



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 949**

51 Int. Cl.:  
**C07D 307/20** (2006.01)  
**C07D 493/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07822416 .9**  
96 Fecha de presentación : **09.11.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2089371**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

54 Título: **Métodos para preparar hexhidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol.**

30 Prioridad: **09.11.2006 EP 06123752**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.05.2011**

73 Titular/es: **TIBOTEC PHARMACEUTICALS  
Eastgate Village Eastgate Little Island  
CO Cork, IE**

72 Inventor/es:  
**Lemaire, Sébastien François Emmanuel;  
Horvath, Andras;  
Aelterman, Wim Albert Alex y  
Rammeloo, Thomas Joachim Landewald**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

**ES 2 359 949 T3**

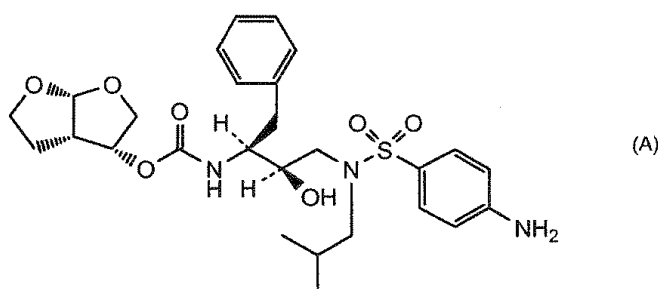
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

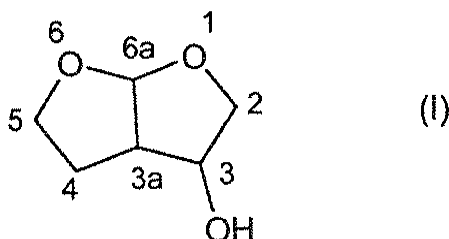
Métodos para preparar hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol.

La presente invención se refiere a métodos para preparar hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol y especialmente su enantiómero (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol, así como a ciertos intermedios novedosos para su uso en dichos métodos.

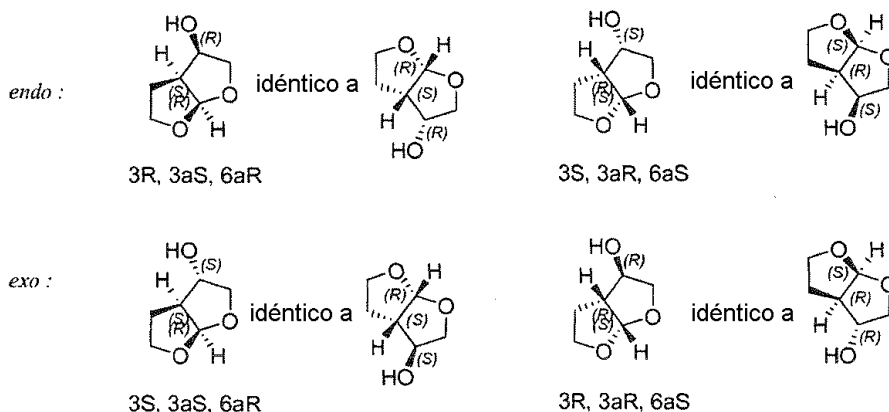
El radical (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-oxi es un resto farmacológico importante presente en la estructura de los inhibidores retrovirales de proteasas, tales como los descritos por Ghosh *et al.* en *J. Med. Chem.* 1996, 39(17), 3278-3290 y también los descritos en los documentos WO 95/24385, WO 99/65870, WO 99/67254, WO 99/67417, WO 00/47551, WO 00/76961, WO 01/25240, US 6127372 y EP 0.715.618. Un inhibidor de proteasas de este tipo que ha sido aprobado en EE. UU. para uso clínico en humanos en el tratamiento de infecciones retrovirales y que contiene el resto estructural anterior es el compuesto con el nombre USAN (por sus siglas en inglés) aprobado de darunavir, con el nombre químico de éster (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ilico del ácido [(1*S*,2*R*)-3-[[[4-aminofenil]sulfonil](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbámico y con la estructura de la fórmula (A):



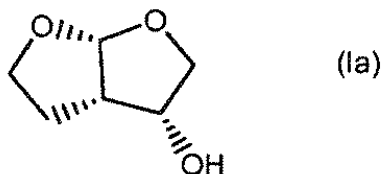
Un precursor importante en la síntesis de los inhibidores de proteasas descritos anteriormente y que contiene el radical hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-oxi es el compuesto hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol de fórmula (I):



A pesar del hecho de que el hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol tiene tres centros estereogénicos y teóricamente deberían existir ocho estereoisómeros diferentes, se considera que solo existen cuatro estereoisómeros. Esto es debido a la rigidez de la estructura del anillo bicíclico en el hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol, la cual provoca que los estereoisómeros con fusión *trans* de este sean termodinámicamente desfavorables. Solamente los estereoisómeros con una configuración de fusión *cis* son termodinámicamente estables, lo que reduce el número de estereoisómeros del hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol a los diastereoisómeros *endo* y *exo*, cada uno de los cuales comprende un par de enantiómeros, según se muestra a continuación:



Más concretamente, para la preparación de aquellos inhibidores de proteasas que contienen el radical enantiomérico (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-oxi, tales como el inhibidor de proteasas darunavir al cual se ha hecho referencia anteriormente, el enantiómero (3*R*,3*aS*,6*aR*) de fórmula (Ia) es particularmente útil:



5 En vistas de la importancia potencial de los inhibidores de proteasas anteriores y la necesidad consiguiente de producir estos compuestos a escala comercial, se han propuesto en numerosas ocasiones en la bibliografía métodos mediante los cuales se pueden preparar los compuestos de fórmulas (I) y (Ia) anteriores.

10 Muchas de estas propuestas implican la formación de la estructura bicíclica de bis-furano a partir de precursores no cíclicos, por ejemplo, a través de la formación intermedia de un intermedio de tipo lactona y a continuación una reducción y ciclación, como los procesos descritos en los documentos WO 03/022853, US 2004/0162340, WO 2004/033462, US 6867321, WO 2005/095410 y también descritos por Ghosh *et al.* en *J. Org. Chem.* 2004, 69, 7822-7829. Estos procesos implican un número relativamente elevado de pasos y en algunos casos la formación de un intermedio de tipo nitrometil, la cual requiere el uso de nitrometano, que es un reactivo peligroso. Otra estrategia descrita en el documento WO 02/060905 implica la reacción de 2,3-dihidrofurano con un derivado de tipo alquinilo para formar un derivado de tipo 2-alquiniloxifurano, el cual se ciela a continuación en presencia de luz irradiada. Sin embargo, el uso de luz es inadecuado para llevar a cabo el proceso a escala industrial. También se requiere el uso de luz en el proceso descrito en el documento WO 03/024974, en el cual se hace reaccionar furano con un derivado de tipo carbonilo en presencia de luz. El documento WO 2004/002975 describe un proceso que se inicia a partir de 2,3-dihidrofurano, el cual se hace reaccionar, por ejemplo, con un éster de tipo clorglioxilato para introducir el grupo glioxilato en la posición 3 del anillo de furano y a continuación se reduce para formar una cadena lateral de 1,2-dihidroxietilo; a continuación se trata, por ejemplo, con un agente halogenante para formar un compuesto de tipo 3a-halohexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol, el cual se reduce posteriormente. Este proceso también presenta la desventaja de que requiere muchos pasos desde el material de partida de tipo furano, el cual no resulta rentable a escala industrial.

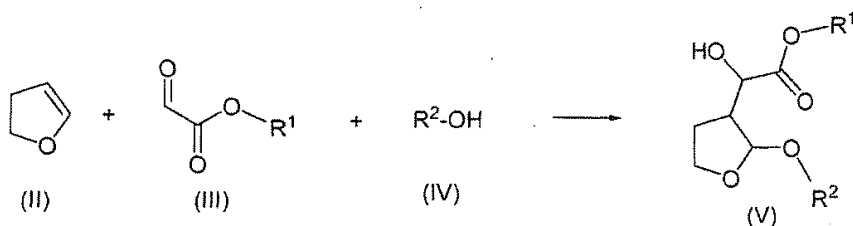
25 Gosh *et al.* proponen una estrategia similar en *Tetrahedron Letters* 40 (1999) 1083-1086 que implica la reacción de 2,3-dihidrofurano con glioxilato de etilo con tetracloruro de titanio para proporcionar un intermedio iónico de tipo oxonio, el cual se hace reaccionar a continuación con un nucleófilo para proporcionar derivados de tipo tetrahidrofurano 3-(β-carboetoxi-α-hidroximetil)-2-sustituido. Algunos ejemplos de dichos nucleófilos comprenden derivados de tipo sililo y metanol. En el único ejemplo descrito, se añadió una mezcla de glioxilato de etilo y 2,3-dihidrofurano en diclorometano a una solución de tetracloruro de titanio en diclorometano a -78 °C y se agitó durante una hora. Se añadió a la mezcla aliltrimetilsilano a -78 °C y la mezcla resultante se agitó desde -78 °C hasta 23 °C durante una hora. Se detuvo la reacción con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas combinadas, se concentraron y a continuación se purificaron por cromatografía flash. Este proceso presenta ciertas desventajas, por ejemplo, el uso de una temperatura de reacción muy baja de -78 °C, que no es posible desde un punto de vista práctico a escala industrial. Además, los inventores han descubierto que el uso del proceso con tetracloruro de titanio descrito por Ghosh *et al.* presenta problemas en el tratamiento posterior para asegurar la eliminación eficaz del compuesto de titanio, siendo la eliminación de la sal de titanio esencial para evitar impurezas y reacciones secundarias en los pasos posteriores.

40 Un objetivo de la invención es proporcionar una síntesis nueva y mejorada para la producción de hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol. Otro objetivo de la invención es proporcionar una síntesis tal que emplee materiales de partida económicos y disponibles a partir de proveedores comerciales y que utilice condiciones de reacción que se puedan llevar a cabo fácilmente a escala industrial. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método adecuado para la producción de derivados de tipo tetrahidrofurano 3-(β-carboetoxi-α-hidroximetil)-2-sustituido y análogos de estos. Otro objetivo de la invención es proporcionar intermedios nuevos y útiles en la síntesis de hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol. Otro objetivo de la invención es proporcionar una síntesis nueva y mejorada de (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol útil en la producción de inhibidores antirretrovirales de proteasas.

45 Se ha descubierto que el uso de ciertas sales de titanio diferentes de la sal de tetracloruro de titanio utilizada por Ghosh *et al.* en el proceso descrito anteriormente proporciona ciertas ventajas, según se discute a continuación. Los inventores también han descubierto que la purificación del producto crudo de tipo tetrahidrofurano 3-(β-carboetoxi-α-hidroximetil)-2-sustituido se puede mejorar utilizando ciertos agentes, es decir, agentes complejantes solubles en agua (por ejemplo, la sal de Rochelle o dietanolamina) para detener la reacción y para eliminar las especies de titanio, las cuales podrían resultar perjudiciales en pasos posteriores. Por lo tanto, el uso de agentes complejantes solubles en agua en lugar del hidrogenocarbonato de sodio descrito por Ghosh *et al.* provoca mejoras significativas en la calidad del producto resultante.

