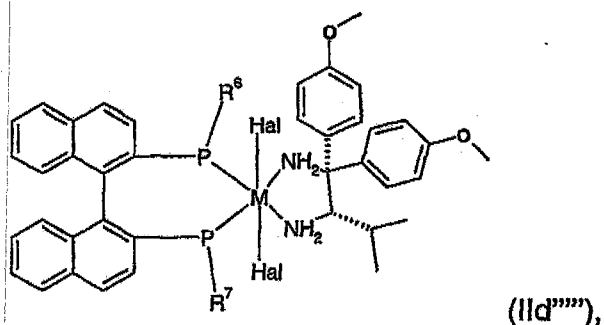
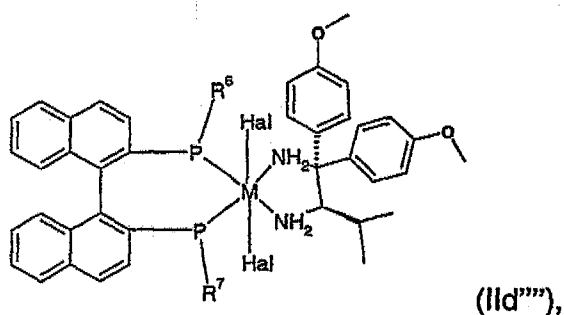
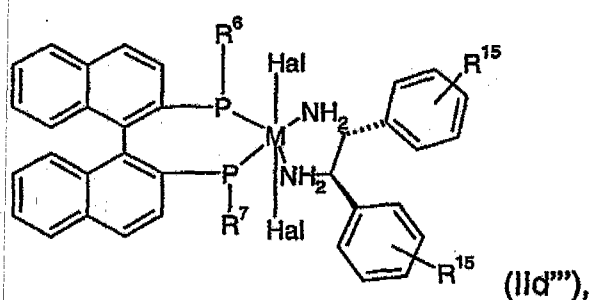
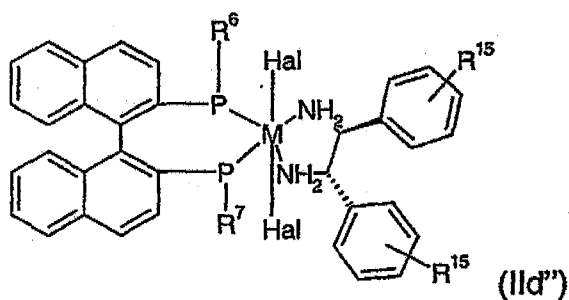
en donde R^1 , R^2 y R^3 , independientemente uno del otro, representan fenilo que está no sustituido o sustituido por uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de C_{1-7} alquilo, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi, C_{2-8} alcanilo-oxi, halógeno, nitro, ciano, y CF_3 , y R^4 es un residuo 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 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'''), (II d'''), (II d'''''), y (II d'''''):





en donde:

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

L₁ es hidrógeno;

L₂ representa un residuo arilo o arilo-alifático;

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;

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

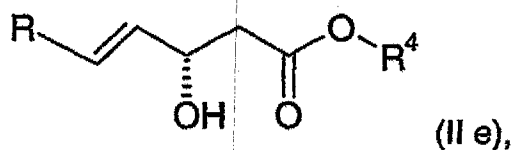
cada uno de R⁸ y R⁹ es fenilo o R⁸ y R⁹ juntos forman con el átomo de carbono al cual están unidos un anillo ciclohexano o ciclopentano; y

R¹⁵ es H, halógeno, amino, nitro o C₁₋₇ alcoxi;

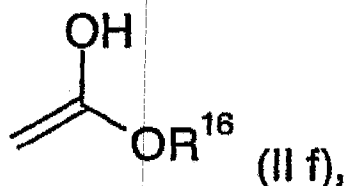
en donde cualquier residuo aromático de un compuesto de la fórmula (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIId'''), (IIId'''), (IIId'''), y (IIId''') es no sustituido o sustituido;

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):

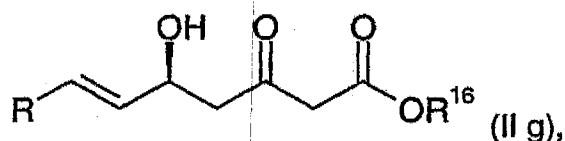


en donde R y R⁴ tienen los significados definidos anteriormente, con un compuesto de la fórmula (II f):



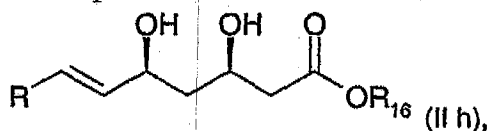
en donde R¹⁶ representa un residuo alifático; y

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



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

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



en donde R y R¹⁶ 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 (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 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.

C₁₋₇alquilo es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo o un residuo correspondiente de pentilo, hexilo o heptilo. Se prefiere el C₁₋₄alquilo, especialmente metilo o ter-butilo.

C₁₋₇alcoxi es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, ter-butiloxi, o un residuo correspondiente de pentilo, hexiloxi o heptiloxi. Se prefiere el C₁₋₄alcoxi. Especialmente preferido es metoxi y ter-butoxi.

El C₂₋₈alcanoilo en el C₂₋₈alcanoil-oxi es en particular acetilo, propionilo,

butirilo, isobutirilo o pivaloilo. Se prefiere el C_{2-5} alcanoilo.

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, C_{1-7} alquilo, C_{2-7} alquilenilo, o C_{2-7} alquinilo, en forma secundaria. C_{2-7} alquilenilo en particular es C_{3-7} alquilenilo y es, por ejemplo, 2-propenilo o 1-, 2-, o 3- butenilo. Se prefiere el C_{3-5} alquilenilo. El C_{2-7} alquinilo en particular es C_{3-7} alquinilo y preferiblemente es propargilo.

Un residuo cicloalifático es, por ejemplo un C_{3-8} cicloalquilo o, en forma secundaria, un C_{3-8} cicloalquenilo. El C_{3-8} cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefieren ciclopentilo y ciclohexilo. El C_{3-8} cicloalquenilo en particular es un ciclo- C_{3-7} alquilenilo y de preferencia es 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, C_{3-8} cicloalquilo- C_{1-7} alquilo, de preferencia C_{3-6} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo. Se prefiere el ciclopropilmetilo.

Un residuo aralifático es en particular fenil C_{1-7} alquilo, también fenil C_{2-7} alquilenilo o fenil C_{2-7} alquinilo.

Un residuo aromático es, por ejemplo, un residuo aromático carbocíclico o heterocíclico, en particular fenilo o en particular un 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.

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.

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-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 .

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 C_{1-7} alquilo, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi, C_{2-8} alcanoiloxi, 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 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-PS}$ o $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{-PS}$; y $-\text{O-Si}(\text{R}^{14})_2(\text{CH}_2)_n\text{R}^{16}$, en donde n es de 1 a 7, 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 (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIId'''), (IIId'''), (IIId'''''), (IIId''''') o (IIId'''''), se prefieren los siguientes significados independiente, colectivamente o en cualquier combinación o sub-combinación:

M es Ru, Rh, Ir, preferiblemente Ru.

