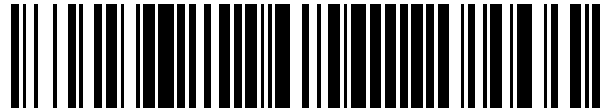


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 207**

51 Int. Cl.:

**C07C 227/28** (2006.01)

**C07C 229/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08803807 .0**

96 Fecha de presentación: **08.09.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2193116**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.06.2010**

54 Título: **Proceso a partir de ácido shikímico para obtener oseltamivir fosfato**

30 Prioridad:

**18.09.2007 EP 07116617**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**05.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**05.12.2012**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
GRENZACHERSTRASSE, 124  
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**TRUSSARDI, RENÉ**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

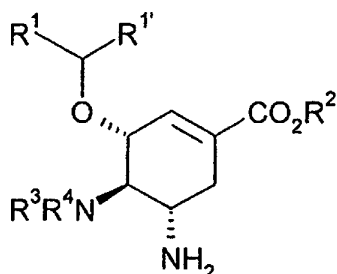
**ES 2 392 207 T3**

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

Proceso a partir de ácido shikímico para obtener oseltamivir fosfato

- 5 La presente invención está relacionada con un proceso para la preparación de un derivado del ácido 4,5-diamino-shikímico de fórmula

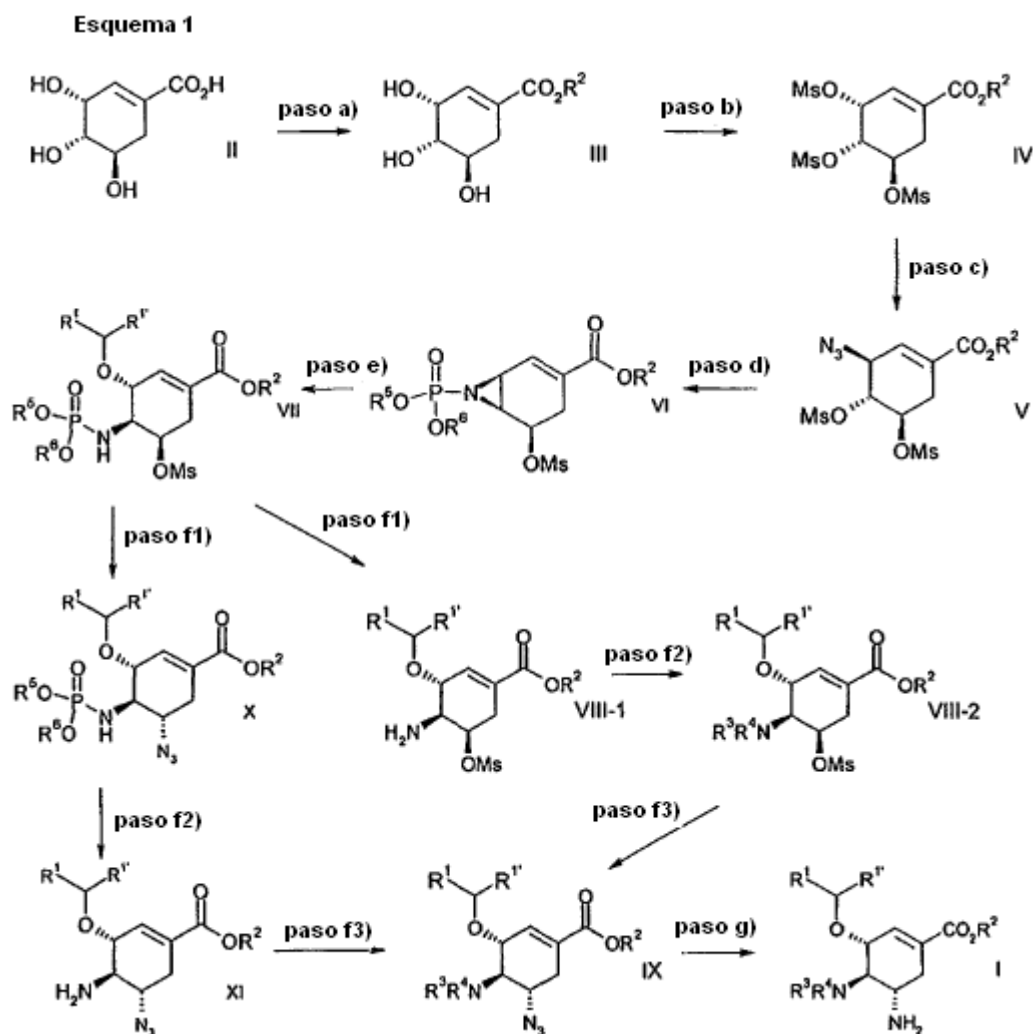


- 10 y de las sales de adición farmacéuticamente aceptables del mismo en las que  
 $R^1, R^{1'}$  son, independientemente el uno del otro, H o alquilo,  
 $R^2$  es un alquilo y  
 $R^3, R^4$  son, independientemente el uno del otro, H o a alcanoilo  $C_{1-6}$ , con la condición de que  $R^3$  y  $R^4$  no son ambos un H.

- 15 Los derivados del ácido 4,5-diamino-shikímico de fórmula I, especialmente el (3R, 4R, 5S)-5-amino-4-acetilamino-3-(1-etilpropoxi)-ciclohex-1-eno-carboxilato de etilo y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables son potentes inhibidores de la neuraminidasa viral (J. C. Rohloff et al., J. Org. Chem. 63, 1998, 4545-4550; WO 98/07685).

- 20 La problemática en la que se origina la presente invención es proporcionar un nuevo proceso para preparar los derivados del ácido 4,5-diamino-shikímico con una calidad y rendimiento satisfactorio a partir de un material de partida que pueda obtenerse fácilmente, el ácido shikímico. El ácido shikímico puede obtenerse fácilmente mediante procesos biotecnológicos, por ejemplo la ingeniería genética o la fermentación (Sunil S. Chandran, Jian Yi, K.M. Draths, Ralph von Daeniken, Wolfgang Weber, y J.W. Frost, Biotechnologie Progress, Vol. 19, nº 3, 2003, 808-814).

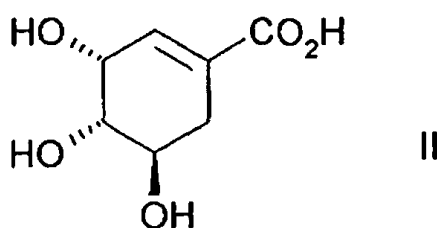
- 25 El problema se soluciona, de acuerdo con la presente invención, mediante un proceso para preparar los compuestos de fórmula I como se muestra en el esquema 1:



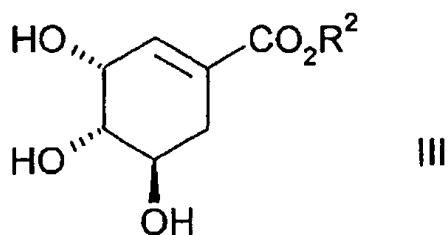
Este nuevo proceso posee la ventaja de que consta de menos pasos para obtener los derivados del ácido 4,5-diamino-shikímico de fórmula I comparado con el proceso conocido en la materia (J.C.Rohloff et al., J.Org.Chem. 63, 1998, 4545-4550; WO 98/07685 y Abrecht et al: "The synthetic development of the anti-influenza neuraminidase inhibitor oseltamivir phosphate (Tamiflu): a challenge for synthesis and process research" CHIMIA Vol. 58, nº 9, 2004, págs.. 621-629). Además, la combinación de pasos del proceso sin aislamiento y purificación de los correspondientes intermediarios descritos en el Esquema 1 permite potenciar la eficiencia y rendimiento global del proceso.

