

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 368**

51 Int. Cl.:

C07C 67/03 (2006.01)

C07C 29/147 (2006.01)

C07C 69/675 (2006.01)

C12P 7/62 (2006.01)

C07C 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/EP2014/055156**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14140308**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14711210 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2984066**

54 Título: **Procedimiento de producción de (R)-3-hidroxi butirato de (R)-3-hidroxi butilo**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361783167 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.07.2017

73 Titular/es:

**OXFORD UNIVERSITY INNOVATION LIMITED
(50.0%)
Buxton Court, 3 West Way
Botley, Oxford OX2 0JB, GB y
THE GOVERNMENT OF THE U.S.A. AS
REPRESENTED BY THE SECRETARY OF THE
DEPT. OF HEALTH & HUMAN SERVICES (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CLARKE, KIERAN;
VEECH, RICHARD y
KING, TODD**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 623 368 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

Procedimiento de producción de (*R*)-3-hidroxi-*n*-butirato de (*R*)-3-hidroxi-*n*-butilo

La presente invención se realizó con el apoyo del gobierno bajo el N.º de Concesión W911NF-05-1-0479 otorgado por ARMY/ARO. El gobierno tiene ciertos derechos en la presente invención.

5 La invención se refiere a un procedimiento para producir (*R*)-3-hidroxi-*n*-butirato de (*R*)-3-hidroxi-*n*-butilo.

En particular, la invención se refiere a un procedimiento para producir (*R*)-3-hidroxi-*n*-butirato de (*R*)-3-hidroxi-*n*-butilo a partir de un único suministro de material de partida de poli-(*R*)-3-hidroxi-*n*-butirato.

10 Los cuerpos cetónicos son compuestos químicos que se producen por el hígado a partir de ácidos grasos liberados del tejido adiposo. Los cuerpos cetónicos en sí mismos pueden usarse como una fuente de energía en la mayoría de tejidos del cuerpo. La ingesta de compuestos que potencian los niveles de cuerpos cetónicos en la sangre puede dar lugar a diversos beneficios clínicos, incluyendo una mejora del rendimiento físico y cognitivo y el tratamiento de afecciones cardiovasculares, diabetes, enfermedades neurodegenerativas y epilepsia. Los cuerpos cetónicos incluyen (*R*)-3-hidroxi-*n*-butirato y acetato.

15 El documento WO2004/108740 desvela que los cuerpos cetónicos pueden administrarse directamente para lograr niveles elevados de cuerpos cetónicos en un sujeto. Sin embargo, la administración directa del compuesto no es práctica y es potencialmente peligrosa. Por ejemplo, la administración directa de bien (*R*)-3-hidroxi-*n*-butirato o bien acetato en su forma ácida libre puede resultar en una acidosis significativa siguiendo la rápida absorción desde el tracto gastrointestinal. La administración de la sal de sodio de estos compuestos en cantidades sin regular también es inadecuada debido a una sobrecarga de sodio potencialmente inadecuada que podría acompañar a la
20 administración de cantidades terapéuticamente relevantes de los compuestos.

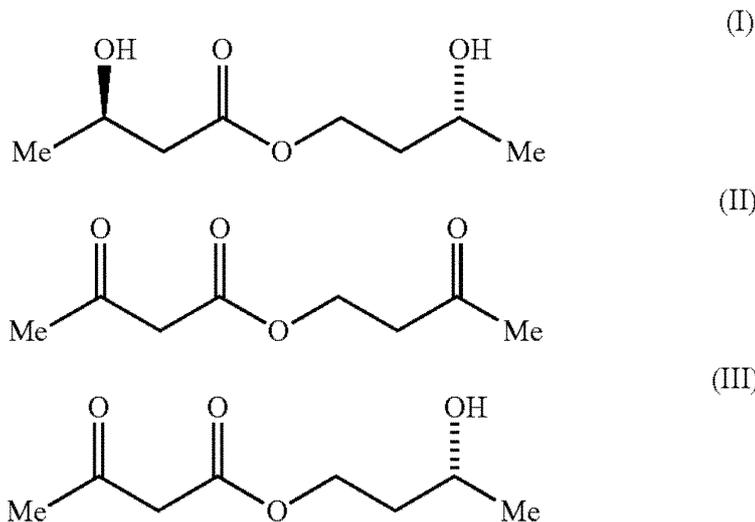
Los ejemplos de los derivados incluyen ésteres, por ejemplo ésteres derivados de una diversidad de alcoholes y oligómeros de (*R*)-3-hidroxi-*n*-butirato.

