

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 571**

51 Int. Cl.:

C07D 493/04 (2006.01)

C07D 307/20 (2006.01)

C07H 15/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2005 PCT/EP2005/051452**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2005 WO05095410**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2005 E 05729507 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 1732931**

54 Título: **Métodos para la preparación de (3R,3aS,6aR)hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol**

30 Prioridad:

31.03.2004 EP 04101336

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.10.2016

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, County Cork, IE**

72 Inventor/es:

**QUAEDFLIEG, PETER, JAN, LEONARD, MARIO;
KESTELEYN, BART, RUDOLF, ROMANIE;
VIJN, ROBERT, JAN;
LIEBREGTS, CONSTANTINUS, SIMON, MARIA;
KOOISTRA, JACOB, HERMANUS, MATHEUS,
HERO y
LOMMEN, FRANCISCUS, ALPHONS, MARIE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 587 571 T3

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

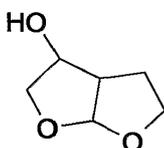
DESCRIPCIÓN

Métodos para la preparación de (3R,3aS,6aR)hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol

5 La presente invención se refiere a métodos para la preparación de (3R,3aS,6aR)hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol, así como un nuevo compuesto intermedio, (3aR,4S,6aS)4-metoxi-tetrahidro-furo[3-4-b]furan-2-ona para su uso en dichos métodos. Más en particular, la invención se refiere a un método estereoselectivo para la preparación de (3R,3aS,6aR)hexahidro-furo[2-3-b]furan-3-ol y a un método susceptible de aumentar a escala industrial.

Hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol es un importante resto farmacológico presente en la estructura de inhibidores de proteasas retrovirales tales como los descritos por Ghosh et al. en *J. Med. Chem.* 1996, 39(17), 3278-3290, documentos EP 0 715 618, WO 99/67417 y WO 99/65870.

10 Se conocen varios métodos para la preparación de hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol.



15 Ghosh et al. en *J. Med. Chem.* 1996, 39(17), 3278-3290 describen una síntesis enantioselectiva para obtener tanto (3R,3aS,6aR)- como (3S,3aR,6aS)hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol en forma ópticamente pura a partir de malato de 3(R)-dietilo y malato de 3(S)-dietilo, respectivamente. Ghosh et al. también describen la síntesis de una mezcla racémica de los enantiómeros (3R,3aS,6aR) y (3S,3aR,6aS) de hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol a partir de 2,3-dihidrofurano, seguido de una resolución enzimática del producto final. Pezeck et al. en *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 3715-3718 también describen una ruta para la síntesis de hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol utilizando la ozonólisis. Hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol también se describe como un producto intermedio en la síntesis de derivados de perhidrofuro[2,3-b]furano ópticamente activos en la publicación de Uchiyama et al., en *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4653-4656.

25 El documento WO 03/022853 se refiere un método alternativo que implica la síntesis de (3R,3aS,6aR)hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol, método que comienza a partir de un 2,3-diprotectado-2,3-dihidroxi-propionaldehído, que se transforma en un derivado que abarca un resto nitrometilo y uno o dos restos carboxilato. Dicho derivado se transforma posteriormente por una reacción de Nef en un compuesto de tetrahidrofurano, que se reduce y se somete a una reacción de ciclación intramolecular para obtener el (3R,3aS,6aR)hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol.

30 Con el fin de transformar el material de partida, es decir, 2,3-diprotectado-2,3-dihidroxi-propionaldehído, en un derivado que abarca uno o dos restos carboxilato, el documento WO03/022853 describe diferentes rutas, que incluyen una reacción de Wittig utilizando iluros de fósforo; una reacción de Homer-Emmons utilizando fosfonatos en presencia de una base; un tipo Knoevenagel de reacción de condensación utilizando derivados de malonato; o, alternativamente, aplicando reactivos de Reformatsky, es decir, precursores de restos -C(=O)-O- tales como cianuro. En particular, los ejemplos descritos en el mismo se centran en dos rutas: las rutas de Knoevenagel y de Wittig.

35 La ruta de Knoevenagel, tal como se ilustra en el documento WO03/022853, consiste en la adición de malonato de dimetilo a una disolución seca del material de partida 2,3-O-isopropilideno-gliceraldehído para producir éster dimetilico del ácido 2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetileno)-malónico con 2 carboxilatos incorporados. Puesto que el material de partida se produce en disolución acuosa, se necesita aplicar un procedimiento de aislamiento laborioso que abarca una extracción con tetrahidrofurano y la separación de agua. Esta extracción y separación de agua requieren grandes cantidades de tetrahidrofurano y de tiempo de producción. Además, el rendimiento de la reacción de Knoevenagel de 2,3-O-isopropilideno-gliceraldehído para dar éster dimetilico del ácido 2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetileno)-malónico exhibe un valor tope de aproximadamente 77%, ya que se producen reacciones secundarias intrínsecamente inevitables, incluso después de la optimización de las condiciones.

40 Debido al hecho de que el compuesto intermedio di-carboxilato obtenido es un aceite viscoso, es decir, éster dimetilico del ácido 2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetileno)-malónico, necesita ser introducido en la subsiguiente adición de Michael en forma de una disolución en metanol. Tiene desventajas la destilación de metanol después de

enfriar bruscamente en disolución acuosa de NaHCO_3 , después de las reacciones de Nef de carácter ácido y de ciclación, pero antes de la extracción con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo. Dado que el compuesto intermedio resultante de las reacciones de Nef de carácter ácido y de ciclación, es decir, éster metílico del ácido 4-metoxi-2-oxo-hexahidro-furo[3,4-b]furan-3-carboxílico, es un compuesto lábil en agua, y la destilación de metanol requiere temperaturas relativamente altas (hasta 30°C a 40°C), se produce la descomposición del compuesto intermedio en compuestos polares. Estos compuestos polares permanecen en la fase acuosa y se pierden aún más debido a que no se extraen en la fase orgánica. Dado que el metanol no se puede separar antes de las extracciones, se requiere un volumen considerable en la elaboración de éster metílico del ácido 4-metoxi-2-oxo-hexahidro-furo[3,4-b]furan-3-carboxílico.

10 Durante la descarboxilación del éster metílico del ácido 4-metoxi-2-oxo-hexahidro-furo[3,4-b]furan-3-carboxílico se produce una formación significativa de subproductos, es decir, ácido (4-hidroxi-2-metoxi-tetrahydro-furan-3-il)-acético. Además de ello, la cristalización de 4-metoxi-tetrahydro-furo[3,4-b]furan-2-ona resulta en un sólido de color pardo debido a polimerizaciones concomitantes.

15 Además, para la purificación de 4-metoxi-tetrahydro-furo[3,4-b]furan-2-ona se necesitan al menos dos cascadas de extracción ácido-base para separar el ácido para la ciclación, dando así como resultado un rendimiento global de 4-metoxi-tetrahydro-furo[3,4-b]furan-2-ona de 52%, basado en éster metílico del ácido 4-metoxi-2-oxo-hexahidro-furo[3,4-b]furan-3-carboxílico, que se considera sub-óptima.

20 Todos los factores mencionados anteriormente desestimulan el uso de la ruta de Knoevenagel. De hecho, la etapa de descarboxilación en esta ruta presenta una desventaja intrínseca cuando se compara con la ruta de Wittig, debido a que no se requiere una etapa de descarboxilación de este tipo con este último.

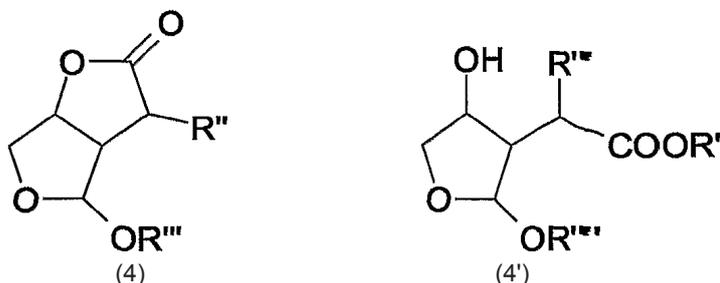
25 El documento WO03/022853 en el Ejemplo I proporciona una ruta de Wittig que emplea fosfono-acetato de trietilo (TEPA) para obtener éster etílico del ácido 3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico. La subsiguiente adición de Michael a éster etílico del ácido 3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico presenta limitaciones, ya que produce un aducto de nitrometano, es decir, éster etílico del ácido 3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-4-nitro-butírico, con una relación sin:anti de aproximadamente 8:2. La subsiguiente reducción, seguida de reacciones de Nef/ciclación proporciona el (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol seriamente contaminado con su diastereoisómero exo, es decir, (3R,3aR,6aS) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol, con una relación endo:exo de alrededor de 8: 2. Aunque este proceso no posee varios de los inconvenientes ligados al proceso de Knoevenagel, no produce un diastereoisómero endo puro, ya que no hay etapa de purificación disponible, tal como cristalización, para separar los exo-diastereoisómeros no deseados que se han formado durante la adición de Michael en la configuración anti.

35 En la ruta alternativa de Wittig, tal como se describe en el Ejemplo II del documento WO03/022853, el producto de adición de Michael exhibe la misma relación sin:anti (8:2) desventajosa como en el Ejemplo I. Los compuestos intermedios etoxi (3aR,4S,6aS) 4-etoxi-tetrahydro-furo[3,4-b]furan-2-ona y (3aR,4R,6aS) 4-etoxi-tetrahydro-furo[3,4-b]furan-2-ona obtenidos de la reacción de Nef/ciclación estaban presentes en una relación de (3aR,4S,6aS)/(3aR,4R,6aS) de aproximadamente 2,5/1, junto con una cantidad significativa de anti-isómeros, es decir, con la relación sin:anti de aproximadamente 8:2. La purificación de los compuestos intermedios (3aR,4S,6aS) 4-etoxi-tetrahydro-furo[3,4-b]furan-2-ona y (3aR,4R,6aS) 4-etoxi-tetrahydro-furo[3,4-b]furan-2-ona mediante la separación de los anti-diastereoisómeros no deseados por cristalización parece ser imposible hasta la fecha. La reducción de la mezcla y la ciclación proporcionaron (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol, seriamente contaminado con su diastereoisómero exo, es decir, (3R,3aR,6aS) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol, con una relación endo:exo de aproximadamente 8:2. Al igual que el proceso de Wittig del Ejemplo I anterior, este proceso no posee varias de las desventajas ligadas al proceso de Knoevenagel, pero en su forma actual no proporciona todavía (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol puro con altos rendimientos industriales. Además de ello, los volúmenes de reactor empleados para los procedimientos conocidos en la técnica son grandes y el número de operaciones es demasiado alto, actuando dichos factores en detrimento de un procedimiento rentable, y haciendo que los procedimientos no sean óptimos para la escala industrial.

45 Por lo tanto, existe una necesidad de procedimientos optimizados para la preparación industrial de (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol diastereoméricamente puro.

50 Sorprendentemente, se ha encontrado que cuando se emplea una ruta de Wittig y los isómeros del compuesto intermedio de fórmula (4) y (4') del documento WO03/022853 se producen en la forma metil acetil (es decir, R'' es metilo y R' es hidrógeno), el rendimiento del producto intermedio bruto de fórmula (4), basado en el compuesto

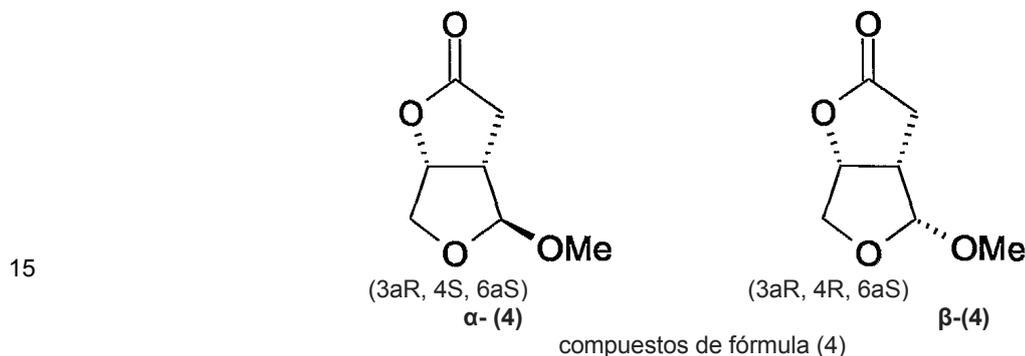
intermedio de fórmula (2), es mucho más alto en comparación con, por ejemplo, los etoxi- o isopropoxi-acetales (en donde R''' es etilo o isopropilo, respectivamente, y R'' es hidrógeno).



- 5 Además, sorprendentemente se ha encontrado que esta forma metil acetal del compuesto intermedio de fórmula (4) en la forma isomérica (3aR,4S,6aS), se puede cristalizar en la mezcla de los isómeros (3aR,4S,6aS) y (3aR,4R,6aS) del compuesto de fórmula (4) y la cantidad relativamente grande de isómeros (4').

10 El rendimiento incrementado y la posibilidad de cristalización de la forma isomérica (3aR,4S,6aS) permite la producción de (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol en forma diastereoméricamente pura y un rendimiento incrementado.

Al compuesto de fórmula (4), (3aR,4S,6aS) 4-metoxi-tetrahidro-furo[3,4-b]furan-2-ona, se le aludirá en lo sucesivo en esta memoria como el compuesto de fórmula α -(4) o epímero alfa o isómero α . Del mismo modo, (3aR,4R,6aS) 4-metoxi-tetrahidro-furo [3,4-b]furan-2-ona a la que se aludirá en lo sucesivo en esta memoria como compuesto de fórmula β -(4), o epímero beta o isómero β .



20 No sólo es sorprendente que se pueda cristalizar el metoxi acetal de fórmula α -(4), sino que aún más sorprendente es que esta cristalización tenga éxito, a pesar de la baja relación alfa/beta de menos de 4/1 de los compuestos intermedios brutos de fórmula (4) que entran en la cristalización. Debe tenerse en cuenta que en el proceso de Knoevenagel se requería una relación alfa/beta de al menos 6:1 para tener un compuesto intermedio cristizable de fórmula α -(4).

25 Por lo tanto, la presente invención proporciona un proceso de Wittig mejorado y el uso del isómero 4-alfa de 4-metoxi-tetrahidro-furo[3,4-b]furan-2-ona, en particular (3aR,4S,6aS), lo que contribuye de manera significativa en una preparación industrial susceptible de (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol en forma diastereoméricamente pura.

30 Además, sorprendentemente se ha encontrado que una mezcla en cualquier relación de los epímeros alfa y beta de fórmula (4) se puede transformar en una mezcla de predominantemente el epímero alfa, que posteriormente se puede aislar en forma pura por cristalización. Como tal, la presente invención proporciona una nueva epimerización alcoxi-acetal del compuesto de fórmula (4), que contribuye de manera significativa en un proceso rentable para la preparación de (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol.

Además, sorprendentemente también se ha encontrado que una mezcla en casi cualquier relación de los epímeros alfa y beta de fórmula (4) se puede transformar en una sola etapa en el epímero alfa cristalino por cristalización y epimerización simultáneas, también conocida como transformación asimétrica inducida por cristalización. Como tal, la presente invención proporciona, además, una cristalización y epimerización simultáneas para el aislamiento de (3aR,4S,6aS) 4-metoxi-tetrahidro-furo[3,4-b]furan-2-ona pura.

Sumario

La presente invención proporciona un proceso de Wittig mejorado y el uso de (3aR,4S,6aS) 4-metoxi-tetrahidro-furo[3,4-b]furan-2-ona como un compuesto intermedio, más en particular en forma cristalina, en la preparación de (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol diastereoméricamente puro, que es adecuado para aumentar a escala industrial.

