

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 081**

51 Int. Cl.:  
**C07D 309/08** (2006.01)  
**C07C 211/35** (2006.01)  
**C07D 491/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06792504 .0**  
96 Fecha de presentación: **14.07.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1907371**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2008**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ácido 2-metoxicarbonilmetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirano carboxílico**

30 Prioridad:  
**15.07.2005 IT MI20051352**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.04.2012**

73 Titular/es:  
**STRAGEN PHARMA SA**  
**Chemin du Pré-Fleuri 3**  
**1228 Plan-Les-Ouates - Geneve, CH**

72 Inventor/es:  
**FERRARI, Massimo y**  
**BELOTTI, Paolo**

74 Agente/Representante:  
**Ruo, Alessandro**

ES 2 378 081 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

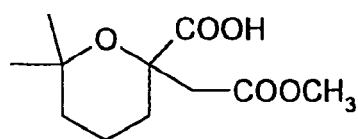
Procedimiento para la preparación de ácido 2-metoxicarbonilmetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirano carboxílico

**5 Campo de la invención**

**[0001]** La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de ácido 2-metoxicarbonilmetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirano carboxílico.

**10 Estado de la técnica**

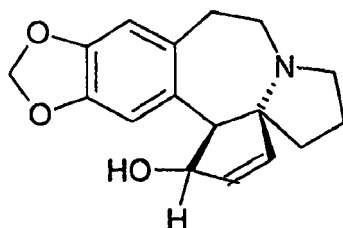
**[0002]** Ácido 2-metoxicarbonilmetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirano carboxílico de fórmula (I)



(I)

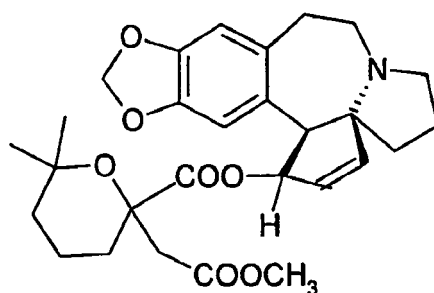
es un intermedio clave en la síntesis de homoharringtonina, un alcaloide usado como un agente quimioterapéutico.

**15 [0003]** De hecho, como se describe en el documento WO 9/48894, el compuesto con la fórmula (I) convertido posiblemente en el anhídrido correspondiente se hace reaccionar en presencia de dicitohexilcarbodiimida con cefalotaxina (IX)



(IX)

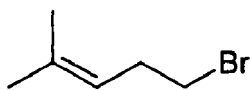
**20** para obtener la homoharringtonina de fórmula (X)



(X)

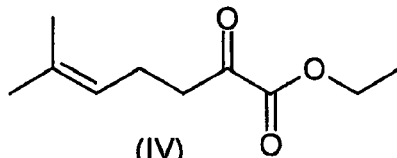
**[0004]** En el documento de la misma técnica anterior se describe un proceso para preparar el ácido de fórmula (I) que contempla las siguientes fases:

**25** a) reacción de 5-bromo-2-metil-2-penteno (III)



(III)

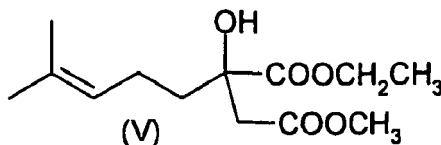
con magnesio y después oxalato de dietilo para obtener 2-oxo-6-metil-5-heptenoato de etilo (IV)



(IV)

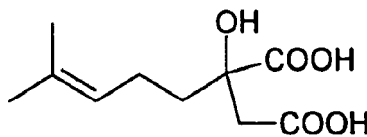
5

b) reacción de 2-oxo-6-metil-5-heptenoato de etilo (IV) con una amida alcalina y acetato de metilo para obtener 2-metoxicarbonilmetil-2-hidroxi-6-metil-5-heptenoato de etilo (V)



(V)