25 El documento WO2010021766 desvela que un enantiómero particular de un éster particular de 3-hidroxi-*n*-butirato es un precursor eficaz y de sabor agradable del cuerpo cetónico (*R*)-3-hidroxi-*n*-butirato. De esta manera el documento WO2010021766 desvela 3-hidroxi-*n*-butirato de 3-hidroxi-*n*-butilo enantioméricamente enriquecido con respecto al (*R*)-3-hidroxi-*n*-butirato de (*R*)-3-hidroxi-*n*-butilo preparado por reacción enzimática de (*R*)-3-hidroxi-*n*-butirato de etilo con (*R*)-1,3-butanodiol.

30 Se han desarrollado diversos enfoques sintéticos para la producción de este estereoisómero. Los procedimientos se conocen para producir hidroxi-*n*-butirato a partir de poli-(*R*)-3-hidroxi-*n*-butirato pero implican un gran número de etapas y son complejos. Se han intentado otros enfoques sintéticos pero tienen diversos inconvenientes técnicos y comerciales incluyendo bajos rendimientos, la producción de producto impuro, impracticabilidad en una gran escala y coste.

Mori, y col., Tetrahedron, vol. 43 p. 2229-2239 (1987) desvela un procedimiento para la preparación de (*R*)-1,3-butanodiol por reducción de (*R*)-3-hidroxi-*n*-butirato que se prepara por etanolisis de poli-3-hidroxi-*n*-butirato.

35 El documento WO2010/120300 desvela diversos procedimientos para una reducción enantioselectiva de un compuesto de fórmula I, II o III que produce (*R*)-3-hidroxi-*n*-butirato de (*R*)-3-hidroxi-*n*-butilo.



El documento WO2010/120300 también desvela un procedimiento que implica tratar HOCH₂CH₂COOH₃ con una dicetona de fórmula IV en el documento WO2010/120300, CH₂=CH(CH₂)-O-C=O y someter la reacción a reducción enantioselectiva. También se desvelan procedimientos adicionales que implican tratar butan-1,3-diol con el ceteno VI con reducción enantioselectiva y un procedimiento que parte de 4-hidroxiбутанона. La reducción enantioselectiva se lleva a cabo usando una cetorreductasa o una alcohol deshidrogenasa.

Aunque eficaces produciendo (*R*)-3-hidroxiбутирато de (*R*)-3-hidroxiбутило estos materiales de partida pueden ser costosos y pueden ser deseables altas velocidades de reacción. Se mantiene una necesidad de ser capaces de producir (*R*)-3-hidroxiбутирато de (*R*)-3-hidroxiбутило en volúmenes mayores y de mejorar la economía de la producción.

Los presentes inventores han descubierto ahora que estos problemas pueden abordarse sometiendo a poli-(*R*)-3-hidroxiбутирато, un material de partida de coste relativamente bajo, a un procedimiento que implica la transesterificación que divide el material de partida o suministro en dos porciones o corrientes, produciendo un intermedio reducido a partir de una primera porción o corriente, que después se hace reaccionar con una segunda porción o corriente para proporcionar (*R*)-3-hidroxiбутирато de (*R*)-3-hidroxiбутило.

En un primer aspecto la invención proporciona un procedimiento para la producción de (*R*)-3-hidroxiбутирато de (*R*)-3-hidroxiбутило que comprende:

(i) poner en contacto poli-(*R*)-3-hidroxiбутирато con un alcohol para transesterificar el poli-(*R*)-3-hidroxiбутирато en condiciones de transesterificación para producir un éster de (*R*)-3-hidroxiбутирато y el alcohol;

(ii) separar el producto de la etapa i) en una primera y segunda porciones y reducir la primera porción del éster de (*R*)-3-hidroxiбутирато para formar (*R*)-1,3-butanodiol;

(iii) poner en contacto en condiciones de transesterificación el (*R*)-1,3-butanodiol de la etapa ii) con la segunda porción del éster transesterificado para producir (*R*)-3-hidroxiбутирато de (*R*)-3-hidroxiбутило.