L_2 es isopropilmetilbenceno, benceno, hexametilbenceno, mesitileno, y el preferido es isopropilmetilbenceno.

R^5 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-antraceno, 2,3- o 4-hidroxifenilo, tolilo, fenantrilo, benzo[1,3]-dioxol, dimetil(naftalen-1-il)-amina, mono a tris(trifluorometil)fenilo, crisenilo, perilenilo o pirenilo o 2-feniletano.

Cada R^8 y R^7 independientemente, son fenilo, 4-metilfenilo o 3,5-dimetilfenilo, se prefiere el fenilo.

Cada uno de R^8 y R^9 es fenilo ciclohexilo o fenilo sustituido, preferiblemente es fenilo.

El halógeno preferido es cloro.

R^{15} preferido es H.

L_1 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.

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 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.

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 C1-4 alquilo, especialmente metilo o etilo o muy preferiblemente ter-butilo.

Paso (a):

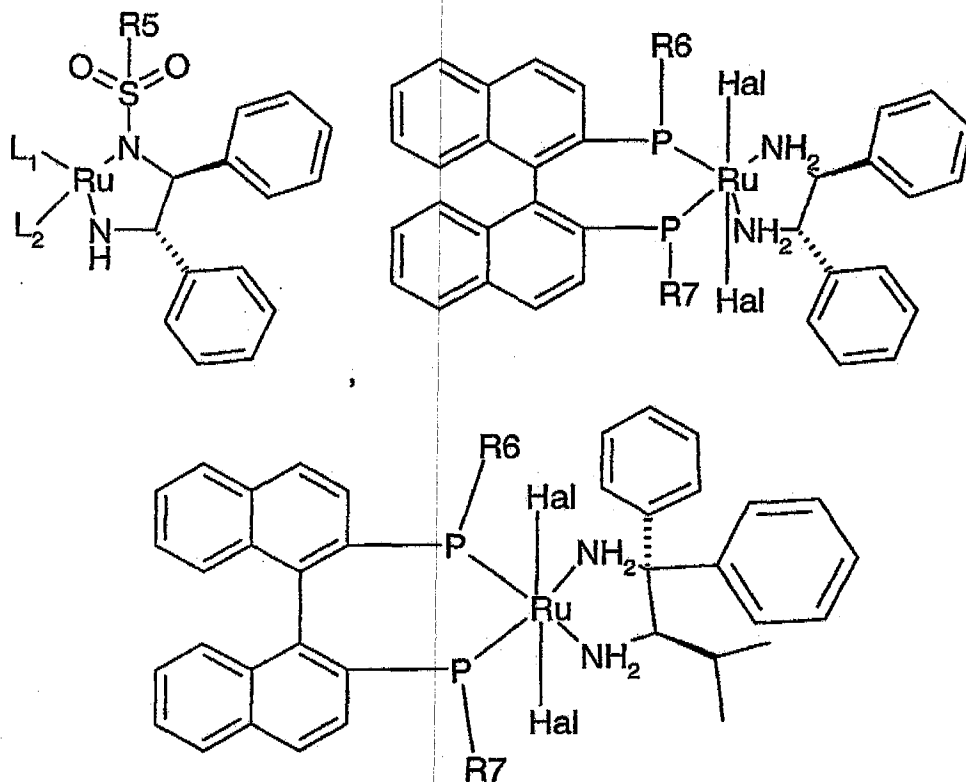
En el Paso (a) de reacción, la reacción de un compuesto de la fórmula (IIa) con un compuesto de la fórmula (IIb) se realiza en un solvente inerte adecuado, tal como un nitrilo, especialmente acetonitrilo o propionitrilo, y en una escala de temperatura de, por ejemplo, -78°C , hasta el punto de ebullición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

Paso (b):

El Paso (b) de reacción es una hidrogenación de transferencia asimétrica, especialmente cuando se utiliza un catalizador de Ru(II) quirál de la fórmula (IIId) 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 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 halógeno, R^5 , R^6 y R^7 ,

154
75

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 (IIId), (IIId') y (IIId'') es no sustituido o sustituido.

Los catalizadores Ru (II) preferidos de la fórmula (IIId) son aquellos en donde L_1 es hidrógeno y L_2 es isopropilfenilo, R^5 es toliilo.

Un donador de hidrógeno preferido es, por ejemplo, $\text{Net}_3/\text{H}_3\text{PO}_2/\text{H}_2\text{O}$, difenilsilan/ MeOH o un sistema que comprende 2-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 varios catalizadores y una base, por ejemplo, $\text{Ru}[(1\text{S},2\text{S})\text{-p-TsNCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}](\eta^6\text{-p-cimeno})$ y una base o "in situ" $[\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ con un ligando quiral ($\text{R}_2\text{R-}$ o S,S-TsDPEN , amino-alcohol) y una base. Las bases preferidas son: t-BuOK , KOH o i-PrOK .

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.

El Paso (b) también puede ser realizado a través de hidrogenación con hidrógeno en presencia de un catalizador de la fórmula (IIId') o (IIId''), (IIId'''), (IIId''''), (IIId'''''), y (IIId'''''), 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 alcanol de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, isopropanol.

El Hal preferido es cloro.

Paso (c):

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.

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.

755
256

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-C1-7 alquilo-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 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, preferiblemente en la escala de 0°C a 20°C .

Paso (e):

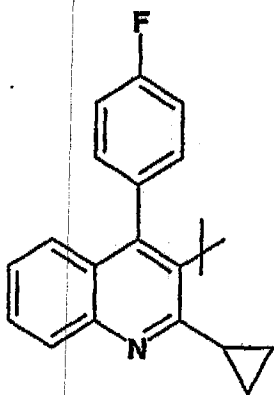
El Paso (e) de saponificación se realiza, por ejemplo, tratando el éster de la fórmula (Iih) con una base fuerte, tal como un hidruro de metal alcalino, preferiblemente NaOH, o con $\text{Ca}(\text{OH})_2$ y acidificando la mezcla de reacción resultante.

Paso (f):

El Paso (f) de aislamiento de un compuesto de la fórmula (I) se 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.

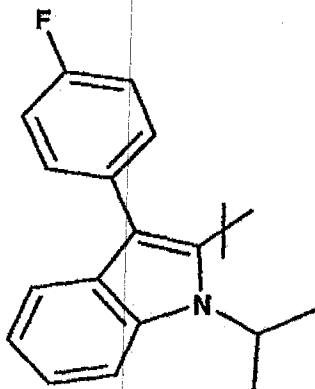
Los solventes inertes son aquellos que no reaccionan con los reactivos correspondientes.

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 C1-4 alcoxi, especialmente metoxi o etoxi, o ter-butoxi.

