

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

05-122683

54. TITULO PRODUCCION MEJORADA DE SAL DE CALCIO DE ROSUVASTATINA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/505
A07D 239/42

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA UK LIMITED

DOMICILIO LONDRES, INGLATERRA

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. _____

INDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 05122688 00000000 Folio: 58
 Fecha (AMD): 2005-12-02 16:33:17
 Remite : 011 (C)-PAINT (78 BASE NACI 411 PRESENTAC
 Referencia: 2004 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

ENTRADA EN FASE NACIONAL 05-01-06

☐ **Patente de Modelo de Utilidad.**

Capítulo II.

Número _____ Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido (Respectivamente)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2004/002373 Fecha 03-06-2004
Publicación Internacional No. WO 2004/108691 A1 Fecha 16-12-2004

Título (54): PRODUCCIÓN MEJORADA DE SAL DE CALCIO DE ROSUVASTATINA

7 Clasificación Internacional (51)

0324793.9

Facka 02-12-2005

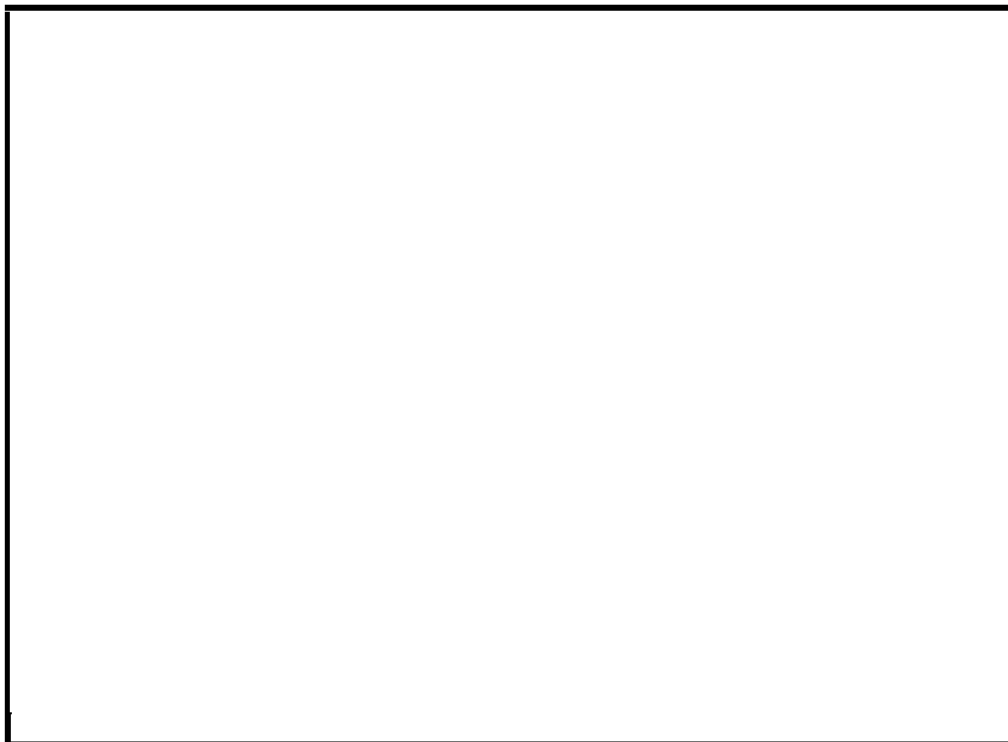
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

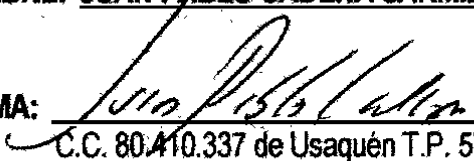
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$443.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso **Fotocopia Autenticada**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su 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 efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ 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
- ☒ Otros Extracto para Publicación, Tarjeta de Archivo temático y Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

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

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Indicacion : 05125583 NIT: 800176009-2 Folios: 58
Fecha (ano): 2005-12-02 15:30:17
Tramite : 011 PCI-DIEM: 378 FOL: MCI 411 PRESEMIAC
Procedencia: 3629 DIVISION DE NUEVAS INVENCIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 88,877
FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2005

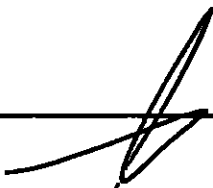
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27973236	17/11/2005	4,480,600.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



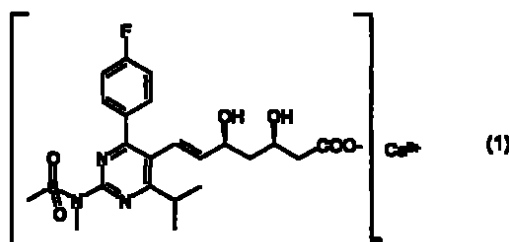
(43) International Publication Date
16 December 2004 (16.12.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/108691 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 239/42
- (21) International Application Number: PCT/GB2004/002373
- (22) International Filing Date: 3 June 2004 (03.06.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
0312896.4 5 June 2003 (05.06.2003) GB
0324793.9 24 October 2003 (24.10.2003) GB
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).
- (71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): CRABB, Jeffrey, Norman [GB/GB]; AstraZeneca, Severn Road, Hallen, Bristol BS10 7ZE (GB). HORBURY, John [GB/GB]; AstraZeneca, Severn Road, Hallen, Bristol BS10 7ZE (GB). TAYLOR, Nigel, Philip [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA (GB).
- (74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Sodertalje (SE).
- 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: IMPROVED PRODUCTION OF ROSUVASTATIN CALCIUM SALT



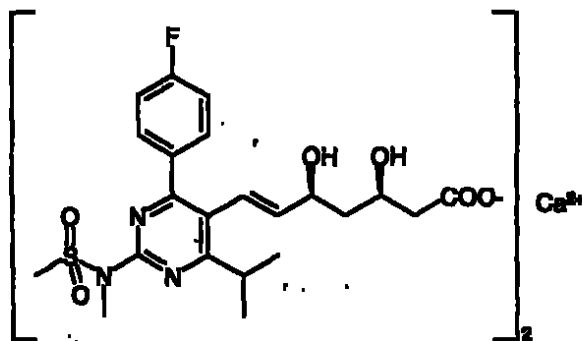
(57) Abstract: An improved process for manufacture of (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, Formula (1), which is useful for the production of a pharmaceutical useful in the treatment of, inter alia, hypercholesterolemia, hyperlipoproteinemia and atherosclerosis, is described.

WO 2004/108691 A1

IMPROVED PRODUCTION OF ROSUVASTATIN CALCIUM SALT

This invention concerns improvements to a chemical process, particularly a chemical process for manufacture of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-

5 [methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt (1) (illustrated below), which is useful for the production of a pharmaceutical useful in the treatment of, inter alia, hypercholesterolemia, hyperlipoproteinemia and atherosclerosis.



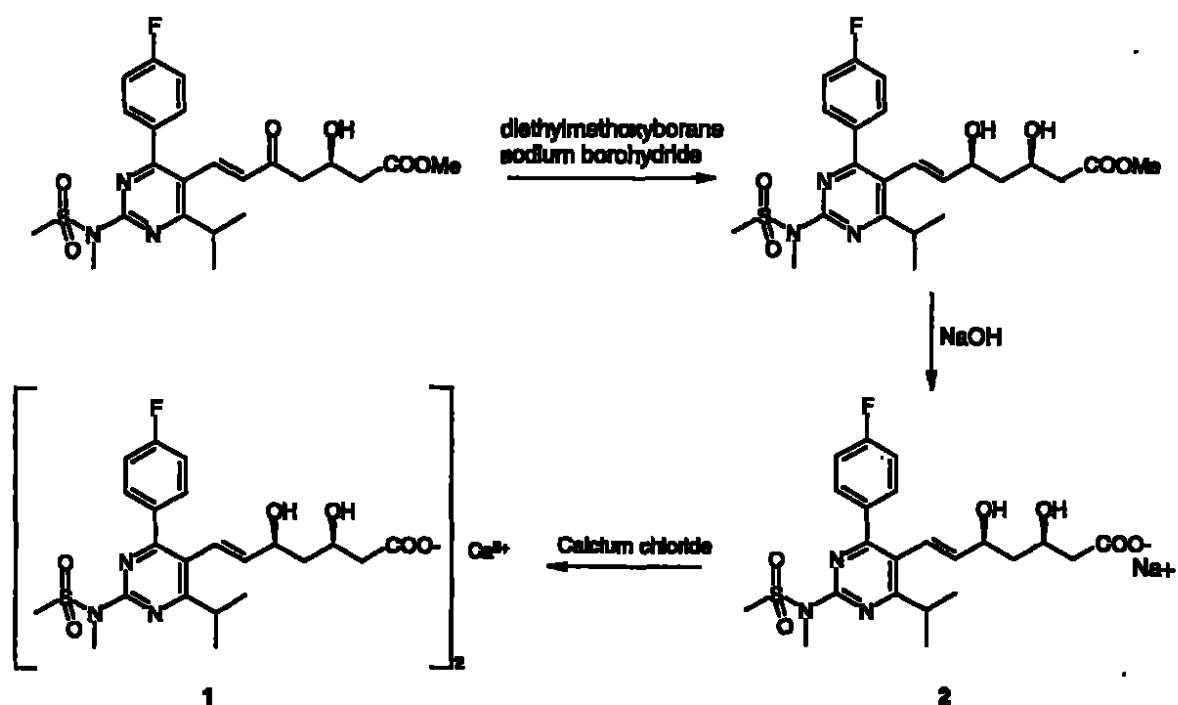
1

The sodium salt (2) and calcium salt (1) of compound (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-

isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-

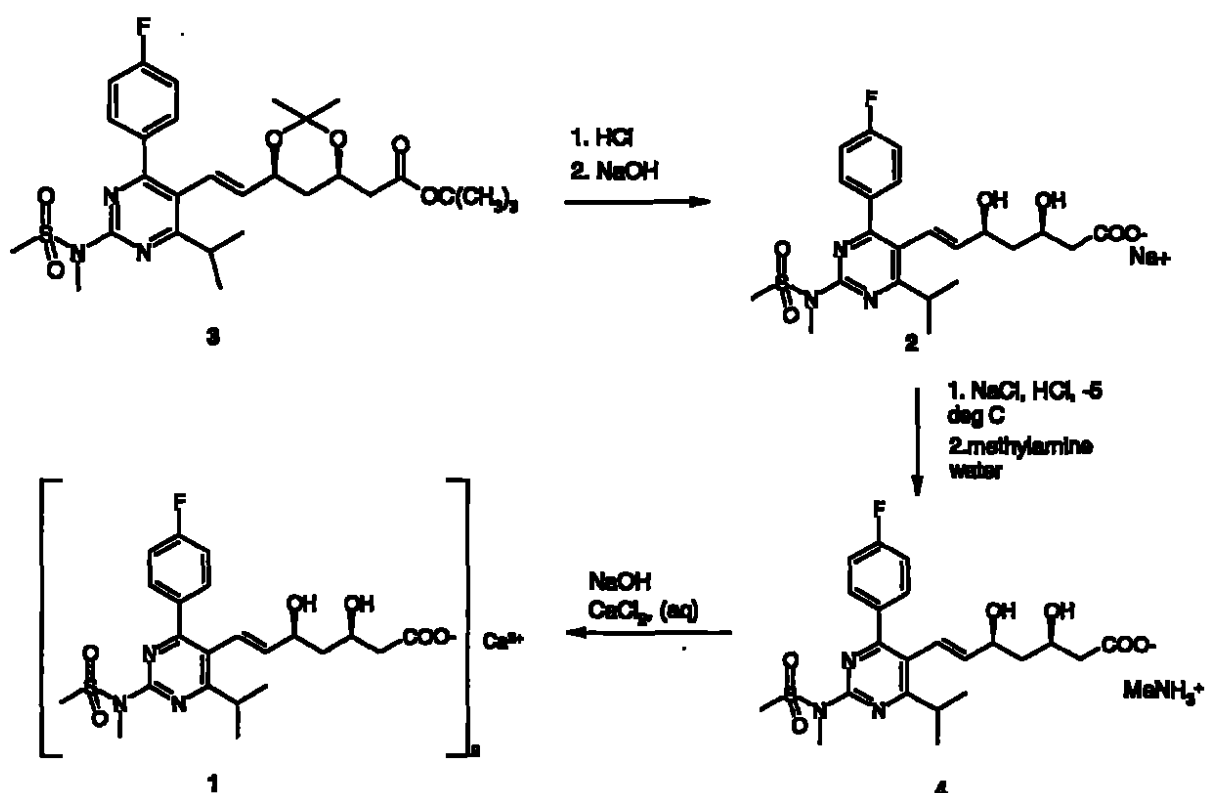
3 enoic acid (hereinafter referred to as the 'Agent') were disclosed in European Patent 0521471. This patent also describes a process for the synthesis of the calcium salt (1), via the sodium

15 salt (2), as shown in Scheme 1 below. The calcium salt thus formed is then collected and dried and may be processed further as required.