El procedimiento permite la producción a escala industrial del monoéster enantioméricamente enriquecido de ácido (*R*)-3-hidroxiбутírico y (*R*)-1,3-butanodiol a partir de poli-(*R*)-3-hidroxiбутирато a granel que está disponible en el mercado a gran escala y a coste aceptable, por ejemplo por fermentación de almidón de maíz o caña de azúcar.

El término "enriquecido", como se emplea en el presente documento, significa que el nivel del isómero enriquecedor es mayor que el nivel al que ese isómero estaría presente en una mezcla racémica. Donde se hace referencia a un porcentaje de enriquecimiento, el isómero enriquecedor constituye ese porcentaje molar del producto presente 3-hidroxiбутирато de 3-hidroxiбутило total.

Preferentemente la pureza enantiomérica se mide usando cromatografía líquida de alto rendimiento quiral (HPLC quiral). Las mediciones se realizan típicamente frente a la correspondiente mezcla racémica. Alternativamente, puede usarse la cromatografía de gases quiral (GC quiral) de forma fiable. En consecuencia, donde se hace referencia en el presente documento a un porcentaje de enriquecimiento, el porcentaje de enriquecimiento es típicamente aquel medido por HPLC quiral o por GC quiral. Preferentemente, el enriquecimiento en porcentaje es aquel medido por HPLC quiral. Habitualmente, la enzima empleada es una capaz de reducir dicho compuesto de fórmula (II), (III) o (IV) para producir 3-hidroxiбутирато de 3-hidroxiбутило que está enantioméricamente enriquecido a al menos un 95 %, por ejemplo hasta al menos un 97 %, hasta al menos un 98 % o hasta al menos un 99 %, con respecto a (*R*)-3-hidroxiбутирато de (*R*)-3-hidroxiбутило.

El procedimiento puede ser continuo o en lotes. Ventajosamente, la invención permite una producción industrial de alto rendimiento de (*R*)-3-hidroxiбутирато de (*R*)-3-hidroxiбутило a partir de poli-(*R*)-3-hidroxiбутирато que puede obtenerse a partir de almidón de maíz.

Preferentemente, el suministro de poli-(*R*)-3-hidroxiбутирато se proporciona a partir de un único suministro por fermentación de almidón de maíz con microorganismos.

El suministro de poli-(*R*)-3-hidroxiбутирато puede transesterificarse en la etapa i) usando cualquier alcohol adecuado que permita al éster formado reducirse a (*R*)-1,3-butanodiol. Adecuadamente se emplea un alcohol dihidrico o trihidrico pero preferentemente el alcohol es monohidrico, por ejemplo un alcohol C1-6. Donde el (*R*)-3-hidroxiбутирато de (*R*)-3-hidroxiбутило es para el consumo por ejemplo como suplemento alimenticio o nutricional, el alcohol es adecuadamente etanol ya que éste es más aceptable para el consumo que otros alcoholes.

Adecuadamente, el alcohol está presente en cantidad suficiente para que los restos de poli-(*R*)-3-hidroxiбутирато puedan esterificarse. Preferentemente la relación en peso de poli-(*R*)-3-hidroxiбутирато es de 1:1 a 10:1, más preferentemente de 2:1 a 6:1.

La transesterificación en la etapa i) se lleva a cabo de forma adecuada en condiciones ácidas. Preferentemente, la mezcla de reacción comprende un catalizador ácido. El ácido puede ser orgánico o inorgánico y es preferentemente un ácido mineral, por ejemplo, ácido sulfúrico. El catalizador puede ser sólido según se desee.

De forma adecuada la transesterificación se lleva a cabo a temperatura elevada, preferentemente mayor de 50 °C,

mayor de 90 °C y deseablemente no más de 150 °C. Puede emplearse presión elevada. Adecuadamente, la transesterificación se lleva a cabo durante un tiempo suficiente para afectar a la transesterificación en un grado económicamente aceptable en referencia a la temperatura, el catalizador y el alcohol empleados. Preferentemente, la etapa de transesterificación se lleva a cabo durante al menos 1 hora, más preferentemente al menos 10 horas y especialmente 15 a 30 horas, por ejemplo 20 horas, 22 horas y 24 horas.

