

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 313**

51 Int. Cl.:
C07D 319/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06010837 .0**
96 Fecha de presentación: **12.07.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1700854**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.09.2006**

54 Título: **Intermedios para la preparación de derivados de ácido 2-(6-sustituido-1,3-dioxan-4-il)acético**

30 Prioridad:
19.07.2000 NL 1015744

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.09.2012

73 Titular/es:
AstraZeneca UK Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD, GB

72 Inventor/es:
Kooistra, Jacob Hermanus Mattheus Hero;
Zeegers, Hubertus Josephus Marie;
Mink, Daniel y
Mulders, Joannes Maria Cornelis Antonius

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

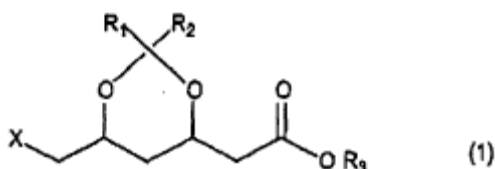
ES 2 387 313 T3

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).

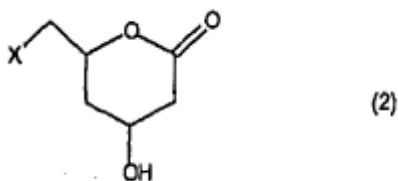
DESCRIPCIÓN

Intermedios para la preparación de derivados de ácido 2-(6-sustituido-1,3-dioxan-4-il)acético

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

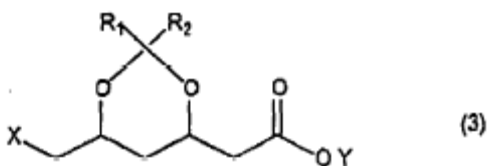


- 10 en la que X representa un grupo saliente, y R₁, R₂ y R₃ representan, cada uno independientemente, un grupo alquilo con 1-3 átomos de carbono, partiendo de un compuesto de fórmula 2



- 15 en la que X es como se define anteriormente, haciéndose uso de un agente de acetalización adecuado, en presencia de un catalizador ácido.

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



20

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

- 25 Sorprendentemente, se ha encontrado que el derivado de ácido 2-(6-sustituido-1,3-dioxan-4-il)acético se puede obtener selectivamente y con un gran rendimiento a partir del compuesto correspondiente de fórmula (2), siendo posible preparar esos productos, que son relativamente poco estables, en condiciones suaves. Esto es lo más interesante, puesto que proporciona una ruta simple vía la sal correspondiente, el éster t-butílico correspondiente, y el compuesto 2-hidroximetil-sustituido como intermedios en la preparación de inhibidores de HMG-CoA reductasa. Opcionalmente, la conversión transcurre (dependiendo de las condiciones de reacción escogidas) vía una sal o éster intermedio,
- 30 abriéndose el anillo en el compuesto según la fórmula (2).

Una ventaja añadida del procedimiento descrito en la presente es que se encuentra que tanto los compuestos de partida de fórmula (2) como los productos de fórmula (3) son compuestos cristalinos. Esto es ventajoso para obtener productos con una pureza elevada (química y estereoquímicamente). Esto es importante, en particular a la vista de la aplicación farmacéutica pretendida. Para la aplicación pretendida en particular, es importante el derivado del ácido (4R,6S)-2-(6-

5 sustituido-1,3-dioxan-4-il)acético. Se puede preparar a partir de la 6-sustituido-2,4,6-tridesoxi-D-eritrohexosa correspondiente. Por lo tanto, la invención se refiere a los compuestos de partida de fórmula 1, en particular cuando X = Cl, y a partículas de estos compuestos. En particular, más del 90% en peso de las partículas tiene un cociente de longitud/diámetro comprendido entre 1:1.5 y 1:6, preferentemente entre 1:2 y 1:4.4, y una longitud de las partículas comprendida entre 0.05 y 2 mm, en particular entre 0.1 y 1 mm. La invención también se refiere a estas partículas. El compuesto de fórmula II da partículas cristalinas claras, con un punto de fusión abrupto de 73-74°C. Los productos de fórmula 3, derivados del derivado del ácido (4R,6S)-2-(6-sustituido-1,3-dioxan-4-il)acético de fórmula 1, se pueden preparar con un exceso enantiomérico (e.e.) de más del 95%, en particular más del 99,5%, y con un exceso diastereomérico (d.e.) de más del 90%, en particular más del 99,5%.

