



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

02-111163

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO

2-(6-SUBSTITUIDO-1,3-DIOXAV-4-IL)ACETICO.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D^{319/06}; ^{309/30}; A61K^{31/357}

71. SOLICITANTE

DSM N.V.

DOMICILIO

HEERLEN, PAISES BAJOS

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

72. BOGOTA, D. C.

DICIEMBRE 6, 2002

21
(5)

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **DSM N.V.**

Dirección: Het Overloon 1,

Nacionalidad o Domicilio: 6411 TE Heeren,
Países Bajos

Lugar de Constitución : Países Bajos

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número:

3

REPRESENTANTE
O AP DERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

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

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: escobaru@elsitio.net.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452 T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/NL01/00535

Fecha Julio 12, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/06266 A1

Fecha Enero 24, 2002

6 TÍTULO (54) PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE ÁCIDO
2-(6-SUSTITUIDO-1,3-DIOXAN-4-IL)ACÉTICO.

6 Clasificación Internacional (51)

C 07 D

3/9/66, 309/30

A61K31/357

7 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EUROPA

Julio 19, 2000

1015744

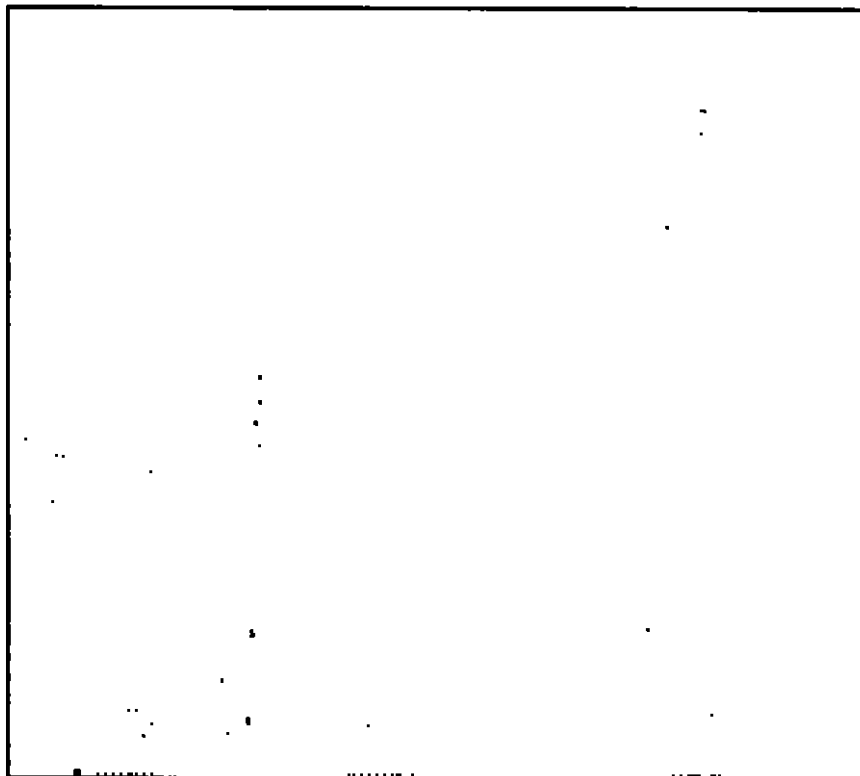
SI ☒ NO ☐

9 Comprobante de pago No. 02 - 76.464

Fecha Noviembre 15, 2002

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica Prot. 17.794
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.794
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

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

As. 2505/PCT

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **JACOB HERMANUS MATTHEUS HERO KOOISTRA**
(5925 BA Venlo, Países Bajos);
- 2.) **HUBERTUS JOSEPHUS MARIE ZEEGERS**
(5991 CT Baarlo, Países Bajos);
- 3.) **DANIEL MINK**
(B-4700 Eupen, Belgica);
- 4.) **JOANNES MARIA CORNELIS ANTONIUS MULDER**
(6166 HC Geleen, Países Bajos).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **DSM N.V.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Países Bajos, domiciliada en Het Overloon 1, 6411 TE Heerlen, Países Bajos, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE ÁCIDO 2-(6-SUSTITUIDO-1,3-DIOXAN-4-IL)ACÉTICO"**.

Clase: C 07


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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02111163 00000000 Folios: 39
Fecha (UMB): 2002-12-06 16:20:30
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 76,464
FECHA : NOVIEMBRE 15 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7036701	14/11/2002	2,148,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL :	\$ 378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

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

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference 4339WO
(if desired) (12 characters maximum)

Box No. I TITLE OF INVENTION

PROCESS FOR THE PREPARATION OF 2-(6-SUBSTITUTED-1,3-DIOXANE-4-YL)ACETIC ACID DERIVATIVES

Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

DSM N.V.
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen (NL)

☐ This person is also inventor

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

State (that is, country) of nationality: NL

State (that is, country) of residence: NL

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated
States☒ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☐ the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

KOOISTRA, Jacob Hermanus Mattheus Hero
Gaspeldoornstraat 32
5925 BA Venlo
the Netherlands

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (if this check-box
is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality: NL

State (that is, country) of residence: NL

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☒ the United States
of America only☐ the States indicated in
the Supplemental Box☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

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

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent☐ common representative

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

JACOBS, Monique Sophie Nicole

DSM Patents & Trademarks
P.O. Box 9
6160 MA Geleen (NL)

Telephone No.

(+31)46-4761803

Facsimile No.

(+31)46-4761830

Teleprinter No.

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III

FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.*

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

ZEEGERS, Hubertus Josephus Marie
Schutterstraat 8
5991 CT Baarlo
the Netherlands

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality **NL**State (that is, country) of residence: **NL**

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

MINK, Daniel
Heckenweg 5
B-4700 Eupen
Belgium

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality: **DE**State (that is, country) of residence: **DE, BE**

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

MULDERS, Joannes Maria Cornelis Antonius
Van Banninglaan 110
6166 HC Geleen
the Netherlands

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

NL

State (that is, country) of residence:

NL

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No.V DESIGNATION OF STATES

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

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

Regional Patent

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

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

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

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

- ☒ EC Ecuador ☐
- ☒ GQ Equatorial Guinea ☐

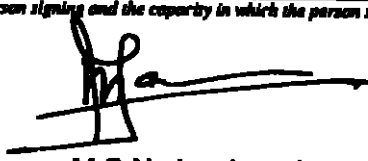
Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The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

Box No. VI PRIORITY CLAIM		☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.		
Filing Date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 19 July 2000 (19.07.00)	1015744	NL		
item (2)				
item (3)				

☒ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s) (1) _____

* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)). See Supplemental Box.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY			
Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):	Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):		
	Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)
ISA/	19 July 2000	SN 35480NL	NL

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING	
This international application contains the following number of sheets: request : 4 description (excluding sequence listing part) : 10 claims : 3 abstract : 1 drawings : _____ sequence listing part of description : _____ Total number of sheets : 18	This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. ☒ fee calculation sheet 2. ☐ separate signed power of attorney 3. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: 4. ☐ statement explaining lack of signature 5. ☐ priority document(s) identified in Box No VI as item(s): 6. ☐ translation of international application into (language): 7. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material 8. ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form 9. ☐ other (specify):
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English
Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT	
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).  M.S.N. Jacobs (procuratiehouder)	

For receiving Office use only		For International Bureau use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:		2. Drawings:	
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		☐ received:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		☐ not received:	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /		6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:	

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 January 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/06266 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 319/06, 309/30

(74) Agent: JACOBS, Monique, Sophie, Nicole; DSM Patents & Trademarks, P.O. Box 9, NL-6160 MA Geleen (NL).