Scheme 1

Our International Patent Application WO 00/49014 describes an alternative route to the calcium salt (1), also via the sodium salt (2), from the compound BEM (3), which is exemplified as shown in Scheme 2 below:



Scheme 2

As described in WO 00/49014, the transformation from BEM (3) to the calcium salt (1) may be carried out via the methylamine salt (4) as shown in Scheme 2. Isolation of this intermediate crystalline methylamine salt allows purification by recrystallisation before final formation of the (amorphous) calcium salt.

5 Our co-pending application WO 2004/014872 describes an improved process for isolation of the calcium salt from a water soluble salt, such as the transformation from the methylamine salt (4) to the calcium salt (1) in Scheme 2 above, wherein the improvement comprises adjustment of time and temperature parameters such that optimal physical form of the product is obtained.

10 We have surprisingly discovered an improvement to the process of manufacturing the calcium salt, which results in improved overall yield and a reduced number of steps to effect the transformation from BEM (3) to the calcium salt (1), whereby the step of isolating an intermediate salt is avoided. Surprisingly the quality of the resultant calcium salt product is not adversely affected. The process of this invention is also applicable to alkyl esters of the
15 agent other than the tertiary-butyl ester, BEM (3).

According to the present invention there is provided an improved process for the formation of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, which comprises the steps a) to g):

- 20 a) reaction of a (1-6*C*)alkyl ester of (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]vinyl})(4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl[1,3]dioxan-4-yl)acetic acid in a water miscible organic solvent with aqueous acid at an elevated temperature;
- b) reaction of the resulting solution with an aqueous alkali metal hydroxide and
25 optionally washing the resulting aqueous alkali metal salt solution with a suitable organic solvent;
- c) adjustment of the pH of the resulting solution to between pH6 and pH11;
- d) removal of the water miscible organic solvent;
- e) optional filtration of the resulting mixture;
- 30 f) addition of a water soluble calcium salt to the filtrate so as to form (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt; and
- g) isolation of the product of step f).

It will be appreciated that this process achieves the conversion of the ester to the calcium salt (1) without isolation of an intermediate salt of the acid.

Step a)

5 Suitable solvents for step a) are in general any water miscible organic solvent; for example solvents such as acetonitrile and acetone. A preferred solvent is acetonitrile.

 Suitable aqueous acids are acids whose calcium salt is water soluble so that it is not precipitated in Step f). In one embodiment, the aqueous acid is hydrochloric acid. In one aspect of this embodiment, the aqueous hydrochloric acid is approximately 0.1M. In another
10 aspect of this embodiment, the aqueous hydrochloric acid is $\leq$ about 0.1M. Conveniently the aqueous hydrochloric acid is $<0.05M$, for example 0.02M.

 Suitably, the reaction of the (1-6C)alkyl ester of the Agent with aqueous acid is carried out between 30 and 50°C, conveniently between 35 and 40°C.

 More suitably, the (1-6C)alkylester of the Agent, dissolved in acetonitrile at 35°C is
15 reacted with aqueous hydrochloric acid at 35°C. .

 Suitable (1-6C)alkyl esters of the Agent are, for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, pentyl or hexyl esters. BEM is a preferred example of a (1-
6C)alkyl ester of (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-
[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid.

20 The starting material BEM may be made as described in WO 00/49014. Analogues of BEM may be made by analogous processes, as illustrated in the Examples hereinafter.

Step b)

 Step b) may be carried out at a temperature of between approximately 10°C and
25 approximately 40°C. Conveniently, step b) is carried out at ambient temperature, which will generally be understood to mean 20-25°C, conveniently approximately 25°C.

 Suitably the aqueous alkali metal hydroxide is aqueous potassium hydroxide or aqueous sodium hydroxide.

 In one embodiment, the aqueous alkali metal hydroxide is sodium hydroxide. In this
30 embodiment, suitably the aqueous sodium hydroxide is about 1M and sufficient quantity is added to form the sodium salt (2). It will be appreciated that the sodium salt (2) is not isolated and that the product of step b) is an aqueous sodium salt solution. It will also be appreciated that this aqueous sodium salt solution also contains acetonitrile.

The aqueous alkali metal salt solution may be washed with toluene, or another suitable organic solvent to remove unreacted (1-6C)alkyl ester of the Agent, such as BEM (3), or other unwanted minor components if required, prior to carrying out step c). Suitable organic solvents for this washing step are in general organic solvents which are immiscible in water but miscible with the water miscible organic solvent used in step a). When the water miscible organic solvent in step a) is acetonitrile, suitable organic solvents for the washing step are ester, ether and hydrocarbon solvents known in the art. Examples of such suitable solvents are xylene (hydrocarbon solvent), methyl-t-butylether (MTBE) (ether solvent) and ethyl acetate (ester solvent). The toluene or other suitable organic solvent may conveniently be removed from the process by phase separation. Any solvent remaining after phase separation may be removed in Step d). Preferably the solvent is toluene.

In one embodiment, the aqueous alkali metal salt is an aqueous sodium salt. In this embodiment, in step b), the aqueous sodium salt solution is washed with a suitable organic solvent. In one aspect of this embodiment, the aqueous sodium salt solution is washed with toluene, xylene, MTBE or ethyl acetate. In a further aspect of this embodiment, the aqueous sodium salt solution is washed with toluene or xylene. In a further aspect of this embodiment, the aqueous sodium salt solution is washed with toluene. In a further aspect of this embodiment, the aqueous sodium salt solution is washed with MTBE. In a further aspect of this embodiment, the aqueous sodium salt solution is washed with ethyl acetate.

In another embodiment, in step b), the aqueous sodium salt solution is not washed with a suitable organic solvent.

In an alternative embodiment of this invention, the aqueous alkali metal hydroxide is potassium hydroxide. It will be appreciated that in this embodiment, the potassium salt equivalent of the sodium salt (2) is formed as a result. In this embodiment, suitable temperatures, concentrations of potassium hydroxide and washing solvents are those described as suitable for sodium hydroxide hereinbefore.

Step c)

Adjustment of the aqueous solution to pH 6 - 11 is suitably carried out by addition of hydrochloric acid, for example 0.02 to 1M aqueous hydrochloric acid. In one embodiment, the solution is adjusted to pH 8-11. In another embodiment, the solution is adjusted to pH 9-11, for example about pH 9-10.5. Suitably, the solution is adjusted to about pH 9-10.5 using

9
OK
≤0.1M hydrochloric acid. More suitably, the solution is adjusted to about pH 10.5 using about 0.1M hydrochloric acid. Preferably the solution is adjusted to about pH9, suitably using 0.02M aqueous hydrochloric acid. Other inorganic acids known in the art may also be used, provided the calcium salt of the inorganic acid is water soluble so that it is not precipitated in
5 Step f).

Step d)

The water miscible organic solvent (and residual amounts of any organic solvent used as a wash in step b) above), may generally be removed by distillation, conveniently carried
10 out under vacuum.

When the water miscible organic solvent is acetonitrile, the distillation is suitably carried out for example using a vacuum of ≤55 mBar, and a temperature of ≤45 °C.

Conveniently, the vacuum is about 52 mBar and the temperature is about 33°C. It will be appreciated by those skilled in the art that water may be azeotropically removed with the
15 acetonitrile during the distillation and that it may therefore be desirable to add further water to the mixture during the distillation process. A suitable method for carrying out the distillation is provided in the accompanying non-limiting Example.

Step e)

20 Filtration of the mixture resulting from step d) removes any unreacted starting material or insoluble impurities which may have precipitated during the distillation process of step d). It will be appreciated that water may be used to wash the filter. Any filter known in the art to be suitable may be used. Conveniently at a manufacturing scale, a GAF filter may be used (for example, a GAF filter E6-1825, manufactured by "Haywood Industrial Products).

25 It will be appreciated that this filtration is not always necessary and may be omitted.

Step f)

Generally, the water soluble calcium salt is suitably any such salt whose counter-ion forms a water soluble salt with sodium, such that it is easily removed by washing the product
30 after isolation in step g). Suitable water soluble calcium salts include calcium chloride, calcium bromide and calcium acetate. More suitably, calcium chloride or calcium bromide is used.

In one embodiment, the water soluble calcium salt is calcium chloride.

In this embodiment, calcium chloride is conveniently provided as its dihydrate form and is suitably added to the filtrate as an aqueous solution. A slight excess of calcium chloride may be used, for example 0.6 molar equivalents compared to the Agent. The calcium chloride is suitably added as a 0.1 g/ml aqueous solution. The temperature of the reaction mixture is suitably maintained at 32-43°C, more suitably at approximately 40°C, during the addition process. The rate of addition of calcium chloride may be adjusted such that the temperature of the reaction mixture is so maintained. Suitably the calcium chloride is added over 15-30 minutes. The mixture may be maintained at the addition temperature for a period (herein referred to as the 'hold time') before isolation of the calcium salt. In one embodiment, the hold time is at least 10 minutes. In another embodiment the hold time is at least 20 minutes. In a further embodiment the hold time is at least 30 minutes.

Step g)

Isolation of the calcium salt may conveniently be carried out by filtration, conveniently at about 20°C (herein referred to as the "filtration temperature"). The mixture may be maintained at the filtration temperature for a period before filtration is carried out, for example for 10 to 20 minutes, conveniently for 15 minutes. It will be appreciated that water may be used to wash the filtrate.

According to the present invention there is provided an improved process for the formation of (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, which comprises the steps a) to g):

- a) reaction of ~~tert~~-butyl (E)-(6-[2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]vinyl})(4R,6S)-2,2-dimethyl[1,3]dioxan-4-yl)acetate (BEM) in acetonitrile with aqueous hydrochloric acid at an elevated temperature;
- b) reaction of the resulting solution with aqueous sodium hydroxide;
- c) adjustment of the pH of the resulting solution to between pH6 and pH11;
- d) removal of acetonitrile;
- e) filtration of the resulting mixture;
- f) addition of calcium chloride to the filtrate so as to form (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt; and

g) isolation of the product of step f).

In a further aspect of the invention there is provided an improved process for the formation of (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-

5 [methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, which comprises the steps a), b) c), d), f) and g) as described hereinbefore.

According to the present invention is provided an improved process for the formation of (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, which comprises the steps a') to g):

- 10 a') reaction of a (1-6C)alkyl ester of (E)-(6-{2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]vinyl}(4R,6S)-2,2-dimethyl[1,3]dioxan-4-yl)acetic acid in acetonitrile with aqueous hydrochloric acid at an elevated temperature;
- b) reaction of the resulting solution with aqueous sodium hydroxide;
- 15 c) adjustment of the pH of the resulting solution to between pH6 and pH11;
- d) removal of acetonitrile;
- e) filtration of the resulting mixture;
- f) addition of calcium chloride to the filtrate so as to form (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt; and
- 20 g) isolation of the product of step f).

In a further aspect of the invention is provided an improved process for the formation of (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, which comprises the steps a'), b) c),

25 d), f) and g) as described hereinbefore.

In a further embodiment, the present invention provides an improved process for the formation of (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, which comprises the steps a) to g):

30

- a) reaction of ~~tert~~-butyl (E)-(6-{2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]vinyl}(4R,6S)-2,2-dimethyl[1,3]dioxan-4-yl)acetate (BEM) in acetonitrile with aqueous hydrochloric acid at 35-40°C;

b) reaction of the resulting solution with 1M sodium hydroxide at ambient temperature and optionally washing the resulting aqueous sodium salt solution with a suitable organic solvent;

c) adjustment of the pH of the resulting solution to about pH9 by addition of <0.05M aqueous hydrochloric acid;

d) removal of acetonitrile by distillation at 50-55mBar and 30-35°C;

e) filtration of the resulting mixture;

f) addition of an aqueous solution of calcium chloride dihydrate to the filtrate so as to form (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, at 32-43°C; and

g) isolation of the product of step f) by filtration at about 20°C.

In a further embodiment, the present invention provides an improved process for the formation of (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-

[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, which comprises the steps a') to g):

a') reaction of a (1-6C)alkyl ester of (E)-(6-{2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]vinyl})(4R,6S)-2,2-dimethyl[1,3]dioxan-4-yl)acetic acid in acetonitrile with aqueous hydrochloric acid at 35-40°C;

b) reaction of the resulting solution with 1M sodium hydroxide at ambient temperature and optionally washing the resulting aqueous sodium salt solution with a suitable organic solvent;

c) adjustment of the pH of the resulting solution to about pH9 by addition of <0.05M aqueous hydrochloric acid;

d) removal of acetonitrile by distillation at 50-55mBar and 30-35°C;

e) filtration of the resulting mixture;

f) addition of an aqueous solution of calcium chloride dihydrate to the filtrate so as to form (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, at 32-43°C; and

g) isolation of the product of step f) by filtration at about 20°C.