- 5
- 10 El nuevo proceso se caracteriza por

paso a) esterificación del ácido shikímico de fórmula

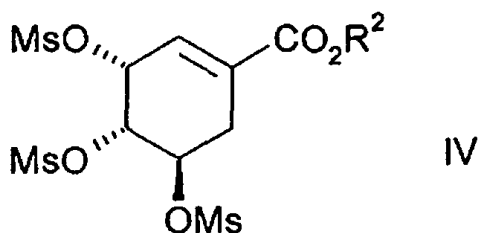


- 15 con  $\text{R}^1\text{OH}$  para formar un compuesto de fórmula



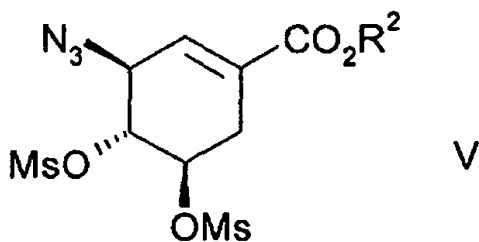
en el que  $R^2$  es como se ha definido anteriormente;

- 5 paso b) formulación del trimesilato de fórmula IV haciendo reaccionar el compuesto de fórmula III con cloruro de metanosulfonilo



- 10 en el que  $R^2$  es como se ha definido anteriormente,

paso c) sustitución  $S_N2$  regioselectiva del grupo 3-mesilato del trimesilato IV mediante un reactivo azida para formar una azida de fórmula

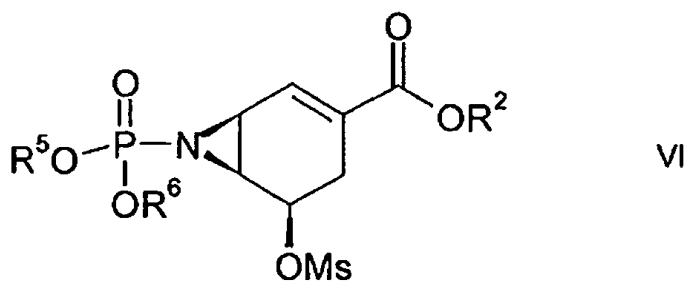


15

en el que  $R^2$  es como se ha definido anteriormente,

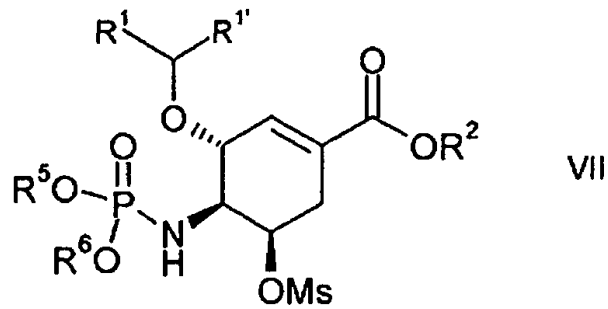
20

paso d) reducción de la azida de fórmula V con trialquilfosfito para formar la aziridina de fórmula



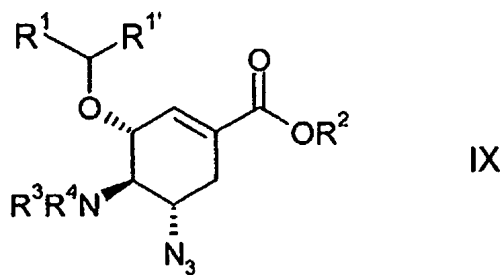
en el que  $R^2$  es como se ha definido anteriormente,  $R^5$  y  $R^6$ , independientemente el uno del otro son alquilo  $C_{1-6}$ ,

- 25 paso e) apertura de la aziridina de fórmula VI para formar el compuesto de fórmula



en el que  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se han definido anteriormente,

5 paso f) transformación de la fosforamida de fórmula VII en el compuesto de fórmula



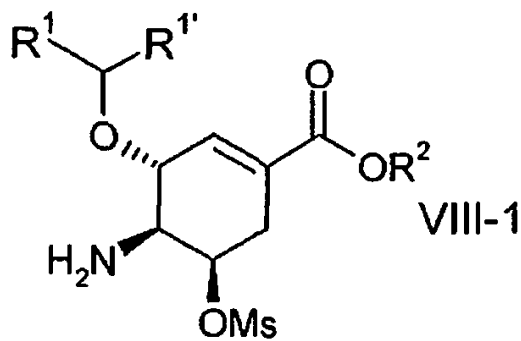
en el que  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido anteriormente,

10 paso g) reducción de la azida de fórmula IX para formar el compuesto de fórmula I y si es necesario, formación de una sal de adición farmacéuticamente aceptable.

Existen dos formas alternativas de realizar el paso f)

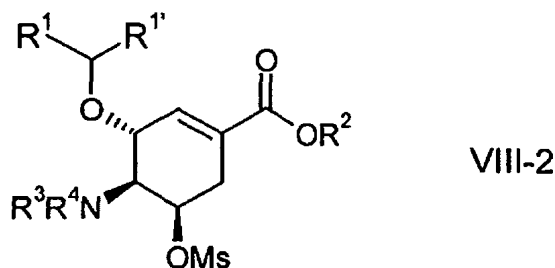
15 1. El paso f) comprende los pasos f1), f2) y f3):

paso f1) hidrólisis de la fosforamida de fórmula VII para formar el compuesto de fórmula



en el que  $R^1$ ,  $R^{1'}$  y  $R^2$  son como se han definido anteriormente,

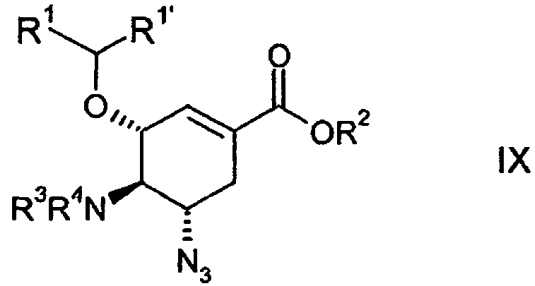
25 paso f2) acilación del compuesto de fórmula VIII-1 para formar el compuesto de fórmula



en el que  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido anteriormente,

paso f3) sustitución del grupo 5-mesilato del compuesto de fórmula VIII-2 por una azida para formar el compuesto de fórmula

5



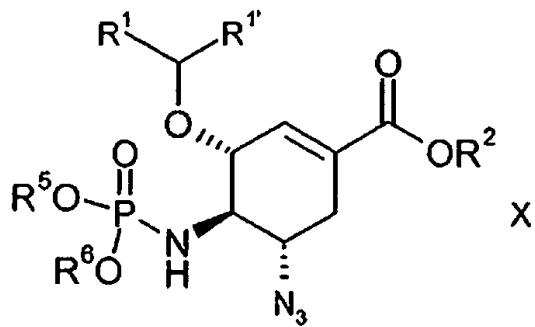
en el que  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido anteriormente,

10 o alternativamente

2.1. el paso f) comprende los pasos f1), f2) y f3):

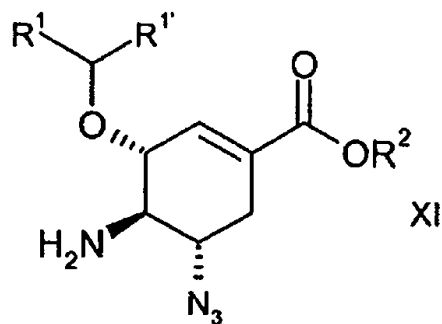
paso f1) sustitución del grupo 5-mesilato del compuesto de fórmula VII para formar el compuesto de fórmula

15



en el que  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido anteriormente,

