

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 675**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 501/59 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.09.2012** **PCT/EP2012/067550**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2013** **WO13034718**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2012** **E 12769045 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017** **EP 2753620**

54 Título: **Nuevo proceso de preparación de la ceftarolina fosamil**

30 Prioridad:

09.09.2011 EP 11180728

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KREMMINGER, PETER y
STURM, HUBERT

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 624 675 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

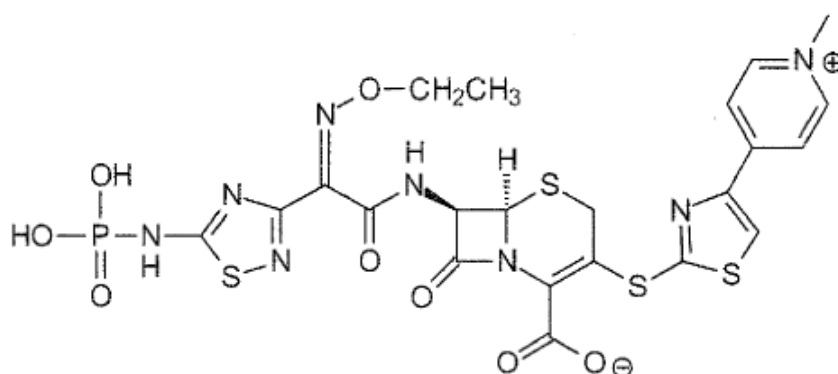
Nuevo proceso de preparación de la ceftarolina fosamil

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo proceso de preparación de la ceftarolina fosamil, así como a intermedios de este proceso.

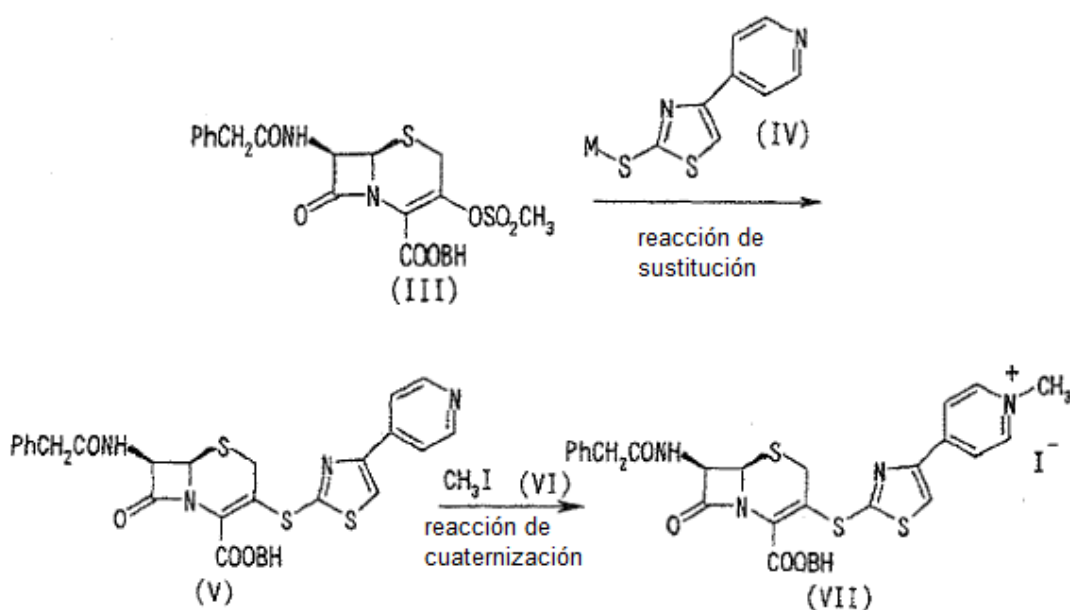
Antecedentes de la invención

La ceftarolina fosamil ((6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-etoxiimino-2-[5-(fosfonoamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]acetil]amino]-3-[4-(1-metilpiridin-1-ium-4-il)-1,3-tiazol-2-il]sulfanil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato; Teflaro) es un antibiótico de cefalosporina que es activo contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y bacterias grampositivas. Tiene la fórmula general



por lo que el compuesto se proporciona generalmente en forma de su solvato de ácido acético.

EP-A-1 310 502 describe un proceso de preparación de la ceftarolina fosamil en el cual se introduce primero una cadena lateral en un compuesto que tiene la fórmula (III) (Ph = fenilo, BH = benzhidrilo). Debido a que generalmente se requiere una base para esta etapa de reacción, se pueden formar subproductos no deseados. El átomo de nitrógeno del compuesto que tiene la fórmula (V) es entonces cuaternizado en una etapa de reacción posterior utilizando yoduro de metilo.



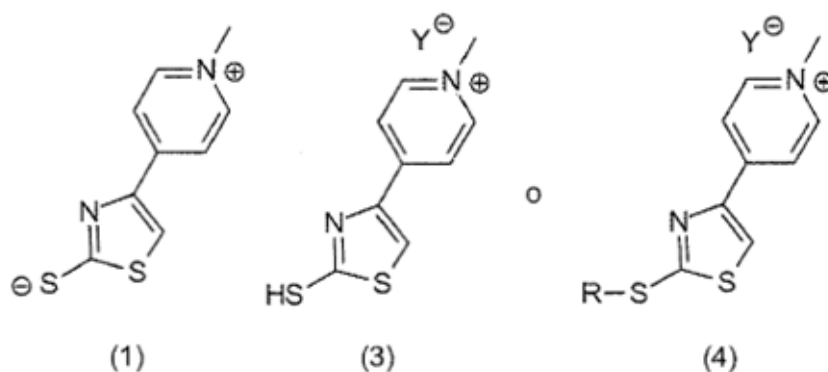
Una reacción similar se describe también en T. Ishikawa et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 11 (2003) 2427-2437.

Previamente se consideró esencial que la reacción de sustitución se llevara a cabo antes de la reacción de metilación debido a que la metilación selectiva del átomo de nitrógeno en presencia de un tiol se consideraba difícil y los intermedios correspondientes eran inestables.

- 5 Un objeto de la presente invención era proporcionar un proceso mejorado para producir ceftarolina fosamil que requiere menos etapas de reacción. Otro objeto de la presente invención era proporcionar un proceso mejorado para producir ceftarolina fosamil, que dé como resultado una formación inferior de subproductos.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

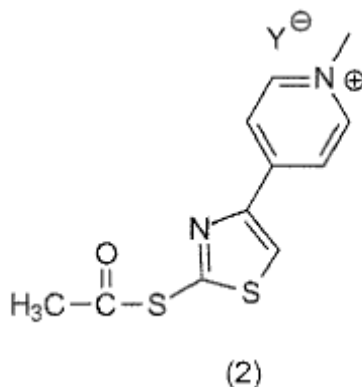


- 10 en donde

R es $\text{R}^1\text{-C(O)-}$ (siendo R^1 alquilo C_{1-12} , preferiblemente alquilo C_{1-4}) o $\text{R}^2\text{-O-C(O)-}$ (siendo R^2 alquilo C_{1-4} , bencilo o fenilo, preferiblemente alquilo C_{1-4}); y

Y^- es un anión.

Una realización preferida del compuesto (4) en un acetato que se denomina como compuesto (2):



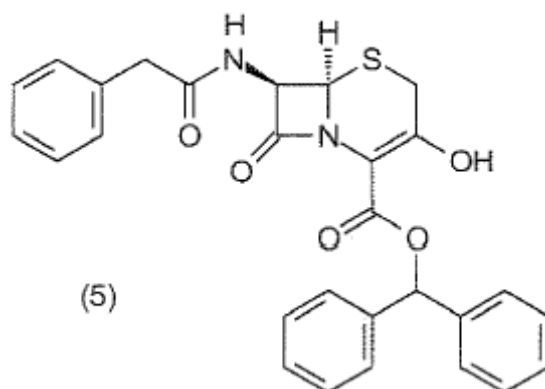
- 15 Estos compuestos se denominarán colectivamente como compuestos que tienen la fórmula (I) o compuestos de la presente invención en lo que sigue.