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:



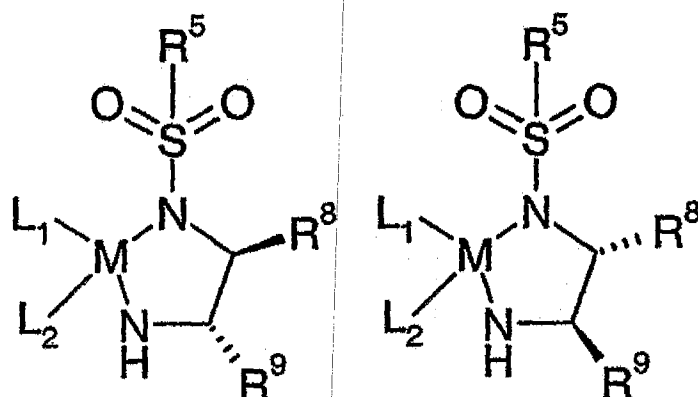
el elemento representa $-\text{CH}=\text{CH}_2$, y R^4 es C1-4 alcoxi, especialmente metoxi o etoxi o ter-butoxi.

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 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).

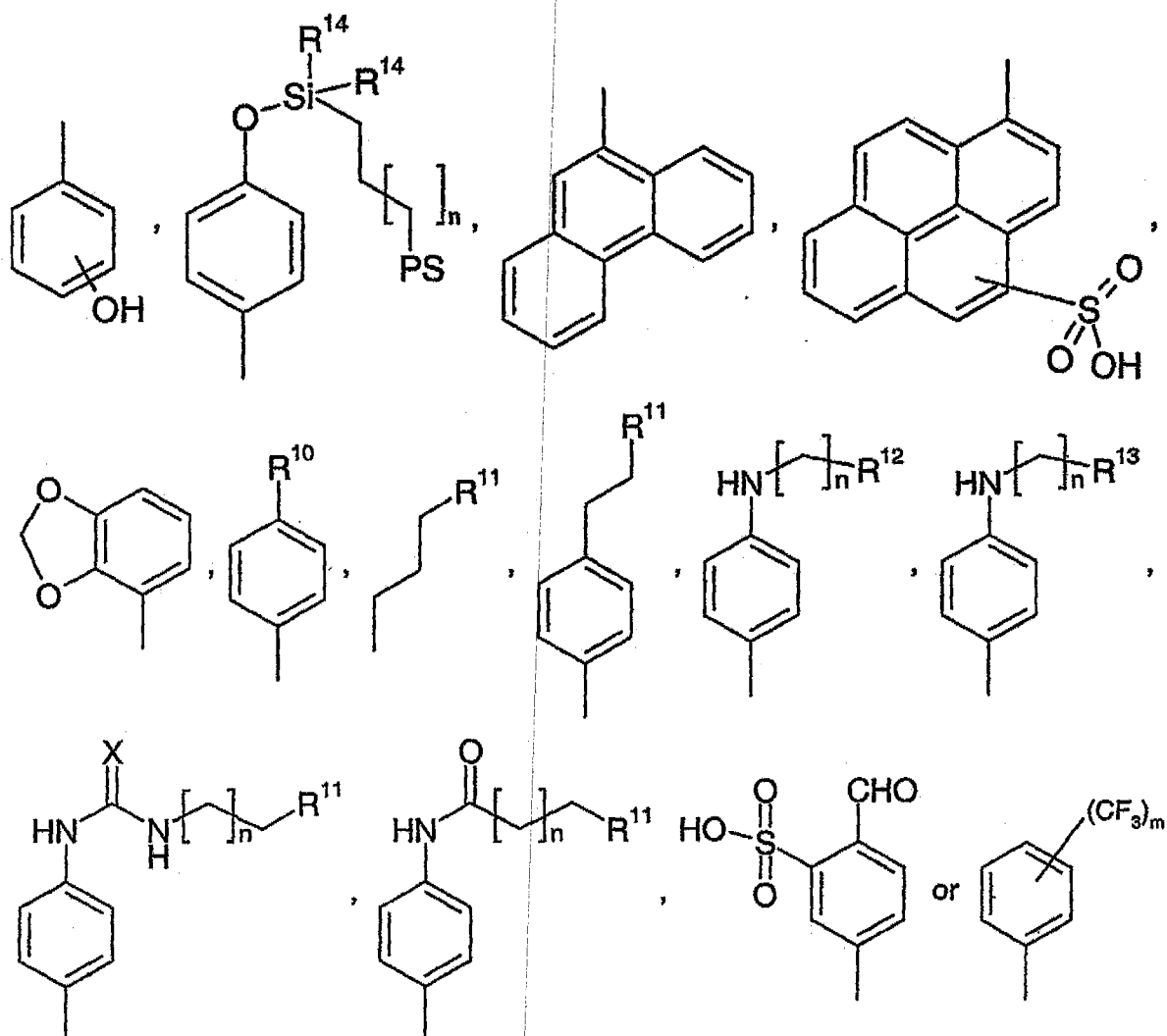
Además, el compuesto de la fórmula (IIc) puede, en vista del grupo carboxi esterificado, ser un ligando del catalizador Ru (II) también. Sorprendentemente, se ha probado que un compuesto de la fórmula (IIc) no forma un ligando con el catalizador Ru.

Se sabe que las porciones de quinolina desactivan los 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 presente invención exitosamente se realiza sin aquel compuesto de las fórmulas (IIId), (IIId'), (IIId''), (IIId'''), (IIId''''), (IIId'''''), (IIId''''') o (IIId''''') siendo desactivado.

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



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

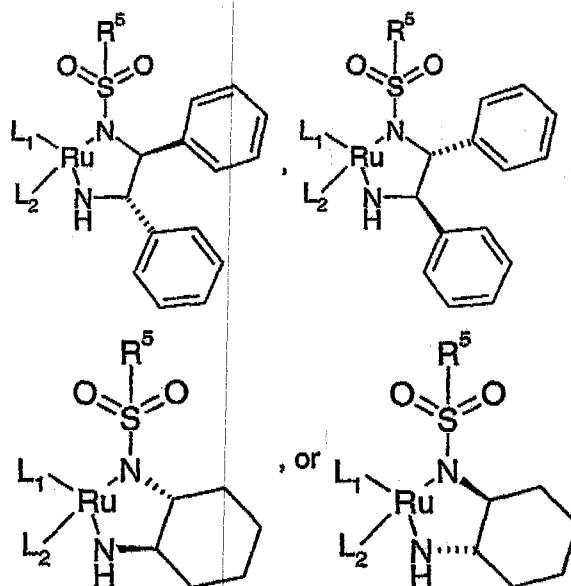


en donde:

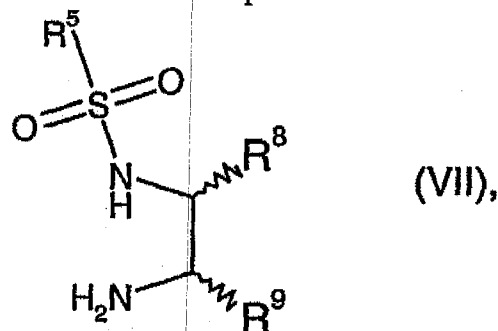
- n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;
- X es O, o S;
- R¹⁰ es poliestirol;
- R¹¹ es gel de silicato;
- R¹² es poliestirol entrelazado;
- R¹³ es glicol polietilénico;

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 (II d), (II d'), (II d'''''') o (II d'''''''') en donde L_1 , L_2 y R^5 son como se definieron anteriormente:



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



en donde R^5 , R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente, con $[MCl_2(\text{p-cimeno})]_2$ en una forma convencional. La hidrogenación puede ser realizada en un solvente inerte adecuado, tal como un éter, por ejemplo, tetrahydrofurano, 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.

