



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-111845

54. TÍTULO

Proceso para la preparación de (4-Hidroxi-6-oxo-tetrahidropiran-2-il) Acetonitrilo y derivados del mismo

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 309/00, A61K 31/40, AGIP 3109 3106

71. SOLICITANTE

DSM IP ASSETS B.V.

DOMICILIO

Heerlen, Holanda

74. APODERADO

Dilia María Rodríguez D'Almeida

22. BOGOTÁ, D. C.,

Oct. 31/05

SS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 02-12-2005

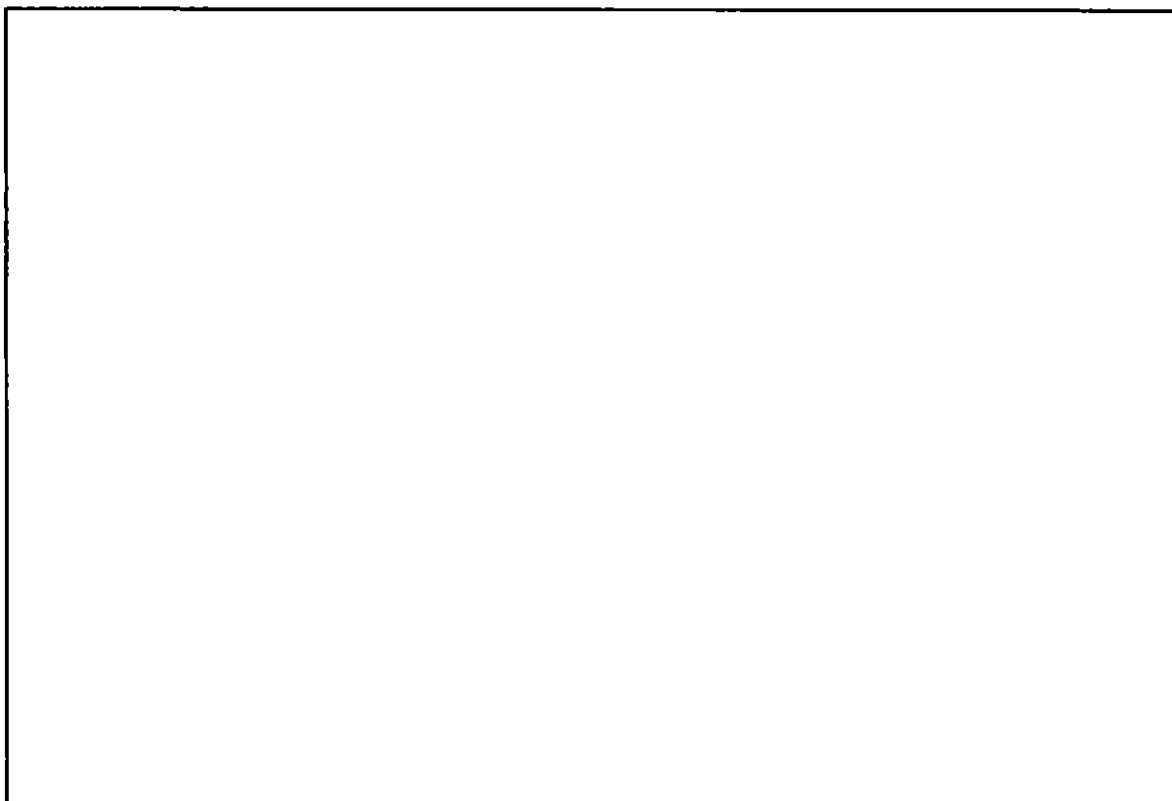
1) SOLICITUD DE:			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre: DSM IP ASSETS B.V.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO _____
	Dirección: Het Overloon 1, NL-6411 TE Heerlen, NL Nacionalidad o domicilio: TE Heerlen (NL) Lugar de constitución: The Netherlands		
	Teléfono: E. Mail:	Fax:	
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: 1. MINK, Daniel; 2. BOESTEN, Wilhelmus Hubertus Joseph; 3.WOLBERG, Michael; 4. SEREINIG, Natascha; Dirección: 1. Heckenweg 5 B-4700 EUPEN BELGIUM; 2. Brounslaan 9 6132 BJ SITTARD NETHERLAND; 3. Herbert-Scholz Str.22 D-93073 Neutraubling, GERMANY 4. Gabriel Metsulaan 92 5611 SR Eindhoven NETHERLANDS Nacionalidad o Domicilio: 1. Alemán; 2. Holandés; 3. Alemán, 4. Austriaco		
5) PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/NL/2004/000284 Fecha: Abril 28, 2004 Publicación Internacional No. WO 2004/096788 A1 Fecha: Nov. 11, 2004			
6) Título (54) PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE (4-HIDROXI-6-OXO-TETRAHIDROPIRAN-2-IL) ACETONITRIL Y DERIVADOS DEL MISMO			
7) Clasificación Internacional: C07D 309/00, A61K 31/40, A61P 3/00, 3/06			
8) PRIORIDAD SI ☒ NO ☐	33) País de Origen UNION EUROPEA	(32) Fecha MAYO 2, 2003	(31) Número de Solicitud 03101227.1
	9) Comprobante de pag N°. 05-80,835 Fecha: CT. 19, 2005		
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina			

10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☐ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros:
1. Reporte internacional de búsqueda
 2. notificación de la patente internacional
 3. Opinión escrita
 4. Notificación del recibo de la copia
 5. Notificación de la presentación o transmisión del documento de prioridad

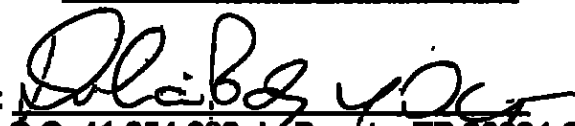
11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:



C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824 CSJ

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

P. 706.
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 80,835
FECHA : OCTUBRE 19 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05111845 00000000 Folios: 66
Fecha (AMD): 2005-11-02 17:24:37
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NUCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	40241671	19/10/2005	7,709,000.00

***** C O N C E P T O *****

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

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 November 2004 (11.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/096788 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 309/00,
A61K 31/40, A61P 3/00, 3/06

(74) Agent: HABETS, Wimaad, Johannes, Petrus; Intel-
lectual Property, P.O. Box 9, NL-6160 MA Geleen (NL).

(21) International Application Number:
PCT/NL2004/000284

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GM, GR, GU, HT, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KH,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, 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.

(22) International Filing Date: 28 April 2004 (28.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03101227.1 2 May 2003 (02.05.2003) EP

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): DSM IP
ASSETS B.V. [NL/NL]; Hat Overloon 1, NL-6411 TH
Heerlen (NL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MINK, Daniel
[DE/BE]; Heckerweg 5, B-4700 Eupen (BE). WOL-
BERG, Michael [DE/DE]; Rönnerstrasse 99b, 52428
Jülich (DE). BOESTEN, Wilhelmus, Hubertus, Joseph
[NL/NL]; Brounsteun 9, NL-6132 BJ Streef (NL).
SEMEINIG, Natascha [AT/NL]; Gabriel Metakman 92,
NL-3611 SR Breda (NL).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2004/096788 A1

(54) Title: PROCES FOR THE PREPARATION OF (4-HYDROXY-6-OXO-TETRAHYDRO-PYRAN-2-YL) ACETONITRILE
AND DERIVATIVES THEREOF

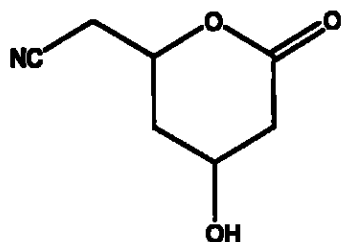
(57) Abstract: The invention relates to a process for the preparation of (4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetonitrile
from 6-X-substituted-methyl-4-hydroxy-tetrahydro-pyran-2-one, wherein X stands for a leaving group, by reacting 6-X-substi-
tuted-methyl-4-hydroxy-tetrahydro-pyran-2-one with a cyanide ion in water and by subsequent lowering of the pH to a pH between
0 and 5. (4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetonitrile and other compounds obtainable from (4-hydroxy-6-oxo-tetra-
hydro-pyran-2-yl)-acetonitrile may suitably be used in the preparation of a pharmaceutical preparation, more in particular in the
preparation of statins, more in particular in the preparation of Atorvastatin or a salt thereof, for instance its calcium salt. The
invention also relates to (4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetonitrile and other compounds obtainable therefrom.

5

**PROCESS FOR THE PREPARATION OF (4-HYDROXY-6-OXO-
TETRAHYDROPYRAN-2-YL) ACETONITRILE AND DERIVATIVES THEREOF**

5

The invention relates to a process for the preparation of a compound of formula 1



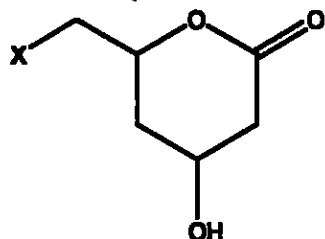
(1)

10

The compound mentioned above can suitably be used as an intermediate in the preparation of several active ingredients of pharmaceuticals, in particular in the preparation of HMG-CoA reductase inhibitors, more in particular in the preparation of statins, for example in the preparation of Atorvastatin as described by A. Kleemann, J. Engel; pharmaceutical substances, synthesis, patents, applications 4th edition, 2001 Georg Thieme Verlag, p. 148-150.

15

The compound of formula 1 is prepared according to the invention by reacting a compound of formula 2



20

(2)

wherein X stands for a leaving group with a cyanide ion in water and by subsequent lowering of the pH to a pH between 0 and 5.

25

Compared to the known processes to Atorvastatin, the process of the

invention is a facile process which process is also efficient and cost-effective.

Advantages of the present process are for example that it is well upscalable, does not require for instance ultralow temperature or hazardous reagents like metalorganics or alkylboranes.

5 Leaving groups X, which can be used in this reaction include for example halogens, in particular Cl, Br, I; sulfonic acid ester groups, in particular tosylate, mesylate or benzene sulfonate groups, each of which may optionally be substituted with a nitro or a halogen group; acyloxy groups, in particular acetoxy or benzoyloxy groups. For practical reasons, X preferably stands for Cl.

10 For the above reaction, cyanide ions may, for example, be added to the reaction in the form of cyanide salts or as a combination of HCN and a base. In principle all cyanide salts known to the skilled person, may be used. Examples of cyanide salts include: cyanide salts with an alkali metal as a cation, for example sodium cyanide, potassium cyanide or lithium cyanide; cyanide salts with a bulky cation, for
15 example tetrabutylammonium cyanide or tetrabutyl phosphonium cyanide. For commercial use, sodium cyanide or potassium cyanide is preferred.

 Preferably the concentration of the cyanide ions is at least 1 mole per litre, more preferably at least 5 moles per litre and most preferably at least 10 moles per litre. The concentration of the cyanide ions is preferably chosen as high as
20 possible.

 The temperature of the reaction is in principle not critical, for example temperatures may be chosen between 0 and 100°C, preferably between 30 and 70°C, more preferably between 40 and 60°C.

25 Lowering of the pH to a pH between 0 and 5, preferably between 2 and 4 can be done according to a manner known per se, for example by the addition of an acid, preferably a strong acid, for instance with a $pK_a < 4$, preferably with a $pK_a < 2$.

 If desired, before lowering of the pH, excess cyanide ions may be removed by oxidation with an oxidizing agent, for example with chlorine, with hypochlorite or with H_2O_2 , for example as described in US 3,617,567.

30 In a different embodiment of the invention, the compound of formula 2 may first be treated with a base prior to being reacted with a cyanide ion. Both reaction steps may be performed in the same reaction vessel.

 The choice of base used in the conversion of the compound of formula 2 into a compound of formula 1, either in combination with HCN or prior to the
35 reaction with a cyanide ion, is in principle not critical. Examples of bases which may

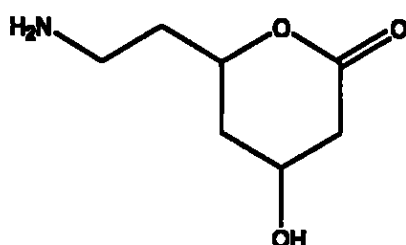
X

suitably be used include: alkali (earth) metal hydroxides, e.g. sodium or potassium hydroxide, alkali (earth) metal carbonates, e.g. sodium carbonate or magnesium carbonate, NH_4OH or $\text{N(alkyl)}_4\text{OH}$, alcoholates, NH_3 or N(alkyl)_3 and carboxylates.

The base is preferably used in a molar ratio of between 0.3 and 3 as compared to the amount of compound of formula 2, more preferably in a molar ratio between 0.5 and 1.5, most preferably in a molar ratio between 0.9 and 1.1. If the compound of formula 2 is first treated with a base, the molar ratio between the total quantity of cyanide ion and the total quantity of compound of formula 2, is preferably between 0.5 and 10, more preferably between 1 and 5, most preferably between 1.5 and 2.5.

If the compound of formula 2 is not first treated with a base, preferably, the molar ratio between the total quantity of cyanide ion and the total quantity of compound of formula 2, is between 1 and 11, more preferably between 2 and 8, most preferably between 2.5 and 3.5 molar equivalents.

The compound of formula 1 may be reduced with a suitable reducing agent to form the corresponding compound of formula 3:



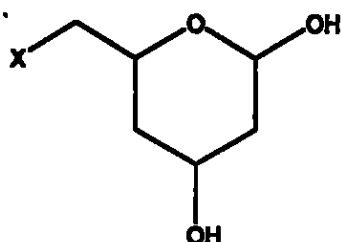
(3)

The reducing agent may be chosen from the group of reducing agents that is generally known to be applicable in the reduction of a nitrile to an amine.

Examples of reducing agents include hydride reducing agents, for example DIBALH (diisobutylaluminumhydride); hydrogen reducing agents, for example Raney nickel with H_2 , $\text{Rh/Al}_2\text{O}_3/\text{NH}_3$ or Pd(OH)_2 with H_2 .

The compound of formula 2, wherein X stands for a leaving group may, for example, be prepared by an aldol condensation between acetaldehyde and an aldehyde which is substituted on the 2-position by X, wherein X is as defined above, in the presence of an aldolase, for example as described in US 5,795,749 and by

subsequent reaction of the formed compound of formula 4,



(4)

wherein X is as defined, above with an oxidizing agent.

- 5 Preferably, in the aldol condensation for the preparation of a compound of formula 4, the carbonyl concentration, - the sum of the concentration of aldehyde, 2-substituted aldehyde and the intermediate product formed in the reaction between the aldehyde and the 2-substituted aldehyde (a 4-substituted-3-hydroxybutanal intermediate)-, is between 0.1 and 5 moles per litre of the reaction
10 mixture, more preferably between 0.6 and 4 moles per litre of the reaction mixture.

- The reaction temperature and the pH are not critical and both are chosen as a function of the substrate. Preferably the reaction is carried out in the liquid phase. The reaction can be carried out for example at a reaction temperature between -5 and 45°C, preferably between 0 and 10°C and a pH between 5.5 and 9, preferably
15 between 6 and 8.