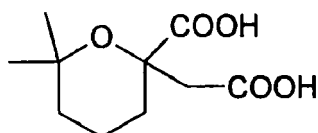
c) reacción de 2-metoxicarbonilmetil-2-hidroxi-6-metil-5-heptenoato de etilo (V) con un hidróxido de metal alcalino para obtener el ácido 2-carboximetil-2-hidroxi-6-metil-5-heptenoico correspondiente (VI)



(VI)

10

d) ciclación de ácido 2-carboximetil-2-hidroxi-6-metil-5-heptenoico (VI) con ácido fórmico para dar ácido 2-carboximetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirancarboxílico (VII)



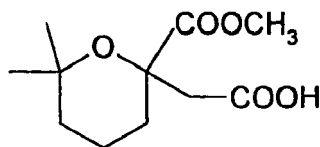
(VII)

e) monoesterificación de ácido 2-carboximetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirancarboxílico (VII) para dar ácido 2-metoxicarbonilmetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirano carboxílico (I).

15

**[0005]** Este proceso presenta una serie de inconvenientes.

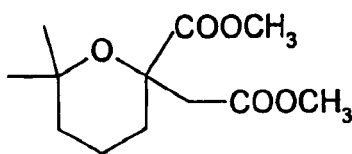
**[0006]** En primer lugar, el hecho de que el producto de fórmula (I) se obtiene en presencia de una cantidad considerable de subproductos que consiste en el producto de fórmula (I')



(I')

20

y del diéster de fórmula (I'')



(I'')

así como de una cantidad considerable de ácido sin reaccionar (VII).

5 **[0007]** Para tener un intermedio de fórmula (I) con alta pureza, la purificación ha de realizarse por extracción de columna, que puede realizarse al final de la fase que se ha mencionado anteriormente (e) o en la columna de homoharringtonina posterior. La separación por cromatografía en columna no es un sistema de purificación industrial. Además, el proceso descrito en el documento de la técnica anterior que se ha mencionado anteriormente contempla purificaciones adicionales, tales como destilación bulbo a bulbo del intermedio (IV) al final de la fase (a), y purificación por cromatografía en columna del intermedio (V) al final de la fase (b), para obtener el intermedio puro 10 (V), disminuyendo adicionalmente los rendimientos de la reacción del producto final, y por lo cual es aún menos probable que el proceso pueda realizarse a escala industrial. Por lo tanto, se tiene la necesidad de tener un proceso para preparar el intermedio (I) que no presente las desventajas anteriores.

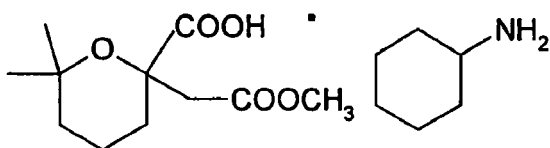
#### Resumen de la invención

15 **[0008]** Actualmente el Solicitante ha descubierto de forma sorprendente un proceso de preparación que supera los inconvenientes del proceso que se ha preparado anteriormente para la preparación del intermedio de fórmula (I), que puede realizarse a escala industrial.

20 **[0009]** Por lo tanto, el sujeto de la presente invención es el siguiente proceso, que comprende las siguientes fases.

- a) hacer reaccionar 5-bromo-2-metil-2-penteno (III) con magnesio y después oxalato de dietilo para obtener 2-oxo-6-metil-5-heptenoato de etilo (IV);  
 b) hacer reaccionar 2-oxo-6-metil-5-heptenoato de etilo (IV) con una amida alcalina y acetato de metilo para obtener 2-metoxicarbonilmetil-2-hidroxi-6-metil-5-heptenoato de etilo (V);  
 25 c) hacer reaccionar 2-metoxicarbonilmetil-2-hidroxi-6-metil-5-heptenoato de etilo (V) con un hidróxido de metal alcalino para obtener el ácido 2-carboximetil-2-hidroxi-6-metil-5-heptenoico correspondiente (VI);  
 d) ciclar ácido 2-carboximetil-2-hidroxi-6-metil-5-heptenoico (VI) con ácido fórmico para dar ácido 2-carboximetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirancarboxílico (VII);  
 30 e) monoesterificar ácido 2-carboximetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirancarboxílico (VII) para dar ácido 2-metoxicarbonilmetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirano carboxílico (I),

caracterizado por que en la fase (e) el ácido 2-metoxicarbonilmetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirano carboxílico (I) se purifica por la formación de la sal correspondiente con ciclohexilamina (IA)