10 Los ejemplos de grupos salientes adecuados X que se pueden aplicar en el procedimiento descrito en la presente son halógenos, en particular Cl, Br o I; grupos tosilato; grupos mesilato; grupos aciloxi, en particular grupos acetoxi y benzoiloxi; un grupo ariloxi, en particular un grupo benciloxi, o un grupo bencenosulfonilo sustituido con nitro. Por razones prácticas, se escoge preferiblemente Cl como grupo saliente.

15 Los grupos R₁, R₂ y R₃ representan, cada uno separadamente, un grupo alquilo con 1-3 átomos de carbono, preferiblemente metilo o etilo. En la práctica, lo más preferido es R₁ = R₂ = R₃ = metilo.

20 Los ejemplos de agentes de acetalización adecuados, que se pueden aplicar en el procedimiento descrito en la presente, son compuestos de dialcoxipropano, teniendo cada uno de los grupos alcoxi preferiblemente 1-3 átomos de carbono, por ejemplo 2,2-dimetoxipropano o 2,2-dietoxipropano; alcóxipropeno, teniendo el grupo alcoxi preferiblemente 1-3 átomos de carbono, por ejemplo 2-metoxipropeno o 2-etoxipropeno. El más preferido es 2,2-dimetoxipropano. Éste se puede formar opcionalmente in situ a partir de acetona y metanol, eliminándose preferiblemente el agua.

25 Como catalizador ácido, se puede hacer uso de los catalizadores ácidos conocidos para reacciones de acetalización, preferiblemente ácidos fuertes no nucleófilos, por ejemplo ácidos sulfónicos, en particular ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido canfosulfónico; ácidos inorgánicos con un anión no nucleófilo, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido fosfórico; intercambiadores iónicos ácidos, por ejemplo DOWEX, o ácidos sólidos, por ejemplo los denominados heteropolíácidos.

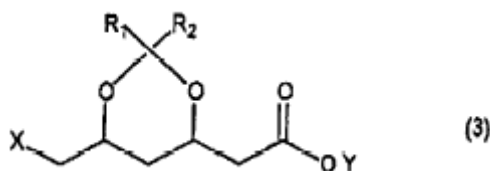
La acetalización se puede llevar a cabo sin usar un disolvente separado; si se desea, la reacción también se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico. Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados son cetonas, en particular acetona, hidrocarburos, en particular hidrocarburos aromáticos, por ejemplo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

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

La relación molar de agente de acetalización a compuesto de partida de fórmula (2) se encuentra preferiblemente entre 1:1 y 20:1, en particular entre 3:1 y 5:1. Usando un disolvente orgánico, la relación molar está en particular entre 1:1 y 2:1.

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

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



40

en la que Y representa un metal alcalino, un metal alcalino-térreo, o un grupo amonio sustituido o no sustituido, preferiblemente Na, Ca o un compuesto de tetraalquilamonio. Opcionalmente, la hidrólisis es seguida de la conversión al ácido acético según la fórmula 3, con Y = H.

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

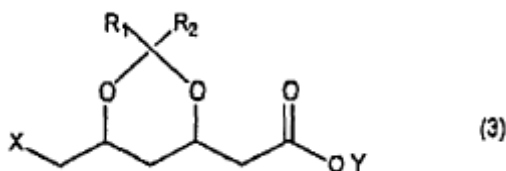
La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura entre -20°C y 60°C, en particular entre 0°C y 30°C.

50 La hidrólisis se puede llevar a cabo, por ejemplo, en agua, en un disolvente orgánico, por ejemplo en alcohol, en particular metanol o etanol, en un hidrocarburo aromático, por ejemplo tolueno, o una cetona, en particular acetona o

metilisobutilcetona (MIBK), o en una mezcla de un disolvente orgánico y agua, opcionalmente catalizada mediante un catalizador de transferencia de fase (PTC) o adición de un codisolvente.

