

OF.



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-73027

TITULO: β-HIDROXI ESTERES HETEROAROMATICOS OPTICAMENTE
ACTIVOS. PROCESOS PARA SU PREPARACION A PARTIR DE β-CETO
ESTERES Y PROCESOS PARA LA PREPARACION DE DICHOS β-CETO.
ESTERES.

SOLICITANTE: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlin Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ, julio 25 de 2006

J

OLARTERAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-073027- -00000-0000
Fec: 2006-07-28 12:40:17 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTENYI
Eve: 370 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 140

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

31-07-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353, Berlin
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA

Lugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA Platzek Johannes, Zim Ludwig,
Buchmann Bernd, Skuballa Werner
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA Petrov Orlin

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/014753 Fecha Diciembre 21, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/064006 Fecha Julio 14, 2005

6

Título (54): β -HIDROXI ÉSTERES HETEROAROMÁTICOS ÓPTICAMENTE ACTIVOS.
PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN A PARTIR DE β -CETO ÉSTERES Y PROCESOS
PARA LA PREPARACIÓN DE DICHOS β -CETO ÉSTERES.

7

Clasificación Internacional (51) C12P 41/00, C07D 215/14, 217/16, 235/06, 263/56,
277/64, 277/62

8

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Diciembre 31, 2003

(31) Número de Solicitud

103 61 794.9

9

Comprobante de pago No. 06 - 54.707

Fecha Julio 18, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. ~~VER~~ EXP. 05.119657

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia 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 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

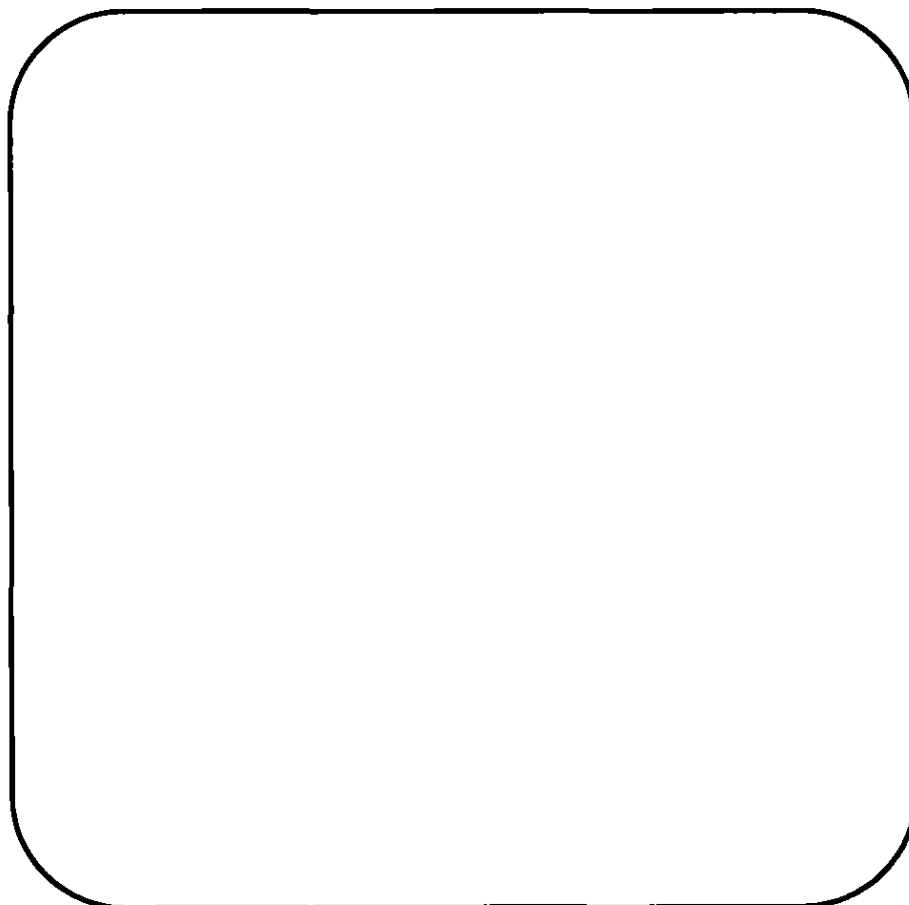
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA: J. Ian Raisbeck
C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2004/014753

PLATZEK, Johannes
Grottkauer Strasse 55
12621 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

ZORN, Ludwig
Osianderweg 45a
13509 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

BUCHMANN, Bernd
Erdmannstrasse 44
16540 Hohen-Neuendorf, Alemania
de nacionalidad alemana

SKUBALLA, Werner
Mattersburger Weg 12
13465 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

PETROV, Orlin
Pücklerstrasse 8
14195 Berlin, Alemania
de nacionalidad alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-073027- -00000-0000
Fec: 2006-07-28 12:40:17 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE
Evo: 370 FABRICACION
Act: 411 PRESENTACION Folios: 140

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 34,707
FECHA : JULIO 18 DE 2006

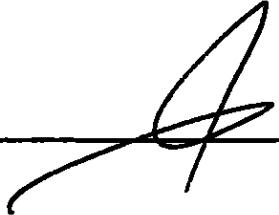
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vir. PAGO
OLARTE RAISBEOR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52202700	18/07/2006	3,072,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RECIBISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 00005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

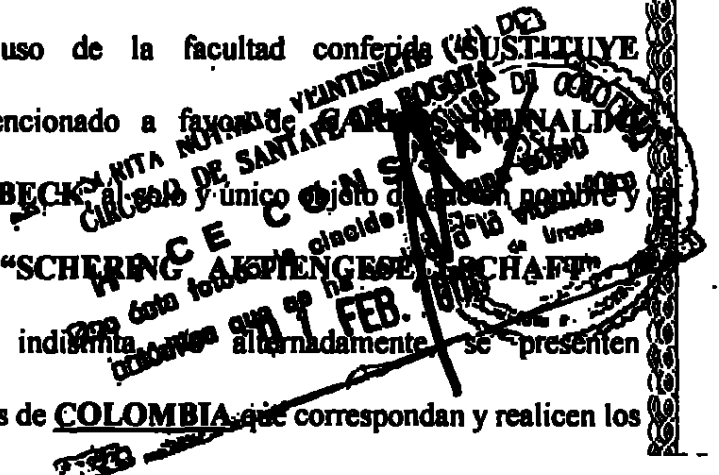
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



1-3-4-5
N 004947041

1 FOLIO 189.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CUARENTA Y
2 CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER.- MESSERER, Gerardo a
3 favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro.- En la Ciudad Autónoma de Buenos
4 Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTITRES de JUNIO del año
5 DOS MIL CINCO, ante mi María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del
6 Registro Notarial número 1788, COMPARECE: Gerardo MESSERER, argentino,
7 mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana Reynolds, titular del
8 Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con domicilio especial en la
9 Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad, persona capaz y de mi
10 conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y
11 EXPRESA: PRIMERO: Que la Sociedad "SCHERING
12 AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio en Müllerstraße 178, 13353 Berlín,
13 Alemania, le confirió el día 7 de Abril de 2.005 en dicho país, un Poder, el cual
14 mediante escritura número 44, de fecha 22 de Junio de 2.005, otorgada ante mí, al
15 folio 186, protocolo corriente, de este Registro Notarial a mi cargo, fue incorporado y
16 transcrito al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo
17 pertinente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el
18 referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido
19 revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En
20 consecuencia DICE: Que en uso de la facultad conferida (SUSTITUYE
21 PARCIALMENTE el poder mencionado a favor de OLARTE y/o JAMES IAN RAISBECK
22 OLARTE y/o JAMES IAN RAISBECK, el cual es el único objeto de este poder y
23 representación de la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT",
24 actuando en forma individual, indistinta o alternadamente, se presentan
25 exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que correspondan y realicen los





[Handwritten signature]

N 004947042

1 GERARDO MESSERER poder general amplio y suficiente para recabar de las
2 autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes
3 de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de
4 propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto lo faculta para llevar a
5 cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado,
6 presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones,
7 apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar
8 testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer
9 cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por
10 otra parte, le confiere mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar
11 y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro
12 tuvieran en, en Sudamerica, Centroamérica, con motivo de su nombre, marcas
13 de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de
14 propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
15 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
16 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
17 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por
18 oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el
19 nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o
20 nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciéndose en su nombre. Al efecto,
21 podrá presentarse con escritos, querellas, peticiones, demandas, que fueran necesarias ante
22 cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos, y demás actuaciones que
23 rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, y en su caso, en
24 posiciones, asistir a juicios verbales, declarar y prorrogar de jurisdicción, tachar,
25 recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar

HACE CONSERVACION
SUSCRIPTA EN LA AMBA VEINTIUNTE (21)
TITULO DE SANTA FE DE BOGOTA
01 FEB 1912



N. 004947042

cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, 26
pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de 27
sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en 28
general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este 29
mandato. Podrá asimismo substituir el presente poder en todo o en parte. Dado y 30
firmado en Berlín, 2005-04-07 Schering Aktiengesellschaft Corporate Patents ppa. 31
ppa. Hay dos firmas ilegibles Dr. Thomas Seuß Dr. Walter Klose".- ES COPIA FIEL, 32
doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el 33
poder, en idioma alemán, efectuada por el Notario de Alemania, Dimitri Rempen y en 34
hoja siguiente consta la legalización de la firma y sello del mencionado notario, en 35
idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 36
1961) doy fe.- A continuación sigue la referida traducción de lo pertinente al idioma 37
nacional la que transcriba textualmente dice: "TRADUCCION PUBLICA (A 38
continuación de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Schering 39
Aktiengesellschaft", de Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, aparecen los 40
siguientes textos que traducidos dicen:).- La versión en inglés es para su información 41
únicamente.- Registro de Actas N° R 142/2005 - He advertido sobre la prohibición de 42
colaboración según el Artículo 3, Párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi 43
pregunta de que si existe alguna disposición previa en el sentido de dicha Norma, fue 44
contestada negativamente.- Certifico la autenticidad de las firmas trazadas ante mí por 45
los siguientes:- Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1952 46
Thomas Seuss, que nació el 17 de setiembre de 1963 47
conocimiento- ambos con domicilio comercial en 13355 Berlín, Müllerstrasse 178. 48
Al mismo tiempo doy fe, en base a que tuve a la vista en el día de hoy las Actas del 49
Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg de 50

LA SUSCRITA NOTARIA VENTURA DE
LA CIUDAD DE BOGOTÁ
HACE CONSTAR
que el otorgante es una persona
que se encuentra en la ciudad de Bogotá
el día 27 de mayo de 2005
NOTARIO



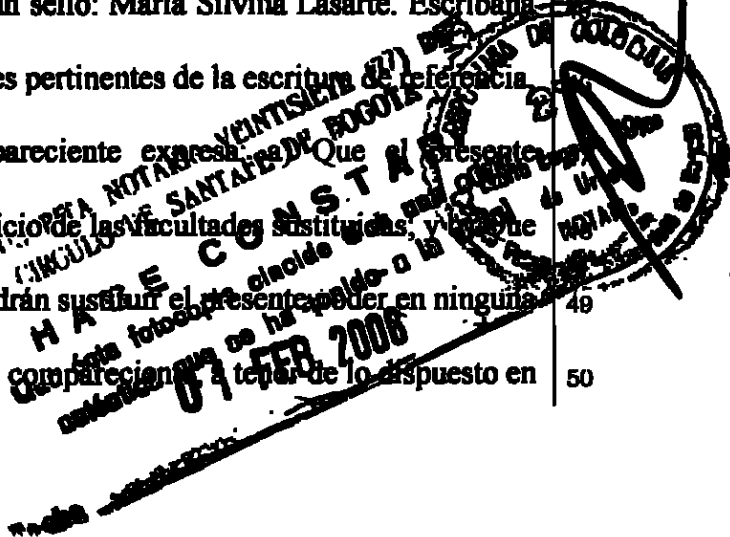
N 004947043

1 Acta HR B 283, que el Dr. Klose y el Dr. Seuss están autorizados en su carácter de
2 Mandatarios a representar a la Sociedad "Schering Aktiengesellschaft" de Berlín.-
3 Berlín, 7 de abril de 2005.- (Firma ilegible del Escribano, liquidación de derechos y
4 sello en oblea aplicado sobre precinto:) TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA DE
5 CHARLOTTENBURG - BERLÍN.- APOSTILLA- (Convención de La Haya del 5 de
6 octubre de 1961)- País: República Federal de Alemania.- Este Instrumento público fue
7 firmado por Dimitri Rempen, actuando en carácter de Escribano y lleva el sello del
8 Escribano.-Certificado en Berlín, el 28 de abril de 2005 por el Presidente del Tribunal
9 Regional de Berlín con el N° 9101 a E- F 1927/2005 - Sello (Hay un sello en oblea
10 sobre precinto:) PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE BERLIN- El
11 Funcionario autorizado (Firmado y aclarado:) Bünning - Juez Principal del Tribunal
12 Regional.- ES TRADUCCION FIEL de las partes pertinentes del documento de
13 referencia, que en los idiomas alemán e inglés, he tenido y he vertido al idioma
14 nacional, en Buenos Aires, el 19 de mayo de 2005.- Hay una firma ilegible y un sello
15 que dice: "Laura Thieberger Matrícula de Traductores. Alemán- Francés. Tomo II
16 Folio 254 (Cap.) Tomo III - 98- (La Plata). Inglés. Tomo III - Folio 14 (Cap.) Tomo
17 III - Folio 329 (La Plata) Colegio Traductores Públicos N° 173."- ES COPIA FIEL,
18 doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES
19 PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización
20 N° T5-3258/05. Hay una firma ilegible y aclarada: Gustavo Adrián SIGALOFF". En
21 el margen superior derecho hay un sello timbrado que dice: "COLEGIO DE
22 TRADUCTORES PÚBLICOS 24.5.05. UNIDAD N° 2." A continuación sigue la legalización de la firma de la traductora, ..., que dice: "N° 00824188. COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
23 DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. República Argentina. Ley 20.305.



N 004947043

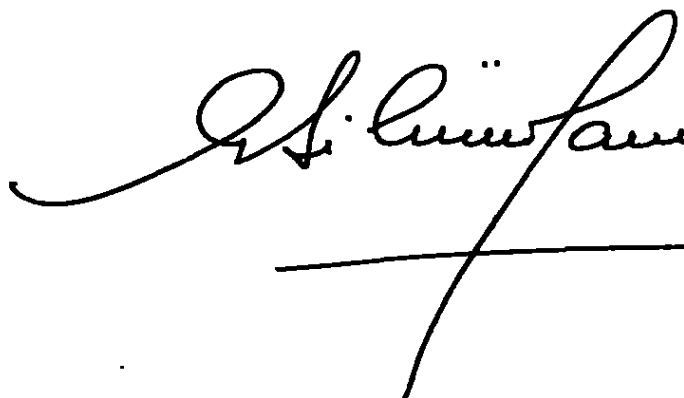
LEGALIZACIÓN. Por la presente el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el
artículo 10, inc. d) de la Ley 20.305, certifica únicamente que la firma y sello que
aparecen en la traducción adjunta, concuerdan con los correspondientes al Traductor
Público: THIEBERGER, LAURA que obran en los registros de esta institución en el
folio tomo ALEMAN 254 2 INGLES 14 3 Buenos Aires, Legalización Número:
3258/2005/T5 Fecha: 24/05/05.- Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice
Marcelo F. Sigaloff Encargado Dto. de Legalizaciones Colegio de Traductores
Públicos de la Ciudad de Buenos Aires.....- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado
el compareciente expresa que en la forma expresada deja INCORPORADO y
TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de
mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para el nombrado
apoderado.-....- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en prueba
de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí:
MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su
escritura matriz que pasó ante mí, al folio 186 del Registro Notarial número 1788, a
mi cargo. PARA EL APODERADO expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3)
sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número
N004823958 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su
otorgamiento, doy fe.". Sigue una firma y un sello: María Silvina Lasarte. Escribana
Mat. 4413."- ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la escritura de referencia,
doy fe.- CUARTO: Finalmente el compareciente expresa que el presente
otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustitutorias, y que
los nombrados apoderados sustitutos NO podrán sustituir el presente poder en ninguna
de sus partes.- Yo, la Autorizante advierto al compareciente a tenor de lo dispuesto en

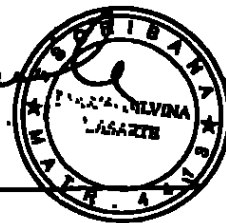




N 004947044

1 el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los
2 alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por
3 sí este instrumento.- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en
4 prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí:
5 MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su
6 escritura matriz que pasó ante mí, al folio 189 del Registro Notarial número 1788, a
7 mi cargo. PARA EL PODERDANTE. expido la presente PRIMERA COPIA en
8 cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número
9 N004947041 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su
10 otorgamiento, doy fe.-

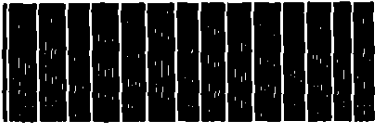
11
12 
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25



26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

050623226358



23/05/2006 14:48:41

050623035431



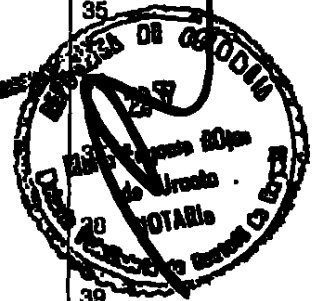
23/05/2006 14:48:48



N 004947044

EXHIBITA NOTARIA VEINTISIETE (27) DE
CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA
HACE CONSTAR:
Que esta fotocopia coincide con una copia
original que se ha tenido a la vista.

01 FEB. 2006



CECBA
de
BUEI

9

APOSTILLE

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00037959

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por NESTOR ESTEBAN AZLOR

3. Quien actúa en calidad de LEGALIZADOR

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS

AIRES

COLEGIO DE ESCRIBANOS

CIUDAD DE BUENOS

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

AIRES

LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

6. El día 23/06/2005

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 050623035431

9. Sello / Timbre



10. Firma

[Handwritten signature]

ESC. AUGUSTO M.A. ROSSI (n.)
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

NOTARIA NOTARIA VENTISiete (21) DCS
CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA

HACE CONSTAR

Que esta fotocopia coincide con el original que se ha tenido a la vista

01 FEB 2006





L 006549485

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma

y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo

el N° 050623226358/6

La presente legalización no juzga sobre

el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Jueves 23 de Junio de 2005

ESC. NESTOR ESTEBAN AZLOR
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR

LA SUSCRITA NOTARIA VEINTISIETE (27) DE
CIRCULO DE SANTIAGO DE BOGOTA

HACE CONSTAR

Que esta fotocopia coincide con el original
presentado que se ha tenido a la vista

01 FEB. 2006



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 July 2005 (14.07.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/064006 A1

(51) International Patent Classification¹: C12P 41/00,
C07D 215/14, 217/16, 235/06, 263/56, 271/64, 271/62

(21) International Application Number:
PCT/JP2004/014753

(22) International Filing Date:
21 December 2004 (21.12.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
103 61 794.9 31 December 2003 (31.12.2003) DE

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KLAR, Ulrich [DE/DE]; Isgrimsteig 8a, 13503 Berlin (DE); PLATZEK, Johannes [DE/DE]; Grottkauer Strasse 55, 12621 Berlin (DE); ZORN, Ludwig [DE/DE]; Onianderweg 45a, 13509 Berlin (DE).

(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, 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.

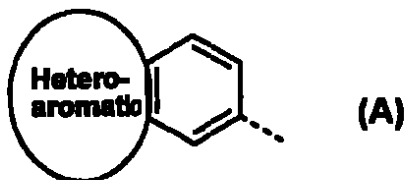
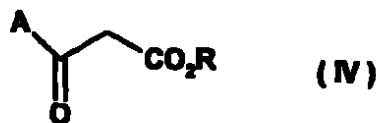
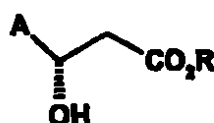
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limits 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: OPTICALLY ACTIVE, HETEROAROMATIC β -HYDROXY ESTERS, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION FROM β -KETO ESTERS AND PROCESSES FOR THE PREPARATION OF THESE β -KETO ESTERS



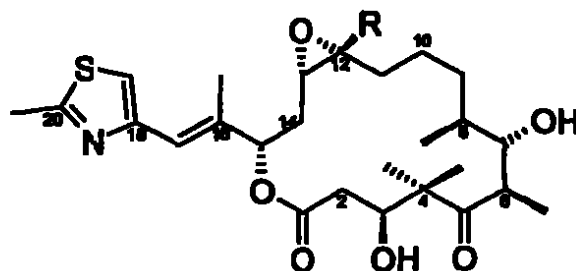
(57) Abstract: The present invention relates to optically active heteroaromatic β -hydroxy esters of formula (I) useful in the synthesis of epothilone derivatives, to beta-keto esters of formula (IV) used to produce these intermediates by means of an asymmetric hydrogenation with a chiral metal catalyst or microbiological or enzymatic reduction, as well as to processes for their production (I), wherein: A is a bicyclic heteroaromatic residue of formula (A), wherein "heteroaromatic" stands for a 5- or 6-membered heteroaromatic ring having up to 2 heteroatoms selected from

oxygen, nitrogen or sulphur, which is optionally substituted with one or two substituents selected from alkyl, optionally protected hydroxyalkyl, halo-alkyl, halogen or CN, and R is a straight-chain or branched, optionally saturated alkyl chain, which optionally contains 1-3 oxygen atoms; phenyl; cyclohexyl; or benzyl residue (IV).

OPTICALLY ACTIVE, HETEROAROMATIC BETA-HYDROXY ESTERS, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION FROM BETA-KETO ESTERS AND PROCESSES FOR THE PREPARATION OF THOSE BETA-KETO ESTERS.

The invention relates to the subject matter characterized in the claims, i.e. novel optically active, heteroaromatic β -hydroxy esters and processes for the preparation as well as to their use as intermediate products in the total synthesis of epothilones and epothilone derivatives. The process for the production of the intermediate products yields products in high chemical purity, optical purity, in very good yields and allows an industrial-scale production.

Höfle et al. describes the cytotoxic effect of the natural substances epothilone A (R = hydrogen) and epothilone B (R = methyl)



Epothilone A (R = H), Epothilone B (R=CH₃)

e.g. in *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671-1673. Epothilones are representatives of a class of promising anti-tumor agents that were tested and found to be effective against a number of cancer lines. An overview of the syntheses for these compounds has been described by J. Mulzer in *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 205-238. These agents have the same biological mode of action as paclitaxel and other taxanes (See for paclitaxel, D.G.I. Kingston, *Chem Commun.* **2001**, 867-880), however, epothilones have also been shown to be active against a number of resistant cell lines (See S. J. Stachel et al., *Curr Pharmaceut. Design* **2001**, *7*, 1277-1290; K.-H. Altmann, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 424-431).

Due to their *in vitro* selectivity to breast and intestinal cell lines and their activity against P-glycoprotein forming, multi-resistant tumor lines, which is distinctly higher than that of Taxol, as well as their improved physical properties with respect to Taxol,

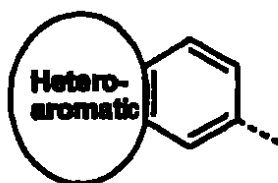
e.g. a water solubility that is higher by the factor of 30, this new class of compounds is of special interest for the development of drugs for the treatment of malignant tumors.

In addition to the natural epothilones, the literature describes a large number of synthetically modified epothilone derivatives, including, *inter alia*, derivatives which contain an aromatic and/or heteroaromatic grouping in the 1-position instead of the methyl thiazole methyl vinyl side chains.

Epothilone derivatives with anellated aromatic heterocycles in the 1-position are also known in patent literature (Schering AG, WO 00/66589 and Novartis US 6,387,927). Since these compounds are very potent antitumor agents, the development of an economic and efficient synthesis for producing them was of great interest. The intermediates of formulae II and III, representing some of the key compounds for the synthesis of this structural class, have already been described in the patent literature. The goal of the present invention is to provide a novel process for the production of novel intermediate compounds of general formula I for use in the synthesis of these epothilone derivatives:



wherein A stands for a bicyclic heteroaromatic residue of the formula:

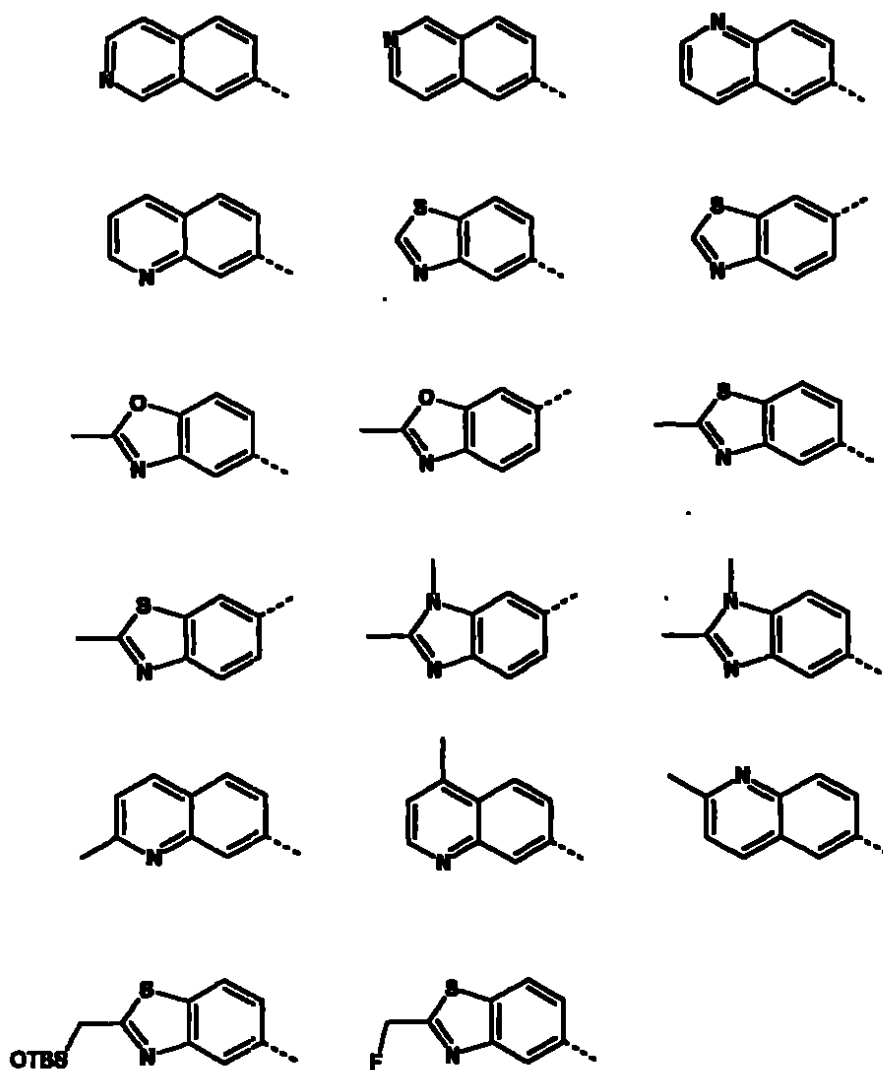


wherein "heteroaromatic" stands for a 5- or 6-membered heteroaromatic ring having up to 2 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen or sulphur, which is optionally substituted with one or two substituents selected from alkyl, such as for example,

methyl or ethyl; optionally protected hydroxyalkyl such as for example, TBDMS-OCH₂-; halo-alkyl such as for example, F-CH₂-; halogen such as Cl, F, or Br; or CN; and,

wherein R stands for a straight-chain or branched, optionally saturated alkyl chain, which optionally contains 1-3 oxygen atoms, such as for example, methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, n-butyl, tert-butyl, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂OCH₃, or -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃ group; or stands for a phenyl, cyclohexyl or benzyl radical.

A "bicyclic heteroaromatic residue" can, for example, stand for one of the following groups:



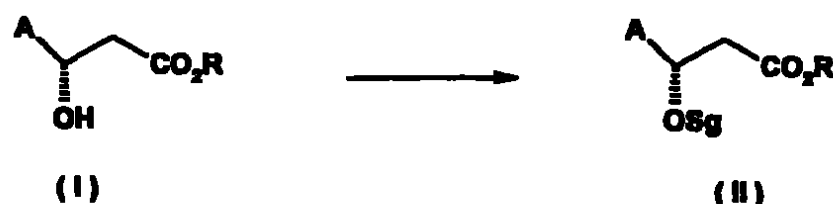
The compounds of general formula I are valuable intermediate compounds for the preparation of the intermediate compounds of general formulae II and III:



wherein Sg stands for an alcohol protecting group, such as for example TBDMS, THP, MEM, Mom, TROC, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$, or benzyl, with TBDMS being preferred. The compounds of general formula I are, therefore, also valuable in the total synthesis of epothilone derivatives.

Compounds of general formula II are prepared according to processes for the protection of secondary alcohols known to a person skilled in the art (See for example T.W. Greene, "Protecting groups in organic synthesis", John Wiley and Sons, Inc., edition 1999; P.J. Kociensky, "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1994).