(21) International Application Number: PCT/NL01/00535

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) International Filing Date: 12 July 2001 (12.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1015744 19 July 2000 (19.07.2000) NL

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): DSM N.V. [NL/NL]; Het Overloon 1, NL-6411 TE Heerlen (NL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): KOOISTRA, Jacob, Hermanus, Mattheus, Hero [NL/NL]; Gaspeldoornstraat 32, NL-5925 BA Venlo (NL). ZEEGERS, Hubertus, Josephus, Marie [NL/NL]; Schutterstraat 8, NL-5991 CT Baarlo (NL). MINK, Daniel [DE/BE]; Heckenweg 5, B-4700 Eupen (BE). MULDER, Joannes, Maria, Cornelis, Antonius [NL/NL]; Van Banninglaan 110, NL-6166 HC Geleen (NL).

Published:

— with international search report

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.

WO 02/06266 A1

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF 2-(6-SUBSTITUTED-1,3-DIOXANE-4-YL)ACETIC ACID DERIVATIVES

(57) Abstract: The invention relates to the preparation of 2-(6-substituted-1,3-dioxane-4-yl)acetic acid derivatives of formula (1), where X stands for a leaving group, and R₁, R₂, and R₃ each independently stand for an alkyl group with 1-3 carbon atoms from 4-hydroxy-6-X-substituted-methyl-tetrahydropyran-2-one compounds, where X is as defined above, with the aid of an acetalization agent, in the presence of an acid catalyst. The invention also relates to the novel compounds of formula (1) as well as salts and acids to be prepared from these, with the OR₃ group in formula (1) being replaced by an OY group, where X, R₁ and R₂ have the meanings defined above and where Y stands for an alkaline (earth) metal or a substituted or unsubstituted ammonium group or stands for hydrogen, and to the novel compounds of formula (2). The products concerned are, after conversion into the t-butyl ester of 2-(6-hydroxymethyl-1,3-dioxane-4-yl)acetic acid, important as intermediary products in the preparation of statins.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4339W0	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/NL 01/ 00535	International filing date (day/month/year) 12/07/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 19/07/2000
Applicant DSM N.V.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

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

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/NL 01/00535

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D319/06 C07D309/30

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

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.
✓ -	US 5 278 313 A (J.K.THOTTATHIL) 11 January 1994 (1994-01-11) column 1 -column 5; claims; examples 1-3	1-3,8
✓ -	WO 00 08011 A (KANEKA) 17 February 2000 (2000-02-17) cited in the application page 0 & EP 1 024 139 A (KANEKA) 2 August 2000 (2000-08-02) page 13-15; claims	1-3
✓ -	WO 91 13876 A (RHONE-POULENC) 19 September 1991 (1991-09-19) page 57, line 4	11
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles 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.

B document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 September 2001

Date of mailing of the international search report

09/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 118, no. 11, 1993 Columbus, Ohio, US; abstract no. 101787x, page 832; column 1; XP002178273 abstract & JP 04 266879 A (CHISSO CORP.) 22 September 1992 (1992-09-22)	11,12,15
X	JUN-ICHI SAKAKI: "LIPASE CATALYSED ASYMETRIC SYNTHESIS OF 6-(3-CHLORO-2-HYDROXYPROPYL)-1,3-DIOXIN-4- ONES" TETRAHEDRON: ASYMMETRY., vol. 2, no. 5, 1991, pages 343-6, XP002178271 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0957-4166 page 345; figures 8,9	11,15
X	F. BENNETT ET AL.: "METHYL (3R)-3-HYDROXYHEX-5-ENOATE" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., vol. 1, 1991, pages 133-140, XP002178272 CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., GB ISSN: 1472-7781 page 133 -page 134; figure 9	11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/NL 01/00535

13

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5278313	A	11-01-1994	US 5457227 A US 5594153 A	10-10-1995 14-01-1997
WO 0008011	A	17-02-2000	CN 1274356 T EP 1024139 A1 HU 0101122 A2 WO 0008011 A1 NO 20001703 A AU 5104300 A EP 1104750 A1 WO 0075099 A1	22-11-2000 02-08-2000 28-08-2001 17-02-2000 03-04-2000 28-12-2000 06-06-2001 14-12-2000
WO 9113876	A	19-09-1991	CA 2078208 A1 EP 0519996 A1 WO 9113876 A1	17-09-1991 30-12-1992 19-09-1991
JP 04266879	A	22-09-1992	JP 3097143 B2 US 5292891 A	10-10-2000 08-03-1994

PATENT COOPERATION TREATY

14

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: JACOBS, Monique Sophie Nicole DSM Patents & Trademarks Office Geleen P.O. Box 9 6160 MA Geleen PAYS-BAS		
28 JAN. 2002		
BA	Reg. <i>AMU</i>	Bericht Nr. <i>0.309</i>

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Applicant's or agent's file reference 4339W0	REPLY DUE within 2 / 00 months/days from the above date of mailing
International application No. PCT/NL 01/ 00535	International filing date (day/month/year) 12/07/2001
Priority date (day/month/year) 19/07/2000	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D319/06	
Applicant DSM N.V. et al.	

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

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

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

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

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

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
 For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4b1r.
 For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: **19/11/2002**

Name and mailing address of the IPEA/ European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer Examiner Formalities officer (incl. extension of time limits) Tel. (+49-89) 2399 2828
--	---

Form PCT/IPRA/408 (cover sheet) (July 1998)



I. Basis of the opinion

1. The basis of this written opinion is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

2. The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination (Article 34 (4) (a) (i) (ii) PCT; see also international search report) in respect of:

- 2.1 Applications having an unnecessary plurality of independent claims (generally not more than 1 independent claim in the same category is necessary; Article 6 PCT);

- 2.2 unsearched subject-matter (Article 17 (2) (a), Rule 66.1 (a) PCT), e.g.

- 2.2.1 claimed subject-matter under Rule 39.1 PCT,

- 2.2.2 applications where the description, the claims, or the drawings fail to comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful search could have been carried out;

- 2.3 claimed subject-matter under Rule 67.1 PCT.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

3. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

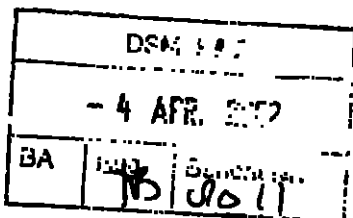
In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as claimed in at least one of the independent claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step.