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

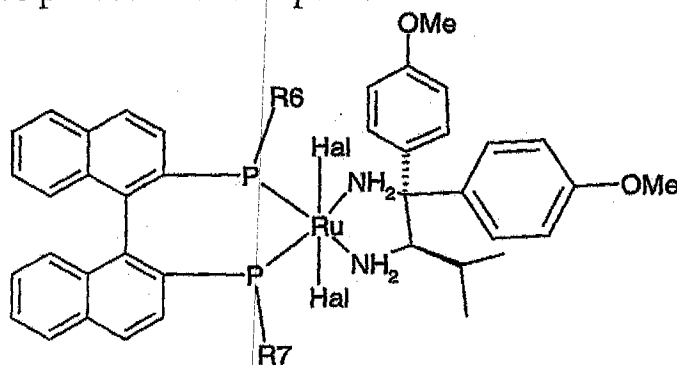
La presente invención asimismo se refiere a catalizadores preferidos de la fórmula (IIId) siendo aquellos en donde L_1 es hidrógeno y L_2 representa fenilo o fenilo sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 residuos alquilo, especialmente una vez por isopropilo tal como isopropil fenilo, y R_5 representa un residuo 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-nitrofenilo, 4-vinilfenilo, 4-bifenililo, 2-fenil-eten y 9-antraceno.

Especialmente preferidos son aquellos catalizadores de la fórmula (IIId), 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-diaminoetilto están en la configuración R,R o configuración S,S.

Los catalizadores preferidos de las fórmulas (IIId') y (IIId'') 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 C_{1-7} alquilo, especialmente 3,5-dimetilfenilo. La presente invención asimismo se refiere a compuestos correspondientes de la fórmula (IIId'). Especialmente preferidos son aquellos catalizadores de la fórmula (IIId'), en donde la porción BINAP tienen la configuración R- o S-.

Los catalizadores preferidos de las fórmulas (IIId'') y (IIId''') 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 C_{1-7} alquilo, especialmente 3,5-dimetilfenilo. La presente invención asimismo se refiere a compuestos correspondientes de las fórmulas (IIId''') y (IIId'''). Especialmente preferidos son aquellos catalizadores de las fórmulas (IIId''') y (IIId'''), en donde la porción BINAP tiene la configuración R- o S-. Muy preferidos son los compuestos correspondientes de las fórmulas (IIId''') y (IIId''').

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, 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 esencial y enantiométicamente 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 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 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 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 o $\text{Ca}(\text{OH})_2$. 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.

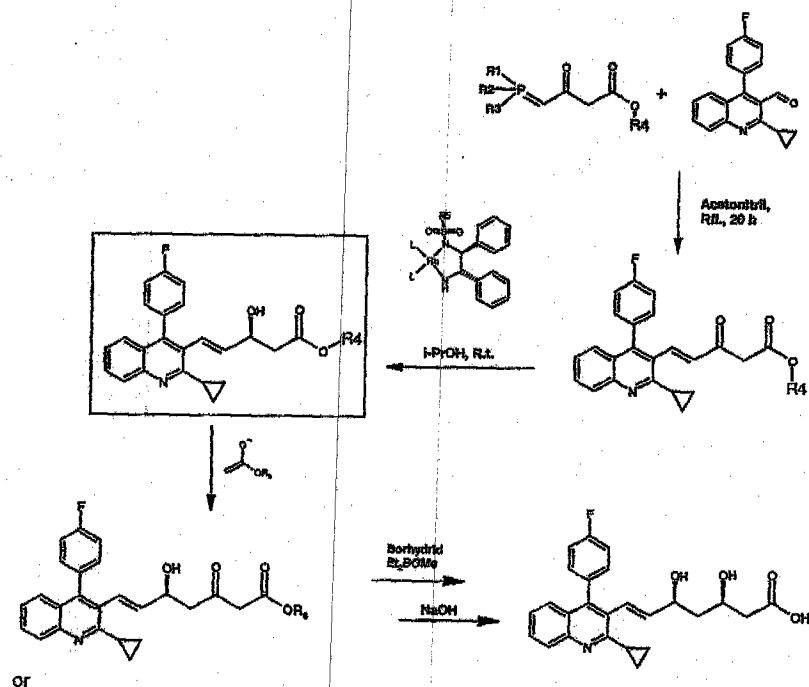
Una variante del procedimiento de acuerdo con la presente invención comprende la formación directa de una lactona de un compuesto de la fórmula (I). La formación de dicha lactona puede realizarse tratando un compuesto de la fórmula (I) o (IIh) con un ácido, tal como un ácido mineral, preferiblemente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

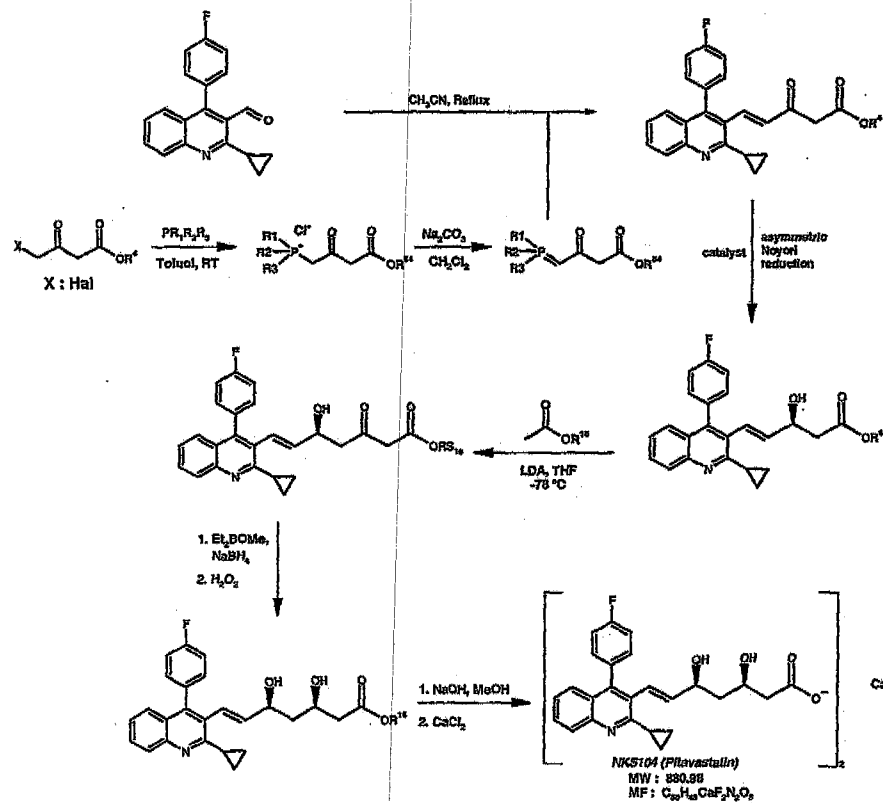
La conversión de un compuesto resultante de la fórmula (I) en donde el elemento representa $-\text{CH}=\text{CH}-$ a un compuesto de la fórmula (I) en donde el elemento representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, se realiza hidrogenando selectivamente el doble enlace $-\text{CH}=\text{CH}-$, especialmente con un agente de reducción apropiado, por ejemplo, a 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 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 adicional utilizando cianoborohidruro de metal alcalino, tal como cianoborohidruro de sodio, puede ser necesario), y también diborano.

