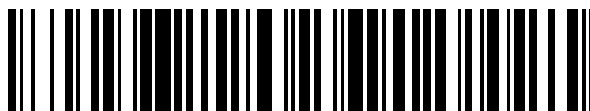


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 581**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/60** (2006.01)

**C07C 233/47** (2006.01)

**C07C 309/66** (2006.01)

**C07D 498/08** (2006.01)

**C07B 61/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.12.2014 PCT/JP2014/084518**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15099126**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2014 E 14873766 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 3091002**

54 Título: **Método para producir ácido 5-hidroxipiperidina-2-carboxílico**

30 Prioridad:

**27.12.2013 JP 2013272766**

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

**25.05.2020**

73 Titular/es:

**API CORPORATION (100.0%)  
13-4, Uchikanda 1-chome  
Chiyoda-kuTokyo 101-0047, JP**

72 Inventor/es:

**TAKEHARA, JUN;  
MURAI, MASATO;  
OHTANI, TAKASHI;  
MAEDA, TOMOKO y  
HIDAKA, TSUGIHIKO**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 762 581 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 ácido 5-hidroxipiperidina-2-carboxílico

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para producir ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico. El ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico que se produce por el método de la presente invención es útil como un intermedio sintético para un inhibidor de  $\beta$ -lactamasa y similares.

10

**Antecedentes técnicos**

El ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico es un intermedio útil para la síntesis de un agente y similares que inhibe  $\beta$ -lactamasas en bacterias que muestran resistencia contra la clase de antibióticos  $\beta$ -lactámicos, de los que las  $\beta$ -lactamasas son la principal causa de resistencia en las bacterias.

15

Se ha conocido un método de producción que usa ácido glutámico o ácido piroglutámico como materia prima de partida como un método para producir ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico. Específicamente, el documento de patente 1 describe que se produce un compuesto ácido 5-hidroxipiperidina-2-carboxílico protegido como un intermedio de ácidos oxo-azacicloalquilcarboxílicos N-protegidos a partir de ácido piroglutámico como una materia prima de partida a través del proceso de homologación para aumentar los átomos de carbono y el proceso de ciclación.

20

Además, el documento no de patente 1 describe que se produce un compuesto ácido 5-hidroxipiperidina-2-carboxílico protegido a partir de glutamina como una materia prima de partida a través del proceso de homologación para aumentar los átomos de carbono y el proceso de ciclación.

25

El documento no de patente 2 describe que una mezcla de estereoisómeros de un compuesto ácido 5-hidroxipiperidina-2-carboxílico protegido se produce a partir de un compuesto de ácido glutámico protegido como materia prima de partida a través del proceso de homologación para aumentar los átomos de carbono y el proceso de ciclación.

30

El documento no de patente 3 describe que un compuesto ácido 5-hidroxipiperidina-2-carboxílico protegido se produce a partir de un compuesto de ácido piroglutámico protegido como materia prima de partida a través del proceso de homologación para aumentar los átomos de carbono y el proceso de ciclación.

35

El documento de patente 2 describe que un compuesto ácido 5-hidroxipiperidina-2-carboxílico protegido se produce a partir de un compuesto de ácido piroglutámico protegido como materia prima de partida a través del proceso de homologación para aumentar los átomos de carbono y el proceso de ciclación en sola etapa.

40 **Documentos del estado de la técnica**

[Documentos de patente]

Documento de patente 1: WO2010/126820

45 Documento de patente 2: WO2006/125974

[Documentos no de patente]

Documento no de patente 1: P. D. Bailey *et al.*, Chem. Commun. 1996, 349.

50 Documento no de patente 2: P. D. Bailey *et al.*, Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2231.

Documento no de patente 3: M. A. Letavic *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1387.

El documento Herdeis C. et al. (TETRAHEDRON ASYMMETRY, vol. 8, no. 7, páginas 1115-1121 (1997)) divulga el compuesto ácido (2S,5S)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico y también divulga el corte de un enlace amida e hidrolizar la lactona en un compuesto intermedio para dar ácido (2S,4S,5S)-5-hidroxi-4-metil-piperidina-2-carboxílico.

55

**Compendio de la invención****Problema técnico**

60

El método descrito en el documento de patente 1 para producir ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico requiere que se use un catalizador de iridio muy caro y por tanto no es adecuado para la producción industrial.

El método de producción descrito en el documento no de patente 1 es difícil de emplear en la producción industrial porque el método también requiere que se use un catalizador de rodio caro y, además comprende la etapa de usar diazometano, que es difícil de usar en aplicaciones industriales.

65

El método de producción descrito en el documento no de patente 2 es asimismo difícil de ser empleado en la producción industrial porque el método también comprende la etapa de usar diazometano, que es difícil de usar en aplicaciones industriales, y además comprende un problema respecto a un compuesto obtenible, en el que el compuesto se obtiene como una mezcla de estereoisómeros.

Los métodos de producción descritos en el documento no de patente 3 y documento de patente 2 son asimismo difíciles de ser empleados en la producción industrial porque los métodos comprenden la etapa de usar TMS diazometano, que es caro y difícil de usar en aplicaciones industriales. Además, el método de producción descrito en el documento de patente 2 requiere que se use un catalizador de rodio caro. Cualquiera de los métodos de producción descritos en el documento no de patente 3 y documento de patente 2 requiere que la reacción se realice a una temperatura bastante baja y, por tanto, es difícil de que se emplee en la producción industrial.

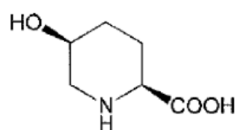
En vista de los problemas mencionados anteriormente, un objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico e intermedios sintéticos del mismo incluyendo moléculas aquirales y quirales, el método disponible para el uso práctico en la producción industrial.

### Solución al problema

Los inventores han estudiado intensamente para resolver los problemas descritos anteriormente y consecuentemente han encontrado que sustancias ópticamente activas de ácidos (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílicos se pueden sintetizar de forma eficaz usando intermedios sintéticos particulares y mediante ello han completado la presente invención.

Es decir, la presente invención es como sigue.

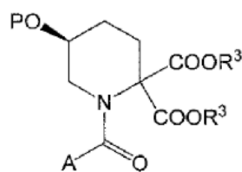
<1> Un método para producir ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico representado por la fórmula (10) a continuación:



(10)

el método comprende (i) la etapa 4 de:

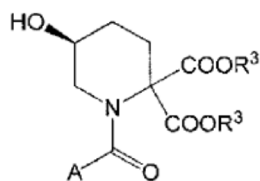
eliminar el grupo protector del grupo hidroxilo en un compuesto representado por la fórmula (7) a continuación:



(7)

(en donde P representa un grupo protector, R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono)

para sintetizar el compuesto representado por la fórmula (8) a continuación:



(8)

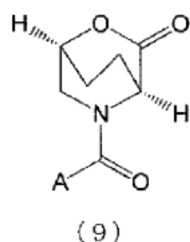
(en donde R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono).

5 <2> El método para producir ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxi piperidina-2-carboxílico según <1>, el método comprende además (ii) la etapa 5 de:

10 (a) en el compuesto (8), hidrolizar los grupos éster, permitir que uno de los grupos carboxilo reaccione con el grupo hidroxilo para permitir la lactonización, y además descarboxilar el otro grupo carboxilo; o

(b) en el compuesto (8), hidrolizar los grupos éster, descarboxilar uno de los grupos carboxilo para formar una mezcla estereoisomérica de un ácido 2-monocarboxílico, y después isomerizar y lactonizar la mezcla estereoisomérica;

15 para sintetizar un compuesto representado por la fórmula (9) a continuación:



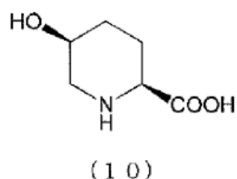
20 (en donde A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono).

25 <3> El método para producir ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxi piperidina-2-carboxílico según <1> o <2>, que comprende además (iii) la etapa 6 de:

cortar el enlace amida en el compuesto (9) e hidrolizar la lactona en el compuesto (9) para sintetizar ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxi piperidina-2-carboxílico.

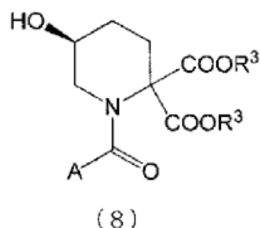
30 <4> El método para producir ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxi piperidina-2-carboxílico según <2> o <3>, en donde la etapa de descarboxilar el grupo carboxilo en la etapa 5(a) o en la etapa 5(b) se realiza en presencia de una base orgánica.

35 <5> Un método para producir ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxi piperidina-2-carboxílico representado por la fórmula (10) a continuación:



el método comprende (i) la etapa 5 de:

40 (a) hidrolizar los grupos éster del compuesto (8) a continuación:



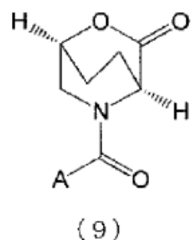
en donde  $R^3$  representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono,

5 y permitir que uno de los grupos carboxilo reaccione con el grupo hidroxilo para permitir la lactonización, y además descarboxilar el otro grupo carboxilo; o

(b) hidrolizar los grupos éster en el compuesto (8), descarboxilar uno de los grupos carboxilo para formar una mezcla estereoisomérica de un ácido 2-monocarboxílico, y después isomerizar y lactonizar la mezcla estereoisomérica;

10

para sintetizar un compuesto representado por la fórmula (9) a continuación:



15 en donde A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono.

20 <6> El método para producir ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico según <5>, que comprende además (ii) la etapa 6 de:

cortar el enlace amida en el compuesto (9) e hidrolizar la lactona en el compuesto (9) para sintetizar ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico.

25 <7> El método para producir ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico según <5> o <6>, en donde la etapa de descarboxilar el grupo carboxilo en la etapa 5(a) o en la etapa 5(b) se realiza en presencia de una base orgánica.

### Efecto ventajoso de la invención

30 La presente invención puede proporcionar ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico y un método de producción para el mismo excelente en seguridad y operabilidad y disponible para uso práctico en la producción industrial. Además, la presente invención hace uso de intermedios sintéticos para la producción de ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico. El ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico, que se produce mediante el método de producción de la presente invención, está disponible como un material de partida en la producción de un inhibidor de  $\beta$ -lactamasa y similar.

### Breve descripción de los dibujos

40 La figura 1 muestra un aspecto del esquema de la síntesis de ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico. En el dibujo, X representa Cl, Br o I. P representa un grupo protector. A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono.  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido.  $R^2$  representa un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono.  $R^3$  representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

### Descripción de las formas de realización

50 Ahora, la presente invención se describirá en detalle.

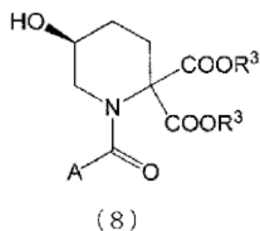
En la presente especificación, el "compuesto representado por la fórmula (1)" se puede denominar el "compuesto (1)" y esto es cierto de cualquier compuesto representado por las otras fórmulas.

55

En la presente especificación, Cl se refiere a un átomo de cloro, Br se refiere a un átomo de bromo, I se refiere a un átomo de yodo, y Et se refiere a un grupo etilo.

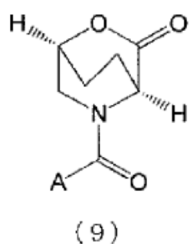
[1] Método de producción

5 La presente invención se caracteriza en que sustancias ópticamente activas de ácidos (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílicos se producen usando un intermedio sintético particular representado por la fórmula (8) a continuación:



10 (en donde R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquiloxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquiloxi que contiene de 7 a 20 átomos de carbono).

15 o la fórmula (9) a continuación

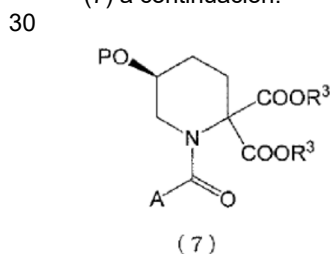


20 (en donde A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquiloxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquiloxi que contiene de 7 a 20 átomos de carbono).

El compuesto (8) se puede sintetizar por procedimientos normales de química orgánica y preferiblemente se sintetiza mediante la etapa 4 a continuación.

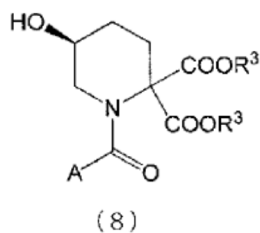
25 La etapa 4 es un método para producir el compuesto representado por la fórmula (8) (el compuesto (8)) a partir del compuesto (7) como materia prima.

En la etapa 4, el grupo protector se puede eliminar del grupo hidroxilo en el compuesto representado por la fórmula (7) a continuación:



35 (en donde P representa un grupo protector, R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquiloxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquiloxi que contiene de 7 a 20 átomos de carbono)

para sintetizar el compuesto representado por la fórmula (8) a continuación:



(en donde R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono).

Las condiciones comúnmente usadas en la desprotección de cada grupo protector se pueden emplear como condiciones para la desprotección. Típicamente, se usa un ácido o una combinación de un catalizador ácido y un alcohol.

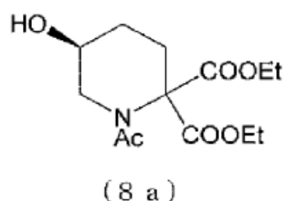
Como el ácido usado para la desprotección, se usa típicamente un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, o un ácido orgánico tal como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido acético y similar y preferiblemente se usa ácido clorhídrico o ácido p-toluenosulfónico.

Como el catalizador ácido, típicamente se usa un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares, o un ácido orgánico tal como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, y preferiblemente se usa ácido clorhídrico o ácido p-toluenosulfónico.

Como el alcohol, típicamente se usa metanol etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol o similares, y preferiblemente se usa metanol.

Por ejemplo, en casos donde P en la fórmula (7) es grupo tetrahidropiraniolo o grupo etoxietilo, preferiblemente se aplica ácido clorhídrico como catalizador en solvente metanol y la desprotección se puede lograr fácilmente en este método.

De los compuestos representados por la fórmula (8), un compuesto representado por la fórmula (8a) a continuación:



(en donde Ac representa un grupo acetilo)

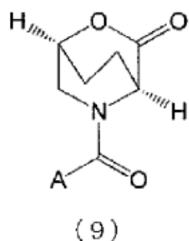
es cristalino y por tanto se aísla y purifica fácilmente mediante cristalización después de la desprotección de modo que se puede sintetizar el compuesto (8a) de alta pureza. Puesto que se puede sintetizar el ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico de alta pureza realizando la síntesis usando el compuesto (8a) de alta pureza, el compuesto (8a) es particularmente preferible como el intermedio sintético. Como el solvente de cristalización, por ejemplo, se puede usar tolueno o un solvente mezcla de tolueno y heptano.

Por cierto, R<sup>3</sup> y A en el compuesto (8) son sinónimos con R<sup>3</sup> y A en el compuesto (5) descrito posteriormente.

El compuesto (9) se puede sintetizar por procedimientos normales de química orgánica y preferiblemente se sintetiza mediante la etapa 5 a continuación.

La etapa 5 es un método para producir el compuesto representado por la fórmula (9) (el compuesto (9)) a partir del compuesto (8) como materia prima. La siguiente etapa 5(a) o 5(b) es preferible como la etapa 5.

En la etapa 5(a), en el compuesto (8), los grupos éster se hidrolizan, uno de los grupos carboxilo se deja reaccionar con el grupo hidroxilo para permitir la lactonización, y el otro grupo carboxilo se descarboxila además para sintetizar el compuesto representado por la fórmula (9) a continuación:



5 (en donde A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono).

En la etapa 5(a), los grupos éster en el compuesto (8) se hidrolizan primero. Se usa una base en la hidrólisis de los grupos éster.

10 Se usa agua, metanol, etanol o similar como un solvente de reacción.

Como la base, se pueden usar hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o similares e hidróxido de sodio es preferible entre otros.

15 La cantidad de base que se va a usar es típicamente de 2 a 10 veces, preferiblemente de 2 a 5 veces, relativa a la cantidad del compuesto (8) en base molar.

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero típicamente es de 0°C a 50°C y preferiblemente de 0°C a 10°C,

20 El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es típicamente durante 1 a 24 horas y preferiblemente durante 5 a 10 horas.

25 A continuación, se permite que uno de los grupos carboxilo reaccione con el grupo hidroxilo para permitir la lactonización después de que los grupos éster en el compuesto (8) se hidrolicen (degradación de éster).

Para realizar la reacción de descarboxilación después de la lactonización, el ácido dicarboxílico obtenido por la degradación de éster se deja primero reaccionar con un agente deshidratante para inducir que el grupo carboxilo en la posición cis con respecto al grupo hidroxilo en la posición 5 se lactonice.

