



11) Número de publicación: 2 372 417

(2006.01)

(51) Int. Cl.: C07C 47/198 (2006.01) C07C 45/72 (2006.01) C07D 493/04 (2006.01)

C07B 53/00

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: 06747271 .2
- 96 Fecha de presentación: 05.06.2006
- Número de publicación de la solicitud: 1889826
 Fecha de publicación de la solicitud: 20.02.2008
- (54) Título: MÉTODO PARA PRODUCIR UN DERIVADO DE HEXAHIDROFUROFURANOL.
- ③ Prioridad: 06.06.2005 JP 2005166020 14.10.2005 JP 2005300487

73) Titular/es:

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED 27-1, SHINKAWA 2-CHOME CHUO-KU, TOKYO 104-8260, JP

- 45 Fecha de publicación de la mención BOPI: 19.01.2012
- (72) Inventor/es:

IKEMOTO, Tetsuya y WATANABE, Yosuke

- 45 Fecha de la publicación del folleto de la patente: 19.01.2012
- (74) Agente: Ungría López, Javier

ES 2 372 417 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

Método Para Producir un Derivado de Hexahidrofurofuranol

5 Campo Técnico

10

20

25

30

50

La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un derivado de hexahidrofurofuranol útil como intermedio en la síntesis de medicamentos, un compuesto útil como intermedio y un procedimiento para la producción del mismo, y un procedimiento para la purificación de un derivado de hexahidrofurofuranol.

Técnica Anterior

Un compuesto representado por la fórmula (IV):

(más adelante, referido también como compuesto (IV)), esto es, un derivado de hexahidrofurofuranol es útil como un intermedio para la síntesis de un compuesto como fármaco anti-SIDA (véase, el documento WO 01/25240).

Como procedimiento para sintetizar un compuesto racémico representado por la fórmula (IV), se conocen los métodos descritos en el documento WO 01/25240, el documento EP 539192-A, el documento WO 2004/002975 y Tetrahedron Letters, 1995, Vol. 36, pág. 505. Estos métodos, sin embargo, utilizan hidruro de tributilestaño y similares manifestando fuerte oxidación y toxicidad con ozono, por lo tanto, no son admitidos como métodos preferidos industrialmente. Adicionalmente, para la obtención de una forma ópticamente activa del mismo (por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula (IVa) descrito más adelante), se lleva a cabo la resolución óptica utilizando enzimas, sin embargo, solo uno de los enantiómeros resultantes se utiliza para la producción de una sustancia deseada, y el otro enantiómero se descarta, conduciendo a la ineficacia.

Recientemente, Tetrahedron Letters, 2001, Vol. 42, pág. 2653 sugiere un procedimiento para sintetizar directamente un compuesto ópticamente activo representado por la fórmula (IVa), y éste es el método que utiliza un compuesto de organoselenio, por lo tanto, no se admite como método industrial.

Adicionalmente, el documento WO 2004/033462 y el documento US 2004/0127727 describen un método que utiliza una forma ópticamente activa como materia prima, sin embargo, la forma ópticamente activa materia prima es costosa, ocasionando un problema económico.

El compuesto (IV) se obtiene usualmente en forma de una mezcla diastereomérica con un compuesto representado por la fórmula (IV'), sin embargo, como método eficaz para purificarlo, solo se conocen un método de conversión en el acetato correspondiente antes de efectuar su hidrólisis enzimática (véase, el documento WO 2004/002975), y similares. Este método es ineficaz puesto que el acetato del compuesto representado por la fórmula (IV') se descarta. El documento US 2004/0162340 describe un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (IV).

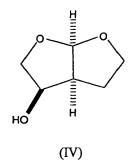
Descripción de la Invención

El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la producción de un compuesto (IV) (particularmente, un compuesto representado por la fórmula (IVa) como una forma ópticamente activa del mismo) eficazmente y poco costosamente a escala industrial por medio de un método capaz de resolver los problemas (por ejemplo, el uso de reactivos que manifiestan fuerte oxidación y toxicidad con ozono) de los procedimientos de producción convencionales.

Los autores de la presente invención han estudiado intensamente para resolver los problemas anteriormente descritos, conduciendo como resultado a la finalización de la presente invención.

Esto es, la presente invención se describe más abajo.

55 [1] Un procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV)

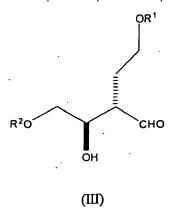


que comprende una etapa en la que se hace reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I)

donde R1 muestra un grupo protector para el grupo hidroxi, con un compuesto representado por la fórmula (II)

(II)

donde R² muestra un grupo protector para el grupo hidroxilo, en presencia de una amina secundaria cíclica sustituida opcionalmente para obtener un compuesto representado por la fórmula (III)



10 Y

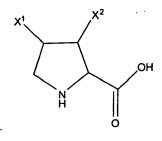
15

20

5

una etapa de eliminación sucesiva o simultánea de R^1 y R^2 del compuesto representado por la fórmula (III), y a continuación ciclación del compuesto en el que se han eliminado R^1 y R^2 para obtener el compuesto representado por la fórmula (IV).

[2] El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde la amina secundaria cíclica sustituida opcionalmente es un compuesto representado por la fórmula (V)



(V)

donde X¹ y X² muestran cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo u OR³, donde R³ muestra un grupo protector para el grupo hidroxilo.

[3] El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde la amina secundaria cíclica sustituida opcionalmente es un compuesto representado por la fórmula (Va)

donde X¹ y X² muestran cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo u OR³,

donde R³ muestra un grupo protector para el grupo hidroxilo, el compuesto representado por la fórmula (III) es un compuesto representado por la fórmula (IIIa)

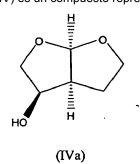
У

5

10

15

el compuesto representado por la fórmula (IV) es un compuesto representado por la fórmula (IVa).



Mejores Modos de Llevar a Cabo la Invención

La presente invención se ilustrará con detalle más abajo.

El compuesto (III') tiene la siguiente fórmula:

El compuesto (III'a) tiene la siguiente fórmula:

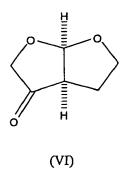
El compuesto (IV') tiene la siguiente fórmula:

5

10

El compuesto (IV'a) tiene la siguiente fórmula:

El compuesto (VI) tiene la siguiente fórmula:



El compuesto (VIa) tiene la siguiente fórmula:

5

El compuesto (III) es un compuesto que tiene una posición relativa, y significa un compuesto (IIIa), un compuesto representado por la fórmula (IIIb):

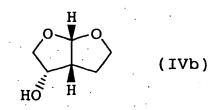
donde R¹ y R² tienen los mismos significados que se han definido antes (más adelante, referido como compuesto (IIIb) en algunos casos), o una mezcla de ellos en cualquier proporción (incluyendo la forma racémica).

Asimismo, el compuesto (III') es un compuesto que tiene una posición relativa, y significa un compuesto (III'a), un compuesto representado por la fórmula (III'b):

15

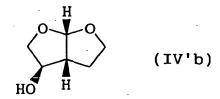
donde R¹ y R² tienen los mismos significados que se han definido antes (más adelante, referido como compuesto (III'b) en algunos casos), o una mezcla de ellos en cualquier proporción (incluyendo la forma racémica).

De un modo similar, el compuesto (IV) es un compuesto que tiene una posición relativa, y significa un compuesto (IVa), un compuesto representado por la fórmula (IVb):



(más adelante, referido como compuesto (IVb) en algunos casos), o una mezcla de ellos en cualquier proporción (incluyendo la forma racémica).

Adicionalmente de la misma manera, el compuesto (IV') es un compuesto que tiene una posición relativa, y significa un compuesto (IV'a), un compuesto representado por la fórmula (IV'b):



(más adelante, referido como compuesto (IV'b) en algunos casos), o una mezcla de ellos en cualquier proporción (incluyendo la forma racémica).

10

15

20

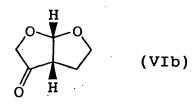
25

30

35

40

Adicionalmente de un modo similar, el compuesto (VI) es un compuesto que tiene una posición relativa, y significa un compuesto (VIa), un compuesto representado por la fórmula (VIb):



(más adelante, referido como compuesto (VIb) en algunos casos), o una mezcla de ellos en cualquier proporción (incluyendo la forma racémica).

En la presente invención, los compuestos ópticamente activos tales como los compuestos (IIIa), (IIIb), (IIIb), (IVa), (IVa), (IVb), (IVa), (IVb), (VIa), (VIb), y similares, consisten esencialmente en el isómero óptico especificado por medio de cada fórmula estructural, y pueden contener 10% en peso o menos de, preferiblemente 5% en peso o menos del enantiómero correspondiente.