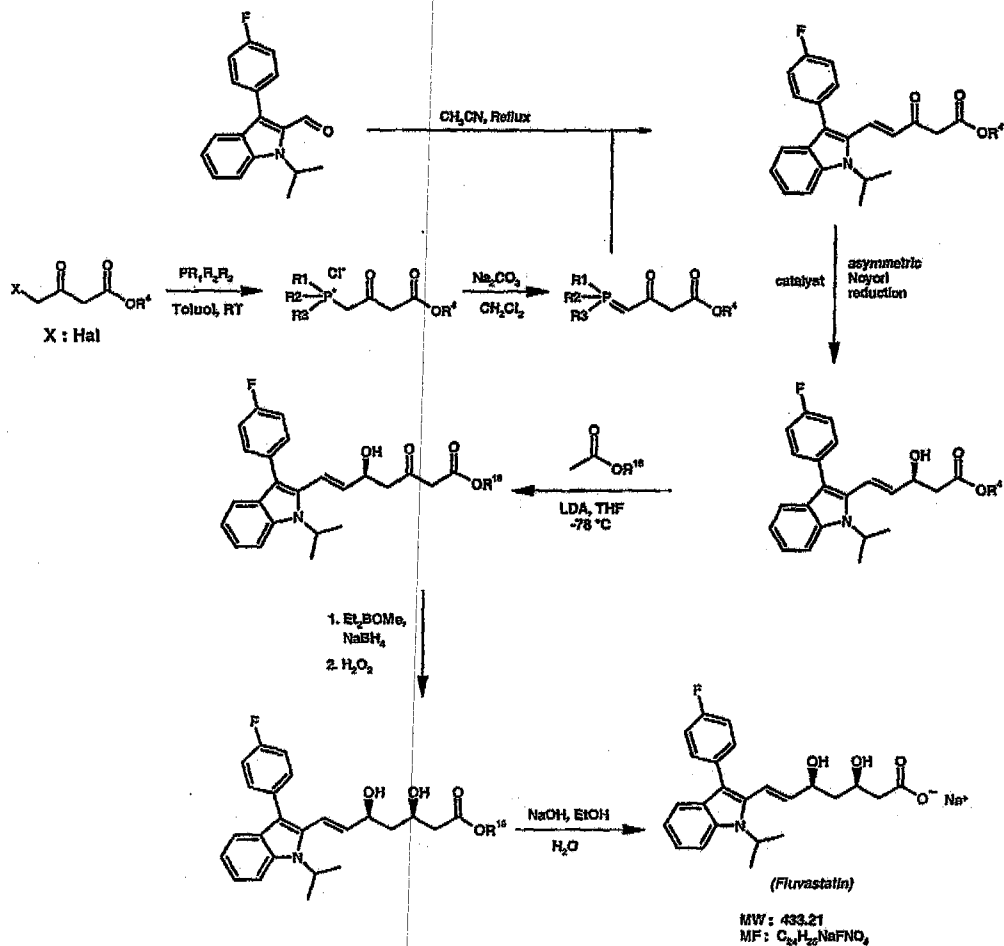
En lugar de convertir un compuesto resultante de la fórmula (I), en donde el elemento representa $-\text{CH}=\text{CH}-$ a un compuesto de la fórmula (I), en donde el elemento representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la hidrogenación del doble enlace $-\text{CH}=\text{CH}-$ puede ser efectuada, con los compuestos de las fórmula (IIe), (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 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:



Ejemplos de Trabajo

Fabricación del Material de Partida para Pitavastatina

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

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

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 (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 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 (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 acetonitrilo. 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.

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. MS: 405.47.

Analítica de HPLC: Chiracel-OD μm , 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 de inyección: 10 μl (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 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-enoico (105.8 mg, 0.262 mmoles) y $\text{Ru}[(1\text{S},2\text{S})\text{-p-TsNCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}](\eta^6\text{-p-cimeno})$ (6.2 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 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), $\text{Ru}[(1\text{S},2\text{S})\text{-p-TsNCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NH}](\eta^6\text{-p-cimeno})$ (12.6 mg, 0.02 mmoles) y una mezcla de HCOOH (1.095 g, 23.8 mmoles)/ NEt_3 (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 NaHCO_3 . 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 para dar el éster etílico de ácido (E)-5-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-3-hidroxi-pent-4-enoico.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 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 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 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.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 285-288.

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

A una solución de diisopropilamina (0.93 g, 9.20 mmoles) en tetrahydrofurano (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. Después de 30 minutos, la solución resultante a -78°C fue transferida a una solución de éster etílico 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 tetrahydrofurano a 0°C . La solución se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente (RT). Se agregaron 3 ml de una solución de NH_4Cl . La mezcla se vació en 5 ml de agua y se extrajo con 50 ml de MTBE. 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 5:1) para dar el 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. MS: 475.57.

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

A una solución del ceto éster ter-butilico de ácido (E)-(S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoico (0.80 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-butílico 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 CH₃CN. 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 CH₂Cl₂ y se agregó cuidadosamente una solución de 7 ml de Na₂CO₃. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de CH₂Cl₂. 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 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.

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 CH₂Cl₂ y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con 30 ml de CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos combinados se removieron al vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de H₂O y se agregó gota a gota una solución de CaCl₂ (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

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 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.