In a further embodiment, the present invention provides an improved process for the formation of (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-

[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, which comprises the steps a) to g):

9

- a) reaction of ~~tert~~-butyl (E)-(6-{2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]vinyl})(4R,6S)-2,2-dimethyl[1,3]dioxan-4-yl)acetate (BEM) in acetonitrile with aqueous hydrochloric acid at 35-40°C;
- b) reaction of the resulting solution with 1M sodium hydroxide at ambient temperature
- 5 and optionally washing the resulting aqueous sodium salt solution with a suitable organic solvent;
- c) adjustment of the pH of the resulting solution to about pH 9-10.5 using ≤ 0.1 M aqueous hydrochloric acid
- d) removal of acetonitrile by distillation at 50-55mBar and 30-35°C;
- 10 e) filtration of the resulting mixture;
- f) addition of an aqueous solution of calcium chloride dihydrate to the filtrate so as to form (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, at 32-43°C; and
- g) isolation of the product of step f) by filtration at about 20°C.

15 In a further embodiment, the present invention provides an improved process for the formation of (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, which comprises the steps a') to g):

- a') reaction of a (1-6C)alkyl ester of (E)-(6-{2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]vinyl})(4R,6S)-2,2-dimethyl[1,3]dioxan-4-yl)acetic acid in acetonitrile with aqueous hydrochloric acid at 35-40°C;
- 20 b) reaction of the resulting solution with 1M sodium hydroxide at ambient temperature and optionally washing the resulting aqueous sodium salt solution with a suitable organic solvent;
- 25 c) adjustment of the pH of the resulting solution to about pH 9-10.5 using ≤ 0.1 M aqueous hydrochloric acid
- d) removal of acetonitrile by distillation at 50-55mBar and 30-35°C;
- e) filtration of the resulting mixture;
- f) addition of an aqueous solution of calcium chloride dihydrate to the filtrate so as to
- 30 form (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, at 32-43°C; and
- g) isolation of the product of step f) by filtration at about 20°C.

In a further embodiment, the present invention provides an improved process for the formation of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-

[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, which comprises the steps a') to g):

- 5 a') reaction of a (1-6*C*)alkyl ester of (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]vinyl})(4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl[1,3]dioxan-4-yl)acetic acid in acetonitrile with aqueous hydrochloric acid at 35-40°C;
- b) reaction of the resulting solution with 1M sodium hydroxide at ambient temperature and optionally washing the resulting aqueous sodium salt solution with a suitable
- 10 hydrocarbon, ester or ether solvent;
- c) adjustment of the pH of the resulting solution to about pH 9-10.5 using ≤0.1M aqueous hydrochloric acid
- d) removal of acetonitrile by distillation at 50-55mBar and 30-35°C;
- e) filtration of the resulting mixture;
- 15 f) addition of an aqueous solution of calcium chloride dihydrate to the filtrate so as to form (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, at 32-43°C; and
- g) isolation of the product of step f) by filtration at about 20°C.

In a further embodiment, the present invention provides an improved process for the formation of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-

[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, which comprises the steps a') to g):

- a') reaction of a (1-6*C*)alkyl ester of (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]vinyl})(4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl[1,3]dioxan-4-
- 25 yl)acetic acid in acetonitrile with aqueous hydrochloric acid at 35-40°C;
- b) reaction of the resulting solution with 1M sodium hydroxide at ambient temperature and optionally washing the resulting aqueous sodium salt solution with toluene, xylene, MTBE or ethylacetate;
- c) adjustment of the pH of the resulting solution to about pH 9-10.5 using ≤0.1M
- 30 aqueous hydrochloric acid
- d) removal of acetonitrile by distillation at 50-55mBar and 30-35°C;
- e) filtration of the resulting mixture;

f) addition of an aqueous solution of calcium chloride dihydrate to the filtrate so as to form (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, at 32-43°C; and

g) isolation of the product of step f) by filtration at about 20°C.

5 In a further embodiment, the present invention provides an improved process for the formation of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, which comprises the steps a') to g):

a') reaction of a (1-6C)alkyl ester of (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]vinyl}(4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl[1,3]dioxan-4-yl)acetic acid in acetonitrile with aqueous hydrochloric acid at 35-40°C;

b) reaction of the resulting solution with 1M sodium hydroxide at ambient temperature and optionally washing the resulting aqueous sodium salt solution with toluene;

c) adjustment of the pH of the resulting solution to about pH 9-10.5 using ≤0.1M aqueous hydrochloric acid

d) removal of acetonitrile by distillation at 50-55mBar and 30-35°C;

e) filtration of the resulting mixture;

f) addition of an aqueous solution of calcium chloride dihydrate to the filtrate so as to form (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, at 32-43°C; and

g) isolation of the product of step f) by filtration at about 20°C.

In a further embodiment, the present invention provides an improved process for the formation of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-

[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, which comprises the steps a') to g):

a') reaction of a (1-6C)alkyl ester of (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]vinyl}(4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl[1,3]dioxan-4-yl)acetic acid in acetonitrile with aqueous hydrochloric acid at 35-40°C;

b) reaction of the resulting solution with 1M sodium hydroxide at ambient temperature and washing the resulting aqueous sodium salt solution with a suitable hydrocarbon, ester or ether solvent;

- c) adjustment of the pH of the resulting solution to about pH 9-10.5 using ≤ 0.1 M aqueous hydrochloric acid
- d) removal of acetonitrile by distillation at 50-55mBar and 30-35°C;
- e) filtration of the resulting mixture;
- 5 f) addition of an aqueous solution of calcium chloride dihydrate to the filtrate so as to form (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, at 32-43°C; and
- g) isolation of the product of step f) by filtration at about 20°C.

In a further embodiment, the present invention provides an improved process for the formation of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, which comprises the steps a') to g):

- a') reaction of a (1-6C)alkyl ester of (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]vinyl})(4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl[1,3]dioxan-4-yl)acetic acid in acetonitrile with aqueous hydrochloric acid at 35-40°C;
- 15 b) reaction of the resulting solution with 1M sodium hydroxide at ambient temperature and washing the resulting aqueous sodium salt solution with toluene, xylene, MTBE or ethylacetate;
- c) adjustment of the pH of the resulting solution to about pH 9-10.5 using ≤ 0.1 M aqueous hydrochloric acid
- 20 d) removal of acetonitrile by distillation at 50-55mBar and 30-35°C;
- e) filtration of the resulting mixture;
- f) addition of an aqueous solution of calcium chloride dihydrate to the filtrate so as to form (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, at 32-43°C; and
- 25 g) isolation of the product of step f) by filtration at about 20°C.

In a further embodiment, the present invention provides an improved process for the formation of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, which comprises the steps a') to g):

- a') reaction of a (1-6C)alkyl ester of (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]vinyl})(4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl[1,3]dioxan-4-yl)acetic acid in acetonitrile with aqueous hydrochloric acid at 35-40°C;

- b) reaction of the resulting solution with 1M sodium hydroxide at ambient temperature and washing the resulting aqueous sodium salt solution with toluene;
- c) adjustment of the pH of the resulting solution to about pH 9-10.5 using ≤ 0.1 M aqueous hydrochloric acid
- 5 d) removal of acetonitrile by distillation at 50-55mBar and 30-35°C;
- e) filtration of the resulting mixture;
- f) addition of an aqueous solution of calcium chloride dihydrate to the filtrate so as to form (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, at 32-43°C; and
- 10 g) isolation of the product of step f) by filtration at about 20°C.

In a further embodiment, the present invention provides an improved process for the formation of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, which comprises the steps a') to g) as described in any aspect or embodiment
15 hereinbefore or hereinafter, wherein, in step b), potassium hydroxide is used instead of sodium hydroxide.

The process of the invention generally results in improved overall percentage yield (starting from BEM or other (1-6C)alkyl ester) and a reduced number of steps in comparison
20 with the processes known in the art. It will be appreciated that a higher percentage yield may provide a significant cost benefit when manufacture is taking place on a commercial scale. The reduced number of steps in the process of the invention results in fewer operational processes during the manufacture, which may translate into a more robust process. The reduced number of steps in the process of the invention involves reduced handling of material,
25 which may result in less opportunity for degradation or contamination of the product. Also, certain chemical reagents are no longer required and the total amount of waste and/or effluent is reduced, providing an environmental benefit.

A further aspect of the invention provides the compound (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt made by the process steps a) to g) as hereinbefore described.
30

A further aspect of the invention provides the compound (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-

enoic acid calcium salt made by the process steps a') to g) as described in any aspect or embodiment hereinbefore.

Therefore a further aspect of the invention provides a product obtainable by the process of the present invention.

Another aspect of the invention provides a product obtained by the process of the present invention.

It will be appreciated that the process of the current invention could be applied to make alternative salts of the Agent, such as the magnesium salt by use of a suitable magnesium salt in step f), such as magnesium chloride. Such a salt thus obtained could be converted by processes known in the art into the calcium salt (1). Thus in another aspect of the invention, is provided a process for making the magnesium salt of the Agent, comprising the steps a) to g) as hereinbefore described wherein, in step f) a water soluble magnesium salt (such as magnesium chloride) is added instead of a water soluble calcium salt (such as calcium chloride).

The invention is further illustrated by the following examples.

Example 1

BEM (20.0g) was dissolved in acetonitrile (140ml) at 40°C, then cooled to 35°C before gradual addition of hydrochloric acid (0.02M, 35ml) at 35°C. The resulting solution was stirred at 35°C until the reaction was complete then cooled to 25°C. Sodium hydroxide (1.0M, 38ml) was added at 25°C and the resulting mixture stirred at this temperature until the reaction was complete. Aqueous hydrochloric acid (1M) was added to adjust the pH of the solution to pH9. The solution was distilled under reduced pressure (52mBar, ≤40°C) until approximately 100ml of acetonitrile/water had been removed. Water (100ml) was added and distillation continued until a further 100ml of acetonitrile/water had been removed. The resulting mixture was filtered through a filter pad, the filter washed with water (30ml) and the filtrates heated to 40°C before addition of a solution of calcium chloride dihydrate (3.07g) in water (29.5ml) over 20min, maintaining the reaction mixture at 38-41°C. The reaction mixture was stirred for a further 15min at 40°C, then cooled to 20°C and stirred at this temperature for a further 15min. The resulting suspension was filtered, washed with water (3 x 50ml) and dried to give (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-

[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt (15.8g, 84% yield).

Example 2

- 5 The synthesis of analogues of BEM is illustrated below for the iso-propyl analogue. Other analogues can be made by similar procedures.

iso-Propyl (E)-(6-{2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]vinyl}(4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl[1,3]dioxan-4-yl)acetate

- 10 Sodium bis(trimethylsilyl)amide (80.47 mL, 1.0M in THF) was added dropwise to a cooled solution of diphenyl [4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-ylmethyl] phosphine oxide (40.43 g, 75 mmol) in THF (477.1 mL) at -65°C over 30 minutes, maintaining the temperature at -65°C. Isopropyl- 2-[(4*R*,6*S*)-6-formyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]acetate in toluene (21.68 g) was added dropwise to the solution
- 15 over 35 minutes, maintaining the temperature at -65°C. The contents of the vessel were kept at -65°C for 15 minutes, then allowed to warm evenly to 10°C over 80 minutes. Water (40.4 mL) followed by acetic acid (6.87 g, 114 mmol) were added to give a two phase light yellow solution. The batch was then distilled at atmospheric pressure to remove ~ 485 mL of distillates. This solution was washed sequentially with water (84 mL), 7.0% w/w sodium
- 20 bicarbonate (92.6 g), 1.8% w/w sodium bicarbonate (91.1 g) and water (63.5 mL). The resulting organic phase was distilled under vacuum at 270 mbar to leave ~ 95 mL of solution in the distillation flask (removing ~ 229mL of distillates). Methanol (202 mL) at 50°C was charged to the flask and the solution distilled at atmospheric pressure, removing ~ 134 mL of distillates. A further portion of methanol (229 mL) at 50°C was added to the solution and the
- 25 batch cooled to 40°C over 30 minutes. The batch was cooled to 25°C over 30 minutes, 0-5°C over 30 minutes, then chilled to -8°C over 20 minutes and kept at this temperature for 30 minutes. The solid was collected by vacuum filtration, washed with 2 portions of cooled (-8°C) methanol (2 x 80.6 mL) then dried in a vacuum oven at 50°C, 200 mbar, yield = 28.9 g (68.3%).
- 30 ¹H NMR δ: 1.15 (q, 1H) 1.24 (dd, 6H) 1.27 (dd, 6H) 1.40 (s, 3H) 1.49 (s, 3H) 1.55 (dt, 1H) 2.34 (dd, 1H) 2.50 (dd, 1H) 3.38 (spt, 1H) 3.51 (s, 3H) 3.57 (s, 3H) 4.32 (m, 1H) 4.43 (m, 1H) 5.04 (spt, 1H) 5.47 (dd, 1H) 6.52 (d, 1H) 7.08 (t, 2H) 7.65 (dd, 2H)

Isopropyl- 2-[(4R,6S)-6-formyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]acetate

Chlorine gas (2469.6 mL, 118 mmol) was charged to toluene (373.3 mL, 16 rel vol) at -60°C. Dimethyl sulphide (11.67 mL, 121 mmol) was then added dropwise to the cooled solution over 30 minutes, keeping the contents at -60°C. After 30 minutes at this temperature, iso-
5 propyl 2-[(4R,6S)-6-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]acetate (24.56 g, 95 mmol) in toluene (46.7 mL) was added dropwise to the vessel over 30 minutes, maintaining the internal temperature at -60°C. The reaction mixture was agitated at -60°C for 30 minutes followed by the dropwise addition of triethylamine (26.36 g, 261 mmol) over 30 minutes, allowing the internal temperature to rise to -50°C. The reaction mixture was then allowed to
10 warm to 25°C evenly over 75 minutes. The resulting slurry was stirred at 25°C for 30 minutes, then water (77 mL) was added and the mixture agitated for 30 minutes. The aqueous layer was separated and the pH checked (pH should be between 7.5 and 8.5). The resulting organic portion was washed with water (23.3 mL) and the organic portion separated for vacuum distillation at 150 mbar. Distillation was continued until ~350 mL of toluene had been
15 removed. Toluene (350 mL) was added to the flask and the vacuum distillation repeated at 150 mbar to remove ~350 mL of toluene. The resulting solution was transferred to a flask containing activated 4 angstrom molecular sieves and left at ambient temperature overnight. This solution was used directly for the coupling stage.