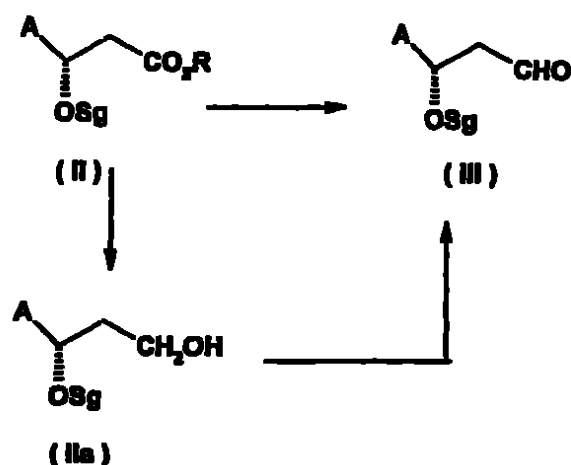
Scheme 1



Compounds of the general formula III can either be prepared directly from the ester of formula II by means of a reduction with DIBAH (See Tetrahedron Lett. 1977, 3195 – 3198; Liebigs Ann. Chemie 1992, 145 – 158 ; JACS, 107, 1985, 3640 – 3645 ; Tetrahedron Lett. 31, 10, 1990, 1443 – 1446; Tetrahedron Lett. 31, 16, 1990, 2235 – 2238; Chem. Communications, 1999, 2049 – 2050; Bull. Chem. Soc. Jp. 66, 2, 1993, 523) or, in 2 stages, by first carrying out a reduction to alcohol and, subsequently, oxidizing to the aldehyde (See for reduction: Tetrahedron Lett. 58, 1, 2002, 61; JACS, 123, 34, 2001, 8420; Chem. Europ. J., 7, 24, 2001, 5286; Tetrahedron Asym. 12, 20, 2001, 2835; Org. Lett. 3, 20, 2001, 3149; JACS, 123, 13, 2001, 2946; Chem. Europ. J. 6, 18, 2000, 3313; and for oxidation: JACS, 123, 38, 2001, 9313; Org. Lett. 4, 11, 2002, 1879; JACS, 123, 44, 2001, 10942; JOC, 66, 24, 2001, 8037; JOC, 66, 25, 2001, 8370; Tetrahedron Asym. 12, 20, 2001, 2835;

Angewandte Chemie, 131, 2001, 3324; Org. Lett. 3, 22, 2001, 3549; Chem. Commun. 15, 2001, 1392).

Scheme 2



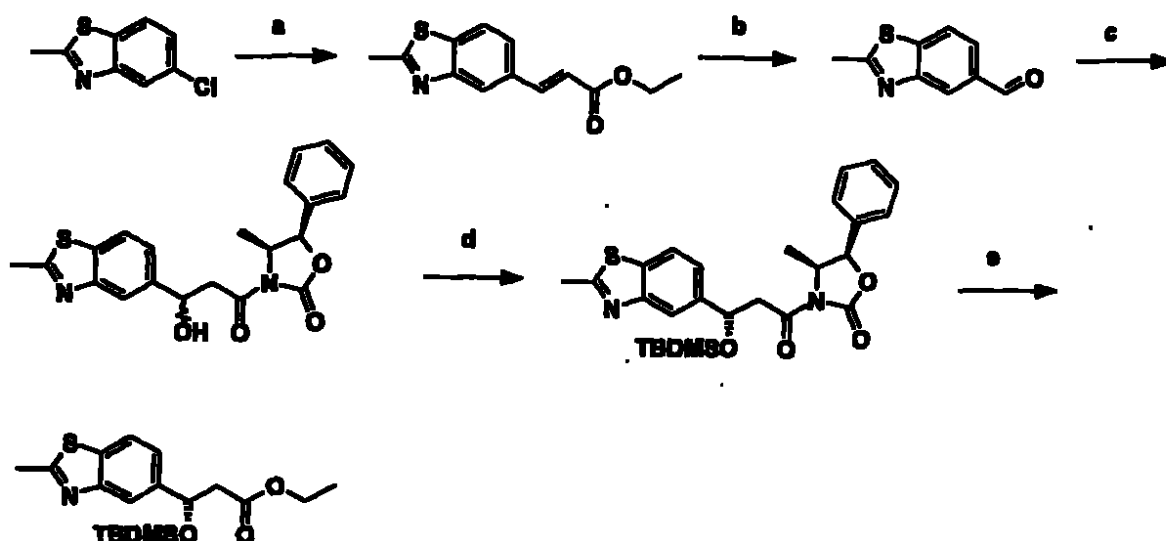
The methods presently existing in the literature for the preparation of the compounds of the general formulae II and III involve long synthesis sequences and poor total yields. In some cases, these processes also involve the use of technically expensive and complex processes such as cryo temperature reactions, irradiation, and very expensive raw materials and reagents.

The following syntheses for the synthesis of compounds of formula II are, for example, found in the literature:

1. Schering AG (WO 00/68589)

Number of steps : 5

Number of chromatography steps: 4



- a) 1. NaI, NiBr₂, DMF, 150°C; 2. ethyl acrylate, NEt₃, Tris(dibenzylidene acetone)-dipalladium, Tris(o-tolyl)phosphine, 150°C.
- b) OsO₄, NaIO₄, THF/H₂O, room temperature
- c) 3-Acetyl-(4R,5S)-4-methyl-5-phenyl-2-oxazolidinone, LiHMDS, THF or 3-bromoacetyl-(4R,5S)-4-methyl-5-phenyl-2-oxazolidinone, CrCl₂, THF, 40°C
- d) TBDMSCl, NEt₃, 0°C
- e) Ti(OEt)₄, EtOH, reflux

This 5-stage synthesis starts from the very expensive chlorobenzotriazole compound and requires from the beginning the use of heavy metals such as nickel, palladium. The scaling-up of this reaction is additionally rendered more difficult by the high reaction temperature. In the second stage, the breaking of the double bond with osmium tetroxide is carried out. Due to the high toxicity of this reagent, a transfer to a pilot plant scale is not feasible. The optical activity is achieved by means of an Evans aldol reaction, whereby the Evans auxiliary agent is used in excess (it must be produced in a two-stage sequence). The transfer of this process to an industrial scale is difficult, since expensive and partly very toxic raw materials are used. In addition, several chromatographic purifications are carried out.

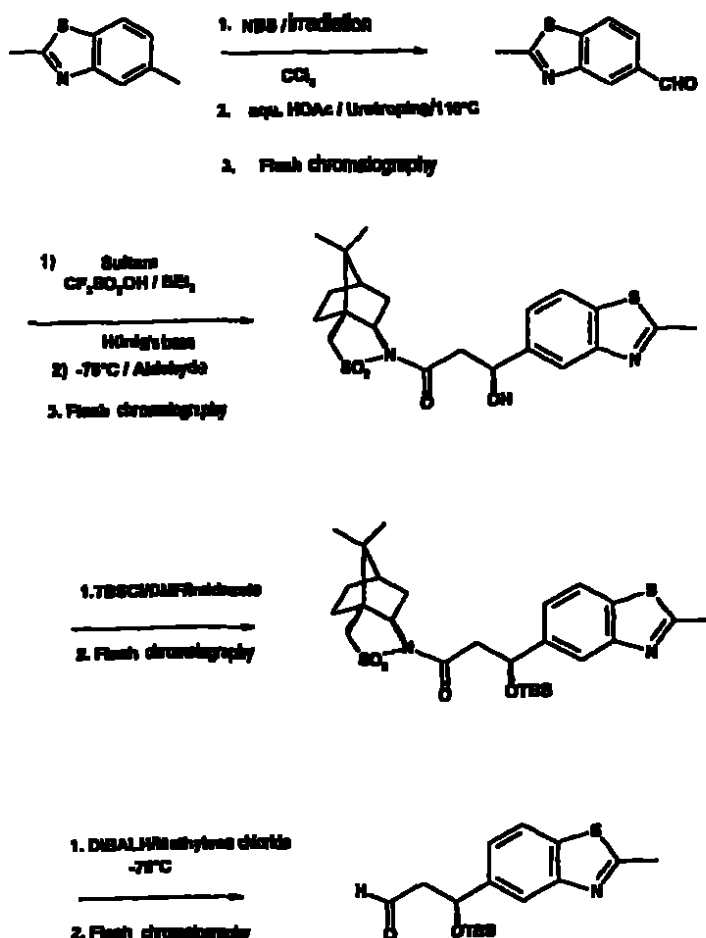
2. NOVARTIS (US 6,387,927 and PCT/EP99/10129)

a)

Number of steps: 4

Number of chromatography steps: 4.

Total yield: Cannot be ascertained, since no individual yields are indicated.



The first synthesis step is conducted by means of an irradiation (which is, in general unsuited for the implementation on an industrial scale) in the solvent carbon tetrachloride, a solvent which is no longer acceptable from an environmental protection perspective. Subsequently, the non-isolated brominated product is hydrolysed to aldehyde with a mixture of aqueous acetic acid and urotropine (110°C/80 min.). Purification is effected by means of flash chromatography on silica gel. The very expensive Oppolzer sultam (Tetrahedron Lett. 33, 2439, 1992) is stoichiometrically used for the asymmetric aldol reaction in the subsequent reaction and reacted in a process that takes place in a relatively complex fashion (via boron enolate). Purification is once again done using flash chromatography. A reaction to silyl ether is subsequently carried out under standard conditions using TBDMSCl and another purification with chromatography is effected. The splitting off of the sultam residue is successful with DIBALH in dichloromethane at -78°C. The

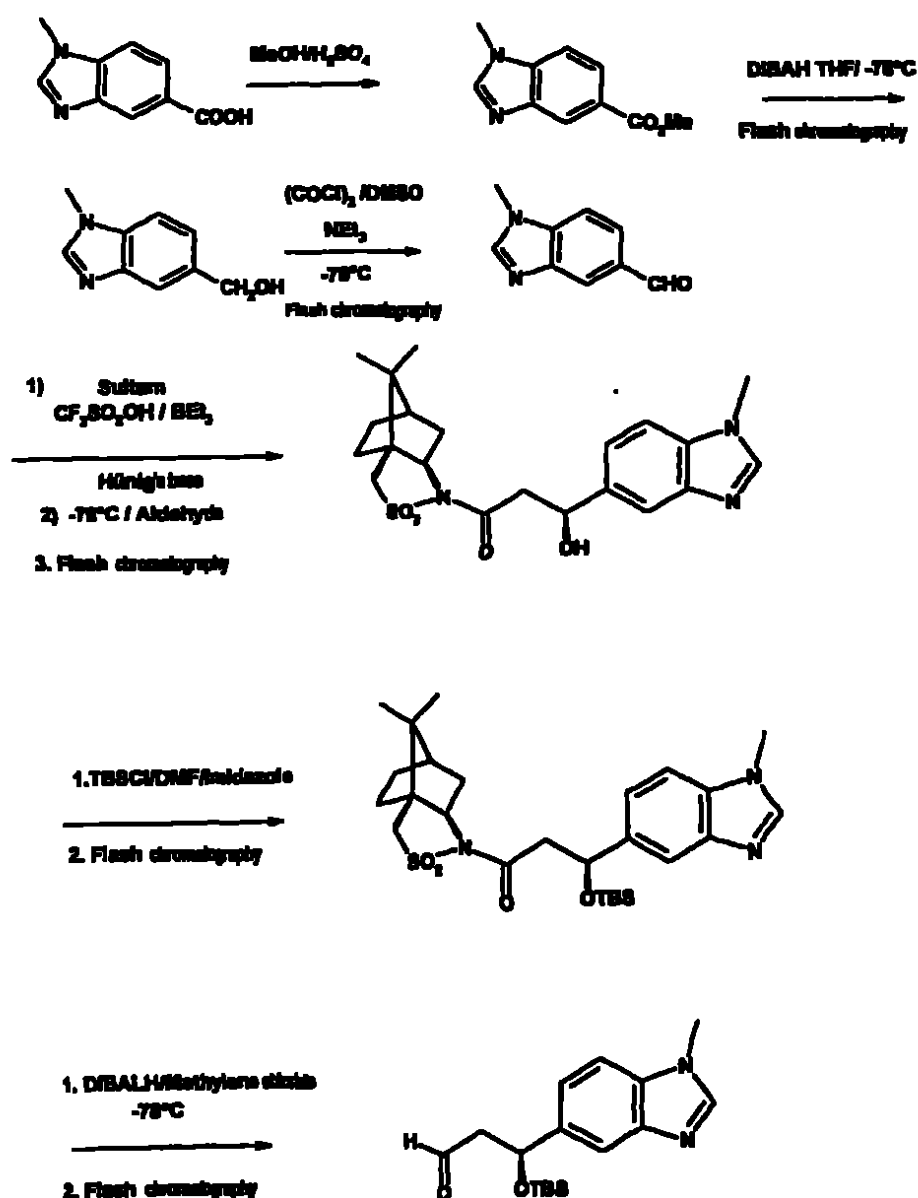
purification of the product takes place by means of chromatography on silica gel. This process involves several chromatography steps which result in additional costs and makes it difficult to transfer to an industrial scale. The use of the expensive sultam auxiliary agent is also a hurdle since it may be quite difficult to obtain this reagent in bulk amounts (> 50 kg).

b)

Number of stages: 6

Number of chromatographies: 5

Total yield: Cannot be ascertained, since no individual yields are indicated.



The key intermediate was synthesized starting from the methyl benzimidazole acid in a relatively long sequence. Upscaling is also rendered difficult by the fact that two low-temperature reactions are additionally used (DIBAL reduction and Swern oxidation).

Due to the complexity of these stages and the difficulties in scaling-up, there was a need for shorter and less expensive alternatives which offer the possibility of producing such intermediates on a scale of 100 kg.

These problems are avoided by the use of the processes described in the present invention, which allow us to obtain compounds of general formula I in a high total yield and high optical purity (>98% e.e.) from a starting material known in the literature in a very short sequence (2 steps). The conversion of compounds of general formula I to compounds of general formulae II and III is then easily carried-out as previously described in Schemes 1 and 2, i.e. using 1 or 2 further steps.

The preparation of compounds of general formula I is carried out by means of a chemical, microbiological or enzymatic reduction of a β -ketoester of general formula IV:



wherein A and R, have the same meaning as indicated above under general formula I.

The reduction takes place in accordance with the process of β -ketoester reduction that is known to a person skilled in the art. The processes described in the experimental part serve as examples only.

a) Chemical Reduction

Examples of chemical reductions in the literature

1. Asymmetric hydrogenations and transfer hydrogenations

M. Beller, C. Bolm "Transition Metals for Organic Synthesis", vol. 2, pages. 25 et seq., Wiley – VCH, 1998 ;

R. Noyori, *Angew. Chemie* 2001, 113, 40-75 (and the literature quoted in this article);

R. Noyori, *Acc. Res.* 1997, 30, 97-102; and

K. Murata, *JOC* 1999, 64, 2186-2187.

The catalyst used is also indicated in each case:

Ru(R-Xyl-P-Phos)(C₆H₆)Cl₂

Wu, Jing; Chen, Hua; Kwok, Wai Him; Lam, Kim Hung; Zhou, Zhong Yuan; Yeung, Chi Hung; Chan, Albert S. C.; *Tetrahedron Lett.*, 43, 8, 2002, 1539 - 1544.

[Ru(cod)(C₄H₇)₂]/HBr ferrocenyl ligand

Ireland, Tania; Grosshelfmann, Gabriele; Wieser-Jeunesse, Catherine; Knochel, Paul; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 38, 21, 1999, 3212 - 3215; *Angew. Chem.*, 111, 1999, 3397 - 3400.

(R)-MeO-BIPHEP-RuBr₂

Ratovelomanana-Vidal, Virginie; Genet, Jean-Pierre; *JORCAI*; *J. Organomet. Chem.* 567, 1-2, 1998, 163-172 ;

Genet, J. P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Cano de Andrade, M. C.; Pfister, X.; Guerrelro, P.; Lenoir, J. Y., *Tetrahedron Lett.*, 36, 27, 1995, 4801-4804.

(R)-Diarmo-BINAPRuBr₂

Guerrelro, Patricio; Ratovelomanana-Vidal, Virginie; Genet, Jean-Pierre; Dellis, Philippe, *Tetrahedron Lett.*, 42, 20, 2001, 3423 - 3426.

(+)-[(4,4'-PPh₂-2,2',5,5'-Me-3,3'-bithiophene)RuCl(C₆H₆)]Cl HBF₄

Benincori, Tiziana; Cesarotti, Edoardo; Piccolo, Oreste; Sanniccolo, Franco; *J. Org. Chem.*, 65, 7, 2000, 2043 - 2047.

(-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-4,4',6,6'-tetramethyl-3,3'-bibenzothiophene-RuCl₂

Benincori, Tiziana; Brenna, Elisabetta; Sannicolo, Franco; Trimarco, Licia; Antognazza, Patrizia; Cesarotti, Edoardo; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 6, 1995, 685-686.

(+)-3-[(2-Ph₂P-5-MeO)C₆H₃]-2-(Ph₂P)naphtho[2,1-b]thiophene

Sannicolo, Franco; Benincori, Tiziana; Rizzo, Simona; Gladiali, Serafino; Pulacchini, Sonia; Zotti, Gianni; Synthesis, 15, 2001, 2327 - 2336.

(+)-3-[2-(Ph₂P)-C₆H₄]-2-(Ph₂P)naphtho[2,1-b]thiophene Ru(II)

Benincori, Tiziana; Gladiali, Serafino; Rizzo, Simona; Sannicolo, Franco; J. Org. Chem., 66, 17, 2001, 5940 - 5942.

(R,R)-1,3-dicyclohexyl-1,3-propanediol cyclic sulfate [(C₆H₆)RuCl₂]₂

Marinetti, Angela; Jus, Sebastien; Genet, Jean-Pierre; Ricard, Louis; J. Organomet. Chem., 624, 1-2, 2001, 162 - 166.

RuCl₃+(S)-MeO-BIPHEP

Madec, J.; Pfister, X.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P.; Tetrahedron, 57, 13, 2001, 2563 - 2568.

(-)-(6,6'-O(CH₂)₄O-biphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphine) [Ru(C₆H₅)Cl₂]₂

Zhang, Zhaoguo; Qian, Hu; Longmire, James; Zhang, Xumu; J. Org. Chem., 65, 19, 2000, 6223 - 6226.

[Ru(cod)(C₄H₇)₂]/HBr ferrocenyl ligand

Ireland, Tania; Grosshelfmann, Gabriele; Wieser-Jeunesse, Catherine; Knochel, Paul; Angew. Chem. Int. Ed., 38, 21, 1999, 3212 - 3215; Angew. Chem., 111, 1999, 3397 - 3400.

[RuCl₂(p-cymene)]₂ (1S,2R)-ephedrine i-PrOK

Everaere, Kathelyne; Carpentier, Jean-Francois; Mortreux, Andre; Bulliard, Michel; Tetrahedron: Asymmetry, 10, 24, 1999, 4663 - 4666.

(-)-[4,4'-PPh₂-2,2',5,5'-Me-3,3'-bithiophene] RuCl₂

Marinetti, Angela; Genet, Jean-Pierre; Jus, Sebastien; Blanc, Delphine; Ratovelomanana-Vidal, Virginie; Chem. Europ. J., 5, 4, 1999, 1160 - 1165.

$\langle \text{Ru}(\text{p-cymene})\text{Cl}_2 \rangle_2$, (1S,2R)-(+)-ephedrine, i-PrOK

Everaere, Kathelyne; Carpentier, Jean-Francois; Mortreux, Andre; Bulliard, Michel; Tetrahedron: Asymmetry, 9, 17, 1998, 2971 - 2974.

1,2-bis(t-butylmethylphosphino)ethane, hydrogen RuBr_2

Yamano, Toru; Taya, Naohiro; Kawada, Mitsuru; Huang, Taisheng; Imamoto, Tsuneo; Tetrahedron Lett., 40, 13, 1999, 2577 - 2580.

$\langle (-)-2,2'\text{-bis(diphenylphosphino)-4,4',6,6'\text{-tetramethyl-3,3'\text{-ibenzo} \langle b \rangle \text{thiophene}} \rangle \text{RuCl}_2$

Benincori, Tiziana; Brenna, Elisabetta; Sanniccolo, Franco; Trimarco, Licia; Antognazza, Patrizia; et al.; J. Org. Chem., 61, 18, 1996, 6244-6251.

$\text{RuBr}_2 \langle (R)\text{-binap} \rangle$

Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; et al.; J. Amer. Chem. Soc., 109, 19, 1987, 5856-5858.

$\text{Ru}(\text{R-Tol-P-Phos})(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2$

Wu, Jing; Chen, Hua; Zhou, Zhong-Yuan; Yeung, Chi Hung; Chan, Albert S. C.; Syn. Lett., 2001, 1050 - S1054.

$\text{RuCl}_2[(-)\text{-N,N'\text{-Me}_2\text{-3,3'\text{-bis(Ph}_2\text{P)-2,2'\text{-biindole}}}]$

Benincori, Tiziana; Piccolo, Oreste; Rizzo, Simona; Sanniccolo, Franco; J. Org. Chem., 65, 24, 2000, 8340 - 8347.

(R)-Me-Duphos- RuBr_2

Genet, J. P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Cano de Andrade, M. C.; Pfister, X.; Guerrelro, P.; Lenoir, J. Y.; Tetrahedron Lett., 36, 27, 1995, 4801-4804.

$[\text{NH}_2\text{Me}_2][\{\text{RuCl}[(R)\text{-segphos}]\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$

Saito, Takao; Yokozawa, Tohru; Ishizaki, Takero; Moroi, Takashi; Sayo, Noboru; Miura, Takashi; Kumobayashi, Hidenori; Adv. Synth. Catal., 343, 3, 2001, 264 - 268.

The asymmetric hydrogenation is carried out in solvents such as methanol, ethanol, trifluoroethanol, THF, 2-methyl-THF, dichloromethane and mixtures of these solvents. The reaction temperature is from 0 to 100°C and the reaction times are from 3 to 72 hours. The catalyst is added with 0.01 to 5 mole % (based on the substrate). It proved to be useful in some cases to add 0.1 to 30% of water in the case of solvents miscible with water. Sometimes it is advantageous to add 0.01 to 5 mole eq. (based on the substrate) of an inorganic or organic acid, such as HCl, H₃PO₄, H₂SO₄, acetic acid, methane sulfonic acid, p-TsOH, phenyl sulfonic acid, camphor sulfonic acid. Hydrogenation takes place at temperatures of 0°C to 100°C and hydrogen pressures of 1 to 270 bar.

2. Asymmetric reduction with complex hydrides

LiBH₄, (R,R')-N,N'-dibenzoylcystine, t-BuOH

Soai, Kenso; Yamanoi, Takashi; Hikima, Hitoshi; Oyamada, Hidekazu; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 3, 1985, 138-139.

Tartaric acid, NaBH₄

J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1990, 1826.

b) Microbiological reduction

In general, the use of microorganisms of the following species:

baker's yeast, *Brettanomyces bruxellensis*, *Candida albicans*, *Candida boidinii*, *Candida gropengiesseri*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida plini*, *Candida rugosa*, *Candida solani*, *Candida tropicalis*, *Candida utilis*, *Candida valida*, *Clostridium beijerinckii*, *Clostridium pasteurianum*, *Cryptococcus laurentii*, *Cryptococcus macerans*, *Debaryomyces hansenii*, *Debaryomyces kloedeni*, *Debaryomyces nicotianae*, *Debaryomyces vini*, *Endomycopsis fibuliger*, *Hanseniaspora guilliermondii*, *Hanseniaspora osmophila*, *Hanseniaspora uvarum*, *Hansenula capsulata*, *Hansenula holstii*, *Hansenula polymorpha*, *Hansenula saturnus*, *Hansenula silvicola*, *Issatchenkia orientalis*, *Kloeckera apiculata*, *Kloeckera*

corticis, *Kloeckera javanica*, *Kloeckera* sp., *Kluyveromyces lactis*, *Kluyveromyces marxianus*, *Kluyveromyces sphaerica*, *Lactobacillus kefir*, *Nadsonia fulvescens*, *Octosporomyces octosporus*, *Pichia anomala*, *Pichia cactophila*, *Pichia farinosa*, *Pichia fermentans*, *Pichia holstii*, *Pichia jadinii*, *Pichia membranaefaciens*, *Pichia pipperi*, *Pichia silvicola*, *Pichia subpelliculosa*, *Pichia wickerhamii*, *Rhodotorula flava*, *Rhodotorula glutinis*, *Rhodotorula minuta* var. *minuta*, *Saccharomyces acidificans*, *Saccharomyces ballii*, *Saccharomyces bayanus*, *Saccharomyces carlsb. strain Herriberg*, *Saccharomyces carlsbergensis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces chevalieri*, *Saccharomyces exiguus*, *Saccharomycopsis fibuligera*, *Saccharomyces paradoxus*, *Saccharomyces pastorianus*, *Saccharomyces pastorianus* formerly *Saccharomycopsis capsularis*, *Saccharomyces* sp., *Schizosaccharomyces pombe*, *Schizosaccharomyces octosporus*, *Sporobolomyces coralliformis*, *Sporobolomyces salmonicolor*, *Torulopsis pinus*, *Trigonopsis variabilis*, *Tremella fuciformis*, *Waltomyces illofer*, *Zygosaccharomyces fermentati* or *Zygosaccharomyces rouxii*, are used for the microbiological reduction. Preferred is the *Pichia wickerhamii* microorganism.

Literature:

Bardot, Valerie; Besse, Pascale; Gelas-Miahle, Yvonne; Remuson, Roland; Veschambre, Henri; Tetrahedron: Asymmetry, 7, 4, 1996, 1077-1088.

Bhalerao, U.T.; Chandraprakash, Y.; Babu, R. Luke; Fadnavis, N.W.; Synth. Commun., 23, 9, 1993, 1201-1208.

Chenevert, Robert; Fortier, Genevieve; Rhid, Rachid Bel; Tetrahedron, 48, 33, 1992, 6769-6776.

Mochizuki, Naoki; Sugai, Takeshi; Ohta, Hiromichi; Bioact. Biotechnol. Biochem., 58, 9, 1994, 1666-1670.

Kumar, Ashok; Nar, Dillip H.; Dike, Suneel Y.; Tetrahedron Lett., 32, 16, 1991, 1901-1904.

Mochiziki, Naoki; Sugai, Takeshi; Ohta, Hiromichi; Biosci. Biotechnol. Biochem., 58, 9, 1994, 1666-1670.

Manzocchi, Ada; Casati, Rosangela; Fiecchi, Alberto; Santanlillo, Enzo; J. Chem. Soc. Perkin Trans.1, 1987, 2753-2758.

c) Enzymatic reduction

Literature:

Deol, B.S. et al.; Aust. J. Chem., 29, 1976, 2459-2467.

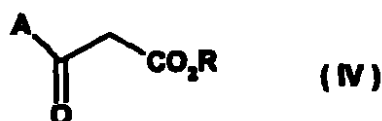
Ema, Tadashi; Moriya, Hiroyuki; Kofukuda, Toru; Ishida, Tomomasa; Maehara, Kentaro; Utaka, Masanori; Sakai, Takashi; J. Org. Chem., 66, 25, 2001, 8682 - 8684.

However, the use of microbiological reductions with yeasts and/or modified yeasts and the processes for asymmetric hydrogenation and transfer hydrogenation relying on Noyori are preferred.

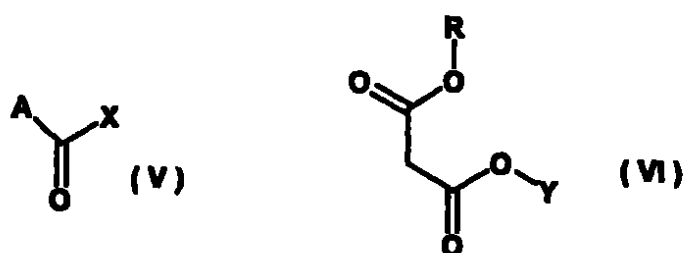
The methods described above also allow for the preparation of the antipode of compounds of general formula I, namely Ia:



The β -ketoesters of the general formula IV



wherein A and R have the same meaning as indicated above under general formula I, can be prepared using known methods by reacting activated acid derivatives of the general formula V with malonic acid ester derivatives of the general formula VI:



Wherein X stands for a chlorine, bromine, 4-nitrophenol or the imidazolyl residue, R has the same meaning as indicated above under general formula I, and Y stands for hydrogen, Li, Na, K or Mg/2 or a silyl protective group such as trimethylsilyl.

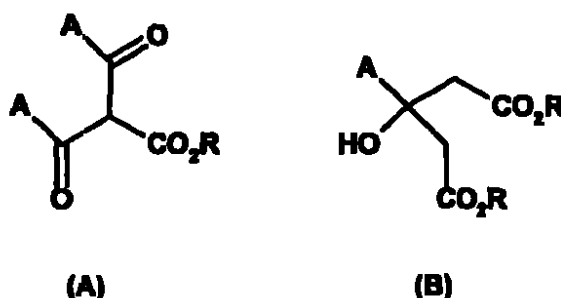
Examples of β -ketoester syntheses are described in the literature:

Synthesis 1993(3), 290/292; Med. Chem. 1985, 28(12), 1864; Tetrahedron Lett. 1984, 25, 5881; J. Heterocycl. Chem. 1996, 33(4), 1407; Org. Prep. Proceed. 1997, 29(2), 231; Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 1997, 330(3), 63 – 66 ; Tetrahedron Lett. 1994, 35(50), 9323 ; Tetrahedron Lett. 1994, 35(50), 9323 ; Synthesis, 1993, 290 ; J. Chem. Educ. 1983, Vol. 60, No. 3, 244 ; Tetrahedron Lett. 30, 1992, 5983 ; Synthesis, 1998, S. 633 ; Chem. Commun. 1999, 1113 ; Tetrahedron, 1985, Vol. 41, 5229 ; Angewandte Chemie 1979, S. 76 ; Tetrahedron Lett. 35, 50, 1994, 9323 – 9326.

The starting products of general formulae V and VI are known in the literature and partly commercially available or can be prepared in accordance with methods well known to a person skilled in the art.

The following examples are given: J. Chem. Soc. 1947, 437, 441 ; JACS 1939, 61, 183 ; Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 2583 ; Chem. Commun. 2, 2002, 180 ; Chem. Ber. 23, 1890, 2272 ; US 2647050 (1949 Du Pont) ; Zh. Obshch. Khim., 26, 1956, 3388, 3390 ; J. Chem. Soc. 1949, 355, 361 ; Synthetic Commun. 26, 19, 1996, 3535 – 3542 ; J. Chem. Soc. 1966, 1980 – 1983 ; JACS 75, 1953, 6237 ; JACS, 75, 1953, 2770 ; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1974, 903, 908 ; Zh. Obshch. Khim., 32, 1962, 1581 ; Chem. Pharm. Bull., 14, 1966, 375, 381.

Most of the processes for β -ketoesters that are described in literature have, however, the disadvantage that large amounts of by-products such as the compounds A and B



are formed, which interferes with the quantitative crystallization of the desired product.

Even in the preparation of β -ketoesters described by X. Wang in Tetrahedron Letters, vol. 35, 50, 1994, 9323, in which DBU (diazobicycloundecane) is used in the deprotonation step, large amounts of the byproducts A and B are observed in scaling-up.