30 Como el agente deshidratante, se puede usar un agente deshidratante comúnmente usado tal como, por ejemplo, anhídrido acético, cloruro de acetilo, o cloruro de tionilo.

35 El solvente de la reacción no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción, pero preferiblemente se usa ácido acético o un solvente mezcla de ácido acético y tolueno.

La cantidad de agente deshidratante que se va a usar es típicamente de 1 a 20 veces, preferiblemente de 1 a 5 veces, relativo a la cantidad del compuesto (8), en el que los grupos éster se han hidrolizado, en base molar.

40 La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero típicamente es de 0°C a 80°C y preferiblemente de 30°C a 60°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero típicamente es de 1 a 12 horas y preferiblemente de 2 a 5 horas.

45 Después de que uno de los grupos carboxilo se haya lactonizado, el otro grupo carboxilo se descarboxila adicionalmente.

50 Cuando el otro grupo carboxilo restante se descarboxila adicionalmente, se produce protonación después de la descarboxilación de una manera estereoselectiva debido a la estructura estérica fijada por la lactonización y por tanto, se obtiene el compuesto (9) en la estructura 5-acil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona que tiene un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo en la posición cis.

55 La descarboxilación puede proceder incluso al simplemente calentar (calentamiento simple), pero la adición de una base orgánica tal como trietilamina o piridina fomenta la reacción y permite que la reacción proceda a una baja temperatura de modo que es preferible.



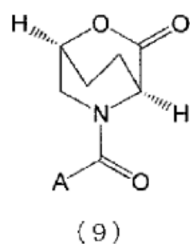
La temperatura de reacción de la descarboxilación por calentamiento simple es típicamente de 100°C a 130°C, mientras que es típicamente de 60°C a 90°C en casos donde se añade una base orgánica.

5 El solvente de reacción no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción, pero preferiblemente se usa ácido acético o un solvente mezcla de ácido acético y tolueno.

La cantidad de la base orgánica que se va a usar es típicamente de 0,1 a 2 veces, preferiblemente de 0,2 a 1 vez, relativa a la cantidad del compuesto (8) lactonizado en base molar.

10 El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es típicamente de 1 a 12 horas y preferiblemente de 2 a 5 horas.

15 En la etapa 5(b), en el compuesto (8), los grupos éster se hidrolizan, uno los grupos carboxilo se descarboxila para formar una mezcla estereoisomérica de un ácido 2-monocarboxílico, y después la mezcla estereoisomérica se isomeriza y lactoniza para sintetizar el compuesto representado por la fórmula (9) a continuación:



20 (en donde A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono).

25 En la etapa 5(b), la hidrólisis de los grupos éster en el compuesto (8) se puede realizar en las mismas condiciones que las de la etapa 5(a).

Después de que los grupos éster en el compuesto (8) se hidrolicen, uno de los grupos carboxilo se descarboxila para formar una mezcla estereoisomérica de un ácido 2-monocarboxílico.

30 En la etapa 5(b), puesto que la descarboxilación se realiza primero, el ácido dicarboxílico obtenido por la degradación de éster se somete primero a la descarboxilación para formar una mezcla estereoisomérica de un ácido 2-monocarboxílico.

35 La descarboxilación puede proceder incluso al simplemente calentar (calentamiento simple), pero la adición de una base orgánica tal como trietilamina o piridina fomenta la reacción y permite que la reacción proceda a una baja temperatura de modo que es preferible.

La temperatura de reacción de la descarboxilación por calentamiento simple es típicamente de 100°C a 130°C, mientras que es típicamente de 60°C a 90°C en casos donde se añade una base orgánica.

40 El solvente de reacción no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción, pero preferiblemente se usa ácido acético o un solvente mezcla de ácido acético y tolueno.

45 La cantidad de la base orgánica que se va a usar es típicamente de 0,1 a 2 veces, preferiblemente de 0,2 a 1 vez, relativa a la cantidad del compuesto (8) lactonizado en base molar.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es típicamente de 1 a 12 horas y preferiblemente de 2 a 5 horas.

50 A continuación, la mezcla estereoisomérica se isomeriza y lactoniza. Cuando la mezcla estereoisomérica del ácido 2-monocarboxílico se isomeriza y lactoniza, un estereoisómero que tiene el grupo carboxilo en la posición 2 en la posición cis con respecto al grupo hidroxilo en la posición 5 se lactoniza inmediatamente con un agente deshidratante y un estereoisómero que tiene el grupo carboxilo en la posición 2 en la posición trans con respecto al grupo hidroxilo en la posición 5 se isomeriza al estereoisómero que tiene el grupo carboxilo en la posición 2 en la posición cis y después se lactoniza. Por consiguiente, el compuesto (9) en la estructura 5-acil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona que tiene un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo en la posición cis se obtiene finalmente de todos los tipos de estereoisómeros del ácido 2-monocarboxílico. Los ejemplos de un agente usado en esta etapa para realizar la deshidratación y la isomerización al mismo tiempo (un agente deshidratante e isomerizante/lactonizante) incluyen anhídrido acético, una

combinación de anhídrido acético y una amina, anhídrido trifluoroacético, una combinación de anhídrido trifluoroacético y una amina, una combinación de un éster de clorocarbonato y una amina, y similares; y un anhídrido acético o una combinación de un anhídrido acético y una amina es preferible entre otros.

5 La cantidad del agente deshidratante e isomerizante/lactonizante que se va a usar es típicamente de 1 a 20 veces, preferiblemente de 1 a 5 veces, relativo a la cantidad de la mezcla estereoisomérica del ácido 2-monocarboxílico en la base molar.

10 En casos donde se usa una combinación con amina, piridina, trietilamina o similar se usa como la amina, y trietilamina es particularmente preferible. La cantidad de amina que se va a usar es típicamente de 0,1 a 3 veces, preferiblemente de 0,2 a 1 vez, relativa a la cantidad de la mezcla estereoisomérica del ácido 2-monocarboxílico en la base molar.

15 La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es típicamente de 20°C a 130°C y preferiblemente de 60°C a 90°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es típicamente de 1 a 12 horas y preferiblemente de 2 a 5 horas.

20 En las etapas 5(a) y 5(b), los esquemas sintéticos también se pueden realizar sin aislamiento y purificación durante el curso de la síntesis a partir de ácido dicarboxílico derivado por la degradación de éster al compuesto (9).

25 En ese caso, por ejemplo, el compuesto (9) se puede sintetizar disolviendo una sal disódica del ácido dicarboxílico en ácido acético, añadiendo anhídrido acético para la formación de la lactona intramolecular, y después añadiendo trietilamina y calentando la mezcla para la descarboxilación.

30 Además, por ejemplo, el compuesto (9) también se puede sintetizar disolviendo una sal disódica del ácido dicarboxílico en ácido acético, añadiendo trietilamina seguido por calentar para la descarboxilación para formar una mezcla estereoisomérica de un ácido 2-monocarboxílico, después añadiendo anhídrido acético y calentando la mezcla. En este caso, se puede depositar acetato de sodio como un subproducto mediante la adición de un mal solvente tal como tolueno y después eliminar por filtración.

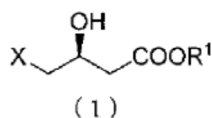
35 En la etapa 5(a) o 5(b), en casos donde A en el compuesto (9) que se va a sintetizar es grupo benciloxi, el compuesto es cristalino y, por tanto, se aísla y purifica por cristalización de modo que se puede sintetizar el compuesto (9) de alta pureza. Puesto que se puede sintetizar el ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico de alta pureza realizando la síntesis usando el compuesto (9) de alta pureza, el compuesto (9) es particularmente preferible como el intermedio sintético. Como el solvente de cristalización, por ejemplo, se puede usar tolueno o un solvente mezcla de tolueno y heptano.

40 Por cierto, A en el compuesto (9) es sinónimo con A en el compuesto (5) descrito posteriormente.

Aquí, el compuesto (7) como materia prima se puede sintetizar por procedimientos normales de química orgánica y preferiblemente se sintetiza mediante las etapas (1) a (3) a continuación.

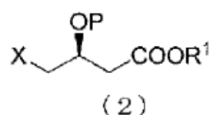
45 La etapa 1 es una etapa de producir un compuesto representado por la fórmula (3) (el compuesto (3)) a partir de un compuesto representado por la fórmula (1) (el compuesto (1)) como materia prima.

El grupo hidroxilo en un compuesto representado por la fórmula (1) a continuación:



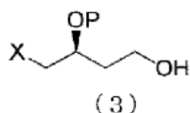
50 (en donde X representa Cl, Br, o I, y R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido)

55 se protege con un grupo protector para sintetizar un compuesto representado por la fórmula (2) a continuación:



(en donde X representa Cl, Br, o I, R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, y P representa un grupo protector)

5 y después el grupo éster en el compuesto (2) se reduce para sintetizar un compuesto representado por la fórmula (3) a continuación:



10 (en donde X representa Cl, Br, o I, y P representa un grupo protector).

El compuesto (1) es una materia prima de partida de la etapa 1.

15 X en la fórmula (1) representa Cl, Br, o I, y X preferiblemente representa Cl. R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, y preferiblemente R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo tert-butilo, y similares. Los ejemplos del sustituyente en el grupo alquilo incluyen átomos de halógeno, grupos alcoxi, y similares.

20 El compuesto (1) se puede sintetizar fácilmente según un método conocido, por ejemplo, un método descrito en Tetrahedron: Asymmetry, 12(12), 1713 (2001) y similares. Además, se puede usar un producto comercial como el compuesto (1) representado por la fórmula (1), en el que X representa Cl o Br y R<sup>1</sup> representa un grupo metilo o grupo etilo.

25 Primero, el grupo hidroxilo en el compuesto (1) se protege con un grupo protector para sintetizar el compuesto (2).

Los grupos protectores éter son preferibles como el grupo protector. La razón para el uso de un grupo protector éter es que los grupos protectores éter son ventajosos en la resistencia a las condiciones básicas en las siguientes etapas. Por cierto, el átomo de oxígeno que se une al grupo protector P en el compuesto (2) deriva del grupo hidroxilo.

30 Los ejemplos del grupo protector incluyen grupo tetrahidropiraniilo, grupo metoximetilo, grupo etoxietilo, grupo tert-butilo, o grupo tert-butildimetilsililo. Esos grupos protectores se pueden introducir protegiendo un grupo hidroxilo mediante la reacción con una combinación de agentes de reacción, tal como una combinación de dihidropirano y un catalizador ácido, cloruro de metoximetilo y diisopropiletilamina, etil vinil éter y un catalizador ácido, isobutileno y un catalizador ácido, y cloruro de tert-butildimetilsililo e imidazol, respectivamente. Un grupo protector preferible es el grupo tetrahidropiraniilo, grupo metoximetilo, grupo etoxietilo, grupo tert-butilo o grupo tert-butildimetilsililo. Entre otros, el grupo tetrahidropiraniilo es preferible como el grupo protector porque tiene alta seguridad.

40 En casos donde se usa el grupo tetrahidropiraniilo como el grupo protector, por ejemplo, dihidropirano y un catalizador ácido tal como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o p-toluenosulfonato de piridinio se pueden aplicar al compuesto (1) en un solvente de reacción para obtener el compuesto (2).

45 El solvente de reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción se deje proceder, pero se pueden usar tolueno, heptano, diclorometano, acetato de etilo y similares. Además, la reacción se puede dejar proceder incluso en ausencia de un solvente.

La cantidad de dihidropirano que se va a usar es típicamente de 1 a 10 veces, preferiblemente de 1 a 1,5 veces, relativa a la cantidad del compuesto (1) en la base molar.

50 La cantidad del catalizador ácido que se va a usar es típicamente de 0,001 a 0,1 veces, preferiblemente de 0,002 a 0,02 veces, relativa a la cantidad del compuesto (1) en la base molar.

55 La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero típicamente es de 0°C a 80°C y preferiblemente de 20°C a 60°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero típicamente es de 0,5 a 10 horas y preferiblemente de 1 a 3 horas.

60 Además, X en el compuesto (2) representa Cl, Br o I, y X preferiblemente representa Cl.

En el compuesto (2), R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, y preferiblemente R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-

propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo tert-butilo, y similares. Los ejemplos del sustituyente en el grupo alquilo incluyen átomos de halógeno, grupos alcoxi, y similares.

5 En el compuesto (2), P representa un grupo protector, preferiblemente grupo tetrahidropiraniolo, grupo metoximetilo, grupo etoxietilo, grupo tert-butilo, o grupo tert-butildimetilsililo, y en particular preferiblemente grupo tetrahidropiraniolo.

A continuación, el grupo éster en el compuesto (2) se reduce para sintetizar el compuesto (3).

10 En la reducción del grupo éster en el compuesto (2) a alcohol, preferiblemente se usa un agente reductor hidruro. Por ejemplo, se puede usar un agente reductor de hidruro de aluminio tal como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio o hidruro de sodio y bis(metoxietoxi)aluminio, o un agente reductor de hidruro de boro tal como borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de calcio o borano. Entre otros, un agente reductor de hidruro de aluminio o borohidruro de litio se usa preferiblemente debido a su alta actividad de reacción en la reducción de ésteres.

15 Por ejemplo, un agente reductor de hidruro de aluminio se puede aplicar al compuesto (2) en un solvente de reacción para sintetizar el compuesto (3).

20 El solvente de reacción no está particularmente limitado siempre que la reacción se deje proceder, pero se pueden usar tetrahidrofurano, tolueno y similares. Además, la reacción se puede permitir seguir incluso en ausencia de un solvente.

25 La cantidad del agente reductor hidruro que se va a usar, en términos de hidruro, es típicamente de 2 a 10 veces, preferiblemente de 2 a 3 veces, relativa a la cantidad del compuesto (2) en la base molar.

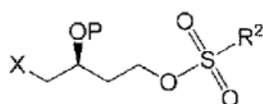
La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero típicamente es de 0°C a 80°C y preferiblemente de 0°C a 20°C.

30 El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero típicamente es de 0,5 a 10 horas y preferiblemente de 1 a 3 horas.

Por cierto, X y P en el compuesto (3) son sinónimos con X y P en el compuesto (2).

35 La etapa 2 es una etapa de producir un compuesto representado por la fórmula (6) (el compuesto (6)) a partir del compuesto (3) como una materia prima.

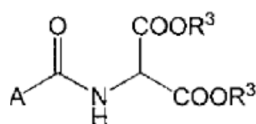
El grupo hidroxilo en el compuesto (3) se esterifica con un grupo sulfonato para sintetizar un compuesto representado por la fórmula (4) a continuación:



(4)

40 (en donde X representa Cl, Br, o I, R<sup>2</sup> representa un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono)

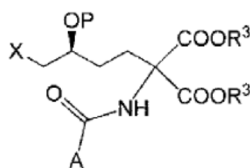
45 y después el compuesto (4) se deja reaccionar con un compuesto representado por la fórmula (5) a continuación:



(5)

50 (en donde R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono)

para sintetizar un compuesto representado por la fórmula (6) a continuación:



(6)

(en donde X representa Cl, Br, o I, P representa un grupo protector, R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquiloxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquiloxi que contiene de 7 a 20 átomos de carbono).

Primero, el grupo hidroxilo en el compuesto (3) se esterifica con un grupo sulfonato para sintetizar el compuesto (4).

En la esterificación del grupo hidroxilo en el compuesto (3) con un grupo sulfonato, se puede emplear una combinación de un cloruro de alquilsulfonilo comúnmente usado y una base, o una combinación de un cloruro de arilsulfonilo comúnmente usado y una base. Por ejemplo, se puede emplear una combinación de cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo y trietilamina.

Por ejemplo, un cloruro de alquilsulfonilo o cloruro de arilsulfonilo y una base se pueden aplicar al compuesto (3) en un solvente de reacción para sintetizar el compuesto (4).

El solvente de reacción no está particularmente limitado siempre que se deje que la reacción proceda, pero se puede usar tolueno, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo y similares. Además, la reacción se puede dejar proceder incluso en ausencia de un solvente.

Además, se puede usar una base orgánica tal como piridina o trietilamina o una base inorgánica tal como bicarbonato de sodio o hidróxido como la base.

La cantidad del cloruro de alquilsulfonilo o cloruro de arilsulfonilo que se va a usar es típicamente de 1 a 2 veces, preferiblemente de 1 a 1,2 veces, relativa a la cantidad del compuesto (3), en la base molar.

La cantidad de la base que se va a usar es típicamente de 1 a 2 veces, preferiblemente de 1 a 1,5 veces, relativa a la cantidad del compuesto (3), en la base molar.