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](η⁶-p-cimeno) (12.8 mg, 0.025 mmoles) y una mezcla de HCOOH (1.40 g, 30.5 mmoles) / NEt₃ (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-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-3-hidroxi-pent-4-enoico. MS: 395.48.

k. Ester ter-butilico de ácido (E)-(S)-7-[3-(4-fluoro-fenil)-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-fluoro-fenil)-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

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 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 NaBH₄ (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 H₂O₂ 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 NaHCO₃ y se extrajo 3 veces con 50 ml de CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en 10 ml de EtOAc caliente, se filtró y se agitó durante 12 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

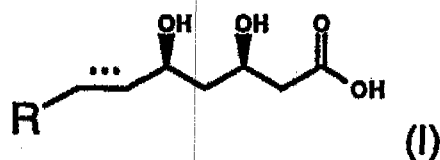
A una solución fría (-35°C) de $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$ (1.38 g, 5.26 mmoles) en MeCN/AcOH (15 ml, 1:1) se agregó una solución del cetoéster del éster ter-butilico de ácido (E)-(S)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluoro-fenil)-quinolin-3-il]-5-hidroxi-3-oxo-hept-6-enoico (0.50 g, 1.07 mmoles) en 2 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 agregaron 150 ml de agua, y la solución acuosa y transparente se liofilizó durante 3 días. MS: 433.21.

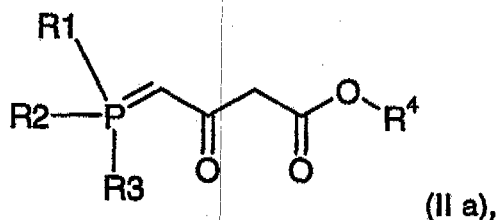
REIVINDICACIONES

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 C_{1-7} alquilo, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi, C_{2-8} alcanoiloxi, 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

en donde:

El residuo de hidrocarburo alifático es, por ejemplo, C_{1-7} alquilo, C_{2-7} alquilenilo, o C_{2-7} alquinilo, en forma secundaria. El C_{2-7} alquilenilo en particular es C_{3-7} alquilenilo y es, por ejemplo, 2-propenilo o 1-, 2-, o 3- butenilo. Se prefiere el C_{3-5} alquilenilo. El C_{2-7} alquinilo en particular es C_{3-7} alquinilo y preferiblemente es propargilo.

El residuo cicloalifático es, por ejemplo un C_{3-8} cicloalquilo o, de manera secundaria, un C_{3-8} cicloalquilenilo. El C_{3-8} cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefieren ciclopentilo y ciclohexilo. El C_{3-8} cicloalquilenilo en particular es un ciclo- C_{3-7} alquilenilo y de preferencia es ciclopent-2-en-ilo y ciclopent-3-enilo, o ciclohex-2-en-ilo o ciclohex-3-en-ilo.

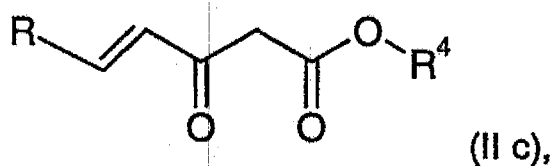
El residuo cicloalifático-alifático es, por ejemplo, C_{3-8} cicloalquil- C_{1-7} alquilo, de preferencia C_{3-6} cicloalquil- C_{1-4} alquilo. Se prefiere el ciclopropilmetilo.

El residuo aralifático es en particular fenil- C_{1-7} alquilo, también fenil- C_{2-7} alquilenilo o fenil- C_{2-7} alquinilo.

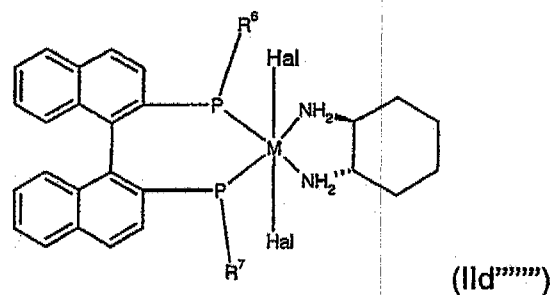
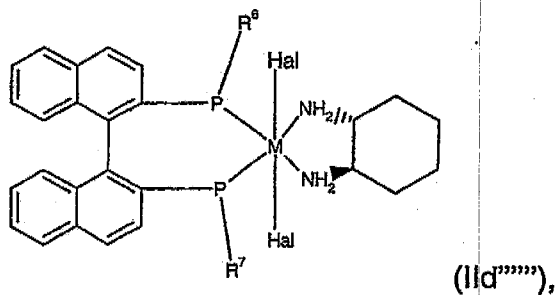
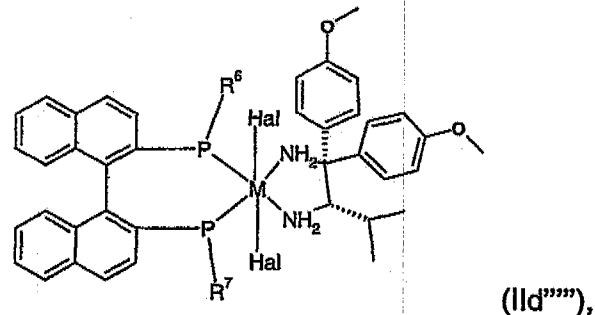
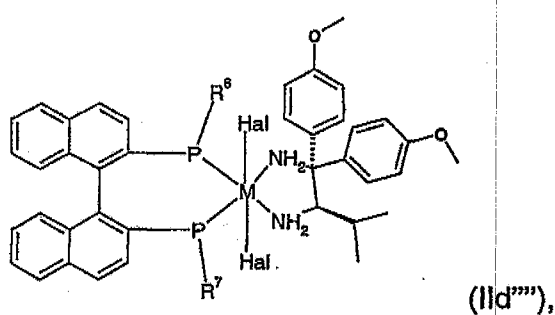
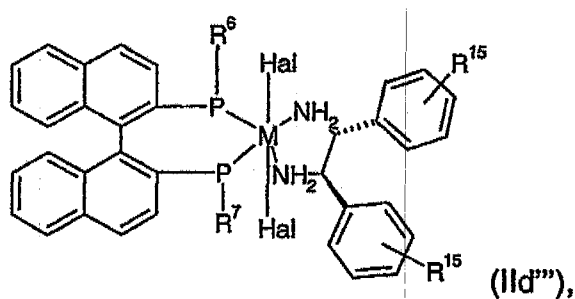
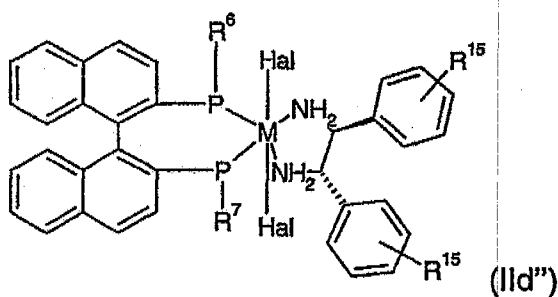
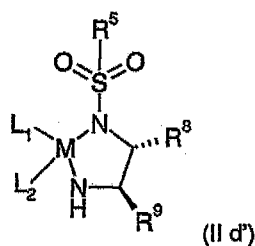
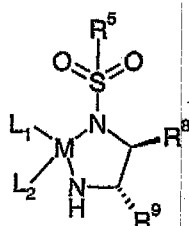
El residuo aromático es, por ejemplo, un residuo aromático carbocíclico o heterocíclico, en particular fenilo o en particular un residuo de 5 o 6 miembros y monocíclico apropiado, el cual tiene hasta 4 átomos

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.