(IA)

35 **[0010]** De hecho, el Solicitante ha descubierto de forma sorprendente que la purificación anterior permite que el ácido salificado de fórmula (I) se obtenga con una pureza HPLC mayor del 92%, preferiblemente mayor del 95%. Un sujeto adicional de la presente invención es la sal de fórmula (IA) que se ha mencionado anteriormente.

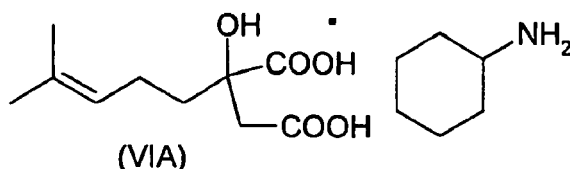
40 **[0011]** De hecho esta sal, transformada posiblemente en el ácido correspondiente de fórmula (I) o el anhídrido respectivo, se usa en la preparación de homoharringtonina como se ha descrito anteriormente.

#### Descripción de la figura 1

45 **[0012]** La figura (1) muestra un diagrama sintético de una realización preferida del proceso de acuerdo con la presente invención.

**Descripción detallada de la invención**

5 [0013] Preferiblemente, en el proceso de preparación del compuesto de fórmula (I) los intermedios de fórmula (III), (IV), (V) y (VII) no están purificados, mientras que solo una purificación del intermedio (V) se realiza al final de la fase (c) convirtiendo este producto en la sal ciclohexilamina (VIA) correspondiente



(VIA)

que antes de la fase (d) se transforma entonces en el ácido correspondiente para el tratamiento con ácido mineral fuerte, incluso más preferiblemente ácido clorhídrico o fosfórico.

10 [0014] La salificación del ácido (VI) para dar sal ciclohexilamina (VIA) se realiza preferiblemente en un disolvente prótico polar, preferiblemente en alcohol sec-butílico.

15 [0015] Las fases (a)-(b) del proceso de acuerdo con la presente invención se realizan preferiblemente en un disolvente aprótico polar, preferiblemente tetrahidrofurano.

[0016] Preferiblemente, como amida alcalina en la fase (b) del proceso de acuerdo con la presente invención se usa diisopropilamida de litio en lugar de la bis(trimetil)sililamida de litio usada en el documento WO 99/48894.

20 [0017] De hecho, el Solicitante ha descubierto que usando diisopropilamida de litio es posible obtener el producto de fórmula (IV) sin tener que purificar el reactivo (III).

[0018] El hidróxido alcalino usado en la fase (c) del proceso de acuerdo con la presente invención es preferiblemente una solución acuosa de hidróxido potásico.

25 [0019] La monoesterificación de la fase (e) del proceso de acuerdo con la presente invención se realiza preferiblemente usando metanol en presencia de un ácido mineral fuerte, preferiblemente ácido sulfúrico concentrado.

30 [0020] La salificación del producto de fórmula (I) para dar la sal (IA) correspondiente se realiza en un disolvente aprótico polar, preferiblemente acetato de metilo.

35 [0021] Se prepara el 5-bromo-2-metil-2-penteno (III) usado en la fase (a) del proceso de acuerdo con la presente invención haciendo reaccionar la ciclopropilmetilcetona (II) con bromuro de metilmagnesio y después con un ácido mineral fuerte, preferiblemente ácido sulfúrico en un disolvente aprótico polar, preferiblemente tetrahidrofurano.