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero típicamente es de 0°C a 50°C y preferiblemente de 0°C a 20°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero típicamente es de 0,5 a 5 horas y preferiblemente de 1 a 2 horas.

Por cierto, X y P en el compuesto (4) son sinónimos con X y P en el compuesto (2).

Además, en el compuesto (4), R<sup>2</sup> representa un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono, preferiblemente representa un grupo arilo que contiene de 6 a 7 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 11 átomos de carbono, y más preferiblemente representa un grupo metilo. Los ejemplos del grupo arilo incluyen, por ejemplo, grupo fenilo, grupo toliilo, grupo naftilo, grupo bifenilo, y similares. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo tert-butilo, grupo pentilo, grupo hexilo, grupo heptilo, grupo octilo, y similares. Los ejemplos del grupo aralquilo incluyen, por ejemplo, grupo bencilo, grupo fenetilo, y similares.

A continuación, el compuesto (4) se deja reaccionar con el compuesto (5) para sintetizar el compuesto (6).

En el compuesto (5), R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y preferiblemente un grupo alquilo que contiene de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de grupo alquilo incluyen, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo tert-butilo, y similares.

Además, en el compuesto (5), A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquiloxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquiloxi que contiene de 7 a 20 átomos de carbono, preferiblemente representa un grupo arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alquiloxi que contiene de

1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquiloxi que contiene de 7 a 11 átomos de carbono, y más preferiblemente representa un grupo metilo. Los ejemplos del grupo arilo incluyen, por ejemplo, grupo fenilo, grupo naftilo, grupo bifenilo, y similares. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo tert-butilo, grupo pentilo, grupo hexilo, grupo heptilo, grupo octilo, y similares. Los ejemplos del grupo alquiloxi incluyen grupo metiloxi, grupo etiloxi, grupo n-propiloxi, grupo isopropiloxi, grupo n-butiloxi, grupo isobutiloxi, grupo tert-butiloxi, y similares. Los ejemplos del grupo aralquiloxi incluyen grupo benciloxi, grupo fenetiloxi, y similares.

Se puede usar un producto comercial como el compuesto (5). Un compuesto (5) puede estar disponible, por ejemplo, de TateyamaKasei Co., Ltd.

Cuando se realiza la reacción entre el compuesto (4) y el compuesto (5), es necesaria una base para generar un anión en la posición  $\alpha$  en el compuesto (5). Para este fin, la reacción se realiza preferiblemente en presencia de, por ejemplo, una base fuerte tal como hidruro de sodio, hexametildisilazano de sodio, hexametildisilazano de litio, diisopropilamida de litio, tert-butóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, etóxido de sodio, metóxido de sodio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio; o una base débil tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio o carbonato de sodio. La reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base tal como, entre otras, hidruro de sodio, tert-butóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, etóxido de sodio, carbonato de cesio o carbonato de potasio.

La cantidad de base que se va a usar es típicamente no menos de 0,8 veces, preferiblemente de 0,8 a 1,2 veces en casos de una base fuerte y de 0,8 a 3 veces en casos de una base débil, relativo a la cantidad del sustrato (el compuesto (5)) en la base molar.

El solvente de reacción no está particularmente limitado siempre que pueda disolver el sustrato, pero solventes polares apróticos tal como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares; solventes alcoholes tal como metanol, etanol, propanol, butanol y similares; solventes éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, metil-tert-butil éter, metilciclopropil éter y similares; y solventes mezcla de los mismos con un solvente hidrocarbonado tal como tolueno, hexano, o heptano, o con un solvente halohidrocarbonado tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano se usan preferiblemente. Incluso más preferiblemente, se usan dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, tetrahidrofurano, solventes mezcla de los mismo con tolueno, un solvente mezcla de etanol y tolueno.

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero típicamente es de 0°C a 130°C y preferiblemente de 20°C a 80°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero típicamente es de 1 a 24 horas y preferiblemente de 1 a 5 horas.

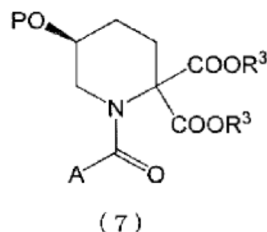
En esta etapa preferiblemente se añade una sal yoduro para el fin de fomentar la reacción y aumentar la selectividad. Como ejemplos de la sal yoduro, sales yoduro representadas por MI (M se refiere a un metal alcalino) son preferibles y, entre otras, sales yoduro tal como yoduro de potasio, yoduro de sodio y similares son preferibles. La cantidad de estas sales que se va a añadir es de 0,02 a 1 vez, preferiblemente de 0,2 a 0,4 veces, relativa a la cantidad del sustrato (el compuesto (4)) en la base molar.

La cantidad del compuesto (5) que se va a usar para el compuesto (4) es de 1 a 2 veces, preferiblemente de 1 a 1,2 veces, relativa a la cantidad del compuesto (4) en la base molar.

Por cierto, en el compuesto (6), X y P son sinónimos con X y P en el compuesto (2), y R<sup>3</sup> y A son sinónimos con R<sup>3</sup> y A en el compuesto (5).

La etapa 3 es una etapa de producir un compuesto representado por la fórmula (7) (el compuesto (7)) a partir del compuesto (6) como una materia prima.

El compuesto (6) se cicla para sintetizar un compuesto representado por la fórmula (7) a continuación:



(en donde P representa un grupo protector, R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono).

5 Se requiere una base en la etapa 3. Como la base, por ejemplo, se usa una base fuerte tal como hidruro de sodio, hexametildisilazano de sodio, hexametildisilazano de litio, diisopropilamida de litio, tert-butóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, etóxido de sodio, metóxido de sodio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio; o una base débil tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio o carbonato de sodio, y preferiblemente se usa hidruro de sodio, tert-butóxido de sodio, tert-butóxido de potasio, carbonato de cesio o carbonato de potasio.

La cantidad de base que se va a usar es típicamente no menos de 1 vez, preferiblemente de 1 a 2 veces en casos de una base fuerte y de 1 a 3 veces en casos de una base débil, relativo a la cantidad del sustrato (el compuesto (6)) en la base molar.

15 El solvente de reacción no está particularmente limitado siempre que pueda disolver el sustrato (el compuesto (6)), pero solventes polares apróticos tal como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o similares; o solventes éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, metil-tert-butil éter, metilciclopropil éter y similares; y solventes mezcla de los mismos con un solvente hidrocarbonado tal como tolueno, hexano, o heptano, o con un solvente halohidrocarbonado tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano se usan preferiblemente, e incluso más preferiblemente, se usan N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, tetrahidrofurano, y solventes mezcla de los mismo con tolueno.

La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero típicamente es de 0°C a 130°C y preferiblemente de 10°C a 50°C en casos de una base fuerte, y preferiblemente de 80°C a 130°C en casos de una base débil.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero típicamente es de 1 a 24 horas y preferiblemente de 1 a 6 horas.

30 Esta etapa preferiblemente se realiza en presencia de una sal de amonio cuaternario tal como bromuro de tetrabutilamonio y similares para el fin de fomentar la reacción y aumentar la selectividad. Las cantidades de estas sales que se van a usar son de 0,02 a 1 vez, preferiblemente de 0,2 a 0,4 veces, relativa a la cantidad del sustrato (el compuesto (6)) en la base molar.

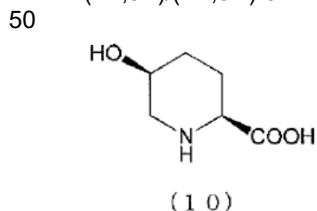
35 Además, la etapa 2 y la etapa 3 también se pueden realizar en serie sin aislamiento y purificación del compuesto (6) durante el curso de la síntesis. En ese caso, la etapa 3 se puede realizar añadiendo una base a la mezcla de reacción después de que la reacción de la etapa 2 se haya completado.

40 Por cierto, en el compuesto (7) P es sinónimo con P en el compuesto (2), y R<sup>3</sup> y A son sinónimos con R<sup>3</sup> y A en el compuesto (5).

En la presente invención, el ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico preferiblemente se sintetiza con la siguiente etapa 6.

45 La etapa 6 es una etapa de producir un compuesto representado por la fórmula (10) (el compuesto 10)) a partir del compuesto (9) como materia prima.

La lactona en el compuesto (9) se hidroliza y el enlace amida en el compuesto (9) se corta para sintetizar ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico representado por la fórmula (10) a continuación:



La hidrólisis de la lactona y el corte del enlace amida en el compuesto (9) se puede dejar proceder al mismo tiempo.

55 Se pueden emplear condiciones comúnmente usadas en el corte del enlace amida. Por ejemplo, en casos donde A es un grupo alquilo o grupo arilo, el corte se puede lograr fácilmente aplicando un ácido fuerte como catalizador, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y similares, en un solvente de reacción.

60 Como el solvente de reacción, se usan agua, o solventes acuosos tal como dioxano acuoso, dimetoxietano acuoso, acetona acuosa y similares.

La cantidad del ácido fuerte que se va a usar es típicamente de 1 a 10 veces, preferiblemente de 1 a 2 veces, relativa a la cantidad del compuesto (9) en la base molar.

5 La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero típicamente es de 0°C a 100°C y preferiblemente de 80°C a 100°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero típicamente es de 1 a 12 horas y preferiblemente de 3 a 6 horas.

10 En la hidrólisis de la lactona, un ácido o una base, por ejemplo, ácido clorhídrico o hidróxido de sodio se usa según un procedimiento de hidrólisis comúnmente empleado.

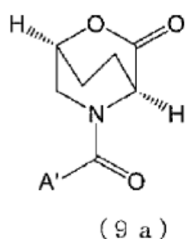
15 Como el solvente de reacción, se usan agua, metanol, etanol y similares.

La cantidad del ácido o base que se va a usar es típicamente de 1 a 10 veces, preferiblemente de 1 a 2 veces, relativa a la cantidad del compuesto (9) después del corte del enlace amida en la base molar.

20 La temperatura de reacción no está particularmente limitada, pero es típicamente de 0°C a 100°C y preferiblemente de 60 a 100°C.

El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero típicamente es de 1 a 12 horas y preferiblemente de 8 a 12 horas.

25 En la etapa 6, en casos donde el compuesto (9) es un compuesto representado por la fórmula (9a):



30 (en donde A' representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono o un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono),

por ejemplo, la adición de ácido clorhídrico seguido por calentamiento permite que la hidrólisis de la lactona y el grupo acetilo se realicen al mismo tiempo.

35 En este caso, debido a que el ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico resultante es un clorhidrato, la eliminación del ácido clorhídrico y similar se puede lograr con resinas de intercambio iónico según un procedimiento comúnmente empleado para la purificación de aminoácidos. Además, el ácido clorhídrico se neutraliza usando hidróxido de litio o carbonato de litio para producir cloruro de litio, o alternativamente usando trietilamina para producir clorhidrato de trietilamina. Después la mezcla de la reacción se concentra y va seguido de la adición de un alcohol, acetona y similar, de modo que el cloruro de litio y el clorhidrato de trietilamina se pueden eliminar.

40 Por cierto, en el compuesto (9a) A' representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono o un grupo arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, y preferiblemente representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo arilo que contiene 6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo arilo incluyen, por ejemplo, grupo fenilo. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo tert-butilo, grupo pentilo, grupo hexilo, grupo heptilo, grupo octilo y similares.

45 Además, puesto que el ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico es cristalino, se puede purificar realizando recristalización. Como el solvente de recristalización, por ejemplo, se puede usar un sistema mezcla agua/etanol, un sistema mezcla metanol/acetona y similares.

50 En las etapas 1 a 5 de la presente invención, es preferible en los compuestos (1) a (9) que X represente Cl, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> representen un grupo etilo, R<sup>2</sup> represente un grupo metilo o un grupo p-tolilo, A represente un grupo metilo o un grupo fenilo, y P represente un grupo tetrahidropiraniilo o grupo metoximetilo, grupo etoxietilo, grupo tert-butildimetilsililo o grupo tert-butilo.



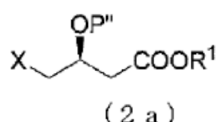
En la presente invención, el ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico se produce preferiblemente por acoplamiento del éster sulfonato de un 4-halo-hidroxi-butanol 3-protegido ópticamente activo (el compuesto (4)), que deriva de un éster 4-halo-3-hidroxi-butanoato ópticamente activo (el compuesto (1)), a un diéster acilaminomalonato (el compuesto (5)) para obtener un diéster 2-acilamino-2-[4-halo-hidroxi-butanol]-malonato 3-protegido ópticamente activo (el compuesto (6)); realizar ciclación y desprotección en él para obtener un diéster 1-acil-5-hidroxipiperidina-2,2-dicarboxilato ópticamente activo (el compuesto (8)); y después hidrolizar el éster, seguido por (a) formar una lactona a partir del grupo hidroxilo en la posición 5 y uno de los dicarboxilatos en la posición 2, y descarboxilar el carboxilato restante, o (b) descarboxilar para formar una mezcla estereoisomérica de un ácido 2-monocarboxílico, e isomerizar y lactonizar el ácido 2-monocarboxílico, para obtener 5-acil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (el compuesto (9)); y por último llevar a cabo desprotección e hidrólisis. Según esto las sustancias ópticamente activas se pueden sintetizar de forma eficaz.

[2] Compuestos

La presente invención hace uso de los compuestos indicados posteriormente. Estos compuestos son útiles como intermediarios sintéticos para un inhibidor de  $\beta$ -lactamasa y similar.

Estos compuestos que se usan en los métodos de la presente invención se pueden sintetizar por procedimientos normales de química orgánica ya que esta especificación ha indicado las estructuras de los mismos.

(A) Compuestos representados por la fórmula (2a) a continuación:



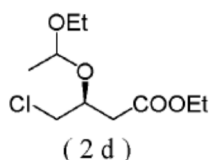
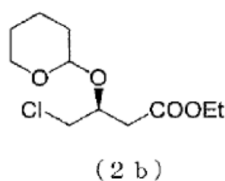
(en donde X representa Cl, Br, o I, R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, P'' representa un grupo tetrahidropiraniolo o grupo etoxietilo).

X representa Cl, Br, o I, y preferiblemente Cl.

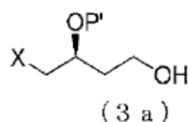
R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, y preferiblemente un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituidos. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo tert-butilo, y similares. Los ejemplos del sustituyente en el grupo alquilo incluyen átomos de halógeno, grupos alcoxi, y similares.

P'' representa un grupo tetrahidropiraniolo o grupo etoxietilo.

Entre los compuestos (2a), los compuestos representados por las fórmulas siguientes son de particular importancia:



(B) Compuestos representados por la fórmula (3a) a continuación:

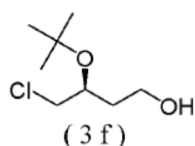
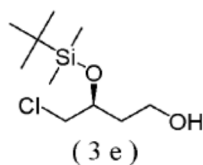
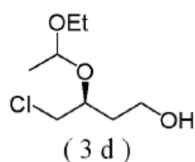
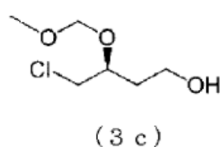
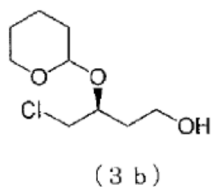


(en donde X representa Cl, Br, o I, y P' representa un grupo tetrahidropiraniilo, grupo metoximetilo, grupo etoxietilo, grupo tert-butilo, o grupo tert-butildimetilsililo).

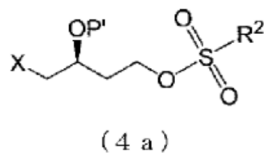
5 P' representa un grupo tetrahidropiraniilo, grupo metoximetilo, grupo etoxietilo, grupo tert-butilo, o grupo tert-butildimetilsililo.

Por cierto, en los compuestos (3a), X es sinónimo con X en el compuesto (2a).

10 Entre los compuestos (3a), los compuestos representados por las fórmulas siguientes son de particular importancia:



(C) Compuestos representados por la fórmula (4a) a continuación:



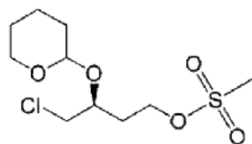
15 (en donde X representa Cl, Br, o I, P' representa un grupo tetrahidropiraniilo, grupo metoximetilo, grupo etoxietilo, grupo tert-butilo, o grupo tert-butildimetilsililo, y R<sup>2</sup> representa un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono).

20 R<sup>2</sup> representa un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono, preferiblemente representa un grupo arilo que contiene de 6 a 7 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 11 átomos de carbono, y más preferiblemente representa un grupo metilo. Los ejemplos del grupo arilo incluyen, por ejemplo, grupo fenilo, grupo toliilo, grupo naftilo, grupo bifenilo, y similares. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo tert-butilo, grupo pentilo, grupo hexilo, grupo heptilo, grupo octilo, y similares. Los ejemplos del grupo aralquilo incluyen, por ejemplo, grupo bencilo, grupo fenetilo, y similares.