4. If amendments are filed, the Applicant must comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis in the originally filed application of the amendments made (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments will not be taken into consideration for the establishment of international preliminary examination. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unjustified plurality of independent claims no examination of any of the claims will be carried out.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

JACOBS, Monique Sophie Nicole
DSM Patents & Trademarks
Office Geleen
P.O. Box 9
6160 MA Geleen
PAYS-BAS



PCT

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

Date of mailing
(day/month/year) 02.04.2002

Applicant's or agent's file reference
4339WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/NL01/00535

International filing date (day/month/year)
12/07/2001

Priority date (day/month/year)
19/07/2000

Applicant
DSM N.V. et al.

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

4. REMINDER

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

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

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

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized officer

Hebert, W

Tel. +49 89 2399-2152



PATENT CO-OPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4339WO		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/NL01/00535	International filing date (day/month/year) 12/07/2001	Priority date (day/month/year) 19/07/2000	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D319/06			
Applicant DSM N.V. et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 13/09/2001		Date of completion of this report 02.04.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523858 epmu d Fax +49 89 2369 - 4485		Authorized officer Rudolf, M Telephone No. +49 89 2369 8804 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/NL01/00535

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-10 as originally filed

Claims, No.:

1-15 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

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

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-10,12,13,14
	No:	Claims	11,15
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-10
	No:	Claims	11-15
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

To section V:

The prior art is represented by the following documents mentioned in the search report:

- D1: US-A-5 278 313 (J.K.THOTTATHIL) 11 January 1994 (1994-01-11)
- D2: WO 00 08011 A (KANEKA) 17 February 2000 (2000-02-17) cited in the application & EP 1 024 139 A (KANEKA) 2 August 2000 (2000-08-02)
- D3: WO 91 13878 A (RHONE-POULENC) 19 September 1991 (1991-09-19)
- D4: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 118, no. 11, 1993 Columbus, Ohio, US; abstract no. 101787x, page 832; column 1; XP002178273 & JP 04 266879 A (CHISSO CORP.) 22 September 1992 (1992-09-22)
- D5: JUN-ICHI SAKAKI: 'LIPASE CATALYSED ASYMETRIC SYNTHESIS OF 6-(3-CHLORO-2-HYDROXYPROPYL)-1,3-DIOXIN-4-ONES' TETRAHEDRON: ASYMMETRY., vol. 2, no. 5, 1991, pages 343-6, XP002178271 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0957-4166
- D6: F. BENNETT ET AL.: 'METHYL (3R)-3-HYDROXYHEX-5-ENOATE' JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., vol. 1, 1991, pages 133-140, XP002178272 CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., GB ISSN: 1472-7781
- D7: 'LIPASE CATALYSED ASYMETRIC SYNTHESIS OF 6-(3-CHLORO-2-HYDROXYPROPYL)-1,3-DIOXIN-4-ONES', 'JUN-ICHI SAKAKI', 'TETRAHEDRON: ASYMMETRY.', 'ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL', 2/5/00-00-1991, 343-6,

Document D1 discloses a process for the preparation of compounds corresponding to formula (I) as defined in claim 1. Present claims 1-10 relate to an alternative process for the preparation of said compounds. The process defined in claims 1-10 is novel in view of the cited prior art, and is also considered as non-obvious.

The subject matter of claim 11 lacks novelty in view of document D3, compound mentioned on page 57, line 6; D4, compound 6-chloromethyl-4-hydroxytetrahydropyran-2-one, D5, compound 8; D6, compounds 18a, 19a. The subject matter of claim 15 lacks novelty in view of D4, compound 6-chloromethyl-4-hydroxytetra-

hydropyran-2-one, and D5, compound 8 (see also search report).

Compounds claimed in claims 13 and 14 are suggested in general form in D1 (cf. formula VII; col. 8 line 26ff.). It is not apparent from the present application that the selection of compounds with specific substituents (C1-C3 alkyl, alkaline (earth) metal, ammonium groups) which are not explicitly described in D1 is of any technical relevance or exhibit any unexpected or non-obvious features. The subject matter of claims 13 and 14 therefore is obvious in view of D1.

Claim 12: It is not apparent from the present application that the shape of the particles of the (known) compound (2) as defined in claim 12 is of any technical relevance. The subject matter of claim 12 therefore does not involve an inventive step.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT artículo 36 y regla 70)

Referencia del solicitante o agente 4339WO	PARA PROSEGUIR Ver notificación de la transmisión del examen preliminar internacional (formato PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/NL01/00535	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 12/07/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 19/07/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D319/06		
Solicitante DSM N.V. et al		

1. Este examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36. 2. Este INFORME consiste de un total de 5 páginas, incluyendo esta hoja. — Este informe también está acompañado por ANEXOS, esto es hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, los cuales han sido modificados y son la base para este Informe y/o hojas que contienen rectificaciones presentadas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT). Estos anexos consisten en un total de hojas.
3. Este Informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos: I. <u>X</u> Base del Informe II. — Prioridad III. — El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial IV. — Falta de unidad de invención V. <u>X</u> Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración VI. — Ciertos documentos citados VII. — Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII. — Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 13/09/2001	Fecha en que se completó este informe 02.04.2002
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 – 4465	Oficial autorizado RUDOLF, M Teléfono: +49 89 2399 8604

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/NL01/00535

I. BASE DEL INFORME

1. En relación con los elementos de la solicitud internacional (las hojas de reemplazo que han sido suministradas a la oficina receptora como respuesta a la invitación bajo el artículo 14 serán referidas como "presentadas originalmente" y no están anexas a este informe debido a que no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17)):

CAPITULO DESCRIPTIVO, PAGINAS:

1-10 Como fueron presentadas originalmente

REIVINDICACIONES, No.:

1-15 Como fueron presentadas originalmente

2. En relación con el idioma, todos los elementos marcados anteriormente fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en que la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este punto.

Estos elementos fueron suministrados o estaban disponibles para esta autoridad en el siguiente idioma, el cual es:

☐ El idioma de la traducción aportada a efectos de la búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1(b))

☐ El idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3(b))

☐ El idioma de la traducción suministrada para efecto del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3)

3. Respecto a cualquier secuencia nucleótido y/o aminoácido revelado en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo con base en la lista de secuencias:

☐ Contenidas en la solicitud internacional de forma escrita

☐ Presentadas junto con la solicitud internacional en forma legible por computador

☐ Aportada posteriormente a esta Autoridad en forma escrita

☐ Suministrada posteriormente a esta Autoridad en forma legible por computador

☐ La declaración de que la lista de secuencias aportada posteriormente en forma escrita no va más allá que lo revelado en la solicitud internacional como fue presentada.

