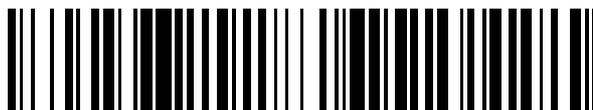


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 740**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2008 E 08702287 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 2109603**

54 Título: **Procedimiento de preparación de monoclóhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]-etil]-2(1H)-quinolinona**

30 Prioridad:

**30.01.2007 EP 07001950**

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

**27.06.2013**

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)  
VIA PALERMO, 26/A  
43100 PARMA, IT**

72 Inventor/es:

**PIVETTI, FAUSTO;  
BOCCHI, MONICA y  
DELCANALE, MAURIZIO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 409 740 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 de preparación de monoclóhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2[[1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona.

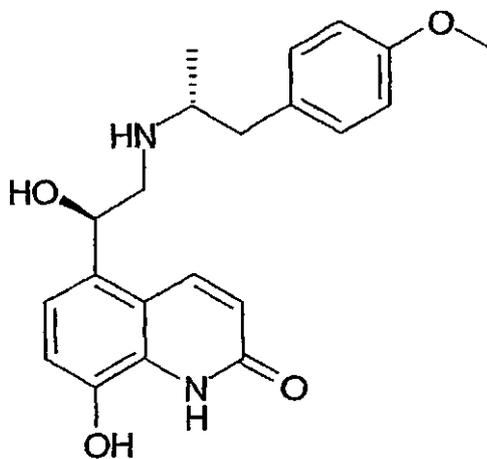
## Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a un procedimiento de preparación de monoclóhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2[[1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona. También se desvelan intermedios útiles en el procedimiento.

## Antecedentes de la invención

- 10 El monoclóhidrato (I) de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2[[1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona es conocido por el documento EP 0 147 71, a nombre de Tanabe, como un broncodilatador provisto de una potente acción estimuladora beta-2-adrenoceptora.

El compuesto, que se ha definido también como clóhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[(1R)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]carboestirilo y referido como TA 2005, es identificado de ahora en adelante por conveniencia también con el código CHF4226.

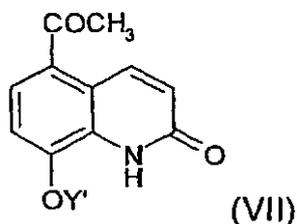


15

(I)

El documento EP 0147719 desvela un procedimiento para la preparación de TA2005, incluyendo dentro de su ámbito los cuatro isómeros ópticos y mezclas de los mismos.

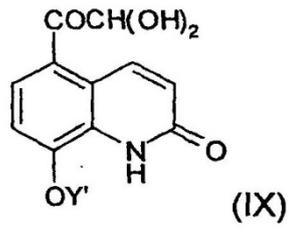
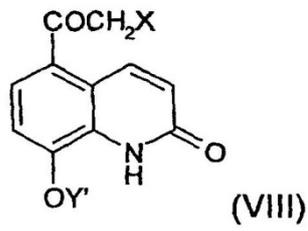
El procedimiento consiste en la halogenación u oxidación de un compuesto de la fórmula (VII):



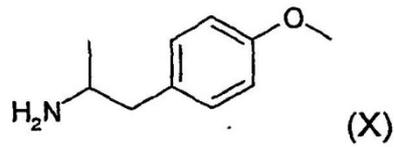
20

(VII)

