

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 227**

51 Int. Cl.:

**C07C 41/48** (2006.01)  
**C07C 43/315** (2006.01)  
**C07C 67/31** (2006.01)  
**C07C 69/734** (2006.01)  
**C07D 307/20** (2006.01)  
**C07D 493/04** (2006.01)  
**C07B 53/00** (2006.01)  
**C07B 61/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2013 PCT/JP2013/071291**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14024898**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2013 E 13827378 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2883858**

54 Título: **Método para producir un derivado de hexahidrofurfuranol**

30 Prioridad:

**09.08.2012 JP 2012177296**

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

**02.03.2018**

73 Titular/es:

**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED  
(100.0%)  
27-1 Shinkawa 2-chome  
Chuo-ku, Tokyo 104-8260, JP**

72 Inventor/es:

**AIKAWA, TOSHIAKI;  
TAKEDA, MASAHIRO;  
MIKI, TAKASHI y  
IKEMOTO, TETSUYA**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 657 227 T3

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

**DESCRIPCIÓN****Método para producir un derivado de hexahidrofurfuranol****Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un método para producir un derivado de hexahidrofurfuranol útil como intermedio en la síntesis de medicamentos, a compuestos útiles como intermedios del derivado y a métodos para producir los compuestos intermedios.

**Técnica anterior**

10 El compuesto representado por la fórmula (VII) de más abajo, es decir, un derivado de hexahidrofurfuranol ópticamente activo, es un intermedio útil en la síntesis de un compuesto que es un medicamento antisida (documento WO 01/25240).

15 Un método descrito en el documento WO 01/25240, el documento EP-539192 A, el documento WO 2004/002975, o Tetrahedron Letters, vol. 36, pág. 505, 1995 es conocido por sintetizar un racemato del compuesto de fórmula (VII). El método, sin embargo, requiere oxidación de ozono o el uso de hidruro de tributilestaño y otros compuestos que tienen alta toxicidad, lo que es desventajoso desde el punto de vista industrial. Para obtener una forma ópticamente activa del compuesto, se emplea resolución óptica utilizando enzimas, en donde uno de los enantiómeros obtenidos se descarta, lo que conduce a ineficacia.

20 En Tetrahedron Letters, vol. 42, pág. 4653, 2001 se describe un método para sintetizar directamente el compuesto representado por la fórmula (VII). Este método utiliza un compuesto de organoselenio y, por lo tanto, no puede considerarse un método industrial.

25 En el documento WO 2004/033462 se describe un método que utiliza una forma ópticamente activa del compuesto como material. Siendo la forma ópticamente activa, sin embargo, un material costoso hasta suponer un problema económico.

30 Además, en el documento JP 2007-131613 A se describe un método para proporcionar el compuesto representado por la fórmula (VII), en el que la razón diastereomérica es aproximadamente 4:1. Por lo tanto, este método requiere un procedimiento de purificación que incluye oxidar una mezcla del compuesto representado por la fórmula (VII) y el diastereómero del mismo y reducir adicionalmente el producto obtenido.

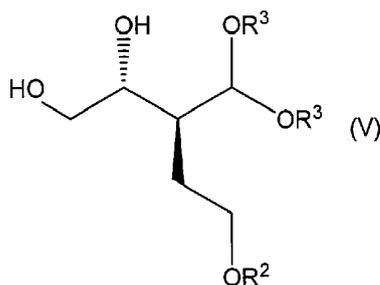
**Compendio de la invención**

35 La presente invención resuelve los problemas de los métodos de producción convencionales (por ejemplo, el uso de oxidación de ozono o reactivos que tienen una fuerte toxicidad, baja diastereoselectividad). La presente invención proporciona de este modo un método para producir de manera eficiente y económica a escala industrial el compuesto representado por la fórmula (VII) y que tiene una buena razón diastereomérica y un exceso enantiomérico; intermedios útiles en este método, y métodos para producir los intermedios; y un método para producir un compuesto representado por la fórmula (VIII).

40 La presente invención, como se describe a continuación, incluye permitir que un compuesto representado por la fórmula general (I) o un polímero del mismo reaccione con un compuesto representado por la fórmula general (II) en presencia de un catalizador de amina ópticamente activo, preferiblemente en presencia de un catalizador de amina ópticamente activo representado por la fórmula general (IX) para proporcionar un compuesto representado por la fórmula general (III); acetalizar adicionalmente el compuesto representado por la fórmula general (III) para proporcionar un compuesto representado por la fórmula general (IV); reducir adicionalmente la porción éster del compuesto representado por la fórmula general (IV) para proporcionar el compuesto (V); y preferiblemente ciclar primero el compuesto (V) para proporcionar el compuesto (VI) y a continuación desproteger el grupo hidroxilo del compuesto (VI) para proporcionar el compuesto representado por la fórmula general (VII) que tiene una buena razón diastereomérica y exceso enantiomérico. El diastereómero y el enantiómero del compuesto (VII), que existen en pequeñas cantidades, se pueden reducir en gran medida mediante la protección del grupo hidroxilo del compuesto (VII) para proporcionar el compuesto (VIII) y la subsiguiente cristalización del compuesto (VIII).

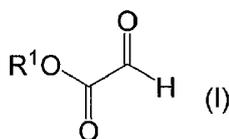
Específicamente, la presente invención es la siguiente.

60 [1] Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (V) (en lo sucesivo también denominado compuesto (V)),

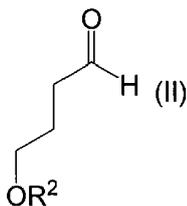


(en donde  $R^2$  representa un grupo protector de un grupo hidroxilo, y  $R^3$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_{12}$ , un grupo alquenoilo  $C_2-C_{12}$ , un grupo alquinilo  $C_2-C_{12}$ , o un grupo aralquilo  $C_7-C_{14}$ ),  
comprendiendo el método las etapas de:

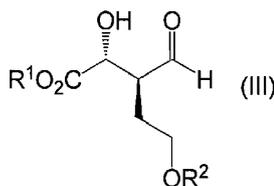
5 permitir que un compuesto representado por la fórmula (I) (en lo sucesivo también denominado compuesto (I)),



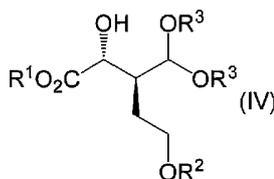
(en donde  $R^1$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo),  
o un polímero del mismo reacción con un compuesto representado por la fórmula (II) (en lo sucesivo también denominado compuesto (II)),



(en donde  $R^2$  tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente)  
en presencia de un catalizador de amina ópticamente activo para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (III) (en lo sucesivo también denominado compuesto (III)),

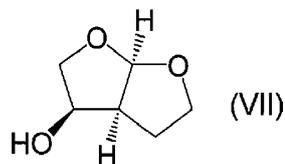


(en donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente);  
acetilar el compuesto representado por la fórmula (III) para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (IV) (en lo sucesivo también denominado compuesto (IV)),



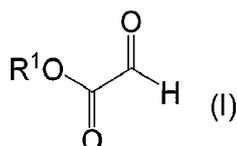
(en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente); y  
reducir el compuesto representado por la fórmula (IV) para proporcionar el compuesto representado por la fórmula (V).

[2] Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (VII) (en lo sucesivo también denominado compuesto (VII)),



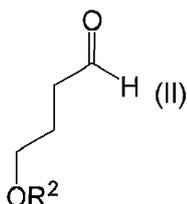
5 comprendiendo el método las etapas de:

permitir que un compuesto representado por la fórmula (I),



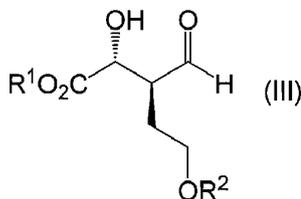
10

(en donde  $R^1$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo),  
o un polímero del mismo reaccione con un compuesto representado por la fórmula (II),



15

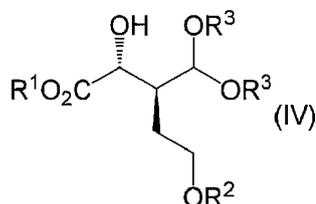
(en donde  $R^2$  representa un grupo protector de un grupo hidroxilo)  
en presencia de un catalizador de amina ópticamente activo para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (III),



20

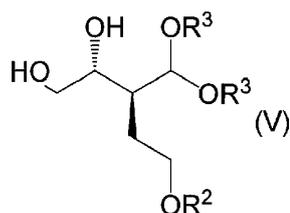
(en donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente);  
acetalizar el compuesto representado por la fórmula (III) para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (IV),

25



30

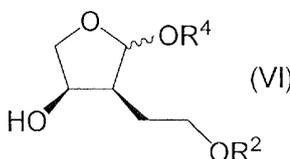
(en donde  $R^3$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_{12}$ , un grupo alqueno  $C_2-C_{12}$ , un grupo alquino  $C_2-C_{12}$ , o un grupo aralquilo  $C_7-C_{14}$ , y  $R^1$  y  $R^2$  tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente);  
reducir el compuesto representado por la fórmula (IV) para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (V),



(en donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente); y desproteger el grupo formilo acetilado representado por CH(O<sup>3</sup>)<sub>2</sub> y el grupo hidroxilo protegido con R<sup>2</sup> en el compuesto representado por la fórmula (V) de modo que el producto obtenido se cicle para proporcionar el compuesto representado por la fórmula (VII).

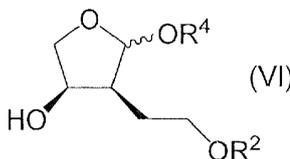
[3] Un método de producción de acuerdo con [2] que comprende las etapas de:

producir un compuesto representado por la fórmula (V) de acuerdo con [2]; desproteger el grupo formilo acetilado representado por CH(O<sup>3</sup>)<sub>2</sub> en el compuesto representado por la fórmula (V) de modo que el producto obtenido se cicle para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (VI),



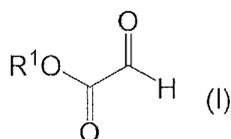
en donde R<sup>4</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, o un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>, y R<sup>2</sup> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; y desproteger el grupo hidroxilo protegido con R<sup>2</sup> en el compuesto representado por la fórmula (VI) de modo que el producto obtenido se cicle para proporcionar el compuesto representado por la fórmula (VII).

[4] Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (VI) (en lo sucesivo también denominado compuesto (VI))

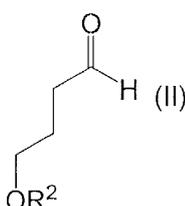


(en donde R<sup>4</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, o un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>, y R<sup>2</sup> representa un grupo protector de un grupo hidroxilo), comprendiendo el método las etapas de:

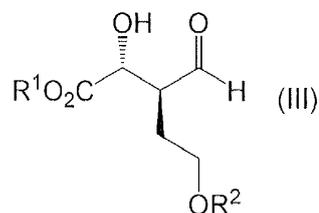
permitir que un compuesto representado por la fórmula (I),



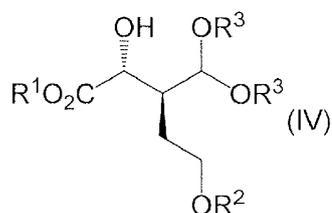
(en donde R<sup>1</sup> representa un grupo protector de un grupo carboxilo), o un polímero del mismo reaccione con un compuesto representado por la fórmula (II),



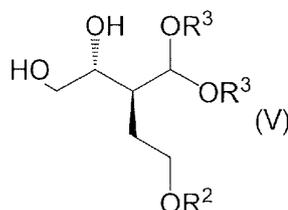
(en donde  $R^2$  tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) en presencia de un catalizador de amina ópticamente activo para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (III),



5 (en donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente);  
 acetalar el compuesto representado por la fórmula (III) para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (IV),

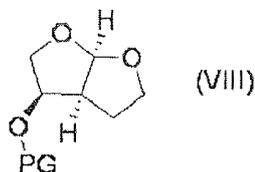


10 (en donde  $R^3$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_{12}$ , un grupo alquenoilo  $C_2-C_{12}$ , un grupo alquinilo  $C_2-C_{12}$ , o un grupo aralquilo  $C_7-C_{14}$ , y  $R^1$  y  $R^2$  tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente);  
 15 reducir el compuesto representado por la fórmula (IV) para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (V),



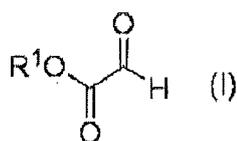
20 (en donde  $R^2$  y  $R^3$  tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente); y  
 desproteger el grupo formilo acetilado representado por  $CH(O^3)_2$  en el compuesto representado por la  
 fórmula (V) de modo que el producto obtenido se cicle para proporcionar el compuesto representado por  
 la fórmula (VI).