- The reaction is preferably carried out at more or less constant pH, use for example being made of a buffer or of automatic titration. As a buffer for example sodium and potassium bicarbonate, sodium and potassium phosphate, triethanolamine/HCl, bis-tris-propene/HCl and HEPES/KOH can be applied. Preferably
20 a potassium or sodium bicarbonate buffer is applied, for example in a concentration between 20 and 400 mmol/L of reaction mixture.

- The molar ratio between the total quantity of aldehyde and the total quantity of 2-substituted aldehyde is not very critical and preferably lies between 1.5:1 and 4:1, in particular between 1.8:1 and 2.2:1.

- 25 Preferably the aldolase used is 2-deoxyribose-5-phosphate aldolase (DERA, EC 4.1.2.4) or a mutant hereof, more preferably DERA from *Escherichia coli* or a mutant hereof. The quantity of DERA to be used is not very critical and is chosen as a function of for example the reactants applied, the reactant concentrations, the desired reaction rate, the desired duration of the reaction and other economic factors.
30 The quantity of DERA to be used lies between for example 50 and 5000 U/mmol of

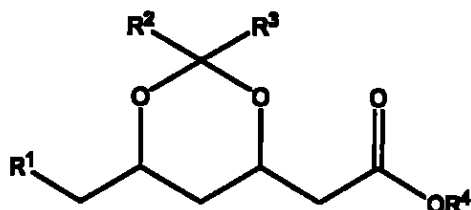
9

the substituted or unsubstituted aldehyde. 1 U (unit) is a measure of the enzymatic activity and corresponds to the conversion of 1 μ mole of 2-deoxyribose-5-phosphate per minute at 37°C.

5 The process of the invention is especially advantageous since both the preparation of a compound of formula 2 from simple aldehydes and the subsequent conversion of the compound of formula 2 into a compound of formula 1 may be performed in water. The use of water as a solvent has many advantages known to the person skilled in the art, for example, water is a cheap, widely available and environmentally benign solvent.

10 As an oxidizing agent to be used in the oxidation of the compound of formula 4, in principle all oxidizing agents known to the skilled person to be applicable in the oxidation of an alcohol to a ketone can be applied. Examples of such oxidizing agents include: Br_2 , Cl_2 , NaClO , NiO_4 , CrO_3 and peroxides, for example H_2O_2 .

15 The compound of formula 1 or a compound of formula 3 may be subsequently converted into a compound of formula 6,



(6)

20 wherein R¹ stands for CN or CH_2NH_2 and R², R³ and R⁴ each independently stand for an alkyl with for instance 1 to 12 C-atoms, preferably 1-8 C-atoms, an alkenyl with for instance 1 to 12 C-atoms, preferably 1-8 C-atoms, a cycloalkyl with for instance 3-7 C-atoms, a cycloalkenyl with for instance 3-7 C-atoms, an aryl with for instance 6-10 C-atoms or an aralkyl with for instance 7 to 12 C-atoms, each of R², R³ and R⁴ may be substituted and wherein R² and R³ may form a ring together with the C-atom to which they are bound, use being made of a suitable acetal forming agent, in the presence of an acid catalyst, for example as described in WO 02/08286.

25 The substituents on R², R³ and R⁴ are for example halogens or hydrocarbon groups with for instance 1-10 C-atoms, optionally containing one or more heteroatoms, for instance Si, N, P, O, S, F, Cl, Br or I.

30 The term alkyl refers to straight-chain as well as to branched saturated hydrocarbon chains. Examples of these are methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl,

n-butyl, t-butyl, hexyl and octyl. The term alkenyl relates to straight-chain and branched unsaturated hydrocarbon chains, like vinyl, allyl and isobutenyl. The term cycloalkyl comprises saturated ring-shaped hydrocarbon chains. Examples of these are cyclopentyl and cyclohexyl. The term cycloalkenyl refers to unsaturated ring-shaped hydrocarbon chains. The term aryl relates to aromatic and heteroaromatic systems, as well as substituted variants thereof. Examples of these are phenyl, p-methylphenyl, and furanyl. The term aralkyl means a combination of aryl and alkyl with the aryl residue connected via an alkyl chain, for example benzyl.

The groups R^2 , R^3 and R^4 preferably each independently stand for a C 1-3 alkyl, more preferably methyl or ethyl. Preferably R^4 stands for methyl. In practice, $R^2 = R^3 = R^4$ is methyl is most preferred.

Examples of suitable acetal forming agents that can be applied in the process according to the invention include dialkoxyp propane compounds, with the alkoxy groups each preferably having 1-3 carbon atoms, for instance 2,2-dimethoxyp propane or 2,2-diethoxyp propane; alkoxyp propane, with the alkoxy group preferably having 1-3 carbon atoms, for instance 2-methoxyp propane or 2-ethoxyp propane. Most preferred is 2,2-dimethoxyp propane. This can optionally be formed *in situ* from acetone and methanol, preferably with water being removed.

As acid catalyst use can be made of the acid catalysts known for acetal forming reactions, preferably organic strong acids, with a $pK_a < 4$, with a non-nucleophilic anion, for example sulphonic acids, in particular p-toluene sulphonic acid, methane sulphonic acid or camphor sulphonic acid; or inorganic strong acids, with a $pK_a < 4$, with a non-nucleophilic anion, for example sulphuric acid, HCl, phosphoric acid; acid ion exchangers, for example DOWEX; or solid acids, for example the so-called heteropolyacids.

The acetal formation can be carried out without using a separate solvent; if desired the reaction can also be carried out in an organic solvent. Examples of suitable organic solvents include ketones, in particular acetone, hydrocarbons, in particular aromatic hydrocarbons, for example toluene, chlorinated hydrocarbons, for example methylene chloride.

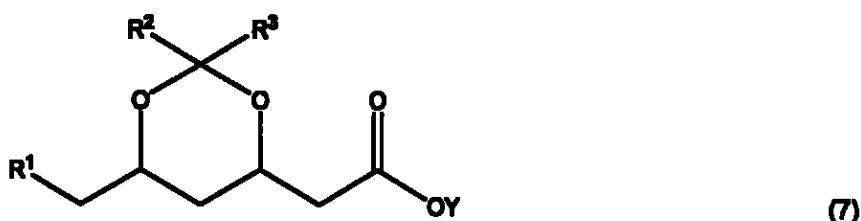
The temperature at which the acetal forming reaction is carried out is not critical and preferably lies between -20°C and 150°C , in particular between 0°C and 100°C .

The molar ratio of acetal forming agent to the compound of formula 5 preferably lies between 1:1 and 20:1, in particular between 3:1 and 5:1. Using an

organic solvent the molar ratio is in particular between 1:1 and 2:1.

The molar ratio of acid catalyst to the compound of formula 5 preferably lies between 1:1 and 0.001:1, in particular between 0.05:1 and 0.1:1.

The compound of formula 6, wherein R^1 stands for CN or CH_2NH_2 and wherein R^2 , R^3 and R^4 are as defined above may be subsequently hydrolysed in the presence of a base and water to form the corresponding salt of formula 7,



wherein Y stands for an alkali metal, for instance lithium, sodium, potassium, preferably sodium; an alkali earth metal, for instance magnesium or calcium, preferably calcium; or a substituted or unsubstituted ammonium group, preferably a tetraalkyl ammonium group. Optionally, the hydrolysis is followed by conversion to the corresponding compound of formula 7, wherein Y is H, for example as described in WO 02/06286.

The hydrolysis of the compound of formula 6 is preferably carried out with at least 1 base equivalent, in particular 1-1.5 base equivalents, relative to the compound of formula 6. In principle a larger excess can be used, but in practice this usually does not offer any advantages.

The reaction is preferably carried out at a temperature between -20°C and 60°C , in particular between 0°C and 30°C .

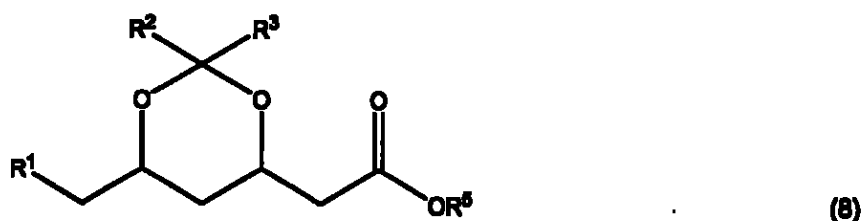
The hydrolysis can for example be carried out in water, an organic solvent, for example an alcohol, in particular methanol or ethanol, an aromatic hydrocarbon, for example toluene, or a ketone, in particular acetone or methyl isobutyl ketone (MIBK), or a mixture of an organic solvent and water, optionally catalysed by a phase transfer catalyst (PTC) or addition of a cosolvent.

The compound of formula 6, wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined above may also be converted enzymatically to form the corresponding salt of formula 7, wherein R^1 , R^2 , R^3 and Y are as defined above, for example as described in WO 02/06286.

Examples of enzymes that can suitably be used in the conversion of a compound of formula 6 into the corresponding salt of formula 7 include enzymes with lipase or esterase activity, for example enzymes from *Pseudomonas*, in particular

Pseudomonas fluorescens, *Pseudomonas fragi*; *Burkholderia*, for example *Burkholderia cepacia*; *Chromobacterium*, in particular *Chromobacterium viscosum*; *Bacillus*, in particular *Bacillus thermocatenulatus*, *Bacillus licheniformis*; *Alcaligenes*, in particular *Alcaligenes faecalis*; *Aspergillus*, in particular *Aspergillus niger*; *Candida*, in particular *Candida antarctica*, *Candida rugosa*, *Candida lipolytica*, *Candida cylindracea*; *Geotrichum*, in particular *Geotrichum candidum*; *Humicola*, in particular *Humicola lanuginosa*; *Penicillium*, in particular *Penicillium cyclopium*, *Penicillium roqueforti*, *Penicillium camemberti*; *Rhizomucor*, in particular *Rhizomucor javanicus*, *Rhizomucor miehei*; *Mucor*, in particular *Mucor javanicus*; *Rhizopus*, in particular *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus arrizus*, *Rhizopus delemar*, *Rhizopus niveus*, *Rhizopus japonicus*, *Rhizopus javanicus*, porcine pancreas lipase, wheat germ lipase, bovine pancreas lipase, pig liver esterase. Preferably, use is made of an enzyme from *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas sp.*, *Burkholderia cepacia*, porcine pancreas, *Rhizomucor miehei*, *Humicola lanuginosa*, *Candida rugosa* or *Candida antarctica* or subtilisin. Such enzymes can be obtained using commonly known technologies and/or are commercially available.

The salt of formula 7 may be converted into the corresponding ester of formula 8



wherein R^1 stands for CN or CH_2NH_2 , wherein R^2 and R^3 are as defined above and wherein R^5 may represent the same groups as given above for R^2 , R^3 and R^4 , in a manner known per se (for example as described in WO 02/06288).

For example R^5 may represent a methyl, ethyl, propyl, isobutyl or *tert* butyl group. An important group of esters of formula 8 that can be prepared with the process according to the invention are *tert* butyl esters (R^5 represents *tert* butyl).

In a special aspect of the invention the salt of formula 7 is converted into the corresponding ester of formula 8 by contacting the salt of formula 7 in an inert solvent, for example toluene, with an acid chloride forming agent to form the corresponding acid chloride and by contacting the formed acid chloride with an alcohol of formula R^5OH , wherein R^5 is as defined above, in the presence of N-methyl

13

morpholine (NMM).

The acid chloride forming agent can be chosen from the group of reagents that is generally known as such. Suitable examples of acid chloride forming agents include oxalyl chloride, thionyl chloride, PCl_3 , PCl_5 , and POCl_3 . Preferably the acid chloride forming agent is used in an excess relative to the amount the salt of formula 7, for instance between 1 and 3 equivalents, more preferably between 1.2 and 1.8 equivalents.

If desired, in the acid chloride formation also a catalyst may be present. The amount of catalyst may for instance vary from 0-1, preferably 0-0.5 equivalents, calculated with respect to the amount of salt of formula 6. Higher amounts of catalyst are also possible, but will normally have no extra advantageous effect. Preferably the amount of catalyst, if any, will be between 0.05 and 0.2 equivalents calculated with respect to the salt of formula 7. Suitable catalysts are the catalysts generally known to accelerate acid chloride formation, for instance dimethylformamide (DMF) and N-methylpyrrolidone (NMP).

The amount of alcohol of formula R^5OH is not very critical in the conversion of the salt of formula 7 and preferably is between 1 and 15 equivalent calculated with respect to the amount of salt of formula 7, more preferably between 2 and 13, most preferably between 3 and 8.

In practice, in the conversion of the salt of formula 7, in this special aspect of the invention, a small amount of NMM, efficient to catch eventually remaining free HCl , for instance 1.5 to 2.5, preferably 1.8 to 2.0 equivalents calculated with respect to the amount of salt of formula 7 is applied. When a large excess of acid chloride forming agent is used, preferably higher amounts of NMM are used, and when a lower excess of acid chloride forming agent is used, preferably lower amounts of NMM are used.

The salt of formula 7 is preferably contacted with the acid chloride forming agent at a temperature between -30° and 60°C , more preferably between 20° and 50°C . The conversion of the acid chloride into the ester of formula 7 preferably is carried out at a temperature between 20° and 80°C , more preferably between 20° and 50°C .

The conversion of the salt of formula 7 into the corresponding ester of formula 8 according to this special aspect of the invention may be carried out in one step. Preferably first the salt of formula 7 is converted into the corresponding acid chloride, and subsequently the acid chloride is contacted with the alcohol of formula

R⁴OH and NMM. In a particularly preferred embodiment the acid chloride formed is quenched with NMM and the alcohol of formula R⁴OH.

The compounds with R¹ stands for CN as mentioned herein may be reduced with a suitable reducing agent to form the corresponding compound with R¹ stands for CH₂NH₂. Suitable reducing agents are the reducing agents known to the person skilled in the art to be applicable in the reduction of a nitrile to an amine and examples of such reducing agents are given above.

It is also possible to start from an enantiomerically enriched compound of formula 2 to prepare the corresponding enantiomerically enriched compounds. An enantiomerically enriched compound of formula 2 may for instance, be obtained by an aldol condensation between acetaldehyde and an aldehyde which is substituted on the 2-position by X in the presence of DERA from *Escherichia coli* as described above.

Starting from (4*R*, 6*S*)-6-chloromethyl-tetrahydro-pyran-2,4-diol, via cyanation of its oxidized form (4*R*, 6*S*)-6-chloromethyl-4-hydroxy-tetrahydro-pyran-2-one to form the corresponding ((2*R*, 4*R*)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetonitrile and subsequent acetalisation of ((2*R*, 4*R*)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetonitrile, an ester of ((4*R*, 6*R*)-6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetic acid, for instance its methyl ester, its ethyl ester or its *tert*-butyl ester, may be formed. Preferably, the enantiomeric excess (e.e.) of the obtained enantiomerically enriched compounds is > 80% ee, more preferably > 90% ee, even more preferably 95% ee, even more preferably > 98% ee, most preferably > 99% ee.

If in the conversion of the ester of ((4*R*, 6*R*)-4-hydroxy-6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetic acid to the corresponding salt, an enantioselective enzyme is used, even further enantiomer enrichment is realized during the hydrolysis.