[0022] Simplemente con fines ilustrativos, sin limitación, se da un ejemplo de la preparación del compuesto de fórmula (I) en la forma de la sal ciclohexilamina correspondiente (IA) usando el proceso de acuerdo con la presente invención.

40 **EJEMPLO 1. Proceso para la preparación de ácido metoxycarbonilmetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirano carboxílico**

45 [0023] Se cargan 105 kg de bromuro de metilmagnesio al 12% en THF que corresponde a 12,6 kg del mismo con una concentración al 100% en un reactor de acero inoxidable.

[0024] Manteniendo la temperatura de reacción entre 30 y 35 °C por refrigeración con un baño de salmuera se vierten 6,7 kg de ciclopropilmetilcetona (II). Una vez que se ha completado el vertido, la mezcla de reacción se agita a 30-35 °C durante al menos 1 hora, después se enfría a 5-10 °C y la mezcla de reacción se vierte en otro reactor esmaltado que contiene 60 kg de ácido sulfúrico al 35%, enfriado a 0-10 °C.

50 [0025] La mezcla de reacción se lleva a una temperatura entre 25 y 30 °C y se mantiene a esta temperatura durante al menos 15 minutos, después se deja que las fases se separen y se elimina la fase acuosa inferior.

55 [0026] La fase orgánica se lava con 6,7 kg de agua mineralizada. Se agita a 25-30 °C y se deja en decantación para permitir la separación de las dos fases. La fase acuosa inferior se elimina.

**[0027]** El disolvente se elimina de la fase orgánica por destilación al vacío hasta que se obtiene un residuo oleoso, al que se le añaden 10,1 kg de THF y la mezcla se agita hasta que se ha disuelto completamente. Después, la solución se vierte en un recipiente con la capacidad adecuada y se envía a la siguiente fase.

- 5 Se obtienen 10 kg de producto al 100%.  
Rendimiento: 77% haciendo referencia a los kg de ciclopropilmetilcetona (II).

1-2) Preparación de 2-oxo-6-metil-heptenoato de etilo (IV)

10 **[0028]** Se cargan 1,55 kg de magnesio y 10 kg de THF en un reactor de acero inoxidable provisto de refrigeración con nitrógeno líquido. Se calienta a reflujo (60-70 °C) y, todavía a esta temperatura, se vierten 0,5 l de la solución que contiene 10 kg de 5-bromo-2-metilpenteno (II) al 100%. Se mantiene a reflujo durante al menos 10 minutos hasta que la reacción comienza. Después, la mezcla de reacción se enfría a 50-60 °C y, manteniéndola a esta temperatura con un baño de salmuera, la solución restante de 5-bromo-2-metil-penteno (II) en THF se vierte. La  
15 mezcla de reacción se mantiene a 50-60 °C durante al menos 1,5 horas y se añaden 40 kg de THF. Después, la mezcla de reacción se enfría con nitrógeno líquido a -65/-70 °C y, a esta temperatura, se añaden 7,2 kg de oxalato de dietilo. La mezcla de reacción se mantiene a -65/-70 °C durante al menos 1 hora, en agitación. Después, la mezcla obtenida de este modo se vierte en otro reactor esmaltado que contiene 10 kg de ácido clorhídrico al 32% disuelto en 30 kg de agua mineralizada y previamente enfriada a 0-10 °C.

20 **[0029]** Después, la mezcla de reacción se lleva a 20-30 °C y después se deja en reposo hasta que las fases se separan. La fase acuosa se elimina, mientras que la fase orgánica se lava a 20-30 °C con 0,25 kg de bicarbonato sódico disuelto en 5 kg de agua desmineralizada. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura y se deja en reposo hasta que las fases se separan. La fase acuosa inferior se elimina, mientras que el disolvente se elimina  
25 de la fase orgánica por destilación al vacío hasta que se obtiene un residuo oleoso. Después, se añaden 15 kg de THF y la mezcla obtenida se agita hasta que se obtiene una solución que se envía a la siguiente fase. Rendimiento sin determinar.