Los ejemplos del grupo protector para el grupo hidroxilo mostrado por R1 y R2 incluyen grupos protectores de tipo benzoiléter tales como un grupo bencilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 1-fenilpropilo, un grupo 1-fenilbutilo, un grupo 2-metil-1-fenilpropilo, un grupo 1-fenilpentilo, un grupo 2-metil-1-fenilbutilo, un grupo 3-metil-1-fenilbutilo, un grupo difenilmetilo, un grupo 1,1-difeniletilo, un grupo trifenilmetilo, un grupo naftilmetilo, un grupo 1-naftiletilo y similares; grupos protectores de tipo alquil-éter (sustituido) tales como un grupo metilo, un grupo terc-butilo, un grupo 1etoxietilo, un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ilo, un grupo 1-metoxi-1-metiletilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-metoxietoximetilo y similares; grupos protectores de tipo sililo tales como un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo tripropilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo tributilsililo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo tercbutildifenilsililo y similares; grupos protectores de tipo éster tales como un grupo acetilo, un grupo propanoilo, un grupo butanoilo, un grupo isobutanoilo, un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo 4-nitrobenzoilo, un grupo 4metoxibenzoilo, un grupo 4-metilbenzoilo, un grupo 4-terc-butilbenzoilo, un grupo 4-fluorobenzoilo, un grupo 4clorobenzoilo, un grupo 4-bromobenzoilo, un grupo 3-nitrobenzoilo, un grupo 3-metoxibenzoilo, un grupo 3metilbenzoilo, un grupo 3-terc-butilbenzoilo, un grupo 3-fluorobenzoilo, un grupo 3-clorobenzoilo, un grupo 3bromobenzoilo, un grupo 2-nitrobenzoilo, un grupo 2-metoxibenzoilo, un grupo 2-metilbenzoilo, un grupo 2-tercbutilbenzoilo, un grupo 2-fluorobenzoilo, un grupo 2-clorobenzoilo, un grupo 2-bromobenzoilo, un grupo 3,5dinitrobenzoilo, un grupo 3,5-dimetoxibenzoilo, un grupo 3,5-dimetilbenzoilo, un grupo 3,5-di-terc-butilbenzoilo, un grupo 3,5-difluorobenzoilo, un grupo 3,5-diclorobenzoilo, un grupo 3,5-dibromobenzoilo, un grupo 2,4-dinitrobenzoilo, un grupo 2,4-dimetoxibenzoilo, un grupo 2,4-dimetilbenzoilo, un grupo 2,4-di-terc-butilbenzoilo, un grupo 2,4difluorobenzoilo, un grupo 2,4-diclorobenzoilo, un grupo 2,4-dibromobenzoilo grupo. 2,5-dinitrobenzoilo, un grupo 2,5-dimetoxibenzoilo, un grupo 2,5-dimetilbenzoilo, un grupo 2,5-di-terc-butilbenzoilo, un grupo 2,5-difluorobenzoilo, un grupo 2.5-diclorobenzoilo, un grupo 2,5-dibromobenzoilo, un grupo 4-fenilbenzoilo, un grupo 2-fenilbenzoilo, un grupo 4-metoxicarbonilbenzoilo, un grupo 3-metoxicarbonilbenzoilo, un grupo 2-metoxicarbonilbenzoilo y similares; etc., y de ellos, son preferibles los grupos protectores de tipo éter bencílico, y son particularmente preferibles un grupo bencilo y un grupo 1-feniletilo.

En cuanto al grupo protector para el grupo hidroxilo mostrado por R³, se mencionan los mismos grupos protectores ilustrados para el grupo protector anteriormente mencionado para el grupo hidroxilo mostrado por R¹ o R², y es preferible un grupo terc-butildimetilsililo.

La "amina secundaria cíclica" en la "amina secundaria cíclica sustituida opcionalmente" es un compuesto cíclico que tiene NH como átomo constitutivo anular, y por ejemplo, se mencionan los compuestos cíclicos saturados de 3 a 8 miembros que tienen opcionalmente, como átomo constitutivo anular, adicionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de NH (p. ej., pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina y similares), y de ellos, son preferibles pirrolidina y piperidina.

Los ejemplos del sustituyente en "amina secundaria cíclica sustituida opcionalmente" incluyen un grupo fenilo, grupos alquilo sustituidos, un grupo hidroxilo, grupos hidroxilo protegidos, un grupo carboxilo y similares. El grupo alquilo en el grupo alquilo sustituido es preferiblemente un alquilo grupo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y los sustituyentes incluyen grupos dialquilamino (un grupo dimetilamino y similares), un grupo acetilamino, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo morfolinilo, átomos de halógeno y similares. En cuanto al grupo protector, se mencionan los mismos grupos que se han descrito para R¹ y R². El número de sustituyentes en la amina secundaria cíclica sustituida opcionalmente es preferiblemente de 1 a 3, y cuando es 2 o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

La "amina secundaria cíclica sustituida opcionalmente" es preferiblemente pirrolidina o piperidina opcionalmente sustituidas con un sustituyente seleccionado del un grupo fenilo, grupos alquilo sustituidos, un grupo hidroxilo, grupos protegidos hidroxilo y un grupo carboxilo, más preferiblemente pirrolidina o piperidina que tienen un grupo carboxilo unido a un átomo de carbono adyacente al NH y opcionalmente sustituido con el sustituyente descrito anteriormente, adicionalmente preferiblemente un compuesto (V). En el compuesto (V), es preferible que ambos de X¹ y X² sean un átomo de hidrógeno (prolina).

En el procedimiento de la presente invención descrito más adelante, es ventajoso utilizar una forma ópticamente activa de la "amina secundaria cíclica sustituida opcionalmente" para obtener una forma ópticamente activa (por ejemplo, el compuesto (IIIa)) de un compuesto (III). En cuanto a la forma ópticamente activa, son preferibles los cuerpos ópticamente activos (por ejemplo, el compuesto (Va)) de un compuesto (V), y la L-prolina es particularmente preferible.

El resumen del procedimiento de la presente invención se mostrará en el siguiente esquema.

R¹O CHO R²O CHO
$$\frac{1}{\text{Etapa 1}}$$
 R²O OH $\frac{1}{\text{Etapa 2}}$ HO $\frac{1}{\text{H}}$ (IV)

(En la fórmulas, R¹ y R² tienen los mismos significados que se han definido antes).

El procedimiento para la producción de un compuesto (IV) de la presente invención incluye una etapa en la que se hace reaccionar un compuesto (I) con un compuesto (II) en presencia de una amina secundaria cíclica sustituida opcionalmente para obtener un compuesto (III) como intermedio novedoso (etapa 1); y una etapa en la que se eliminan sucesiva o simultáneamente R¹ y R² del compuesto (III) y a continuación se cicla el compuesto en el que se han eliminado R¹ y R² para obtener el compuesto (IV) (etapa 2).

Más abajo se realizará una descripción de cada etapa.

Etapa 1

5

10

25

30

35

40

45

50

55

El compuesto (III) se puede obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto (I) y un compuesto (II) en un disolvente en presencia de una amina secundaria cíclica sustituida opcionalmente (más adelante; abreviada simplemente como amina secundaria cíclica).

En lo que se refiere al orden de adición de un compuesto (I), un compuesto (II) y la amina secundaria cíclica, se mencionan, por ejemplo, (1) un método en el que un compuesto (I) y una amina secundaria cíclica se dispersan o disuelven en un disolvente en primer lugar, y se añade un compuesto (II) a la dispersión/disolución. (2) un método en el que un compuesto (II) y la amina secundaria cíclica se dispersan o disuelven en un disolvente en primer lugar, y se añade un compuesto (I) a la dispersión/disolución, (3) un método en el que una amina secundaria cíclica se

ES 2 372 417 T3

dispersa o disuelve en un disolvente en primer lugar, y se añaden simultáneamente un compuesto (I) y compuesto (II) a la dispersión/disolución, (4) un método en el que un compuesto (I) y un compuesto (II) se dispersan o disuelven en un disolvente en primer lugar, y se añade una amina secundaria cíclica a la dispersión/disolución, y métodos que combinan parcialmente estos métodos, y similares. De ellos, el método (1) o (2) es preferible desde el punto de vista del aumento de la selectividad de reacción.

La cantidad de uso de un compuesto (II) es usualmente de 0,1 a 10 moles, preferiblemente de 0,3 a 3,3 moles con respecto a 1 mol de un compuesto (I), desde el punto de vista de la eficacia económica.

La cantidad de uso de una amina secundaria cíclica es usualmente de 0,1 a 1 moles, preferiblemente de 0,15 a 0,4 moles con respecto a 1 mol de un compuesto (I), desde el punto de vista de los efectos correspondientes a la velocidad de la reacción y la cantidad de adición.