The compounds prepared according to the process of the invention are particularly useful in the preparation of an active ingredient of a pharmaceutical preparation, for example of a statin. A particularly interesting example of such a preparation is the preparation of Atorvastatin calcium as described by A. Kleemann, J. Engel; pharmaceutical substances, synthesis, patents, applications 4th edition, 2001 Georg Thieme Verlag, p. 146-150.

The invention therefore also relates to the novel intermediates in such preparation e.g. the compounds (4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetonitrile, 6-(2-amino-ethyl)-4-hydroxy-tetrahydro-pyran-2-one, (6-cyanomethyl-2,2-

15

- dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetic acid methyl ester, (6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetic acid ethyl ester, (6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetic acid *n*-propyl ester, (6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetic acid *n*-propyl ester, [6-(2-amino-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-acetic acid methyl ester, [6-(2-amino-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-acetic acid ethylester, [6-(2-amino-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-acetic acid *n*-propylester, [6-(2-amino-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-acetic acid *n*-propylester.

The invention moreover also relates to a process, wherein a compound obtained in a process according to the invention is further converted into a statin, preferably Atorvastatin or a salt thereof, for instance its calcium salt in a manner known per se. Such processes are well known in the art.

Examples

- Example 1: Preparation of ((2*R*, 4*R*)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetonitrile (an enantiomerically enriched compound of formula 1).**

In a 250 mL 3-necked round-bottom flask equipped with a dropping funnel, a mechanical stirrer and water-bath cooling, 42 g (4*R*, 6*S*)-6-chloromethyl-4-hydroxy-tetrahydro-pyran-2-one (an enantiomerically enriched compound of formula 2 wherein X = Cl) were suspended in demineralised water (25 mL) with stirring. An aqueous potassium hydroxide solution (28 g, 50% w/w) was added dropwise over a period of three hours. The dropping funnel was rinsed with water (4 mL) and removed. Solid potassium cyanide (28 g) was added at once and the flask was warmed to 45°C (water-bath temperature) for 5 h and subsequently to 50°C for another 30 min. The water-bath was replaced with an ice-bath, and excess cyanide was removed by addition of copper(II) acetate hydrate (1 mg) and dropwise addition of aqueous hydrogen peroxide (8.1 mL, 50% w/w) over a period of 30 min ($T_{max} = 60^{\circ}\text{C}$). After stirring at 22°C for 1 h, the mixture was cooled with an ice-bath, antifoam (Sigma type 204, 0.02 mL) was added, and aqueous hydrochloric acid (35 mL, 37% w/w) was added dropwise over a period of 2.5 h. The acidified mixture was filtrated through paper, and the filter cake was washed four times with water (10 mL each). The unified filtrate was continuously extracted with ethyl acetate for one day. Another portion of aqueous hydrochloric acid (3 mL, 37% w/w) was added to the aqueous phase which phase was then further extracted continuously with ethyl acetate for two days. The unified organic phases were dried over sodium sulphate, filtered and evaporated in

vacuo, leaving a highly viscous orange oil that comprised the target compound ((2*R*, 4*R*)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetonitrile (an enantiomerically enriched compound of formula 1) according to TLC and NMR analysis. Yield: 29.6 g (76%).

5 A sample of the crude product (1.0 g) was purified by flash column chromatography (100 mL silica 60, 230-400 mesh, 3 cm diameter column, elution with acetonitrile/dichloromethane 3/7 v/v, 20 mL fraction size) to analyse the compound. The purest fractions were unified and evaporated in vacuo, leaving 0.31 g of the target compound ((2*R*, 4*R*)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetonitrile in form of a white solid after drying in high vacuum.

10 ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO, residual undeuterated solvent as internal standard: 2.51 ppm): δ = 1.72-1.81 (m, 1 H, H-3), 1.88-1.97 (m, 1 H, H-3), 2.44 (d^{tt}, *J* = 17.5, ~2 Hz, 1 H, H-5), 2.70 (dd, *J* = 17.5, 4.7 Hz, 1 H, H-5), 2.95 (dd, *J* = 17.1, 6.8 Hz, 1 H of CH₂CN), 3.05 (dd, *J* = 17.1, 4.8 Hz, 1 H of CH₂CN), 4.15-4.21 (m, 1 H, H-4), 4.77-4.87 (m, 1 H, H-2), 5.37 (d, *J* = 3.4 Hz, 1 H, OH).

15 ¹³C-NMR: (75.5 MHz, d₆-DMSO, deuterated solvent as internal standard: 39.5 ppm): δ = 23.5 (CH₂CN), 33.9, 38.2 (C-3/C-5), 60.9 (C-4), 71.05 (C-2), 117.2 (CN), 169.3 (C-6).

Elemental analysis calculated (%) for C₇H₉NO₃ (155.15): C 54.18, H 5.85, N 9.03; found: C 54.4, H 5.8, N 9.0.

20 ¹H-NMR and elemental analysis results prove that the compound formed is ((2*R*, 4*R*)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetonitrile.

Example 2: Preparation of ((4*R*, 6*R*)-6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)-acetic acid methyl ester (an enantiomerically enriched compound of formula 6 wherein
25 R¹ = CN and R² = R³ = R⁴ = Me).

A round-bottom flask equipped with a reflux condenser and a magnetic PTFE-coated stir bar was charged with 0.56 g crude ((2*R*, 4*R*)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetonitrile as obtained in Example 1. 2,2-dimethoxypropane (3 mL) and *p*-toluenesulphonic acid hydrate (15 mg) were added, and the mixture was heated to reflux for 5 h. Another portion of *p*-toluenesulphonic acid hydrate (15 mg) was added, and heating was continued for another 5 h. After cooling to ambient temperature, the mixture was diluted with ethyl acetate (30 mL) and washed with aqueous sodium bicarbonate solution (5% w/w). The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (30 mL). The unified organic

17

phases were washed with aqueous saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulphate, filtered, and evaporated in vacuo, leaving a yellow oil that comprised the target compound ((4*R*, 6*R*)-6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetic acid methyl ester (an enantiomerically enriched compound of formula 6 wherein $R^1 =$

5 CN and $R^2 = R^3 = R^4 = \text{Me}$) according to TLC and NMR analysis. Yield: 0.37 g (45%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , residual undeuterated solvent as internal standard: 7.26 ppm): $\delta = 1.12\text{--}1.38$ (m, 1 H, H-5) superposed on 1.36 (s, 3 H, Me), 1.44 (s, 3 H, Me), 1.75 (d^{tt}, $J = 12.6, \sim 2$ Hz, 1 H, H-5), 2.39 (dd, $J = 15.7, 6.1$ Hz, 1 H of CH_2CN), 2.49 (center of AB-system, 2 H, CH_2COOMe) superposed on 2.56 (dd, $J =$

10 15.7, 6.9 Hz, 1 H of CH_2CN), 3.67 (s, 3 H, COOCH_3), 4.13 (m, 1 H, H-6), 4.31 (m, 1 H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$: (75.5 MHz, CDCl_3 , deuterated solvent as internal standard: 77.2 ppm): $\delta = 19.6$ (Me), 24.9 (CH_2CN), 29.7 (Me), 35.3, 40.8 (C-5/ CH_2COOMe), 51.7 (COOCH_3), 65.0, 65.4 (C-4/C-6), 99.5 (C-2), 116.8 (CN), 171.0 (COOMe).

15 $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$ results prove that the compound formed is ((4*R*, 6*R*)-6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetic acid methyl ester.

Example 3: Preparation of ((2*R*, 4*R*)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetonitrile on a larger scale than example 1.

20 In a 250ml 3-necked round bottom flask equipped with a dropping funnel, a mechanical stirrer and a thermometer 50g (4*R*, 6*S*)-6-chloromethyl-4-hydroxy-tetrahydropyran-2-one were suspended in demineralised water (30ml) with stirring. An aqueous potassium hydroxide solution (34g, 50% w/w) was added dropwise over a period of two hours. The dropping funnel was rinsed with water (4ml) and removed.

25 During the addition the temperature of the reaction mixture rose from 25°C to 35°C. After stirring for additional 45 min solid potassium cyanide (35.6g) was added at once. Within two hours the temperature of the reaction mixture rose from 30°C to 65°C (no external cooling or heating applied). Subsequently the temperature of the reaction mixture was kept between 50 and 55°C (with an oil bath) for additional two hours.

30 External heating was stopped and the reaction mixture was stirred at room temperature over night.

The thermometer was replaced by a gas-outlet leading to a wash bottle filled with 50% w/w KOH (to scrub the excess cyanide). Via a dropping funnel aqueous hydrochloric acid (42ml, 37% w/w) was added over two hours while applying a

slight nitrogen overpressure. The pH of the reaction mixture was 3 at the end of the addition. Afterwards the reaction mixture was purged for six hours with nitrogen to remove excess HCN.

The acidified mixture was filtrated through paper and the filter cake was washed four times with water (10ml each). The unified filtrate was continuously extracted with ethyl acetate for one day. Another portion of aqueous hydrochloric acid (1ml, 37% w/w) was added to the aqueous phase which phase was then further extracted continuously with ethyl acetate for two days. The unified organic phases were dried over sodium sulphate, filtered and evaporated *in vacuo* leaving a highly viscous oil that comprised the target compound ((2R, 4R)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydropyran-2-yl)-acetonitrile. Yield: 38g (76%).

Example 4: Preparation of (4R, 6R)-6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-{1,3} dioxan-4-yl)-acetic acid methyl ester on a larger scale than example 2.

15

A round bottom flask equipped with a reflux condenser and a magnetic PTFE-coated stir bar was charged with 10g crude ((2R, 4R)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydropyran-2-yl)-acetonitrile as obtained in example 1. 2,2-dimethoxypropane (133ml) was added and the mixture was heated to reflux (solubility of substrate was poor at low temperatures). *p*-toluenesulphonic acid hydrate (0.5g) was added, and heating was continued for three hours. After cooling to ambient temperature the mixture was diluted with ethyl acetate and poured into aqueous saturated sodium bicarbonate solution. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted three times with ethyl acetate. The unified organic phases were washed with aqueous saturated sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated *in vacuo* leaving an orange oil that was purified by column chromatography on silica (solvent: petroleum ether/MTBE gradient from 5+1 to 1+1). The resulting yellow oil comprised the target compound ((4R, 6R)-6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-{1,3}-dioxan-4-yl)-acetic acid methyl ester. Yield: 12.7g (46%)

30

Example 5: Preparation of Sodium ((4R, 6R)-6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-acetate (an enantiomerically enriched compound of formula 7 wherein $R^1=CN$, $R^2=R^3=Me$, $Y=Na$).

- 5 A round bottom flask equipped with a magnetic PTFE-coated stir bar was charged with 6.4g ((4R, 6R)-6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-acetic acid methyl ester as obtained in example 4, toluene (10 ml), methanol (450 mg) and water (6 ml). Sodium hydroxide solution (32 w/w%, 3.9 g) was added dropwise over 10 minutes at room temperature. The resulting two phase mixture was stirred at room temperature for four hours. The toluene phase was separated and discarded and most of the aqueous layer was evaporated *in vacuo*. The crude residue was used for the following reaction.

- 15 Example 6: Preparation of ((4R, 6R)-6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-acetic acid chloride;

- The crude residue (pH >9) from example 5 was transferred to a round bottom flask equipped with a magnetic PTFE-coated stir bar and a Dean Stark trap. The residue was dried by azeotropic distillation with toluene. At the end of the drying process 100 ml toluene was left with the solid sodium salt. The Dean Stark trap was removed. Oxalylchloride (3.5 ml) was added dropwise via a syringe over 2.5 hours at room temperature while a permanent nitrogen flow through the flask was maintained. After the addition was finished, the reaction mixture was stirred at room temperature for an additional four hours. The orange suspension that had formed was used in the following step.

- 25 Example 7: Preparation of 1,1-Dimethylethyl ((4R, 6R)-6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-acetate (an enantiomerically enriched compound of formula 8 wherein $R^1=CN$, $R^2=R^3=Me$, $R^4=tert$ butyl):

- A round bottom flask equipped with a magnetic PTFE-coated stir bar was charged with *tert*-butanol (10 ml) and N-methylmorpholine (8 ml). To this solution the toluene suspension was added at room temperature over 30 minutes. The resulting dark brown solution was stirred at room temperature for 12 hours. After dilution with toluene the organic layer was washed three times with aqueous saturated sodium bicarbonate solution, once with aqueous saturated ammonium chloride solution and once with aqueous saturated sodium chloride solution. The organic layer was dried

20

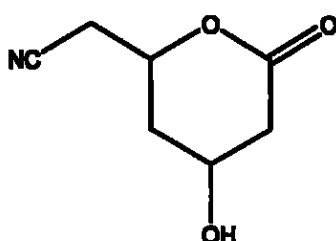
- with sodium sulfate, filtered, and evaporated *in vacuo* leaving 7g of a dark viscous oil, that was purified by column chromatography on silica (solvent: petroleum ether/ethyl acetate 8+1). The resulting solid comprised the target compound ((4R, 6R)-8-cyanomethyl-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-acetic acid *tert* butyl ester. Yield: 3.3g
- 5 (43%) over three steps.

The NMR data of the target compound are identical to literature data published for this compound (EP 1077212).

21

CLAIMS

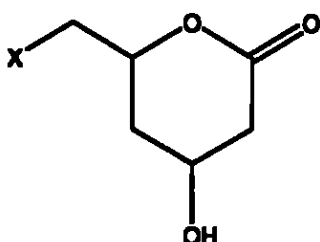
1. Process for the preparation of a compound of formula 1



5

(1)

wherein a compound of formula 2



10

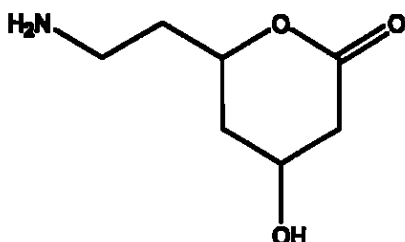
(2)

wherein X stands for a leaving group is reacted with a cyanide ion in water and wherein the pH is subsequently lowered to a pH between 0 and 5.

2. Process according to claim 1, wherein the cyanide ion concentration is at least 1 mole per litre.
3. Process according to claim 1 or claim 2, wherein the molar ratio between the total quantity of cyanide ion and the total quantity of compound of formula 2, is between 0.5 and 10.
4. Process according to any of claims 1-3, wherein the compound of formula 1 is first treated with a base prior to being reacted with a cyanide ion.
5. Process according to claim 4, wherein the base is used in a molar ratio of between 0.3 and 3 as compared to the amount of compound of formula 2.
6. Process according to any of claims 1-5, wherein the compound of formula 1 is reduced with a suitable reducing agent to form the corresponding compound of formula 3:

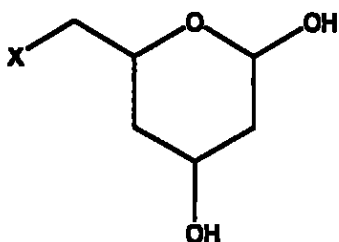
25

22



(3)

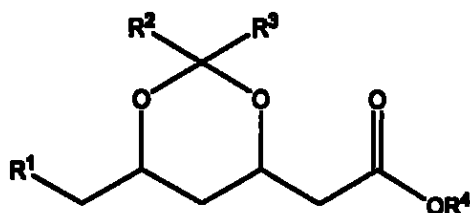
7. Process according to any of claims 1-6, wherein the compound of formula 2,
 5 wherein X stands for a leaving group is prepared by an aldol condensation between acetaldehyde and an aldehyde which is substituted on the 2-position by X, wherein X is as defined above, in the presence of an aldolase and by subsequent reaction of the formed compound of formula 4,



(4)

wherein X is as defined above, with an oxidizing agent.