El uso del proceso anterior y la conversión posterior del producto resultante de tipo tetrahidrofurano 3-( $\beta$ -carboetoxi- $\alpha$ -hidroximetil)-2-sustituido proporcionan una ruta sintética útil para el hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol y su enantiómero (3*R*,3*aS*,6*aR*) con un número de pasos relativamente pequeño en comparación con los procesos anteriores en este campo y utilizando materiales de partida económicos y condiciones de reacción que proporcionan el producto final y los intermedios con rendimientos y purzas satisfactorios.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los inventores proporcionan un proceso para preparar un compuesto de fórmula (V) que comprende hacer reaccionar el 2,3-dihidrofurano de fórmula (II) con un derivado de tipo glioxilato de fórmula (III) en presencia de una sal de titanio de fórmula  $Ti(Hal)_n(OR)_{4-n}$ , en la cual Hal es un radical halógeno, n es 0, 1, 2 ó 3 y R es alquilo o arilalquilo, y posteriormente hacer reaccionar el producto de reacción resultante con un alcohol de fórmula (IV) para formar un compuesto de fórmula (V):



en la cual  $R^1$  es alquilo o arilalquilo y  $R^2$  es alquilo o arilalquilo.

El derivado de tipo glioxilato de fórmula (III) es preferentemente un compuesto en el cual  $R^1$  es un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , especialmente un grupo etilo; o un grupo fenilalquilo  $C_{1-4}$ , especialmente un grupo bencilo. La sal de titanio es preferentemente una sal de fórmula  $Ti(Hal)_n(OR)_{4-n}$ , en la cual Hal es un átomo de cloro o bromo, especialmente un átomo de cloro; y R es un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , por ejemplo un grupo propilo, preferentemente un grupo isopropilo, o un grupo arilalquilo, por ejemplo un grupo fenilalquilo  $C_{1-4}$  y especialmente bencilo; y n es 1 ó 2, especialmente 2; una sal de titanio particularmente preferida para su uso de acuerdo con la presente invención es  $TiCl_2(O^iPr)_2$ . Cabe destacar que dichas sales de titanio se pueden formar *in situ* en la mezcla de reacción, por ejemplo, haciendo reaccionar un haluro de titanio adecuado con un compuesto de tipo  $Ti(OR)_4$  adecuado. La sal de titanio particular formada dependerá de la cantidad del compuesto de tipo  $Ti(OR)_4$  añadida al haluro de titanio, por ejemplo, la adición de un tercio de equivalente del compuesto de tipo  $Ti(OR)_4$  provocará la formación del compuesto de tipo  $TiHal_3(OR)$ . La sal de  $TiCl_2(O^iPr)_2$  preferida citada anteriormente se puede preparar *in situ* mediante la adición de  $TiCl_4$  y  $Ti(O^iPr)_4$  a la mezcla de reacción. Mikami *et al.* describen un método para preparar el compuesto  $TiCl_2(O^iPr)_2$  anterior en *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3949-3954. Reetz *et al.* describen un método para preparar  $TiCl(O^iPr)_3$  en *Chemische Berichte*, 1985, 118, 1421-1440. Se pueden preparar otros compuestos de titanio de fórmula  $Ti(Hal)_n(OR)_{4-n}$  de manera análoga.

Se ha descubierto que generalmente se requiere la presencia de al menos un grupo Hal en el compuesto de titanio, ya que se ha descubierto que el proceso es menos eficaz si se utiliza un compuesto de fórmula  $Ti(OR)_4$ . Por lo tanto, en el compuesto de titanio n es preferentemente 1, 2 ó 3. Generalmente se utiliza un compuesto de fórmula  $Ti(OR)_4$  conjuntamente con tetracloruro de titanio para generar un compuesto de fórmula  $Ti(Hal)_n(OR)_{4-n}$  en el cual n es 1, 2 ó 3.

Se ha descubierto que el uso de los compuestos de titanio anteriores es particularmente ventajoso con relación a la sal de tetracloruro de titanio utilizada por Ghosh *et al.* ya que esta última sal es un líquido corrosivo inestable, mientras que los compuestos de titanio utilizados en el proceso de acuerdo con la invención son generalmente sólidos estables y, por lo tanto, son significativamente más adecuados para ser manipulados en un proceso industrial. Además, se ha descubierto que el uso de tetracloruro de titanio según describe Ghosh *et al.* conlleva la formación de productos secundarios de titanio en cantidades residuales inaceptablemente elevadas en la mezcla de reacción, la cual puede provocar que los pasos posteriores de la síntesis de hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol sean inoperables o tengan rendimientos muy bajos.

El alcohol de fórmula (IV) es preferentemente un alcohol  $C_{1-4}$ , tal como metanol, etanol o un propanol, especialmente isopropanol; o un fenilalcohol  $C_{1-4}$ , tal como alcohol bencilico.

Tanto la reacción inicial de 2,3-dihidrofurano con el derivado de tipo glioxilato como la reacción posterior del alcohol de fórmula (IV) se llevan a cabo generalmente en un disolvente orgánico, preferentemente un disolvente aprótico, tal como diclorometano, acetato de etilo, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano (THF) o 2-metil tetrahidrofurano.

Estas reacciones se llevan a cabo convenientemente a una temperatura de al menos  $-20$  °C, preferentemente al menos  $-10$  °C y especialmente al menos  $-5$  °C, generalmente se prefiere la temperatura ambiente. El uso de dichas temperaturas contrasta con el uso de una temperatura de  $-78$  °C descrita por Ghosh *et al.* en el procedimiento de *Tetrahedron Letters* mencionado anteriormente. Las primeras temperaturas más elevadas empleadas de acuerdo con la presente invención son significativamente más adecuadas para llevar a cabo el proceso a escala industrial.

Otra ventaja del proceso de acuerdo con la invención con relación al proceso descrito por Ghosh *et al.* es que los inventores han descubierto que el compuesto de titanio se puede utilizar en cantidades inferiores a las estequiométricas, por ejemplo 0.5 equivalentes o menos, mientras que el proceso de Ghosh requiere el uso de la cantidad de un equivalente del compuesto de titanio. El uso de cantidades menores de titanio resulta más económico y conlleva la formación de cantidades menores de productos secundarios que requieren gestión de residuos y, por consiguiente, el proceso de los inventores resulta ventajoso desde un punto de vista medioambiental.

Una vez la reacción con el alcohol de fórmula (IV) ha finalizado, la mezcla de reacción generalmente se trata con un reactivo alcalino para detener o terminar cualquier otra reacción y la formación de productos secundarios; generalmente el reactivo alcalino proporciona un pH de 8-11, preferentemente de aproximadamente 10. En el proceso de *Tetrahedron Letters* de Ghosh *et al.* se utiliza una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio para detener la reacción. Sin embargo, los inventores han descubierto que el uso de un agente complejante soluble en agua como un reactivo alternativo para detener la reacción proporciona un tratamiento de la reacción significativamente mejorado. Se pueden utilizar como agentes complejantes solubles en agua tanto compuestos iónicos, tales como la sal de Rochelle (tartrato de sodio y potasio, tetrahidrato), como moléculas orgánicas neutras, tales como dietanolamina. Por lo tanto, la adición de la sal de Rochelle o dietanolamina en una solución acuosa a la mezcla de reacción orgánica obtenida en el proceso anterior detiene la reacción y permite separar fácilmente cualquier compuesto de titanio residual en la fase acuosa, dejando que la fase orgánica contenga el compuesto deseado de fórmula (V), el cual contiene habitualmente menos de 5 ppm del compuesto de titanio. El compuesto resultante de fórmula (V) se obtiene como una mezcla de formas estereoisoméricas y se puede utilizar como tal en el siguiente paso de la síntesis de hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol.

El proceso anterior iniciado a partir de 2,3-dihidrofurano proporciona el compuesto deseado de fórmula (V) con rendimientos elevados o incluso cuantitativos y con una calidad satisfactoria, utilizando reactivos que se pueden adquirir fácilmente de proveedores comerciales y condiciones de reacción que se pueden utilizar a escala industrial.

El término "alquilo" solo o combinado con cualquier otro término se refiere, excepto donde se especifique lo contrario, a radicales hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal o de cadena ramificada o, en el caso que contengan al menos tres átomos de carbono, a radicales hidrocarbonados alifáticos saturados cíclicos, que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono o, aún más preferentemente, de 1 a 4 átomos de carbono. Algunos ejemplos de dichos radicales incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isopentilo, *n*-hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y análogos.

El término "arilo" solo o combinado con cualquier otro término se refiere a un resto aromático carbocíclico e incluye radicales monocíclicos, bicíclicos y otros radicales policíclicos. Algunos ejemplos de radicales arilo incluyen, sin carácter limitante, radicales fenilo y naftilo.

El término "halógeno" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "formas estereoisoméricas" según se utiliza en la presente define todos los compuestos posibles formados por los mismos átomos unidos mediante la misma secuencia de enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables, que los compuestos de la presente invención pueden poseer. A menos que se mencione o indique lo contrario, la denominación química de un compuesto engloba la mezcla de todas las formas isoméricas estereoquímicamente posibles que dicho compuesto pueda poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereoisómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Excepto donde se especifique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos empleados en la presente invención, tanto en forma pura como en una mezcla de ellas, estén englobadas en el alcance de la presente invención.

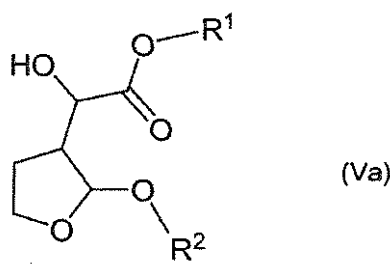
Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos mencionados en la presente, es decir, donde se especifica una forma estereoisomérica particular, se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermedios. En particular, el término "estereoisoméricamente puro" engloba los compuestos e intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos el 80% (es decir, un mínimo del 90% de un isómero y un máximo del 10% de los otros isómeros posibles) y hasta un exceso estereoisomérico del 100% (es decir, el 100% de un isómero y nada de los otros), más concretamente, los compuestos que tienen un exceso estereoisomérico del 90-100%, aún más concretamente que tienen un exceso estereoisomérico del 94-100% y, de la forma más concreta, que tienen un exceso estereoisomérico del 97-100%.

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos mencionados en la presente se pueden obtener aplicando procedimientos conocidos en la materia. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar entre sí mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos ópticamente activos. Como alternativa, los enantiómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras también pueden provenir de las correspondientes formas isoméricas estereoquímicamente puras de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción tenga lugar estereoselectivamente. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará

mediante métodos de preparación estereoselectivos. Estos métodos emplearán convenientemente materiales de partida enantioméricamente puros.

El compuesto de fórmula (V) resultante obtenido en el proceso anterior se puede utilizar en el siguiente paso de la síntesis de hexanohidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol sin necesidad de separar o aislar sus estereoisómeros.