Iso-propyl 2-[(4R,6S)-6-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]acetate

This compound may be made using the procedures described in EP0319847.

Analogues with different ester groups R may be made by a similar method.

Diphenyl [4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-ylmethyl] phosphine oxide

This compound can be made as described in Patent Application WO00/49014

Example 3: Procedure using wash in step b)

BEM (20.0g) was dissolved in acetonitrile (140ml) at 40°C, then cooled to 35°C before
30 gradual addition of hydrochloric acid (0.02M, 35ml) at 35°C. The resulting solution was stirred at 35°C until the reaction was complete then cooled to 25°C. Further acetonitrile (8 ml) was added before sodium hydroxide (1.0M, 38ml) was added at 25°C and the resulting mixture stirred at this temperature until the reaction was complete. Aqueous hydrochloric

acid (0.1M) was added to adjust the pH of the solution to approximately pH10.5. Water was added so that the combined volume of water and hydrochloric acid (0.1M) (from the previous pH adjustment step) added was 100ml. Toluene (125 ml) was then added and the mixture stirred at 40°C for 30 minutes before it was allowed to settle for 1 hour at 40°C. The aqueous phase was then separated from the organic phase at 40°C. The aqueous phase was distilled under reduced pressure (53mBar, ≤40°C) until the volume was reduced to 135 ml. The resulting aqueous solution was filtered through a filter pad and the filter washed with water and combined with the aqueous reaction solution, such that the total volume of the resulting aqueous solution was 170 ml. This solution was heated to 40°C before addition of a solution of calcium chloride di-hydrate (3.05g) in water (29.5ml) over 20min, maintaining the reaction mixture at 38–41°C.

The reaction mixture was stirred for a further 15 min at 40°C, then cooled to 20°C and stirred at this temperature for a further 15min. The resulting suspension was filtered, washed with water (3 x 53ml) and dried to give (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt (14.7g @100% strength, 85% yield).

¹H NMR δ: 1.21 (d+d, 6H) 1.32 (dt, 1H) 1.51 (dt, 1H) 2.00 (dd, 1H) 2.14 (dd, 1H) 3.42 (spt, 1H)* 3.45 (s, 3H) 3.54 (s, 3H) 3.77 (m, 1H) 4.21 (q, 1H) 5.53 (dd, 1H) 6.51 (dd, 1H) 7.27 (t, 2H) 7.71 (dd, 2H)

[The ¹H NMR was carried out as a 3% w/v solution in d⁶ DMSO (where d³ DMSO=2.51δ)].
*partially obscured

Claims

1. A process for the formation of (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt, which comprises the steps a) to g):
- 5 a) reaction of a (1-6C)alkyl ester of (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]vinyl}(4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl[1,3]dioxan-4-yl)acetic acid in a water miscible organic solvent with aqueous acid at an elevated temperature;
- 10 b) reaction of the resulting solution with an aqueous alkali metal hydroxide and optionally washing the resulting aqueous alkali metal salt solution with a suitable organic solvent;
- c) adjustment of the pH of the resulting solution to between pH6 and pH11;
- d) removal of the water miscible organic solvent;
- 15 e) optional filtration of the resulting mixture;
- f) addition of a water soluble calcium salt to the filtrate so as to form (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt; and
- g) isolation of the product of step f).
- 20
2. A process as claimed in Claim 1 wherein the water miscible organic solvent is acetonitrile.
3. A process as claimed in Claim 1 or Claim 2 wherein in step a) the aqueous acid is
- 25 hydrochloric acid.
4. A process as claimed in any one of the preceding claims wherein step b) comprises: reaction of the resulting solution with aqueous sodium hydroxide and washing the resulting aqueous sodium salt solution with a suitable hydrocarbon, ester or ether solvent.
- 30
5. A process as claimed in any one of the preceding claims wherein the aqueous sodium salt solution is washed with toluene, xylene, MTBE or ethyl acetate.

6. A process as claimed in Claim 5 wherein the aqueous sodium salt solution is washed with toluene.
7. A process as claimed in any one of the preceding claims wherein the (1-6C)alkyl ester is the tert-butyl ester.
8. A process as claimed in any one of the preceding claims wherein step a) is carried out at 35-40°C.
9. A process as claimed in any one of the preceding claims wherein step b) is carried out at ambient temperature.
10. A process as claimed in Claim 1 wherein in step b), the aqueous alkali metal hydroxide is potassium hydroxide.
11. A process as claimed in any one of the preceding claims wherein step c) comprises adjustment of the pH of the solution to about pH9-10.5 by addition of aqueous hydrochloric acid.
12. A process as claimed in any one of the preceding claims wherein step d) is carried out at a pressure of ≤55mBar and a temperature of ≤45°C.
13. A process as claimed in any one of the preceding claims wherein in step f) the water soluble calcium salt is calcium chloride.
14. A process as claimed in any one of the preceding claims wherein in step f) the calcium salt is added at 32-43°C.
15. The compound (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt made by the process steps a) to g) as claimed in Claim 1.

16. The compound (*E*)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid calcium salt made by the process steps a) to g) as claimed in Claim 7.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
16 de Diciembre de 2004 (16.12.2004)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/108691 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 238/42

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB2004/002373

(22) Fecha de Presentación Internacional:
3 de junio de 2004 (03.06.2004)

(25) Idioma de Presentación: inglés

(26) Idioma de Publicación: inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0312896.4 6 de junio de 2003 (05.06.2003) GB
0324793.9 24 de octubre de 2003 (24.10.2003) GB

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de US): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventores, e
(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente): CRABB, Jeffrey, Norman [GB/GB]; AstraZeneca, Severn Road, Hallen, Bristol BS10 7ZE (GB). HORBURY, John [GB/GB]; AstraZeneca, Severn Road, Hallen, Bristol BS10 7ZE (GB). TAYLOR, Nigel, Phillip [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA (GB).

(74) Agente: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

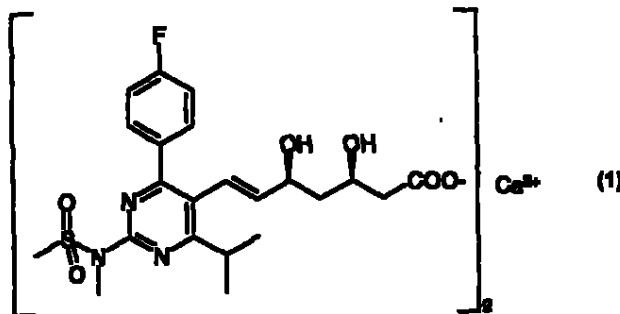
(81) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eursatlítica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
— con informe internacional de búsqueda
— antes de la expiración del límite de tiempo para corregir las reivindicaciones y para volver a publicar en el caso de recibo de correcciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

(84) Título: PRODUCCIÓN MEJORADA DE SAL DE CALCIO DE ROSUVASTATINA

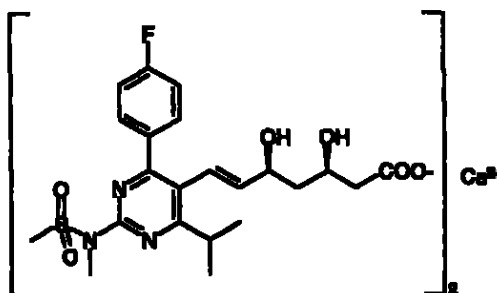


(57) Extracto: Se describe un proceso mejorado para la manufactura de sal de calcio de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-Il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, Fórmula (1), que es útil para la producción de un producto farmacéutico de utilidad en el tratamiento, entre otros, de hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y arteriosclerosis.

WO 2004/108691 A1

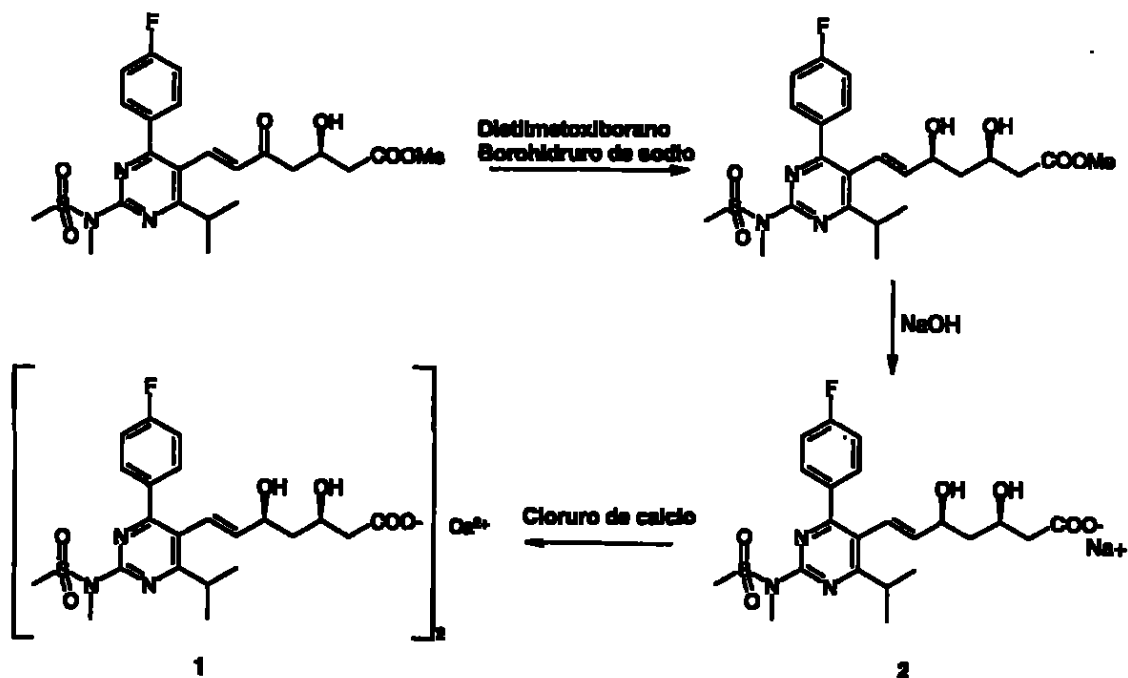
PRODUCCIÓN MEJORADA DE SAL DE CALCIO DE ROSUVASTATINA

Esta invención concierne a mejoras a un proceso químico, particularmente un proceso químico para manufactura de sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (1) (ilustrada a continuación), que es útil para la producción de un producto farmacéutico útil en el tratamiento de, entre otros, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y arteriosclerosis.



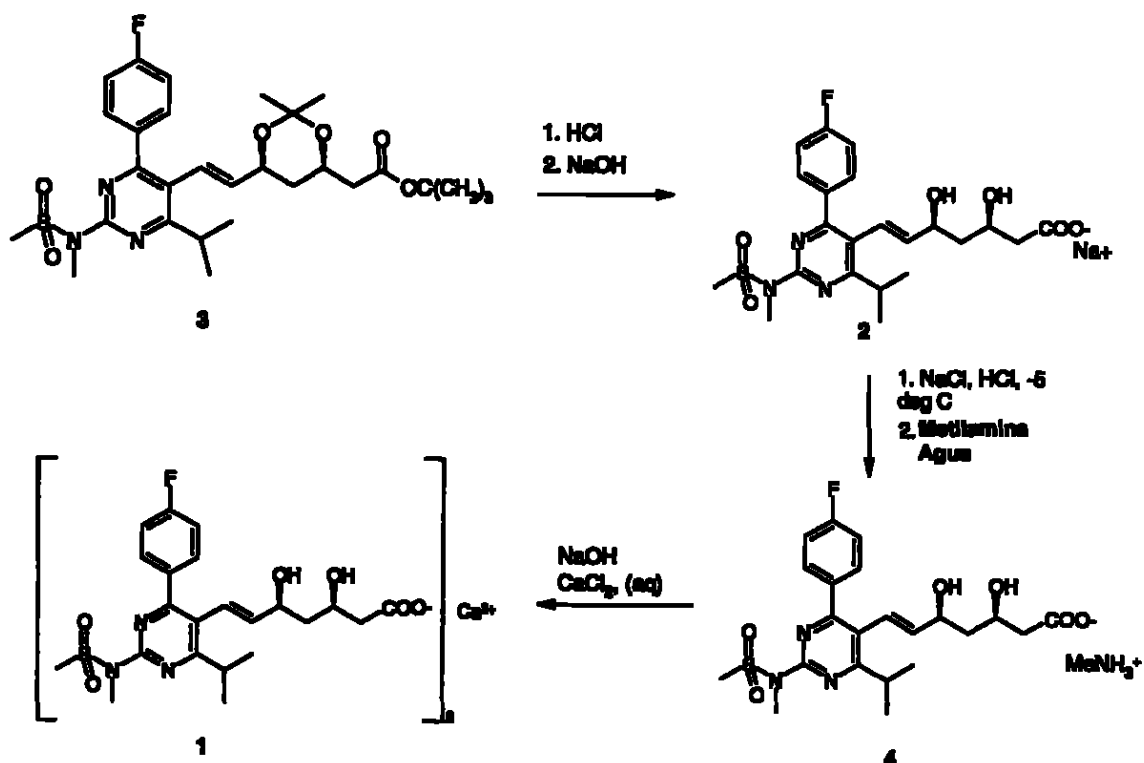
1

La sal de sodio (2) y la sal de calcio (1) del compuesto ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (denominado en lo sucesivo el 'Agente') se divulgaron en la Patente Europea 0521471. Esta patente describe asimismo un proceso para la síntesis de la sal de calcio (1), mediante la sal de sodio (2), como se muestra en Esquema 1, a continuación. La sal de calcio así formada se recoge entonces y se seca y puede procesarse posteriormente según se requiera.