☐ La declaración de que la información inscrita en forma legible por computador es idéntica a la lista de secuencias en forma escrita aportada.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

☐ El capítulo descriptivo páginas:

☐ Las reivindicaciones Nos.:

☐ Los dibujos hojas:

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/NL01/00535

5. Este informe ha sido establecido como si (algunas de) las modificaciones no hubieran sido efectuadas debido a que se ha considerado que van más allá de lo reivindicado mediante la solicitud internacional.

(A cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones debe hacerse referencia bajo el punto 1 y ser anexada a este informe)

6. Observaciones adicionales, si necesarias:

V. Declaración motivada, bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad	SI:	Reivindicaciones 1-10, 12, 13, 14
	NO:	Reivindicaciones 11, 15
Nivel inventivo	SI:	Reivindicaciones 1-10
	NO:	Reivindicaciones 11-15
Aplicación Industrial	SI:	Reivindicaciones 1-15
	NO:	Reivindicaciones

**2. Citaciones y explicaciones
Ver hoja anexa**

Re ítem V:

El estado de la técnica está representado por los siguientes documentos, los cuales fueron mencionados en el informe de búsqueda internacional:

D1: US-A-5 278 813 (J.K THOTTATHIL) enero 11 de 1994 (1994-01-11)

D2: WO 00 08011A (KANEKA) febrero 17 de 2000 (2000-02-17) citado en la solicitud & EP 1024139 A (KANEKA) agosto 2 de 2000 (2000-08-02)

D3: WO 91 13876 A (RHONE-POULENC) 19 septiembre 1991 (1991-09-19)

D4: CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 118, no. 11 1993 Columbus, Ohio, US; resumen No. 101787x, página 832; columna 1; XP002178273 & JP 04 266879 A (CHISSO CORP) septiembre 22 de 1992 (1992-09-22)

D5: JUN-ICHI SAKAKI: 'LIPASE CATALYSED ASYMETRIC SYNTHESIS OF 6-(3-CHLORO-2-HYDROXYPROPYL)-1,3-DIOXIN-4-ONES' TETRAHEDRON:ASYMMETRY., Vol. 2, no. 5, 1991, paginas 343-6, XP002178271 ELSEVIER SCIENCE FPUBLISHERS, AMSTERDAM., PAISES BAJOS ISSN: 0957-4166.

D6: F. BENNET ET AL: 'METHYL (3R)-3-HYDROXYHEX-5-ENOATE' JOURNAL OF THE CHEMIAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., vol. 1, 1991, páginas 133-140, XP002178272 CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB ISSN: 1472-7781

D7: 'LIPASE CATALYSED ASYMETRIC SYNTHESIS OF 6-(3-CHLORO-2-HYDROXYPROPYL)-1,3-DIOXIN-4-ONES', ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL, 2/500-00-1991, 343-6,

El documento D1 revela un proceso para la preparación de compuestos correspondientes a la fórmula (I) como se definen en la reivindicación 1. Las reivindicaciones 1-10 de la presente solicitud de patente se relacionan con un proceso alterno para la preparación de dichos compuestos. El proceso definido en las reivindicaciones 1-10 es novedoso en vista de los documentos citados como anterioridades, y también se considera que no es obvio.

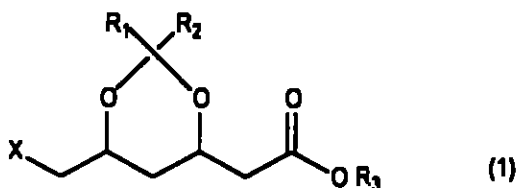
La materia de la reivindicación 11 no es novedosa en vista del documento D3, compuesto mencionado en la página 57, línea 6; D4, el compuesto 6-clorometil-4-hidroxitetra-hidropirano-2-uno, D5, compuesto 8; D6, compuestos 18a, 19a. La materia de la reivindicación 15 no es novedosa en vista de D4, compuesto 6-clorometil-4-hidroxitetra-hidropirano-2-uno, y D5, compuesto 8 (ver el informe de búsqueda).

Los compuestos reivindicados en las reivindicaciones 13 y 14 se sugieren en una forma general en D1 (ver fórmula VII, col. 8 líneas 28ff.) No es aparente a partir de la presente solicitud que la selección de compuestos con sustitutos específicos (C1-C3 alquilo, alcalino (tierra) metal, grupos amonio) los cuales no se describen explícitamente en D1 sean de relevancia técnica alguna o que exhiban alguna característica no-obvia. La materia de las reivindicaciones 13 y 14 por lo tanto son obvias frente a D1.

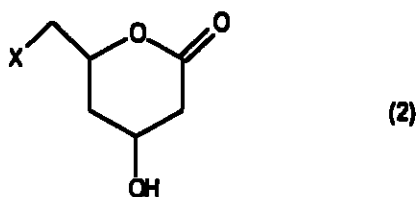
La reivindicación 12: No es aparente a partir de la presente solicitud que la forma de las partículas del compuesto conocido (2) como es definido en la reivindicación 12 sea de alguna relevancia técnica. La materia de la reivindicación 12 por lo tanto no contiene nivel inventivo.

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE
ÁCIDO 2-(6-SUSTITUIDO-1,3-DIOXAN-4-IL)ACÉTICO

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un derivado de ácido 2-(6-sustituido-1,3-dioxan-4-il)acético de fórmula 1

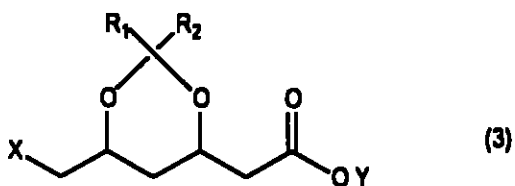


en la que X representa un grupo fácilmente eliminable, y R₁, R₂ and R₃ representan cada uno, independientemente, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, a partir de un compuesto de fórmula 2



en la que X es como se ha definido anteriormente, haciendo uso de un agente acetali-
zante adecuado, en presencia de un catalizador ácido.

La invención se refiere también a los nuevos compuestos de fórmula 1, así como a sus sales y ácidos de fórmula 3, que se pueden obtener a partir de ellos



en la que R₁ y R₂ tienen los significados mencionados anteriormente y en la que Y representa un metal alcalino(térreo) o un grupo amonio sustituido o no sustituido o re-

presenta hidrógeno.

La solicitante ha encontrado inesperadamente que el derivado de ácido 2-(6-sustituido-1,3-dioxan-4-il)acético se puede obtener selectivamente y con alto rendimiento a partir del correspondiente compuesto de fórmula (2), siendo posible preparar
5 estos productos, que son relativamente poco estables, en condiciones suaves. Esto tiene un gran interés, ya que proporciona un ruta simple a través de la sal correspondiente, del éster t-butílico correspondiente y del compuesto sustituido con 2-hidroximetilo como intermedios en la preparación de inhibidores de HMG-CoA-reductasa. Opcionalmente, la conversión transcurre (dependiendo de las condiciones
10 de reacción elegidas) a través de una sal o un éster intermedio, con apertura del anillo en el compuesto de acuerdo con la fórmula (2).