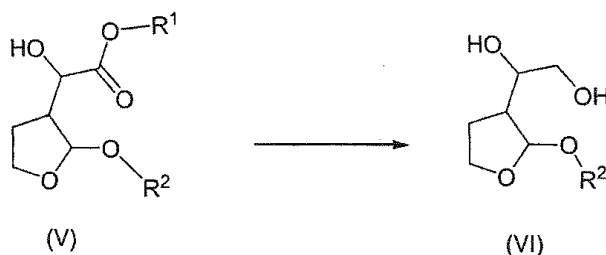
- 5 Los compuestos de fórmula (V) anteriores, excepto los compuestos en los cuales R<sup>1</sup> es metilo o etilo y R<sup>2</sup> es metilo, son compuestos novedosos y, por lo tanto, los inventores proporcionan como otro aspecto de la invención los compuestos de fórmula (Va):



- 10 y las formas estereoisoméricas y las mezclas racémicas de este, donde R<sup>1</sup> es alquilo o arilalquilo y R<sup>2</sup> es alquilo o arilalquilo, siempre que cuando R<sup>2</sup> sea metilo R<sup>1</sup> no sea metilo ni etilo. R<sup>1</sup> es preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, tal como propilo, especialmente isopropilo; o un grupo fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, especialmente un grupo bencilo. R<sup>2</sup> es preferentemente un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, tal como etilo o propilo, especialmente isopropilo; o un grupo fenilalquilo C<sub>1-4</sub>, tal como bencilo. Los compuestos de fórmula (V) en los cuales R<sup>1</sup> es etilo o metilo y R<sup>2</sup> es metilo están descritos en el artículo *Tetrahedron Letters* 40 (1999) 1083-1086 de Ghosh *et al.* citado anteriormente.

- 15 Los compuestos de fórmula (V) son, por lo tanto, útiles como intermedios en la preparación de compuestos de fórmula (I). Un compuesto especialmente útil de fórmula (V) es hidroxí(2-isopropoxitetrahydro-3-furanil)acetato de etilo.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (VI) que comprende reducir un compuesto de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (VI):

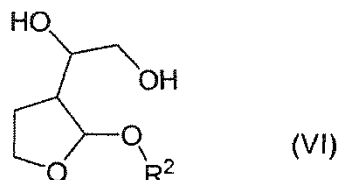


- 20 La reducción del compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo generalmente utilizando un agente reductor de tipo hidruro, tal como un borohidruro de un metal alcalino, tal como borohidruro de litio, borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, acetoxiborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio; un agente reductor de tipo hidruro de aluminio, tal como hidruro de aluminio y litio, DibalH (hidruro de diisobutilaluminio) o hidruro de aluminio; o borohidruro de zinc. Como alternativa, la reducción se puede llevar a cabo mediante hidrogenación catalítica. La hidrogenación se puede llevar a cabo utilizando un catalizador heterogéneo, tal como un catalizador de níquel activado, por ejemplo, el catalizador B 111W disponible del proveedor comercial Degussa; un catalizador de níquel activado dopado con molibdeno o cromo/hierro, por ejemplo, el catalizador BK 113W disponible del proveedor comercial Degussa; o un catalizador de cobre activado, por ejemplo, el catalizador B3113 disponible del proveedor comercial Degussa. También se puede llevar a cabo la hidrogenación utilizando un catalizador homogéneo, tal como el rutenio, de acuerdo con el procedimiento de Milstein, *ACIE* 2006, 45, 1113. También se puede llevar a cabo la reducción mediante hidrosililación, por ejemplo, utilizando polimetilhidrosiloxano (PMHS) o trietilsilano, por ejemplo, combinado con un catalizador de Zn (II) (Mimoun, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2582-2589), un catalizador de rutenio (Fuchikami *et al. Tetrahedron Letters*, 42 (2001), 2149-2151), fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF o Triton B) (Lawrence *et al. Synlet*, 1997, 989-991), fluoruro de potasio o fluoruro de cesio (Coriu *et al. Synthesis*, 1982, 981 y 1981, 558) o un catalizador de titanio (IV) (Buchwald *et al. J. Org. Chem.* 1995, 60, 7884-7890).

- 40 Se prefiere especialmente el borohidruro de sodio como agente reductor. La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente orgánico, convenientemente un disolvente polar tal como etanol o tetrahidrofurano. Cuando se utiliza un agente reductor de tipo borohidruro, una vez finalizada la reducción es deseable detener la reacción con un compuesto complejante para complejar cualquier compuesto de boro residual en la mezcla de reacción y para evitar otras reacciones secundarias y la formación de productos secundarios no deseados. Los inventores han

5 descubierto que el tratamiento de la mezcla de reacción con dietanolamina, por ejemplo en la forma de su clorhidrato, como un reactivo para detener la reacción proporciona especialmente buenos resultados en cuanto a la pureza del producto final deseado. Como alternativa, se puede utilizar convenientemente cloruro de amonio para detener la reacción. El compuesto resultante de fórmula (VI) se obtiene como una mezcla de formas estereoisoméricas y se puede utilizar como tal en el siguiente paso de la síntesis de hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol.

Los compuestos anteriores de fórmula (VI) son compuestos novedosos y, por consiguiente, se proporcionan, como otro aspecto de la invención, compuestos de fórmula (VI):



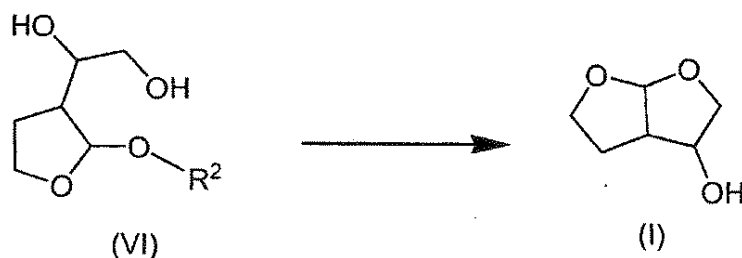
y formas estereoisoméricas y mezclas racémicas de estos,

10 donde  $R^2$  es alquilo o arilalquilo, preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-4}$  tal como metilo, etilo o propilo, especialmente isopropilo; o un grupo fenilalquilo  $C_{1-4}$  tal como bencilo.

Un compuesto de fórmula (VI) novedoso especialmente preferido es 1-(2-isopropoxitetrahydro-3-furanil)-1,2-etanodiol.

15 Los compuestos de fórmula (VI) son, por lo tanto, útiles como intermedios en la síntesis de compuestos de fórmulas (I) y (Ia).

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende ciclar un compuesto de fórmula (VI) para formar un compuesto de fórmula (I):



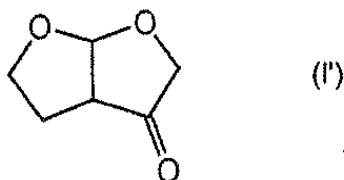
20 en la cual  $R^2$  es preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-4}$  tal como metilo, etilo o propilo, especialmente isopropilo; o un grupo fenilalquilo  $C_{1-4}$  tal como bencilo.

25 La ciclación del compuesto de fórmula (VI) se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido, generalmente un ácido prótico fuerte, tal como ácido clorhídrico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido camfosulfónico, resina amberlyst, TFA, ácido *p*-bromobenzenosulfónico o ácido acético. La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente orgánico, por ejemplo, un disolvente polar tal como tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo, etanol, metanol o acetona, convenientemente a una temperatura de -20 °C a 50 °C. Cuando se utiliza tetrahidrofurano, la temperatura preferida está comprendida entre 40 °C y 50 °C, preferentemente es de 45 °C. Posteriormente se añade una base, tal como trietilamina o piridina, para neutralizar la mezcla de reacción y finalizar la reacción. El proceso proporciona una mezcla de dos diastereoisómeros de fórmula (I), a saber, el diastereoisómero *endo*, que comprende los enantiómeros 3*R*,3*aS*,6*aR* y 3*S*,3*aR*,6*aS*, y el diastereoisómero *exo*, que comprende los enantiómeros 3*S*,3*aS*,6*aR* y 3*R*,3*aR*,6*aS* citados anteriormente. Los dos diastereoisómeros se pueden separar fácilmente de manera convencional, por ejemplo, mediante cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (1/9) como eluyente.

35 Tras la separación de los diastereoisómeros anteriores, el diastereoisómero *endo* se puede utilizar directamente en la preparación de inhibidores de proteasas en los cuales se requiera este resto estereoisomérico, si se desea tras la separación de sus enantiómeros constituyentes de manera convencional, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito por Ghosh *et al.* en *Tetrahedron Letters*, Vol. 36, N.º 4, 505-508, 1995 o en el documento WO 02/060905, mediante acilación con, por ejemplo, un cloruro o anhídrido de ácido, convenientemente en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano o diclorometano y en presencia de una base tal como carbonato de sodio o trietilamina. La mezcla de ésteres resultante se hace reaccionar a continuación con una enzima de tipo esterasa adecuada, tal como la lipasa Ps30, en condiciones que permitan la reacción predominantemente de uno de los ésteres racémicos para proporcionar una mezcla de un alcohol de predominantemente un enantiómero y consecuentemente el

éster que no haya reaccionado restante de predominantemente el otro enantiómero. A continuación se puede separar la mezcla del alcohol y el éster de manera convencional, por ejemplo, mediante cromatografía en gel de sílice. El éster enantiomérico que no ha reaccionado se puede convertir en el correspondiente alcohol, por ejemplo, mediante reacción con metililitio en tetrahydrofurano.

- 5 Si se desea, el diastereoisómero *exo* se puede convertir en el diastereoisómero *endo* de manera convencional, por ejemplo, según describen Ghosh *et al.* en *J. Org. Chem.* 2004, 69, 7822-7829, mediante una secuencia de oxidación/reducción que implica la formación intermedia de una cetona de fórmula (I'):

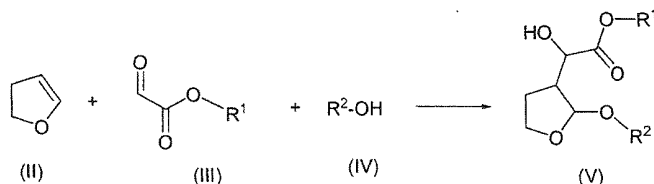


- 10 Por consiguiente, de acuerdo con el método de Ghosh *et al.* anterior, el diastereoisómero *exo* se oxida a la cetona de fórmula (I') con perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) y *N*-óxido de 4-metilmorfolina (NMO) y la cetona resultante se reduce, por ejemplo, con un agente reductor de tipo hidruro tal como borohidruro de sodio en un disolvente orgánico, por ejemplo, un disolvente polar tal como etanol, para proporcionar el correspondiente diastereoisómero *endo*. Como alternativa, la oxidación anterior se puede llevar a cabo con NaOCl/1-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO).

- 15 Cabe destacar que el procedimiento de oxidación y reducción anterior también se puede llevar a cabo a partir de una mezcla de las formas *endo* y *exo*, por consiguiente, evitando la necesidad de llevar a cabo cualquier separación previa de los diastereoisómeros.