25 [5] Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (VIII) (en lo sucesivo también denominado compuesto (VIII)),



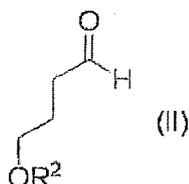
30 (en donde PG representa un grupo protector de un grupo hidroxilo),  
 comprendiendo el método las etapas de:

permitir que un compuesto representado por la fórmula (I),



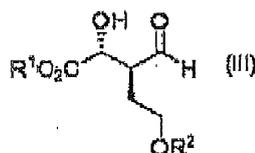
35

(en donde  $R^1$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo),  
o un polímero del mismo reacción con un compuesto representado por la fórmula (II),



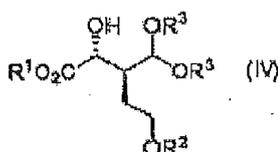
5

(en donde  $R^2$  representa un grupo protector de un grupo hidroxilo) en presencia de un catalizador de amina ópticamente activo para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (III),



10

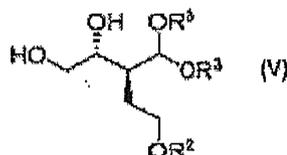
(en donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente);  
acetalar el compuesto representado por la fórmula (III) para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (IV),



15

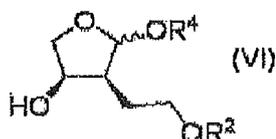
(en donde  $R^3$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_{12}$ , un grupo alquenilo  $C_2-C_{12}$ , un grupo alquinilo  $C_2-C_{12}$ , o un grupo aralquilo  $C_7-C_{14}$ , y  $R^1$  y  $R^2$  tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente);  
reducir el compuesto representado por la fórmula (IV) para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (V),

20



25

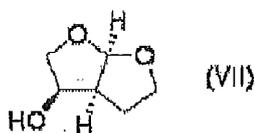
(en donde  $R^2$  y  $R^3$  tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente);  
desproteger el grupo formilo acetilado representado por  $CH(O^3)_2$  en el compuesto representado por la fórmula (V) de modo que el producto obtenido se cicla para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (VI),



30

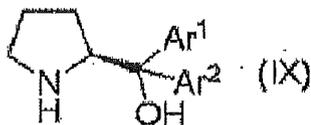
(en donde  $R^4$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_{12}$ , un grupo alquenilo  $C_2-C_{12}$ , un grupo alquinilo  $C_2-C_{12}$ , o un grupo aralquilo  $C_7-C_{14}$ , y  $R^2$  tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente);  
desproteger el  $R^2$ - grupo hidroxilo protegido en el compuesto representado por la fórmula (VI) de modo que el producto obtenido se cicla para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (VII); y

35



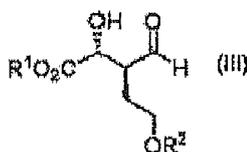
proteger el grupo hidroxilo del compuesto representado por la fórmula (VII) para proporcionar el compuesto representado por la fórmula (VIII).

- 5 [6] El método para producir de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [5] anteriores, en donde el catalizador de amina ópticamente activo es un compuesto representado por la fórmula (IX) (en lo sucesivo también denominado compuesto (IX)),



- 10 (en donde cada uno de Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> representa independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>, o grupo fenilo opcionalmente sustituido).

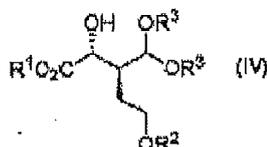
- [7] Un compuesto representado por la fórmula (III),



- 15 (en donde R<sup>1</sup> representa un grupo protector de un grupo carboxilo, y R<sup>2</sup> representa un grupo protector de un grupo hidroxilo).

- 20 [8] El compuesto de acuerdo con [7] anterior, en donde R<sup>1</sup> es un grupo etilo y R<sup>2</sup> es un grupo bencilo.

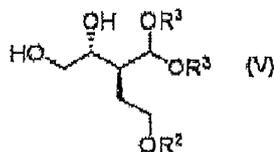
- [9] Un compuesto representado por la fórmula (IV),



- 25 (en donde R<sup>1</sup> representa un grupo protector de un grupo carboxilo, R<sup>2</sup> representa un grupo protector de un grupo hidroxilo, y R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, o un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>).

- 30 [10] El compuesto de acuerdo con [9] anterior, en donde R<sup>1</sup> es un grupo etilo, R<sup>2</sup> es un grupo bencilo, y R<sup>3</sup> es un grupo metilo

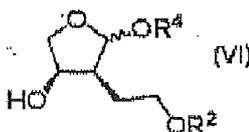
- [11] Un compuesto representado por la fórmula (V),



- 35 (en donde R<sup>2</sup> representa un grupo protector de un grupo hidroxilo, y R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, o un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>).

- 40 [12] El compuesto de acuerdo con [11] anterior, en donde R<sup>2</sup> es un grupo bencilo y R<sup>3</sup> es un grupo metilo.

- [13] Un compuesto representado por la fórmula (VI),



(en donde  $R^2$  representa un grupo protector de un grupo hidroxilo, y  $R^4$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_{12}$ , un grupo alquenilo  $C_2-C_{12}$ , un grupo alquinilo  $C_2-C_{12}$ , o un grupo aralquilo  $C_7-C_{14}$ ).

5 [14] El compuesto de acuerdo con el apartado [13] anterior, en donde  $R^2$  es un grupo bencilo y  $R^4$  es un grupo metilo

### Modo de llevar a cabo la invención

10 La presente invención se describirá a continuación en detalle.

Según se utiliza en la presente memoria, un "grupo hidrocarbonado alifático  $C_1-C_{12}$ " significa un grupo hidrocarbonado de cadena  $C_1-C_{12}$  o grupo hidrocarbonado alicíclico  $C_3-C_{12}$ .

15 Según se utiliza en la presente memoria, el "grupo hidrocarbonado de cadena  $C_1-C_{12}$ " significa un grupo alquilo  $C_1-C_{12}$ , un grupo alquenilo  $C_2-C_{12}$ , o un grupo alquinilo  $C_2-C_{12}$ .

20 Según se utiliza en la presente memoria, el "grupo alquilo  $C_1-C_{12}$ " significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y sus ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Entre ellos, se prefiere el grupo alquilo  $C_1-C_8$ , y es particularmente preferido el grupo alquilo  $C_1-C_4$ .

25 Según se utiliza en la presente memoria, un "(grupo) alquilo  $C_1-C_6$ " significa un (grupo) de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y sus ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo. Entre ellos, se prefiere el (grupo) alquilo  $C_1-C_4$ .

30 Según se utiliza en la presente memoria, el "grupo alquilo  $C_1-C_4$ " significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y sus ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

35 Según se utiliza en la presente memoria, el "grupo alquenilo  $C_2-C_{12}$ " significa un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono y sus ejemplos incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, 1-octenilo, 1-nonenilo, 1-decenilo, 1-undecenilo y 1-dodecenilo. Entre ellos, se prefiere el grupo alquenilo  $C_2-C_8$ , y son particularmente preferidos los grupos alquenilo  $C_2-C_4$ .

40 Según se utiliza en la presente memoria, un "(grupo) alquenilo  $C_2-C_6$ " significa un (grupo) alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y sus ejemplos incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo y 5-hexenilo. Entre ellos, es particularmente preferido el (grupo) alquenilo  $C_2-C_4$ .

45 Según se utiliza en la presente memoria, el "grupo alquinilo  $C_2-C_{12}$ " significa un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono y sus ejemplos incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 1-octinilo, 1-noninilo, 1-decinilo, 1-undecinilo, y 1-dodecinilo. Entre ellos, se prefiere el grupo alquinilo  $C_2-C_8$ , y es particularmente preferido el grupo alquinilo  $C_2-C_4$ .

50 Según se utiliza en la presente memoria, el "grupo hidrocarbonado alicíclico  $C_3-C_{12}$ " significa un grupo cicloalquilo  $C_3-C_{12}$  o un grupo cicloalquenilo  $C_4-C_{12}$ .

55 Según se utiliza en la presente memoria, el "grupo cicloalquilo  $C_3-C_{12}$ " significa un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 12 átomos de carbono y sus ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo. Entre ellos, se prefiere el grupo cicloalquilo  $C_3-C_8$ .

60 Según se utiliza en la presente memoria, el "grupo cicloalquenilo  $C_4-C_{12}$ " significa un grupo alquenilo cíclico que

tiene de 4 a 12 átomos de carbono y sus ejemplos incluyen 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, 2-ciclohepten-1-ilo, 2-cicloocten-1-ilo, 2-ciclononen-1-ilo, 2-ciclodecen-1-ilo, 2-ciclododecen-1-ilo, 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo, y 2,5-ciclohexadien-1-ilo. Entre ellos, se prefiere el grupo cicloalqueno  $C_4-C_8$ .

5 Según se utiliza en la presente memoria, un "grupo hidrocarbonado aromático  $C_6-C_{12}$  (grupo arilo  $C_6-C_{12}$ )" significa un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o policíclico (condensado) que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, y sus ejemplos incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, acenaftileno y bifenililo. Entre ellos, se prefiere un grupo hidrocarbonado aromático  $C_6-C_{10}$  (grupo arilo  $C_6-C_{10}$ ).

10 Según se utiliza en la presente memoria, el "(grupo) arilo  $C_6-C_{10}$ " significa un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o policíclico (condensado) que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y sus ejemplos incluyen fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

15 Según se utiliza en la presente memoria, el "grupo aralquilo  $C_7-C_{14}$ " significa un "grupo alquilo  $C_1-C_4$ " sustituido por un "grupo arilo  $C_6-C_{10}$ " y sus ejemplos incluyen bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, (naftil-1-il)metilo, (naftil-2-il)metilo, 1-(naftil-1-il)etilo, 1-(naftil-2-il)etilo, 2-(naftil-1-il)etilo y 2-(naftil-2-il)etilo.

20 Según se utiliza en la presente memoria, los ejemplos de los sustituyentes del "grupo fenilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo alquilo  $C_1-C_{12}$ , un grupo alcoxi  $C_1-C_{12}$ , un grupo alcoxi( $C_2-C_{13}$ )carbonilo, un grupo alquilo  $C_1-C_{12}$  fluorado, un grupo alquilo( $C_1-C_{12}$ )oxi fluorado, un grupo acilo  $C_2-C_{13}$ , un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino protegido y un átomo de halógeno.

25 Según se utiliza en la presente memoria, el "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

30 Según se utiliza en la presente memoria, el "grupo alcoxi  $C_1-C_{12}$ " significa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y sus ejemplos incluyen metoxil, etoxil, propoxil, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi, undeciloxi y dodeciloxi. Entre ellos, se prefiere un grupo alcoxi  $C_1-C_8$ , particularmente un grupo alcoxi  $C_1-C_4$ .

35 Según se utiliza en la presente memoria, el "(grupo) alcoxi  $C_1-C_6$ " significa un (grupo) alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y sus ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi y hexiloxi. Entre ellos, se prefiere un (grupo) alcoxi  $C_1-C_4$ .

40 Según se utiliza en la presente memoria, "el grupo alcoxi( $C_2-C_{13}$ )carbonilo" significa un grupo donde un "grupo alcoxi  $C_1-C_{12}$ " está unido a  $-C=O-$  y sus ejemplos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, isopentiloxicarbonilo, neopentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, heptiloxicarbonilo, octiloxicarbonilo, noniloxicarbonilo, deciloxicarbonilo, undeciloxicarbonilo, y dodeciloxicarbonilo. Entre ellos, se prefiere un grupo alcoxi( $C_2-C_9$ )carbonilo, particularmente un grupo alcoxi( $C_2-C_5$ )carbonilo.