Los procesos de preparación de estos compuestos son objeto de la presente invención.

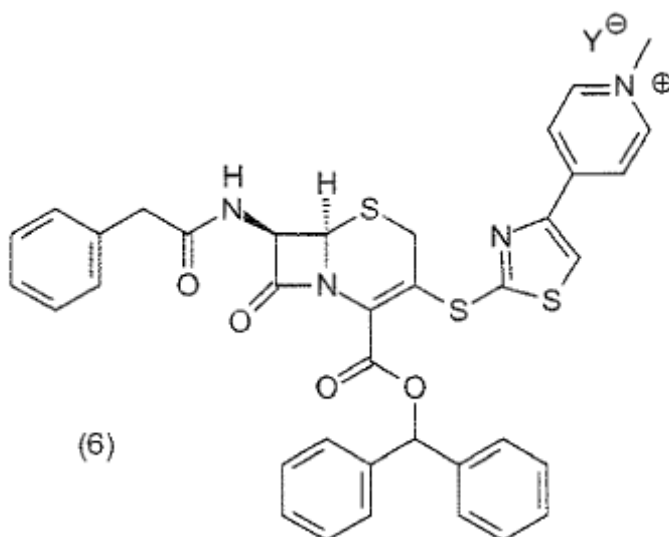
- 20 En una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto que tiene la fórmula (1), (3) o (4) como se definió anteriormente para la preparación de ceftarolina fosamil.

Otra realización de la presente invención se refiere a un proceso que comprende:

(i) hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (1), (3) o (4) como se define anteriormente con una forma activada de un compuesto que tiene la fórmula (5)



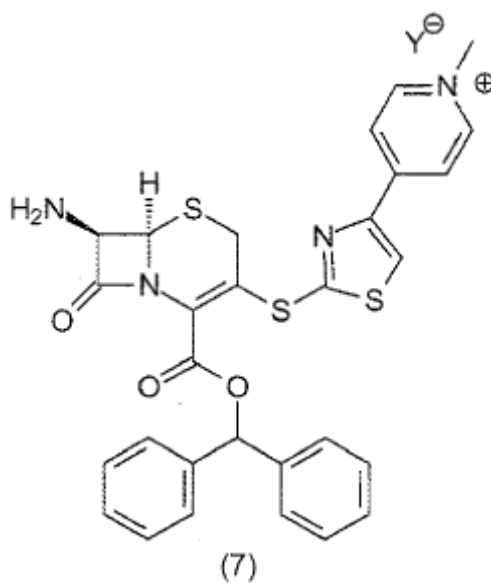
para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (6)



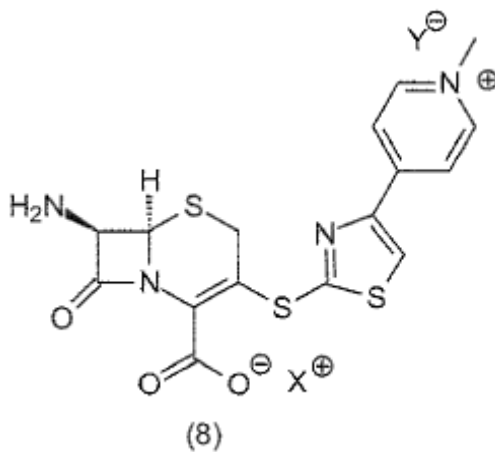
5 El término "forma activada de un compuesto que tiene la fórmula (5)" se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (5) en la que el grupo -OH se activa, las formas activadas del mismo que se seleccionan de ésteres de sulfonato (tales como mesilato, tosilato, triflato) y ésteres de fosfato (tales como fosfato de bifenilo). Se prefieren los ésteres de sulfonato y se prefiere particularmente el mesilato.

Si se desea, estos procesos pueden comprender además una o más de las siguientes etapas:

10 (ii) hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (6) para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (7) o una sal del mismo

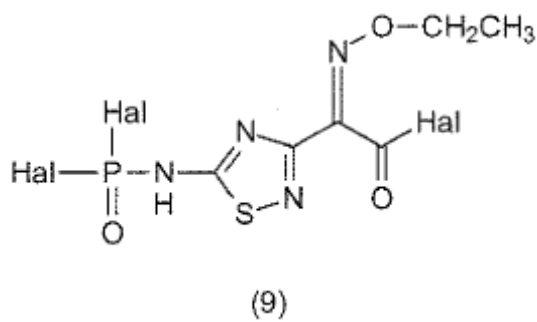


(iii) hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (7) para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (8) o una sal del mismo



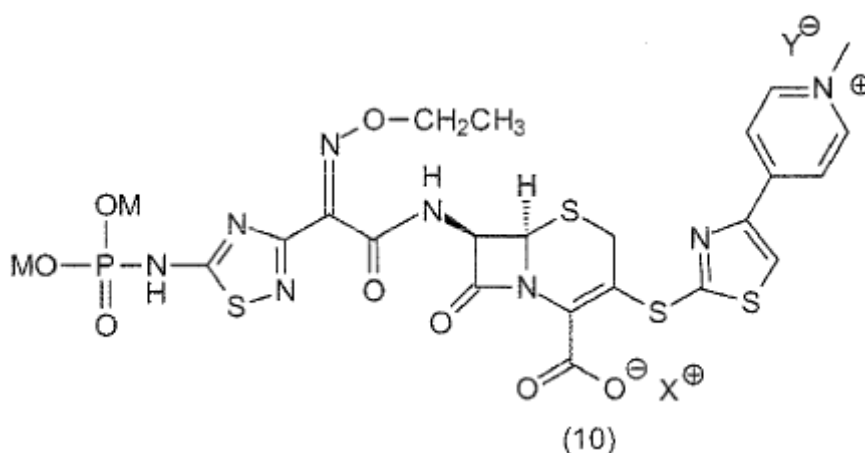
5 en donde X^+ e Y^- están opcionalmente presentes;

(iv) hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (8) con un compuesto que tiene la fórmula (9)



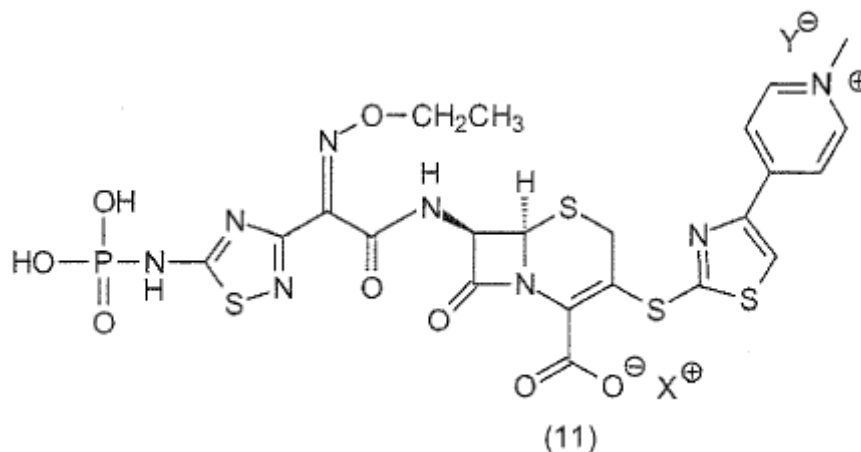
en donde Hal es un halógeno;

para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (10) o una sal del mismo



en donde M es hidrógeno o un metal, y $X^{\oplus}$ e $Y^{\ominus}$ están opcionalmente presentes;