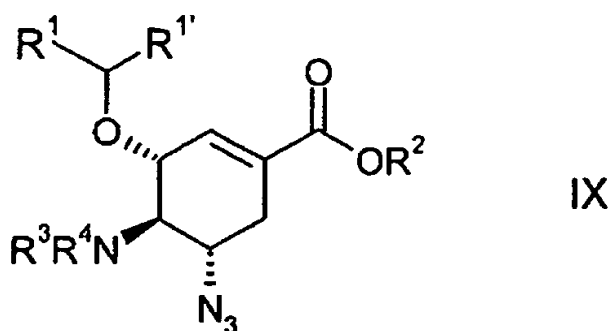
20 paso f2) hidrólisis del compuesto de fórmula X para formar el compuesto de fórmula



en el que  $R^1$ ,  $R^{1'}$  y  $R^2$  son como se han definido anteriormente,

25

paso f3) acilación del compuesto de fórmula XI para formar el compuesto de fórmula



en el que  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido anteriormente,

5 El término alquilo posee el significado de un grupo alquilo de cadena sencilla o ramificada de entre 1 y 12 átomos de C, más convenientemente de entre 1 y 6 átomos de C. Ejemplos de tales grupos alquilo son metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, terc-butilo, pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, heptilo y sus isómeros, octilo y sus isómeros, nonilo y sus isómeros, decilo y sus isómeros, undecilo y sus isómeros, y dodecilo y sus isómeros.

10 Este grupo alquilo puede sustituirse con uno o más sustituyentes como se define en, por ejemplo, la WO 98/07685. Los sustituyentes adecuados son alquilo  $C_{1-6}$  (como se ha definido anteriormente), alqueno  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxycarbonilo  $C_{1-6}$ , F, Cl, Br y I.

15 El término alquilo en  $R^1$ ,  $R^{1'}$  posee el significado de un grupo alquilo de cadena sencilla o ramificada de entre 1 y 12 átomos de C, más convenientemente de entre 1 y 6 átomos de C.

El significado preferible de  $R^1$  es etilo, y de  $R^{1'}$  es etilo.

20  $R^2$  es un grupo alquilo de cadena sencilla o ramificada de entre 1 y 12 átomos de C, más convenientemente entre 1 y 6 átomos de C como se ha ejemplificado anteriormente.

El significado preferible de  $R^2$  es etilo.

25  $R^3$  y  $R^4$  poseen el significado de grupos alcanilo, más preferiblemente alcanilo  $C_{1-6}$  como hexanoilo, pentanoilo, butanoilo (butirilo), propanoilo (propionilo), etanoilo (acetilo) y metanoilo (formilo).

El significado preferible de  $R^3$  es acetilo y de  $R^4$  es H.

30  $R^5$  y  $R^6$  son grupos alquilo de cadena sencilla o ramificada de entre 1 y 12 átomos de C, más convenientemente entre 1 y 6 átomos de C como se ha ejemplificado anteriormente.

El significado preferible de  $R^5$  y  $R^6$  son etilo.

35 El término "sales de adición ácida farmacéuticamente aceptable" incluye sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico y similares.

40 La formación de sal se efectúa mediante métodos que son conocidos per se y que serán familiares para cualquier experto en la materia. Se consideran tanto las sales con ácidos inorgánicos como las sales con ácidos orgánicos. Los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, maleatos, succinatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonatos y similares son ejemplos de tales sales.

45 La sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable preferible es la sal 1:1 con ácido fosfórico que puede formarse preferiblemente y en solución etanólica a una temperatura de entre  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Paso a)

50 El paso a) comprende la esterificación de ácido (3R, 4S, 5R)-3,4,5-trihidroxi-ciclohex-1-enocarboxílico de fórmula II con un alcohol de fórmula  $R^2\text{OH}$ .

Normalmente, la reacción se realiza en un alcohol, preferiblemente etanol en presencia de un ácido fuerte, como ácido clorhídrico en etanol, ácido sulfúrico o la preparación *in situ* de ácido clorhídrico con cloruro de tionilo en etanol, preferiblemente con cloruro de tionilo en etanol.

## ES 2 392 207 T3

La temperatura de la reacción depende principalmente del alcohol utilizado, pero por norma general se encuentra en el rango entre 60 °C y 150 °C, preferiblemente entre 70 °C y 100 °C.

5 La reacción se finaliza como norma general tras entre 1 y 5 horas, preferiblemente entre 2 y 3 horas.

Paso b)

10 El paso b) comprende la formulación del trimesiloato de fórmula IV haciendo reaccionar el compuesto de fórmula III con cloruro de metanosulfonilo.

Normalmente la reacción se realiza en una suspensión del compuesto de fórmula III, un solvente orgánico aprótico, preferiblemente acetato de etilo, y cloruro de metanosulfonilo con una base orgánica terciaria, preferiblemente trietilamina.

15 La temperatura de la reacción normalmente se encuentra en el rango entre -20° C y 50° C, preferiblemente entre 0° C y 5°C.

Paso c)

20 El paso c) comprende la sustitución  $S_N2$  regioselectiva del grupo 3-mesilato del trimesilato IV mediante un reactivo azida para formar una azida de fórmula V.

25 La reacción del paso c) normalmente se realiza en un solvente orgánico inerte, como dimetilsulfóxido o con una mezcla acuosa de solvente orgánico, preferiblemente acetato de etilo y con un catalizador de transferencia de fase, como el hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio.

Se añade un reactivo azida, preferiblemente azida sódica a la mezcla de reacción a temperatura ambiente.

30 La reacción se finaliza como norma general tras entre 1 y 30 horas.

Paso d)

35 El paso d) comprende la reducción de la azida de fórmula V con trialquilfosfito para formar la aziridina de fórmula VI.

La reacción del paso d) normalmente se realiza en un solvente orgánico, como el tolueno en una atmósfera de gas inerte. El trialquilfosfito, como el trietilfosfito, se añade a temperatura ambiente.

40 La reacción se finaliza como norma general tras entre 1 y 5 horas, preferiblemente entre 2 y 3 horas.

La temperatura de reacción depende principalmente del solvente orgánico utilizado, pero como norma general se encuentra en el rango entre 50 °C y 150 °C, preferiblemente entre 100 °C y 120 °C.

Paso e)

45 El paso e) comprende la apertura de la aziridina de fórmula VI para formar el compuesto de fórmula VII.

Normalmente la reacción se realiza en una suspensión del compuesto de fórmula VI, un alcohol, como el 3-pentanol y etileterato de trifluoruro de boro en una atmósfera de gas inerte.

50 La temperatura de reacción normalmente se encuentra en el rango entre -20 °C y 100 °C, preferiblemente entre 0 °C y 5 °C.

55 La reacción se finaliza como norma general tras entre 10 y 20 horas, preferiblemente a las 16 horas.

Paso f)

El paso f) puede realizarse de dos formas alternativas:

60 (1) el paso f) comprende los pasos f1), f2) y f3.

El paso f1) comprende la sustitución del grupo mesilato del compuesto de fórmula VII para formar el compuesto de fórmula VIII-1.



## ES 2 392 207 T3

Normalmente la reacción se realiza en una suspensión del compuesto de fórmula VII, un alcohol, como etanol y un ácido fuerte como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico y similares, preferiblemente ácido sulfúrico en una atmósfera de gas inerte.

- 5 La temperatura de reacción depende principalmente del alcohol utilizado, pero como norma general se encuentra en el rango de 50 °C a 150 °C, preferiblemente de 80 °C a 120 °C.

La reacción se finaliza como norma general tras entre 10 y 20 horas, preferiblemente a las 16 horas.

- 10 El paso f2) comprende la acilación del compuesto de fórmula VIII-1 para formar el compuesto de fórmula VIII-2.