5

15

20

25

30

35

45

50

60

El disolvente no está particularmente restringido siempre que éste no interrumpa la reacción, y los ejemplos de los disolventes preferibles incluyen disolventes hidrocarbonados alifáticos, disolventes aromáticos, disolventes etéricos, disolventes alcohólicos, ésteres disolventes, agua, hidrocarburos clorados, disolventes polares apróticos, mezclas disolventes de los mismos, y similares. Los disolventes polares apróticos son particularmente preferibles. El disolvente hidrocarbonado alifático n-pentano, n-hexano, isohexano, n-heptano, isoheptano, n-octano, isooctano, nnonano, isononano, n-decano, isodecano, n-undecano, n-dodecano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, tbutilciclohexano, éter de petróleo y similares; el disolvente aromático incluye benceno, tolueno, etilbenceno, t-butilbenceno, xileno, mesitileno, monoclorobenceno, monofluorobenceno, trifluorometilbenceno, 1,2-diclorobenceno, 1,3-diclorobenceno, 1,2,3-triclorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno y similares; el disolvente etérico incluye tetrahidrofurano (THF), metiltetrahidrofurano, éter dietílico, éter di-n-propílico, éter diisopropílico, éter di-n-butílico, éter di-n-pentílico, éter di-n-hexílico, éter di-n-heptílico, éter di-n-octílico, éter tbutilmetílico (MTBE), éter ciclopentil metílico, 1,2-dimetoxietano, dimetiléter de dietilenglicol, anisol, éter difenílico y similares; disolvente alcohólico incluye metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol n-butílico, alcohol isobutílico, alcohol t-butílico, 1-pentanol, 2-pentanol, alcohol isopentílico, 1-hexanol, 2-hexanol, alcohol isohexílico, 1-heptanol, 2-heptanol, 3-heptanol, alcohol isoheptílico, monometiléter de etilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, mono-npropiléter de etilenglicol, monoisopropiléter de etilenglicol, mono-n-butiléter de etilenglicol, monoisobutiléter de etilenalicol, mono-t-butiléter de etilenalicol, monometiléter de dietilenalicol, monoetiléter de dietilenalicol, mono-npropiléter de dietilenglicol, monoisopropiléter de dietilenglicol, mono-n-butiléter de dietilenglicol, monoisobutiléter de dietilenglicol, mono-t-butiléter de dietilenglicol y similares; el éster disolvente incluye acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, acetato de t-butilo, acetato de amilo, acetato de isoamilo y similares; el hidrocarburo clorado incluye diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares; el disolvente polar aprótico incluye dimetilsulfóxido, sulfolano, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, N,Ndimetilpropionamida, N-metilpirrolidona, r-butirolactona, carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo, carbonato de etileno, carbonato de propileno, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-piridinona y similares. De ellos, son particularmente preferibles la N,N-dimetilformamida o el dimetilsulfóxido.

40 La cantidad de uso del disolvente es usualmente 1 a 100 L, preferiblemente de 3 a 30 L con respecto a 1 kg de un compuesto (I), desde el punto de vista de la capacidad de agitación y el tiempo de reacción.

La temperatura de reacción es usualmente -30 a 80°C, preferiblemente -10 a 40°C. Adicionalmente preferiblemente, es de -5 a 25°C. El tiempo de reacción es usualmente 1 a 48 horas dependiendo de la temperatura de reacción, la cantidad de uso de los reactivos, y similares.

El aislamiento del compuesto (III) se puede llevar a cabo sometiendo una disolución de reacción a post-tratamientos de acuerdo con métodos habituales (por ejemplo, neutralización, extracción, lavado con agua, destilación, cristalización y similares). En lo que se refiere a la purificación, un compuesto (III) se puede purificar por medio de recristalización, purificación mediante extracción, destilación, tratamientos de absorción con carbón activado, sílice, alúmina y similares; cromatografía tal como cromatografía en columna de gel de sílice y similares, sin embargo, también es posible que el compuesto sea el mismo sin purificación alguna, por ejemplo, la propia disolución de extracción o el propio residuo después de la destilación del disolvente, se somete a la etapa subsiguiente.

El compuesto (III) se obtiene a menudo conteniendo un compuesto (III) en forma syn, además del compuesto (III) como forma anti deseada. En tal caso, la purificación es necesaria, y la purificación se puede llevar a cabo cuando se obtiene un compuesto (III), y es preferible que la purificación se lleve a cabo después de obtener un compuesto (IV) (el compuesto (III') es también derivado a un compuesto (IV')) desde el punto de vista de la facilidad de purificación, la estabilidad del compuesto, y similares.

El compuesto (III) y el compuesto (III') son útiles como un intermedio para la síntesis de fármacos anti-SIDA descritos en el documento WO 01/025240. Particularmente, son útiles un compuesto (IIIa) como una forma ópticamente activa del compuesto (III), y un compuesto (III'a) como una forma ópticamente activa del compuesto (III'), y de ellos, el primero es particularmente útil.

Etapa 2

5

10

20

25

50

55

60

65

El compuesto (IV) se puede obtener eliminando los grupos protectores del grupo hidroxilo (R^1 y R^2) del compuesto (III) sucesivamente o simultáneamente y a continuación ciclando adicionalmente el compuesto del que se han eliminado R^1 y R^2 .

El orden de eliminación de R^1 y R^2 no está particularmente restringido, y puede ser permisible que R^1 se elimine en primer lugar y R^2 se elimine a continuación, o que R^2 se elimine en primer lugar y R^1 se elimine a continuación, o que R^1 y R^2 se eliminen simultáneamente. Es preferible la eliminación simultánea desde el punto de vista del descenso del número de etapas.

La eliminación de R¹ y R² se puede llevar a cabo por medio de tratamiento en condiciones adecuadas para los grupos protectores de acuerdo con un método habitual. Sus ejemplos típicos se ilustrarán más abajo, pero el método de eliminación no está limitado a ellos.

15 Método A

Cuando R¹ o R² es un grupo protector de tipo éter bencílico tal como un grupo bencilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 2-metil-1-fenilpropilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 2-metil-1-fenilbutilo, un grupo 3-metil-1-fenilbutilo, un grupo 3-metil-1-fenilbutilo, un grupo 1-naftiletilo y similares, la eliminación de R¹ y R² se puede llevar a cabo adecuadamente por medio de reducción catalítica con hidrógeno en presencia de un catalizador de metales nobles tal como paladio sobre carbono, hidróxido de paladio y similares. R¹ y R² se pueden eliminar adecuadamente también mediante por medio de reacción utilizando un catalizador ácido tal como ácidos de Lewis tales como cloruro de zinc, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio y similares; ácidos protónicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, resinas de intercambio iónico ácidas y similares, y en este caso, la siguiente reacción de ciclación se puede llevar a cabo con posterioridad. En la presente invención, es preferible que la reducción catalítica con hidrógeno y la ciclación se lleven a cabo simultáneamente en presencia de un catalizador ácido un catalizador de metales nobles, combinando los dos métodos descritos anteriormente.

- La cantidad de uso de un catalizador de metales nobles en reducción catalítica con hidrógeno es usualmente de 0,1 a 500 g, preferiblemente de 1 a 100 g en términos de la cantidad del metal noble con respecto a 1 kg de un compuesto (III), desde el punto de vista de los efectos correspondientes a la velocidad de reacción y la cantidad de adición.
- En el caso de reducción catalítica con hidrógeno, se pueden utilizar disolventes que no influyan en la reacción, y sus ejemplos preferibles incluyen disolventes etéricos tales como tetrahidrofurano, metil-t-butiléter, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, diglima y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, 1-propanol, 1-butanol, isobutanol, t-butanol y similares; ésteres disolventes tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo y similares; cetonas tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, 2-octanona, ciclohexanona y similares; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico y similares; agua y similares, y el disolvente puede ser una mezcla de dos o más disolventes. La cantidad de uso del disolvente es usualmente de 1 a 100 L, preferiblemente de 1,2 a 40 L con respecto a 1 kg de un compuesto (III) desde el punto de vista de la capacidad de agitación y tiempo de reacción.
- 45 La temperatura de reacción es usualmente de 0 a 120°C, preferiblemente 10 a 60°C. El tiempo de reacción es usualmente de 1 a 48 horas dependiendo de la temperatura de reacción, la cantidad de uso del reactivo, y similares.
 - En el caso de la reacción en la que se utiliza un ácido Lewis tal como cloruro de cinc, cloruro de aluminio y tetracloruro de titanio, la cantidad de uso es usualmente de 0,8 a 5 moles, preferiblemente de 1 a 3 mol con respecto a 1 mol de un compuesto (III), desde el punto de vista de los efectos correspondientes a la velocidad de reacción y la cantidad de uso.
 - En el caso de la reacción en la que se utilizan ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido ptoluenosulfónico y similares entre los ácidos protónicos, la cantidad de uso de los mismos es usualmente de 0,01 a 5 moles, preferiblemente de 0,05 a 1 mol con respecto a 1 mol de un compuesto (III) desde el punto de vista de los efectos correspondientes a la velocidad de reacción y la cantidad de uso.
 - En el caso de la reacción en la que se utiliza una resina de intercambio iónico ácida entre los ácidos protónicos, la cantidad de uso de los mismos es usualmente de 50 a 500 g, preferiblemente de 100 a 300 g con respecto a 1 kg del compuesto (III) desde el punto de vista de los efectos correspondientes a la velocidad de reacción y la cantidad de uso.
 - En el caso de la reacción en la que se utiliza el catalizador ácido anteriormente descrito, se pueden utilizar disolventes que no influyan en la reacción, y sus ejemplos preferibles incluyen disolventes solubles en agua tales como agua, metanol, etanol, 2-propanol, 1-propanol, 1-butanol, isobutanol, t-butanol, THF, acetona, dioxano y

similares, y el disolvente puede ser una mezcla de dos o más disolventes. La cantidad de uso del disolvente es usualmente de 0,5 a 100 L, preferiblemente de 1 a 40 L con respecto a 1 kg de un compuesto (III) desde el punto de vista de la capacidad de agitación y tiempo de reacción.

