

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 952**

51 Int. Cl.:

C07D 501/04 (2006.01)

C07D 501/18 (2006.01)

C07D 501/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2010** **E 10723984 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016** **EP 2435441**

54 Título: **Método para la producción de ceftobiprol medocaril**

30 Prioridad:

25.05.2009 EP 09161028

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

07.04.2016

73 Titular/es:

SANDOZ AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

KREMMINGER, PETER;
LUDESCHER, JOHANNES y
STURM, HUBERT

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 565 952 T3

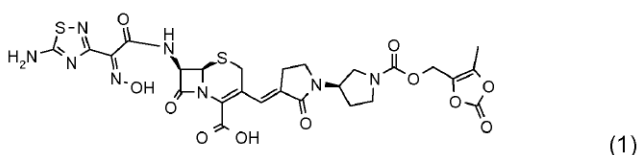
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Método para la producción de ceftobiprol medocaril

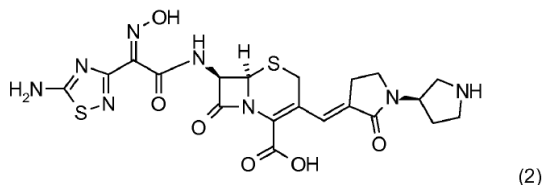
5 La presente invención se refiere a un método para la producción de compuestos orgánicos, en particular de (6R,7R)-7-[(Z)-2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-hidroxiimino-acetilamino]-8-oxo-3-[(E)-(R)-1'-(5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-ilmetoxi carbonil)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenemetil]-5-tia-1-aza-biciclo [4.2.0]oct-2-en-2 carboxilato de sodio (Ceftobiprol Medocaril), o bien compuestos de la fórmula general (1) y de la fórmula general (2), a los compuestos en sí mismos así como intermediarios en la producción de acuerdo con la invención. Ceftobiprol Medocaril es una cefalosporina parenteral con notables propiedades antibacterianas. Por ejemplo, en Current Opinion in Pharmacology 2006, 6, 480-485 se da un vistazo general.

10 Los métodos para la producción de Ceftobiprol Medocaril son de por sí conocidos. Para los métodos conocidos a partir del estado de la técnica es común que, partiendo de ácido 7-aminocefalospórico, se tiene que producir, aislar y purificar una variedad de sustancias intermedias, para obtener en suficiente pureza Ceftobiprol Medocaril de la fórmula general (1).



15 El compuesto de la fórmula general (1) es de por sí conocido y descrito por ejemplo en WO 99/65920. Él es utilizable para el tratamiento y profilaxis de enfermedades bacterianas infecciosas, en particular de enfermedades infecciosas que son causadas por cepas de *Staphylococcus Aureus* resistentes a meticilina.

WO 99/65920 describe como último escalón del proceso de producción de Ceftobiprol Medocaril una reacción, en donde en un compuesto de la fórmula general (2) se introduce la unidad de promedicamento de Medocaril.



20 Así mismo, el compuesto de la fórmula general (2) es de por sí conocido y fue descrito por ejemplo en EP 0 849 269 A1. La producción del compuesto de la fórmula general (2) ocurre, según EP 0 849 269 A1, partiendo de benzhidriléster del ácido (2R,6R,7R)-tert. butoxicarbonilamino-3-formil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-3-en-2-carboxílico por reacción de Wittig con bromuro de (1'-aliloxycarbonil-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-il)-trifenilfosfonio. El producto de reacción Δ2 que allí se forma es transformado de vuelta en isómero mediante formación de sulfóxido y subsiguiente reducción hasta dar el isómero deseado Δ3 y después de ello desprotegido con ácido trifluoroacético del benzhidriléster. La introducción de grupo acilo en posición 7 ocurre por reacción con S-benzotiazol-2-il éster de ácido (Z)-(5-amino-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-tritoloxiiminotioacético. El compuesto de la fórmula general (2) es a continuación obtenido mediante escisión de los grupos protectores.