(v) si el compuesto que tiene la fórmula (10) tiene M = catión metálico, entonces se hace reaccionar el compuesto que tiene la fórmula (10) para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (11)



5

en donde $X^{\oplus}$ e $Y^{\ominus}$ están opcionalmente presentes; y en donde $X^{\oplus}$ (cuando está presente) es H;

(vi) transformar opcionalmente el compuesto que tiene la fórmula (11) en una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

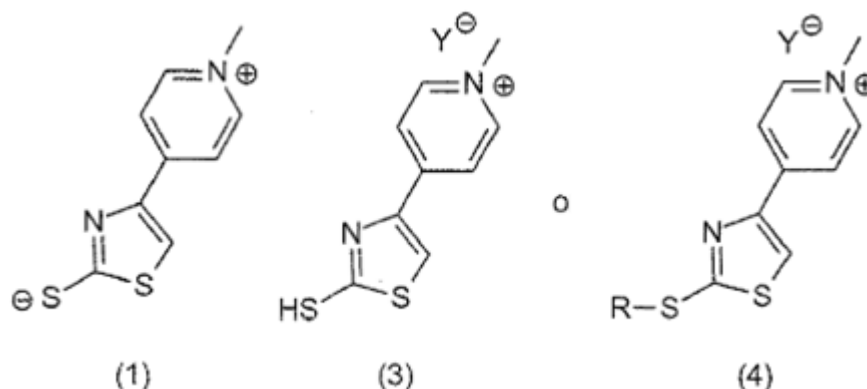
Se entiende que los contraiones $X^{\oplus}$ e $Y^{\ominus}$ (cuando están presentes) no tienen que ser los mismos a lo largo de los procesos descritos en este documento, pero pueden ser iguales o diferentes en las etapas de reacción individuales.

Si M es un metal, el metal no está particularmente limitado. Ejemplos ilustrativos incluyen metales alcalinos y metales alcalinotérreos. Se entiende que el número de cationes metálicos está adaptado, de manera que se consigue un compuesto que tiene carga neutra.

Descripción detallada de la invención

15

Los compuestos de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en



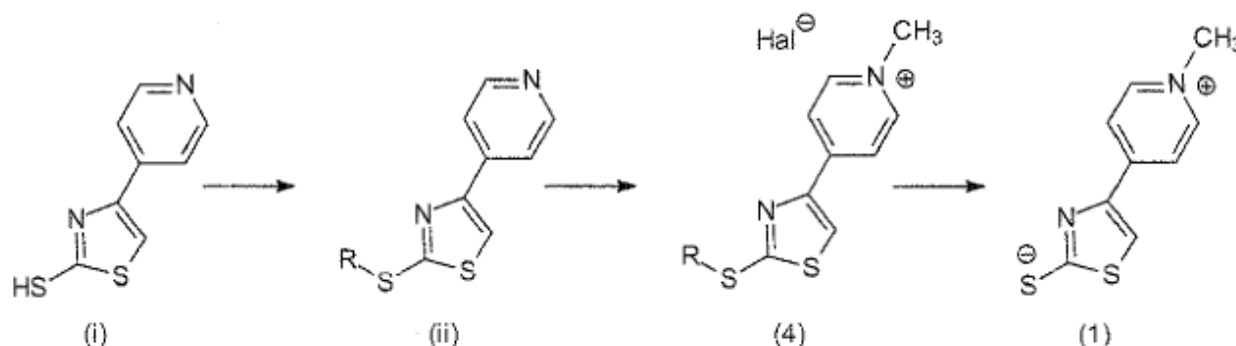
El compuesto que tiene la fórmula (1) es un zwitterión, mientras que los compuestos que tienen las fórmulas (3) y (4) son sales.

- 5 $X^{\oplus}$ es un catión tal como un metal alcalino, por ejemplo, sodio o potasio, o un catión de amonio. También se pueden emplear cationes orgánicos de amonio (por ejemplo, cationes tri(alquilo C_{1-8}) amonio o cationes tetra(alquilo C_{1-8}) guanidinio) y cationes de amonio inorgánicos (NH_4^+).

$Y^{\ominus}$ es un anión tal como un halogenuro (por ejemplo, cloruro o bromuro), trifluoroacetato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, tolueno-4-sulfonato, tetrafluoroborato, acetato, hexafluorofosfato o hexafluoroantimoniato.

Los compuestos que tienen las fórmulas (1) y (4)

- 10 Los métodos para preparar los compuestos que tienen las fórmulas (1) o (4) no están particularmente restringidos. Una opción se muestra en el siguiente esquema.

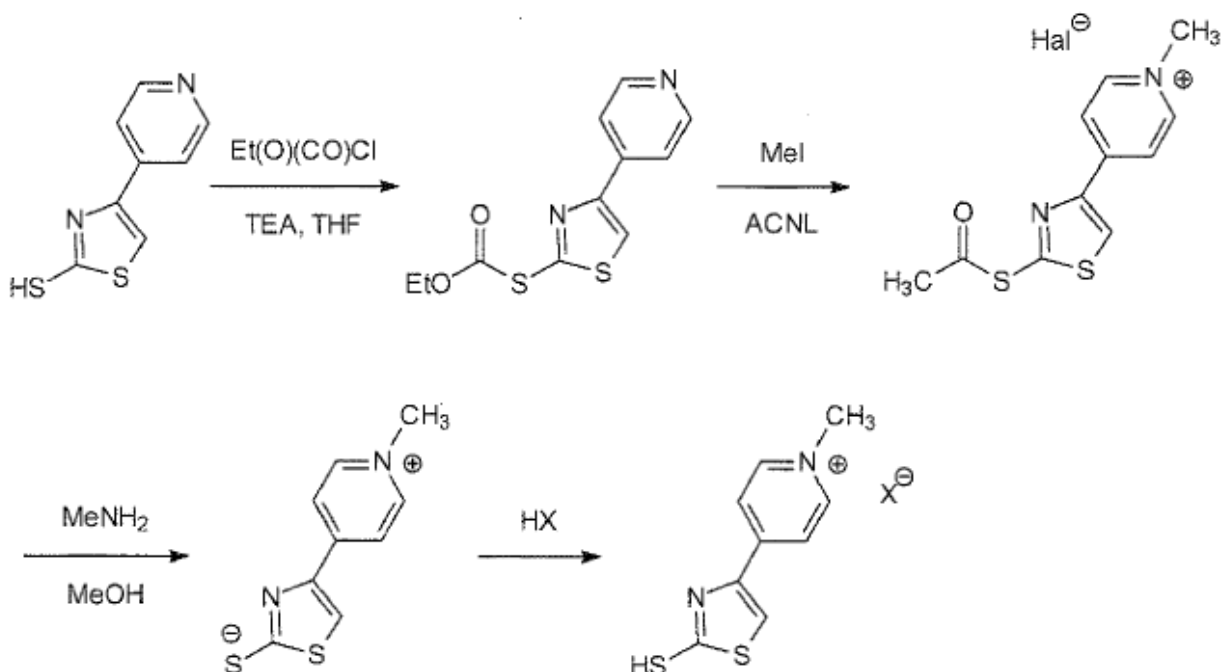


- 15 En esta realización, se hace reaccionar el [4-(4-piridil)-1,3-tiazol-2-il]tiol (compuesto que tiene la fórmula (i)) con el compuesto que tiene la fórmula (ii). Esta reacción se puede llevar a cabo, haciendo reaccionar con un agente de acilación apropiado, tal como un anhídrido (tal como un anhídrido de alquilo C_{1-6} , por ejemplo, anhídrido acético) o un halógeno-formiato (tal como un halógeno-formiato de alquilo C_{1-6} , halógeno-formiato de fenilo o halógeno-formiato de bencilo, siendo el halógeno preferiblemente cloro, por ejemplo, cloroformiato de etilo o cloroformiato de bencilo), opcionalmente en presencia de un solvente, y opcionalmente en presencia de una base. Ejemplos de bases son bases fuertes tales como las que tienen un pK_a de ≥ 12 . Estas incluyen, por ejemplo, alquilo C_{1-8} , tri(alquilo C_{1-8})aminas, alcóxidos C_{1-8} , NaH, diazabicicoundeceno y tetrametilguanidina, por lo que se prefiere la tetrametilguanidina.
- 20

El compuesto resultante que tiene la fórmula (ii) se puede hacer reaccionar con un agente de metilación al compuesto que tiene la fórmula (4). Esta reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, utilizando halogenuro de metilo tal como yoduro de metilo.