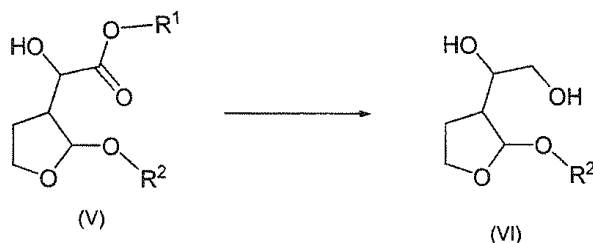
De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para preparar hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol que comprende los pasos de:

- 20 a) hacer reaccionar el 2,3-dihidrofurano de fórmula (II) con un derivado de tipo glioxilato de fórmula (III) en presencia de una sal de titanio de fórmula  $Ti(Hal)_n(OR)_{4-n}$ , en la cual *n* es 0, 1, 2 ó 3 y R es alquilo o arilalquilo, y posteriormente hacer reaccionar el producto de reacción resultante con un alcohol de fórmula (IV) para formar un compuesto de fórmula (V):



- 25 en la cual  $R^1$  es alquilo o arilalquilo y  $R^2$  es alquilo o arilalquilo; y

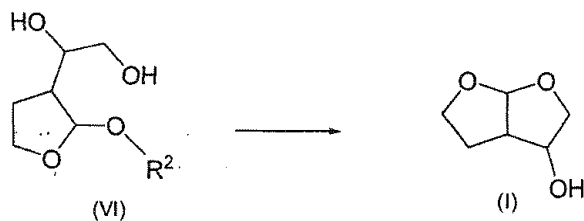
- b) reducir el compuesto resultante de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (VI):



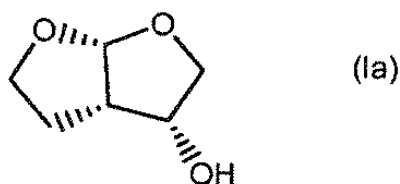
y

- c) ciclar un compuesto de fórmula (VI) para formar un compuesto de fórmula (I):



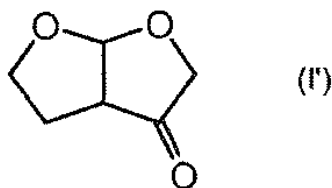


y si se desea posteriormente (i) someter el compuesto resultante de fórmula (I) a un proceso de separación para aislar (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol de fórmula (Ia):



5 y/o

(ii) oxidar el compuesto resultante de fórmula (I) para formar un compuesto de fórmula (I'):



y posteriormente reducir el compuesto de fórmula (I') a un compuesto de fórmula *endo* (I).

10 Los compuestos de fórmula (I) y (Ia) son particularmente útiles en la preparación de medicamentos. De acuerdo con una realización preferida, los compuestos de fórmula (I) y (Ia) de la presente se utilizan como precursores en la preparación de fármacos antivirales, en particular fármacos anti-VIH, más concretamente inhibidores de la proteasa del VIH.

15 Los compuestos de fórmula (I) y (Ia) y todos los intermedios que conducen a la formación de dichos compuestos son de particular interés en la preparación de inhibidores de la proteasa del VIH, según se describe en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 8 (1998) 687-690 de Ghosh *et al.* y en los documentos WO 95/24385, WO 99/65870, WO 99/67254, WO 99/67417, WO 00/47551, WO 00/76961, WO 01/25240, US 6127372 y EP 0.715.618, y en particular los siguientes inhibidores de la proteasa del VIH:

20 éster (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ílico del ácido [(1*S*,2*R*)-3-[[4-aminofenil]sulfonyl](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbámico, a saber, darunavir, citado anteriormente (inhibidor 1 de la proteasa del VIH);

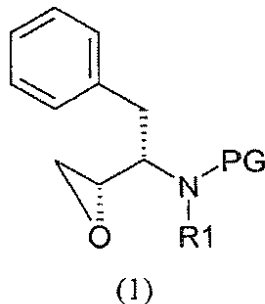
éster (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ílico del ácido [(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-3-[[4-metoxifenil]sulfonyl](2-metilpropil)amino]-1-(fenilmetil)propil]carbámico (inhibidor 2 de la proteasa del VIH);

éster (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ílico del ácido [(1*S*,2*R*)-3-[[1,3-benzodioxol-5-ilsulfonyl](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbámico (inhibidor 3 de la proteasa del VIH), o cualquier sal de adición farmacéuticamente aceptable de estos.

25 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a los inhibidores 1, 2 y 3 de la proteasa del VIH o a cualquier sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de estos, obtenidos utilizando un compuesto de fórmula (I), preparado de acuerdo con la presente invención, en la síntesis química de dichos inhibidores de la proteasa del VIH. Dicha síntesis química está descrita en la bibliografía, por ejemplo, en las referencias bibliográficas y de patentes anteriores.

30 El compuesto de fórmula (Ia) anterior se puede utilizar, tras la formación de un derivado activado, para sintetizar el inhibidor 1 de la proteasa, a saber darunavir, de fórmula (A) anterior, según se describe por ejemplo en el documento WO2005/063770, mediante el método siguiente, que comprende:

- (i) introducir un grupo isobutilamino en un compuesto de fórmula (1)



en la cual

PG representa un grupo protector de amino;

R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

5

- (ii) introducir un grupo *p*-nitrofenilsulfonilo en el compuesto resultante del paso (i);

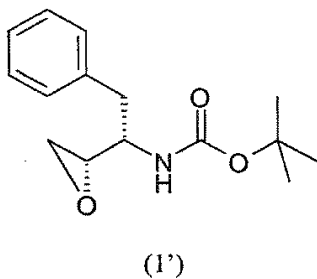
- (iii) reducir el resto nitro del compuesto resultante del paso (ii);

- (iv) desproteger el compuesto resultante del paso (iii); y

10

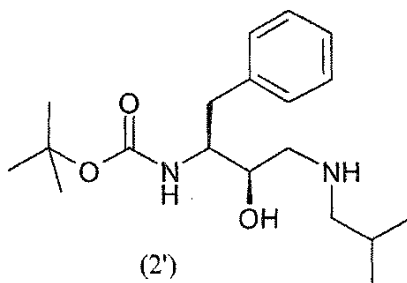
- (v) llevar a cabo una reacción de acoplamiento entre el compuesto resultante del paso (iv) y un derivado de tipo (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ilo para formar el compuesto de fórmula (A) anterior.

En una realización, la presente invención se refiere a un proceso para preparar el compuesto de fórmula (A), que se caracteriza por que dicho proceso comprende los pasos de: introducir un grupo isobutilamino en un compuesto de fórmula (1');

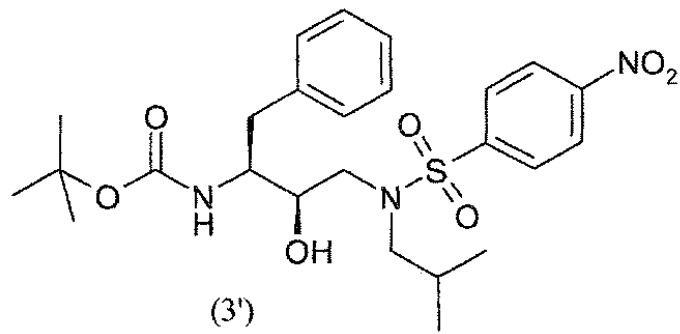


15

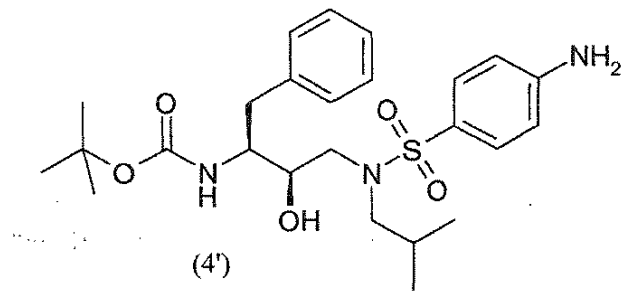
para obtener un compuesto de fórmula (2');



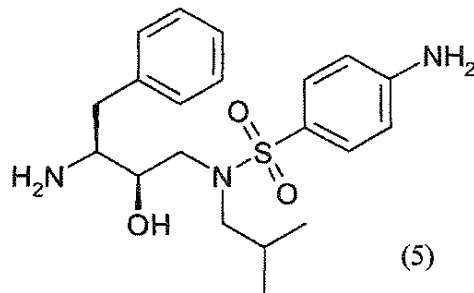
introducir un grupo *p*-nitrofenilsulfonilo en un compuesto de fórmula (2') para obtener un compuesto de fórmula (3');



reducir el resto nitro del compuesto de fórmula (3') para obtener un compuesto de fórmula (4');



desproteger el compuesto de fórmula (4') para obtener un compuesto de fórmula (5);

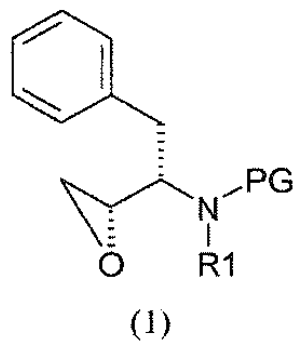


5

llevar a cabo una reacción de acoplamiento entre el compuesto de fórmula (5) y un derivado de tipo (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ilo para obtener el compuesto de fórmula (A).

#### Compuesto de fórmula (1)

El compuesto de fórmula (1) es



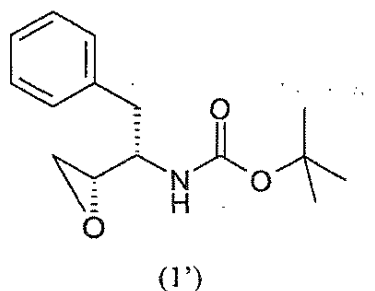
10

en la cual

PG representa un grupo protector de amino;

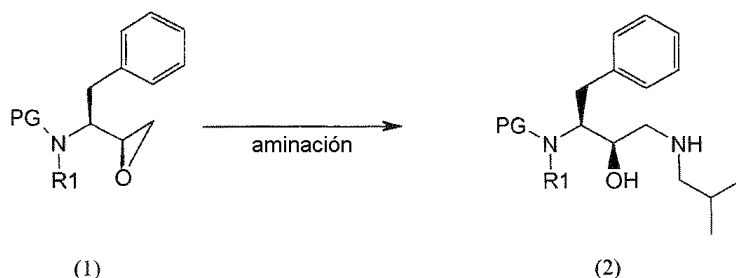
R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

5 Preferentemente, el compuesto de fórmula (1) es un compuesto de fórmula (1') según se muestra a continuación, donde PG es un *tert*-butiloxicarbonilo o "Boc" y R<sub>1</sub> es hidrógeno. Los compuestos de fórmula (1) y (1') se encuentran disponibles a partir de proveedores comerciales y se pueden preparar utilizando varios métodos descritos en la bibliografía, por ejemplo, según se describe en el documento WO95/06030 (Searle & Co.), según describe Kaneka Corporation en los documentos EP0754669, EP1029856 y EP1067125, y según describe Ajinomoto KK en los documentos EP1081133 y EP1215209.



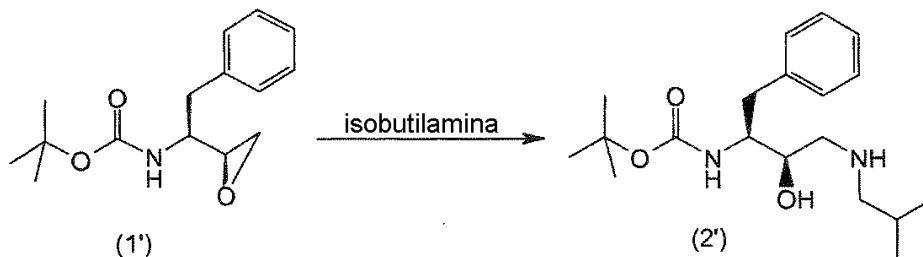
## 10 Compuesto de fórmula (2)

El compuesto de fórmula (1) se somete a una aminación en el epóxido para obtener el compuesto de fórmula (2).