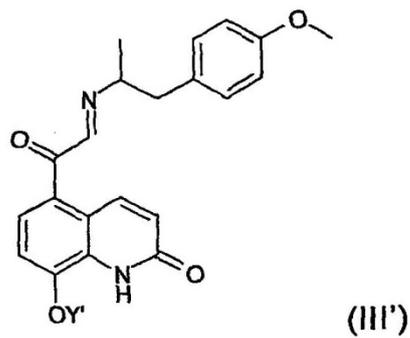
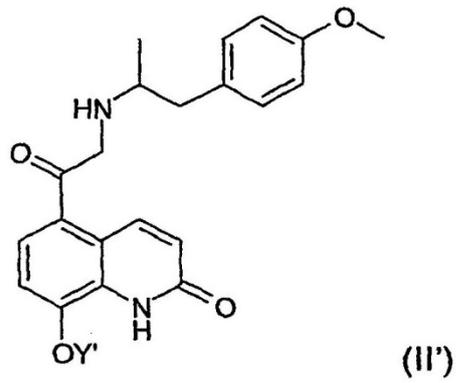
para proporcionar respectivamente un compuesto de la fórmula (VIII) o (IX), donde X es un átomo de halógeno e Y'O- es hidroxilo o un hidroxilo protegido de manera convencional,



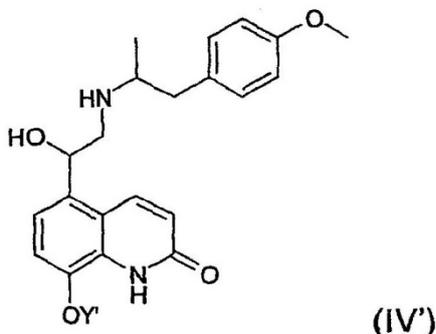
que por reacción con N-(2-p-metoxifenil)-1-metiletil)amina de fórmula (X):



5 proporciona un compuesto de fórmula (II') o (III'):



que son reducidos por reacción con un agente reductor para proporcionar el compuesto (IV').



- 5 El compuesto (IV') es obtenido en la forma de una mezcla de dos estereoisómeros, (es decir, isómeros  $\alpha$  o  $\beta$ , constituidos por una mezcla de isómeros (R), (R)- y (S), (S)- de los mismos o una mezcla de isómeros (R), (S)- y (S), (R)- de los mismos) que se deben separar en cada uno de los isómeros ópticos del compuesto (IV') por un procedimiento largo y que exige mucho tiempo.

El compuesto (I) es obtenido después por la eliminación del grupo protector por hidrogenación catalítica de compuesto (IV').

- 10 El procedimiento para la preparación de (I) según el documento EP 0147719 muestra algunos problemas y desventajas.

Por ejemplo, el compuesto (X), es considerado un psicoestimulante y alucinógeno, clasificado entre las sustancias psicotrópicas en muchos países, por lo tanto su preparación y uso es regulado por reglas muy restrictivas que hacen difícil su empleo sin autorizaciones particulares.

- 15 Además, su preparación, desvelada en la página 16, preparación 3 del documento EP 0147719, requiere reactivos de difícil preparación tales como  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -nitro-p-metoxiestireno y ácido (S)-1-(2-naftilsulfonyl)pirrolidin-2-carboxílico.

- Además, el procedimiento para su resolución, por cristalización fraccionada, parece bastante difícil, especialmente por el uso de muchos disolventes o mezclas de disolventes, tales como metanol o acetato de etilo e isopropanol y de agentes de resolución pocos comunes y caros, tales como ácido (S)-1-(2-naftilsulfonyl)pirrolidin-2-carboxílico. Además, el rendimiento indicado, después de cristalización, es muy bajo, aproximadamente 35%.
- 20

Además, la síntesis de compuesto (I) según el documento EP 0147719 requiere dos etapas de hidrogenación, llevadas a cabo las dos en condiciones de hidrogenación de Pd/C catalítica para obtener (X) de su precursor,  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -nitro-p-metoxi-estireno y para proteger el grupo fenólico durante la conversión de (IV') en (I).

- 25 Por lo tanto, hay una necesidad de desarrollar un procedimiento para la preparación de CHF4226 que no tenga todas las desventajas ya mencionadas de la técnica anterior y en particular hay la necesidad de desarrollar un procedimiento que conduzca al CHF4226 deseado con la configuración (R), (R).

La presente invención se refiere a un procedimiento eficaz, más conveniente, para la preparación de isómeros ópticamente puros de (I), alternativo al desvelado en el documento EP 0147719.