El producto de la reacción de transesterificación puede tratarse después mediante una o más etapas opcionales que incluyen filtración, purificación, por ejemplo por destilación y neutralización por ejemplo por la adición de base por ejemplo hidróxido, bicarbonato y acetato, particularmente hidróxido cálcico o bicarbonato sódico para neutralizar el ácido presente.

Adecuadamente, el éster de (*R*)-3-hidroxibutirato se separa de la mezcla de reacción mediante la retirada del alcohol y opcionalmente los sub-productos de la reacción. La separación puede llevarse a cabo en múltiples fases según se desee. En una realización preferida, el éster se separa y se purifica del alcohol y de los sub-productos de la reacción. El éster puede separarse del alcohol sin reaccionar y otros materiales indeseados, por ejemplo crotonato de alquilo por separación de la fase líquida, por ejemplo por destilación del alcohol y el crotonato de alquilo. El alcohol y los sub-productos pueden retirarse por múltiples destilaciones, adecuadamente a presión atmosférica y a una temperatura por encima del punto de ebullición del alcohol, por ejemplo más de 80 °C, más de 110 °C por ejemplo a una temperatura de 110 a 150 °C. El éster de (*R*)-3-hidroxibutirato después se separa adecuadamente para proporcionar una primera porción que se somete a una reacción de reducción.

La reducción en la etapa ii) puede ser una reducción de transferencia de hidruro, hidrogenación, hidrosilación seguida de hidrólisis de éster de sililo. Preferentemente la reducción se lleva a cabo con cualquier agente reductor adecuado para reducir un cetoéster. El agente reductor puede ser orgánico o inorgánico. La etapa de reducción puede mediarse por una enzima, por ejemplo una cetoreductasa (KRED) o una alcohol deshidrogenasa (ADH), y puede ser de origen natural o estar disponible en el mercado, por ejemplo como se describe en el documento WO2010/120300.

El agente reductor puede comprender hidrógeno y puede emplearse un catalizador de reducción, por ejemplo níquel Raney, deseablemente empleado a presión y temperatura elevadas y catalizadores que comprenden platino, paladio, rodio, iridio o rutenio. Preferentemente el agente reductor emplea un reactivo de transferencia de hidruro. Los ejemplos de agentes reductores adecuados incluyen hidruros metálicos por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, tetrahidroaluminato de litio, hidruro de bis (2-metoxietoxi) aluminio sódico, borohidruro sódico, borohidruro de níquel, otros agentes reductores inorgánicos, por ejemplo, catalizadores de hidrosulfito sódico, tetrahidroborato sódico y de hidrogenación de rutenio conocidos en la técnica, por ejemplo catalizadores de hidrogenación de hidruro de rutenio y de rodio conocidos en la técnica, triisopropóxido de aluminio y agentes reductores orgánicos incluyendo un borano quirral, por ejemplo 2,5-dimetilborolano, borontrihidruro:tetrahidrofurano o catecolborano y enzimas y cofactores, por ejemplo dinucleótido de nicotinamida adenina (NADH) y dinucleótido fosfato de nicotinamida adenina (NADPH). Si se desea se emplea adecuadamente un sistema de reciclaje de cofactor.

La etapa reductora se lleva a cabo adecuadamente en condiciones reductoras. Puede emplearse un disolvente. El disolvente puede ser anhidro, por ejemplo éter de dietilo o tetrahidrofurano, o puede llevarse a cabo en un disolvente polar prótico, por ejemplo agua, alcohol y medios acuosos básicos, dependiendo del agente reductor.

Preferentemente, la etapa reductora se lleva a cabo en solución acuosa y se emplea un agente reductor moderadamente fuerte de tal manera que se asegure la retención de la estequiometría deseada. Deseablemente, la temperatura de la etapa reductora se controla para evitar la elevación de temperatura significativa y se lleva a cabo deseablemente a una temperatura por debajo de temperatura convencional, deseablemente por debajo de 10 °C, por ejemplo -5 a 3 °C.

Adecuadamente, el agente reductor se pone en contacto con la primera porción lentamente para evitar elevaciones de temperatura indebidas. El agente reductor y una primera porción se dejan reaccionar adecuadamente durante un periodo de tiempo extendido, por ejemplo al menos 30 minutos, preferentemente al menos 1 hora, más preferentemente 1 a 20 horas, especialmente 4 a 10 horas. Tras completarse la reacción de reducción hasta el grado deseado, la reacción puede inactivarse mediante la adición de un agente de inactivación, por ejemplo mediante la adición de ácido, por ejemplo ácido sulfúrico y dejarlo asentar durante un periodo de tiempo, por ejemplo al menos 1 hora, preferentemente 1 a 20 horas, por ejemplo durante toda la noche. En lo sucesivo, la mezcla de reacción puede ponerse en contacto con un agente de retirada, por ejemplo hidróxido y especialmente hidróxido cálcico para retirar las sales del agente reductor y el agente de inactivación. El butanodiol producido a partir de la primera porción se pone en contacto después con la segunda porción del éster de (*R*) 3-hidroxibutanoato.

La transesterificación se lleva a cabo adecuadamente en presencia de un catalizador de transesterificación, por ejemplo, una enzima, un ácido o una base. Los ejemplos adecuados de enzimas incluyen lipasa, los ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácidos minerales por ejemplo ácido sulfúrico y ácido clorhídrico, los ejemplos de bases adecuadas incluyen hidróxidos de metales alcalinos y alcóxidos de metales alcalinos. Preferentemente, la reacción de transesterificación entre la segunda porción y el (*R*)-1,3-butanodiol se lleva a cabo a temperatura elevada, por ejemplo de 30 a 150 °C, particularmente de 40 a 100 °C.

Este procedimiento de esterificación puede llevarse a cabo en un procedimiento en lotes o continuo.

Adecuadamente el procedimiento de transesterificación se lleva a cabo durante al menos 1 hora, preferentemente 1 a 20 horas, por ejemplo 5 a 10 horas. Tras completarse la reacción al grado deseado, el producto de la reacción puede someterse después a tratamiento adicional para retirar el catalizador, los materiales de partida sin reaccionar y los sub-productos, por ejemplo filtrando, destilando o similares.

La invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

Etapa i) de transesterificación

Un reactor Parr de 22,7 l (5 galones) se carga con 12,5 l (10 kg) de etanol absoluto y 2,5 kg de poli (R)-3-hidroxi-butanoato (Biocycle, Fazenda de Pedra, c Postal 02 CEP 14158-00, Serenaa, S.P. Brasil) y se agita durante 2-5 min para completar la mezcla después de lo que se añade lentamente 0,1 l de ácido sulfúrico concentrado a la mezcla. La mezcla se calienta con una rampa de 300 °C/h a 110 °C y el reactor se mantiene en modo y el reactor mantenido en modo de empapado durante un tiempo de funcionamiento total es de 22 h. La unidad se enfría a aproximadamente 30 °C usando agua helada. Después de que la temperatura haya caído por debajo de 60 °C, el digestor se ventila y se purga con nitrógeno para retirar el éter formado. Se añade una cantidad de base, igual a los equivalentes de ácido a la digestión bruta con agitación para neutralizar el ácido. La agitación se continúa durante aproximadamente 16 h después de lo que se detiene la agitación y se dejan asentar los sólidos. La fase líquida se sifona hacia un aparato de destilación de película limpia y se destila en fases para retirar primero el etanol y el crotonato de etilo (un producto secundario), y después el (R)-3-hidroxi-butirato de etilo. El etanol/crotonato de etilo se destila durante 3 fases generalmente a presión atmosférica y a calentador de banda y caudales de bomba de 120 y 5 l/h, 120 y 3 l/h y 140 y 3 l/h respectivamente. El (R)-3-hidroxi-butirato de etilo se destila a 1,33 kPa, calentador de banda = 88 y caudal 4 l/h. El enfriador primario se ajusta a 5 °C y el enfriador secundario a -1 °C para todas las destilaciones. La trampa se carga con hielo seco y bien acetona o bien IPA. Cuando se recoge el (R)-3-hidroxi-butirato de etilo, el residuo de la primera pasada se recicla a través del alambique para recuperar más producto. El etil-(R)-3-hidroxi-butirato se ensaya por GC-EM y RMN para la pureza.