15 El término "aminación" según se utiliza en la presente se refiere a un proceso en el cual se introduce una amina primaria, isobutilamina, en la molécula orgánica de fórmula (1). La aminación del compuesto de fórmula (1) se puede conseguir utilizando varios métodos descritos en la bibliografía, por ejemplo, según se describe en el documento WO95/06030.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula (1') se hace reaccionar con isobutilamina para obtener el compuesto de fórmula (2').



20

La aminación de epóxidos se describe, por ejemplo, en *Advanced Organic Chemistry* 368-69 (3.<sup>a</sup> edición, 1985) de March y en *Synth. Comm.* 3, 177 (1973) de McManus *et al.* Convenientemente, los compuestos de fórmula (2) y (2') se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO97/18205.

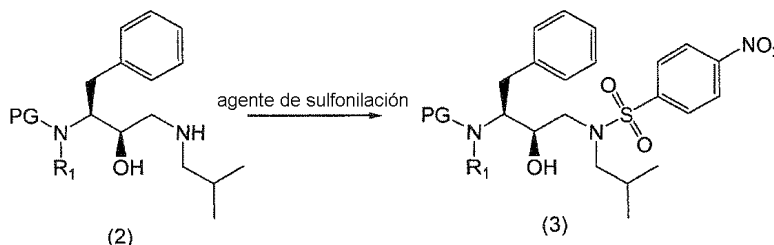
25

El agente de aminación, isobutilamina, puede actuar también como disolvente, en cuyo caso se añade un exceso de isobutilamina. En otras realizaciones, el proceso de aminación se lleva a cabo en presencia de uno o más disolventes diferentes de isobutilamina. En una realización preferida, dichos disolventes se utilizan en el tratamiento de los compuestos de fórmula (2) y (2').

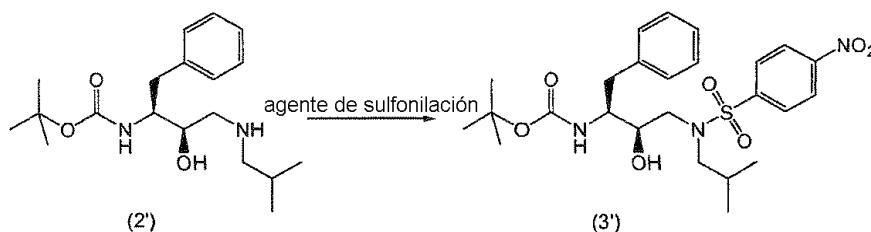
En una realización de la invención, la reacción de aminación se lleva a cabo en presencia de aproximadamente 15 equivalentes de isobutilamina, utilizando tolueno como disolvente y calentando hasta reflujo a aproximadamente 79 °C.

**Compuestos de fórmula (3)**

5 El compuesto de fórmula (3) se prepara introduciendo el resto de sulfonilo, *p*-nitrobeneno-SO<sub>2</sub>, en el intermedio de fórmula (2).



Por lo tanto, en una realización preferida el compuesto de fórmula (3') se preparará mediante la sulfonilación del compuesto de fórmula (2').



10

Como tales, los compuestos de fórmula (2) y (2') reaccionarán con un agente de sulfonilación para transformarse en los compuestos de fórmula (3) y (3').

El término "agente de sulfonilación" incluye los derivados de tipo *p*-nitrobenenosulfonilo, tales como haloderivados de tipo *p*-nitrobenenosulfonilo.

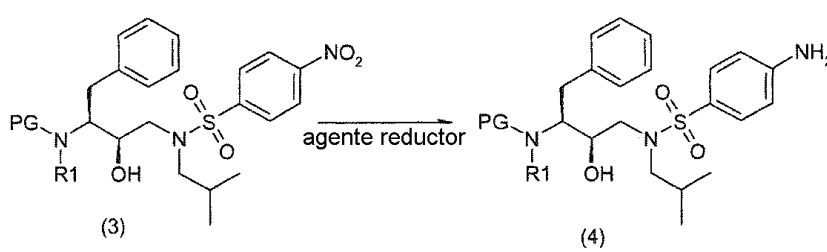
15

El tratamiento de los compuestos de fórmula (2) y (2') con el agente de sulfonilación se puede llevar a cabo calentando en presencia de un disolvente, aproximadamente entre 25 °C y 250 °C, preferentemente entre 70 °C y 100 °C y con agitación. Tras la sulfonilación, preferentemente, aunque no es necesario, se elimina cualquier resto del agente de sulfonilación o sales de la mezcla de reacción. Esta eliminación se puede conseguir mediante la repetición de un lavado con agua, cambio de pH, separación de las fases orgánica y acuosa, ultrafiltración, ósmosis inversa, centrifugación y/o filtración o análogos.

20

**Compuestos de fórmula (4)**

Los compuestos de fórmula (4) y (4') se obtienen reduciendo el resto nitro de los intermedios de fórmula (3) y (3'), respectivamente, con un agente reductor, opcionalmente en atmósfera de hidrógeno.

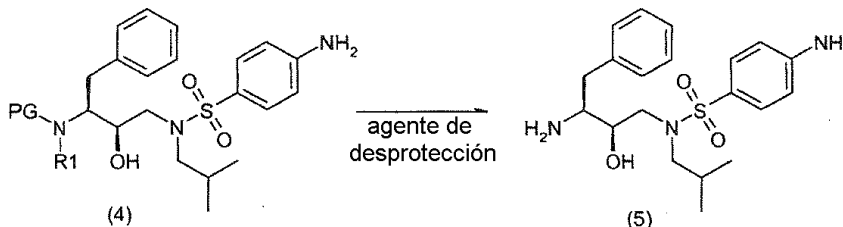


25

Los agentes reductores adecuados para reducir el resto nitro son reactivos reductores metálicos tales como complejos de borano, diborano, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de sodio-LiCl, hidruro de aluminio y litio o hidruro de diisobutilaluminio; metales tales como hierro, zinc, estaño y análogos; y metales de transición tales como paladio-carbón, óxido de platino, níquel Raney, rodio, rutenio y análogos. Cuando se emplea una reducción catalítica, se puede utilizar como fuente de hidrógeno formiato de amonio, dihidrogenofosfato de sodio o hidrazina.

**Compuestos de fórmula (5)**

El compuesto de fórmula (5) se obtiene desprotegiendo los intermedios de fórmula (4) y (4') en condiciones ácidas convencionales. Como alternativa, se pueden utilizar condiciones básicas.



La eliminación del grupo protector de amino se puede conseguir utilizando condiciones que no afecten a la porción restante de la molécula. Estos métodos son bien conocidos en la materia e incluyen hidrólisis ácida, hidrogenólisis y análogos, por lo tanto, el uso de ácidos habitualmente conocidos en disolventes adecuados.

Algunos ejemplos de reactivos y métodos para desproteger aminas por eliminación de los grupos protectores de amino se pueden encontrar adicionalmente en *Protective Groups in Organic Synthesis* de Theodora W. Greene, Nueva York, John Wiley and Sons, Inc. 1981.

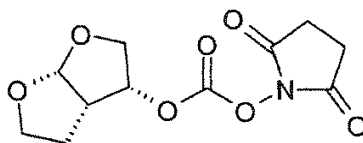
Como reconocerán los expertos en la materia, la elección del grupo protector de amino empleado en el paso anterior del proceso dictará los reactivos y procesos utilizados en la eliminación de dicho grupo protector de amino.

**Preparación de darunavir**

El (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol de fórmula (1*a*) preparado según se ha descrito anteriormente se activa convenientemente con un agente de acoplamiento para generar el derivado de tipo (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ilo, el cual se somete a continuación a una reacción de carbamoiación con un compuesto de fórmula (5) para obtener el inhibidor 1 de proteasa deseado, a saber, darunavir.

Algunos ejemplos de agentes de acoplamiento utilizados en reacciones de carbamoiación son carbonatos, tales como carbonato de bis(4-nitrofenilo), carbonato de disuccinimidilo (DSC), carbonildiimidazol (CDI). Otros agentes de acoplamiento incluyen cloroformatos, tales como *p*-nitrofenilcloroformiato; fosgenos, tales como fosgeno y trifosgeno.

Concretamente, cuando se hace reaccionar (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol con carbonato de disuccinimidilo, se obtiene 1-([(3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ilo]oxi)carbonyloxi)-2,5-pirrolidinodiona. Dicho compuesto es un derivado de tipo (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ilo preferido.



La reacción del derivado de tipo (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ilo con el compuesto de fórmula (5) se llevará a cabo en presencia de disolventes adecuados, tales como tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, dioxano, diclorometano o cloroformo, y opcionalmente con bases, tales como trietilamina, aunque también se incluyen otras combinaciones de disolventes y bases diferentes de las descritas en la presente anteriormente. Entre los disolventes, se prefieren disolventes apróticos tales como tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida, acetato de etilo y análogos.

La reacción de carbamoiación anterior se lleva a cabo convenientemente a una temperatura comprendida entre -70 °C y 40 °C, preferentemente entre -10 °C y 20 °C.

De acuerdo con un aspecto particularmente preferido de la presente invención, se proporciona darunavir, a saber, éster (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ílico del ácido [(1*S*,2*R*)-3-[(4-aminofenil)sulfonyl](2-metilpropil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]carbámico de fórmula (A), siempre que se sintetice utilizando un intermedio de fórmula (I) y especialmente un intermedio de fórmula (1*a*) preparado de acuerdo con la presente invención.

**Ejemplos**

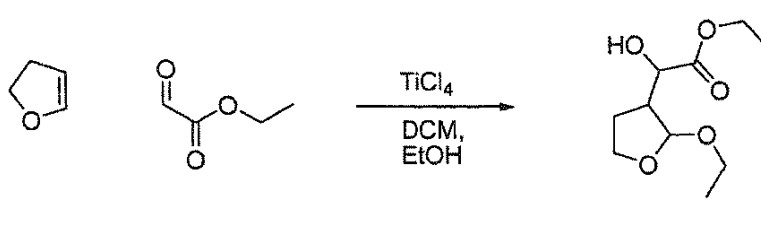
Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención. Estos ejemplos se presentan para ejemplificar la invención y no se deben interpretar como limitantes del alcance de la invención.

5 La cromatografía de gases (CG) se llevó a cabo en las siguientes condiciones: columna: 5% de fenilpolisiloxano, 95% de metilpolisiloxano, L = 25 m; DI = 320  $\mu$ m; grosor de la película = 0.52  $\mu$ m; inyector con división de flujo a 250 °C con una proporción de 1/50; volumen de inyección: 1  $\mu$ L. Programa: 5 min a 50 °C, a continuación una velocidad de 15 °C/min hasta 240 °C durante 5 min, flujo total: 3.0 mL/min. La calidad del producto de reacción representa la cantidad porcentual en dicho producto del compuesto deseado, según se determina mediante detección de ionización de llama (FID, por sus siglas en inglés) tras la cromatografía de gases (% de área de CG).

En los siguientes ejemplos, "DCM" se refiere a diclorometano, "AcOEt" se refiere a acetato de etilo, "THF" se refiere a tetrahidrofurano y "TEMPO" se refiere a 1-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina.