- 30 Este procedimiento es ventajoso en particular en comparación con procedimientos conocidos debido a que utiliza precursores ópticamente puros que están fácilmente disponibles por simple resolución y reducción asimétrica y conduce inmediatamente a la configuración (R), (R) correcta de compuesto (I), dando como resultado un procedimiento más simple proporcionando mayores rendimientos.

### Sumario de la invención

- 35 La presente invención proporciona un procedimiento más conveniente de preparación de CHF4226 alternativo al desvelado en el documento EP 0147719 con una metodología más simple, que comprende las etapas siguientes según el esquema 1:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII) en el que X es un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo y R es un grupo protector de hidroxilo, con un compuesto de fórmula (X') en el que R' es un grupo protector de amina para obtener un compuesto de fórmula (XIII);

- 40 (b) reducir dicho compuesto para obtener un compuesto de fórmula (XIV) que ya soporte la configuración (R), (R)

correcta;

(c) desproteger el compuesto (XIV) obteniéndose de ese modo compuesto (I).

La diastereoselectividad (R), (R) del compuesto (XIV) es de al menos 60%, preferiblemente de al menos 80%, incluso más preferiblemente de al menos 90%, lo más preferiblemente de al menos 95%.

5 Preferiblemente, la diastereoselectividad (R), (R) se aumenta además por recristalización de compuesto (I) y (XIV), más preferiblemente por recristalización de compuesto (XIV).

10 Preferiblemente, el grupo R protector de hidroxilo es un fenil-inferior-alquilo sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en: bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, p- u o-nitrobencilo, benciloxicarbonilo y p-metoxibenciloxicarbonilo. Preferiblemente, el grupo R' protector de amina es un (fenil inferior)alquilo sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en: bencilo, p-metoxibencilo, p-fluorobencilo, p-clorobencilo, p-bromobencilo, difenilmetilo y naftilmetilo.

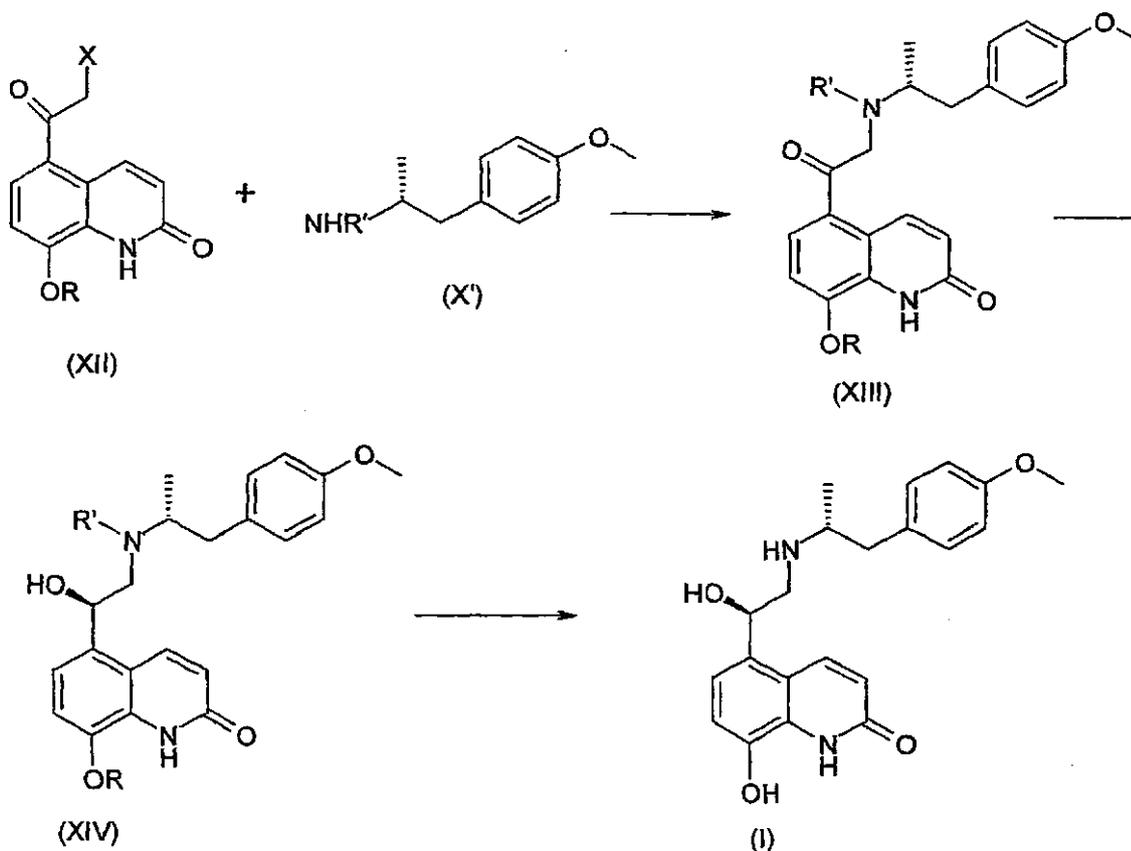
Más preferiblemente, R=R' e incluso más preferiblemente R y R' son grupos bencilo.