- 25 El compuesto obtenido que tiene la fórmula (4) puede entonces hacerse reaccionar con el compuesto deseado (1), [4-(N-metilpiridinio-4-il)-1,3-tiazol-2-il] tiolato, eliminando el grupo -R. En una realización, esta reacción se puede realizar utilizando una base acuosa, tal como amoníaco, amina (alquilo C_{1-6}), solución de carbonato o solución de hidrógeno carbonato, por lo que se prefiere la solución de hidrógeno carbonato.

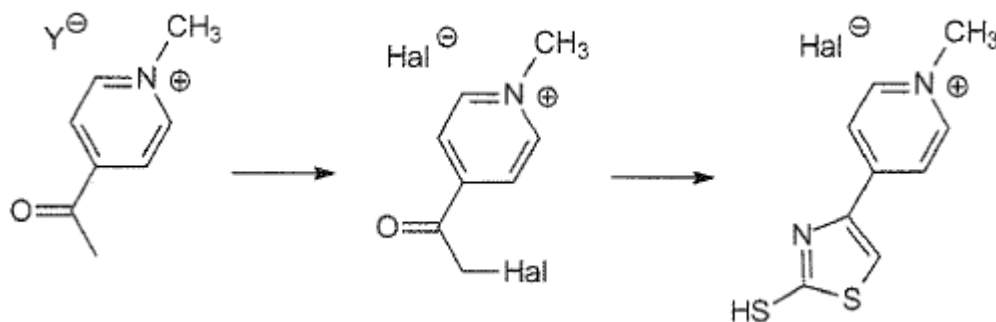
Una opción relacionada se muestra en el siguiente esquema:



En esta reacción también es posible utilizar $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$ - en lugar de $\text{Et}(\text{O})(\text{CO})$ -.

Compuestos que tienen la fórmula (3)

El método de preparación de los compuestos que tienen la fórmula (3) tampoco está particularmente restringido. De acuerdo con una opción, los compuestos que tienen la fórmula (3) se pueden preparar de la siguiente manera:

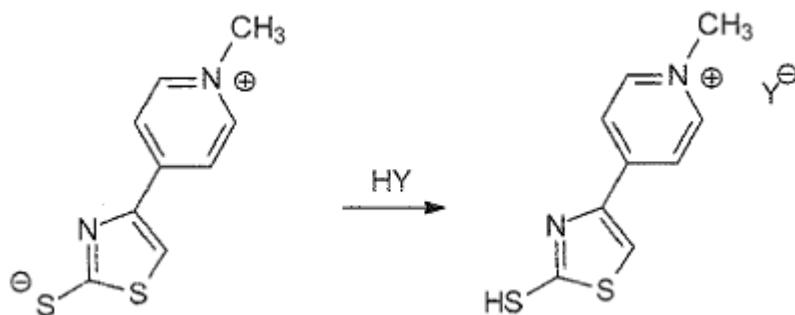


En una primera etapa se puede hacer reaccionar la sal de 4-acetil-1-metilpiridinio (por ejemplo, halogenuro tal como yoduro) para proporcionar halogenuro de 4-(2-halogenoacetil)-1-metilpiridinio, en el que el halógeno es preferiblemente cloro o bromo. Las condiciones de reacción no están particularmente restringidas y dependerán del halógeno específico deseado. El compuesto de bromo se puede preparar, por ejemplo, utilizando bromuro de hidrógeno y bromo, mientras que el compuesto de cloro se puede preparar, por ejemplo, utilizando cloruro de sulfuro.

El compuesto deseado que tiene la fórmula (3) se puede preparar entonces haciendo reaccionar el halogenuro de 4-(2-halogenoacetil)-1-metilpiridinio, por ejemplo, con un ditiocarbamato tal como ditiocarbamato de amonio.

También es posible modificar este proceso adicionando una etapa adicional en la que el compuesto que tiene la fórmula (3) se hace reaccionar con una base acuosa, tal como amoníaco, solución de carbonato o hidrogenocarbonato, por lo que se prefiere la solución de hidrógeno carbonato. Si se lleva a cabo esta etapa adicional, se obtiene un compuesto que tiene la fórmula (1).

En una realización alternativa, los compuestos que tienen la fórmula (3) se pueden preparar a partir de los compuestos que tienen la fórmula (1).

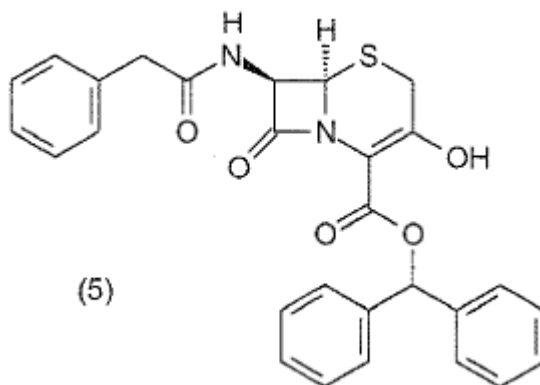


En esta realización, se hace reaccionar [4-(4-(1-metilpiridil)-1,3-tiazol-2-il)tiolato con el ácido HY que corresponde a la sal deseada. Ejemplos de ácidos apropiados incluyen ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácidos hidrohlogénicos (tales como ácido clorhídrico), ácido tetrafluorobórico, ácido hexafluorofosfórico y ácido hexafluoroantimónico. Las sales halógenas se pueden proporcionar también, por ejemplo, por reacción con compuestos silílicos tal como halogenuro de trialquilsililo (en donde el grupo alquilo tiene, por ejemplo, 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 átomo de carbono y en donde el halogenuro es preferiblemente cloruro).

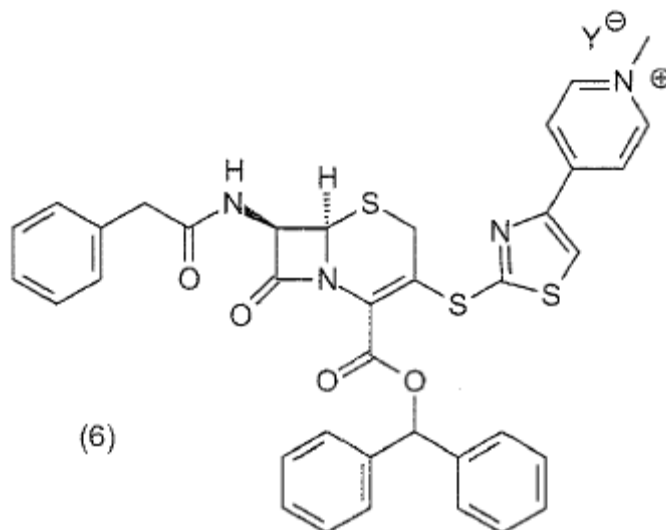
Aplicaciones

10 Etapa (i):

El compuesto que tiene la fórmula (1), (3) o (4) se puede hacer reaccionar con una forma activada del compuesto que tiene la fórmula (5)



para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (6)



en una primera etapa, el compuesto que tiene la fórmula (5) se activa, por ejemplo, haciéndolo reaccionar con un agente de activación correspondiente. Las posibles formas activadas son sulfonatos (tales como mesilato, tosilato o triflato) o fosfatos (tales como fosfato de bifenilo). Esto se puede conseguir haciendo reaccionar el compuesto que tiene la fórmula (5) haciéndolo reaccionar con un agente de activación (por ejemplo, los halogenuros o anhídridos de los ácidos correspondientes en presencia de una base tal como tri(alquilo C₁₋₆)amina. Una forma activada preferida es el mesilato.