Esquema 1

Nuestra Solicitud Internacional de Patente WO 00/49014 describe una ruta alternativa a la sal de calcio (1), igualmente mediante la sal de sodio (2), a partir del compuesto BEM (3), que se ejemplifica como se indica en el siguiente Esquema 2:



Esquema 2

Como se describe en WO 00/49014, la transformación a partir de BEM (3) en la sal de calcio (1) puede llevarse a cabo mediante la sal de metilamina (4) como se indica en Esquema 2. El aislamiento de esta sal de metilamina cristalina intermedia permite la purificación por recristalización antes de la formación final de la sal de calcio (amorfa).

Nuestra solicitud co-pendiente WO 2004/014872 describe un proceso mejorado para el aislamiento de la sal de calcio de una sal soluble en agua, tal como la transformación de sal de metilamina (4) en la sal de calcio (1) en el Esquema 2 de más arriba, en donde la mejora comprende el ajuste de las variables de tiempo y temperatura, de manera que se obtenga la forma física óptima del producto.

Sorprendentemente hemos descubierto una mejora al proceso de manufacturar la sal de calcio, que resulta en un mejor rendimiento total y un número reducido de pasos para efectuar la transformación a partir de BEM (3) en la sal de calcio (1), por lo cual se evita el paso de aislar una sal intermedia. Sorpresivamente la calidad del producto de sal de calcio resultante no se afecta negativamente. El proceso de esta invención es también aplicable a alquilésteres del agente, distintos del butiléster terciario, BEM (3).

De acuerdo con la presente invención se provee un proceso mejorado para la formación de sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende los pasos a) a g):

- a) reacción de un (1-6*C*)alquiléster de ácido (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]vinil}(4*R*,6*S*)-2,2-dimetil[1-3]dioxan-4-il)acético en un disolvente orgánico miscible en agua con ácido acuoso a una temperatura elevada;
- b) reacción de la solución resultante con un hidróxido de metal alcalino acuoso y lavar opcionalmente la solución resultante de sal de metal alcalino acuosa con un disolvente orgánico apropiado;
- c) ajuste del pH de la solución resultante a entre pH 6 y pH 11;
- d) retiro del disolvente orgánico miscible en agua;

- e) filtración opcional de la mezcla resultante;
- f) adición de una sal de calcio soluble en agua al filtrado para formar sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico; y
- g) aislamiento del producto de paso f).

Se notará que este proceso logra la conversión del éster en la sal de calcio (1) sin aislamiento de una sal intermedia del ácido.

Paso a)

Disolventes apropiados para el paso a) son en general cualquier disolvente orgánico miscible en agua; por ejemplo disolventes tales como acetonitrilo y acetona. Un disolvente preferido es acetonitrilo.

Ácidos acuosos adecuados son ácidos cuya sal de calcio es soluble en agua, de modo que no se precipite en el paso f). En una incorporación, el ácido acuoso es ácido clorhídrico. En un aspecto de esta incorporación, el ácido clorhídrico acuoso es aproximadamente 0.1M. En otro aspecto de esta incorporación, el ácido clorhídrico acuoso es $\leq$ alrededor de 0.1M. Convenientemente, el ácido clorhídrico acuoso es $<0.05M$, por ejemplo 0.02M.

Convenientemente, la reacción del (1-6C)alquiléster del Agente con ácido acuoso se lleva a cabo entre 30 y 50°C, convenientemente entre 35 y 40°C.

Más convenientemente, el (1-6C)alquiléster del Agente, disuelto en acetonitrilo a 35°C se hace reaccionar con ácido clorhídrico acuoso a 35°C.

(1-6C)alquilésteres apropiados del Agente son, por ejemplo ésteres de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, pentilo o hexilo. BEM es un ejemplo preferido de un (1-6C)alquiléster de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico.

El material de partida BEM puede ser como se describe en WO 00/49014. Análogos de BEM pueden prepararse por procesos similares, como se ilustra en los Ejemplos que siguen.

20

Paso b)

Paso b) puede llevarse a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 40°C. Convenientemente, el paso b) se lleva a cabo a temperatura ambiente, lo cual se entenderá generalmente que significa 20-25°C, convenientemente alrededor de 25°C.

Convenientemente el hidróxido de metal alcalino acuoso es hidróxido de potasio acuoso o hidróxido de sodio acuoso.

En una incorporación, el hidróxido de metal alcalino acuoso es hidróxido de sodio. En esta incorporación, convenientemente el hidróxido de sodio acuoso es alrededor de 1M y se agrega suficiente cantidad para formar la sal de sodio (2). Se observará que la sal de sodio (2) no se aísla y que el producto del paso b) es una solución de sal de sodio acuoso. Se observará asimismo que esta solución de sal de sodio acuoso contiene también acetonitrilo.

La solución de metal alcalino acuoso puede lavarse con tolueno, u otro disolvente orgánico adecuado para retirar el (1-6C)alquiléster sin reaccionar del Agente, tal como BEM (3), u otros componentes menores no deseados, si se requiere, antes de llevar a cabo el paso c). Disolventes orgánicos apropiados para este paso de lavado son en general disolventes orgánicos que son inmiscibles en agua, pero miscibles con el disolvente orgánico miscible en agua, usado en el paso a). Cuando el disolvente orgánico miscible en agua en el paso a) es acetonitrilo, disolventes orgánicos apropiados para el paso de lavado son disolventes de éster, éter e hidrocarburo conocidos en el arte. Ejemplos de tales disolventes apropiados son xileno (disolvente de hidrocarburo), metil-t-butiléter (MTBE) (disolvente de éter) y acetato de etilo (disolvente de éster). El tolueno u otro disolvente orgánico adecuado pueden retirarse convenientemente del proceso por separación de fase. Cualquier disolvente restante después de la separación de fase puede eliminarse en el paso d). Preferiblemente el disolvente es tolueno.

En una incorporación, sal acuosa de metal alcalino es una sal de sodio

21

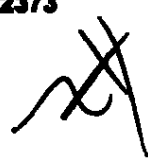
acuoso. En esta incorporación, en el paso b), la solución de sal de sodio acuoso se lava con un disolvente orgánico apropiado. En un aspecto de esta incorporación, la solución de sal de sodio acuoso se lava con tolueno, xileno, MTBE o acetato de etilo. En un aspecto adicional de esta incorporación, la solución de sal de sodio acuoso se lava con tolueno o xileno. En un aspecto adicional de esta incorporación, la solución de sal de sodio acuoso se lava con tolueno. En un aspecto adicional de esta incorporación, la solución de sal de sodio acuoso se lava con MTBE. En un aspecto adicional de esta incorporación, la solución de sal de sodio acuoso se lava con acetato de etilo.

En otra incorporación, en el paso b), la solución de sal de sodio acuoso no se lava con un disolvente orgánico apropiado.

En otra incorporación alternativa de esta invención, el hidróxido de metal alcalino acuoso es hidróxido de potasio. Se observará que en esta incorporación, la sal de potasio equivalente de la sal de sodio (2) se forma como resultado. En esta incorporación, las temperaturas, concentraciones de hidróxido de potasio y disolventes de lavado adecuados son los descritos como apropiados para hidróxido de sodio más arriba en el texto.

Paso c)

El ajuste de la solución acuosa a pH 6 - 11 se lleva convenientemente a cabo por la adición de ácido clorhídrico, por ejemplo 0.02 a 1M de ácido clorhídrico acuoso. En una incorporación, la solución se ajusta a pH 8-11. En otra incorporación, la solución se ajusta a pH 9-11, por ejemplo alrededor de pH 9-10.5. Convenientemente, la solución se ajusta a alrededor de pH 9-10.5 usando $\leq 0.1M$ de ácido clorhídrico. Más convenientemente, la solución se ajusta a alrededor de pH 10.5 usando alrededor de 0.1M de ácido clorhídrico. Preferiblemente la solución se ajusta a alrededor de pH 9, convenientemente usando 0.02M de ácido clorhídrico acuoso. También pueden usarse otros ácidos inorgánicos conocidos en el arte, a condición de que la sal de calcio del ácido inorgánico sea soluble en agua de modo que no se precipite en el paso f).

22
**Paso d)**

El disolvente orgánico miscible en agua (y cantidades residuales de cualquier disolvente orgánico usado en el paso de lavado b) anterior), pueden eliminarse generalmente por destilación, llevada convenientemente a cabo bajo vacío.

Cuando el disolvente orgánico miscible en agua es acetonitrilo, la destilación se lleva convenientemente a cabo, por ejemplo, usando un vacío de ≤ 55 mBar, y una temperatura de ≤ 45 °C. Convenientemente, el vacío es alrededor de 52 mBar y la temperatura es alrededor de 33°C. Se observará por las personas expertas en el arte que el agua puede retirarse azeotrópicamente con el acetonitrilo durante la destilación y que, por lo tanto, puede ser deseable agregar más agua a la mezcla durante el proceso de destilación. Un método apropiado para llevar a cabo la destilación se provee en el Ejemplo acompañante no limitante.

Paso e)

La filtración de la mezcla resultante del paso d) elimina cualquier material de partida sin reaccionar o impurezas insolubles que puedan haberse precipitado durante el proceso de destilación del paso d). Se observará que puede usarse agua para lavar el filtro. Puede emplearse cualquier filtro conocido en el arte por ser adecuado. Convenientemente a escala de manufactura, puede usarse un filtro GaF (por ejemplo, un filtro GAF E6-1825, manufacturado por "Haywood Industrial Products").

Se observará que esta filtración no es siempre necesaria y puede omitirse.

Paso f)

Generalmente, la sal de calcio soluble en agua es convenientemente cualquier sal cuyo ión contrario forme una sal soluble en agua con sodio, de modo que se retire fácilmente lavando el producto luego del aislamiento en el paso g). Sales de calcio solubles en agua, apropiadas, incluyen cloruro

de calcio, bromuro de calcio y acetato de calcio. Más convenientemente, se utilizan cloruro de calcio o bromuro de calcio.

En una incorporación, la sal de calcio soluble en agua es cloruro de calcio.

En esta incorporación, el cloruro de calcio se provee convenientemente como su forma dihidrato y se agrega convenientemente al filtrado como una solución acuosa. Puede emplearse un leve exceso de cloruro de calcio, por ejemplo 0.6 equivalentes molares comparados con el Agente. El cloruro de calcio se agrega convenientemente como una solución acuosa de 0.1 g/ml. La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene convenientemente a 32-43°C, más convenientemente a aproximadamente 40°C, durante el proceso de adición. La velocidad de adición de cloruro de calcio puede ajustarse de modo que la temperatura de la mezcla de reacción se mantenga así. Convenientemente, el cloruro de calcio se agrega por 15-30 minutos. La mezcla puede mantenerse a la temperatura de adición durante un período (denominado aquí el 'tiempo de espera' (*'hold time'*) antes del aislamiento de la sal de calcio. En una incorporación, el tiempo de espera es por lo menos 10 minutos. En otra incorporación el tiempo de espera es por lo menos 20 minutos. En una incorporación adicional el tiempo de espera es por lo menos 30 minutos.

Paso g)

El aislamiento de la sal de calcio puede llevarse convenientemente a cabo mediante filtración, convenientemente a alrededor de 20°C (denominada aquí la "temperatura de filtración"). La mezcla puede mantenerse a la temperatura de filtración durante un período antes de llevar a cabo la filtración, por ejemplo durante 10 a 20 minutos, convenientemente durante 15 minutos. Se observará que puede usarse agua para lavar el filtrado.