30 En EP 1 067 131 A1 se describe la formación de la ilida en tolueno o una mezcla de tolueno y diclorometano mediante adición de tert. butilato alcalino en tetrahidrofurano, mediante lo cual puede añadirse la base como solución. La reacción de la ilida con el correspondiente aldehído es descrita para una temperatura de reacción de -70°C.

35 EP 0 841 339 A1 se refiere a derivados de cefalosporina así como métodos para su producción. WO 95/29182 manifiesta así mismo productos intermedios para la producción de cefalosporinas.

40 WO 01/90111 describe otra producción de Ceftobiprol Medocaril en varias etapas, partiendo de ácido desacetil-7-aminocefalospórico por introducción de grupo acilo con S-benzotiazol-2-il éster del ácido (Z)-(5-amino-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-tritoloxiiminotioacético en N,N-dimetilformamida, seguido de esterificación in situ con difenildiazometano en diclorometano hasta dar el correspondiente benzhidriléster, el cual es precipitado y aislado por adición de hexano. Este producto es oxidado en la siguiente etapa con TEMPO/ NaOCl en diclorometano/agua o con pirolusita en tetrahidrofurano/diclorometano hasta dar el correspondiente aldehído. La última etapa de reacción comprende la reacción de Wittig hasta dar el derivado sustituido en 3-vinilo, para lo cual es transformado en

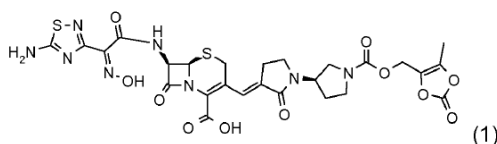
5 diclorometano/tolueno/tetrahidrofurano a -78°C. El producto crudo es sometido a extracción por agitación con etanol y cristalizado o bien purificado por vía cromatográfica desde diclorometano/tert butilmetiléter. Según el método manifestado en WO 01/90111, la reacción de Wittig es ejecutada a bajas temperaturas -80 a -70°C en una mezcla compleja de solventes de diclorometano, tolueno y tetrahidrofurano. En la ejecución de la reacción en escala de producción esto conduce a desventajas significativas, puesto que dificulta una regeneración del agente de disolución de proceso.

10 En las síntesis conocidas a partir del estado de la técnica es una desventaja que el compuesto de la fórmula general (2) o bien de la fórmula general (1) son producidos por un proceso de varias etapas, que incluye complejas etapas de síntesis y generan malos rendimientos totales. Además, se requieren costosas operaciones con grupos protectores.

Se encontró ahora de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general (1) o bien de la fórmula general (2) pueden ser producidos por un método que puede ser realizado con pocas etapas también en escala industrial.

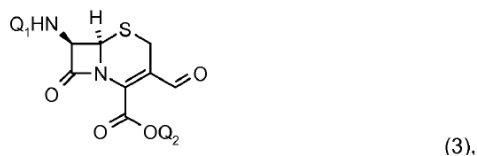
15 Aunque no se establece de modo explícito, en el marco de la presente invención las siguientes formas de operación se refieren en cada caso a los compuestos mencionados en sí mismos así como a sus sales farmacéuticamente compatibles.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un método para la producción de un compuesto de la fórmula general (1)



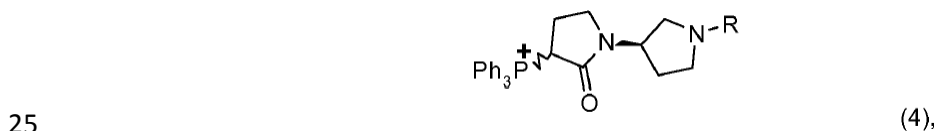
que incluye por lo menos las siguientes etapas (a), (b) y (c):

20 (a) reacción de un compuesto de la fórmula general (3)