30 1-3) Preparación de 2-metoxicarbonilmetil-2-hidroxi-6-metil-5-heptenoato de etilo (V).

**[0030]** Se cargan 21,5 kg de una solución de diisopropilamida de litio al 26% en THF en un reactor de acero inoxidable equipado con refrigeración por nitrógeno líquido.

35 **[0031]** La mezcla de reacción se enfría a -70/-80 °C con nitrógeno líquido y a esta temperatura se vierten 4,50 kg de acetato de metilo. Después, la mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante al menos 30 minutos. Después, todavía a esta temperatura, se vierte la solución al completo de 5-2-oxo-6-metil-5-heptenoato de etilo obtenida en la fase previa. La mezcla de reacción obtenida se mantiene siempre a -70/-80 °C durante al menos 30 minutos y después se vierte en otro reactor esmaltado que contiene 15,0 kg de ácido clorhídrico al 32% disuelto en  
40 30 kg de agua desmineralizada y enfriada previamente a 0-10 °C. Después, la mezcla de reacción se lleva a 20-25 °C y se deja en reposo hasta que las fases se separan. Después, la fase acuosa se elimina. El disolvente se elimina de la fase orgánica por destilación al vacío hasta que se obtiene un residuo oleoso.

45 **[0032]** Después, se añaden 6,5 kg de metanol al residuo oleoso y se agita hasta que se obtiene una solución que se envía a la siguiente fase.

1-4) Preparación de ácido 2-carboximetil-2-hidroxi-6-metil-5-heptenoico (VI)

50 **[0033]** Se cargan 40 kg de agua desmineralizada y 10 kg de hidróxido potásico en un reactor de acero inoxidable. Se agita a 20-30 °C durante 5 minutos, después, a esta temperatura, se vierte toda la solución de 2-metoxicarbonilmetil-2-hidroxi-6-metil-5-heptenoato de etilo en la fase previa. Después, la mezcla se calienta a reflujo (75-85 °C) y se mantiene en agitación a la misma temperatura durante al menos 30 minutos. Se enfría a 25-30 °C y se añaden 13 kg de cloruro de metileno. Se agita y después se deja en reposo hasta que las fases se separan. La fase orgánica inferior se retira, mientras que la fase acuosa se transfiere a un reactor esmaltado, en el que después se añaden 20 kg de THF.

55 **[0034]** La mezcla de reacción se mantiene a 25-30 °C, al mismo tiempo que se refrigera, y se vierten 19 kg de ácido clorhídrico al 32%. Después, la mezcla se agita y se deja en reposo hasta que las fases se separan. La fase acuosa se retira, mientras que se añaden 30,0 kg de alcohol sec-butílico a la fase orgánica. Partiendo de una temperatura inicial de 40-45 °C, se deja que la temperatura se eleve a 55-60 °C y se vierten 6,0 kg de ciclohexilamina.  
60

**[0035]** La sal precipita, la mezcla de reacción se enfría a 30-35 °C y se centrifuga. El producto centrifugado se lava con 15,0 kg de alcohol sec-butílico. Después, todo el sólido obtenido se carga en un reactor de acero inoxidable y se añaden 30 kg de agua desmineralizada y 10 kg de cloruro de metileno; manteniendo la mezcla de reacción a 20-25  
65 °C, se vierten 9 kg de una solución de hidróxido sódico al 30%. Manteniéndola a la misma temperatura, a la fase orgánica se le añaden 7,5 kg de ácido clorhídrico al 32% y 16 kg de acetato de etilo. Después, la mezcla de reacción

se agita a 20-25 °C y se deja hasta que las fases se separan. La fase acuosa se elimina. La solución se pesó y se analizó por valoración potenciométrica para determinar su contenido de ácido 2-carboximetil-2-hidroxi-6-metil-5-heptenoico. Se obtienen 5 kg del producto deseado al 100%. Rendimiento con referencia a los 10 kg de 5 bromo-2-metil-penteno obtenido en el ejemplo 1-2): 37,7%.