A continuación, se adiciona el compuesto que tiene la fórmula (1), (3) o (4) para efectuar la reacción. Las condiciones de reacción no están particularmente restringidas y dependerán de los reactivos específicos elegidos. Sin embargo, la reacción se llevará a cabo por lo general en presencia de una base. Durante la reacción, el pH estará, por ejemplo, en el intervalo desde aproximadamente 2 a aproximadamente 7, preferiblemente desde aproximadamente 3 a aproximadamente 5. La base se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en hidrógeno carbonatos, carbonatos, carboxilatos o aminas orgánicas (tales como tri(alquilo C₁₋₆) aminas). Preferiblemente la base es un hidrógeno carbonato. Esta tiene la ventaja de que la reacción entre los compuestos que tienen la fórmula (3) y (4) y el compuesto que tiene la fórmula (12) es mucho más rápido que el proceso descrito anteriormente, y se puede llevar a cabo en condiciones más suaves que las previamente conocidas, lo que da como resultado una menor producción de subproducto.

El solvente de reacción no está particularmente limitado y puede ser cualquier solvente orgánico apropiado. Ejemplos de solventes posibles incluyen solventes de nitrilo (tales como acetonitrilo), cetonas (tales como acetona), éteres (tales como tetrahidrofurano), amidas (tales como dimetilformamida) o dimetilsulfóxido. Preferiblemente, el solvente es un solvente de nitrilo.

La reacción se llevará a cabo habitualmente a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C), pero también son posibles otras temperaturas de reacción.

Si se desea, el compuesto que tiene la fórmula (6) se puede aislar y/o purificar de acuerdo con procedimientos conocidos o se puede utilizar como tal en una etapa de reacción posterior.

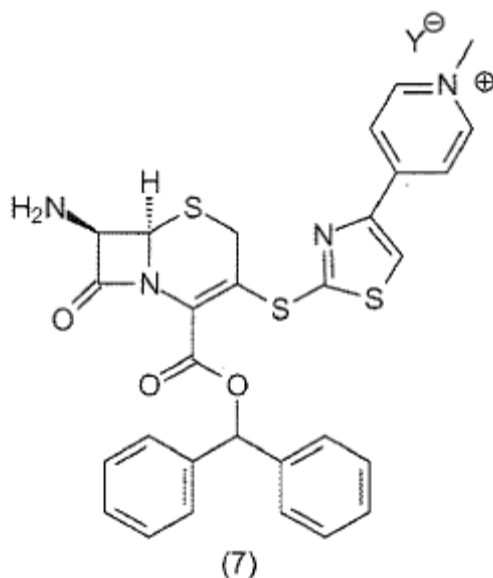
Los compuestos que tienen la fórmula (1), (3) o (4) como se definen anteriormente son útiles para la preparación de ceftarolina fosamil,

por lo que el proceso no está particularmente limitado.

En una realización preferida el proceso comprende la etapa (i) y opcionalmente una o más etapas (ii) a (vi).

Etapas (ii):

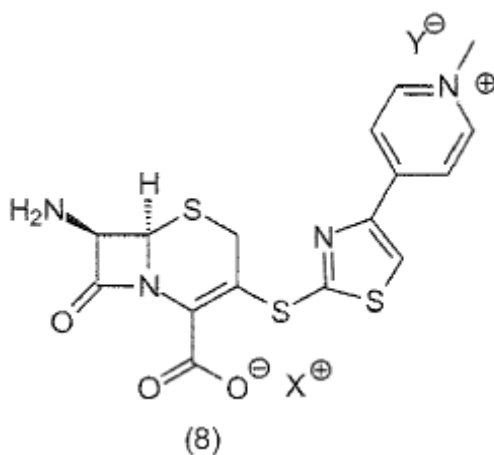
El compuesto que tiene la fórmula (6) se puede hacer reaccionar para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (7) o una sal del mismo



En esta etapa, el enlace amida que conecta el grupo fenilacetilo se puede escindir por cualquier método apropiado. De acuerdo con una opción, la reacción se puede llevar a cabo utilizando pentacloruro de fósforo y una amina terciaria.

Etapa (iii):

- 5 El compuesto que tiene la fórmula (7) se hace reaccionar posteriormente para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (8) o una sal del mismo

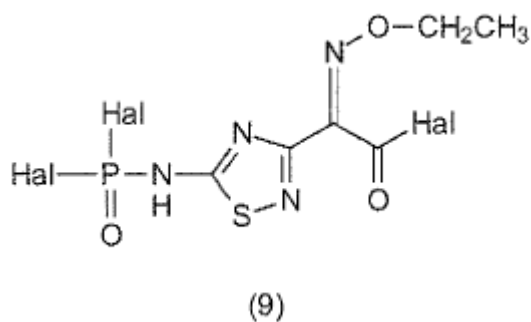


en donde $X^{\oplus}$ e $Y^{\ominus}$ están opcionalmente presentes.

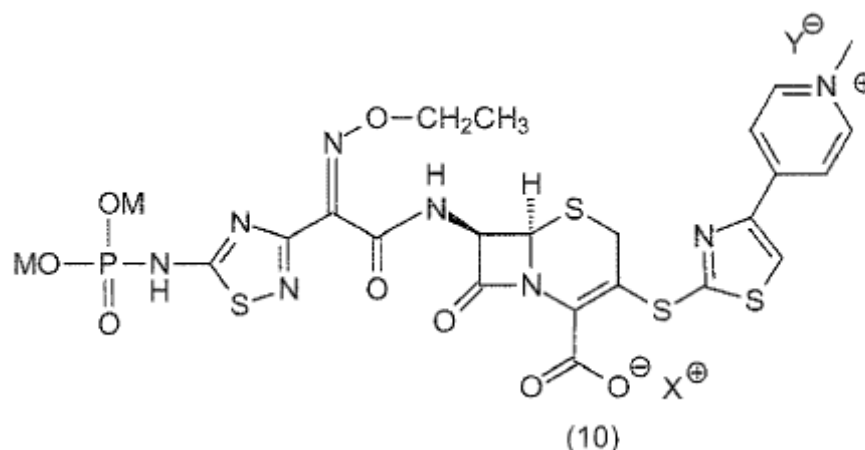
- 10 Esta reacción se puede conseguir por diversos métodos. En una realización, se utiliza un ácido para desproteger el grupo carboxilo.