5 La temperatura de reacción es usualmente de 0 a 150°C, preferiblemente de 30 a 90°C. El tiempo de reacción es usualmente de 1 a 48 horas dependiendo de la temperatura de reacción, la cantidad de uso del reactivo, y similares.

Cuando se llevan a cabo una reacción por medio de reducción catalítica con hidrógeno y una reacción por medio de un catalizador ácido combinadas, los ejemplos de los disolventes preferibles incluyen los alcoholes, ésteres y cetonas mencionados para la reacción descrita anteriormente mediante reducción catalítica con hidrógeno, y el disolvente puede ser una mezcla de dos o más disolventes. Las cantidades de uso de un catalizador de metales nobles y de un catalizador ácido son la misma que en la reacción por medio de reducción catalítica con hidrógeno anteriormente descrita y en el caso de la reacción anteriormente descrita por medio de un catalizador ácido, respectivamente, y la temperatura de reacción y tiempo de reacción son iguales que en la reacción por medio de reducción catalítica con hidrógeno anteriormente descrita.

Método B

10

15

Cuando R¹ o R² es un grupo protector de tipo alquiléter (sustituido) tal como un grupo metilo, un grupo terc-butilo, un grupo 1-etoxietilo, un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ilo, un grupo trifenilmetilo, un grupo 1-metoxi-1-metiletilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-metoxietoximetilo y similares, R¹ y R² se pueden eliminar mediante reacción de un catalizador ácido tal como ácidos de Lewis tales como cloruro de cinc, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio y similares; ácidos protónicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, resinas de intercambio iónico ácidas y similares, y la siguiente reacción de ciclación se puede llevar a cabo con posterioridad. Las condiciones para este método son las mismas que se han descrito para el método A.

Método C

Cuando R¹ o R² es un grupo protector de tipo sililo tal como un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo tripropilsililo, un grupo trisopropilsililo, un grupo tributilsililo, un grupo terc-butildifenilsililo y similares, R¹ y R² se pueden eliminar adecuadamente mediante reacción con un compuesto que contiene un ión flúor tal como fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de hidrógeno y similares, y en este caso, la siguiente reacción de ciclación se puede llevar a cabo con posterioridad. R¹ y R² se pueden eliminar también mediante reacción utilizando un catalizador ácido tal como ácidos de Lewis tales como cloruro de cinc, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio y similares; ácidos protónicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, resinas de intercambio iónico ácidas y similares, y también en este caso, la siguiente reacción de ciclación se puede llevar a cabo con posterioridad. Las para la reacción en la que se utiliza un catalizador ácido son las mismas que se han descrito para el método A.

40 En el caso de la reacción en la que se utiliza un compuesto que contiene un ión flúor, la cantidad de uso del mismo es usualmente de 0,8 a 3 moles, preferiblemente de 1 a 1,5 moles con respecto a 1 mol de un compuesto (III) desde el punto de vista de los efectos correspondientes a la velocidad de reacción y la cantidad de adición.

En el caso de la reacción en la que se utiliza un compuesto que contiene un ión flúor, se pueden utilizar disolventes que no influyan en la reacción, y preferible son tetrahidrofurano, metil-t-butiléter, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, diglima y similares, y el disolvente puede ser una mezcla de dos o más disolventes.

La cantidad de uso del disolvente es usualmente de 1 a 100 L, preferiblemente de 5 a 30 L con respecto a 1 kg del compuesto (III) desde el punto de vista de la capacidad de agitación y tiempo de reacción.

La temperatura de reacción, es usualmente de -30 a 80°C, preferiblemente de -10 a 50°C. El tiempo de reacción es usualmente de 0,5 a 24 horas dependiendo de la temperatura de reacción, la cantidad de uso del reactivo, y similares.

Método D

50

55

60

65

Cuando R¹ o R² es un grupo protector de tipo éster tal como un grupo acetilo, un grupo propanoilo, un grupo butanoilo, un grupo isobutanoilo, un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo 4-nitrobenzoilo, un grupo 4-metoxibenzoilo, un grupo 4-metilbenzoilo, un grupo 4-terc-butilbenzoilo, un grupo 4-fluorobenzoilo, un grupo 4-bromobenzoilo, un grupo 3-nitrobenzoilo, un grupo 3-metoxibenzoilo, un grupo 3-metoxibenzoilo, un grupo 3-fluorobenzoilo, un grupo 3-clorobenzoilo, un grupo 3-bromobenzoilo, un grupo 2-metoxibenzoilo, un grupo 2-metilbenzoilo, un grupo 2-metilbenzoilo, un grupo 2-terc-butilbenzoilo, un grupo 2-fluorobenzoilo, un grupo 2-clorobenzoilo, un grupo 2-bromobenzoilo, un grupo 3,5-dinetoxibenzoilo, un grupo 3,5-dimetoxibenzoilo, un grupo 3,5-dibromobenzoilo, un grupo 2,4-dinitrobenzoilo, un grupo 2,4-dinetoxibenzoilo, un grupo 2,4-di-terc-butilbenzoilo, un grupo

grupo 2,4-difluorobenzoilo, un grupo 2,4-diclorobenzoilo, un grupo 2,5-dinitrobenzoilo, un grupo 2,5-dimetoxibenzoilo, un grupo 2,5-dimetoxibenzoilo, un grupo 2,5-dibromobenzoilo, un grupo 2,5-difluorobenzoilo, un grupo 2,5-diclorobenzoilo, un grupo 2,5-dibromobenzoilo, un grupo 4-fenilbenzoilo, un grupo 2-fenilbenzoilo, un grupo 4-metoxicarbonilbenzoilo, un grupo 3-metoxicarbonilbenzoilo, un grupo 2-metoxicarbonilbenzoilo y similares, R¹ y R² se pueden eliminar adecuadamente con una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio y similares. R¹ y R² se pueden eliminar también adecuadamente mediante reacción utilizando un catalizador ácido tal como ácidos de Lewis tales como cloruro de cinc, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio y similares; ácidos protónicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, resinas de intercambio iónico ácidas y similares. En este caso, la siguiente reacción de ciclación se puede llevar a cabo con posterioridad. Las condiciones para la reacción en la que se utiliza un catalizador ácido son las mismas que se han descrito anteriormente.

En el caso de la reacción en la que se utiliza una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio y similares, la cantidad de uso de la misma es usualmente de 0,8 a 5 moles, preferiblemente de 1 a 3 moles con respecto a 1 kg de un compuesto (III) desde el punto de vista de los efectos correspondientes a la velocidad de reacción y la cantidad de uso.

En el caso de la reacción en la que se utiliza una base, se pueden utilizar disolventes que no influyan en la reacción, y sus ejemplos preferibles incluyen disolventes solubles en agua tales como agua, metanol, etanol, 2-propanol, 1-propanol, 1-butanol, isobutanol, t-butanol, THF, acetona, dioxano y similares, y el disolvente puede ser una mezcla de dos o más disolventes. La cantidad de uso del disolvente es usualmente de 1 a 100 L, preferiblemente de 3 a 40 L con respecto a 1 kg de un compuesto (III) desde el punto de vista de la capacidad de agitación y tiempo de reacción.

La temperatura de reacción es usualmente de 0 a 150°C, preferiblemente de 30 a 90°C. El tiempo de reacción es usualmente 1 a 48 horas dependiendo de la temperatura de reacción, la cantidad de uso del reactivo, y similares.

El aislamiento de un compuesto (IV) se puede llevar a cabo sometiendo una disolución de reacción a posttratamientos de acuerdo con métodos habituales (por ejemplo, neutralización, extracción, lavado con agua, destilación, cristalización y similares).

En la etapa 1, se obtiene el compuesto (III) que contiene un compuesto (III') como forma syn, y cuando el mismo se somete a la etapa 2 sin purificación alguna, también se obtiene el compuesto (IV) que contiene un compuesto (IV') como forma syn, además del compuesto (IV) como forma anti deseada.

Los ejemplos del método de purificación de un compuesto (IV) en este caso incluyen métodos utilizados para la resolución de diastereómeros tales como recristalización, purificación mediante extracción, destilación (particularmente, es eficaz la purificación mediante destilación de precisión), tratamientos de adsorción con carbón activado, sílice, alúmina y similares, métodos cromatográficos tales como cromatografía en columna de gel de sílice, y similares, y preferiblemente se mencionan la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice y la destilación de precisión.

Por otra parte, se puede producir eficazmente y fácilmente un compuesto (IV) con alta pureza y de acuerdo con un método mostrado en el esquema siguiente.