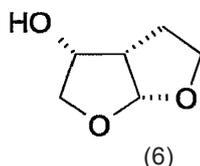
La presente invención proporciona una nueva epimerización alcoxi-acetal del compuesto de fórmula β -(4) en el compuesto de fórmula α -(4), que contribuye de manera significativa en un proceso rentable para la preparación de (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol diastereoméricamente puro.

La presente invención proporciona, además, una cristalización simultánea y una epimerización para el aislamiento de (3aR,4S,6aS) 4-metoxi-tetrahidro-furo[3,4-b]furan-2-ona diastereoméricamente pura.

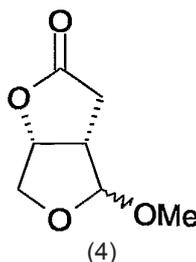
Otra realización de la invención proporciona un método que permite la producción de (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol con un rendimiento mayor que el de los métodos descritos en el estado de la técnica. Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos intermedios cristalizables y altamente puros, que sean útiles en la síntesis de (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol diastereoméricamente puro.

Descripción detallada de la invención

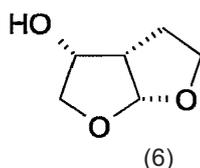
La presente invención se refiere a un método para la síntesis de (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol que tiene la estructura de fórmula (6),



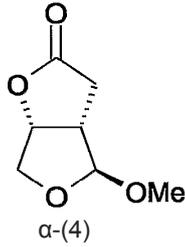
método que comprende el uso de compuestos intermedios de fórmula (4).



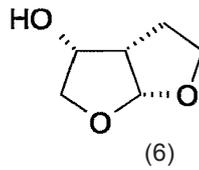
La presente invención también se refiere a un método para la síntesis de (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol que tiene la estructura de fórmula (6),



método que comprende el uso del compuesto intermedio de fórmula α -(4).

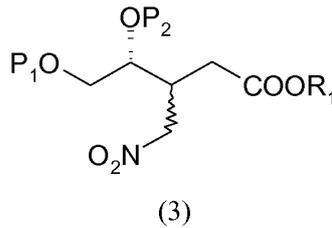


5 También se describe el método para la síntesis de (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol que tiene la estructura de fórmula (6),



método que comprende las etapas de:

10 a) tratar un compuesto de fórmula (3) con una base y subsiguientemente con un ácido en presencia de metanol,

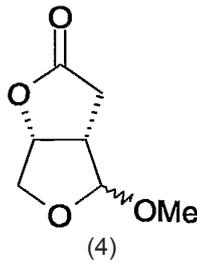


en la que

15 P^1 y P^2 son cada uno independientemente un hidrógeno, un grupo protector de hidroxilo o pueden formar juntos un grupo protector de diol vecinal,

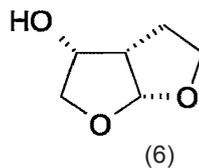
R^1 es alquilo, arilo o aralquilo;

resultando compuestos intermedios de fórmula (4); y



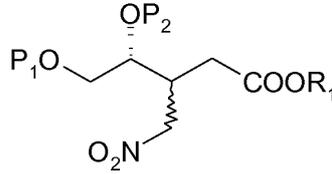
20 b) reducir los compuestos intermedios de fórmula (4) con un agente reductor y aplicar una reacción de ciclación intramolecular para obtener el compuesto de fórmula (6).

En una realización, el método para la síntesis de (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol que tiene la estructura de fórmula (6),

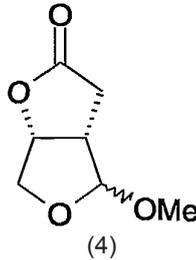


comprende las etapas de:

- a) tratar el compuesto de la fórmula (3) con una base y subsiguientemente con un ácido en presencia de metanol,

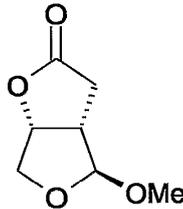


- 5 en la que P^1 y P^2 son como se definen anteriormente, R^1 es como se define anteriormente; resultando compuestos intermedios de fórmula (4);



10

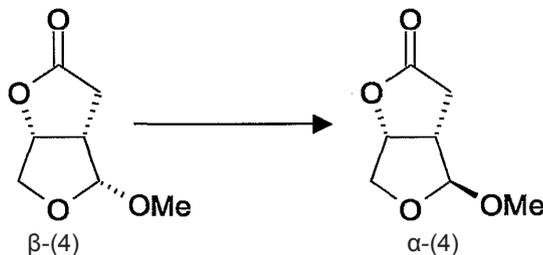
- b) cristalizar con un compuesto intermedio disolvente de fórmula α -(4); y



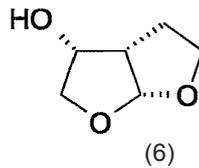
15

- c) reducir el compuesto intermedio de fórmula α -(4) con un agente reductor y aplicar una reacción de ciclación intramolecular para obtener el compuesto de fórmula (6).

En otra realización, la presente invención se refiere a la epimerización con ácido del compuesto de fórmula β -(4) en el compuesto de fórmula α -(4).

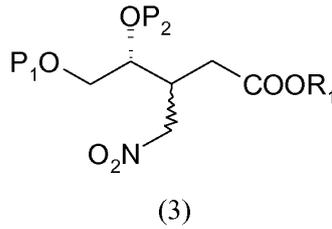


- 20 En otra realización, la presente invención se refiere a un método para la síntesis de (3R,3aS,6aR) hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol que tiene la estructura de fórmula (6)

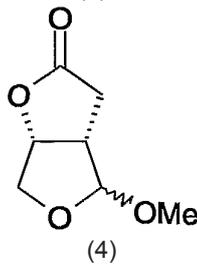


que comprende las etapas de:

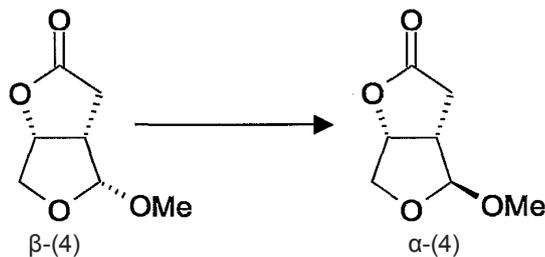
- 5 a) tratar el compuesto intermedio de fórmula (3) con una base y subsiguientemente con un ácido en presencia de metanol;



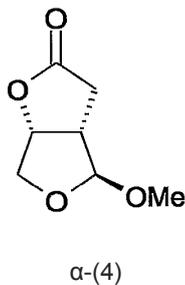
10 en la que P^1 y P^2 son como se definen anteriormente, R^1 es como se define anteriormente; resultando compuestos intermedios de fórmula (4);



- b) epimerizar con ácido el compuesto intermedio de fórmula β -(4) en el compuesto intermedio de fórmula α -(4);



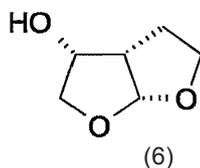
- c) cristalizar con un compuesto intermedio disolvente de fórmula α -(4); y



- d) reducir el compuesto intermedio de fórmula α -(4) con un agente reductor adecuado y aplicar una reacción de ciclación intramolecular para obtener el compuesto de fórmula (6).

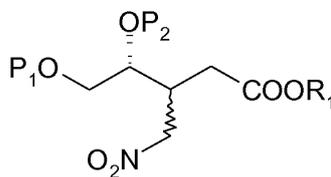
En una realización, el método para la síntesis de (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol que tiene la estructura de fórmula (6)

5



comprende las etapas de:

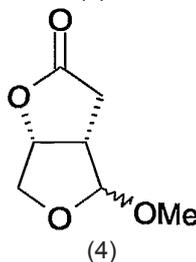
- a) tratar dicho compuesto intermedio de fórmula (3) con una base y subsiguientemente con un ácido en presencia de metanol;



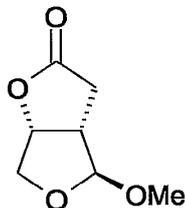
10

en la que
P¹ y **P²** son como se definen anteriormente,
R¹ es como se define anteriormente;
 resultando compuestos intermedios de fórmula (4);

15

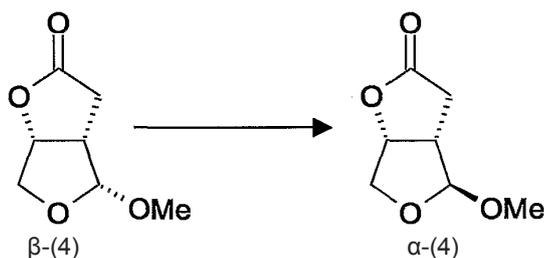


- b) cristalizar con un compuesto intermedio disolvente de fórmula α -(4);

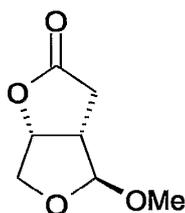


α -(4)

- 20 c) epimerizar con ácido el compuesto intermedio de fórmula β -(4) en las aguas madre de la cristalización arriba mencionada en el compuesto intermedio de fórmula α -(4);



- d) cristalizar con un compuesto intermedio disolvente de fórmula $\alpha\text{-}(4)$, dando una segunda cosecha de compuesto intermedio de fórmula $\alpha\text{-}(4)$; y



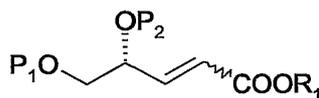
5

$\alpha\text{-}(4)$

- e) reducir el compuesto intermedio de fórmula $\alpha\text{-}(4)$ con un agente reductor adecuado y aplicar una reacción de ciclación intramolecular para obtener el compuesto de fórmula (6).

10 Todavía en otra realización, la presente invención se refiere a un método para la síntesis de (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol que tiene la estructura de fórmula (6), tal como se describe en los métodos anteriores, en el que la epimerización y cristalización del compuesto de fórmula $\alpha\text{-}(4)$ se producen simultáneamente.

La presente invención proporciona, además, un método para la síntesis de (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol de fórmula (6), tal como se describe en los métodos anteriores, en el que el compuesto de fórmula (3) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (2) con nitrometano y una base.



15

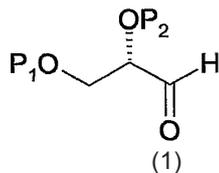
(2)

Y todavía en otra realización, la presente invención proporciona un método para la síntesis de (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol de fórmula (6), tal como se describe en los métodos anteriores, en el que compuesto de fórmula (2) se obtiene por condensación de un compuesto intermedio de fórmula (1), o su hidrato, hemihidrato o una mezcla de los mismos, con fosfonatos de la fórmula $(R^6O)_2P(=O)-CH_2-C(=O)OR^1$, en el que

20 P^1 y P^2 son como se definen anteriormente,

R^1 es como se define anteriormente,

R^6 es alquilo, arilo o aralquilo,



(1)

La expresión "grupo protector de hidroxilo", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un sustituyente que protege los grupos hidroxilo frente a reacciones indeseables durante los procedimientos de síntesis tales como los grupos protectores de O descritos en Greene y Muts, "Protective Groups in Organic Synthesis", (John Wiley & Sons, Nueva York, 3ª edición, 1999). Los grupos protectores de hidroxilo comprenden metilo sustituido-éteres, por ejemplo metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, t-butilo, bencilo y trifenilmetilo; tetrahidropiraniol-éteres; etilo sustituido-éteres, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetilo; silil-éteres, por ejemplo trimetilsililo, t-butil-dimetilsililo y t-butildifenilsililo; y ésteres, por ejemplo, acetato, propionato, benzoato y similares.

La expresión "grupo protector de diol vecinal", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a la protección de los grupos en la forma acetal o cetal y en la forma ortoéster. Ejemplos específicos del grupo protector en la forma de radical acetal o cetal incluyen metileno, difenilmetileno, etilideno, 1-t-butiletideno, 1-feniletideno, (4-metoxifenil)etilideno, 2,2,2-tricloroetilideno, isopropilideno, ciclopentilideno, ciclohexilideno, cicloheptilideno, bencilideno, p-metoxibencilideno, 2,4-dimetoxibencilideno, 3,4-dimetoxibencilideno, 2-nitrobencilideno, etc., y ejemplos específicos del grupo protector en la forma de ortoéster incluyen metoximetileno, etoximetileno, 1-metoxietilideno, 1-etoxietilideno, 1,2-dimetoxi-etilideno, alfa-metoxibencilideno, 1- (N,N-dimetilarrino)etilideno, alfa- (N,N-dirnetilamino)bencilideno, 2-oxaciclopentilideno, etc. En una realización preferida, el grupo protector de diol vecinal es isopropilideno.

El término "alquilo", tal como se utiliza en esta memoria, solo o como parte de un grupo se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas o, en el caso de que estén presentes al menos 3 átomos de carbono, hidrocarburos cíclicos o combinaciones de los mismos, y contiene 1 a 20 átomos de carbono (alquilo C₁₋₂₀), adecuadamente de 1 a 10 átomos de carbono (alquilo C₁₋₁₀), preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono (alquilo C₁₋₈), más preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C₁₋₆), e incluso más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C₁₋₄). Ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El término "alqueno", tal como se utiliza en esta memoria, solo o como parte de un grupo se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes que tienen cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que tienen uno o más dobles enlaces y que contienen de 2 a aproximadamente 18 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a aproximadamente 8 de carbono átomos, más preferiblemente de 2 a aproximadamente 5 átomos de carbono. Ejemplos de radicales alqueno adecuados incluyen etenilo, propenilo, alquilo, 1,4-butadienilo y similares.

El término "alquino", tal como se utiliza en esta memoria, solo o como parte de un grupo se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes que tienen cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que tienen uno o más triples enlaces y que contienen de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a aproximadamente 5 átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquino incluyen etinilo, propinilo, (propargilo), butinilo y similares.

El término "arilo", tal como se utiliza en esta memoria, solo o como parte de un grupo, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por separación de un hidrógeno, e incluye radicales monocíclicos y policíclicos tales como fenilo, bifenilo, naftilo.

El término "alcoxi", tal como se utiliza en esta memoria, solo o como parte de un grupo, se refiere a un radical alquil-éter, en el que el término alquilo es como se definió anteriormente. Ejemplos de radicales alquil-éter incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

Los términos "aralquilo" y "aralcoxi", tal como se utilizan en esta memoria, solos o como parte de un grupo tal como se define anteriormente, significan un radical alquilo o alcoxi tal como se define anteriormente en el que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un radical arilo tal como se define anteriormente, tal como bencilo, benciloxi, 2-feniletilo, dibencilmetilo, hidroxifenilmetilo, metilfenilmetilo, y similares.

El término "aralcoxycarbonilo", tal como se utiliza en esta memoria, solo o en combinación, significa un radical de la fórmula aralquil-O-C(O)-, en el que el término "aralquilo" tiene el significado dado anteriormente. Ejemplos de un radical aralcoxycarbonilo son benciloxycarbonilo y 4-metoxi-fenilmetoxycarbonilo.

El término "cicloalquilo", tal como se utiliza en esta memoria, solo o en combinación, significa un radical alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado o parcialmente saturado, en el que cada uno de los restos cíclicos

contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono, más preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

5 El término "cicloalquilalquilo", tal como se utiliza en esta memoria, solo o en combinación, significa un radical alquilo tal como se define anteriormente que está sustituido con un radical cicloalquilo tal como se define anteriormente. Ejemplos de tales radicales cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, ciclobutilpropilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilbutilo y similares.

10 Los términos "heterocicloalquilo", tal como se utilizan en esta memoria, solo o en combinación, se refiere a un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene preferiblemente 3 a 12 miembros de anillo, más preferiblemente 5 a 10 miembros del anillo, y más preferiblemente 5 a 6 miembros en el anillo, que contiene uno o más miembros del anillo heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono con halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, oxo, arilo, aralquilo y similares, y/o en un átomo de nitrógeno secundario (es decir, -NH-) con hidroxilo, alquilo, aralcoxycarbonilo, alcanoilo, fenilo o fenilalquilo y/o en un átomo de nitrógeno terciario (es decir, =N-) con oxido. Heterocicloalquilo también incluye grupos cicloalquilo monocíclicos condensados con venzo que tienen al menos un heteroátomo de este tipo. Heterocicloalquilo, además de azufre y nitrógeno, también incluye sulfonas, sulfóxidos y N-óxidos de nitrógeno terciario que contiene grupos heterocicloalquilo.

20 El término "heteroarilo", tal como se utiliza en esta memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático tal como se define anteriormente y está opcionalmente sustituido tal como se define anteriormente con respecto a las definiciones de arilo y heterocicloalquilo.

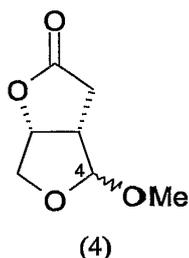
25 Ejemplos de tales grupos heterocicloalquilo y heteroarilo son pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, pirrolilo, imidazol-4-ilo, 1-benciloxi carbonilimidazol-4-ilo, pirazolilo, piridilo, 2-(1-piperidinil)piridilo, 2-(4-bencil-piperazin-1-il-1-piridinilo), pirazinilo, pirimidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, 2-indolilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 1-oxido-2-quinolinilo, isoquinolinilo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-isoquinolinilo, quinoxalinilo, 2-benzofurancarbolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, y similares.

El término "sililo", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un átomo de silicio opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, arilo y aralquilo.

30 El término "isómero" y las expresiones "forma isomérica", "formas estereoquímicamente isoméricas" o "formas estereoisoméricas", tal como se utilizan en esta memoria, definen todas las posibles formas isoméricas, así como conformacionales, compuestas por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces, pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, que pueden poseer los compuestos o compuestos intermedios obtenidos durante dicho procedimiento. A menos que se mencione o indique otra cosa, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas que dicho compuesto puede poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereoisómeros, epímeros, enantiómeros y/o confórmeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S, los diastereoisómeros pueden tener una configuración *sin* o *anti*, sustituyentes en los radicales bivalentes cíclicos saturados pueden tener la configuración *cis* o *trans* y radicales alqueno pueden tener la configuración E o Z. Todas las formas estereoquímicamente isómeras de dicho compuesto tanto en forma pura o en mezcla unos con otros están destinadas a ser abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

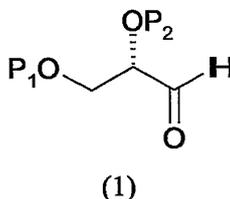
45 El término "diastereómero" o la expresión "forma diastereomérica" se aplica a moléculas con constitución química idéntica y que contienen más de un estereocentro, que difieren en la configuración en uno o más de estos estereocentros.

50 El término "epímero" en la presente invención se refiere a moléculas con constitución química idéntica y que contienen más de un estereocentro, pero que difieren en configuración en sólo uno de estos estereocentros. En particular, el término "epímero" pretende incluir compuestos de fórmula (4) que difieren en la orientación de la unión entre el carbono 4 (C-4), y el sustituyente metoxi, es decir, compuestos de fórmula α -(4) y β -(4), respectivamente, en que el C-4 es 4S y 4R, respectivamente.



- Las formas estereoisoméricas puras del compuesto intermedio de fórmula (1), (4), (6) y del material de partida tal como se ha mencionado en esta memoria se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o material de partida. De manera adecuada, la expresión compuestos "estereoisoméricamente puros" o material de partida se refiere a compuestos o material de partida que tienen un exceso estereoisomérico de al menos 50% (es decir, mínimo 75% de un isómero y máximo 25% de los otros isómeros posibles) hasta un exceso estereoisomérico de 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro), de preferencia, compuestos o material de partida que tiene un exceso estereoisomérico de 75% hasta 100%, más preferiblemente, compuestos, material de partida o reactivos que tienen un exceso estereoisomérico de 90 % hasta 100%, aún más preferidos compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de 94% hasta 100%, y lo más preferido que tienen un exceso estereoisomérico de 97% hasta 100%. Las expresiones "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" deben entenderse de manera similar, pero entonces teniendo en cuenta el exceso enantiomérico, respectivamente el exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión.
- Como tal, una forma de realización preferida emplea S-2,3-O-isopropilideno-gliceraldehído como material de partida en un exceso enantiomérico de más de 95%, más preferiblemente en un exceso enantiomérico de más de 97%, incluso más preferiblemente en un exceso enantiomérico de más de 99%.

Compuestos de fórmula (1)



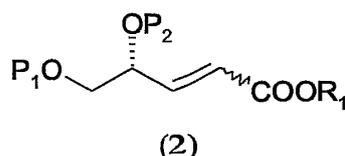
- Compuestos de fórmula (1) se pueden obtener a partir de fuentes disponibles en el comercio. La síntesis de compuestos de fórmula (1) o bien en forma enantioméricamente pura o en forma racémica se ha descrito en la bibliografía. Por ejemplo, la preparación de 2,3-O-isopropiliden-S-gliceraldehído se describe en C. Hubschwerlen, *Synthesis* 1986, 962; la preparación de 2,3-O-isopropilideno-R-gliceraldehído se describe en C.R. Schmid et al., *J. Org. Chem.* 1991, 56, 4056-4058; y la preparación de 2,3-O-isopropilideno-(R,S)-gliceraldehído se describe en A. Krief et al., *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 1437-1440. Por lo tanto, dicho compuesto intermedio de fórmula (1) se puede adquirir, preparar antes de la reacción o formar *in situ*. En una realización preferida, dicho compuesto se forma *in situ*, por ejemplo, mediante la oxidación en disolución acuosa o parcialmente acuosa. En el caso de que dicho compuesto esté en disolución acuosa o parcialmente acuosa, habitualmente está parcialmente presente en las formas hidrato o hemihidrato de los mismos.
- De forma adecuada, la invención se refiere a un método en el que P^1 y P^2 juntos forman un grupo protector de diol vecinal y, en particular, es un grupo protector de ácido lábil que no se ve afectado durante la etapa de tratamiento con base de la subsiguiente reacción de Nef. Preferiblemente, dicho grupo protector de diol vecinal se selecciona del grupo que consiste en metileno, difenilmetileno, etilideno, 1-t-butiletalideno, 1-feniletalideno, (4-metoxifenil)etalideno, 2,2,2-tricloroetalideno, isopropilideno, ciclopentilideno, ciclohexilideno, cicloheptilideno, bencilideno, p-metoxibencilideno, 2,4-dimetoxibencilideno, 3,4-dimetoxibencilideno y 2-nitrobencilideno. En una realización más preferida, P^1 y P^2 forman juntos un grupo dialquil-metileno tal como un radical isopropilideno o 3-pentilideno. En la realización más preferida P^1 y P^2 forman juntos un radical isopropilideno. Una ventaja específica del uso de

isopropilideno en comparación con otros grupos protectores es que los reactivos requeridos para la protección de diol, es decir, dimetoxipropano, 2-metoxipropeno o acetona, están disponibles comercialmente y son económicos.

Grupos protectores de diol vecinal interesantes son aquellos grupos protectores que no provocan uno o más centros estereogénicos en los compuestos intermedios de fórmulas (1), (2) y (3).

- 5 El grupo protector de hidroxilo y los grupos protectores de diol vecinal arriba mencionados se pueden escindir fácilmente por métodos conocidos en la técnica tales como hidrólisis, reducción, etc., que se seleccionan apropiadamente dependiendo del grupo protector utilizado. De acuerdo con una realización más preferida, el grupo protector de diol vecinal es un grupo protector de ácido lábil, en el que la expresión "ácido lábil", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a grupos protectores de diol vecinal que se escinden fácilmente utilizando condiciones ácidas.

Compuestos de fórmula (2)



- 15 Compuestos de fórmula (1) o su hidrato, hemihidrato o mezclas de los mismos se transforman subsiguientemente en compuestos de fórmula (2) por medio de fosfonatos en presencia de una base. La reacción emplea fosfonatos de la fórmula $(R^6O)_2P(=O)-CH_2-C(=O)OR^1$, en donde
 R^1 es alquilo, arilo o aralquilo,
 R^6 es alquilo, arilo o aralquilo.

- 20 De forma adecuada, R^1 es alquilo C_{1-6} , arilo o aril-alquilo C_{1-6} , en particular alquilo C_{1-6} , más en particular, R^1 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec.*-butilo, *terc.*-butilo y pentilo, preferiblemente, R^1 es metilo, etilo o *terc.*-butilo, y lo más preferiblemente R^1 es etilo. Ejemplos de fosfonatos incluyen 2-(dietilfosfono)propionato de etilo, 2-(dimetilfosfono)propionato de etilo, fosfonoacetato de trietilo (TEPA), entre otros.

- 25 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (1) y el fosfonato están presentes en la mezcla de reacción en un intervalo de relación molar de aproximadamente 0,9:1,1 a aproximadamente 1,1:0,9, lo más preferiblemente en una relación molar de aproximadamente 1:1. Cuando el compuesto de fórmula (1) se prepara in situ, su contenido en la mezcla de reacción debe ser determinado y basado en el mismo se agrega aproximadamente 1 equivalente de fosfonato.

Temperaturas adecuadas para la reacción de condensación oscilan entre aproximadamente $-5^{\circ}C$ y aproximadamente $50^{\circ}C$, preferiblemente entre aproximadamente $-2^{\circ}C$ y aproximadamente $35^{\circ}C$, más preferiblemente entre aproximadamente 0° y aproximadamente $25^{\circ}C$.

- 30 Ejemplos de bases adecuadas que se pueden emplear para la conversión del compuesto de fórmula (1) en compuestos de fórmula (2) incluyen, pero no se limitan a alquilaminas, carbonatos de sodio, potasio, litio o cesio, o hidróxidos o alcóxidos de sodio, potasio, litio o cesio, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, la base es carbonato de potasio, incluso más preferiblemente, la base se añade en forma de un sólido y no como una disolución en agua. También más preferiblemente, la cantidad de carbonato de potasio en forma de un sólido es al menos aproximadamente 2,5 equivalentes, basado en el compuesto de fórmula (1).

- 35 Preferiblemente, el pH de la mezcla de reacción se mantiene dentro de un intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente 13, más preferiblemente dentro de un intervalo de aproximadamente 8 a aproximadamente 12, incluso más preferiblemente el pH se mantiene entre aproximadamente 9 y aproximadamente 11.

- 40 Disolventes adecuados para esta reacción son agua, cualquier hidrocarburo, éter, hidrocarburo halogenado, o disolventes aromáticos conocidos en la técnica para reacciones de condensación. Estos incluyen, pero no se limitan a pentano, hexano, heptano, tolueno, xileno(s), benceno, mesitileno(s), *t*-butilmetil-éter, dialquil-éteres (etilo, butilo), difenil-éter, clorobenceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetonitrilo, diclorobenceno, dicloroetano, tricloroetano, ciclohexano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, dioxano, metanol,

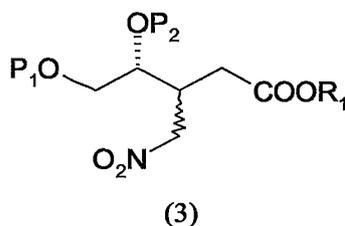
etanol e isopropanol. Preferiblemente se utiliza agua como disolvente, ya sea como el único disolvente o como una mezcla con otro disolvente, por ejemplo con tetrahidrofurano.

5 En una realización, se puede aplicar un procedimiento de tratamiento a la mezcla de reacción que contiene compuestos de fórmula (2) mediante la separación de las fases orgánica y acuosa y, posteriormente, extraer de la fase acuosa una parte adicional de compuestos de fórmula (2) con un disolvente orgánico, diferente de la fase orgánica. Como tal, la fase de tetrahidrofurano se puede separar de la fase acuosa y esta última puede ser extraída, por ejemplo, con dos partes de tolueno. Disolventes preferidos para la extracción son acetato de etilo, tolueno, tetrahidrofurano. El disolvente más preferido es tolueno.

10 Los compuestos de fórmula (2) preferiblemente no se purifican sobre gel de sílice. Aunque esto produce compuestos de fórmula (2) menos puros que el producto purificado en gel de sílice, la calidad es suficiente para producir el compuesto de fórmula (4) con una calidad y un rendimiento satisfactorios. Finalmente, la no purificación ayuda a simplificar el proceso industrial de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (2) pueden obtenerse en 2 formas isoméricas, los isómeros E y Z, siendo E el isómero preferido.

15 **Compuestos de fórmula (3)**



Los compuestos de fórmula (2) pueden ser sometidos posteriormente a una adición de Michael, en la que se añade nitrometano como un precursor del grupo formilo a los compuestos intermedios de éster α,β -insaturados de fórmula (2), junto con una base.

20 El nitrometano está disponible comercialmente como una disolución en metanol, y se prefiere en una composición de este tipo.

Ejemplos de bases que son adecuadas para catalizar adiciones de Michael son hidróxidos o alcóxidos de sodio, potasio, litio, cesio, TBAF (fluoruro de tetra-*n*-butilamonio), DBU (1,8-diazabicyclo [5,4,0] undec-7-eno), TMG (1,1,3,3-tetrametil-guanidina), preferiblemente hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, metóxido de sodio, metóxido de litio, TBAF, DBU, TMG y mezclas de los mismos, más preferiblemente DBU y TMG y lo más preferiblemente DBU.

30 Cuando se emplea DBU como la base en la conversión de compuestos de fórmula (2) en compuestos de fórmula (3), de forma adecuada la cantidad de base añadida es mayor que aproximadamente 0,5 equivalentes basados en compuestos de fórmula (2), más preferiblemente mayor que aproximadamente 0,8 equivalentes, incluso más preferiblemente entre aproximadamente 0,8 y aproximadamente 1,2 equivalentes, lo más preferiblemente entre aproximadamente 0,9 y aproximadamente 1,1 equivalentes. En una realización preferida, DBU está presente en aproximadamente 1 equivalente.

35 Se puede emplear cualquier disolvente adecuado para llevar a cabo una adición de Michael. Ejemplos de disolventes adecuados son metanol, etanol y acetonitrilo. Preferiblemente, el disolvente es metanol, lo que permite la realización de un procedimiento en un solo recipiente con las transformaciones subsiguientes de los compuestos obtenidos de fórmula (3) en compuestos de fórmula (4).

La forma de adición *sin* del compuesto de fórmula (3) está predominantemente presente. La relación *sin* / *anti* es de aproximadamente 8/2.

Mediante el uso de condiciones anhidras o condiciones casi anhidras y metanol como disolvente en la reacción de Nef, se obtiene el acetal de metilo cíclico del grupo formilo. Los sustituyentes metilo en los compuestos intermedios de fórmula (4) y (4') se originan a partir del disolvente metanol.

5 Alternativamente, si el Nef y la previa adición de Michael se llevan a cabo en un disolvente no metanólico, por ejemplo acetonitrilo, se obtendrán en su lugar otros acetales que los compuestos de fórmulas (4) y (4'), habitualmente una mezcla de los hemiacetales y los acetales de alquilo correspondientes al sustituyente R¹ en los compuestos de fórmula (3). Dichos congéneres de hemiacetal y acetal pueden transformarse en los acetales de metilo deseados de fórmula (4) y (4') haciendo reaccionar de nuevo aquellos con metanol bajo condiciones ácidas.

10 Alternativamente, cuando la previa adición de Michael se realiza con DBU o TMG y los compuestos de fórmula (3) no se aíslan y la reacción de Nef subsiguiente se lleva a cabo con una base fuerte, en particular con metóxido de sodio o metóxido de litio, sorprendentemente se obtiene un aumento significativo en el rendimiento de compuestos de fórmula (4). Como tal, la presencia de DBU o TMG durante la reacción de Nef con una base fuerte es una realización preferida de esta invención.