(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'''):



en donde:

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

L_1 es hidrógeno;

L_2 representa un residuo arilo o arilo-alifático;

Hal es halógeno;

R^5 es un residuo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, arilo o arilo-alifático, el cual, en cada caso, puede estar enlazado a un polímero;

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

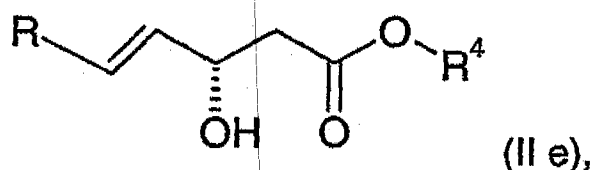
cada uno de R^8 y R^9 es fenilo o R^8 y R^9 juntos forman con el átomo de carbono al cual están unidos un anillo ciclohexano o ciclopentano; y

R^{15} es H, halógeno, amino, nitro o C1-7 alcoxi;

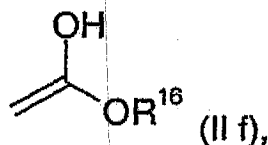
en donde cualquier residuo aromático de un compuesto de la fórmula (II d), (II d'), (II d''), (II d'''), (II d'''), (II d'''), y (II d''') es no sustituido o sustituido;

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

(c) condensar un compuesto resultante de la fórmula (II e):

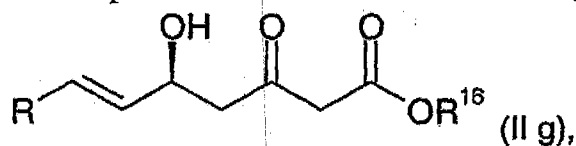


en donde R y R^4 tienen los significados definidos anteriormente, con un compuesto de la fórmula (II f):



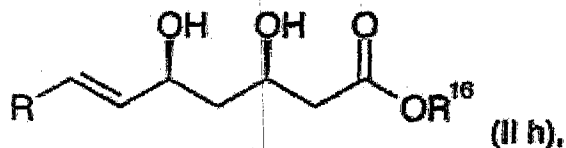
en donde R^{16} representa un residuo alifático; y

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



en donde R y R^{16} tienen los significados definidos anteriormente, y

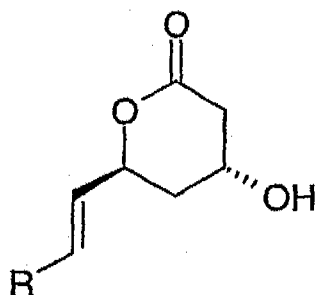
(e) hidrolizar un compuesto resultante de la fórmula (II h):



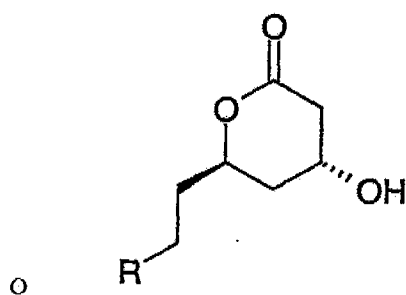
en donde R y R^{16} tienen los significados definidos anteriormente, y

(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 (I) o una sal del mismo en una lactona de la fórmula (Ia) o (Ib), respectivamente:



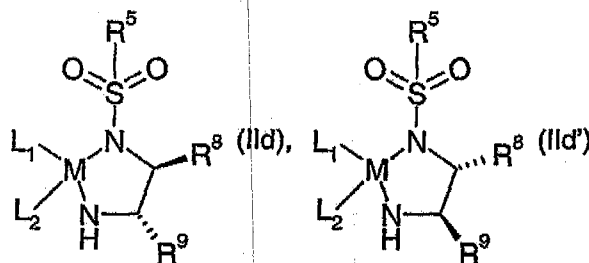
(I a)



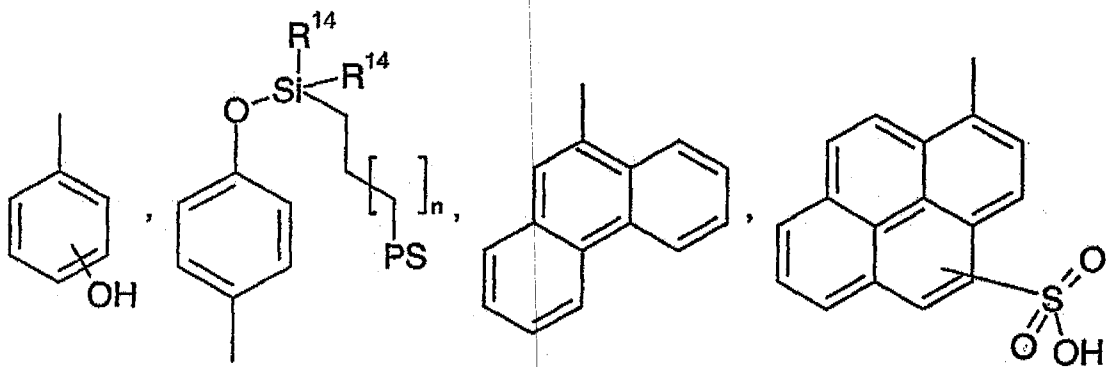
(I b)

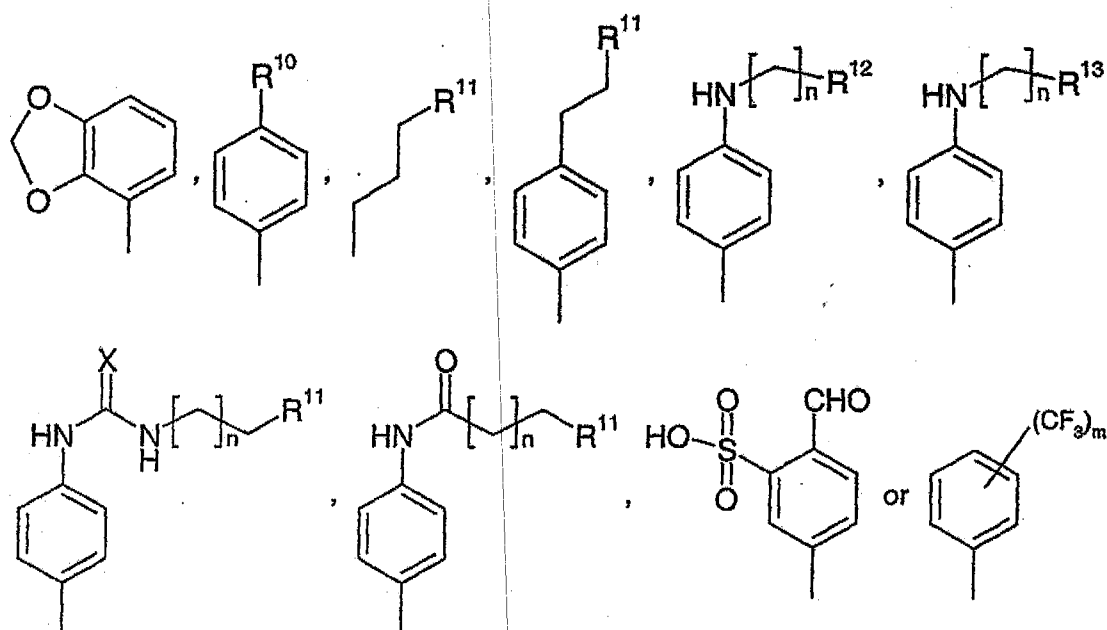
2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un compuesto de las fórmulas (IIa), (IIc), (IIe), (IIg) y (IIh) se utiliza, en donde R^4 o R^{16} , respectivamente, representan C1-4 alquilo, especialmente metilo o etilo, o muy preferiblemente ter-butilo.