45 Según se utiliza en la presente memoria, el "grupo alquil( $C_1-C_{12}$ )oxi fluorado" un "grupo alcoxi  $C_1-C_{12}$ " donde uno o varios átomos de hidrógeno son sustituidos por uno o varios átomos de flúor. El número de átomos de flúor no está particularmente limitado, incluida la sustitución perfluoro. Los ejemplos específicos del grupo alquil( $C_1-C_{12}$ )oxi fluorado incluye fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3-fluoropropoxi, 4-fluorobutoxi, 5-fluoropentiloxi, 6-fluorohexiloxi, 7-fluoroheptiloxi, 8-fluorooctiloxi, 9-fluoroniloxi, 10-fluorodeciloxi, 11-fluoroundeciloxilo y 12-fluorododeciloxilo.

50 Según se utiliza en la presente memoria, el "grupo alquilo fluorado  $C_1-C_{12}$ " significa un "grupo alquilo  $C_1-C_{12}$ " donde uno o varios átomos de hidrógeno son sustituidos por uno o varios átomos de flúor. El número de átomos de flúor no está particularmente limitado, incluida la sustitución perfluoro. Los ejemplos típicos del grupo alquilo  $C_1-C_{12}$  fluorado incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo, 4-fluorobutilo, 5-fluoropentilo, 6-fluorohexilo, 7-fluoroheptilo, 8-fluorooctilo, 9-fluorononilo, 10-fluorodecilo, 11-fluoroundecilo y 12-fluorododecilo.

55 Según se utiliza en la presente memoria, el "grupo acilo  $C_2-C_{13}$ " es un grupo atómico obtenido mediante la eliminación de un grupo hidroxilo de un ácido carboxílico  $C_2-C_{13}$ , y significa un "grupo acilo alifático  $C_2-C_{13}$ " o un "grupo acilo aromático  $C_7-C_{13}$ ".

60 Según se utiliza en la presente memoria, el "grupo acilo alifático  $C_2-C_{13}$ " significa un grupo donde un "grupo hidrocarbonado alifático  $C_2-C_{12}$ " está unido a  $-C(=O)-$ , y sus ejemplos incluyen acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, undecanoilo, dodecanoilo,

acrililo, metacrililo, crotonilo, isocrotonilo, propionilo, ciclopentilcarbonilo y ciclohexilcarbonilo. Entre ellos, se prefiere un grupo alquil(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)carbonilo, y es particularmente preferido el grupo alquil(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)carbonilo.

5 Según se utiliza en la presente memoria, el "grupo acilo aromático C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>" significa un grupo donde un "grupo hidrocarbonado aromático C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) (grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) "está unido a -C(=O)-, y sus ejemplos incluyen benzoilo, 1-naftoilo y 2-naftoilo.

10 Según se utiliza en la presente memoria, el "grupo amino protegido" significa un grupo amino protegido por un "grupo protector". Los ejemplos del "grupo protector" incluyen grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupos alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, grupos arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, grupos aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>, grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, grupos alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, grupos alquenoil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)oxicarbonilo, grupos aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo, grupos aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>)carbonilo, grupos aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)oxicarbonilo, grupos aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>)oxicarbonilo, grupos aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)sulfonilo, un grupo benzhidrido, un grupo tritilo, grupos aralquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sililo, un grupo 9-fluorenilmetiloxicarbonilo y un grupo ftaloilo. Los sustituyentes anteriores están cada uno opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo 15 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o un grupo nitro.

20 Los ejemplos típicos del grupo protector incluyen acetilo, trifluoroacetilo, pivaloilo, terc-butoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, benzhidrido, tritilo, ftaloilo, aliloxicarbonilo, p-toluenosulfonilo y o-nitrobenzenosulfonilo.

Según se utiliza en la presente memoria, el "grupo protector de un grupo carboxilo" puede ser un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>, un grupo fenilo; un grupo tritilo y un grupo sililo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

25 Los ejemplos típicos del grupo protector incluyen metilo, etilo, terc-butilo, bencilo, tritilo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo y terc-butildietilsililo.

30 Según se utiliza en la presente memoria, el "grupo protector de un grupo hidroxilo" puede ser un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>, un grupo formilo, un grupo alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>)carbonilo (p.ej., bencilcarbonilo), un grupo 2-tetrahidropirano, un grupo 2-tetrahidrofuranilo, un grupo sililo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo succinimidoxicarbonilo, un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo, un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)oxicarbonilo, y un grupo aralquil(C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>)oxicarbonilo. Los sustituyentes anteriores están cada uno opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno, grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, grupo carboxilo, grupo nitro u otros grupos.

35 Los ejemplos típicos del grupo protector incluyen bencilo, acetilo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo, succinimidoxicarbonilo, fenoxicarbonilo y benciloxicarbonilo.

40 R<sup>1</sup> representa un grupo protector de un grupo carboxilo.

R<sup>1</sup> es preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, más preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, particularmente preferiblemente un grupo etilo.

45 R<sup>2</sup> representa un grupo protector de un grupo hidroxilo.

R<sup>2</sup> es preferiblemente un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>, particularmente preferiblemente un grupo bencilo.

50 R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, o un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>.

R<sup>3</sup> es preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, más preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aún más preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, particularmente preferiblemente un grupo metilo.

55 R<sup>4</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, o un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>.

R<sup>4</sup> es preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, más preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aún más preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, particularmente preferiblemente un grupo metilo.

60 PG representa un grupo protector de un grupo hidroxilo.

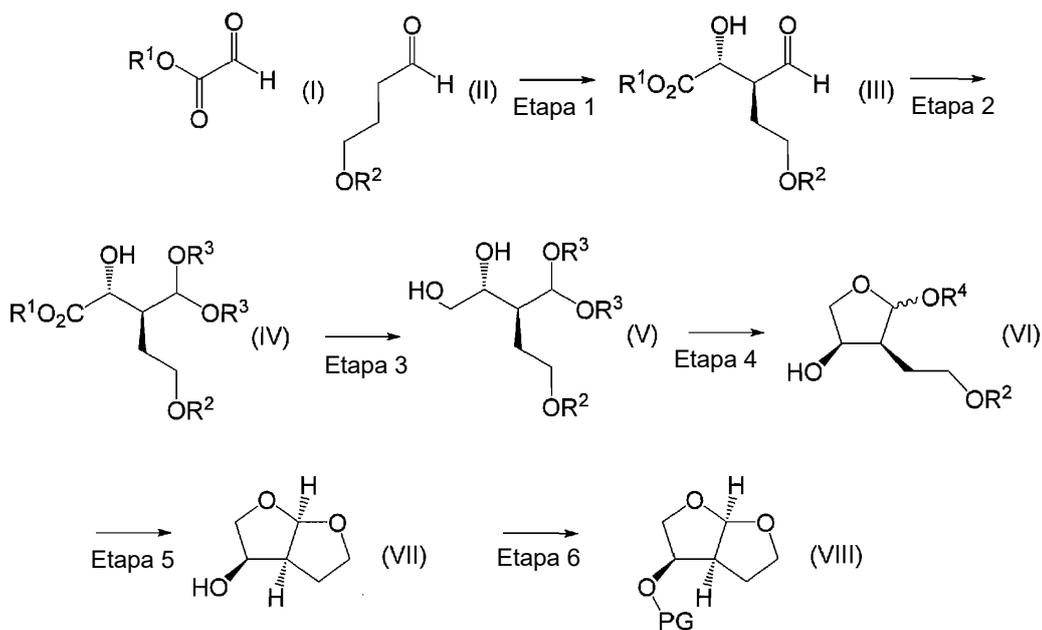
PG es preferiblemente un grupo succinimidoxicarbonilo, un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)oxicarbonilo, o un grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo (en donde el grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)oxicarbonilo o el grupo aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo está opcionalmente sustituido con un grupo metilo, grupo metoxi, grupo nitro, grupo carboxilo, átomo de halógeno u otros), de forma

particularmente preferible un grupo succinimidoxicarbonilo.

Cada uno de Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> representa independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>, o grupo fenilo opcionalmente sustituido.

Cada uno de Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> independientemente es preferiblemente un grupo fenilo, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado, o un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, más preferiblemente un grupo fenilo, grupo trifluorometilfenilo, o un grupo toli (grupo metilfenilo), aún más preferiblemente Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son ambos grupos fenilo, ambos grupos 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, o ambos grupos 4-metilfenilo.

De acuerdo con la presente invención, el derivado de hexahidrofurfuranol se produce mediante las etapas 1 a 6 a continuación.

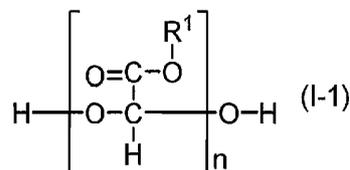


(en donde cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

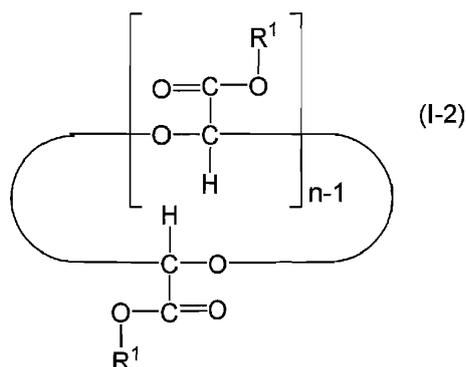
A continuación, se describirá cada etapa.

Etapa 1: El compuesto (I) o su polímero y compuesto (II) se dejan reaccionar en presencia de un catalizador de amina ópticamente activo para proporcionar el compuesto (III) (reacción aldólica).

El compuesto (I) o su polímero pueden ser un compuesto representado por la fórmula general (I-1) siguiente (en lo sucesivo también denominado polímero (I-1)) y un compuesto representado por la fórmula general (I-2) (en lo sucesivo también denominado polímero (I-2)).



(en donde n representa un número entero de 2 o más, y otros símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente).

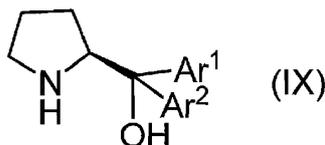


(en donde cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente).

- 5 El Compuesto (I) normalmente está disponible comercialmente en forma de una solución de polímero (I-1) o polímero (I-2) en tolueno. En esta etapa, se puede utilizar un producto comercial tal cual debido a que el compuesto (I) es reactivo incluso al utilizarlo en forma de polímeros y la reacción puede proseguir incluso en tolueno.

10 La cantidad de compuesto (II) utilizada es preferiblemente de 0,5 a 10 moles, más preferiblemente de 0,5 a 5 moles por mol de compuesto (I) en términos del rendimiento, la selectividad y la rentabilidad.

El catalizador de amina ópticamente activo es preferiblemente el compuesto (IX),



15 (en donde cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) en términos de la diastereoselectividad, dependiendo del tipo de compuesto (II). En particular, se prefieren los compuestos donde cada uno de Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> representa independientemente un grupo fenilo, un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado, o un grupo fenilo que tiene un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; son más preferidos los compuestos donde cada uno de Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> representa independientemente un grupo fenilo, un grupo trifluorometilfenilo o un grupo toliolo; y son aún más preferidos los compuestos donde Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son ambos grupos fenilo, ambos grupos 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, o ambos grupos 4-metilfenilo.

25 La cantidad del catalizador de amina ópticamente activo utilizado es preferiblemente de 0,1 a 30% en moles, más preferiblemente de 0,5 a 15% en moles, particularmente preferiblemente de 1 a 10% en moles con respecto al compuesto (I) en términos de rendimiento y rentabilidad.

30 La reacción aldólica se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente. Los ejemplos del disolvente utilizado en la presente invención incluyen disolventes hidrocarbonados aromáticos (p.ej., tolueno, benceno, xileno); disolventes hidrocarbonados alifáticos (p.ej., hexano, heptano, ciclohexano); disolventes alcohólicos (p.ej., metanol, etanol, 2-propanol, 2-metil-2-propanol); disolventes hidrocarbonados halogenados (p.ej., cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1-clorobutano); disolventes etéricos (p.ej., dietil éter, tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, terc-butil metil éter, terc-butil etil éter, diisopropil éter, dibutil éter, ciclopentil metil éter, 1,4-dioxano, bis(2-metoxietil)éter); ésteres disolventes (p.ej., acetato de etilo, acetato de isopropilo); disolventes cetónicos (p.ej., acetona, 2-butanona, 3-pentanona); nitrilos disolventes (p.ej., acetonitrilo, propionitrilo); disolventes polares apróticos (p.ej., dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido); agua; y mezclas disolventes de los mismos.