Etapa (iv):

El compuesto que tiene la fórmula (8) se hace reaccionar entonces con un compuesto que tiene la fórmula (9)



- 15 en donde Hal es un halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, o I; preferiblemente Cl) para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (10) o una sal del mismo



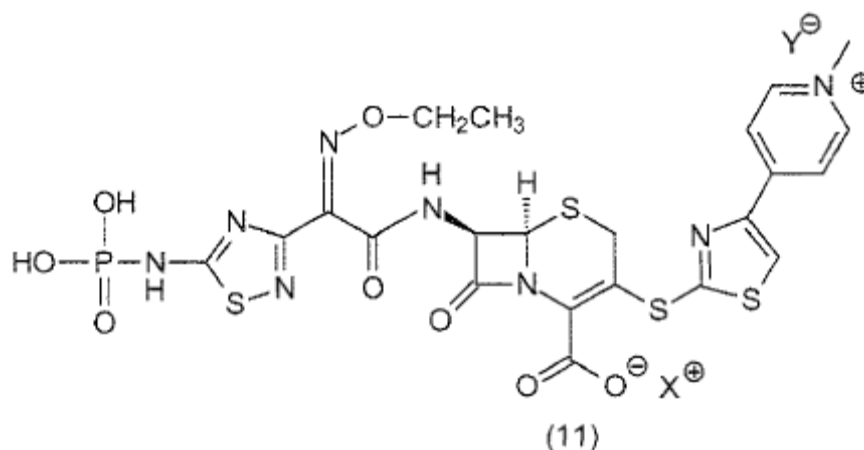
en donde M es hidrógeno o un metal (por ejemplo, un metal alcalino), en donde $X^{\oplus}$ e $Y^{\ominus}$ están opcionalmente presentes;

- 5 La reacción preferiblemente tiene lugar en presencia de un eliminador de ácidos que captura el ácido que se genera durante la reacción. Ejemplos de eliminadores de ácido apropiados incluyen sales (por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de sodio, acetato de potasio, y fosfato de sodio), aminas terciarias (por ejemplo, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, etildiisopropilamina, piridina, lutidina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina y N-metilmorfolina), óxidos de alquileo (por ejemplo, óxido de propileno y epiclorhidrina) y sus mezclas. De estos, es preferible una combinación de hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, acetato de sodio, trietilamina o acetato de sodio con trietilamina, y particularmente, es más
10 preferible una combinación de hidrogenocarbonato de sodio, acetato de sodio, trietilamina o acetato de sodio con trietilamina.

Ejemplos de posibles condiciones de reacción para las etapas (ii) a (iv) se pueden encontrar, entre otros, en EP-A-1 310 502.

15 Etapa (v):

Si el compuesto que tiene la fórmula (10) tiene M = catión metálico, se convierte por lo general en el compuesto correspondiente con M = H, esto es, un compuesto que tiene la fórmula (11)



- 20 en donde $X^{\oplus}$ e $Y^{\ominus}$ están opcionalmente presentes, y en donde $X^{\oplus}$ (cuando está presente) es H. Esta reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante la adición de ácidos, tales como ácido acético.

Etapa (vi):

Si el compuesto que tiene la fórmula (10) u (11) ya no está en la forma de la sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable deseada, se puede transformar opcionalmente en la sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable deseado. El método de transformación no está particularmente limitado y dependerá

del material de partida y del compuesto final deseado. En una realización, el compuesto que tiene la fórmula (10) u (11) se puede cristalizar a partir de un solvente acuoso u orgánico apropiado.

- 5 Ejemplos de $Y^{\ominus}$ incluyen alcanato C_{1-6} (tal como acetato o propanoato), siendo preferido el acetato. $X^{\oplus}$ incluye cualquier catión farmacéuticamente aceptable tal como protones, cationes de metales alcalinos (incluyendo, pero no restringido sodio, y potasio). En una realización preferida $X^{\oplus}$ es un protón.

La ceftarolina fosamil se puede proporcionar en una forma no hidratada o hidratada. Si va a estar presente en forma de un hidrato, por lo general incluirá de 1 a 5 equivalentes molares de agua.

- 10 La ceftarolina fosamil se puede proporcionar también en forma de un solvato. El tipo de solvato dependerá de la aplicación específica del medicamento. En una realización, el solvato se puede seleccionar del grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico y acetonitrilo como se describe en EP-A-1 310 502. Preferiblemente, la ceftarolina fosamil estará en forma de su solvato de ácido acético.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1: [4-(4-Piridil)-1,3-tiazol-2-il]tioacetato

- 15 Se suspendió 1.0 g de [4-(4-Piridil)-1,3-tiazol-2-il]tiol en 5 mL de anhídrido acético y se adicionaron 0.69 g de tetrametilguanidina a 0°C. La mezcla se agitó, durante 2.5 h, se filtró y se lavó con 10 mL de éter dietílico y se secó *in vacuo*.

Rendimiento: 0.73 g

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 2.48 (s, 3H), 7.69 (m, 2H), 7.81 (s, 1 H), 8.59 (m, 2H)

- 20 $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ 30.5, 119.8, 120.5, 140.5, 150.5, 152.7, 155.9, 190.9

Ejemplo 2: yoduro de N-metil-4-(2-acetiltio-1,3-tiazol-4-il)piridinio

Se disolvieron 0.73 g de [4-(4-piridil)-1,3-tiazol-2-il]tioacetato en 10 mL de tetrahydrofurano y se adicionaron 3.0 g de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, el precipitado cristalino se filtró y se lavó con 5 mL de THF.

- 25 Rendimiento: 0.7 g

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.22 (s, 3H), 4.35(s, 3H), 8.56(d,2H; J=6,8Hz), 9.04(d,2H; J=6,8Hz), 9.11 (s,1H)

$^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 22.0, 47.4, 123.1, 129.0, 146.1, 146.3, 149.9, 166.5, 167.0

Ejemplo 3: yoduro de N-metil-4-(2-acetiltio-1,3-tiazol-4-il)piridinio

- 30 Se suspendieron 20.0 g de [4-(4-piridil)-1,3-tiazol-2-il]tiol en 100 mL de anhídrido acético y se adicionaron a 0°C 13.8 g de tetrametilguanidina. La mezcla se agitó, durante 4h y luego se enfrió a -20°C. El precipitado se filtró y se lavó con 20 mL de anhídrido acético enfriado y se secó *in vacuo*. Se disolvieron 21.5 g del producto húmedo en 200 mL de tetrahydrofurano y se adicionaron 80 g de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, el precipitado cristalino de color amarillo se filtró y se lavó con 30 mL de THF.

Rendimiento: 34.5 g

- 35 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.22 (s, 3H), 4.35(s, 3H), 8.56(d,2H; J=6,8Hz), 9.04(d,2H; J=6,8Hz), 9.11 (s,1H)

$^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 22.0, 47.4, 123.1, 129.0, 146.1, 146.3, 149.9, 166.5, 167.0

Ejemplo 4: [4-(N-Metilpiridinio-4-il)-1,3-tiazol-2-il]tiolato

- 40 Se disolvieron 34.5 g de yoduro de N-metil-4-(2-acetiltio-1,3-tiazol-4-il)piridinio en 360 mL de MeOH/240 mL de agua y se enfrió a 0°C. El pH se ajustó de 7.6 a 8.0 mediante la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se agitó, durante 4h. Los cristales se filtraron y lavaron con 60 mL de agua y se secaron *in vacuo*.

Rendimiento: 15.0 g

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 4.22(s, 3H), 8.06(s, 1 H), 8.30(d,2H; J=6,7Hz), 8,78(d,2H; J=6,7Hz) ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 46.7, 122.0, 122.2, 144.9, 147.2. 147.8. 186.3

Ejemplo 5: yoduro de 4-acetil-1-metilpiridinio

El compuesto base se preparó de acuerdo con Jun et al., Letters in Organic Chemistry, 2009, 6, 500-503.

- 5 Se disolvieron 20.0 g de 4-acetilpiridina en 200 mL de acetato de etilo y se adicionaron 117.2 g de yoduro de metilo. Después del reflujo, durante 2 h, el precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo y se secó.

Rendimiento: 38.0 g

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2,75(s, 3H), 4,43 (s, 3H), 8.48(d,2H; J=6,3Hz), 9.21(d,2H; J=6,3Hz) ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 27.4, 48.2, 125.5, 147.0, 148.0, 195.7

10 **Ejemplo 6:** bromuro de 4-(2-bromoacetil)-1-metilpiridinio

Se disolvieron 10.0 g de yoduro de 4-acetil-1-metilpiridinio en 75 mL de bromuro de hidrógeno/ácido acético a 0°C y se adicionaron gota a gota 8.6 g de bromuro disuelto en 40 mL de bromuro de hidrógeno/ácido acético. La mezcla de reacción se adicionó a 800 mL de éter dietílico y el precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó *in vacuo* para dar 14.3 g del producto deseado.