3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente reductor empelado en el paso (b) para reducir el compuesto de fórmula (IIc) para obtener un compuesto (IIe) se selecciona de los compuestos de fórmula:



en donde M, L_1 , L_2 , R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente, y R^5 es un grupo de la fórmula:





en donde:

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7;

X es O, o S;

R^{10} es poliestirol;

R^{11} es gel de sílice;

R^{12} es poliestirol entrelazado;

R^{13} es polietileno glicol;

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

m es 1, 2 ó 3.

4.- Un compuesto de la fórmula (IIId) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L_1 es hidrógeno y L_2 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 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)metilamino-1-naftilo, 5-nitro-1-naftilo, 2-, 3-, 4-nitrofenilo, 4-vinilfenilo, 4-bifenilo, 9-antraceno, 2,3- o 4-hidroxifenilo, tolilo, fenantrilo, benzo[1,3]-dioxol, dimetil(naftalen-1-il)-amina, mono a tris(trifluorometil)fenilo, crisenilo, perilenilo o pirenilo o 2-feniletano.

5.- Un compuesto de la fórmula (IIId'') y (IIId''') de acuerdo con la reivindicación 1, 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 C_{1-7} alquilo, en especial 3,5-dimetilfenilo.

6.- Un compuesto de la fórmula (IIId''') y (IIId''''') de acuerdo con la reivindicación 1, 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 C_{1-7} alquilo, en especial representa 3,5-dimetilfenilo.

175 776

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 04 86711

Clasificación Internacional (IPC): C07D 309/30 y A61K 31/365

Concepto Técnico No. 3149

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (Fase Nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/EP03/01738

Fecha de Presentación Internacional.

20/02/2003

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 143 a 168 modificado según respuesta del solicitante.

Reivindicaciones: Folios 169 a 174 modificado según respuesta del solicitante.

Prioridad: Folio 1 UK 0204129 del 21/02/2002.

Respuesta del solicitante: Folios 134 a 174.

2. Objeto de la invención

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

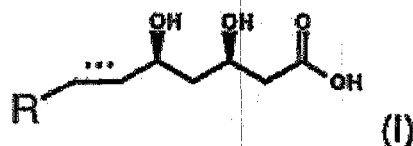
Objeto de la invención:

El objeto de la solicitud consiste en un proceso para la preparación de derivados de ácido mevalónico inhibidores de HMG-CoA reductasa de fórmula (I) y a sus intermediarios de síntesis.

El problema planteado en la solicitud es la necesidad de proveer un nuevo proceso para la síntesis enantioselectiva de compuestos derivados del ácido mevalónico de fórmula (I) que genere altos rendimientos y reduzca la contaminación ambiental.

Para solucionar este problema técnico la solicitud proporciona un proceso de síntesis de derivados de ácido mevalónico de fórmula (I) y sus intermediarios de síntesis.

Reivindicaciones 1 a 7: Proceso para la fabricación de compuestos de fórmula (I)



Se catalogó la invención según la IPC en las categorías C07D 309/30 y A61K 31/365.

3. De la solicitud de patente

Descripción: (artículo 28 D 486)

La descripción divulga de manera clara y completa la invención para que una persona capacitada en la materia técnica pueda ejecutarla, por lo tanto cumple con el requisito de claridad de acuerdo al artículo 28 de la Decisión 486.

Reivindicaciones: (artículo 30 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 7 son claras, concisas, están enteramente sustentadas en la descripción y cumplen con el requisito de claridad, concisión y sustento en la descripción según el artículo 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La solicitud de patente comprende solo una invención y por lo tanto cumple con el requisito de unidad de invención.

5. Es una invención (artículo 15 D 486)

El objeto de la solicitud puede ser considerado como una invención de acuerdo al artículo 15 de la Decisión 486.

6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D 486)

El contenido de las reivindicaciones 1 a 7 de la solicitud no se encuentra comprendido dentro de las excepciones a la patentabilidad consideradas en el artículo 20 de la Decisión 486.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

El contenido de las reivindicaciones 1 a 7, no comprende usos ni segundos usos de acuerdo a los artículos 14 y 21 de la Decisión 486.

8. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

Se evaluaron los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud.

Novedad: (artículo 16 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 7 de la solicitud se refieren a un proceso para la fabricación de compuestos derivados de ácido mevalónico de fórmula (I).

Se realizó el estudio de novedad comparando elemento por elemento los compuestos de partida, las etapas del proceso y los intermediarios obtenidos en dicho proceso con los presentes en el estado de la técnica relacionado.

Como resultado de dicho estudio no se encontraron compuestos de partida ni intermediarios de síntesis ni una secuencia de etapas de síntesis igual a las descritas en la solicitud, por lo tanto las reivindicaciones 1 a 7 cumplen con el requisito de novedad según el artículo 16 de la decisión 486.

Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 7 de la solicitud se refieren a un proceso para la fabricación de compuestos derivados de ácido mevalónico de fórmula (I).

El estado de la técnica describe procesos de síntesis de compuestos derivados de ácido mevalónico que requieren de la formación de un eritro β - δ -hidroxiéster racémico que se hidroliza para formar el ácido correspondiente. Con una α -metilbencilamina, se forma una mezcla diastereomérica de sales resultantes que necesitan ser posteriormente resueltas.

La presente invención describe un nuevo y eficiente proceso para sintetizar derivados de ácido mevalónico de fórmula (I) que incluye una etapa de hidrogenación de transferencia en un sistema de solvente que contiene agua y en ausencia del gas inerte utilizando menos etapas de reacción y evitando llevar a cabo separación de enantiómeros, con el cual se obtienen compuestos enantioméricamente puros con altos rendimientos y reduciendo la contaminación ambiental, lo que claramente constituye una ventaja y una solución inesperada nada obvia para un técnico medio versado en este tipo de procesos de síntesis.

Aplicación Industrial: (artículo 19 D 486)

Las reivindicaciones 1 a 7 cumplen con el requisito de aplicación industrial, ya que pueden ser producidos o utilizados en cualquier tipo de industria.

9. Conclusión

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones 1 a 7 (folios 169 a 174).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 3149

EXAMINADOR TECNICO
Código No. 202077