5

#### 1-5) Preparación de ácido 2-metoxicarbonilmetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirano carboxílico (VII)

**[0036]** La solución obtenida en la fase previa y que contiene 5 kg de ácido 2-carboximetil-2-hidroxi-6-metil-5-heptenoico al 100% se carga en un reactor esmaltado. Después, este residuo se enfría a 20-30 °C y se añaden 15 kg de ácido fórmico al 99%. Después, la mezcla se calienta a 70-75 °C y se mantiene en agitación a esta temperatura durante al menos 4 horas. Después, se enfría a 50-60 °C y el agua se retira por destilación al vacío hasta que se obtiene un residuo oleoso. El residuo oleoso se enfría a 30-35 °C y se añaden 15 kg de acetato de etilo y 5 kg de agua desmineralizada. La mezcla obtenida se agita siempre a 30-35 °C y se deja en reposo hasta que las fases se separan, eliminando la fase acuosa, al mismo tiempo que el disolvente se retira de la fase orgánica por destilación al vacío hasta que se obtiene un residuo oleoso. Después, este residuo se enfría y se añaden 10,0 kg de metanol.

10

15

**[0037]** Después, la mezcla se agita hasta que se obtiene una solución y la solución obtenida se envía a la siguiente fase. Rendimiento no determinado.

20

#### 1-6) Preparación de sal del ácido 2-metoxicarbonilmetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirano carboxílico de ciclohexilamina (IA)

Toda la solución obtenida de la fase previa se carga en un reactor esmaltado. Manteniendo la temperatura a 20-30 °C por refrigeración, se vierten 1,50 kg de ácido sulfúrico al 96%. La masa se mantiene a 25-30 °C durante al menos 6 horas. Después, se enfría a 0-10 °C al mismo tiempo que se vierte una solución de 5,5 kg de bicarbonato potásico en 16,5 kg de agua desmineralizada. Se destilan aproximadamente 10,0 kg de disolvente, que se retira y a la mezcla obtenida se le añaden 5,0 kg de cloruro de metileno. Después, la mezcla obtenida se agita a 30-35 °C y después se deja en reposo hasta que las fases se separan. La fase orgánica inferior se elimina, al mismo tiempo que a la fase acuosa se le añaden 15 kg de cloruro de metileno, siempre manteniendo la mezcla a 30-35 °C. Después, se vierten 4,00 kg de ácido fosfórico al 85% y la mezcla se deja en reposo hasta que las fases se separan. La fase acuosa se retira, mientras que el disolvente se retira de la fase orgánica por destilación hasta que se obtiene un residuo oleoso al que se le añaden 20,0 kg de acetato de metilo. A la solución obtenida se le añaden 3 kg de ciclohexilamina. De este modo, la sal ciclohexilamina (IA) precipita y la mezcla que contiene el precipitado se mantiene a 25-30 °C durante 30 minutos. Después, se centrifuga y el producto centrifugado se lava con 5 kg de acetato de metilo. El producto obtenido se seca a 30-40 °C. De este modo se obtienen 3,5 kg del producto deseado. Rendimiento con referencia a los 5 kg del ácido 2-carboximetil-2-hidroxi-6-metil-5-heptenoico (VI) obtenido en el ejemplo 1-4: 46,0%. Pureza por HPLC >95%.