En una realización preferida, los grupos protectores R y R' son eliminados simultáneamente. En una realización más preferida, la desprotección es una desbencilación catalítica.

15 La invención se dirige además a los compuestos (XIII) y (XIV), que han sido obtenidos como intermedios estables de la reacción descrita anteriormente.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de CHF4226, que comprende las siguientes etapas:



20 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII) en el que R es un grupo protector de hidroxilo, con un compuesto de fórmula (X') en el que X es un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo y R' es un grupo protector de amina para obtener un compuesto de fórmula (XIII);

25 (b) reducir dicho compuesto para obtener un compuesto de fórmula (XIV) que ya soporta la configuración (R), (R)

correcta;

(c) desproteger el compuesto (XIV) obteniéndose de ese modo compuesto (I).

La diastereoselectividad (R), (R) del compuesto (XIV) es de al menos 60%, preferiblemente de al menos 80%, incluso más preferiblemente de al menos 90%, lo más preferiblemente de al menos 95%.

- 5 Preferiblemente, la diastereoselectividad (R), (R) aumenta además por recristalización de compuesto (I) y (XIV), más preferiblemente por recristalización de compuesto (XIV) usando procedimientos conocidos.

"Grupo protector" significa un grupo que protege uno o más grupos funcionales de un compuesto dando lugar a un derivado protegido del compuesto especificado. Grupos funcionales que se pueden proteger incluyen, como ejemplo, grupos amino, grupos hidroxilo y similares.

- 10 Los grupos protectores son conocidos y se describen, por ejemplo, en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1.999 y referencias citadas en la misma.

- 15 El término "grupo protector de amina" significa un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en un grupo amino. Grupos protectores de amina representativos incluyen, pero no se limitan a, terc-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS), terc-butildimetilsililo (TBS), bencilo, p-metoxibencilo, p-fluorobencilo, p-clorobencilo, p-bromobencilo, difenilmetilo, naftilmetilo y similares.

- 20 El término "grupo protector de hidroxilo" significa un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en un grupo hidroxilo. Grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, grupos sililo incluyendo grupos tri[alquil (C1-6)]sililo, tales como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), terc-butildimetilsililo (TBS) y similares; ésteres (grupos acilo) incluyendo grupos alcanóilo (C1-6), tales como formilo, acetilo y similares; grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), difenilmetilo (benzhidrido, DPM) y similares.

- 25 En la presente invención, R es preferiblemente un (fenil inferior)alquilo sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en: bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, p- u o-nitrobencilo, benciloxicarbonilo y p-metoxibenciloxicarbonilo y R' es un (fenil inferior)alquilo sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en, preferiblemente: bencilo, p-metoxibencilo, p-fluorobencilo, p-clorobencilo, p-bromobencilo, difenilmetilo y naftilmetilo.

Más preferiblemente, R=R' e incluso más preferiblemente R y R' son grupos bencilo.

- 30 En una realización preferida, los grupos protectores R y R' son eliminados simultáneamente. En una realización más preferida, la desprotección es una desbencilación catalítica.

En particular, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XII) con un compuesto ópticamente puro de fórmula (X') para obtener un intermedio ópticamente puro (XIII).

- 35 El compuesto de fórmula (XII) puede ser obtenido por cualquier procedimiento conocido. Por ejemplo, se puede obtener a partir de compuesto de fórmula (VII) por medio de diversos procedimientos de halogenación, como se describe en el ejemplo 13 del documento EP 0147719.

El compuesto ópticamente puro (X') es obtenido por resolución del compuesto racémico con ácido (L)- o (D)-mandélico en presencia de un disolvente alcohólico tal como metanol (MeOH), usando una modificación adecuada conocida del procedimiento según Kraft, et al. Reec. Trav. Chim. Pays-Bas 85, 607 (1.966).

- 40 La reacción de (XII) y (X') se realiza en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes tal como diclorometano o su mezcla con dimetilformamida y un agente alcalino adecuado tal como hidrogenocarbonato de sodio.

El compuesto (XIII) contiene tanto un grupo protector de amina como un grupo protector de hidroxilo del tipo descrito anteriormente.

Se puede aislar un compuesto (XIII) estable como una sal, preferiblemente como la sal de clorhidrato.

- 45 La reducción del intermedio (XIII) se puede hacer con un agente reductor adecuado tal como borohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio, monoacetoxiborohidruro de sodio, complejos de borano y preferiblemente borohidruro de sodio en un disolvente tal como metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, éter, diglimes, diclorometano y mezclas de los mismos. Preferiblemente, se usan metanol y diclorometano para obtener el compuesto de fórmula (XIV) con la configuración absoluta (R), (R) requerida y buena diastereoselectividad.

- 50 Se puede aislar compuesto de fórmula (XIV) como base libre o alternativamente como sal cristalina formada por reacción con un ácido adecuado, tal como ácido tartárico, ácido mandélico y preferiblemente ácido clorhídrico, usando diversos disolventes, tal como metanol, etanol, 2-propanol, agua, acetona, tetrahidrofurano, diclorometano y

mezclas de los mismos.

La pureza diastereomérica (R), (R) de compuesto (XIV) es de al menos 60%, preferiblemente de al menos 80%, incluso más preferiblemente de al menos 90%, lo más preferiblemente de al menos 95%.

5 La desprotección de (XIV) para proporcionar compuesto (I) se realiza en presencia de un catalizador con un disolvente. Preferiblemente, el disolvente es metanol, etanol, 2-propanol, agua, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos y preferiblemente etanol, a una temperatura de 0 a 100°C y más preferiblemente de 10 a 30°C. Preferiblemente, el catalizador es seleccionado del grupo de paladio-BaCO<sub>3</sub>, negro de paladio e incluso más preferiblemente paladio-carbón vegetal.

10 El compuesto (I) es obtenido con una pureza diastereomérica (R), (R) de al menos 60%, preferiblemente de al menos 80%, incluso más preferiblemente de al menos 90%, lo más preferiblemente de al menos 95%.

La pureza diastereomérica (R), (R) del compuesto (XIV) se puede aumentar además por recristalización o suspensión de (XIV) o preferiblemente su sal, más preferiblemente su sal de clorhidrato, en un disolvente, tal como metanol, etanol, 2-propanol, agua, acetona, tetrahidrofurano, diclorometano y mezclas de los mismos.

15 La pureza diastereomérica (R), (R) del compuesto (I) se puede aumentar también por recristalización de compuesto (I), por ejemplo por el procedimiento descrito en el documento WO 2005/089760.

Según una realización preferida, el compuesto (XIII) contiene R' que es un grupo bencilo.