Esta producción de un compuesto (IV) de elevada pureza incluye a etapa de oxidación de una mezcla que contiene un compuesto (IV) (forma anti) y un compuesto (IV) (forma syn) para obtener un compuesto (VI) (etapa 3), y una etapa de reducción del compuesto (VI) para obtener un compuesto (IV) (etapa 4). De acuerdo con este procedimiento de producción, a partir de la mezcla anteriormente descrita que contiene un compuesto (IV) en una proporción de aproximadamente 50 a 83% con respecto a la cantidad total de un compuesto (IV) y un compuesto (IV) (compuesto (IV)/compuesto (IV) 1/1 a 5/1), se puede producir un compuesto (IV) con elevada pureza que contiene el compuesto (IV) en una proporción de 90% o más, usualmente de 95% o más, preferiblemente de 97% o más.

Más adelante se realizará una descripción de cada etapa.

45

50

5

10

15

20

30

35

40

Etapa 3

5

15

20

25

30

45

60

El compuesto (VI) se puede obtener, por ejemplo, oxidando una mezcla que contiene un compuesto (IV) y un compuesto (IV), en un disolvente.

La cantidad total de un compuesto (IV) y un compuesto (IV') en la mezcla anteriormente descrita es usualmente de 30% en peso o más, preferiblemente de 40% en peso o más, particularmente preferiblemente de 50% en peso o más en la mezcla.

La oxidación de la mezcla se puede llevar a cabo utilizando un agente oxidante. Esta oxidación se denomina preferiblemente oxidación TEMPO utilizando TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-1-oxi) o su derivado como catalizador, desde el punto de vista de un método de oxidación que considera adecuadamente el coste y el entorno. En esta oxidación TEMPO, se puede añadir un regulador del pH según se necesite. Si fuera necesario, se pueden añadir un haluro metálico o tetraalquilamonio cuaternario halogenado.

El orden de adición de la mezcla que contiene un compuesto (IV) y un compuesto (IV'), el agente oxidante, TEMPO o su derivado, el regulador del pH, y el haluro metálico o el tetraalquilamonio cuaternario halogenado no está particularmente restringido. Por ejemplo, es preferible un método en el que primero se dispersan o disuelven en un disolvente una mezcla que contiene un compuesto (IV) y un compuesto (IV'), TEMPO o su derivado, el regulador del pH, y el haluro metálico o el tetraalquilamonio cuaternario halogenado en un disolvente, a continuación, se añade un agente oxidante a la dispersión/disolución.

Los ejemplos del agente oxidante incluyen sales de ácidos hipohalogenados tales como hipoclorito de sodio, hipobromito de sodio, hipoclorito de calcio y similares; perácidos orgánicos tales como ácido m-cloroperbenzoico, hidroperóxido de t-butilo, ácido perbenzoico y similares; perácidos inorgánicos tales como peróxido de hidrógeno, hidrogenopersulfato de potasio y similares; haluros cianúricos tales como cloruro cianúrico y similares; succinimidas N-halogenadas tales como N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida y similares; hidantoína N-halogenada tal como 5,5-dimetil-1,3-dibromohidantoína y similares; y similares. De ellos, las sales de ácidos hipohalogenados, particularmente, el hipoclorito de sodio es preferible desde el punto de vista de la reactividad y el coste. La cantidad de uso del agente oxidante es usualmente de 1 a 8 equivalentes g, preferiblemente de 1,2 a 4 equivalentes g con respecto a 1 equivalente g del total del compuesto (IV) y el compuesto (IV) desde el punto de vista de los efectos correspondientes a la velocidad de reacción y la cantidad de uso. El agente oxidante se puede utilizar en forma de una disolución acuosa.

Los ejemplos de TEMPO o sus derivados incluyen 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-1-oxi, 4-hidroxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-1-oxi, 4-metacriloiloxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-1-oxi, 4-acetamino-2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-1-oxi y similares. De ellos, es preferible 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-1-oxi desde el punto de vista de la reactividad y el coste. La cantidad de uso de TEMPO o su derivado es usualmente de 0,0001 a 0,1 moles, preferiblemente de 0,001 a 0,02 moles con respecto a 1 mol del total del compuesto (IV) y el compuesto (IV) desde el punto de vista de los efectos correspondientes a la velocidad de reacción y la cantidad de uso.

Los ejemplos del regulador del pH incluyen hidrogenofosfato de dipotasio, dihidrogenofosfato de monopotasio, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de monoamonio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio y similares. De ellos, el hidrogenofosfato de dipotasio es preferible desde el punto de vista de la reactividad. La cantidad de uso del regulador del pH es usualmente de 0,5 a 10 moles, preferiblemente de 1,5 a 5 moles con respecto a 1 mol del total del compuesto (IV) y el compuesto (IV') desde el punto de vista de los efectos correspondientes a la velocidad de reacción y la cantidad de uso.

Los ejemplos del haluro metálico o el tetraalquilamonio cuaternario halogenado incluyen yoduro de potasio, bromuro de potasio, cloruro de potasio, yoduro de sodio, bromuro de sodio, cloruro de sodio, yoduro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de trimetilbencilamonio y similares. De ellos, el bromuro de potasio y el bromuro de tetrabutilamonio son preferibles desde el punto de vista de la reactividad. La cantidad de uso del haluro metálico o el tetraalquilamonio cuaternario halogenado es usualmente de 0,001 a 0,2 moles, preferiblemente de 0,01 a 0,1 moles con respecto a 1 mol del total del compuesto (IV) y el compuesto (IV) desde el punto de vista de los efectos correspondientes a la velocidad de reacción y la cantidad de uso.

Se pueden utilizar disolventes que no influyan en la reacción. Sus ejemplos preferibles incluyen ésteres disolventes tales como acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato butilo y similares; disolventes cetónicos tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, ciclohexanona y similares; disolventes hidrocarbonados tales como tolueno, xileno y similares; agua; y similares, y el disolvente puede ser una mezcla de dos o más disolventes. De ellos, son más preferibles los disolventes cetónicos, y la metiletilcetona y la metilisobutilcetona son particularmente preferibles.

La cantidad de uso del disolvente es usualmente de 3 a 50 L, preferiblemente de 5 a 30 L con respecto a 1 kg del total del compuesto (IV) y el compuesto (IV') desde el punto de vista de la capacidad de agitación y tiempo de reacción.

5 La temperatura de reacción es usualmente de -30 a 60°C, preferiblemente de -10 a 20°C. El tiempo de reacción es usualmente de 1 a 8 horas dependiendo de la temperatura de reacción, la cantidad de uso del reactivo, y similares.

El aislamiento de un compuesto (VI) se puede llevar a cabo sometiendo una disolución de reacción a posttratamientos de acuerdo con métodos habituales (por ejemplo, neutralización, extracción, lavado con agua, destilación, cristalización y similares). El propio compuesto (VI) resultante está sin purificación alguna, por ejemplo, la propia disolución de extracción o el propio residuo después de la destilación del disolvente se pueden someter también a la etapa subsiguiente, sin embargo, en la presente invención, es preferible llevar a cabo la purificación hasta una pureza de 90% o más, adicionalmente 95% o más, particularmente 97% o más por medio de recristalización. En cuanto al disolvente de recristalización, son preferibles alcoholes disolventes tales como 2propanol, metanol, etanol, alcohol t-amílico y similares; disolventes cetónicos tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y similares, o mezclas disolventes de los mismos. La cantidad del disolvente es de 1 L a 50 L, preferiblemente de 2 L a 30 L, adicionalmente preferiblemente de 3 L a 15 L con respecto a 1 kg del peso del compuesto (VI) bruto antes de la recristalización. La temperatura alcanzable por calor en la recristalización es usualmente de 40°C o mayor y el punto de ebullición a presión normal de cada disolvente o menor, preferiblemente 50°C o más y el punto de ebullición a presión normal de cada disolvente o menor. En este caso, es preferible que el cristal se disuelva completamente de una vez, sin embargo, su disolución completa no se necesita necesariamente. Las sustancias flotantes no disueltas se pueden eliminar por medio de filtración, sin embargo, su eliminación no se necesita necesariamente. En torno a la temperatura alcanzable por calor (de la temperatura alcanzable por calor menos 10°C a la temperatura alcanzable por calor), la temperatura se mantiene preferiblemente hasta cierto punto, y el tiempo de retención es usualmente de 10 minutos a 8 horas, preferiblemente de 30 minutos a 4 horas. Si la temperatura se enfría una vez a temperaturas inferiores en 5°C a 30°C a la temperatura alcanzable por calor para no encontrar depósitos de cristales a esa temperatura, es preferible añadir el compuesto (VI) que tiene una pureza de 98% o en forma de cristal de siembra a una razón de aproximadamente 0,0001% en peso a 1% en peso con respecto al peso del compuesto (VI) bruto antes de la recristalización. Después de eso, la temperatura se baja adicionalmente hasta -30°C a 25°C, preferiblemente hasta -10°C a 15°C, y los cristales resultantes se filtran, de este modo, se puede obtener un compuesto (VI) que tiene una pureza mejorada. El tiempo de refrigeración es usualmente de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 3 horas a 15 horas después de la iniciación de la refrigeración.

Etapa 4

10

15

20

25

30

35

40

45

El compuesto (IV) con alta pureza se puede obtener, por ejemplo, reduciendo un compuesto (VI) en un disolvente.