### Ejemplos comparativos

10 (A) Hidroxi(2-etoxitetrahidrofuran-3-il)acetato de etilo



15 Se añadió gota a gota una disolución de tetracloruro de titanio (44 mmol, 1.100 eq, 44.00 mL, 59.84 g) 1M en DCM a una mezcla de glicoxalato de etilo (40 mmol, 1.000 eq, 3.620 mL, 4.084 g) recién destilado y 2,3-dihidrofurano (44 mmol, 1.100 eq, 3.338 mL, 3.084 g) en diclorometano anhidro (100 mL, 1.560 mol, 132.5 g) a -78 °C y se agitó la mezcla resultante durante 1 h. La mezcla de reacción se volvió amarilla y heterogénea. Se añadió etanol (120 mmol, 3.000 eq, 6.986 mL, 5.528 g) gota a gota a la mezcla, la cual se volvió homogénea. Se retiró el baño de refrigeración para permitir que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió bicarbonato de sodio (100 mL, 103.4 mmol, 104.7 g) lentamente a temperatura ambiente. Después de 10 min, se extrajo la mezcla de reacción dos veces con acetato de etilo (600 mL, 6.132 mol, 540.2 g). Se evaporó el disolvente orgánico a presión reducida para obtener un aceite verde que contenía sólidos blancos (9.45 g, CG: % de área de 14).

20 CG: tiempo de retención: 13.4 min.

MS (E.I. 70 eV): 217 (0.5%, M-H); 173 (11%, M-OEt); 155 (59%, 173-H<sub>2</sub>O); 145 (21%, M-CO<sub>2</sub>Et); 71 (100%, 173-CHOCO<sub>2</sub>Et).

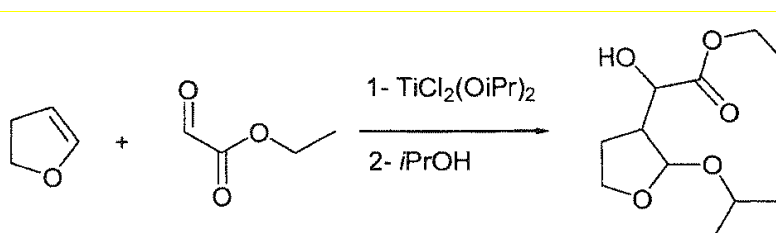
25 A partir de esta mezcla de crudo, se determinó la cantidad de titanio utilizando un método de ICP (por sus siglas en inglés) (plasma de acoplamiento inductivo): 96 ppm de titanio.

(B) Intento de reducir el producto de (A)

30 En un matraz de fondo redondo de 50 mL que contenía etanol (9.6 mL) y tetrahidroborato de sodio (1.1 eq, 5.46 mmol, 210 mg) a 0 °C, se añadió hidroxi(2-etoxitetrahidrofuran-3-il)acetato de etilo (1.44 g, 4.96 mmol, 1 eq) disuelto en etanol (5.8 mL) gota a gota durante 1 hora. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante un fin de semana. A continuación se añadió a la mezcla de reacción cloruro de amonio (1.5 eq, 7.44 mmol, 400 mg) disuelto en agua (3.5 mL) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener un sólido marrón. A continuación se añadió acetato de etilo (7.7 mL) a la mezcla de crudo y se calentó a 40 °C durante 30 minutos. Después de filtrar a través de dicalite, se evaporó la mezcla homogénea a sequedad a presión reducida para obtener el material de partida.

### Ejemplo 1

Hidroxi(2-isopropoxitetrahidro-3-furanil)acetato de etilo



En un matraz de fondo redondo, se agitó glioxilato de etilo al 50% p/p en tolueno (4.74 g, 23.21 mmol, 1.1 eq) a presión reducida a 60 °C hasta que se evaporó todo el tolueno. A continuación se añadieron 80 mL de DCM anhidro a temperatura ambiente y después se añadió  $\text{TiCl}_4(\text{O}^i\text{Pr})_2$  (5 g, 21.1 mmol). Después de agitar durante un periodo de 0.5 horas a temperatura ambiente, se añadió 2,3-dihidrofurano (1.48 g, 21.1 mmol, 1 eq) disuelto en 15 mL de DCM gota a gota durante 10 min y se agitó la mezcla durante 5 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadió isopropanol (16 mL, 211 mmol, 10 eq) gota a gota y se agitó la mezcla durante toda la noche. Finalmente, se añadió una mezcla acuosa básica de la sal de Rochelle (20 g en 200 mL de agua, 2 g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) gota a gota a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Se separaron las dos fases y la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. El aceite obtenido (3.45 g, CG: % de área de 85) se puede utilizar directamente en el paso siguiente.

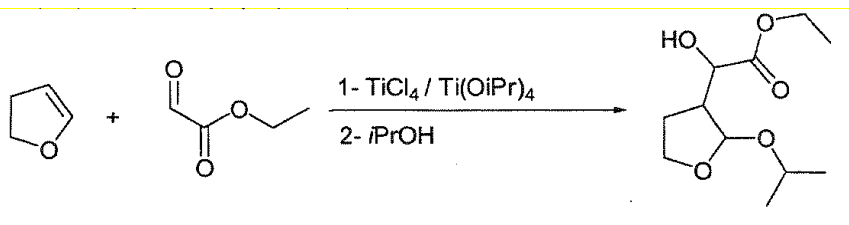
Determinación de titanio: < 5 ppm.

MS (E.I. 70 eV): 173 (16%, M-O<sup>i</sup>Pr); 159 (22%, M-CO<sub>2</sub>Et); 155 (100%, 173-H<sub>2</sub>O); 71 (98%, 173-CHOCO<sub>2</sub>Et).

MS (C.I., amoniaco): (M+H)<sup>+</sup>: 233.1353 (teórico: 233.1389); (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>: 250.1593 (teórico: 250.1654).

### Ejemplo 2

Hidroxi(2-isopropoxitetrahydro-3-furanil)acetato de etilo



En un matraz de fondo redondo de 1 L, se disolvió tetracloruro de titanio (17.83 mmol, 1.96 mL, 3.38 g) en diclorometano (70 mL, 1.092 mol, 92.75 g) a temperatura ambiente. A continuación se añadió tetra(isopropóxido) de titanio (17.83 mmol, 5.28 mL, 5.07 g) disuelto en diclorometano (70 mL, 1.092 mol, 92.75 g) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitar durante un periodo de 1 hora, se añadió glioxalato de etilo (1.1 eq, 39.24 mmol, 3.55 mL, 4.0 g), exento de tolueno, disuelto en diclorometano (8.75 mL, 136.5 mmol, 11.59 g) gota a gota durante 30 min a temperatura ambiente. Después de 15 min, se añadió 2,3-dihidrofurano (2.5 g, 1.000 eq, 35.67 mmol, 2.70 mL) disuelto en diclorometano (17.5 mL, 273.0 mmol, 23.19 g) durante 30 min a temperatura ambiente. Después de agitar durante un periodo de 3 horas, se añadió alcohol isopropílico (10 eq, 356.7 mmol, 27.26 mL, 21.44 g) gota a gota. Después de 3 horas, se añadió a la mezcla de reacción una mezcla de carbonato de potasio (1.75 g, 12.66 mmol) y sal de Rochelle (17.5 g, 83.25 mmol) disuelta en agua (175 mL, 9.72 mol, 175 g). Después de agitar durante todo el fin de semana, se separaron las dos fases y la fase orgánica se lavó con (2 x 100 mL) de agua (200 mL, 11.10 mol, 200.0 g). El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida para obtener el producto deseado (7.48 g, CG: % de área de 92).

Determinación de titanio:

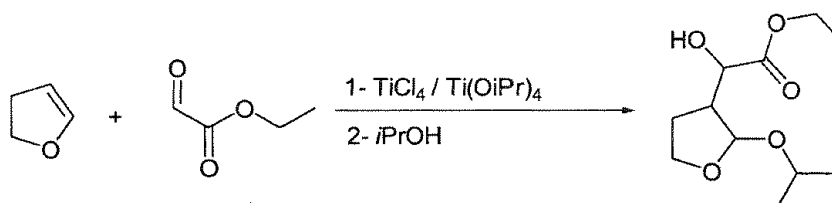
antes del tratamiento con la sal de Rochelle: 14.5%; después del tratamiento con la sal de Rochelle: < 5 ppm.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5.23 (d, 0.42H, J = 4Hz); 5.20 (d, 0.48H, J = 2Hz); 5.16-5.08 (m, 0.14H); 4.45 (d, 0.42H, J = 4Hz); 4.30-4.15 (m, 3H); 4.11-3.96 (m, 0.8H); 3.96-3.81 (m, 2.85H); 3.54 (sa, 0.4H); 2.97 (sa, 0.60H); 2.60-2.42 (m, 1.1H); 2.28-2.15 (m, 0.49H); 1.97-1.79 (m, 1.79H); 1.30 (t, 3.8H, J = 8Hz); 1.24-1.21 (m, 0.46H); 1.21-1.16 (m, 3.12H); 1.16-1.12 (m, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 174.1; 172.9; 103.9; 102.2; 70.2; 69.6; 69.4; 66.6; 61.9; 61.2; 49.9; 47.0; 25.1; 23.9; 23.7; 21.9; 21.7; 14.2.

### Ejemplo 3

Hidroxi(2-isopropoxitetrahydro-3-furanil)acetato de etilo



En un matraz de fondo redondo de 1 L, se disolvió tetracloruro de titanio (17.83 mmol, 1.96 mL, 3.38 g) en diclorometano (70 mL, 1.092 mol, 92.75 g) a temperatura ambiente. A continuación se añadió tetra(isopropóxido) de



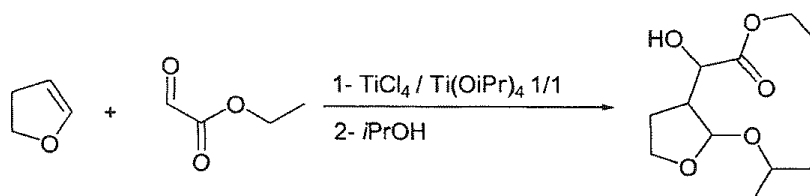
5 titanio (17.83 mmol, 5.28 mL, 5.07 g) disuelto en diclorometano (70 mL, 1.092 mol, 92.75 g) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitar durante un periodo de 1 hora, se añadió glioxalato de etilo (1.1 eq, 39.24 mmol, 3.55 mL, 4.0 g), exento de tolueno, disuelto en diclorometano (8.75 mL, 136.5 mmol, 11.59 g) gota a gota durante 30 min a temperatura ambiente. Después de 15 min, se añadió 2,3-dihidrofurano (2.5 g, 1.000 eq, 35.67 mmol, 2.70 mL) disuelto en diclorometano (17.5 mL, 273.0 mmol, 23.19 g) durante 30 min a temperatura ambiente. Después de agitar durante un periodo de 3 horas, se añadió alcohol isopropílico (10 eq, 356.7 mmol, 27.26 mL, 21.44 g) gota a gota. Después de 3 horas, se añadió a la mezcla de reacción una mezcla de carbonato de potasio (1.75 g, 12.66 mmol) y dietanolamina (9.5 g, 90.6 mmol) disuelta en agua (175 mL, 9.72 mol, 175 g). Después de agitar durante todo el fin de semana, se separaron las dos fases y la fase orgánica se lavó con (2 x 100 mL) de agua (200 mL, 11.10 mol, 200.0 g). El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida para obtener el producto deseado (7.0 g, CG: % de área de 96).

Determinación de titanio:

después del tratamiento con dietanolamina: < 5 ppm.