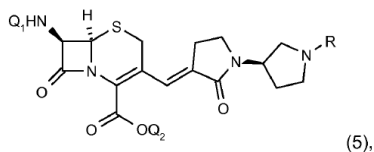


en donde Q₁ y Q₂ representan independientemente uno de otro un grupo sililo o en donde Q₁ representa un átomo de hidrógeno y Q₂ representa un grupo sililo,

con un compuesto de la fórmula general (4)

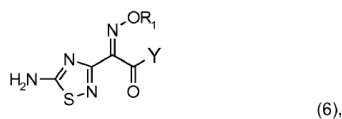


en donde R representa un grupo 5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-ilmetilcarbonylo, hasta dar un compuesto de la fórmula general (5)

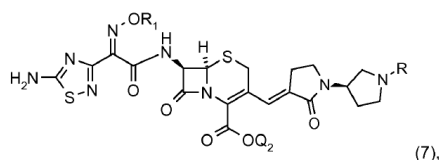


en donde Q₁, Q₂ y R son como se definió arriba;

30 (b) reacción del compuesto de la fórmula general (5) con un compuesto de la fórmula general (6)



en donde R₁ representa un grupo protector hidroxilo e Y representa una funcionalidad activadora, dado el caso después de la eliminación del grupo protector, en caso de que Q₁ represente un grupo sililo, para dar un compuesto de la fórmula general (7)



5

en donde R₁, Q₂ y R son como se definió arriba; y

(c) reacción del compuesto de la fórmula general (7) hasta el compuesto de la fórmula general (1).

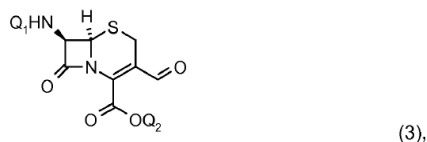
De modo sorprendente se encontró que el compuesto de la fórmula general (4) en donde R representa un grupo 5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-ilmetilcarbonilo puede ser empleado directamente en la etapa (a). Podría esperarse que la formación de éster del radical medocaril, en las condiciones básicas de esta etapa, mostrara mayor labilidad.

10

El método de acuerdo con la invención incluye por lo menos las etapas (a), (b) y (c). Además el método de acuerdo con la invención puede incluir también otras etapas, por ejemplo operaciones con grupos protectores. Al respecto, es posible de acuerdo con la invención que estas otras etapas ocurran antes o después de las etapas (a), (b) y (c). Sin embargo, así mismo es posible que estas otras etapas ocurran entre las etapas (a) y (b) o entre las etapas (b) y (c). El método de acuerdo con la invención hace posible la producción del compuesto de la fórmula general (1) de manera fácil y en alta pureza.

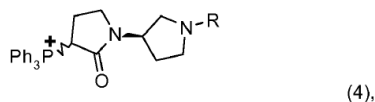
15

El método de acuerdo con la invención incluye la etapa (a), es decir la reacción de un compuesto de la fórmula general (3)

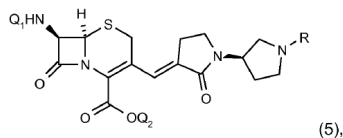


en donde Q₁ y Q₂ representan independientemente uno de otro un grupo sililo o en donde Q₁ representa un átomo de hidrógeno y Q₂ representa un grupo sililo, con un compuesto de la fórmula general (4)

20



en donde R representa un grupo 5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-ilmetilcarbonilo (DMDO), para dar un compuesto de la fórmula general (5)



25

en donde Q₁, Q₂ y R son como se definió arriba.

De acuerdo con la invención, la reacción según la etapa (a) puede ser ejecutada de cualquier modo conocido por los expertos. Al respecto, el compuesto de la fórmula general (3) reacciona con la sal de fosfonio de la fórmula general (4). La reacción ocurre de acuerdo con la invención en presencia de una base, con formación del compuesto de la fórmula general (5).