8. Process according to claim 7, wherein the aldolase used is 2-deoxyribose-5-phosphate aldolase (DERA, EC 4.1.2.4) or a mutant thereof.
 9. Process according to any of claims 1-8, wherein a compound of formula 1 or a
 15 compound of formula 3 is converted into a compound of formula 6,



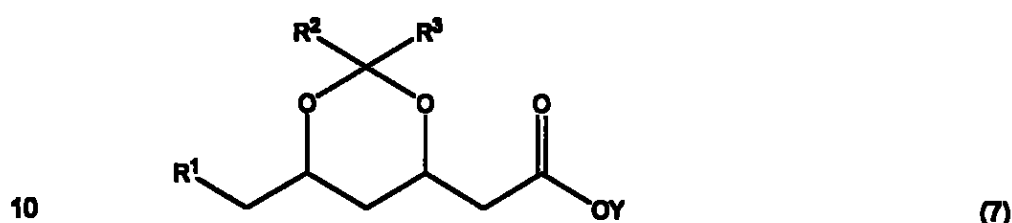
(6)

- wherein R¹ stands for CN or CH₂NH₂ and R², R³ and R⁴ each independently
 20 stand for an alkyl, an alkenyl, a cycloalkyl, a cycloalkenyl, an aryl or an aralkyl group and wherein R² and R³ may form a ring together with the C-atom to

23

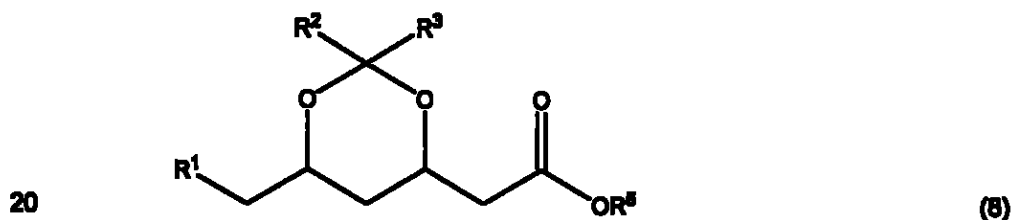
which they are bound use being made of a suitable acetal forming agent, in the presence of an acid catalyst and wherein the compound of formula 6 with R^1 stand for CN is optionally reduced with a suitable reducing agent to form the corresponding compound of formula 6 with R^1 stands for CH_2NH_2 .

- 5 10. Process according to claim 9, wherein a compound of formula 6, wherein R^1 stands for CN or CH_2NH_2 and wherein R^2 , R^3 and R^4 are as defined above is subsequently hydrolysed in the presence of a base and water to form the corresponding salt of formula 7,



- wherein Y stands for an alkali metal or a substituted or unsubstituted ammonium group, optionally followed by conversion of the salt of formula 7 to the corresponding acid (the compound of formula 7, wherein Y stands for H) and wherein the salt or acid of formula 7 with R^1 stands for CN is optionally reduced with a suitable reducing agent to form the corresponding salt or acid of formula 7 with R^1 stands for CH_2NH_2 .

- 15 11. Process according to claim 10, wherein the salt of formula 7 or the acid of formula 7 is converted into the corresponding ester of formula 8



- wherein R^1 stands for CN or CH_2NH_2 , wherein R^2 and R^3 are as defined above and wherein R^5 may represent the same groups as given above for R^2 , R^3 and R^4 , in a manner known per se.

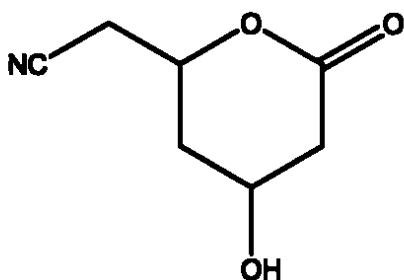
- 25 12. Process according to claim 11, wherein the salt of formula 7 is converted into the corresponding ester of formula 8 by contacting the salt of formula 7 in an inert solvent with an acid chloride forming agent to form the corresponding

24

- acid chloride and by contacting the formed acid chloride with an alcohol of formula R^5OH , wherein R^5 is as defined above, in the presence of N-methyl morpholine (NMM), and wherein the salt or acid of formula 7 with R^1 stands for CN is optionally reduced with a suitable reducing agent to form the
- 5 corresponding salt or acid of formula 7 with R^1 stands for CH_2NH_2 .
13. Process according to any of claims 7-12, wherein the compound with a nitrile group (R^1 stands for CN) is reduced with a suitable reducing agent to form the corresponding compound with an amine group (R^1 stands for CH_2NH_2).
14. Process according to any of claims 1-13, wherein the obtained compound is
- 10 enantiomerically enriched.
15. Process according to any of claims 1-14, wherein the obtained compound is further converted into statin, preferably Atorvastatin or its calcium salt in a manner known per se.
16. Use of a compound obtained by a process according to any of claims 1-15 in
- 15 the preparation of a pharmaceutical preparation, preferably a statin, more preferably Atorvastatin.
17. (4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetonitrile, 6-(2-amino-ethyl)-4-hydroxy-tetrahydro-pyran-2-one, (6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetic acid methyl ester, (6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetic acid ethyl ester, (6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetic acid *i*-propyl ester, (6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-acetic acid *n*-propyl ester, [6-(2-amino-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-acetic acid methylester, [6-(2-amino-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-acetic acid ethylester, [6-(2-amino-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-acetic acid *i*-propylester, [6-(2-amino-ethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl]-acetic acid *n*-propylester.
- 20
- 25
18. Compound according to claim 17, wherein the compound is enantiomerically enriched.

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE (4-HIDROXI-6-OXO-TETRAHIDROPIRAN-2-IL) ACETONITRILLO Y DERIVADOS DEL MISMO

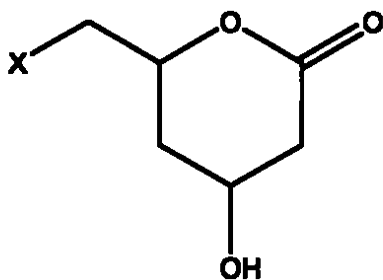
La invención se relaciona con un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula 1



(1)

El compuesto mencionado arriba puede adecuadamente ser utilizado como un intermediario en la preparación de varios ingredientes activos de fármacos, en particular en la preparación de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, más en particular en la preparación de estatinas, por ejemplo en la preparación de Atorvastatina según describe A. Kleemann, J. Engel; pharmaceutical substances, synthesis, patents, applications 4th edition, 2001 Georg Thieme Verlag, p. 146-150.

El compuesto de la fórmula 1 se prepara de acuerdo con la invención haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 2



(2)

20

En donde X es un grupo saliente con un ión cloruro en agua y por subsecuente descenso del pH a un pH entre 0 y 5.

Comparado con el proceso conocido para la Atorvastatina, el proceso de la invención es un proceso fácil, proceso también eficiente y efectivo en

costos. Ventajas del presente proceso son por ejemplo que es escalable, no requiere por ejemplo temperatura ultrabaja o reactivos peligrosos como organometálicos o alquilboranos.

5 Grupos salientes X, los cuales pueden usarse en esta reacción, incluyen por ejemplo halógenos, en particular Cl, Br, I; grupos éster de ácido sulfónico, en particular grupos tosilato, mesilato o benceno sulfonato, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con un grupo nitro o uno halógeno; grupos aciloxi, en particular acetoxi o benzoiloxi. Por razones prácticas, X preferiblemente es Cl.

10 Para la reacción anterior, los iones cianuro pueden, por ejemplo, ser añadidos a la reacción en forma de sales cianuro o como una combinación de HCN y una base. En principio todas las sales de cianuro conocidas por una persona experta pueden ser usadas. Ejemplos de sales de cianuro incluyen: sales de cianuro con un metal alcalino como catión, por ejemplo cianuro de sodio, cianuro de potasio o cianuro
15 de litio; sales de cianuro con un catión voluminoso, por ejemplo cianuro de tetrabutilamonio o cianuro de tetrabutil fosfonio. Para uso comercial, se prefiere cianuro de sodio o cianuro de potasio.

Preferiblemente la concentración de los iones cianuro es al menos 1 mol por litro, más preferiblemente al menos 5 moles por litro y lo más preferiblemente
20 al menos 10 moles por litro. La concentración de los iones cianuro se escoge preferiblemente tan alta como sea posible.

La temperatura de la reacción en principio no es crítica, por ejemplo, las temperaturas pueden escogerse entre 0 y 100°C, más preferiblemente entre 30 y 70°C, más preferiblemente entre 50 y 60°C.

25 La disminución del pH a un pH entre 0 y 5, preferiblemente entre 2 y 4, puede hacerse de acuerdo con una manera conocida per se, por ejemplo por la adición de un ácido, preferiblemente un ácido fuerte, por ejemplo con un $pK_a < 4$, preferiblemente con un $pK_a < 2$.

Si se desea, antes de hacer disminuir el pH, los iones cianuro en
30 exceso pueden ser removidos por oxidación con un agente oxidante, por ejemplo con cloro, con hipoclorito o con H_2O_2 , por ejemplo como se describe en US 3,617,567.

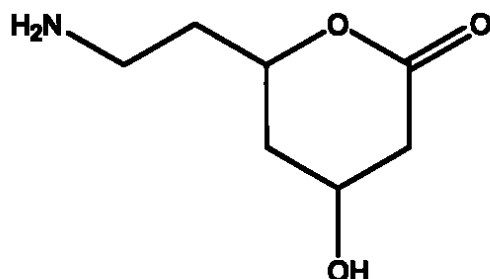
En una modalidad diferente de la invención, el compuesto de fórmula 2 puede primero ser tratado con una base antes de hacer que reaccione con un ión

cianuro. Ambas etapas de la reacción pueden llevarse a cabo en el mismo vaso de reacción.

La escogencia de la base usada en la conversión del compuesto de la fórmula 2 en un compuesto de la fórmula 1, bien en combinación con HCN o antes de la reacción con un ión cianuro, en principio no es crítica. Ejemplos de bases que pueden adecuadamente ser usadas incluyen: hidróxidos de metales alcalinos (térreos), por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio, carbonatos de metales alcalinos (térreos), por ejemplo carbonato de sodio o carbonato de magnesio, NH_4OH o $\text{N}(\text{alquil})_4\text{OH}$, alcoholatos, NH_3 o $\text{N}(\text{alquil})_3$ y carboxilatos. La base se usa preferiblemente en una relación molar de entre 0.3 y 3 en comparación con la cantidad de compuesto de fórmula 2, más preferiblemente en una relación molar entre 0.5 y 1.5, lo más preferiblemente en una relación molar entre 0.9 y 1.1. Si el compuesto de fórmula 2 es tratado primero con una base, la relación molar entre la cantidad total de ión cianuro y la cantidad total de compuesto de fórmula 2, está preferiblemente entre 0.5 y 10, más preferiblemente entre 1 y 5, lo más preferiblemente entre 1.5 y 2.5.

Si el compuesto de fórmula 2 no se trata primero con una base, la relación molar entre la cantidad total de ión cianuro y la cantidad total de compuesto de la fórmula 2, está entre 1 y 11, más preferiblemente entre 2 y 16, lo más preferiblemente entre 2.5 y 3.5 equivalentes molares.

El compuesto de fórmula 1 puede ser reducido con un agente reductor adecuado para formar el correspondiente compuesto de fórmula 3:



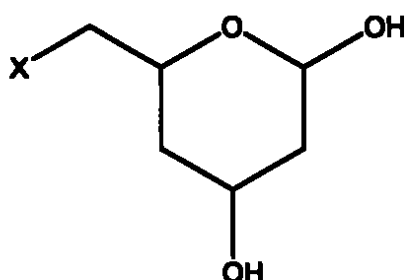
(3)

El agente reductor puede ser escogido del grupo de agentes

reductores que se conoce generalmente como aplicable en la reducción de un nitrilo a una amina. Ejemplos de agentes reductores incluyen agentes reductores hidruro, por ejemplo DIBALH (hidruro de di isobutilaluminio); agentes reductores con hidrógeno, por ejemplo Níquel Raney con H_2 , $\text{Rh/Al}_2\text{O}_3/\text{NH}_2$ o Pd(OH)_2 con H_2 .

5 El compuesto de fórmula 2, en donde X es un grupo saliente, puede, por ejemplo, prepararse mediante una condensación aldólica en acetaldehído y un aldehído el cual está sustituido en la posición 2 por X, donde X es como se definió antes, en la presencia de una aldolasa, por ejemplo como se describe en US 5,795,749 y por reacción subsecuente del compuesto formado de fórmula 4,

10



(4)

donde X es como se definió antes, con un agente oxidante.

Preferiblemente, en la condensación aldólica para la preparación de un compuesto de fórmula 4, la concentración de carbonilo —la suma de la
15 concentración de aldehído, de aldehído sustituido en la posición 2 y el producto intermedio formado en la reacción entre el aldehído y el aldehído 2-sustituido (un intermedio 3-hidroxiбутanal 4-sustituido)—, está entre 0.1 t 5 moles por litro de la mezcla de reacción, más preferiblemente entre 0.6 y 4 moles por litro de la mezcla de reacción.

20 La temperatura y el pH de reacción no son críticos y ambos se escogen como una función del sustrato. Preferiblemente la reacción se lleva a cabo en fase líquida. La reacción puede llevarse a cabo por ejemplo a una temperatura de reacción entre -5 y 45°C , preferiblemente entre 0 y 10°C y un pH entre 5.5 y 9, preferiblemente entre 6 y 8.

25 La reacción se lleva preferiblemente a cabo a pH más o menos constante, haciéndose uso por ejemplo de un regulador o de titulación automática. Como regulador, pueden usarse por ejemplo bicarbonato de sodio y potasio, fosfato de sodo y potasio, trietanolamina/HCl, bis-tris-propano/HCl y HEPES/KOH.

Preferiblemente se aplica un regulador de carbonato de potasio o sodio, por ejemplo en una concentración entre 20 y 400 nmoles/l de la mezcla de reacción.

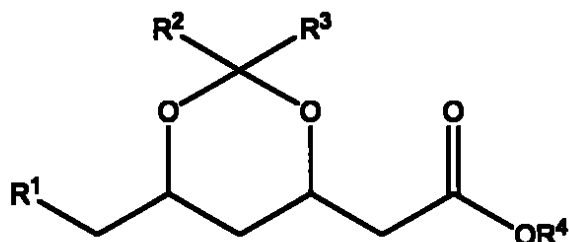
La relación molar entre la cantidad total de aldehído y la cantidad total de aldehído 2-sustituido no es muy crítica y preferiblemente cae entre 1.5:1 y 4:1, en particular entre 1.8:1 y 2.2:1.