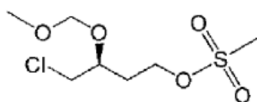
25

Por cierto, en los compuestos (4a), X es sinónimo con X en el compuesto (2a) y P' es sinónimo con P' en el compuesto (3a).

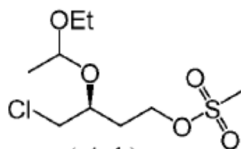
5 Entre los compuestos (4a), los compuestos representados por las fórmulas siguientes son de particular importancia:



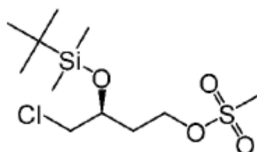
(4 b)



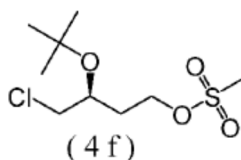
(4 c)



(4 d)

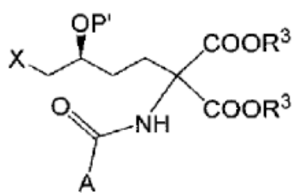


(4 e)



(4 f)

10 (D) Compuestos representados por la fórmula (6a) a continuación:



(6 a)

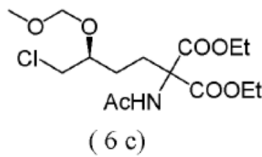
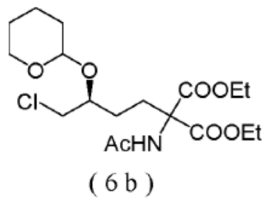
15 (en donde X representa Cl, Br, o I, P' representa un grupo tetrahidropirano, grupo metoximetilo, grupo etoxietilo, grupo tert-butilo, o grupo tert-butildimetilsililo, R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono).

20 R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y preferiblemente un grupo alquilo que contiene de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de grupo alquilo incluyen, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo tert-butilo, y similares.

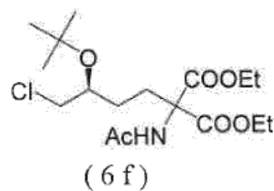
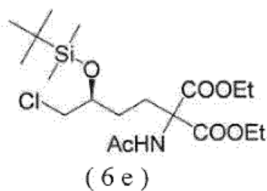
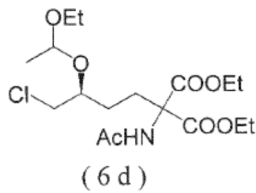
25 A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono, preferiblemente representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un

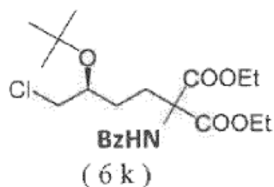
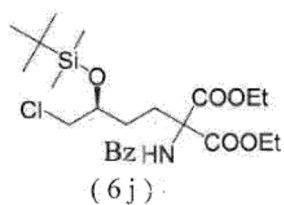
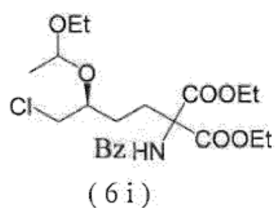
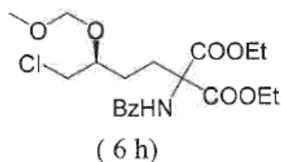
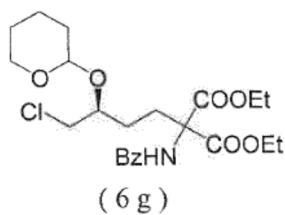
- grupo arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 11 átomos de carbono, y más preferiblemente representa un grupo metilo y un grupo fenilo. Los ejemplos del grupo arilo incluyen, por ejemplo, grupo fenilo, grupo naftilo, grupo bifenilo, y similares. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo tert-butilo, grupo pentilo, grupo hexilo, grupo heptilo, grupo octilo, y similares. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen grupo metiloxi, grupo etiloxi, grupo n-propiloxi, grupo isopropiloxi, grupo n-butiloxi, grupo isobutiloxi, grupo tert-butiloxi, y similares. Los ejemplos del grupo aralquilo incluyen grupo benciloxi, grupo fenetiloxi, y similares.
- 5
- 10 Por cierto, en los compuestos (6a), X es sinónimo con X en el compuesto (2a) y P' es sinónimo con P' en el compuesto (3a).

Entre los compuestos (6a), los compuestos representados por las fórmulas siguientes son de particular importancia:



15

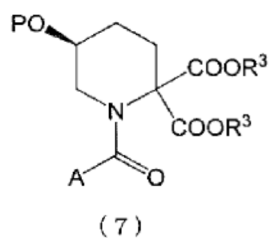




(en donde Ac representa un grupo acetilo y Bz representa un grupo benzoilo).

5

(E) Compuestos representados por la fórmula (7) a continuación:

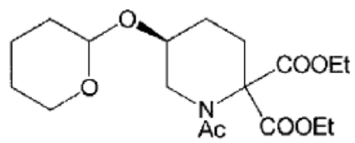


10 (en donde P representa un grupo protector, R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono).

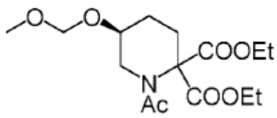
15 P representa un grupo protector y preferiblemente representa un grupo tetrahidropirano, grupo metoximetilo, grupo etoxietilo, grupo tert-butilo, o grupo tert-butildimetilsililo.

Por cierto, en los compuestos (7), R<sup>3</sup> y A son sinónimos con R<sup>3</sup> y A en el compuesto (6a).

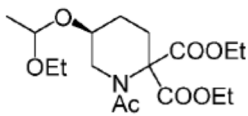
20 Entre los compuestos (7), los compuestos representados por las fórmulas posteriores son de particular importancia:



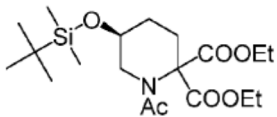
(7 a)



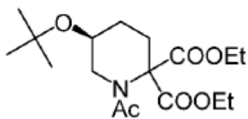
(7 b)



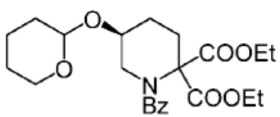
(7 c)



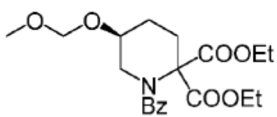
(7 d)



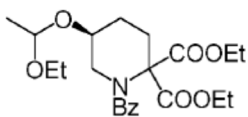
(7 e)



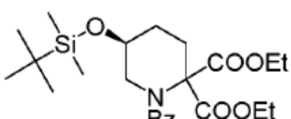
(7 f)



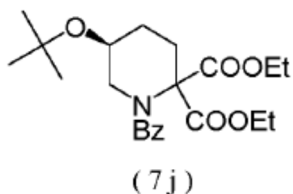
(7 g)



(7 h)

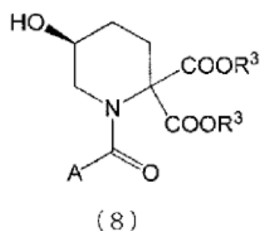


(7 i)



(en donde Ac representa un grupo acetilo y Bz representa un grupo benzoilo).

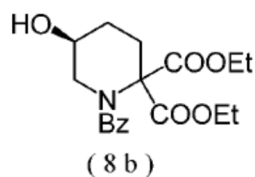
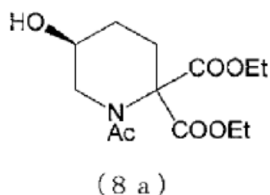
- 5 (F) Compuestos representados por la fórmula (8) a continuación o sales de ácido dicarboxílico de los mismos:



- 10 (en donde R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono).

Por cierto, en los compuestos (8), R<sup>3</sup> y A son sinónimos con R<sup>3</sup> y A en el compuesto (6a).

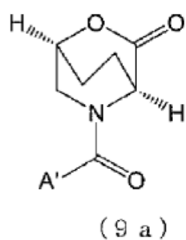
- 15 Entre los compuestos (8), los compuestos representados por las fórmulas siguientes son de particular importancia:



(en donde Ac representa un grupo acetilo y Bz representa un grupo benzoilo).

- 20 Entre estos, el compuesto (8a) es preferible como un intermedio sintético ya que es cristalino y por tanto se puede aislar y purificar por cristalización.

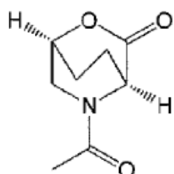
- 25 (G) Compuestos representados por la fórmula (9a) a continuación:



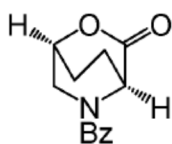
(en donde A' representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono o un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono).

5 A' representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono o un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, y preferiblemente representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo arilo que contiene 6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo tert-butilo, grupo pentilo, grupo hexilo, grupo heptilo, grupo octilo y similares. Los ejemplos del grupo arilo incluyen grupo fenilo, grupo naftilo y similares.

10 Entre los compuestos (9a), los compuestos representados por las fórmulas siguientes son de particular importancia:



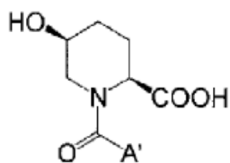
(9 b)



(9 c)

(en donde Ac representa un grupo acetilo y Bz representa un grupo benzoilo).

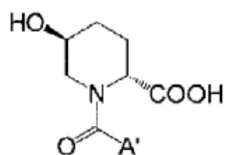
15 (H) Un compuesto o una sal mismo, el compuesto representado por la fórmula (11a):



(11 a)

20 (en donde A' representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono o un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono)

o la fórmula (11b) a continuación:



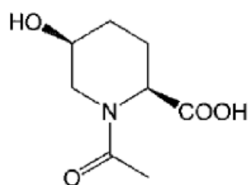
(11 b)

25 (en donde A' representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono o un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono).

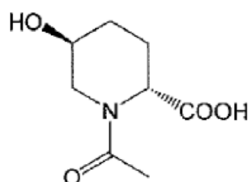
30 Por cierto, en los compuestos (11a) y (11b), A' es sinónimo con A' en el compuesto (9a).

Entre los compuestos (11a) y (11b), los compuestos representados por las fórmulas siguientes son de particular importancia:

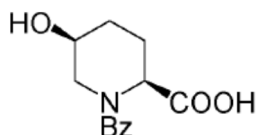




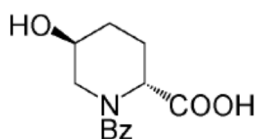
(11c)



(11d)



(11e)



(11f)

### Ejemplos

5 Ahora, la presente invención se describirá en más detalle mediante los ejemplos.

[Ejemplo 1] Producción de (3S)-4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butan-1-ol (un compuesto de la fórmula (3), en donde X = Cl, y P = grupo tetrahidropiranilo)

10 En un reactor de 50 ml, se colocaron 1,50 g (9 mmol) de éster (3S)-4-cloro-3-hidroxi-butanoato de etilo (un compuesto de la fórmula (1), en donde X = Cl, y R<sup>1</sup> = grupo etilo), 1,51 g (18 mmol) de dihidropirano, 29  $\mu$ l (0,45 mmol) de ácido metanosulfónico y 15 ml de tolueno y la mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente, seguido por la adición de 250  $\mu$ l (1,8 mmol) de trietilamina para parar la reacción. Esta mezcla se lavó con agua, se secó y después se concentró para obtener 3,14 g de un éster (3S)-4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butanoato de etilo (un compuesto de la fórmula (2), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropiranilo y R<sup>1</sup> = grupo etilo) crudo oleaginoso.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,23 (3H, m), 1,44-1,85 (6H, m), 2,58-2,80 (2H, m), 3,47-3,95 (4H, m), 4,17 (2H, m), 4,20-4,37 (1H, m), 4,73-4,80 (1H, m).

20 A continuación, el éster (3S)-4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butanoato de etilo (un compuesto de la fórmula (2), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropiranilo y R<sup>1</sup> = grupo etilo) crudo obtenido se disolvió en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro (de aquí en adelante denominado "THF"), y se añadieron al mismo 0,34 g (9 mmol) de hidruro de litio y aluminio y la mezcla se agitó durante 2 horas a 5°C, seguido por la adición de 1 ml de acetato de etilo y después 1 ml de agua para degradar una cantidad en exceso del agente reductor y parar la reacción. Esta mezcla se filtró a través de Celite y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1,43 g de un aceite de (3S)-4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butan-1-ol (un compuesto de la fórmula (3), en donde X = Cl, y P = grupo tetrahidropiranilo) (el rendimiento total a través de las dos, etapas: 73%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,45-2,08 (8H, m), 3,35-4,13 (8H, m), 4,68-4,76 (1H, m).

30

[Ejemplo 2] Producción de éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butilo (un compuesto de fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropiranilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo)

En un reactor de 50 ml, se colocaron 1,43 g (6,8 mmol) del (3S)-4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butan-1-ol (un compuesto de la fórmula (3), en donde X = Cl, y P = grupo tetrahidropiranilo) obtenido en el ejemplo 1, 1,05 ml (7,5 mmol) de trietilamina y 14 ml de tolueno, y se añadieron al mismo 0,56 ml (7,18 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a 5°C y la mezcla se agitó durante 1 hora a 5°C. Este líquido de reacción se lavó con agua, se secó y después se concentró para obtener 2,13 g de un éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butilo (un compuesto de fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropiranilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo) crudo oleaginoso (rendimiento: 97%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48-1,60 (4H, m), 1,72-1,85 (2H, m), 1,97-2,20 (2H, m), 3,02 (3H, s), 3,50-4,12 (5H, m), 4,30-4,45 (2H, m), 4,68 (1H, m).

[Ejemplo 3] Producción de éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butilo (un compuesto de fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropiranilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo)

En un reactor de 1 l, se colocaron 30 g (180,18 mmol) de éster (3S)-4-cloro-3-hidroxibutanoato de etilo (un compuesto de la fórmula (1), en donde X = Cl, y R<sup>1</sup> = grupo etilo), 18,16 g (216,22 mmol) de dihidropirano, 0,44 g (1,80 mmol) de p-toluenosulfonato de piridinio y 240 ml de tolueno y la mezcla se agitó durante 10 horas a 45°C para obtener una solución de éster (3S)-4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butanoato de etilo (un compuesto de la fórmula (2), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropiranilo y R<sup>1</sup> = grupo etilo) crudo en tolueno.

A continuación, se añadieron 70 ml (252,25 mmol) de una solución al 70% de hidruro de sodio y bis(metoxietoxi)aluminio en tolueno a este líquido de reacción de 5°C a 10°C y la mezcla se agitó durante 7 horas de 5°C a 10°C. A este líquido de reacción, se añadieron secuencialmente 22,7 ml de agua, 31,59 g de sulfato de magnesio, y 22,7 ml de agua de 5°C a 10°C y la mezcla se agitó durante 1 hora de 5°C a 10°C y se dejó reposar durante la noche a 5°C, seguido por la filtración de sólidos. A continuación, el filtrado se lavó con salmuera saturada, se secó y posteriormente se concentró para obtener 247,39 g de (3S)-4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butan-1-ol (un compuesto de la fórmula (3), en donde X = Cl, y P = grupo tetrahidropiranilo) en solución de tolueno (el rendimiento total a través de las dos etapas: 91%).

A continuación, a 237,3 g de esta solución (que contiene 32,59 g (156,33 mmol) de (3S)-4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butan-1-ol (un compuesto de la fórmula (3), en donde X = Cl, y P = grupo tetrahidropiranilo)), se añadieron 17,37 g (171,96 mmol) de trietilamina y después se añadieron a la misma 18,79 g (164,15 mmol) de cloruro de metanosulfonilo de 5°C a 12°C y la mezcla se agitó durante 1 hora de 5°C a 10°C. Este líquido de reacción se lavó con agua, se secó y después se concentró para obtener 51,72 g (contenido puro: 43,92 g) de éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butilo (un compuesto de fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropiranilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo) crudo (el rendimiento total a través de las tres etapas: 89%).

[Ejemplo 4-1] Producción de éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-metoximetiloxi-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo metoximetilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo)

En un reactor de 50 ml, se colocaron 1,50 g (9,01 mmol) de éster (3S)-4-cloro-3-hidroxibutanoato de etilo (un compuesto de la fórmula (1), en donde X = Cl, y R<sup>1</sup> = grupo etilo), 2,02 ml (11,71 mmol) de diisopropiltilamina y 15 ml de tolueno y se añadieron al mismo 1,18 g (11,71 mmol) de cloruro de metoximetilo a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, el líquido de reacción se lavó con agua, se secó y después se concentró para obtener 2,54 g de un éster (3S)-4-cloro-3-metoximetiloxibutanoato de etilo (un compuesto de la fórmula (2), en donde X = Cl, P = grupo metoximetilo y R<sup>1</sup> = grupo etilo) crudo.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (3H, t, J=7,6Hz), 2,60-2,75 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,67 (2H, d, J=5,2Hz), 4,15 (2H, q, J=7,3Hz), 4,23 (1H, m), 4,71 (2H, dd, J=6,8, 22Hz).