De acuerdo con la presente invención se provee un proceso mejorado para la formación de sal de calcio de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-

isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende los pasos a) a g):

- a) reacción de tert-butil (E)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]vinil}(4*R*,6*S*)-2,2-dimetil[1,3]dioxan-4-il)acetato (BEM) en acetonitrilo con ácido clorhídrico acuoso a una temperatura elevada;
- b) reacción de la solución resultante con hidróxido de sodio acuoso;
- c) ajuste del pH de la solución resultante a entre pH 6 y pH 11;
- d) retiro del acetonitrilo;
- e) filtración de la mezcla resultante;
- f) adición de cloruro de calcio al filtrado para formar sal de calcio de ácido
(E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico; y
- g) aislamiento del producto del paso f).

En un aspecto adicional de la invención se provee un proceso mejorado para la formación de sal de calcio de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende los pasos a), b), c), d), f) y g) como se describe más arriba en el texto.

De acuerdo con la presente invención se provee un proceso mejorado para la formación de sal de calcio de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende los pasos a') a g):

- a') reacción de un (1-6C)alquilester de ácido (E)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]vinil}(4*R*,6*S*)-2,2-dimetil[1-3]dioxan-4-il)acético en acetonitrilo con ácido clorhídrico acuoso a una temperatura elevada;
- b) reacción de la solución resultante con hidróxido de sodio acuoso;
- c) ajuste del pH de la solución resultante a entre pH 6 y pH 11;

- d) retiro del acetonitrilo;
- e) filtración de la mezcla resultante;
- f) adición de cloruro de calcio al filtrado para formar sal de calcio de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico; y
- g) aislamiento del producto del paso f).

En un aspecto adicional de la invención se provee un proceso mejorado para la formación de sal de calcio de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende los pasos a'), b) c), d), f) y g) como se describe más arriba en el texto.

En una incorporación adicional, la presente invención provee un proceso mejorado para la formación de sal de calcio de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende los pasos a) a g):

- a) reacción de *terc*-butil (E)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]vinil})(4R,6S)-2,2-dimetil[1-3]dioxan-4-il)acetato (BEM) en acetonitrilo con ácido clorhídrico acuoso a 35-40°C;
- b) reacción de la solución resultante con 1M de hidróxido de sodio a temperatura ambiente y lavar opcionalmente la solución de sal de sodio acuoso resultante con un disolvente orgánico apropiado;
- c) ajuste del pH de la solución resultante a alrededor de pH 9 por adición de <0.05M de ácido clorhídrico acuoso;
- d) retiro de acetonitrilo por destilación a 50-55mBar y 30-35°C;
- e) filtración de la mezcla resultante;
- f) adición de una solución acuosa de dihidrato de cloruro de calcio al filtrado para formar sal de calcio de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, a 32-43°C; y

g) aislamiento del producto del paso f) por filtración a alrededor de 20°C.

En una incorporación adicional, la presente invención provee un proceso mejorado para la formación de sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende los pasos a) a g):

a) reacción de un (1-6*C*)alquiléster de ácido (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]vinil})(4*R*,6*S*)-2,2-dimetil[1,3]dioxan-4-il)acético en acetonitrilo con ácido clorhídrico acuoso a 35-40°C;

b) reacción de la solución resultante con 1M de hidróxido de sodio a temperatura ambiente y lavar opcionalmente la solución de sal de sodio acuoso resultante con un disolvente orgánico apropiado;

c) ajuste del pH de la solución resultante a alrededor de pH 9 por adición de <0.05M de ácido clorhídrico acuoso;

d) retiro de acetonitrilo por destilación a 50-55mBar y 30-35°C;

e) filtración de la mezcla resultante;

f) adición de una solución acuosa de dihidrato de cloruro de calcio al filtrado para formar sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, a 32-43°C; y

g) aislamiento del producto del paso f) por filtración a alrededor de 20°C.

En una incorporación adicional, la presente invención provee un proceso mejorado para la formación de sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende los pasos a) a g):

a) reacción de *terc*-butil (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]vinil})(4*R*,6*S*)-2,2-dimetil[1,3]dioxan-4-il)acetato (BEM) en acetonitrilo con ácido clorhídrico acuoso a 35-40°C;

b) reacción de la solución resultante con 1M de hidróxido de sodio a

29

temperatura ambiente y lavar opcionalmente la solución de sal de sodio acuoso resultante con un disolvente orgánico apropiado;

- c) ajuste del pH de la solución resultante a alrededor de pH 9-10.5 usando ≤ 0.1 M de ácido clorhídrico acuoso
- d) retiro de acetonitrilo por destilación a 50-55mBar y 30-35°C;
- e) filtración de la mezcla resultante;
- f) adición de una solución acuosa de dihidrato de cloruro de calcio al filtrado para formar sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, a 32-43°C; y
- g) aislamiento del producto del paso f) por filtración a alrededor de 20°C.

En una incorporación adicional, la presente invención provee un proceso mejorado para la formación de sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende los pasos a') a g):

- a') reacción de un (1-6C)alquiléster de ácido (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]vinil}(4*R*,6*S*)-2,2-dimetil[1,3]dioxan-4-il)acético en acetonitrilo con ácido clorhídrico acuoso a 35-40°C;
- b) reacción de la solución resultante con 1M de hidróxido de sodio a temperatura ambiente y lavar opcionalmente la solución de sal de sodio acuoso resultante con un disolvente orgánico apropiado;
- c) ajuste del pH de la solución resultante a alrededor de pH 9-10.5 usando ≤ 0.1 M de ácido clorhídrico acuoso
- d) retiro de acetonitrilo por destilación a 50-55mBar y 30-35°C;
- e) filtración de la mezcla resultante;
- f) adición de una solución acuosa de dihidrato de cloruro de calcio al filtrado para formar sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, a 32-43°C; y
- g) aislamiento del producto del paso f) por filtración a alrededor de

20°C.

En una incorporación adicional, la presente invención provee un proceso mejorado para la formación de sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende los pasos a') a g):

- a') reacción de un (1-6C)alquiléster de ácido (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]vinil})(4*R*,6*S*)-2,2-dimetil[1-3]dioxan-4-il)acético en acetonitrilo con ácido clorhídrico acuoso a 35-40°C;
- b) reacción de la solución resultante con 1M de hidróxido de sodio a temperatura ambiente y lavar opcionalmente la solución de sal de sodio acuoso resultante con un disolvente de hidrocarburo, éster o éter apropiado;
- c) ajuste del pH de la solución resultante a alrededor de pH 9-10.5 usando ≤0.1M de ácido clorhídrico acuoso
- d) retiro de acetonitrilo por destilación a 50-55mBar y 30-35°C;
- e) filtración de la mezcla resultante;
- f) adición de una solución acuosa de dihidrato de cloruro de calcio al filtrado para formar sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, a 32-43°C; y
- g) aislamiento del producto del paso f) por filtración a alrededor de 20°C.

En una incorporación adicional, la presente invención provee un proceso mejorado para la formación de sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende los pasos a') a g):

- a') reacción de un (1-6C)alquiléster de ácido (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]vinil})(4*R*,6*S*)-2,2-dimetil[1,3]dioxan-4-il)acético en acetonitrilo con ácido clorhídrico acuoso a 35-40°C;
- b) reacción de la solución resultante con 1M de hidróxido de sodio a temperatura ambiente y lavar opcionalmente la solución de sal de sodio

acuosa resultante con tolueno, xileno, MTBE o acetato de etilo;

- c) ajuste del pH de la solución resultante a alrededor de pH 9-10.5 usando ≤ 0.1 M de ácido clorhídrico acuoso
- d) retiro de acetonitrilo por destilación a 50-55mBar y 30-35°C;
- e) filtración de la mezcla resultante;
- f) adición de una solución acuosa de dihidrato de cloruro de calcio al filtrado con el fin de formar sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, a 32-43°C; y
- g) aislamiento del producto del paso f) por filtración a alrededor de 20°C.

En una incorporación adicional, la presente invención provee un proceso mejorado para la formación de sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende los pasos a') a g):

- a') reacción de un (1-6C)alquiléster de ácido (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]vinil})(4*R*,6*S*)-2,2-dimetil[1-3]dioxan-4-il)acético en acetonitrilo con ácido clorhídrico acuoso a 35-40°C;
- b) reacción de la solución resultante con 1M de hidróxido de sodio a temperatura ambiente y lavar opcionalmente la solución de sal de sodio acuosa resultante con tolueno;
- c) ajuste del pH de la solución resultante a alrededor de pH 9-10.5 usando ≤ 0.1 M de ácido clorhídrico acuoso
- d) retiro de acetonitrilo por destilación a 50-55mBar y 30-35°C;
- e) filtración de la mezcla resultante;
- f) adición de una solución acuosa de dihidrato de cloruro de calcio al filtrado para formar sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, a 32-43°C; y
- g) aislamiento del producto del paso f) por filtración a alrededor de 20°C.

En una incorporación adicional, la presente invención provee un proceso mejorado para la formación de sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende los pasos a') a g):

- a') reacción de un (1-6*C*)alquiléster de ácido (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]vinil})(4*R*,6*S*)-2,2-dimetil[1-3]dioxan-4-il)acético en acetonitrilo con ácido clorhídrico acuoso a 35-40°C;
- b) reacción de la solución resultante con 1M de hidróxido de sodio a temperatura ambiente y lavar la solución de sal de sodio acuoso resultante con un disolvente de hidrocarburo, éster o éter apropiado;
- c) ajuste del pH de la solución resultante a alrededor de pH 9-10.5 usando ≤0.1M de ácido clorhídrico acuoso
- d) retiro de acetonitrilo por destilación a 50-55mBar y 30-35°C;
- e) filtración de la mezcla resultante;
- f) adición de una solución acuosa de dihidrato de cloruro de calcio al filtrado para formar sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, a 32-43°C; y
- g) aislamiento del producto del paso f) por filtración a alrededor de 20°C.

En una incorporación adicional, la presente invención provee un proceso mejorado para la formación de sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende los pasos a') a g):

- a') reacción de un (1-6*C*)alquiléster de ácido (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]vinil})(4*R*,6*S*)-2,2-dimetil[1-3]dioxan-4-il)acético en acetonitrilo con ácido clorhídrico acuoso a 35-40°C;
- b) reacción de la solución resultante con 1M de hidróxido de sodio a temperatura ambiente y lavar la solución de sal de sodio acuosa resultante

con tolueno, xileno, MTBE o acetato de etilo;

- c) ajuste del pH de la solución resultante a alrededor de pH 9-10.5 usando ≤ 0.1 M de ácido clorhídrico acuoso
- d) retiro de acetonitrilo por destilación a 50-55mBar y 30-35°C;
- e) filtración de la mezcla resultante;
- f) adición de una solución acuosa de dihidrato de cloruro de calcio al filtrado para formar sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, a 32-43°C; y
- g) aislamiento del producto del paso f) por filtración a alrededor de 20°C.

En una incorporación adicional, la presente invención provee un proceso mejorado para la formación de sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende los pasos a') a g):

- a') reacción de un (1-6C)alquiléster de ácido (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]vinil})(4*R*,6*S*)-2,2-dimetil[1-3]dioxan-4-il)acético en acetonitrilo con ácido clorhídrico acuoso a 35-40°C;
- b) reacción de la solución resultante con 1M de hidróxido de sodio a temperatura ambiente y lavar la solución de sal de sodio acuoso resultante con tolueno;
- c) ajuste del pH de la solución resultante a alrededor de pH 9-10.5 usando ≤ 0.1 M de ácido clorhídrico acuoso
- d) retiro de acetonitrilo por destilación a 50-55mBar y 30-35°C;
- e) filtración de la mezcla resultante;
- f) adición de una solución acuosa de dihidrato de cloruro de calcio al filtrado para formar sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, a 32-43°C; y
- g) aislamiento del producto del paso f) por filtración a alrededor de 20°C.

34

En una incorporación adicional, la presente invención provee un proceso mejorado para la formación de sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende los pasos a') a g) como se describe en cualquier aspecto o incorporación más arriba o más abajo en el texto, en donde en el paso b) se usa hidróxido de potasio en lugar de hidróxido de sodio.

El proceso de la invención generalmente resulta en un rendimiento porcentual general mejorado (a partir de BEM u otro (1-6C)alquiléster) y un número reducido de pasos en comparación con los procesos conocidos en el arte. Se observará que un rendimiento porcentual más alto puede ofrecer un significativo beneficio en costos cuando la manufactura está teniendo lugar a escala comercial. El número reducido de pasos en el proceso de la invención resulta en menos procesos operativos durante la manufactura, lo cual se puede traducir en un proceso más robusto. El número reducido de pasos en el proceso de la invención involucra una manipulación reducida del material, lo cual puede traducirse en menor oportunidad de degradación o contaminación del producto. Además, ya no se requieren reactivos químicos y se reduce la cantidad total de desechos y/o efluente, aportando un beneficio ambiental.

Un aspecto adicional de la invención provee el compuesto sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico elaborada por los pasos del proceso a) a g) como se describe más arriba en el texto.

Un aspecto adicional de la invención provee el compuesto sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico elaborada por los pasos del proceso a') a g) como se describe en cualquier aspecto o incorporación más arriba en el texto.