Los ejemplos del agente reductor incluyen borohidruros tales como borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, borohidruro de tetrabutilamonio, triacetoxiborohidruro de sodio, tri(sec-butil)borohidruro de litio, tri(sec-butil)borohidruro de sodio, (sec-butil)borohidruro de potasio y similares; hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de litio y tri(t-butoxi)aluminio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, diborano, complejo de borano-THF, complejo de borano-sulfuro de dimetilo, triisopropóxido de aluminio y similares. Los borohidruros, particularmente, el borohidruro de sodio es preferible desde el punto de vista de la eficacia económica, la seguridad y similares.

La cantidad de uso del agente reductor es usualmente de 0,25 a 1,5 moles, preferiblemente de 0,25 a 0,5 moles con respecto a 1 mol de un compuesto (VI) desde el punto de vista de los efectos correspondientes a la velocidad de reacción y la cantidad de uso.

Se pueden utilizar disolventes que no influyan en la reacción, y sus ejemplos preferibles incluyen disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol 2-propanol, 1-propanol, 1-butanol, isobutanol, t-butanol y similares; tetrahidrofurano, metil-t-butiléter, agua y similares. El disolvente puede ser una mezcla de dos o más disolventes. La cantidad de uso del disolvente es, usualmente de 1 a 100 L, preferiblemente de 2 a 50 L con respecto a 1 kg de un compuesto (VI) desde el punto de vista de la capacidad de agitación y tiempo de reacción.

La temperatura de reacción es usualmente de -78 a 50°C, preferiblemente de -30 a 30°C. El tiempo de reacción es usualmente 1 a 12 horas dependiendo de la temperatura de reacción, la cantidad de uso del reactivo, y similares.

En la etapa 1, si se utiliza una forma ópticamente activa como la amina secundaria cíclica sustituida opcionalmente, se obtiene una forma ópticamente activa del compuesto (III), y si la forma ópticamente activa del compuesto (III) se utiliza en la etapa subsiguiente, se obtiene finalmente una forma ópticamente activa del compuesto (IV). Si, por ejemplo, se utiliza un compuesto (Va) (preferiblemente, L-prolina) como la amina secundaria cíclica sustituida opcionalmente, se obtiene un compuesto (IIIa), y si el compuesto (IIIa) se utiliza en la etapa subsiguiente, se obtiene finalmente un compuesto (IVa). En general, el compuesto (IIIa) puede contener un enantiómero (compuesto (IIIb)) aunque su pureza óptica es alta (ee de 95% o más, particularmente, ee de 98% o más). En tal caso, la purificación

se puede realizar hasta una pureza óptica de ee de 98% o más, adicionalmente de ee de 99% o más, particularmente de ee de 100%, efectuando la recristalización después de obtener un compuesto (VIa) en la etapa 3.

En la etapa 1, si, por ejemplo, se utiliza un compuesto (preferiblemente, D-prolina) representado por la fórmula (Vb)

$$X^1$$
 X^2
 OH
 OH
 O
 Vb

donde, X^1 y X^2 muestran cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo OR^3 donde R^3 muestra un grupo protector para el grupo hidroxilo

como amina secundaria cíclica sustituida opcionalmente, se obtiene un compuesto (IIIb), y si el compuesto (IIIb) se utiliza en la etapa subsiguiente, se obtiene por último un compuesto (IVb).

El compuesto (I) como sustancia de partida en la presente invención se puede producir por medio de un método conocido. Por ejemplo, como se muestra más abajo, éste se puede producir protegiendo un grupo hidroxilo del 1,4-butanodiol para obtener un compuesto (Ia), a continuación, oxidando éste (por ejemplo, oxidación con una sal de ácido hipohalogenado tal como hipoclorito de sodio o similares (preferiblemente, oxidación TEMPO)).

HO

OH

protección del grupo OH

$$R^{1}O$$

OH

Oxidación

 $R^{1}O$

CHO

(Ia)

donde, R¹ tiene el mismo significado que se ha definido antes.

El compuesto (II) como otra sustancia de partida en la presente invención se puede producir por medio de un método conocido. Por ejemplo, como se muestra más abajo, éste se puede producir protegiendo un grupo hidroxilo de la glicerina para obtener un compuesto (IIa), a continuación, oxidando éste (por ejemplo, oxidación con un peryodato tal como peryodato de sodio o similares).

donde, R² tiene el mismo significado que se ha definido antes.

Alternativamente, el compuesto (II) se puede producir también haciendo reaccionar R^2OH (R^2 tiene el mismo significado que se ha definido antes) con dimetilacetal de cloroacetaldehído con un catalizador alcalino para obtener $R^2OCH_2CH(OMe)_2$ (R^2 tiene el mismo significado que se ha definido antes), a continuación, tratando éste con un ácido.

La presente invención se ilustrará adicionalmente específicamente por medio de ejemplos más abajo. La presente invención no está limitada a ellos en absoluto.

40 La medición por medio de GC (cromatografía de gases) se llevó a cabo en las mismas condiciones.

Condiciones de la GC:

5

10

20

25

35

45

DB - WAX 30 m x 0,53 mm 1 μm, 230°C

Temperatura 100°C (3 min) \rightarrow 5°C/min \rightarrow 220°C (13 min) FID

Ejemplo de Referencia 1 Síntesis de 4-benciloxibutanol

Una mezcla de tolueno (50 ml), 1,4-butanodiol (212 g, 2,35 mol) e hidróxido de sodio (47,7 g) se calentó a 95°C, y se aisló térmicamente a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de eso, se añadió cloruro de bencilo (150 g, 1,185 moles) y la mezcla se aisló térmicamente de 95 a 105°C durante 4 horas, a continuación, se vertió en agua (250 ml). Después de la neutralización con ácido clorhídrico al 35%, la capa orgánica se repartió en líquido y la capa acuosa se extrajo con tolueno (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución salina (100 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se destiló a presión reducida, para obtener el compuesto del título (115 g, rendimiento 53,8 %).

Ejemplo de Referencia 2 Síntesis de 4-benciloxibutilaldehído

10

15

25

30

35

50

55

Se disolvió 4-benciloxibutanol (50 g, 0,277 moles) en acetato de etilo (100 ml), y se añadieron a esto bicarbonato de sodio (7 g) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-1-oxi (0,22 g), y a esta mezcla se le añadió gota a gota una disolución al 13,8% de hipoclorito de sodio (169 ml) a aproximadamente 15°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La capa orgánica se lavó con posterioridad con una disolución al 5% de hipofosfito de sodio (50 ml) bicarbonato de sodio acuoso al 5% (50 ml) y solución salina al 5% (50 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (37,3 g, rendimiento 75,5%).

20 Ejemplo de Referencia 3 Producción de 3-benciloxi-1,2-propanodiol

En una mezcla disolvente de acetona (800 ml) y glicerina (199 g, 2,16 moles) se añadió ácido sulfúrico al 98% (6,9 g) a aproximadamente 25°C, y la mezcla se agitó durante 3 horas. A esta disolución de reacción se le añadió trietilamina (18,0 g), y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. En una disolución preparada suspendiendo hidróxido de sodio (98,5 g) en tolueno (526 ml) se añadió gota a gota el residuo de la concentración anteriormente descrita de 55 a 75°C. En esta disolución de reacción, se añadió gota a gota cloruro de bencilo (229 g, 1,81 moles) de 95 a 105°C, y la mezcla se hizo reaccionar durante 5 horas mientras se separaban mediante destilación los componentes de menores puntos de ebullición. Una vez completada de la reacción, se añadió agua (366 ml), y el líquido se repartió. A la capa de tolueno resultante se le añadieron ácido sulfúrico al 98% (22,9 g) y agua (571 ml), y la mezcla se agitó a aproximadamente 50°C durante 5 horas, a continuación, la capa de tolueno se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron heptano (267 ml), metanol (534 ml) y agua (267 ml), y la mezcla se repartió en líquido. La capa acuosa se repartió en líquido añadiendo adicionalmente heptano (267 ml), y la capa acuosa resultante se concentró a presión reducida para eliminar el metanol. Al líquido concentrado se le añadieron cloruro de sodio (46 g), y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (267 ml). La disolución en acetato de etilo resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (277 g, rendimiento 84%).

Ejemplo de Referencia 4 Producción de 2-benciloxiacetaldehído

En una suspensión de agua (1055 g) y peryodato de sodio (406 g) se añadió gota a gota 3-benciloxi-1,2-propanodiol (366 g, 2,0 moles) de 20 a 25°C a lo largo de un período de 21 horas, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo (495 ml), y la mezcla se filtró y se lavó. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (825 ml), y las capas orgánicas se combinaron, y se lavaron con una disolución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio (363 g). La capa orgánica se trató con ácido fosfórico para regular el pH a alrededor de 7, a continuación, se lavó dos veces con solución salina al 5% (660 g) y se deshidrató sobre sulfato de magnesio anhidro (100 g). El sulfato de magnesio se separó mediante filtración, y se añadió hidroquinona (1,3 g), el disolvente se separó mediante destilación, para obtener el compuesto del título (259 g, rendimiento 85,9%).

Ejemplo de Referencia 5 Producción de (2S, 3R)-4-benciloxi-2-(benciloxietil)-3-hidroxibutilaldehído

En una atmósfera de argón, una disolución de 2-benciloxiacetaldehído (15,0 g, 0,10 moles) en DMF (33 ml) se enfrió a 4°C, y se añadió L-prolina (0,76 g, 6,6 mmoles). Después de eso, se añadió gota a gota una disolución de 4-benciloxibutilaldehído (5,93 g, 0,033 moles) en DMF (33 ml) a lo largo de un período de 22 horas, y la mezcla se agitó sin ninguna modificación durante 24 horas. Una vez completada de la reacción, se realizó la extracción añadiendo solución salina al 5% (300 ml) y acetato de etilo (150 ml), y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con solución salina al 5% (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se filtró, a continuación, la capa orgánica se concentró, para obtener el compuesto del título bruto (22,46 g). El (2S, 3R)-4-benciloxi-2-(benciloxietil)-3-hidroxibutilaldehído resultante se utilizó sin purificación alguna en la reacción subsiguiente.

60 Una parte (30 mg) del residuo concentrado se purificó por medio de cromatografía instantánea, para obtener el compuesto del título bruto (5 mg).

RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 9,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,36-7,28 (10H, m), 4,53 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,12-4,09 (1H, m), 3,57-3,49 (4H, m), 3,03 (1H, d, J = 5,4 Hz), 2,68-2,63 (1H, m), 2,14-2,05 (1H, m), 1,92-1,84 (1H, m)

Ejemplo 1 Producción de (3R, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol

5

15

20

40

45

60

65

El (2S, 3R)-4-benciloxi-2-(benciloxietil)-3-hidroxibutilaldehído bruto (22,43 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 se disolvió en THF (100 ml). A esto se le añadieron paladio sobre carbono al 10% (producto húmedo al 50% 10 g) y una resina de intercambio iónico ácida fuerte (4 g, nombre comercial: Amberlyst 15E, producto seco), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 22 horas a una presión de hidrógeno de 1 atm. Después de eso, el paladio sobre carbono y la resina de intercambio iónico ácida se filtraron, y el disolvente se separó mediante destilación para obtener el compuesto del título bruto (9,71 g) en forma de un líquido de color pardo.

El contenido de este producto bruto se midió mediante GC (método de la curva de calibración absoluta), para encontrar un rendimiento de 53% de la mezcla diastereomérica completa (rendimiento con respecto a 4-benciloxibutilaldehído). La razón diastereomérica ((forma 3R, 3aS, 6aR)/forma ((3S, 3aS, 6aR)) fue 4/1.

Adicionalmente, este líquido bruto (4,63 g) se purificó por medio de cromatografía de gel de sílice (disolvente de desarrollo; heptano : acetato de etilo = 1 : 3) para obtener el compuesto del título (0,67 g) en forma de un líquido transparente incoloro. El contenido se midió mediante GC (método de la curva de calibración absoluta) para encontrar un rendimiento de 29% (rendimiento con respecto a 4-benciloxibutilaldehído).

El compuesto del título resultante se benzoiló y la pureza óptica se midió mediante HPLC, para encontrar que el (3R, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol se obtuvo con un ee de 99% (condiciones de análisis de HPLC; columna: CHIRALCEL AD 4,6 × 250 mm, fase móvil: A hexano, B 2-propanol, A/B = 90/10, velocidad de flujo: 0,6 ml/min, detector: UV 254 nm).

Ejemplo de Referencia 6 Producción de (2S, 3R)-4-benciloxi-2-(benciloxietil)-3-hidroxibutilaldehído

En una atmósfera de argón, se añadió una disolución de 2-benciloxiacetaldehído (120,1 g, 0,80 moles) en DMF (264 ml) se enfrió a 4°C. y L-prolina (9,20 g, 80 mmoles). Después de eso, una disolución de 4-benciloxibutilaldehído (71,3 g, 0, 40 moles) en DMF (128 ml) se añadió gota a gota a lo largo de un período de 22 horas, y la mezcla se agitó sin ninguna modificación durante 31 horas. Una vez completada de la reacción, extracción se realizó añadiendo solución salina al 5% (300 ml) y metil-t-butiléter (300 ml), y la capa acuosa se extrajo con metil-t-butiléter (300 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución salina al 5% (200 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (10 g). El sulfato de sodio se filtró, a continuación, la capa orgánica se concentró, para obtener el compuesto del título bruto (193,2 g). El (2S, 3R)-4-benciloxi-2-(benciloxietil)-3-hidroxibutilaldehído resultante se utilizó sin purificación alguna en la reacción subsiguiente.

35 Ejemplo 2 Producción de (3R, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro [2,3-b]furan-3-ol

El (2S, 3R)-4-benciloxi-2-(benciloxietil)-3-hidroxibutilaldehído bruto (193,2 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 se disolvió en etanol (300 ml). A esto se le añadió paladio sobre carbono al 10% (producto húmedo al 50% 8 g) y ácido clorhídrico acuoso al 5% (30 ml), y la mezcla se hizo reaccionar a una presión de hidrógeno de 5 atm de 22 a 33°C durante 19 horas. Una vez completada de la reacción, el paladio sobre carbono se filtró, y se añadió carbonato de potasio (7,0 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de eso, a un aceite obtenido separando mediante destilación el disolvente se le añadió etanol (200 ml) y sulfato de sodio anhidro y la mezcla se agitó, a continuación, se filtró. El producto filtrado se concentró para obtener el compuesto del título bruto en forma de líquido de color pardo (98,3 g).

El contenido de este producto bruto se midió mediante GC (método del patrón interno), para encontrar un rendimiento de 53% de la mezcla diastereomérica completa (rendimiento con respecto al 4-benciloxibutilaldehído). La razón diastereomérica ((forma 3R, 3aS, 6aR))/forma ((3S, 3aS, 6aR)) fue de 3,8/1.

Adicionalmente, este producto bruto se purificó mediante destilación a presión reducida (presión reducida 0,26 kPa, temperatura del baño 140°C, temperatura de destilación 95 a 105°C), para obtener 44,2 g del compuesto del título oleoso de color naranja (la medición del contenido por medio de GC (método del patrón interno) fue de 53,4% de la mezcla diastereomérica completa, rendimiento con respecto a 4-benciloxibutilaldehído; 45,3%)

Una parte de esto se aisló por medio de cromatografía instantánea, y se benzoiló por medio de un método corriente y la pureza óptica se midió mediante HPLC, para encontrar que el (3R, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol se obtuvo con un ee de 98,8%, y el (3S, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol se obtuvo con un ee de 95,7% (condiciones de análisis de HPLC; columna: CHIRALCEL AD 4,6 x 250 mm, fase móvil: A hexano, B 2-propanol, A/B = 90/10, velocidad de flujo: 0,6 ml/min, detector: UV 254 nm).

Ejemplo de Referencia 7 Producción de (2S, 3R)-4-benciloxi-2-(benciloxietil)-3-hidroxibutilaldehído

En una atmósfera de argón, una disolución de 2-benciloxiacetaldehído (108,1 g, 0,72 moles) en DMF (267 ml) se enfrió a 4°C, y se añadió L-prolina (9,30 g, 80 mmoles). Después de eso, se añadió gota a gota una disolución de 4-benciloxibutilaldehído (71,3 g, 0,40 moles) en DMF (133 ml) a lo largo de un período de 6 horas, y la mezcla se agitó

sin ninguna modificación durante 34 horas. Una vez completada de la reacción, se realizó la extracción añadiendo solución salina al 5% (225 ml) y metil-t-butiléter (200 ml), y la capa acuosa se extrajo dos veces con metil-t-butiléter (200 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con solución salina al 5% (200 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (10 g). El sulfato de sodio se filtró, a continuación, la capa orgánica se concentró, para obtener el compuesto del título bruto (193,1 g). El (2S, 3R)-4-benciloxi-2-(benciloxietil)-3-hidroxibutilaldehído resultante se utilizó sin purificación alguna en la reacción subsiguiente.

Ejemplo 3 Producción de (3R, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro [2,3-b]furan-3-ol

5

35

55

El (2S, 3R)-4-benciloxi-2-(benciloxietil)-3-hidroxibutilaldehído bruto (6 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 se disolvió en metanol (20 ml). A esto se le añadió paladio sobre carbono al 10% (producto húmedo al 50% 2,5 g) y ácido metanosulfónico (0,27 g), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 24 horas a una presión de hidrógeno de 5 atm. Una vez completada de la reacción, el paladio sobre carbono se filtró, y el disolvente se separó mediante destilación, a continuación, se añadieron hidrogenocarbonato de sodio (0,35 g) y metanol (5 ml) y la mezcla se agitó. Después de eso, la mezcla se filtró y el disolvente se separó mediante destilación, y al aceite resultante se le añadió acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se filtró de nuevo, y se concentró para obtener el compuesto del título bruto en forma de un líquido amarillo (2,64 g).

El contenido de este producto bruto se midió mediante GC (método del patrón interno), para encontrar un rendimiento de 55% de la mezcla diastereomérica completa (rendimiento con respecto a 4-benciloxibutilaldehído). La razón diastereomérica ((forma 3R, 3aS, 6aR)/forma ((3S, 3aS, 6aR)) fue de 3/1.