A continuación, 2,54 g de este éster (3S)-4-cloro-3-metoximetiloxibutanoato de etilo (un compuesto de la fórmula (2), en donde X = Cl, P = grupo metoximetilo y R<sup>1</sup> = grupo etilo) crudo se disolvieron en 14 ml de tolueno, y después se añadieron al mismo 2,75 ml (9,91 mmol) de una solución al 70% de hidruro de sodio y bis(metoxietoxi)aluminio en tolueno de 5°C a 10°C. A este líquido de reacción, se añadieron secuencialmente 1,8 ml de agua, 0,56 g de sulfato de sodio, y 0,68 g de sulfato de magnesio de 5°C a 10°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora de 5°C a 10°C y se filtró para eliminar sólidos. Después, el filtrado se lavó con salmuera saturada, se secó y posteriormente se concentró para obtener una solución de (3S)-4-cloro-3-metoximetiloxi-butanoato de etilo (un compuesto de fórmula (2), en donde X = Cl, P = grupo metoximetilo y R<sup>1</sup> = grupo etilo) en tolueno.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,78-1,95 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,58-3,67 (2H, m), 3,98 (1H, m), 4,74 (2H, dd, J=7,2, 24Hz).

A continuación, se añadieron 1,57 ml (11,29 mmol) de trietilamina a esta solución y después se añadieron 0,83 ml (10,72 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a la misma de 5°C a 10°C y la mezcla se agitó durante 1 hora de 5°C a 10°C. Este líquido de reacción se lavó con agua, se secó y después se concentró para obtener 1,39 g de éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-metoximetiloxi-butilo (un compuesto de fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo metoximetilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo) (el rendimiento total a través de las tres etapas: 62%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,98-2,15 (2H, m), 3,01 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,59-3,68 (2H, m), 3,92 (1H, m), 4,36 (1H, m), 4,71 (2H, dd, J=8,0, 13,6Hz).

[Ejemplo 4-2] Producción de éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-(1-etoxietiloxi)-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo etoxietilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo)

En un reactor de 1 l, se colocaron 5,02 g (30,13 mmol) de éster (3S)-4-cloro-3-hidroxi-butanoato de etilo (un compuesto de la fórmula (1), en donde X = Cl, y R<sup>1</sup> = grupo etilo), 2,39 g (33,14 mmol) de etil vinil éter, 0,08 g (0,30 mmol) de p-toluenosulfonato de piridinio y 25 ml de tolueno y la mezcla se agitó durante 3 horas a 40°C para obtener una solución de éster (3S)-4-cloro-3-(1-etoxietiloxi)-butanoato de etilo (un compuesto de la fórmula (2), en donde X = Cl, P = grupo etoxietilo y R<sup>1</sup> = grupo etilo) en tolueno.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18-1,36 (9H, m), 2,58-2,77 (2H, m), 3,23-3,75 (4H, m), 4,10-4,35 (3H, m), 4,82 (1H, m).

Después, se añadieron 70 ml (252,2 mmol) de una solución al 70% de hidruro de sodio y bis(metoxietoxi)aluminio en tolueno a este líquido de reacción de 5°C a 10°C y la mezcla se agitó durante 1 hora de 5°C a 10°C. A este líquido de reacción, se añadieron secuencialmente 3,25 ml de agua, 9,53 g de sulfato de magnesio, y 3,25 ml del agua de 5°C a 10°C, y la mezcla se agitó durante 4 horas de 5°C a 10°C y se filtró para eliminar sólidos. Después, el filtrado se lavó con salmuera saturada, se secó, y posteriormente se concentró para obtener 5,81 g (contenido puro: 5,44 g) de (3S)-4-cloro-3-(1-etoxietiloxi)-butan-1-ol (un compuesto de la fórmula (3), en donde X = Cl, P = grupo etoxietilo) en solución en tolueno (el rendimiento total a través de las dos etapas: 92%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,17-1,29 (3H, m), 1,30-1,37 (3H, m), 1,61-1,72 (0,6H m), 1,80-2,00 (2H, m), 3,02 (0,4H, m), 3,50-3,90 (6H, m), 3,92-4,08 (1H, m), 4,79-4,86 (1H, m).

A continuación, a 4,44 g de esta solución (que contiene 4,16 g (21,17 mmol) de (3S)-4-cloro-3-(1-etoxietiloxi)-butan-1-ol (un compuesto de la fórmula (3), en donde X = Cl, P = grupo etoxietilo)), se añadieron 20 ml de tolueno y 2,35 g (23,29 mmol) de trietilamina y después se añadieron al mismo 2,55 g (22,23 mmol) de cloruro de metanosulfonilo de 5°C a 15°C y la mezcla se agitó durante 0,5 horas de 5°C a 10°C. Este líquido de reacción se lavó con agua, se secó y después se concentró para obtener 10,83 g (contenido puro: 5,33 g) de éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-(1-etoxietiloxi)-butilo crudo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo etoxietilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo) en solución en tolueno (rendimiento: 92%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (3H, t, J=5,9Hz), 1,32 (3H, d, J=7,4Hz), 1,92-2,1 (2H, m), 2,99 (3H, s), 3,43-3,71 (4H, m), 3,88 (0,5H, m), 4,02 (0,5H, m), 4,26-4,40 (2H, m), 4,78 (1H, m).

[Ejemplo 4-3] Producción de éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-tert-butildimetilsililoxi-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo tert-butildimetilsililo y R<sup>2</sup> = grupo metilo)

En un reactor de 50 ml, se colocaron 5,00 g (30,01 mmol) de éster (3S)-4-cloro-3-hidroxi-butanoato de etilo (un compuesto de la fórmula (1), en donde X = Cl, y R<sup>1</sup> = grupo etilo), 3,06 g (45,02 mmol) de imidazol y 25 ml de diclorometano y se añadieron al mismo 5,88 g (39,01 mmol) de cloruro de tert-butildimetilsililo y 1,18 g (11,71 mmol) de cloruro de metoximetilo en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, el líquido de reacción se lavó con agua y con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó, y se concentró para obtener 8,01 g de éster (3S)-4-cloro-3-tert-butildimetilsililoxi-butanoato de etilo (un compuesto de la fórmula (2), en donde X = Cl, P = grupo tert-butildimetilsililo y R<sup>1</sup> = grupo etilo) crudo (rendimiento: 95%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,05 (3H, s), 0,11 (3H, s), 0,88 (9H, s), 1,26 (3H, t, J=7,4Hz), 2,49-2,73 (2H, m), 3,52 (2H, s), 4,14 (2H, m), 4,31 (1H, m).

A continuación, 8,01 g de este éster (3S)-4-cloro-3-tert-butildimetilsililoxi-butanoato de etilo (un compuesto de la fórmula (2), en donde X = Cl, P = grupo tert-butildimetilsililo y R<sup>1</sup> = grupo etilo) crudo se disolvieron en 25 ml de tolueno, y se añadió al mismo 9,5 ml (34,24 mmol) de una solución al 70% de hidruro de sodio y bis(metoxietoxi)aluminio en tolueno de 5°C a 10°C y la mezcla se agitó durante 2,5 horas de 5°C a 10°C. A este líquido de reacción, se añadieron secuencialmente 2,05 ml de ácido acético y 5,55 ml de agua de 5°C a 10°C, y la mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente y se filtró para eliminar sólidos. Después, el filtrado se lavó con salmuera saturada, se secó, y posteriormente se concentró para obtener 4,66 g (contenido puro: 4,28 g) de (3S)-4-cloro-3-tert-butildimetilsililoxi-butanoato de etilo (un compuesto de la fórmula (3), en donde X = Cl, P = grupo tert-butildimetilsililo) en solución en tolueno (rendimiento: 63%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,14 (6H, s), 0,92 (9H, s), 1,80-2,01 (3H, m), 3,52 (2H, m), 3,81 (2H, m), 4,10 (1H, m).

A continuación, se añadieron 23 ml de tolueno y 2,17 ml (21,46 mmol) de trietilamina a esta solución y después 2,35 g (20,49 mmol) de cloruro de metanosulfonilo se añadieron a la misma de 5°C a 10°C y la mezcla se agitó durante 1 hora de 5°C a 10°C. Este líquido de reacción se lavó con agua, se secó y después se concentró para obtener 6,09 g (contenido puro: 5,46 g) de éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-tert-butildimetilsililoxi-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo tert-butildimetilsililo y R<sup>2</sup> = grupo metilo) en solución en tolueno (rendimiento: 96%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,10 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,90-1,99 (1H, m), 2,06-2,17 (1H, m), 3,02 (3H, s), 3,47 (2H, m), 4,03 (1H, m), 4,28-4,40 (2H, m).

[Ejemplo 4-4] Producción de éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-tert-butiloxi-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo tert-butilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo)

En un reactor de 100 ml, se colocaron 7,51 g (45,11 mmol) de éster (3S)-4-cloro-3-hidroxi-butanoato de etilo (un compuesto de la fórmula (1), en donde X = Cl, y R<sup>1</sup> = grupo etilo) y 18 ml de n-hexano y se añadieron al mismo 0,47 g (4,51 mmol) de ácido sulfúrico concentrado y 6,17 g (110,07 mmol) de isobutileno en hielo y la mezcla se agitó durante 18 horas a 30-35°C. Después, el líquido de reacción se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó, después se concentró, y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 4,92 g de éster (3S)-4-cloro-3-tert-butiloxi-butanoato de etilo crudo (un compuesto de la fórmula (2), en donde X = Cl, P = grupo tert-butilo y R<sup>1</sup> = grupo etilo) (rendimiento: 49%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (9H, s), 1,28 (3H, t, J=8Hz), 2,51-2,76 (2H, m), 3,48-3,60 (2H, m), 4,15 (3H, m).

A continuación, 4,92 g (22,11 mmol) de este éster (3S)-4-cloro-3-tert-butiloxi-butanoato de etilo (un compuesto de la fórmula (2), en donde X = Cl, P = grupo tert-butilo y R<sup>1</sup> = grupo etilo) crudo se disolvieron en 25 ml de tolueno, y se añadieron al mismo 8 ml (28,74 mmol) de una solución al 70% de hidruro de sodio y bis(metoxietoxi)aluminio en tolueno de 5°C a 15°C y la mezcla se agitó durante 2 horas de 5°C a 10°C. A este líquido de reacción, se añadieron secuencialmente 0,77 ml de etanol, 3,41 g de ácido cítrico, y 20 ml de agua de 5°C a 10°C y la mezcla se agitó durante 0,5 horas de 5°C a 10°C, y la fase orgánica separada se lavó con salmuera saturada, se secó, después se concentró y luego se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 3,29 g de (3S)-4-cloro-3-tert-butiloxi-butan-1-ol (un compuesto de la fórmula (3), en donde X = Cl y P = grupo tert-butilo) (rendimiento: 82%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (9H, s), 1,80-1,88 (1H, m), 1,94-2,03 (1H, m), 2,58 (1H, brm), 3,44-3,56 (2H, m), 3,75 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,96 (1H, m).

A continuación, a 2,25 g (12,47 mmol) del (3S)-4-cloro-3-tert-butiloxi-butan-1-ol (un compuesto de la fórmula (3), en donde X = Cl y P = grupo tert-butilo) obtenido, se añadieron 23 ml de tolueno y 2,24 ml (16,21 mmol) de trietilamina y 1,01 ml (13,09 mmol) de cloruro de metanosulfonilo se añadieron al mismo de 5°C a 10°C y la mezcla se agitó durante 2 horas de 5°C a 10°C. Este líquido de reacción se lavó con agua, se secó y después se concentró para obtener 4,23 g (contenido puro: 3,19 g) de éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-tert-butiloxi-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo tert-butilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo) en solución en tolueno (rendimiento: 99%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23 (9H, s), 1,88-1,96 (1H, m), 2,12-2,21 (1H, m), 3,02 (3H, s), 3,39-3,57 (2H, m), 3,86 (1H, m), 4,35 (2H, m).

[Ejemplo 4-5] Producción de éster p-toluenosulfonato de (3S)-4-cloro-3-metoximetiloxi-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo metoximetilo y R<sup>2</sup> = grupo p-tolilo)

A 2,22 g (contenido puro: 2,00 g, 11,86 mmol) de (3S)-4-cloro-3-metoximetiloxi-butan-1-ol (un compuesto de la fórmula (3), en donde X = Cl, P = grupo metoximetilo) obtenido según el ejemplo 4, se añadieron 9 ml de tolueno y 1,00 g (13,10 mmol) de piridina, y 2,40 g (12,50 mmol) de cloruro de p-toluenosulfonilo y 29 mg (0,24 mmol) de 4-dimetilaminopiridina se añadieron al mismo a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas a 40°C. Este líquido de reacción se lavó con agua, se secó, después se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 1,75 g de éster p-toluenosulfonato de (3S)-4-cloro-3-metoximetiloxi-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo metoximetilo y R<sup>2</sup> = grupo p-tolilo) (rendimiento: 46%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,88-2,03 (2H, m), 2,46 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,53-3,66 (2H, m), 3,87 (1H, m), 4,09-4,20 (4H, m), 4,61 (2H, m), 7,35 (2H, d, J=8,4Hz), 7,79 (2H, d, J=8,4Hz).

[Ejemplo 4-6] Producción de éster p-toluenosulfonato de (3S)-4-cloro-3-(1-etoxietiloxi)-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo etoxietilo y R<sup>2</sup> = grupo p-tolilo).

A 1,31 g (contenido puro: 6,23 mmol) del (3S)-4-cloro-3-(1-etoxietiloxi)-butan-1-ol (un compuesto de la fórmula (3), en donde X = Cl, P = grupo etoxietilo) obtenido según el ejemplo 4-2, se añadieron 6,1 ml de tolueno, 0,69 g (6,85 mmol)

de trietilamina, 1,19 g (6,23 mmol) de cloruro de p-toluenosulfonilo y 0,76 g (6,23 mmol) de 4-dimetilaminapiridina y la mezcla se agitó durante 33 horas a 40°C. Este líquido de reacción se lavó con agua, se secó, después se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 0,95 g (contenido puro: 0,44 g) de éster p-toluenosulfonato de (3S)-4-cloro-3-metoximetiloxi-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo metoximetilo y R<sup>2</sup> = grupo p-tolilo) (rendimiento: 20%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,12-1,38 (6H, m), 1,80-2,10 (2H, m), 2,43 (3H, s), 3,40-3,85 (4H, m), 3,93-4,23 (3H, m), 4,80 (1H, m), 7,36 (2H, m), 7,80 (2H, m).

[Ejemplo 5] Producción de éster (3S)-2-acetilamino-2-[4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropiranilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo)

En un reactor de 20 ml, se colocaron 0,10 g (0,46 mmol) de éster acetoaminomalonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (5), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo metilo) y 1 ml de tolueno, y se añadieron al mismo 180 µl (0,46 mmol) de etóxido de sodio al 20% y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a 25°C. A esta mezcla, se añadieron 0,5 ml de solución de tolueno que contenía 0,15 g (contenido puro: 0,13 g, 0,46 mmol) del éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropiranilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 2, 0,08 g (0,46 mmol) de yoduro de potasio, y 1 ml de etanol a 25°C y se calentó a reflujo durante la noche. Se añadió acetato de etilo a este líquido de reacción y el líquido de reacción resultante se lavó con agua, se secó, después se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 0,12 g de éster (3S)-2-acetilamino-2-[4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropiranilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo) (rendimiento: 63%).

[Ejemplo 6] Producción de éster (3S)-2-acetilamino-2-[4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropiranilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo)

En un reactor de 50 ml, se colocaron 0,68 g (3,15 mmol) de éster acetoaminomalonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (5), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo metilo) y 3,4 ml de N,N-dimetilformamida, y se añadió al mismo 0,29 g (3,00 mmol) de tert-butóxido de sodio y la mezcla se agitó 1 hora a 30°C. A esta mezcla, se añadieron 4 ml de una solución de tolueno que contenía 1,01 g (contenido puro: 0,86 g, 3,00 mmol) del éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropiranilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 3 y 0,10 g (0,6 mmol) de yoduro de potasio a 30°C y la mezcla se agitó durante 7,5 horas a 60°C. Este líquido de reacción se lavó con agua, se secó y después se concentró para obtener 1,22 g (contenido puro: 1,01 g) de éster (3S)-2-acetilamino-2-[4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropiranilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo) crudo (rendimiento: 83%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (6H, m), 1,15-1,83 (8H, m), 2,03 (3H, s), 2,30-2,50 (2H, m), 3,47-3,95 (5H, m), 4,20-4,30 (4H, m), 4,61 y 4,72 (1H, m), 6,80 (1H, m).