Una ventaja añadida del procedimiento de acuerdo con la invención es que tanto los compuestos de partida de fórmula (2) como los productos de fórmula 3 son compuestos cristalinos. Esto es ventajoso para obtener productos con alta pureza
15 (química y estereoquímica). Esto es importante en particular a la vista de la aplicación farmacéutica propuesta. Para la aplicación propuesta, es importante de manera particular el derivado de ácido (4R,6S)-2-(6-sustituido-1,3-dioxan-4-il)acético. Este compuesto se puede preparar a partir de la correspondiente 6-sustituido-2,4,6-tridesoxi-D-eritrohexosa. Por lo tanto, la invención se refiere también a los compuestos de partida
20 de fórmula 1, en particular en la que X = Cl, y a partículas de tales compuestos. De manera particular, más del 90% en peso de las partículas tienen una relación de longitud a diámetro entre 1:1,5 y 1:6, preferiblemente entre 1:2 y 1:4,4 y una longitud de las partículas entre 0,05 y 2 mm, en particular entre 0,1 y 1 mm. La invención se refiere también a tales partículas. El compuesto de fórmula II da partículas cristalinas claras
25 con un punto de fusión acusado de 73-74°C. Los productos de fórmula 3 obtenidos a partir del derivado de ácido (4R,6S)-2-(6-sustituido-1,3-dioxan-4-il)acético de fórmula 1 se pueden preparar de acuerdo con la invención con un exceso enantiomérico (e.e.) de más de 95%, en particular más de 99,5%, y con un exceso diastereomérico (e.d.) de más de 90%, en particular más de 99,5%.

30 Como ejemplos de grupos X fácilmente eliminables adecuados que se pueden emplear en el procedimiento de acuerdo con la invención cabe citar los halógenos, en particular Cl, Br o I; grupos tosilo; grupos mesilo; grupos acilo; en particular los grupos acetoxi y benzoilo; un grupo bencenosulfonilo sustituido con un arilo, en particular bencilo, o con nitro. Por razones prácticas, se elige preferiblemente Cl como grupo fácilmente eliminable.
35

Los grupos R_1 , R_2 y R_3 representan cada uno, separadamente, un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, preferiblemente metilo o etilo. En la práctica, lo más preferido es $R_1 = R_2 = R_3 =$ metilo.

5 Ejemplos de agentes acetalizantes adecuados que se pueden emplear en el procedimiento de acuerdo con la invención son compuestos de dialcoxipropano, cuyos grupos alcoxi tienen preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono cada uno, por ejemplo 2,2-dimetoxipropano ó 2,2-dietoxipropano; alcoxipropeno, cuyo grupo alcoxi tiene preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo 2-metoxipropeno o 2-etoxipropeno. El más preferido es 2,2-dimetoxipropano. Opcionalmente, éste se puede
10 formar *in situ* a partir de acetona y metanol, preferiblemente eliminándose el agua.

Como catalizador ácido se puede hacer uso de los catalizadores ácidos conocidos para las reacciones de acetalización, preferiblemente ácidos fuertes no nucleofílicos, por ejemplo ácidos sulfónicos, en particular ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido canforsulfónico; ácidos inorgánicos con un anión no nucleofílico, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico; intercambiadores iónicos ácidos, por
15 ejemplo DOWEX; o ácidos sólidos, por ejemplo los denominados heteropoliácidos.

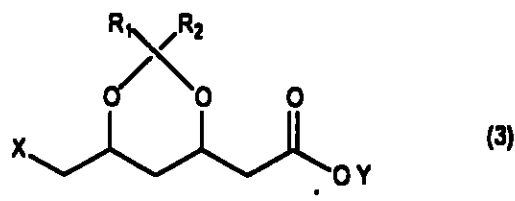
La acetalización se puede llevar a cabo sin utilizar un disolvente separado; si se desea, la reacción se puede llevar a cabo también en un disolvente orgánico. Ejemplos de disolventes orgánicos adecuados son las cetonas, en particular acetona, los
20 hidrocarburos, en particular los hidrocarburos aromáticos, por ejemplo tolueno, los hidrocarburos clorados, por ejemplo cloruro de metileno.

La temperatura a la que se lleva a cabo preferiblemente la reacción de acetalización fluctúa entre -20°C y 60°C , en particular entre 0°C y 30°C . Preferiblemente, la reacción de acetalización se lleva a cabo bajo atmósfera inerte.

25 La relación molar de agente acetalizante a compuesto de partida de fórmula (2) varía preferiblemente entre 1:1 y 20:1, en particular entre 3:1 y 5:1. Cuando se utiliza un disolvente orgánico, la relación molar está en particular entre 1:1 y 2:1.

La relación molar de catalizador ácido a compuesto de partida de fórmula (2) varía preferiblemente entre 1:1 y 0,001:1, en particular entre 0,01:1 y 0,05:1.

30 Seguidamente, el derivado de ácido 2-(6-sustituido-1,3-dioxan-4-il)acético resultante se puede hidrolizar en presencia de una base y agua para formar la correspondiente sal de fórmula 3



en la que Y representa un metal alcalino, un metal alcalino-térreo o un grupo amonio sustituido o no sustituido, preferiblemente Na, Ca o un compuesto de tetraalquil-
5 amonio. Opcionalmente, la hidrólisis va seguida por conversión en el ácido acético de acuerdo con la fórmula 3 en la que Y = H.

La hidrólisis del compuesto de fórmula (3) se lleva cabo preferiblemente con al menos 1 equivalente de base, en particular 1-1,5 equivalentes de base, en relación con el compuesto de fórmula (3). En principio se puede utilizar un mayor exceso, pero
10 en la práctica, habitualmente, esto no suele ofrecer ninguna ventaja.

Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre -20°C y 60°C, en particular entre 0°C y 30°C.

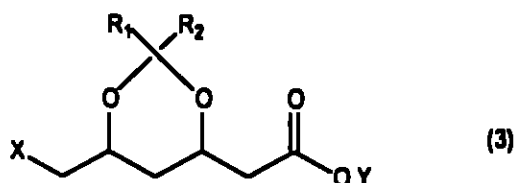
La hidrólisis se puede llevar a cabo, por ejemplo, en agua, un disolvente orgánico, por ejemplo un alcohol, en particular metanol o etanol, un hidrocarburo aromá-
15 tico, por ejemplo tolueno, o una cetona, en particular acetona o metilisobutilcetona (MIBK) o una mezcla de un disolvente orgánico y agua, opcionalmente catalizando con un catalizador de transferencia de fase (PTC) o añadiendo un codisolvente.

La hidrólisis también se puede llevar a cabo enzimáticamente, siendo hidrolizado de modo selectivo y opcional el diastereómero deseado.