40 Entre estos disolventes, se prefieren disolventes hidrocarbonados aromáticos; disolventes alcohólicos; disolventes hidrocarbonados halogenados; disolventes etéricos; nitrilos disolventes; agua; y mezclas disolventes de los mismos en términos de enantioselectividad y diastereoselectividad, mientras que el disolvente depende del tipo de compuesto (II). Además, se utiliza preferiblemente tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, agua o una mezcla disolvente que contiene al menos uno de estos; se utiliza más preferiblemente un disolvente que contiene dos de estos; y se prefiere particularmente una mezcla disolvente de tolueno, tetrahidrofurano (THF) y agua en términos de rendimiento, enantioselectividad y diastereoselectividad excelentes.

45 Cuando esta etapa se lleva a cabo en un disolvente libre de tolueno, se utiliza una solución comercialmente disponible del compuesto (I-1) o (I-2) en tolueno después de concentrarse.

- 5 La reacción aldólica se lleva a cabo mediante un procedimiento en el que se añade el compuesto (II), un catalizador de amina ópticamente activo y un disolvente a un polímero (I-2) o polímero (I-2) disponibles comercialmente y se mezclan estos; un procedimiento en el que se mezclan el polímero (I-1) (I-1) o polímero (I-2) disponibles comercialmente, un catalizador de amina ópticamente activo, y un disolvente y adición del compuesto (II) a la mezcla, seguido de mezclado; u otros procedimientos. En términos de rendimiento y selectividad, la reacción aldólica se lleva a cabo preferiblemente mediante el procedimiento en el que se mezclan el polímero (I-1) o el polímero (I-2) disponibles comercialmente, un catalizador de amina ópticamente activo y un disolvente y un compuesto de adición (II) a la mezcla, seguido de la mezclado.
- 10 La reacción aldólica se lleva a cabo preferiblemente en el intervalo de 0°C a 100°C, más preferiblemente en el intervalo de 0°C a 40°C, dependiendo del tipo de compuesto (II).
- 15 El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 a 100 horas, más preferiblemente de 3 a 50 horas, particularmente preferiblemente de 5 a 20 horas, dependiendo del tipo de compuesto (II) y la temperatura de reacción.
- El progreso de la reacción puede determinarse por medios analíticos, tales como cromatografía en capa fina, cromatografía de gases y cromatografía líquida de alta resolución.
- 20 El compuesto (III) contenido en la mezcla de reacción así obtenida se puede aislar sometiendo la mezcla de reacción a post-tratamientos convencionales (p.ej., neutralización, extracción, lavado con agua, destilación y cristalización). El compuesto (III) se puede purificar sometiendo el compuesto (III) a tratamiento de purificación mediante extracción, tratamiento mediante destilación, tratamiento mediante adsorción con carbón activado, sílice, alúmina y otros materiales, y tratamiento mediante cromatografía, tal como cromatografía en columna de gel de sílice. Alternativamente, el compuesto (III) se puede someter a la siguiente etapa al estar en la mezcla de reacción.
- 25 En esta etapa, se obtiene preferentemente la forma anti del compuesto (III). Se logra la diastereoselectividad con una razón diastereomérica (razón sin/anti) de 50/50 o más, preferiblemente 20/80 o más, más preferiblemente 10/90 o más.
- 30 Debido al uso del catalizador de amina ópticamente activo, se logra en esta etapa la enantioselectividad con un exceso enantiomérico de 50% de ee o más, preferiblemente 80% de ee o más, más preferiblemente 90% de ee o más.
- 35 En las etapas 2 a 6, esta razón diastereomérica y el exceso enantiomérico se mantienen sustancialmente.
- Etapa 2: el Compuesto (III) se acetaliza para proporcionar el compuesto (IV).
- 40 La reacción de acetalización se lleva a cabo permitiendo que el compuesto (III) reaccione con  $R^3OH$  o  $HC(O^3)_3$  (en donde  $R^3$  tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) en presencia de un catalizador ácido.
- 45 Preferiblemente, la acetalización se lleva a cabo en la etapa 2A en la que se permite que el compuesto aislado no purificado (III) reaccione con  $R^3OH$  en presencia de un catalizador ácido, o la etapa 2B en la que se permite que una mezcla de reacción que contiene el compuesto (III) después de completar la reacción aldólica (etapa 1) reaccione con  $HC(O^3)_3$  en presencia de un catalizador ácido.
- La etapa 2A se describirá a continuación.
- 50 La cantidad de  $R^3OH$  utilizado es preferiblemente de 2 a 200 moles, más preferiblemente de 10 a 100 moles por mol de compuesto (II) en términos del rendimiento y rentabilidad. En la etapa 2A,  $R^3OH$  también sirve como un disolvente de reacción.
- 55 Los ejemplos de catalizador ácido utilizado incluyen ácidos protonados inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; ácidos protonados orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio, ácido p-toluenosulfónico o su hidrato (monohidrato) y resina de intercambio iónico ácida; y ácidos de Lewis apróticos, tales como complejo de trifluoruro de boro-THF, cloruro de magnesio, cloruro de zinc y cloruro de aluminio. En términos de la selectividad de la reacción, se prefieren ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio, ácido p-toluenosulfónico o su hidrato (monohidrato).
- 60 La cantidad del catalizador ácido utilizado es preferiblemente de 0,01 a 1 moles, más preferiblemente de 0,01 a 0,1 moles por mol de compuesto (II) en términos de reactividad y rentabilidad.
- La reacción de acetalización se lleva a cabo mediante un procedimiento de adición de  $R^3OH$  y un catalizador ácido para aislar el compuesto no purificado (III) y mezcla de estos; o un procedimiento de adición de un catalizador ácido a un compuesto no purificado aislado (III), y a continuación adición de  $R^3OH$  a la mezcla, seguido de mezclado; u

otros procedimientos. En términos de facilidad de manejo, la reacción de acetalización se lleva a cabo preferiblemente mediante el procedimiento de adición de  $R^3OH$  y un catalizador ácido para aislar el compuesto no purificado (III) y mezcla de estos.

5 La reacción de acetalización se lleva a cabo preferiblemente en el intervalo de  $0^{\circ}C$  a  $100^{\circ}C$ , más preferiblemente en el intervalo de  $20^{\circ}C$  a  $80^{\circ}C$ , particularmente preferiblemente en el intervalo de  $40^{\circ}C$  a  $60^{\circ}C$ , dependiendo de los tipos de  $R^3OH$  y de catalizador ácido.

10 El tiempo de reacción es preferiblemente de 10 minutos a 50 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 20 horas, particularmente preferiblemente de 1 a 10 horas, dependiendo de los tipos de  $R^3OH$  y de catalizador ácido, y de la temperatura de reacción.

15 El progreso de la reacción puede determinarse por medios analíticos, tales como cromatografía en capa fina, cromatografía de gases y cromatografía líquida de alta resolución.

A continuación, se describirá la etapa 2B.

20 La cantidad de  $HC(O^3)_3$  utilizado es preferiblemente de 1 a 20 moles, más preferiblemente de 3 a 10 moles por mol de compuesto (II) en términos de rendimiento y rentabilidad.

25 Los ejemplos de catalizador ácido utilizado incluyen ácidos protonados inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; ácidos protonados orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio, ácido p-toluenosulfónico o su hidrato (monohidrato) y resina de intercambio iónico ácida; y ácidos de Lewis apróticos, tales como complejo de trifluoruro de boro-THF, cloruro de magnesio, cloruro de zinc y cloruro de aluminio. En términos de la selectividad de la reacción, se prefiere ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio, ácido p-toluenosulfónico o su hidrato (monohidrato).

30 La cantidad del catalizador ácido utilizado es preferiblemente de 0,01 a 1 mol, más preferiblemente de 0,01 a 0,1 moles por mol de compuesto (II) en términos de velocidad de reacción.

35 La reacción de acetalización se lleva a cabo mediante un procedimiento de adición de una mezcla de reacción que contiene el compuesto (III) después de completar la reacción aldólica (etapa 1) a una mezcla de  $HC(O^3)_3$  y un catalizador ácido, seguido de mezclado; o un procedimiento de adición de un catalizador ácido a una mezcla de reacción que contiene el compuesto (III) después de completar la reacción aldólica, y a continuación adición de  $HC(O^3)_3$  a la mezcla, seguido de mezclado; u otros procedimientos. En términos de facilidad de manejo, la reacción de acetalización se lleva a cabo preferiblemente mediante el procedimiento de adición de una mezcla de reacción que contiene el compuesto (III) después de la finalización de la reacción aldólica a  $HC(O^2)_3$  y un catalizador ácido, seguido de mezclado.

40 La reacción de acetalización se lleva a cabo preferiblemente en el intervalo de  $0^{\circ}C$  a  $100^{\circ}C$ , más preferiblemente en el intervalo de  $10^{\circ}C$  a  $40^{\circ}C$ , particularmente preferiblemente en el intervalo de  $20^{\circ}C$  a  $30^{\circ}C$ , dependiendo de los tipos de  $HC(O^3)_3$  y del catalizador ácido.

45 El tiempo de reacción es preferiblemente de 10 minutos a 50 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 20 horas, particularmente preferiblemente de 1 a 10 horas, dependiendo de los tipos de  $HC(O^3)_3$  y de catalizador ácido, y de la temperatura de reacción.

50 El progreso de la reacción puede determinarse por medios analíticos, tales como cromatografía en capa fina, cromatografía de gases y cromatografía líquida de alta resolución.

55 El compuesto (IV) contenido en la mezcla de reacción así obtenida se puede aislar sometiendo la mezcla de reacción a post-tratamientos convencionales (p.ej., neutralización, extracción, lavado con agua, destilación y cristalización). El compuesto (IV) se puede purificar sometiendo el compuesto (IV) a tratamiento de purificación mediante extracción, tratamiento de destilación, tratamiento de adsorción con carbón activado, sílice, alúmina y otros materiales, y tratamiento de cromatografía, tal como cromatografía en columna de gel de sílice. Alternativamente, el compuesto (IV) se puede someter a la siguiente etapa al estar en la mezcla de reacción.

Etapa 3: El compuesto (IV) se reduce para proporcionar el compuesto (V).

60 El compuesto (IV) se reduce permitiendo que el compuesto (IV) reaccione con un agente reductor.

Los ejemplos del agente reductor incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio e hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio.

La cantidad del agente reductor utilizado es preferiblemente de 1,0 a 3,0 moles, más preferiblemente de 1,0 a 2,0 moles por mol de compuesto (IV) en términos de rendimiento y rentabilidad.

5 Cuando se utiliza borohidruro sódico como agente reductor, esta reacción de reducción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de ácido o alcohol en términos de la velocidad de reacción.

Los ejemplos del ácido incluyen el complejo de trifluoruro de boro-THF, trifluoruro de boro-éter dietílico, tricloruro de boro, ácido sulfúrico y borano.

10 La cantidad del ácido utilizado es preferiblemente de 0,1 a 3,0 moles, más preferiblemente de 0,5 a 2,0 moles por mol de compuesto (IV) en términos del rendimiento.

Los ejemplos del alcohol incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol.

15 Con respecto a la cantidad de alcohol, el alcohol se utiliza preferiblemente como disolvente, o se utiliza en una cantidad de 0,1 a 5,0 g, más preferiblemente de 0,2 a 2,0 g por gramo de compuesto (IV) en términos de rendimiento.

20 La reacción de reducción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente. Los ejemplos del disolvente utilizado en la presente invención incluyen disolventes hidrocarbonados aromáticos (p.ej., tolueno, benceno, xileno); disolventes hidrocarbonados alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, ciclohexano); disolventes alcohólicos (p.ej., metanol, etanol, 2-propanol, 2-metil-2-propanol); disolventes etéricos (p.ej., dietil éter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, terc-butil metil éter, terc-butil etil éter, diisopropil éter, dibutil éter, ciclopentil metil éter, 1,4-dioxano y bis(2-metoxietil)éter); agua; y mezclas disolventes de los mismos.