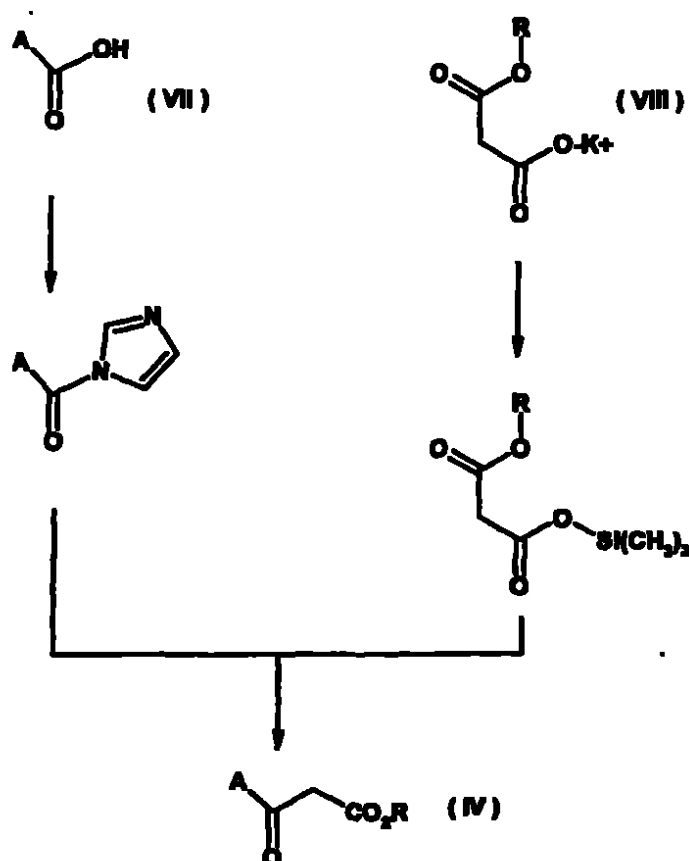
A further object of the present invention is to provide for a novel process which uses tert-butyldates and/or tert-amylates for deprotonation, which avoids the formation of by-products A and B.

The following one-pot sequence (Scheme 3) starting from the acids of the general formula VII:



wherein A has the same meaning as indicated above under general formula I, proved to be especially advantageous.

Scheme 3



Starting from the acid of the general formula VII, the imidazolidine is prepared according to methods known to a person skilled in the art. More specifically, *N,N*-carbodiimidazole (Staab's reagent) in a non-protic solvent such as THF, 2-methyl-THF, dioxane, dichloromethane, toluene, dimethylformamide, optionally with the addition of dimethylaminopyridine (0.001 - 3 eq.) is preferably reacted with the acid VII at temperatures from 0-70°C for 1-10 hours.

After the completed reaction, the imidazolidine can be isolated. However, it is preferred to add the obtained solution to a second solution (preparation: reaction of malonic acid semiesther potassium salt VIII in an aprotic solvent such as THF, 2-methyl-THF, dioxane, dichloromethane, toluene, dimethylformamide with trimethylsilylchloride to silyl ester, reaction time 1 - 10 hours at temperatures of -10 to 30°C). Subsequently, deprotonation takes place with 1 - 4 eq. of a base such as potassium *tert*-butoxide, sodium *tert*-butoxide, lithium *tert*-butoxide, potassium- $O-CH_2C(CH_3)_3$ (In the case of reactions on an industrial scale, the inorganic bases are preferably added, dissolved in a solvent such as THF, at temperatures of from -10 to +30°C, subsequent stirring time 10 minutes to 5 hours). The addition time is 30 minutes to 10 hours, and it is

possible to meter a cold solution (0°C) or a solution having a temperature of up to 70°C. After the addition has been completed, renewed stirring is carried out for 1 to 24 hours, preferably at temperatures of from 0 to 50°C.

The addition 1 to 5 mole equivalents of lithium chloride or lithium bromide prior to the addition of the base proved to be advantageous in some cases in order to improve the stirrability of the batch. This stirrability is of special importance in view of scaling-up to the pilot plant, i.e. industrial scale which could involve the risk of breaking the stirrer.

Water is added for reprocessing the reaction solution, adjustment of the pH value is carried out with a mineral acid such as HCl, sulphuric acid or phosphoric acid (pH 1.5 - 8) and the product is isolated by means of extraction (e.g. acetic acid ethyl ester, MTB, etc.). After drying of the organic phase over a desiccant (MgSO₄ or Na₂SO₄) or by means of azeotropic distillation (pilot plant), redistillation to the final solvent used for crystallization is carried out.

Since the ketoesters of general formula IV are obtained as crystalline solids, they can be easily purified by means of crystallization. Isolation is carried out by means of filtration, rewashing with the previously-used solvent and subsequent drying (vacuum or circulating air).

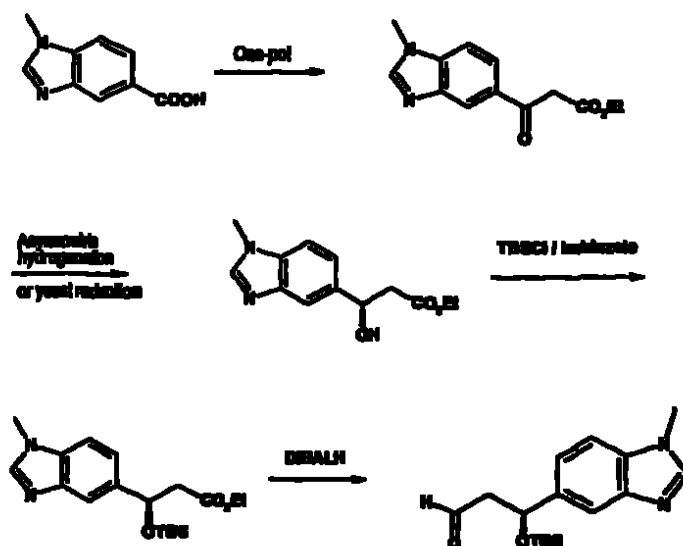
The β-ketoesters of general formula IV prepared as described above are obtained in a high yield (approx. 91 - 93%, starting from the acid) and purity.

The sodium and/or lithium salt can also be used instead of the potassium salt of the malonic acid semi-ester.

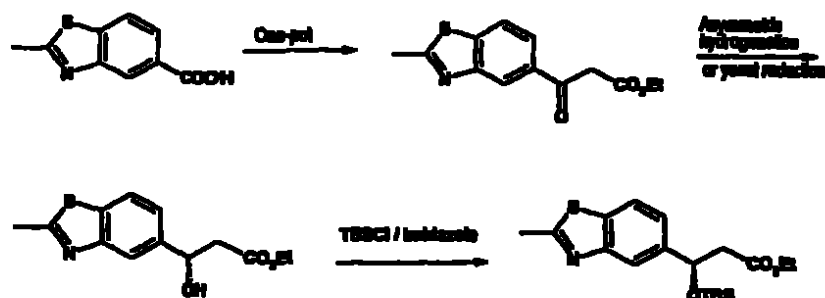
For the sake of comparison of the novel process of the present invention with examples from the previously-mentioned patent literature, it can be said that starting from acids known in the literature, the respectively required key intermediates can be prepared with a few steps in high purity and high yields (without chromatography).

The syntheses according to the invention can be further illustrated by means of the following two examples:

1st example: Chiral methylbenzimidazole aldehyde



2nd example: Chiral methylbenzothiazole ethyl ester



The reactions described above are preferably carried-out under conditions analogous to those given in the following examples. The following examples are intended to illustrate the invention without being intended to restrict the scope of the invention:

Examples

β -Ketoester Synthesis (general specification for the preparation of compounds of general formula IV)

Preparation of Solution A:

260 mmole of the acid (A-COOH; compound of the general formula Formel VII) are suspended in 300 ml of THF at room temperature and 950 mg of dimethylaminopyridine are added. A solution consisting of 285 mmole 1,1-carbodiimidazole in 500 ml of THF are added dropwise at 40°C and stirring is carried out at 50°C for 7 hours.

Preparation of Solution B:

777 mmole of malonic acid semiesther potassium salt (ROOC-CH₂-COOK; compound of the general formula VIII) are suspended in 250ml of THF at 20°C. Subsequently, 777 mmole of chlorotrimethylsilane are added dropwise and stirring is again carried out for 7 hours. Cooling to 0°C is carried out, 1000 mmole of lithium chloride are optionally added and a solution of 1.365 mole of potassium tert. butylate, dissolved in 300 ml of THF is added dropwise (under counter-cooling). Subsequently, stirring is carried out again for 30 minutes at 0°C.

Solution A with a temperature of 50°C is added to solution B dropwise under vigorous stirring within 30 minutes (the temperature is kept at 0°C by means of counter-cooling). After the addition has been completed, stirring is carried out at 0°C for 30 minutes and subsequently at 20°C for 15 hours.

Processing:

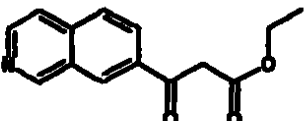
1000 ml of acetic acid ethyl ester is added and a pH of 2 is adjusted by adding 920 ml of 2N hydrochloric acid (when doing so, the solution clears up, two phases are formed). The organic phase is separated and washed twice with 750 ml of saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. Subsequently, the organic phase is washed with 500 ml of saturated sodium chloride solution. After drying over a desiccant (sodium sulfate or magnesium sulfate) 7 g of activated carbon are added and stirred is carried out at 20°C for 30 minutes. After filtering off of the activated

carbon, the filtrate is concentrated in vacuo and then the solvent for the final crystallization is added.

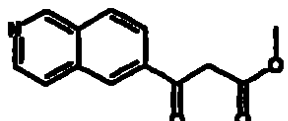
Recrystallization is carried out from the respectively most advantageous solvent (cf. table). Mostly, further crystal fractions can be obtained from the mother liquors. The product is dried in a vacuum-drying cabinet or under circulating air (20 to 50°C).

The following examples were implemented in accordance with the process described above (product = compound of the general formula IV):

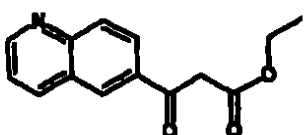
Example 1

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	91	Cyclohexane	C 69.51 / 69.12 H 5.58 / 5.39 N 5.64 / 5.76

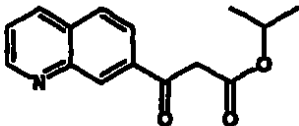
Example 2

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	91	Cyclohexane/ MTBE	C 67.90 / 68.11 H 5.05 / 4.84 N 6.00 / 6.11

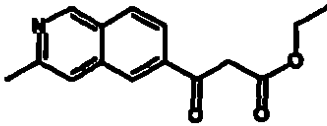
Example 3

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	92	Cyclohexane	C 68.89 / 69.12 H 5.53 / 5.39 N 5.58 / 5.76

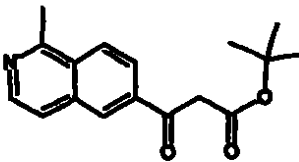
Example 4

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	92	Heptane/acetic acid ethyl ester	C 69.88 / 70.02 H 6.10 / 5.88 N 5.51 / 5.44

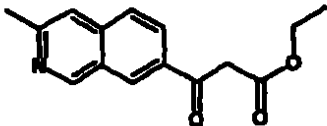
Example 5

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	91	Cyclohexane	C 70.21 / 70.02 H 6.09 / 5.88 N 5.31 / 5.44

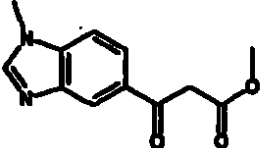
Example 6

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	92	Cyclohexane	C 71.70 / 71.56 H 6.85 / 6.71 N 4.80 / 4.91

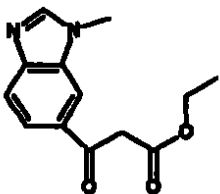
Example 7

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	91	Cyclohexane	C 69.85 / 70.02 H 6.05 / 5.88 N 5.37 / 5.44

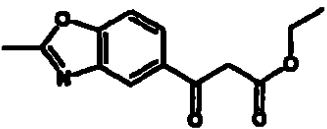
Example 8

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	93	Cyclohexane/ MTBE	C 61.90 / 62.06 H 5.35 / 5.21 N 11.91 / 12.06

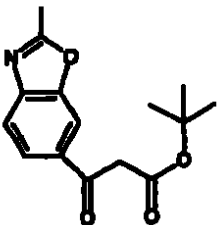
Example 9

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	93	Cyclohexane	C 63.59 / 63.40 H 5.90 / 5.73 N 11.21 / 11.38

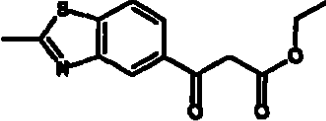
Example 10

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	92	Cyclohexane	C 63.31 / 63.15 H 5.49 / 5.30 N 5.51 / 5.66

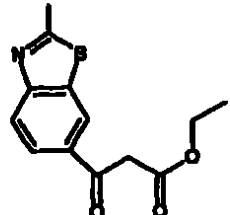
Example 11

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	93	Cyclohexane	C 65.35 / 65.44 H 6.39 / 6.22 N 4.98 / 5.09

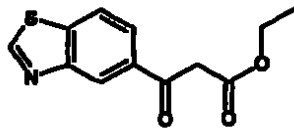
Example 12

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	93	Hexane	C 59.41 / 59.30 H 5.12 / 4.98 N 5.21 / 5.32 S 12.03 / 12.18

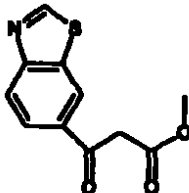
Example 13

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	91	Cyclohexane	C 59.17 / 59.30 H 5.18 / 4.98 N 5.18 / 5.32 S 12.01 / 12.18

Example 14

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	93	Hexane	C 58.01 / 57.82 H 4.58 / 4.45 N 5.71 / 5.62 S 12.78 / 12.86

Example 15

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	91	Cyclohexane	C 56.27 / 56.16 H 4.02 / 3.86 N 5.89 / 5.95 S 13.57 / 13.63

The above-mentioned compounds of general formula IV illustrated in examples 1 to 15 all form part of the subject matter of the present invention.

In the following, the processes used for asymmetric reduction are in each case generally described:

Chiral Reduction Methods**A) General description for a microbiological reduction**

A 500 ml Erlenmeyer flask which contains 100 ml of a nutrient solution of 5% glucose and 2% corn steep liquor (pH 6.0-6.5), which was sterilized in an autoclave at 121 °C for 20 minutes, is inoculated with an oblique tube culture of the *Pichia wickerhamii* strain (IFO 1278) and shaken on a rotation shaker at 28°C for 48 hours. Two 2 Erlenmeyer flasks are inoculated with 50 ml each of this culture, which are charged with 500 ml of sterile medium of the same composition as described for the culture.

After a growth phase of 6 hours at 28°C, a solution of 5 mmole β -ketoester of the general formula IV in 15 ml DMF is added to each Erlenmeyer flask. Subsequently, shaking is continued at 28°C.

After a contact time of 114 hours, the combined culture broths are extracted twice with 1 l of acetic acid ethyl ester. The combined organic phases are dried, filtered

over Celite (or a silica gel layer) and concentrated in vacuo. The residue is recrystallized from a solvent of choice.

B) Asymmetric hydrogenation with chiral metal catalysts

The asymmetric hydrogenation was carried out in accordance with methods described in literature. If an acid was used for hydrogenation, this is indicated in the examples.

Processing of the hydrogenation batches: Concentration by evaporation is carried out, the residue is taken up with a nonpolar solvent (e.g. dichloromethane, MTBE) and filtering off is carried out over a short silica gel layer. The filtrate is evaporated to dryness in vacuo and the residue is recrystallized from a suitable solvent.

C) Example of a transfer hydrogenation

1 mmole of dichloro(pentamethylcyclopentadienyl)rhodium(III) dimer is added to a solution consisting of 4 mmole of (R,R) -Tos-DPEN in 1 l of isopropanol under a nitrogen atmosphere and stirred 20 minutes at 80°C until an orange red, homogeneous solution is obtained. Subsequently, 100 ml of potassium isopropylate (0.12 M solution = 120 mmole) are added. Then 200 mmole of β -ketoester of the general formula IV (dissolved in 500 ml of isopropanol) are added and stirring is carried out at 50°C (1 to 20 hours) and the course of the reaction is pursued by means of DC.

After completion of the reaction, the reaction mixture is evaporated to dryness in vacuo and the residue is filtered over a layer of silica gel (solvent: mixtures of hexane / acetic acid ethyl ester). The reaction mixture is evaporated to dryness in vacuo and recrystallization from a suitable solvent is carried out.

D) Asymmetric reduction with complex hydrides (NaBH_4 / LiBH_4)

Reductions with the chiral auxiliary component (R,R')-N,N'-dibenzoylcysteine are carried out in accordance with the specification from J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1985, 138.

Reductions with the chiral auxiliary component (2R,3R) – tartaric acid are carried out in accordance with the specification from J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1990, 1826.

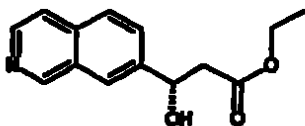
Example 16

Reduction method: C

e.e. of the product after crystallization: > 98 %

Literature: R. Noyori, Acc. Res. 1997, 30, 97-102

K. Murata, JOC 1999, 64, 2186-2187

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	95	Cyclohexane/ MTBE	C 68.41 / 68.56 H 6.31 / 6.16 N 5.63 / 5.71

Example 17

Reduction method: B

Solvent: methanol

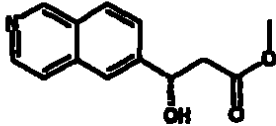
Pressure: 1200 psi

Temperature: 25°C

Reaction time: 14 hours

e.e. of the product after crystallization: > 98 %

Literature: JACS, vol. 121, No. 30, 1999, page 7061 (compound 43)

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	94	Cyclohexane/ MTBE	C 67.47 / 67.52 H 5.78 / 5.67 N 5.89 / 6.06

Example 18

Reduction method: B

Solvent: ethanol

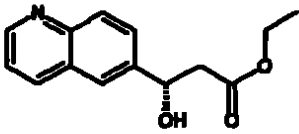
Pressure: 1300 psi

Temperature: 40 °C

Reaction time: 18 hours

e.e. of the product after crystallization: > 99 %

Literature: as indicated in example 17

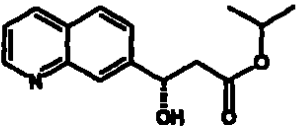
Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	93	Cyclohexane	C 68.47 / 68.56 H 6.29 / 6.16 N 5.89 / 5.71

Example 19

Reduction method: A

e.e. of the product after crystallization: > 98 %

Strain: *Pichia wickerhamii* (IFO 1278)

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	94	Heptane/acetic acid ethyl ester	C 69.37 / 69.48 H 6.78 / 6.61 N 5.27 / 5.40

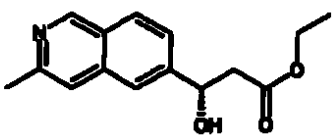
Example 20

Reduction method: C

e.e. of the product after crystallization: > 98 %

Literature: R. Noyori, Acc. Res. 1997, 30, 97-102

K. Murata, JOC 1999, 64, 2186-2187

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	95	Cyclohexane	C 69.61 / 69.48 H 8.84 / 8.61 N 5.27 / 5.40

Example 21

Reduction method: B / Ru – (R) - MeO-BIphog (catalyst)

Solvent: EtOH

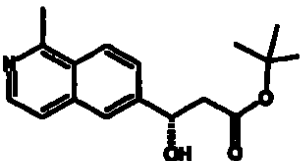
Pressure: atmospheric pressure H₂

Temperature: 50 °C

Reaction time: 50 hours

e.e. of the product after crystallization: > 98 %

Literature: Tetrahedron Letters, vol. 36, No. 27, 4801 - 4804

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	96	Cyclohexane	C 70.91 / 71.06 H 7.48 / 7.37 N 4.93 / 4.87

Example 22

Reduction method: B / Ru – (R) - MeO-BIHEP (catalyst)

Solvent: MeOH

Pressure: 10 bar

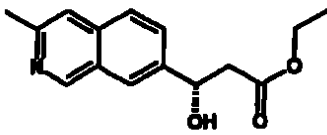
Temperature: 80 °C

Reaction time: 40 hours

e.e. of the product after crystallization: > 98 %

Literature: Tetrahedron, 57 (2001), 2563 - 2568

27

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	95	Cyclohexane	C 69.57 / 69.48 H 6.75 / 6.61 N 5.28 / 5.40

Example 23

Reduction method: B

Solvent: EtOH

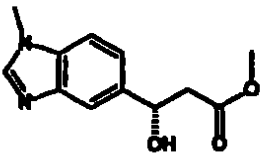
Pressure: 50 bar

Temperature: 60°C

Reaction time: 18 hours

e.e. of the product after crystallization: > 99 %

Literature: Angewandte Chemie 1999, 111, page 3397

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	93	Cyclohexane/ MTBE	C 61.68 / 61.53 H 6.10 / 6.02 N 11.87 / 11.96

Example 24

Reduction method: B

Solvent: methanol

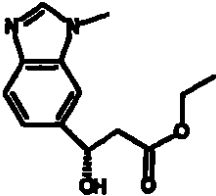
Pressure: 120 psi

Temperature: 60 °C

Reaction time: 18 hours

e. . of the product after crystallization:

Literature: see example 17

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	94	Cyclohexane	C 62.99 / 62.89 H 6.71 / 6.50 N 11.13 / 11.28

Example 25

Reduction method: B

Solvent: ethanol

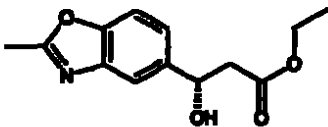
Pressure: 1300 psi

Temperature: 60 °C

Reaction time: 24 hours

e.e. of the product after crystallization: > 99 %

Literature: see example 17

Produkt	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	96	Cyclohexane	C 62.57 / 62.64 H 6.19 / 6.07 N 5.49 / 5.62

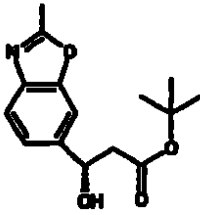
Example 26

Reduction method: C

e.e. of the product after crystallization: > 98 %

Literature: R. Noyori, Acc. Res. 1997, 30, 97-102

K. Murata, JOC 1999, 64, 2186-2187

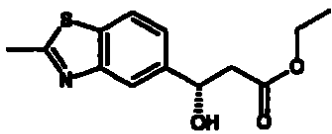
Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	94	Cyclohexane/ acetic acid ethyl ester	C 64.91 / 64.97 H 7.05 / 6.91 N 4.98 / 5.05

Example 27

Reduction method: A

e.e. of the product after crystallization: > 99 %

Strain : *Pichia wickerhamii* (IFO 1278)

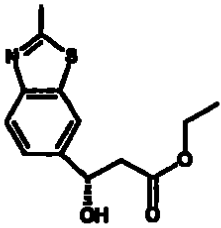
Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	95	Hexane	C 58.81 / 58.85 H 5.85 / 5.70 N 5.17 / 5.28 S 11.93 / 12.08

Example 28

Reduction method: A

e.e. of the product after crystallization: > 99 %

Strain: *Pichia wickerhamii* (IFO 1278)

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	94	Cyclohexane	C 58.94 / 58.85 H 5.85 / 5.70 N 5.17 / 5.28 S 11.93 / 12.08

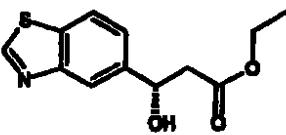
Example 29

Reduction method: C

e.e. of the product after crystallization: > 98 %

Literature: R. Noyori, Acc. Res. 1997, 30, 97-102

K. Murata, JOC 1999, 64, 2186-2187

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	94	Hexane	C 57.28 / 57.35 H 5.35 / 5.21 N 5.48 / 5.57 S 12.63 / 12.76

Example 30

Reduction method: B

Solvent: Me OH

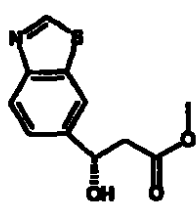
Pressure: 50 bar

Temperature: 50 °C

Reaction time: 24 hours

e.e. of the product after crystallization: > 99 %

Literature: see example 23

Product	Yield % of the theory	Solvent of crystallization	Elementary analysis Found / calc.
	96	Cyclohexane	C 55.67 / 55.68 H 4.80 / 4.67 N 5.95 / 5.90 S 13.40 / 13.51

The aforementioned compounds of general formula I of examples 16 to 30 all form part of the subject matter of the present invention.

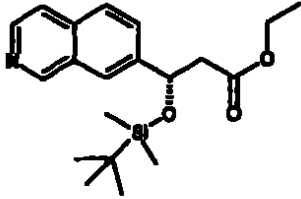
The use of the novel intermediate products according to the invention for the preparation of epothilone intermediates known in literature is shown in the following examples:

General Specification for the Preparation of the TBDMS Ethers
(Intermediate compounds from WO 00/66589, Schering AG)

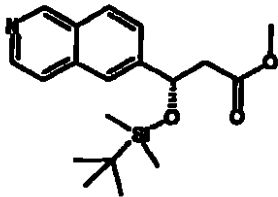
100 mmole of the hydroxy ester of the general formula (I) and 150 mmole of imidazole are dissolved in 150 ml of dimethylformamide and 125 mmole of tert. butyl dimethylsilyl chloride (TBDMS-Cl) are added at 0°C. Stirring is carried out at room temperature for 12 hours. 70 mmole of methanol are added to destroy the excess of TBDMS-Cl and stirring is carried out at room temperature for further 2 hours. 5 ml of water and 50 ml of n-hexane are added and vigorous stirring is carried out for 10 minutes. The hexane phase is separated and rejected. 1000 ml of water is added to the DMF phase and extraction is carried out twice with 150 ml acetic acid ethyl ester each. The combined organic phases are separated and concentrated to dryness in vacuo.

It proved to be advantageous in the case of a consecutive reaction with DIBAH or DIBAH/BuLi to extract with dichloromethane or toluene and to carry out the further reaction directly with the solution.

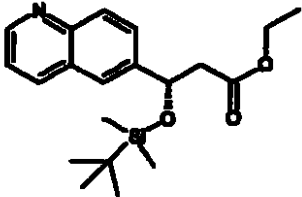
Example 31

Product	Yield % of the theory	Solvent for extraction	Elementary analysis Found / calc.
	99	Acetic acid ethyl ester	C 66.93 / 66.81 H 8.30 / 8.13 N 3.76 / 3.90 Si 7.67 / 7.81

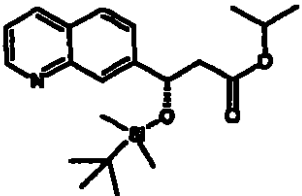
Example 32

Product	Yield % of the theory	Solvent for extraction	Elementary analysis Found / calc.
	98	Dichloromethane	C 65.93 / 66.05 H 7.97 / 7.88 N 3.92 / 4.05 Si 8.01 / 8.13

Example 33

Product	Yield % of the theory	Solvent for extraction	Elementary analysis Found / calc.
	99	Toluene	C 66.93 / 66.81 H 8.27 / 8.13 N 3.76 / 3.90 Si 7.67 / 7.81

Example 34

Product	Yield % of the theory	Solvent for extraction	Elementary analysis Found / calc.
	98	Acetic acid ethyl ester	C 67.69 / 67.52 H 8.51 / 8.36 N 3.67 / 3.75 Si 7.34 / 7.52

Example 35

Product	Yield % of the theory	Solvent for extraction	Elementary analysis Found / calc.
	99	Acetic acid ethyl ester	C 87.65 / 67.52 H 8.45 / 8.36 N 3.68 / 3.75 Si 7.43 / 7.52

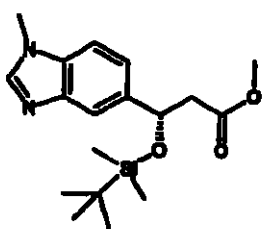
Example 36

Product	Yield % of the theory	Solvent for extraction	Elementary analysis Found / calc.
	100	Dichloromethane	C 68.91 / 68.78 H 8.87 / 8.78 N 3.35 / 3.49 Si 6.87 / 6.99

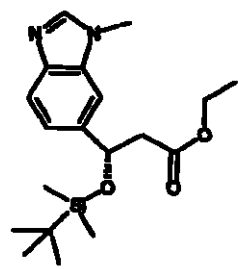
Example 37

Product	Yield % of the theory	Solvent for extraction	Elementary analysis Found / calc.
 <chem>CC1=CC=C(C=C2C(=C1)C(OC(=O)CC)C(C2)OSi(C)(C)C(C)(C)C)C</chem>	99	Acetic acid ethyl ester	C 67.65 / 67.52 H 8.43 / 8.38 N 3.68 / 3.75 Si 7.48 / 7.52

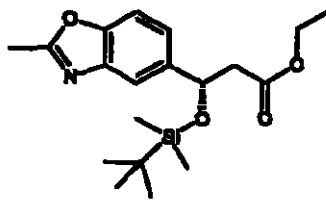
Example 38

Product	Yield % of the theory	Solvent for extraction	Elementary analysis Found / calc.
	98	Acetic acid ethyl ester	C 62.12 / 62.03 H 8.30 / 8.10 N 7.92 / 8.04 Si 7.94 / 8.06

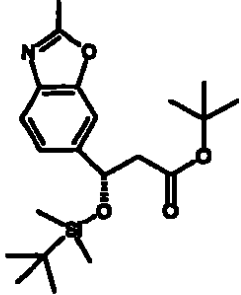
Example 39

Product	Yield % of the theory	Solvent for extraction	Elementary analysis Found / calc.
	99	Toluene	C 63.09 / 62.95 H 8.43 / 8.34 N 7.65 / 7.73 Si 7.65 / 7.75

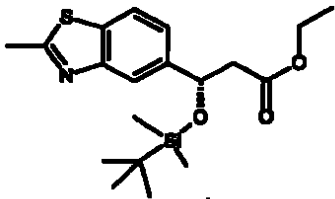
Example 40

Product	Yield % of the theory	Solvent for extraction	Elementary analysis Found / calc.
	99	Toluene	C 62.87 / 62.78 H 8.16 / 8.04 N 3.76 / 3.85 Si 7.65 / 7.73

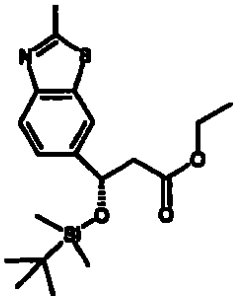
Example 41

Product	Yield % of the theory	Solvent for extraction	Elementary analysis Found / calc.
	100	Dichloromethane	C 64.61 / 64.41 H 8.62 / 8.49 N 3.45 / 3.58 Si 7.03 / 7.17

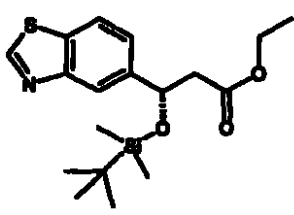
Example 42

Product	Yield % of the theory	Solvent for extraction	Elementary analysis Found / calc.
	99	Acetic acid ethyl ester	C 60.23 / 60.12 H 7.82 / 7.70 N 3.57 / 3.69 S 8.34 / 8.45 Si 7.30 / 7.40

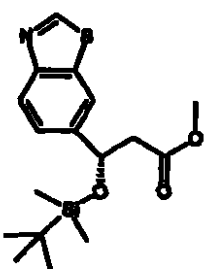
Example 43

Product	Yield % of the theory	Solvent for extraction	Elementary analysis Found / calc.
	99	Acetic acid ethyl ester	C 60.26 / 60.12 H 7.85 / 7.70 N 3.59 / 3.69 S 8.33 / 8.45 Si 7.31 / 7.40

Example 44

Product	Yield % of the theory	Solvent for extraction	Elementary analysis Found / calc.
	98	Dichloromethane	C 59.23 / 59.14 H 7.51 / 7.44 N 3.72 / 3.83 S 8.66 / 8.77 Si 7.60 / 7.68

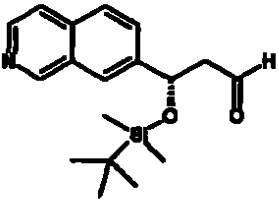
Example 45

Product	Yield % of the theory	Solvent for extraction	Elementary analysis Found / calc.
	98	Dichloromethane	C 59.15 / 59.08 H 7.25 / 7.17 N 3.87 / 3.98 S 9.01 / 9.12 Si 7.88 / 7.99

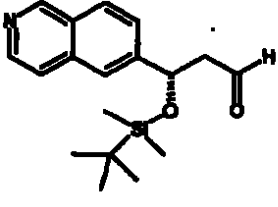
**General Production Specification for the Reduction of the Silyl Esters
(Intermediate stages from US 6,387,927 and PCT/EP99/10129, NOVARTIS)**

20 ml of a 1 M solution of DIBAH in dichloromethane are added dropwise at -78°C (under nitrogen) for 30 minutes to a solution of silyl ester, 10 mmole, dissolved in 100 ml of dichloromethane, which was produced in examples 31 to 46 (with the exception of the tert. butyl esters). Stirring is carried out for 3 hours at -78°C . Further 5 ml of DIBAH solution are added and stirring is continued for further 2 hours. 6 ml of methanol are added dropwise and the mixture is allowed to reach room temperature. 50 ml of dichloromethane and 50 ml of water are added and the suspension is filtered over Celite. The organic phase is separated, washed with water and concentrated to dryness in vacuo.

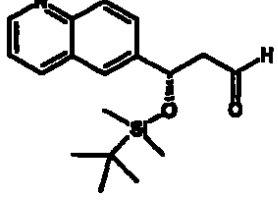
Example 46

Product	Yield % of the theory	Elementary analysis Found / calc.
	97	C 68.65 / 68.53 H 8.12 / 7.99 N 4.31 / 4.44 Si 8.75 / 8.90

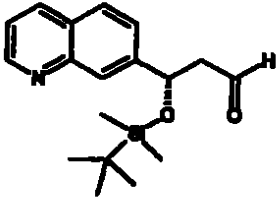
Example 47

Product	Yield % of the theory	Elementary analysis Found / calc.
	98	C 68.62 / 68.53 H 8.09 / 7.99 N 4.32 / 4.44 Si 8.80 / 8.90

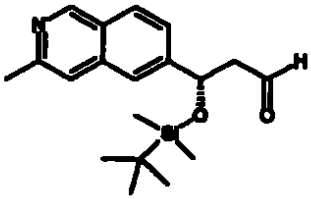
Example 48

Product	Yield % of the theory	Elementary analysis Found / calc.
	96	C 68.60 / 68.53 H 8.11 / 7.99 N 4.31 / 4.44 Si 8.82 / 8.90

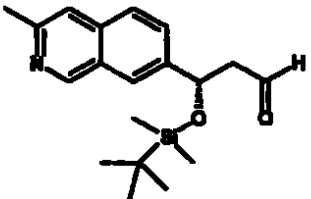
Example 49

Product	Yield % of the theory	Elementary analysis Found / calc.
	98	C 68.62 / 68.53 H 8.14 / 7.99 N 4.36 / 4.44 Si 8.81 / 8.90

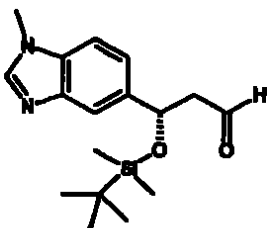
Example 50

Product	Yield % of the theory	Elementary analysis Found / calc.
	97	C 69.32 / 69.26 H 8.41 / 8.26 N 4.12 / 4.25 Si 8.44 / 8.52

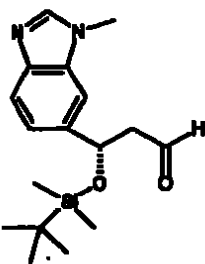
Example 51

Product	Yield % of the theory	Elementary analysis Found / calc.
	96	C 69.35 / 69.26 H 8.40 / 8.26 N 4.17 / 4.25 Si 8.40 / 8.52

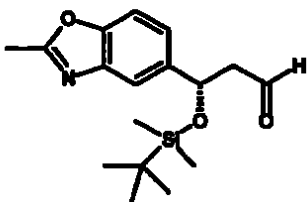
Example 52

Product	Yield % of the theory	Elementary analysis Found / calc.
	98	C 64.15 / 64.11 H 8.34 / 8.23 N 8.67 / 8.80 Si 8.69 / 8.82

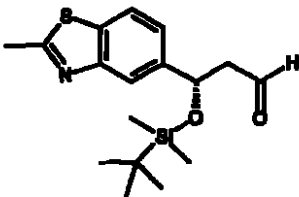
Example 53

Product	Yield % of the theory	Elementary analysis Found / calc.
	97	C 64.19 / 64.11 H 8.37 / 8.23 N 8.64 / 8.80 Si 8.66 / 8.82

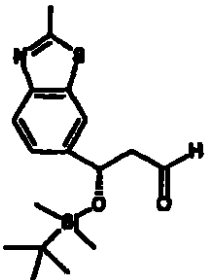
Example 54

Product	Yield % of the theory	Elementary analysis Found / calc.
	96	C 63.99 / 63.91 H 8.01 / 7.89 N 4.34 / 4.38 Si 8.68 / 8.79

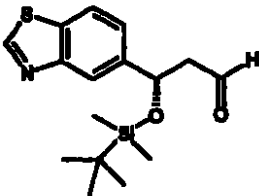
Example 55

Product	Yield % of the theory	Elementary analysis Found / calc.
	98	C 60.93 / 60.85 H 7.66 / 7.51 N 4.08 / 4.17 S 9.44 / 9.56 Si 8.25 / 8.37

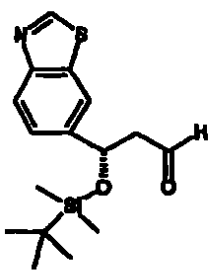
Example 56

Product	Yield % of the theory	Elementary analysis Found / calc.
	97	C 60.96 / 60.85 H 7.68 / 7.51 N 4.09 / 4.17 S 9.47 / 9.56 Si 8.27 / 8.37

Example 57

Product	Yield % of the theory	Elementary analysis Found / calc.
	96	C 59.85 / 59.77 H 7.34 / 7.21 N 4.27 / 4.36 S 9.88 / 9.97 Si 8.66 / 8.74

Example 58

Product	Yield % of the theory	Elementary analysis Found / calc.
	97	C 59.88 / 59.77 H 7.32 / 7.21 N 4.28 / 4.36 S 9.86 / 9.97 Si 8.69 / 8.74

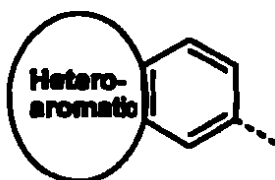
What is claimed is:

1. A compound of general formula I,



wherein:

A is a bicyclic heteroaromatic residue of formula



wherein "heteroaromatic" stands for a 5- or 6-membered heteroaromatic ring having up to 2 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen or sulphur, which is optionally substituted with one or two substituents selected from alkyl, optionally protected hydroxyalkyl, halo-alkyl, halogen or CN, and R is a straight-chain or branched, optionally saturated alkyl chain, which optionally contains 1-3 oxygen atoms; phenyl; cyclohexyl; or benzyl residue.

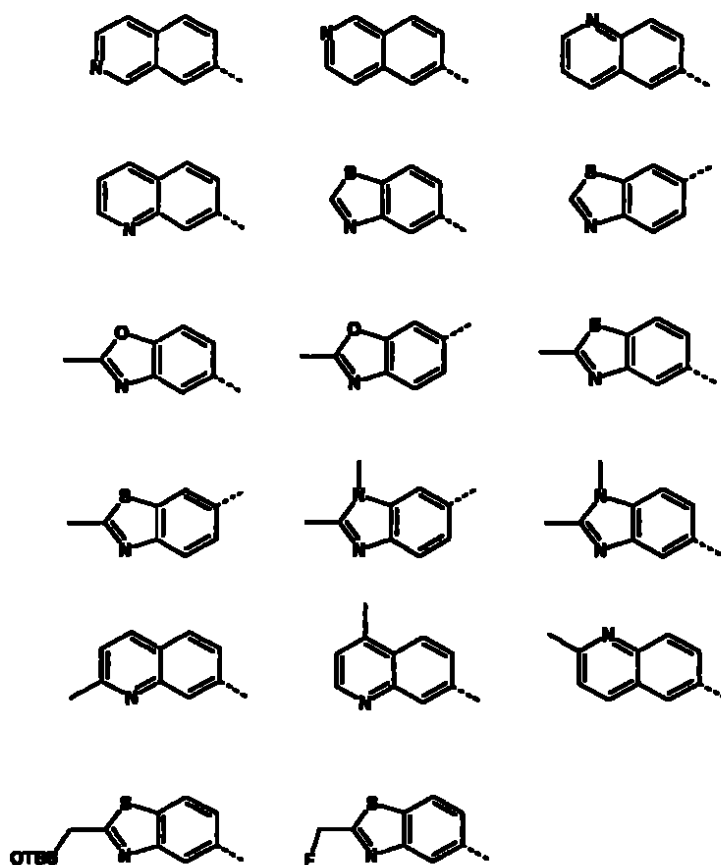
2. A compound of general formula Ia,



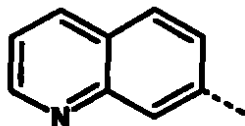
wherein A and R have the same meaning as in claim 1.

3. A compound as claimed in anyone of claims 1 or 2, wherein R is methyl or ethyl.

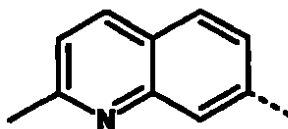
4. A compound as claimed in anyone of claims 1 to 3, wherein A is one of the following residues:



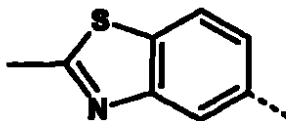
5. A compound as claimed in anyone of claims 1 to 4, wherein A is the following residue:



6. A compound as claimed in anyone of claims 1 to 4, wherein A is the following residue:



7. A compound as claimed in anyone of claims 1 to 4, wherein A is the following residue:



8. A process for the production of a compound as claimed in anyone of claims 1 to 7 from a β -ketoester of general formula IV



wherein A and R have the same meaning as in claim 1, by means of a chemical or microbiological or enzymatic reaction.

9. A process as claimed in claim 8, wherein the chemical reduction is carried out by means of an asymmetric reduction with a chiral metal catalyst.

10. A process as claimed in claim 8, wherein the microbiological reaction is carried out by means of an asymmetric reduction with a microorganism of the species *baker's yeast*, *Brettanomyces bruxellensis*, *Candida albicans*, *Candida boldinii*, *Candida gropengiesseri*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida pini*, *Candida rugosa*, *Candida solani*, *Candida tropicalis*, *Candida utilis*, *Candida valida*, *Clostridium beijerinckii*, *Clostridium pasteurianum*, *Cryptococcus laurentii*, *Cryptococcus macerans*, *Debaryomyces hansenii*, *Debaryomyces kloederi*, *Debaryomyces nicotianae*, *Debaryomyces vini*, *Endomycopsis fibuliger*, *Hanseniaspora guilliermondii*, *Hanseniaspora osmophila*, *Hanseniaspora uvarum*, *Hansenula capsulata*, *Hansenula holstii*, *Hansenula polymorpha*, *Hansenula saturnus*, *Hansenula silvicola*, *Issatchenkia orientalis*, *Kloeckera apiculata*, *Kloeckera corticis*, *Kloeckera javanica*, *Kloeckera sp.*, *Kluyveromyces lactis*, *Kluyveromyces marxianus*, *Kluyveromyces sphaerica*, *Lactobacillus kefir*, *Nadsonia fulvescens*, *Octosporomyces octosporus*, *Pichia anomala*, *Pichia cactophila*, *Pichia farinosa*, *Pichia fermentans*, *Pichia holstii*, *Pichia jadinii*, *Pichia membranaefaciens*, *Pichia pilgeri*, *Pichia silvicola*, *Pichia subpelliculosa*, *Pichia wickerhamii*, *Rhodotorula*

flava, *Rhodotorula glutinis*, *Rhodotorula minuta* var. *minuta*, *Saccharomyces acidificans*, *Saccharomyces ballii*, *Saccharomyces bayanus*, *Saccharomyces carlsb. strain Herliberg*, *Saccharomyces carlsbergensis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces chevalieri*, *Saccharomyces exiguus*, *Saccharomycopsis fibuligera*, *Saccharomyces paradoxus*, *Saccharomyces pastorianus*, *Saccharomyces pastorianus* formerly *Saccharomycopsis capsularis*, *Saccharomyces* sp., *Schizosaccharomyces pombe*, *Schizosaccharomyces octosporus*, *Sporobolomyces coralliformis*, *Sporobolomyces salmonicolor*, *Torulopsis pinus*, *Trigonopsis variabilis*, *Tremella fuciformis*, *Waltomyces illofer*, *Zygosaccharomyces fermentati* or *Zygosaccharomyces rouxii*.

11. A process as claimed in claim 10, wherein the microorganism used is *Pichia* *Wickerhamii* (IFO 1278).

12. Use of a compound as claimed in claims 1 to 7 as starting or intermediate product for the total synthesis of epothilone derivatives.

13. Use of a process as claimed in claims 8 to 11 for the synthesis of starting or intermediate products for the total synthesis of epothilone derivatives.

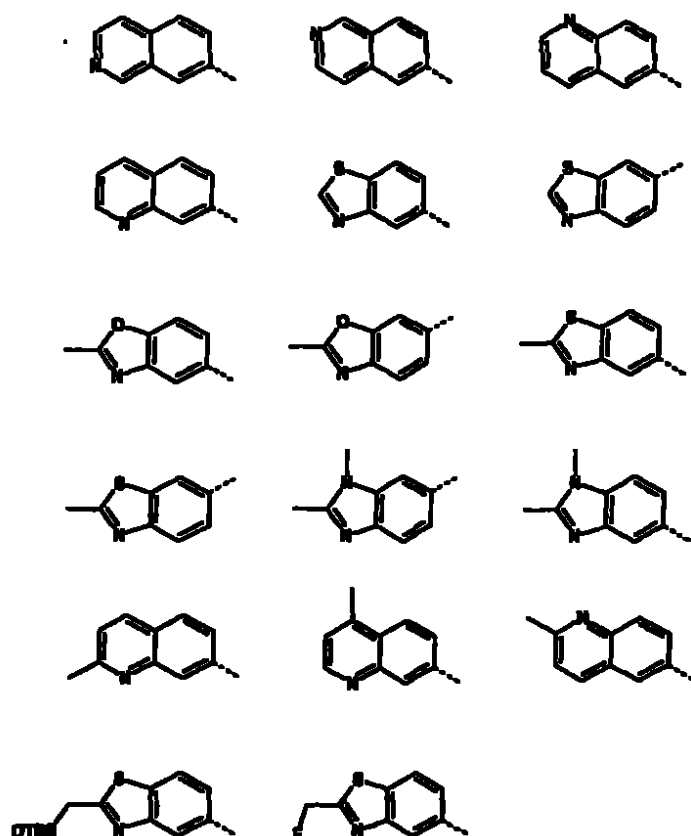
14. A compound of general formula IV,



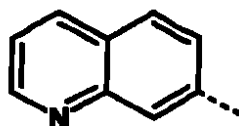
wherein A and R have the same meaning as in claim 1.

15. A compound as claimed in 14, wherein R is methyl or ethyl.

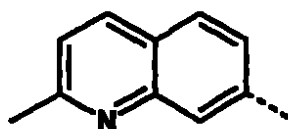
16. A compound as claimed in anyone of claims 14 or 15, wherein A is one of the following residues:



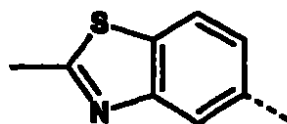
17. A compound as claimed in anyone of claims 14 or 15, wherein A is the following residue:



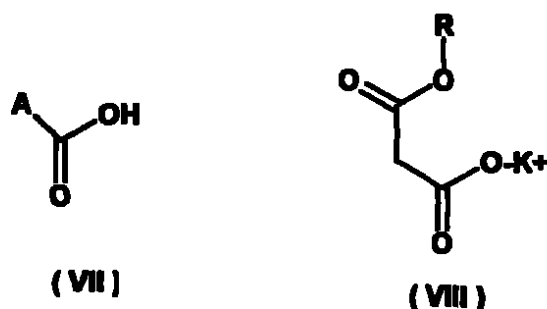
18. A compound as claimed in anyone of claims 14 or 15, wherein A is the following residue:



19. A compound as claimed in anyone of claims 14 or 15, wherein A is the following residue:



20. A process for the production of a β -Ketoester of general formula IV as claimed in anyone of claims 14-19, from compounds of general formulae VII and VIII,



wherein the acid of general formula VII is first activated with N,N-carbodiimidazole, followed by an *in situ* reaction with a silyl ester prepared by deprotonation with a strong base of a compound of general formula VIII and reaction with trimethyl silyl chloride, followed by aqueous processing.

21. A process as claimed in claim 20, wherein R is methyl or ethyl.

22. A process as claimed in anyone of claims 20 or 21, wherein potassium *tert*-butylate is used as the strong base.

23. A process as claimed in anyone of claims 20 to 22, wherein lithium chloride or lithium bromide is added for better stirrability.

24. Use of a compound as claimed in claims 14 to 19 as starting or intermediate products for the total synthesis of epothilone derivatives.

25. Use of a process as claimed in claims 20 to 23 for the synthesis of starting or intermediate products for the total synthesis of epothilone derivatives.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/014753

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12P41/00 C07D215/14 C07D217/16 C07D235/06 C07D263/56
C07D277/64 C07D277/62

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 C12P 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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RATOVELOMANANA-VIDAL ET AL: "Enantioselective Hydrogenation of -Keto Esters using Chiral Diphosphine-Ruthenium Complexes: Optimization for Academic and Industrial Purposes and Synthetic Applications" ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, vol. 345, no. 1/2, 21 January 2003 (2003-01-21), pages 261-274, XP002326558 the whole document	1-25
X	WO 98/54350 A (BIOCATALYTICS) 3 December 1998 (1998-12-03) the whole document	1-25
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 April 2005

Date of mailing of the international search report

19/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5016 Patentenhof 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-3040, Tx 31 651 eps nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/014753

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/12884 A (FMC) 10 April 1997 (1997-04-10) page 11, formula I page 32, intermediate of step E page 85, intermediates of claim 33	14,15
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1965, D'ALO, F. ET AL: "N-Alkylalkanolamines of the benzo'b!thiophene series" XP002326559 retrieved from STN Database accession no. 1965:82375 RN: 1138-07-4 Benzo'b!thiophene-5-propionic acid, .beta.-oxo- abstract & BOLLETTINO CHIMICO FARMACEUTICO , 103(10), 709-26 CODEN: BCFAAI; ISSN: 0006-6648, 1964,	14,15
Y	DE 100 41 470 A1 (SCHERING) 28 February 2002 (2002-02-28) page 51; example 21e page 60; example 29	1-25
Y	US 2003/144533 A1 (SUMIKA) 31 July 2003 (2003-07-31) examples 2,4,5,7 claim 20	1-25
Y	WO 00/58254 A (THE UNIVERSITY OF KANSAS) 5 October 2000 (2000-10-05) the whole document	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/014753

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9854350	A	03-12-1998	US 5834261 A	10-11-1998
			US 5942644 A	24-08-1999
			EP 0991772 A1	12-04-2000
			WO 9854350 A1	03-12-1998
WO 9712884	A	10-04-1997	AU 7257096 A	28-04-1997
			WO 9712884 A1	10-04-1997
DE 10041470	A1	28-02-2002	NONE	
US 2003144533	A1	31-07-2003	WO 03029195 A1	10-04-2003
WO 0058254	A	05-10-2000	US 6211412 B1	03-04-2001
			AU 3771100 A	16-10-2000
			WO 0058254 A1	05-10-2000
			US 2002156289 A1	24-10-2002
			US 2002165415 A1	07-11-2002

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 (43) **Fecha de publicación internacional : 14 de julio de 2005 (14.07.2005)**
 (10) **Número de publicación internacional: WO 2005/064006 A1**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes: C12P 41/00, C07D 215/14, 217/16, 235/06, 263/56, 277/64, 277/62**
 (21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2004/014753**
 (22) **Fecha de presentación internacional: 21 de diciembre de 2004 (21.12.2004)**
 (25) **Idioma de la presentación: inglés**
 (26) **Idioma de la publicación: inglés**
 (30) **Antecedentes de prioridad:**
 103 61 794.9 del 31 de diciembre 2003 (31.12.2003) DE
 (71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US):**
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).
 (72) **Inventor; y**
 (75) **Inventor/Solicitante (solamente para US): KLAR, Ulrich [DE/DE]; Issegrimsteig 8a, 13503 Berlin (DE). PLATZEK, Johannes [DE/DE]; Grottkauer Strasse 55, 12621 Berlin (DE). ZORN, Ludwig [DE/DE]; Oslanderweg 45a, 13509 Berlin (DE).**
 (61) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, 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.
 (64) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible):** Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional
- antes del vencimiento de la fecha límite para modificar las reivindicaciones y será republicado en caso de recibir modificaciones

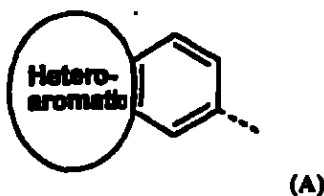
Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes and Abbreviations“) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) **Título: β -HIDROXI ÉSTERES HETEROAROMÁTICOS ÓPTICAMENTE ACTIVOS, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN A PARTIR DE β -CETO ÉSTERES Y PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE DICHOS β -CETO ÉSTERES**

(57) **Resumen**

La presente invención se refiere a ésteres β -hidroxil heteroaromáticos ópticamente activos de fórmula (I) de utilidad en la síntesis de

derivados de epotilona, beta-ceto ésteres de fórmula (IV) utilizados para producir estos intermediarios por hidrogenación asimétrica con un catalizador metálico quiral o una reducción microbiológica o enzimática, así como los procesos para su producción (I), en donde: A es un residuo heteroaromático bicíclico de fórmula (A), en donde el término "heteroaromático" se refiere a un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo, hidroxialquilo opcionalmente protegido, halo-alquilo, halógeno o CN, y R es una cadena de alquilo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente saturada, que contiene opcionalmente 1-3 átomos de oxígeno; un residuo fenilo; ciclohexilo; o bencilo (IV).

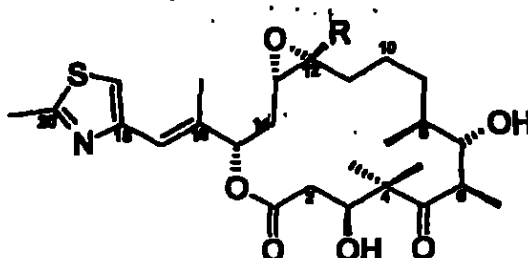


HETEROAROMATIC = HETEROAROMÁTICO

**β-HIDROXI ÉSTERES HETEROAROMÁTICOS ÓPTICAMENTE ACTIVOS,
PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN A PARTIR DE β-CETO ÉSTERES Y
PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DE DICHOS β-CETO ÉSTERES**

La invención se relaciona con el objeto caracterizado en las reivindicaciones, es decir, con nuevos β -hidroxi ésteres heteroaromáticos ópticamente activos y con los procesos para su preparación, así como con su uso como productos intermediarios en la síntesis total de epotilonas y derivados de epotilona. El proceso para la producción de los productos intermediarios permite obtener productos de gran pureza química, pureza óptica, con muy buenos rendimientos y además permite la producción a escala industrial.

Höfle et al. describen el efecto citotóxico de las sustancias naturales, epotilona A (R = hidrógeno) y epotilona B (R = metilo)



Epotilona A (R = H), Epotilona B (R = CH₃)

por ejemplo en *Angew. Chem.* 1996, 108, 1671-1673. Las epotilonas son sustancias representativas de una clase de agentes antitumorales promisorios que fueron evaluados y

posteriormente hallados eficaces contra numerosas líneas cancerosas. Se puede consultar una descripción general de la síntesis de los mismos escrita por J. Mulzer en *Monatsh. Chem.* 2000, 139, 205-238. Estos agentes tienen el mismo modo de acción biológico que el paclitaxel y otros taxanos (véase, para paclitaxel, D.G.I. Kingston, *Chem Commun.* 2001, 867-880); sin embargo, se ha demostrado que las epotilonas también son activas contra numerosas líneas celulares resistentes (véase S. J. Stachel et al., *Curr Pharmaceut. Design* 2001, 7, 1277-1290; K.-H. Altmann, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2001, 5, 424-431).

Debido a su selectividad *in vitro* para las líneas celulares de mama e intestinales y su actividad contra las líneas tumorales multi-resistentes formadoras de la glicoproteína P, que es distintivamente mayor que la del Taxol, así como sus propiedades físicas mejoradas con respecto al Taxol, por ejemplo una solubilidad en agua que es mayor en un factor de 30, esta nueva clase de compuestos es de especial interés para el desarrollo de drogas para el tratamiento de tumores malignos.

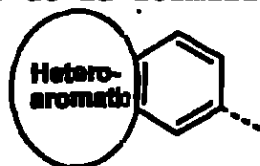
Además de las epotilonas naturales, en la literatura se describe una gran cantidad de derivados modificados sintéticamente de la epotilona, incluyendo, entre otros, los derivados que contienen un grupo aromático y/o

heteroaromático en la posición 1 en lugar de las cadenas laterales de metilo tiazol metilo vinilo.

Los derivados de epotilona con heterociclos aromáticos que forman un anillo en la posición 1 también son conocidos en la literatura de patentes (Schering AG, WO 00166589 y Novartis US 6.387.927). Dado que estos compuestos son agentes antitumorales muy potentes, el desarrollo de una síntesis económica y eficaz para producirlos era de gran interés. Los intermediarios de las fórmulas II y III, que representan algunos de los compuestos clave para la síntesis de esta clase estructural, ya están descritos en la literatura de patentes. La finalidad de la presente invención es la de proveer un proceso novedoso para la producción de nuevos compuestos intermediarios de la fórmula general I para su uso en la síntesis de estos derivados de epotilona:



en donde A se refiere a un residuo heteroaromático bicíclico de la fórmula:

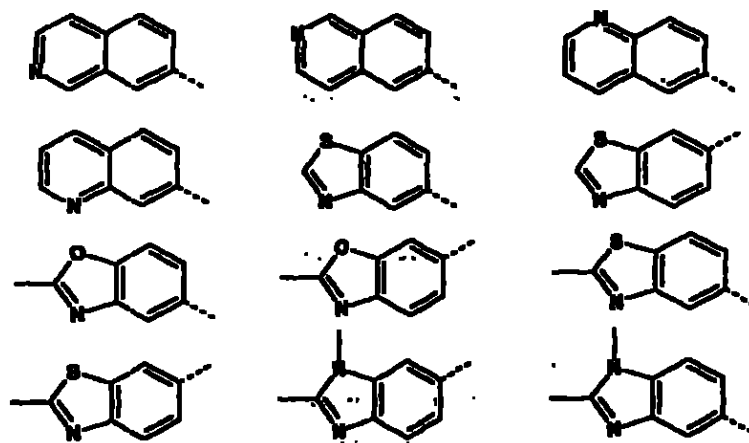


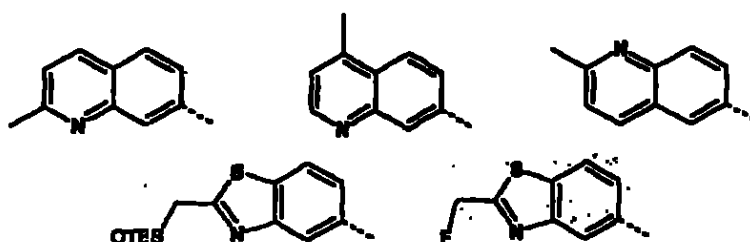
HETEROAROMATIC = HETEROAROMÁTICO

en donde "heteroaromático" se refiere a un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo, tal como por ejemplo, metilo o etilo; hidroxialquilo opcionalmente protegido tal como por ejemplo, TBDMS-OCH₂-; halo-alquilo tal como, por ejemplo, F-CH₂-; halógeno tal como Cl, F o Br; o CN; y,

en donde R se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada, opcionalmente saturada, que contiene opcionalmente 1-3 átomos de oxígeno, tal como por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, ter-butilo, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂OCH₃ o -CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₃; o se refiere a un radical fenilo, ciclohexilo o bencilo.

Un "residuo heteroaromático bicíclico" puede significar, por ejemplo, uno de los siguientes grupos:





Los compuestos de la fórmula general I son valiosos compuestos intermediarios para la preparación de los compuestos intermediarios de las fórmulas generales II y III:



en donde Sg se refiere a un grupo protector de alcohol, tal como por ejemplo TBDMS, THP, MEM, Mom, TROC, -CH₂-C₆H₄-OCH₃ o bencilo, siendo preferido TBDMS. Por ello, los compuestos de la fórmula general I también son valiosos en la síntesis total de derivados de epotilona.

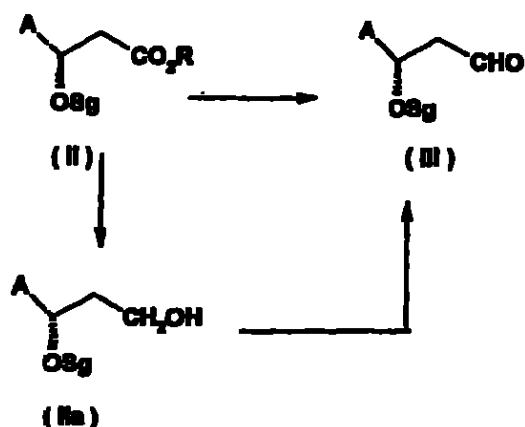
Los compuestos de la fórmula general II se preparan de acuerdo con procesos que permiten proteger a los alcoholes secundarios y que son conocidos por los especialistas (Véase, por ejemplo, T.W. Greene, "Protecting groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, Inc., edición 1999; P.J. Kociensky, "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1994).

Esquema 1



Los compuestos de la fórmula general III se pueden preparar ya sea directamente a partir del éster de la fórmula II por medio de una reducción con DIBAH (Véase *Tetrahedron Lett.* 1977, 3195-3198; *Liebigs Ann. Chemie* 1992, 145-158; *JACS*, 107, 1985, 3640-3645; *Tetrahedron Lett.* 31, 10, 1990, 1443-1446; *Tetrahedron Lett.* 31, 16, 1990, 2235-2238; *Chem. Communications*, 1999, 2049-2050; *Bull. Chem. Soc. Jp.* 66, 2, 1993, 523) o en 2 etapas, realizando primero una reducción al alcohol y, seguidamente, una oxidación en el aldehído (véase, para la reducción: *Tetrahedron Lett.* 58, 1, 2002, 61; *JACS*, 123, 34, 2001, 8420; *Chem. Europ. J.*, 7, 24, 2001, 5286; *Tetrahedron Asym.* 12, 20, 2001, 2835; *Org. Lett.* 3, 20, 2001, 3149; *JACS*, 123, 13, 2001, 2946; *Chem. Europ. J.* 6, 18, 2000, 3313; y, para la oxidación: *JACS*, 123, 38, 2001, 9313; *Org. Lett.* 4, 11, 2002, 1879; *JACS*, 123, 44, 2001, 10942; *JOC*, 66, 24, 2001, 8037; *JOC*, 66, 25, 2001, 8370; *Tetrahedron Asym.* 12, 20, 2001, 2835; *Angewandte Chemie*, 131, 2001, 3324; *Org. Lett.* 3, 22, 2001, 3549; *Chem. Commun.* 15, 2001, 1392).

Esquema 2



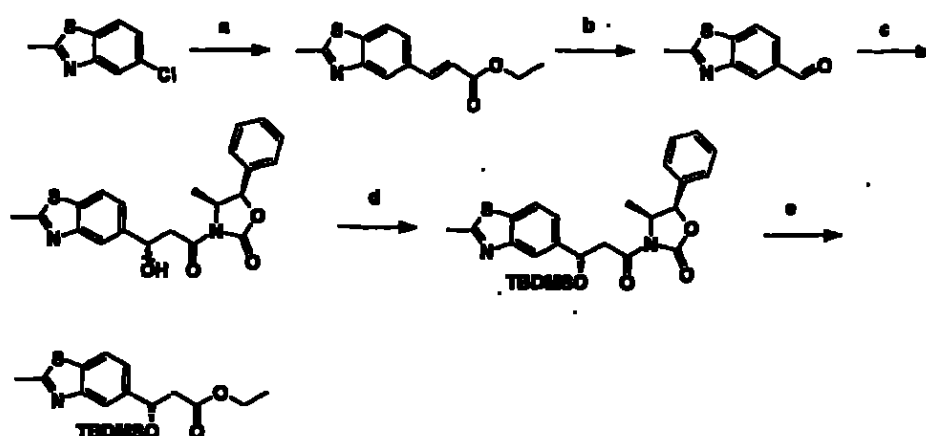
Los métodos que existen actualmente en la literatura para la preparación de los compuestos de las fórmulas generales II y III comprenden largas secuencias de síntesis y rendimientos totales pobres. En algunos casos, estos procesos también comprenden el uso de procesos técnicamente complejos y costosos, tales como reacciones a temperaturas criogénicas, con irradiación y con materiales iniciales y reactivos muy costosos.

En la literatura se pueden consultar, por ejemplo, las siguientes síntesis para la síntesis de los compuestos de la fórmula II:

1. Schering AG (WO 00/66589)

Número de pasos: 5

Número de pasos de cromatografía: 4



a) 1. NaI, NiBr₂, DMF, 150 °C; 2. acrilato de etilo, NEt₃, Tris(dibenzilidenacetona)-dipaladio, Tris(o-tolil)fosfina, 150°C.

b) OsO₄, NaIO₄, THF/H₂O, temperatura ambiente

c) 3-acetil-(4R,5S)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona, LiHMDS, THF c 3-bromoacetil-(4R,5S)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona, CrCl₂, THF, 40°C

d) TBDMS-OTf, NEt₃, 0°C

e) Ti(OEt)₄, EtOH, reflujo

Esta síntesis de 5 etapas comienza a partir del compuesto muy costoso clorobenzotriazol y requiere desde el comienzo el uso de metales pesados, tales como níquel, paladio. Se vuelve aún más difícil llevar esta reacción a escala debido a la alta temperatura de reacción. En la segunda etapa, tiene lugar la ruptura del enlace doble con tetraóxido de osmio. Debido a la gran toxicidad de este reactivo, no es factible su transferencia a una planta a

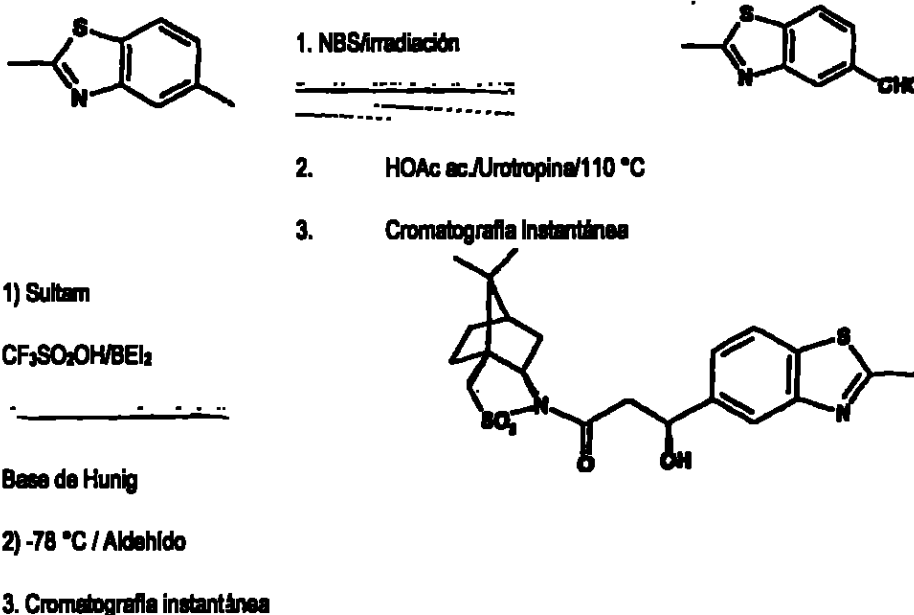
escala piloto. La actividad óptica se logra por medio de la reacción de aldol de Evans, en el cual se emplea un exceso del agente auxiliar de Evans (se debe producir en una secuencia de dos etapas). La transferencia de este proceso a escala industrial es difícil, dado que se utilizan materiales iniciales costosos y en parte muy tóxicos. Además, se realizan numerosas purificaciones cromatográficas.

2. NOVARTIS (US 6.387.927 y PCT/EP99/10129)

a)

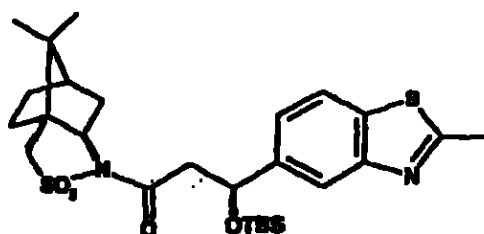
Número de pasos de cromatografía: 4

Rendimiento total: no se puede determinar, dado que no se indican los rendimientos individuales.



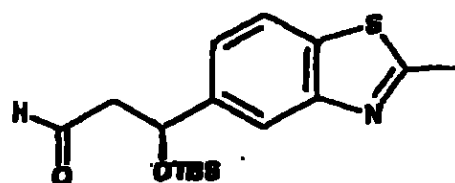
1. TBSCl/DMF/imidazol

2. Cromatografía instantánea



1. DIBALH/Cloruro de metileno -78 °C

2. Cromatografía instantánea



El primer paso de síntesis tiene lugar con irradiación (que, en general, es inadecuado para una implementación a escala industrial) en el solvente tetracloruro de carbono, un solvente que ya no es aceptado desde una perspectiva de protección ambiental. A continuación, el producto bromado no aislado es hidrolizado en el aldehído con una mezcla de ácido acético acuoso y urotropina (110°C/80 min.). La purificación se efectúa por medio de una cromatografía instantánea sobre gel de sílice. El compuesto muy costoso sultam de Oppolzer (*Tetrahedron Lett.* 33, 2439, 1992) se usa en cantidades estequiométricas para la reacción asimétrica de aldol en la siguiente reacción y se hace reaccionar en un proceso que tiene lugar de una manera relativamente compleja (a través del enolato de boro). Nuevamente se realiza una purificación usando cromatografía instantánea. Después se lleva a cabo una reacción en éter de sililo bajo condiciones estándar usando TBDMS-Cl y luego

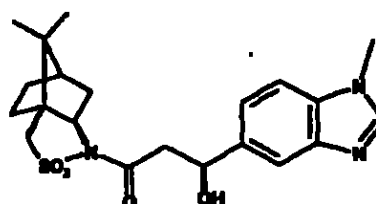
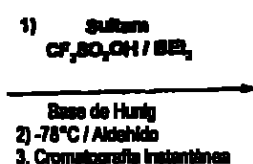
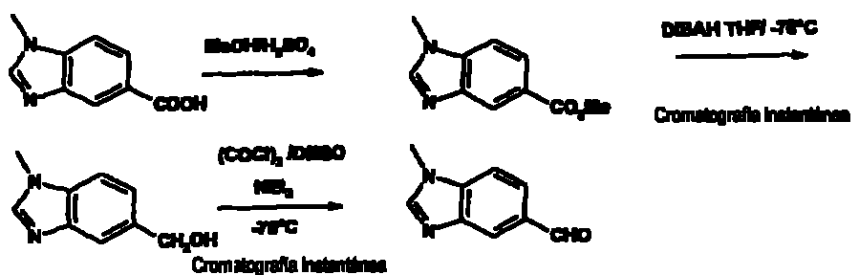
tiene lugar otra purificación con cromatografía. La separación del residuo sultam se logra con DIBAH en diclorometano a -78°C . La purificación del producto tiene lugar por medio de cromatografía sobre gel de sílice. Este proceso comprende varios pasos de cromatografía lo que da como resultado costos adicionales y dificulta su transferencia a una escala industrial. El uso del agente auxiliar sultam tan costoso también constituye un obstáculo dado que puede ser difícil obtener grandes cantidades (> 50 kg) de este reactivo.

b)

Número de etapas: 6

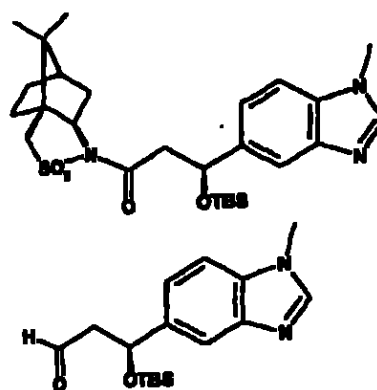
Número de cromatografías: 5

Rendimiento total: No se puede determinar, dado que no se indican los rendimientos individuales.



1. TBSCl/DMF/imidazol
 2. Cromatografía instantánea

1. DIBALH/Cloruro de metileno
 -78°C
 2. Cromatografía instantánea



El intermediario clave se sintetizó comenzando a partir de metil benzimidazol ácido en una secuencia relativamente extensa. También se vuelve difícil llevar a escala debido al hecho que además se emplean dos reacciones a temperatura baja (reducción con DIBALH y oxidación de Swern).

Dada la complejidad de estas etapas y las dificultades para llevar a una escala superior, persistía la necesidad de alternativas más breves y menos costosas que ofrecieran la posibilidad de producir dichos intermediarios a una escala de 100 kg.

Estos problemas se evitan mediante el uso de los procesos descritos en la presente invención, que permiten obtener compuestos de la fórmula general I con un alto rendimiento total y una gran pureza óptica (>98% e.e.) a partir de un material inicial conocido en la literatura con una secuencia muy breve (2 pasos). La conversión de los compuestos de fórmula general I en los compuestos de las

fórmulas generales II y III se logra fácilmente como se describiera previamente en los Esquemas 1 y 2, es decir, usando 1 ó 2 pasos adicionales.

La preparación de los compuestos de fórmula general 1 se lleva a cabo por medio de una reducción química, microbiológica o enzimática de un β -ceto éster de la fórmula general IV:



en donde A y R, tienen el mismo significado que se indicó precedentemente para la fórmula general I.

La reducción tiene lugar de acuerdo con el proceso de reducción del β -ceto éster conocido por el especialista en la técnica. Los procesos que se describen en la parte experimental solamente se ofrecen a modo de ejemplo.

a) Reducción química

Ejemplos de reducciones químicas en la literatura

1. Hidrogenaciones asimétricas e hidrogenaciones de transferencia

M. Beller, C. Bolm "Transition Metals for Organic Synthesis", vol. 2, página 25 y sig., Wiley-VCH, 1998;

R. Noyori, *Angew. Chemie* 2001, 113, 40-75 (y la literatura citada en este artículo);

R. Noyori, *Acc. Res.* 1997, 30, 97-102; y

K. Murata, JOC 1999, 64, 2186-2187.

También se indica el catalizador usado en cada caso:

$\text{Ru(R-Xil-P-Phos)}(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2$

Wu, -Jing; Chen, Hua; Kwok, Wai Him; Lam, Kim Hung; Zhou, Zhong Yuan; Yeung, Chi Hung; Chan, Albert S. C.; *Tetrahedron Lett.*, 43, 8, 2002, 1539-1544.

$[\text{Ru(cod)}(\text{C}_4\text{H}_7)_2]/\text{ligando ferrocenilo HBr}$

Ireland, Tania; Grossheimann, Gabriele; Wieser-Jeunesse, Catherine; Knochel, Paul; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 38, 21, 1999, 3212-3215; *Angew. Chem.*, 111, 1999, 3397-3400.

(R)-MeO-BIPHEP-RuBr₂

Ratovelomanana-Vidal, Virginie; Genet, Jean-Pierre; JORCAI; *J. Organomet. Chem.* 567, 1-2, 1998, 163-172;

Genet, J. P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Cano de Andrade, M. C.; Pfister, X.; Guerreiro, P.; Lenoir, J. Y., *Tetrahedron Lett.*, 36, 27, 1995, 4801-4804.

(R)-Diamo-BINAPRuBr₂

Guerreiro, Patricio; Ratovelomanana-Vidal, Virginie; Genet, Jean-Pierre; Dellis, Philippe, *Tetrahedron Lett.*, 42, 20, 2001, 3423-3426.

(+)-[(4,4'-PPh₂-2,2',5,5'-Me-3,3'-

bitiofen)RuCl(C₆H₆)]Cl HBF₄

Benincori, Tiziana; Cesarotti, Edoardo; Piccolo, Oreste; Sannicolo, Franco; *J. Org. Chem.*, 65, 7, 2000, 2043-2047.

(-)-2,2'-bi(difenilfosfin)-4,4',6,6'-tetrametil-3,3'-bibenzotiofen-RUCl₂

Benincori, Tiziana; Brenna, Elisabetta; Sannicolo, Franco; Trimarco, Licia; Antognazza, Patrizia; Cesarotti, Edoardo; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 6, 1995, 685-686.

(+)-3-[(2-Ph₂P-5-MeO)C₆H₃]-2-(Ph₂P)nafto[2,1-b]tiofeno

Sannicolo, Franco; Benincori, Tiziana; Rizzo Simona; Gladiali, Serafino; Pulacchini, Sonia; Zotti, Gianni; *Synthesis*, 15, 2001, 2327-2336.

(+)-3-[2-(Ph₂P)-Cr₆H₄]-2-(Ph₂P)nafto[2,1-b]tiofeno

Ru(II)

Benincori, Tiziana; Gladiali, Serafino; Rizzo Simona; Sannicolo, Franco; *J. Org. Chem.*, 66, 17, 2001, 5940-5942.

Sulfato de (R,R)-1,3-diciclohexil-1,3-propandiol cíclico [(C₆H₆)RUCl₂]₂

Marinetti, Angela; Jus, Sebastien; Genet, Jean-Pierre; Ricard, Louis; *J. Organomet. Chem.*, 624, 1-2, 2001, 162-166.

RuCl₃+(S)-MeO-BIPHEP

Madec, J.; Pfister, X.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J. -P.; *Tetrahedron*, 57, 13, 2001, 2563-2568.

(-)-(6,6'-O(CH₂)₄O-bifenil-2,2'-diil)bi(difenilfosfina) [Ru(C₆H₆)Cl₂]₂

Zhang, Zhaoguo; Qian, Hu; Longmire, James; Zhang, Xumu; *J. Org. Chem.*, 65, 19, 2000, 6223-6226.

[Ru(cod)(C₄H₇)₂]/ligando de ferrocenilo HBr

Ireland, Tania; Grossheimann, Gabriele; Wieser-Jeunesse, Catherine; Knochel, Paul; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 38, 21, 1999, 3212-3215; *Angew. Chem.*, 111, 1999, 3397 - 3400.

[RuCl₂(p-cimeno)]₂ (1S,2R)-efedrina i-PrOK

Everaere, Kathelyne; Carpentier, Jean-Francois; Mortreux, Andre; Bulliard, Michel; *Tetrahedron: Asymmetry*, 10, 24, 1999, 4663-666.

(-)-[4,4'-PPh₂-2,2',5,5'-Me-3,3'-bitiofeno] RuCl₂

Marinetti, Angela; Genet, Jean-Pierre; Jus, Sebastien; Blanc, Delphine; Ratovelomanana-Vidal, Virginie; *Chem. Europ. J.*, 5, 4, 1999, 1160-1165.

<Ru(p-cimeno)Cl₂>₂, (1S,2R)-(+)-efedrina, i-PrOK

Everaere, Kathelyne; Carpentier, Jean-Francois; Mortreux, Andre; Bulliard, Michel; *Tetrahedron: Asymmetry*, 9, 17, 1998, 2971-2974.

1,2-bi(t-butylmetilfosfin)etano, RuBr₂ hidrogenado

Yamano, Toru; Taya, Naohiro; Kawada, Mitsuru; Huang, Taisheng; Imamoto, Tsuneo; *Tetrahedron Lett.*, 40, 13, 1999, 2577-2580.

<(-)-2,2'-bi(difenilfosfin)-4,4',6,6'-tetrametil-3,3'-ibenzotiofeno>RuCl₂

Benincori, Tiziana; Brenna, Elisabetta; Sanniccolo, Franco; Trimarco, Licia; Antognazza, Patrizia; et al.; *J. Org. Chem.*, 61, 18, 1996, 6244-6251.

RuBr₂<(R)-binap>

Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; et al.; *J. Amer. Chem. Soc.*, 109, 19, 1987, 5856-5858.

Ru(R-Tol-P-Phos)(C₆H₅)Cl₂

Wu, Jing; Chen, Hua; Zhou, Zhong-Yuan; Yeung, Chi Hung; Chan, Albert S. C.; *Syn. Lett.*, 2001, 1050-S1054.

RuCl₂[(-)-N,N'-Me₂-3,3'-bi(Ph₂P)-2,2'-biindol]

Benincori, Tiziana; Piccolo, Oreste; Rizzo, Simona; Sanniccolo, Franco; *J. Org. Chem.*, 65, 24, 2000, 8340-8347.

(R)-Me-Duphos-RuBr₂

Genet, J. P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Cano de Andrade, M. C.; Pfister, X.; Guerreiro, P.; Lenoir, J. Y.; *Tetrahedron Lett.*, 36, 27, 1995, 4801-4804.

[NH₂Me₂][{RuCl[(R)-Segphos]}₂(μ-Cl)₃]

Saito, Takao; Yokozawa, Tohru; Ishizaki, Takero; Moro, Takashi; Sayo, Noboru; Miura, Takashi; Kumobayashi, Hidenori; *Adv. Synth. Catal.*, 343, 3, 2001, 264-268.

La hidrogenación asimétrica se lleva a cabo en solventes tales como metanol, etanol, trifluoroetanol, THF, 2-metil-THF, diclorometano y mezclas de estos solventes. La temperatura de reacción comprende entre 0 y 100°C y los tiempos de reacción comprenden entre 3 y 72 horas. El catalizador se agrega a razón de 0,01 a 5% molar (basado en el sustrato). Se encontró que en algunos casos era de utilidad agregar entre 0,1 y 30% de agua en el caso de solventes miscibles en agua. A menudo resulta ventajoso agregar entre 0,01 y 5 eq. mol (basado en el sustrato) de un ácido inorgánico u orgánico, tal como HCl, H₃PO₄, H₂SO₄, ácido acético, ácido metansulfónico, p-TsOH, ácido fenilsulfónico, ácido alcanforsulfónico. La hidrogenación tiene lugar a temperaturas entre 0°C y 100°C y a presiones de hidrógeno entre 1 y 270 bar.

2. Reducción asimétrica con hidruros complejos

LiBH₄, (R,R')-N,N'-dibenzoilcistina, t-BuOH

Soai, Kenso; Yamanoi, Takashi; Hikima, Hitoshi; Oyamada, Hidekazu; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 3, 1985, 138-139.

Ácido tartárico, NaBH₄

J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1990, 1826.

b) Reducción microbiológica

En general, para una reducción microbiológica se utilizan microorganismos de las siguientes especies:

levadura de panadería, *Brettanomyces bruxellensis*, *Candida albicans*, *Candida boidinii*, *Candida gropengiesseri*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefir*, *Candida pini*, *Candida rugosa*, *Candida solani*, *Candida tropicalis*, *Candida utilis*, *Candida valida*, *Clostridium beijerinckii*, *Clostridium pasteurianum*, *Cryptococcus laurentii*, *Cryptococcus macerans*, *Debaryomyces hansenii*, *Debaryomyces kloeckeri*, *Debaryomyces nicotianae*, *Debaryomyces vini*, *Endomycopsis fibuliger*, *Hanseniaspora guilliermondii*, *Hanseniaspora osmophila*, *Hanseniaspora uvarum*, *Hansenula capsulata*, *Hansenula holstii*, *Hansenula polymorpha*, *Hansenula satumus*, *Hansenula silvicola*, *Issatchenkia orientales*, *Kloeckera apiculata*, *Kloeckera corticis*, *Kloeckera javanica*, *Kloeckera sp.*, *Kluyveromyces lactis*, *Kluyveromyces marxianus*, *Kluveromyces sphaerica*, *Lactobacillus kehr*, *Nadsonia fulvescens*, *Octosporomyces octosporus*, *Pichia anomala*, *Pichia cactophila*, *Pichia farinosa*, *Pichia fermentaras*, *Pichia holstii*, *Pichia jadinf*, *Pichia membranaefaciens*, *Pichia pijperi*, *Pichia silvicola*, *Pichia subpelliculosa*, *Pichia wickerhamii*,

Rhodotorula fleva, *Rhodotorula glutinis*, *Rhodotorula minuta* var. *minuta*, *Saccharomyces acidificans*, *Saccharomyces bailii*, *Saccharomyces bayanus*; *Saccharomyces carlsb. cepa* Herrliberg, *Saccharomyces carlsbergensis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces chevalieri*, *Saccharomyces exiguus*, *Saccharomycopsis fibuligera*, *Saccharomyces paradoxus*, *Saccharomyces pastorianus*, *Saccharomyces pastorianus* antes *Saccharomycopsis capsularis*, *Saccharomyces* sp., *Schizosaccharomyces pombe*, *Schizosaccharomyces octosporus*, *Sporobolomyces corallifonnis*, *Sporobolomyces salmonicolor*, *Torulopsis pinus*, *Trigonopsis varabilis*, *Tremella fucifonnis*, *Waltomyces lipofer*, *Zygosaccharomyces fennentati* o *Zygosaccharomyces rouxii*. Se prefiere el microorganismo *Pichia wickerhamii*.

Literatura:

Bardot, Valerie; Besse, Pascale; Gelas-Mahle, Yvonne; Remuson, Roland; Veschambre, Henri; *Tetrahedron: Asymmetry*, 7, 4, 1996, 1077-1088.

Bhalerao, U.T.; Chandraprakash, Y.; Babu, R. Luke; Fadnavis, N.W.; *Synth. Commun.*, 23, 9, 1993, 1201-1208.

Chenevert, Robert; Fortier, Genevieve; Rhlid; Rachid Bel; *Tetrahedron*, 48, 33, 1992, 6769-6776.

Mochiziki, Naoki; Sugai, Takeshi; Ohta, Hiromichi;
Biosci. Biotechnol. Biochem., 58, 9, 1994, 1666-1670.

Kumar, Ashok; Ner, Dilip H.; Dike, Suneel Y.;
Tetrahedron Lett., 32, 16, 1991, 1901-1904.

Mochiziki, Naoki; Sugai, Takeshi; Ohta, Hiromichi;
Biosci. Biotechnol. Biochem., 58, 9, 1994, 1666-1670.

Manzocchi, Ada; Casati, Rosangela; Fiecchi, Alberto;
Santaniello, Enzo; *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, 1, 1987,
2753-2758.

c) Reducción enzimática

Literatura:

Deol, B.S. et al.; *Aust. J. Chem.*, 29, 1976, 2459-
2467.

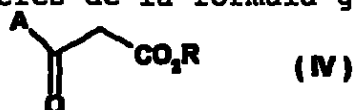
Ema, Takashi; Moriya, Hiroyuki; Kofukuda, Toru;
Ishida, Tomomasa; Maehara, Kentaro; Utaka, Masanori; Sakai,
Takashi; *J. Org. Chem.*, 66, 25, 2001, 8682-8684.

Sin embargo, se prefiere el uso de reducciones
microbiológicas con levaduras y/o levaduras modificadas y
los procesos de hidrogenación asimétrica y de hidrogenación
de transferencia basados en Noyori.

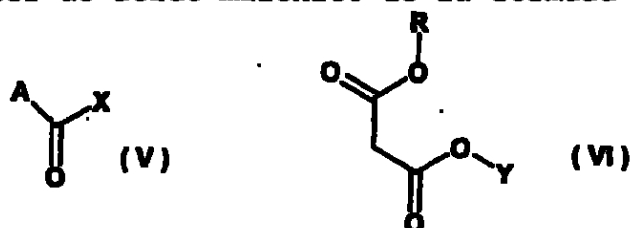
Los métodos descritos precedentemente también permiten
preparar el opuesto de los compuestos de fórmula general I,
es decir, Ia:



Los β -ceto ésteres de la fórmula general IV



en donde A y R tienen el mismo significado que se indicó precedentemente para la fórmula general I; se pueden preparar usando métodos conocidos haciendo reaccionar derivados ácido activados de la fórmula general V con derivados éster de ácido malónico de la fórmula general VI:



En donde X es cloro, bromo, un residuo 4-nitrofenol o imidazoilo, R tiene el mismo significado que se indicó precedentemente para la fórmula general I e Y es hidrógeno, Li, Na, K o Mg/2 o un grupo protector sililo, tal como trimetilsililo.

Los ejemplos de síntesis de β -ceto ésteres están descritos en la literatura:

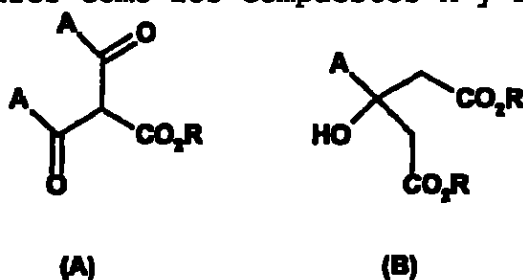
Synthesis 1993(3), 290/292; *Med. Chem.* 1985, 28(12), 1864; *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5681; *J. Heterocycl.*

Chem. 1996, 33(4), 1407; *Org. Prep. Proceed.* 1997, 29(2), 231; *Arch. Pharm.* (Weinheim, Alemania) 1997, 330(3), 63-66; *Tetrahedron Lett.* 1994, 35(50), 9323; *Tetrahedron Lett.* 1994, 35(50), 9323; *Synthesis*, 1993, 290; *J. Chem. Educ.* 1983, Vol. 60, N° 3, 244; *Tetrahedron Lett.* 30, 1992, 5983; *Synthesis*, 1998, S. 633; *Chem. Commun.* 1999, 1113; *Tetrahedron*, 1985, Vol. 41, 5229; *Angewandte Chemie* 1979, S. 76; *Tetrahedron Lett.* 35, 50, 1994, 9323-9326.

Los productos iniciales de las fórmulas generales V y VI son conocidos en la literatura y es posible obtenerlos comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos por el especialista en la técnica.

Se ofrecen Los siguientes ejemplos: *J. Chem. Soc.* 1947, 437, 441; *JACS* 1939, 61, 183; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999, 2583; *Chem. Commun.* 2, 2002, 180; *Chem. Ber.* 23, 1890, 2272; US 2647050 (1949 Du Pont); *Zh. Obshch. Khim.*, 26, 1956, 3388, 3390; *J. Chem. Soc.* 1949, 355, 361; *Synthetic Commun.* 26, 19, 1996, 3535-3542; *J. Chem. Soc.* 1966, 1980-1983; *JACS* 75, 1953, 6237; *JACS*, 75, 1953, 2770; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1974, 903, 908; *Zh. Obshch. Khim.*, 32, 1962, 1581; *Chem. Pharm. Bull.*, 14, 1966, 375, 381. Sin embargo, la mayoría de los procesos para los β -ceto ésteres que se describen en la literatura presentan la

desventaja de que se forman grandes cantidades de productos secundarios, tales como los compuestos A y B



lo cual interfiere con la cristalización cuantitativa del producto deseado.

Aún en la preparación de β -ceto ésteres descrita por X. Wang en *Tetrahedron Letters*, vol. 35, 50, 1994, 9323, donde se usa DBU (diazobicicloundecano) en el paso de desprotonación, se observan grandes cantidades de los productos secundarios A y B al llevar a una escala de producción superior.

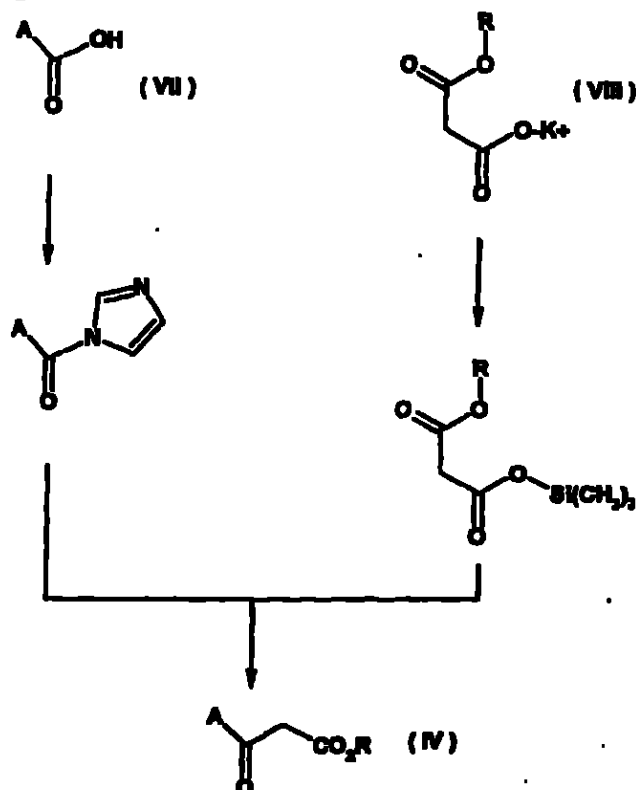
Otro objeto de la presente invención comprende proveer un nuevo proceso que emplea ter-butilatos y/o ter-amilatos en la desprotonación, lo que evita la formación de los productos secundarios A y B.

Se ha demostrado que resulta particularmente ventajoso el uso de la siguiente secuencia "one-pot" (Esquema 3) comenzando a partir de los ácidos de la fórmula general VII:



en donde A tiene el mismo significado que se indicó precedentemente para la fórmula general I.

Esquema 3



Se comienza con el ácido de la fórmula general VII, y se prepara la imidazolidina de acuerdo con métodos conocidos por el especialista en la técnica. Más específicamente, se hace reaccionar preferentemente N,N-carbodiimidazol (reactivo de Staab) en un solvente no prótico, tal como THF, 2-metil-THF, dioxano, diclorometano, tolueno,

dimetilformamida, opcionalmente con la adición de dimetilaminopiridina (0,001-3 eq.), con el ácido VII a temperaturas de 0-70°C durante 1-10 horas.

Una vez completada la reacción, se puede aislar la imidazolida. Sin embargo, se prefiere agregar la solución obtenida a una segunda solución (preparación: reacción de la sal de potasio del semiéster de ácido malónico VIII en un solvente aprótico, tal como THF, 2-metil-THF, dioxano, diclorometano, tolueno, dimetilformamida con cloruro de trimetilsililo a sililéster, tiempo de reacción 1-10 horas a temperaturas entre -10 y 30°C). A continuación, tiene lugar una desprotonación con 1-4 eq. de una base, tal como ter-butilato de potasio, ter-butilato de sodio, ter-butilato de litio, potasio-O-CH₂C(CH₃)₃ (en el caso de reacciones a escala industrial, preferentemente se agregan bases inorgánicas, disueltas en un solvente tal como THF, a temperaturas entre -10 y +30°C, con un tiempo de agitación posterior entre 10 minutos y 5 horas). El tiempo de adición comprende entre 30 minutos y 10 horas, y es posible agregar dosis de una solución fría (0°C) o una solución cuya temperatura es de hasta 70°C. Una vez completada la adición, se continúa agitando durante 1 a 24 horas, preferentemente a temperaturas entre 0 y 50°C.

La adición de 1 a 5 equivalentes molares de cloruro de litio o bromuro de litio antes de la adición de la base resultó ser ventajosa en algunos casos para mejorar la agitación del lote. Dicha mejora de la agitación es de especial importancia con vistas a llevar a escala de planta piloto, es decir a escala industrial, ya que podría comprender el riesgo de romper el agitador.

Se agrega agua para reprocesar la solución de reacción, se ajusta el valor del pH con un ácido mineral, tal como HCl, ácido sulfúrico o ácido fosfórico (pH 1,5-8) y el producto se aísla mediante extracción (por ejemplo con etiléster de ácido acético, MTB, etc.). Después de secar la fase orgánica sobre un desecante (MgSO_4 o Na_2SO_4) o por medio de destilación azeotrópica (planta piloto), se lleva a cabo una redestilación hasta el solvente final usado para la cristalización.

Dado que los ceto ésteres de la fórmula general IV se obtienen como sólidos cristalinos, se pueden purificar fácilmente por medio de cristalización. El aislamiento se lleva a cabo mediante filtración, nuevo lavado con el solvente usado previamente y subsiguiente secado (vacío o aire circulante).

Los β -ceto ésteres de fórmula general IV preparados como se describió previamente se obtienen con un

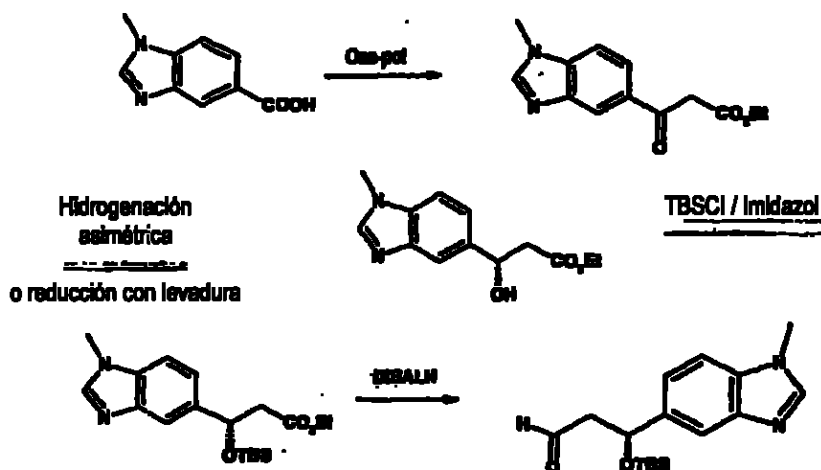
rendimiento (91-93% aproximadamente, comenzando a partir del ácido) y pureza altos.

También se puede usar la sal de sodio y/o litio en lugar de la sal de potasio del semi-éster de ácido malónico.

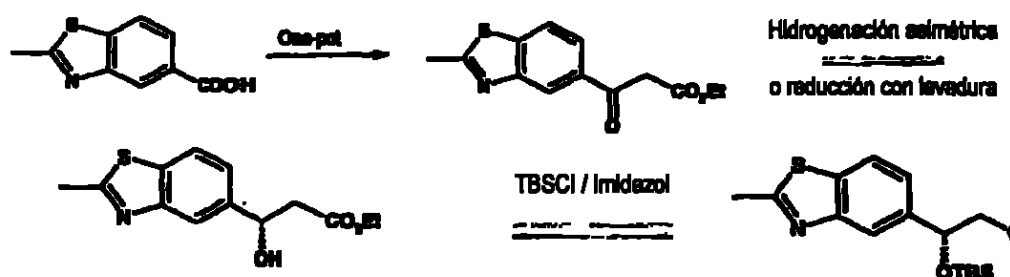
A efectos de comparar el nuevo proceso de la presente invención con los ejemplos de la literatura de patentes mencionada previamente, se puede decir que cuando se comienza con los ácidos conocidos en la literatura, los intermediarios clave requeridos respectivamente se pueden preparar con unos pocos pasos con valores altos de pureza y rendimiento (sin cromatografía).

La síntesis de acuerdo con la invención se puede ilustrar además mediante los siguientes dos ejemplos:

1° ejemplo: aldehído de metilbenzimidazol quirral



2° ejemplo: etiléster metilbenzotiazol quirral



Las reacciones descritas precedentemente tienen lugar preferentemente bajo condiciones análogas a las condiciones de los siguientes ejemplos. Dichos ejemplos se ofrecen a efectos de ilustrar la invención sin con ello restringir el alcance de la invención:

Ejemplos

Síntesis de β -ceto éster (especificación general para la preparación de los compuestos de la fórmula general IV)

Preparación de la Solución A:

Se suspenden 260 mmoles de ácido (A-COOH; compuesto de la fórmula general VII) en 300 ml de THF a temperatura ambiente y se agregan 950 mg de dimetilaminopiridina. Se agrega, por gotas, una solución formada por 285 mmoles de 1,1-carbodiimidazol en 500 ml de THF a 40°C y se agita a 50°C durante 7 horas.

Preparación de la Solución B:

Se suspendieron 777 mmoles de la sal de potasio del semiéster de ácido malónico (ROOC-CH₂-COOK; compuesto de la fórmula general VIII) en 250 ml de THF a 20°C. A continuación, se agregan, por goteo, 777 mmoles de

clorotrimetilsilano y nuevamente se agita durante 7 horas. Se enfría hasta 0°C, opcionalmente se agregan 1000 mmoles de cloruro de litio, y luego se agrega, por gotas, una solución de 1,365 moles de ter-butilato de potasio, disuelto en 300 ml de THF (bajo enfriamiento por contracorriente). Después, se agita nuevamente durante 30 minutos a 0°C.

La Solución A, a una temperatura de 50°C, se agrega a la solución B por goteo bajo agitación vigorosa dentro del transcurso de 30 minutos (la temperatura se mantiene a 0°C por medio de enfriamiento por contracorriente). Una vez completada la adición, se agita a 0°C durante 30 minutos y a continuación a 20°C durante 15 horas.

Proceso:

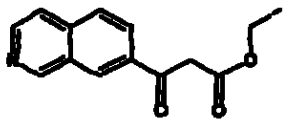
Se agregan 1000 ml del etiléster de ácido acético y el valor del pH se ajusta 2 por adición de 920 ml de ácido clorhídrico 2N (al hacerlo, la solución se aclara y se forman dos fases). La fase orgánica se separa y se lava dos veces con 750 ml de solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. A continuación, se lava la fase orgánica con 500 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre un desecante (sulfato de sodio o sulfato de magnesio) se agregan 7 g de carbón activado y se agita a 20°C durante 30 minutos. Después de separar el

carbón activado por filtración, el filtrado se concentra bajo vacío y luego se agrega el solvente para la cristalización final.

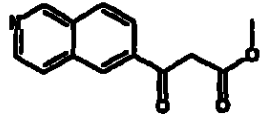
Se efectúa una recrystalización a partir del solvente más ventajoso respectivo (véase la tabla). En general, se pueden obtener fracciones adicionales de cristales a partir de los licores madre. El producto se seca en un gabinete de secado de vacío o bajo aire circulante (20 a 50°C).

Los siguientes ejemplos se implementaron de acuerdo con el proceso descrito previamente (producto = compuesto de la fórmula general IV):

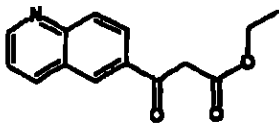
Ejemplo 1

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	91	Ciclohexano	C 69,51 / 69,12 H 5,58 / 5,39 N 5,64 / 5,76

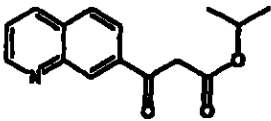
Ejemplo 2

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	91	Ciclohexano/ MTBE	C 67,90 / 68,11 H 5,05 / 4,84 N 6,00 / 6,11

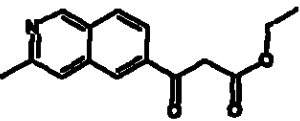
Ejemplo 3

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	92	Ciclohexano	C 68,89 / 69,12 H 5,53 / 5,39 N 5,58 / 5,76

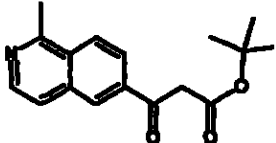
Ejemplo 4

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	92	Heptano/etiléster de ácido acético	C 69,88 / 70,02 H 6,10 / 5,88 N 5,51 / 5,44

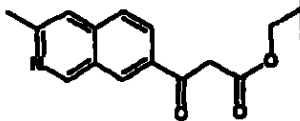
Ejemplo 5

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	91	Ciclohexano	C 70,21 / 70,02 H 6,09 / 5,88 N 5,31 / 5,44

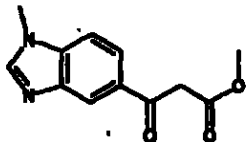
Ejemplo 6

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	92	Ciclohexano	C 71,70 / 71,56 H 6,85 / 6,71 N 4,80 / 4,91

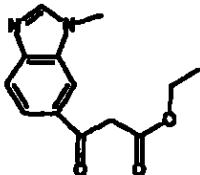
Ejemplo 7

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	91	Ciclohexano	C 69,85 / 70,02 H 6,05 / 5,88 N 5,37 / 5,44

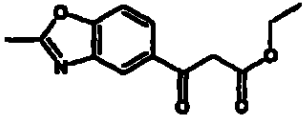
Ejemplo 8

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	93	Ciclohexano/ MTBE	C 61,90 / 62,06 H 5,35 / 5,21 N 11,91 / 12,06

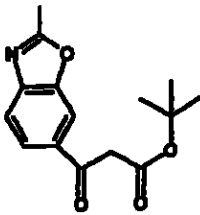
Ejemplo 9

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	93	Ciclohexano	C 63,59 / 63,40 H 5,90 / 5,73 N 11,21 / 11,38

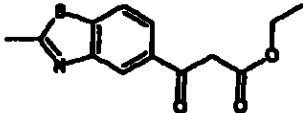
Ejemplo 10

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	92	Ciclohexano	C 63,31 / 63,15 H 5,49 / 5,30 N 5,51 / 5,66

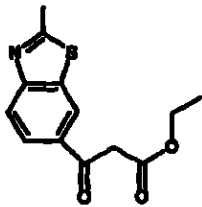
Ejemplo 11

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	93	Ciclohexano	C 65,35 / 65,44 H 6,39 / 6,22 N 4,98 / 5,09

Ejemplo 12

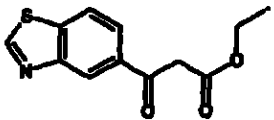
Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	93	Hexano	C 59,41 / 59,30 H 5,12 / 4,98 N 5,21 / 5,32 S 12,03 / 12,18

Ejemplo 13

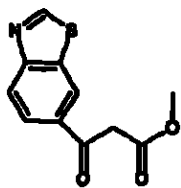
Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	91	Ciclohexano	C 59,17 / 59,30 H 5,18 / 4,98 N 5,18 / 5,32 S 12,01 / 12,18

Ejemplo 14

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
----------	------------------------------	-------------------------------	---------------------------------------

	93	Hexano	C 58,01 / 57,82 H 4,58 / 4,45 N 5,71 / 5,62 S 12,78 / 12,86
---	----	--------	--

Ejemplo 15

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	91	Ciclohexano	C 56,27 / 56,16 H 4,02 / 3,86 N 5,89 / 5,95 S 13. 57 / 13,63

Todos los compuestos mencionados previamente de la fórmula general IV ilustrados en los ejemplos 1 a 15 forman parte del objeto de la presente invención.

De aquí en adelante, los procesos usados para la reducción asimétrica se describen en general para cada caso:

Métodos de reducción quiral

A) Descripción general de la reducción microbiológica

Se inocula un frasco Erlenmeyer de 500 ml que contiene 100 ml de una solución de nutrientes de glucosa 5% y licor de maíz macerado 2% (pH 6,0-6,5), que se esterilizó en autoclave a 121 °C durante 20 minutos, con un cultivo en tubo oblicuo de la cepa (IFO 1278) de *Pichia wickerhamii* y

se agitó sobre un agitador rotatorio a 28°C durante 48 horas. Se inoculan dos frascos Erlenmeyer de 2 l con 50 ml en cada uno de este cultivo, que se cargó con 500 ml del medio estéril de la misma composición que se describió para el cultivo.

Después de una fase de crecimiento de 6 horas a 28°C, se agrega una solución de 5 mmoles de β -ceto éster de la fórmula general IV en 15 ml de DMF a cada frasco Erlenmeyer. A continuación, se continúa agitando a 28°C.

Después de un tiempo de contacto de 114 horas, se extraen dos veces los caldos de cultivo combinados con 1 l de etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran sobre Celite (o una capa de gel de silicio capa) y se concentran bajo vacío. El residuo se recrystaliza a partir del solvente de elección.

B) Hidrogenación asimétrica con catalizadores metálicos quirales

La hidrogenación asimétrica tuvo lugar de acuerdo con los métodos que se describen en la literatura. Si se usó un ácido para la hidrogenación, esto está indicado en los ejemplos.

Procesamiento de los lotes de hidrogenación: se realiza una concentración por evaporación, el residuo se toma con un solvente no polar (por ejemplo diclorometano,

MTBE) y se efectúa una separación por filtración sobre una capa delgada de gel de silicio. El filtrado se evapora hasta sequedad bajo vacío y el residuo se recristaliza a partir de un solvente adecuado.

C) Ejemplo de una hidrogenación de transferencia

Se agrega 1 mmol de dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil)rodio(III) a una solución formada por 4 mmoles de (R,R)-Tos-DPEN en 1 l de isopropanol bajo atmósfera de nitrógeno y se agita durante 20 minutos a 80°C hasta obtener una solución homogénea, anaranjada rojiza. A continuación, se agregan 100 ml de isopropilato de potasio (solución 0,12 M = 120 mmoles). Después se agregan 200 moles de β -ceto éster de la fórmula general IV (disuelto en 500 ml de isopropanol) y se agita a 50°C (1 a 20 horas) y se monitorea la reacción por medio de DC.

Una vez completada la reacción, se evapora la mezcla de reacción hasta sequedad bajo vacío y el residuo se filtra sobre una capa de gel de silicio (solvente: mezclas de hexano/etiléster de ácido acético). La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad bajo vacío y se recristaliza a partir de un solvente adecuado.

D) Reducción asimétrica con hidruros complejos ($\text{NaBH}_4/\text{LiBH}_4$)

Las reducciones con el componente auxiliar quiral (R,R')-N,N'-dibenzoilcisteína se efectúan de acuerdo con las especificaciones indicadas en *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 138.

Las reducciones con el componente auxiliar quiral ácido (2R,3R)-tartárico se llevan a cabo de acuerdo con las especificaciones indicadas en *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1990, 1826.

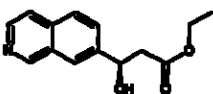
Ejemplo 16

Método de reducción: C

e.e. del producto después de la cristalización: > 98%

Literatura: R. Noyori, *Acc. Res.* 1997, 30, 97-102

K. Murata, *JOC* 1999, 64, 2186-2187

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	95	Ciclohexano/MTBE	C 68,41 / 68,56 H 6,31 / 6,16 N 5,63/5,71

Ejemplo 17

Método de reducción: B

Solvente: metanol

Presión: 1200 psi

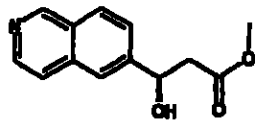
Temperatura: 25°C

Tiempo de reacción: 14 horas

e.e. del producto después de la cristalización: > 98%

Literatura: JACS. vol. 121, N° 30, 1999, página

7061 (compuesto 43)

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	94	Ciclohexano/MTBE	C 67,47 /67,52 H 5,78/5,67 N 5,89/6,06

Ejemplo 18

Método de reducción: B

Solvente: etanol

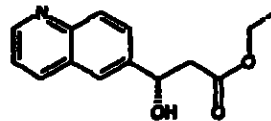
Presión: 1300 psi

Temperatura: 40 °C

Tiempo de reacción: 18 horas

e.e. del producto después de la cristalización: > 99%

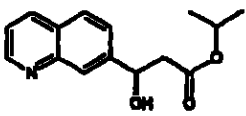
Literatura: indicada en el ejemplo 17

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	93	Ciclohexano	C 68,47 168,56 H 6,29 16,16 N 5,8915,71

Ejemplo 19

Método de reducción: A

e.e. del producto después de la cristalización: > 98 %
 Cepa: *Pichia wickerhamii* (IFO 1278)

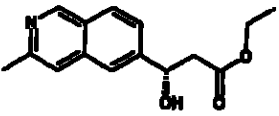
Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	94	Heptano/etiléster de ácido acético	C 69,37 / 69,48 H 6,78 / 6,61 N 5,27 / 5,40

Ejemplo 20

Método de reducción: C

e.e. del producto después de la cristalización: > 98 %

Literatura: R. Noyori, *Acc. Res.* 1997, 30, 97-102
 K. Murata, *JOC* 1999, 64, 2186-2187

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	95	Ciclohexano	C 69,61 / 69,48 H 6,84 / 6,61 N 5,27 / 5,40

Ejemplo 21

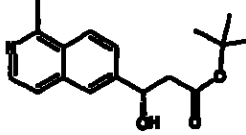
Método de reducción: B/Ru-(R)-MeO-Bipheg (catalizador)
 Solvente: EtOH
 Presión: H₂ presión atmosférica
 Temperatura: 50 °C
 Tiempo de reacción: 50 horas

82

e.e. del producto después de la cristalización: > 98 %

Literatura: Tetrahedron Letters, vol. 36, N° 27,

4801-4804

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	96	Ciclohexano	C 70,91 / 71,06 H 7,48 / 7,37 N 4,93 / 4,87

Ejemplo 22

Método de reducción: B/Ru-(R)-MeO-BIHEP (catalizador)

Solvente: MeOH

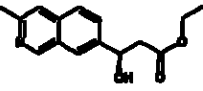
Presión: 10 bar

Temperatura: 80 °C

Tiempo de reacción: 40 horas

e.e. del producto después de la cristalización: > 98 %

Literatura: Tetrahedron, 57 (2001), 2563-2568

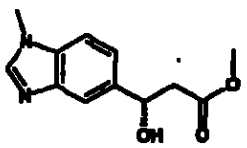
Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	95	Ciclohexano	C 69,57 / 69,48 H 6,75 / 6,61 N 5,28 / 5,40

Ejemplo 23

Método de reducción: B

Solvente: EtOH
Presión: 50 bar
Temperatura: 60°C
Tiempo de reacción: 18 horas
e.e. del producto después de la cristalización: > 99 %
Literatura: Angewandte Chemie 1999, 111, página

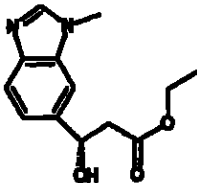
3397

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	93	Ciclohexano/MTBEH	C 61,68 / 61,53 H 6,10 / 6,02 N 11,87 / 11,96

Ejemplo 24

Método de reducción: B
Solvente: metanol
Presión: 120 psi
Temperatura: 60 °C
Tiempo de reacción: 18 horas
e.e. del producto después de la cristalización: > 98 %
Literatura: véase el ejemplo 17

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
----------	------------------------------	-------------------------------	---------------------------------------

	94	Ciclohexano	C 62,99 / 62,89 H 6,71 / 6,50 N 11,13 / 11,28
---	----	-------------	---

Ejemplo 25.

Método de reducción: B

Solvente: etanol

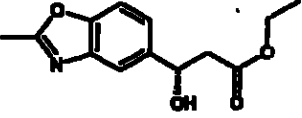
Presión: 1300 psi

Temperatura: 60 °C

Tiempo de reacción: 24 horas

e.e. del producto después de la cristalización: > 99%

Literatura: véase el ejemplo 17

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	96	Ciclohexano	C 62,57 162,64 H 6,1916,07 N 5,49 15,62

Ejemplo 26

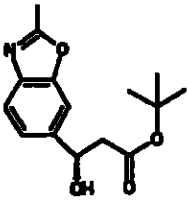
Método de reducción: C

e.e. del producto después de la cristalización: > 98 %

Literatura: R. Noyori, *Acc. Res.* 1997, 30, 97-102

K. Murata, *JOC* 1999, 64, 2186-2187

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
----------	------------------------------	-------------------------------	---------------------------------------

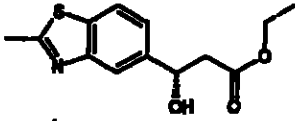
	94	Ciclohexano/ Etiléster de Ácido acético	C 64,91 / 64,97 H 7,05 / 6,91 N 4,98 / 5,05
---	----	---	---

Ejemplo 27

Método de reducción: A

e.e. del producto después de la cristalización: > 99 %

Cepa : *Pichia wickerhamii* (IFO 1278)

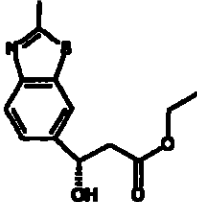
Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	95	Hexano	C 58,81 / 58,85 H 5,85 / 5,70 N 5,17 / 5,28 S 11,93 / 12,08

Ejemplo 28

Método de reducción: A

e.e. del producto después de la cristalización: > 99 %

Cepa: *Pichia wickerhamii* (IFO 1278)

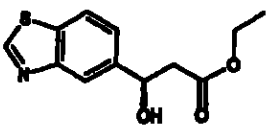
Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	94	Ciclohexano	C 58,94 / 58,85 H 5,85 / 5,70 N 5,17 / 5,28 S 11,93 / 12,08

Ejemplo 29

Método de reducción: C

e.e. del producto después de la cristalización: > 98 %

Literatura: R. Noyori, *Acc. Res.* 1997, 30, 97-102K. Murata, *JOC* 1999, 64, 2186-2187

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
	94	Hexano	C 57,28 / 57,35 H 5,35 / 5,21 N 5,48 / 5,57 S 12,63 / 12,76

Ejemplo 30

Método de reducción: B

Solvente: MeOH

Presión: 50 bar

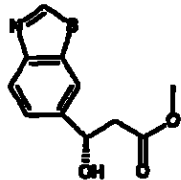
Temperatura: 50 °C

Tiempo de reacción: 24 horas

e.e. del producto después de la cristalización: > 99 %

Literatura: véase el ejemplo 23

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de cristalización	Análisis elemental Hallado / calc.
----------	------------------------------	-------------------------------	---------------------------------------

	96	Ciclohexano	C 55,67 / 55,68 ⁻ H 4,80 / 4,67 N 5,95 / 5,90 S 13,40 / 13,51
---	----	-------------	---

Los compuestos mencionados previamente de la fórmula general I de los ejemplos 16 a 30 forman parte todos del objeto de la presente invención.

El uso de los nuevos productos intermediarios de acuerdo con la invención para la preparación de intermediarios de epotilona conocidos en la literatura se muestra en los siguientes ejemplos:

Especificación general para la preparación de los éteres TBDMS (compuestos intermediarios de WO 00166589, Schering AG)

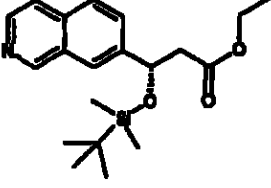
Se disuelven 100 mmoles del hidroxí éster de la fórmula general (I) y 150 mmoles de imidazol en 150 ml de dimetilformamida y se agregan 125 mmoles de cloruro de ter-butildimetilsililo (TBDMS-Cl) a 0°C. Se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregan 70 mmoles de metanol para eliminar el exceso de TBDMS-Cl y se agita a temperatura ambiente durante otras 2 horas. Se agregan 5 ml de agua y 50 ml de n-hexano y se agita vigorosamente durante 10 minutos. Se separa la fase hexano y se elimina. Se agregan 1000 ml de agua a la fase DMF y se efectúa una



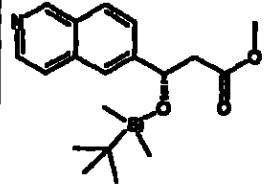
extracción dos veces con 150 ml de etiléster de ácido acético por vez. Las fases orgánicas combinadas se separan y se concentran hasta sequedad bajo vacío.

Se encontró que era ventajoso, en el caso de una reacción consecutiva con DIBAH o DIBAH/BuLi, efectuar la extracción con diclorometano o tolueno y realizar la reacción posterior directamente con la solución.