La acilación puede efectuarse bajo condiciones básicas utilizando agentes de acilación conocidos por el experto en la materia.

- 15 El agente de acilación puede ser un haluro de acilo, un carboxilato o un anhídrido del ácido carboxílico. El agente de acilación adecuado preferiblemente es un agente acetilante como el cloruro de acetilo o anhídrido acético. Son bases terciarias orgánicas adecuadas la trietilamina o una solución acuosa con una base inorgánica como el hidrógeno carbonato sódico, carbonato potásico, fosfato potásico en agua, preferiblemente hidrógeno carbonato sódico en agua.

- 20 Preferiblemente la acilación tiene lugar bajo condiciones básicas utilizando una mezcla de 0,5 a 2,0 equivalentes de anhídrido acético en acetato de etilo.

La temperatura se escoge como norma general en el rango entre -20 °C y 100 °C.

- 25 El paso f3) comprende la sustitución del grupo mesilato del compuesto de fórmula VIII por una azida para formar el compuesto de fórmula IX.

- 30 La reacción del paso f3) normalmente se realiza en un solvente orgánico inerte, como el dimetilsulfóxido o una mezcla de solventes con dimetilsulfóxido y etanol.

Un reactivo azida, como la azida sódica, se añade a la mezcla de reacción a entre 20 °C y 120 °C, preferiblemente entre 80 °C y 100 °C.

- 35 La reacción se finaliza como norma general tras entre 10 y 30 horas, preferiblemente a las 16 horas.

(2) El paso f) comprende los pasos f1), f2) y f3).

- 40 El paso f1) comprende la sustitución del grupo mesilato del compuesto de fórmula VII para formar el compuesto de fórmula X.

La reacción del paso f1) normalmente se realiza en un solvente orgánico inerte, como el dimetilsulfóxido o una mezcla de solventes con dimetilsulfóxido y etanol.

- 45 Un reactivo azida, como la azida sódica, se añade a la mezcla de reacción a entre 20 °C y 120 °C, preferiblemente entre 80 °C y 100 °C.

La reacción se finaliza como norma general tras entre 10 y 30 horas, preferiblemente a las 20 horas.

- 50 El paso f2) comprende la hidrólisis del compuesto de fórmula X para formar el compuesto de fórmula XI.

Normalmente la reacción se realiza en una suspensión del compuesto de fórmula X, un alcohol, como el etanol, y un ácido fuerte como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico y similares, preferiblemente ácido sulfúrico en una atmósfera de gas inerte.

- 55 La temperatura de reacción depende principalmente del alcohol utilizado, pero como norma general se encuentra en el rango entre 20 °C y 150 °C, preferiblemente entre 80 °C y 120 °C.

La reacción se finaliza como norma general tras entre 10 y 20 horas, preferiblemente tras 8 horas a 80 °C.

- 60 El paso f3) comprende la acilación del compuesto de fórmula XI para formar el compuesto de fórmula IX.

La acilación puede efectuarse bajo condiciones básicas utilizando agentes de acilación conocidos para los expertos en la materia.

- 5 El agente de acilación puede ser un haluro de acilo, un carboxilato o un anhídrido del ácido carboxílico. El agente de acilación adecuado preferiblemente es un agente acetilante como el cloruro de acetilo o anhídrido acético. Son bases terciarias orgánicas adecuadas la trietilamina o una solución acuosa con una base inorgánica como el hidrógeno carbonato sódico, carbonato potásico, fosfato potásico en agua, preferiblemente hidrógeno carbonato sódico en agua.
- 10 Preferiblemente la acilación tiene lugar bajo condiciones básicas utilizando una mezcla de 0,5 a 2,0 equivalentes de anhídrido acético en acetato de etilo.
- 10 La temperatura se escoge como norma general en el rango entre -20 °C y 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 5 °C.
- Paso g)
- 15 El paso g) comprende la reducción de la azida de fórmula IX para formar el compuesto de fórmula I y si fuera necesario, la formación de una sal de adición farmacéuticamente aceptable.
- Normalmente, la reducción se realiza en un solvente prótico polar como los alcoholes, preferiblemente en etanol acuoso o tetrahidrofurano acuoso, más preferiblemente en etanol acuoso.
- 20 La temperatura de reacción depende principalmente de la fosfina utilizada pero como norma general se encuentra en el rango entre -20 °C y 30 °C, preferiblemente entre 0 y 25 °C.
- 25 Puede ser favorable llevar a cabo la reacción a dos niveles de temperatura, con un rango menor de la temperatura proporcionada anteriormente para la adición de la fosfina y posteriormente con una temperatura ligeramente superior y hasta temperatura ambiente para que se complete la reacción.
- 30 Como realización específica de la presente invención se ha encontrado que cantidades catalíticas de un ácido presente durante la conversión suprime la hidrólisis del éster que de otro modo se da en proporción de un bajo porcentaje y por lo tanto resulta en una impureza no deseada.
- 35 El ácido adecuado es un ácido carboxílico, más convenientemente ácido acético. El ácido acético normalmente se añade en forma de ácido acético glacial en cantidades catalíticas de entre 0,5 % mol y 3,0 % mol en relación al derivado del ácido 4-acetilamino-5-azido-shikímico de fórmula (IX).
- 40 El proceso se finaliza como norma general tras entre 3 h y 6 h.
- A continuación, puede realizarse la finalización del procesado de la mezcla de reacción utilizando métodos conocidos para el experto en la materia. Más convenientemente la mezcla de reacción se concentra al vacío, preferiblemente tras su estabilización con  $\leq 5$  % mol de ácido acético.
- 45 Aunque el derivado del ácido 4,5-diamino-shikímico puede aislarse por ejemplo mediante evaporación y cristalización, es preferiblemente mantenerlo por ejemplo en una solución etanólica y a continuación transformarlo en la sal de adición farmacéuticamente aceptable siguiendo los métodos descritos en J.C.Rohloff et al., J.Org.Chem. 63, 1998,4545-4550; WO 98/07685).
- 50 La formación de la sal se realiza mediante métodos que son conocidos per se y que serán familiares para el experto en la materia. Se toman en consideración tanto las sales con ácidos inorgánicos como las sales ácidos orgánicos. Son ejemplos de tales sales los clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, maleatos, succinatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonatos y similares.
- 55 La sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable preferible es la sal 1:1 con ácido fosfórico que puede formarse preferiblemente en una solución etanólica a una temperatura de entre -20 °C y 60 °C.
- Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención en más detalle sin limitarla.
- Ejemplo 1
- (a) Preparación de (3R, 4S, 5R)-3,4,5,-trihidroxi-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (iii)
- 60 En un recipiente de fondo redondeado de cuatro cuellos de 250 ml equipado con un condensador de reflujo, agitador magnético y un aporte de gas inerte se realizó una suspensión de 19,90 g de ácido (3R, 4S, 5R)-3,4,5-trihidroxi-ciclohex-1-enocarboxílico (ii) en 80 ml de etanol, se añadieron 4,16 ml de cloruro de tionilo en un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, la solución marrón se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó a 40 °C/ 200-10 mbar para dar lugar al producto crudo. A lo largo de la noche se cristalizaron 24,39 g

en forma de aceite marrón oscuro. El producto crudo se disolvió en 100 ml de acetato de etilo y se evaporó a 40 °C/ 200-10 mbar para dar lugar a 22,56 g de producto como un residuo marrón.