33

Por lo tanto, un aspecto adicional de la invención provee un producto obtenible por el proceso de la presente invención.

Otro aspecto de la invención provee un producto obtenido por el proceso de la presente invención.

Se observará que el proceso de la actual invención podría aplicarse para elaborar sales alternativas del Agente, tal como la sal de magnesio mediante el uso de una sal de magnesio apropiada en el paso f), tal como cloruro de magnesio. Tal sal así obtenida podría convertirse, por procesos conocidos en el arte, en la sal de calcio (1). Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, se provee un proceso para elaborar la sal de magnesio del Agente, que comprende los pasos de a) a g) como se describe aquí más arriba en el texto; en el paso f) una sal de magnesio soluble en agua (tal como cloruro de magnesio) se agrega en lugar de una sal de calcio soluble en agua (tal como cloruro de calcio).

La invención se ilustra aún más por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

BEM (20.0g) se disolvió en acetonitrilo (140ml) a 40°C, luego se enfrió a 35°C antes de la adición gradual de ácido clorhídrico (0.02M, 35ml) a 35°C. La solución resultante se agitó a 35°C hasta completar la reacción, luego se enfrió a 25°C. Se agregó hidróxido de sodio (1.0M, 38ml) a 25 °C y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura hasta completar la reacción. Se agregó ácido clorhídrico acuoso (1M) para ajustar el pH de la solución a pH 9. La solución se destiló bajo presión reducida (52mBar, $\leq 40^{\circ}\text{C}$) hasta que se hubieran eliminado aproximadamente 100ml de acetonitrilo/agua. Se agregó agua (100ml) y la destilación continuó hasta que se hubieran eliminado otros 100ml de acetonitrilo/agua. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de filtro, el filtro se lavó con agua (30ml) y los filtrados se calentaron a 40°C antes de la adición de una solución de dihidrato de cloruro de calcio (3.07g) en agua (29.5ml) durante 20 minutos, manteniendo la mezcla de reacción a 38-41 °C.

La mezcla de reacción se agitó durante otros 15 minutos a 40°C, luego se

enfrió a 20°C y se agitó a esta temperatura durante 15 minutos más. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua (3 x 50ml) y se secó para producir sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (15.8g, 84% de rendimiento).

Ejemplo 2

La síntesis de análogos de BEM se ilustra a continuación para el análogo de iso-propilo. Otros análogos pueden elaborarse por procedimientos similares.

iso-Propil (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)aminol]pirimidin-5-il]vinil}(4*R*,6*S*)-2,2-dimetil[1,3]dioxan-4-il)acetato

Bis(trimetilsilil)amida de sodio (80.47 mL, 1.0M en THF) se agregó gota a gota a una solución de óxido de difenil [4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-ilmetil]fosfina (40.43 g, 75 mmol) en THF (477.1 mL) a -65°C durante 30 minutos, manteniendo la temperatura a -65°C. Se agregó gota a gota isopropil-2-[(4*R*,6*S*)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]acetato en tolueno (21.68 g) a la solución durante 35 minutos, manteniendo la temperatura a -65°C. Los contenidos del recipiente se mantuvieron a -65°C durante 15 minutos, luego se dejaron calentar uniformemente a 10°C durante 80 minutos. Se agregó agua (40.4 mL), seguida por ácido acético (6.87 g, 114 mmol) para producir una solución amarillo claro de dos fases. A continuación el lote se destiló a presión atmosférica para retirar ~ 485 mL de destilados. Esta solución se lavó en forma consecutiva con agua (84 mL), 7.0% p/p de bicarbonato de sodio (92.6 g), 1.8% p/p bicarbonato de sodio (91.1 g) y agua (63.5 mL). La fase orgánica resultante se destiló bajo vacío a 270 mbar para dejar ~ 95 mL de solución en el matraz de destilación (retirando ~ 229mL de destilados). Se cargó metanol (202 mL) a 50°C en el matraz y la solución se destiló a presión atmosférica, retirando ~ 134 mL de destilados. Se agregó otra porción de metanol (229 mL) a 50°C a la solución, y el lote se

25
35

enfrió a 40°C durante 30 minutos. El lote se enfrió a 25°C durante 30 minutos, 0-5°C durante 30 minutos, luego se heló a -8°C durante 20 minutos y se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos. El sólido se recogió por filtración de vacío, se lavó con 2 porciones de metanol helado (-8°C) (2 x 80.6 mL) luego se secó en un horno de vacío a 50°C, 200 mbar, rendimiento = 28.9 g (68.3%).

¹H NMR δ: 1.15 (q, 1H) 1.24 (dd, 6H) 1.27 (dd, 6H) 1.40 (s, 3H) 1.49 (s, 3H) 1.55 (dt, 1H) 2.34 (dd, 1H) 2.50 (dd, 1H) 3.38 (spt, 1H) 3.51 (s, 3H) 3.57 (s, 3H) 4.32 (m, 1H) 4.43 (m, 1H) 5.04 (spt, 1H) 5.47 (dd, 1H) 6.52 (d, 1H) 7.08 (t, 2H) 7.65 (dd, 2H)

Isopropil- 2-[(4R,6S)-6-formil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]acetato

Gas de cloro (2469.6 mL, 118 mmol) se cargó en tolueno (373.3 mL, 16 volumen relativo) a -60°C. A continuación se agregó gota a gota sulfuro de dimetilo (11.67 mL, 121 mmol) a la solución enfriada durante 30 minutos, manteniendo el contenido a -60°C. Luego de 30 minutos a esta temperatura, se agregó gota a gota iso-propil 2-[(4R,6S)-6-hidroximetil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]acetato (24.56 g, 95 mmol) en tolueno (46.7 mL) al recipiente durante 30 minutos, manteniendo la temperatura interna a -60°C. La mezcla de reacción se agitó a -60°C durante 30 minutos, seguida por la adición gota a gota de trietilamina (26.36 g, 261 mmol) durante 30 minutos, permitiendo que la temperatura interna se elevara a -50°C. La mezcla de reacción se dejó entonces calentar a 25°C uniformemente durante 75 minutos. La lechada resultante se agitó a 25°C durante 30 minutos, luego se agregó agua (77 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La capa acuosa se separó y se verificó el pH (pH debe estar entre 7.5 y 8.5). La porción orgánica resultante se lavó con agua (23.3 mL) y la porción orgánica se separó para destilación de vacío a 150 mbar. Se continuo la destilación hasta que se hubieran retirado ~350 mL de tolueno. Se agregó tolueno (350 mL) al matraz y la destilación de vacío se repitió a 150 mbar para eliminar ~350 mL de tolueno. La solución resultante se

llevó a un matraz que contenía mallas moleculares activadas de 4 angstrom y se dejó a temperatura ambiente de un día para otro. Esta solución se usó directamente para la fase de acoplamiento.

Iso-propil 2-[(4R,6S)-6-hidroximetil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]acetato

Este compuesto puede elaborarse usando los procedimientos descritos en EP0319847. Análogos con grupos éster R diferentes pueden prepararse por un método similar.

Óxido de difenil[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino] pirimidin-5-ilmetil]fosfina

Este compuesto puede prepararse como se describe en la Solicitud de Patente WO00/49014

Ejemplo 3: Procedimiento usando lavado en el paso b)

BEM (20.0g) se disolvió en acetonitrilo (140ml) a 40°C, luego se enfrió a 35°C antes de la adición gradual de ácido clorhídrico (0.02M, 35ml) a 35°C. La solución resultante se agitó a 35°C hasta completar la reacción luego se enfrió a 25°C. Se agregó más acetonitrilo (8 ml) antes de agregar hidróxido de sodio (1.0M, 38ml) a 25°C, y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura hasta completar la reacción. Se agregó ácido clorhídrico acuoso (0.1M) para ajustar el pH de la solución a aproximadamente pH 10.5. Se agregó agua, de modo que el volumen combinado de agua y ácido clorhídrico (0.1M) (del paso previo de ajuste del pH) agregado fuera de 100ml. En seguida se agregó tolueno (125 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 30 minutos antes de dejar reposar durante 1 hora a 40°C. Luego se separó la fase acuosa de la fase orgánica a 40°C. La fase acuosa se destiló bajo presión reducida (53mBar, $\leq 40^{\circ}\text{C}$) hasta que el volumen se hubiera reducido a 135 ml. La solución acuosa resultante se filtró a través de una almohadilla de filtro y el filtro se lavó con agua y se combinó con la solución de reacción acuosa, de modo que el volumen total de la solución acuosa resultante fuera de 170 ml. Esta solución se calentó a 40°C antes de

39

la adición de una solución de dihidrato de cloruro de calcio (3.05g) en agua (29.5ml) durante 20 minutos, manteniendo la mezcla de reacción a 38-41 °C.

La mezcla de reacción se agitó durante otros 15 minutos a 40°C, luego se enfrió a 20°C y se agitó a esta temperatura durante 15 minutos más. La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua (3 x 53ml) y se secó para producir sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (14.7g @ 100% concentración, 85% de rendimiento).

¹H NMR δ: 1.21 (d+d, 6H) 1.32 (dt, 1H) 1.51 (dt, 1H) 2.00 (dd, 1H) 2.14 (dd, 1H) 3.42 (spt, 1H)* 3.45 (s, 3H) 3.54 (s, 3H) 3.77 (m, 1H) 4.21 (q, 1H) 5.53 (dd, 1H) 6.51 (dd, 1H) 7.27 (t, 2H) 7.71 (dd, 2H)

[La ¹H NMR se llevó a cabo como una solución 3% p/v en d⁶ DMSO (donde d⁵ DMSO=2.51δ)].

*oscurecido parcialmente

20

Reivindicaciones

1. Un proceso para la formación de sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, que comprende los pasos a) a g):
 - a) reacción de un (1-6C)alquiléster de ácido (*E*)-(6-{2-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]vinil})(4*R*,6*S*)-2,2-dimetil[1-3]dioxan-4-il)acético en un disolvente orgánico miscible en agua con ácido acuoso a una temperatura elevada;
 - b) reacción de la solución resultante con un hidróxido de metal alcalino acuoso y lavar opcionalmente la solución resultante de sal de metal alcalino acuoso con un disolvente orgánico apropiado;
 - c) ajuste del pH de la solución resultante a entre pH 6 y pH 11;
 - d) retiro del disolvente orgánico miscible en agua;
 - e) filtración opcional de la mezcla resultante;
 - f) adición de una sal de calcio soluble en agua al filtrado para formar sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico; y
 - g) aislamiento del producto del paso f).
2. Un proceso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el disolvente orgánico miscible en agua es acetonitrilo.
3. Un proceso como se reivindica en la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en donde en paso a) el ácido acuoso es ácido clorhídrico.
4. Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el paso b) comprende: reacción de la solución resultante con hidróxido de sodio acuoso y lavar la solución de sal de sodio acuoso resultante con un disolvente de hidrocarburo, éster o éter apropiado.

5. Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la solución de sal de sodio acuoso se lava con tolueno, xileno, MTBE o acetato de etilo.

6. Un proceso como se reivindica en la reivindicación 5, en donde la solución de sal de sodio acuoso se lava con tolueno.

7. Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el (1-6C)alquiléster es el *terc*-butil éster.

8. Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el paso a) se lleva a cabo a 35-40°C.

9. Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el paso b) se lleva a cabo a temperatura ambiente.

10. Un proceso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde en el paso b) el hidróxido de metal alcalino acuoso es hidróxido de potasio.

11. Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el paso c) comprende ajuste del pH de la solución a alrededor de pH 9-10.5 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso.

12. Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el paso d) se lleva a cabo a una presión de ≤ 55 mBar y una temperatura de $\leq 45^\circ\text{C}$.

13. Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde en el paso f) la sal de calcio soluble

en agua es cloruro de calcio.

14. Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde en el paso f) la sal de calcio se agrega a 32-43°C.

15. El compuesto sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico elaborada por los pasos del proceso a) a g) como se reivindica en la reivindicación 1.