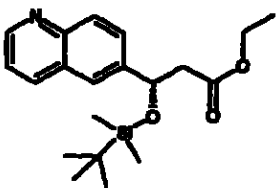
Ejemplo 31

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de extracción	Análisis elemental Hallado / calc.
	99	Etiléster ácido acético	C 66,93 / 66,81 H 8,30 / 8,13 N 3,76 / 3,90 Si 7,67 / 7,81

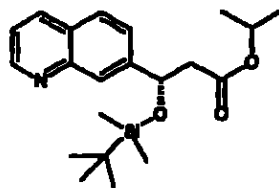
Ejemplo 32

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de extracción	Análisis elemental Hallado / calc.
	98	Diclorometano	C 65,93 / 66,05/ H 7,97 / 7,88 N 3,92 / 4,05 Si 8,01 / 8,13

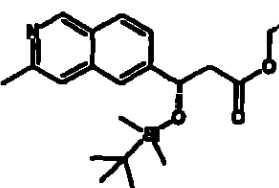
Ejemplo 33

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de extracción	Análisis elemental Hallado / calc.
	99	Tolueno	C 66,93 / 66,81 H 8,27 / 8,13 N 3,76 / 3,90 Si 7,67 / 7,81

Ejemplo 34

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de extracción	Análisis elemental Hallado / calc.
	98	Etiléster de ácido acético	C 67,69 / 67,52 H 8,51 / 8,36 N 3,67 / 3,75 Si 7,34 / 7,52

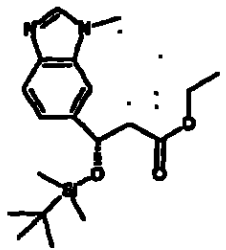
Ejemplo 35

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de extracción	Análisis elemental Hallado / calc.
	99	Etiléster ácido acético	C 67,65 / 67,52 H 8,45 / 8,36 N 3,68 / 3,75 Si 7,43 / 7,52

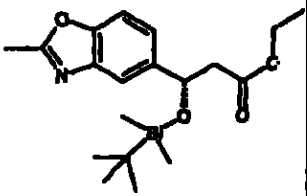
Ejemplo 36

Producto	Rendimiento	Solvente de	Análisis elemental
----------	-------------	-------------	--------------------

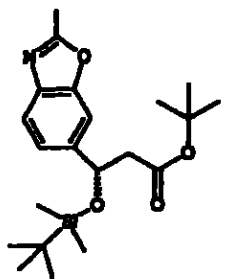
Ejemplo 39

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de extracción	Análisis elemental Hallado / calc.
	99	Tolueno	C 63,09 / 62,95 H 8,43 / 8,34 N 7,65 / 7,73 Si 7,65 / 7,75

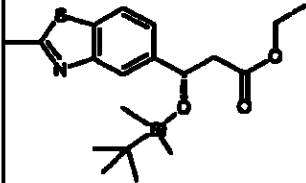
Ejemplo 40

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de extracción	Análisis elemental Hallado / calc.
	99	Tolueno	C 62,87 / 62,78 H 8,16 / 8,04 N 3,76 / 3,85 Si 7,65 / 7,73

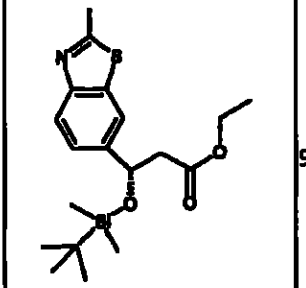
Ejemplo 41

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de extracción	Análisis elemental Hallado / calc.
	100	Diclorometano	C 64,61 / 64,41 H 8,62 / 8,49 N 3,45 / 3,58 Si 7,03 / 7,17

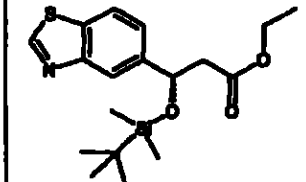
Ejemplo 42

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de extracción	Análisis elemental Hallado / calc.
	99	Etiléster de ácido acético	C 60,23 / 60,12 H 7,82 / 7,70 N 3,57 / 3,69 S 8,34 / 8,45 Si 7,30 / 7,40

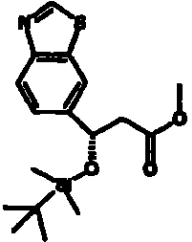
Ejemplo 43

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de extracción	Análisis elemental Hallado / calc.
	99	Etiléster de ácido acético	C 60,26 / 60,12 H 7,85 / 7,70 N 3,59 / 3,69 S 8,33 / 8,45 Si 7,31 / 7,40

Ejemplo 44

Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de extracción	Análisis elemental Hallado / calc.
	98	Diclorometano	C 59,23 / 59,14 H 7,51 / 7,44 N 3,72 / 3,83 S 8,66 / 8,77 Si 7,60 / 7,68

Ejemplo 45

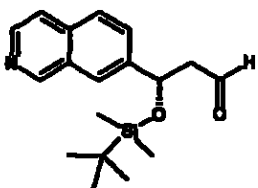
Producto	Rendimiento % del teórico	Solvente de extracción	Análisis elemental Hallado / calc.
	98	Diclorometano	C 59,15 / 59,08 H 7,25 / 7,17 N 3,87 / 3,98 S 9,01 / 9,12 Si 7,88 / 7,99

Especificación general de la producción por reducción de los ésteres de sililo (etapas intermedias de US 6.387.927 y PCT/EP99/10129, NOVARTIS)

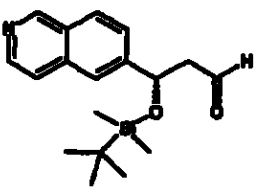
Se agregan, por gotas, 20 ml de una solución 1 M de DIBAH en diclorometano a -78°C (bajo nitrógeno) durante 30 minutos a una solución de éster de sililo, 10 mmol, disuelto en 100 ml de diclorometano, producido en los ejemplos 31 a 46 (con la excepción de los ter-butilésteres). Se agita durante 3 horas a -78°C . Se agregan otros 5 ml de solución DIBAH y se continúa con la agitación durante otras 2 horas. Se agregan, por gotas, 6 ml de metanol y se permite que la mezcla alcance temperatura ambiente. Se agregan 50 ml de diclorometano y 50 ml de agua y la suspensión se filtra sobre Celite. La fase orgánica se separa, se lava con agua y se concentra hasta sequedad bajo vacío.

94

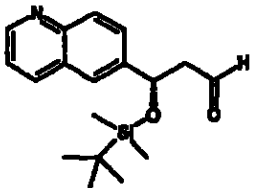
Ejemplo 46

Producto	Rendimiento % del teórico	Análisis elemental Hallado / calc.
	97	C 68,65 / 68,53 H 8,12 / 7,99 N 4,31 / 4,44 Si 8,75 / 8,90

Ejemplo 47

Producto	Rendimiento % del teórico	Análisis elemental Hallado / calc.
	98	C 68,62 / 68,53 H 8,09 / 7,99 N 4,32 / 4,44 Si 8,80 / 8,90

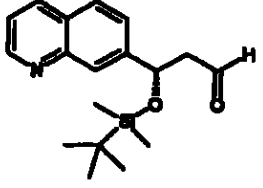
Ejemplo 48

Producto	Rendimiento % del teórico	Análisis elemental Hallado / calc.
	96	C 68,60 / 68,53 H 8,11 / 7,99 N 4,31 / 4,44 Si 8,82 / 8,90

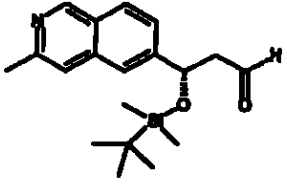
Ejemplo 49

Producto	Rendimiento % del teórico	Análisis elemental Hallado / calc.
----------	------------------------------	---------------------------------------

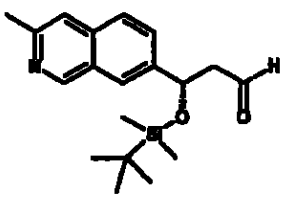
05

	98	C 68,62 / 68,53 H 8,14 / 7,99 N 4,36 / 4,44 Si 8,81 / 8,90
---	----	---

Ejemplo 50

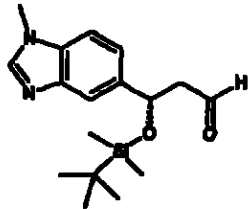
Producto	Rendimiento % del teórico	Análisis elemental Hallado / calc.
	97	C 69,32 / 69,26 H 8,41 / 8,26 N 4,12 / 4,25 Si 8,44 / 8,52

Ejemplo 51

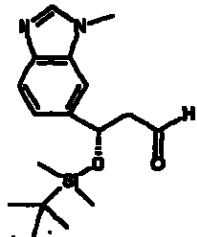
Producto	Rendimiento % del teórico	Análisis elemental Hallado / calc.
	96	C 69,35 / 69,26 H 8,40 / 8,26 N 4,17 / 4,25 Si 8,40 / 8,52

Ejemplo 52

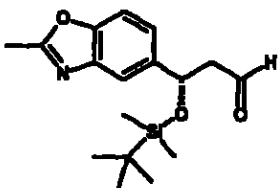
Producto	Rendimiento % del teórico	Análisis elemental Hallado / calc.
----------	------------------------------	---------------------------------------

	98	C 64,15 / 64,11 H 8,34 / 8,23 N 8,67 / 8,80 Si 8,69 / 8,82
---	----	---

Ejemplo 53

Producto	Rendimiento % del teórico	Análisis elemental Hallado / calc.
	97	C 64,19 / 64,11 H 8,37 / 8,23 N 8,64 / 8,80 Si 8,66 / 8,82

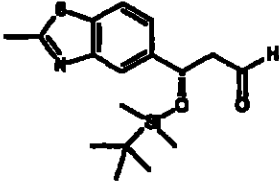
Ejemplo 54

Producto	Rendimiento % del teórico	Análisis elemental Hallado / calc.
	96	C 63,99 / 63,91 H 8,01 / 7,89 N 4,34 / 4,38 Si 8,68 / 8,79

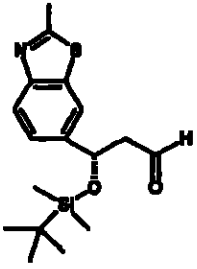
Ejemplo 55

Producto	Rendimiento % del teórico	Análisis elemental Hallado / calc.
----------	------------------------------	---------------------------------------

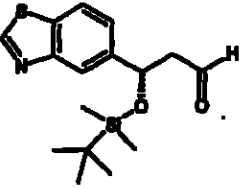
97

	98	C 60,93 / 60,85 H 7,66 / 7,51 N 4,08 / 4,17 S 9,44 / 9,56 Si 8,25 / 8,37
---	----	--

Ejemplo 56

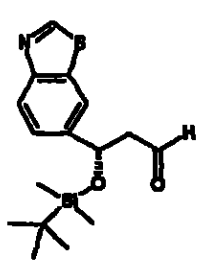
Producto	Rendimiento % del teórico	Análisis elemental Hallado / calc.
	97	C 60,96 / 60,85 H 7,68 / 7,51 N 4,09 / 4,17 S 9,47 / 9,56 Si 8,27 / 8,37

Ejemplo 57

Producto	Rendimiento % del teórico	Análisis elemental Hallado / calc.
	96	C 59,85 / 59,77 H 7,34 / 7,21 N 4,27 / 4,36 S 9,88 / 9,97 Si 8,66 / 8,74

Ejemplo 58

Producto	Rendimiento % del teórico	Análisis elemental Hallado / calc.
----------	------------------------------	---------------------------------------

 <chem>CC(C)(C)[Si](C)(C)OCCc1ccc2c(c1)c[nH]2</chem>	97	C 59,88 / 59,77 H 7,32 / 7,21 N 4,28 / 4,36 S 9,86 / 9,97 Si 8,69 / 8,74
--	----	---

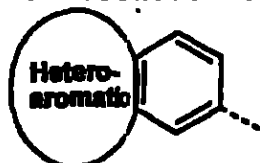
REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la fórmula general I,



en donde:

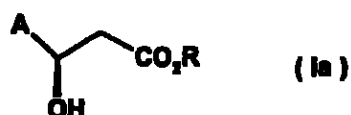
A es un residuo heteroaromático bicíclico de fórmula



HETEROAROMATIC = HETEROAROMÁTICO

en donde "heteroaromático" se refiere a un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo, hidroxialquilo opcionalmente protegido, halo-alquilo, halógeno o CN, y R es una cadena de alquilo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente saturada, que contiene opcionalmente 1-3 átomos de oxígeno; un residuo fenilo; ciclohexilo; o bencilo.

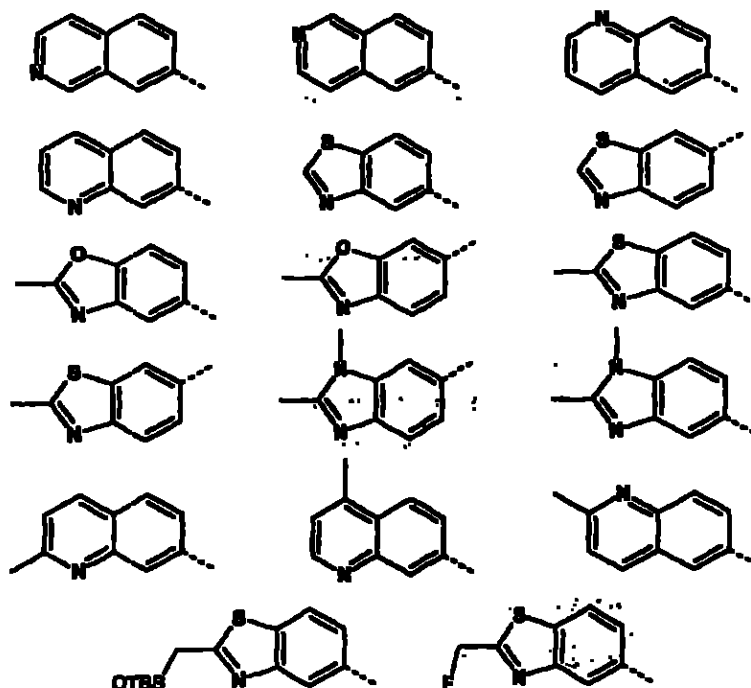
2. Un compuesto de fórmula general Ia,



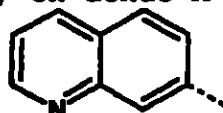
en donde A y R tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde R es metilo o etilo.

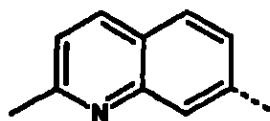
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde A es uno de los siguientes residuos:



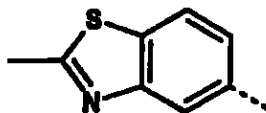
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde A es el siguiente residuo:



6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde A es el siguiente residuo:



7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde A es el siguiente residuo:



8. Un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 a partir de un β -ceto éster de fórmula general IV



en donde A y R tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, por medio de una reacción química o microbiológica o enzimática.

9. El proceso reivindicado en la reivindicación 8, en donde la reducción química se efectúa por medio de una reducción asimétrica con un catalizador metálico quiral.

10. El proceso reivindicado en la reivindicación 8, en donde la reacción microbiológica se efectúa por medio de una reducción asimétrica con un microorganismo de las siguientes especies de levadura de panadería, *Brettanomyces bruxellensis*, *Candida albicans*, *Candida boidinii*, *Candida gropengiesseri*, *Candida guilliemondi*, *Candida kefir*,

Candida pini, *Candida rugosa*, *Candida solani*, *Candida tropicalis*, *Candida utilis*, *Candida valida*, *Clostridium beyerinckii*, *Clostridium pasteurianum*, *Cryptococcus laurentii*, *Cryptococcus macerans*, *Debaryomyces hansenii*, *Debaryomyces kloeckeri*, *Debaryomyces nicotianae*, *Debaryomyces vini*, *Endomycopsis fibuliger*, *Hanseniaspora guilliermondii*, *Hanseniaspora osmophila*, *Hanseniaspora uvarum*, *Hansenula capsulata*, *Hansenula holstii*, *Hansenula polymorpha*, *Hansenula saturnus*, *Hansenula silvicola*, *Issatchenkia orientales*, *Kloeckera apiculata*, *Kloeckera corticis*, *Kloeckera javanica*, *Kloeckera sp.*, *Kluyveromyces lactis*, *Kluyveromyces marxianus*, *Kluyveromyces sphaerica*, *Lactobacillus kefir*, *Nadsonia fulvescens*, *Octosporomyces octosporus*, *Pichia anomala*, *Pichia cactophila*, *Pichia farinosa*, *Pichia fennentans*, *Pichia holstii*, *Pichia jadinii*, *Pichia membranaefaciens*, *Pichia pijperi*, *Pichia silvicola*, *Pichia subpelliculosa*, *Pichia wickerhamii*, *Rhodotorula flava*, *Rhodotorula glutinis*, *Rhodotorula minuta* var. *minuta*, *Saccharomyces acidificans*, *Saccharomyces bailii*, *Saccharomyces bayanus*, *Saccharomyces carlsb. cepa* Herrliberg, *Saccharomyces carlsbergensis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces chevalieri*, *Saccharomyces exiguus*, *Saccharomycopsis fibuligera*, *Saccharomyces paradoxus*, *Saccharomyces pastorianus*, *Saccharomyces*

pastorianus antes *Saccharomycopsis capsularis*,
Saccharomyces sp., *Schizosaccharomyces pombe*,
Schizosaccharomyces octosporus, *Sporobolomyces*
coralliiformis, *Sporobolomyces salmonicolor*, *Torulopsis*
pinus, *Trigonopsis varabilis*, *Tremella fuciformis*,
Waltomyces lipofer, *Zygosaccharomyces fermentati* o
Zygosaccharomyces rouxii.

11. El proceso reivindicado en la reivindicación 10, en donde el microorganismo usado es *Pichia wickerhamii* (IFO 1278).

12. Uso de un compuesto reivindicado en las reivindicaciones 1 a 7 como producto inicial o intermediario para la síntesis total de derivados de epotilona.

13. Uso de un proceso reivindicado en las reivindicaciones 8 a 11 para la síntesis de productos iniciales o intermediarios para la síntesis total de derivados de epotilona.

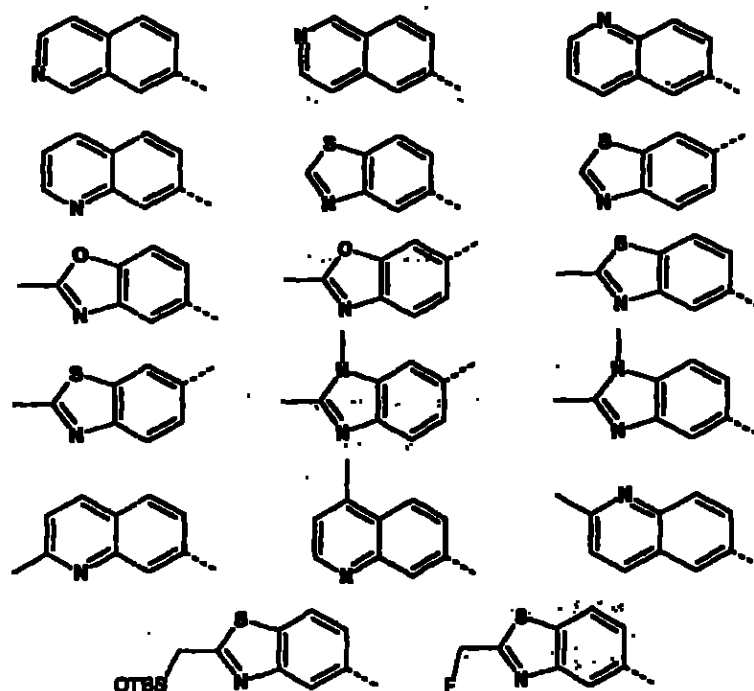
14. Un compuesto de la fórmula general IV,



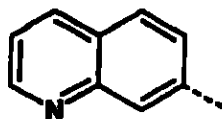
en donde A y R tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en donde R es metilo o etilo.

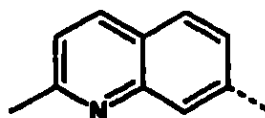
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 ó 15, en donde A es uno de los siguientes residuos:



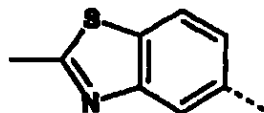
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 ó 15, en donde A es el siguiente residuo:



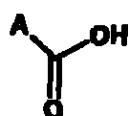
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 ó 15, en donde A es el siguiente residuo:



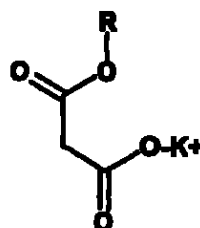
19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 ó 15, en donde A es el siguiente residuo:



20. Un proceso para la producción de un β -ceto éster de fórmula general IV reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 14-19, a partir de compuestos de las fórmulas generales VII y VIII,



(VII)



(VIII)

en donde el ácido de fórmula general VII se activa primero con N,N-carbodiimidazol, seguido de una reacción *in situ* con un éster de sililo preparado por desprotonación con una base fuerte de un compuesto de fórmula general VIII y reacción con cloruro de trimetilsililo, seguido de un proceso en medio acuoso.

21. El proceso reivindicado en la reivindicación 20, en donde R es metilo o etilo.

22. El proceso reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 20 ó 21, en donde se utiliza ter-butilato de potasio como la base fuerte.

23. El proceso reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en donde se agrega cloruro de litio o bromuro de litio para una mejor agitación de la solución.

24. Uso del compuesto reivindicado en las reivindicaciones 14 a 19 como productos iniciales o intermediarios para la síntesis total de derivados de epotilona.

25. Uso del proceso reivindicado en las reivindicaciones 20 a 23 para la síntesis de productos iniciales o intermediarios para la síntesis total de derivados de epotilona.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes)

Referencia del Solicitante o Agente 52251AWO	PROCEDER Ver formulario PCT/IPEA/416)	
Referencia Internacional PCT/EP 2004/014753	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 21.12.2004	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 31.12.2003
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP C12P41/00, C07D215/14, C07D217/16, C07D235/06, C07D263/56, C07D277/64, C07D277/62		
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

1. Este Informe se trata del Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el artículo 35 y enviado al solicitante según el artículo 38.
2. Este INFORME comprende, en total, 6 hojas, incluida esta carátula.
3. Además, este Informe posee ANEXOS; los mismos comprenden:
 - a. ☐ (remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total ☐ hojas; aquí se trata de:
 - ☐ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este Informe y/o hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 807 de los reglamentos administrativos de PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el campo N° 1, punto 4, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente.
 - b. ☐ (remitidos solo a la Oficina Internacional) > en total (rogamos indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), solo en forma legible por computadora, el (los) protocolo de secuencias y/o las tablas correspondientes tal como está indicado en el campo suplementario referido al protocolo de secuencias (ver sector 802 de las normas administrativas).

4. Este Informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

☒	Campo N° I	Fundamento del Informe
☐	Campo N° II	Prioridad
☐	Campo N° III	No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
☐	Campo N° IV	Falta de uniformidad de la Invención
☒	Campo N° V	Resolución fundada según regla PCT 43b/s.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución.
☐	Campo N° VI	Documentos específicos expuestos
☐	Campo N° VII	Carencias específicas de la solicitud Internacional
☐	Campo N° VIII	Observaciones específicas a la solicitud Internacional

Fecha de presentación de la solicitud 08.09.2005	Fecha de confección de este Informe 17.11.2005
Nombre y Dirección Postal del organismo encargado del Examen Internacional Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. ++49 89 2399-0; Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario Apoderado Cortés, J Tel: +49 89 2399-

Formulario PCT/IPEA/409 (carátula)(enero 2004)

107

Campo N° I Fundamento del Informe

1. Con respecto al idioma, el informe está basado sobre la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa.
 - ☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción suministrada a los siguientes efectos:
 - ☐ búsqueda internacional (según reglas 12.3 y 23.1 b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según regla 55.2 y 55.3)
 2. Con respecto a los elementos* de la Solicitud Internacional, el informe se basa en (las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan):

Descripción, páginas

1 – 45 en la versión presentada originalmente

Reivindicaciones, N°

1 – 25 en la versión presentada originalmente

 - ☐ un listado de secuencias y/o eventual(es) tabla(s) relacionada(s) – con respecto al protocolo de secuencias, ver campo adicional.
 3. ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos:
 - ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°: 11 – 13
 - ☐ Ilustraciones: hoja/figura
 - ☐ Listado de secuencias (*especificar*):
 - ☐ Eventuale(s) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (*especificar*):
 4. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos expresados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)), tal como se indica en el campo suplementario.
 - ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°:
 - ☐ Ilustraciones: hojas/figuras
 - ☐ Listado de secuencias (*especificar*):
 - ☐ Eventuale(s) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (*especificar*):
- * Cuando corresponde el punto 4, algunas o todas estas hojas pueden estar provistas de la observación "reemplazada".

Campo N° V	Resolución fundada según el artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución		
------------	--	--	--

1. Resolución
- | | | | |
|-------------------------------|----|-------------------|-----------------|
| Novedad (N) | SI | Reivindicaciones: | 1 – 13, 16 – 25 |
| | No | Reivindicaciones: | 14, 15 |
| Actividad inventiva (IS) | SI | Reivindicaciones: | |
| | No | Reivindicaciones: | 1 – 25 |
| Aplicabilidad industrial (IA) | SI | Reivindicaciones: | 1 – 25 |
| | No | Reivindicaciones: | |
2. Documentos y aclaraciones (regla 70.7):
- ver hoja adjunta

V Resolución fundada según la regla 66.2(a)(II) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial

Los siguientes documentos han sido mencionados en el Informe de Búsqueda Internacional:

- D1: RATOVELOMANANA-VIDAL ET AL.: "Enantioselective Hydrogenation of – Ketoesters using Chiral Diphosphine. Ruthenium Complexes: Optimization for Academic and Industrial Purposes and Synthetic Applications", ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, vol. 345, N° 1/2, 21 de enero de 2003 (2003.01.21) pp. 261 – 274, XP
XP002316558
- D2: WO 98/54350 A (BIOCATALYTICS) 3 de diciembre de 1998 (1998.12.03)
- D3: WO 97/12884 A (FMC), 10 de abril de 1997
- D4: DATABASE CA (Online) CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1965, D'ALO, F et AL.: "N-alkylalkanolamines of the benzo[b]thiophene series"
XP002328559, recuperado de acceso a STN Database N° 1965-82375
- D5: DE 100 41 470 A (SCHERING) 28 de febrero de 2002 (2002.02.28)
- D6: US 2003/144553 (SUMIKA) 31 de julio de 2003 (2003.07.31)
- D7 WO 00/58254 A (THE UNIVERSITY OF KANSAS) 5 de octubre de 2000 (2000.10.05)

NOVEDAD (ARTÍCULO PCT 32(2))

D3 y D4 dan a conocer compuestos incluidos en el ámbito de las reivindicaciones 14 y 15. En consecuencia, estas reivindicaciones no son novedosas.

Los compuestos de las presentes reivindicaciones 1 y 2 difieren de los compuestos relacionados estructuralmente cercanos de D5 en que el grupo hidroxilo está desprotegido y de los compuestos D1 y D2 en el resto heteroatómico A.

ACTIVIDAD INVENTIVA (ARTÍCULO PCT 33(3))

El solicitante parece establecer el problema de la presente solicitud en la provisión de nuevos intermediarios para la preparación de derivados de epotilonas. No obstante, en la presente solicitud no se revela un proceso que involucre los compuestos de las presentes reivindicaciones 1, 2 y 14 y que proporciona derivados de epotilona como productos.

Los compuestos reivindicados no poseen en sí mismos actividad farmacológica, pareciendo ser solo útiles como intermediarios potenciales en procesos no revelados.

Por ello no se puede reconocer actividad inventiva basada sobre de una actividad farmacéutica u otra actividad, pero puede solo ser reconocida solo si se basa sobre un proceso inventivo.

El proceso revelado y reivindicado es la reducción asimétrica de un β -hidroxiléster (reivindicación 8).

El problema de la invención debe entonces ser formulado como la provisión de un nuevo proceso destinado a la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1 y 2.

Como el proceso de la reivindicación 8 es análogo al proceso revelado en D1 (que puede ser considerado como el estado de la técnica más cercano) y en D2, la presente invención carece de actividad inventiva.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

REC'D 18 NOV 2005

WIPO

PCT

Applicant's or agent's file reference 52251AWO	FOR FURTHER ACTION . See Form PCT/PEAA/10	
International application No. PCT/EP2004/014763	International filing date (day/month/year) 21.12.2004	Priority date (day/month/year) 31.12.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12P41/00, C07D215/14, C07D217/18, C07D235/08, C07D253/56, C07D277/84, C07D277/82		
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 907 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 902 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 08.09.2005	Date of completion of this report 17.11.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523699 epmu d Fax +49 89 2369 - 4485	Authorized Officer Cortés, J Telephone No. +49 89 2369- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/014753

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ International search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ International preliminary examination (under Rules 56.2 and/or 56.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

Description, Pages

1-45 as originally filed

Claims, Numbers

1-25 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/014753

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-13, 16-25
	No: Claims	14, 15
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-25
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-25
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents have been cited in the International Search Report:

- D1: RATOVELOMANANA-VIDAL ET AL: "Enantioselective Hydrogenation of α -Keto Esters using Chiral Diphosphine-Ruthenium Complexes: Optimization for Academic and Industrial Purposes and Synthetic Applications" ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, vol. 345, no. 1/2, 21 January 2003 (2003-01-21), pages 261-274, XP002326558
- D2: WO 98/54350 A (BIOCATALYTICS) 3 December 1998 (1998-12-03)
- D3: WO 97/12884 A (FMC) 10 April 1997 (1997-04-10)
- D4: DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1985, D'ALO, F. ET AL: "N-Alkylalkanolamines of the benzo[b]thiophene series" XP002326559 retrieved from STN Database accession no. 1985:82375
- D5: DE 100 41 470 A1 (SCHERING) 28 February 2002 (2002-02-28)
- D6: US 2003/144533 A1 (SUMIKA) 31 July 2003 (2003-07-31)
- D7: WO 00/58254 A (THE UNIVERSITY OF KANSAS) 5 October 2000 (2000-10-05)

Novelty (Article 33(2) PCT)

D3 and D4 disclose compounds within the scope of claims 14 and 15. These claims are therefore not novel.

The compounds of the present claims 1 and 2 differ from the structurally closest related compounds in e.g. D5 in that the hydroxy group is unprotected and from the compounds in D1 and D2 in the heteroaromatic residue of A.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/014753

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

The Applicant seems to see the problem of the present application in the provision of new intermediates for the preparation of epothilone derivatives. However, a process involving the compounds of present claims 1, 2 and 14 and yielding epothilone derivatives as products has not been disclosed in the present application.

The claimed compounds themselves have no pharmacological activity, but seem to be only useful as potential intermediates in an undisclosed process.

An inventive step can therefore not be acknowledged on the basis of a pharmacological or other activity, but could only be acknowledged on the basis of an inventive process.

The process which is disclosed and claimed is the asymmetric reduction of a beta-keto ester to a beta-hydroxy ester (claim 6).

The problem of the invention has therefore to be formulated as the provision of a new process for the preparation of the compounds of claims 1 and 2.

Since the process of claim 6 is analogous to the processes disclosed in D1 (which could be regarded as the closest prior art) and D2, the present invention lacks an inventive step.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de
una modificación(regla PCT 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas, sección 422)

A:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Alemania

Fecha de envío (día/mes/año):

03 de julio de 2006 (03.07.2006)

Referencia del solicitante o del agente:

52251AWO

Solicitud Internacional N°:

PCT/EP 2004/014753

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Fecha de presentación (día/mes/año):

21 de diciembre de 2004 (21.12.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:		
☒ el solicitante	☒ el inventor	☐ el agente
☐ el representante común		
Nombre y dirección:	País de Nacionalidad	País de Residencia
KLAR, Ulrich Isaegrimssteig 8a 13503 Berlin Alemania	DE	DE
	Teléfono N°:	
	Facsimil N°:	
	Telex N°:	
2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:		
☐ la persona	☐ el nombre	☐ la dirección
☐ la nacionalidad	☐ la residencia	
Nombre y dirección:	País de Nacionalidad	País de Residencia
	Teléfono N°:	
	Facsimil N°:	
	Telex N°:	
3. Otras observaciones, si son necesarias: El solicitante indicado en el campo 1 ha sido eliminado de los registros		
4. Se envía una copia de esta notificación a:		
☒ la Oficina receptora	☐ las Oficinas concernientes designadas	
☐ el Organismo de Búsqueda Internacional	☒ las Oficinas concernientes seleccionadas	
☒ el Organismo del Examen Preliminar Internacional	☐ otros:	

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Suiza

Funcionario autorizado:

Catherine MONDON (Fax 338-8970)

Facsimil N°: (41-22) 338.89.70

Teléfono N°: (41-22) 338 9074

Formulario PCT/IB/306 (marzo 1994)

006962136

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

Patente

11 JULI 2006

Kr
OVERPOT
(ON)

Date of mailing (day/month/year) 03 July 2006 (03.07.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 52251AWO	
International application No. PCT/EP2004/014753 ✓	International filing date (day/month/year) 21 December 2004 (21.12.2004) ✓

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

KLAR, Ulrich
Isaengrimateig 8a
13503 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The applicant indicated in Box 1 has been deleted from the records.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

Catherine MONDON (Fax 338-8970)

Telephone No. (41-22) 338 9074

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de una modificación

(regla PCT 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas, sección 422)

A:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Alemania

Fecha de envío (día/mes/año): 03 de julio de 2006 (03.07.2006)	
Referencia del solicitante o del agente: 52251AWO	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: PCT/EP 2004/014753	Fecha de presentación (día/mes/año): 21 de diciembre de 2004 (21.12.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a: ☐ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común		
Nombre y dirección:	País de Nacionalidad	País de Residencia
	Teléfono N°:	
	Facsimil N°:	
	Telex N°:	
2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a: ☒ la persona ☐ el nombre ☐ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia		
Nombre y dirección: BUCHMANN, Bernd Erdmannstr. 44 18540 Hohen-Neuendorf Alemania	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE
	Teléfono N°:	
	Facsimil N°:	
	Telex N°:	
3. Otras observaciones, si son necesarias: La persona identificada en el campo 2 es registrada ahora como solicitante solo para los Estados Unidos de América e inventor para todos los estados designados.		
5. Se envía una copia de esta notificación a: ☒ la Oficina receptora ☐ las Oficinas concernientes designadas ☐ el Organismo de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas concernientes seleccionadas ☒ el Organismo del Examen Preliminar Internacional ☐ otros:		

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza Facsimil N°: (41-22) 338.89.70 Formulario PCT/IB/306 (marzo 1994)	Funcionario autorizado: Catherine MONDON (Fax 338-8970) Teléfono N°: (41-22) 338 9074
---	---

006962139

PATENT COOPERATION TREATY

119

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

Date of mailing (day/month/year) 03 July 2006 (03.07.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 52251AWO	
International application No. PCT/EP2004/014753	International filing date (day/month/year) 21 December 2004 (21.12.2004)

1. The following indications appeared on record concerning: ☐ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address BUCHMANN, Bernd Erdmannstr. 44 16540 Hohen-Neuendorf Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned ☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.88.70	Authorized officer Catherine MONDON (Fax 338-8970) Telephone No. (41-22) 338 8074
--	---

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de
una modificación(regla PCT 82bis.1 e
Instrucciones Administrativas, sección 422)

A:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 17B
13353 Berlin
Alemania

Fecha de envío (día/mes/año):

03 de julio de 2006 (03.07.2006)

Referencia del solicitante o del agente:

52251AV/O

Solicitud Internacional N°:

PCT/EP 2004/014753

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Fecha de presentación (día/mes/año):

21 de diciembre de 2004 (21.12.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparezcan en los registros concernientes a:				
☐ el solicitante	☐ el inventor	☐ el agente	☐ el representante común	
Nombre y dirección:		País de Nacionalidad	País de Residencia	
		Teléfono N°:		
		Facsimil N°:		
		Telex N°:		
2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:				
☒ la persona	☐ el nombre	☐ la dirección	☐ la nacionalidad	☐ la residencia
Nombre y dirección:		País de Nacionalidad	País de Residencia	
		Teléfono N°:		
		Facsimil N°:		
		Telex N°:		
3. Otras observaciones, si son necesarias: La persona identificada en el campo 2 es registrada ahora como solicitante solo para los Estados Unidos de América e inventor para todos los estados designados.				
6. Se envía una copia de esta notificación a:				
☒ la Oficina receptora	☐ las Oficinas concernientes designadas			
☐ el Organismo de Búsqueda Internacional	☒ las Oficinas concernientes seleccionadas			
☒ el Organismo del Examen Preliminar Internacional	☐ otros:			

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Suiza

Funcionario autorizado:

Catherine MONDON (Fax 338-8970)

Facsimil N°: (41-22) 338.89.70

Teléfono N°: (41-22) 338 8074

Formulario PCT/IB/306 (marzo 1994)

006962142

PATENT COOPERATION TREATY

21

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

Date of mailing (day/month/year) 03 July 2006 (03.07.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 52251AWO	
International application No. PCT/EP2004/014753	International filing date (day/month/year) 21 December 2004 (21.12.2004)

1. The following indications appeared on record concerning: ☐ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address SKUBALLA, Werner Mattersburger Weg 12 13485 Berlin Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned ☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Catherine MONDON (Fax 338-8970) Telephone No. (41-22) 338 8074
--	---

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de una modificación

(regla PCT 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas, sección 422)

A:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Alemania

Fecha de envío (día/mes/año):

03 de julio de 2006 (03.07.2006)

Referencia del solicitante o del agente:

52251AWO

Solicitud internacional N°:

PCT/EP 2004/014753

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Fecha de presentación (día/mes/año):

21 de diciembre de 2004 (21.12.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparezcan en los registros concernientes a:		
☐ el solicitante	☐ el inventor	☐ el agente
☐ el representante común		
Nombre y dirección:	País de Nacionalidad	País de Residencia
	Teléfono N°:	
	Facsimil N°:	
	Telex N°:	
2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:		
☒ la persona ☐ el nombre ☐ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia		
Nombre y dirección:	País de Nacionalidad	País de Residencia
	Teléfono N°:	
	Facsimil N°:	
	Telex N°:	
3. Otras observaciones, si son necesarias: La persona identificada en el campo 2 es registrada ahora como solicitante solo para los Estados Unidos de América e inventor para todos los estados designados.		
7. Se envía una copia de esta notificación a:		
☒ la Oficina receptora ☐ las Oficinas concernientes designadas ☐ el Organismo de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas concernientes seleccionadas ☒ el Organismo del Examen Preliminar Internacional ☐ otros:		

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza Facsimil N°: (41-22) 338.89.70	Funcionario autorizado: Catherine MONDON (Fax 338-8970) Teléfono N°: (41-22) 338 8074
---	---

Formulario PCT/IB/306 (marzo 1994)

006962143

122

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

Date of mailing (day/month/year) 03 July 2006 (03.07.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 52251AWO	
International application No. PCT/EP2004/014753	International filing date (day/month/year) 21 December 2004 (21.12.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

PETROV, Orlin
Pücklerstr. 8
14195 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Catherine MONDON (Fax 338-8970) Telephone No. (41-22) 338 8074
--	---

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

Remite: EL ORGANISMO ENCARGADO DE LA
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

A SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 D-13353 Berlin Alemania	NOTIFICACIÓN DE RECEPCIÓN DE LA COPIA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL (Regla PCT 25.1)	
	Fecha de envío (día/mes/año) 10.03.2005	
Referencia del Solicitante o Agente 52251AWO	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Referencia Internacional PCT/EP 2004/014753	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 21.12.2004	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 31.12.2003
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

1.	Quando el Organismo de Búsqueda Internacional y la Oficina receptora no son la misma Oficina: Por la presente se notifica al solicitante que la copia de la búsqueda de la solicitud internacional fue recibida por este Organismo de Búsqueda Internacional en la fecha indicada abajo. Quando el Organismo de Búsqueda Internacional y la Oficina receptora son la misma Oficina: Por la presente se notifica al solicitante que la copia de la búsqueda de la solicitud internacional fue recibida en la fecha indicada abajo. 16/02/2005
2.	☐ La copia de la búsqueda está acompañada en forma legible por computadora por un protocolo de nucleótidos y/o aminoácidos o tablas relacionadas con el mismo.
3.	Plazo para la confección del Informe de Búsqueda Internacional y del Informe escrito del Organismo de Búsqueda Internacional El solicitante es informado de que el plazo para la confección del Informe de Búsqueda Internacional y del Informe escrito del Organismo de Búsqueda Internacional es de tres meses a partir de la fecha de recepción indicada arriba o de nueve meses a partir de la fecha de prioridad, según cual venza más tarde (reglas 42.1 y 43b.1(a)).
4.	Una copia de esta notificación fue enviada a la Oficina Internacional y, cuando corresponde la primera frase del párrafo 1, a la Oficina receptora.

Nombre y Dirección Postal del ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31.70) 340-2040; Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31.70) 340-3016	Funcionario Autorizado ISA/EP
---	--------------------------------------

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/EP 2004/014753
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
IPC7 C12P41/00 A07D215/14 C07D217/16 C07D235/06 C07D263/56 C07D277/84 C07D277/82		
Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS		
Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación) IPC 7 C12P C07D		
Publicaciones Investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas) EPO-Internal, WPI Data, Beilstein Data, CHEM ABS Data		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación Nº
X	RATOVELOMANANA-VIDAL EET AL.: "Enantioselective Hydrogenation of α -Keto Esters using Chiral Diphosphine-Ruthenium Complexes: Optimization for Academic and Industrial Purposes and Synthetic Applications" ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS vol. 345, Nº 1/2 21 de enero de 2003 (21.01.2003) páginas 251- 274, XP002326558 todo el documento	1 - 25
X	WO 98/54350 A (BIOCATALYTICS) 3 de diciembre de 1998 todo el documento	1 - 25
☒ Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C ☒ Ver familia de patentes en el anexo		
"A"	Categorías particulares indicadas en publicaciones que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante	"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"B"	documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional	"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"L"	publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)	"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
"O"	publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones	"Z" publicación que es miembro de la misma familia
"P"	publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional 28 de abril de 2005		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional 19.05.2005
Nombre y Código Postal de ISA European Patent Office - P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 851 epo nl Fax: (+31-70) 340-3010		Funcionario Apoderado Cortés, J

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las plazas consideradas	Con referencia a reivindicación Nº
x	WO 97/12884 A (FMC) 10 de abril de 1997 (10.04.1997) página 11, fórmula I página 32, intermediario de peso E página 85, intermediarios de reivindicación 33	14, 15
x	DATABASE CA "online" CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1985 D'ALO, F. ET AL.: "N-Alkylalkanolamines of the benzo[b]thiophene series" XP002326559 recuperado de STN acceso a base de datos Nº 1985: 82375 RN: 1138-07-4 benzo[b]thiophene-5-propionic acid, .beta.-oxo-resumen & BOLLETINO CHIMICO FARMACEUTICO, 103(10), 709.28, CODEN: BCFAAI; ISSN: 0006-6848, 1984	14, 15
y	DE 100 41 470 A1 (SCHERING) 28 de febrero de 2002 (28.02.2002) página 51, ejemplo 21e página 60, ejemplo 29	1 - 25
y	US 2003/144533 A1 (SUMIKA) 31 DE JULIO DE 2003 (31.07.2003) EJEMPLOS 2, 4, 5, 7 REIVINDICACIÓN 20	1 - 25
y	WO 00/58254 A (THE UNIVERSITY OF KANSAS) 5 de octubre de 2000 (05.10.2000) todo el documento	1 - 25

127

INF RME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL						Referencia Internacional	
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes						PCT/EP 2004/014753	
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación	
WO	9854350	A	03.12.1998	US	5834261 A	10.11.1998	
				US	5942644 A	24.08.1999	
				EP	0991772 A1	12.04.2000	
				WO	9854350 A1	03.12.1998	
WO	9712884	A	10.04.1997	AU	7257096 A	28.04.1997	
				WO	9712884 A1	10.04.1997	
DE	10041470	A1	28.02.2002	NINGUNO			
US	2003144533	A1	31.07.2003	WO	03029195 A1	10.04.2003	
WO	0058254	A	05.10.2000	US	6211412 B1	03.04.2001	
				AU	3771100 A	16.10.2000	
				WO	0058254 A1	05.10.2000	
				US	2002156289 A1	24.10.2002	
				US	2002165415 A1	07.11.2002	

PATENT COOPERATION TREATY

37

128

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT
OF SEARCH COPY

(PCT Rule 25.1)

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstr. 178
13353 Berlin
GERMANY

Patente

14. März 2005

Frist:

Date of mailing
(day/month/year)

10/03/2005

Applicant's or agent's file reference

52251AWO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2004/014753

International filing date (day/month/year)

21/12/2004

Priority date (day/month/year)

31/12/2003

Applicant

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. Where the International Searching Authority and the receiving Office are not the same office:

The applicant is hereby notified that the search copy of the international application was received by this International Searching Authority on the date indicated below.

Where the International Searching Authority and the receiving Office are the same office:

The applicant is hereby notified that the search copy of the international application was received on the date indicated below.

16/02/2005 (date of receipt).

2. ☐ The search copy was accompanied by a nucleotide and/or amino acid sequence listing or tables related thereto in computer readable form.

3. Time limit for establishment of international search report and written opinion of the International Searching Authority

The applicant is informed that the time limit for establishing the international search report and the written opinion of the International Searching Authority is three months from the date of receipt indicated above or nine months from the priority date, whichever time limit expires later (Rules 42.1 and 43bis.1(a)).

4. A copy of this notification has been sent to the International Bureau and, where the first sentence of paragraph 1 applies, to the receiving Office.

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Authorized officer

ISA/EP

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/014753

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C12P41/00 C07D215/14 C07D217/16 C07D235/06 C07D263/56 C07D277/64 C07D277/62		
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 C12P 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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RATOVELOMANANA-VIDAL ET AL: "Enantioselective Hydrogenation of -Keto Esters using Chiral Diphosphine-Ruthenium Complexes: Optimization for Academic and Industrial Purposes and Synthetic Applications" ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, vol. 345, no. 1/2, 21 January 2003 (2003-01-21), pages 261-274, XP002326558 the whole document	1-25
X	WO 98/54350 A (BIOCATALYTICS) 3 December 1998 (1998-12-03) the whole document	1-25
-/-		
☒ 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 (see specification) "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 substantiate 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 considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 Apr 11 2005		Date of mailing of the international search report 19/05/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 16 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-8540, Telex 51 681 epo nl, Fax (+31-70) 340-8516		Authorized officer Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/014753

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/12884 A (FMC) 10 April 1997 (1997-04-10) page 11, formula I page 32, intermediate of step E page 85, intermediates of claim 33	14, 15
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1965, D'ALO, F. ET AL: "N-Alkylalkanolamines of the benzo'bithiophene series" XP002326559 retrieved from STN Database accession no. 1965:82375 RN: 1138-07-4 Benzo'bithiophene-5-propionic acid, .beta.-oxo- abstract & BOLLETTINO CHIMICO FARMACEUTICO , 103(10), 709-26 CODEN: BCFAAI; ISSN: 0006-6648, 1964,	14, 15
Y	DE 100 41 470 A1 (SCHERING) 28 February 2002 (2002-02-28) page 51; example 21e page 60; example 29	1-25
Y	US 2003/144533 A1 (SUNIKA) 31 July 2003 (2003-07-31) examples 2,4,5,7 claim 20	1-25
Y	WO 00/58254 A (THE UNIVERSITY OF KANSAS) 5 October 2000 (2000-10-05) the whole document	1-25

131

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2004/014753

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9854350	A	03-12-1998	US 5834261 A 10-11-1998
		US 5942644 A 24-08-1999	
		EP 0991772 A1 12-04-2000	
		WO 9854350 A1 03-12-1998	
WO 9712884	A	10-04-1997	AU 7257096 A 28-04-1997
		WO 9712884 A1 10-04-1997	
DE 10041470	A1	28-02-2002	NONE
US 2003144633	A1	31-07-2003	WO 03029195 A1 10-04-2003
WO 0058254	A	05-10-2000	US 6211412 B1 03-04-2001
		AU 3771100 A 16-10-2000	
		WO 0058254 A1 05-10-2000	
		US 2002156289 A1 24-10-2002	
		US 2002166415 A1 07-11-2002	

V Resolución fundada según la regla 66.2(a)(II) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial

Los siguientes documentos han sido mencionados en el Informe de Búsqueda Internacional:

- D1: RATOVELOMANANA-VIDAL ET AL.: "Enantioselective Hydrogenation of – Ketoesters using Chiral Diphosphine. Ruthenium Complexes: Optimization for Academic and Industrial Purposes and Synthetic Applications", ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, vol. 345, N° 1/2, 21 de enero de 2003 (2003.01.21) pp. 281 – 274, XP
XP002316558
- D2: WO 98/54350 A (BIOCATALYTICS) 3 de diciembre de 1998 (1998.12.03)
- D3: WO 97/12834 A (FMC), 10 de abril de 1997
- D4: DATABASE CA (Online) CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1965, D'ALO, F et AL.: "N-alkylalkanolamines of the benzo[b]thiophene series"
XP002326559, recuperado de acceso a STN Database N° 1965-82375
- D5: DE 100 41 470 A (SCHERING) 28 de febrero de 2002 (2002.02.28)
- D6: US 2003/144553 (SUMIKA) 31 de julio de 2003 (2003.07.31)
- D7 WO 00/58254 A (THE UNIVERSITY OF KANSAS) 5 de octubre de 2000 (2000.10.05)

NOVEDAD (ARTÍCULO PCT 32(2))

D3 y D4 dan a conocer compuestos incluidos en el ámbito de las reivindicaciones 14 y 15. En consecuencia, estas reivindicaciones no son novedosas.

Los compuestos de las presentes reivindicaciones 1 y 2 difieren de los compuestos relacionados estructuralmente cercanos de D5 en que el grupo hidroxilo está desprotegido y de los compuestos D1 y D2 en el resto heteroatómico A.

ACTIVIDAD INVENTIVA (ARTÍCULO PCT 33(3))

El solicitante parece establecer el problema de la presente solicitud en la provisión de nuevos intermediarios para la preparación de derivados de epotilona. No obstante, en la presente solicitud no se revela un proceso que involucre los compuestos de las presentes reivindicaciones 1, 2 y 14 y que proporciona derivados de epotilona como productos.

Los compuestos reivindicados no poseen en sí mismos actividad farmacológica, pareciendo ser solo útiles como intermediarios potenciales en procesos no revelados.

Por ello no se puede reconocer actividad inventiva basada sobre de una actividad farmacéutica u otra actividad, pero puede solo ser reconocida solo si se basa sobre un proceso inventivo.

El proceso revelado y reivindicado es la reducción asimétrica de un β -hidroxiléster (reivindicación 8).

El problema de la invención debe entonces ser formulado como la provisión de un nuevo proceso destinado a la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1 y 2.

Como el proceso de la reivindicación 8 es análogo al proceso revelado en D1 (que puede ser considerado como el estado de la técnica más cercano) y en D2, la presente invención carece de actividad inventiva.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

REC'D 17 MAY 2005
PCT WIPO
PCT

To:

see form PCT/ISA/220

14/7

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International application No. PCT/EP2004/014753	International filing date (day/month/year) 21.12.2004	Priority date (day/month/year) 31.12.2003
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C12P41/00, C07D215/14, C07D217/18, C07D235/08, C07D263/58, C07D277/84, C07D277/82		
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 68.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Authorized Officer
 European Patent Office D-80589 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 623698 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Cortés, J Telephone No. +49 89 2369-8208 

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

734

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

A <i>ver formulario PCT/ISA/220</i>

INFORME ESCRITO
DEL ORGANISMO DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL
(regla PCT Nº 43b/s.1)

Fecha de envío (día/mes/año) <i>ver formulario PCT/ISA/210 (hoja 2)</i>
--

Referencia del Solicitante o Agente <i>ver formulario PCT/ISA/220</i>	PROCEDER <i>Ver abajo, punto 2</i>
Referencia Internacional <i>PCT/EP 2004/014753</i>	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) <i>21.12.2004</i>
	Fecha de Prioridad (día/mes/año) <i>31.12.2003</i>
Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK <i>C12P41/00, C07D215/14, C07D217/18, C07D235/08, C07D263/58, C07D277/64, C07D277/62</i>	
Solicitante <i>SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT</i>	

1. Este Informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

- ☒ Campo Nº I Fundamento del Informe
- ☐ Campo Nº II Prioridad
- ☐ Campo Nº III No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad Industrial
- ☐ Campo Nº IV Falta de uniformidad de la invención
- ☒ Campo Nº V Declaración fundada según regla PCT 43b/s.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad Industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución.
- ☐ Campo Nº VI Documentos específicos expuestos
- ☐ Campo Nº VII Falencias específicas de la solicitud Internacional
- ☐ Campo Nº VIII Observaciones específicas a la solicitud Internacional

2. PROCEDER

Cuando se solicita un Examen Preliminar Internacional, este Informe es válido como Informe escrito del organismo encargado de la búsqueda Internacional ("IPEA"); esto no es así cuando, según la regla 68.1bis(b), el solicitante elige otro organismo distinto a este como IPEA y el IPEA elegido informó a la Oficina Internacional que los informes escritos de este organismo de búsqueda Internacional no serán reconocidos.

Cuando este Informe es válido como Informe escrito de IPEA, tal como está previsto arriba, el solicitante es intimado a presentar ante IPEA una posición por escrito, y cuando corresponde, modificaciones, en el plazo de 3 meses a partir de la fecha en la que fue remitido el formulario PCT/ISA/220 o en el plazo de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde.

Para otras opciones, ver formulario PCT/ISA/220.

3. Para otros detalles, ver las instrucciones del formulario PCT/ISA/220.

Nombre y Dirección Postal del ISA Oficina de Patentes Europeas D - 80298 Munich Tel.: +49 89 2399 - 0; Tx: 523858 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Funcionario Apoderado <i>Cortés, J</i> Tel: +49 89 2399-8206
--	--

Formulario PCT/ISA/237 (carátula) (enero 2004)

Campo Nº	Fundamento del Informe
1.	Con respecto al idioma, el informe fue confeccionado, basado sobre la solicitud internacional, en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa. ☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 b)).
2.	Con respecto a la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos revelada en la solicitud internacional y requerida para la invención reivindicada, el informe fue confeccionado sobre la siguiente base: a. Tipo de material ☐ listado de secuencias ☐ tablas del listado de secuencias b. Forma del material ☐ en forma escrita ☐ en forma legible por computadora c. Momento de la presentación ☐ comprendido en la presentación internacional tal como fue presentada ☐ presentado, junto con la solicitud internacional, en forma legible por computadora ☐ suministrado posteriormente ante el organismo a los efectos de la búsqueda
3.	☐ Habiendo presentado o suministrado más de una versión o copia de un protocolo de secuencias y/o la tabla correspondiente se deben presentar adicionalmente las declaraciones requeridas de que la información de las copias presentadas posteriormente o adicionales coincide con la versión original de la solicitud o que no la supera.
4.	Observaciones adicionales

Campo Nº V	Resolución fundada según regla PCT 43bís.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución		
1.	Resolución		
	Novedad	SI No	Reivindicaciones: Reivindicaciones: 1 – 13, 16 – 25 14, 15
	Actividad inventiva	SI No	Reivindicaciones: Reivindicaciones: 1 – 25
	Aplicabilidad industrial	SI No	Reivindicaciones: Reivindicaciones: 1 – 25
2.	Documentos y aclaraciones:		
	ver hoja adjunta		

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/014753

Box No. 1 Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/014753

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or
industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-13, 16-25
	No: Claims	14, 15
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-25
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-25
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

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

The following documents have been cited in the International Search Report:

D1: RATOVELOMANANA-VIDAL ET AL: "Enantioselective Hydrogenation of -Keto Esters using Chiral Diphosphine-Ruthenium Complexes: Optimization for Academic and Industrial Purposes and Synthetic Applications" ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, vol. 345, no. 1/2, 21 January 2003 (2003-01-21), pages 261-274, XP002326558

D2: WO 98/54350 A (BIOCATALYTICS) 3 December 1998 (1998-12-03)

D3: WO 97/12884 A (FMC) 10 April 1997 (1997-04-10)

D4: DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1965, D'ALO, F. ET AL: "N-Alkylalkanolamines of the benzo[b]thiophene series" XP002326559 retrieved from STN Database accession no. 1965:82375

D5: DE 100 41 470 A1 (SCHERING) 28 February 2002 (2002-02-28)

D6: US 2003/144533 A1 (SUMIKA) 31 July 2003 (2003-07-31)

D7: WO 00/58254 A (THE UNIVERSITY OF KANSAS) 5 October 2000 (2000-10-05)

Novelty (Article 33(2) PCT)

D3 and D4 disclose compounds within the scope of claims 14 and 15. These claims are therefore not novel.

The compounds of the present claims 1 and 2 differ from the structurally closest related compounds in e.g. D5 in that the hydroxy group is unprotected and from the compounds in D1 and D2 in the heteroaromatic residue of A.

1410

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/014753

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

The Applicant seems to see the problem of the present application in the provision of new intermediates for the preparation of epothilone derivatives. However, a process involving the compounds of present claims 1, 2 and 14 and yielding epothilone derivatives as products has not been disclosed in the present application.

The claimed compounds themselves have no pharmacological activity, but seem to be only useful as potential intermediates in an undisclosed process.

An inventive step can therefore not be acknowledged on the basis of a pharmacological or other activity, but could only be acknowledged on the basis of an inventive process.

The process which is disclosed and claimed is the asymmetric reduction of a beta-keto ester to a beta-hydroxy ester (claim 8).

The problem of the invention has therefore to be formulated as the provision of a new process for the preparation of the compounds of claims 1 and 2.

Since the process of claim 8 is analogous to the processes disclosed in D1 (which could be regarded as the closest prior art) and D2, the present invention lacks an inventive step.

OLARTE RAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Red: 06-073027- -00000-0000

Fax: 2000-07-20 12:40:17 Dep. 2020 NUECREACIONES

Trib. 11 PATENTEM

Eve. 370 FASE NACIONAL

Ad 411 PRESENTACION

Folios: 140

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

31-07-06

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: SCHERING AKTIENGESellschaftDirección: Müllerstrasse 178, 13353, Berlin
AlemaniaNacionalidad o Domicilio: ALEMANALugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: J. IAN RAISBECKDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Bta
TP 135.799

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTA Platzek Johannes, Zorn Ludwig,Dirección: VER PAGINA ADJUNTA Buchmann Bernd, Skuballa WernerPetrov OlegNacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/014753Fecha Diciembre 21, 2004Publicación Internacional No. WO 2005/064006Fecha Julio 14, 2005

6

Título (54): β -HIDROXI ÉSTERES HETEROAROMÁTICOS ÓPTICAMENTE ACTIVOS.
PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN A PARTIR DE β -CETO ÉSTERES Y PROCESOS
PARA LA PREPARACIÓN DE DICHOS β -CETO ÉSTERES.

7

Clasificación Internacional (51) C12P 41/00, C07D 215/14, 217/16, 235/06, 263/56,
277/64, 277/62

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Diciembre 31, 2003

(31) Número de Solicitud

103 61 794.9

9

Comprobante de pago No. 06 - 54.707Fecha Julio 18, 2006

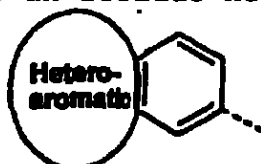
REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la fórmula general I,



en donde:

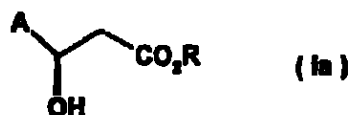
A es un residuo heterocaromático bicíclico de fórmula



HETEROAROMATIC = HETEROAROMÁTICO

en donde "heteroaromático" se refiere a un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno o azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo, hidroxialquilo opcionalmente protegido, halo-alquilo, halógeno o CN, y R es una cadena de alquilo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente saturada, que contiene opcionalmente 1-3 átomos de oxígeno; un residuo fenilo; ciclohexilo; o bencilo.

2. Un compuesto de fórmula general Ia,





143

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A T**
PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 08-073027- -00000-0000

Fec: 2008-07-26 12:49:17 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tm. 11 PATENTE/II

Evo: 370 FASENACIONALI

Act 411 PRESENTACION

Folios: 140

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 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 y 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 se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.cowww.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT

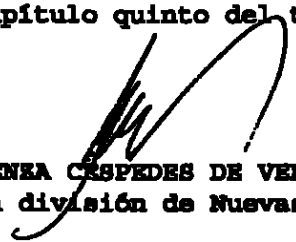
REFERENCIA	Radicación No.	6 73027
	Solicitud internacional	EP2004/014753
	Fecha inicio fase nacional	31/07/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11102

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

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

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENEA CRSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior , requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
aallvarado 29 SET. 2006