- 15 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 4.46(s, 3H), 5.12(s, 2H), 8.55(d,2H; J=6,6Hz), 9.26(d,2H; J=6,6Hz) ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 34.4, 48.2, 125.7, 145.9, 146.9, 189.0

Ejemplo 7: metilsulfato de 4-acetil-1-metilpiridinio

Se disolvieron 2.0 g de 4-acetilpiridina en 10 mL de acetonitrilo y se adicionaron 2.0 g de sulfato de dimetilo. Después del reflujo, durante 5h, la solución se adicionó gota a gota a 40 mL de acetato de etilo y el precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó *in vacuo*.

- 20

Rendimiento: 2.31 g

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2.75(s,3H), 3.38(s,3H), 4.43(s,3H), 8.47(d,2H,J=6.5Hz), 9.19(d,2H,J=6.6Hz)

^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 27.3, 48.2, 52.8, 125.5, 147.0, 148.1, 195.7

Ejemplo 8: cloruro de 4-(2-cloroacetil)-1-metilpiridinio

- 25 Se suspendieron 15.78 g de yoduro de 4-acetil-1-metilpiridinio en 60 mL del ácido acético y se adicionaron 15.0 g de cloruro de sulfurilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante varias horas y se enfrió a 0°C. Los cristales se filtraron, se lavaron con ácido acético y se secaron.

Rendimiento: 8.4 g

^1H -RMN (CD₃COOD- d_6) δ 4.72(s, 3H), 5.20(s, 2H), 8.65(d,2H; J=6,0Hz), 9,29(d,2H; J=6,1 Hz)

30 **Ejemplo 9:** bromuro de N-metil-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)piridinio

Se disolvieron 0.69 g de ditiocarbamato de amonio en 10 mL de MeOH y se adicionaron 1.47 g de bromuro de 4-(2-bromoacetil)-1-metilpiridinio. Después de 2h a temperatura ambiente la mezcla se sometió a reflujo. Después de enfriar el precipitado se filtró, se lavó con MeOH y se secó.

Rendimiento: 0.15 g

- 35 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 4.32(s, 3H), 8.32(s, 1H), 8.45(d,2H; J=6.9Hz), 9.08(d,2H; J=6.8Hz), 14.1 (br s, 1 H)

^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ 47.3, 121.6, 122.5, 136.6, 141.3, 145.9, 190.2

Ejemplo 10: [4-(N-metilpiridinio-4-il)-1,3-tiazol-2-il]tiolato

Se disolvieron 0.69 g de ditiocarbamato de amonio en 10 mL de EtOH y se adicionaron 1.47 g de bromuro de 4-(2-bromoacetil)-1-metilpiridinio. Después de 1 h a temperatura ambiente se adicionaron 10 mL de EtOH y la mezcla se sometió a reflujo, durante 3h. Después de enfriar, se adicionaron 10 mL de agua y se ajustó el pH a 8 mediante una solución saturada de bicarbonato de sodio. El precipitado se filtró, se lavó con EtOH y se secó.

- 40

Rendimiento: 0.16 g

^1H -RMN (CD_3COOD) δ 4.46(s, 3H), 8.01(s, 1H), 8.37(d, 2H; J=6,8Hz), 8.94(d, 2H; J=6,8Hz) ^{13}C -RMN (CD_3COOD) δ 47.7, 121.2, 123.0, 136.0, 142.0, 146.1, 191.3

Ejemplo 11: yoduro de benzhidril 7 β -[(fenilacetilamino)amino]-3-[4-(1-metil-4-piridinio)-2-tiazolito]-3-cefem-4-carboxilato

Se disolvieron 1.18 g de benzhidril 7 β -[(fenilacetil)amino]-3-[(metilsulfonil)oxi]-3-cefem-4-carboxilato (PM 578.67, 2 mmol, 1 eq.) en 20 mL de acetonitrilo. A la solución se le adicionaron 0.76 g de yoduro de 4-(2-acetiltio-tiazol-4-il)-1-metil-piridinio (PM 378.26, 2mmol, 1 eq.), 14 mg de 4-dimetilaminopiridina (PM 122.17, 0.01mmol, 0.06 eq.) y 20 mg de bicarbonato de sodio (PM 84.01, 2.4mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 16 horas. A continuación, la mezcla se filtró y la torta se lavó con 3 mL de acetonitrilo. El filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en 6 mL y se adicionó la solución resultante a 80 mL de metil-tert-butiléter. Después de agitar, durante 30 min el precipitado se aisló por filtración, se lavó con 20 mL de metil-tert-butiléter y se secó *in vacuo*.

Rendimiento: 1.46 g

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500Mz) δ (ppm) = 3.55 (dd, CH_2 , 2H, J 13.8Hz, J 30.1 Hz), 3.73 y 4.01 (ABq, CH_2 , 2H, J 17.6Hz), 4.33 (s, CH_3 , 3H), 5.32 (d, CH, 1 H, J 5.0Hz), 5.90 (dd, CH, 1 H, J 5.0Hz, J 9.6Hz), 6.99 (s, CH, 1 H), 7.19 (m, CH, 15H), 8.53 (d, CH, 1 H, J 8.1Hz), 9.01 (d, CH, 2H, J 8.1 Hz), 9.01 (s, CH, 1 H) y 9.30 (d, NH, 1 H, J 8.4Hz).

^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300Mz) δ (ppm) = 29.52, 41.53, 47.29, 59.72, 79.73, 116.30, 123.10, 126.46, 126.52, 127.00, 127.91, 128.23, 128.27, 128.42, 128.95, 131.69, 135.67, 139.05, 139.27, 146.03, 146.50, 149.54, 160.33, 164.03, 164.76, 170.05.

Ejemplo 12: tetrafluoroborato de benzhidril 7 β -[(fenilacetil)amino]-3-[4-(1-metil-4-piridinio)-2-tiazolito]-3-cefem-4-carboxilato

Se disolvieron 1.20 g de benzhidril 7 β -[(fenilacetil)amino]-3-[(metilsulfonil)oxi]-3-cefem-4-carboxilato (PM 578.67, 2.1 mmol, 1 eq.) en 20 mL de acetonitrilo. A la solución se le adicionaron 0.66 g de tetrafluoroborato de 4-(2-mercapto-tiazol-4-il)-1-metil-piridinio (PM 296.12, 2.2mmol, 1.1 eq.) y 0.16 g de bicarbonato de sodio (PM 84.01, 1.9 mmol, 0.91 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 17 horas. A continuación, la mezcla se filtró y se lavó con 3 mL de acetonitrilo. El filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en 6 mL de acetonitrilo y la solución resultante se adicionó gota a gota a 80 mL de metil-tert-butiléter. Después de agitar, durante 30 minutos el precipitado se aisló por filtración, se lavó con 20 mL de metil-tert-butiléter y se secó *in vacuo*.

Rendimiento 1.45 g

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500Mz) δ (ppm) = 3.55 (q, CH_2 , 2H), 3.77 y 4.01 (ABq, CH_2 , 2H, J 17.6Hz), 4.33 (s, CH_3 , 3H), 5.32 (d, CH, 1 H, J 5.0Hz), 5.90 (dd, CH, 1H, J 5.0Hz, J 9.6Hz), 7.00 (s, CH, 1 H), 7.19 (m, CH, 15H), 8.53 (d, CH, 1 H, J 8.1Hz), 8.98 (s, CH, 1 H, J Hz), 8.99 (d, CH, 2H, J 8.1 Hz) y 9.30 (d, CH, 1 H, J 8.1Hz).