Etapa ii) de reducción

Un tarro madre de acero inoxidable para trabajo pesado se carga con 12 l de agua y una porción de (R)-3-hidroxi-butirato de etilo (3,49 l). Tanto el agua como el éster se enfriaron previamente a 4 °C durante al menos 24 h. El tarro madre se rodea de hielo, se gasifica con nitrógeno y se agita. Después de aproximadamente 1 h, se añade 1 kg de borohidruro sódico en pequeñas alícuotas para minimizar la ganancia de temperatura. La adición de borohidruro toma aproximadamente 1 h y la temperatura debe mantenerse por debajo de 20 °C durante la adición de NaBH₄. Aproximadamente 5 h después de la adición de borohidruro la reacción se inactiva añadiendo lentamente 745 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se deja asentarse, con agitación durante toda la noche y la temperatura se eleva a temperatura ambiente. La mezcla se filtra, el filtrado se calienta a 90 °C y se neutraliza* añadiendo hidróxido cálcico con agitación. Después de 2 horas la mezcla se enfría y se filtra y la fuerza iónica del filtrado se reduce usando resinas de intercambio iónico después de lo que la solución se coloca en un Rotavapor Buchi y el volumen del agua se retira. Esto deja un líquido viscoso de ensayo de (R) 1,3-butanodiol > 10 M y que contiene un 5-10 % de agua. El agua restante se retira por purga de nitrógeno o destilación. La pureza se comprueba por ensayo enzimático, GC-EM y RMN.

Transesterificación usando R-1,3-butanodiol

Se prepara una solución combinando y mezclando 600 ml de (R) 1,3-butanodiol y 1200 ml de (R)-3-hidroxi-butanoato de etilo en un recipiente de acero inoxidable. Un tamiz de nailon de "bolsa de té" que contiene lipasa se deja en la solución y el recipiente se coloca en una almohadilla térmica ajustada a 40 °C. La "bolsa de té" se cose con carriles para mantener la enzima dispersa. La reacción se lleva a cabo en nitrógeno con agitación. Después de 6 h la reacción se para retirando la "bolsa de té" y recogiendo la solución. La solución se pasa a través de un filtro para retirar cualquier "resto" de resina enzimática y se recoge. Una vez que se ha recogido suficiente solución bruta la solución se destila secuencialmente para primero desgasificar y retirar cualquier etanol restante, después para retirar (R)-3-hidroxi-butanoato de etilo, (R) 1,3-butanodiol y finalmente para recoger el éster de cetona puro deseado, (R)-3-hidroxi-butirato de (R)-3-hidroxi-butilo. El (R)-3-hidroxi-butanoato de etilo y el (l) 1,3-butanodiol se reciclan en posteriores experimentos de transesterificación. Las soluciones brutas y las fracciones del alambique se analizan por GC-EM.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de (*R*)-3-hidroxi-*butirato* de (*R*)-3-hidroxi-*butilo* que comprende:
 - (i) poner en contacto poli-(*R*)-3-hidroxi-*butirato* con un alcohol para transesterificar el poli-(*R*)-3-hidroxi-*butirato* en condiciones de transesterificación para producir un éster de (*R*)-3-hidroxi-*butirato* y el alcohol;
 - (ii) separar el producto de la etapa i) en una primera y segunda porciones y reducir la primera porción del éster de (*R*)-3-hidroxi-*butirato* para formar (*R*)-1,3-*butanodiol*;
 - (iii) poner en contacto en condiciones de transesterificación el (*R*)-1,3-*butanodiol* de la etapa ii) con la segunda porción del éster transesterificado para producir (*R*)-3-hidroxi-*butirato* de (*R*)-3-hidroxi-*butilo*.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el poli-(*R*)-3-hidroxi-*butirato* se obtiene a partir de almidón de maíz o de caña de azúcar.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que el poli-(*R*)-3-hidroxi-*butirato* se transesterifica en la etapa i) usando etanol.
4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la relación en peso de alcohol a poli-(*R*)-3-hidroxi-*butirato* es de 1:1 a 10:1.
5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la etapa i) se lleva a cabo en condiciones ácidas.
6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el producto de la etapa i) se trata para neutralizar el ácido, para retirar el alcohol por destilación.
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 en el que la destilación se lleva a cabo a una temperatura de 110 °C a 150 °C.
8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la reducción en la etapa ii) comprende reducir éster de (*R*)-3-hidroxi-*butirato* usando un reactivo de transferencia de hidruro.
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 en el que el agente reductor se selecciona de hidruro de litio y aluminio, hidruro de bis (2-metoxietoxi) aluminio sódico, borohidruro sódico, borohidruro de níquel.