25 Sobre todo, se prefieren los disolventes hidrocarbonados aromáticos, los disolventes alcohólicos, los disolventes etéricos o las mezclas disolventes que contienen al menos uno de estos, aunque depende del agente reductor. Además, son más preferidos metanol, etanol, 2-propanol, 2-metil-2-propanol, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno o mezclas disolventes de los mismos; y son particularmente preferidos tetrahidrofurano o un mezcla disolvente de tetrahidrofurano y tolueno en términos de reactividad.

30 La reacción de reducción se lleva a cabo mediante un procedimiento de adición de un agente reductor y un disolvente al compuesto (IV) y mezcla de estos; un procedimiento de mezclado del compuesto (IV) y un disolvente y adición de un agente reductor a la mezcla, seguido de mezclado; un procedimiento de mezclado de un agente reductor y un disolvente y adición del compuesto (IV) a la mezcla; u otros procedimientos. En términos de rendimiento y selectividad, se prefiere el procedimiento de mezclado del compuesto (IV) y un disolvente y adición de un agente reductor a la mezcla, seguido de mezclado. Cuando se utiliza borohidruro de sodio como agente reductor, la reacción de reducción se lleva a cabo preferiblemente mediante un procedimiento de mezclado del compuesto (IV), borohidruro de sodio y un disolvente y adición de un ácido a la mezcla, seguido de mezclado o un procedimiento de mezclado del compuesto (IV), alcohol y un disolvente y adición de borohidruro de sodio a la mezcla, seguido de mezclado.

35 La reacción de reducción se lleva a cabo preferiblemente en el intervalo de -10°C a 80°C, más preferiblemente en el intervalo de 0°C a 60°C, particularmente preferiblemente en el intervalo de 20°C a 50°C, dependiendo de los tipos de agente reductor y de ácido.

40 El tiempo de reacción es preferiblemente de 10 minutos a 20 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 10 horas, particularmente preferiblemente de 1 a 6 horas, dependiendo del tipo de agente reductor y de la temperatura de reacción.

45 El progreso de la reacción puede determinarse por medios analíticos, tales como cromatografía en capa fina, cromatografía de gases y cromatografía líquida de alta resolución.

50 El compuesto (V) contenido en la mezcla de reacción así obtenida se puede aislar sometiendo la mezcla de reacción a post-tratamientos convencionales (p.ej., neutralización, extracción, lavado con agua, destilación y cristalización). El compuesto (V) puede purificarse sometiendo el compuesto (V) a tratamiento de purificación mediante extracción, tratamiento de destilación, tratamiento de adsorción con carbón activado, sílice, alúmina y otros materiales, y tratamiento mediante cromatografía, tal como cromatografía en columna de gel de sílice. Alternativamente, el compuesto (V) se puede someter a la siguiente etapa al estar en la mezcla de reacción.

55 Etapa 4: El grupo formilo acetalizado representado por  $\text{CH}(\text{O}^3)_2$  en el compuesto (V) se desprotege de manera que el producto obtenido se cicla para proporcionar el compuesto (VI).

60 La reacción de ciclación prosigue inmediatamente después de desproteger grupo formilo acetalizado representado

por  $\text{CH}(\text{O}^3)_2$  en el compuesto (V).

La reacción de desprotección se lleva a cabo tratando el compuesto (V) con un ácido.

- 5 Los ejemplos del ácido incluyen ácidos protonados inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; ácidos protonados orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio, ácido p-toluenosulfónico o su hidrato (monohidrato) y resina de intercambio iónico ácida; y ácidos de Lewis apróticos, tales como complejo de trifluoruro de boro-THF, cloruro de magnesio, cloruro de zinc y cloruro de aluminio. En términos de rendimiento, se prefieren ácidos protonados inorgánicos o ácidos protonados orgánicos; se prefiere particularmente ácido sulfúrico o ácido metanosulfónico.

La cantidad del ácido utilizado es preferiblemente de 0,005 a 0,3 moles, más preferiblemente de 0,02 a 0,1 moles por mol de compuesto (V) en términos del rendimiento y rentabilidad.

- 15 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente. Los ejemplos del disolvente utilizado en la presente invención incluyen disolventes hidrocarbonados aromáticos (p.ej., tolueno, benceno, xileno); disolventes hidrocarbonados alifáticos (p.ej., hexano, heptano, ciclohexano); disolventes alcohólicos (p.ej., metanol, etanol, 2-propanol, 2-metil-2-propanol); disolventes hidrocarbonados halogenados (p.ej., cloroforno, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1-clorobutano); disolventes etéricos (p.ej., dietil éter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, terc-butil metil éter, terc-butil etil éter, diisopropil éter, dibutil éter, ciclopentil metil éter, 1,4-dioxano y bis(2-metoxietil)éter); ésteres disolventes (p.ej., acetato de etilo, acetato de isopropilo); disolventes cetónicos (p.ej., acetona, 2-butanona, 3-pentanona); nitrilos disolventes (p.ej., acetonitrilo, propionitrilo); disolventes polares apróticos (p.ej., dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido); y mezclas disolventes de los mismos.

- 25 Sobre todo, se prefieren los disolventes alcohólicos, disolventes etéricos o mezclas disolventes que contienen uno o más de estos, aunque depende de los tipos de compuesto (V) y del ácido. Además, son más preferidos metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano o mezclas disolventes de los mismos; y el metanol o el tetrahidrofurano son particularmente preferidos en términos de reactividad.

- 30 En este caso, el uso de un disolvente no alcohólico proporciona el compuesto (VI) donde  $\text{R}^4 = \text{R}^3$ ; utilizando un disolvente alcohólico proporciona una mezcla de compuesto (VI) donde  $\text{R}^4 = \text{R}^3$  y compuesto (VI) donde  $\text{R}^4$  es el grupo correspondiente al alcohol utilizado.

- 35 La reacción se lleva a cabo mediante un procedimiento de mezclado del compuesto (V), un ácido y un disolvente; un procedimiento de mezclado del compuesto (V) y un disolvente y adición de un ácido a la mezcla, seguido de mezclado; un procedimiento de mezclado de un ácido y un disolvente y adición del compuesto (V) a la mezcla, seguido de mezclado; u otros procedimientos. En términos de rendimiento y selectividad, la reacción se lleva a cabo preferiblemente mediante el procedimiento de mezclado del compuesto (V) y un disolvente y adición de un ácido a la mezcla, seguido de mezclado.

- 40 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en el intervalo de  $-10^\circ\text{C}$  a  $50^\circ\text{C}$ , más preferiblemente en el intervalo de  $0^\circ\text{C}$  a  $40^\circ\text{C}$ , particularmente preferiblemente en el intervalo de  $10^\circ\text{C}$  a  $30^\circ\text{C}$ , dependiendo de los tipos de ácido y disolvente.

- 45 El tiempo de reacción es preferiblemente de 5 minutos a 10 horas, más preferiblemente de 10 minutos a 5 horas, particularmente preferiblemente de 30 minutos a 3 horas, dependiendo de los tipos de ácido y disolvente y de la temperatura de reacción.

- 50 El progreso de la reacción puede determinarse por medios analíticos, tales como cromatografía en capa fina, cromatografía de gases y cromatografía líquida de alta resolución.

- 55 El compuesto (VI) contenido en la mezcla de reacción así obtenida se puede aislar sometiendo la mezcla de reacción a post-tratamientos convencionales (p.ej., neutralización, extracción, lavado con agua, destilación y cristalización). El compuesto (VI) se puede purificar sometiendo el compuesto (VI) a tratamiento de purificación mediante extracción, tratamiento de destilación, tratamiento de adsorción con carbón activado, sílice, alúmina y otros materiales, y tratamiento mediante cromatografía, tal como cromatografía en columna de gel de sílice. Alternativamente, el compuesto (VI) se puede someter a la siguiente etapa al estar en la mezcla de reacción.

- 60 Etapa 5: El grupo hidroxilo protegido con  $\text{R}^2$  en el compuesto (VI) se desprotege de modo que el producto obtenido se cicle para proporcionar el compuesto (VII).

La reacción de ciclación prosigue desprotegiendo el grupo hidroxilo protegido con  $\text{R}^2$  en el compuesto (VI), seguido de un tratamiento ácido opcional.

- La desprotección se puede llevar a cabo por un método convencional como describen T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (publicado por Wiley-Interscience, 4ª edición, 2006)) Particularmente cuando R<sup>2</sup> es un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>, la desprotección se lleva a cabo permitiendo que el compuesto (VI) experimente la reacción en presencia de un catalizador metálico y una fuente de hidrógeno.
- 5 Los ejemplos del catalizador metálico incluyen paladio sobre carbono, negro de paladio, cloruro de paladio, hidróxido de paladio, rodio sobre carbono, óxido de platino, negro de platino, platino-paladio, níquel Raney y cobalto Raney.
- 10 La cantidad del catalizador metálico utilizado es preferiblemente de 0,001 a 0,5 g, más preferiblemente de 0,05 a 0,15 g por gramo de compuesto (VI) en términos del rendimiento y rentabilidad.
- Los ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen hidrógeno gaseoso, formiato de amonio y ciclohexadieno.
- 15 La cantidad de la fuente de hidrógeno utilizada es preferiblemente de 1 a 5 moles, más preferiblemente de 1 a 3 moles por mol de compuesto (VI). En el caso del gas hidrógeno, por lo general se utiliza a una presión de 0,1 a 1,0 Mpa debido a la restricción en el equipo experimental.
- 20 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente. Los ejemplos del disolvente utilizado en la presente invención incluyen disolventes hidrocarbonados aromáticos (p.ej., tolueno, benceno, xileno); disolventes hidrocarbonados alifáticos (p.ej., hexano, heptano, ciclohexano); disolventes alcohólicos (p.ej., metanol, etanol); disolventes etéricos (p.ej., dietil éter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, terc-butil metil éter, terc-butil etil éter, diisopropil éter, dibutil éter, ciclopentil metil éter, 1,4-dioxano y bis(2-metoxietil)éter); ésteres disolventes (p.ej., acetato de etilo, acetato de isopropilo); agua; y mezclas disolventes de los mismos.
- 25 Sobre todo, se prefieren los disolventes alcohólicos, disolventes etéricos o mezclas disolventes que contienen uno o más de estos; además, son más preferidos metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, ciclopentilmetiléter o mezclas disolventes de los mismos, y el tetrahidrofurano es particularmente preferido en términos de reactividad, aunque el disolvente preferido depende del tipo de compuesto (VI).
- 30 La reacción se lleva a cabo mediante un procedimiento de mezclado del compuesto (VI), un catalizador metálico y un disolvente y adición de una fuente de hidrógeno a la mezcla, seguido de mezclado; un procedimiento de mezclado de un catalizador de metal y un disolvente y adición de una fuente de hidrógeno a la mezcla, seguido de mezclado, y a continuación adición del compuesto (VI) a la mezcla; u otros procedimientos. En términos de operabilidad, la reacción se lleva a cabo preferiblemente mediante el procedimiento de mezclado del compuesto (VI), un catalizador metálico y un disolvente y adición de una fuente de hidrógeno a la mezcla, seguido de mezclado.
- 35 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en el intervalo de 0°C a 60°C, más preferiblemente en el intervalo de 10°C a 50°C, particularmente preferiblemente en el intervalo de 20°C a 40°C, dependiendo en los tipos de catalizador de metal, de fuente de hidrógeno y de disolvente.
- 40 El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 a 20 horas, más preferiblemente de 1 a 10 horas, particularmente preferiblemente de 1 a 5 horas, dependiendo de los tipos de catalizador de metal, de fuente de hidrógeno y de disolvente y de la temperatura de reacción.
- 45 El progreso de la reacción puede determinarse por medios analíticos, tales como cromatografía en capa fina, cromatografía de gases y cromatografía líquida de alta resolución.
- 50 El compuesto (VII) contenido en la mezcla de reacción así obtenida puede aislarse sometiendo la mezcla de reacción a postratamientos convencionales (p.ej., neutralización, extracción, lavado con agua, destilación y cristalización). El compuesto (VII) puede purificarse sometiendo el compuesto (VII) a un tratamiento de purificación mediante extracción, tratamiento de destilación, tratamiento de adsorción con carbón activado, sílice, alúmina y otros materiales, y tratamiento mediante cromatografía, tal como cromatografía en columna de gel de sílice. Alternativamente, el compuesto (VII) se puede someter a la siguiente etapa al estar en la mezcla de reacción.
- 55 Etapa 6: El grupo hidroxilo del compuesto (VII) se protege para proporcionar el compuesto (VIII).
- La reacción de protección se lleva a cabo introduciendo un grupo protector en el grupo hidroxilo del compuesto (VII).
- 60 El grupo protector para el grupo hidroxilo se introduce permitiendo que el compuesto (VII) reaccione con un agente introductor de grupos protectores correspondiente a PG en presencia de una base.
- Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; bases orgánicas, tales como trietilamina, trimetilamina, diisopropiletilamina, piridina y 2,6-lutidina.

La cantidad de la base utilizada es preferiblemente de 1,0 a 6,0 moles, más preferiblemente de 1,0 a 3,0 moles por mol de compuesto (VII).

5 Los ejemplos del agente introductor de grupos protectores incluyen carbonato de di(N-succinimidilo), carbonato de bis(4-nitrofenilo), cloroformiato de 4-nitrofenil, cloruro de benzoilo, cloruro de 4-nitrobenzoilo y anhídrido ftálico.

La cantidad del agente que introduce un grupo protector utilizado es preferiblemente de 1,0 a 5,0 moles, más preferiblemente de 1,0 a 2,5 moles por mol de compuesto (VII).

10 La reacción de protección se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente. Los ejemplos del disolvente utilizado en la presente invención incluyen disolventes hidrocarbonados aromáticos (p.ej., tolueno, benceno, xileno); disolventes hidrocarbonados alifáticos (p.ej., hexano, heptano, ciclohexano); disolventes hidrocarbonados halogenados (p.ej., cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, 1-clorobutano); disolventes etéricos (p.ej., dietil éter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, terc-butil metil éter, terc-butil etil éter, diisopropil éter, dibutil éter, ciclopentil metil éter, 1,4-dioxano y bis(2-metoxietil)éter); ésteres disolventes (p.ej., acetato de etilo, acetato de isopropilo); disolventes cetónicos (p.ej., acetona, 2-butanona, 3-pentanona); nitrilos disolventes (p.ej., acetonitrilo, propionitrilo); disolventes polares apróticos (p.ej., dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido); y mezclas disolventes de los mismos.

20 Sobre todo, se prefieren los disolventes etéricos o las mezclas disolventes que contienen al menos uno de estos, aunque depende del agente que introduce un grupo protector y de la base, nitrilos disolventes. Además, son más preferidos acetonitrilo y tetrahidrofurano; y el acetonitrilo es particularmente preferido en términos de reactividad.

25 La reacción de protección se lleva a cabo mediante un procedimiento de mezclado del compuesto (VII), un agente que introduce un grupo protector, y un disolvente y adición de una base a la mezcla, seguido de mezclado; un procedimiento de mezclado del compuesto (VII), una base y un disolvente y adición de un agente que introduce un grupo protector a la mezcla, seguido de mezclado; un procedimiento de mezclado del compuesto (VII) y un disolvente y adición de una base y un agente que introduce un grupo protector juntos a la mezcla; u otros procedimientos. En términos de rendimiento y selectividad, la reacción de protección se lleva a cabo preferiblemente  
30 mediante el procedimiento de mezclado del compuesto (VII), un agente que introduce un grupo protector, y un disolvente y adición de una base a la mezcla, seguido de mezclado.

35 La reacción de protección se lleva a cabo preferiblemente en el intervalo de 0°C a 80°C, más preferiblemente en el intervalo de 10°C a 60°C, particularmente preferiblemente en el intervalo de 20°C a 50°C, dependiendo de los tipos del agente que introduce un grupo protector, de disolvente y de base.

40 El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 a 50 horas, más preferiblemente de 1 a 20 horas, particularmente preferiblemente de 1 a 10 horas, dependiendo de los tipos del agente que introduce un grupo protector, de disolvente y de base, y de la temperatura de reacción.

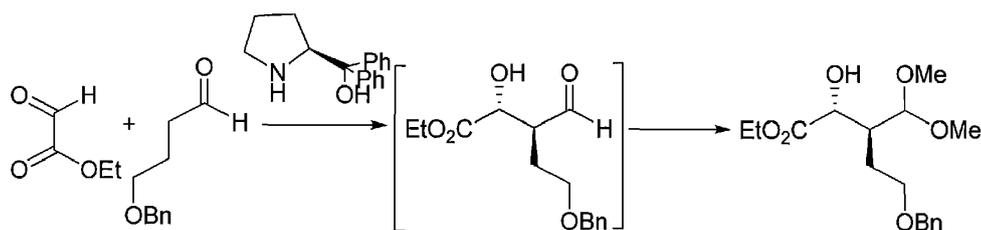
El progreso de la reacción puede determinarse por medios analíticos, tales como cromatografía en capa fina, cromatografía de gases y cromatografía líquida de alta resolución.

45 El compuesto (VIII) contenido en la mezcla de reacción así obtenida se puede aislar sometiendo la mezcla de reacción a post-tratamientos convencionales (p.ej., neutralización, extracción, lavado con agua, destilación y cristalización). El compuesto (VIII) puede purificarse sometiendo el compuesto (VIII) a tratamiento de recristalización, tratamiento de purificación mediante extracción, tratamiento de destilación, tratamiento de adsorción con carbón activado, sílice, alúmina y otros materiales, y tratamiento mediante cromatografía, tal como cromatografía en  
50 columna de gel de sílice.

## Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación con más detalle a modo de ejemplos.

55 **Ejemplo 1**  
**Síntesis de (2R,3S)-2-hidroxi-3-dimetoximetil-5-benciloxipentanoato de etilo**



Una solución (146,2 g) de glioxilato de etilo (polímero) en tolueno (0,67 moles, contenido 47%, solución en tolueno), 30,3 g (1,68 mol) de agua, y 4,26 g (16,8 mmoles) de (2S)- $\alpha,\alpha$ -difeníl-2-pirrolidinmetanol se añadieron a 125 g de THF, y se añadieron gota a gota 104,4 g (0,56 moles, contenido 95,8%) de 4-benciloxibutanal a la mezcla a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 17 horas. Con posterioridad, se añadieron 200 g de una solución acuosa al 5% de NaCl para la separación de fases. La capa orgánica obtenida se añadió gota a gota a una mezcla de 208,4 g (1,96 moles) de ortoformiato de trimetilo y 21,3 g (0,11 moles) de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico a temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante dos horas. Esta mezcla de reacción se añadió gota a gota a 200 g de una solución acuosa al 5% de NaHCO<sub>3</sub> a temperatura ambiente, y se añadieron 350 g de tolueno para su extracción. La capa acuosa se extrajo de nuevo con 170 g de tolueno, las capas orgánicas se combinaron y la capa orgánica combinada se lavó con 100 g de una solución acuosa al 5% de NaCl. La capa orgánica se secó sobre 100 g de sulfato de sodio anhidro y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para proporcionar 216,0 g de un compuesto del título en bruto líquido. El contenido de este producto bruto se determinó mediante HPLC (método de patrón interno) para obtener 73,5% de rendimiento (rendimiento respecto a 4-benciloxibutanal) incluyendo los diastereómeros. La razón diastereomérica (forma (2R,3S)/forma (2S, 3S)) en este caso fue aproximadamente 15/1.

(Método del patrón interno: condiciones de análisis mediante HPLC; columna: MGIII (150 × 4,6 mm, 5  $\mu$ m), Fase móvil A: solución acuosa al 0,05% de ácido trifluoroacético (en lo sucesivo denominado TFA), Fase móvil B: solución al 0,05% de TFA en acetonitrilo, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, detector: UV 215 nm).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, diastereómero principal)  $\delta$  ppm: 7,34-7,27 (5H, m), 4,56 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,51 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,26-4,17 (3H, m), 3,62-3,58 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,31 (3H, s), 2,51-2,45 (1H, m), 1,96-1,72 (2H, m), 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz)

## Ejemplo 2

### Síntesis de (2R,3S)-2-hidroxi-3-dimetoximetil-5-benciloxipentanoato de etilo

Una solución (1,46 g) de glioxilato de etilo (polímero) en tolueno (6,73 mmoles, contenido 47%, solución en tolueno), 0,30 g (16,8 mmoles) de agua y 42,6 mg (0,168 mmoles) de (2S)- $\alpha,\alpha$ -difeníl-2-pirrolidinmetanol se añadieron a 1,25 g de THF, y se añadieron gota a gota 1,39 g (5,61 mmoles, contenido 72%) de 4-benciloxibutanal a la mezcla a temperatura ambiente y se agitaron a esta temperatura durante 23 horas. Con posterioridad, se añadieron 2 g de una solución acuosa al 20% de NaCl para la separación de fases. La capa orgánica obtenida se añadió gota a gota a una mezcla de 2,5 g de tolueno, 2,38 g (22,44 mmoles) de ortoformiato de trimetilo y 53,4 mg (0,281 mmoles) de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico a temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante dos horas. Esta mezcla de reacción se añadió gota a gota a 2 g de una solución acuosa al 5% de NaHCO<sub>3</sub> a temperatura ambiente, y se añadió 1 g de tolueno para separar y recoger la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo adicionalmente de nuevo con 2 g de tolueno, y las capas orgánicas se combinaron. El contenido del compuesto del título en esta capa orgánica se determinó mediante el método descrito en el Ejemplo 1 para obtener un rendimiento del 75,5% incluyendo los diastereómeros. La razón diastereomérica (forma (2R,3S)/forma (2S,3S)) en este caso fue aproximadamente 12/1. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC para obtener 93,8% de ee.

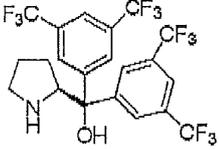
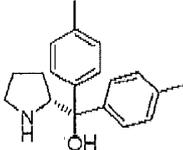
Condiciones de HPLC (exceso enantiomérico): Columna: CHIRALPAK AS-RH (150 × 4,6 mm, 5  $\mu$ m) + columna ODS L (150 × 4,6 mm, 5  $\mu$ m), Fase móvil A: acetonitrilo, Fase móvil B: agua, Caudal; 1,0 ml/min, Detector: UV 220 nm.

## Ejemplos 3 y 4

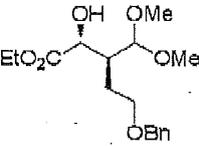
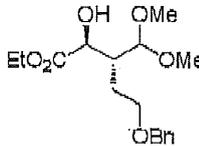
### Síntesis de 2-hidroxi-3-dimetoximetil-5-benciloxipentanoato de etilo

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2, excepto que el (2S)- $\alpha,\alpha$ -difeníl-2-pirrolidinmetanol se cambió a los catalizadores indicados en la Tabla 1 y el tiempo de reacción se prolongó. La Tabla 2 muestra los resultados obtenidos.

[Tabla 1]

	EJEMPLO 3	EJEMPLO 4
CATALIZADOR		
TIEMPO DE REACCIÓN	45 HORAS	43 HORAS

[Tabla 2]

	EJEMPLO 3	EJEMPLO 4
PRODUCTO		
RENDIMIENTO	71.1%	72.0%
RAZÓN DIESTEREOMÉRICA	7/1	9/1
EXCESO ENANTIOMÉRICO	96.5% de ee	91.4% de ee

5 **Ejemplo 5****Síntesis de (2R,3S)-3-dimetoximetil-5-benciloxi-1,2-pentanodiol**

10 El (2R, 3S) -2-hidroxi-3-dimetoximetil-5-benciloxipentanoato de etilo bruto (162,2 g, 0,245 moles, contenido 49,3%) (una mezcla con una la razón diastereomérica de aproximadamente 15/1) obtenido en el Ejemplo 1 se añadió a 344 g de THF y a esto se añadieron 14,8 g (0,39 moles) de borohidruro de sodio a temperatura ambiente. A la mezcla obtenida, se le añadieron gota a gota 68,6 g (0,49 moles) de complejo de trifluoruro de boro y tetrahidrofurano a esta temperatura, seguido de lavado con 12 g de THF. Con posterioridad, la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Esta mezcla de reacción se añadió gota a gota a 512 g de una solución acuosa al 10% de NH<sub>4</sub>Cl a temperatura ambiente, y a continuación se lavó bien con 20 g de esta solución acuosa. A la mezcla obtenida, se le añadieron 144 g de acetato de etilo para la extracción. La capa acuosa se extrajo de nuevo con 144 g de acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con 176 g de una mezcla de una solución acuosa al 2,5% de NaHCO<sub>3</sub> y una solución acuosa al 10% de NaCl. La capa orgánica se concentró y se añadieron 144 g de acetato de etilo a la capa orgánica, que a continuación se lavó de nuevo con 80 g de una solución acuosa al 20% de NaCl. Después de que la capa orgánica se secó sobre 40 g de sulfato de sodio anhidro, el disolvente se separó mediante destilación para proporcionar 135,3 g de un compuesto del título bruto líquido (incluyendo el diastereómero). Cuando el contenido de este producto bruto se determinó mediante HPLC (método del patrón interno) para obtener el rendimiento, el compuesto del título se obtuvo cuantitativamente teniendo en cuenta el diastereómero.

15 (Para la cuantificación: condiciones de análisis mediante HPLC; Columna: MGIII (150 × 4,6 mm, 5 μm), Fase móvil A: solución acuosa 10 mM de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (El pH se ajustó a 7 con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), Fase móvil B: solución en acetonitrilo, velocidad de flujo: 1,0 ml/min, detector: UV 215 nm).

20 RMN H1 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, diastereómero principal) δ ppm: 7,37-7,27 (5H, m), 4,51 (2H, s), 4,42 (1H, d, J = 4,4 Hz), 3,79-3,74 (1H, m), 3,66 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,61-3,52 (3H, m), 3,41 (3H, s), 3,39 (3H, s), 2,53 (1H, t, J = 6,6 Hz), 2,09-2,03 (1H, m), 1,83-1,68 (2H, m)

**Ejemplo 6****Síntesis de (2R,3S)-3-dimetoximetil-5-benciloxi-1,2-pentanodiol**

5 A 2,95 g del (2R,3S)-2-hidroxi-3-dimetoximetil-5-benciloxipentanoato de etilo bruto (una mezcla con una razón diastereomérica de aproximadamente 15/1) ((2R,3S)-2-hidroxi-3-dimetoximetil-5-benciloxipentanoato de etilo, contenido 59,2%, 0,0054 moles) obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 1, se le añadieron 0,42 g de metanol y 3,32 g de tolueno. A la mezcla obtenida, se le añadieron 0,35 g (0,0092 moles) de borohidruro de sodio a 40°C y a continuación se agitó a 40°C durante ocho horas. El contenido del compuesto del título (incluyendo los diastereómeros) en la mezcla de reacción se determinó a continuación mediante el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener un rendimiento del 93,6% (incluyendo los diastereómeros).

**Ejemplo 7****Síntesis de (2R,3S)-3-dimetoximetil-5-benciloxi-1,2-pentanodiol**

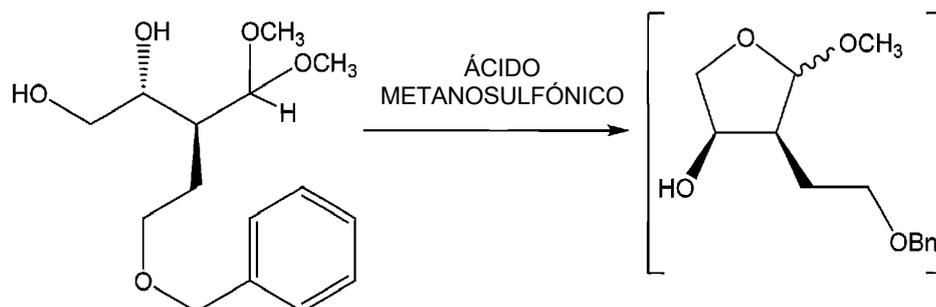
15 A 2,95 g del (2R,3S)-2-hidroxi-3-dimetoximetil-5-benciloxipentanoato de etilo bruto (una mezcla con una razón diastereomérica de aproximadamente 15/1) ((2R,3S)-2-hidroxi-3-dimetoximetil-5-benciloxipentanoato de etilo, contenido 59,2%, 0,0054 moles) obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 1, se le añadieron 0,42 g de metanol, 1,26 g de THF y 3,32 g de tolueno. A la mezcla obtenida, se le añadieron 0,35 g (0,0092 moles) de borohidruro de sodio a 40°C y a continuación se agitó a 40°C durante ocho horas. El contenido del compuesto del título (incluyendo los diastereómeros) en la mezcla de reacción se determinó a continuación mediante el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener 93,3% de rendimiento (incluyendo los diastereómeros).

**Ejemplo 8****Síntesis de (2R,3S)-3-dimetoximetil-5-benciloxi-1,2-pentanodiol**

30 A 2,60 g del (2R,3S)-2-hidroxi-3-dimetoximetil-5-benciloxipentanoato de etilo bruto (una mezcla con una razón diastereomérica de aproximadamente 15/1) ((2R,3S)-2-hidroxi-3-dimetoximetil-5-benciloxipentanoato de etilo, contenido 67,1%, 0,0053 moles) obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 1, se le añadieron 1,88 g de etanol y 2,24 g de tolueno. A la mezcla obtenida, se le añadieron 0,35 g (0,0092 moles) de borohidruro de sodio a 35°C y a continuación se agitó a 35°C durante ocho horas. El contenido del compuesto del título (incluyendo los diastereómeros) en la mezcla de reacción se determinó a continuación mediante el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener 90,7% de rendimiento (incluyendo los diastereómeros).

**Ejemplo 9****Síntesis de (2R,3S)-3-dimetoximetil-5-benciloxi-1,2-pentanodiol**

40 A 2,60 g del (2R,3S)-2-hidroxi-3-dimetoximetil-5-benciloxipentanoato de etilo bruto (una mezcla con una razón diastereomérica de aproximadamente 15/1) ((2R,3S)-2-hidroxi-3-dimetoximetil-5-benciloxipentanoato de etilo, contenido 67,1%, 0,0053 moles) obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 1, se le añadieron 2,50 g de etanol y 1,62 g de tolueno. A la mezcla obtenida, se le añadieron 0,35 g (0,0092 moles) de borohidruro de sodio a 35°C y a continuación se agitó a 35°C durante ocho horas. El contenido del compuesto del título (incluyendo los diastereómeros) en la mezcla de reacción se determinó a continuación mediante el método descrito en el Ejemplo 5 para obtener un rendimiento del 92,1% (incluyendo los diastereómeros).

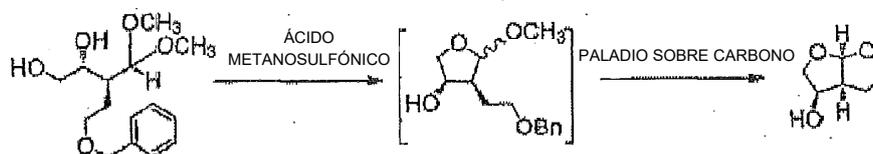
**Ejemplo 10****Síntesis de (3R,4S)-tetrahydro-4-(2-benciloxi)etil-5-metoxi-3-furanol**

El (2R,3S)-3-dimetoximetil-5-benciloxi-1,2-pentanodiol bruto (5,0 g, contenido puro 2,35 g, 8,26 mmoles) obtenido en el Ejemplo 5 se disolvió en metanol (6,76 g). A esta solución, se le añadió ácido metanosulfónico (89,5 mg, 0,83 mmoles) y se agitó a 25°C durante una hora, y a continuación se añadió hidrogenocarbonato de sodio (0,3 g) a la mezcla, que a continuación se concentró. Al residuo obtenido, se le añadió acetato de etilo (50 ml) y esta solución se lavó dos veces con una solución acuosa al 5% (10 ml) de cloruro de sodio. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separó mediante destilación para proporcionar 2,0 g de un compuesto del título bruto (incluyendo los diastereómeros).

RMN H1 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δppm: 7,38-7,28 (5H, m), 4,84 (1/2H, d, J = 4,4 Hz), 4,76 (1/2H, d, J = 4,4 Hz), 4,54 (1H, s), 4,53 (1H, s), 4,35-4,32 (1/2H, m), 4,18-4,02 (3/2H, m), 3,95 (1/2H, d, J = 10,0 Hz), 3,92 (1/2H, d, J = 10,0 Hz), 3,72-3,68, (1/2H, m), 3,63-3,48 (3/2H, m), 3,39 (3/2H, s), 3,34 (3/2H, s), 3,13- 3,12 (1/2H, m), 2,85 (1/2H, d, J = 10,0 Hz), 2,18-1,94 (2H, m), 1,92-1,82 (1H, m).

### Ejemplo 11

#### 15 Síntesis de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol



El (2R,3S)-3-dimetoximetil-5-benciloxi-1,2-pentanodiol bruto (127,3 g, contenido 68,7%, contenido puro de 87,4 g, 0,307 moles) obtenido en el Ejemplo 5 se disolvió en tetrahidrofurano (100,1 g). A esta solución, se le añadió ácido metanosulfónico (3,1 g, 0,031 moles) gota a gota. Esta solución se agitó a 25°C durante una hora para proporcionar (3R,4S)-tetrahidro-4-(2-benciloxi)etil-5-metoxi-3-furanol. Sin aislamiento o purificación, se añadió paladio sobre carbono al 10% (que contenía 45% en peso de agua, 20,5 g) a esta solución de reacción para someterla a reacción a entre 25°C y 43°C a una presión de hidrógeno de 0,5 MPa durante tres horas. Una vez completada la reacción, se añadió trietilamina (6,55 g, 0,65 moles) a esta solución de reacción, y la materia insoluble se separó mediante filtración. Después de concentrar el producto filtrado, se añadió tolueno (100 ml) al producto filtrado y el disolvente se destiló adicionalmente para proporcionar un compuesto del título bruto (79,7 g). El contenido de este producto bruto se determinó mediante GC (cromatografía de gases) (método del patrón externo) para obtener un rendimiento del 91,7% excluyendo el diastereómero. La razón diastereomérica (forma (3R,3aS,6aR)/forma (3S,3aS,6aR)) en este caso fue 14/1, y el exceso enantiomérico determinado mediante GC fue 95% de ee.

La medición de GC se realizó de acuerdo con las siguientes condiciones.

Condiciones de GC (cuantificación): DB-WAX 30 m × 0,53 mm 1 μm, 230°C  
 Temperatura 100°C (3 min) → 5°C/min → 220°C (13 min), FID. Condiciones de GC (exceso enantiomérico): Astec G-TA 30 m × 0,25 mm, 0,125 μm, temperatura de la columna 140°C, tiempo de análisis 25 minutos, FID.

### Ejemplo 12

#### 40 Síntesis de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ol

El (2R,3S)-3-dimetoximetil-5-benciloxi-1,2-pentanodiol bruto (111,8 g, contenido 72,1%, contenido puro 80,6 g, 0,283 moles) obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 5 se disolvió en tetrahidrofurano (206,2 g) A esta solución, se le añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,9 g, 0,009 moles). Esta solución se agitó a 25°C durante tres horas para proporcionar (3R,4S)-tetrahidro-4-(2-benciloxi)etilo-5-metoxi-3-furanol bruto. Sin aislar ni purificar este producto, se añadieron paladio sobre carbón al 10% (que contenía 54% en peso de agua, 4,1 g) y ácido sulfúrico (0,6 g, 0,006 moles) a esta solución de reacción para someterla a reacción de 25°C a 37°C a una presión de hidrógeno de 0,5 MPa durante tres horas. Una vez completada la reacción, se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol (11,18 g, 0,058 moles) y metanol (16,5 g) a esta solución de reacción, y se utilizó celite para el recubrimiento previo para filtrar la materia insoluble. La materia insoluble se lavó con tetrahidrofurano (82,5 g) y el producto filtrado combinado con el líquido de lavado se concentró para proporcionar un compuesto del título bruto (64,6 g). El contenido de este producto en bruto se determinó mediante GC (cromatografía de gases) (método del patrón interno) para obtener 74% de rendimiento excluyendo el diastereómero. La razón diastereomérica (forma (3R,3aS,6aR)/forma (3S,3aS,6aR)) en este caso fue 12/1.

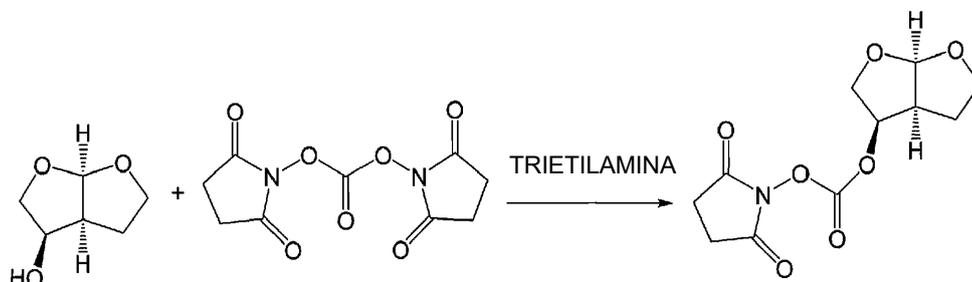
La medición mediante GC se realizó aquí de acuerdo con las siguientes condiciones.

Condiciones de GC (cuantificación): DB-5 30 m × 0,25 mm 0,25 μm, temperatura de lny. 260°C, temperatura de la

columna 60°C (5 min) → 5°C/min → 250°C (10 min) temperatura Det. 260°C (FID).

### Ejemplo 13

#### 5 1-[[[(3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il]oxi]carbonil]oxi]pirrolidin-2,5-diona



10 El carbonato de di(N-succinimidilo) (14,5 g, 0,057 moles) y el producto oleoso (5,0 g, 0,038 moles) obtenido en el Ejemplo 11 se suspendieron en acetonitrilo (61,4 g). A esta suspensión, se añadió trietilamina (6,49 g, 0,064 moles) gota a gota a 24°C. La mezcla de reacción se calentó a 45°C y se agitó durante una hora, y a continuación el disolvente se retiró mediante destilación. Al residuo, se le añadieron acetato de etilo (125 ml) y una solución de sal al 20% (20 ml). Después de filtrar los sólidos insolubles, el producto filtrado se sometió a extracción líquido-líquido.

15 Además, se añadió una solución de sal al 20% (20 ml) a la capa orgánica para la separación de fases. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro (15,0 g) y el disolvente se separó mediante destilación. Al residuo así obtenido, se le añadieron tetrahidrofurano y heptano para someterlos a cristalización, proporcionando 6,0 g del compuesto del título en un cristal de color blanco parduzco pálido (56% de rendimiento). La razón diastereomérica (forma (3R,3aS,6aR)/forma (3S,3aS,6aR)) determinada mediante análisis de RMN fue de 97/3, y el resultado del exceso enantiomérico determinado mediante HPLC fue de 99,5% de ee.

20 Condiciones de HPLC (exceso enantiomérico): Columna: CHIRALPAK IA (250 × 4,6 mm, 5 μm), Fase móvil A: hexano, Fase móvil B: tetrahidrofurano, velocidad de flujo: 0,5 ml/min, detector: UV 225 nm. RMN H1 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δppm: 1,93-2,04 (m, 1H), 2,12-2,18 (m, 1H), 2,84 (s, 4H), 3,08-3,16 (m, 1H), 3,91-3,97 (m, 2H), 4,04 (dt, 1H, J = 2,4, 8,4 Hz), 4,12 (dd, 1H, J = 6,0, 9,6 Hz), 5,25 (td, 1H, J = 8,4, 5,6 Hz), 5,75 (d, 1H, J = 4,8 Hz)

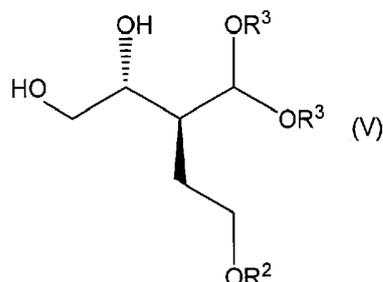
#### 25 Aplicabilidad industrial

La presente invención puede producir el compuesto (VII) que tiene una buena la razón diastereoméricas y un exceso enantioméricos de manera eficaz y económica a escala industrial. El Compuesto (VIII) que tiene una razón diastereomérica y un exceso enantiomérico mejores se puede obtener a partir del Compuesto (VII).

30

## REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (V)

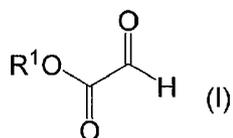


5

en donde  $R^2$  representa un grupo protector de un grupo hidroxilo, y  $R^3$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_{12}$ , un grupo alqueno  $C_2-C_{12}$ , un grupo alquino  $C_2-C_{12}$ , o un grupo aralquilo  $C_7-C_{14}$ , comprendiendo el método las etapas de:

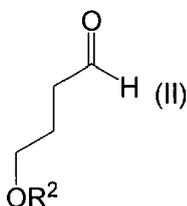
10

permitir que un compuesto representado por la fórmula (I),



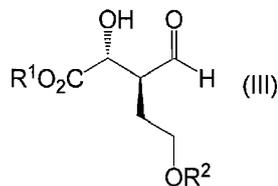
15

en donde  $R^1$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo, o un polímero del mismo reacción con un compuesto representado por la fórmula (II),



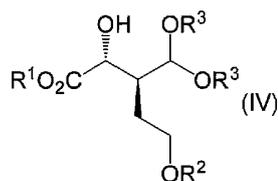
20

en donde  $R^2$  tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente en presencia de un catalizador de amina ópticamente activo para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (III),



25

en donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; acetalizar el compuesto representado por la fórmula (III) para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (IV),

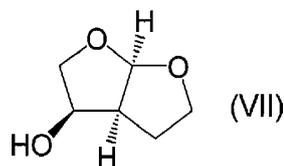


30

en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente; y reducir el compuesto representado por la fórmula (IV) para proporcionar el compuesto representado por la

fórmula (V).

2. Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (VII),

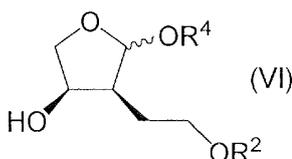


comprendiendo el método las etapas de:

10 producir un compuesto representado por la fórmula (V) de acuerdo con un método como el definido en la reivindicación 1; y  
desproteger el grupo formilo acetilado representado por  $\text{CH}(\text{O}^3)_2$  y el grupo hidroxilo protegido con  $\text{R}^2$  en el compuesto representado por la fórmula (V) de modo que el producto obtenido se cicle para proporcionar el compuesto representado por la fórmula (VII).

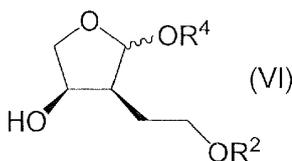
15 3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende las etapas de:

20 producir un compuesto representado por la fórmula (V) de acuerdo con un método como el definido en la reivindicación 1; y  
desproteger el grupo formilo acetilado representado por  $\text{CH}(\text{O}^3)_2$  en el compuesto representado por la fórmula (V) de modo que el producto obtenido se cicle para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (VI),



en donde  $\text{R}^4$  representa un grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ , un grupo alquenoilo  $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ , un grupo alquinilo  $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ , o un grupo aralquilo  $\text{C}_7\text{-C}_{14}$ , y  $\text{R}^2$  tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; y  
desproteger el grupo hidroxilo protegido con  $\text{R}^2$  en el compuesto representado por la fórmula (VI) de modo que el producto obtenido se cicle para proporcionar el compuesto representado por la fórmula (VII).

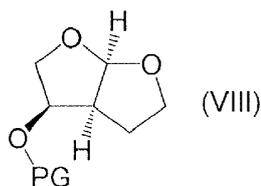
30 4. Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (VI)



en donde  $\text{R}^4$  representa un grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ , un grupo alquenoilo  $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ , un grupo alquinilo  $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ , o un grupo aralquilo  $\text{C}_7\text{-C}_{14}$ , y  $\text{R}^2$  representa un grupo protector de un grupo hidroxilo, comprendiendo el método las etapas de:

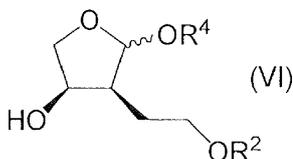
40 producir un compuesto representado por la fórmula (V) de acuerdo con un método como el definido en la reivindicación 1; y  
desproteger el grupo formilo acetilado representado por  $\text{CH}(\text{O}^3)_2$  en el compuesto representado por la fórmula (V) de modo que el producto obtenido se cicle para proporcionar el compuesto representado por la fórmula (VI).

45 5. Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (VIII)

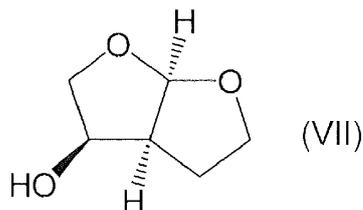


en donde PG representa un grupo protector de un grupo hidroxilo, comprendiendo el método las etapas de:

- 5 producir un compuesto representado por la fórmula (V) de acuerdo con un método como el definido en la reivindicación 1; y  
 10 desproteger el grupo formilo acetilado representado por  $\text{CH}(\text{O}^3)_2$  en el compuesto representado por la fórmula (V) de modo que el producto obtenido se cicle para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (VI),

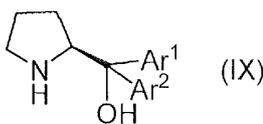


- 15 en donde  $\text{R}^4$  representa un grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ , un grupo alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ , un grupo alquino  $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ , o un grupo aralquilo  $\text{C}_7\text{-C}_{14}$ , y  $\text{R}^2$  tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente;  
 desproteger el grupo hidroxilo protegido con  $\text{R}^2$  en el compuesto representado por la fórmula (VI) de modo que el producto obtenido se cicle para proporcionar un compuesto representado por la fórmula (VII); y



- 20 proteger el grupo hidroxilo del compuesto representado por la fórmula (VII) para proporcionar el compuesto representado por la fórmula (VIII).

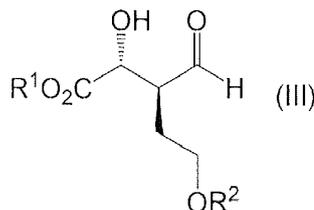
6. El método de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el catalizador de amina ópticamente activo es un compuesto representado por la fórmula (IX),



- 30 en donde cada uno de  $\text{Ar}^1$  y  $\text{Ar}^2$  representa independientemente un grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ , un grupo alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ , un grupo alquino  $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ , un grupo aralquilo  $\text{C}_7\text{-C}_{14}$ , o grupo fenilo opcionalmente sustituido.

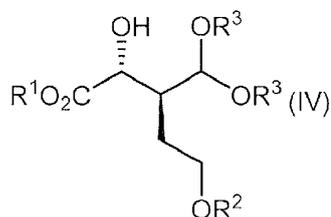
7. Un compuesto que está

- (a) representado por la fórmula (III),

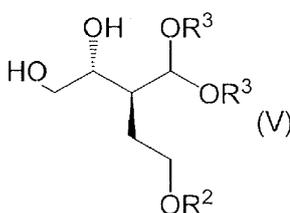


- 35 en donde  $\text{R}^1$  representa un grupo protector de un grupo carboxilo, y  $\text{R}^2$  representa un grupo protector de un

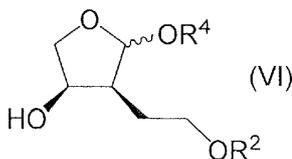
grupo hidroxilo; o  
b) representado por la fórmula (IV),



5 en donde R<sup>1</sup> representa un grupo protector de un grupo carboxilo, R<sup>2</sup> representa un grupo protector de un grupo hidroxilo, y R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, o un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>; o  
10 c) representado por la fórmula (V),



15 en donde R<sup>2</sup> representa un grupo protector de un grupo hidroxilo, y R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, o un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>; o  
d) representado por la fórmula (VI),



20 en donde R<sup>2</sup> representa un grupo protector de un grupo hidroxilo, y R<sup>4</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, un grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, o un grupo aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que está representado por la fórmula (III) y en donde R<sup>1</sup> es un grupo etilo y R<sup>2</sup> es un grupo bencilo
- 25 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que está representado por la fórmula (IV) y en donde R<sup>1</sup> es un grupo etilo, R<sup>2</sup> es un grupo bencilo y R<sup>3</sup> es un grupo metilo
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que está representado por la fórmula (V) y en donde R<sup>2</sup> es un grupo bencilo y R<sup>3</sup> es un grupo metilo
- 30 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que está representado por la fórmula (VI) y en donde R<sup>2</sup> es un grupo bencilo y R<sup>4</sup> es un grupo metilo.