[Ejemplo 7-1] Producción de éster (3S)-2-acetilamino-2-(4-cloro-3-metoximetiloxi-butil)malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo metoximetilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo)

En un reactor de 30 ml, se colocaron 0,49 g (2,27 mmol) de éster acetoaminomalonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (5), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo metilo) y 2,5 ml de dimetilsulfóxido, y se añadieron al mismo 0,23 g (2,38 mmol) de tert-butóxido de sodio y la mezcla se agitó durante 2 horas a 30°C. A esta mezcla, se añadieron 2,5 ml de una solución de tolueno que contenía 0,56 g (2,27 mmol) del éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-metoximetiloxi-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo etoxietilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 4 y 0,08 g (0,45 mmol) de yoduro de potasio a 30°C y la mezcla se agitó durante 5 horas a 80°C. Se retiró una alícuota de 200 µl de este líquido de reacción y se añadió al mismo acetato de etilo y la mezcla resultante se lavó con agua, se secó y después se concentró para obtener 25 mg de éster (3S)-2-acetilamino-2-(4-cloro-3-metoximetiloxi-butil)malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo metoximetilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo) (rendimiento: 94%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23 (6H, t, J=5,2Hz), 1,33-1,50 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,30-2,46 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,55 (2H, d, J=5,2Hz), 3,67 (1H, m), 4,21 (4H, q, J=7,3Hz), 4,64 (2H, dd, J=7,2, 18Hz), 6,77 (1H, m).

[Ejemplo 7-2] Producción de éster (3S)-2-acetilamino-2-(4-cloro-3-(1-etoxietiloxi)-butil)malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo etoxietilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo)

En un reactor de 50 ml, se colocaron 4,95 g (22,82 mmol) de éster acetoaminomalonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (5), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo metilo) y 22 ml de N,N-dimetilformamida y se añadieron al mismo 2,15 g (22,40 mmol) de tert-butóxido de sodio y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a 40°C. A esta mezcla, se añadieron 10,83 g (contenido puro: 5,33 g, 19,41 mmol) de la solución de tolueno que contenía el éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-(1-etoxietiloxi)-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo

etoxietilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 4-2, 4 ml de tolueno y 0,69 g (4,16 mmol) de yoduro de potasio a 40°C y la mezcla se agitó durante 2 horas a 80°C. Se añadió tolueno a este líquido de reacción y el líquido de reacción resultante se lavó con agua, se secó y después se concentró para obtener 7,64 g (contenido puro: 7,14 g; rendimiento: 93%) de éster (3S)-2-acetilamino-2-(4-cloro-3-(1-etoxietiloxi)-butil)malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo etoxietilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,15-1,32 (12H, m), 1,30-1,60 (2H, m), 2,03 (3H, s), 2,30-2,52 (2H, m), 3,47-3,83 (5H, m), 4,23 (4H, q, J=7,0Hz), 4,73 y 4,81 (1H, m), 6,78 (1H, brs).

[Ejemplo 7-3] Producción de éster (3S)-2-acetilamino-2-(4-cloro-3-tert-butildimetilsililoxi-butil)malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tert-butildimetilsililo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo)

En un reactor de 50 ml, se colocaron 1,15 g (5,29 mmol) de éster acetoaminomalonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (5), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo metilo) y 6,8 ml de N,N-dimetilformamida y se añadieron al mismo 0,50 g (5,19 mmol) de tert-butoxido de sodio y la mezcla se agitó durante 1 hora a 40°C. A esta mezcla, se añadieron 1,70 g (contenido puro: 1,52 g, 4,81 mmol) de la solución de tolueno que contenía el éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-tert-butildimetilsililoxi-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo tert-butilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 4-3, 1 ml de tolueno y 0,16 g (0,96 mmol) de yoduro de potasio a 40°C y la mezcla se agitó durante 4 horas a 80°C. Se añadió tolueno a este líquido de reacción y el líquido de reacción resultante se lavó con agua, se secó y después se concentró para obtener 2,10 g (contenido puro: 1,77 g; rendimiento: 84%) de éster (3S)-2-acetilamino-2-(4-cloro-3-tert-butildimetilsililoxi-butil)malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tert-butildimetilsililo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,09 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,24 (6H, t, J=7,5Hz), 1,29-1,55 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,30-2,50 (2H, m), 3,42 (2H, m), 3,83 (1H, m), 4,25 (4H, m), 6,75 (1H, brs).

[Ejemplo 7-4] Producción de éster (3S)-2-acetilamino-2-(4-cloro-3-tert-butiloxi-butil)malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tert-butilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo)

En un reactor de 50 ml, se colocaron 0,87 g (4,00 mmol) de éster acetoaminomalonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (5), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo metilo) y 4,3 ml de N,N-dimetilformamida y se añadieron al mismo 0,38 g (3,92 mmol) de tert-butoxido de sodio y la mezcla se agitó durante 1 hora a 40°C. A esta mezcla, se añadieron 1,25 g (contenido puro: 0,94 g, 3,64 mmol) de la solución en tolueno que contenía el éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-tert-butiloxi-butilo (un compuesto de fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo tert-butilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 4-4, 2 ml de tolueno y 0,12 g (0,73 mmol) de yoduro de potasio a 40°C y la mezcla se agitó durante 2 horas a 80°C. Se añadió tolueno a este líquido de reacción y el líquido de reacción resultante se lavó con agua, se secó, después se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 1,06 g (contenido puro: 0,95 g; rendimiento: 69%) de éster (3S)-2-acetilamino-2-(4-cloro-3-tert-butiloxi-butil)malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tert-butilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,19 (9H, s), 1,25 (6H, t, J=7,2Hz), 1,30-1,38 (1H, m), 1,49-1,59 (1H, m), 2,03 (3H, s), 2,30-2,47 (2H, m), 3,33-3,49 (2H, m), 3,65 (1H, m), 4,27 (4H, q, J=7,2Hz), 6,78 (1H, brs).

[Ejemplo 7-5] Producción de éster (3S)-2-acetilamino-2-(4-cloro-3-metoximetiloxi-butil)malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo metoximetilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo)

En un reactor de 30 ml, se colocaron 1,04 g (4,81 mmol) de éster acetoaminomalonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (5), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo metilo) y 5,4 ml de N,N-dimetilformamida, y se añadieron al mismo 0,45 g (4,72 mmol) de tert-butoxido de sodio y la mezcla se agitó durante 1 hora a 40°C. A esta mezcla, se añadieron 5,1 ml de una solución de tolueno que contenía 1,80 g (contenido puro: 1,41 g, 4,37 mmol) del éster p-toluenosulfonato de (3S)-4-cloro-3-metoximetiloxi-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo metoximetilo y R<sup>2</sup> = grupo p-tolilo) crudo obtenido en el ejemplo 4-5 y 0,15 g (0,87 mmol) de yoduro de potasio a 40°C y la mezcla se agitó durante 2 horas a 80°C. Se añadió tolueno a este líquido de reacción y el líquido de reacción resultante se lavó con agua, se secó y después se concentró para obtener 2,08 g (contenido puro: 1,45 g; rendimiento: 90%) de éster (3S)-2-acetilamino-2-(4-cloro-3-metoximetiloxi-butil)malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo metoximetilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo).

[Ejemplo 8-1] Producción de éster (3S)-2-benzoilamino-2-[4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropiranilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo)

En un reactor de 30 ml, se colocaron 0,38 g (1,37 mmol) de éster benzoilaminomalonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (5), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo fenilo) y 1,9 ml de N,N-dimetilformamida, y se añadieron al mismo 0,13 g (1,37 mmol) de tert-butoxido de sodio y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A esta mezcla, se añadieron 1,9 ml de la solución en tolueno que contenía 0,51 g (contenido puro: 0,39 g, 1,37 mmol) del éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropiranilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 3 y 0,09 g (0,55 mmol) de yoduro de

potasio a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora a 80°C. Se retiró un pequeño volumen de alícuota de este líquido de reacción y se añadió tolueno al mismo y la mezcla resultante se lavó con agua, se secó y después se concentró para obtener 27 mg de éster (3S)-2-benzoilamino-2-[4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropirano, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo) crudo.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (6H, m), 1,32-1,80 (8H, m), 1,97-2,20 (1H, m), 2,40-2,57 (1H, m), 3,16-3,92 (5H, m), 4,20 (4H, m), 4,52 y 4,65 (1H, m), 7,30 (3H, m), 7,80 (2H, m).

10 [Ejemplo 8-2] Producción de éster (3S)-2-benzoilamino-2-[4-cloro-3-(metoximetiloxi-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo metoximetilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo)

En un reactor de 50 ml, se colocaron 1,87 g (6,69 mmol) de éster benzoilaminomalonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (5), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo fenilo) y 5,7 ml de N,N-dimetilformamida, y se añadieron al mismo 0,63 g (6,57 mmol) de tert-butóxido de sodio y la mezcla se agitó durante 1 hora a 40°C. A esta mezcla, se añadieron 6 ml de la solución en tolueno que contenía 1,50 g (6,08 mmol) del éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo metoximetilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 3 y 0,20 g (1,22 mmol) de yoduro de potasio a 40°C y la mezcla se agitó durante 2 horas a 80°C. Se añadió tolueno a este líquido de reacción y el líquido de reacción resultante se lavó con agua, se secó y después se concentró para obtener 2,83 g (contenido puro: 2,20 g; rendimiento: 84%) del éster (3S)-2-benzoilamino-2-[4-cloro-3-(metoximetiloxi-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo metoximetilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo) crudo.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (6H, t, J=7,5Hz), 1,20-1,85 (8H, m), 2,45-2,65 (2H, m), 3,40-3,92 (5H, m), 4,29 (4H, m), 4,60 y 4,71 (1H, m), 7,42-7,55 (4H, m), 7,82 (2H, m).

[Ejemplo 8-3] Producción de éster (3S)-2-benzoilamino-2-[4-cloro-3-(1-etoxietiloxi)-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo etoxietilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo)

En un reactor de 30 ml, se colocaron 2,31 g (8,27 mmol) de éster benzoilaminomalonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (5), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo fenilo) y 8 ml de N,N-dimetilformamida, y se añadieron al mismo 0,78 g (8,12 mmol) de tert-butóxido de sodio y la mezcla se agitó durante 2 horas a 40°C. A esta mezcla, se añadieron 4 ml de la solución en tolueno que contenía 2,06 g (contenido puro: 1,99 g, 7,52 mmol) del éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-(1-etoxietiloxi)-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo etoxietilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 4-2 y 0,25 g (1,50 mmol) de yoduro de potasio a 40°C y la mezcla se agitó durante 4,5 horas a 80°C. Se añadió tolueno a este líquido de reacción y el líquido de reacción resultante se lavó con agua, se secó, después se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 2,31 g de éster (3S)-2-benzoilamino-2-[4-cloro-3-(1-etoxietiloxi)-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo etoxietilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo) (rendimiento: 67%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13-1,35 (12H, m), 1,40-1,63 (2H, m), 2,45-2,65 (2H, m), 3,43-3,83 (5H, m), 4,30 (4H, m), 4,72 y 4,80 (1H, m), 7,43-7,58 (4H, m), 7,83 (2H, m).

[Ejemplo 8-4] Producción de éster (3S)-2-benzoilamino-2-[4-cloro-3-tert-butildimetilsililoxi-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tert-butildimetilsililo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo)

En un reactor de 30 ml, se colocaron 1,48 g (5,29 mmol) de éster benzoilaminomalonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (5), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo fenilo) y 6,8 ml de N,N-dimetilformamida, y se añadieron al mismo 0,50 g (5,19 mmol) de tert-butóxido de sodio y la mezcla se agitó durante 1 hora a 40°C. A esta mezcla, se añadió 1 ml de la solución en tolueno que contenía 1,70 g (contenido puro: 1,52 g, 4,81 mmol) del éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-tert-butildimetilsililoxi-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo tert-butildimetilsililo y R<sup>2</sup> = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 4-3 y 0,16 g (0,96 mmol) de yoduro de potasio a 40°C y la mezcla se agitó durante 4,5 horas a 80°C. Se añadió tolueno a este líquido de reacción y el líquido de reacción resultante se lavó con agua, se secó, y después se concentró para obtener 2,68 g de éster (3S)-2-benzoilamino-2-[4-cloro-3-tert-butildimetilsililoxi-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tert-butildimetilsililo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo) crudo (contenido puro: 1,95 g; rendimiento: 81%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,10 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,30 (6H, t, J=8,3Hz), 1,35-1,65 (2H, m), 2,48-2,65 (2H, m), 3,43 (2H, m), 3,85 (1H, m), 4,33 (4H, m), 7,45-7,60 (4H, m), 7,84 (2H, m).

[Ejemplo 8-5] Producción de éster (3S)-2-benzoilamino-2-[4-cloro-3-tert-butiloxi-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tert-butilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo)

En un reactor de 50 ml, se colocaron 1,12 g (4,00 mmol) de éster benzoilaminomalonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (5), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo fenilo) y 4,4 ml de N,N-dimetilformamida, y se añadieron al mismo

0,38 g (3,92 mmol) de tert-butoxido de sodio y la mezcla se agitó durante 1 hora a 40°C. A esta mezcla, se añadieron 2 ml de la solución en tolueno que contenía 1,25 g (contenido puro: 0,94 g, 3,64 mmol) del éster metanosulfonato de (3S)-4-cloro-3-tert-butiloxi-butilo (un compuesto de la fórmula (4), en donde X = Cl, P = grupo tert-butilo y R<sup>2</sup> = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 4-4 y 0,12 g (0,73 mmol) de yoduro de potasio a 40°C y la mezcla se agitó durante 2 horas a 80°C. Se añadió tolueno a este líquido de reacción y el líquido de reacción resultante se lavó con agua, se secó, después se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 1,24 g de éster (3S)-2-benzoilamino-2-[4-cloro-3-tert-butiloxi-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tert-butilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo) (contenido puro: 1,10 g; rendimiento: 69%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,16 (9H, s), 1,25-1,29 (7H, m), 1,31-1,42 (1H, m), 2,48-2,57 (2H, m), 3,34-3,49 (2H, m), 3,65 (1H, m), 4,28 (4H, q, J=6,8Hz), 7,44-7,53 (4H, m), 7,81 (2H, m).

[Ejemplo 9] Producción de éster (5S)-1-acetil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tetrahidropiranilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo)

En un reactor de 100 ml, se colocaron 5,08 g (contenido puro: 4,35 g, 10,68 mmol) del éster (3S)-2-acetilamino-2-[4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropiranilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 5, 40 ml de dimetilformamida y 10,44 g (32,04 mmol) de carbonato de cesio y la mezcla se agitó durante 7 horas a 100°C. Se añadió tolueno a este líquido de reacción y el líquido de reacción resultante se lavó con agua, se secó, y después se concentró para obtener 4,18 g de éster (5S)-1-acetil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tetrahidropiranilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo) crudo (rendimiento: 94%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,15-1,25 (6H, m), 1,32-1,95 (8H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,40-2,50 (1H, m), 3,02 y 3,22 (1H, m), 3,43 (1H, m), 3,55-3,70 (1H, m), 3,72-3,88 (2H, m), 4,10-4,25 (4H, m), 4,65 (1H, m).

[Ejemplo 10] Producción de éster (5S)-1-acetil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tetrahidropiranilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo)

En un reactor de 100 ml, se colocaron 5,77 g (contenido puro: 4,95 g, 12,14 mmol) de éster (3S)-2-acetilamino-2-[4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropiranilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 5 y 58 ml de dimetilformamida y se colocaron en el mismo 1,52 g (15,78 mmol) de tert-butoxido de sodio en tres porciones a lo largo de 3 horas a 15°C y la mezcla se agitó durante 2 horas a 15°C. Se neutralizó una cantidad en exceso de la base añadiendo 0,22 ml de ácido acético a este líquido de reacción, se añadió tolueno al mismo, y la mezcla resultante se lavó con agua, se secó, y después se concentró para obtener 3,85 g (contenido puro: 2,77 g; rendimiento: 62%) de éster (5S)-1-acetil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tetrahidropiranilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo) crudo.

[Ejemplo 11-1] Producción de éster (5S)-1-acetil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tetrahidropiranilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo)

En un reactor de 10 ml, se colocaron 0,53 g (contenido puro: 0,5 g, 1,23 mmol) del éster (3S)-2-acetilamino-2-[4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropiranilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 5 y 2,7 ml de dimetilformamida y carbonato de potasio (1,23 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (de aquí en adelante denominado "TBAB") (1,227 mmol) se colocaron en el mismo y la mezcla se agitó durante 15 horas a 100°C.

Se añadió tolueno a la mezcla y la mezcla resultante se lavó con salmuera, se secó y después se concentró para obtener 0,61 g (contenido puro: 0,37 g; rendimiento: 80%) de éster (5S)-1-acetil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tetrahidropiranilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo)

[Ejemplo 11-2] Producción de éster (5S)-1-acetil-5-metoximetiloxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo metoximetilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo)

En un reactor de 50 ml, se colocaron 1,41 g (contenido puro: 1,12 g, 3,04 mmol) del éster (3S)-2-acetilamino-2-[4-cloro-3-metoximetiloxi-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo metoximetilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo) crudo obtenido según el ejemplo 7, 5,3 ml de dimetilformamida y 2,97 g (9,12 mmol) de carbonato de cesio y la mezcla se agitó durante 3 horas a 100°C. Se añadió tolueno a este líquido de reacción y el líquido de reacción resultante se lavó con agua, se secó y después se concentró para obtener 0,95 g (contenido puro: 0,87 g; rendimiento: 87%) de éster (5S)-1-acetil-5-metoximetiloxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo metoximetilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo) crudo.

65



$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,27-1,31 (6H, m), 1,50-1,59 (1H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 2,08-2,17 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,48-2,55 (1H, m), 3,28-3,40 (1H, m), 3,40 (3H, s), 3,63 (1H, m), 3,76 (1H, m), 4,18-4,30 (4H, m), 4,71 (2H, m).

5 [Ejemplo 11-3] Producción de éster (5S)-1-acetil-5-(1-etoxietiloxi)-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo etoxietilo,  $\text{R}^3$  = grupo etilo, y A = grupo metilo)

10 En un reactor de 100 ml, se colocaron 7,64 g (contenido puro: 7,14 g, 18,06 mmol) del éster (3S)-2-acetilamino-2-[4-cloro-3-(1-etoxietiloxi)-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo etoxietilo,  $\text{R}^3$  = grupo etilo, y A = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 7-2 y 17,1 ml de dimetilformamida, se añadieron 853 mg (21,40 mmol) de hidruro de sodio al 60% en porciones a lo largo de 5 horas a 40°C. A este líquido de reacción, se añadieron 0,43 ml de ácido acético y tolueno, y la mezcla resultante se lavó con agua y carbonato de potasio acuoso al 2%, se secó, y después se concentró para obtener 5,64 g (contenido puro: 5,31 g; rendimiento: 77%) de éster (5S)-1-acetil-5-(1-etoxietiloxi)-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo etoxietilo,  $\text{R}^3$  = grupo etilo, y A = grupo metilo) crudo.

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,20-1,35 (12H, m), 1,35-1,50 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,03-2,12 (1H, m), 2,14 (3H, s), 2,47-2,55 (1H, m), 3,02-3,15 y 3,44-3,86 (5H, m), 4,20-4,35 (4H, m), 4,81 (1H, m).

20 [Ejemplo 11-4] Producción de éster (5S)-1-acetil-5-tert-butildimetilsililoxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tert-butildimetilsililo,  $\text{R}^3$  = grupo etilo, y A = grupo metilo)

25 En un reactor de 50 ml, se colocaron 2,10 g (contenido puro: 1,77 g, 4,05 mmol) del éster (3S)-2-acetilamino-2-[4-cloro-3-tert-butildimetilsililoxi-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tert-butildimetilsililo,  $\text{R}^3$  = grupo etilo, y A = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 7-3, 8,4 ml de dimetilformamida y 3,96 g (12,15 mmol) de carbonato de cesio y la mezcla se agitó durante 3 horas a 100°C. Se añadió tolueno a este líquido de reacción y el líquido de reacción resultante se lavó con agua, se secó y después se concentró para obtener 1,18 g (contenido puro: 1,13 g; rendimiento: 70%) de éster (5S)-1-acetil-5-tert-butildimetilsililoxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tert-butildimetilsililo,  $\text{R}^3$  = grupo etilo, y A = grupo metilo).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,09 (3H, s), 0,10 (3H, s), 0,90 (9H, s), 1,25-1,30 (6H, m), 1,30-1,40 (1H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 2,03-2,10 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,49-2,58 (1H, m), 3,02 (1H, dd, J=10,6, 12,1Hz), 3,58 (1H, dd, J=3,0, 12,1Hz), 3,83 (1H, m), 4,17-4,31 (4H, m).

35 [Ejemplo 11-5] Producción de éster (5S)-1-acetil-5-tert-butiloxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tert-butilo,  $\text{R}^3$  = grupo etilo, y A = grupo metilo)

40 En un reactor de 50 ml, se colocaron 1,06 g (contenido puro: 0,95 g, 2,50 mmol) de éster (3S)-2-acetilamino-2-[4-cloro-3-tert-butiloxi-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tert-butilo,  $\text{R}^3$  = grupo etilo, y A = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 7-4, 4 ml de dimetilformamida y 2,44 g (7,50 mmol) de carbonato de cesio y la mezcla se agitó durante 4 horas a 100°C. Se añadió tolueno a este líquido de reacción y el líquido de reacción resultante se lavó con agua, se secó y después se concentró para obtener 0,73 g (contenido puro: 0,64 g; rendimiento: 75%) de éster (5S)-1-acetil-5-tert-butiloxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tert-butilo,  $\text{R}^3$  = grupo etilo, y A = grupo metilo).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,22 (9H, s), 1,25-1,32 (6H, m), 1,35 (1H, m), 1,83-1,87 (1H, m), 2,00-2,07 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,50-2,56 (1H, m), 2,85-2,91 (1H, m), 3,63-3,66 (2H, m), 4,20-4,27 (4H, m).

50 [Ejemplo 11-6] Producción de éster (5S)-1-benzoil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tetrahidropiranilo,  $\text{R}^3$  = grupo etilo, y A = grupo fenilo)

55 En un reactor de 50 ml, se colocaron 3,09 g (6,57 mmol) del éster (3S)-2-benzoilamino-2-[4-cloro-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tetrahidropiranilo,  $\text{R}^3$  = grupo etilo, y A = grupo fenilo) crudo obtenido según el ejemplo 8, 12 ml de dimetilformamida y 6,42 g (19,71 mmol) de carbonato de cesio y la mezcla se agitó durante 4,5 horas a 100°C. Se añadió tolueno a este líquido de reacción y el líquido de reacción resultante se lavó con agua, se secó, después se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 2,08 g (contenido puro: 1,88 g; rendimiento: 66%) de éster (5S)-1-benzoil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tetrahidropiranilo,  $\text{R}^3$  = grupo etilo, y A = grupo fenilo)

60  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,23-1,35 (6H, m), 1,43-1,95 (8H, m), 2,20-2,31 (1H, m), 2,57-2,69 (1H, m), 3,22-3,89 (5H, m), 4,22-4,32 (4H, m), 4,50 y 4,69 (1H, m) 7,40 (3H, m), 7,53-7,61 (2H, m).

65 [Ejemplo 11-7] Producción de éster (5S)-1-benzoil-5-metoximetiloxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo metoximetilo,  $\text{R}^3$  = grupo etilo, y A = grupo fenilo)

En un reactor de 50 ml, se colocaron 1,42 g (contenido puro: 1,10 g, 2,56 mmol) del éster (3S)-2-benzoilamino-2-[4-cloro-3-metoximetiloxi-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo metoximetilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo) crudo obtenido según el ejemplo 8-2, 5,2 ml de dimetilformamida y 2,50 g (7,68 mmol) de carbonato de cesio y la mezcla se agitó durante 3 horas a 100°C. Se añadió tolueno a este líquido de reacción y el líquido de reacción resultante se lavó con agua, se secó, y después se concentró para obtener 0,99 g (contenido puro: 0,93 g; rendimiento: 92%) de éster (5S)-1-benzoil-5-metoximetiloxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo metoximetilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo)

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29-1,34 (6H, m), 1,58-1,68 (1H, m), 1,81-1,90 (1H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 3,20-3,30 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,40 (1H, m), 3,58 (1H, dd, J=3,2, 14,0Hz), 3,75 (1H, m), 4,20-4,39 (4H, m), 4,54 y 4,63 (1H, d, J=7,2Hz), 7,42 (3H, m), 7,55 (2H, m).

[Ejemplo 11-8] Producción de éster (5S)-1-benzoil-5-(1-etoxietiloxi)-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo etoxietilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo)

En un reactor de 50 ml, se colocaron 2,31 g (5,04 mmol) del éster (3S)-2-benzoilamino-2-[4-cloro-3-(1-etoxietiloxi)-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo etoxietilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo) obtenido según el ejemplo 8-3, 9,2 ml de dimetilformamida y 4,93 g (15,12 mmol) de carbonato de cesio y la mezcla se agitó durante 5 horas a 100°C. Se añadió tolueno a este líquido de reacción y el líquido de reacción resultante se lavó con agua, se secó, y después se concentró para obtener 0,92 g de éster (5S)-1-benzoil-5-(1-etoxietiloxi)-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo etoxietilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo) (rendimiento: 43%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,99-1,10 (3H, m), 1,17-1,35 (9H, m), 1,45-1,60 (1H, m), 1,83-1,92 (1H, m), 2,18-2,26 (1H, m), 2,57-2,65 (1H, m), 3,11 (1H, m), 4,20-4,33 (4H, m), 4,61 y 4,73 (1H, m), 7,40 (3H, m), 7,52 (2H, m).

[Ejemplo 11-9] Producción de éster (5S)-1-benzoil-5-tert-butildimetilsililoxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tert-butildimetilsililo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo)

En un reactor de 50 ml, se colocaron 2,68 g (contenido puro: 1,95 g, 3,91 mmol) del éster (3S)-2-benzoilamino-2-[4-cloro-3-tert-butildimetilsililoxi-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tert-butildimetilsililo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo) obtenido en el ejemplo 8-4, 10,7 ml de dimetilformamida y 3,82 g de carbonato de cesio (11,73 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 100°C. Se añadió tolueno a este líquido de reacción y el líquido de reacción resultante se lavó con agua, se secó, después se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 1,70 g (contenido puro: 1,45 g; rendimiento: 80%) de éster (5S)-1-benzoil-5-tert-butildimetilsililoxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tert-butildimetilsililo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,02 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,90 (9H, s), 1,32 (6H, m), 1,50-1,59 (1H, m), 1,77-1,85 (1H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 2,62-2,70 (1H, m), 3,16 (1H, dd, J=6,9, 12,0Hz), 3,50 (1H, dd, J=1,7, 13,7Hz), 3,83 (1H, m), 4,23-4,37 (4H, m), 4,65 (1H, m), 7,42 (3H, m), 7,58 (2H, m).

[Ejemplo 11-10] Producción de éster (5S)-1-benzoil-5-tert-butiloxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tert-butilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo)

En un reactor de 50 ml, se colocaron 1,24 g (contenido puro: 1,10 g, 2,50 mmol) del éster (3S)-2-benzoilamino-2-[4-cloro-3-tert-butiloxi-butil]malonato de dietilo (un compuesto de la fórmula (6), en donde X = Cl, P = grupo tert-butilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo) obtenido en el ejemplo 8-5, 5 ml de dimetilformamida y 2,44 g (7,50 mmol) de carbonato de cesio y la mezcla se agitó durante 4 horas a 100°C. Se añadió tolueno a este líquido de reacción y el líquido de reacción resultante se lavó con agua, se secó, y después se concentró para obtener 1,06 g (contenido puro: 0,84 g; rendimiento: 83%) de éster (5S)-1-benzoil-5-tert-butiloxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tert-butilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,11 (9H, s), 1,28-1,33 (6H, m), 1,42 (1H, m), 1,80-1,86 (1H, m), 2,17-2,24 (1H, m), 2,60-2,66 (1H, m), 2,94-2,99 (1H, m), 3,56-3,63 (2H, m), 4,26-4,31 (4H, m), 7,38-7,43 (3H, m), 7,54 (2H, m).

[Ejemplo 12-1] Producción de éster (5S)-1-acetil-5-hidroxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo metilo)

En un reactor de 100 ml, se colocaron 4,18 g (10,68 mmol) del éster (5S)-1-acetil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tetrahidropirano, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 10, 20 ml de metanol y 19 µl de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se paró añadiendo 45 µl de trietilamina a este líquido de reacción y el metanol se concentró al vacío para obtener 3,7 g de una sustancia oleaginosa. A continuación, esta sustancia oleaginosa se disolvió en 20 ml de tolueno, se añadieron a la misma 10 ml de n-heptano para permitir que procediera la cristalización envejeciendo a temperatura ambiente, y después los cristales se filtraron, se lavaron

con n-heptano y se secaron para obtener 2,30 g de éster (5S)-1-acetil-5-hidroxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo metilo) (rendimiento: 75%).

5 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20-1,30 (6H, m), 1,40-1,52 (1H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 2,09-2,15 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,40-2,50 (1H, m), 3,23 (1H, dd, J=7,6, 14,4Hz), 3,57 (1H, dd, J=4,8, 12,8Hz), 3,92 (1H, m), 4,17-4,32 (4H, m).

[Ejemplo 12-2] Producción de éster (5S)-1-acetil-5-hidroxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo metilo)

10 En un reactor de 50 ml, se colocaron 1,45 g (contenido puro: 1,28 g, 3,57 mmol) del (5S)-1-acetil-5-(1-etoxietiloxi)-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo etoxietilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 11-3, 7,25 ml de metanol y 10 µl de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Este líquido de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 0,79 g de éster (5S)-1-acetil-5-hidroxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo metilo) (rendimiento: 77%).

[Ejemplo 12-3] Producción de éster (5S)-1-acetil-5-hidroxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo metilo)

20 En un reactor de 10 ml, se colocaron 335 mg (contenido puro: 342 mg, 0,85 mmol) del éster (5S)-1-acetil-5-tert-butildimetilsililoxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tert-butildimetilsililo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 11-4, 2 ml de metanol y 20 µl de ácido clorhídrico al 20% y la mezcla se agitó durante 28,5 horas a temperatura ambiente. Este líquido de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 171 mg de éster (5S)-1-acetil-5-hidroxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo metilo) (rendimiento: 70%).

[Ejemplo 12-4] Producción de éster (5S)-1-acetil-5-hidroxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo metilo)

30 En un reactor de 10 ml, se colocaron 0,30 mg (contenido puro: 0,26 g, 0,77 mmol) del éster (5S)-1-acetil-5-tert-butiloxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tert-butilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 11-5, 1 ml de tolueno y 0,5 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante 48,5 horas a temperatura ambiente. A este líquido de reacción se añadió 1 ml de trietilamina, y el líquido de reacción resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 0,14 g de éster (5S)-1-acetil-5-hidroxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo metilo) (rendimiento: 64%).

[Ejemplo 12-5] Producción de éster (5S)-1-benzoil-5-hidroxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo fenilo)

45 En un reactor de 50 ml, se colocaron 2,08 g (contenido puro: 1,88 g, 4,33 mmol) del éster (5S)-1-benzoil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tetrahidropiranilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo) crudo obtenido en el ejemplo 11-6, 10 ml de metanol y 20 µl de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La reacción se paró añadiendo 100 µl de trietilamina a este líquido de reacción, y el metanol se concentró al vacío, y la mezcla resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice para obtener 1,59 g (contenido puro: 1,46 g; rendimiento: 97%) de éster (5S)-1-benzoil-5-hidroxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo fenilo).

50 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29-1,35 (6H, m), 1,50-1,65 (1H, m), 1,82-1,90 (1H, m), 2,05 (1H, brs), 2,25-2,33 (1H, m), 2,56-2,62 (1H, m), 3,30 (1H, dd, J=6,8, 13,6Hz), 3,50 (1H, dd, J=3,2, 14,0Hz), 3,89 (1H, m), 4,21-4,38 (4H, m), 7,42 (3H, m), 7,52 (2H, m).

[Ejemplo 12-6] Producción de éster (5S)-1-benzoil-5-hidroxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo fenilo)

60 En un reactor de 50 ml, se colocaron 0,38 g (contenido puro: 0,36 g, 0,92 mmol) del éster (5S)-1-benzoil-5-metoximetiloxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo metoximetilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo) crudo obtenido en el ejemplo 11-7, 5 ml de metanol y 50 µl de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agitó durante 4,5 horas a 70°C. Este líquido de reacción se concentró al vacío para obtener 0,30 g (contenido puro: 0,29 g; rendimiento: 91%) de éster (5S)-1-benzoil-5-hidroxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo fenilo)

65 [Ejemplo 12-7] Producción de éster (5S)-1-benzoil-5-hidroxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo fenilo)

En un reactor de 50 ml, se colocaron 0,86 g (2,03 mmol) del éster (5S)-1-benzoil-5-(1-etoxietiloxi)-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo etoxietilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo) crudo obtenido en el ejemplo 11-8, 4 ml de metanol y 10 µl de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se paró añadiendo 100 µl de trietilamina a este líquido de reacción, y el metanol se concentró al vacío, y la mezcla resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice para obtener 0,68 g (contenido puro: 0,60 g; rendimiento: 85%) de éster (5S)-1-benzoil-5-hidroxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo fenilo).

[Ejemplo 12-8] Producción de éster (5S)-1-benzoil-5-hidroxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo fenilo)

En un reactor de 50 ml, se colocaron 383 mg (contenido puro: 327 mg, 0,71 mmol) del éster (5S)-1-benzoil-5-tert-butildimetilsililoxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tert-butildimetilsililo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo) crudo obtenido en el ejemplo 11-9, 2 ml de metanol y 50 µl de ácido clorhídrico al 20% y la mezcla se agitó durante 28,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, el metanol se concentró al vacío y la mezcla resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 269 mg (contenido puro: 226 mg; rendimiento: 91%) de éster (5S)-1-benzoil-5-hidroxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo fenilo).

[Ejemplo 12-9] Producción de éster (5S)-1-benzoil-5-hidroxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo fenilo)

En un reactor de 50 ml, se colocaron 0,29 g (contenido puro: 0,23 g, 0,57 mmol) del éster (5S)-1-benzoil-5-tert-butiloxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tert-butilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo fenilo) crudo obtenido en el ejemplo 11-10, 1 ml de tolueno y 0,5 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante 48,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añadió acetato de etilo a la misma y la mezcla resultante se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 0,03 g de éster (5S)-1-benzoil-5-hidroxi-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo fenilo) (rendimiento: 15%).

[Ejemplo 13] Producción de (2S,5S)-5-acetil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (un compuesto de la fórmula (9), en donde A = grupo metilo)

En un reactor de 200 ml, se colocaron 8,7 g (23,45 mmol) del éster (5S)-1-acetil-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-piperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (7), en donde P = grupo tetrahidropiranilo, R<sup>3</sup> = grupo etilo, y A = grupo metilo) crudo obtenido en el ejemplo 10, 44 ml de metanol, 43,5 ml de tolueno y 0,24 g de ácido clorhídrico al 35% y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente para obtener una solución de éster (5S)-1-acetil-5-hidroxipiperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo metilo) en metanol y tolueno. A este líquido de reacción se añadieron 3,75 g de hidróxido de sodio y la mezcla se agitó durante 3 horas, y el metanol se evaporó al vacío para obtener una solución en tolueno. A continuación, se añadieron 21,1 g de ácido acético y 12,0 g de anhídrido acético a esta solución y la mezcla se agitó durante 1 hora a 50°C, se añadieron además a la misma 0,47 g de trietilamina, y la mezcla se calentó a 70°C y se agitó durante 5 horas. Este líquido de reacción se enfrió a 30°C y se añadieron al mismo 15 ml de tolueno para precipitación y el acetato de sodio depositado se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró para obtener 2,83 g de (2S,5S)-5-acetil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (un compuesto de la fórmula (9), en donde A = grupo metilo) (rendimiento: 96%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,78-2,23 (4H, m), 2,06 y 2,12 (3H, s), 3,55 (1H, t, J=12,4Hz), 3,65-3,77 (1H, m), 4,38 y 5,19 (1H, m), 4,83-4,90 (1H, m).

[Ejemplo 14-1] Producción de (2S,5S)-5-acetil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (un compuesto de la fórmula (9), en donde A = grupo metilo)

En un reactor de 500 ml, se colocaron 38,1 g (132,8 mmol) del éster (5S)-1-acetil-5-hidroxipiperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo metilo) obtenido en el ejemplo 12, 190 ml de metanol y 21,2 g de hidróxido de sodio y la mezcla se agitó durante 3 horas a 50°C para obtener una solución de la sal disódica del ácido (5S)-1-acetil-5-hidroxi-piperidina-2,2-dicarboxílico (compuesto (8) (un compuesto con R<sup>3</sup> = Na y A = grupo metilo) en metanol. A este líquido de reacción, se añadieron 119,5 g de ácido acético y 1,3 g de trietilamina y la mezcla se agitó durante 1 hora a 95°C para obtener una mezcla de diastereómeros de ácido (5S)-1-acetil-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico (compuestos (11c, 11d)) en una solución mezcla de ácido acético y metanol.

Ácido (2R,5S)-1-acetil-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,50-1,70 (2H, m), 1,85-2,10 (2H, m), 2,03 y 2,10 (3H, s), 2,81 (0,3H, d, J=8,9Hz), 3,35 (0,7H, d, J=8,9Hz), 3,75 (0,7H, d, J=8,9Hz), 3,98 (1H, m), 4,26 (0,3H, d, J=8,9Hz), 4,66 (0,3H, m), 5,08 (0,7H, m)

Ácido (2R,5S)-1-acetil-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,23-1,36 (1H, m), 1,59-1,81 (1H, m), 1,98 (1H, m), 2,10 y 2,19 (3H, s), 2,24-2,36 (1H, m), 2,54 (0,4H, t, J=12,6Hz), 3,03 (0,6H, dd, J=10,7 y 13,3Hz), 3,55-3,65 (0,6H, m), 3,67-3,76 (0,8H, m), 3,92 (0,6H, dd, J=5,3 y 13,3Hz), 4,44 (0,6H, m), 4,47 (0,4H, m), 4,94 (0,6H, m)

A continuación, el metanol se evaporó al vacío de la solución y se añadieron a la misma 108 g de anhídrido acético y la mezcla se agitó durante 3 horas a 100°C. Este líquido de reacción se enfrió a 30°C y se añadieron al mismo 190 ml de tolueno. El acetato de sodio depositado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para obtener 2,83 g de (2S,5S)-5-acetil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (un compuesto de la fórmula (9), en donde A = grupo metilo) cruda (rendimiento: 72%).

[Ejemplo 14-2] Producción de (2S,5S)-5-benzoil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (un compuesto de la fórmula (9), en donde A = grupo fenilo)

En un reactor de 30 ml, se colocaron 1,29 g (3,68 mmol) del éster (5S)-1-benzoil-5-hidroxipiperidina-2,2-dicarboxilato de dietilo (un compuesto de la fórmula (8), en donde R<sup>3</sup> = grupo etilo y A = grupo fenilo) obtenido según el ejemplo 12-5, 6,5 ml de metanol y 0,29 g (7,36 mmol) de hidróxido de sodio y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y se calentó adicionalmente durante 14,5 horas después de la adición de 0,15 g (3,68 mmol) de hidróxido de sodio. A continuación, la mezcla se ajustó en hielo a pH 1 con solución acuosa de ácido sulfúrico y la sal inorgánica producida se eliminó por filtración. La mezcla se ajustó a pH 2 por adición de acetato de sodio y posteriormente se concentraron el metanol y el agua para obtener una mezcla de diastereómeros de ácido (5S)-1-benzoil-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico (compuestos (11e, 11f)) en un sólido blanco.

Ácido (2R,5S)-1-bezoil-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,33-1,85 (2H, m), 2,20 (2H, m), 3,12 (0,5H, d, J=15,0Hz), 3,40 (0,5H, m), 3,50-3,90 (1H, m), 4,09 (0,5H, brs), 4,47 (0,5H, m), 4,60 (0,5H, d, J=15,0Hz), 5,46 (0,5H, m), 7,40-7,50 (5H, m).

Ácido (2S,5S)-1-bezoil-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,33-1,46 (1H, m), 1,65 (0,4H, m), 1,81 (0,6H, m), 2,02 (1H, m), 2,30 (0,4H, m), 2,43 (0,6H, m), 2,72 (0,4H, t, J=12,0Hz), 3,03 (0,6H, t, J=12,0Hz), 3,58 (0,6H, m), 3,65 (0,4H, m), 3,80 (0,6H, m), 4,40 (0,4H, m), 4,65 (0,4H, m), 5,40 (0,6H, m), 7,40 (5H, m).

A continuación, se añadieron 1,32 ml de ácido acético (22,08 mmol), 5,2 ml de tolueno, 0,04 g (0,37 mmol) de trietilamina y 0,57 g (6,38 mmol) de anhídrido acético al sólido blanco y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a 90°C. Este líquido de reacción se concentró y se añadió tolueno al mismo. El aceto de sodio depositado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 0,76 g (contenido puro: 0,65 g; rendimiento: 76%) de (2S,5S)-5-benzoil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (un compuesto de la fórmula (9), en donde A = grupo fenilo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,88-2,30 (4H, m), 3,70 (1H, m), 3,90 (1H, m), 4,45 y 4,79 (1H, brs), 4,98 y 5,27 (1H, brs), 7,45 (5H, m).

[Ejemplo 15] Producción de ácido (2S,5S)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico (el compuesto (10))

En un reactor de 200 ml, se colocaron 6,36 g (37,59 mmol) de la (2S,5S)-5-acetil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (un compuesto de la fórmula (9), en donde A = grupo metilo) cruda obtenida en el ejemplo 13 y 93,98 ml (187,97 mmol) de ácido clorhídrico 2 mol/l y la mezcla se agitó durante 3 horas a 90°C. Este líquido de reacción se concentró y después se disolvió otra vez en agua (42,9 ml) y se dejó que se absorbiera en una resina de intercambio catiónico ácida fuerte (88,69 ml). La resina se lavó con agua y después se realizó la elución con agua de amoníaco y la fracción eluida se concentró para obtener el ácido (2S,5S)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico (el compuesto (10)) crudo.

El ácido (2S,5S)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico (el compuesto (10)) crudo obtenido se disolvió en agua (10 ml) y se añadieron al mismo 0,26 g de carbón activo y la mezcla se agitó durante 2 horas a 40°C. El líquido de reacción se filtró y después se concentró, y se añadió etanol al residuo para obtener cristales crudos, y los cristales obtenidos se recrystalizaron adicionalmente con agua/etanol/acetona para obtener 1,61 g de ácido (2S,5S)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico (el compuesto (10)) (pureza: 96%; rendimiento: 28%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,73-1,90 (2H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 3,09 (1H, dd, J=2,4, 12,8Hz), 3,17-3,23 (1H, m), 3,45 (1H, m), 4,02 (1H, m).

[Ejemplo 16-1] Producción de ácido (2S,5S)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico (el compuesto (10))

En un reactor de 1000 ml, se colocaron 18 g de una solución acuosa de ácido acético que contenía 11,31 g (66,90 mmol) de la (2S,5S)-5-acetil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (un compuesto de la fórmula (9), en donde A = grupo metilo) cruda preparada según el ejemplo 13 y 121 ml de ácido clorhídrico 2 mol/l y la mezcla se agitó durante 3 horas a 90°C. A este líquido de reacción, se añadieron 1,2 g de carbón activo y la mezcla se agitó durante 1 hora a 45°C, y después el carbón activo se filtró y el filtrado se concentró para obtener 20,5 g de un residuo. A continuación, este residuo se disolvió en 50 ml de agua y se añadieron al mismo 175 ml de resina DIAION®SAT10L (tipo anión acetato) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se filtró, y el filtrado se concentró para obtener 16,5 g de un residuo. Después, se añadieron 2,1 ml de agua y 70 ml de etanol a este residuo para la cristalización a 60°C y los cristales se filtraron a temperatura ambiente y se secaron para obtener 8,0 g de cristales crudos del ácido (2S,5S)-5-hidroxi-piperidina-2-carboxílico (el compuesto (10)) (pureza: 93%; rendimiento: 77%).

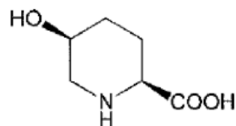
[Ejemplo 16-2] Producción de clorhidrato del ácido (2S,5S)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico (un clorhidrato del compuesto (10))

En un reactor de 10 ml, se colocaron 0,43 g (contenido puro: 0,36 g, 1,58 mmol) de la (2S,5S)-5-benzoil-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona (en la fórmula (9), A = grupo fenilo) obtenida en el ejemplo 14-2, 1,5 ml de agua y 0,50 g de ácido clorhídrico al 35% y la mezcla se agitó durante 15 horas a 100°C. El ácido benzoico depositado se eliminó por filtración y 11,38 g del filtrado obtenido se sometieron a cuantificación por HPLC. Consecuentemente, se indicó que el filtrado contenía 1,50 mmol de clorhidrato del ácido (2S,5S)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico (rendimiento: 95%).

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico representado por la fórmula (10) a continuación:

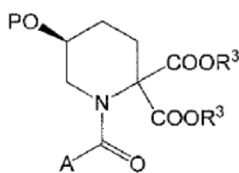
5



(10)

el método comprende (i) la etapa 4 de:

- 10 eliminar el grupo protector del grupo hidroxilo en un compuesto representado por la fórmula (7) a continuación:

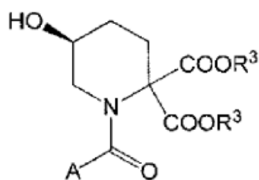


(7)

- 15 (en donde P representa un grupo protector, R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono)

- 20 para sintetizar el compuesto representado por la fórmula (8) a continuación:

20



(8)

- 25 (en donde R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que contiene de 7 a 20 átomos de carbono).

25

- 30 2. El método para producir ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico según la reivindicación 1, el método comprende además (ii) la etapa 5 de:

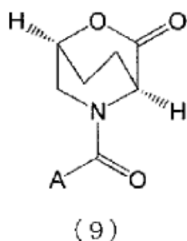
30

(a) en el compuesto (8), hidrolizar los grupos éster, permitir que uno de los grupos carboxilo reaccione con el grupo hidroxilo para permitir la lactonización, y además descarboxilar el otro grupo carboxilo; o

35

(b) en el compuesto (8), hidrolizar los grupos éster, descarboxilar uno de los grupos carboxilo para formar una mezcla estereoisomérica de un ácido 2-monocarboxílico, y después isomerizar y lactonizar la mezcla estereoisomérica;

para sintetizar un compuesto representado por la fórmula (9) a continuación:



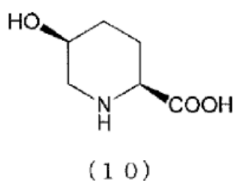
(en donde A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquiloxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquiloxi que contiene de 7 a 20 átomos de carbono).

3. El método para producir ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico según la reivindicación 1 o 2, el método comprende además (iii) la etapa 6 de:

5 cortar el enlace amida en el compuesto (9) e hidrolizar la lactona en el compuesto (9) para sintetizar ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico.

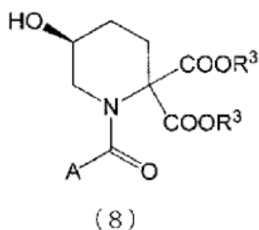
4. El método para producir ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico según la reivindicación 2 o 3, en donde la etapa de descarboxilar el grupo carboxilo en la etapa 5(a) o la etapa 5(b) se realiza en presencia de una base orgánica.

5. Un método para producir ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico representado por la fórmula (10) a continuación:



el método comprende (i) la etapa 5 de:

(a) hidrolizar los grupos éster del compuesto (8) a continuación:



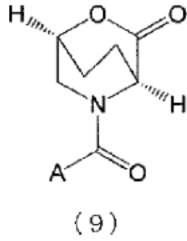
en donde R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquiloxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquiloxi que contiene de 7 a 20 átomos de carbono,

y permitir que uno de los grupos carboxilo reaccione con el grupo hidroxilo para permitir la lactonización, y además descarboxilar el otro grupo carboxilo; o

(b) hidrolizar los grupos éster en el compuesto (8), descarboxilar uno de los grupos carboxilo para formar una mezcla estereoisomérica de un ácido 2-monocarboxílico, y después isomerizar y lactonizar la mezcla estereoisomérica;

para sintetizar un compuesto representado por la fórmula (9) a continuación:





- 5 en donde A representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 6 a 12 átomos de carbono, un grupo alquiloxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralquiloxi que contiene de 7 a 20 átomos de carbono.
6. El método para producir ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico según la reivindicación 5, que comprende además (ii) la etapa 6 de:
- 10 cortar el enlace amida en el compuesto (9) e hidrolizar la lactona en el compuesto (9) para sintetizar ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico.
7. El método para producir ácido (2S,5S)/(2R,5R)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico según la reivindicación 5 o 6, en donde la etapa de descarboxilar el grupo carboxilo en la etapa 5(a) o la etapa 5(b) se realiza en presencia
- 15 de una base orgánica.

Fig. 1