IR (ATR) 3350, 2982, 1715, 1252, 1097  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (turbopulverización)  $\text{MNH}_4^+ 220,1$

(b) Preparación de (3R, 4S, 5R)-3,4,5-tris-metanosulfonilooxi-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (iv)

En un recipiente de fondo redondeado de dos cuellos de 1000 ml equipado con un termómetro, un agitador mecánico y un aporte de gas inerte se realizó una suspensión de 20,22 g de (3R, 4S, 5R)-3,4,5-trihidroxi-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (iii) en 600 ml de acetato de etilo, se enfrió hasta 0-5 °C, y se añadieron 24,0 ml de cloruro de metanosulfonilo. A la solución marrón oscuro se añadieron 45,0 ml de trietilamina en un periodo de 46 min., mientras se mantenía la temperatura en el rango de 0-5 °C. La suspensión marrón se agitó durante 30 min. a 0-5 °C, se filtró a través de un filtro de fritas de vidrio pre-enfriado (0-5 °C), se lavó el material retenido en el filtro con un total de 200 ml de acetato de etilo, se extrajeron los filtrados combinados con 400 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0,5 M, se secó la fase orgánica separada con 100 g de sulfato sódico anhidro, se filtró, se lavó con 200 ml de acetato de etilo y se evaporó en un evaporador rotativo a 40 °C/ 200-10 mbar para dar lugar a 42,24 g de producto como una resina marrón.

IR (ATR) 2943, 1715, 1332, 1251, 1170  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (pulverización iónica): 454,2  $\text{M}+\text{NH}_4^+$ .

(c) Preparación de (3R, 4S, 5R)-3-azido-4,5-bis-metanosulfonilooxi-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (v)

En un recipiente de fondo redondeado de 5 ml equipado con un agitador magnético y un aporte de gas inerte, se disolvieron 436,3 mg de (3R, 4S, 5R)-3,4,5-tris-metanosulfonilooxi-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (iv) en 0,83 ml de dimetilsulfóxido. A una solución incolora clara se añadieron 71,5 mg de azida sódica a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas, luego se añadieron 13,7 mg de azida sódica a temperatura ambiente y se agitó durante otras 19 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de acetato de etilo y se extrajo tres veces con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  1 M. La fase orgánica se separó, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a 20 °C/ 140-10 mbar para obtener 0,33 g del producto crudo como un aceite amarillo claro. La purificación del producto crudo se realizó mediante una columna de cromatografía de sílice utilizando una mezcla 1/2 de acetato de etilo y n-hexano. Las fracciones combinadas se evaporaron y se secaron en un evaporador rotatorio para obtener 0,27 g de (3R, 4S, 5R)-3-azido-4,5-bis-metanosulfonilooxi-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo como un aceite incoloro.

IR (ATR) 2942, 2105, 1713, 1660, 1350, 1171  $\text{cm}^{-1}$ . MS (turbopulverización)  $\text{M}+\text{NH}_4^+ 401,1$

(d) Preparación de (1S, 5R, 6S)-7-(dietoxi-fosforilo)-5-metanosulfonilooxi-7-aza-biciclo[4.1.0]hept-2-eno-3-carboxilato de etilo (vi)

En un recipiente de fondo redondeado de 10 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y un aporte de gas inerte, se disolvieron 383,4 mg de (3R, 4S, 5R)-3-azido-4,5-bis-metanosulfonilooxi-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (v) bajo argón con agitación en 4,0 ml de tolueno. A la solución clara se añadieron 191  $\mu\text{l}$  de trietilfosfito a temperatura ambiente. Tras los 5 minutos en los que se produjo nitrógeno y tras 30 minutos en agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción amarilla clara se calentó a reflujo durante 5 horas, luego se añadieron 191  $\mu\text{l}$  de trietilfosfito y se sometieron a reflujo durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a 40 °C/ 60-10 mbar para dar lugar a 470 mg del producto crudo como un aceite amarillo. Se realizó la purificación del producto crudo mediante una columna de cromatografía de gel de sílice utilizando una mezcla 2/1 de tolueno y acetona. Las fracciones combinadas se evaporaron y se secaron en un evaporador rotatorio a 40 °C/ 250-10 mbar para obtener 87 mg de (1S, 5R, 6S)-7-(dietoxifosforilo)-5-metanosulfonilooxi-7-aza-biciclo[4.1.0]hept-2-eno-3-carboxilato de etilo como un aceite amarillo.

IR (ATR) 2984, 1711, 1649, 1356, 1253, 1173, 1019  $\text{cm}^{-1}$ . MS (pulverización iónica)  $\text{MH}^+ 398,0$

(e) Preparación de (3R, 4S, 5R)-4-(dietoxi-fosforiloamino)-3-(1-etil-propoxi)-5-metanosulfonilooxi-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (vii)

En un recipiente de fondo redondeado de 50 ml equipado con un agitador magnético y un aporte de gas inerte, se disolvieron 1,94 g de (1S, 5R, 6S)-7-(dietoxi-fosforilo)-5-metanosulfonilooxi-7-aza-biciclo[4.1.0]hept-2-eno-3-carboxilato de etilo (vi) bajo argón con agitación en 20 ml de 3-pentanol. La solución amarilla clara se trató a 0-5 °C con 736  $\mu\text{l}$  de etileterato de trifluoruro de boro. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se extrajo dos veces con 70 ml de agua. La fase orgánica se separó y se secó con 25 g de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó en un evaporador rotatorio a 40 °C/ 70-10 mbar para dar lugar a 2,18 g del producto crudo como un aceite amarillo. Se realizó la purificación del producto crudo mediante la cromatografía en columna utilizando terc-butilato de metilo. Las fracciones combinadas se evaporaron y se secaron en un evaporador rotatorio a 40 °C/ 250-10 mbar para obtener 1,47 g de (3R, 4S, 5R)-4-

(dietoxi-fosforiloamino)-3-(1-etil-propoxi)-5-metanosulfonilooxi-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo como un sólido amarillo claro.

IR (ATR) 3236, 1711, 1246, 1024  $\text{cm}^{-1}$ . MS (turbopulverización)  $\text{MH}^-$  484,2

5 (f1) Preparación de (3R, 4S, 5R)-4-amino-3-(1-etil-propoxi)-5-metanosulfonilooxi-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (viii-1)

10 En un recipiente de fondo redondeado de 5 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y un aporte de gas inerte, se disolvieron 120 mg de (3R, 4S, 5R)-4-(dietoxi-fosforiloamino)-3-(1-etil-propoxi)-5-metanosulfonilooxi-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (vii) en 500  $\mu\text{l}$  de etanol y se trató con 120  $\mu\text{l}$  de ácido sulfúrico al 96%, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 1,0 ml de acetato de etilo y se enfrió hasta 5  $^{\circ}\text{C}$ . La solución enfriada se trató con 100  $\mu\text{l}$  de una solución acuosa de hidróxido sódico al 28% y con 257  $\mu\text{l}$  de una solución acuosa de hidróxido sódico al 25%. La mezcla bien agitada se diluyó con 1,5 ml de agua, se extrajo y la fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a 20  $^{\circ}\text{C}$ / 120-10 mbar y se secó durante 1 h a 20  $^{\circ}\text{C}$ / <10 mbar para obtener 56 mg de (3R, 4S, 5R)-4-amino-3-(1-etil-propoxi)-5-metanosulfonilooxi-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo como un aceite incoloro.