25

30

35

## REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar ácido 2-metoxicarbonilmetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirano carboxílico (I) que comprende las siguientes fases:

a) Hacer reaccionar 5-bromo-2-metil-2-penteno (III) con magnesio y después oxalato de dietilo para obtener 2-oxo-6-metil-5-heptenoato de etilo (IV);

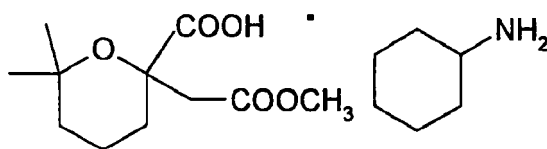
b) Hacer reaccionar 2-oxo-6-metil-5-heptenoato de etilo (IV) con una amida alcalina y acetato de metilo para obtener 2-metoxicarbonilmetil-2-hidroxi-6-metil-5-heptenoato de etilo (V);

c) Hacer reaccionar 2-metoxicarbonilmetil-2-hidroxi-6-metil-5-heptenoato de etilo (V) con un hidróxido de metal alcalino para obtener el ácido 2-carboximetil-2-hidroxi-6-metil-5-heptenoico (VI);

d) Ciclar ácido 2-carboximetil-2-hidroxi-6-metil-5-heptenoico (VI) con ácido fórmico para dar ácido 2-carboximetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirancarboxílico (VII);

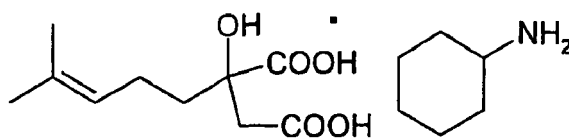
e) Monoesterificar ácido 2-carboximetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirancarboxílico (VII) para dar ácido 2-metoxicarbonilmetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirano carboxílico (I),

**caracterizado por que** en la fase (e) el ácido 2-metoxicarbonilmetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirano carboxílico (I) se purifica por medio de la formación de la sal correspondiente con ciclohexilamina (IA)



(IA)

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** los intermedios (III), (IV), (V) y (VII) no están purificados, mientras que solo se realiza una purificación del intermedio (VI) al final de la fase (c)



(VIA)

convirtiendo este producto en la sal ciclohexilamina correspondiente (VIA).

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por que** antes de la fase (d) dicha sal (VIA) se convierte de nuevo en el ácido correspondiente (VI) para su tratamiento con un ácido mineral fuerte.

4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado por que** dicho ácido se selecciona entre ácido clorhídrico y ácido fosfórico.

5. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado por que** las fases (a)-(c) se realizan en un disolvente aprótico polar.

6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado por que** dicho disolvente aprótico polar es tetrahidrofurano.

7. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **caracterizado por que** en la fase (b) se usa diisopropilamida de litio como una amida alcalina.

8. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, **caracterizado por que** en la fase (c) el hidróxido alcalino es una solución acuosa de hidróxido potásico.

9. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, **caracterizado por que** la monoesterificación de la fase (e) se realiza usando metanol en presencia de un ácido mineral fuerte.

10. Proceso de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado por que** dicho ácido mineral fuerte se concentra ácido sulfúrico.

11. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, **caracterizado por que** la salificación del producto de fórmula (I) para dar la sal correspondiente (IA) se realiza en un disolvente aprótico polar.



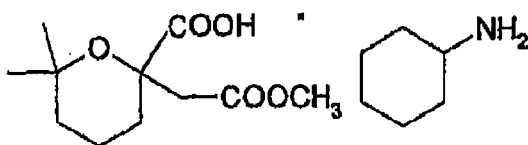
12. Proceso de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado por que** dicho disolvente aprótico polar es acetato de metilo.

5 13. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, **caracterizado por que** el 5-bromo-2-metil-2-penteno (III) usado en la fase (a) se prepara haciendo reaccionar ciclopropilmetilcetona (II) con bromuro de metilmagnesio y después con un ácido mineral fuerte en un disolvente aprótico polar.

10 14. Proceso de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado por que** dicho ácido mineral fuerte es ácido sulfúrico y el disolvente aprótico polar es tetrahidrofurano.

15 15. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-14, **caracterizado por que** el 5-bromo-2-metil-2-penteno (III) se usa como un producto en bruto en la fase de la fase (a).

16. Sal del ácido 2-metoxicarbonilmetil-6,6-dimetil-2-tetrahidropirano carboxílico con ciclohexilamina de fórmula (IA)

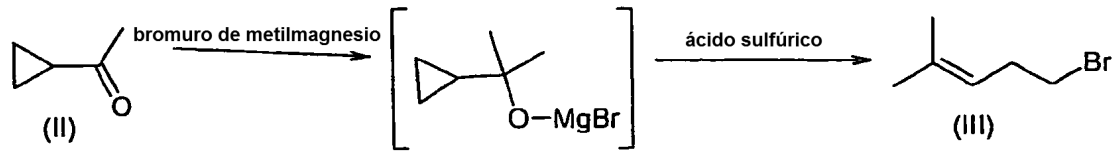


(IA)

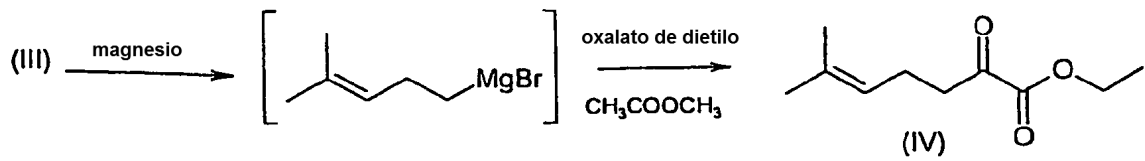
15 17. Uso de la sal de acuerdo con la reivindicación 16 transformada con el tiempo en el ácido correspondiente de fórmula (I) o el anhídrido respectivo en el proceso para la preparación de homoharringtonina por reacción de dicho ácido o del anhídrido respectivo con cefalotaxina opcionalmente en presencia de dicitohexilcarbodiimida.

20

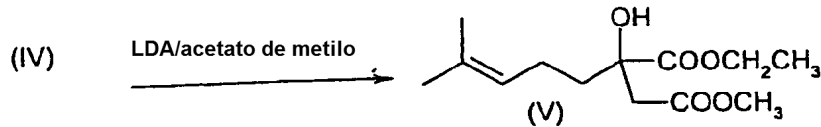
FIG.1



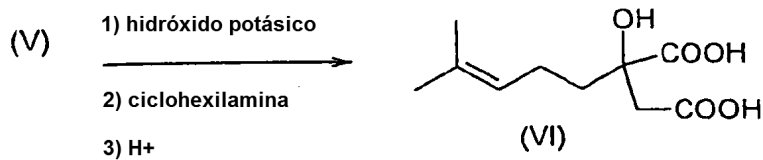
etapa (a)



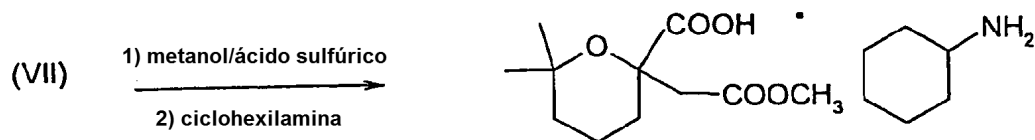
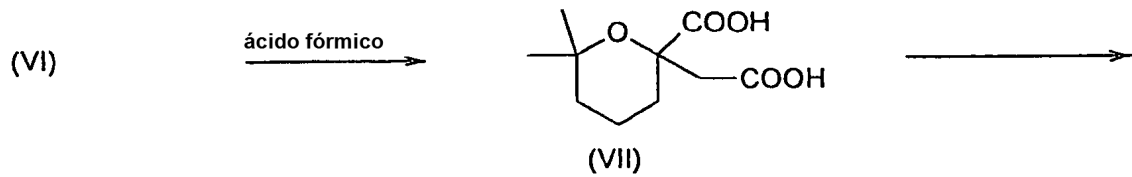
etapa (b)



etapa (c)



etapa (d)



(IA)