30

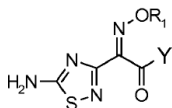
Por ejemplo, en WO 95/29182 en la página 26, segundo párrafo a la página 27, incluyendo penúltimo párrafo se describen condiciones de reacción y sistemas de solvente adecuados, así como en el ejemplo 31 en la página 42 de WO 95/29182.

5 La reacción según la etapa (a) puede ser ejecutada de acuerdo con la invención por ejemplo en presencia de un agente de introducción de grupo sililo y/o un epóxido, en particular en presencia de BSA y/u óxido de propileno.

De allí que la presente invención se refiere también a un método para la producción de un compuesto de la fórmula general (1) como se describió arriba, en donde la etapa (a) es ejecutada en presencia de un agente de introducción de grupo sililo y un epóxido.

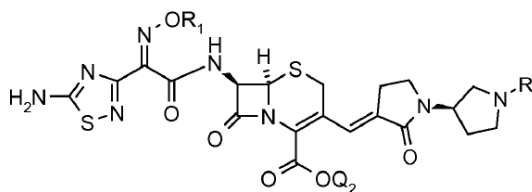
10 Según formas preferidas de ejecución, la presente invención se refiere también a un método para la producción de un compuesto de la fórmula general (1) como se describió arriba, en donde el agente de introducción de grupo sililo es BSA o en donde el epóxido es óxido de propileno.

Además los métodos de acuerdo con la invención incluyen una etapa (b), es decir la reacción del compuesto de la fórmula general (5) con un compuesto de la fórmula general (6)



(6),

15 en donde R₁ representa un grupo protector hidroxilo e Y representa un grupo funcional activador, dado el caso después de la eliminación del grupo protector, en caso de que Q₁ represente un grupo sililo, hasta dar un compuesto de la fórmula general (7)



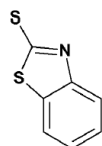
(7),

en donde R₁, Q₂ y R son como se definió arriba.

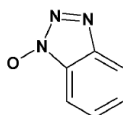
20 Según la etapa (b) del método de acuerdo con la invención, al compuesto de la fórmula general (5) se le introduce un grupo acilo con el compuesto de la fórmula general (6).

De acuerdo con la invención, Y es un grupo funcional activador como por ejemplo un halogenuro, en donde por ejemplo en J. Antibiotics 37:557 - 571, 1984 se manifiestan halogenuros adecuados, un anhídrido mixto, en donde por ejemplo en Yakugaku Zasshi 110 (9) 658-664, 1990 se manifiestan anhídridos mixtos adecuados, o un grupo elegido de entre los grupos (s), (t) y (u):

25

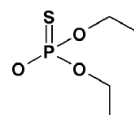


(s),



(t),

o



(u).

Al respecto, la reacción según la etapa (b) del método de acuerdo con la invención, puede ser ejecutada básicamente de toda forma adecuada conocida por los expertos.

30 Por ejemplo en EP 37380 A2 de la página 8, fila 16 a página 9, fila 5 se describen condiciones de reacción y sistemas de solvente adecuados.

De acuerdo con la invención, se prefiere que para la reacción según la etapa (b) el compuesto de la fórmula general (5) sea disuelto por introducción de grupo sililo o formación de sal, y después de ocurrida la introducción de grupo acilo con el compuesto de la fórmula general (6), los grupos protectores sean escindidos en una etapa.

Al respecto, en el marco de la presente invención la etapa (b) puede ser ejecutada sin aislamiento intermedio o bien en el método de matraz único.

De allí que según una forma preferida de operar, la presente invención se refiere también a un método para la producción de un compuesto de la fórmula general (1) como se describió arriba, en donde para la reacción según la etapa (b) el compuesto de la fórmula general (5) es disuelto por introducción de grupo sililo o formación de sal, y después de ocurrida la introducción de grupo acilo con el compuesto de la fórmula general (6), los grupos protectores sean escindidos en una etapa.