Ejemplo 4 Producción de (3R, 3aS. 6aR)-hexahidrofuro [2,3-b]furan-3-ol

El (2S, 3R)-4-benciloxi-2-(benciloxietil)-3-hidroxibutilaldehído bruto (6 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 se disolvió en metanol (20 ml). A esto se le añadió paladio sobre carbono al 10% (producto húmedo al 50% 2,5 g) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,53 g), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 24 horas a una presión de hidrógeno de 5 atm. Una vez completada de la reacción, el paladio sobre carbono se filtró, y el disolvente se separó mediante destilación, a continuación, se añadieron hidrogenocarbonato de sodio (0,35 g) y acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se filtró de nuevo, y se concentró para obtener el compuesto del título bruto en forma de un líquido de color pardo (3,46 g).

El contenido de este producto bruto se midió mediante GC (método del patrón interno), para encontrar un rendimiento de 55% de la mezcla diastereomérica completa (rendimiento con respecto a 4-benciloxibutilaldehído). La razón diastereomérica ((forma 3R, 3aS, 6aR))/forma ((3S, 3aS, 6aR)) fue 3/1.

Ejemplo de Referencia 8 Producción de (3R, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol de alta pureza

La mezcla (18,9 g) que contenía (3R, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol (7,93 g, 60,9 mmoles), (3S, 3aS, 40 6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol (2,07 g, 15,9 mmoles), (3S, 3aR, 6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol (0,05 g, 0,4 mmoles) y (3R, 3aR, 6aS)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol (0,05 g, 0,4 mmoles) obtenido en el Ejemplo 2 se disolvió en acetato de etilo (112 ml), y se añadieron hidrogenofosfato de dipotasio (27,1 g, 155,3 mmoles), bromuro de potasio (0,5 g, 3,9 mmoles) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-1-oxi (61 mg, 0,4 mmoles), y la mezcla se enfrió a 0°C. En esto se le añadió gota a gota una disolución acuosa de hipoclorito de sodio (123,9 g, concentración de cloro eficaz 14%, 0,23 moles) a 15°C o menos, y una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 1 hora. 45 Una vez completada de la reacción, se añadió 2-propanol (10 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se repartió en líquido. Adicionalmente, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (1,0 g) añadido. El sulfato de sodio se filtró, a continuación, el disolvente se separó mediante destilación, y se añadió 2-propanol (30 ml) al residuo concentrado y se realizó la recristalización, para obtener cristales de color blanco-pardo pálido (3aR, 6aR)-tetrahidrofuro[2,3-b]furan-3 (2H)-ona 50 (7,4 g, pureza 98%, rendimiento 73%). En esta fase, el exceso enantiomérico fue un ee de 100%.

La (3aR, 6aR)-tetrahidrofuro[2,3-b]furan-3 (2H)-ona (5,0 g, pureza 98%, 38,3 mmoles) se suspendió en etanol (15 ml) y la suspensión se enfrió a -15°C, y se añadió en porciones borohidruro de sodio (0,43 g, 11,5 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Una vez completada de la reacción, la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico al 35% (1,2 g, 11,5 mmoles), y el disolvente se separó mediante destilación. Al residuo concentrado se le añadió acetato de etilo (15 ml) y la mezcla se concentró de nuevo, y el residuo concentrado se disolvió en acetato de etilo (15 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (1,0 g) añadido, a continuación, se filtró y se concentró.

Al residuo concentrado resultante se le añadió metanol (20 ml), a continuación, la mezcla se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de incoloro a color amarillo pálido (4,81 g, rendimiento 96,6%, razón (3R, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol/(3S, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol = 98,2/1,8).

Ejemplo de Referencia 9 Producción de (3R, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro[2,3,b]furan-3-ol de alta pureza

Una mezcla (287 g, contenido 69,7%, 1,54 moles) que contenía (3R, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro[2,3,b]furan-3-ol, (3S, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro[2,3,b]furan-3-ol, (3S, 3aR, 6aS)-hexahidrofuro[2,3,b]furan-3-ol y (3R, 3aR, 6aS)hexahidrofuro[2,3,b]furan-3-ol obtenido mediante el mismo método que en el Ejemplo 2 se disolvió en metil etil cetona (2000 ml), y a esto se le añadió una disolución preparada disolviendo hidrogenofosfato de dipotasio (937 g, 5,38 mmoles) en agua (600 ml). A esto se le añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-1-oxi (1,2 g, 7,7 mmoles), y la mezcla se enfrió a aproximadamente 0°C. Se añadió gota a gota una disolución acuosa de hipoclorito de sodio (1490 g, concentración de cloro efectiva 13,5%, 2,83 moles) a 15°C o menos, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Una vez completada de la reacción, se añadió una disolución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio (220 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se neutralizó con ácido fosfórico al 85%, y se repartió en líquido. Adicionalmente, la capa acuosa se extrajo dos veces con metil etil cetona (1000 ml) y las capas orgánicas se combinaron. A la capa orgánica se le añadió 1,0 g de hidroquinona, y 3000 ml del disolvente se separaron mediante destilación. Al residuo concentrado se le añadieron sulfato de magnesio anhidro (30 g), bicarbonato de sodio (20 g) y carbón activado (10 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El sulfato de magnesio, el bicarbonato de sodio y el carbón activado se filtraron, a continuación, se añadió 2-propanol (3000 ml), y el disolvente (3300 ml) se separó mediante destilación, a continuación, se llevó a cabo la recristalización para obtener cristales de color blanco (3aR, 6aR)-tetrahidrofuro[2,3b]furan-3 (2H)-ona (156,5 g, pureza 99,5%, rendimiento 79,1%). En esta fase, el exceso enantiomérico fue un ee de 100%.

20

5

10

15

En una mezcla disolvente de metanol (25 ml) y 2-propanol (25 ml) se suspendió (3aR, 6aR)-tetrahidrofuro[2,3-b]furan-3 (2H)-ona (10 g, 78,1 mmoles), y se añadió en porciones borohidruro de sodio (0,89 g, 23,4 mmoles) a esto a 0°C y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Una vez completada de la reacción, se añadieron metanol (15 ml) y cloruro de amonio (1,17 g, 21,9 mmoles) y la mezcla se agitó, a continuación, el disolvente se separó mediante destilación. Al residuo concentrado se le añadió 2-propanol (40 ml) y la mezcla se concentró de nuevo, y se añadió 2-propanol (40 ml) a esto para causar la disolución. La materia insoluble se filtró, a continuación, se realizó la concentración para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (9,87 g, rendimiento 97,2%, razón (3R, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro[2,3,b]furan-3-ol/(3S, 3aS, 6aR)-hexahidrofuro[2,3,b]furan-3-ol/(3S

30

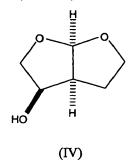
35

25

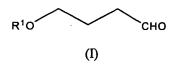
De acuerdo con la presente invención, se puede producir un compuesto (IV) eficazmente y con bajo coste a escala industrial sin utilizar un reactivo que manifieste fuerte oxidación y toxicidad con ozono. Se utiliza una forma ópticamente activa como amina secundaria cíclica sustituida opcionalmente, se puede producir una forma ópticamente activa (por ejemplo, el compuesto (IVa)) de un compuesto (IV) sin utilizar medios tales como resolución óptica y similares. Adicionalmente, el compuesto (IV) resultante (forma anti) una vez oxidado, puede ser reducido a continuación para convertir un compuesto (IV') (forma syn) contenido en forma de impureza en un compuesto (IV), de este modo, el compuesto (IV') se puede utilizar eficazmente, y se puede producir un compuesto (IV) de alta pureza eficazmente y fácilmente sin necesitar purificación en columna.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula (TV)

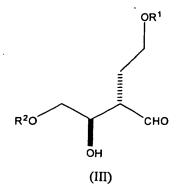


5 que comprende una etapa en la que se hace reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I)



donde R¹ muestra un grupo protector para el grupo hidroxi, con un compuesto representado por la fórmula (II)

donde R² muestra un grupo protector para el grupo hidroxilo, en presencia de una amina secundaria cíclica sustituida opcionalmente para obtener un compuesto representado por la fórmula (III)



Υ

10

15

- una etapa de eliminación sucesiva o simultánea de R¹ y R² del compuesto representado por la fórmula (III), y a continuación ciclación del compuesto del que se han eliminado R¹ y R² para obtener el compuesto representado por la fórmula (IV).
 - 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde la amina secundaria cíclica sustituida opcionalmente es un compuesto representado por la fórmula (V)

donde X¹ y X² muestran cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo u OR³,

donde R³ muestra un grupo protector para el grupo hidroxilo.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde la amina secundaria cíclica sustituida opcionalmente es un compuesto representado por la fórmula (Va)

(V)

(Va)

donde X¹ y X² muestran cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo u OR³,

donde R³ muestra un grupo protector para el grupo hidroxilo,

el compuesto representado por la fórmula (III) es un compuesto representado por la fórmula (IIIa)

15 y

5

10

el compuesto representado por la fórmula (IV) es un compuesto representado por la fórmula (IVa).

(TVa)