15 IR (ATR) 1711, 1655, 1350, 1246, 1171  $\text{cm}^{-1}$ . MS (pulverización iónica)  $\text{MH}^+$  350,3

20 (f2) Preparación de (3R, 4S, 5R)-4-acetilamino-3-(1-etil-propoxi)-5-metanosulfonilooxi-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (viii-2)

25 En un recipiente de fondo redondeado de 10 ml equipado con un agitador magnético y un aporte de gas inerte, se disolvieron 190 mg de (3R, 4S, 5R)-4-amino-3-(1-etil-propoxi)-5-metanosulfonilooxi-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (vii-1) en 1,6 ml de acetato de etilo, se añadieron 1,6 ml de una solución acuosa de hidrógeno carbonato sódico 1 M, a temperatura ambiente, se añadieron 62  $\mu\text{l}$  de anhídrido acético, y la mezcla de 2 fases se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 2,0 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y el material retenido en el filtro se lavó con un total de 3,0 ml de acetato de etilo. El filtrado se evaporó a 40  $^{\circ}\text{C}$ / 200-10 mbar para obtener 192 mg de (3R, 4S, 5R)-4-acetilamino-3-(1-etil-propoxi)-5-metanosulfonilooxi-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo como cristales blanquecinos.

30 IR (ATR) 3303, 1714, 1648, 1534, 1344, 1251, 1174, 1094, 903  $\text{cm}^{-1}$ . MS (pulverización iónica)  $\text{MH}^+$  392,0

35 (f3) Preparación de (3R, 4R, 5S)-4-acetilamino-5-azido-3-(1-etil-propoxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (ix)

40 En un recipiente de fondo redondeado de 5,0 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y un aporte de gas inerte, se disolvieron 340 mg de (3R, 4S, 5R)-4-acetilamino-3-(1-etil-propoxi)-5-metanosulfonilooxi-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (viii-2) en 1,2 ml de dimetilsulfóxido y 1,2 ml de etanol, se añadieron 113 mg de azida sódica y la mezcla de reacción se agitó durante 21 horas a 85-90 $^{\circ}\text{C}$ . La mezcla marrón de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con 7,0 ml de una solución de hidrógeno carbonato sódico acuoso 1 M y se extrajo con 7,0 ml de terc-butilato de metilo. La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a 40  $^{\circ}\text{C}$ / 250-10 mbar para obtener 280 mg del producto crudo como cristales marrones. Se disolvieron 280 mg del producto crudo en 3,0 ml de terc-butilato de metilo, la solución marrón se agitó durante 16 horas a -20  $^{\circ}\text{C}$ , y se formó una suspensión ocre. La suspensión se filtró a través de un filtro de fritas de vidrio preenfriado (-20  $^{\circ}\text{C}$ ) y se lavó con 1,5 ml de terc-butilato de metilo preenfriado (-20  $^{\circ}\text{C}$ ). Los cristales blancos se secaron a 40  $^{\circ}\text{C}$ / 10 mbar durante 2 horas para obtener 60 mg de (3R, 4R, 5S)-4-acetilamino-5-azido-3-(1-etil-propoxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo como cristales blancos.

50 IR (ATR) 3265, 2101, 1713, 1659, 1559, 1249, 1078  $\text{cm}^{-1}$ . MS (pulverización iónica)  $\text{MH}^+$  339,3

(f1) Preparación de (3R, 4R, 5S)-5-azido-4-(dietoxi-fosforiloamino)-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (x)

55 En un recipiente de fondo redondeado de 5,0 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y un aporte de gas inerte, se disolvieron 104 mg de (3R, 4S, 5R)-4-(dietoxi-fosforiloamino)-3-(1-etil-propoxi)-5-metanosulfonilooxi-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (vii) en 0,50 ml de etanol y 0,50 ml de dimetilsulfóxido, se añadieron 28 mg de azida sódica y la mezcla de reacción se agitó a 85-90  $^{\circ}\text{C}$  durante 20 horas. La mezcla de reacción marrón se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 1,0 ml de acetato de etilo y se extrajo con 1,0 ml de una solución acuosa de hidrógeno carbonato sódico 1 M. La fase orgánica separada se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó a 40  $^{\circ}\text{C}$ / 120-10 mbar para obtener 40 mg del producto crudo como cristales marrones. Se disolvieron 40 mg del producto crudo en 0,40 ml de metilciclohexano, se agitaron durante 5 horas a temperatura ambiente, se filtraron y se lavaron con 0,15 ml de metilciclohexano, los cristales blancos se secaron a 40  $^{\circ}\text{C}$ / 10 mbar durante 2 horas para obtener 14 mg de (3R, 4R, 5S)-5-azido-4-(dietoxi-fosforiloamino)-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo como cristales blancos.

65

IR (ATR) 3205, 2099, 1717, 1660, 1246, 1224, 1025  $\text{cm}^{-1}$ . MS (pulverización iónica) M+OAc 491,3

(f2) Preparación de (3R, 4R, 5S)-4-amino-5-azido-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (xi)

En un recipiente de fondo redondeado de 5,0 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y un aporte de gas inerte, se disolvieron 300 mg de (3R, 4R, 5S)-5-azido-4-(dietoxi-fosforiloamino)-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (x) en 1,25 ml de etanol y se trató con 0,31 ml de ácido sulfúrico al 96%. La solución negra se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y 8 horas a 80 °C. La mezcla de reacción negra se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con 8,0 ml de una mezcla de 65 ml de hidróxido de amonio al 25% en 435 ml de salmuera, y se extrajo con 9,0 ml de acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con 10 ml de agua y la fase acuosa se lavó de nuevo con 9,0 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con 20 g de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron a 40 °C/ 140-10 mbar para obtener 175 mg de producto bruto como un aceite marrón oscuro. Se realizó la purificación del producto crudo mediante una cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo con un 1% v/v de hidróxido de amonio acuoso al 25%. Las fracciones combinadas se evaporaron a 40 °C/ 140-10 mbar para obtener 97 mg de (3R, 4R, 5S)-4-amino-5-azido-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo como un aceite marrón.

IR (ATR) 3393, 2098, 1713, 1241, 1070  $\text{cm}^{-1}$ . MS (pulverización iónica)  $\text{MH}^+$  297,2

(f3) Preparación de (3R, 4R, 5S)-4-acetilamino-5-azido-3-(1-etil-propoxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (ix)

En un recipiente de fondo redondeado de 5,0 ml equipado con un agitador magnético y un aporte de gas inerte, se disolvieron 118,5 mg de (3R, 4R, 5S)-4-amino-5-azido-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (xi) en 1,0 ml de acetato de etilo. La solución marrón se trató con 1,0 ml de una solución acuosa de hidrógeno carbonato sódico 1 M. La mezcla se trató en agitación con 45,4  $\mu\text{l}$  de anhídrido acético. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y se secó con 1 g de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y el material retenido en el filtro se lavó con un total de 2,0 ml de acetato de etilo. El filtrado combinado se evaporó a 40 °C/ 240 a 10 mbar para obtener 139 mg de producto bruto como un sólido ocre. El sólido bruto se resuspendió en 1,40 ml de n-hexano y 0,70 ml de terc-butilato de metilo, se agitó durante una hora a temperatura ambiente, se enfrió hasta 0 - 5 °C y se agitó durante 2 horas a 0 - 5 °C. La suspensión se filtró y el material retenido en el filtro se lavó con un total de 0,70 ml de una mezcla de solventes 2/1 preenfriada (0 - 5 °C) de n-hexano y terc-butilato de metilo. El material retenido en el filtro se secó a 45 °C/ 9 mbar para obtener 94 mg de (3R, 4R, 5S)-4-acetilamino-5-azido-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo como cristales blancos.

IR (NJL) 3269, 2104, 1715, 1660, 1562, 1254  $\text{cm}^{-1}$ . MS (turbopulverización)  $\text{MH}^+$  339,2.