#### Ejemplo 4

Hidroxi(2-isopropoxitetrahydro-3-furanil)acetato de etilo



20 En un matraz de fondo redondo que contenía 400 mL de DCM y  $Ti(O^iPr)_4$  (56.8 g, 0.2 mol), se añadió  $TiCl_4$  (22 mL, 0.2 mol) disuelto en 400 mL de DCM gota a gota a temperatura ambiente durante 30 min. Después de agitar durante un periodo de 17 horas, se añadió glioxilato de etilo exento de tolueno (45.2 g, 0.22 mol, 1.1 eq) disuelto en 50 mL de DCM gota a gota a temperatura ambiente. Después de 15 min, se añadió 2,3-dihidrofurano (14 g, 0.2 mol, 1 eq) disuelto en 100 mL de DCM gota a gota durante 30 min y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadió isopropanol (153 mL, 2 mol, 10 eq) gota a gota y se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente. Finalmente, se añadió una mezcla acuosa básica de la sal de Rochelle (100 g en 1000 mL de agua, 10 g de  $K_2CO_3$ ) gota a gota y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se separaron las dos fases y la fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y se evaporó al vacío. El aceite obtenido (47.2 g, CG: % de área de 87) se puede utilizar directamente en el paso siguiente.

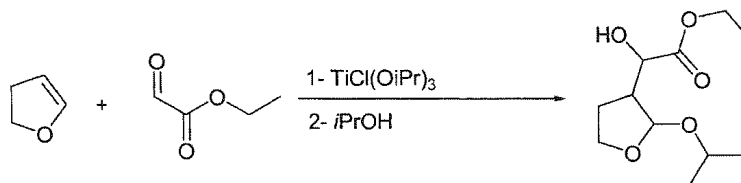
CG: tiempo de retención: 13.7 min.

MS (E.I. 70 eV): 173 (16%, M-O<sup>i</sup>Pr); 159 (22%, M-CO<sub>2</sub>Et); 155 (100%, 173-H<sub>2</sub>O); 71 (98%, 173-CHOCO<sub>2</sub>Et).

MS (C.I., amoníaco): (M+H)<sup>+</sup>: 233.1353 (teórico: 233.1389); (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>: 250.1593 (teórico: 250.1654).

#### Ejemplo 5

30 Hidroxi(2-isopropoxitetrahydro-3-furanil)acetato de etilo



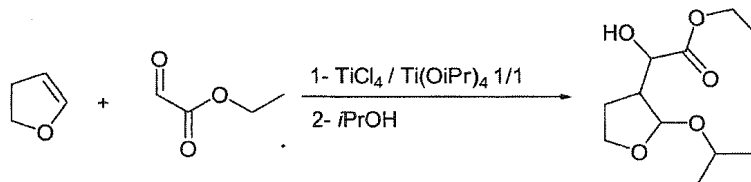
35 En un matraz de fondo redondo que contenía  $TiCl(O^iPr)_3$  (0.1 mol, 1 M en hexanos) y 300 mL de DCM, se añadió glioxilato de etilo exento de tolueno (22.6 g, 0.11 mol, 1.1 eq) disuelto en 25 mL de DCM gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitar durante un periodo de 0.5 horas a temperatura ambiente, se añadió 2,3-dihidrofurano (7 g, 0.1 mol, 1 eq) disuelto en 50 mL de DCM gota a gota durante 30 min y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadió isopropanol (76 mL, 1 mol, 10 eq) gota a gota a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante toda la noche. Finalmente, se añadió una mezcla acuosa básica de la sal de Rochelle (50 g en 500 mL de agua, 5 g de  $K_2CO_3$ ) gota a gota a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Se separaron las dos fases y la fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y se evaporó al vacío. El aceite obtenido (18.2 g, CG: % de área de 85) se puede utilizar directamente en el paso siguiente.

40 MS (E.I. 70 eV): 173 (16%, M-O<sup>i</sup>Pr); 159 (22%, M-CO<sub>2</sub>Et); 155 (100%, 173-H<sub>2</sub>O); 71 (98%, 173-CHOCO<sub>2</sub>Et).

MS (C.I., amoníaco): (M+H)<sup>+</sup>: 233.1353 (teórico: 233.1389); (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>: 250.1593 (teórico: 250.1654).

### Ejemplo 6

Hidroxi(2-isopropoxitetrahydro-3-furanil)acetato de etilo



5 En un matraz de fondo redondo que contenía 400 mL de DCM y Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> (28.4 g, 0.1 mol), se añadió TiCl<sub>4</sub> (11 mL, 0.1 mol) disuelto en 400 mL de DCM gota a gota a temperatura ambiente durante 30 min. Después de agitar durante un periodo de 17 horas, se añadió glicoxilato de etilo exento de tolueno (90 g, 0.44 mol, 1.1 eq) disuelto en 150 mL de DCM gota a gota a temperatura ambiente durante 30 min. Después de 15 min, se añadió 2,3-dihidrofurano (28 g, 0.4 mol, 1 eq) disuelto en 150 mL de DCM gota a gota durante 30 min a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 horas. A continuación se añadió isopropanol (306 mL, 4 mol, 10 eq) gota a gota a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 3 horas. Finalmente, se añadió una mezcla acuosa básica de la sal de Rochelle (100 g en 1000 mL de agua, 10 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) gota a gota a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Se separaron las dos fases y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío. El aceite obtenido (81.5 g, CG: % de área de 70) se puede utilizar directamente en el paso siguiente.

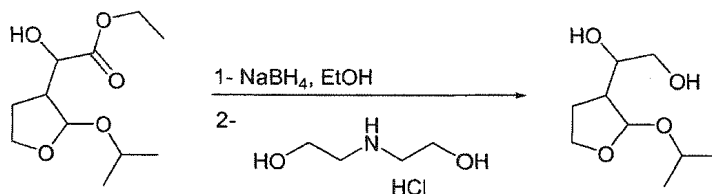
15 CG: tiempo de retención: 13.7 min.

MS (E.I. 70 eV): 173 (16%, M-O<sup>i</sup>Pr); 159 (22%, M-CO<sub>2</sub>Et); 155 (100%, 173-H<sub>2</sub>O); 71 (98%, 173-CHOCO<sub>2</sub>Et).

MS (C.I., amoníaco): (M+H)<sup>+</sup>: 233.1353 (teórico: 233.1389); (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>: 250.1593 (teórico: 250.1654).

### Ejemplo 7

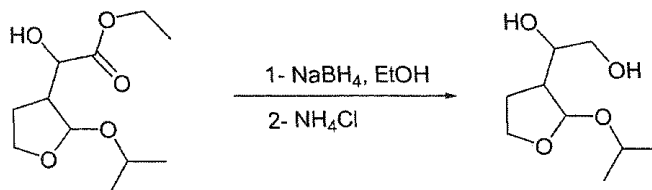
a) 1-(2-Isopropoxitetrahydro-3-furanil)-1,2-etanodiol



20 En un matraz de fondo redondo de 2 L que contenía 600 mL de etanol y NaBH<sub>4</sub> (12.55 g, 0.33 mol, 1.1 eq) a 0 °C, se añadió hidroxi(2-isopropoxitetrahydro-3-furanil)acetato de etilo (70 g, 0.3 mol, 1 eq) disuelto en 400 mL de etanol gota a gota durante 1 hora a 0 °C. Se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 19 horas. Después de enfriar a 0 °C, se añadió clorhidrato de dietanolamina (46.7 g, 0.33 mol, 1.1 eq) disuelto en 100 mL de agua durante 10 min y se agitó durante 8 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un sólido amarillo pálido. Después de diluir con 300 mL de acetato de etilo, la mezcla heterogénea se filtró a través de dicalite. La mezcla se utilizó directamente en el siguiente paso.

25

b) 1-(2-Isopropoxitetrahydro-3-furanil)-1,2-etanodiol



30 En un matraz de fondo redondo que contenía etanol (50 mL) y NaBH<sub>4</sub> (1.066 g, 28.19 mmol, 1.1 eq) a 0 °C, se añadió hidroxi(2-isopropoxitetrahydro-3-furanil)acetato de etilo (7.44 g, 25.62 mmol, 1.000 eq) disuelto en etanol (30 mL) gota a gota durante 1 hora a 0 °C. Se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante un fin de semana. A continuación se añadió a la mezcla de reacción cloruro de amonio (2.056 g, 38.44 mmol, 1.5 eq) disuelto en agua (18 mL) gota a gota a 0 °C.

La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un sólido marrón. A continuación se añadió acetato de etilo (40 mL) a la mezcla de crudo y se calentó a 40 °C durante 30 minutos. Después de filtrar a través de dicalite, la mezcla homogénea se evaporó a sequedad a presión reducida para proporcionar el producto deseado (4.39 g, 19.61 mmol, 0.7655 eq, 76.55% de rendimiento).

5 Mezcla de diastereoisómeros:

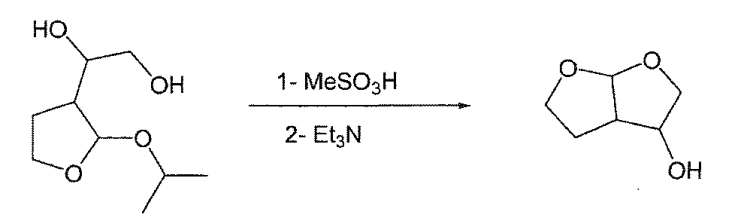
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5.85 (d, *J* = 8Hz, 0.11H); 5.11-4.86 (m, 2H); 4.3-3.6 (m, 7.7H); 3.8-3.5 (m, 3H); 3.45 (m, 3.7H); 2.49-2.0 (m, 3.4H); 1.95-1.5 (m, 2.34H); 1.28 (m, 1.1H); 1.20-1.12 (m, 6H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): (picos principales) 109.0; 108.2; 105.8; 105.5; 72.6; 69.6; 69.4; 67.8; 66.9; 63.3; 63.1; 63.0; 49.0; 48.7; 32.4; 28.9; 27.6; 26.4; 23.6; 21.8; 21.8; 15.2; 14.2.

10 CG: picos de diferentes isómeros a 5.7 min, 17%; 6.07 min, 8.29%; 6.32 min, 15.7%; 6.7 min, 20.29%; 6.9 min, 11.0%; 10.6 min, 7.6%; 10.8 min, 5%.

### Ejemplo 8

#### Hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol



15 En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se disolvió 1-(2-isopropoxitetrahydro-3-furanil)-1,2-etanodiol (2.21 g, 8.89 mmol, 1 eq) en tetrahydrofurano (9 mL). Después de enfriar a 0 °C, se añadió ácido metanosulfónico (65 mg, 676.33 μmol) a la mezcla. A continuación la mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió trietilamina (0.3 g, 2.96 mmol) a la mezcla. Se evaporó el disolvente y se añadió acetato de etilo (9 mL, 91.98 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. A continuación la mezcla se filtró a través de dicalite y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener *endo/exo* bis-THF (1.562 g; CG: % de área de 71) en una proporción diastereomérica de 15/85 de los diastereoisómeros *endo/exo*.

Los dos diastereoisómeros se separaron mediante cromatografía en gel de sílice: eluyente: AcOEt/hexano 9/1.

CG: *exo*-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol: tiempo de retención: 11.36 min; *endo*-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol: tiempo de retención: 11.57 min.