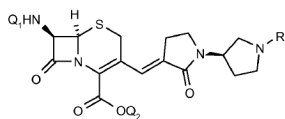
Según otra forma de operar, la presente invención se refiere también a un método para la producción de un compuesto de la fórmula general (1) como se describió arriba, en donde la etapa (b) es ejecutada sin aislamiento intermedio o bien en el método de matraz único.

Según la etapa (c), la reacción de la fórmula general (7) ocurre hasta dar el compuesto de la fórmula general (1), después de la eliminación del grupo protector Q₂.

Se encontró sorprendentemente que por medio de este método de acuerdo con la invención, puede obtenerse una reducción del número de etapas intermedias aisladas en la producción del compuesto de la fórmula general (1), en particular de ceftobiprol medocaril, lo cual conduce finalmente a mayores rendimientos totales y en consecuencia a costos de producción más favorables.

Los compuestos obtenidos según el método de acuerdo con la invención se distinguen, entre otros, por una elevada pureza.

La presente invención se refiere también a nuevos compuestos intermedios de síntesis. Así, según otro aspecto la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (5)



(5)

en donde

R representa un grupo 5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-ilmetilcarbonilo y en donde Q₁ y Q₂ representan independientemente uno de otro un grupo sililo o en donde Q₁ representa un átomo de hidrógeno y Q₂ representa un grupo sililo, así como sales de ellos, en particular sales de aminas orgánica, como por ejemplo la sal de dicitohexilamina del ejemplo 3, o en particular sales con ácidos orgánicos fuertes, como la sal del ácido trifluoroacético o el tosilato o mesilato.

De acuerdo con la invención, R puede representar un grupo 5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-ilmetilcarbonilo. De acuerdo con ello, según otra forma de operar la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (5) como se describió arriba, en donde Q₁ representa un grupo trimetilsililo o un átomo de hidrógeno y Q₂ representa un grupo trimetilsililo y R representa un grupo 5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-ilmetilcarbonilo.

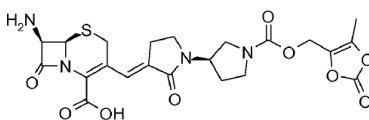
El compuesto de la fórmula general (5) es una etapa intermedia esencial del método de acuerdo con la invención y hace posible la secuencia de síntesis sencilla del método de acuerdo con la invención.

De allí que la presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula general (5) como se describió arriba, para la producción de un compuesto de la fórmula general (1). Además, la presente invención se refiere también al empleo de un compuesto de la fórmula general (5) como se describió arriba, para la producción de un compuesto de la fórmula general (1).

A continuación se ilustra en mayor detalle la presente invención por medio de ejemplos.

1. Ejemplo de referencia:

Ácido (6R,7R)-7-amino-3[E-(R)-1'-(5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-ilmetoxicarbonil)-2-oxo-[1,3]bipirrolidinil-3-ilidenemetil]-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico



5 Se disolvieron 1.95 g de 7-amino-3-formil-cef-3-en-4-carboxilato en 13.0 ml de bis(trimetilsilil)acetamida y 23 ml de óxido de propileno. A continuación se dosificaron a 1°C lentamente en porciones 6.8 g de bromuro de (1 R/S, 3'R)-(1'-(5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-ilmetoxicarbonil)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-il)-trifenilfosfonio. Se agitó adicionalmente a 1°C por el tiempo necesario hasta que hubo reaccionado el material de partida y después se incorporó agitando la mezcla de reacción en 80 ml de isopropanol. El precipitado fue separado por filtración y lavado con isopropanol y metanol. Después de secado al vacío se obtuvo el producto deseado en forma de un polvo.