(g) Preparación de (3R, 4R, 5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)-ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (i)

Se situaron 50,0 g (0,147 mol) de (3R, 4R, 5S)-4-acetamido-5-azido-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (ix) en un reactor de vidrio de 1000 ml con purga de nitrógeno y equipado con un agitador mecánico, un condensador y un embudo de goteo de 250 ml. Se añadieron 300 ml de etanol, 50 ml de agua y 0,09 g de ácido acético. En la solución clara resultante se disolvieron 31,4 g (0,155 mol) de tributilfosfina en 150 ml de etanol que se añadieron de forma continua a una temperatura de 5 °C (+/- 5 °C) a lo largo de un periodo de 30 - 90 min. Mediante el ligero enfriamiento de la camisa (~ 3 °C) la temperatura de reacción se mantuvo a esta temperatura. El alimentador se enjuagó con 20 ml de etanol. La mezcla clara de reacción se agitó durante 90 min. adicionales a 5 °C (+/- 5 °C) bajo suave enfriamiento de la camisa. En consecuencia, la temperatura aumentó a lo largo de 30 - 60 min. hasta 20 - 25 °C y la solución se agitó durante otras 3 h (con producción de nitrógeno).

Tras la finalización de la reacción (control por HPLC) se añadieron 0,18 g de ácido acético a la solución clara. Luego, la mezcla se concentró bajo una presión reducida (de 300 a 50 mbar) a una temperatura máxima de 60 °C y una temperatura máxima de la camisa de 75 °C en el momento próximo a la sequedad. El residuo oleoso (80 - 100 ml) se diluyó con 160 ml de etanol, luego la solución resultante se concentró de nuevo siguiendo el método mencionado anteriormente. El residuo oleoso se disolvió en etanol hasta un volumen de 250 ml. El contenido de agua de esta solución se determinó mediante una titulación de KF (Karl Fischer) como inferior al 1,0 % en peso. Rendimiento: 44,4 g (área del 97% por HPLC) del producto del título en solución etanólica.

IR (NJL) 3279, 1720, 1639, 1554, 1252, 1128  $\text{cm}^{-1}$ . MS (pulverización iónica)  $\text{MH}^+$  313,1,  $\text{MNa}^+$  335,3

(g1) Preparación de fosfato de (3R, 4R, 5S)-4-acetilamino-5-amino-3-(1-etil-propoxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (i) (1:1)

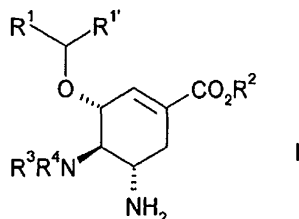
En un reactor de vidrio de 1000 ml seco y con purga de nitrógeno equipado con un agitador mecánico, un condensador, y un embudo de goteo de 500 ml, se disolvieron 17,0 g de ácido ortofosfórico (al 85 % en agua) en 400 ml de etanol y la solución clara resultante se calentó hasta 50 - 55 °C. A continuación, se añadieron los 250 ml

5 de la solución etanólica obtenidos en el ejemplo 1 y que contenían 0,147 moles de (3R, 4R, 5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo en agitación. Tras la adición rápida (10-15 min.) de dos tercios (ca. 160 ml) del volumen total de esta solución, se detuvo la adición y a la solución clara supersaturada se le añadieron 0,2 g del fosfato de (3R, 4R, 5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (1:1) previamente obtenido. Inmediatamente después se inició la cristalización. La suspensión densa resultante se agitó durante 45 - 60 min. a 50 - 55 °C. Luego la solución amina restante se añadió lentamente (45 - 60 min.) a la suspensión a 50 - 55 °C. El alimentador se enjuagó con 20 ml de etanol. A continuación, la suspensión densa se enfrió de forma continua hasta 12 - 20 °C en alrededor de 4 h (velocidad de enfriamiento = 10 °C/ h). Para completar la cristalización, la agitación continuó a 12 - 20 °C durante 2 ± 1 h adicionales. Se aisló el fosfato de (3R, 4R, 5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (1:1) mediante filtración por presión (sobrepresión de nitrógeno de 0,3 bar, filtro de tejido Dacron®). El producto cristalino se lavó dos veces con 240 ml de acetona y dos veces con 300 ml de n-heptano a temperatura ambiente. Se secó el fosfato de (3R, 4R, 5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (1:1) al vacío (≈20 mbar) a una temperatura máxima de 50 °C hasta peso constante. Rendimiento: 54 - 55 g (88-91%) del producto del título en forma de agujas incoloras con un ensayo del 99 % en peso (suma de impurezas < 0,5 % en peso, cada impureza ≤ 0,1 % en peso).

15 IR (NJL) 3352, 3164, 2923, 2854, 1724, 1663, 1551, 1463, 1263, 1132 cm<sup>-1</sup>. MS (pulverización iónica) MH<sup>+</sup> 313,1, MNa<sup>+</sup> 335,3.

## REIVINDICACIONES

5 1. Proceso para la preparación de un derivado del ácido 4,5-diaminoshikímico de fórmula



y las sales de adición farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que

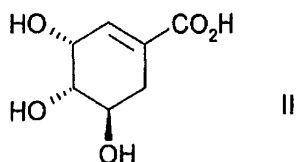
10  $R^1, R^{1'}$  son, independientemente el uno del otro, H o alquilo  $C_{1-6}$ ,

$R^2$  es un alquilo  $C_{1-6}$  y

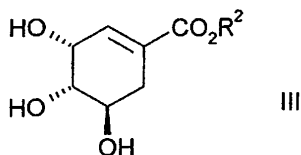
$R^3, R^4$  son, independientemente el uno del otro, H o un alcanilo  $C_{1-6}$ , con la condición de que  $R^3$  y  $R^4$  no sean ambos H,

15 que se caracteriza por que

en el paso a) se da la esterificación del ácido shikímico de fórmula



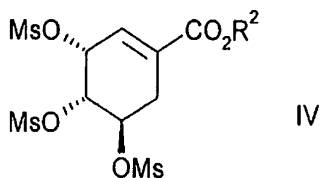
20 con  $R^2OH$  para formar un compuesto de fórmula



en el que  $R^2$  es como se ha definido anteriormente;

en el paso b)

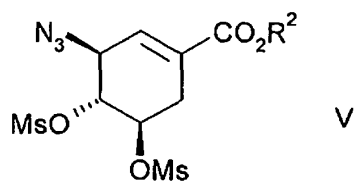
25 se formula el trimesilato de fórmula IV haciendo reaccionar compuesto de fórmula III con cloruro de metanosulfonilo



en el que  $R^2$  es como se ha definido anteriormente,

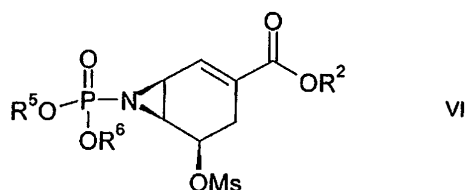
30 en el paso c)

se realiza la sustitución  $S_N2$  regioselectiva del grupo 3-mesilato del trimesilato IV mediante un reactivo azida para formar una azida de fórmula



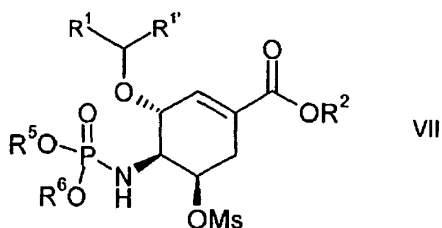
en el que  $R^2$  es como se ha definido anteriormente,  
en el paso d)

5 se reduce la azida de fórmula V con trialquilfosfito para formar la aziridina de fórmula

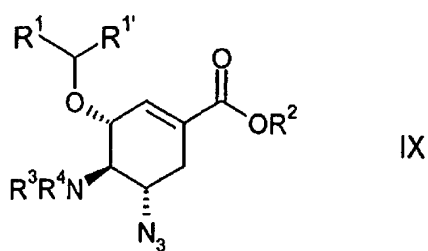


en el que  $R^2$  es como se ha definido anteriormente,  $R^5$  y  $R^6$ , independientemente el uno del otro son alquilo  $C_{1-6}$ ,  
en el paso e)

10 se realiza la apertura de la aziridina de fórmula VI para formar el compuesto de fórmula



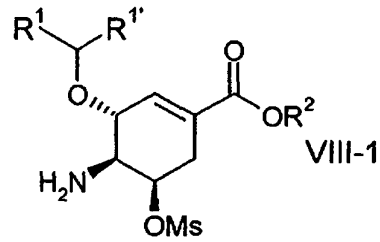
15 en el que  $R^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se han definido anteriormente,  
en el paso f)  
se transforma la fosforamida de fórmula VII en el compuesto de fórmula



20 en el que  $R^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido anteriormente,  
en el paso g)  
se reduce la azida de fórmula IX para formar el compuesto de fórmula I y si fuera necesario, se forma una sal de  
adición farmacéuticamente aceptable.