Preferiblemente la aldolasa usada es 2-desoxirribosa-5-fosfato aldolasa (DERA, EC 4.1.2.4) o una mutante de la misma, más preferiblemente DERA de *Escherichia coli* o una mutante de la misma. La cantidad de DERA que se usa no es muy crítica y se escoge como función de, por ejemplo, los reactivos aplicados, las concentraciones de reactivo, la velocidad de reacción deseada, la duración deseada para la reacción y otros factores económicos. La cantidad de DERA usada cae entre por ejemplo 50 y 5000 U/mmol del aldehído sustituido o no sustituido. 1 U (unidad) es una medida de la actividad enzimática y corresponde a la conversión de 1 μ mol de 2-desoxirribosa-5-fosfato por minuto a 37°C.

El proceso de la invención es especialmente ventajoso puesto que tanto la preparación de un compuesto de fórmula 2 a partir de aldehídos simples y la subsecuente conversión del compuesto de fórmula 2 en un compuesto de fórmula 1 puede realizarse en agua. El uso de agua como solvente tiene muchas ventajas conocidas para los expertos en la técnica, por ejemplo, que el agua es un solvente barato, ampliamente disponible y ambientalmente benigno.

Como agente oxidante para uso en la oxidación del compuesto de fórmula 4, en principio todos los agentes oxidantes conocidos por los expertos en la técnica, aplicables en la oxidación de un alcohol a una cetona, pueden ser aplicados. Ejemplos de tales agentes oxidantes incluyen: Br₂, Cl₂, NaClO, NiO₄, CrO₃ y peróxidos, por ejemplo, H₂O₂.

El compuesto de fórmula 1 o un compuesto de fórmula 3 pueden ser convertidos subsecuentemente en un compuesto de fórmula 6,



(6)

donde R^1 es CN o CH_2NH_2 y R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente un alquilo con por ejemplo 1 a 12 átomos de C, preferiblemente 1-6 átomos de C, un alquenilo con por ejemplo 1-12 átomos de C, preferiblemente con 1-6 átomos de C, un cicloalquilo con por ejemplo 3-7 átomos de C, un cicloalquenilo con por ejemplo 3-7 átomos de C, un arilo con por ejemplo 6-10 átomos de C o un aralquilo con por ejemplo 7-12 átomos de C, cada uno de entre R^2 , R^3 y R^4 pueden estar sustituidos y donde R^2 y R^3 pueden formar un anillo junto con el átomo de C al cual están enlazados, haciéndose uso de un agente formador de acetal adecuado, en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo como el descrito en WO 02/06266.

Los sustituyentes en R^2 , R^3 y R^4 son por ejemplo halógenos o grupos hidrocarburo con por ejemplo 1-10 átomos de C, conteniendo opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo, Si, N, P, O, S, F, Cl, Br o I.

El término alquilo se refiere a cadenas de hidrocarburo bien de cadena recta o ramificada saturados. Ejemplos de estos son metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, hexilo y octilo. El término alquenilo se relaciona con cadenas de hidrocarburos rectas o ramificadas insaturadas, como vinilo, alilo e i-butenilo. El término cicloalquilo comprende cadenas de hidrocarburos saturadas en forma de anillo. El término arilo se refiere a sistemas aromáticos y heteroaromáticos, así como variantes sustituidas de los mismos. Ejemplos de ellos son fenilo, p-metilfenilo y furanilo. El término aralquilo significa una combinación de arilo y alquilo con el residuo arilo conectado a través de una cadena alquilo, por ejemplo bencilo.

Los grupos R^2 , R^3 y R^4 preferiblemente cada uno independientemente son C 1-3 alquilo, más preferiblemente metilo o etilo. Preferiblemente R^4 es metilo. En la práctica, $R^2 = R^3 = R^4$ es metilo es el más preferido.

Ejemplos de agentes formadores de acetal adecuados que pueden ser aplicados en el proceso de acuerdo con la invención incluyen compuestos de dialcoxipropano, con los grupos alcoxi teniendo cada uno preferiblemente 1-3 átomos de carbono, por ejemplo, 2,2-dimetoxipropano o 2,2-dietoxipropano; alcoxipropeno, con el grupo alcoxi que tiene 1-3 átomos de carbono, por ejemplo, 2-metoxipropeno o 2-etoxipropeno. El más preferido es el 2-dimetoxipropano. Este puede ser formado opcionalmente *in situ* desde acetona y metanol, preferiblemente habiendo removido el agua.

Como catalizador ácido puede hacerse uso de catalizadores ácidos conocidos por las reacciones de formación de acetales, preferiblemente ácidos orgánicos fuertes, con un $pK_a < 4$, con un anión no nucleofílico, por ejemplo, ácidos sulfónicos, en particular ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido canforsulfónico; o ácidos inorgánicos fuertes, con un $pK_a < 4$, con un anión no nucleofílico, por ejemplo ácido sulfúrico, HCl, ácido fosfórico: intercambiadores iónicos ácidos, por ejemplo DOWEX; o ácidos sólidos, por ejemplo los llamados heteropoliácidos.

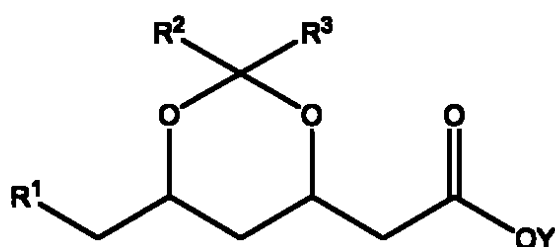
La formación de acetal puede llevarse a cabo sin usar un solvente separado; si se desea, la reacción puede llevarse a cabo también en un solvente orgánico. Ejemplos de solventes orgánicos adecuados incluyen cetonas, en particular acetona, hidrocarburos, en particular hidrocarburos aromáticos, por ejemplo tolueno, hidrocarburos clorados, por ejemplo cloruro de metileno.

La temperatura a la cual se lleva a cabo la reacción de formación del acetal no es crítica y preferiblemente cae entre -20°C y 150°C , en particular entre 0°C y 100°C .

La relación molar del agente formador de acetal frente al compuesto de fórmula 5 preferiblemente cae entre 1:1 y 20:1, en particular entre 3:1 y 5:1. Usando un solvente orgánico, la relación molar está en particular entre 1:1 y 2:1.

La relación molar entre el catalizador ácido y el compuesto de fórmula 5 preferiblemente cae entre 1:1 y 0.001:1, en particular entre 0.05:1 y 0.1:1.

El compuesto de fórmula 6, donde R^1 es CN o CH_2NH_2 y donde R^2 , R^3 y R^4 son como se definió antes, puede ser subsecuentemente hidrolizado en presencia de una base y agua para formar la sal correspondiente de fórmula 7,



(7)

donde Y es un metal alcalino, por ejemplo litio, sodio, potasio, preferiblemente sodio; un metal alcalinotérreo, por ejemplo magnesio o calcio, preferiblemente calcio; o un grupo amonio sustituido o no sustituido, preferiblemente un grupo tetraalquil amonio.

Opcionalmente la hidrólisis es seguida por conversión al compuesto correspondiente de fórmula 7, donde Y es H, por ejemplo como se describe en WO 02/06266.

La hidrólisis del compuesto de fórmula 6 se lleva a cabo preferiblemente con al menos 1 equivalente de base, en particular de 1-1.5 equivalentes de base, con respecto al compuesto de fórmula 6. En principio, puede usarse un exceso mayor, pero esto en la práctica usualmente no ofrece ventajas.

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

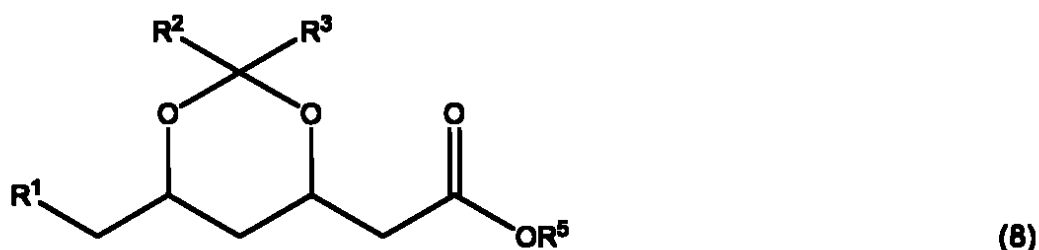
La hidrólisis puede llevarse a cabo por ejemplo en agua, en un solvente orgánico, por ejemplo un alcohol, en particular metanol o etanol, un hidrocarburo aromático, por ejemplo tolueno, o una cetona, en particular acetona metilisobutil cetona (MIKB), o una mezcla de un solvente orgánico y agua, usualmente catalizado por un catalizador de transferencia de fase (PTC) o adición de un cosolvente.

El compuesto de la fórmula 6, donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se definió arriba, también puede convertirse enzimáticamente para formar la correspondiente sal de fórmula 7, donde R¹, R², R³ y Y son como se definió antes, por ejemplo como se describe en WO 02/06266.

Ejemplos de enzimas que puede adecuadamente usarse en la conversión de un compuesto de fórmula 6 en la correspondiente sal de la fórmula 7 incluye enzimas con actividad de lipasa o estearasa, 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 thermocatenulatus*, *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 camemberti*; *Rhizomucor*, 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, estearasa de

hígado de cerdo. Preferiblemente, se hace uso de una enzima de *Rhizomucor miehei*, *Humicola lanuginosa*, *Candida rugosa* o *Candida antarctica* o subtilisina. Tales enzimas pueden obtenerse usando tecnologías comúnmente conocidas y/ o son comercialmente disponibles.

- 5 La sal de la fórmula 7 puede ser convertida en el correspondiente éster de fórmula 8



- 10 donde R¹ es CN o CH₂NH₂, donde R² y R³ son como se definió antes y donde R⁵ puede representar los mismos grupos como se indicó antes para R², R³ y R⁴, en una manera conocida per se (por ejemplo como se describe en WO 02/06266).

Por ejemplo, R⁵ puede representar un grupo metilo, etilo, propilo, isobutilo o *tert* butilo.

- 15 Un grupo importante de ésteres de la fórmula 8 que puede ser preparado con el proceso de acuerdo con la invención son ésteres de *tert* butilo (R⁵ representa *tert* butilo).

- 20 En un aspecto especial de la invención, la sal de la fórmula 7 es convertida en el correspondiente éster de la fórmula 8 por contacto de la sal de la fórmula 7 en un solvente inerte, por ejemplo tolueno, con u agente formador de cloruro de ácido, poniendo en contacto el cloruro de ácido formado con un alcohol de fórmula R⁵OH, en donde R⁵ es como se definió anteriormente, en presencia de N-metilmorfolina (NMM).

- 25 El agente formador de cloruro de ácido puede ser escogido del grupo de reactivos que es conocido generalmente como tal. Ejemplos adecuados de agentes formadores de cloruro de ácido incluyen cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, PCl₃, PCl₅, y POCl₃. Preferiblemente, el agente formador de cloruro de ácido se usa en exceso con respecto con respecto a la cantidad de la sal de la fórmula 7, por ejemplo entre 1 y 3 equivalentes, más preferiblemente entre 1.2 y 1.8 equivalentes.

Si se desea, en la formación del cloruro de ácido también puede

estar presente un catalizador. La cantidad de catalizador puede, por ejemplo, variar de 0-1, preferiblemente 0-0.5 equivalentes, calculados con respecto a la cantidad de Al de la fórmula 6. Cantidades mayores de catalizador también son posibles, pero normalmente no tendrán efectos ventajosos extra. Preferiblemente la cantidad de catalizador, si lo hay, estará entre 0.05 y 0.2 equivalentes calculados con respecto a la sal de la fórmula 7. Catalizadores apropiados son los catalizadores generalmente como aceleradores de la formación de cloruros de ácido, por ejemplo dimetilformamida (DMF) y N-metilpirrolidona (NMP).

La cantidad de alcohol de fórmula R^5OH no es muy crítica en la conversión de la sal de fórmula 7 y preferiblemente está entre 1 y 15 equivalentes calculados con respecto a la cantidad de sal de fórmula 7, más preferiblemente entre 2 y 13 y lo más preferiblemente entre 3 y 6.

En la práctica en la conversión de la sal de fórmula 7, en este aspecto especial de la invención, se aplica una pequeña cantidad de NMM, eficiente para atrapar eventualmente el HCl que quede libre, por ejemplo, 1.5 a 2.5, preferiblemente 1.8 a 2.0 equivalentes calculados con respecto a la cantidad de sal de fórmula 7. Cuando se usa un gran exceso de agente formador de cloruro de ácido, se usan preferiblemente mayores cantidades de NMM, y cuando se usa un menor exceso de agente formador de cloruro de ácido, se usan preferiblemente menores cantidades de NMM.

La sal de fórmula 7 preferiblemente se pone en contacto con el agente formador de cloruro de ácido a una temperatura entre -30° y 60°C , más preferiblemente entre 20° y 50°C . La conversión del cloruro de ácido en el éster de la fórmula 7 preferiblemente es llevada a cabo a una temperatura entre 20° y 80°C , más preferiblemente entre 20° y 50°C .

La conversión de la sal de la fórmula 7 en el correspondiente éster de fórmula 8 de acuerdo con este aspecto especial de la invención, puede llevarse a cabo en una etapa. Preferiblemente la primera sal de la fórmula 7 es convertida en el correspondiente cloruro de ácido, y subsecuentemente el cloruro de ácido se pone en contacto con el alcohol de fórmula R^5OH y NMM. En una modalidad particularmente preferida el cloruro de ácido formado es neutralizado con NMM y el alcohol de fórmula R^5OH .

Los compuestos en los que R^1 es CN como se menciona aquí

pueden ser reducidos con un agente reductor adecuado para formar el correspondiente compuesto el cual R¹ representa CH₂NH₂. Agentes reductores apropiados son los agentes reductores conocidos por una persona experta en la técnica como aplicables en la reducción de un nitrilo a una amina y ejemplos de tales
5 agentes reductores se dan más arriba.

También es posible partir de un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula 2 para preparar los correspondientes compuestos enantioméricamente enriquecidos. Un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula 2 puede obtenerse, por ejemplo mediante una condensación aldólica entre
10 acetaldehído y un aldehído el cual está sustituido en la posición 2 por X en la presencia de DERA de *Escherichia coli* como se describió anteriormente.

Partiendo de (4*R*, 6*S*)-6-clorometil-tetrahydro-piran-2,4-diol, vía cianación de su forma oxidada (4*R*, 6*S*)-6-clorometil-4-hidroxi-tetrahydro-piran-2-ona para formar el correspondiente ((2*R*, 4*R*)-4-hidroxi-6-oxo-tetrahydro-piran-2-il)-
15 acetonitrilo y subsecuente acetalización de ((2*R*, 4*R*)-4-hidroxi-6-oxo-tetrahydro-piran-2-il)-acetonitrilo, un éster de ácido ((4*R*, 6*R*)-6-cianometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il)-acético, por ejemplo, pueden formarse su éster metílico, su éster etílico o su éster *tert* butílico. Preferiblemente, el exceso enantiomérico (e.e.) de los compuestos enantioméricamente enriquecidos obtenido es <80% ee, más preferiblemente >90%
20 ee, aun más preferiblemente >95%, lo más preferiblemente >99% ee.