Ejemplos de enzimas que se pueden utilizar adecuadamente en el procedi-
20 miento de acuerdo con la invención son las enzimas con actividad lipasa o esterasa, por ejemplo enzimas de *Pseudomonas*, en particular *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas fragi*; *Burkholderia*, por ejemplo *Burkholderia cepacia*; *Chromobacterium*, en particular *Chromobacterium viscosum*; *Bacillus*, en particular *Bacillus thermo-*
25 *catenulatus*, *Bacillus licheniformis*; *Alcaligenes*, en particular *Alcaligenes faecalis*; *Aspergillus*, en particular *Aspergillus niger*; *Candida*, en particular *Candida antarctica*, *Candida rugosa*, *Candida lipolytica*, *Candida cylindracea*; *Geotrichum*, en particular *Geotrichum candidum*; *Humicola*, en particular *Humicola lanuginosa*; *Penicillium*, en particular *Penicillium cyclopium*, *Penicillium roquefortii*, *Penicillium camembertii*; *Rhi-*
30 *zomucor*, en particular *Rhizomucor javanicus*, *Rhizomucor miehei*; *Mucor*, en particular *Mucor javanicus*; *Rhizopus*, en particular *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus arrizus*, *Rhizopus delemar*, *Rhizopus niveus*, *Rhizopus japonicus*, *Rhizopus javanicus*; lipasa de

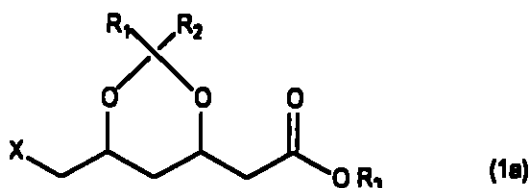
páncreas porcino, lipasa de germen de trigo, lipasa de páncreas bovino, esterasa de hígado de cerdo. Preferiblemente, se hace uso de una enzima de *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas sp.*, *Burkholderia cepacia*, *porcine pancreas*, *Rhizomucor miehei*, *Humicola lanuginosa*, *Candida rugosa* o *Candida antarctica* o subtilisina. Si se utiliza una enzima enantioselectiva, durante la hidrólisis se produce un enriquecimiento adicional en el enantiómero. Tales enzimas se pueden obtener utilizando tecnologías comúnmente conocidas. Muchas enzimas se producen a una escala técnica y están disponibles comercialmente.

Las sales (ácidos) obtenidos son nuevos. Por lo tanto, la invención se refiere también a estos productos de fórmula 3



en la que X representa un halógeno, en particular Cl, Br o I, un grupo mesilato o tosilato, un grupo aciloxi con 3 a 10 átomos de carbono, o un grupo bencenosulfonilo sustituido con nitro e Y representa H, un metal alcalino(térreo), o un grupo amonio sustituido o no sustituido.

La sal resultante de fórmula 3 se puede convertir seguidamente en el éster terc-butílico correspondiente (fórmula 1a en la que R₃ = t-butilo), de manera conocida *per se*.



En el procedimiento de acuerdo con la invención, el compuesto de fórmula (3) se puede esterificar, por ejemplo, para formar el correspondiente éster terc-butílico utilizando los métodos siguientes, que en general están descritos en la bibliografía: reacción con isobuteno y ácido fuerte, por ejemplo ácido paratoluenosulfónico

(pTS), ácido sulfúrico o un intercambiador de iones fuertemente ácido (documento US-A-3325466);

reacción a través del cloruro de ácido y t-butanol, bajo la influencia de una base, por ejemplo trietilamina (Et_3N), dimetilaminopiridina (DMAP). El cloruro de ácido
5 se puede preparar utilizando, por ejemplo, SOCl_2 , POCl_3 , $(\text{COCl})_2$ y catalizando la reacción, por ejemplo, con dimetilformamida (DMF) (J. Org. Chem. 35 2429 (1970));

reacción a través del cloruro de ácido con t-butanolato de litio (Org. Synth. 51 96 (1971));

transesterificación con acetato de t-butilo bajo la influencia de un ácido fuerte
10 (Z. Chem. 12(7) 264 (1972));

reacción de la sal con bromuro de t-butilo, preferiblemente en DMF, dimetilacetamida (DMAA), 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) y utilizando un catalizador de transferencia de fase (PTC) (Tetr. Let. 34 (46) 7409 (1993));

reacción del ácido con t-butanol, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y DMAP
15 (Synth. Comm. 9, 542 (1979));

reacción del ácido con tricloroacetamido de t-butilo (Tetr. Let. 39, 1557 (1998));

reacción de la sal con carboxyldiimidazol (CDI) y t-butanol;

reacción del ácido con cloruro de pivalolilo y t-butanol bajo la influencia de
20 DMAP o N-metilmorfolina (NMM) (Bull. Chem. Soc. Japan 52 (7) 1989 (1979));

reacción de la sal con dicarbonato de di-terc-butilo, DMAP y t-butanol (Synthesis 1063 (1994));

reacción del ácido con cloruro cianúrico y piridina o trietilamina (Org Process R&D 3, 172 (1999); Heterocycles 31 11, 2055 (1990)).

25 El éster terc-butilico resultante del ácido 2-(6-sustituido-1,3-dioxan-4-il)acético se puede convertir seguidamente en el ácido 2-(6-hidroximetil-1,3-dioxan-4-il)acético, por ejemplo, como se describe en el documento US-A-5594153 o en el documento EP-A-1024139, en presencia de un halogenuro de tetraalquil-amonio y/o un ácido carboxílico en la sal, vía conversión en un compuesto de fórmula 1a en la que
30 $\text{R}_3 = \text{t-butilo}$ y $\text{X} = \text{un aciloxi}$, por ejemplo un grupo acetoxi. El grupo aciloxi se puede convertir seguidamente vía solvólisis, de manera por lo demás generalmente conocida, en un grupo hidroxilo. La solvólisis se puede realizar utilizando una base (Na_2CO_3 , K_2CO_3 , o metóxido sódico en metanol), opcionalmente por destilación simultánea del acetato de metilo formado.

35 El éster terc-butilico de ácido 2-(6-hidroximetil-1,3-dioxan-4-il)acético es un

producto intermedio deseable en la preparación de diversas estatinas, por ejemplo ZD-4522, como se describe en Drugs of the future, (1999), 24(5), 511-513 por M. Watanabe et al., Bioorg. & Med. Chem. (1997), 5(2), 437-444. Por lo tanto, la invención proporciona una ruta nueva e interesante para estos productos intermedios y para los productos finales, en particular estatinas.

Los compuestos de partida de fórmula 2 se pueden obtener, por ejemplo, como se describen en el documento WO-A-96/31615.

La invención se entenderá con referencia a los siguientes Ejemplos, que no pretenden ser restrictivos.

Ejemplo I

Preparación de (4R,6S)-4-hidroxi-6-clorometiltetrahidropirran-2-ona (Compuesto II; dentro del alcance de la fórmula 2)

A temperatura ambiente, se añadieron 2,1 ml de bromo durante 45 minutos a una mezcla de 6,7 g (40 mmol) de 6-cloro-2,4,6-tridesoxi-D-eritrohexosa (compuesto I; preparado de acuerdo con el método descrito en el documento WO-A-96/31615) y 6,7 g de bicarbonato de sodio en 40 ml de cloruro de metileno y 10 ml de agua. Se dejó escapar gas CO₂, mientras el pH permanecía a 5. Después de agitar durante una hora, se observó por cromatografía de gas-líquido (GLC), que el material de partida había experimentado conversión completa. El exceso de bromo se neutralizó con Na₂S₂O₃ sólido. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo 2 veces con 100 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Después de la evaporación rotatoria, se obtuvieron 5,5 g de aceite amarillo (82% de rendimiento del compuesto de fórmula (2) en la que X = Cl respecto del Compuesto I).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ 1,8-2,1 (m, 2H); 2,6-2,7 (m, 2H); 3,5-3,8 (m, 2H (CH₂Cl)); 4,4 (m, 1H); 4,9 (m, 1H).

Ejemplo II

Preparación de (4R,6S)-4-hidroxi-6-clorometiltetrahidropirran-2-ona (Compuesto II; dentro del alcance de la fórmula 2)

A una solución de 75 g (450 mmol) del Compuesto I en 390 ml de agua se añadieron 114 g (715 mmol) de bromo a 15-25°C durante 3 horas. El pH de la mezcla de reacción se mantuvo a 5-6 por adición simultánea de carbonato de sodio (cantidad total 88 g). El exceso de bromo se neutralizó con bisulfito sódico. El producto se extra-

jo de la fase acuosa con acetato de etilo (extracción en contracorriente).

El producto se cristalizó en acetato de etilo/heptano (125 g/62 g). Después de enfriar a 0°C, los cristales se filtraron, se lavaron con 50 ml de heptano/acetato de etilo (p:p = 9:1) y se secaron, proporcionando 49,2 g (67% respecto del Compuesto I) del Compuesto II como agujas incoloras (p.f. 73-74°C).

Ejemplo III

Preparación de éster metílico de ácido (4R-cis)-6-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-ilacético (Compuesto III)

Se añadieron 5,5 g del Compuesto II obtenido en el Ejemplo I a 20 ml de dimetoxipropano comercial y 100 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente, el análisis por GLC indicó que había tenido lugar la conversión completa y se había formado una solución clara. Después de añadir 500 mg de NaHCO₃, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la filtración y evaporación rotatoria, se obtuvieron 7,1 g del compuesto III como un aceite amarillo claro (91% respecto del Compuesto II).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ 1,25 (dt, 1H); 1,40 (s, 3H); 1,47 (s, 3H); 1,79 (dt, 1H); 2,42 (dd, 1H); 2,58 (dd, 1H); 3,40 (dd, 1H); 3,52 (dd, 1H); 3,70 (s, 3H); 4,1 (m, 1H); 4,35 (m, 1H).

Ejemplo IV

Preparación de éster metílico de ácido (4R-cis)-6-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-ilacético (Compuesto III)

A una solución de 49,2 g (300 mmol) del Compuesto II en 100 ml de tolueno se añadieron 47 g (450 mmol) de dimetoxipropano y 850 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado (4,5 mmol).

Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente, el análisis por GLC indicó la conversión completa del Compuesto II.

La fase de tolueno se lavó con 50 ml de una solución 0,2 N de NaOH en agua. Tras la evaporación, se obtuvieron 67 g del Compuesto III como un aceite amarillo ligero (94% respecto del Compuesto II).

Ejemplo V

Sal sódica de ácido (4R-cis)-(6-clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-ilacético (Compuesto IV)

Se añadieron 55 g (233 mmol) del Compuesto III a 200 ml de agua. A temperatura ambiente, se añadieron gota a gota 20 g de una solución al 50% de NaOH en agua durante 2 horas a pH = 12. La hidrólisis se vigiló utilizando GLC. Después de 20 g, el pH permaneció constante. Se utilizó ácido clorhídrico concentrado para disminuir el pH a 10. La fase acuosa se lavó con 100 ml de acetato de etilo y se evaporó utilizando un evaporador rotatorio. El aceite formado se secó por arrastre de vapor con etanol absoluto y tolueno. El sólido se agitó en 200 ml de acetona, se filtró y se lavó con acetona fría. El rendimiento después de secar a vacío fue 45,6 g = 80% de sal sódica respecto del Compuesto III.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD):

δ 1,21 (dt, 1H); 1,36 (s, 3H); 1,49 (s, 3H); 1,79 (dt, 1H); 2,25 (dd, 1H); 2,45 (dd, 1H); 3,46 (m, 2H); 4,11 (m, 1H); 4,36 (m, 1H).

Ejemplo VI

Sal sódica de ácido (4R-cis)-(6-clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-ilacético (Compuesto IV)

Partiendo de 49,2 g del Compuesto I, se preparó una solución del Compuesto III en tolueno como se describe en el Ejemplo IV.

Se añadieron 5 g de metanol y 25 ml de agua. A temperatura ambiente, se añadieron gota a gota 25 g de una solución al 50% de NaOH en agua a lo largo de 1 hora.

Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, el análisis GLC indicó la hidrólisis completa.

El exceso de base se neutralizó a pH 8,5-9,5 con solución al 33% de HCl en agua. La fase acuosa se separó y se secó mediante destilación azeotrópica utilizando 470 ml de tolueno, proporcionado 65 g del Compuesto IV como una suspensión al 16% en peso en tolueno con KF < 0,1%.

La suspensión se puede utilizar para la síntesis del Compuesto V.

Ejemplo VII**Éster terc-butilico de ácido (4R-cis)-6-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il-acético (Compuesto V)**

Se añadieron 45,5 g (186 mmol) de la sal sódica del Compuesto IV a una solución de 159 g de dicarbonato de di-terc-butilo en 1.400 ml de terc-butanol seco. Después de añadir 6,8 g de dimetilaminopiridina, se agitó durante 16 horas a 40°C. La mezcla de reacción se vertió en 1.500 ml de acetato de etilo y 1.000 ml de cloruro de amonio saturado. La fase acuosa se retroextrajo con 1.500 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 600 ml de solución saturada de NaCl. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se evaporó a vacío, proporcionando 51,9 g de un aceite amarillo (100% respecto del Compuesto IV).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ 1,15–1,33 (m, 1H); 1,40 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,47 (s, 9H) 1,77 (dt, 1H); 2,33 (dd, 1H); 2,46 (dd, 1H); 3,40 (dd, 1H); 3,49 (dd, 1H) 4,08 (m, 1H); 4,28 (m, 1H).

Ejemplo VIII**Éster terc-butilico de ácido (4R-cis)-6-[(acetoxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il-acético (Compuesto VI)**

Partiendo de 33 g del Compuesto V obtenido de acuerdo con el Ejemplo VII, en 16 horas, se obtuvieron 29 g del Compuesto VI a 100°C de acuerdo con el documento US-A-5457227 (utilizando 40 g de acetato de tetra-n-butil-amonio y en 200 ml de DMF), como un sólido después de la cristalización en 75 ml de heptano.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ 1,1-1,3 (dt, 1H); 1,39 (s, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,47 (s, 3H); 1,57 (dt, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,32 (dd, 1H); 2,46 (dd, 1H); 4,0-4,2 (m, 3H); 4,3 (m, 1H),

Ejemplo IX**Éster terc-butilico de ácido (4R-cis)-6-[hidroximetil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il-acético (Compuesto VII)**

Partiendo de 29 g del Compuesto VI de acuerdo con el Ejemplo V, se obtuvieron 25,0 g del Compuesto VII como un aceite amarillo claro con e.e. = 100%, e.d. = 99,9% (según GLC) de acuerdo con el documento US-A-5457227 (haciendo uso de 6,9 g de carbonato de potasio en 300 ml de metanol).

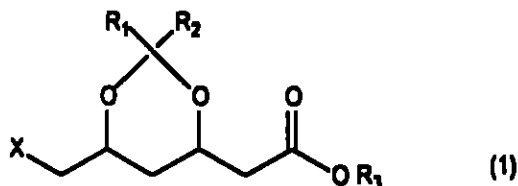
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃):

El espectro estaba en línea con el de la bibliografía (Synthesis 1014, 1995).

REIVINDICACIONES

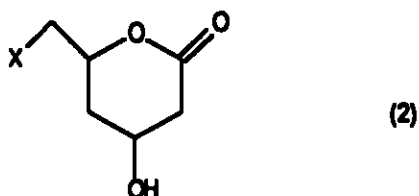
1. Un procedimiento para la preparación de un derivado de ácido 2-(6-sustituido-1,3-dioxan-4-il)acético de fórmula 1

5



en la que X representa un grupo fácilmente eliminable, y R₁, R₂ y R₃ representan cada uno, independientemente, un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, partiendo de un compuesto de fórmula 2

10



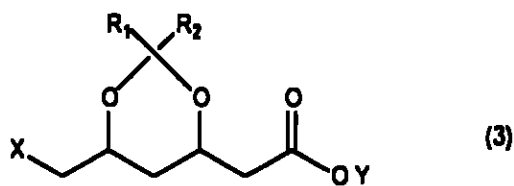
en la que X es como se ha definido anteriormente, haciendo uso de un agente acetali-
zante, en presencia de un catalizador ácido.

15

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que X representa Cl.

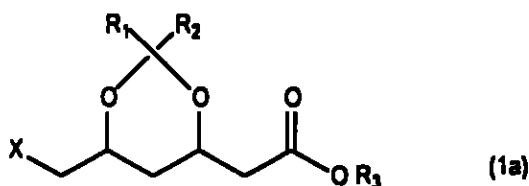
3. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R₁ = R₂ = R₃ = CH₃.

4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
20 en el que el derivado de ácido 2-(6-sustituido-1,3-dioxan-4-il)acético obtenido se hidro-
liza seguidamente en presencia de una base y agua para formar la correspondiente sal
de fórmula 3



en la que X, R₁ y R₂ son como se han definido anteriormente e Y representa un metal alcalino, un metal alcalino-térreo o un grupo amonio sustituido o no sustituido.

- 5 5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que Y representa Na, Ca o un compuesto de tetraalquil-amonio.
6. Un procedimiento según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, procedimiento que comprende además someter seguidamente la sal obtenida a conversión de la sal obtenida en el ácido acético de acuerdo con la fórmula 3, en la que Y =
- 10 H.
7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que el derivado de ácido (4R,6S)-2-(6-sustituido-1,3-dioxan-4-il)acético de fórmula 3 se prepara con un exceso enantiomérico y/o diastereomérico que son ambos mayores que 99%.
- 15 8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, procedimiento que comprende además la subsiguiente conversión de la sal o del ácido obtenido en el correspondiente éster de fórmula 1a, en la que R₃ = t-butilo



9. Un procedimiento según la reivindicación 8, procedimiento que comprende además la subsiguiente conversión del éster resultante de fórmula 1a, en la que R₃ representa t-butilo, en el éster terc-butilico de ácido 2-(6-hidroximetil-1,3-dioxan-4-il)acético.
- 20 10. Un procedimiento según la reivindicación 9, procedimiento que comprende además la subsiguiente conversión del éster terc-butilico obtenido en una esta-
- 25 tina.
11. Compuesto según la fórmula (2), en la que X es como se ha definido

anteriormente.

12. Partículas de un compuesto según la reivindicación 11, con una relación longitud/diámetro entre 1:1,5 y 1:6, preferiblemente entre 1:2 y 1:4 y una longitud de partícula entre 0,05 y 2 mm, preferiblemente entre 0,1 y 1 mm.

5 13. Un derivado de ácido 2-(6-sustituido-1,3-dioxan-4-il)acético de fórmula 1 ó 3, en la que X representa un grupo fácilmente eliminable; R₁, R₂ y R₃ representan cada uno, independientemente, un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono e Y representa un metal alcalino(térreo) o un grupo amonio sustituido o no sustituido.

10 14. Un derivado de ácido 2-(6-sustituido-1,3-dioxan-4-il)acético según la reivindicación 13, en el que R₁, R₂ y, si está presente, R₃ = CH₃ e Y = Na, Ca o un compuesto de tetraalquil-amonio.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que X representa Cl.

RESUMEN

La invención se refiere a la preparación de derivados de ácido 2-(6-sustituido-1,3-dioxan-4-il)acético de fórmula 1, en la que X representa un grupo fácilmente eliminable, y R₁, R₂ y R₃ representan cada uno, independientemente, un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, a partir de compuestos de 4-hidroxi-6-X-sustituido-metiltetrahidropiran-2-ona, en donde X es como se ha definido anteriormente, con la ayuda de un agente acetalizante, en presencia de un catalizador ácido.

La invención se refiere también a los nuevos compuestos de fórmula 1 así como sales y ácidos que se preparan a partir de éstos, en donde el grupo OR₃ en la fórmula 1 está reemplazado por un grupo OY, en donde X, R₁ y R₂ tienen los significados definidos anteriormente y en donde Y representa un metal alcalino(térreo) o un grupo amonio sustituido o no sustituido o representa hidrógeno, y a los nuevos compuestos de fórmula 2.

Los productos mencionados anteriormente, después de la conversión en el éster terc-butílico de ácido 2-(6-hidroximetil-1,3-dioxan-4-il)acético, son importantes como productos intermedios en la preparación de estatinas.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

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

Educa Nono
Firma Responsable:

06-12-2002
Fecha: