

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 715**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/28** (2006.01)

**C07C 41/60** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

**C07D 309/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2008 E 11003967 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2360156**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de derivados de ácido neuramínico**

30 Prioridad:

**11.04.2007 JP 2007103585**

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

**04.03.2014**

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)  
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku  
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**NAKAMURA, YOSHITAKA;  
MURAKAMI, MASAYUKI;  
YAMAOKA, MAKOTO;  
WAKAYAMA, MASAKAZU y  
UMEO, KAZUHIRO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 445 715 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**

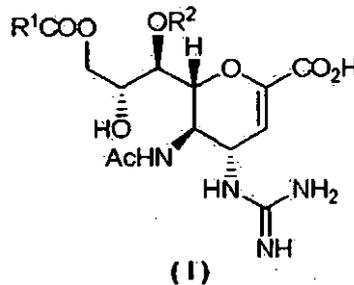
Procedimiento de fabricación de derivados de ácido neuramínico

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de fabricación de derivados de ácido neuramínico que tienen actividad inhibitoria de la neuraminidasa, y a productos intermedios sintéticos de los derivados de ácido neuramínico y a procedimientos para su fabricación. Además, la presente invención se refiere a derivados de ácido neuramínico que tienen una alta pureza.

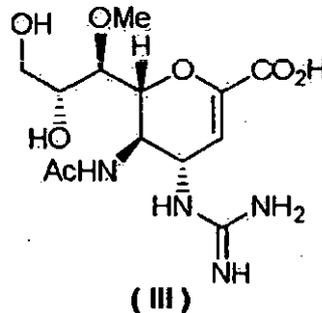
**Técnica antecedente**

Es conocido que un compuesto representado por la fórmula (I):



10 [en la que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub> y R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>], o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, tiene una excelente actividad inhibitoria de la neuraminidasa y que, por tanto, es útil como fármaco para el tratamiento o la prevención de la gripe (Documento de patente 1 o 2).

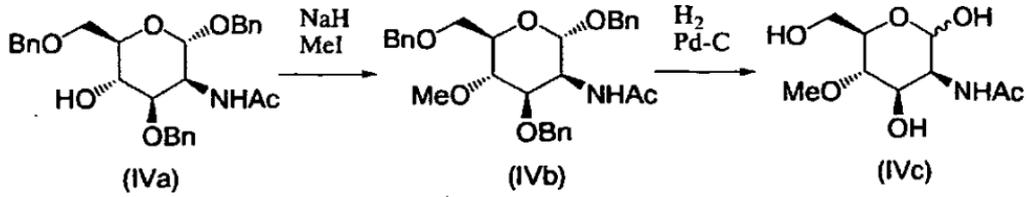
Es conocido que una sal de ácido trifluoroacético de un compuesto representado por la fórmula (III):



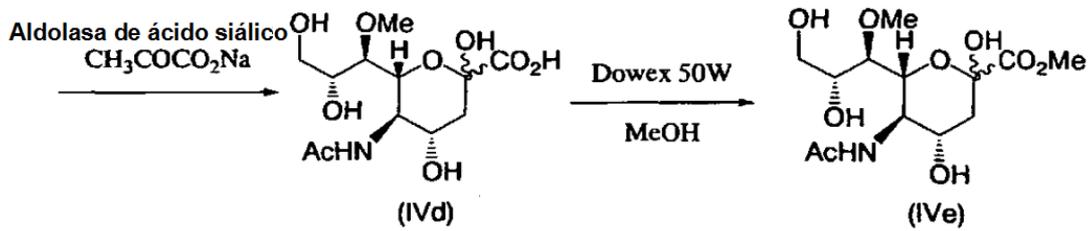
15 tiene una excelente actividad inhibitoria de la neuraminidasa y que, por tanto, es útil como fármaco para el tratamiento o la prevención de la gripe (Documento no de patente 1 o 2).

20 El Procedimiento W es conocido como un procedimiento de fabricación de un compuesto representado por la fórmula (Ia), que está incluido en un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, [de aquí en adelante, también denominado "compuesto (Ia)", debiéndose aplicar lo mismo a otras fórmulas] (Documento de patente 1). En el Procedimiento W, n-Hep representa un grupo 1-heptilo.

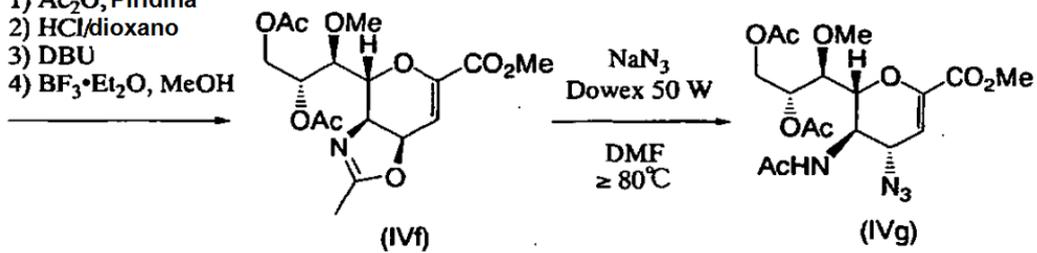
Procedimiento W



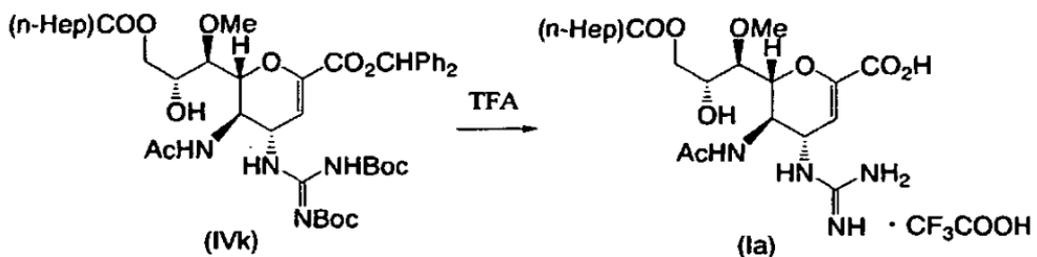
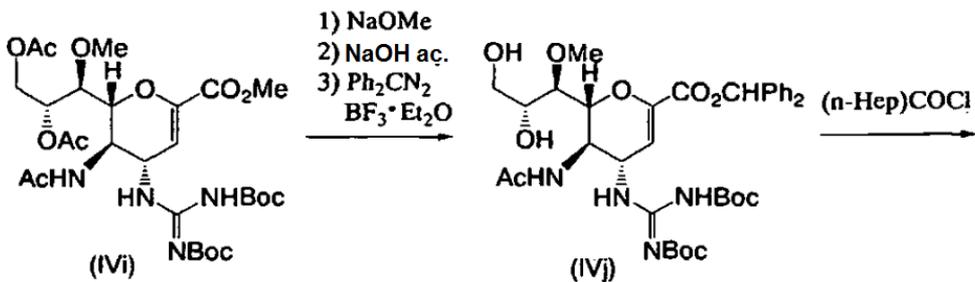
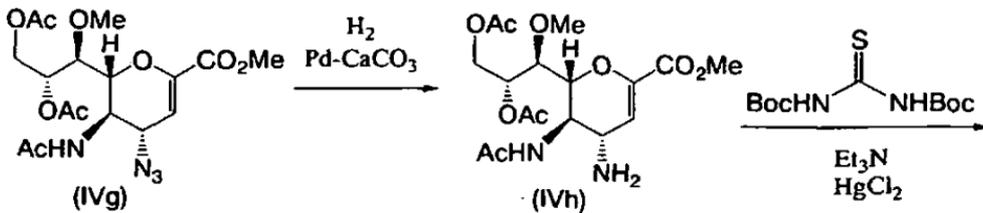
Carbohydrate Res, 1980, 83, 163



- 1)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Piridina
- 2)  $\text{HCl}$ /dioxano
- 3) DBU
- 4)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , MeOH

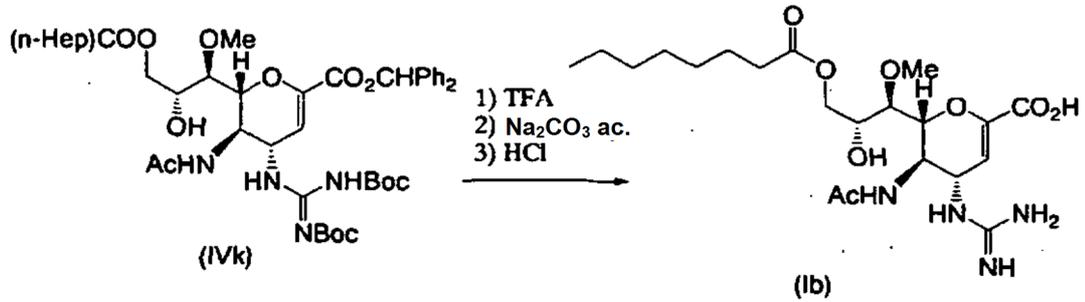


Procedimiento W (continuación)



El Procedimiento X es conocido como un procedimiento de fabricación del compuesto (Ib), que está incluido en el compuesto (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo (Documento de patente 2). El Compuesto (IVk) es un producto intermedio sintético del Procedimiento W. En el Procedimiento X, n-Hep representa un grupo 1-heptilo.

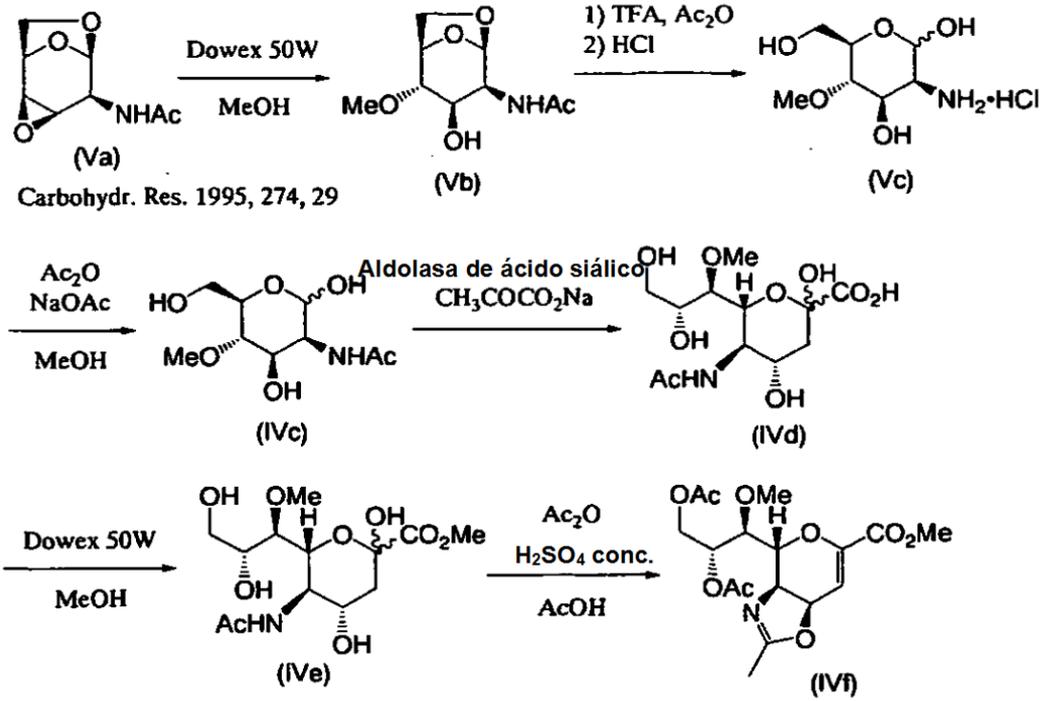
**Procedimiento X**



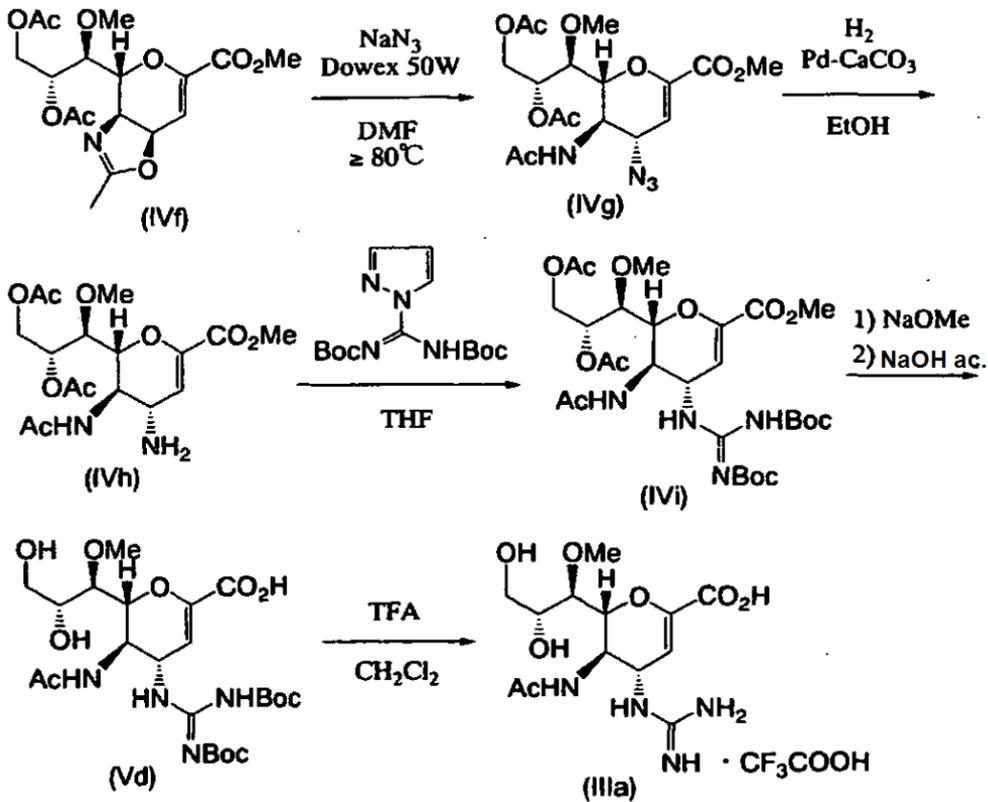
5

El Procedimiento Y es conocido como un procedimiento de fabricación del compuesto (IIIa), que es una sal de ácido trifluoroacético del compuesto (III) (Documento no de patente 1). Los procedimientos que parten del compuesto (IVc) para obtener el compuesto (IVe) y del compuesto (IVf) para obtener el compuesto (IVh) del Procedimiento Y son iguales a los del Procedimiento W.

Procedimiento Y



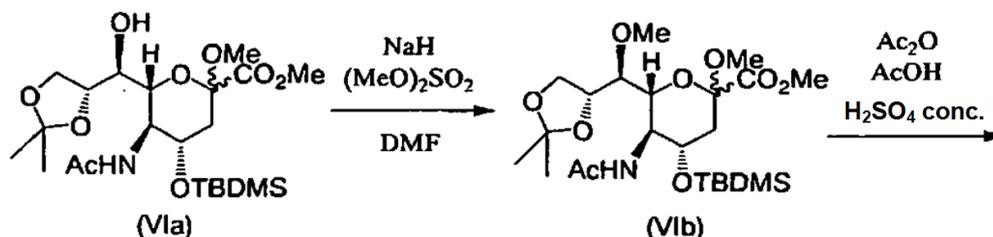
Procedimiento Y (continuación)



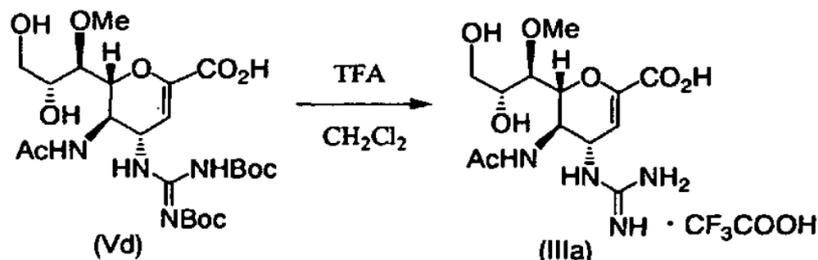
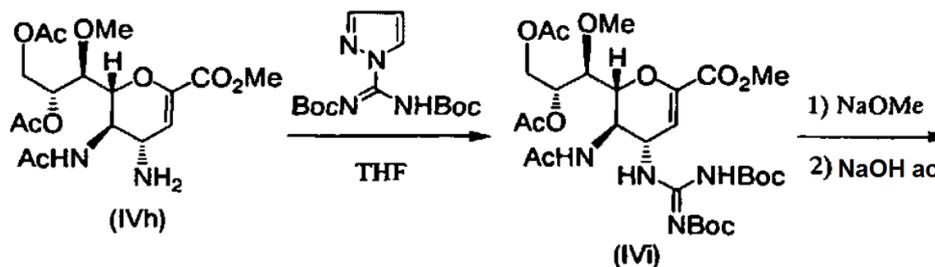
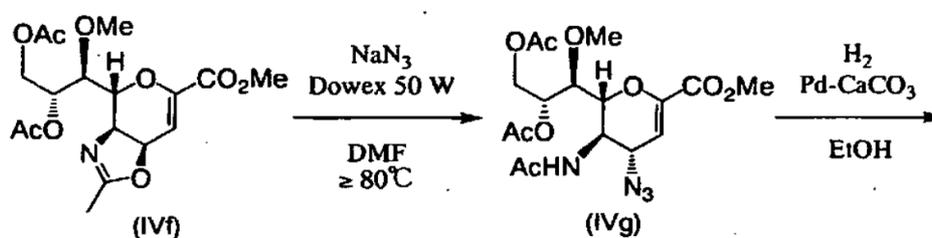
El Procedimiento de Z es conocido como un procedimiento de fabricación del compuesto (IIIa), que es una sal de ácido trifluoroacético del compuesto (III) (Documento no de patente 2). En el Procedimiento de Z, el procedimiento que parte del compuesto (IVf) para obtener el compuesto (IVh) es el mismo que en el Procedimiento W, y el procedimiento que parte del compuesto (IVh) para obtener el compuesto (IIIa) es el mismo que en el Procedimiento Y.

5

## Procedimiento Z



Liebigs Ann. Chem. 1987, 39  
Chem. Pharm. Bull. 1988, 4976



Desde el punto de vista de la producción industrial, el Procedimiento W, el Procedimiento de Y o el Procedimiento Z anteriormente mencionados se podrían mejorar en puntos tales como los siguientes:

[Procedimiento W]

- 10 (1) el rendimiento total es bajo, ya que se incluye un procedimiento con un bajo rendimiento [rendimiento total del compuesto (Ia): 0,2 %];
- (2) se produce la N-metilación de un grupo acetamida como una reacción secundaria de la reacción de metilación de un grupo hidroxilo [procedimiento de producción del compuesto (IVb)];
- (3) se incluye una reacción enzimática ineficiente [procedimiento de producción del compuesto (IVd)];
- 15 (4) se incluye una reacción de azidación peligrosa a alta temperatura [procedimiento de producción del compuesto (IVg)]; o
- (5) en la reacción de acilación, (a) es necesaria la protección de un grupo carboxilo, (b) se genera un producto 2,3-diacilado como subproducto y (c) es necesaria la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice para eliminar el ácido octanoico derivado del reactivo [procedimiento de producción del compuesto (IVk)];

20

[Procedimiento Y]

- 5 (1) el rendimiento total es bajo, ya que se incluye un procedimiento con un bajo rendimiento [rendimiento del compuesto (Va): 34 %, rendimiento total partiendo del compuesto (Va) para obtener el compuesto (IIIa): del 10 al 23 %, lo que resulta en del 3 al 8 %];  
 (2) se incluye una reacción enzimática ineficiente [procedimiento de producción del compuesto (IVd)]; o  
 (3) se incluye una reacción de azidación peligrosa a alta temperatura [procedimiento de producción del compuesto (IVg)];

[Procedimiento Z]

- 10 (1) el rendimiento total es bajo, ya que se incluye un procedimiento con un bajo rendimiento [rendimiento del compuesto (VIa): 35 %, rendimiento total partiendo del compuesto (VIa) para obtener el compuesto (IIIa): del 1 al 33 %, lo que resulta en del 0,4 al 12 %];  
 (2) se usa un grupo protector de sililo caro;  
 (3) se produce la *N*-metilación de un grupo acetamida como una reacción secundaria de la reacción de metilación de un grupo hidroxilo [procedimiento de producción del compuesto (IVb)]; o  
 15 (4) se incluye una reacción de azidación peligrosa a alta temperatura [procedimiento de producción del compuesto (IVg)].

- 20 [Documento de patente 1] patente estadounidense N° 6340702 (correspondiente a la patente japonesa N° 3209946).  
 [Documento de patente 2] patente estadounidense N° 6844363 (correspondiente a la solicitud de patente japonesa N° 2002-012590).  
 [Documento no de patente 1] T. Honda *et al.*, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 2002, p. 1921-1924.  
 [Documento no de patente 2] T. Honda *et al.*, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 2002, p. 1925-1928.

Otras referencias adicionales son:

- 25 - Documento WO 97/06157;  
 - Andrews *et al.*, "Eur. J. Med. Chem.", vol. 34, 1999, páginas 563-574.

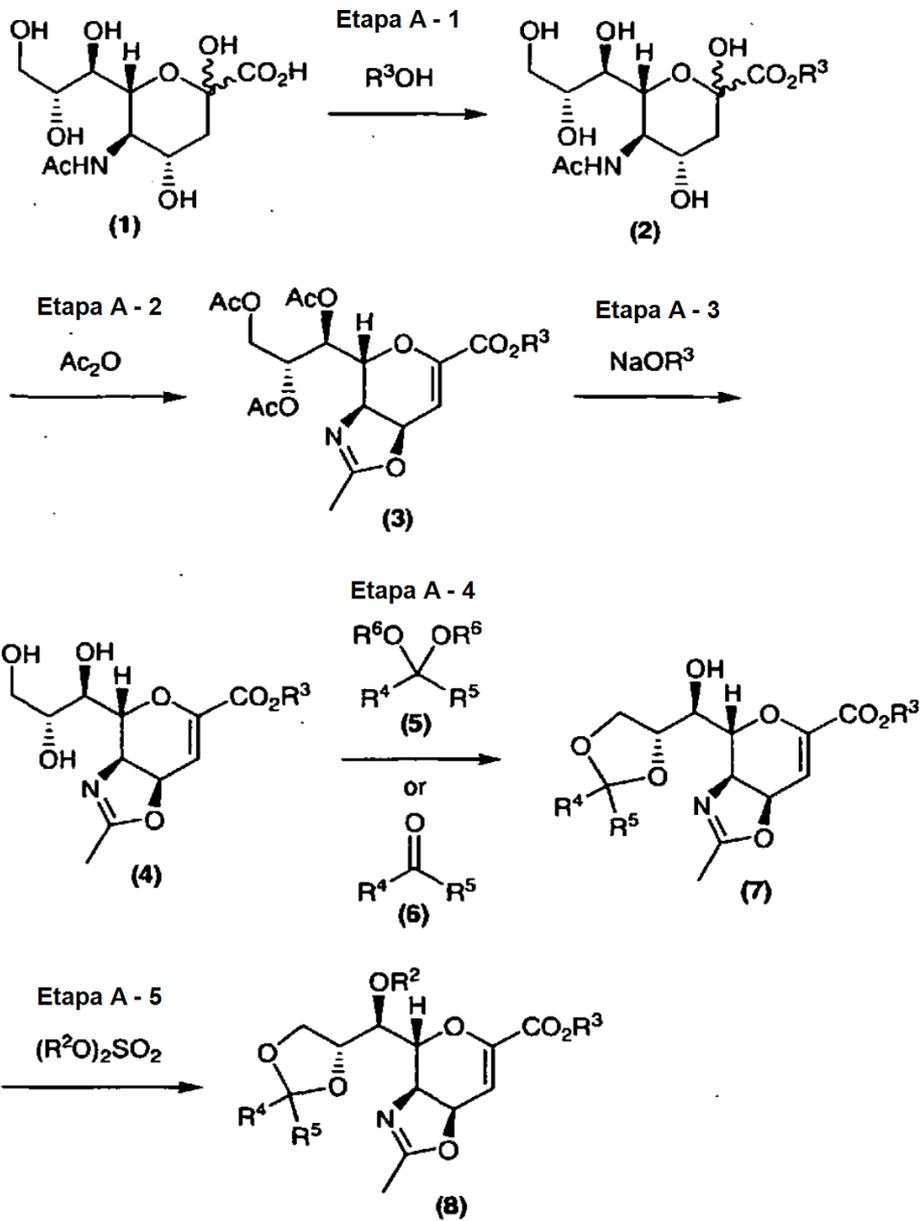
30 Como resultado de la realización de estudios exhaustivos sobre procedimientos de fabricación de derivados de ácido neuramínico, los inventores de la presente invención han descubierto un nuevo procedimiento de fabricación de derivados de ácido neuramínico a través de nuevos productos intermedios sintéticos de la presente invención que es superior a los procedimientos de fabricación ampliamente conocidos desde una perspectiva industrial, y han descubierto que es posible obtener derivados de ácido neuramínico de alta pureza con un alto rendimiento mediante el procedimiento de fabricación. La presente invención se ha completado en base a los descubrimientos anteriormente mencionados.

**Resumen de la invención**

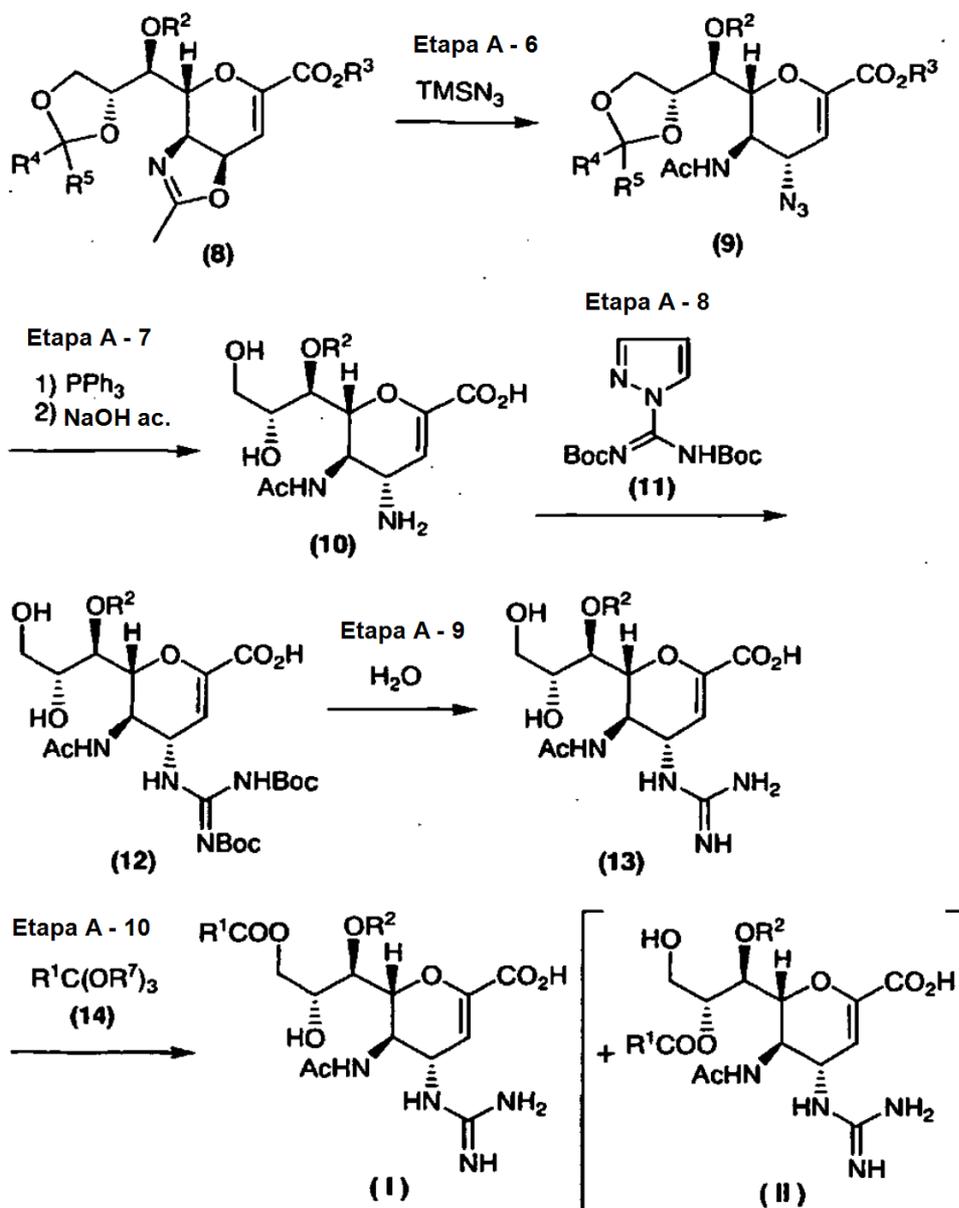
35 La presente invención proporciona un procedimiento de fabricación de derivados de ácido neuramínico que tienen actividad inhibidora de la neuraminidasa, y productos intermedios sintéticos de los derivados de ácido neuramínico y procedimientos para su fabricación. Además, la presente invención proporciona derivados de ácido neuramínico que tienen una alta pureza.

40 La presente invención proporciona un procedimiento de fabricación de un derivado de ácido neuramínico mostrado mediante el siguiente Procedimiento A:

Procedimiento A



## Procedimiento A (continuación)

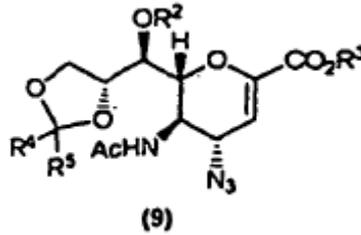


5

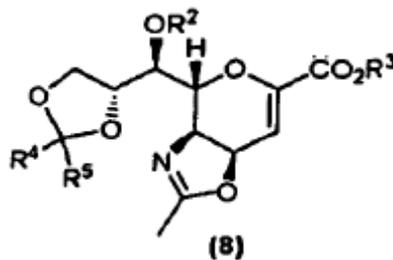
En el Procedimiento A anteriormente mencionado, R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>, R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo fenilo, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman juntos un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno o un grupo oxo, a excepción de que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> del compuesto (6) no forman un grupo oxo. En el presente documento, Ac representa un grupo acetilo, Boc representa un grupo *tert*-butoxicarbonilo y Ph representa un grupo fenilo. Lo mismo se aplica para estos tres grupos de aquí en adelante.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona:

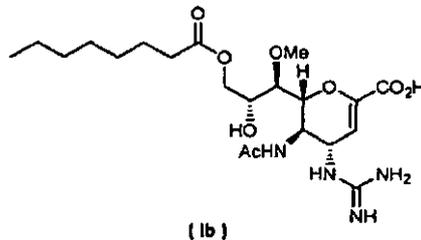
[1] un procedimiento de fabricación de un compuesto representado por la fórmula (9):



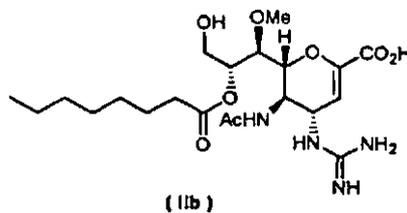
5 en la que  $R^2$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_4$ ,  $R^3$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$  y  $R^4$  y  $R^5$  representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  o un grupo fenilo, o  $R^4$  y  $R^5$  forman juntos un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno o un grupo oxo, y Ac representa un grupo acetilo, que comprende: hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (8):



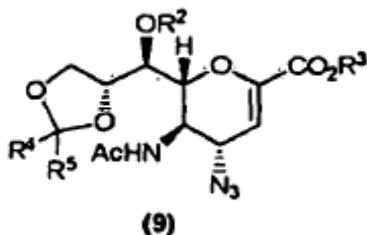
10 en la que  $R^2$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_4$ ,  $R^3$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$ ,  $R^4$  y  $R^5$  representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_6$  o un grupo fenilo, o  $R^4$  y  $R^5$  forman juntos un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno o un grupo oxo, con trimetilsililazida en presencia de un ácido de Lewis;  
 [2] el procedimiento de fabricación descrito en [1], en el que  $R^2$  es un grupo metilo,  $R^3$  es un grupo metilo,  $R^4$  y  $R^5$  forman juntos un grupo oxo, y el ácido de Lewis es isopropóxido de titanio (IV); y;  
 [3] un procedimiento de fabricación de un compuesto representado por la fórmula (Ib):



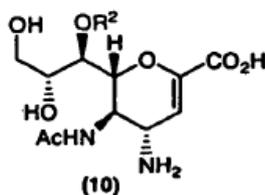
15 en la que Ac represente un grupo acetilo, y Me represente un grupo metilo, y el compuesto representado por la fórmula (Ib) puede incluir un compuesto representado por la fórmula (IIb):



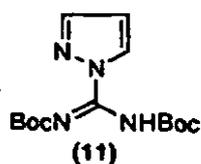
20 en la que, en la fórmula (IIb), Ac y Me tienen los mismos significados que en la fórmula (Ib), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que comprende al menos un procedimiento de fabricación como se ha descrito en [2] para producir un compuesto representado por la fórmula (9):



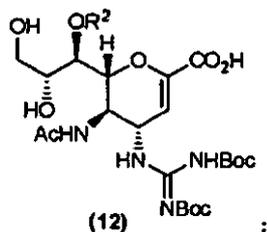
en la que R<sup>2</sup> es un grupo metilo, R<sup>3</sup> es un grupo metilo, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman juntos un grupo oxo;  
 tratar el compuesto representado por la fórmula (9) con trifenilfosfina y tratar el compuesto así obtenido con una base y agua para producir un compuesto representado por la fórmula (10):



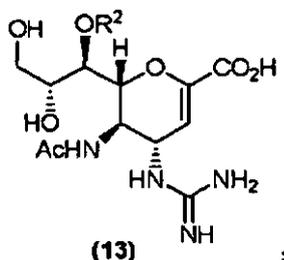
5 hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (10) con un compuesto representado por la fórmula (11):



para producir un compuesto representado por la fórmula (12):



10 hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (12) con agua para producir un compuesto representado por la fórmula (13):



y hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (13) con un compuesto representado por la fórmula (14):

15 R<sup>1</sup>C(OR<sup>7</sup>)<sub>3</sub> (14)

en la que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub> y R<sup>7</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en presencia de ácido para producir el compuesto representado por la fórmula (Ib), que puede incluir el compuesto representado por la fórmula (IIb).

- En la presente invención, "grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>" de R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 19 átomos de carbono, pudiendo ser, por ejemplo, un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo butilo, grupo pentilo, grupo hexilo, grupo heptilo, grupo octilo, grupo nonilo, grupo decanilo, grupo undecanilo, grupo dodecanilo, grupo tridecanilo, grupo tetradecanilo, grupo pentadecanilo, grupo hexadecanilo, grupo heptadecanilo, grupo octadecanilo o grupo nonadecanilo; preferentemente, un grupo alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>19</sub>; más preferentemente, un grupo alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>17</sub>; incluso más preferentemente, un grupo pentilo, grupo heptilo, grupo nonilo, grupo undecanilo, grupo tridecanilo, grupo pentadecanilo o grupo heptadecanilo; todavía más preferentemente, un grupo 1-pentilo, grupo 1-heptilo, grupo 1-nonilo, grupo 1-undecanilo, grupo 1-tridecanilo, grupo 1-pentadecanilo o grupo 1-heptadecanilo; y lo más preferentemente, un grupo 1-heptilo.
- 5 "Grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" de R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo ser, por ejemplo, un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo o grupo butilo, preferentemente un grupo metilo o grupo etilo, y lo más preferentemente un grupo metilo.
- El "grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, pudiendo ser, por ejemplo, un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo butilo, grupo pentilo o grupo hexilo; preferentemente, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; más preferentemente, un grupo metilo o un grupo etilo; y lo más preferentemente un grupo metilo.
- 15 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, y lo más preferentemente un grupo metilo. R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son preferentemente iguales. Además, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> preferentemente forman juntos un grupo oxo.
- 20 En la presente invención, "sal farmacológicamente aceptable" puede ser, por ejemplo, una sal de ácido hidrácido halogenado tal como sal de ácido fluorhídrico, sal de ácido clorhídrico, sal de ácido bromhídrico y sal de ácido yodhídrico; una sal de ácido inorgánico tal como sal de ácido nítrico, sal de ácido perclórico, sal de ácido sulfúrico y sal de ácido fosfórico; una sal de ácido alcanosulfónico tal como sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido etanosulfónico y sal de ácido trifluorometanosulfónico; una sal de ácido arilsulfónico tal como sal de ácido bencenosulfónico y sal de ácido *p*-toluenosulfónico; una sal de ácido orgánico tal como sal de ácido acético, sal de ácido trifluoroacético, sal de ácido cítrico, sal de ácido tartárico, sal de ácido oxálico y sal de ácido maleico; una sal de aminoácido tal como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, sal de ácido glutámico y sal de ácido aspártico; una sal de metal alcalino tal como sal de litio, sal de sodio y sal de potasio; una sal de metal alcalinotérreo tal como sal de calcio y sal de magnesio; una sal metálica tal como sal de aluminio, sal de hierro, sal de cinc, sal de cobre, sal de níquel y sal de cobalto; o una sal de amina orgánica o sal de amonio orgánico tal como sal de amonio, sal de *t*-octilamina, sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de glucosamina, sal de etilendiamina, sal de guanidina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de dicitohexilamina, sal de procaína, sal de etanolamina, dietanolamina, sal de piperazina y sal de tetrametilamonio, preferentemente una sal de ácido hidrácido halogenado o sal de ácido orgánico, y más preferentemente la sal del ácido trifluoroacético.
- 25 30 35 Cuando los compuestos de la presente invención se exponen a la atmósfera o se mezclan con agua o un disolvente orgánico, pueden formar hidratos o solvatos. Dichos hidratos y solvatos también se incluyen en los compuestos de la presente invención. El compuesto (Ib) y el compuesto (IIb) incluyen un anhídrido e hidratos. Preferentemente, el hidrato del compuesto (Ib) y el hidrato de compuesto (IIb) son monohidratos.
- Los compuestos de la presente invención tienen un átomo de carbono asimétrico dentro de su molécula, y por lo tanto existen estereoisómeros (se incluyen enantiómeros y diastereómeros). Estos estereoisómeros y sus mezclas en una proporción arbitraria (incluyendo la forma racémica) se incluyen en los compuestos de la presente invención.
- 40 Es conocido que cuando se administra el compuesto (I) a un animal de sangre caliente, el grupo aciloxi de la posición 3 de la cadena lateral se convierte en un grupo hidroxilo mediante una reacción metabólica tal como hidrólisis, y el compuesto (III) generado muestra actividad farmacológica (Documento de patente 1 y similares).
- 45 Además, cuando se administra el compuesto (II) a un animal de sangre caliente, el grupo aciloxi de la posición 2 de la cadena lateral se convierte en un grupo hidroxilo mediante una reacción metabólica tal como la hidrólisis, generándose el compuesto (III) de una manera similar. Dado que tanto el compuesto (I) como el compuesto (II) se convierten en el mismo compuesto (III), que es un metabolito activo, en un organismo de un animal de sangre caliente, cabe considerar que ambos compuestos son ingredientes activos, desde el punto de vista del uso de una mezcla del compuesto (I) y el compuesto (II) como un medicamento. Por otra parte, puesto que es necesario que los medicamentos muestren un efecto farmacológico constante, y una estabilidad física y química, es preferible que la proporción de estos compuestos en la composición sea constante, desde el punto de vista de la calidad de una mezcla del compuesto (I) y el compuesto (II) como un medicamento.
- 50 55 En la presente invención, la pureza química del compuesto, el contenido de un compuesto en forma de impureza, o la proporción en la composición de una mezcla de compuesto (I) y compuesto (II) se pueden determinar mediante procedimientos conocidos en el campo de la química orgánica (por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento, % en peso y similares), y se determinan preferentemente mediante las relaciones entre el área de picos según una cromatografía líquida de alto rendimiento (también denominada de aquí en adelante HPLC). Las condiciones de medición para la HPLC se pueden seleccionar apropiadamente; sin embargo, son preferentemente

como se muestran a continuación.

Condiciones de medición de la HPLC (1)

Columna: columna L ODS (4,6 mm de DI x 25 cm, diámetro de partícula de 5 µm, fabricada por Chemicals Evaluation and Research Institute).

5 Temperatura de la columna: 30 °C.

Longitud de onda de la medición: 210 nm.

Fase móvil:

A: solución acuosa de PIC B-7 al 0,1 % (UV baja, fabricada por Waters Corporation)/acetonitrilo (9/1, v/v).

B: 0,1 mol/l de solución tampón de fosfato (pH 3,0)/acetonitrilo (7/3, v/v).

10 [En el presente documento, 0,1 mol/l de solución tampón de fosfato (pH 3,0) es una solución tampón preparada mediante la adición de 0,1 mol/l de ácido fosfórico a 0,1 mol/l de solución acuosa de fosfato diácido de potasio para ajustar su pH hasta 3,0].

Condiciones del gradiente:

| Tiempo (min) | Fase móvil A (%) | Fase móvil B (%) |
|--------------|------------------|------------------|
| 0-3          | 100              | 0                |
| 3-23         | 100→0            | 0→100            |
| 23-90        | 0                | 100              |

15 Caudal: 1 ml/min.

Concentración de la muestra: aproximadamente 1 g/l.

Cantidad de inyección: 20 µl.

Intervalo detectado con pico: de 0 minutos a aproximadamente 1,2 veces la duración del tiempo de retención del compuesto (I).

20 Condiciones de medición de la HPLC (2)

Columna: columna L ODS (4,6 mm de DI x 25 cm, diámetro de partícula de 5 µm, fabricada por Chemicals Evaluation and Research Institute).

Temperatura de la columna: 30 °C.

Longitud de onda de la medición: 210 nm.

25 Fase móvil:

0,1 ml/l de solución tampón de fosfato (pH 3,0)/acetonitrilo (23/17, v/v).

[En el presente documento, 0,1 mol/l de solución tampón de fosfato (pH 3,0) es una solución tampón preparada mediante la adición de 0,1 mol/l de ácido fosfórico a 0,1 mol/l de solución acuosa de fosfato diácido de potasio para ajustar su pH hasta 3,0].

30 Caudal: 1 ml/min.

Concentración de la muestra: aproximadamente 1 g/l.

Cantidad de inyección: 20 µl.

Intervalo detectado con pico: de aproximadamente 1,2 a 18 veces la duración del tiempo de retención del compuesto (I).

35 En las condiciones de medición de la HPLC (1), se miden las relaciones entre el área de picos del compuesto (I), compuesto (II) y compuesto como impureza, que se detectan desde el minuto 0 hasta aproximadamente 1,2 veces la duración del tiempo de retención del compuesto (I). En las condiciones de medición de la HPLC (2), se mide la relación entre el área de picos del compuesto como impureza, que se detecta desde aproximadamente 1,2 a 18 veces la duración del tiempo de retención del compuesto (I). En el presente documento, los picos de los compuestos como impurezas representan los picos cuando se restan el pico del compuesto (I), el pico del compuesto (II) y los picos detectados cuando se inyecta disolvente solo [por ejemplo, el pico del disolvente y el pico derivado del ruido] de todos los picos que se detectan como el 0,01 % o un valor superior.

La pureza química (%) del compuesto (I) se puede calcular de acuerdo con la siguiente ecuación.

45 **Pureza química del compuesto (I)**  
**= 100 - la suma de la relación entre el área de picos (%) del compuesto como impureza**

El compuesto (I) puede incluir el compuesto (II), y en caso de que el compuesto (I) incluya el compuesto (II), la pureza química se calcula como la mezcla del compuesto (I) y el compuesto (II).

Las relaciones entre el área de picos del compuesto (I) y el compuesto (II) se pueden medir de acuerdo con las condiciones de medición de la HPLC anteriormente mencionadas (1). La proporción en la composición (%) de una mezcla del compuesto (I) y el compuesto (II) se puede calcular a partir de la siguiente ecuación.

**Proporción en la composición del compuesto (I)**

$$5 \quad = \frac{\text{[relación entre el área de picos del compuesto (I)]}}{\text{[relación entre el área de picos del compuesto (I) + relación entre el área de picos del compuesto (II)]}} \times 100$$

**Proporción en la composición del compuesto (II)**

$$= \frac{\text{[relación entre el área de picos del compuesto (II)]}}{\text{[relación entre el área de picos del compuesto (I) + relación entre el área de picos del compuesto (II)]}} \times 100$$

10 La pureza química del compuesto (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, es preferentemente del 95 % o superior, más preferentemente del 97 % o superior, incluso más preferentemente del 98 % o superior, más preferentemente del 99 % o superior, y lo más preferentemente del 99,5 % o superior, en peso. El compuesto (I) puede contener el compuesto (II), y en caso de que el compuesto (I) contenga los compuestos (II), la pureza química se calcula tomando tanto el compuesto (I) como el compuesto (II) como ingredientes activos. Es más preferible que el contenido de los compuestos distintos de compuesto (I) [y el compuesto (II)] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo esté por debajo del límite de detección.

20 En cuanto al compuesto (I) que puede contener el compuesto (II), la proporción en la composición del compuesto (I) y del compuesto (II) es preferentemente de 85:15 a 100:0, más preferentemente de 90:10 a 100:0, incluso más preferentemente de 92:8 a 100:0, y lo más preferentemente de 95:5 a 100:0, en peso. El contenido de un compuesto representado por la fórmula (II) puede estar por debajo del límite de detección.

En cuanto al compuesto (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, el contenido de compuesto (13) es preferentemente del 2 % o inferior, más preferentemente del 1 % o inferior, incluso más preferentemente del 0,5 % o inferior, más preferentemente del 0,3 % o inferior, y lo más preferentemente del 0,1 % o inferior, en peso. Es más preferible que el contenido del compuesto (13) esté por debajo del límite de detección.

25 La presente invención mostrada mediante el Procedimiento A es superior a los procedimientos de fabricación o productos intermedios sintéticos ampliamente conocidos, por ejemplo, en los puntos indicados a continuación.

30 (i) Con respecto a los procedimientos de producción del compuesto (IVb) del Procedimiento de W y del compuesto (VIb) del Procedimiento Z, como existe un grupo acetamida en sus materiales de partida, el compuesto (IVa) y el compuesto (VIa), la N-metilación se produce como una reacción secundaria. Por ejemplo, con respecto al compuesto (VIa), el compuesto N-metilado se genera al aproximadamente 12 % (véanse los datos del compuesto N-metilado del compuesto (VIa) descritos en el Ejemplo comparativo 1).

35 Por el contrario, el compuesto (7) no tiene un grupo funcional que pueda ser metilado que no sea el grupo hidroxilo de la posición 1 de la cadena lateral, y por lo tanto la N-metilación como reacción secundaria no se produce en la reacción de metilación del compuesto (7). Además, el anillo de oxazolidina del compuesto (7) sirve simultáneamente como un grupo protector para evitar la N-metilación y como una estructura parcial que se va a convertir en un grupo acetamida en la posición 5 en la Etapa A-6. Además, como el compuesto (7) es un sólido cristalino, se puede purificar fácilmente por recristalización. Por lo tanto, el compuesto (7) contribuye a la mejora del rendimiento total del Procedimiento A, mediante la realización eficiente de la metilación del grupo hidroxilo en la posición 1 de la cadena lateral, y mediante la realización de una reducción del número de procedimientos en el Procedimiento A.

40 (ii) En cuanto al procedimiento de producción del compuesto (IVg) del Procedimiento W, Procedimiento Y y Procedimiento Z, como la reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada de 80 °C o superior, usando aproximadamente 6 moles de azida de sodio, es sumamente peligroso, especialmente desde el punto de vista industrial, si se tiene en cuenta la naturaleza explosiva de los compuestos de azida. Además, la estereoselectividad de la reacción en la posición 4 no es suficiente, y por lo tanto la proporción de generación de compuesto (IVg) y estereoisómero no deseado en el que el grupo azida tiene la configuración opuesta al compuesto (IVg), es de aproximadamente 7:1 (véase el Ejemplo comparativo 2).

45 Por el contrario, en cuanto a la reacción de azidación del compuesto (8), mediante el uso de un ácido de Lewis, se reduce la cantidad de agente de azidación usado hasta aproximadamente 1,5 a 2 equivalentes, y la reacción prosigue en condiciones muy suaves de 0 °C a 30 °C. Además, se mejora la estereoselectividad de la reacción en la posición 4, mejorándose así la proporción de generación de compuesto (9) y estereoisómero no deseado hasta 15:1 (véanse los datos descritos en la Etapa A-6 del Ejemplo 1).

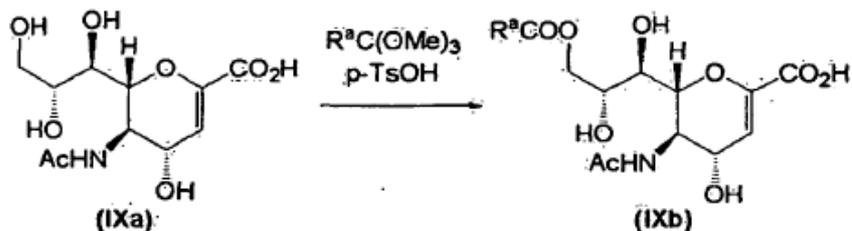
50 Por consiguiente, el procedimiento de fabricación del compuesto (9) a partir del compuesto (8) mejora la practicidad del Procedimiento A desde un punto de vista industrial, logrando mejorar la seguridad de la reacción de azidación y la producción estereoselectiva del isómero deseado.

55 (iii) El compuesto (IIIa) del Procedimiento Y y Procedimiento Z es una sal de ácido trifluoroacético, que es corrosivo, y es un sólido amorfo, siendo por tanto incapaz de ser purificado fácilmente por recristalización.

60 Por el contrario, el compuesto (13) se produce a partir del compuesto (12), mediante una reacción solo con agua en condiciones suaves. Además, como el compuesto (13) es un sólido cristalino, se puede purificar fácilmente por recristalización. Desde un punto de vista industrial, es sumamente importante usar un material de partida con

una pureza tan alta como sea posible en el procedimiento final de producción, con el fin de obtener el compuesto deseado con una alta pureza. Por lo tanto, el compuesto (13) contribuye a la producción del compuesto (I) con alta pureza, proporcionando un material de partida de alta pureza en el procedimiento final.

(iv) En relación con el procedimiento de producción del compuesto (IVk) y el compuesto (Ia) del Procedimiento W, (a) es necesaria la protección de un grupo carboxilo; (b) se genera un compuesto 2,3-diacilado como subproducto y (c) se requiere la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice para eliminar el ácido octanoico derivado del reactivo. En el presente documento, como reacción de acilación de un grupo hidroxilo usando un ortoéster, es conocida la siguiente reacción (*Carbohydrate Research*, 1987, Vol. 167, p. 77-86). R<sup>a</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y similar. En la siguiente reacción, el grupo funcional reactivo solo es un grupo hidroxilo.



Por el contrario, no es conocida ninguna reacción de acilación similar que se produzca en presencia de un grupo funcional de nitrógeno (grupo guanidilo), que se considera más reactivo. En el procedimiento de producción del compuesto (I) a partir del compuesto (13), se produce una reacción de acilación con un rendimiento muy bueno en presencia de un grupo guanidilo. En el presente procedimiento, (a') no es necesaria la protección de un grupo carboxilo; (b') se produce la monoacilación selectiva, lo que resulta en una escasa generación de un compuesto 2,3-diacilado como subproducto; y (c') no se requiere la eliminación del subproducto derivado del reactivo mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Por lo tanto, el procedimiento de fabricación del compuesto (I) a partir del compuesto (13) contribuye en gran medida a la producción del compuesto (I) con alta pureza.

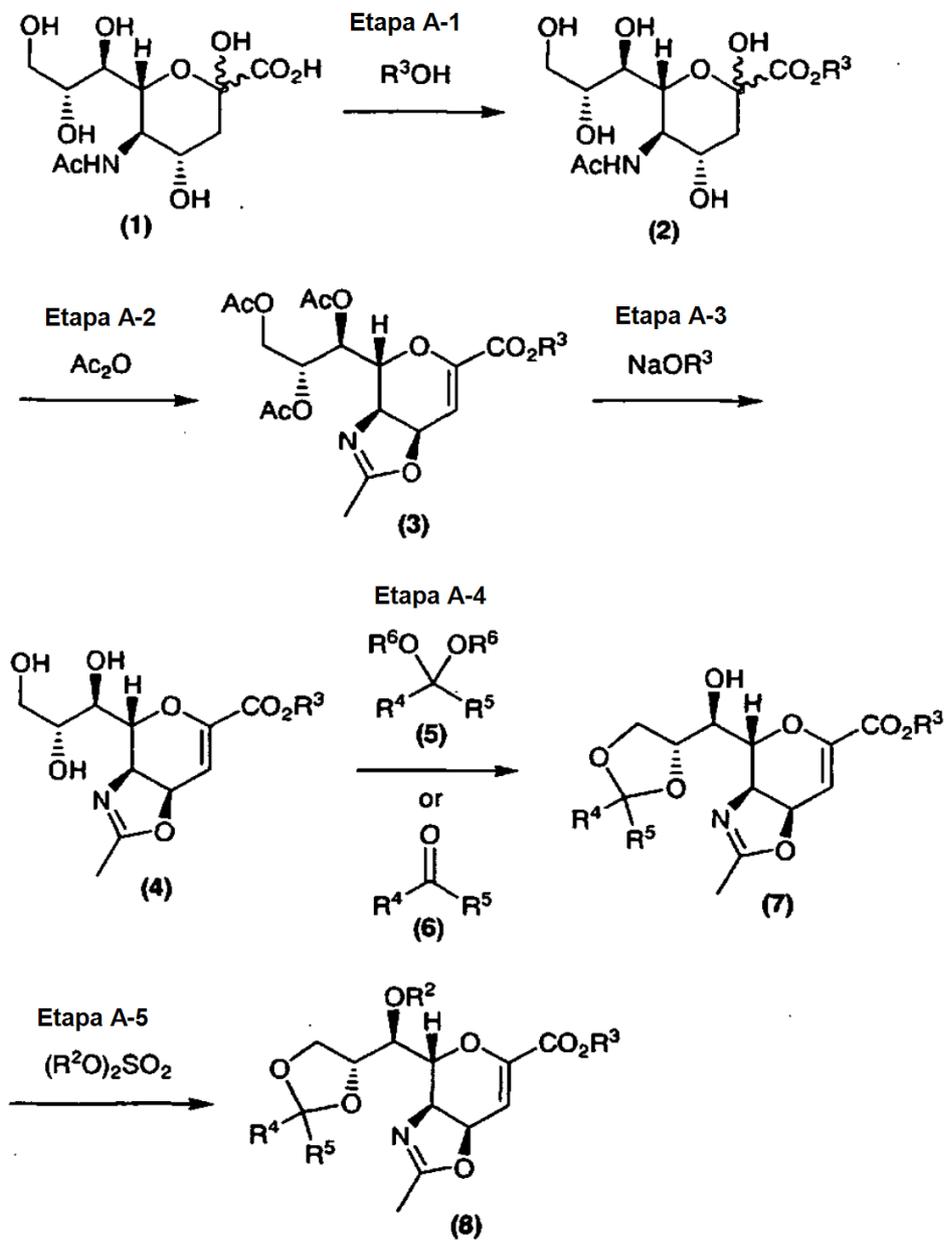
#### 20 Efecto de la invención

El nuevo procedimiento de fabricación de derivados de ácido neuramínico a través del nuevo producto intermedio sintético de acuerdo con la presente invención es superior desde el punto de vista industrial, en comparación con los procedimientos de fabricación ampliamente conocidos. Además, mediante el presente procedimiento de fabricación, es posible obtener derivados de ácido neuramínico de alta pureza.

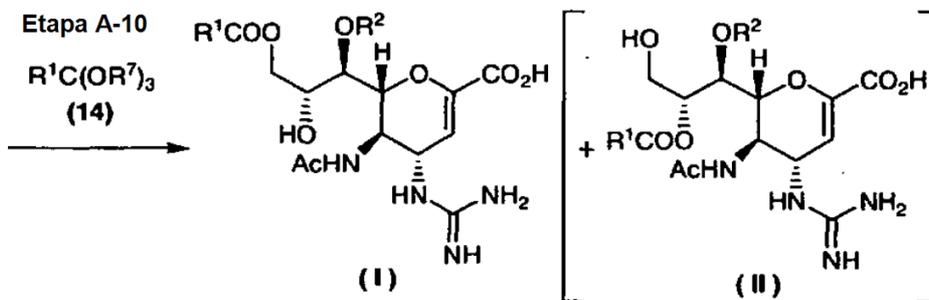
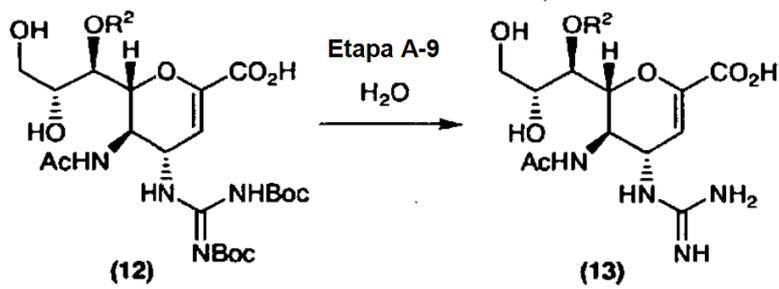
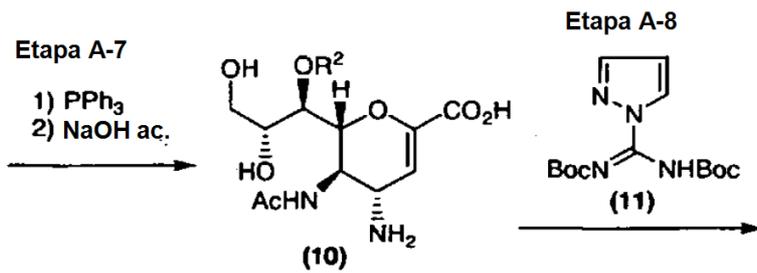
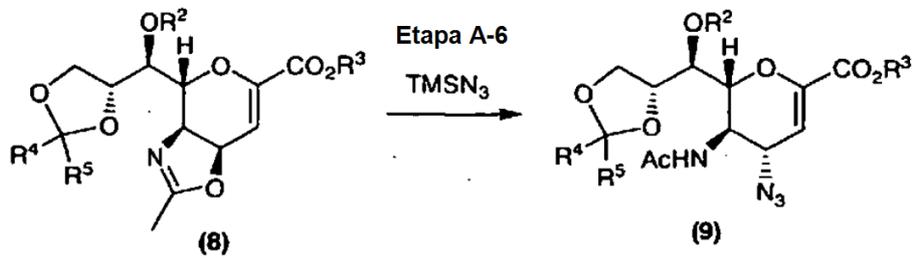
#### 25 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

En la presente invención, el procedimiento de fabricación de derivados de ácido neuramínico se puede llevar a cabo de acuerdo con los siguientes Procedimientos A a G.

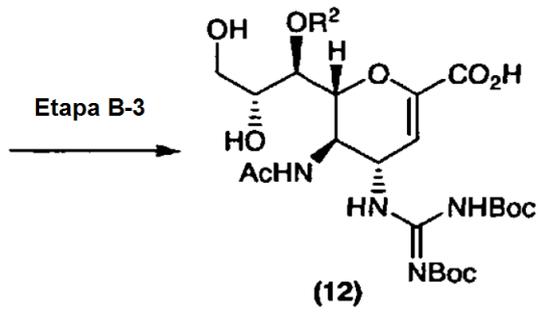
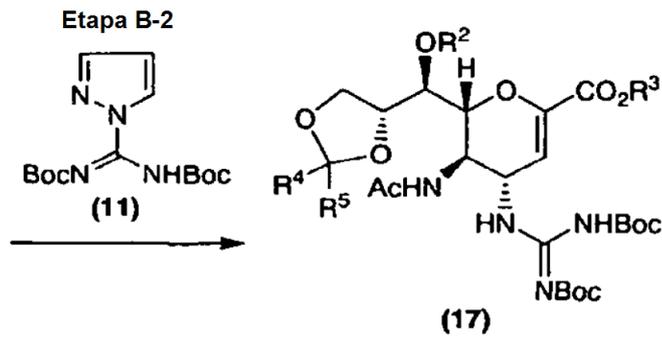
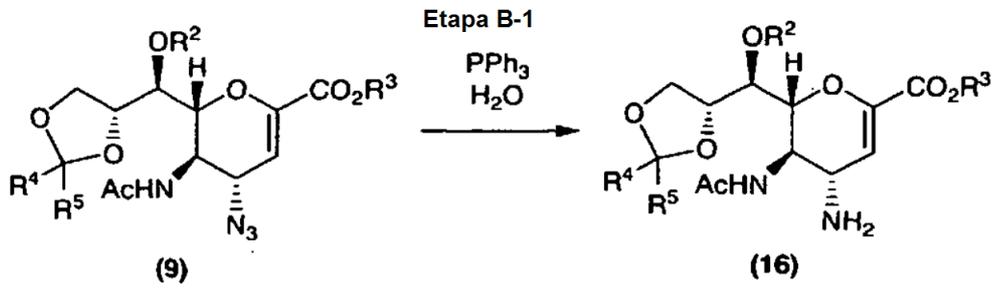
Procedimiento A



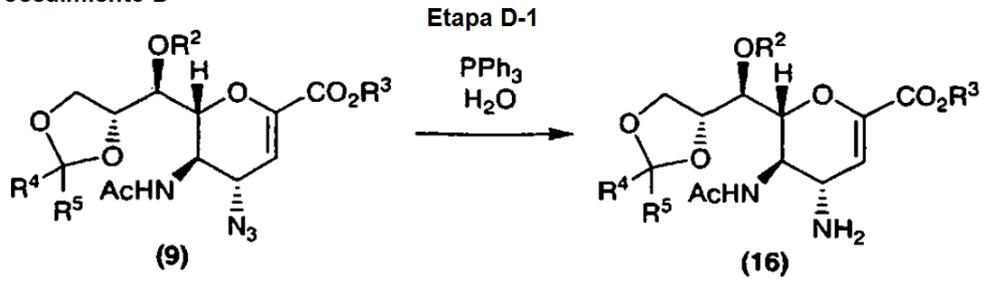
Procedimiento A (continuación)



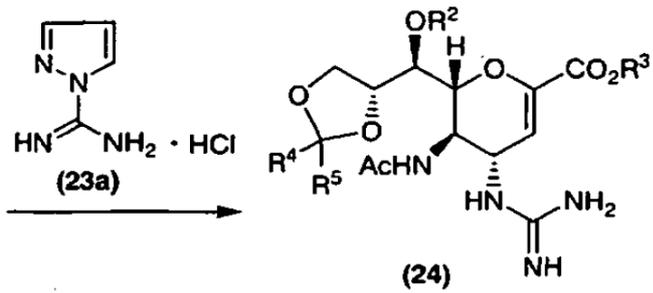
Procedimiento B



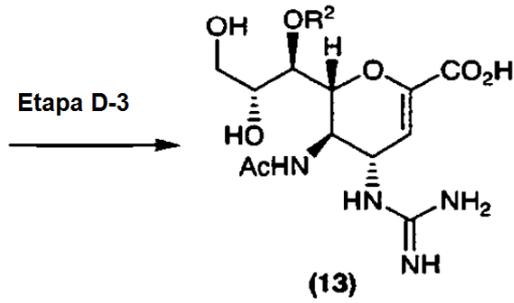
Procedimiento D



Etapa D-2

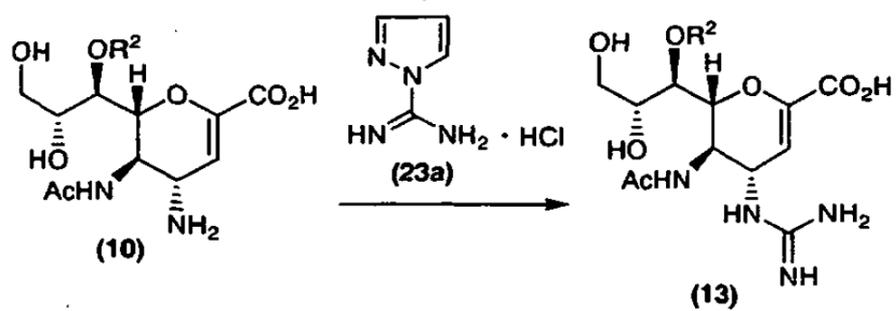


Etapa D-3

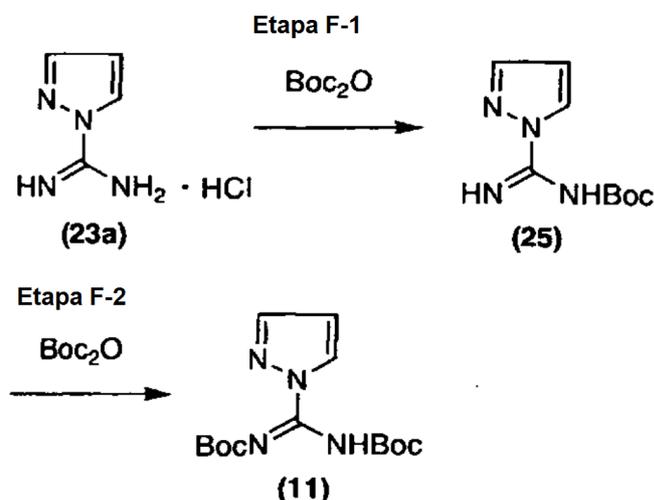


Procedimiento E

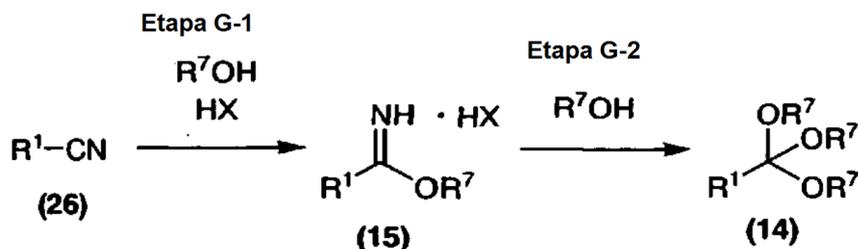
Etapa E-1



## Procedimiento F



## Procedimiento G



En los Procedimientos A a G,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y X tienen los mismos significados descritos anteriormente.

- 5 No se indica específicamente el disolvente usado en las reacciones de cada una de las etapas del Procedimiento A a G, siempre y cuando éste no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta cierto grado, pudiéndose seleccionar, por ejemplo, del siguiente grupo de disolventes. El grupo de disolventes comprende hidrocarburos alifáticos tales como hexano, pentano, éter de petróleo y ciclohexano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dietilenglicoldimetiléter; cetonas tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y ciclohexanona; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de propilo y acetato de butilo; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo e isobutironitrilo; ácidos carboxílicos tales como ácido acético y ácido propiónico; alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol y 2-metil-2-propanol; amidas tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidona y hexametilfosforamida; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; sulfonas tales como sulforano; agua; y sus mezclas.
- 10
- 15

En las reacciones de cada una de las etapas del Procedimiento A a G, la temperatura de reacción difiere en función del disolvente, del material de partida, del reactivo y similares, y se selecciona apropiadamente. Además, el tiempo de reacción difiere en función del disolvente, del material de partida, del reactivo y similares, y se selecciona apropiadamente.

- 20 En las reacciones de cada una de las etapas del Procedimiento A a G, el compuesto deseado de cada una de las etapas se puede aislar de una mezcla de reacción de acuerdo con los procedimientos habituales una vez completada la reacción. El compuesto deseado se puede obtener, por ejemplo, mediante (i) la eliminación de la materia insoluble, tal como del catalizador, si fuera necesario; (ii) la extracción del compuesto deseado añadiendo agua y disolvente que sea hidromiscible (por ejemplo, acetato de etilo y similares) a la mezcla de reacción; (iii) el lavado de la capa orgánica con agua y el secado según sea necesario mediante el uso de un agente secante tal como sulfato de magnesio anhidro; y (iv) la destilación del disolvente. El compuesto deseado obtenido se puede purificar más según sea necesario mediante procedimientos habituales (por ejemplo, recristalización, reprecipitación o cromatografía en columna de gel de sílice). Además, el compuesto deseado de cada procedimiento también se puede usar en la reacción posterior sin purificación.
- 25

(Procedimiento A)

El Procedimiento A muestra un procedimiento de fabricación de un compuesto representado por la fórmula (I) [que puede incluir un compuesto representado por la fórmula (II)] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(Etapa A-1)

5 La Etapa A-1 es un procedimiento para hacer reaccionar el compuesto ampliamente conocido (1) con un alcohol representado por la fórmula  $R^3OH$  en presencia de ácido, para producir el compuesto (2). El alcohol representado por la fórmula  $R^3OH$  bien es ampliamente conocido o se puede producir fácilmente a partir de un compuesto ampliamente conocido, y es preferentemente metanol.

10 El ácido usado no se limita a uno en concreto, siempre y cuando se use para la esterificación de un grupo carboxilo con un alcohol, pudiendo ser, por ejemplo, un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético y ácido pentafluoropropiónico; un ácido sulfónico orgánico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico y ácido trifluorometanosulfónico; o un ácido inorgánico tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido nítrico, preferentemente un ácido inorgánico, y lo más preferentemente ácido sulfúrico.

15 En la Etapa A-1, se puede usar un compuesto representado por la fórmula  $HC(OR^3)_3$  para acelerar la reacción. El compuesto representado por la fórmula  $HC(OR^3)_3$  bien es ampliamente conocido o se puede producir fácilmente a partir de un compuesto ampliamente conocido. El compuesto representado por la fórmula  $HC(OR^2)_3$  es preferentemente ortoformiato de trimetilo [ $HC(OMe)_3$ ].  $R^3$  del compuesto representado por la fórmula  $HC(OR^3)_3$  es preferentemente igual que  $R^3$  del alcohol representado por la fórmula  $R^3OH$ .

20 El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo aromático, un hidrocarburo halogenado, un éter o un alcohol representado por la fórmula  $R^3OH$ , más preferentemente un alcohol representado por la fórmula  $R^3OH$ , y lo más preferentemente metanol.

La temperatura de reacción es preferentemente de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y más preferentemente de  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 40 horas, y más preferentemente de 1 a 10 horas.

25 (Etapa A-2)

La Etapa A-2 es un procedimiento para hacer reaccionar el compuesto (2) con anhídrido de ácido acético en presencia de ácido para producir el compuesto (3).

30 El ácido usado no se limita a uno en concreto, siempre y cuando potencie la formación de un doble enlace carbono-carbono mediante la eliminación del ácido acético en las posiciones 2 y 3 del anillo de tetrahidropirano, la formación de un anillo de oxazolina en las posiciones 4 y 5 de los el anillo de tetrahidropirano, y la acetilación del grupo hidroxilo en las posiciones 1, 2 y 3 de la cadena lateral. Por ejemplo, puede ser un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético y ácido pentafluoropropiónico; un ácido sulfónico orgánico tal como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico y ácido trifluorometanosulfónico; o un ácido inorgánico tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido nítrico, preferentemente, un ácido inorgánico, y lo más preferentemente ácido sulfúrico.

35 El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo, y más preferentemente 1-heptano. También es preferible que la Etapa A-2 se lleve a cabo en ausencia de disolvente.

La temperatura de reacción es preferentemente de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y más preferentemente de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 60 horas, y más preferentemente de 1 a 20 horas.

40 (Etapa A-3)

La Etapa A-3 es un procedimiento para hacer reaccionar el compuesto (3) con un compuesto representado por la fórmula  $NaOR^3$  para producir el compuesto (4).

45 En la Etapa A-3, el compuesto representado por la fórmula  $NaOR^3$  es preferentemente metóxido de sodio o etóxido de sodio, y lo más preferentemente metóxido de sodio. En la Etapa A-3, se puede usar un compuesto representado por la fórmula  $LiOR^3$  o  $KOR^3$  en lugar del compuesto representado por la fórmula  $NaOR^3$ .  $R^3$  del compuesto representado por la fórmula  $NaOR^3$ ,  $LiOR^3$  o  $KOR^3$  es preferentemente el mismo que  $R^3$  del compuesto (3)

El disolvente usado es preferentemente un alcohol, más preferentemente metanol o etanol, y lo más preferentemente metanol. El disolvente usado es preferentemente un alcohol representado por la fórmula  $R^3OH$  [en la que  $R^3$  es el mismo que  $R^3$  del compuesto representado por la fórmula  $NaOR^3$ ].

50 La temperatura de reacción es preferentemente de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y más preferentemente de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

El tiempo de reacción es preferentemente de 1 minuto a 5 horas, y más preferentemente de 5 minutos a 1 hora.

(Etapa A-4)

La Etapa A-4 es un procedimiento para hacer reaccionar el compuesto (4) con el compuesto (5) o el compuesto (6), para producir el compuesto (7). El compuesto (5) o el compuesto (6) bien es ampliamente conocido o se puede producir fácilmente a partir de un compuesto ampliamente conocido.

En la Etapa A-4, entre el compuesto (5) y el compuesto (6), se usa preferentemente el compuesto (5), más preferentemente carbonato de dimetilo [(MeO)<sub>2</sub>CO] o carbonato de dietilo, y lo más preferentemente carbonato de dimetilo.

En la Etapa A-4, en el caso de usarse el compuesto [(R<sup>6</sup>O)<sub>2</sub>CO], en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> del compuesto (5) forman juntos un grupo oxo, se puede usar además preferentemente una base. Dicha base no se limita a una en concreto, siempre y cuando se use para la conversión de 1,2-diol en carbonato cíclico, pudiendo ser, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; un bicarbonato de metal alcalino tal como bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio e bicarbonato de potasio; un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; un hidróxido de metal alcalinotérreo tal como hidróxido de calcio e hidróxido de bario; un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; una amida de metal alcalino tal como amida de litio, amida de sodio y amida de potasio; un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, *tert*-butóxido de sodio y *tert*-butóxido de potasio; una alquilamida de litio tal como diisopropilamida de litio; una sililamida de litio tal como bistrimetilsililamida de litio y bistrimetilsililamida de sodio; o una amina orgánica tal como trietilamina, tributilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, *N*-etilmorfolina, piridina, picolina, 4-dimetilaminopiridina, 4-pirrolidinopiridina, 2,6-di(*tert*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, *N,N*-dimetilnilina, *N,N*-dietilnilina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU); preferentemente un carbonato de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino o un hidruro de metal alcalino, más preferentemente un alcóxido de metal alcalino, y más preferentemente metóxido de sodio.

En la Etapa A-4, en el caso de usarse el compuesto (5) [a excepción de un compuesto representado por la fórmula (R<sup>6</sup>O)<sub>2</sub>CO] o el compuesto (6), se puede usar además preferentemente un ácido. Dicho ácido no se limita a uno en concreto, siempre y cuando se use para la conversión de 1,2-diol en acetal cíclico o cetal cíclico, pudiendo ser, por ejemplo, un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético y ácido pentafluoropropiónico, un ácido sulfónico orgánico tal como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico y ácido trifluorometanosulfónico, o un ácido inorgánico tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido nítrico.

En la Etapa A-4, en el caso de usarse el compuesto [(R<sup>6</sup>O)<sub>2</sub>CO], en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> del compuesto (5) forman juntos un grupo oxo, el disolvente usado es preferentemente un alcohol, más preferentemente metanol o etanol, y lo más preferentemente metanol. En el caso de usarse el compuesto (5), el disolvente usado es preferentemente un alcohol representado por la fórmula R<sup>6</sup>OH [en la que R<sup>6</sup> es el mismo R<sup>6</sup> del compuesto (5)]. Además, el disolvente usado es preferentemente un alcohol representado por la fórmula R<sup>6</sup>OH [en la que R<sup>6</sup> es el mismo R<sup>6</sup> del compuesto (5)].

En la Etapa A-4, en el caso de usarse el compuesto (5) [a excepción de un compuesto representado por la fórmula (R<sup>6</sup>O)<sub>2</sub>CO] o el compuesto (6), el disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo halogenado, una amida o una cetona, más preferentemente una cetona, y lo más preferentemente acetona. En el caso de usarse el compuesto (5) [a excepción de un compuesto representado por la fórmula (R<sup>6</sup>O)<sub>2</sub>CO] y que el disolvente usado sea una cetona, el disolvente es preferentemente una cetona representada por la fórmula (6).

La temperatura de reacción es preferentemente de -30 °C a 80 °C, y más preferentemente de 0 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 60 horas, y más preferentemente de 1 a 20 horas.

(Etapa A-5)

La Etapa A-5 es un procedimiento para hacer reaccionar el compuesto (7) con un compuesto representado por la fórmula (R<sup>2</sup>O)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> en presencia de una base para producir el compuesto (8). El compuesto representado por la fórmula (R<sup>2</sup>O)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> bien es ampliamente conocido o se puede producir fácilmente a partir de un compuesto ampliamente conocido.

En la Etapa A-5, el compuesto representado por la fórmula (R<sup>2</sup>O)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> es preferentemente ácido dimetilsulfúrico [(MeO)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>].

La base usada no se limita a una en concreto, siempre y cuando se use para la alquilación de un grupo hidroxilo, pudiendo ser, por ejemplo, una base indicada en la etapa A-4, preferentemente un hidruro de metal alcalino, y lo más preferentemente hidruro de sodio.

## ES 2 445 715 T3

El disolvente usado es preferentemente un éter, una amida o una mezcla de los mismos, más preferentemente tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilacetamida, o una mezcla de los mismos, y lo más preferentemente una mezcla de tetrahidrofurano y *N,N*-dimetilacetamida.

La temperatura de reacción es preferentemente de -50 °C a 80 °C, y más preferentemente de -20 °C a 50 °C.

- 5 El tiempo de reacción es preferentemente de 10 minutos a 20 horas, y más preferentemente de 30 minutos a 10 horas.

(Etapa A-6)

La Etapa A-6 es un procedimiento para hacer que el compuesto (8) reaccione con trimetilsililazida en presencia de un ácido de Lewis para producir el compuesto (9).

- 10 El ácido de Lewis usado no se limita a uno en concreto, siempre y cuando potencie una azidación que esté acompañada de la apertura de un anillo de oxazolidina, pudiendo ser, por ejemplo, un haluro de cinc tal como cloruro de cinc y bromuro de cinc; un trihaluro de boro tal como trifluoruro de boro, tricloruro de boro y tribromuro de boro, y sus complejos con éteres o tioéteres; un alcóxido de titanio (IV) tal como metóxido de titanio (IV), etóxido de titanio (IV), propóxido de titanio (IV), isopropóxido de titanio (IV), butóxido de titanio (IV), 2-etilhexóxido de titanio (IV); un alcóxido de circonio (IV) tal como etóxido de circonio (IV), propóxido de circonio (IV), complejo de isopropanol e isopropóxido de circonio (IV), butóxido de circonio (IV) y *terc*-butóxido de circonio (IV); un alcóxido de escandio (III) tal como isopropóxido de escandio (III); una sal de escandio tal como trifluorometanosulfonato de escandio; un alcóxido de itrio (III) tal como isopropóxido de itrio (III); una sal de itrio tal como trifluorometanosulfonato de itrio; un isopropóxido de lantánido tal como isopropóxido de gadolinio (III), isopropóxido de disprosio (III), isopropóxido de iterbio (III) e isopropóxido de erbio (III); un alcóxido de aluminio tal como etóxido de aluminio, butóxido de aluminio, *sec*-butóxido de aluminio y *terc*-butóxido de aluminio, preferentemente un alcóxido de titanio (IV) y lo más preferentemente isopropóxido de titanio (IV).

- 15 El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo aromático, un alcohol o una mezcla de los mismos, más preferentemente 2-propanol, 2-metil-2-propanol, tolueno o una mezcla de los mismos, y lo más preferentemente una mezcla de 2-metil-2-propanol y tolueno.

- 20 La temperatura de reacción es preferentemente de -20 °C a 60 °C, y más preferentemente de 0 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 1 a 100 horas, y más preferentemente de 5 a 30 horas.

(Etapa A-7)

- 30 La Etapa A-7 comprende la (Etapa A-7a), un procedimiento para tratar el compuesto (9) con trifenilfosfina, y la (Etapa A-7b), un procedimiento para tratar el compuesto obtenido en la Etapa A-7a con una base y agua.

(Etapa A-7a)

El disolvente usado es preferentemente un éter o un éster, más preferentemente tetrahidrofurano o acetato de etilo, y lo más preferentemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción es preferentemente de -30 °C a 100 °C, y más preferentemente de 0 °C a 70 °C.

- 35 El tiempo de reacción es preferentemente de 1 minuto a 20 horas, y más preferentemente de 5 minutos a 5 horas.

(Etapa A-7b)

- 40 La base usada no se limita a una en concreto, siempre y cuando potencie la hidrólisis de un grupo éster y la eliminación de un grupo carbonato cíclico, pudiendo ser, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; un bicarbonato de metal alcalino tal como bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; o un hidróxido de metal alcalinotérreo tal como hidróxido de calcio e hidróxido de bario, preferentemente un hidróxido de metal alcalino, más preferentemente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, y lo más preferentemente hidróxido de sodio.

- 45 El disolvente usado es preferentemente un éter o un alcohol, más preferentemente tetrahidrofurano, metanol o etanol, y lo más preferentemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción es preferentemente de -30 °C a 100 °C, y más preferentemente de 0 °C a 70 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 10 minutos a 20 horas, y más preferentemente de 30 minutos a 10 horas.

- 50 En el caso de que un grupo protector de 1,2-diol del compuesto (9) sea un acetal cíclico o cetal cíclico, la desprotección del grupo protector de 1,2-diol se lleva a cabo mediante el tratamiento del compuesto obtenido en la

Etapa A-7a con una base y agua y, a continuación, el ajuste del pH de la mezcla de reacción a ácido.

(Etapa A-8)

La Etapa A-8 es un procedimiento para hacer que el compuesto (10) reaccione con el compuesto (11) para producir el compuesto (12). El Compuesto (11) se puede producir de acuerdo con el Procedimiento F.

- 5 El disolvente usado es preferentemente agua, una amida, una cetona, un nitrilo, un alcohol o una mezcla de los mismos, más preferentemente una mezcla de agua y un alcohol, y lo más preferentemente una mezcla de agua y metanol.

La temperatura de reacción es preferentemente de -30 °C a 80 °C, y más preferentemente de 0 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 1 a 160 horas, y más preferentemente de 5 a 80 horas.

10 (Etapa A-9)

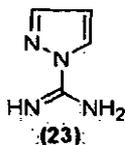
La Etapa A-9 es un procedimiento para permitir que el compuesto (12) reaccione con agua para producir el compuesto (13).

El disolvente usado es preferentemente un alcohol, agua o una mezcla de los mismos, más preferentemente metanol, agua o una mezcla de los mismos, y lo más preferentemente agua.

- 15 La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 160 °C, y más preferentemente de 50 °C a 110 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 20 horas, y más preferentemente de 1 a 10 horas.

En la Etapa A-8 y la Etapa A-9, el compuesto (13) también se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (10) con un compuesto representado por la fórmula (23):



- 20 o una sal del mismo. El compuesto (23) o la sal del mismo bien es ampliamente conocido o se puede producir fácilmente a partir de un compuesto ampliamente conocido.

En la presente etapa, el compuesto (23) o una sal del mismo es preferentemente el clorhidrato del compuesto (23). En la presente etapa, se puede usar además una base (preferentemente una amina orgánica o un hidróxido de metal alcalino, y más preferentemente un hidróxido de metal alcalino) con el propósito de controlar el pH durante la reacción.

- 25 El disolvente usado es preferentemente un alcohol, agua o una mezcla de los mismos, y lo más preferentemente una mezcla de metanol y agua.

La temperatura de reacción es preferentemente de -20 °C a 70 °C, y más preferentemente de 0 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 1 a 200 horas, y más preferentemente de 10 a 100 horas.

- 30 El pH durante la reacción es preferentemente de 7 a 10, y más preferentemente de 7 a 9.

(Etapa A-10)

La Etapa A-10 es un procedimiento para permitir que el compuesto (13) reaccione con el compuesto (14) en presencia de ácido para producir el compuesto (I) [que puede contener un compuesto representado por la fórmula (II)]. El compuesto (14) se puede producir de acuerdo con el Procedimiento G.

- 35 En la Etapa A-10, el compuesto (14) es preferentemente orto-octanoato de trialquilo  $[C_7H_{15}C(OR^7)_3]$ , y más preferentemente orto-octanoato de trimetilo.

- 40 El ácido usado no se limita a uno en concreto, siempre y cuando potencie la reacción de acilación de un grupo hidroxilo en el que se use un ortoéster, pudiendo ser, por ejemplo, un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético y ácido pentafluoropropiónico; un ácido sulfónico orgánico tal como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico y ácido trifluorometanosulfónico; o un ácido inorgánico tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido nítrico; preferentemente un ácido sulfónico orgánico o un ácido inorgánico; más preferentemente ácido *p*-toluenosulfónico, ácido sulfúrico o cloruro de hidrógeno, y lo más preferentemente cloruro de hidrógeno.

## ES 2 445 715 T3

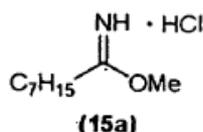
El disolvente usado es preferentemente un alcohol, y lo más preferentemente metanol. El disolvente usado es preferentemente un alcohol representado por la fórmula  $R^7OH$  [en la que  $R^7$  es el mismo  $R^7$  del compuesto (14)].

La temperatura de reacción es preferentemente de  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y más preferentemente de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

El tiempo de reacción es preferentemente de 5 minutos a 20 horas, y más preferentemente de 10 minutos a 5 horas.

- 5 En la Etapa A-10, el compuesto (I) [que puede contener un compuesto representado por la fórmula (II)] se puede producir también mediante la reacción del compuesto (13) con el compuesto (15) y un compuesto representado por la fórmula  $R^7-OH$  en presencia de ácido. El compuesto (15) se puede producir de acuerdo con el Procedimiento G.

En esta etapa, el compuesto (15) es preferentemente un compuesto representado por la fórmula (15a):



- 10 El ácido usado no se limita a uno en concreto, siempre y cuando potencie la presente reacción, siendo preferentemente el ácido sulfónico orgánico anteriormente mencionado o un ácido inorgánico, más preferentemente ácido *p*-toluenosulfónico, ácido sulfúrico o cloruro de hidrógeno, y lo más preferentemente cloruro de hidrógeno.

El disolvente usado es preferentemente un alcohol, y lo más preferentemente metanol. El disolvente usado es preferentemente un alcohol representado por la fórmula  $R^7OH$  [en la que  $R^7$  es el mismo  $R^7$  del compuesto (15)].

- 15 La temperatura de reacción es preferentemente de  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y más preferentemente de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

El tiempo de reacción es preferentemente de 5 minutos a 20 horas, y más preferentemente de 10 minutos a 5 horas.

(Procedimiento B)

La producción del compuesto (12) a partir del compuesto (9) en el Procedimiento A también se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento B.

- 20 (Etapa B-1)

La Etapa B-1 es un procedimiento para reducir el compuesto (9) mediante el uso de trifetilfosfina y agua, con el fin de producir el compuesto (16).

El disolvente usado es preferentemente un éter o un éster, más preferentemente tetrahidrofurano o acetato de etilo, y lo más preferentemente acetato de etilo.

- 25 La temperatura de reacción es preferentemente de  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y más preferentemente de  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

El tiempo de reacción es preferentemente de 10 minutos a 20 horas, y más preferentemente de 30 minutos a 5 horas.

(Etapa B-2)

- 30 La Etapa B-2 es un procedimiento para permitir que el compuesto (16) reaccione con el compuesto (11) para producir el compuesto (17).

El disolvente usado es preferentemente un éter o un éster, más preferentemente tetrahidrofurano o acetato de etilo, y lo más preferentemente acetato de etilo.

La temperatura de reacción es preferentemente de  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y más preferentemente de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

El tiempo de reacción es preferentemente de 1 a 80 horas, y más preferentemente de 5 a 40 horas.

- 35 (Etapa B-3)

La Etapa B-3 es un procedimiento para permitir que el compuesto (17) reaccione con una base para producir el compuesto (12).

- 40 La base usada no se limita a una en concreto, siempre y cuando potencie la eliminación de un grupo carbonato cíclico y la hidrólisis de un grupo éster, pudiendo ser, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo tal como se indica en la Etapa A-7b, preferentemente un carbonato de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalino, más preferentemente

carbonato de sodio o carbonato de potasio, y lo más preferentemente carbonato de potasio.

El disolvente usado es preferentemente un alcohol, y más preferentemente metanol. En la presente etapa, es preferible que haya agua.

La temperatura de reacción es preferentemente de -30 °C a 80 °C, y más preferentemente de 0 °C a 50 °C.

- 5 El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 20 horas, y más preferentemente de 1 a 10 horas.

En el caso de que un grupo protector de 1,2-diol sea un acetal cíclico o un cetal cíclico, la desprotección del grupo protector de 1,2-diol se lleva a cabo mediante el tratamiento del compuesto (17) con una base y, a continuación, el ajuste del pH de la mezcla de reacción a ácido.

(Procedimiento D)

- 10 La producción del compuesto (13) a partir del compuesto (9) en el Procedimiento A también se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento D.

(Etapa D-1)

La Etapa D-1 es un procedimiento para reducir el compuesto (9) mediante el uso de trifenilfosfina y agua, con el fin de producir el compuesto (16).

- 15 La Etapa D-1 se puede realizar de una manera similar a la Etapa B-1.

(Etapa D-2)

La Etapa D-2 es un procedimiento para permitir que el compuesto (16) reaccione con el compuesto (23a) para producir el compuesto (24).

- 20 En dicho procedimiento, se puede usar además una base (preferentemente una amina orgánica o un hidróxido de metal alcalino, y más preferentemente un hidróxido de metal alcalino) con el propósito de controlar el pH durante la reacción.

El disolvente usado es preferentemente un alcohol, agua o una mezcla de los mismos, y lo más preferentemente una mezcla de metanol y agua.

La temperatura de reacción es preferentemente de -20 °C a 70 °C, y más preferentemente de 0 °C a 50 °C.

- 25 El tiempo de reacción es preferentemente de 1 a 200 horas, y más preferentemente de 10 a 100 horas.

El pH durante la reacción es preferentemente de 7 a 10, y más preferentemente de 7 a 9.

(Etapa D-3)

La Etapa D-3 es un procedimiento para tratar el compuesto (24) con una base para producir el compuesto (13).

La Etapa D-3 se puede realizar de una manera similar a la Etapa B-3.

- 30 (Procedimiento E)

La producción del compuesto (13) a partir del compuesto (10) en el Procedimiento A también se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento E.

(Etapa E-1)

- 35 La Etapa E-1 es un procedimiento para permitir que el compuesto (10) reaccione con el compuesto (23a) para producir el compuesto (13).

La Etapa E-1 se puede realizar de una manera similar a la Etapa D-2.

(Procedimiento F)

El Procedimiento F muestra un procedimiento de fabricación del compuesto (11).

(Etapa F-1)

- 40 La Etapa F-1 es un procedimiento para permitir que el compuesto (23a) reaccione con dicarbonato de di-*t*-butilo (Boc<sub>2</sub>O) en presencia de una base para producir el compuesto (25). El compuesto (23a) bien es ampliamente conocido o se puede producir fácilmente a partir de un compuesto ampliamente conocido.

## ES 2 445 715 T3

- 5 La base usada no se limita a una en concreto, siempre y cuando se use para la protección de un grupo amino mediante un grupo *terc*-butoxicarbonilo, pudiendo ser, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalinotérreo, un hidruro de metal alcalino o una amina orgánica tal como se indica en la Etapa A-4, preferentemente una amina orgánica, y lo más preferentemente *N,N*-diisopropiletilamina.
- El disolvente usado es preferentemente una amida, y lo más preferentemente *N,N*-dimetilformamida.
- La temperatura de reacción es preferentemente de -30 °C a 80 °C, y más preferentemente de 0 °C a 50 °C.
- El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 20 horas, y más preferentemente de 1 a 5 horas.
- (Etapa F-2)
- 10 La Etapa F-2 es un procedimiento para permitir que el compuesto (25) reaccione con una base para generar un anión del compuesto (25) y permitir, a continuación, que reaccione con dicarbonato de di-*t*-butilo para producir el compuesto (11).
- 15 La base usada no se limita a una en concreto, siempre y cuando se use para proteger un grupo imino mediante un grupo *terc*-butoxicarbonilo, pudiendo ser, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalinotérreo, un hidruro de metal alcalino, una amida de metal alcalino, un alcóxido de metal alcalino, una alquilamida de litio, una sililamida de litio o una amina orgánica según lo indicado en la Etapa A-4, preferentemente un hidruro de metal alcalino, y lo más preferentemente hidruro de sodio.
- El disolvente usado es preferentemente un éter, y lo más preferentemente tetrahidrofurano.
- 20 La temperatura de la reacción del compuesto (25) con la base es preferentemente de -40 °C a 10 °C, y más preferentemente de -20 °C a 5 °C.
- El tiempo de reacción del compuesto (25) con la base es preferentemente de 10 minutos a 5 horas, y más preferentemente de 30 minutos a 2 horas.
- 25 La temperatura de la reacción del anión con dicarbonato de di-*terc*-butilo es preferentemente de 20 °C a 120 °C, y más preferentemente de 50 °C a 90 °C.
- El tiempo de reacción del anión con dicarbonato de di-*terc*-butilo es preferentemente de 30 minutos a 10 horas, y más preferentemente de 1 a 5 horas.
- (Procedimiento G)
- El Procedimiento G muestra un procedimiento de fabricación del compuesto (14) y el compuesto (15).
- 30 (Etapa G-1)
- La Etapa G-1 es un procedimiento que permite que el compuesto (26) reaccione con un compuesto representado por la fórmula  $R^7OH$  en presencia de un ácido representado por la fórmula HX para producir el compuesto (15). El compuesto (26) bien es conocido o se puede producir fácilmente a partir de un compuesto ampliamente conocido.
- 35 Preferentemente, en la Etapa G-1, el ácido representado por la fórmula HX es cloruro de hidrógeno. Preferentemente, en la Etapa G-1, el compuesto representado por la fórmula  $R^7OH$  es metanol.
- Preferentemente, el disolvente usado es un éster, un hidrocarburo alifático o un hidrocarburo aromático; más preferentemente, un éster; y lo más preferentemente, acetato de metilo.
- Preferentemente, la temperatura de la reacción es de -50 °C a 50 °C, y más preferentemente, de -20 °C a 20 °C.
- Preferentemente, el tiempo de reacción es de 1 a 100 horas, y más preferentemente de 5 a 50 horas.
- 40 (Etapa G-2)
- La Etapa G-2 es un procedimiento que permite que el compuesto (15) reaccione con un compuesto representado por la fórmula  $R^7OH$  para producir el compuesto (14).
- 45 En la Etapa G-2, el compuesto representado por la fórmula  $R^7OH$  es preferentemente metanol.  $R^7$  del compuesto representado por la fórmula  $R^7OH$  es preferentemente el mismo  $R^7$  del compuesto (15). La proporción en volumen del compuesto representado por la fórmula  $R^7OH$  con respecto al compuesto (15) es, preferentemente, de 0,5 a 5, y más preferentemente de 1 a 3.

Preferentemente, el disolvente usado es un disolvente que forma un sistema de doble capa. En el presente documento, la formación de un sistema de doble capa significa que el compuesto representado por la fórmula  $R^7OH$  en la solución de reacción y el disolvente forman dos capas que no son uniformes y están separadas entre sí, y que al agitar la solución de reacción adecuadamente, el compuesto presente en la solución de reacción, en función de su liposolubilidad o su hidrosolubilidad, se puede desplazar a la otra capa en la que se puede disolver más fácilmente. El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo; más preferentemente, un hidrocarburo alifático o un hidrocarburo aromático; incluso más preferentemente, un hidrocarburo alifático; todavía más preferentemente, ciclohexano, metilciclohexano o etilciclohexano; prefiriéndose particularmente que sea ciclohexano o metilciclohexano, y lo más preferentemente, metilciclohexano. También se puede usar como disolvente el compuesto representado por la fórmula  $R^7OH$  cuando está en exceso.

Preferentemente, la proporción de la mezcla (proporción en volumen) entre el metilciclohexano y el metanol es de 10:1 a 1:2, y más preferentemente, de 5:1 a 1:1.

Preferentemente, la temperatura de la reacción es de  $-20^{\circ}C$  a  $90^{\circ}C$ , y más preferentemente de  $10^{\circ}C$  a  $60^{\circ}C$ .

Preferentemente, el tiempo de reacción es de 30 minutos a 30 horas, y más preferentemente de 2 a 15 horas.

El derivado de ácido neuramínico (I) de acuerdo con la presente invención es conocido por tener una excelente actividad inhibidora de la neuraminidasa, siendo por tanto útil como un fármaco para el tratamiento o la prevención de la gripe (véase el Documento de patente 1 o 2 mencionado anteriormente).

En el caso de usarse el derivado de ácido neuramínico (I) de acuerdo con la presente invención como un medicamento, especialmente como un fármaco para el tratamiento o la prevención de la gripe, se puede administrar tal cual, o se puede mezclar con un excipiente adecuado, diluyente y similar, que sean farmacológicamente aceptables, y administrarse en forma de comprimido, cápsula, gránulos, polvos, jarabe, inyección, pomada, formulación líquida, suspensión, aerosol, pastilla y similares. El medicamento de acuerdo con la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral, y es preferible que el compuesto (I), que es un ingrediente activo, se administre de forma que se suministre directamente a los pulmones o las vías respiratorias (incluyendo las partes intraoral e intranasal).

Estos fármacos se producen mediante procedimientos conocidos con el uso de aditivos tales como excipientes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, estabilizantes, correctores del sabor o del olor, agentes de suspensión, diluyentes y disolventes para formulación.

Aunque la cantidad de dosificación varía dependiendo de los síntomas, del peso, de la edad y similares, del sujeto al que se le va a administrar (un animal de sangre caliente, preferentemente un ser humano), es preferible administrarlo con un límite inferior de 0,1 mg (preferentemente 1 mg) y un límite superior de 1.000 mg (preferentemente 500 mg) al día, una vez o varias veces al día, dependiendo de los síntomas.

### Ejemplos

La presente invención se describirá más detalladamente con referencia a los siguientes ejemplos; sin embargo, el ámbito de la presente invención no se limita a los mismos.

#### Ejemplo 1

Síntesis de ácido (4*S*,5*R*,6*R*)-5-acetamida-4-guanidin-6-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-metoxi-2-(octanoiloxi)propil]-5,6-dihidro-4*H*-piran-2-carboxílico [compuesto (Ib)]

Etapa A-1: *N*-Acetilneuramato de metilo

Se añadieron ortoformiato de trimetilo (116,67 g) y metanol (2.720 ml) a ácido *N*-acetil-neuramínico (340,00 g) y se suspendieron. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (8,63 g) a la suspensión bajo agitación a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 3 horas a  $40^{\circ}C$ . Se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 1.530 ml, se añadió dibutiléter (4.420 ml) a la solución de reacción a  $30^{\circ}C$  y se agitó la solución de reacción a la misma temperatura durante 1 hora. Tras volver a agitar durante 1 hora a  $0^{\circ}C$ , se filtraron los cristales. Se lavaron los cristales con una mezcla de metanol (170 ml) y dibutiléter (510 ml) y se secaron bajo presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (342,11 g, rendimiento del 96,3 %).

EM (bombardeo rápido de átomos):  $m/z$  324  $[M+H]^+$

EMAR (IEN): Masa exacta calc. para  $C_{12}H_{22}NO_9$   $[M+H]^+$  324,12946; hallada: 324,12966.

IR (KBr): 3.340; 2.938; 1.741; 1.638; 1.553; 1.438; 1.375; 1.279; 1.127; 1.033  $cm^{-1}$ .

RMN de  $^1H$  ( $D_2O$ , 500 MHz): 1,80 (1H, dd,  $J = 12,1; 12,9$  Hz), 1,94 (3H, s), 2,20 (1H, dd,  $J = 5,0; 12,9$  Hz), 3,44 (1H, dd,  $J = 1,0; 9,2$  Hz), 3,51 (1H, dd,  $J = 6,2; 11,8$  Hz), 3,62 (1H, ddd,  $J = 2,8; 6,2; 9,2$  Hz), 3,73 (1H, dd,  $J = 2,8; 11,8$  Hz), 3,73 (3H, s), 3,81 (1H, dd,  $J = 10,2; 10,2$  Hz), 3,95 (1H, ddd,  $J = 5,0; 10,2; 12,1$  Hz), 3,96 (1H, dd,  $J = 1,0; 10,2$  Hz). RMN de  $^{13}C$  ( $D_2O$ , 125 MHz): 22,2; 38,7; 52,1; 53,6; 63,2; 66,7; 68,3; 70,2; 70,4; 95,4; 171,5; 174,9.

Etapa A-2: (3a*S*,4*R*,7a*R*)-4-[(1*S*,2*R*)-1,2,3-Triacetoxipropil]-2-metil-3a,7a-dihidro-4*H*-pirano[3,4-*d*][1,3]oxazol-6-carboxilato de metilo

5 Se añadieron heptano (600 ml) y ácido acético anhidro (814,70 g) al compuesto obtenido en la Etapa A-1 (300,00 g) y se suspendieron. Se enfrió la suspensión hasta 0 °C, y se añadió ácido sulfúrico concentrado (209,32 g) gota a gota bajo agitación a 40 °C o a una temperatura inferior. Tras agitar la mezcla durante 4 horas a 40 °C, se enfrió hasta 0 °C y se añadió trietilamina (431,93 g) gota a gota a 40 °C o a una temperatura inferior. Se añadió la solución de reacción gota a gota a una mezcla de agua (1.800 ml), amoníaco acuoso al 26 % (916,79 g) y tolueno (4.500 ml) que se enfrió hasta 0 °C bajo agitación a 40 °C o a una temperatura inferior. Se agitó la solución de reacción durante 1 hora a 25 °C. Tras dejar reposar la solución de reacción, se separó la capa orgánica y se separó el disolvente por  
10 destilación bajo presión reducida hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 900 ml, dando una solución en tolueno del compuesto del título.

Etapa A-3: (3a*S*,4*R*,7a*R*)-4-[(1*R*,2*R*)-1,2,3-Trihidroxipropil]-2-etil-3a,7a-dihidro-4*H*-pirano[3,4-*d*][1,3]oxazol-6-carboxilato de metilo

15 Se añadieron metanol (1.800 ml) y solución en metanol al 25,4 % de metóxido de sodio (15,79 g) a la solución en tolueno del compuesto obtenido en la Etapa A-2 a temperatura ambiente, y se agitó la solución de reacción durante 15 minutos a 25 °C. Se separó el disolvente de la solución de reacción por destilación hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 900 ml, dando una solución en metanol del compuesto del título.

Etapa A-4: (3a*S*,4*R*,7a*R*)-4-[(*S*)-Hidroxil(4*R*)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il]metil]-2-metil-3a,7a-dihidro-4*H*-pirano[3,4-*d*][1,3]oxazol-6-carboxilato de metilo

20 Se añadió carbonato de dimetilo (961,26 g) a la solución en metanol del compuesto obtenido en la Etapa A-3, y se agitó la mezcla durante 1 hora a 25 °C y luego durante 5 horas más a 55 °C. Se enfrió la solución de reacción hasta 0 °C, se agitó durante 5 minutos a la misma temperatura, y se filtraron los cristales. Se lavaron los cristales con metanol (600 ml) y se secaron bajo presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (234,32 g, rendimiento del 80,6 %).

25 EM (bombardeo rápido de átomos):  $m/z$  314 [M+H]<sup>+</sup>

Anál. calc. para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>8</sub>: C, 49,84; H, 4,83; N, 4,47; hallado: C, 49,82; H, 4,58; N, 4,46.

IR (KBr): 3.194; 1.801; 1.787; 1.734; 1.662; 1.398; 1.277; 1.225; 1.177; 1.089; 988 cm<sup>-1</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz): 1,89 (3H, s), 3,24 (1H, dd, J = 2,0; 10,2 Hz), 3,72 (3H, s), 4,07 (1H, dd, J = 2,0; 2,9 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 8,4; 10,2 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 7,2; 12,8 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 8,2; 12,8 Hz), 4,90 (1H, dd, J = 4,2; 8,4 Hz), 4,98 (1H, ddd, J = 2,9, 7,2; 8,2 Hz), 6,15 (1H, s), 6,27 (1H, d, J = 4,2 Hz).

30 RMN de <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 14,3; 53,0; 61,0; 65,9; 67,5; 72,3; 78,3; 78,8; 108,1; 146,8; 155,3; 162,2; 166,3.

Etapa A-5: (3a*S*,4*R*,7a*R*)-4-[(*S*)-Metoxil(4*R*)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il]metil]-2-metil-3a,7a-dihidro-4*H*-pirano[3,4-*d*][1,3]oxazol-8-carboxilato de metilo

35 Se añadieron tetrahidrofurano (80 ml) y *N,N*-dimetilacetamida (20 ml) al compuesto obtenido en la Etapa A-4 (20,00 g) y se suspendieron. Se agitó la suspensión durante 15 minutos a 0 °C. Tras añadir hidruro de sodio al 60 % (3,32 g) a la suspensión y agitar la mezcla durante 10 minutos a 0 °C, se añadió sulfato de dimetilo (11,27 g) seguido de una agitación durante 2,25 horas a 15 °C. Se añadieron ácido acético (3,83 g) y tolueno (200 ml) a la solución de reacción, se lavó la mezcla con bicarbonato sódico acuoso al 5 % (100 ml), y se separó la capa orgánica 1 y la capa acuosa 1. Se lavó la capa orgánica 1 con agua (10 ml), y se separaron la capa orgánica 2 y la capa acuosa 2. Se  
40 combinaron la capa acuosa 1 y la capa acuosa 2, se extrajeron con tolueno (200 ml) y se separó la capa orgánica. Se combinaron la capa orgánica 2 y la capa orgánica 3, y se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 60 ml, dando una solución en tolueno del compuesto del título.

45 Etapa A-6: (4*S*,5*R*,6*R*)-5-Acetamida-4-azida-6-[(*S*)-metoxil(4*R*)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il]metil]-5,6-dihidro-4*H*-piran-2-carboxilato de metilo

Se añadieron 2-metil-2-propanol (20 ml) y trimetilsililazida (14,71 g) al compuesto obtenido en la Etapa A-5 a temperatura ambiente. A continuación, se añadió isopropóxido de titanio (IV) (5,44 g) a 10 °C, y se agitó la mezcla durante 20 horas a 20 °C (proporción de estereoisómeros 15:1). Tras enfriar la solución de reacción hasta 0 °C, se agitó durante 1 hora a la misma temperatura, y luego se filtraron los cristales. Tras lavar los cristales con tolueno (40 ml), se secaron bajo presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco amarillento pálido (20,73 g, rendimiento del 87,7 %, proporción de estereoisómeros: 66:1).

50 EM (bombardeo rápido de átomos):  $m/z$  371 [M+H]<sup>+</sup>

EMAR (IEN): Masa exacta calc. para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>[M+H]<sup>+</sup> 371,12029; hallada: 371,12018.

IR (KBr): 3.314; 2.106; 1.795; 1.731; 1.668; 1.550; 1.379; 1.285; 1.180; 1075 cm<sup>-1</sup>.

55 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz): 1,89 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,88 (1H, dd, J = 1,3; 2,0 Hz), 3,99 (1H, ddd, J = 8,9; 9,2; 10,6 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 1,3; 10,6 Hz), 4,29 (1H, dd, J = 2,5; 9,2 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 7,9; 12,2 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 7,9; 12,2 Hz), 5,06 (1H, ddd, J = 2,0; 7,9; 7,9 Hz), 5,81 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,9 Hz).

## ES 2 445 715 T3

RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 125 MHz): 23,4; 47,0; 53,0; 59,0; 61,7; 66,1; 76,7; 77,7; 79,1; 108,6; 144,7; 155,0; 161,7; 170,1.

Las relaciones entre el área de picos del compuesto del título y su estereoisómero se midieron en las siguientes condiciones de medición de HPLC.

### 5 Condiciones de medición de la HPLC (3)

Columna: columna L ODS (4,6 mm de DI x 250 mm, diámetro de partícula de 5  $\mu\text{m}$ , fabricada por Chemicals Evaluation and Research Institute).

Temperatura de la columna: 40  $^{\circ}\text{C}$ .

Longitud de onda de la medición: 254 nm.

10 Fase móvil: acetonitrilo:0,02 mol/l de solución acuosa de acetato de amonio = 65:35.

Caudal: 1 ml/min.

Tiempo de retención del compuesto del título: aproximadamente 6,3 minutos. Tiempo de retención del estereoisómero: aproximadamente 6,6 minutos.

### 15 Etapa A-7: Ácido (4S,5R,6R)-5-acetamida-4-amino-6-[(1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-metoxipropil]-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxílico

Se añadieron trifetilfosfina (3,90 g) y tetrahidrofurano (20 ml) al compuesto obtenido en la Etapa A-6 50 (5,00 g) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 10 minutos a 50  $^{\circ}\text{C}$ . A la solución de reacción, se añadieron agua (12,5 ml) e hidróxido sódico acuoso al 25 % (6,48 g) a 50  $^{\circ}\text{C}$ , tras lo que se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se enfrió la solución de reacción hasta 0  $^{\circ}\text{C}$ , se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,74 g), y se dejó reposar la mezcla. A continuación, se separó la capa acuosa, dando una solución acuosa del compuesto del título.

### 20 Etapa A-8: Ácido (4S,5R,6R)-5-acetamida-4-[2,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)guanidino]-6-[(1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-metoxipropil]-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxílico

Se añadieron (*tert*-butoxicarboniliminopirazol-1-il-metil)carbamato de *tert*-butilo (4,19 g) y metanol (40 ml) a la solución acuosa del compuesto obtenido en la Etapa A-7 a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 43 horas a la misma temperatura. Se añadió agua (12,5 ml) a la solución de reacción y se ajustó el pH hasta 8,35 con ácido clorhídrico concentrado. Luego se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 25 ml. Se lavó la solución obtenida con acetato de etilo (25 ml) 3 veces, y se separó la capa acuosa. Tras ajustar el pH de la capa acuosa hasta 2,75 con ácido clorhídrico concentrado, se extrajo con acetato de etilo (45 ml) dos veces. Se combinaron las capas orgánicas, y se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 20 ml. Se añadió agua (20 ml) a la solución concentrada, y se separó el disolvente por destilación hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 20 ml, dando una solución acuosa del compuesto del título.

### 30 Etapa A-9: Ácido (4S,5R,6R)-5-acetamida-4-guadin-6-[(1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-metoxipropil]-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxílico

Se agitó la solución acuosa del compuesto obtenido en la Etapa A-8 durante 3,7 horas a 80  $^{\circ}\text{C}$ . Tras enfriar la solución de reacción hasta 0  $^{\circ}\text{C}$ , se añadió metanol (50 ml) a la misma, se agitó la mezcla durante 1,25 horas a la misma temperatura, y se filtraron los cristales. Se lavaron los cristales con metanol (10 ml) y se secaron bajo presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,34 g, rendimiento del 71,4 %).

EM (bombardeo rápido de átomos):  $m/z$  347[M+H] $^{+}$

35 Anál. calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_7$ : C, 45,08; H, 6,40; N, 16,18; hallado: C, 44,85; H, 6,16; N, 16,09.

IR (KBr): 3.440; 3.375; 3.256; 1.699; 1.653; 1.587; 1.401; 1.329; 1.284; 1.171; 1.087; 1.029  $\text{cm}^{-1}$

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz): 1,94 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,45 (1H, dd, J = 1,5; 8,6 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 5,6; 12,0 Hz), 3,78 (1H, dd, J = 3,0; 12,0 Hz), 3,88 (1H, ddd, J = 3,0; 5,6; 8,6 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 9,7; 9,7 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 1,5; 9,7 Hz), 4,30 (1H, dd, J = 2,2; 9,7 Hz), 5,52 (1H, d, J = 2,2 Hz).

45 RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 125 MHz): 22,1; 47,7; 51,8; 60,5; 62,5; 69,6; 75,7; 77,8; 104,0; 149,4; 157,0; 169,0; 174,2.

### Etapa A-10: Ácido (4S,5R,6R)-5-acetamida-4-guadin-6-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-metoxi-2-(octanoiloxi)propil]-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxílico [compuesto (Ib)]

Se añadieron metanol (15 ml) y ortooctanoato de trimetilo (5,31 g) al compuesto obtenido en la Etapa A-9 (3,00 g) y se suspendieron. Se añadió a la suspensión 1 mol/l de solución de metanol y cloruro de hidrógeno (9,3 ml) a temperatura ambiente, seguida de la agitación durante 1 hora a la misma temperatura. Se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 10,5 ml, y se añadió agua (30 ml) a la solución de reacción y se lavó la mezcla con acetato de etilo (15 ml) dos veces. Se separó la capa acuosa, y se ajustó el pH hasta 7 con una solución acuosa de carbonato sódico al 16,5 %. Tras agitar la solución de reacción durante 10 minutos a temperatura ambiente, se ajustó el pH hasta 8,8 con una solución acuosa de carbonato sódico al 16,5 %, y luego se agitó la solución de reacción durante 2 horas manteniendo el mismo pH. A continuación, se ajustó el pH hasta 5,7 con ácido clorhídrico concentrado a temperatura ambiente, y se agitó la solución de reacción durante 1 hora a 0  $^{\circ}\text{C}$  manteniendo el mismo pH. Se filtraron los cristales, se lavaron con agua

(12 ml) y se secaron bajo presión reducida. Se dejó que los cristales absorbieran la humedad a temperatura ambiente en la atmósfera durante 5 horas, dando el compuesto del título bruto en forma de cristales blancos (3,89 g, rendimiento del 95,1 %). Se añadió metanol (12 ml) al compuesto del título bruto (2,00 g) para disolverlo a 37 °C. Tras añadir metanol (2 ml) y agua (28 ml) a la solución a la misma temperatura, se agitó la solución durante 1 hora a 25 °C, y luego se filtraron los cristales. Se lavaron los cristales con una mezcla de metanol (2 ml) y agua (4 ml), tras lo que se secaron bajo presión reducida. Se dejó que los cristales absorbieran la humedad a temperatura ambiente en la atmósfera durante 5 horas, dando el compuesto del título en forma de cristal blanco (1,84 g, rendimiento del 92,0 %, pureza química: 99,72 %, compuesto (Ib):compuesto (IIb) = 97:3; contenido de compuesto (13) [R<sup>2</sup> = grupo metilo]: 0,02 %; contenido de compuesto (VII) [R<sup>1</sup> = grupo 1-heptilo, R<sup>2</sup> = grupo metilo]: 0,08 %; contenido de compuesto (VIII) [R<sup>1</sup> = grupo 1-heptilo]: 0,04 %).

EM (bombardeo rápido de átomos): *m/z* 473[M+H]<sup>+</sup>.

Valor de humedad de KF: 3,9 %

Anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>•1,065H<sub>2</sub>O: C, 51,29; H, 7,82; N, 11,39; hallado: C, 51,21; H, 7,82; N, 11,32.

IR (KBr): 3.334; 3.289; 2.929; 1.736; 1.665; 1.640; 1.401; 1.325; 1.283; 1.173; 1.114 cm<sup>-1</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz): 0,88 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,25 -1,34 (8H, m), 1,62 (2H, tt, J = 7,2; 7,5 Hz), 1,99 (3H, s), 2,35 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,38 (3H, s), 3,45 (1H, dd, J = 2,5; 8,2 Hz), 4,09-4,14 (2H, m), 4,23 (1H, dd, J = 9,0; 9,0 Hz), 4,29 - 4,36 (3H, m), 5,55 (1H, d, J = 2,5 Hz).

RMN de <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz): 13,1; 21,5; 22,3; 24,7; 28,8; 28,9; 31,5; 33,7; 47,8; 51,4; 60,0; 65,5; 67,4; 76,1; 78,9; 102,3; 150,3; 157,6; 168,1; 172,2; 174,1.

## 20 Ejemplo 2 (Referencia)

Síntesis de (3a*S*,4*R*,7a*R*)-4-((*S*)-Hidroxi[(4*R*)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il]metil)-2-metil-3a,7a-dihidro-4*H*-pirano[3,4-d][1,3]oxazol-6-carboxilato de metilo (compuesto (7) [R<sup>4</sup>,R<sup>5</sup> = grupo oxo])

Etapa A-1: *N*-Acetilneuramato de metilo

Se añadieron ortoformiato de trimetilo (5,14 g) y metanol (120 ml) a ácido *N*-acetil-neuramínico (1) (15,00 g) y se suspendieron. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,38 g) a temperatura ambiente bajo agitación, y se agitó la solución de reacción durante 3 horas a 40 °C. Una vez completada la reacción, se añadió *N,N*-dimetilacetamida (15 ml) a la solución de reacción, y luego se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 40 ml. Se añadieron agua (7,5 ml) y acetato de etilo (150 ml) a la solución concentrada a 20 °C, se agitó la mezcla durante 0,5 horas a 30 °C, y luego se añadió acetato de etilo (150 ml) y se agitó durante otras 0,5 horas a la misma temperatura. Tras agitar durante 2 horas a 0 °C, se filtraron los cristales y se lavaron con acetato de etilo (30 ml) que se enfrió hasta 0 °C, dando cristales húmedos compuesto del título (15,65 g).

Etapa A-2: (3a*S*,4*R*,7a*R*)-4-[(1*S*,2*R*)-1,2,3-Triacetoxipropil]-2-metil-3a,7a-dihidro-4*H*-pirano[3,4-d][1,3]oxazol-6-carboxilato de metilo

Se añadió ácido acético anhidro (25,72 g) a los cristales húmedos obtenidos en la Etapa A-1 (10,08 g) y se suspendieron, y luego se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (6,61 g) gota a gota bajo agitación manteniendo la temperatura a 40 °C o a una temperatura inferior. Tras agitar la solución de reacción durante 5 horas a 40 °C, se enfrió la solución de reacción hasta 0 °C, y se añadió trietilamina (13,64 g) gota a gota a 40 °C o a una temperatura inferior. Se añadió esta solución de reacción gota a gota a una mezcla de solución enfriada de agua (50 ml), amoníaco acuoso al 28 % (27,27 g) y tolueno (140 ml), manteniendo la temperatura a 40 °C o a una temperatura inferior. Se agitó más la solución de reacción durante 1 hora a 25 °C. Tras dejar reposar la solución de reacción, se lavó la capa orgánica separada dos veces con agua (20 ml). Se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 30 ml, dando una solución en tolueno del compuesto del título.

Etapa A-3: (3a*S*,4*R*,7a*R*)-4-[(1*R*,2*R*)-1,2,3-Trihidroxipropil]-2-metil-3a,7a-dihidro-4*H*-pirano[3,4-d][1,3]oxazol-6-carboxilato de metilo

Se añadieron metanol (60 ml) y una solución de metanol y metóxido de sodio al 28 % (0,45 g) a la solución en tolueno del compuesto obtenido en la Etapa A-2 a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 15 minutos a 25 °C. A continuación, se concentró la solución de reacción bajo presión reducida hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 30 ml, dando una solución en metanol de (3a*S*,4*R*,7a*R*)-4-[(1*R*,2*R*)-1,2,3-trihidroxipropil]-2-metil-3a,7a-dihidro-4*H*-pirano[3,4-d][1,3]oxazol-6-carboxilato de metilo (4).

Etapa A-4: (3a*S*,4*R*,7a*R*)-4-((*S*)-Hidroxi[(4*R*)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il]metil)-2-metil-3a,7a-dihidro-4*H*-pirano[3,4-d][1,3]oxazol-6-carboxilato de metilo

Se añadió carbonato de dimetilo (30,35 g) a la solución en metanol del compuesto obtenido en la Etapa A-3. Se agitó la mezcla durante 1 hora a 25 °C, y se siguió agitando durante 5 horas a 55 °C. Se enfrió la solución de reacción hasta 0 °C, se agitó durante 5 minutos a la misma temperatura, y luego se filtraron los cristales. Se lavaron los cristales con metanol (20 ml) y se secaron bajo presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,06 g, rendimiento del 76,9 %).

**Ejemplo 3 (Referencia)**

Síntesis de ácido (4*S*,5*R*,6*R*)-5-acetamida-4-guadin-6-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihidroxi-1-metoxipropil]-5,6-dihidro-4*H*-piran-2-carboxílico (compuesto (13) [R<sup>2</sup> = grupo metilo])

5 Etapa B-1: (4*S*,5*R*,6*R*)-5-Acetamida-4-amino-6-((*S*)-metoxi[(4*R*)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il]metil)-5,6-dihidro-4*H*-piran-2-carboxilato de metilo

Se añadieron acetato de etilo (40 ml), trifenilfosfina (7,79 g) y agua (1,94 g) al compuesto (10,00 g) obtenido en la Etapa A-6 del Ejemplo 1 a temperatura ambiente, tras lo que se agitó durante 2,5 horas a 72 °C. Se enfrió la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, dando una solución de acetato de etilo del compuesto del título.

10 Etapa B-2: (4*S*,5*R*,6*R*)-5-Acetamida-4-[2,3-bis(*terc*-butoxicarbonil)guanidino]-6-((*S*)-metoxi[(4*R*)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il]metil)-5,6-dihidro-4*H*-piran-2-carboxilato de metilo

15 Se añadieron (*terc*-butoxicarboniliminopirazol-1-il-metil)carbamato de *terc*-butilo (8,80 g) a la solución de acetato de etilo del compuesto obtenido en la Etapa B-1 a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 17,5 horas a la misma temperatura. Se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 30 ml, se añadió tolueno (100 ml) y luego se filtró la materia insoluble. Se lavó el filtrado dos veces con agua (30 ml) y se separó el disolvente de la capa orgánica separada por destilación bajo presión reducida hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 40 ml, dando una solución en tolueno del compuesto del título.

20 Etapa B-3: Ácido (4*S*,5*R*,6*R*)-5-Acetamida-4-[2,3-bis(*terc*-butoxicarbonil)guanidino]-6-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihidroxi-1-metoxipropil]-5,6-dihidro-4*H*-piran-2-carboxílico

25 Se añadieron metanol (50 ml), agua (23 ml) y carbonato de potasio (11,20 g) a la solución en tolueno del compuesto obtenido en la Etapa B-2 a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 4 horas a la misma temperatura. Se enfrió la solución de reacción hasta 5 °C, se añadió agua (50 ml) y luego se ajustó el pH hasta 8,3 mediante la adición de ácido clorhídrico al 7 %. Se separó el disolvente de la solución de reacción por destilación bajo presión reducida hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 110 ml, tras lo que se lavó con acetato de etilo (50 ml) 3 veces, y se separó la capa acuosa. Se ajustó el pH de la capa acuosa hasta 2,7 con ácido clorhídrico al 7 %, tras lo que se extrajo con acetato de etilo (90 ml) dos veces. Se combinaron las capas orgánicas, y se separó el disolvente por destilación hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 40 ml. Se añadió agua (40 ml) a la solución concentrada, y se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 40 ml, dando una solución acuosa del compuesto del título.

30 Etapa A-9: Ácido (4*S*,5*R*,6*R*)-5-acetamida-4-guadin-6-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihidroxi-1-metoxipropil]-5,6-dihidro-4*H*-piran-2-carboxílico (compuesto (13) [R<sup>2</sup> = grupo metilo])

Se sometió la solución acuosa del compuesto obtenido en la Etapa B-3 a una operación similar a la Etapa A-9 del Ejemplo 1, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,71 g, rendimiento del 71,8 %).

**35 Ejemplo 5 (Referencia)**

Síntesis de ácido (4*S*,5*R*,6*R*)-5-acetamida-4-guadin-6-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihidroxi-1-metoxipropil]-5,6-dihidro-4*H*-piran-2-carboxílico (compuesto (13) [R<sup>2</sup> = grupo metilo])

40 Etapa D-1: (4*S*,5*R*,6*R*)-5-Acetamida-4-amino-6-((*S*)-metoxi[(4*R*)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il]metil)-5,6-dihidro-4*H*-piran-2-carboxilato de metilo

45 Se añadieron acetato de etilo (4 ml), agua (0,194 g) y trifenilfosfina (0,78 g) al compuesto (1,00 g) obtenido en la Etapa A-6 del Ejemplo 1, y se agitó la mezcla durante 2 horas a 70 °C. Se enfrió la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, y luego se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida, dando el compuesto del título bruto.

Etapa D-2: (4*S*,5*R*,6*R*)-5-Acetamida-4-guadin-6-((*S*)-metoxi[(4*R*)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il]metil)-5,6-dihidro-4*H*-piran-2-carboxilato de metilo

Se añadieron agua (4 ml), metanol (1 ml) y clorhidrato de 1*H*-pirazol-1-carboxamida (0,52 g) al compuesto bruto obtenido en la Etapa D-1, y se agitó la mezcla durante 65 horas a temperatura ambiente, dando una solución del compuesto del título.

50 Etapa D-3: Ácido (4*S*,5*R*,6*R*)-5-acetamida-4-guadin-6-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihidroxi-1-metoxipropil]-5,6-dihidro-4*H*-piran-2-carboxílico (compuesto (13) [R<sup>2</sup> = grupo metilo])

Se añadieron metanol (1 ml) y carbonato de potasio (0,75 g) al compuesto obtenido en la Etapa D-2, y tras agitar la mezcla durante aproximadamente 23 horas a temperatura ambiente, se midió la cantidad del compuesto del título

generada mediante HPLC (cantidad generada: 0,59 g, rendimiento del 63,3 %).

#### Condiciones de medición de la HPLC (4)

- 5 Columna: columna L ODS (4,6 mm de DI x 250 mm, diámetro de partícula de 5 µm, fabricada por Chemicals Evaluation and Research Institute).  
 Temperatura de la columna: 40 °C.  
 Longitud de onda de la medición: 210 nm.  
 Fase móvil: tampón de fosfato diácido de potasio 0,01 M (pH 3)/metanol/ PIC B-7 (UV baja, fabricada por Waters Corporation)(950/50/1).  
 10 Caudal: 1 ml/min.  
 Tiempo de retención del compuesto del título: aproximadamente 4,1 minutos.

#### Ejemplo 6 (Referencia)

Síntesis de ácido (4*S*,5*R*,6*R*)-5-acetamida-4-guadin-6-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihidroxi-1-metoxipropil]-5,6-dihidro-4*H*-piran-2-carboxílico (compuesto (13) [ $R^2$  = grupo metilo])

- 15 Etapa E-1: a una solución acuosa del compuesto obtenido sometiendo (4*S*,5*R*,6*R*)-5-acetamida-4-azida-6-((*S*)-metoxi[(4*R*)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il]metil)-5,6-dihidro-4*H*-piran-2-carboxilato de metilo (1,00 g) a una operación similar a la Etapa A-7, se añadió clorhidrato de 1*H*-pirazol-1-carboxamida (1,01 g) en dos porciones. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 100 horas a temperatura ambiente manteniendo el pH en el intervalo de 7 a 9. Se midió la cantidad del compuesto del título generado en las condiciones de medición de HPLC (4) (cantidad generada: 0,53 g, rendimiento del 56,5 %).

#### 20 Ejemplo 7

Síntesis de ácido (4*S*,5*R*,6*R*)-5-acetamida-4-guadin-6-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-metoxi-2-(octanoiloxi)propil]-5,6-dihidro-4*H*-piran-2-carboxílico [compuesto (Ib)]

- 25 Se añadió metanol (20 ml) al clorhidrato de metil-octanimidoato (8,39 g), y se agitó la mezcla durante 3 horas a 35 °C. A continuación, se añadieron el compuesto (5,00 g) obtenido en la Etapa A-9 del Ejemplo 1 y metanol (5 ml) a temperatura ambiente, y se suspendieron. Se añadieron 1,6 mol/l de solución de metanol y cloruro de hidrógeno (10,4 ml) a esta suspensión a temperatura ambiente, tras lo que se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se separó el disolvente por destilación hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 20 ml, y se añadió agua (60 ml), tras lo que se lavó dos veces con acetato de etilo (25 ml). Se separó la capa acuosa y se ajustó el pH hasta 7 con una solución acuosa de carbonato sódico al 20 %, tras lo que se agitó durante 5 minutos a  
 30 temperatura ambiente. A continuación, se ajustó el pH hasta 8,7 con una solución acuosa de carbonato sódico al 20 %, se agitó la solución de reacción durante 1,5 horas, y luego se filtraron los cristales. Se lavaron los cristales con agua (10 ml), y luego se secaron bajo presión reducida, dando el compuesto del título en forma de cristales blancos (6,21 g, rendimiento del 91,3 %, pureza química: 99,51 %; compuesto (Ib): compuesto (Ib) = 95:5; contenido de compuesto (13) [ $R^2$  = grupo metilo]: < 0,01 %; contenido de compuesto (VII) [ $R^1$  = grupo 1-heptilo,  $R^2$  = grupo metilo]: 0,06 %; contenido de compuesto (VIII) [ $R^1$  = grupo 1-heptilo]: 0,09 %).

#### Ejemplo 8 (Referencia)

Síntesis de (*terc*-butoxicarboniliminopirazol-1-il-metil)carbamato de *terc*-butilo [compuesto (11)]

- 40 Etapa F-1: se añadieron *N,N*-dimetilformamida (350 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (125 ml) a clorhidrato de 1*H*-pirazol-1-carboxamida de (iminopirazol-1-il-metil)carbamato de *terc*-butilo (100 g), y luego se añadió una solución en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) de dicarbonato de di-*terc*-butilo (152 g) durante 40 minutos a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla durante 2 horas a la misma temperatura, se añadió agua (500 ml), se extrajo la mezcla con tolueno (500 ml), y se separaron la capa orgánica 1 y la capa acuosa 1. Se lavó además la capa orgánica 1 dos veces con agua (300 ml), y se separó la capa orgánica 2. Se extrajo la capa acuosa 1 con tolueno (500 ml) y se separó la capa orgánica 3. Se combinaron la capa orgánica 2 y la capa orgánica 3, y se separó el  
 45 disolvente por destilación bajo presión reducida hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 300 ml. Se añadió hexano (500 ml) a la solución resultante a temperatura ambiente, se agitó la mezcla durante 30 minutos, tras lo que se agitó durante 30 minutos bajo refrigeración con hielo, y luego se filtraron los cristales. Se lavaron los cristales con hexano (100 ml) y luego se secaron bajo presión reducida, dando el compuesto del título (120,3 g, rendimiento del 83,9 %).

- 50 Etapa F-2: (*terc*-Butoxicarboniliminopirazol-1-il-metil)carbamato de *terc*-butilo [compuesto (11)]

- Se añadió una solución de tetrahidrofurano (100 ml) del compuesto (50 g) obtenido en la Etapa B-1 a una suspensión en tetrahidrofurano (100 ml) de hidruro de sodio al 60 % (9,99 g) durante 1 hora, manteniendo la temperatura en el intervalo de -5 °C a 0 °C. Tras agitar la mezcla durante 30 minutos a la misma temperatura, se añadió una solución en tetrahidrofurano (100 ml) del dicarbonato de di-*terc*-butilo (57,1 g), manteniendo la  
 55 temperatura de -5 °C a 0 °C, y luego se añadió tetrahidrofurano (250 ml). Tras agitar la solución de reacción durante

2 horas bajo reflujo, se añadió ácido acético (20,4 ml) a temperatura ambiente, y se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 150 ml. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5 % (500 ml) a la solución resultante y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (500 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (150 ml), y se separó el disolvente por destilación hasta que la cantidad de solución se convirtió en aproximadamente 75 ml. Se añadió hexano (200 ml) al residuo a temperatura ambiente, y se inoculó el cristal sembrado. Tras agitar la solución durante 40 minutos bajo refrigeración con hielo, se filtraron los cristales, se lavaron con hexano (50 ml) y se secaron bajo presión reducida, dando el compuesto del título (54,47 g, rendimiento del 73,8 %).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 1,49 (9H, s), 1,55 (9H, s), 6,41 (1H, dd,  $J = 1,5; 2,7$  Hz), 7,62 (1H, dd,  $J = 0,7; 1,5$  Hz), 8,30 (1H, dd,  $J = 0,7; 2,7$  Hz), 8,93 (1H, s a).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz): 28,1; 28,2; 81,4; 83,4; 109,8; 129,0; 139,2; 142,8; 149,4; 157,4.

### Ejemplo 9 (Referencia)

Síntesis de orto-octanoato de trimetilo (compuesto (14) [ $\text{R}^1 =$  grupo 1-heptilo,  $\text{R}^7 =$  grupo metilo])

Etapas G-1: Clorhidrato de octanimidato de metilo

Se añadieron metanol (2,81 g) y acetato de metilo (30 ml) a octanonitrilo (10,00 g), y se enfrió la mezcla hasta 0 °C. Se añadió cloruro de hidrógeno (7,50 g) y se agitó la mezcla durante 25 horas a la misma temperatura. Se añadió metilciclohexano (60 ml) a la solución de reacción, y luego se separó el disolvente mediante destilación bajo una presión reducida. Se añadió metilciclohexano (20 ml) al residuo, se agitó la mezcla durante 1,5 horas a temperatura ambiente y, seguidamente, se filtraron los cristales. Se lavaron los cristales con metilciclohexano y se secaron bajo una presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (14,45 g, rendimiento del 93,4 %).

EM (Bombardeo rápido de átomos):  $m/z$  158 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

EMAR (IEN): Masa exacta calc. para  $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 158,15449; hallada: 158,15433.

IR (KBr): 3.139; 3.109; 2.925; 2.857; 1.712; 1.627; 1.474; 1.411; 1.213; 1.100  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 0,82 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz), 1,19-1,33 (8H, m), 1,67 (2H, tt,  $J = 7,5; 7,8$  Hz), 2,70 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz), 4,24 (3H, s), 11,52 (18, s a), 12,46 (1H, s a).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz): 14,1; 22,6; 25,7; 28,7; 28,8; 31,5; 32,9; 60,7; 180,5.

Etapas G-2: Orto-octanoato de trimetilo (compuesto (14) [ $\text{R}^1 =$  grupo 1-heptilo,  $\text{R}^7 =$  grupo metilo])

Se añadieron metilciclohexano (240 ml) y metanol (80 ml) al compuesto (40,00 g) obtenido en la Etapa G-1, y se agitó la mezcla durante 6 horas a 35°C. Se enfrió la solución de reacción hasta 10°C y se añadió metilciclohexano (20 ml), tras lo que se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5 % (280 ml). Se volvió a lavar la solución de reacción con solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5 % (120 ml), y se separó la capa orgánica. Se filtró la materia insoluble y se lavó el residuo con metilciclohexano (20 ml). Seguidamente, se combinaron el filtrado y la solución usada para lavar, y se separó el disolvente por destilación bajo una presión reducida. Se purificó el residuo por destilación bajo una presión reducida (0,2-0,24 kPa, p.e.: 85-90 °C), dando el compuesto del título en forma de un aceite transparente incoloro (35,37 g, rendimiento del 83,8 %).

EM (IEN):  $m/z$  227 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

EMAR (IEN): Masa exacta calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 227,16231; hallada: 227,16138.

IR (puro): 2.955; 2.928; 2.854; 1.466; 1.241; 1.153; 1.078; 1.047; 9.77  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 0,86 (3H, t,  $J = 6,8$  Hz), 1,23-1,33 (8H, m), 1,67-1,71 (2H, m), 3,21 (9H, s).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz): 14,1; 22,7; 22,8; 29,3; 29,5; 30,5; 31,9; 49,4; 116,0.

### Ejemplo comparativo 1

Síntesis de (4*S*,5*R*,6*R*)-5-acetamida-4-*terc*-butildimetilsililoxi-2-metoxi-6-((*S*)-metoxi[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil)-tetrahidro-4*H*-piran-2-carboxilato de metilo [compuesto (VIb)]

Se añadió hidruro de sodio al 60 % (0,16 g) a una solución en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) del compuesto (VIa) (1,00 g) descrito en el Procedimiento z a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 5 minutos a la misma temperatura y se añadió sulfato de dimetilo (0,31 g) a 0 °C, tras lo que se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente (relación entre el área de picos del compuesto del título: 41,6 %; relación entre el área de picos del compuesto *N*-metilado: 12,2 %).

Se añadieron una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y agua (2 ml) a la solución de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 ml) 3 veces. Se lavó además la capa orgánica una vez con bicarbonato sódico acuoso al 5 % (10 ml) y con agua (10 ml) dos veces. Seguidamente, se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida. Se añadió diisopropiléter (2 ml) al residuo, se agitó la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente, y se volvió a agitar la mezcla durante 30 minutos a 0 °C. Tras ello, se filtraron los cristales. Se lavaron los cristales con diisopropiléter (2 ml), y se secaron bajo presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,28 g, rendimiento del 27,3 %, relación entre el área de picos del compuesto del título: 97,2 %; relación entre el área de picos del compuesto *N*-metilado: 0,3 %).

Las relaciones entre el área de picos del compuesto del título y del compuesto *N*-metilado se midieron de acuerdo con las siguientes condiciones de medición de HPLC.

## Condiciones de medición de la HPLC (4)

Columna: columna L ODS (4,6 mm de DI x 250 mm, diámetro de partícula de 5 µm, fabricada por Chemicals Evaluation and Research Institute).

Temperatura de la columna: 40 °C.

5 Longitud de onda de la medición: 195 nm.

Fase móvil: acetonitrilo:solución acuosa de fosfato diácido de potasio 0,02 M = 60:40.

Caudal: 1 ml/min.

Tiempo de retención del compuesto del título: aproximadamente 8,6 minutos; tiempo de retención del compuesto *N*-metilado: aproximadamente 15,4 minutos.

10 **Ejemplo comparativo 2**

Síntesis de (4*S*,5*R*,6*R*)-5-acetamida-4-azida-6-[(1*S*,2*R*)-2,3-diacetoxi-1-metoxipropil]-5,6-dihidro-4*H*-piran-2-carboxilato de metilo [compuesto (IVg)]

Se añadieron *N,N*-dimetilformamida (250 ml), DOWEX<sup>o</sup> 50W-X8 (10,0 g) y azida de sodio (10,0 g) al compuesto (IVf) (10,0 g) descrito en el Procedimiento W, Procedimiento Y y Procedimiento Z, y se agitó la mezcla durante 7 horas a 80 °C (proporción de estereoisómeros 7:1). Se enfrió la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, y se filtró la resina de intercambio iónico. Se lavó la resina con metanol (50 ml), se combinó el disolvente usado para el lavado con el filtrado, y se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida. Se añadieron diclorometano (100 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y agua (50 ml) al residuo concentrado, y se separó la capa orgánica tras agitar. Se lavó la capa orgánica con cloruro sódico acuoso al 10 % (100 ml) y se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida, dando el compuesto del título sin purificar (10,34 g, proporción de estereoisómeros 6:1).

Las relaciones entre el área de picos del compuesto del título y del estereoisómero se midieron de acuerdo con las siguientes condiciones de medición de HPLC.

## Condiciones de medición de la HPLC (5)

25 Columna: columna L ODS (4,6 mm de DI x 250 mm, diámetro de partícula de 5 µm, fabricada por Chemicals Evaluation and Research Institute).

Temperatura de la columna: 40 °C.

Longitud de onda de la medición: 254 nm.

Fase móvil: acetonitrilo:agua = 60:40.

30 Caudal: 1 ml/min.

Tiempo de retención del compuesto del título: aproximadamente 6,2 minutos.

Tiempo de retención del estereoisómero: aproximadamente 6,6 minutos.

**Ejemplo comparativo 3**

35 Síntesis de (4*S*,5*R*,6*R*)-5-acetamida-4-[2,3-bis(*terc*-butoxicarbonil)guanidin]-6-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-metoxi-3-(octanoiloxi)propil]-5,6-dihidro-4*H*-piran-2-carboxilato de difenilmetilo [compuesto (IVk)]

Se añadieron diclorometano (20 ml) y trietilamina (0,10 g) al compuesto (IVj) (0,50 g) del Procedimiento W a 0 °C, se añadió cloruro de octilo (0,14 g) gota a gota a la misma temperatura, y se agitó la mezcla durante 3,5 horas. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la solución de reacción, y se lavó la mezcla con bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (10 ml). Se separó la capa orgánica, se secó con sulfato sódico anhidro y se separó el disolvente por destilación bajo presión reducida, dando el compuesto del título sin purificar (0,57 g, rendimiento del 97,0 %, relación entre el área de picos del compuesto del título: 63,2 %; relación entre el área de picos del compuesto diacilado: 5,6 %).

Las relaciones entre el área de picos del compuesto del título y del compuesto diacilado se midieron de acuerdo con las siguientes condiciones de medición de HPLC.

## 45 Condiciones de medición de la HPLC (6)

Columna: columna L ODS (4,6 mm de DI x 250 mm, diámetro de partícula de 5 µm, fabricada por Chemicals Evaluation and Research Institute).

Temperatura de la columna: 40 °C.

Longitud de onda de la medición: 254 nm.

50 Fase móvil: acetonitrilo:0,02 mol/l de acetato de amonio acuoso = 90:10.

Caudal: 1 ml/min.

Tiempo de retención del compuesto del título: aproximadamente 6,8 minutos.

Tiempo de retención del compuesto diacilado: aproximadamente 24,6 minutos.

**Ejemplo comparativo 4**

Síntesis de ortooctanoato de trimetilo (compuesto (14) [ $R^1$  = grupo 1-heptilo;  $R^7$  = grupo metilo])

5 Se añadieron metanol (330 ml) y éter de petróleo (1 l) al compuesto (160,44 g) obtenido de acuerdo con la Etapa G-1 del Ejemplo 9, y se agitó la mezcla durante 18 horas bajo reflujo. Se enfrió la solución de reacción hasta 0 °C, y se dejó reposar durante 2 horas a la misma temperatura. Se filtró la materia insoluble y se destiló el disolvente bajo una presión reducida. Se purificó el residuo por destilación bajo una presión reducida (0,29 kPa, p.e.: 93-96 °C), dando el compuesto del título en forma de un aceite transparente incoloro (78,60 g, rendimiento del 44,7 %).

**Ejemplo comparativo 5**

10 Ácido (4*S*,5*R*,6*R*)-5-acetamida-4-guadin-6-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-metoxi-2-(octanoiloxi)propil]-5,6-dihidro-4*H*-piran-2-carboxílico [compuesto (Ib)]

15 Se convirtió el compuesto (Vd) del Procedimiento Z en el compuesto (Ivj) mediante la reacción de esterificación de difenilmetilo del Procedimiento W [la tercera reacción del procedimiento de conversión del compuesto (IVi) en el compuesto (IVj)]. Luego se convirtió en el compuesto (Ia) mediante el Procedimiento W y luego se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto (Ia) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo del Documento de patente 2. La calidad del compuesto del título sintetizado fue la siguiente: Pureza química: 91,88 %; compuesto (Ib):compuesto (IIb) = 85:15; contenido de compuesto (13) [ $R^2$  = grupo metilo]: 3,54 %; contenido de compuesto (VII) [ $R^1$  = grupo 1-heptilo,  $R^2$  = grupo metilo]: 0,51 %; contenido de compuesto (VIII) [ $R^1$  = grupo 1-heptilo]: 0,97 %.

**Ejemplo de preparación 1** Formulación líquida 1

20 Se prepara una formulación líquida que contiene 10 % (p/p) de compuesto del Ejemplo 1, 0,04 % (p/p) de cloruro de benzalconio, 0,40 % (p/p) alcohol fenético y 89,56 % (p/p) de agua purificada.

**Ejemplo de preparación 2** Formulación líquida 2

Se prepara una formulación líquida que contiene 10 % (p/p) de compuesto del Ejemplo 1, 0,04 % (p/p) de cloruro de benzalconio, 10 % (p/p) de polietilenglicol 400, 30 % (p/p) de propilenglicol y 49,96 % (p/p) de agua purificada.

**Ejemplo de preparación 3** Polvos

Se prepara una formulación en polvo que contiene 40 % (p/p) de compuesto del Ejemplo 1 y 60 % (p/p) de lactosa.

**Ejemplo de preparación 4** Aerosol

Se prepara un aerosol que contiene 10 % (p/p) de compuesto del Ejemplo 1, 0,5 % (p/p) de lecitina, 34,5 % (p/p) de Freon 11 y 55 % (p/p) de Freon 12.

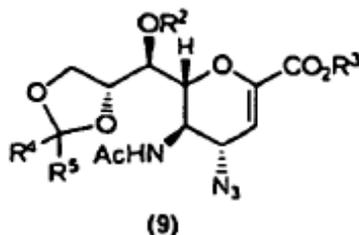
**30 Aplicabilidad industrial**

El nuevo procedimiento de fabricación de derivados de ácido neuramínico mediante los nuevos compuestos intermedios sintéticos de acuerdo con la presente invención es superior desde el punto de vista industrial a los procedimientos de fabricación conocidos. Además, mediante el presente procedimiento de fabricación, se pueden obtener derivados de ácido neuramínico de alta pureza con un alto rendimiento.

35 Como el derivado de ácido neuramínico de alta pureza que se obtiene mediante el presente procedimiento de producción tiene una excelente actividad inhibidora de la neuraminidasa, es útil como fármaco para la prevención o el tratamiento de la gripe.

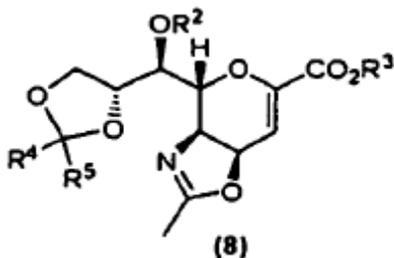
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación de un compuesto representado por la fórmula (9):



5 en la que R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo fenilo, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman juntos un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno o un grupo oxo, y Ac representa un grupo acetilo, que comprende:

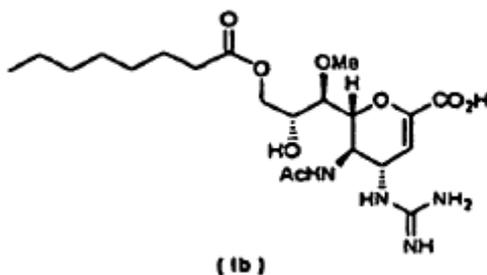
hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (8):



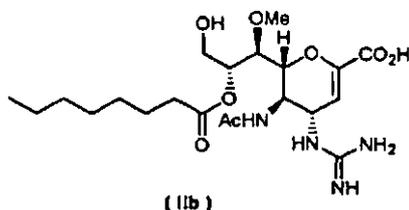
10 en la que R<sup>2</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo fenilo, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman juntos un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno o un grupo oxo, con una trimetilsililazida en presencia de un ácido de Lewis.

15 2. El procedimiento de fabricación de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es un grupo metilo, R<sup>3</sup> es un grupo metilo, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman juntos un grupo oxo, y el ácido de Lewis es isopropóxido de titanio (IV).

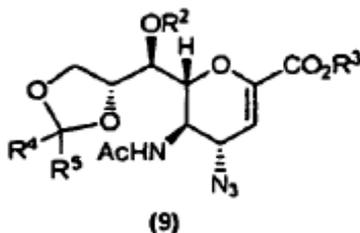
3. Un procedimiento de fabricación de un compuesto representado por la fórmula (Ib):



en la que Ac representa un grupo acetilo y Me representa un grupo metilo, y el compuesto representado por la fórmula (Ib) puede incluir un compuesto representado por la fórmula (IIb):

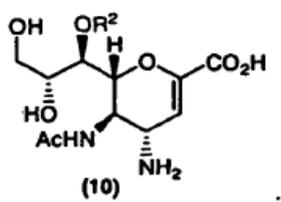


en la que en la fórmula (IIIb), Ac y Me tienen los mismos significados que en la fórmula (Ib), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que comprende al menos un procedimiento de fabricación de acuerdo con la reivindicación 2 para producir un compuesto representado por la fórmula (9):

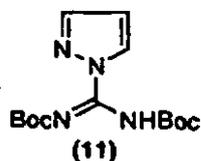


5 en la que R<sup>2</sup> es un grupo metilo, R<sup>3</sup> es un grupo metilo, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman juntos un grupo oxo;

tratar el compuesto representado por la fórmula (9) con trifenilfosfina y tratar el compuesto así obtenido con una base y agua para producir un compuesto representado por la fórmula (10):

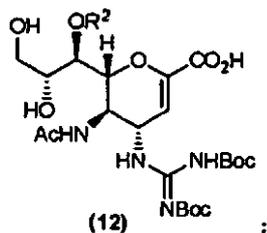


hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (10) con un compuesto representado por la fórmula (11):

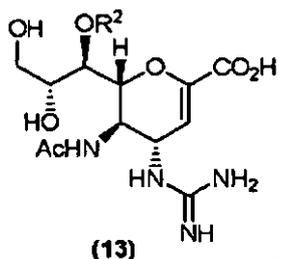


10

para producir un compuesto representado por la fórmula (12):

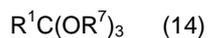


hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (12) con agua para producir un compuesto representado por la fórmula (13):



15

y hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (13) con un compuesto representado por la fórmula (14):



en la que  $R^1$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_{19}$  y  $R^7$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_6$ , en presencia de ácido para producir el compuesto representado por la fórmula (Ib), que puede incluir el compuesto representado por la fórmula (IIb).