Si en la conversión del éster de ácido ((4*R*, 6*R*)-4-hidroxi-6-clanometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il)-acético a la sal correspondiente se usa una enzima enantioactiva, se realiza aun más enriquecimiento enantiomérico durante la hidrólisis.

25 Los compuestos preparados de acuerdo con el proceso de la invención son particularmente útiles en la preparación de un ingrediente activo de una preparación farmacéutica, por ejemplo de una estatina. Un ejemplo particularmente interesante de tal preparación es la preparación de Atorvastatina calcio como lo describió A. Kleemann, J. Engel; pharmaceutical substances, synthesis, patents,
30 applications 4th edition, 2001 Georg Thieme Verlag, p. 146-150.

La invención por lo tanto se relaciona con intermediarios novedosos en tal preparació, por ejemplo los compuestos (4-hidroxi-6-oxo-tetrahydro-piran-2-il)-acetonitrilo, 6-(2-amino-etil)-4-hidroxi-tetrahydro-piran-2-ona, metiléster del ácido (6-

cianometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il)-acético metil éster, (6-cianometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il)-acético, i-propiléster del ácido (6-cianometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il)-acético, n-propiléster del ácido (6-cianometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il)-acético, metiléster del ácido [6-(2-amino-etil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il]-acético, etiléster del
 5 ácido [6-(2-amino-etil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il]-acético, i-propiléster del ácido [6-(2-amino-etil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il]-acético, n-propiléster del ácido [6-(2-amino-etil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il]-acético.

La invención además se relaciona con un proceso, en donde un compuesto obtenido en un proceso de acuerdo con la invención es adicionalmente
 10 convertido en una estatina, preferiblemente Atorvastatina o una sal de la misma, por ejemplo su sal de calcio, de una manera bien conocida en la técnica.

Ejemplos

15 Ejemplo 1: Preparación de ((2R, 4R)-4-hidroxi-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il)-acetonitrilo (un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula 1).

En un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 250 mL equipado con un embudo de goteo, un agitador mecánico y un baño de agua enfriante, se suspendieron 42 g de (4R, 6S)-6-clorometil-4-hidroxi-tetrahidro-piran-2-ona (un
 20 compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula 2 donde X = Cl) en agua desmineralizada (25 mL) con agitación. Gota a gota se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio (28 g, 50% p/p) durante un periodo de tres horas. El embudo de goteo fue lavado con agua (4 mL) y removido. Se añadió cianuro de potasio sólido (26 g) de una sola vez y el matraz fue calentado a 45°C (temperatura del baño de agua)
 25 durante 5 h y subsecuentemente a 50°C por otros 30 minutos. El baño de agua fue reemplazado por un baño de hielo y el exceso de cianuro fue removido por adición de hidrato acetato de cobre (II) (1 mg) y adición gota a gota de peróxido de hidrógeno acuoso (8.1 mL, 50% p/p) durante un periodo de 30 min ($T_{max} = 60^{\circ}\text{C}$). Después de
 30 agitar a 22°C durante 1h, la mezcla se enfrió con un baño de hielo, se añadió antiespumante (tipo Sigma 204, 0.02 mL) y se añadió ácido clorhídrico acuoso (35 mL, 37% p/p) gota a gota por un periodo de 2.5 h. La mezcla acidificada fue filtrada a través de papel, y el residuo en el filtro fue lavado cuatro veces con agua (10 mL cada una). El filtrado unificado fue extraído de manera continua con acetato de etilo

durante 1 día. Se añadió otra porción de ácido clorhídrico 3 mL, 37% p/p) a la fase acuosa, la cual fue luego extraída de manera continua con acetato de etilo durante 2 días. Las fases orgánicas unificadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y evaporadas al vacío, dejando aun aceite naranja altamente viscoso con contenía el
 5 compuesto objetivo ((2*R*, 4*R*)-4-hidroxi-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il)-acetonitrilo (un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula 1) de acuerdo con los análisis por CCD y RMN. Rendimiento: (76%).

Una muestra del producto crudo (1.0 g) fue purificada por cromatografía de columna instantánea (100 mL sílica 60, malla 230-400, diámetro de
 10 columna de 3 cm, elución con acetonitrilo/diclorometano 3/7, tamaño de fracción de 20 mL) para analizar el compuesto. Las fracciones más puras fueron unificadas y evaporadas al vacío, dejando 0.31 g del compuesto objetivo ((2*R*, 4*R*)-4-hidroxi-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il)-acetonitrilo en forma de un sólido blanco después de secar al alto vacío.

15 ¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO, solvente residual no deuterado como estándar interno: 2.51 ppm): □ = 1.72-1.81 (m, 1 H, H-3), 1.88-1.97 (m, 1 H, H-3), 2.44 (d"t", *J* = 17.5, ~2 Hz, 1 H, H-5), 2.70 (dd, *J* = 17.5, 4.7 Hz, 1 H, H-5), 2.95 (dd, *J* = 17.1, 6.6 Hz, 1 H de CH₂CN), 3.05 (dd, *J* = 17.1, 4.6 Hz, 1 H de CH₂CN), 4.15-4.21 (m, 1 H, H-4), 4.77-4.87 (m, 1 H, H-2), 5.37 (d, *J* = 3.4 Hz, 1 H, OH).

20 ¹³C-RMN: (75.5 MHz, d₆-DMSO, solvente deuterado como estándar interno: 39.5 ppm): □ = 23.5 (CH₂CN), 33.9, 38.2 (C-3/C-5), 60.9 (C-4), 71.05 (C-2), 117.2 (CN), 169.3 (C-6).

Análisis elemental calculado (%) para C₇H₉NO₃ (155.15): C 54.19, H 5.85, N 9.03; encontrado: C 54.4, H 5.8, N 9.0.

25 ¹H-RMN y los resultados del análisis elemental prueban que el compuesto formado es ((2*R*, 4*R*)-4-hidroxi-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il)-acetonitrilo.

30 Ejemplo 2: Preparación de metiléster del ácido ((4*R*, 6*R*)-6-cianometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il)-acético (un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula 6 donde R¹ = CN y R² = R³ = R⁴ = Me).

Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo y una barra agitadora recubierta de PTFE fue cargado con 0.56 g de ((2*R*, 4*R*)-4-hidroxi-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il)-acetonitrilo crudo como el obtenido en el Ejemplo

1. Se añadieron 2,2-dimetoxipropano (3 mL) e hidrato ácido *p*-toluenosulfónico (15 mg), y se continuó el calentamiento por otras 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (230 mL) y se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio /5% p/p). Las fases fueron separadas, y la fase acosa
 5 fue extraída con acetato de etilo (30 mL). Las fases orgánicas unificadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada al vacío, dejando un aceite amarillo que contenía el compuesto objetivo metiléster del ácido ((4*R*, 6*R*)-6-cianometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il)-acético (un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula 6 donde $R^1 =$
 10 CN y $R^2 = R^3 = R^4 = \text{Me}$) de acuerdo con los análisis de CCD y RMN. Rendimiento: 0.37 g (45%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , solvente no deuterado residual como estándar interno: 7.26 ppm): $\square = 1.12\text{--}1.38$ (m, 1 H, H-5) superpuesto sobre 1.36 (s, 3 H, Me), 1.44 (s, 3 H, Me), 1.75 (d"t", $J = 12.6, -2$ Hz, 1 H, H-5), 2.39 (dd, $J = 15.7, 6.1$
 15 Hz, 1 H de CH_2CN), 2.49 (centro del sistema AB, 2 H, CH_2COOMe) superpuesto sobre 2.56 (dd, $J = 15.7, 6.9$ Hz, 1 H de CH_2CN), 3.67 (s, 3 H, COOCH_3), 4.13 (m, 1 H, H-6), 4.31 (m, 1 H, H-4).

^{13}C -RMN: (75.5 MHz, CDCl_3 , solvente deuterado como estándar interno: 77.2 ppm): $\square = 19.6$ (Me), 24.9 (CH_2CN), 29.7 (Me), 35.3, 40.8 (C-5/ CH_2COOMe), 51.7 (COOCH_3), 65.0, 65.4 (C-4/C-6), 99.5 (C-2), 116.8 (CN), 171.0 (COOMe).
 20

Los resultados de ^1H RMN y ^{13}C -RMN prueban que el compuesto formado es el metiléster del ácido ((4*R*, 6*R*)-6-cianometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il)-acético.
 25

Ejemplo 3: Preparación de ((2*R*, 4*R*)-4-hidroxi-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il)-acetonitrilo en una escala mayor que en el ejemplo 1.

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 250 mL, equipado con un embudo de goteo, un agitador mecánico y un termómetro, se suspendieron 50
 30 g de (4*R*, 6*S*)-6-clorometil-4-hidroxi-tetrahidropiran-2-ona en agua desmineralizada (30 mL) con agitación. Se añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido de potasio (34g, 50% p/p) durante un periodo de dos horas. El embudo de goteo fue enjuagado con agua (4 mL) y removido. Durante la adición, la temperatura de la mezcla de

reacción ascendió de 25°C a 35°C. Después de agitar por 45 min adicionales se añadió cianuro de potasio sólido (35.6 g) de una sola vez. Al cabo de dos horas la temperatura de la mezcla de reacción ascendió de 30°C a 65°C (no se aplicó enfriamiento ni calentamiento externo). Subsecuentemente la temperatura de la reacción fue mantenida entre 50 y 55°C (con un baño de aceite) durante dos horas adicionales.

SE detuvo el calentamiento externo y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche.

El termómetro fue reemplazado por una salida para gases que conducía hacia una botella de lavado llena con KOH al 50% p/p (para atrapar el exceso de cianuro). A través de un embudo de goteo se añadió ácido clorhídrico (42ml, 37% p/p) durante dos horas mientras se aplicaba una ligera sobrepresión de nitrógeno. El pH de la mezcla de reacción era 3 al final de la adición. Después la mezcla de reacción fue purgada durante seis horas con nitrógeno para remover el exceso de HCN.

La mezcla acidificada fue filtrada a través de papel y el residuo fue lavado cuatro veces con agua (10 mL cada una). El filtrado unificado fue extraído de forma continua con acetato de etilo durante un día. Se añadió otra porción de ácido clorhídrico (1 ml, 37% p/p) a la fase acuosa la cual fue adicionalmente extraída con acetato de etilo durante dos días. Las fases orgánicas unificadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y evaporadas al vacío, dejando un líquido altamente viscoso que contenía el compuesto objetivo ((2R, 4R)-4-hidroxi-6-oxo-tetrahidropiran-2-il)-acetonitrilo. Rendimiento: 36g (76%).

Ejemplo 4: Preparación de metiléster del ácido (4R, 6R)-6-cianometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il)-acético en escala mayor que en el Ejemplo 2.

Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo y una barra magnética de agitación recubierta con PTFE, fue cargado con 19 g de ((2R, 4R)-4-hidroxi-6-oxo-tetrahidropiran-2-il)-acetonitrilo crudo como el obtenido en el Ejemplo 1. Se añadió 1. 2,2-dimetoxipropano (133ml) y la mezcla se calentó a reflujo (la solubilidad del sustrato era pobre a bajas temperaturas). Se añadió hidrato ácido *p*-toluenosulfónico(0.5g) y se continuo el calentamiento por tres horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo y vertida

sobre solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas unificadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada al vacío dejando un aceite naranja que fue
 5 purificado por cromatografía de columna sobre sílica (solvente: gradiente de éter de petróleo/MTBE de 5+1 a 1+1). El aceite amarillo resultante contenía el compuesto objetivo metiléster del ácido ((4R, 6R)-6-cianometil-2,2-dimetil-[1,3]-dioxan-4-il)-acético. Rendimiento: 12.7g (46%).

10 Ejemplo 5: Preparación de acetato de ((4R, 6R)-6-cianometil-2,2-dimetil-[1,3]-dioxan-4-il) sodio (un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula 7 donde $R^1=CN$, $R^2=R^3=Me$, $Y=Na$).

Un matraz de fondo redondo equipado con una barra magnética de agitación recubierta con PTFE fue cargado con 6.4 g de metiléster de ácido ((4R, 6R)-
 15 6-cianometil-2,2-dimetil-[1,3]-dioxan-4-il)-acético según se obtuvo en el Ejemplo 4, tolueno (10 ml), metanol (450 mg) y agua (8 ml). Se añadió gota a gota solución de hidróxido de sodio (32 p/p%, 3.9 g) durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de dos fases resultante fue agitada a temperatura ambiente durante cuatro horas. La fase de tolueno fue separada y descartada y la mayor parte de la fase
 20 acuosa fue evaporada al vacío. El residuo crudo fue usado para la siguiente reacción.

Preparación de cloruro de ácido ((4R, 6R)-6-cianometil-2,2-dimetil-[1,3]-dioxan-4-il)-acético:

El residuo crudo (pH >9) del ejemplo 5 fue transferido a un matraz de
 25 fondo Redondo equipado con una barra magnética de agitación recubierta con PTFE y una trampa Dean Stark. El residuo fue destilado por evaporación azeotrópica con tolueno. Al final del proceso de secado se dejaron 100 ml de tolueno con la sal de sodio sólida. Se removió la trampa de Dean Stark. Se añadió cloruro de oxalilo (3.5 ml) gota a gota a través de una jeringa durante 2.5 horas a temperatura ambiente mientras
 30 que se mantenía un flujo constante de nitrógeno a través del matraz. Después de terminar la adición, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por cuatro horas más. La suspensión naranja que se formó se usó en la siguiente etapa.

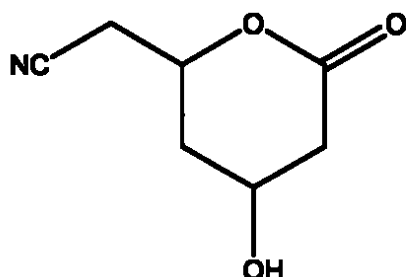
Ejemplo 7: Preparación de acetato de 1,1-Dimetiletil ((4R, 6R)-6-cianometil-2,2-dimetil-[1,3]-dioxan-4-ilo) (un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula 8 donde $R^1=CN$, $R^2=R^3=Me$, $R^5=tert$ butilo):

- 5 Un matraz de fondo redondo equipado con una barra magnética de agitación recubierta con PTFE fue cargada con *tert*-butanol (10 ml) y N-metilmorfolina (8 ml). A esta solución se añadió la suspensión de tolueno a temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos. La solución marrón oscuro resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de diluirla con tolueno, la capa orgánica fue lavada tres veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, una vez con
- 10 solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica fue secada con sulfato de sodio, filtrada y evaporada al vacío dejando 7 g de un aceite viscoso oscuro, que fue purificado por cromatografía de columna sobre sílica (solvente: éter de petróleo/acetato de etilo 8+1). El sólido resultante contenía el compuesto objetivo *tert*
- 15 butil éster de ácido ((4R, 6R)-6-cianometil-2,2-dimetil-[1,3]-dioxan-4-Il)-acético Rendimiento: 3.3g (43%) en tres etapas.

Los datos de RMN del compuesto objetivo son idénticos a los datos de la literatura publicados para este compuesto (EP 1077212).