15 Por ejemplo, cuando la adición de Michael con nitrometano se lleva a cabo en metanol con -hidróxidos, alcóxidos o TBAF en diversas cantidades, el rendimiento de compuestos de fórmula (3) a base de compuestos de fórmula (2) es de aproximadamente 80%. Cuando la subsiguiente Nef y ciclaciones se llevan a cabo con compuestos no aislados de fórmula (3) utilizando metóxido de sodio como la base adicional y ácido sulfúrico en metanol como la disolución de carácter ácido, se puede obtener un 43% de compuesto de fórmula (4), basado en compuestos de fórmula (2) con un relación $\alpha(4)/\beta(4)$ de al menos aproximadamente 3/1.

20 Cuando la adición de Michael se lleva a cabo con aproximadamente 1 equivalente de DBU o TMG basado en compuestos de fórmula (2), el rendimiento de compuestos de fórmula (3), basado en compuestos de fórmula (2), también es de aproximadamente 80%. Sin embargo, cuando las reacciones de Nef y de ciclación se llevan a cabo posteriormente con compuestos no aislado de fórmula (3), combinados con 1,0 equivalentes de metóxido de sodio o litio, basado en compuestos de fórmula (2), el compuesto de fórmula (4) se puede obtener en un rendimiento de 53-58% basado en compuestos de fórmula (2) con una relación $\alpha(4)/\beta(4)$ de al menos aproximadamente 3/1.

30 Los compuestos intermedios bicíclicos de fórmula (4) son los productos esperados de ciclación que proceden de compuestos intermedios de fórmula (3) en una configuración *sin*. Los compuestos intermedios de fórmula (4') son los productos de reacción esperados que proceden del compuesto intermedio de fórmula (3) en la configuración *anti*, que no se ciclan, y también los productos de reacción esperados que proceden del compuesto intermedio de fórmula (3) en una configuración *sin*, ya que la ciclación de los isómeros *sin* no es por lo general totalmente completa. La configuración *trans* de los sustituyentes en el átomo de carbono número 3 (C-3) y el átomo de carbono número 4 (C-4) en el anillo de tetrahidrofurano del compuesto intermedio de fórmula (4') impide la formación del anillo de lactona tal como se observa en compuestos intermedios de fórmula (4).

35 Preferiblemente, el enfriamiento brusco de carácter ácido de las reacciones de Nef y ciclación se realiza con un exceso de ácido sulfúrico concentrado, preferiblemente con 2 a 10 equivalentes a base de compuestos de fórmula (2), más preferiblemente con 2,5 a 5 equivalentes, incluso más preferiblemente con 3 a 4 equivalentes y lo más preferiblemente con aproximadamente 3,5 equivalentes, en forma de una disolución al 20% en peso a 80% en peso en metanol, preferiblemente en forma de una disolución al 40% en peso a 60% en peso en metanol. Un mayor exceso de ácido sulfúrico provoca una relación alfa/beta más alta para los compuestos de fórmula (4), pero también requiere más base para la neutralización subsiguiente en el enfriamiento brusco alcalino. Por ejemplo, cuando se utilizan 3,5 equivalentes de ácido sulfúrico basado en compuestos de fórmula (2) en el enfriamiento brusco de carácter ácido en forma de una disolución al 50% en peso en metanol, puede lograrse una relación $\alpha(4)/\beta(4)$ de hasta 4/1.

45 El enfriamiento brusco de carácter ácido de las reacciones de Nef y ciclación se puede llevar a cabo a temperaturas que oscilan entre aproximadamente -40°C y aproximadamente 70°C, preferiblemente a temperaturas entre aproximadamente -25°C y aproximadamente 15°C, más preferiblemente a temperaturas entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 5°C, lo más preferiblemente a temperaturas entre aproximadamente -15°C y aproximadamente 0°C. Los tiempos de reacción pueden oscilar hasta aproximadamente 24 horas, adecuadamente en el intervalo entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 12 horas, incluso más adecuadamente en un intervalo entre aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 6 horas.

50

Para el aislamiento de compuestos de fórmula (4), puede ser necesario un tratamiento acuoso para separar las sales y parte de los compuestos intermedios de fórmula (4'). Una base neutralizará el ácido empleado previamente, ya que las condiciones acuosas de carácter ácido provocan la hidrólisis del acetal de metilo del compuesto de fórmula (4) para el congénere hemiacetal, lo que resulta en una pérdida de producto. Como tal, el aislamiento del compuesto de fórmula (4) se lleva a cabo de manera óptima mediante una reacción de enfriamiento brusco alcalino, preferiblemente mediante una reacción acuosa de enfriamiento rápido alcalina, seguido de extracción del compuesto de fórmula (4) con un disolvente orgánico inmiscible en agua. Preferiblemente, se añade a la disolución acuosa alcalina la mezcla de carácter ácido resultante de las reacciones de Nef y de ciclación.

Dado que durante la reacción de enfriamiento brusco acuoso alcalino se necesita un volumen de reactor grande, es preferible minimizar dicho volumen lo más posible. Esto se puede lograr de diferentes maneras tal como, por ejemplo, empleando bases altamente solubles, o utilizando bases en forma de suspensión. Como tales, bases adecuadas para la elaboración del compuesto de fórmula (4) son un bicarbonato o carbonato, preferiblemente bicarbonato de sodio, potasio, litio o cesio, preferiblemente bicarbonato de sodio, potasio, litio o cesio, incluso más preferiblemente bicarbonato de sodio o potasio, lo más preferiblemente bicarbonato de potasio, o bien completamente en disolución o en forma de una suspensión. Como tal, el uso de una disolución de hidrógeno-carbonato de potasio saturado para el enfriamiento brusco alcalino en lugar de disolución de hidrógeno-carbonato de sodio saturado tiene, debido a su mayor solubilidad, la ventaja que el volumen de la fase acuosa puede reducirse aún más y el sulfato de potasio formado tiene sorprendentemente una mucho mejor capacidad de filtración que el sulfato de sodio.

Ventajosamente, durante el enfriamiento brusco alcalino el pH se mantiene entre aproximadamente 2 y aproximadamente 9, preferiblemente entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8, más preferiblemente entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 7,5. También ventajosamente, al final del enfriamiento brusco alcalino el pH se ajusta entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 6, preferiblemente entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 5, lo más preferiblemente entre aproximadamente 3,8 y aproximadamente 4,5. Estos intervalos de pH requeridos pueden llevarse a cabo mediante el uso de carbonatos y bicarbonatos tal como se indicó anteriormente. Opcionalmente, la base o el ácido adicional se pueden utilizar para ajustar el pH a un valor determinado al final de la reacción de enfriamiento brusco. Dentro del intervalo de pH preferido, el metanol se puede evaporar de la mezcla de reacción después del enfriamiento brusco alcalino y antes de las extracciones con disolvente orgánico a temperaturas entre aproximadamente 0° y aproximadamente 65°, preferiblemente entre aproximadamente 20° y aproximadamente 45°C. Bajo estas condiciones, los compuestos de fórmula (4) no se degradan, incluso cuando se aplican tiempos de permanencia a gran escala. La separación de metanol por evaporación antes de las extracciones con disolvente orgánico tiene la ventaja de que la eficacia de la extracción aumenta significativamente, de modo que se consume menos disolvente orgánico y aumenta adicionalmente la productividad.

Disolventes no miscibles en agua orgánicos adecuados son cualquier éster, hidrocarburo, éter, hidrocarburo halogenado o disolventes aromáticos. Estos incluyen, pero no se limitan a pentano, hexano, heptano, tolueno, xileno(s), benceno, mesitileno(s), *t*-butilmetil-éter, dialquil-éteres (etilo, butilo), difenil-éter, clorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetonitrilo, diclorobenceno, 1,2-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, de preferencia acetato de etilo.

Con el fin de mejorar el rendimiento de extracción de los compuestos de fórmula (4), se pueden añadir sales solubles en agua a la mezcla antes de la extracción. Una sal preferible incluye NaCl.

Una ventaja del método descrito en la presente invención, cuando se compara con la ruta de Knoevenagel de la técnica anterior, es que durante el enfriamiento brusco acuoso alcalino no es necesario extraer simultáneamente compuestos de fórmula (4) con un disolvente orgánico. La ausencia del disolvente orgánico durante el enfriamiento brusco alcalino ayuda, además, a disminuir el volumen del reactor y la filtración de las sales inorgánicas formadas es mucho más fácil. En la ruta de Knoevenagel, se requiere la presencia de un disolvente orgánico durante el enfriamiento brusco alcalino si debe evitarse la pérdida de producto.

Para aislar adicionalmente compuesto de fórmula α -(4) en forma pura, se puede aplicar la cristalización de dicho compuesto.

50 **Cristalización**

El compuesto de fórmula α -(4) se puede cristalizar en un disolvente tal como disolventes orgánicos, inorgánicos o agua, y mezclas de los mismos. Disolventes adecuados para la cristalización incluyen isopropanol, alcohol *t*-amílico, *t*-butanol, acetato de etilo, etanol y metilisobutilcetona. Especialmente se prefieren isopropanol, alcohol *t*-amílico y *t*-butanol, ya que producen un rendimiento de cristalización elevado y un producto con una alta pureza. Más preferiblemente, se utilizan isopropanol o alcohol *t*-amílico, lo más preferiblemente alcohol isopropílico.

Si alcohol isopropílico es el disolvente utilizado en la cristalización, la concentración preferida antes de la cristalización del compuesto de fórmula α -(4) está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30% en peso, más preferiblemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 25% en peso, incluso más preferiblemente entre aproximadamente 15 y aproximadamente 20% en peso.

La cristalización proporciona el compuesto de fórmula α -(4) con alta pureza, aunque pueden estar presentes pequeñas cantidades de compuesto de fórmula β -(4), es decir, en menos de aproximadamente 5%, en particular en cantidades de menos de aproximadamente 3%.

Epimerización

Compuesto de fórmula (4) en su forma isomérica beta se puede epimerizar en el compuesto de fórmula α -(4) con un ácido, por ejemplo con ácidos orgánicos o inorgánicos, preferiblemente en ausencia de agua y en presencia de metanol.

La epimerización se realiza preferiblemente con MeSO_3H en metanol, o cualquier ácido comparable con una fuerza de carácter ácida similar, ya que esto evita la formación de productos secundarios. Preferiblemente, la cantidad de MeSO_3H en metanol empleado oscila entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 1,5 equivalentes, basado en compuestos de fórmula (4), más preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,3 equivalentes.

La temperatura para llevar a cabo la epimerización es de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente la temperatura de reflujo, preferiblemente entre aproximadamente 20°C y alrededor de la temperatura de reflujo, más preferiblemente entre aproximadamente 40°C y alrededor de la temperatura de reflujo, incluso más preferiblemente a alrededor de la temperatura de reflujo.

Pueden existir varias alternativas para algunos de los procedimientos arriba descritos. Por ejemplo, en una realización, después de obtener una mezcla del compuesto de fórmula α -(4) y un compuesto de fórmula β -(4), el compuesto de fórmula α -(4) se cristaliza y el procedimiento de síntesis continúa para producir compuesto de fórmula (6). En otra realización, el especialista puede elegir cristalizar el compuesto de fórmula α -(4), proceder con una epimerización de las aguas madre restantes, que contienen una cantidad relativamente grande del epímero β -(4) no deseado, para obtener una mezcla con una cantidad relativamente grande del epímero α -(4), y aplicar una segunda cristalización del epímero α -(4). Por ejemplo, cuando cristaliza la mezcla bruta de compuesto de fórmula (4) que tiene una relación α -(4)/ β -(4) que oscila entre aproximadamente 3,5/1 y aproximadamente 4/1, se aísla una primera cosecha de α -(4) y las aguas madre restantes tienen una relación α -(4)/ β -(4) que oscila entre aproximadamente 0,3/1 y aproximadamente 1,5/1. Después de la epimerización del epímero β -(4), la relación α -(4)/ β -(4) en las aguas madre es de aproximadamente 3/1 y se obtiene una segunda cosecha de α -(4) mediante cristalización que tiene al menos una pureza comparable como la primera cosecha de α -(4).

Alternativamente, se puede proceder mediante la realización de una cristalización simultánea del epímero α -(4) y la reacción de epimerización del epímero β -(4) al α -(4). En otra realización, se puede empezar epimerizando el epímero β -(4) en el α -(4), y posteriormente se puede cristalizar el epímero α -(4). En aún otra realización, se puede empezar epimerizando el epímero β -(4) en el α -(4), posteriormente se puede cristalizar el epímero α -(4), aplicar una segunda epimerización de las aguas madre restantes y una cristalización adicional, dando una segunda cosecha del epímero α -(4).

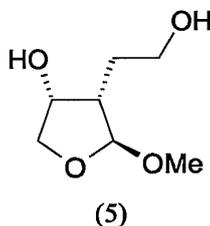
Como tal, en una realización, las aguas madre de una cristalización previa del compuesto de fórmula α -(4) en isopropanol se pueden epimerizar por evaporación del isopropanol, recogiendo el residuo en metanol y sometiendo a reflujo durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas con MeSO_3H , preferiblemente con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3 equivalentes. Si la mezcla de reacción se vierte posteriormente en NaHCO_3 acuoso, se extrae con EtOAc y la fase orgánica de disolvente se cambia a isopropanol, se puede obtener mediante cristalización una segunda parte del compuesto de fórmula α -(4) puro.

En una realización preferida, una mezcla de los epímeros α -(4) y β -(4) se puede transformar en una etapa en 100% o casi 100% de isómero alfa en 100% o casi 100% de rendimiento, por lo que sin la formación de subproducto, por medio de una cristalización directa del epímero α -(4) y la epimerización simultánea del epímero β -(4) en el α -(4), también conocida como transformación asimétrica inducida por cristalización. Una transformación asimétrica inducida por cristalización se puede lograr mediante la disolución de la mezcla de los epímeros α -(4) y β -(4) en metanol en presencia de aproximadamente 0,10 equivalentes de MeSO_3H , basado en la suma de los dos epímeros, y evaporando el metanol *en vacío* a aproximadamente 30°C a aproximadamente 40°C. Esta realización es particularmente preferible, ya que la mezcla de los epímeros α -(4) y β -(4) se puede transformar en sólo el epímero α -(4) en una etapa, que tiene menores costes de producción y se obtiene una tanda de α -(4) con una calidad homogénea.

En una forma de realización preferida, se lleva a cabo una neutralización del ácido, tal como MeSO_3H , antes de la cambio de disolvente de metanol al disolvente de cristalización tal como isopropanol. Dicha neutralización se puede lograr mediante la adición de un ligero exceso molar de una base, basado en el ácido de epimerización utilizado. Como base se puede utilizar cualquier base, siempre que la sal de la base con el ácido de epimerización no contamine los cristales del epímero α -(4). Por ejemplo, en el caso de utilizar MeSO_3H como el ácido de epimerización, se puede utilizar una amina terciaria, preferiblemente trietilamina, dando la sal metanosulfonato de trietilamonio, que no contamina los cristales del epímero α -(4) durante la cristalización en isopropanol. La adición de un ligero exceso de NEt_3 sobre MeSO_3H para la neutralización evita la formación de acetales de isopropilo como productos secundarios que se forman en condiciones ácidas durante el subsiguiente cambio de disolvente de metanol a isopropanol. El subsiguiente cambio de disolvente de metanol a isopropanol y la cristalización da el compuesto de fórmula α -(4) con una alta pureza sin ninguna o con una contaminación mínima con sal metanosulfonato de trietilamonio.

Compuesto de fórmula (6)

Compuesto de fórmula (6) se obtiene mediante reducción del compuesto de fórmula α -(4) seguida de una reacción de ciclación. El compuesto intermedio resultante de la reducción del compuesto de fórmula α -(4) es compuesto de fórmula (5).



El compuesto de fórmula (5) preferentemente no se aísla, sino que directamente se cicla en un compuesto de fórmula (6).

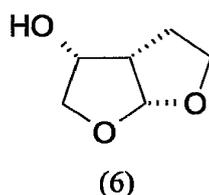
La etapa de reducción puede realizarse convenientemente mediante el tratamiento del compuesto intermedio de fórmula α -(4) con hidruros de metales tales como borohidruro de litio, borohidruro de sodio, borohidruro de sodio-cloruro de litio en disolventes anhidros adecuados.

Ejemplos de disolventes anhidros adecuados incluyen, pero no se limitan a diclorometano, tolueno, xileno, benceno, pentano, hexano, heptano, éter de petróleo, 1,4-tioxano, dietil-éter, diisopropil-éter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y, en general, cualquier disolvente anhidro susceptible de ser utilizado en un proceso de reducción química utilizando los agentes reductores arriba citados. Un disolvente preferido es tetrahydrofurano. De acuerdo con una realización preferida, la etapa de reducción se realiza utilizando borohidruro de litio o borohidruro de sodio en tetrahydrofurano.

En el caso de que se utilice borohidruro de litio como agente reductor, la cantidad de agente reductor oscila entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,5 equivalentes basados en la cantidad de compuesto de fórmula α -(4), preferiblemente entre aproximadamente 1,1 y aproximadamente 1,3 equivalentes.

Dicha etapa de reducción se puede llevar a cabo a temperaturas que oscilan entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 55°C , preferiblemente entre aproximadamente -15°C y aproximadamente 45°C , y lo más preferiblemente entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 40°C . El tiempo de reacción puede oscilar hasta aproximadamente 24 horas, y oscila adecuadamente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 24 horas.

- 5 El compuesto de fórmula (5) se puede convertir en el compuesto deseado de fórmula (6) mediante una reacción de ciclación. La reacción de ciclación se produce a través de una transacetalización intramolecular y se puede realizar en cualquier disolvente orgánico compatible con ácidos o una combinación de un disolvente miscible en agua y agua y en presencia de un ácido orgánico o inorgánico fuerte. Dicha reacción se realiza adecuadamente mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (5) con una cantidad catalítica de un ácido fuerte. En una realización preferida, el ácido fuerte se selecciona de un grupo que consiste en ácido clorhídrico y ácido sulfúrico en tetrahidrofurano. Dicha etapa de ciclación se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas por debajo de aproximadamente 5°C , más preferiblemente por debajo de aproximadamente -5°C .

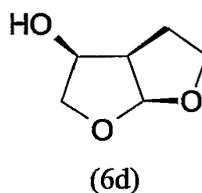


- 15 En una realización particularmente preferida, el compuesto de fórmula (5) que, tras la reducción con borohidruro de litio o sodio en tetrahidrofurano se obtiene en forma de un complejo de boro, se trata con un ácido mineral concentrado y simultáneamente se realizan la descomplejación de compuesto de fórmula (5) y la ciclación de compuesto de fórmula (5) para dar el compuesto de fórmula (6). Preferiblemente se utiliza un ácido mineral fuerte, más preferiblemente ácido sulfúrico concentrado o ácido clorhídrico concentrado, lo más preferiblemente ácido clorhídrico concentrado. La cantidad de ácido clorhídrico puede variar entre 1,0 y 1,4 equivalentes basados en la cantidad aplicada de borohidruro de litio o sodio, pero es preferiblemente entre 1,1 y 1,3 equivalentes.

- 20 Con respecto al aislamiento de compuesto de fórmula (6) en forma pura, es deseable separar las sales inorgánicas resultantes de los reactivos utilizados en las etapas de reducción, descomplejación y ciclación. Esto se puede hacer mediante un proceso de extracción con disolvente acuoso-orgánico, pero preferiblemente esto se hace mediante la adición de un pequeño exceso de una base sobre el ácido aplicado para la descomplejación de compuesto de fórmula (5) y la reacción de ciclación del mismo a compuesto de fórmula (6). Posteriormente, se realiza un cambio de disolvente a un disolvente más apolar, lo que resulta en la precipitación de las sales resultantes de la reducción y la descomplejación.

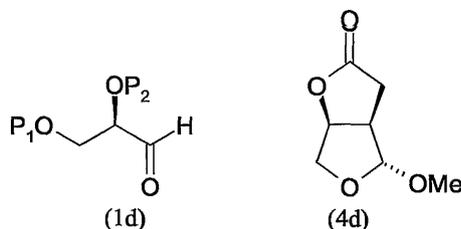
- 25 Como base utilizada en la elaboración de compuesto de fórmula (6), se puede utilizar cualquier base, siempre y cuando sea baja la solubilidad de su sal con el ácido mineral utilizado para la descomplejación y la reacción de ciclación del compuesto de fórmula (5) en el compuesto de fórmula (6) en el disolvente final tras el cambio de disolvente. Por ejemplo, si se utiliza borohidruro de litio en tetrahidrofurano en la reducción, se utiliza HCl acuoso concentrado en la descomplejación / ciclación y acetato de etilo es el disolvente final, entonces las aminas terciarias son bases adecuadas para la neutralización del ácido, particularmente trietilamina. En ese caso, las sales de boro e hidrocloreuro de trietilamina casi precipitan por completo y el compuesto de fórmula (6) permanece totalmente en disolución. Después de la filtración de los sólidos queda una disolución del compuesto de fórmula (6) con una alta pureza que se puede procesar a cualquier forma deseada.

Se observa que el otro enantiómero del compuesto de fórmula (6), a saber, el compuesto de fórmula (6d), (3S,3aR,6aS) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol, también es un resto activo de inhibidores de la proteasa del VIH.



Como tal, idénticos métodos, procedimientos, reactivos y condiciones, descritos en la presente invención, incluyendo la cristalización y epimerización correspondientes, se pueden aplicar en la preparación del compuesto de fórmula (6d), mediante el empleo de compuestos de fórmula (1d), precursores de los mismos, y otros productos intermedios en la preparación del compuesto de fórmula (6d), tales como compuestos de fórmula (4d) que figuran a continuación.

5



Los compuestos de fórmulas (6) y (6d) encuentran su uso particular en la preparación de un medicamento. De acuerdo con una realización preferida, los presentes compuestos de fórmulas (6) y (6d) se utilizan como precursores en la preparación de fármacos anti-virales, en particular, los fármacos anti-VIH, más en particular inhibidores de proteasa de VIH.

10

El compuesto de fórmula (6) y todos los compuestos intermedios que conducen a la formación de dicho compuesto estereoisoméricamente puro son de particular interés en la preparación de inhibidores de proteasa de VIH tal como se describe en los documentos WO 95/24385, WO 99/65870, WO 00/47551, WO 00/76961 y US 6.127.372, WO 01/25240, EP 0 715 618 y WO 99/67417 y, en particular, los siguientes inhibidores de proteasa de VIH.

15

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

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

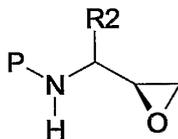
20

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

También se describen inhibidores 1, 2, 3 de proteasa de VIH o cualquier sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, obtenidos mediante el uso de un compuesto de fórmula (6) preparado de acuerdo con la presente invención en la síntesis química de dichos inhibidores de proteasa de VIH. Dicha síntesis química se describe en la bibliografía, por ejemplo en los documentos WO 01/25240, EP 0 715 618 y WO 99/67417.

25

Como tales, los inhibidores de la proteasa a los que se alude anteriormente se pueden preparar utilizando el siguiente procedimiento general. Un epóxido amino N-prottegido de la fórmula

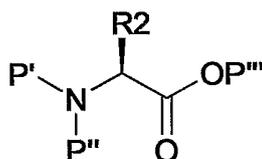


en donde P es un grupo protector amino, y R^2 representa radicales alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y aralquilo, radicales que están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre radicales alquilo y halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, $-OR^9$ y $-SR^9$, en donde R^9 representa hidrógeno, alquilo, y radicales halógeno; se prepara a partir de la correspondiente clorocetona en presencia de una base y un sistema disolvente. Sistemas disolventes adecuados para preparar el epóxido amino incluyen etanol, metanol, isopropanol, tetrahidrofurano, dioxano, y similares, incluyendo mezclas de los mismos. Bases adecuadas para producir el epóxido a partir de la clorocetona reducida incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, t-butóxido de potasio, DBU y similares.

30

35

Alternativamente, un epóxido amino protegido puede prepararse a partir de un L-aminoácido que se hace reaccionar con un grupo protector de amino adecuado en un disolvente adecuado para producir un éster de L-aminoácido amino-prottegido de la fórmula:

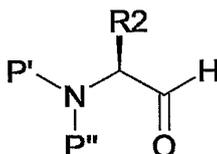


5 en donde P'''' representa un grupo protector de carboxilo, por ejemplo, metilo, etilo, bencilo, butilo terciario y similares; R² es como se definió anteriormente; y P' y P'' se seleccionan independientemente entre grupos protectores de amina, incluyendo, pero no limitados a arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo y cicloalquenilalquilo sustituido, alilo, alilo sustituido, acilo, alcocarbonilo, aralcoxicarbonilo y sililo.

Adicionalmente, los grupos protectores P' y P'' pueden formar un anillo heterocíclico con el nitrógeno al que están unidos, por ejemplo, 1,2-bis(metilen)benceno, ftalimidilo, succinimidilo, maleimidilo y similares, y en que estos grupos heterocíclicos pueden incluir, además, anillos de arilo y cicloalquilo adyacentes. Además, los grupos heterocíclicos pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos, por ejemplo, nitroftalimidilo.

10 El éster de L-aminoácido amino-prottegido se reduce a continuación en el correspondiente alcohol. Por ejemplo, el éster de L-aminoácido amino-prottegido puede reducirse con hidruro de diisobutilaluminio a -78°C en un disolvente adecuado tal como tolueno. Agentes reductores preferidos incluyen hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, borano, hidruro de litio y tri-terbutoxialuminio, complejo de borano/THF. El alcohol resultante se convierte entonces, por ejemplo, por medio de una oxidación de Swern, en el correspondiente aldehído de la fórmula:

15



20 en donde P', P'' y R² son como se ha definido anteriormente. Por lo tanto, se añade una disolución en diclorometano del alcohol a una disolución enfriada (-75° a -68°C) de cloruro de oxalilo en diclorometano y DMSO en diclorometano y se agita durante 35 minutos.

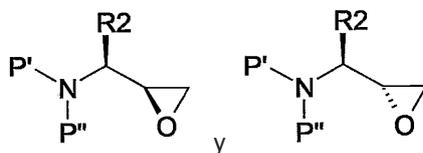
25 Reactivos de oxidación aceptables incluyen, por ejemplo, complejo de trióxido de azufre-piridina y DMSO, cloruro de oxalilo y DMSO, cloruro o anhídrido de acetilo y DMSO, cloruro o anhídrido de trifluoroacetilo y DMSO, cloruro de metanosulfonilo y DMSO o tetrahidro tiazeno-S-óxido, bromuro de toluensulfonilo y DMSO, anhídrido de trifluorometanosulfonilo (anhídrido triflico) y DMSO, pentacloruro de fósforo y DMSO, cloruro de dimetilfosforilo y DMSO y cloroformiato de isobutilo y DMSO.

30 Los aldehídos de este procedimiento también pueden prepararse por métodos de reducir fenilalanina y análogos de fenilalanina protegidos o sus derivados amida o éster mediante, por ejemplo, amalgama de sodio con HCl en etanol o litio o sodio o potasio o calcio en amoniaco. La temperatura de reacción puede ser de aproximadamente -20°C a aproximadamente 45°C, y preferiblemente de aproximadamente 5°C a aproximadamente 25°C. Dos métodos adicionales de obtención de aldehído protegido con nitrógeno incluyen la oxidación del alcohol correspondiente con lejía en presencia de una cantidad catalítica del radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piridiloxi. En un segundo método, la oxidación del alcohol al aldehído se logra mediante una cantidad catalítica de perrutenato de tetrapropilamonio en presencia de N-metilmorfolina-N-óxido.

35 Alternativamente, un derivado de cloruro de ácido de un derivado de fenilalanina o fenilalanina protegida tal como se describió anteriormente se puede reducir con hidrógeno y un catalizador tal como Pd sobre carbonato de bario o sulfato de bario, con o sin un agente moderador catalizador adicional tal como azufre o un tiol (Reducción de Rosenmund).

40 El aldehído resultante de la oxidación de Swern se hace reaccionar después con un reactivo de halometil-litio, reactivo que se genera in situ por reacción de un compuesto de alquil-litio o aril-litio con un dihalometano representado por la fórmula X¹CH₂X², en la que X¹ y X², independientemente, representar yodo, bromo o cloro. Por ejemplo, una disolución del aldehído y cloroyodometano en THF se enfría a -78°C y se añade una disolución de n-

butil-litio en hexano. El producto resultante es una mezcla de diastereómeros de los correspondientes epóxidos amino-protégidos de las fórmulas:



5 Los diastereómeros pueden separarse, por ejemplo, por cromatografía, o, alternativamente, una vez que se hace reaccionar en las etapas subsiguientes se pueden separar los productos diastereoisómeros. Para compuestos que tienen la estereoquímica (S), se puede utilizar un D-aminoácido en lugar del L-aminoácido.

10 La adición de clorometil-litio o bromometil-litio a un amino-aldehído quiral es altamente diastereoselectiva. Preferiblemente, el clorometil-litio o bromometil-litio se genera in situ a partir de la reacción del dihalometano y n-butil-litio. Halometanos metilantes aceptables incluyen cloroyodometano, bromoclorometano, dibromometano, diyodometano, bromofluorometano y similares. El éster de sulfonato del producto de adición de, por ejemplo, bromuro de hidrógeno a formaldehído es también un agente metilante.

15 Tetrahidrofurano es el disolvente preferido, pero disolventes alternativos tales como tolueno, dimetoxietano, dicloruro de etileno, cloruro de metileno se pueden utilizar como disolventes puros o como una mezcla. Disolventes apróticos dipolares tales como acetonitrilo, DMF, N-metil-pirrolidona son útiles como disolventes o como parte de una mezcla de disolventes. La reacción se puede llevar a cabo bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno o argón. Para n-butil-litio se puede sustituir otros reactivos organometálicos tales como metil-litio, terc.-butil litio, sec.-butil-litio, fenil-litio, fenil-sodio y similares. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas de entre aproximadamente -80°C y 0°C, pero preferiblemente entre aproximadamente -80°C y -20°C.

20 La conversión de los aldehídos en su derivado epóxido también se puede llevar a cabo en múltiples etapas. Por ejemplo, la adición del anión de tioanisol preparado a partir de, por ejemplo, un reactivo de butilo o aril-litio, al aminoaldehído protegido, la oxidación del alcohol aminosulfuro protegido resultante con agentes oxidantes bien conocidos tales como peróxido de hidrógeno, hipoclorito de terc.-butilo, lejía o peryodato sódico para dar un sulfóxido. La alquilación del sulfóxido con, por ejemplo, yoduro o bromuro de metilo, tosilato de metilo, mesilato de metilo, triflato de metilo, bromuro de etilo, bromuro de isopropilo, cloruro de bencilo o similares, en presencia de una base orgánica o inorgánica.

Alternativamente, el alcohol aminosulfuro protegido puede alquilarse con, por ejemplo, los agentes alquilantes anteriores, para proporcionar sales de sulfonio que posteriormente se convierten en los epóxidos objeto con amina terciaria o bases minerales.

30 Los epóxidos deseados se forman, utilizando las condiciones más preferidas, diastereoselectivamente en cantidades de relación de al menos aproximadamente una relación 85:15 (S:R). El producto puede purificarse por cromatografía para dar el producto diastereoméricamente y enantioméricamente puro, pero se utiliza más convenientemente directamente sin purificación para preparar inhibidores de proteasa retroviral. El proceso anterior es aplicable a mezclas de isómeros ópticos, así como a compuestos resueltos. Si se desea un isómero óptico particular, éste puede seleccionarse por la elección del material de partida, por ejemplo, L-fenilalanina, D-fenilalanina, L-fenilalaninol, D-fenilalaninol, D-hexahidrofenilalaninol y similares, o la resolución se puede producir en etapas intermedias o finales. Auxiliares quirales tales como uno o dos equivalentes de ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido canfórico, ácido 2-metoxi-fenil-acético y similares pueden usarse para formar sales, ésteres o amidas de los compuestos de esta invención. Estos compuestos o derivados pueden cristalizarse o separarse cromatográficamente utilizando una columna quiral o aquiral tal como es bien conocido por los expertos en la técnica.

45 A continuación, se hace reaccionar el epóxido amino, en un sistema disolvente adecuado, con una cantidad igual, o preferiblemente un exceso de una amina deseada de la fórmula R³NH₂, en donde R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroaralquilo, aminoalquilo y radicales aminoalquilo mono- y disustituídos, en donde dichos sustituyentes se seleccionan entre radicales alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, o en el caso de un radical

aminoalquilo disustituido, dichos sustituyentes, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo o un radical heteroarilo.

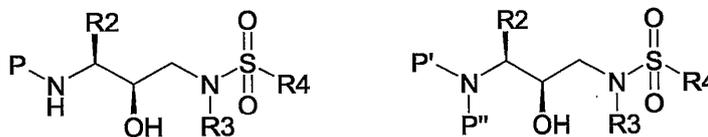
La reacción puede llevarse a cabo en un amplio intervalo de temperaturas, por ejemplo, de aproximadamente 10°C a aproximadamente 100°C, pero se realiza preferiblemente, pero no necesariamente, a una temperatura a la que el disolvente comienza a reflujo.

Sistemas de disolventes adecuados incluyen disolventes orgánicos próticos, no próticos y apróticos dipolares tales como, por ejemplo, aquellos en los que el disolvente es un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, y similares, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares, y tolueno, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y mezclas de los mismos. Un disolvente preferido es isopropanol. Aminas a modo de ejemplo correspondientes a la fórmula R^3NH_2 incluyen bencilamina, isobutilamina, n-butilamina, isopentilamina, isoamilamina, ciclohexanometilamina, naftilmetilamina y similares. El producto resultante es un derivado de 3-(N-protégido-amino)-3-(R²)-1-(NHR³)-propan-2-ol, al que se alude en lo que sigue como un amino alcohol, y representados por las fórmulas :



en donde P, P', P'', R² y R³ son como se ha descrito anteriormente. Alternativamente, se puede utilizar un haloalcohol en lugar del epóxido amino.

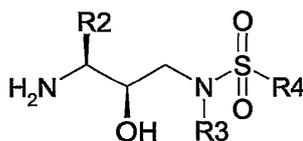
Después se hace reaccionar el aminoalcohol definido anteriormente en un disolvente adecuado con un cloruro de sulfonilo (R⁴SO₂Cl) o anhídrido de sulfonilo en presencia de un depurador de ácidos. Disolventes adecuados en los que se puede realizar la reacción incluyen cloruro de metileno, tetrahidrofurano. Depuradores de ácidos adecuados incluyen trietilamina, piridina. Cloruros de sulfonilo preferidos son cloruro de metanosulfonilo y cloruro de benzenosulfonilo. El derivado de sulfonamida resultante puede representarse, dependiendo del epóxido utilizado, por las fórmulas



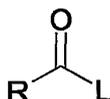
en donde P, P', P'', R², R³ y R⁴ se definen como anteriormente. Estos compuestos intermedios son útiles para preparar compuestos inhibidores de proteasa y también son inhibidores activos de proteasas retrovirales.

Los haluros de sulfonilo de la fórmula R⁴SO₂X se pueden preparar mediante la reacción de un reactivo de Grignard adecuado o de alquil-litio con cloruro de sulfurilo, o dióxido de azufre, seguido de oxidación con un halógeno, preferiblemente cloro. Además, los tioles se pueden oxidar a cloruros de sulfonilo utilizando cloro en presencia de agua en condiciones cuidadosamente controladas. Adicionalmente, los ácidos sulfónicos se pueden convertir en haluros de sulfonilo utilizando reactivos tales como PCl₅, y también en anhídridos utilizando reactivos deshidratantes adecuados. Los ácidos sulfónicos pueden, a su vez, prepararse utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica. Tales ácidos sulfónicos también están comercialmente disponibles. En lugar de los haluros de sulfonilo, se pueden utilizar haluros de sulfonilo (R⁴SOX) o haluros de sulfenilo (R⁴SX) para preparar compuestos en donde el resto -SO₂- está reemplazado por un resto -SO- o -S-, respectivamente.

Después de la preparación del derivado de sulfonamida, el grupo protector de amino P o los grupos protectores de amino P' y P'' se separan bajo condiciones que no afectarán a la porción restante de la molécula. Estos métodos son bien conocidos en la técnica e incluyen hidrólisis ácida, hidrogenólisis y similares. Un método preferido implica la separación del grupo protector, por ejemplo, la separación de un grupo carbobenzoilo, mediante hidrogenólisis utilizando paladio sobre carbono en un sistema disolvente adecuado tal como un alcohol, ácido acético y similares, o mezclas de los mismos. En los casos en los que el grupo protector es un grupo t-butoxicarbonilo, éste se puede separar utilizando un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético, en un sistema disolvente adecuado, por ejemplo, dioxano o cloruro de metileno. El producto resultante es el derivado de sal de amina de la fórmula:



Esta amina puede acoplarse a un carboxilato representado por la fórmula



5 en donde R es el grupo (3R,3aS,6aR) hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-oxi y L es un grupo lábil apropiado tal como un haluro. Una disolución de la amina libre (o sal acetato de amina) y aproximadamente 1,0 equivalentes del carboxilato se mezclan en un sistema disolvente apropiado y opcionalmente se tratan con hasta cinco equivalentes de una base tal como, por ejemplo, N-metilmorfolina, a aproximadamente la temperatura ambiente. Sistemas disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, cloruro de metileno o N,N-dimetilformamida, y similares, incluyendo mezclas de los mismos.

10 Alternativamente, la amina puede acoplarse a un carbonato de (3R,3aS,6aR) hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol succinimidilo. La activación de (3R,3aS,6aR) hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol se puede realizar, por ejemplo, mediante reacción con carbonato de disuccinimidilo y trietilamina.

Ejemplos

15 Los siguientes ejemplos están destinados a ser ilustrativos de la presente invención. Estos ejemplos se presentan para ejemplificar la invención y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

Todas las reacciones se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno. Se utilizaron disolventes y reactivos tal como se suministran, sin purificación adicional. Los espectros de ^1H RMN fueron registrados a 200 MHz en CDCl_3 o $\text{DMSO}-d_6$ en un espectrómetro de RMN Bruker AC-200. El ^1H RMN cuantitativo se realizó con clorobenceno como patrón interno. Todos los rendimientos reseñados han sido corregidos para la impureza del producto.

20 El ensayo de cromatografía de gases (GC) y la determinación de e.e. de S-2,3-O-isopropilideno-gliceraldehído en mezclas de reacción se realizó con un Agilent 6890 GC (EPC) y una columna Betadex (pieza número 24305, Supelco o equivalente) de 60 m y con un espesor de película de 0,25 μm utilizando una presión de cabeza de la columna de 26,4 kPa, un caudal de la columna de 1,4 mL/min, un caudal dividido de 37,5 mL/min y una temperatura de inyección de 150°C. La rampa utilizada era: temperatura inicial de 60°C (3 min), tasa de 5°C/min, temperatura intermedia 130°C (1 min), tasa de 25°C/min, temperatura final 230°C (8 min). La detección se realizó con un detector FID a una temperatura de 250°C. Los tiempos de retención eran como sigue: clorobenceno (patrón interno) 13,9 min, S-2,3-O-isopropilideno-gliceraldehído 15,9 min, R-2,3-O-isopropilideno-gliceraldehído 16,2 min.

30 El ensayo de GC y la determinación de e.e. del éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico se llevaron a cabo con el equipo descrito anteriormente, pero utilizando una temperatura de inyección de 250°C. La rampa utilizada era: temperatura inicial 80°C (1 min), tasa de 5°C/min, temperatura final 225°C (10 min). La detección se realizó con un detector FID a una temperatura de 250°C. Los tiempos de retención eran como sigue: tolueno 7,3 min, clorobenceno (patrón interno) 9,4 min, S-2,3-O-isopropilideno-gliceraldehído 10,7 min, R-2,3-O-isopropilideno-gliceraldehído 10,9 min, éster etílico del ácido Z-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico 20,4 min, éster etílico del ácido E-R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico 22,6 min, éster etílico del ácido E-S-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico 22,9 min, fosfonoacetato de trietilo (TEPA) 25,5 min.

40 El ensayo de GC para los compuestos α -(4) y β -(4) se realizó con un Agilent 6890 GC (EPC) y una columna CP-Sil 5 CB (pieza número CP7680 (Varian) o equivalente) de 25 m y con un espesor de película de 5 μm utilizando una presión de cabeza de la columna de 5,1 kPa, un caudal dividido de 40 mL/min y una temperatura de inyección de 250°C. La rampa utilizada era: temperatura inicial de 50°C (5 min), tasa de 10°C/min, temperatura final 250°C (15 min). La detección se realizó con un detector FID a una temperatura de 250°C. Los tiempos de retención eran como sigue: clorobenceno (patrón interno) 17,0 min, α -(4) 24,9 min, β -(4) 25,5 min.

Ejemplo 1: Preparación de S-2,3-O-isopropilideno-gliceraldehído y conversión en éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico

5 A una suspensión bien agitada de KIO₄ (530 g, 2,3 mol, 2,3 eq.) en agua (1200 g) se añadió gota a gota una disolución de L-5,6-O-isopropilideno-gulono-1,4-lactona (218,5 g, 1 mol) en agua (135 g) y tetrahidrofurano (1145 g) durante 3 h a 32-34°C. La mezcla de reacción se agitó durante 4,5 h a 32°C. De acuerdo con GC la oxidación era completa, puesto que el contenido de S-2,3-O-isopropilideno-gliceraldehído era 4,38% en peso y no aumentó más. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se mantuvo a esta temperatura durante 14 h. Los sólidos (consistente principalmente en KIO₃) se separaron mediante filtración y la torta se lavó con tetrahidrofurano (115 mL) y con otra parte de tetrahidrofurano (215 mL) por re-suspensión. Se tomó una muestra del filtrado (2975 g) y se analizó por ¹H-RMN cuantitativa (DMSO-*d*₆) que muestra que el contenido de S-2,3-O-isopropilideno-gliceraldehído en el filtrado era 3,69% en peso, que corresponde a 109,6 g (0,843 mol) y un rendimiento de 84% basado en L-5,6-O-isopropilideno-gulono-1,4-lactona.

15 A 2953 g del filtrado obtenido (que contiene 108,8 g = 0,837 mol de S-2,3-O-isopropilideno-gliceraldehído) a 13°C se añadió gota a gota, bajo agitación, fosfonoacetato de trietilo (TEPA, 194,7 g, 97% de pureza, 0,843 mol, 1,01 eq.) durante 25 min a 13-17°C. Subsiguientemente, se añadió K₂CO₃ (838 g, 6,07 mol, 7,26 eq.) en porciones durante 30 min a 17-25°C. El pH final de la mezcla de reacción era 11,6. La mezcla de reacción se agitó durante otras 17 h a 20°C. Las fases acuosa y de tetrahidrofurano se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 660 mL de tolueno. Las fases de tolueno y tetrahidrofurano reunidas se concentraron *en vacío* (260-25 mbar, temperatura de 28-56°C) durante 8 h, dando 175,5 g de un líquido de color amarillo claro.

20 La ¹H RMN cuantitativa indicó la presencia de 78% en peso de éster etílico del ácido E-R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico, 2,5% en peso de éster etílico del ácido Z-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico, 4,4% en peso de TEPA (4,1% en moles de la cantidad inicial) y 6,8% en peso de tolueno. Esto corresponde a un rendimiento total de éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico de 141,2 g (0,706 mol) que es del 71% basado en L-5,6-O-isopropilideno-gulono-1,4-lactona y un rendimiento de 84% basado en S-2,3-O-isopropilideno-gliceraldehído. La GC indicó que el e.e. de éster etílico del ácido E-R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico era > 99%.

Ejemplo 2: Preparación de una mezcla de compuestos α-(4) y β-(4) a partir de éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico utilizando diversos tipos y cantidades de bases sin aislamiento del compuesto de adición nitro**Ejemplo 2A: Uso de DBU en la adición de Michael y NaOMe como base adicional en la reacción de Nef**

30 A éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico (21,2 g de aceite, 94,5% en peso puro, 0,1 mol) se añadió nitrometano (13,0 g de una disolución al 51,7% en peso en metanol, 0,11 mol, 1,1 eq.) y la disolución se enfrió a 0°C. Subsiguientemente, se añadió DBU (15,2 g, 0,1 mol 1 eq.) gota a gota durante 25 min y el embudo se enjuagó con metanol (1 g). La mezcla de reacción se calentó hasta 20°C y se agitó a esa temperatura durante 17 h. La disolución resultante (50 g) se dividió en 2 partes iguales; la otra parte de 25 g se procesó adicionalmente tal como se describe en el ejemplo 2B. La una parte de 25 g se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota NaOMe (10,0 g de una disolución al 29,6% en peso en metanol, 0,055 mol, 1,1 eq.) durante 10 min a 0°C y el embudo se enjuagó con metanol (1,6 g). La mezcla de reacción se agitó durante 50 min a 0°C y después se enfrió bruscamente en una disolución de H₂SO₄ (17,9 g, 96% en peso, 0,175 mol 3,5 eq.) en metanol (30,4 g) a 0-5°C mediante la adición gota a gota durante 60 min con agitación vigorosa. El embudo se enjuagó con metanol (2 x 4 g). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h a 0°C y subsiguientemente se enfrió bruscamente en una mezcla agitada de NaHCO₃ acuosa saturada (300 mL) y acetato de etilo (100 mL) a 0-5°C mediante la adición gota a gota durante 15 min. El pH final era 6,9. Se añadió otra parte de acetato de etilo (50 mL) y el pH se ajustó a 4,2 con H₂SO₄ (al 96% en peso). Después de la separación de fases la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 150 mL, 3 x 100 mL). Las fases orgánicas reunidas se concentraron *en vacío* a 40-50°C, dando 8,1 g de un sólido naranja. De acuerdo con el análisis de ¹H RMN cuantitativa este sólido contenía 4,2 g (0,026 mol) de compuestos α-(4) y β-(4), correspondiente a un rendimiento total de 53% basado en éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico. La relación α-(4):β-(4) era de 3,1:1.

Ejemplo 2B: Uso de DBU en la adición de Michael y sin base adicional en la reacción de Nef

50 La otra disolución de 25 g, tal como se obtiene después de la adición de Michael en el ejemplo 2A, se enfrió a 0°C y se enfrió bruscamente en una disolución de H₂SO₄ (7,8 g, al 96% en peso, 0,076 mol, 1,5 eq.) en metanol (13,2 g) a

0°C mediante la adición gota a gota durante 40 min con agitación vigorosa. El embudo se enjuagó con metanol (7,7 g). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 4 h a 0°C y subsiguientemente se elaboró de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2A, dando un sólido que, de acuerdo con el análisis de ¹H RMN cuantitativa, contenía 2,8 g (0,0175 mol) de compuestos α-(4) y β-(4), correspondiente a un rendimiento de 35%, basado en éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico.

Ejemplo 2C: Uso de TMG en la adición de Michael y NaOMe como base adicional en la reacción de Nef

A éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico (aceite 47,5 g, 84,2% en peso puro, 0,2 mol) se añadió nitrometano (26,0 g de una disolución al 51,7% en peso en metanol, 0,22 mol, 1,1 eq.) y la disolución se enfrió a 0°C. Subsiguientemente, se añadió TMG (23 g, 0,2 mol 1 eq.) gota a gota durante 20 min y el embudo se enjuagó con metanol (2 g). La mezcla de reacción se calentó hasta 20°C y se agitó a esa temperatura durante 22 h. La disolución se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota NaOMe (40,2 g de una disolución al 29,6% en peso en metanol, 0,22 mol, 1,1 eq.) durante 15 min a 0°C y el embudo se enjuagó con metanol (6,4 g). Después de agitar durante otros 70 min a 0°C la mezcla se enfrió bruscamente en una disolución de H₂SO₄ (71,6 g, 96% en peso, 0,7 mol, 3,5 eq.) en metanol (121,6 g) a 0-5°C por adición gota a gota durante 70 min con agitación vigorosa. El embudo se enjuagó con metanol (2 x 15 g). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 145 min a 0°C y subsiguientemente se enfrió bruscamente en una mezcla agitada de NaHCO₃ acuosa saturada (1200 mL) y acetato de etilo (400 mL) a 0°C mediante la adición gota a gota durante 30 min. El pH final era 7,4. Después de añadir una parte adicional (200 mL) de acetato de etilo, el pH se ajustó a 4,2 con H₂SO₄ (al 96% en peso). Después de la separación de fases la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 400 mL). Las fases orgánicas reunidas se concentraron *en vacío* a 40-50°C, dando 38,5 g de un sólido amarillo-naranja que, de acuerdo con el análisis de ¹H RMN cuantitativa, contenía α-(4) (12,2 g, 0,077 mol) y β-(4) (4,6 g, 0,029 mol) que corresponde a un rendimiento total de 53% basado en éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico y una relación α-(4):β-(4) de 2,7:1.

Ejemplo 2D: Uso de sólo NaOMe en la adición de Michael y la reacción de Nef

A éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico (47,5 g, 84,2% en peso puro, 0,2 mol) en metanol (200 g) se añadió nitrometano (26,0 g de una disolución al 51,7% en peso en metanol, 0,22 mol, 1,1 eq.) y la disolución se enfrió a 0°C. Se añadió NaOMe (40 g de una disolución al 30% en peso en metanol, 0,22 mol 1,1 eq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 0°C y después se enfrió bruscamente en una disolución de H₂SO₄ (58 g, al 96% en peso, 0,57 mol 2,9 eq) en metanol (140 g) a -3 - 0°C mediante la adición gota a gota durante 75 min con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 0°C y subsiguientemente se mantuvo durante 16 h a -30°C. De acuerdo con análisis de ¹H-RMN cuantitativa, el rendimiento total (en la mezcla de reacción) de α-(4) y β-(4) basado en éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico era de 45% y la relación α-(4):β-(4) de 2,5:1. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente en una disolución agitada de NaHCO₃ (80 g) en agua (1 L) a 0-5°C mediante la adición gota a gota durante 90 min. Al final del enfriamiento brusco se añadió una disolución de NaHCO₃ (4 g) en agua (50 mL) para ajustar el pH a 5-5,5. Después de la separación de fases, la disolución acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 500 mL) y las fases orgánicas reunidas se concentraron *en vacío* a 30-40°C, dando 32 g de un aceite rojo. De acuerdo con el análisis ¹H RMN cuantitativa, este aceite contenía 13,2 g (0,084 mol) de α-(4) y β-(4) que corresponde a un rendimiento total de 42% basado en el éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico, siendo la relación α-(4):β-(4) de 3: 1.

Ejemplo 3: Preparación de α-(4) puro a partir de éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico utilizando DBU en la adición de Michael, NaOMe como base adicional en la reacción de Nef y cristalización de α-(4) a partir de isopropanol

Ejemplo 3A Utilizando un procedimiento de tratamiento no mejorado para α-(4) y β-(4)

A éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico (42,3 g, 94,5% en peso puro, 0,2 mol) se añadió nitrometano (26,0 g de una disolución al 51,7% en peso en metanol, 0,22 mol, 1,1 eq.) y la disolución se enfrió a 0°C. Subsiguientemente, se añadió DBU (30,4 g, 0,2 mol 1 eq.) gota a gota durante 20 min y el embudo se enjuagó con metanol (4 g). La mezcla de reacción se calentó hasta 20°C, se agitó a esta temperatura durante otras 16,5 h y subsiguientemente se enfrió hasta 0°C. Después, se añadió NaOMe (40,4 g de una disolución al 29,6% en peso en metanol, 0,22 mol 1,1 eq.) gota a gota durante 20 min a 0°C y el embudo se enjuagó con metanol (6,4 g). La disolución resultante se agitó durante 50 min a 0°C y después se enfrió bruscamente en una disolución de H₂SO₄ (71,6 g, al 96% en peso, 0,7 mol, 3,5 eq.) en metanol (121,6 g) a 0-5°C mediante la adición gota a gota durante 70 min con agitación vigorosa. El embudo se enjuagó con metanol (2 x 16 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 2

h a 0-2°C y después se enfrió bruscamente en una mezcla agitada de disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (1,2 L) y acetato de etilo (400 mL) a 0-9°C mediante la adición gota a gota durante 17 min. El pH final era 7,2. El embudo se enjuagó con metanol (40 ml) y el pH se ajustó a 4,0 con H₂SO₄ (al 96% en peso) a 9°C. Después de la adición de acetato de etilo (200 mL) y de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (600 mL, 3 x 400 mL). Las fases orgánicas reunidas se concentraron *en vacío* a 40-50°C, dando 35,9 g de un semi-sólido de color amarillo-naranja que, de acuerdo con el análisis ¹H RMN cuantitativa, contenía 16,5 g (0,104 mol) de α-(4) y β-(4) que corresponde a un rendimiento total de 52% basado en el éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico. La relación α-(4):β-(4) era 3,0: 1.

El producto semi-sólido bruto se disolvió en isopropanol (69,5 g) a 80°C. La disolución resultante se enfrió a 60°C, se sembró y se enfrió adicionalmente a 0°C durante 2 h, lo que dio lugar a la cristalización de α-(4). Los sólidos se aislaron mediante filtración, se lavaron con isopropanol (30 mL, 20°C) y se secaron al aire, dando 12,0 g de un producto cristalino de color blanquecino que, según ¹H RMN cuantitativa, consistía en 9,8 g α-(4) (rendimiento del 31% basado en éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico) y 0,38 g de β-(4) (rendimiento del 1,2% basado en éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico). Esto corresponde a un rendimiento de cristalización de 60% (salida α-(4) / [entrada α-(4) + β-(4)]) y una relación α-(4):β-(4) de 26:1.

Ejemplo 3B: Utilizando un procedimiento de tratamiento mejorado para α-(4) y β-(4)

A éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico (47,5 g, 84,2% en peso puro, 0,2 mol) se añadió nitrometano (26,0 g de una disolución al 51,7% en peso en metanol, 0,22 mol, 1,1 eq.) y la disolución se enfrió a 0°C. Se añadió DBU (30,4 g, 0,2 mol 1 eq.) gota a gota durante 30 min a 0-20°C y el embudo se enjuagó con metanol (4 g). La mezcla de reacción se calentó hasta 20°C, se agitó a esa temperatura durante otras 18 h y se enfrió hasta 0°C. Subsiguientemente, se añadió NaOMe (40 g de una disolución al 29,6% en peso en metanol, 0,22 mol 1,1 eq.) gota a gota durante 20 min a 0°C y la disolución resultante se agitó durante 1 h a 0°C. Después, la mezcla se enfrió bruscamente en una disolución de H₂SO₄ (72 g, al 96% en peso, 0,7 mol, 3,5 eq.) en metanol (72 g) a 0-5°C mediante la adición gota a gota durante 3 h con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 h a 0-5°C y subsiguientemente se enfrió bruscamente en una suspensión agitada de KHCO₃ (99 g) en agua (200 mL) a 0-5°C mediante la adición gota a gota durante 1 h. El pH final era 4,1. Después de calentar hasta 20°C, las sales se separaron mediante filtración y se lavaron con acetato de etilo (500 mL). Las aguas madre acuosas de la filtración (454 g) se concentraron *en vacío* a 35°C para separar el metanol hasta un peso final de 272 g y se extrajo con acetato de etilo (6 x 150 mL; primero porciones con las aguas de lavado de la filtración de sales, luego con recientes). Las fases orgánicas reunidas se concentraron *en vacío* a 40-50°C dando 40,4 g de un sólido que, de acuerdo con GC, contenía 14,5 g de α-(4) y 3,4 g de β-(4) que corresponde a un rendimiento total de 57%, basado en éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico y una relación α-(4):β-(4) de 4,3:1.

El producto sólido bruto se disolvió en acetato de etilo (300 mL) y la disolución se lavó con una mezcla de disolución acuosa saturada de NaCl (25 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica que, de acuerdo con GC, contenía 14,1 g de α-(4) y 3,4 g de β-(4), se concentró *en vacío* para dar 42,4 g de un sólido sucio. A 38 g de este producto bruto se añadió isopropanol (62 g) y el sólido se disolvió por calentamiento a 60°C. La disolución resultante se enfrió a 50°C, se sembró y se enfrió adicionalmente a 0°C durante 2 h, resultando la cristalización de α-(4). Los sólidos se aislaron mediante filtración, se lavaron con isopropanol (2 x 20 mL, 0°C) y se secaron al aire, dando 12,9 g de un producto cristalino de color blanquecino que, de acuerdo con GC, contenía 12,2 g de α-(4). Esto corresponde a un rendimiento del 39% basado en éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico) y a un rendimiento de cristalización de 78% (salida α-(4) / [entrada α-(4) + β-(4)]). No se podía detectar β-(4).

Ejemplo 4: Preparación de α-(4) puro a partir de éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico mediante cristalización de α-(4), epimerización de β-(4) y segunda cristalización de α-(4)

A éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico (42,3 g, 94,6% en peso puro, 0,2 mol) se añadió nitrometano (26,0 g de una disolución al 51,7% en peso en metanol, 0,22 mol, 1,1 eq.) y la disolución se enfrió a 0°C. Subsiguientemente, se añadió DBU (30,4 g, 0,2 mol 1 eq.) gota a gota durante 30 min a 0-20°C y la mezcla de reacción se calentó hasta 20°C y se agitó a esa temperatura durante otras 18 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a 0°C y NaOMe (40 g de una disolución al 29,6% en peso en metanol, 0,22 mol, 1,1 eq.) se añadió gota a gota a 0°C. La disolución resultante se agitó durante 1 h a 0°C y se enfrió bruscamente en una disolución de H₂SO₄ (72 g, al 96% en peso, 0,7 mol, 3,5 eq.) en metanol (72 g) a 0-5°C mediante la adición gota a gota durante 1½ h con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0-5°C y después se enfrió bruscamente en una suspensión agitada de NaHCO₃ (100 g), agua (400 mL) y acetato de etilo (300 mL) a 0-5°C mediante la adición gota a gota durante 1 h. NaHCO₃ (40 g) se añadió en porciones para mantener el pH por encima de 3,5. Las sales se

separaron mediante filtración a 0-5°C y se lavaron con acetato de etilo (300 mL). Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 mL de aguas de lavado, 3 x 150 mL recientes). Las fases orgánicas reunidas se concentraron *en vacío*, se añadió acetato de etilo (200 mL) y la mezcla se concentró *en vacío* una vez más, dando 33,2 g de un semi-sólido que, de acuerdo con análisis de ¹H RMN cuantitativa, contenía 13,5 g de α-(4) y 4,0 g de β-(4) correspondiente a un rendimiento total basado en éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico de 53% y una relación α-(4):β-(4) de 3,5:1.

El producto bruto se disolvió en isopropanol (70 g) a 60°C. La disolución resultante se enfrió a 50°C, se sembró y se enfrió adicionalmente a 0°C, dando como resultado la cristalización de α-(4), que se aisló mediante filtración, se lavó con isopropanol frío (0°C) (2 x 15 mL) y se secó al aire. Esto dio 12,3 g de α-(4) que, de acuerdo con análisis de ¹H RMN cuantitativa, era 97,1% en peso puro y no contenía β-(4). Esto corresponde a un rendimiento (primera cosecha) de 38% basado en éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico y un rendimiento de cristalización de 68% (salida α-(4) / [entrada α-(4) + β-(4)]).

Las aguas madre y de lavado combinadas de la primera cristalización (108 g, que contenía 4,0 g de β-(4) y 1,2 g de α-(4)), se concentraron *en vacío* a 17,9 g de un líquido.

Subsiguientemente, se añadieron metanol (9,05 g) y MeSO₃H (0,91 g, 0,29 eq.) y la mezcla se calentó hasta reflujo. Después de 2 h de reflujo, la reacción de epimerización era completa (relación α-(4):β-(4) > 3). Después de enfriar a 20°C, se añadió trietilamina (0,96 g, 1 eq. basado en MeSO₃H) y la mezcla se concentró *en vacío* a 18,7 g de un residuo viscoso.

El residuo se volvió a disolver en isopropanol (13,9 g) a 50°C. Después de enfriar a 45°C la mezcla se sembró y se enfrió a 0°C, dando como resultado la cristalización de α-(4) que se aisló mediante filtración, se lavó con isopropanol frío (0°C) (2 x 6 mL) y se secó en el aire. Esto dio 2,24 g de α-(4) que, de acuerdo con análisis de ¹H RMN cuantitativa, era 95,3% en peso pura y no contenía β-(4). Esto corresponde a un rendimiento (segunda cosecha) de 6% basado en éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico y un rendimiento de cristalización de 43% (salida α-(4) / [entrada α-(4) + β-(4)] después de la epimerización). Por lo tanto, el rendimiento total de α-(4) (cosechas 1 y 2) basado en éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico era 44%.

Ejemplo 5: Cristalización de α-(4) a partir de mezclas en bruto de α-(4) y β-(4) a partir de otros disolventes que isopropanol

Ejemplo 5 A: A partir de *terc.*-butanol

Una mezcla en bruto (6,5 g) de α-(4) y β-(4) obtenida en el Ejemplo 2A (que contiene 3,37 g de α-(4) + β-(4) en una relación de 3,1:1) se disolvió en *terc.*-butanol (16 g) a 72°C. El enfriamiento a 55°C, la siembra y el enfriamiento adicional a 25°C dio como resultado la cristalización de α-(4), que se aisló mediante filtración, se lavó con isopropanol (5 mL, 20°C) y se secó *en vacío*. Esto dio α-(4) (1,85 g) que, de acuerdo con análisis de ¹H RMN cuantitativa, consistía en 82,9% en peso de α-(4) puro, correspondiente a un rendimiento de cristalización de 46% ([salida α-(4) + β-(4) / [entrada α-(4) + β-(4)]] con una relación α-(4):β-(4) de 30:1.

Ejemplo 5B: A partir de alcohol *terc.*-amílico

Una mezcla en bruto (7,25 g) de α-(4) y β-(4) (que contenía 3,44 g de α-(4) + β-(4) en una relación de 2,9:1) se disolvió en alcohol *terc.*-amílico (15,7 g) a 70°C. El enfriamiento a 60°C, la siembra y el enfriamiento adicional a 40°C no resultó en la cristalización. Después de sembrar una vez más a 40°C, la disolución se enfrió adicionalmente y la cristalización de α-(4) comenzó a las 27°C. La mezcla se enfrió adicionalmente hasta 2°C y los cristales de α-(4) se aislaron mediante filtración, se lavó con alcohol *terc.*-amílico (7,5 ml, 20°C) y se secó *en vacío*. Esto dio 2,35 g de un producto blanquecino que, de acuerdo con análisis de ¹H RMN cuantitativa, consistía en 1,91 g α-(4) y 0,11 g β-(4), correspondiente a un rendimiento de cristalización de 59% ([salida α-(4) + β-(4) / [entrada α-(4) + β-(4)]] y una relación α-(4):β-(4) de 18:1.

Ejemplo 6 Cristalización de α-(4) puro a partir de una mezcla de α-(4) y β-(4) con epimerización simultánea de β-(4)

Una disolución de α-(4) de color pardo claro (5,0 g, 96,6% en peso puro, 30,6 mmol, que no contiene β-(4)) y MeSO₃H (0,3 g, 0,1 eq.) en metanol (200 mL) se agitó a 20°C durante 92 h, dando como resultado la epimerización a una relación α-(4):β-(4) de 3,6:1. La mezcla de reacción se concentró subsiguientemente *en vacío* (20 mbar; 45°C)

para dar 5,2 g de un sólido pegajoso. Éste se recogió en metanol (50 mL) y se concentró una vez más *en vacío* (20 mbar; 50°C) para dar 5,1 g de un sólido de color pardo claro seco que, de acuerdo con el análisis ¹H RMN cuantitativa, contenía α-(4) en 90% en peso de pureza (4,6 g, 29 mmol). No se detectó β-(4). Por lo tanto, se había recuperado casi todo (96%) el α-(4) inicial.

5 Ejemplo 7: Preparación de α-(4) puro a partir de S-2,3-O-isopropilideno-gliceraldehído recientemente preparado utilizando un procedimiento mejorado y cristalización de α-(4), epimerización de β-(4) y una segunda cristalización de α-(4)

10 A 175 g del éster etílico del ácido E-R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico tal como se preparó en el Ejemplo 1 (78% en peso puro, 136,5 g, 0,68 mol) se añadió nitrometano (88,6 g de una disolución al 51,7% en peso en metanol, 0,75 mol, 1,1 eq.) y la disolución se enfrió a 10°C. Subsiguientemente, DBU (103,4 g, 0,68 mol 1 eq.) se añadió gota a gota durante 35 min a 10-21°C y el embudo se enjuagó con metanol (7 g). Después de agitar durante 18 h a 20°C, la disolución de color rojo oscuro resultante se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota NaOMe (134,6 g de una disolución al 30% en peso en metanol, 0,748 mol 1,1 eq.) durante 35 min a 0°C y el embudo se enjuagó con metanol (10 g). Después de agitar durante 30 min a 0°C, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente en una disolución de H₂SO₄ (243 g, al 96% en peso, 2,38 mol 3,5 eq.) en metanol (243 g) a 0-5°C mediante la adición gota a gota durante 3 h bajo agitación vigorosa y el embudo se enjuagó con metanol (2 x 15 g). Después de 2 h de agitación a 0-2°C, la mezcla de reacción se enfrió bruscamente en una suspensión agitada de KHCO₃ (353 g) en agua (680 mL) a 0-6°C mediante la adición gota a gota durante 1 h. El pH era de 7 al final del enfriamiento brusco y se ajustó a 4,1 con H₂SO₄ (al 96% en peso) a 0°C. Después de calentar hasta 20°C, las sales se separaron mediante filtración y se lavaron con acetato de etilo (3 x 375 mL). Las aguas de lavado se utilizaron más tarde en las extracciones. Las aguas madre de la filtración (1380 g), de acuerdo con la GC, contenían 3,08% en peso de α-(4) y 0,82% en peso de β-(4) (que corresponden a un rendimiento total de 50% basado en el éster etílico del ácido E-R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico y una relación α-(4):β-(4) de 3,75:1) se concentró *en vacío* para separar el metanol. Al residuo resultante (760 g) se añadió agua (80 g) y el pH se ajustó a 4,1 con H₂SO₄ (al 96% en peso). La disolución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (700 mL, 4 x 500 mL). Las fases orgánicas reunidas se concentraron *en vacío* a 35-40°C a 181 g de un residuo. Los componentes volátiles se co-evaporaron 3 veces con isopropanol (2 x 140 g y 90 g) dando un residuo (146 g) que consiste en una mezcla bruta de α-(4) y β-(4)

30 La mezcla bruta (146 g) se disolvió en isopropanol (202 g) a 70°C. El material insoluble se separó mediante filtración y se lavó con isopropanol (5 mL); el peso después del secado era de 0,33 g. El filtrado (346 g) se enfrió a 50°C, dando como resultado la cristalización espontánea de α-(4). La suspensión se enfrió adicionalmente hasta 1°C durante 4 h y los cristales se aislaron mediante filtración, se lavaron con isopropanol (2 x 100 mL, 0°C) y se secaron *en vacío* durante 17 h a 35°C, dando un producto cristalino blancuzco (44,2 g). De acuerdo con la GC cuantitativa, éste consistía en 89,0% en peso de α-(4) y 1,0% en peso de β-(4), que corresponde a un rendimiento total de 37% basado en éster etílico del ácido E-R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico y una relación α-(4):β-(4) de 89:1.

35 Las aguas madre y las aguas de lavado de la primera cristalización α-(4) (totalizan 374 g) se concentraron *en vacío* para dar 90,8 g, se añadió metanol (120 mL) y la mezcla resultante se concentró hasta 83 g. Se añadió una vez más metanol (120 mL) y la mezcla se concentró hasta 83 g. Al residuo se añadió metanol (45 g) y MeSO₃H (2,66 g, 0,0277 mol, 0,2 eq. basado en α-(4) + β-(4) total presente en las aguas madre y las aguas de lavado) y la disolución se calentó hasta reflujo. Después de 1 h a reflujo (60-65°C) la GC indicó que la epimerización era completa (la relación α-(4):β-(4) era de 3,1:1) y la disolución se enfrió a 33°C, se neutralizó con trietilamina (2,94 g, 1,05 eq. basado en MeSO₃H) y se concentró *en vacío*. Al residuo resultante se añadió isopropanol (120 mL) y la mezcla se concentró *en vacío* para dar 88 g de un residuo.

45 El residuo se disolvió en isopropanol (37 g) a 47°C. La disolución resultante se enfrió a 2°C durante 2,5 h; la cristalización comenzó espontáneamente a 30°C. El producto cristalino se aisló mediante filtración, se lavó con isopropanol (3 x 20 mL, 0°C) y se secó *en vacío* (17 h a 35°C) para dar 10,1 g de un producto cristalino blanco que, de acuerdo con la GC, consistía en 96,4% en peso de α-(4) y 0,065% en peso de β-(4), que corresponde a un rendimiento total basado en éster etílico del ácido E-R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico de 9% y una relación α-(4):β-(4) de > 1000:1.

50 Por lo tanto, el rendimiento total de la primera y segunda cosecha de α-(4) basadas en éster etílico del ácido E-R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico era del 46%.

Ejemplo 8: Preparación de (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol puro a partir del compuesto intermedio de α-(4)

Se siguió el procedimiento descrito en el documento WO03/022853, Ejemplo IV, última etapa.

Ejemplo 9: Preparación de α -(4) puro a partir de éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico mediante cristalización directa de α -(4) a partir de una mezcla bruta de β -(4) y α -(4) y epimerización simultánea de β -(4) para dar α -(4)

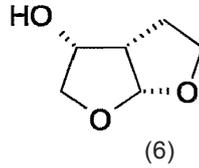
5 A éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico (399,5 g, 75,1% en peso puro, 1,5 mol) se añadió nitrometano (915,0 g de una disolución al 11% en peso en metanol, 1,65 mol, 1,1 eq.) y la disolución se enfrió a 0°C. Subsiguientemente, se añadió DBU (233,3 g, 1,5 mol, 1 eq.) gota a gota durante 50 min a 0-5°C y la mezcla de reacción se calentó hasta 20°C y se agitó durante otras 16 h a esa temperatura. La mezcla de reacción resultante se enfrió a 0°C y NaOMe (594,0 g: de una disolución al 15% en peso en metanol, 1,65 mol, 1,1 eq.) se añadió gota a gota durante 50 min a 0°C. La disolución resultante se agitó durante 1 h a 0°C y se enfrió bruscamente en una disolución de H₂SO₄ (368 g, al 96% en peso, 3,6 mol, 2,4 eq.) en metanol (370 g) a 0-5°C mediante la adición gota a gota durante 3 h bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0-5°C y después se enfrió bruscamente en una suspensión agitada de de KHCO₃ (457,6 g), en agua (870 mL) a 0-5°C mediante la adición gota a gota durante 1 h. KHCO₃ se añadió en porciones para mantener el pH por encima de 3,5. Las sales formadas se separaron mediante filtración a 0-5°C y se lavaron con metanol (530 mL). Después de la concentración *en vacío* del filtrado reunido y del lavado a aproximadamente 1000 ml, la fase acuosa se extrajo con tolueno (2 x 2100 mL, 3 x 1050 mL). Las fases orgánicas reunidas se concentraron *en vacío*, dando 202,9 g de un semi-sólido.

Subsiguientemente, se añadieron metanol (42,6 g) y MeSO₃H (6,06 g, 0,04 eq.) y la mezcla se calentó hasta 50°C. Después de 2 h de agitación a esta temperatura, la mezcla se enfrió a 20°C y la agitación se continuó durante 12 h adicionales. Después de enfriar a -5°C, se añadió trietilamina (6,60 g, 1,1 eq. basado en MeSO₃H) y la mezcla se agitó durante otras 2 h. El α -(4) cristalino se aisló mediante filtración, se lavó con isopropanol frío (-5°C) (3 x 70 mL) y se secó al aire. Esto dio 120,0 g de α -(4) que, de acuerdo con el análisis GC cuantitativa, era 99,0% en peso puro y contenía 0,09% de área de β -(4). Esto corresponde a un rendimiento de 51% basado en éster etílico del ácido R-3-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-acrílico.

25

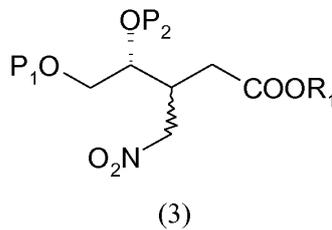
REIVINDICACIONES

1. Un método para la síntesis de (3R,3aS,6aR) hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-ol que tiene la estructura de fórmula (6),

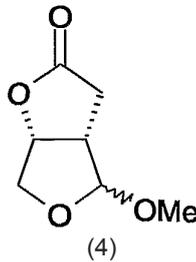


5 que comprende las etapas de:

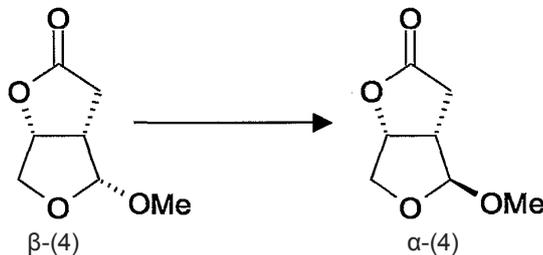
a) tratar el compuesto de la fórmula (3) con una base y subsiguientemente con un ácido en presencia de metanol,



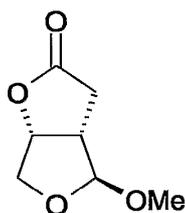
10 en la que P^1 y P^2 son cada uno independientemente un hidrógeno, un grupo protector de hidroxilo o pueden formar juntos un grupo protector de diol vecinal, R^1 es alquilo, arilo o aralquilo; resultando compuestos intermedios de fórmula (4);



15 b) epimerizar con ácido el compuesto intermedio de fórmula β -(4) en el compuesto intermedio de fórmula α -(4);



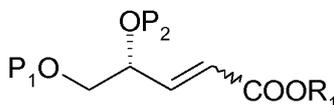
20 c) cristalizar con un compuesto intermedio disolvente de fórmula α -(4); y



α -(4)

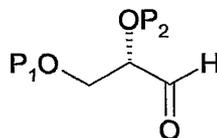
d) reducir el compuesto intermedio de fórmula α -(4) con un agente reductor adecuado y aplicar una reacción de ciclación intramolecular para obtener el compuesto de fórmula (6).

5 2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (3) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (2) con nitrometano y una base.



(2)

10 3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (2) se obtiene condensando un compuesto intermedio de fórmula (1), o su hidrato, hemihidrato o una mezcla de los mismos, con fosfonatos de la fórmula $(R^6O)_2P(=O)-CH_2-C(=O)OR^1$, en donde P^1 y P^2 son como se definen anteriormente, R^1 es como se define anteriormente, R^6 es alquilo, arilo o aralquilo,



15 4. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que P^1 y P^2 juntos forman un radical dialquil-metileno.

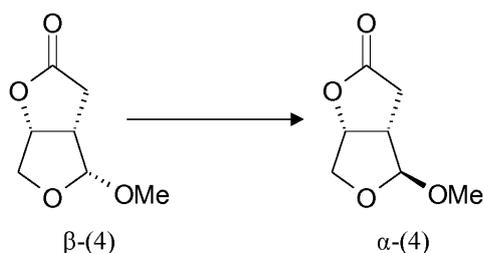
5. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la base empleada para la conversión de compuestos de fórmula (2) en compuestos de fórmula (3) es DBU o TMG o derivados de los mismos.

20 6. Un método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el fosfonato de la fórmula $(R^6O)_2P(=O)-CH_2-C(=O)OR^1$ es fosfonoacetato de trietilo (TEPA).

7. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la conversión de compuestos de fórmula (3) en compuestos de fórmula (4) se realiza con una base seleccionada del grupo de metóxido de sodio, metóxido de litio, DBU, TMG o mezclas de los mismos.

25 8. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5, en el que la conversión de compuestos de fórmula (2) en compuestos de fórmula (4) se realiza utilizando DBU o TMG como la base en la conversión de compuestos de fórmula (2) en compuestos de fórmula (3), no aislando compuestos de fórmula (3) y utilizando metóxido de sodio o litio como base adicional en la conversión de compuestos de fórmula (3) en compuestos de fórmula (4).

9. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el ácido empleado en la conversión de compuestos de fórmula (3) en compuestos de fórmula (4) es ácido sulfúrico concentrado en una cantidad de 2,5 a 5 equivalentes, basado en el compuesto de fórmula (2) como una disolución al 20 a 80% en peso de metanol.
- 5 10. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la epimerización de compuesto de fórmula β -(4) en compuesto de fórmula α -(4) y cristalización de compuesto de fórmula α -(4) se produce de forma simultánea.
11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la epimerización simultánea de compuesto de fórmula β -(4) en compuesto de fórmula α -(4) y la cristalización de compuesto de fórmula α -(4) se realiza en metanol en presencia de un ácido mediante evaporación o evaporación parcial del metanol.
- 10 12. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la cristalización de compuesto de fórmula α -(4) se realiza en un alcohol.
13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el alcohol es isopropanol, alcohol t-amílico o t-butanol.
14. Un método para la conversión de compuesto de fórmula β -(4) en el compuesto de fórmula α -(4), que comprende una epimerización con ácido.
- 15



15. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la epimerización de compuesto de fórmula β -(4) en compuesto de fórmula α -(4) se realiza con 0,05 a 1,5 equivalentes de MeSO_3H en metanol.
- 20 16. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que la epimerización se realiza a una temperatura entre 40°C y la temperatura de reflujo.
17. Un compuesto intermedio que tiene la fórmula α -(4).
18. Un compuesto intermedio que tiene la fórmula β -(4).
19. Un compuesto intermedio de acuerdo con la reivindicación 17, en forma cristalina.