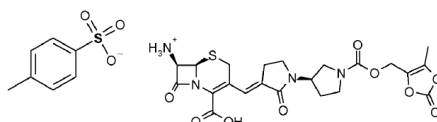
Peso final: 3.30 g

10 $^1\text{H-rmn(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2.03 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.8-3.2(m,2H), 3.2-3.6(m,6H), 3,82(ABq, J=17,4Hz, 2H), 4.60(m, 1H), 4.80(d, 1H, J=5.0Hz), 4.90 (s, 2H), 5.00(d, 1 H, J=5.0Hz), 7.22 (s, 1 H)

MS- ESI modo negativo: 519.0 (M-H, 70%)

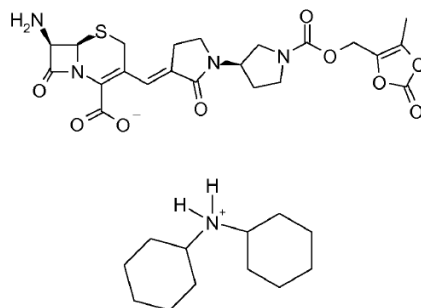
IR (puerta dorada, cm^{-1}): 1815,1782,1701,1674,1411,1365

2. Ejemplo: p- toluenosulfonato de ácido (6R, 7R)-7-amonio-3[E-(R)-1'-(5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-ilmetoxicarbonil)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenemetil]-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico



15 Se disolvieron 200 mg de ácido (6R,7R)-7-amonio-3[E-(R)-1'-(5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-ilmetoxicarbonil)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenemetil]-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico en 3 ml de metanol por adición de 95 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico y se precipitó por adición de 12 ml de isopropanol. Se filtró el precipitado y se lavó con isopropanol. Peso final: 218 mg de $^1\text{H-rmn(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 2.03 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.75-3.2(m,2H), 3.2-3.6(m,6H), 3,96(ABq, J= 17.4Hz, 2H), 4.60(m, 1 H), 4.91 (s, 2H), 5.20(d, 1 H, J=5.0Hz), 5.24(d, 1 H, J=5,0Hz), 7.10 & 7.46 (AA'BB'm,4H), 7.28 (s, 1 H) MS- ESI modo negativo: 519.0 (M-H, 100%) IR (puerta dorada, cm^{-1}): 1785,1684, 1629,1429,1369. El producto puede ser producido también directamente a partir de la mezcla de reacción mediante eliminación del grupo sililo con isopropanol en presencia de ácido p-toluenosulfónico.

25 **3. Ejemplo:** Diciclohexilamonio (6R,7R)- 7-amino-3[E- (R)-1'-(5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-ilmetoxicarbonil)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenemetil]-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxilato



30 Se disolvieron 200 mg de ácido (6R,7R)-7-amonio-3[E- (R)-1'-(5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-ilmetoxicarbonil)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenemetil]-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico en 3 ml de metanol con adición de 95 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico y se precipitó por adición de 12 ml de isopropanol.

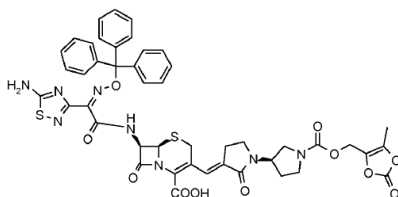
$^1\text{H-rmn(DMSO-d}_6\text{)}$ δ 1.0-1.4(m,10H), 1.4-1.8 (m,6H), 1.8-2.1(m,6H), 2.14 (s,3H), 2.7-3.15(m,4H), 3.15-3.68m,6H), 3.68 (ABq, J= 16.8Hz, 2H), 4.59(m,2H), 4.89(m,3H), 7.33(s,1 H)

MS- ESI modo negativo: 519.0 (M-H, 50%)

IR (puerta dorada, cm^{-1}): 2934, 2859, 1819, 1756, 1704, 1674, 1631, 1575

4. Ejemplo de referencia:

- 5 Ácido (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-trifenilmetiloxiimino-acetilamino]-8-oxo-3-[(E)-(R)-2-oxo-1'-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4ilmetoxicarbonil)-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenemetil]-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2 carboxílico



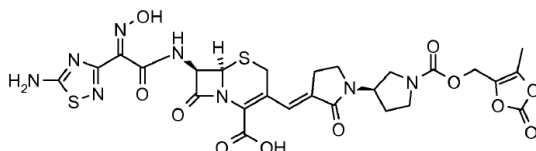
- 10 Se disolvieron a 0° 0,5 g de ácido (6R,7R)-7-amino-3[E-(R)-1'-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4ilmetoxicarbonil)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenemetil]-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico en 20 ml de diclorometano. A continuación se añadieron 0,7 ml de bis(trimetilsilil)acetamida y se dosificaron en porciones 0,46 g de clorhidrato de cloruro de ácido 2-tritiloxiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-acético (J. Antibiotics 37:557 - 571, 1984). La muestra fue depositada sobre 15 ml de agua /15 ml de MeOH y se separaron las fases. La fase acuosa fue lavada una vez más con 15 ml de diclorometano y las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentradas al vacío.

- 15 Peso final: 0.93 g

$^1\text{H-rmn}$ (DMSO- d_6) δ 1,9-2.05 (m,2H), 2.10(s,3H), 2.8-3.1(m,2H), 3.2-3.5(m,6H), 3.84(ABq, 2H, J= 17.8Hz), 4.55(m, 1H), 4.86(s, 2H), 5.22(d, 1H, J=5.1Hz), 6.02(dd, 1 H, J1= 5.1 Hz, J2=8.8Hz), 7.1-7.3(m, 16H), 8.08(br s,2H), 9.90(d,1 H, J=8.8Hz)

IR (puerta dorada, cm^{-1}): 1814, 1781, 1663, 1619, 1526.

- 20 **5. Ejemplo: Ceftobiprol medocaril**



- 25 Se disolvieron 90 de mg de ácido (6R,7R)-7-[(Z)-2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-trifenilmetiloxiimino-acetilamino]-8-oxo-3-[(E)-(R)-2-oxo-1'-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4ilmetoxicarbonil)-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenemetil]-5-tia-1-azabici-clo[4.2.0]oct-2-eno-2 carboxílico en 10 ml de diclorometano, 0.5 ml de trietilsilano y 2 ml de ácido trifluoroacético y se agitaron a temperatura ambiente . Después de 30 min se añadió la mezcla gota a gota sobre 150 ml de dietiléter. Se filtró el precipitado, se lavó con dietiléter y se secó al vacío.

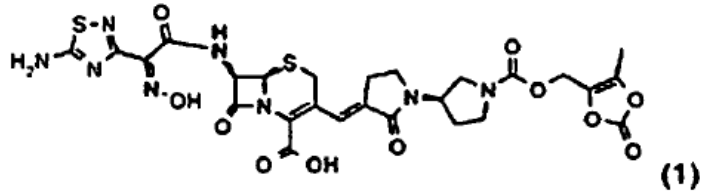
Peso final: 60 mg

- 30 $^1\text{H-rmn}$ (DMSO- d_6) δ 1,9-2.1 (m,2H), 2.14(s,3H), 2.8-3.2(m,2H), 3.2-3.6(m,6H), 3.84 (ABq, 2H, J= 18.9Hz), 4.60(m, 1 H), 4.90(s, 2H), 5.16(d, 1 H, J=4.8Hz), 5.85(dd, 1 H, J1=4.8Hz, J2=8.5Hz), 7.22(s, 1H), 8.05(br s,2H), 9.47(d,1H, J=8.5Hz), 11.91(s,1H)

IR (puerta dorada, cm^{-1}): 1780, 1664, 1624, 1527, 1428, 1366

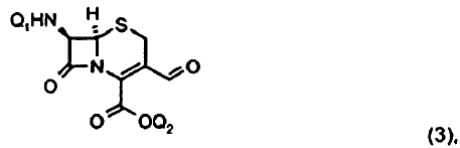
REIVINDICACIONES

1. Método para la producción de un compuesto de la fórmula general (1)

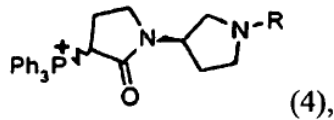


que incluye por lo menos las siguientes etapas (a) a (c):

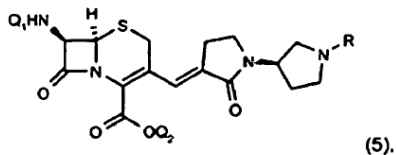
5 (a) reacción de un compuesto de la fórmula general (3)



en donde Q₁ y Q₂ representan independientemente uno de otro un grupo sililo o en donde Q₁ representa un átomo de hidrógeno y Q₂ representa un grupo sililo, con un compuesto de la fórmula general (4)

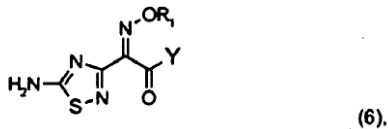


10 en donde R representa un grupo 5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-ilmetilcarbonilo, hasta dar un compuesto de la fórmula general (5)

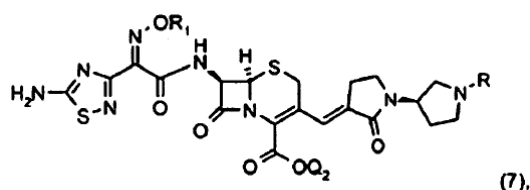


en donde Q₁, Q₂ y R son como se definió arriba;

(b) reacción del compuesto de la fórmula general (5) con un compuesto de la fórmula general (6)



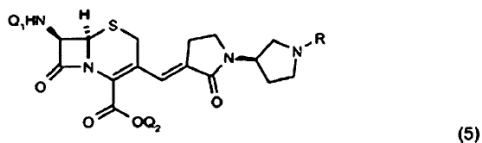
15 en donde R₁ representa un grupo protector hidroxilo e Y representa una funcionalidad activadora, dado el caso después de eliminación del grupo protector, en caso de que Q₁ represente un grupo sililo, hasta dar un compuesto de la fórmula general (7)



en donde R₁, Q₂ y R son como se definió arriba, y

(c) reacción del compuesto de la fórmula general (7) hasta dar el compuesto de la fórmula general (1).

- 5 2. Método según la reivindicación 1, en donde la etapa (a) es ejecutada en presencia de un agente de introducción de grupo sililo y un epóxido.
3. Método según la reivindicación 2, en donde el agente de introducción de grupo sililo es BSA.
4. Método según la reivindicación 3, en donde el epóxido es óxido de propileno.
- 10 5. Método según una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde para la reacción según la etapa (b) el compuesto de la fórmula general (5) es disuelto por introducción de un grupo sililo o formación de sal, y después de ocurrida la introducción de grupo acilo con el compuesto de la fórmula general (6), se escinden los grupos protectores en una etapa.
6. Compuesto de la fórmula general (5)



- 15 en donde Q₁ y Q₂ representan independientemente uno de otro un grupo sililo o en donde Q₁ representa un átomo de hidrógeno y Q₂ representa un grupo sililo y R representa un grupo 5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-ilmetilcarbonilo.
7. Compuesto según la reivindicación 6, en donde Q₁ representa un grupo trimetilsililo y R representa un grupo 5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-ilmetilcarbonilo.
8. Método según la reivindicación 6 o 7, en donde el compuesto está presente como sal con una amina orgánica o sal de adición ácida.
- 20 9. Empleo de un compuesto según la reivindicación 6, 7 u 8 para la producción de un compuesto de la fórmula general (1).