16. El compuesto sal de calcio de ácido (*E*)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il](3*R*,5*S*)-3,5-dihidroxihept-6-enoico elaborada por los pasos del proceso a) a g) como se reivindica en la reivindicación 7.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB2004/002373A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D239/42

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC, COMPENDEX

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 521 471 A (SHIONOGI & CO) 7 January 1993 (1993-01-07) cited in the application	1-14
X	page 2, line 42 - line 45; examples 1,7	15,16
Y	WO 00/49014 A (DIORAZIO LOUIS JOSEPH ; TAYLOR NIGEL PHILIP (GB); ASTRAZENECA UK LTD () 24 August 2000 (2000-08-24) cited in the application	1-14
X	page 1, line 15 - page 2, line 10; claim 9; example 7	15,16
X	WO 00/42024 A (ASTRAZENECA UK LTD ; TAYLOR NIGEL PHILLIP (GB)) 20 July 2000 (2000-07-20) claim 1; example 1	15,16

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

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

11 October 2004

Date of mailing of the international search report

22/10/2004

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. 8818 Patentstr. 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 881 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Seelmann, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB2004/002373

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0521471	A	07-01-1993	AT 197149 T 15-11-2000
			CA 2072945 A1 02-01-1993
			CY 2226 A 18-04-2003
			DE 69231530 D1 30-11-2000
			DE 69231530 T2 13-06-2001
			DK 521471 T3 05-02-2001
			EP 0521471 A1 07-01-1993
			ES 2153824 T3 16-03-2001
			GR 3035189 T3 30-04-2001
			HK 1011986 A1 13-07-2001
			HU 220624 B1 28-03-2002
			HU 61531 A2 28-01-1993
			JP 2648897 B2 03-09-1997
			JP 5178841 A 20-07-1993
			KR 9605951 B1 06-05-1996
			LU 91042 A9 24-11-2003
			NL 300125 I1 01-07-2003
			PT 521471 T 30-04-2001
			US RE37314 E1 07-08-2001
			US 5260440 A 09-11-1993
WO 0049014	A	24-08-2000	AU 760145 B2 08-05-2003
			AU 2557300 A 04-09-2000
			BR 0008301 A 22-01-2002
			CA 2362594 A1 24-08-2000
			CN 1145625 T 14-04-2004
			CZ 20012930 A3 14-11-2001
			EE 200100430 A 16-12-2002
			EP 1155015 A1 21-11-2001
			WO 0049014 A1 24-08-2000
			HU 0200301 A2 28-08-2002
			JP 2003518474 T 10-06-2003
			NO 20013994 A 16-10-2001
			NZ 513261 A 31-10-2003
			PL 350185 A1 18-11-2002
			SK 11832001 A3 07-01-2002
			TR 200102360 T2 21-12-2001
			US 2004049036 A1 11-03-2004
			ZA 200106370 A 04-11-2002
WO 0042024	A	20-07-2000	AU 762909 B2 10-07-2003
			AU 1882600 A 01-08-2000
			BR 9916786 A 16-10-2001
			CA 2356212 A1 20-07-2000
			CN 1333756 T 30-01-2002
			CZ 20012460 A3 17-10-2001
			EE 200100359 A 16-12-2002
			EP 1144389 A1 17-10-2001
			WO 0042024 A1 20-07-2000
			HU 0104828 A2 29-07-2002
			ID 29432 A 30-08-2001
			JP 2002539078 T 19-11-2002
			NO 20013368 A 05-09-2001
			NZ 512560 A 29-08-2003
			PL 348775 A1 17-06-2002
			SK 9632001 A3 03-12-2001
			TR 200101894 T2 21-12-2001
			US 2004009997 A1 15-01-2004

42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/GB2004/002373

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0042024	A	US 6589959 B1 ZA 200105187 A	08-07-2003 23-09-2002

PCT REQUEST

Duplicate of Original

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	101074-1 WO
I	Title of invention	CHEMICAL PROCESS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name:	ASTRAZENECA UK LIMITED
II-5	Address:	15 Stanhope Gate London Greater London W1K 1LN United Kingdom
II-6	State of nationality	GB
II-7	State of residence	GB
II-8	Telephone No.	+44 1625 230148
II-9	Facsimile No.	+46 8553 28820

PCT REQUEST

Duplicate of Original

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	CRABB, Jeffrey, Norman
III-1-5	Address:	AstraZeneca Severn Road Hallen Bristol BS10 7ZE United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	HORBURY, John
III-2-5	Address:	AstraZeneca Severn Road Hallen Bristol BS10 7ZE United Kingdom
III-2-6	State of nationality	GB
III-2-7	State of residence	GB
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	TAYLOR, Nigel, Philip
III-3-5	Address:	AstraZeneca Charter Way Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom
III-3-6	State of nationality	GB
III-3-7	State of residence	GB

PCT REQUEST

Duplicate of Original

IV-1	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	
IV-1-1	Name:	ASTRAZENECA	
IV-1-2	Address:	Global Intellectual Property SE-151 85 Sodertalje Sweden	
IV-1-3	Telephone No.	+44 1625 230148	
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8553 28820	
V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	05 June 2003 (05.06.2003)	
VI-1-2	Number	0312896.4	
VI-1-3	Country	GB	
VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	24 October 2003 (24.10.2003)	
VI-2-2	Number	0324793.9	
VI-2-3	Country	GB	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Duplicate of Original

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	18	-
IX-3	Claims	3	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	26	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. AZUK/ MAY04/002	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the International application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name:	ASTRAZENECA	
X-1-2	Name of signatory	PHILLIPS, Neil Godfrey Alasdair	
X-1-3	Capacity	Agent	
X-2	Signature of applicant, agent or common representative		
X-2-1	Name (LAST, First)		
X-2-2	Name of signatory		
X-2-3	Capacity		

47
2/11

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

TRASPASO

abaixo assinado

domiciled in

domiciliado en

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de

IMPROVED PRODUCTION OF ROSUVASTATIN CALCIUM SALT

state as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

Declaro asimismo que cedo y transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

AstraZeneca UK Limited

**a corporation organized and existing under the laws of
United Kingdom**

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciled in

domiciliada en

15 Stanhope Gate, London, W1K 1LN, United Kingdom

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.


TAYLOR, Nigel, Phillip

9th November 2005

.....**EXECUTION**.....
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
 This 14 Day Of June
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

243524

APOSTILLE**(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)****UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
 Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Kenneth Greenwood**
 a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
 agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
 est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 15 November 2005

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
 par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G855377

9. Stamp:
 timbre:

10. Signature: **N. Donker**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

H
S

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a AstraZeneca UK Limited firmado por los cedentes y el cesionario.

APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por Kenneth Greenwood

3. Actuando en capacidad de notario público

4. Lleva el sello/timbre de dicho notario público

Certificado

5. en Londres

6. el 15 de noviembre de 2005

7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Relaciones Exteriores y de la Mancomunidad.

8. Número G855377

9 Sello

10. Firma: N Donkor

(Firma)

Por el Secretario de Estado

Si este documento ha de ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión que representa ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o timbre en el documento es genuino. No significa que los contenidos del documento estén correctos o que la Oficina del Exterior y de la Mancomunidad apruebe los contenidos.

101074-1P CO

ASSIGNMENT

The undersigned,

CRABB, Jeffrey, Norman and HORBURY, John

TRASPASO

abajo firmado

domiciled in

AstraZeneca, Severn Road, Hallen, Bristol, BS10 7ZE,
United Kingdom

domiciliado en

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

IMPROVED PRODUCTION OF ROSUVASTATIN CALCIUM SALT

state as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

Declar asimiamo que ced y
transf sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca UK Limited

a corporation organized and existing under the laws of
United Kingdom

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciled in

15 Stanhope Gate, London, W1K 1LN, United Kingdom

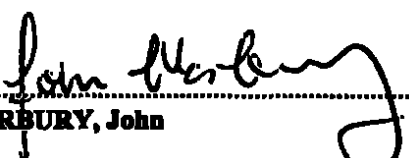
domiciliada en

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

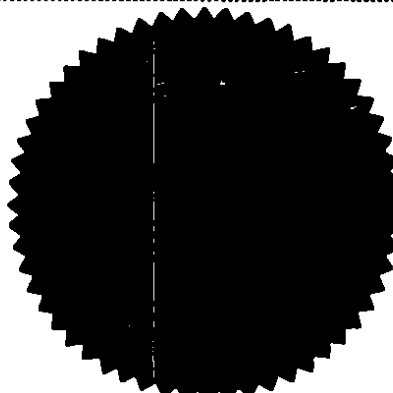

.....
CRABB, Jeffrey, Norman

24th October 2005.....


.....
HORBURY, John

28th October 2005.....

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 14th Day Of Oct 2005
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE**(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)****UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
 Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Kenneth Greenwood**
 a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
 agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
 est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **15 November 2005**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
 par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G855378

9. Stamp:
 timbre:

10. Signature:
- N. Donkor**


For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

53

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a AstraZeneca UK Limited firmado por los cedentes y el cesionario.

APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por Kenneth Greenwood

3. Actuando en capacidad de notario público

4. Lleva el sello/timbre de dicho notario público

Certificado

5. en Londres

6. el 15 de noviembre de 2005

7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Relaciones Exteriores y de la Mancomunidad.

8. Número G855378

9 Sello

10. Firma: N Donkor

(Firma)
Por el Secretario de Estado

Si este documento ha de ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión que representa ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o timbre en el documento es genuino. No significa que los contenidos del documento estén correctos o que la Oficina del Exterior y de la Mancomunidad apruebe los contenidos.

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA UK LIMITED

domiciliado(s) en

domiciled in 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN
England

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before the authorities the necessary steps to such effect indicated and to take any measures that they may deem appropriate to the safeguard of my (our) interest(s) and the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de deslitar, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y hacer sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S. domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm done, settled and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to make substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire,
England

hoy de de 200_

this 1st day of July 200_

Firma

Signature

Nombre
Cargo

Name KEVIN BELL
Title

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de
personalmente comparció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este Instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de , comparció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

of ATTORNEY of
ASTRAZENECA UK LIMITED

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that purpose for which this Instrument is granted included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of England
under date of 12th June 2001

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notary Public (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this day of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.



56

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by J B Hodgson
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 13 February 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G346692

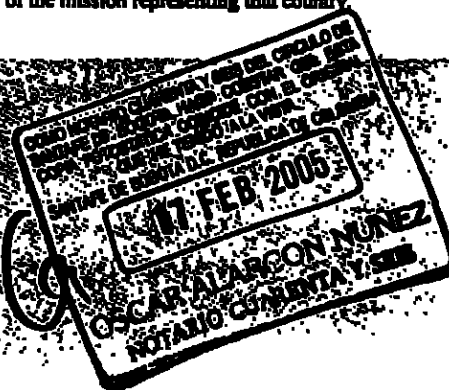
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: W. Glass



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



27/5

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL del poder otorgado por **ASTRAZENECA UK LIMITED**,
domiciliada en 15 Stanhope Gate, Londres, W1K 1LN, Inglaterra.

APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por **J B Hodgson**

3. actuando en capacidad de **Notario Público**

4. lleva el sello de **dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres

6. el 13 de Febrero de 2004

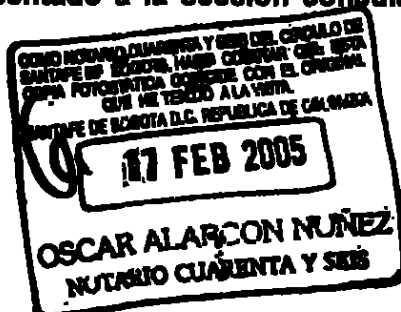
7. por El Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos Extranjeros y
de la Comunidad

8. No. **G346692**

9. Sello

10. Firma: **W. Glass**

Si este documento ha de usarse en un país que no es parte del Convenio de La
Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la
misión que representa a ese país.





ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

GAVIRI A 78 50

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial 5562241

Datos de la oficina de registro									
Clase de oficina:	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9795	
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía									
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32.									

Datos del inscrito	
Apellidos y nombres completos	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

Datos de la defunción			
Lugar de la Defunción País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía			
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.			
Fecha de la defunción		Hora	Número de certificado de defunción
Año 2004	Mes 10	Día 30 04:10 PM	A- 2094375.
Presunción de muerte		Fecha de la sentencia	
Lugar que profiere la sentencia		Año Mes Día	
Documento presentado		Nombre y cargo del funcionario	
Autorización judicial	Certificado Médico	ANDRES DIAZ CAMPOS.- R. M. No. 79982662	

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO II.	
Documento de identificación (Clase y número)	Firma
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Fecha de inscripción		Notario y Firma del Registrador que autoriza	
Año 2004	Mes 11	Día 02	BLANCA REGINA RESTREPO NOTARIA

PADRES: ALFONSO CASTRO		ESPACIO PARA NOTAS
MERCEDES DUQUE.		

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

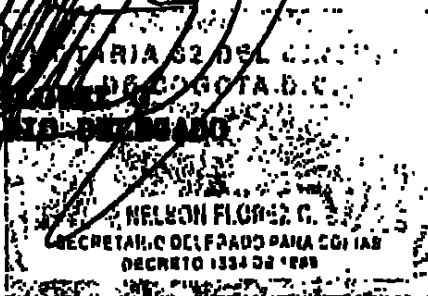
Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO, QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 5562241
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV. 2004

NOTARIA 32 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
SECRETARIO DELEGADO



59

ADMINISTRACIÓN Y CONTROL
Admisión: 95122583 00000000 Folios: 58
Fecha (FHO): 2003-12-02 16:33:17
Procede: 011 PCT-PAT/MI 378 FASE NÚM 1 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION		
MODELO DE UTILIDAD		
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		

Firma Responsable: 

Fecha: 2 Dic - 05

60

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 50

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA UK LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	05 122683
	Solicitud internacional	GB2004/002373
	Fecha inicio fase nacional	05/01/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	223
	Folios	1

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 Única 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,

16 MAR. 2006

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

adpal

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 05-122683

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 564

DE FECHA 31 DE MAYO DEL 2006, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 31 DE AGOSTO DEL 2006

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO

Bogotá D.C., Septiembre de 2006