REIVINDICACIONES

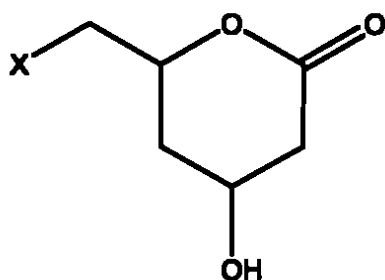
1. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula 1:



5

(1)

donde un compuesto de fórmula 2



10

(2)

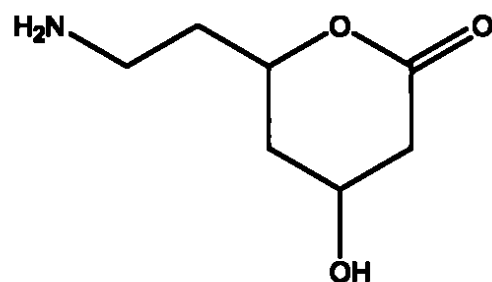
en el cual X es un grupo saliente, se hace reaccionar con un ión cianuro en agua y donde el pH es subsecuentemente disminuido a un pH entre 0 y 5.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 donde la concentración del ión cianuro es al menos 1 mol por litro.
3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde la relación molar entre la cantidad total del ión cianuro y la cantidad total del compuesto de fórmula 2, está entre 0.5 y 10.
4. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto de fórmula 1 es tratado primero con una base antes de hacerse reaccionar con un ión cianuro.
5. Proceso de acuerdo con la reivindicación 4, donde la base es usada en una relación molar de entre 0.3 y 3 en comparación con la cantidad de compuesto

de fórmula 2.

6. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el compuesto de fórmula 1 es reducido con un agente reductor adecuado para formar el correspondiente compuesto de fórmula 3:

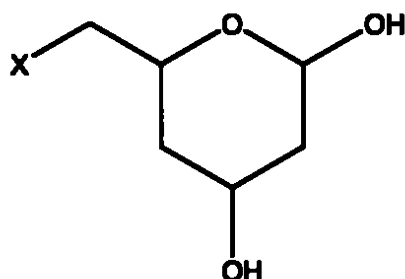
5



(3)

10

7. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el compuesto de fórmula 2, en el cual X es un grupo saliente, es preparado mediante una condensación aldólica entre acetaldehído y un aldehído que está sustituido en la posición 2 por X, donde X es como se definió arriba, en presencia de una aldolasa y por reacción subsecuente del compuesto formado de fórmula 4,

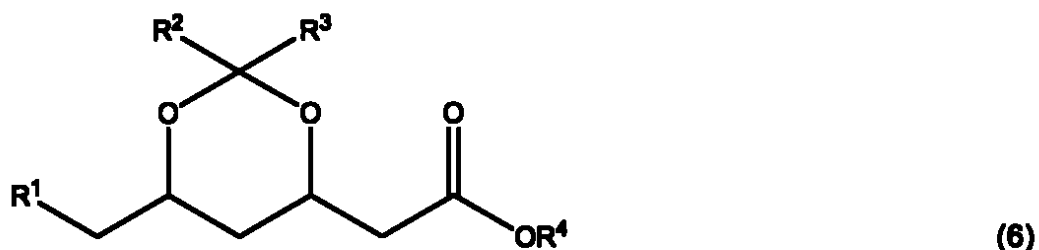


15

(4)

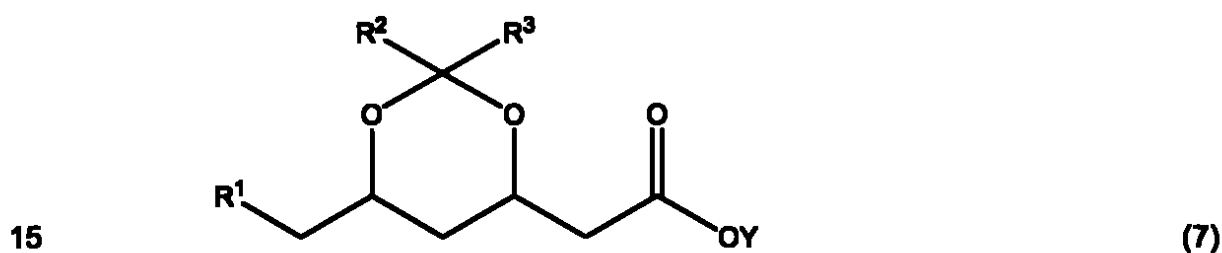
donde X es como se definió arriba, con un agente oxidante.

8. Proceso de acuerdo con la reivindicación 7, donde la aldolasa usada es 2-desoxirribosa-5-fosfato aldolasa (DERA, EC 4.1.2.4) o un mutante de la misma.
9. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde un compuesto de fórmula 1 o un compuesto de fórmula 3 es convertido en un compuesto de fórmula 6,



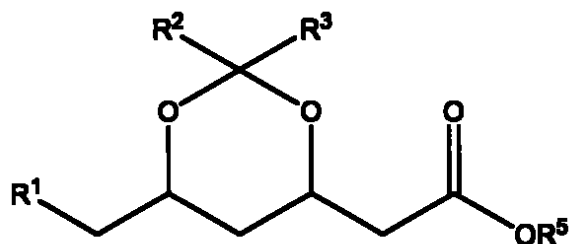
5 donde R^1 es CN o CH_2NH_2 y R^2 , R^3 y R^4 cada uno Independientemente son un grupo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo o aralquilo y donde R^2 y R^3 pueden formar un anillo junto con el átomo de C al cual están enlazados haciendo uso de un agente adecuado de formación de acetal, en presencia de un catalizador ácido y donde el compuesto de fórmula 6 con R^1 siendo CN es opcionalmente reducido con un agente reductor adecuado para formar el correspondiente compuesto de fórmula 6 con R^1 siendo CH_2NH_2 .

- 10 10. Proceso de acuerdo con la reivindicación 9, donde un compuesto de fórmula 6, donde R^1 es CN o CH_2NH_2 y donde R^2 , R^3 y R^4 son como se definió arriba es subsecuentemente hidrolizado en presencia de una base y agua para formar la correspondiente sal de fórmula 7,



15 donde Y es un metal alcalino o un grupo amonio sustituido o no sustituido, opcionalmente seguido por la conversión de la sal de fórmula 7 en el ácido correspondiente (el compuesto de fórmula 7 donde Y es H) y donde la sal o ácido de fórmula 7 donde R^1 es CN es opcionalmente reducido con un agente reductor adecuado APRA formar la correspondiente sal o ácido de fórmula 7 donde R^1 es CH_2NH_2 .

- 20 11. Proceso de acuerdo con la reivindicación 10, donde la sal de fórmula 7 o el ácido de fórmula 7 es convertido en el correspondiente éster de fórmula 8



(8)

donde R¹ es CN o CH₂NH₂, donde R² y R³ son como se definió arriba y donde R⁵ puede representar los mismos grupos dados arriba para R², R³ y R⁴, de una manera conocida per se.

5

12. Proceso de acuerdo con la reivindicación 11, donde la sal de fórmula 7 es convertida en el correspondiente éster de fórmula 8 poniendo en contacto la sal de fórmula 7 en un solvente inerte con un agente formador de cloruro de ácido para formar el correspondiente cloruro de ácido y poniendo en contacto el cloruro de ácido formado con un alcohol de fórmula R⁵OH, donde R⁵ es como se definió arriba, en presencia de N-metilmorfolina (NMM), y donde la sal o el ácido de fórmula 7 en la cual R¹ son CN es opcionalmente reducidos con un agente reductor adecuado para formar la correspondiente sal o el ácido de fórmula uno en los cuales R¹ es CH₂NH₂.

10

13. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-12 donde el compuesto con un grupo (R¹ es CN) es reducido con un agente reductor adecuado para formar el correspondiente compuesto con un grupo amino (R¹ es CH₂NH₂).

15

14. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde el compuesto obtenido está enantioméricamente enriquecido.

20

15. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde el compuesto obtenido es convertido adicionalmente en estatina, preferiblemente Atorvastatina o su sal de calcinen una manera conocida per se.

25

16. Uso de un compuesto obtenido por un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15 en la preparación de una composición farmacéutica, preferiblemente una estatina, más preferiblemente Atorvastatina.

17.

(4-hidroxi-6-oxo-tetrahydro-piran-2-il)-acetonitrilo, 6-(2-amino-etil)-4-hidroxi-tetrahydro-piran-2-ona, metiléster de ácido (6-clanometil-2,2-dimetil-

- [1,3]dioxan-4-il)-acético, etiléster de ácido (6-cianometil-2,2-dimetil-
[1,3]dioxan-4-il)-acético, *i*-propiléster de ácido (6-cianometil-2,2-dimetil-
[1,3]dioxan-4-il)-acético, *n*-propiléster de ácido (6-cianometil-2,2-dimetil-
[1,3]dioxan-4-il)-acético, metiléster de ácido [6-(2-amino-etil)-2,2-dimetil-
5 [1,3]dioxan-4-il]-acético, etiléster de ácido [6-(2-amino-etil)-2,2-dimetil-
[1,3]dioxan-4-il]-acético, *i*-propiléster de ácido [6-(2-amino-etil)-2,2-dimetil-
[1,3]dioxan-4-il]-acético, *n*-propiléster de ácido [6-(2-amino-etil)-2,2-dimetil-
[1,3]dioxan-4-il]-acético.
18. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, donde el compuesto está
10 enantioméricamente enriquecido.

RESUMEN

La invención se relaciona con un proceso para la preparación de (4-hidroxi-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il)-acetonitrilo a partir metil-4-hidroxi-tetrahidro-piran-2-ona 6-X-sustituida, donde X es un grupo saliente, haciendo reaccionar metil-4-hidroxi-tetrahidro-piran-2-ona 6-X-sustituida con un ión cianuro en agua y por subsecuente disminución del pH a un pH entre 0 y 5. (4-hidroxi-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il)-acetonitrilo y otros compuestos obtenibles a partir de (4-hidroxi-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il)-acetonitrilo pueden adecuadamente ser usados en la preparación de una preparación farmacéutica, más en particular en la preparación de estatinas, más en particular en la preparación de Atorvastatina o sales de la misma, por ejemplo su sal de calcio. La invención también se relaciona con el (4-hidroxi-6-oxo-tetrahidro-piran-2-il)-acetonitrilo y otros compuestos obtenibles a partir del mismo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/NL2004/000284

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D309/00 A61K31/40 A61P3/00 A61P3/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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 bases used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, 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	WO 89/07598 A (WARNER LAMBERT CO) 24 August 1989 (1989-08-24) abstract claims 34,40 * Scheme I *	17
A		1-18
A	WO 02/06266 A (MINK DANIEL ; DSM NV (NL); KOOISTRA JACOB HERMANUS MATTHE (NL); MUL) 24 January 2002 (2002-01-24) abstract page 1, line 1 - line 25 claims 1-15	1-18
	-/-	

☒ 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 (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 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 considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *R* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 August 2004

Date of mailing of the international search report

18/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 16
NL - 8200 AA Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-6240, Tx. 31 651 upo nl,
Fax: (+31-70) 340-6016

Authorized officer

Taylor, G.M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/NL2004/000284

49

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BAUMANN K L ET AL: "THE CONVERGENT SYNTHESIS OF CI-981, AN OPTICALLY ACTIVE, HIGHLY POTENT, TISSUE SELECTIVE INHIBITOR OF HMG-COA REDUCTASE" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 33, no. 17, 21 Apr11 1992 (1992-04-21), pages 2283-2284, XP000608147 ISSN: 0040-4039 * Compound 6 * the whole document	1-18
A	WOO P W K ET AL: "ATORVASTATIN, AN HMG-COA REDUCTASE INHIBITOR AND EFFECTIVE LIPID-REGULATING AGENT. PART III. SYNTHESIS OF 2H5-,13C8 AND 13C7,15NATORVASTATIN AND THEIR APPLICATION IN METABOLIC AND PHARMACOKINETIC STUDIES" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, SUSSEX, GB, vol. 42, no. 2, 1999, pages 135-145, XP001027171 ISSN: 0362-4803 * Scheme 2, Series c * * Compounds 18 and 7c * the whole document	1-18
A	BROWER P L ET AL: "THE SYNTHESIS OF (4R-CIS)-1,1-DIMETHYLETHYL 6-CYANOMETHYL-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4-ACETATE, A KEY INTERMEDIATE FOR THE PREPARATION OF CI-981, A HIGHLY POTENT, TISSUE SELECTIVE INHIBITOR OF HMG-COA REDUCTASE" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 33, no. 17, 21 Apr11 1992 (1992-04-21), pages 2279-2282, XP000608146 ISSN: 0040-4039 * Compound 6 * the whole document	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/NL2004/000284

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8907598	A	24-08-1989	US 5003080 A 26-03-1991
			AT 109777 T 15-08-1994
			AU 634689 B2 25-02-1993
			AU 1601792 A 09-07-1992
			AU 635171 B2 11-03-1993
			AU 1601892 A 09-07-1992
			AU 621874 B2 26-03-1992
			AU 3349689 A 06-09-1989
			CA 1330441 C 28-06-1994
			DE 68917336 D1 15-09-1994
			DE 68917336 T2 01-12-1994
			DK 197090 A 04-10-1990
			EP 0330172 A2 30-08-1989
			EP 0448552 A1 02-10-1991
			ES 2058356 T3 01-11-1994
			FI 94958 B 15-08-1995
			FI 941550 A ,B, 05-04-1994
			HK 1000732 A1 24-04-1998
			IE 63994 B1 28-06-1995
			JP 3009139 B2 14-02-2000
			JP 10195071 A 28-07-1998
			JP 2843627 B2 06-01-1999
			JP 3502798 T 27-06-1991
			KR 9711578 B1 12-07-1997
			KR 123813 B1 27-11-1997
			KR 9711462 B1 11-07-1997
			KR 137884 B1 01-05-1998
			KR 9711579 B1 12-07-1997
			NO 903667 A ,B, 27-09-1990
			NO 941725 A ,B, 27-09-1990
			NO 943057 A ,B, 27-09-1990
			NO 951075 A ,B, 27-09-1990
			NO 963245 A 27-09-1990
			NZ 228050 A 29-01-1992
			NZ 238843 A 29-01-1992
			NZ 238844 A 29-01-1992
			NZ 238845 A 29-01-1992
			PT 89774 A ,B 04-10-1989
			US 5245047 A 14-09-1993
			US 5280126 A 18-01-1994
			WO 8907598 A2 24-08-1989
			US 5124482 A 23-06-1992
			US 5149837 A 22-09-1992
			US 5216174 A 01-06-1993
			ZA 8900989 A 31-10-1990
			US 5097045 A 17-03-1992
WO 0206266	A	24-01-2002	NL 1015744 C2 22-01-2002
			AU 7583001 A 30-01-2002
			BR 0112535 A 01-07-2003
			CA 2415963 A1 24-01-2002
			CN 1443183 T 17-09-2003
			CZ 20030163 A3 14-05-2003
			EP 1317440 A1 11-06-2003
			HU 0303166 A2 29-12-2003
			JP 2004504315 T 12-02-2004
			WO 0206266 A1 24-01-2002
			NO 20030025 A 03-01-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/NL2004/000284

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0206266	A	SK 352003 A3	02-05-2003
		US 2003158426 A1	21-08-2003
		ZA 200300478 A	26-01-2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 20713WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/XL2004/000284	International filing date (day/month/year) 28/04/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 02/05/2003
Applicant DSM IP ASSETS B.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 5 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (see Box II).