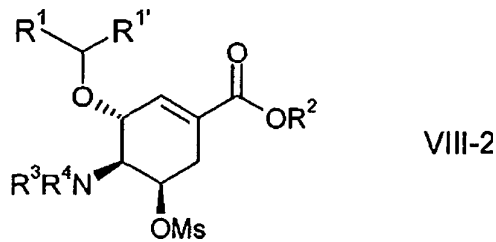
25 2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el paso f) comprende los pasos,  
paso f1)  
hidrólisis de la fosforamida de fórmula VII para formar el compuesto de fórmula





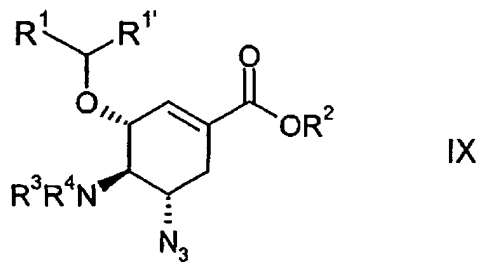
en el que R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente,  
 paso f2)

5 acilación del compuesto de fórmula VIII-1 para formar el compuesto de fórmula



en el que R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente,  
 paso f3)

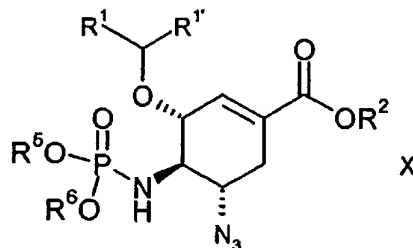
10 sustitución del grupo mesilato del compuesto de fórmula VIII por una azida para formar el compuesto de fórmula



15 en el que R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente.

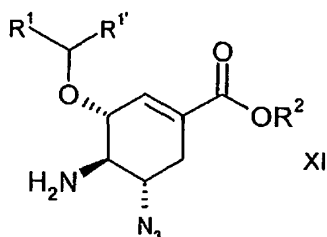
3. El proceso de la reivindicación 1, en el que paso f) comprende los pasos,  
 paso f1)

20 sustitución del grupo mesilato del compuesto de fórmula VII para formar el compuesto de fórmula



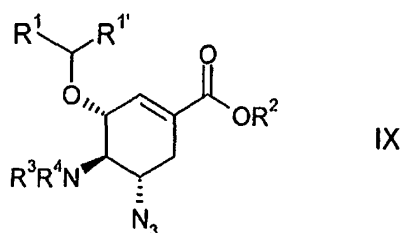
en el que R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido anteriormente,  
 paso f2)

25 hidrólisis del compuesto de fórmula X para formar el compuesto de fórmula



en el que  $R^1$ ,  $R^{1'}$  y  $R^2$  son como se han definido anteriormente,  
paso f3)

5 acilación del compuesto de fórmula XI para formar el compuesto de fórmula



en el que  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido anteriormente.

- 10 4. El proceso de la reivindicación 1, en el que  $R^1$ ,  $R^{1'}$  y  $R^2$  son etilo,  $R^3$  es acetilo y  $R^4$  es hidrógeno.
5. El proceso de la reivindicación 1, en el que  $R^5$  y  $R^6$  independientemente el uno del otro son etilo.
- 15 6. El proceso de la reivindicación 1, en el que la sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable es la sal del ácido fosfórico.
7. El proceso de la reivindicación 1, en el que paso a) se realiza en un alcohol, preferiblemente etanol en presencia de un ácido fuerte, preferiblemente cloruro de tionilo, en un rango de temperaturas de reacción de entre 60 °C y 150 °C, preferiblemente de 70 °C a 100 °C.
- 20 8. El proceso de la reivindicación 1, en el que paso b) se realiza en un solvente orgánico aprótico, preferiblemente acetato de etilo, y cloruro de metanosulfonilo con una base terciaria orgánica, preferiblemente trietilamina, a una temperatura de reacción en un rango de entre -20 °C y 50 °C, preferiblemente de 0 °C a 5 °C.
- 25 9. El proceso de la reivindicación 1, en el que paso c) se realiza en un solvente orgánico inerte, preferiblemente dimetilsulfóxido o con una mezcla acuosa del solvente orgánico, preferiblemente acetato de etilo y con un catalizador de la transferencia de fase, como hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio y un reactivo azida, preferiblemente azida sódica, a temperatura ambiente.
- 30 10. El proceso de la reivindicación 1, en el que paso d) se realiza en un solvente orgánico, preferiblemente tolueno en una atmósfera de gas inerte, se añade un trialquilfosfito, como el trietilfosfito, a temperatura ambiente, y la temperatura de reacción se encuentra en el rango entre 50 °C y 150 °C, preferiblemente de 100 °C a 120 °C.
- 35 11. El proceso de la reivindicación 1, en el que paso e) se realiza en un alcohol, como el 3-pentanol y etileterato de trifluoruro de boro en una atmósfera de gas inerte en un rango de temperaturas de entre -20 °C y 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 5 °C.
- 40 12. El proceso de la reivindicación 2, en el que paso f1) se realiza en un alcohol, como el etanol y un ácido fuerte, preferiblemente ácido sulfúrico, en una atmósfera de gas inerte, en un rango de temperaturas de entre 50 °C y 150 °C, preferiblemente de 80 °C a 120 °C.
- 45 13. El proceso de la reivindicación 2, en el que paso f2) se realiza utilizando un agente de acilación, preferiblemente bajo condiciones básicas utilizando anhídrido acético en acetato de etilo en un rango de temperaturas entre -20 °C y 100 °C.

14. El proceso de la reivindicación 2, en el que paso f3) se realiza en un solvente orgánico inerte, preferiblemente dimetilsulfóxido o una mezcla de solventes con dimetilsulfóxido y etanol con un reactivo azida, preferiblemente azida sódica a entre 20 °C y 120 °C, preferiblemente entre 80 °C y 100 °C.
- 5 15. El proceso de la reivindicación 3, en el que paso f1) se realiza en un solvente orgánico inerte, preferiblemente dimetilsulfóxido o una mezcla de solventes con dimetilsulfóxido y etanol, y un reactivo azida, preferiblemente azida sódica, a entre 20 °C y 120 °C, preferiblemente a entre 80 °C y 100 °C.
- 10 16. El proceso de la reivindicación 3, en el que paso f2) se realiza en un alcohol, preferiblemente etanol y un ácido fuerte, preferiblemente ácido sulfúrico en una atmósfera de gas inerte en un rango de temperaturas de entre 20 °C y 150 °C, preferiblemente de 80 °C a 120 °C.
- 15 17. El proceso de la reivindicación 3, en el que paso f3) se realiza bajo condiciones básicas utilizando una mezcla de anhídrido acético en acetato de etilo en un rango de temperaturas de entre -20 °C y 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 5 °C.