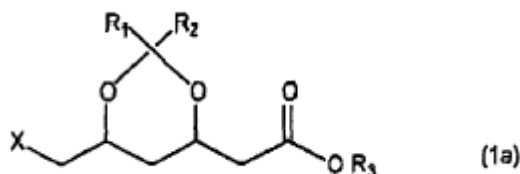
La hidrólisis también se puede llevar a cabo enzimáticamente, hidrolizándose selectivamente de forma opcional el diastereómero deseado.

- 5 Los ejemplos de enzimas que se pueden usar adecuadamente en el procedimiento descrito en la presente son enzimas con actividad de lipasa o esterasa, por ejemplo enzimas de *Pseudomonas*, en particular *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas fragi*; *Burkholderia*, por ejemplo *Burkholderia cepacia*; *Chromobacterium*, en particular *Chromobacterium viscosum*; *Bacillus*, en particular *Bacillus thermocatenulatus*, *Bacillus licheniformis*; *Alcaligenes*, en particular *Alcaligenes faecalis*; *Aspergillus*, en particular *Aspergillus niger*, *Candida*, en particular *Candida antarctica*, *Candida rugosa*, *Candida lipolytica*, *Candida cylindracea*; *Geotrichum*, en particular *Geotrichum candidum*; *Humicola*, en particular *Humicola lanuginosa*; *Penicillium*, en particular *Penicillium cyclopium*, *Penicillium roquefortii*, *Penicillium camembertii*; *Rhizomucor*, en particular *Rhizomucor javanicus*, *Rhizomucor miehei*, *Mucor*, en particular *Mucor javanicus*; *Rhizopus*, en particular *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus arhizus*, *Rhizopus delemar*, *Rhizopus niveus*, *Rhizopus japonicus*, *Rhizopus javanicus*; lipasa de páncreas porcino, lipasa de germen de trigo, lipasa de páncreas bovino, esterasa de hígado de cerdo.
- 10 Preferiblemente, se hace uso de una enzima de *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas sp.*, *Burkholderia cepacia*, *porcine pancreas*, *Rhizomucor miehei*, *Humicola lanuginosa*, *Candida rugosa* o *Candida antarctica* o *subtilisin*. Si se usa una enzima enantioselectiva, incluso se realiza un enriquecimiento adicional del enantiómero durante la hidrólisis. Tales enzimas se pueden obtener usando tecnologías habitualmente conocidas. Muchas enzimas se producen a escala técnica, y están comercialmente disponibles.
- 20 Las sales (ácidos) obtenidas son nuevas. Por lo tanto, la invención también se refiere a estos productos de fórmula 3



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

La sal resultante de fórmula 3 se puede convertir subsiguientemente en el éster t-butílico correspondiente (fórmula 1a con $R_3 = t$ -butilo), de una forma conocida per se.



30

El compuesto de fórmula (3) se puede esterificar, por ejemplo, para formar el éster terc-butílico correspondiente usando los siguientes métodos, que en general se describen en la bibliografía:

- 35 haciendo reaccionar isobuteno con un ácido fuerte, por ejemplo ácido paratoluenosulfónico (pTS), ácido sulfúrico o un intercambiador iónico fuertemente ácido (documento US-A-3325466);
mediante la reacción vía el cloruro de ácido y t-butanol, bajo la influencia de una base, por ejemplo trietilamina (Et_3N), dimetilaminopiridina (DMAP). El cloruro de ácido se puede preparar con la ayuda de, por ejemplo, $SOCl_2$, $POCl_3$, $(COCl)_2$, y se puede catalizar, por ejemplo, mediante dimetilformamida (DMF) (J. Org. Chem. **35**, 2429 (1970));
- 40 mediante la reacción vía el cloruro de ácido con t-butanolato de Li (Org. Synth. **51**, 96 (1971));
transesterificando con acetato de t-butilo bajo la influencia de un ácido fuerte (Z. Chem., **12**(7), 264 (1972));
haciendo reaccionar la sal con bromuro de t-butilo, preferiblemente en DMF, dimetilacetamida (DMAA), 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), y usando un catalizador de transferencia de fase (PTC) (Tetr. Let. **34** (46) 7409 (1993));
haciendo reaccionar el ácido con t-butanol, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y DMAP (Synth. Comm. **9**, 542 (1979));
- 45 haciendo reaccionar el ácido con tricloroacetamido de t-butilo (Tetr. Let. **39**, 1557 (1998));

- haciendo reaccionar la sal con carboxildiimidazol (CDI) y t-butanol;
 haciendo reaccionar el ácido con cloruro de pivaloilo y t-butanol bajo la influencia de DMAP o N-metilmorfolina (NMM) (Bull. Chem. Soc. Japan 52 (7) 1989 (1979));
 haciendo reaccionar la sal con dicarbonato de di-terc-butilo, DMAP y t-butanol (Synthesis 1063 (1994));
 5 haciendo reaccionar el ácido con cloruro cianúrico y piridina o trietilamina (Org. Process R&D 3, 172, (1999); Heterocycles 31, 11, 2055 (1990)).

10 El éster t-butílico resultante del ácido 2-(6-sustituido-1,3-dioxan-4-il)acético se puede convertir subsiguientemente en el ácido 2-(6-hidroxi-1,3-dioxan-4-il)acético, por ejemplo como se describe en el documento US-A-5594153 o en el documento EP-A-1024139, en presencia de un halogenuro de tetraalquilamonio y/o un ácido carboxílico en la sal, vía la conversión en un compuesto de fórmula 1a con $R_3 = t\text{-butilo}$ y X = un aciloxi, por ejemplo un grupo acetoxi. El grupo aciloxi se puede convertir subsiguientemente vía solvolisis, de una manera conocida generalmente de otro modo, en un grupo hidroxilo. La solvolisis se puede realizar usando una base (Na_2CO_3 , K_2CO_3 , o metanolato de sodio en metanol), opcionalmente mediante destilación simultánea del acetato de metilo formado.

15 El éster t-butílico del ácido 2-(6-hidroxi-1,3-dioxan-4-il)acético es un producto intermedio deseable en la preparación de diversas estatinas, por ejemplo ZD-4522, como se describe en Drugs of the future, (1999), 24(5), 511-513 por M. Watanabe et al., Bioorg. & Med. Chem. (1997), 5(2), 437-444. Por lo tanto, la invención proporciona productos intermedios novedosos que se pueden utilizar para producir los productos finales, en particular estatinas.

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

La invención se elucidará con referencia a los siguientes ejemplos, sin embargo sin estar restringida por estos.

Ejemplos

25 Ejemplo I

Preparación de (4R,6S)-4-hidroxi-6-clorometil-tetrahidropiran-2-ona

(Compuesto II; cubierto por la fórmula 2)

30 Se añadieron 2,1 ml de bromo a temperatura ambiente en 45 minutos a una mezcla de 6,7 g (40 mmoles) de 6-cloro-2,4,6-tridesoxi-D-eritrohexosa (compuesto I; preparado según el método descrito en el documento WO-A-96/31615) y 6,7 g de bicarbonato sódico en 40 ml de cloruro de metileno y 10 ml de agua. Se desprendió CO_2 gaseoso, mientras que el pH permaneció a 5. Después de agitar durante una hora, según la cromatografía de gas-líquido (GLC), el material de
 35 partida se había convertido completamente. El exceso de bromo se neutralizó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sólido. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo 2 veces con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y se filtraron. Después de la evaporación giratoria, se obtuvieron 5,5 g de un aceite amarillo (rendimiento del 82% del compuesto de fórmula (2) con X = Cl con relación al compuesto I).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3):

δ 1,8-2,1 (m, 2H); 2,6-2,7 (m, 2H); 3,5-3,8 (m, 2H (CH_2Cl)); 4,4 (m, 1H); 4,9 (m, 1H).

40

Ejemplo II

Preparación de (4R,6S)-4-hidroxi-6-clorometil-tetrahidropiran-2-ona

(Compuesto II; cubierto por la fórmula 2)

45

A una disolución de 75 g (450 mmoles) de compuesto I, en 390 ml de agua, se añadieron 114 g (715 mmoles) de bromo a 15-25°C en 3 horas. El pH de la mezcla de reacción se mantuvo a 5-6 vía la adición simultánea de carbonato de sodio (cantidad total 88 g). El exceso de bromo se neutralizó con bisulfito sódico. El producto se extrajo de la fase acuosa con acetato de etilo (extracción contracorriente).

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

Ejemplo IIIPreparación del éster metílico del ácido (4R-cis)-6-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il-acético (compuesto III)

- 5 Se añadieron 5,5 g del compuesto II, según se obtiene en el ejemplo I, a 20 ml de dimetoxipropano comercial y 100 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado, a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente, el análisis de GLC mostró que había tenido lugar la conversión total, y que se había formado una disolución clara. Después de la adición de 500 mg de NaHCO₃, tuvo lugar una agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la filtración y la evaporación giratoria, se obtuvieron 7,1 g del compuesto III como un aceite amarillo pálido (91% con relación al compuesto II).
- 10 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃):
 δ 1,25 (dt, 1H); 1,40 (s, 3H); 1,47 (s, 3H);
 1,79 (dt, 1H); 2,42 (dd, 1H); 2,58 (dd, 1H);
 3,40 (dd, 1H); 3,52 (dd, 1H); 3,70 (s, 3H);
 15 4,1 (m, 1H); 4,35 (m, 1H).

Ejemplo IVPreparación de éster metílico del ácido (4R-cis)-6-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il-acético (compuesto III)

- 20 A una disolución de 49,2 g (300 mmoles) de compuesto II, en 100 ml de tolueno, se añadieron 47 g (450 mmoles) de dimetoxipropano y 850 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidratado (4,5 mmoles).
- Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente, el análisis de GLC mostró la conversión completa del compuesto II.
- 25 La fase toluénica se lavó con 50 ml de una disolución de NaOH 0,2 N en agua. Después de la evaporación, se obtuvieron 67 g del compuesto III como un aceite amarillo pálido (94% con relación al compuesto II).

Ejemplo VSal sódica del ácido (4R-cis)-(6-clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il-acético (compuesto IV)

- Se añadieron 55 g (233 mmoles) de compuesto III a 200 ml de agua. A temperatura ambiente, se añadieron gota a gota 20 g de una disolución de NaOH al 50% en agua en 2 horas a pH = 12. La hidrólisis se monitorizó usando GLC. Después de los 20 g, el pH permaneció constante. Se usó ácido clorhídrico concentrado para reducir el pH hasta 10. La fase acuosa se lavó con 100 ml de acetato de etilo, y se evaporó usando un evaporador giratorio. El aceite formado se secó mediante extracción con etanol absoluto y tolueno. El sólido se agitó en 200 ml de acetona, se filtró y se lavó con acetona fría. Rendimiento después del secado a vacío: 45,6 g = 80% de sal de Na con relación al compuesto III.
- 35 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃/CD₃OD):
 δ 1,21 (dt, 1H); 1,36 (s, 3H); 1,49 (s, 3H);
 1,79 (dt, 1H); 2,25 (dd, 1H); 2,45 (dd, 1H);
 40 3,46 (m, 2H); 4,11 (m, 1 H); 4,36 (m, 1 H).

Ejemplo VISal sódica del ácido (4R-cis)-(6-clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il-acético (compuesto IV)

- 45 Se preparó, como se describe en el ejemplo IV, una disolución del compuesto III en tolueno, partiendo de 49,2 g de compuesto I.
- Se añadieron 5 g de metanol y 25 ml de agua. A temperatura ambiente, se añadieron gota a gota, en una hora, 25 g de una disolución al 50% de NaOH en agua.
- 50 Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, el análisis de GLC indicó la hidrólisis completa.

El exceso de base se neutralizó hasta pH 8,5-9,5 con disolución de HCl al 33% en agua. La fase acuosa se separó y se secó vía destilación azeotrópica, usando 470 ml de tolueno, dando 65 g de compuesto IV como una suspensión al 16% p/p en tolueno con KF < 0,1%.

La suspensión se puede usar para la síntesis del compuesto V.

5

Ejemplo VII

Éster t-butilico del ácido (4R-cis)-(6-clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il-acético (Compuesto V)

10 Se añadieron 45,5 g de sal sódica de IV (186 mmoles) a una disolución de 159 g de dicarbonato de di-terc-butilo, en 1400 ml de terc-butanol seco. Después de la adición de 6,8 g de dimetilaminopiridina, tuvo lugar una agitación durante 16 horas a 40°C. La mezcla de reacción se vertió en 1500 ml de acetato de etilo y 1000 ml de cloruro de amonio saturado. La fase acuosa se volvió a extraer con 1500 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 600 ml de disolución de NaCl saturada. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y después se

15 evaporó a vacío, dando 51,9 g de un aceite amarillo (100% con relación al compuesto IV).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃):

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

20

Ejemplo VIII

Éster t-butilico del ácido (4R-cis)-6-[(acetoxi)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il-acético (compuesto VI)

25 Partiendo de 33 g de compuesto V, obtenido según el ejemplo VII, en 16 horas, se obtuvieron 29 g de compuesto VI a 100°C según el documento US-A-5457227 (usando 40 g de acetato de tetra-n-butilamonio y en 200 ml de DMF), como un sólido, después de la cristalización en 75 ml de heptano.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃):

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

Ejemplo IX

35

Éster t-butilico del ácido (4R-cis)-6-[hidroximetil]-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il-acético (compuesto VII)

Partiendo de 29 g de compuesto VI según el ejemplo V, se obtuvieron 25,0 g de compuesto VII como un aceite amarillo pálido con e.e. = 100%, d.e. = 99,9% (según GLC) de acuerdo con el documento US-A-5457227 (haciéndose uso de 6,9 g de carbonato potásico en 300 ml de metanol).

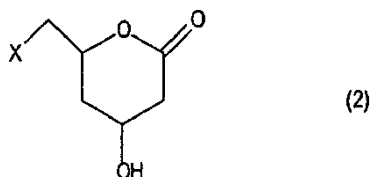
40

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃):

el espectro estaba de acuerdo con la bibliografía (Synthesis 1014, 1995).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (2),

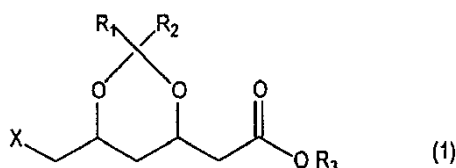


5

en la que X es bromo, yodo, un grupo tosilato, un grupo mesilato, un grupo aciloxi, un grupo bencenosulfonilo sustituido con ariloxi o un bencenosulfonilo sustituido con nitro, y donde el compuesto está en la forma (4R,6S).

2. Un compuesto de fórmula 1,

10



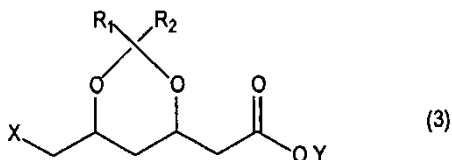
15

en la que X representa halo, aciloxi, un grupo tosilato, un grupo mesilato, un grupo bencenosulfonilo sustituido con ariloxi o un grupo bencenosulfonilo sustituido con nitro; R₁, R₂ y R₃ representan cada uno independientemente un grupo alquilo con 1-3 átomos de carbono.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, que es el éster metílico del ácido (4R-cis)-6-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il-acético.

20

4. Un compuesto de fórmula 3



25

en la que R₁ y R₂ representan cada uno independientemente un grupo alquilo con 1-3 átomos de carbono, X representa un grupo saliente, Y representa un metal alcalino, un metal alcalino-térreo o un grupo amonio sustituido o no sustituido.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que X representa halo, aciloxi, un grupo tosilato, un grupo mesilato, un grupo bencenosulfonilo sustituido con ariloxi o un grupo bencenosulfonilo sustituido con nitro.

30

6. Un compuesto según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que Y es Na, Ca o un compuesto de tetraalquilamonio.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en el que X es Cl.

35

8. (4R,6S)-4-hidroxi-6-clorometil-tetrahidropiran-2-ona en forma cristalina.