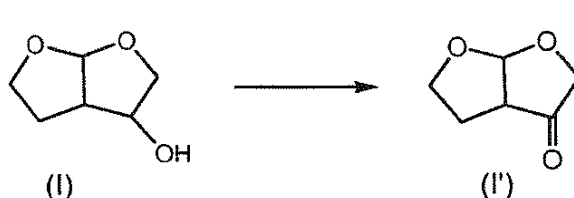
25 <sup>1</sup>H RMN:

*exo*-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol: 1.67 (m, 1H); 2.13 (m, 1H); 2.31 (sa, 1H); 2.79 (m, 1H); 3.8-3.9 (m, 3H); 2.95 (dd, 1H, *J* = 3.2Hz, *J* = 10.3Hz); 4.2 (d, 1H, *J* = 3.1Hz); 5.9 (dd, 1H, *J* = 4.9Hz).

*endo*-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol: 1.85 (m, 1H); 1.94 (sa, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.84 (m, 1H); 3.6 (dd, 1H, *J* = 7.1Hz, *J* = 9.2Hz); 3.89 (m, 1H); 3.97 (m, 1H); 4.43 (dd, 1H, *J* = 6.8Hz, *J* = 14.5Hz); 5.68 (d, 1H, *J* = 5.2Hz).

### 30 Ejemplo 9

#### a) Tetrahidrofuro[2,3-*b*]furan-3(2*H*)ona



35 En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se diluyó NaOCl (6.15 g, 14% p/p) en 100 mL de agua. Se ajustó el pH de la disolución a 9.5 utilizando una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> 1M. En un matraz de fondo redondo de 250 mL distinto, se disolvió hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol (1 g, 7.7 mmol, 1 eq) en 15 mL de AcOEt a 0 °C. A continuación se añadió KBr (91 mg, 0.77 mmol, 0.1 eq) disuelto en 1 mL de agua y después se añadió TEMPO (12 mg, 0.08 mmol, 0.01 eq). Finalmente, se añadió la mezcla de NaOCl gota a gota. Después de agitar durante 15 minutos a 0 °C, la mezcla se extrajo 3 veces con 100 mL de AcOEt. Las fases orgánicas recogidas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente

a presión reducida para obtener 950 mg de un sólido blanco, rendimiento: 96%. La tetrahidrofuro[2,3-*b*]furan-3(2*H*)ona resultante se utilizó en el paso siguiente sin más purificación.

El producto se identificó mediante masas exactas:  $m/z$ : 128.0473 (masa teórica: 128.0473).

b) Preparación estereoselectiva de (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol



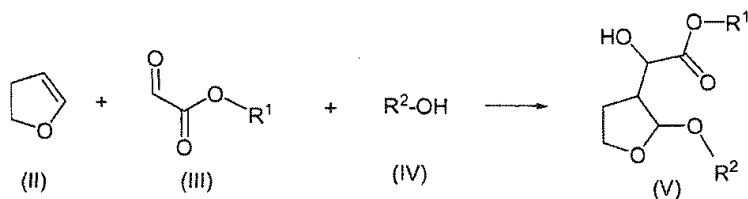
5

10

Generalmente de acuerdo con el procedimiento descrito por Ghosh *et al.* en *J. Org. Chem.* 2004, 69, 7822-7829, se disolvió tetrahidrofuro[2,3-*b*]furan-3(2*H*)ona (950 mg, 7.42 mmol, 1 eq) a 0 °C en 50 mL de etanol. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (302.4 mg, 8 mmol, 1.07 eq) a la mezcla en una porción. Después de agitar durante un periodo de 1 hora, se añadió la sal clorhidrato de dietanolamina (3.2 g, 8 mmol, 1.07 eq) y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea se filtró a través de dicalite y se lavó con 20 mL de AcOEt caliente. Después de evaporar los disolventes orgánicos a presión reducida se obtuvieron 1500 mg de hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol con una calidad (% de área) del 40%; rendimiento máximo: 60%; exceso diastereoisomérico: *exo*(3*S*,3*aS*,6*aR*)/*endo*(3*R*,3*aS*,6*aR*): 18.5/81.5.

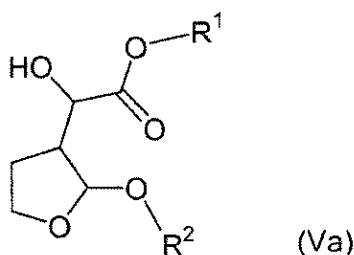
## REIVINDICACIONES:

- 5 1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (V), el cual comprende hacer reaccionar el 2,3-dihidrofurano de fórmula (II) con un derivado de tipo glioxilato de fórmula (III) en presencia de una sal de titanio de fórmula  $Ti(Hal)_n(OR)_{4-n}$ , en la cual Hal es un radical halógeno, n es 0, 1, 2 ó 3 y R es alquilo o arilalquilo, y posteriormente hacer reaccionar el producto de reacción resultante con un alcohol de fórmula (IV) para formar un compuesto de fórmula (V):



en la cual  $R^1$  es alquilo o arilalquilo y  $R^2$  es alquilo o arilalquilo.

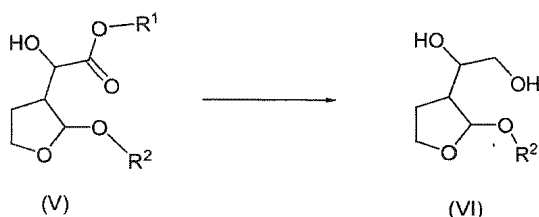
- 10 2. Un proceso según se reivindica en la reivindicación 1, en el cual la sal de titanio es un compuesto de fórmula  $Ti(Hal)_n(OR)_{4-n}$ , en la cual n es 1, 2 ó 3.
3. Un proceso según se reivindica en la reivindicación 1 o en la reivindicación 2, en el cual  $R^1$  es alquilo  $C_{1-4}$ .
4. Un proceso según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual  $R^2$  es alquilo  $C_{1-4}$ .
- 15 5. Un proceso según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual el 2,3-dihidrofurano de fórmula (II) se hace reaccionar con el derivado de tipo glioxilato de fórmula (III) en presencia de una sal de titanio y el producto de reacción posterior se hace reaccionar con el alcohol de fórmula (IV) para formar un compuesto de fórmula (V).
6. Un proceso según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual la mezcla de reacción resultante que contiene el compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con la sal de Rochelle para llevar a cabo la eliminación del compuesto de titanio residual.
- 20 7. Un proceso según se reivindica en la reivindicación 6, en el cual el tratamiento con la sal de Rochelle se lleva a cabo en un medio alcalino.
8. Los compuestos de fórmula (Va):



- 25 y las formas estereoisoméricas y mezclas racémicas de estos, donde  $R^1$  es alquilo o arilalquilo y  $R^2$  es alquilo o arilalquilo, siempre que cuando  $R^2$  sea metilo  $R^1$  no sea metilo ni etilo.

9. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 8, donde dicho compuesto es hidroxí(2-isopropoxitetrahydro-3-furanil)acetato de etilo.

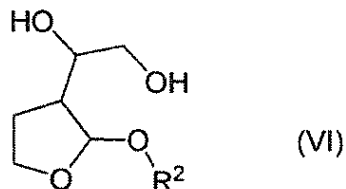
10. Un proceso para preparar compuestos de fórmula (VI), el cual comprende reducir un compuesto de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (VI):



en la cual  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido en la reivindicación 1.

11. Un proceso según se reivindica en la reivindicación 10, en el cual la reducción se lleva a cabo con un agente reductor de tipo borohidruro.

12. Los compuestos de fórmula (VI):

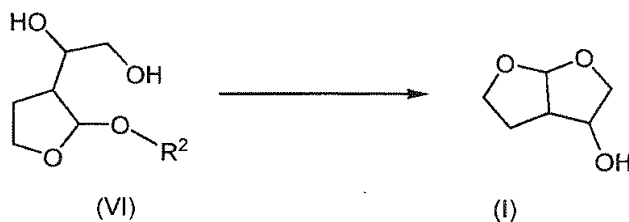


5

en la cual  $R^1$  es como se ha definido en la reivindicación 1.

13. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 12, donde dicho compuesto es 1-(2-isopropoxitetrahydro-3-furanil)-1,2-etanodiol.

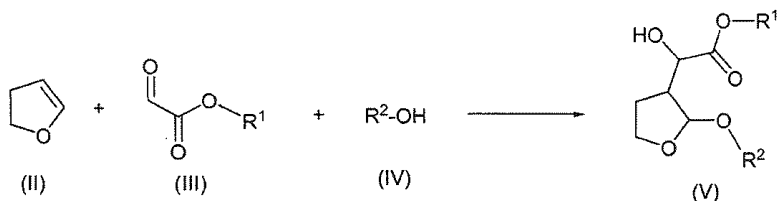
10 14. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), el cual comprende ciclar un compuesto de fórmula (VI) para formar un compuesto de fórmula (I):



15. Un proceso según se reivindica en la reivindicación 14, en el cual la ciclación del compuesto de fórmula (VI) se lleva a cabo mediante el tratamiento con un ácido prótico fuerte.

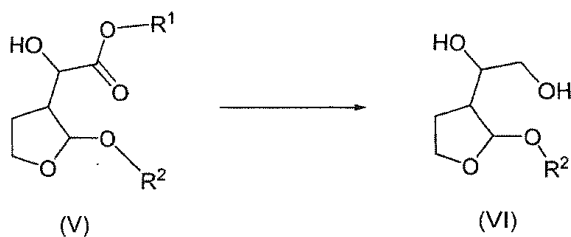
16. Un proceso para preparar el hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol de fórmula (I), el cual comprende los pasos de:

15 a) hacer reaccionar el 2,3-dihidrofurano de fórmula (II) con un derivado de tipo glioxilato de fórmula (III) en presencia de una sal de titanio de fórmula  $Ti(Hal)_n(OR)_{4-n}$ , en la cual  $n$  es 0, 1, 2 ó 3 y  $R$  es alquilo o arilalquilo, y posteriormente hacer reaccionar el producto de reacción resultante con un alcohol de fórmula (IV) para formar un compuesto de fórmula (V):



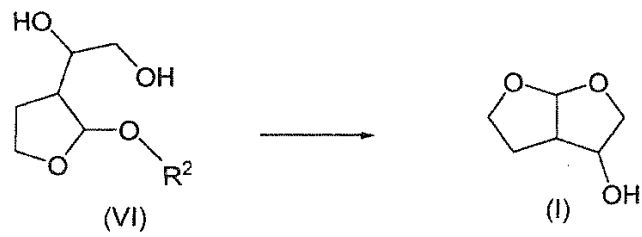
20 en la cual  $R^1$  es alquilo o arilalquilo y  $R^2$  es alquilo o arilalquilo; y

b) reducir el compuesto resultante de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (VI):

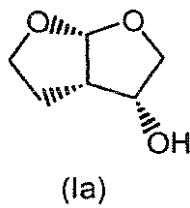


y

c) ciclar un compuesto de fórmula (VI) para formar un compuesto de fórmula (I):



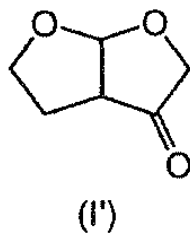
y, si se desea, posteriormente (i) someter el compuesto resultante de fórmula (I) a una separación quiral para aislar el (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-ol de fórmula (Ia):



5

y/o

(ii) oxidar el compuesto resultante de fórmula (I) para formar un compuesto de fórmula (I'):



y posteriormente reducir el compuesto de fórmula (I') a un compuesto de fórmula (Ia).