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 No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/NL2004/000284

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D309/00 A61K31/40 A61P3/00 A61P3/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification systems followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, 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	WO 89/07598 A (WARNER LAMBERT CO) 24 August 1989 (1989-08-24) abstract claims 34,40 * Scheme I *	17
A		1-18
A	WO 02/06266 A (MINK DANIEL ;DSM NV (NL); KOOISTRA JACOB HERMANUS MATTHE (NL); MUL) 24 January 2002 (2002-01-24) abstract page 1, line 1 - line 25 claims 1-15	1-18
	-/-	

☒ 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document 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.
- "G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 August 2004

Date of mailing of the international search report

18/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-6040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Taylor, G.M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/NL2004/000284

54

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BAUMANN K L ET AL: "THE CONVERGENT SYNTHESIS OF CI-981, AN OPTICALLY ACTIVE, HIGHLY POTENT, TISSUE SELECTIVE INHIBITOR OF HMG-COA REDUCTASE" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 33, no. 17, 21 April 1992 (1992-04-21), pages 2283-2284, XP000608147 ISSN: 0040-4039 * Compound 6 * the whole document	1-18
A	WOO P W K ET AL: "ATORVASTATIN, AN HMG-COA REDUCTASE INHIBITOR AND EFFECTIVE LIPID-REGULATING AGENT. PART III. SYNTHESIS OF 2H5-, 13C8 AND 13C7, 15NATORVASTATIN AND THEIR APPLICATION IN METABOLIC AND PHARMACOKINETIC STUDIES" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, SUSSEX, GB, vol. 42, no. 2, 1999, pages 135-145, XP001027171 ISSN: 0362-4803 * Scheme 2, Series c * * Compounds 18 and 7c * the whole document	1-18
A	BROWER P L ET AL: "THE SYNTHESIS OF (4R-CIS)-1,1-DIMETHYLETHYL 6-CYANOMETHYL-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXANE-4-ACETATE, A KEY INTERMEDIATE FOR THE PREPARATION OF CI-981, A HIGHLY POTENT, TISSUE SELECTIVE INHIBITOR OF HMG-COA REDUCTASE" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 33, no. 17, 21 April 1992 (1992-04-21), pages 2279-2282, XP000608146 ISSN: 0040-4039 * Compound 6 * the whole document	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/NL2004/000284

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8907598	A	24-08-1989	US 5003080 A 26-03-1991
			AT 109777 T 15-08-1994
			AU 634689 B2 25-02-1993
			AU 1601792 A 09-07-1992
			AU 635171 B2 11-03-1993
			AU 1601892 A 09-07-1992
			AU 621874 B2 26-03-1992
			AU 3349689 A 06-09-1989
			CA 1330441 C 28-06-1994
			DE 68917336 D1 15-09-1994
			DE 68917336 T2 01-12-1994
			DK 197090 A 04-10-1990
			EP 0330172 A2 30-08-1989
			EP 0448552 A1 02-10-1991
			ES 2058356 T3 01-11-1994
			FI 94958 B 15-08-1995
			FI 941550 A ,B, 05-04-1994
			HK 1000732 A1 24-04-1998
			IE 63994 B1 28-06-1995
			JP 3009139 B2 14-02-2000
			JP 10195071 A 28-07-1998
			JP 2843627 B2 06-01-1999
			JP 3502798 T 27-06-1991
			KR 9711578 B1 12-07-1997
			KR 123813 B1 27-11-1997
			KR 9711462 B1 11-07-1997
			KR 137884 B1 01-05-1998
			KR 9711579 B1 12-07-1997
			NO 903667 A ,B, 27-09-1990
			NO 941725 A ,B, 27-09-1990
			NO 943057 A ,B, 27-09-1990
			NO 951075 A ,B, 27-09-1990
			NO 963245 A 27-09-1990
			NZ 228050 A 29-01-1992
			NZ 238843 A 29-01-1992
			NZ 238844 A 29-01-1992
			NZ 238845 A 29-01-1992
			PT 89774 A ,B 04-10-1989
			US 5245047 A 14-09-1993
			US 5280126 A 18-01-1994
			WO 8907598 A2 24-08-1989
			US 5124482 A 23-06-1992
			US 5149837 A 22-09-1992
			US 5216174 A 01-06-1993
			ZA 8900989 A 31-10-1990
			US 5097045 A 17-03-1992
WO 0206266	A	24-01-2002	NL 1015744 C2 22-01-2002
			AU 7583001 A 30-01-2002
			BR 0112535 A 01-07-2003
			CA 2415963 A1 24-01-2002
			CN 1443183 T 17-09-2003
			CZ 20030163 A3 14-05-2003
			EP 1317440 A1 11-06-2003
			HU 0303166 A2 29-12-2003
			JP 2004504315 T 12-02-2004
			WO 0206266 A1 24-01-2002
			NO 20030025 A 03-01-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/NL2004/000284

56

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0206266	A	SK 352003 A3	02-05-2003
		US 2003158426 A1	21-08-2003
		ZA 200300478 A	26-01-2004

PATENT COOPERATION TREATY

57

From the RECEIVING OFFICE

To: Mr. W.J.A. Habets
DSM Intellectual Property
P.O. Box 9
6160 MA Geleen

PCT

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

(PCT Rule 20.5(e))

DSM IP		
8 JUN 2004		
BA	Reg. 7/13	Bericht nr. 35

Date of mailing (day/month/year)
7 June 2004 (07.06.2004)

Applicant's or agent's file reference
20713WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/NL2004/000284

International filing date (day/month/year)
28 April 2004 (28.04.2004)

Priority date (day/month/year)
2 May 2003 (02.05.2003)

Applicant
DSM IP Assets B.V. et al

Title of the invention
Process for the preparation of (4-hydroxy-6-oxo-tetrahydropyran-2-yl) acetonitrile and derivatives thereof.

1. The applicant is hereby notified that the international application has been accorded the international application number and the international filing date indicated above.
2. The applicant is further notified that the record copy of the international application:

☒ was transmitted to the International Bureau on 11 June 2004 (11.06.2004)

☐ has not yet been transmitted to the International Bureau for the reason indicated below and a copy of this notification has been sent to the International Bureau *:

☐ because the necessary national security clearance has not yet been obtained.

☐ because (reason to be specified):

*- The international Bureau monitors the transmittal of the record copy by the receiving Office and will notify the applicant (with Form PCT/IB/301) of its receipt. Should the record copy not have been received by the expiration of 14 months from the priority date, the International Bureau will notify the applicant (Rule 22.1(c))

Name and mailing address of the receiving Office
Bureau voor de Industriële Eigendom
P.O. Box 5820
2280 HV Rijswijk
The Netherlands

Facsimile No. +31703986507

Authorized officer
W.R. van Mersbergen

Telephone No. +31703986532

PATENT COOPERATION TREATY

58

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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/NL2004/000284

International filing date (day/month/year)
28.04.2004

Priority date (day/month/year)
02.05.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D309/00, A81K31/40, A81P3/00, A81P3/06

Applicant
DSM IP ASSETS B.V.

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:



European Patent Office
D-80398 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523655 eprnu d
Fax: +49 89 2369 - 4455

Authorized Officer

Taylor, G.M.

Telephone No. +49 89 2369-6406



59

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/NL2004/000284

Box No. I 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/NL2004/000284

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

- ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).
- ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

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	1-16
	No: Claims	17,18
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-16
	No: Claims	17,18
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-16
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

61

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

International application No.

PCT/NL2004/000284

Section V

1. Claim 17 does not meet the requirements of Art. 33(2) PCT because it is not novel over WO 89/07588 (D1) which discloses (6-cyanomethyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)acetic acid *i*-propyl ester and (6-(2-aminoethyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)acetic acid *i*-propyl ester. See the passages cited in the search report.
2. Having regard to the cited documents, the remaining subject-matter would appear to meet the requirements of Art. 33(2)-(4) PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

62

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

HABETS, Winand, Johannes, Petrus
Intellectual Property
P.O. Box 9
NL-8180 MA Geleen
Netherlands

DSM IP

1 JUL 2004

BA	Reg	Beicht nr.
		191290

Date of mailing (day/month/year) 24 June 2004 (24.06.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 20713WO	International application No. PCT/NL2004/000284

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

DSM IP ASSETS B.V. (for all designated States except US)
MINK, Daniel et al (for US)

International filing date : 28 April 2004 (28.04.2004)
Priority date(s) claimed : 02 May 2003 (02.05.2003)
Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 18 June 2004 (18.06.2004)
List of designated Offices :

AP : BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.85	Authorized officer: James VANNIER Telephone No. (41-22) 338 8454
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

63

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

HABETS, Winand, Johannes, Petrus
Intellectual Property
P.O. Box 9
NL-6160 MA Geleen
Netherlands

DSM IP

19 JUL 2004

BA Reg-13 Receipt 5324

Date of mailing (day/month/year) 09 July 2004 (09.07.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 20713WO	
International application No. PCT/NL2004/000284	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
	International filing date (day/month/year) 28 April 2004 (28.04.2004)
	Priority date (day/month/year) 02 May 2003 (02.05.2003)
Applicant DSM IP ASSETS B.V. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
02 May 2003 (02.05.2003)	03101227.1	EP	08 July 2004 (08.07.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 23, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.65	Authorized officer Leslie BARRIOS (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8715
--	---

PCT/NL 2004 / 0 0 0 2 8 4 64

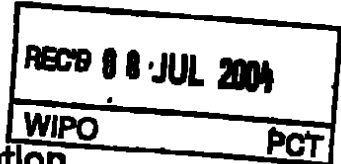


Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

21.06.04



Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03101227.1

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.d.

R G van Dijk



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

65

Anmeldung Nr:
Application no.: 03101227.1
Demanda no:

Anmeldetag:
Date of filing: 02.05.03
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

DSM N.V.
Het Overloot 1
6411 TE Heerlen
PAYS-BAS

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

PROCESS FOR THE PREPARATION OF (4-HYDROXY-6-OXO-TETRAHYDROPYRAN-2-YL)
ACETONITRILE AND DERIVATIVES THEREOF

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

G07D309/00

Anmeldetag benannte Vertragsstaaten/Contracting states designated at date of
filing/États contractants désignés lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL
PT RO SE SI SK TR LI

The application was transferred from the above mentioned original application to:
DSM IP Assets B.V. - Heerlen, The Netherlands

The registration of the change has taken effect on 10 July 2003 (10.07.2003)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 November 2004 (11.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/096788 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 309/00,
A61K 31/40, A61P 3/00, 3/06

(74) Agents: HABETS, Winand, Johannes, Petrus; Intellectual
Property, P.O. Box 9, NL-6160 MA Geleen (NL).

(21) International Application Number:
PCT/NL2004/000284

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, 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.

(22) International Filing Date: 28 April 2004 (28.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03101227.1 2 May 2003 (02.05.2003) HP

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

Published:
— with international search report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): MINK, Daniel
[DE/BE]; Heckenweg 5, B-4700 Epen (BE). WOL-
BERG, Michael [DE/DE]; Römerstrasse 99b, 52428
Jülich (DE). BORSTEN, Wilhelmina, Hubertus, Joseph
[NL/NL]; Broutalaan 9, NL-6132 BJ Simard (NL).
SEMEINIG, Natascha [AT/NL]; Gabriel Metzlans 92,
NL-5611 SR Breda (NL).

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF (4-HYDROXY-6-OXO-TETRAHYDRO-PYRAN-2-YL) ACETONITRILE
AND DERIVATIVES THEREOF

(57) Abstract: The invention relates to a process for the preparation of (4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetonitrile
from 6-X-substituted-methyl-4-hydroxy-tetrahydro-pyran-2-one, wherein X stands for a leaving group, by reacting 6-X-substi-
tuted-methyl-4-hydroxy-tetrahydro-pyran-2-one with a cyano ion in water and by subsequent lowering of the pH to a pH between
0 and 5. (4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetonitrile and other compounds obtainable from (4-hydroxy-6-oxo-tetrahy-
dro-pyran-2-yl)-acetonitrile may suitably be used in the preparation of a pharmaceutical preparation, more in particular in the
preparation of statins, more in particular in the preparation of Atorvastatine or a salt thereof, for instance its calcium salt. The
invention also relates to (4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-pyran-2-yl)-acetonitrile and other compounds obtainable therefrom.

WO 2004/096788 A1

67

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05111845 00000000

Folios: 66

Fecha (AMD): 2005-11-02 17:24:37

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 111 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

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

Firma Responsable:

Fecha:

68

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D'ALEMAN DILIA MARIA

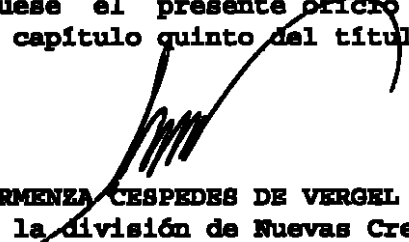
REFERENCIA Radicación No. 5 111845
Solicitud internacional NL2004/000284
Fecha inicio fase nacional 02/12/2005
Trámite 11
Evento 379
Actuación 430
Oficio No. 1158

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. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. 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.
3. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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 CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03 FEB. 2006
adpa1

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 02-12-2005

1) SOLICITUD DE:			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre: DSM IP ASSETS B.V.		IDENTIFICACIÓN
	Dirección: Het Overloon 1, NL-6411 TE Heerlen, NL		
	Nacionalidad o domicilio: TE Heerlen (NL)		C.C. ☐ NIT: ☐
	Lugar de constitución: The Netherlands		C.E. ☐ OTRO ☐
	Teléfono: Fax: E. Mail:		NÚMERO Cual
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN		IDENTIFICACIÓN
	Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C.		
	Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co		C.C. ☒ NIT: ☐
			C.E. ☐ OTRO ☐
			NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: 1. MINK, Daniel; 2. BOESTEN, Wilhelmus Hubertus Joseph; 3. WOLBERG, Michael; 4. SEREINIG, Natascha; Dirección: 1. Heckenweg 5 B-4700 EUPEN BELGIUM; 2. Brouttslaan 9 6132 BJ SITTARD NETHERLAND; 3. Herbert-Scholz Str.22 D-93073 Neutraubling, GERMANY 4. Gabriel Metsulaan 92 5611 SR Eindhoven. NETHERLANDS Nacionalidad o Domicilio: 1. Alemán; 2. Holandés; 3. Alemán, 4. Austriaco		
5) PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/NL/2004/000284 Fecha: Abril 28, 2004 Publicación Internacional No. WO 2004/096788 A1 Fecha: Nov. 11, 2004			
6) Título (54) PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE (4-HIDROXI-6-OXO-TETRAHIDROPIRAN-2-IL) ACETONITRILLO Y DERIVADOS DEL MISMO			
7) Clasificación Internacional: C07D 309/00, A61K 31/40, A61P 3/00, 3/06			
8) PRIORIDAD	33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	UNION EUROPEA	MAYO 2, 2003	03101227.1
9) Comprobante de pago N°. 05-80,835 Fecha: OCT. 19, 2005			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina			