



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 277 626**

(51) Int. Cl.:
C07C 209/00 (2006.01)
C07C 29/62 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03006773 .0**
(86) Fecha de presentación : **28.05.1999**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1331218**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2003**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de 3-amino-1,2-dihidroxi-propano acetal protegido y derivados del mismo.**

(30) Prioridad: **01.06.1998 US 87496 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.07.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.07.2007

(73) Titular/es: **Michigan State University
238 Administration Building
East Lansing, Michigan 48824, US**

(72) Inventor/es: **Hollingsworth, Rawle I. y
Wang, Guijun**

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

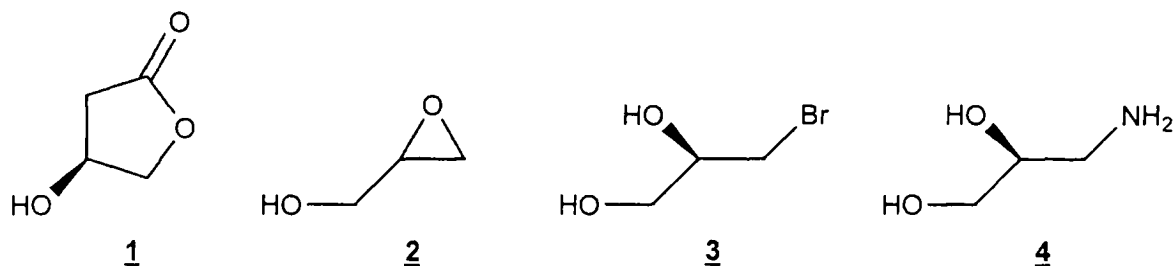
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

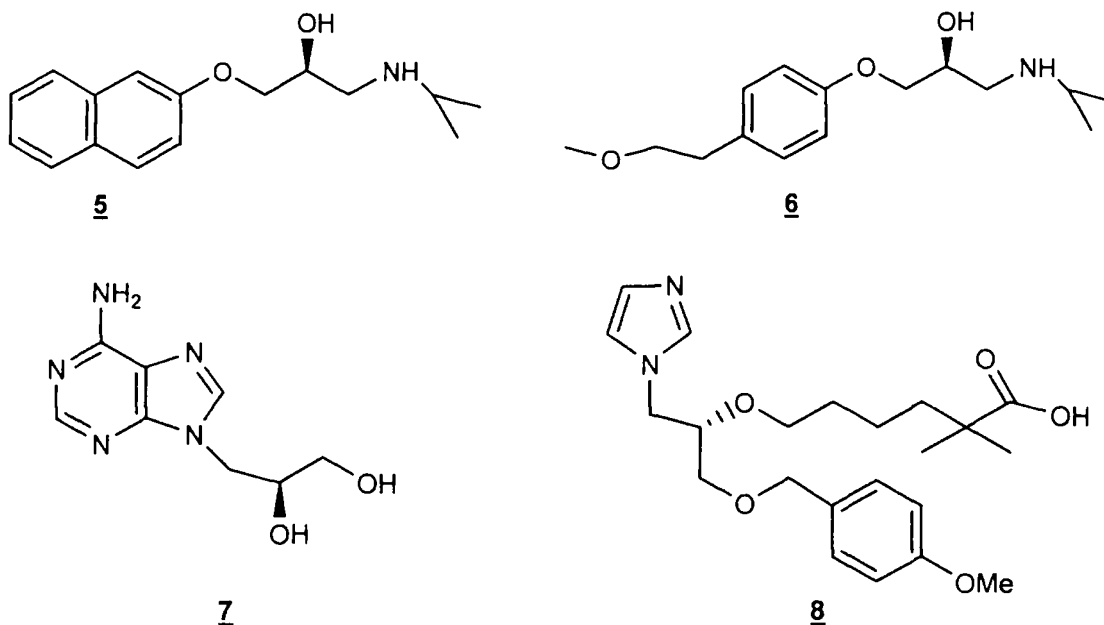
Procedimiento para la preparación de 3-amino-1,2-dihidroxi-propano acetal protegido y derivados del mismo.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del 3-amino-1,2-dihidroxi-propano acetal protegido, particularmente en formas quirales, para su uso como un intermedio en la preparación de varios compuestos de 3-carbonos, los cuales son quirales. En particular, la presente invención se refiere un procedimiento para la preparación del isopropiliden-3-amino-1,2-dihidroxi-propano acetal. La invención es particularmente útil para la preparación de glicidol, 1-bromo-2,3-dihidroxi-propano, ó 3-amino-1,2-dihidroxi-propano partiendo de la 3-hidroxi- γ -butirolactona.

Los sintones quirales de 3 carbonos son compuestos muy importantes ya que se usan en una diversidad de aplicaciones farmacéuticas y de material científico que abarcan desde fármacos beta bloqueantes, análogos a fosfolípidos y glicolípidos, inhibidores de la tromboxano sintasa, sulfolípidos y materiales de cristal líquido. Sin embargo, los sintones quirales de 3 carbonos son extremadamente caros. Los tres compuestos de bloque de formación con 3 carbonos clave son (R)-glicidol (2), (R)- 1-bromo-2,3-dihidroxi-propano (3) y (S)-3-amino-1,2-dihidroxi-propano (4).

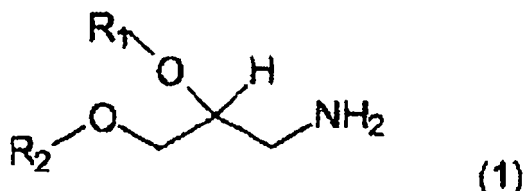


(R)-glicidol (2) y su isómero-(S) son los intermedios más utilizados en la síntesis de compuestos quirales. Debido a esto se ha empleado mucho esfuerzo en el desarrollo de rutas para ellos. Éstas incluyen oxidaciones catalíticas con peróxidos y complejos quirales de metales de transición (Byun, H.-S., *et al.*, *J. Org. Chem.* **59**: 668-671 (1994)), resoluciones enzimáticas de ésteres racémicos utilizando lipasas para deacilar selectivamente un miembro enantiomero (Bednarski, M.D., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **109**: 1283-1285 (1987); Fuganti, C., *et al.*, *Tetrahedron* **44**:2575-2582 (1988); and Chen, J. *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **34**:7663-7666 (1993)), y el tratamiento de un 1,2-propano-diol quiral con un grupo saliente tal como un haluro o un éster tosilato en posición 3 con una base (Baldwin, J.J., *et al.*, *J. Med. Chem.* **25**:931-936 (1982)). La disponibilidad de una ruta fácil para 3 es por lo tanto *de facto* una ruta para 2. El aminodiol 4 es una subestructura que aparece en una clase grande de fármacos importantes, especialmente β bloqueantes tales como el Propanalol (5) y Metoprolol (6), el agente antiviral (7) y el inhibidor de la tromboxano sintasa (8).



El problema que subyace en la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar sintones quirales de 3 carbonos, en particular en forma quiral, que sea económico, seguro, y fácil de desarrollar.

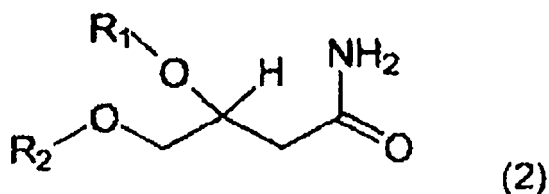
Este problema se resuelve mediante un procedimiento para preparar acetal 3-amino-1,2-dihidroxiopropano protegido en una mezcla de reacción de transposición de Hoffman, que tiene la fórmula (1):



en la que R₁ y R₂ son grupos protectores que se pueden combinar

que comprende

hacer reaccionar 1,2-dihidroxi-3-aminobutirato protegido en una mezcla de reacción, que tiene la fórmula (2):



en la que R₁ y R₂ son los mismos grupos protectores

con un hipohalito en presencia de una base en un disolvente para la mezcla de reacción y recuperar el acetal 3-amino-1,2-dihidroxiopropano protegido por extracción del disolvente.

Las reivindicaciones preferidas se establecen en las subreivindicaciones.

La presente invención se refiere, así pues, a un procedimiento para preparar un acetal 3-amino-1,2-dihidroxiopropano protegido, en una mezcla de reacción de transposición de Hoffman, el cual comprende hacer reaccionar 1,2-dihidroxi-3-aminobutirato de 4 carbonos protegido en una mezcla de reacción de transposición de Hoffman con un hipohalito en presencia de una base, en un disolvente para la mezcla de reacción, para producir el acetal 3-amino-1,2-dihidroxiopropano de 3 carbonos protegido. El procedimiento utiliza 3-hidroxi-γ-butirolactona como material de partida. El 3-amino-1,2-dihidroxiopropano protegido es un intermedio útil para la síntesis de importantes compuestos quirales de 3 carbonos para la fabricación de fármacos.

De este modo, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de 3 carbonos los cuales son útiles para la fabricación de una variedad de compuestos farmacéuticos. El procedimiento utiliza como material de partida 3-hidroxi-γ-butirolactona (1) que es una fuente renovable natural que se obtiene a partir de almidón, lactosa, maltodextrinas y otras materias primas de carbohidratos fácilmente disponibles.

En el procedimiento de la presente invención se produce 3,4-dihidroxi-3-aminobutirato protegido a partir de 3,4-dihidroxi-3-aminobutirato en una mezcla de reacción que comprende un ácido y un grupo protector en un disolvente para la reacción para producir 3,4-dihidroxi-3-aminobutirato protegido. Además, en el procedimiento se produce 3,4-dihidroxi-3-aminobutirato a partir de 3-hidroxi-γ-butirolactona en una mezcla de reacción que comprende amoníaco en un disolvente para la reacción para producir 3,4-dihidroxi-3-aminobutirato protegido. En el procedimiento preferido, la 3-hidroxi-γ-butirolactona y el acetal 3-amino-1,2-dihidroxiopropano protegido que se producen son quirales. El procedimiento puede usar grupos protectores seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, acilo, halo, sulfonilo, sulfato, fosfato, sacáridos y combinaciones de los mismos. En particular, el grupo protector es un acetal seleccionado del grupo consistente en alquideno, arilideno, acilideno y combinaciones de los mismos. En una realización preferida el grupo protector es un dimetoxiacetal geminal.

Además la presente invención se refiere a la producción de intermedios de 3 carbonos útiles en la fabricación de compuestos farmacéuticos. En particular, la producción de 3-amino-1,2-dihidroxiopropano en el que el acetal 3-amino-1,2-dihidroxiopropano protegido que se produce reacciona, además, con un ácido que produce el 1-amino-2,3-dihidro-

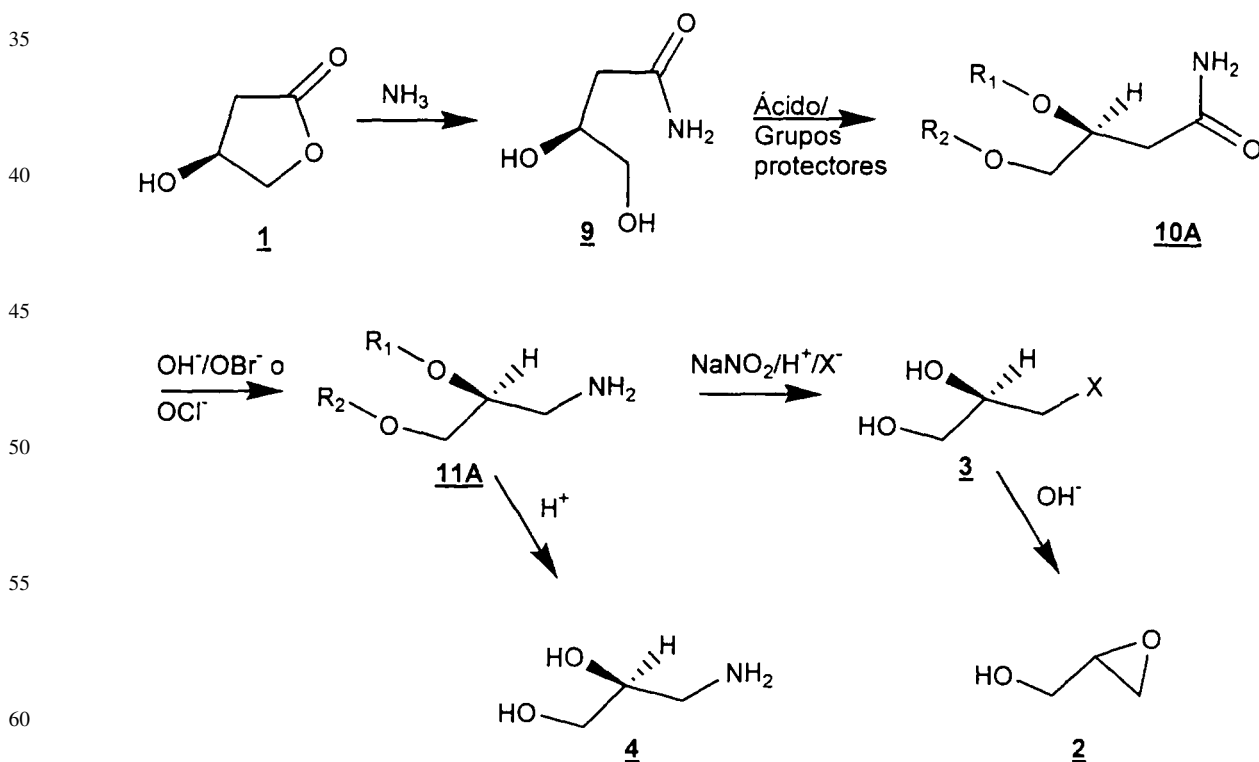
xipropano; la producción de 1-halo-2,3-dihidroxiopropano en el que el acetal 3-amino-1,2-dihidroxiopropano protegido que se produce reacciona además con una fuente de haluro y un nitrito, en presencia de un ácido, para producir el 1-halo-2,3-dihidroxiopropano; o la producción del 2,3-epoxi en el que además el 1-halo-2,3-dihidroxiopropano reacciona con una base para formar 2,3-epoxi-1-hidroxiopropano quiral. En el procedimiento preferido el acetal 3-amino-1,2-dihidroxiopropano protegido es quiral y se convierte, como antes, en 3-amino-1,2-dihidroxiopropano quiral, ó 1-halo-2,3-dihidroxiopropano quiral, son quirales. En el procedimiento para producir 1-halo-2,3-dihidroxiopropano el halo se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, I y F.

En un procedimiento preferido la presente invención se refiere a un procedimiento que comprende: (a) hacer reaccionar 3-hidroxi- γ -butirolactona con amoníaco para producir 3,4-dihidroxi- γ -butiramida; (b) hacer reaccionar 3,4-dihidroxi- γ -butiramida con acetona y dimetiloxipropano en presencia de un ácido para producir acetal isopropiliden-3,4-dihidroxi- γ -butiramida; y (c) hacer reaccionar acetal isopropiliden-1,2-dihidroxi- γ -butiramida con un hipohalito en presencia de una base para producir acetal isopropiliden-3-amino-1,2-dihidroxi- γ -butiramida.

El procedimiento utiliza el quiral 3-hidroxi- γ -butirolactona como material de partida de forma que el producto será quiral. Es conveniente el uso de (S)-3-hidroxi- γ -butirolactona (1) como el material de partida para la síntesis de 5 respecto a procedimientos anteriores de la técnica, ya que se puede sintetizar 1 con alto rendimiento y en cantidades grandes a partir de fuentes naturales renovables. Los procedimientos económicos para sintetizar 1 han sido descritos en: la patente de Estados Unidos N° 5.319.110 de R. Hollingsworth que describe un procedimiento para la síntesis de un éster cíclico interno tal como una lactona por conversión de una fuente de hexosa que contiene hexosa como un sustituyente y otro azúcar unido al sustituyente de hexosa en la posición 4 mediante ácido (S)-3,4-dihidroxi- γ -butanoico como un intermedio; la patente de Estados Unidos N° 5.374.773 de R. Hollingsworth que describe un procedimiento para la síntesis de una sal del (S)-3,4-dihidroxi- γ -butanoico por conversión de una fuente de hexosa que contiene hexosa como un sustituyente y otro azúcar unido al sustituyente de hexosa en la posición 4 mediante ácido (S)-3,4-dihidroxi- γ -butanoico como un intermedio; la patente de Estados Unidos N° 5.292.939 de R. Hollingsworth que describe la síntesis del ácido (S)-3,4-dihidroxi- γ -butanoico a partir de D-hexosa sustituida; y la patente de Estados Unidos N° 5.808.107 de R. Hollingsworth la cual describe otro procedimiento para la producción de lactonas quirales. Estas referencias están incorporadas en la presente memoria por referencia.

La ruta general para la síntesis del 3-amino-1,2-dihidroxi- γ -butiramida protegido se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



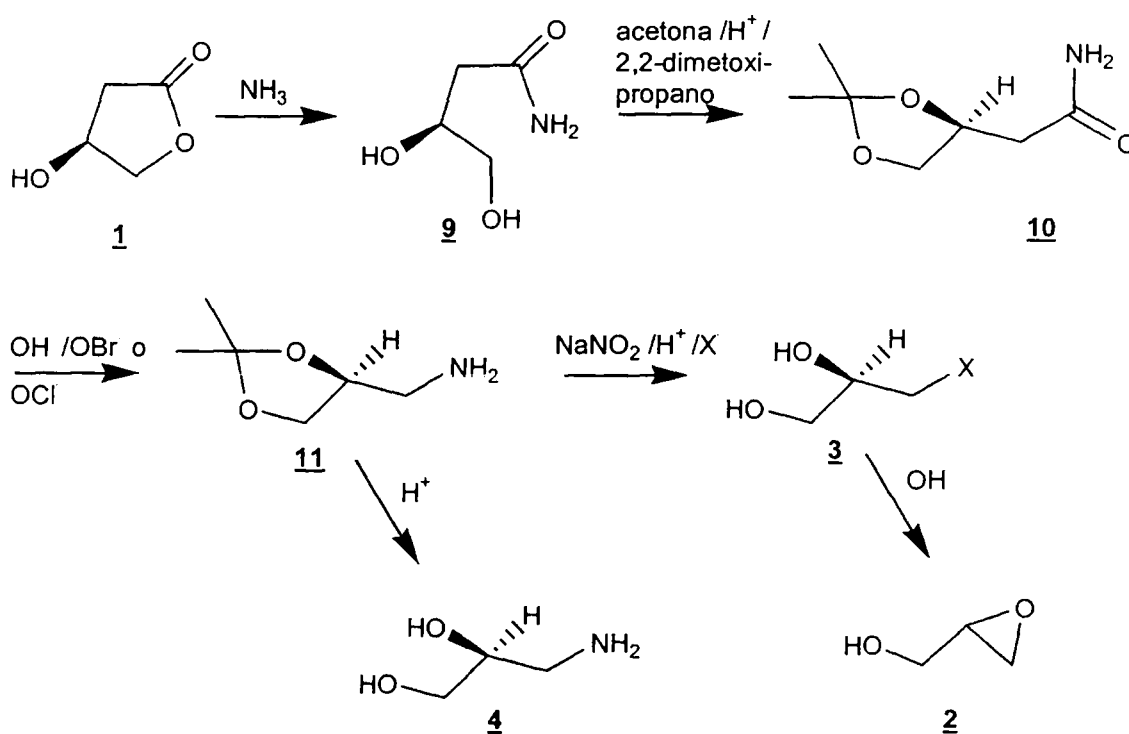
En el Esquema 1, R_1 y R_2 son grupos protectores que son acetales, y X es un haluro seleccionado del grupo que consiste en Cl, F, Br y I. En el procedimiento se hace reaccionar la 3-hidroxi- γ -lactona (1) en una mezcla de reacción con amoníaco, lo cual produce 1,2-dihidroxi- γ -butiramida (9). Para efectuar la transformación de la (S)-3-hidroxi- γ -butirolactona (1) de 4 carbonos en los compuestos de 3 carbonos, primero se tiene que convertir en una dihidroxi- γ -butiramida protegida (10A). A continuación la butiramida se convierte a una amina de 3 carbonos protegida

(11A) mediante tratamiento con un ión hipohalito en presencia de un ión hidróxido. A continuación se desprotege la amina protegida con un ácido para dar 4 o se convierte en un halodiol tal como 3 por tratamiento con ácido nitroso e ión haluro. Existen muchos procedimientos establecidos para convertir 3 en el epoxialcohol 2.

La etapa importante en la obtención de 11A es una etapa de la pérdida de 1 carbono de la cadena, en la cual la dihidroxibutiramida de 4 carbonos protegida (10A) se convierte estereoespecífica y cuantitativamente en una amina primaria pura de 3 carbonos (11A) por una reacción de transposición de Hoffman sobre la amida protegida (10A). En una reacción de transposición de Hoffman las amidas primarias reaccionan con OCl^- ó OBr^- en presencia de una base fuerte para formar aminas, con la pérdida del átomo de carbono del carbonilo. Sin embargo, tal reacción en una γ -hidroxiamida normalmente falla por la participación mediante la función alcohol para formar una lactona. Un aspecto importante de esta invención es que la participación de las funciones alcohol se puede evitar mediante la inmovilización de las funciones alcohol que interfieren con grupos bloqueantes o protectores. Los grupos hidroxilo 3 y 4 de la dihidroxibutiramida (9) se pueden proteger con cualquier combinación de grupos protectores que incluya, pero sin limitación a, los constituyentes del grupo que consiste en alquiloxi, ariloxi, aciloxi, halo, sulfoniloxi, sulfato, fosfato o sacárido. En particular, los grupos pueden ser cualquier combinación de grupos alquilideno, arilideno o acilideno que incluye tales acetales tal como propilideno, bencilideno, etilideno y metilideno. En una realización preferida el grupo protector es un dimetoxi acetal geminal tal como 2,2-dimetoxipropano, el cual forma un acetal cíclico con los grupos hidroxilo 3 y 4 de la dihidroxibutiramida (9) para formar la dihidroxibutiramida protegida (10A).

El esquema 2 muestra la síntesis preferida del isopropiliden-3-amino-1,2-dihidroxiopropano acetal (11) y de intermedios quirales de 3 carbonos.

Esquema 2



En el esquema 2, X es un halógeno tal como cloro, yodo, flúor o bromo. En el procedimiento se convierte 3-hidroxi-γ-butirolactona (1) en 3,4-dihidroxi-γ-butirolactona (9) en una reacción con hidróxido amónico a temperatura ambiente. La reacción en la etapa (a) de 3-hidroxi-γ-butirolactona con amoníaco es preferiblemente en solución acuosa a temperaturas entre -70°C y 100°C . Preferiblemente los equivalentes molares de amoníaco están entre 1 y 4, óptimamente 1,2. Preferiblemente el agua se elimina a presiones reducidas (10 a 30 mm de Hg) de 30° a 50°C . Después de eliminar el agua, 9 se convierte en la butiramida protegida (10) en una mezcla de reacción que contiene un grupo protector tal como 2,2-dimetoxipropano, y un ácido en un disolvente tal como la acetona. En particular, 9 se hace reaccionar con acetona y dimetoxipropano en presencia de un ácido fuerte (sulfúrico, clorhídrico, fosfórico, ácido sulfónico tolueno) a 15° a 70°C durante al menos 30 minutos, y a continuación se mantiene de 20° a 25°C durante aproximadamente 6 a 12 horas. Se añade óxido de plata para eliminar el ácido. Se puede utilizar cualquier agente neutralizante compatible. La mezcla se filtra y luego se concentra hasta sequedad para producir el acetal isopropiliden-2,3-dihidroxi-4-amino-1,2-dihidroxi-γ-butirolactona 10. Esta reacción es cuantitativa y produce la butiramida protegida (10), la cual se puede cristalizar tras la concentración a sequedad. Una reacción de transposición de Hoffman convierte completamente 10 en el acetal isopropiliden-3-amino-1,2-dihidroxi-3-propano (11). En particular, 10 se hace reaccionar con un hipohalito (Cl , I ó Br) en presencia de una base (preferiblemente un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico) con calentamiento a

una temperatura entre 40 y 70°C para producir el acetal isopropiliden-3-amino-1,2-dihidroxi (11), el cual es un intermedio clave en la preparación de otros compuestos, particularmente si el producto es quiral. Por ejemplo, 11 puede ser convertido en haluro de 1-halo-2,3-dihidroxiopropano (3) en una reacción que contiene un ácido y el haluro, el cual luego se puede convertir en un epoxialcohol (2) en una reacción que contiene una base. Alternativamente, haciendo reaccionar 11 con un ácido la amida protegida se convertirá en 3-amino-1,2-dihidroxiopropano (4).

El bromodiol ((R)-1-bromo-2,3-dihidroxiopropano) puede convertirse fácilmente en (R)-glicidol mediante tratamiento con óxido de plata a temperatura ambiente en un disolvente aprótico polar tal como dimetilformamida o dimetilsulfóxido. La dihidroxiamida 9 se puede proteger con cualquier función acetal incluyendo benciliden, etiliden, metiliden y propiliden. Además, se puede proteger mediante la conversión en un carbonato cíclico mediante tratamiento con reactivos tales como fosgeno, etilcloroformiato o el correspondiente imidazol de acilo.

En la presente invención, el carbono del grupo carbonilo de 10, la forma protegida de 9, la cual se forma a partir de la lactona (1), se elimina mediante una reacción de transposición de Hoffman. En la preparación de intermedios de 3 carbonos, la presente invención tiene muchas ventajas sobre la técnica anterior. La ventaja mayor es que 1 se obtiene fácilmente en alta pureza óptica y química y los reactivos empleados en la pérdida de 1 carbono son baratos y seguros en su manipulación. No existen materiales no deseados medioambientalmente tales como iones de metales pesados involucrados como en algunos procedimientos de la técnica anterior (Byun, Y. -S., *et al.*, *J. Org. Chem.* 59:668-671 (1994)). La pureza óptica del producto es alta, no como en algunos procedimientos de la técnica anterior (Byun, H. -S., *et al.*, *J. Org. Chem.* 59:668-671 (1994); Bednarski, M. D., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 109:1283-1285 (1987); Fuganti, C., *et al.*, *Tetrahedron* 44:2575-2582 (1988); y Chen, J., *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 34:7663-7666 (1993)). Además, al contrario que en la técnica anterior, la recuperación es simple, se requiere sólo una extracción del disolvente. Por lo tanto, el presente procedimiento proporciona un procedimiento para la síntesis de sintones quirales de 3 carbonos a partir de 3-hidroxi- γ -butirolactona quiral (1), el cual es prácticamente cuantitativo y evita el uso de catalizadores de metales de transición o enzimas caros como los utilizados en la técnica anterior. Además, el procedimiento es económico de llevar a cabo y usa fuentes naturales renovables tales como almidón, lactosa, maltodextrinas y otras materias primas de carbohidratos fácilmente disponibles.

Los siguientes ejemplos tienen la intención de promover una comprensión adicional de la presente invención.

Ejemplo 1

Este Ejemplo muestra la preparación del isopropiliden-3-amino-1,2-dihidroxiopropano acetal 11 a partir de (S)-3-hidroxi- γ -butirolactona 1.

La (S)-3-hidroxi- γ -butirolactona (51 g, 0,5 moles) se convirtió en la amida 9 mediante tratamiento a temperatura ambiente durante 14 horas con 110 ml de hidróxido amónico al 30% (0,85 moles). A continuación la solución se concentró hasta un jarabe a ~50°C a presión reducida hasta que no se pudo eliminar más agua. Se añadió acetona (500 ml) y 2,2-dimetoxipropano (104 g, 1 mol). A continuación se añadió ácido sulfúrico (2 ml) y la mezcla se protegió de la humedad con un tubo desecador con cloruro cálcico, se calentó a 60°C durante 30 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió óxido de plata (20 g) y se agitó la mezcla durante 1 hora. A continuación se añadió metanol (200 ml) y la mezcla se filtró y se concentró hasta sequedad. La amida (10) se cristalizó por concentración y se utilizó directamente en la siguiente etapa. La conversión fue esencialmente cuantitativa. Cuando se recrystalizó una pequeña cantidad con acetona dio unos cristales blancos con un punto de fusión de 98-100°C. $[\alpha]_{589} = -15,4$ (CHCl₃, c=1), ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,10 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,14 (dd, 1H, J=8,1 y 6,3 Hz) 3,63 (dd, 1H, J=8,1 y 6,8 Hz) 2,55 (dd, 1H, J=15,3 y 7,5 Hz), 2,46 (dd, 1H, J=15,3 y 4,8), 1,42 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 172,86, 109,50, 72,21, 69,05, 40,07, 26,90, 25,50.

La amida (10) (1,59 g, 0,01 moles) se trató con una solución de hipoclorito sódico del 10 al 12% (10 ml) y la mezcla se agitó hasta que se disolvió todo el sólido (~5 minutos). Se añadió hidróxido sódico (1,59 g disueltos en 10 ml de agua) a la mezcla y se calentó la solución a 50-60°C y luego se mantuvo ahí durante 24 horas, tiempo durante el cual se completó la conversión a amina 11. La espectroscopia de ¹H-RMN indicó el 100% de conversión de 10 a 11. La amina 11 se aisló mediante extracción de la mezcla con éter, en forma de un líquido amarillo claro el cual después de reposar dio cristales incoloros con puntos de fusión de 54-56°C. El rendimiento fue de 1,11 g (85%). Anteriormente se ha descrito que la amina 11 es líquida, punto de ebullición de 62-65°C, 15 torr (Danklmaier, J., Hoenig, H., *Liebigs Ann. Chem.* 1149-1154 (1988)) probablemente porque no se ha aislado en un estado tan puro como el aquí descrito. $[\alpha]_{589} = +0,9$ (CHCl₃, c=1), ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 4,13 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H, J=8,1 y 6,6 Hz) 3,67 (dd, 1H, J=8,1 y 6,3 Hz) 2,85 (dd, 1H, J=13,2 y 4,2 Hz), 2,78 (dd, 1H, J=13,2 y 6,0 MHz), 1,40 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,31 (s, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 109,10, 66,90, 44,71, 26,81, 25,31.

Ejemplo 2

Este Ejemplo demuestra la conversión de (S)-3-amino-1,2-dihidroxiopropano 11 a (R)-1-bromo-2,3-dihidroxiopropano 3.

El isopropiliden-(S)-3-amino-1,2-dihidroxiopropano acetal (11) (0,10 g) se disolvió en 4,5 ml de agua. Se añadieron una solución de bromuro de hidrógeno (ácido bromhídrico) (0,5 ml, solución acuosa al 47%) y bromuro sódico (0,52 g) a la disolución, que después se enfrió a 0°C. Se añadió nitrito sódico (0,70 g) a la mezcla y se agitó a temperatura

ES 2 277 626 T3

ambiente durante 20 horas. Se analizó una muestra mediante espectroscopía de RMN la cual indicó la completa conversión del aminodiol en el bromodiol. La mezcla se neutralizó con bicarbonato sódico, a continuación se eliminó la mayoría del agua mediante evaporación rotatoria y el residuo se extrajo en cloroformo. La fase de cloroformo se secó sobre sulfato sódico; la eliminación del disolvente dio el bromodiol 3 en forma de un líquido amarillo. El rendimiento fue de 0,095 g (80%). $[\alpha]_{589} = -4,00$ (CHCl_3 , $c=1$), $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3,93 (m, 1H), 3,77 (dd, 1H, $J=11,4$ y 3,6 Hz) 3,66 (dd, 1H, $J=11,4$ y 6,0 Hz) 3,85-3,46 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 71,44, 64,27, 34,62.

Ejemplo 3

Este Ejemplo muestra la conversión del acetal isopropiliden-(S)-3-amino-1,2-dihidroxiopropano 11 en (S)-1-cloro-2,3-dihidroxiopropano 3. Esto se hizo como se describe anteriormente para la preparación del correspondiente compuesto de bromo-, excepto que se reemplazó el bromuro de sodio por cloruro de sodio y se usó ácido clorhídrico en vez de ácido bromhídrico.

Se disolvió el acetal isopropiliden-(S)-3-amino-1,2-dihidroxiopropano 11 (0,10 g) en 4,5 ml de agua. Se añadieron una solución de ácido clorhídrico (0,5 ml, solución acuosa al 37%) y 0,52 g de cloruro de bromuro de sodio a la disolución la cual se enfrió a continuación a 0°C. Se añadió a la mezcla nitrito sódico (0,70 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se analizó una muestra mediante espectroscopía de RMN, que indicó la completa conversión del aminodiol a clorodiol. La mezcla se neutralizó con bicarbonato sódico, a continuación se eliminó la mayoría del agua mediante evaporación rotatoria y el residuo se extrajo en cloroformo. La fase de cloroformo se secó sobre sulfato sódico; la eliminación del disolvente dio el clorodiol 3.

Ejemplo 4

Este ejemplo muestra la conversión del isopropiliden-(S)-3-amino-1,2-dihidroxiopropano acetal 11 en (S)-3-amino-1,2-dihidroxiopropano 4. Esta conversión se efectuó fácilmente mediante tratamiento del acetal (11) con 1,1 equivalentes de un ácido mineral en agua seguido de eliminación del disolvente por evaporación rotatoria. Esto rindió la correspondiente sal.

Ejemplo 5

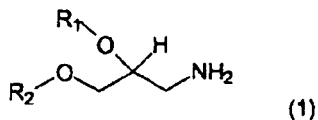
Este ejemplo muestra la preparación de (R)-glicidol (2) a partir de (R)-1-bromo-2,3-dihidroxiopropano (3). Esta conversión se efectuó fácilmente mediante tratamiento del bromodiol con una base en agua para rendir el epoxialcohol (2).

Ejemplo 6

Este ejemplo muestra la preparación de (R)-3-Cloro-1,2-propanodiol (12) a partir del isopropiliden-(S)-3-amino-1,2-dihidroxiopropano acetal (11). Se disolvió la amina 11 (2,62 g, 0,02 moles) en 10 ml de agua. Se añadió cloruro sódico (8,78 g; 0,15 moles) junto con ácido clorhídrico concentrado (al 37%) (20 ml; 0,2 moles) diluido con 10 ml de agua. Luego se añadió nitrito sódico (10,4 g; 0,15 moles) durante un periodo de 10 minutos. Después se agitó la mezcla durante 24 horas, después de dicho periodo, un análisis de la reacción por espectroscopía de RMN indicó la conversión completa en clorodiol. A continuación se concentró la mezcla hasta sequedad y el producto se extrajo 3 o 4 veces con cloroformo. Se reunieron los extractos y se secaron con sulfato sódico. La eliminación del solvente dio el clorodiol 12 en forma de un líquido amarillo claro 1,81 g (82%). $[\alpha]_{589} = -7,2$ (H_2O , $c=5$), $^1\text{H-RMN}$ (D_2O , 300 MHz) δ ppm 3,86 (m, 1H), 3,68-3,48 (m, 4H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ ppm 71,7, 63,6, 45,8. Todos los productos fueron en un >99,5% ópticamente puros mediante C.G. quiral.

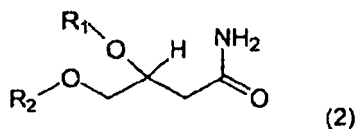
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un 3-amino-1,2-dihidroxiopropano acetal protegido en una mezcla de reacción de transposición de Hoffman, que tiene la fórmula (1):



en la que R_1 y R_2 son grupos protectores que se pueden combinar, el cual comprende

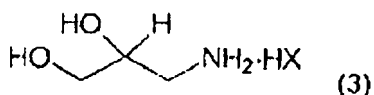
hacer reaccionar en una mezcla de reacción una 1,2-dihidroxiacetamida protegida que tiene la fórmula (2):



en la que R_1 y R_2 son los mismos grupos protectores

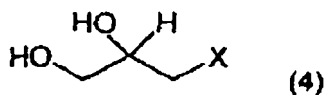
con un hipohalito, en la presencia de una base, en un disolvente para la mezcla de reacción y recuperar el 3-amino-1,2-dihidroxiopropano acetal protegido mediante extracción del disolvente.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de la fórmula 1 con una fuente de haluro en presencia de un ácido, para formar de ese modo un compuesto de la fórmula (3):



en la que X es un halógeno, preferiblemente Cl ó Br.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (1) con una fuente de haluro y un nitrito en presencia de un ácido, para formar de ese modo un compuesto de la fórmula (4):



en la que X es un halógeno, preferiblemente Cl ó Br.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, que además comprende la epoxidación del compuesto de la fórmula (4) para formar un compuesto de la fórmula (5):



ES 2 277 626 T3

5. El procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R_1 y R_2 se seleccionan del grupo que está constituido por grupos protectores acetal, grupos protectores carbonato cíclico, grupos protectores alcoxi, grupos protectores ariloxi, grupos protectores aciloxi, grupos protectores halo, grupos protectores sulfoniloxi, grupos protectores sulfato, grupos protectores fosfato, grupos protectores sacárido y combinaciones de los mismos.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R_1 y R_2 representan un grupo protector acetal alquilideno, arilideno o acilideno.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R_1 y R_2 representan un grupo protector acetal bencilideno, etilideno, metilideno o propilideno.

8. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el hipohalito es hipoclorito o hipodromito.