Este procedimiento es ventajoso comparado con el procedimiento descrito en el documento EP 0147719 en que se forma primero el intermedio (V), con la configuración absoluta (S, R) no deseada y se requiere inversión posterior, prolongado así el procedimiento.

20 La desprotección del grupo amino es con frecuencia una reacción bastante lenta que requiere catalizadores o condiciones de reacción particulares (es decir, paladio-carbón vegetal no reducido, altas temperaturas y presión de hidrógeno), según T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1.999 y referencias citadas en la misma. Condiciones de reacción drásticas podrían causar la sobrerreducción de (I), dando lugar a impurezas.

25 En la presente invención, la presencia en el compuesto (XIV) de un grupo hidroxilo vecinal favorece la reacción de desprotección de N. La reacción se consigue bastante bruscamente y en condiciones suaves, evitándose por lo tanto la formación de impurezas sobrerreducidas.

30 Además, en una realización preferida, como se mantiene el resto N-bencilo de 4-metoxi- $\alpha$ -metil-N-(bencil)-bencenoetanamina(L)-(+)-mandelato durante la síntesis, la etapa de hidrogenación catalítica final permite desproteger de manera simultánea los grupos tanto amino como hidroxilo, conduciendo a compuesto (I).

Según la realización más preferida, R=R'=bencilo y R y R' son eliminados de manera simultánea por una reacción de debencilación.

La invención se ilustrará de ahora en adelante con mayor detalle en los siguientes ejemplos.

### Ejemplo 1

35 Síntesis de clorhidrato de 5-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]- (fenilmetil)amino]acetil]-8-(fenilmetoxi)-(1H)-quinolin-2-ona (XIII), en el que R y R'= bencilo.

40 Se suspende 5-(alfa-Bromo)acetil-8-benciloxi-2(1H)-quinolinona (XII) (20 g, 0,053 mol) y (R)-4-metoxi- $\alpha$ -metil-N-(bencil)-bencenoetanamina (X') (20,6 g, 0,08 mol) en diclorometano (250 ml) y dimetilformamida (50 ml). Se añade hidrogenocarbonato de sodio (17 g) y se hace hervir a reflujo la mezcla durante la noche. Se filtran las sales inorgánicas, después se concentra la disolución, se diluye con cloroformo (800 ml) y se lava con cloruro de hidrógeno acuoso ca. 10% p/p (2\*250 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (300 ml), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio. Se añade el residuo oleoso con acetona (100 ml) y se agita a T=5°C: (R)-4-metoxi- $\alpha$ -metil-N-(bencil)-bencenoetanamina en exceso, como sal de clorhidrato, se cristaliza de la mezcla y se filtra, lavando con acetona. Se concentra la disolución filtrada y se suspende el residuo en acetato de etilo, se filtra y se seca, proporcionando (XIII) (28,0 g, rendimiento del 91%) como sal de clorhidrato.

45 Se suspende monoclóridato (XIII) (8,8 g) en acetato de etilo (160 ml) y se calienta a 78-80°C; a la mezcla que hierve a reflujo (50 ml) se añade lentamente etanol hasta que la disolución es completa. Se enfría la disolución a 5°C y se mantiene fría durante 60 h: se filtra el producto cristalizado, se lava con acetato de etilo (50 ml) y éter de petróleo (50 ml), después se seca a vacío a T=50°C. Se recupera monoclóridato (XIII) cristalizado como un polvo amarillo pálido.

50

**Ejemplo 2**

Síntesis de [5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil](fenilmetil)aminoetil]-8-fenilmetoxi]-2(1H)-quinolinona] (XIV), en el que R y R' = bencilo.

- 5 Se disuelve monoclóhidrato (XIII) (5,0 g, 8,6 mmol) en una mezcla de diclorometano (100 ml) y metanol (50 ml), después se enfría la disolución a T= - 60°C. Se añade poco a poco borohidruro de sodio (2,0 g, 52 mmol) en atmósfera de nitrógeno mientras se mantiene T<-40°C y la mezcla se agita durante 30 min, después se eleva T a - 10°C y se añade agua (500 ml) manteniendo T<10°C. Se separa la fase acuosa y se extrae con más cloroformo (100 ml), se mezclan las fases orgánicas y se lavan con cloruro de hidrógeno acuoso ca. 10% p/p (500 ml), después se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra en un evaporador rotatorio. A la disolución residual (ca. 30 ml) se añade acetato de etilo (100 ml) y se concentra de nuevo la disolución, después se añade acetato de etilo (50 ml) causando cristalización de (XIV) bruto como sal de clorhidrato. Se mantiene la suspensión fría (T=5°C) durante la noche, después se filtra y se seca el sólido a vacío a T=50°C (4,3 g, rendimiento del 86%). La pureza diastereoisomérica (R),(R)/[(R),(R)+(S),(R)] se determina como 90%.
- 10
- 15 Se suspenden 2 g de monoclóhidrato (XIV) bruto en acetona (80 ml) y se calienta a T=58-80°C, se añade agua (16 ml) hasta que la disolución fue completa. Se enfría la disolución a 5°C y se mantiene fría durante la noche; se filtra el monoclóhidrato (XIV) cristalizado y se seca a vacío a T=50°C. Se recupera (XIV) cristalizado como un sólido blanco. La pureza diastereoisomérica se determina como 99%.

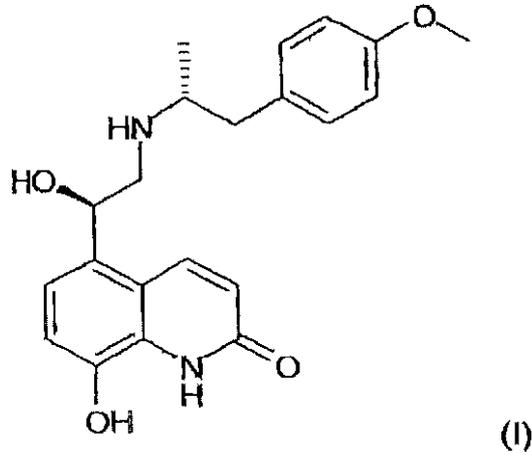
**Ejemplo 3**

- 20 Síntesis de clorhidrato de 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[[(1R)-2(4-metoxi-fenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona, en el que R y R' = bencilo.

- 25 Se suspende clorhidrato de [5-[(1R)-1-Hidroxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-(fenilmetil)-amino]etil]-8-fenilmetoxi]-2(1H)-quinolinona (XIV) (600 mg, 1,0 mmol) en etanol (10 ml) y agua (0,5 ml) en un matraz Parr. Se añade Pd/C al 5% (100 mg, humedad del 50%) y se hidrogena la mezcla a T=20°C durante 1,5 h. Se filtra la mezcla por una almohadilla de celite, lavando con etanol (10 ml), se concentra la disolución filtrada en un evaporador rotatorio. En la disolución residual caliente (T=40°C) (ca. 5 ml) se añade gota a gota lentamente di-isopropil éter (5 ml), causando la precipitación de (I), que se filtra y se seca a vacío a T=50°C. Se recupera (I) como un polvo blanco.

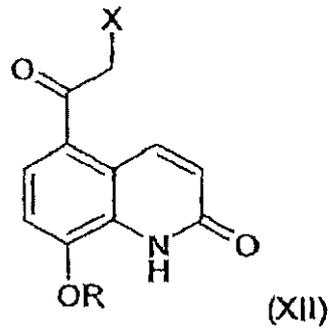
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación un compuesto de fórmula:

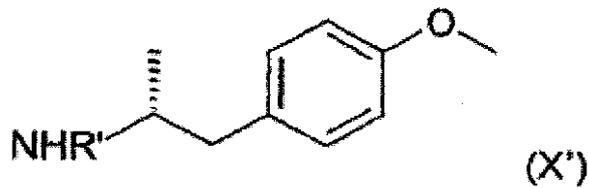


5 o una sal del mismo, que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



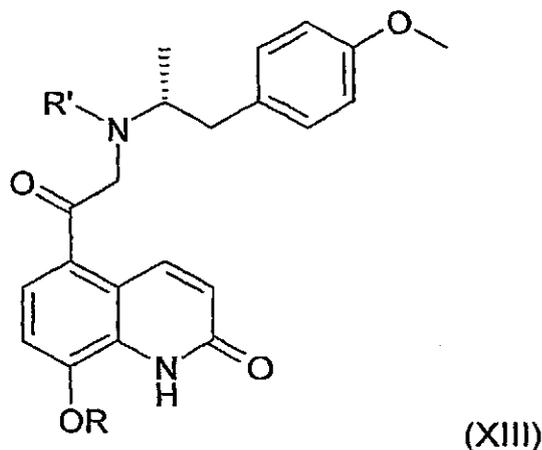
en el que X es un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo y R es un grupo protector de hidroxilo con un compuesto de fórmula:



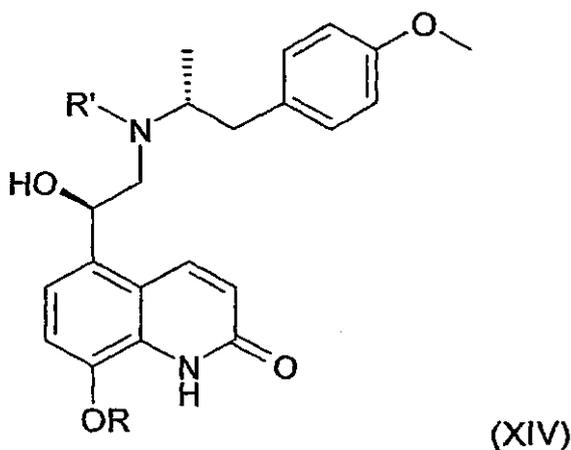
10

en el que R' es un grupo protector de amino,

para obtener un compuesto de fórmula:



5 (b) reducir dicho compuesto para obtener un compuesto de fórmula:



(c) desproteger el compuesto (XIV) obteniendo de ese modo un compuesto (I).

- 10 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la diastereoselectividad (R), (R) del compuesto (I) es de al menos 60%, preferiblemente de al menos 80%, incluso más preferiblemente de al menos 90%, lo más preferiblemente de al menos 95%.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en que la diastereoselectividad (R), (R) del compuesto (XIV) es de al menos 60%, preferiblemente de al menos 80%, incluso más preferiblemente de al menos 90%, lo más preferiblemente de al menos 95%.
- 15 4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende una etapa de recristalización después de la etapa (b).
5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende una etapa de recristalización después de la etapa (c).
- 20 6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R es fenil-inferior-alquilo sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en: bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, p- u o-nitrobencilo, benciloxicarbonilo y p-metoxibenciloxicarbonilo.
7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R' es un fenil-inferior-alquilo sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en: bencilo, p-metoxibencilo, p-fluorobencilo, p-clorobencilo, p-bromobencilo, difenilmetilo y naftilmetilo.

8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que  $R=R'$ .
9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que  $R=R'$ =bencilo.
10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que los grupos protectores R y R' son eliminados simultáneamente.
- 5 11. Un compuesto de fórmula (XIII) en el que R es un grupo protector de hidroxilo y R' es un fenil-inferior-alquilo sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en: bencilo, p-metoxibencilo, p-fluorobencilo, p-clorobencilo, p-bromobencilo, difenilmetilo y naftilmetilo.
- 10 12. Un compuesto de fórmula (XIV) en el que R es un grupo protector de hidroxilo y R' es un fenil-inferior-alquilo sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en: bencilo, p-metoxibencilo, p-fluorobencilo, p-clorobencilo, p-bromobencilo, difenilmetilo y naftilmetilo.
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en el que R es fenil-inferior-alquilo sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en: bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, p- u o-nitrobencilo, benciloxicarbonilo y p-metoxibenciloxicarbonilo.
14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en el que  $R=R'$ =bencilo.