^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300Mz) δ (ppm) = 29.52, 41.53, 47.26, 59.73, 79.33, 116.29, 123.10, 126.47, 126.51, 127.01, 127.93, 128.23, 128.26, 128.41, 128.95, 131.69, 135.67, 139.05, 139.27, 146.03, 146.51, 149.56, 160.33, 164.05, 164.77, 170.95.

Ejemplo 13: trifluorometanosulfonato de benzhidril 7 β -[(fenilacetil)amino]-3-[4-(1-metil-4-piridinio)-2-tiazolito]-3-cefem-4-carboxilato

Se disolvieron 0.60 g de benzhidril 7 β -[(fenilacetil)amino]-3-[(metilsulfonil)oxi]-3-cefem-4-carboxilato (PM 578.67, 1mmol, 1 eq.) en 10 mL de acetonitrilo. A la solución se le adicionaron 0.40 g de trifluorometanosulfonato de 4-[4-(1-metil)piridil]-1,3- tiazol-2-tiolo (PM 358.38, 1.1 mmol, 1.1 eq.) y 81 mg de bicarbonato de sodio (PM 84.01, 1.9 mmol, 0.96 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 22.5 horas. A continuación, la mezcla se filtró y la torta se lavó con 3 mL de acetonitrilo. El filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en 2 mL de acetonitrilo y la solución resultante se adicionó a 40 mL de metil-tert-butiléter. Después de agitar, durante 30 min el precipitado se aisló por filtración, se lavó con 10 mL de metil-tert-butiléter y se secó *in vacuo*.

Rendimiento 0.94 g

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500Mz) δ (ppm) = 3.56 (q, CH_2 , 2H), 3.73 y 3.01 (ABq, CH_2 , 2H, J 17.6Hz), 4.33 (s, CH_3 , 3H), 5.36 (d, CH, 1 H, J 5.0Hz), 5.91 (dd, CH, 1 H, J 5.0Hz, J 9.6Hz), 6.99 (s, CH, 1H), 7.19 (m, CH, 15H), 8.52 (d, CH, 1H, J 8.1Hz), 8.99 (s, CH, 1H, J Hz), 8.99 (d, CH, 2H, J 8.1 Hz) y 9.30 (d, CH, 1 H, J 8.1 Hz).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 300Mz) δ (ppm) = 29.50, 41.53, 47.25, 59.73, 79.33, 116.29, 123.10, 126.47, 126.51, 127.01, 127.93, 128.23, 128.26, 128.41, 128.95, 131.70, 135.67, 139.05, 139.27, 146.02, 146.51, 149.56, 160.33, 164.06, 164.76, 170.95.

Ejemplo 14: tetrafluoroborato de 4-(2-mercapto-tiazol-4-il)-1-metil-piridinio

- 5 A una suspensión de 2.09 g de [4-(4-(1-metilpiridil)-1,3-tiazol-2-il)tiolato (PM 298.31, 7 mmol, 1 eq.) en 50 mL de acetonitrilo se le adicionaron 2.64 g de ácido tetrafluorobórico acuoso al 50% (PM 87.81, 15 mmol, 2.1 eq.). A la solución resultante se le adicionaron 200 mL de metil-tert-butiléter. Después de agitar, durante 1 hora a temperatura ambiente los cristales precipitados de color amarillo se aislaron por filtración, se lavaron con metil-tert-butiléter y se secaron *in vacuo*.

10 Rendimiento: 2.81 g (94.6%)

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500Mz) δ (ppm) = 4.29 (s, CH₃, 3H), 8.26 (s, CH, 1H), 8.42 (d, CH, 2H, J 6.7Hz), 9.03 (d, CH, 2H, J 6.7Hz) y 14.12 (s, SH, 1H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 500Mz) δ (ppm) = 47.33, 121.43, 122.50, 136.56, 141.32, 145.90.

Ejemplo 15: trifluorometanosulfonato de 4-(2-mercapto-tiazol-4-il)-1-metil-piridinio

- 15 A una suspensión de 8.34 g de [4-(4-(1-metilpiridil)-1,3-tiazol-2-il)tiolato (PM 298.31, 28 mmol, 1 eq.) en 200 mL de acetonitrilo se le adicionaron 9.0 g de ácido trifluorometanosulfónico (PM 150.08, 30 mmol, 1.1 eq.). A la solución resultante se le adicionaron 800 mL de metil-tert-butiléter. Después de agitar, durante 1 hora a temperatura ambiente los cristales precipitados se aislaron por filtración, se lavaron con metil-tert-butiléter y se secaron *in vacuo*.

Rendimiento: 14.44 g (93.7%)

20 pf: 211°C

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500Mz) δ (ppm) = 4.30 (s, CH₃, 3H), 8.26 (d, CH, 2H, J 6.8Hz), 9.03 (d, CH, 2H, J 6.8Hz) y 10.10 (s, SH, 1 H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 500Mz) δ (ppm) = 47.35, 121.43, 122.52, 136.47, 141.34, 145.90.

Ejemplo 16: metanosulfonato de 4-(2-mercapto-tiazol-4-il)-1-metil-piridinio

- 25 A una suspensión de 0.42 g de [4-(4-(1-metilpiridil)-1,3-tiazol-2-il)tiolato (PM 298.31, 1.4 mmol, 1 eq.) en 10 mL de acetonitrilo se le adicionaron 0.29 g del ácido metanosulfónico (PM 96.11, 3 mmol, 2.2 eq.). Después de agitar, durante 1 hora a temperatura ambiente los cristales precipitados se aislaron por filtración, se lavaron con acetonitrilo y se secaron *in vacuo*.

Rendimiento: 0.50 g de (93.7%)

30 pf: 212°C

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500Mz) δ (ppm) = 2.33 (s, CH₃, 3H), 4.31 (s, CH₃, 3H), 8.44 (d, CH, 2H, J 6.6Hz), 9.06 (d, CH, 2H, J 6.6Hz) y 14.11 (s, SH, 1H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 500Mz) δ (ppm) = 39.78, 47.31, 121.55, 122.51, 136.47, 141.28, 145.90.

Ejemplo 17: cloruro de 4-(2-mercapto-tiazol-4-il)-1-metil-piridinio

- 35 A una suspensión de 0.84 g de [4-(4-(1-metilpiridil)-1,3-tiazol-2-il)tiolato (PM 298.31, 1.4mmol, 1 eq.) en 20 mL de acetonitrilo se le adicionaron 0.56 g cloruro de trimetilsililo (PM 108.44, 5.2 mmol, 3.7 eq.) y 0.5 mL de metanol. Después de agitar, durante 1 hora a temperatura ambiente los cristales precipitados de color amarillo se aislaron por filtración, se lavaron con metil-tert-butiléter y se secaron *in vacuo*.

Rendimiento: 0.94 g (93.7%)

40 pf: 245°C

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500Mz) δ (ppm) = 4.32 (s, CH₃, 3H), 8.37 (s, CH, 1 H), 8.51 (d, CH, 2H, J 6.7Hz), 9.10 (d, CH, 2H, J 6.8Hz) y 14.20 (s, SH, 1H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 500Mz) δ (ppm) = 47.27, 121.62, 122.58, 136.69, 141.37, 145.90.

Ejemplo 18: trifluoroacetato de 4-(2-mercapto-tiazol-4-il)-1-metil-piridinio

A una suspensión de 0.42 g de [4-(4-(1-metilpiridil)-1,3-tiazol-2-il)tiolato (PM 298.31, 1.4mmol, 1 eq.) en 10 mL de acetonitrilo se le adicionaron 0.34 g de ácido trifluoroacético (114.02, 3.0mmol, 2.2 eq.). A continuación, se adicionaron 40 mL de metil-tert-butiléter. Después de agitar, durante 1 hora a temperatura ambiente los cristales precipitados de color amarillo se aislaron por filtración, se lavaron con metil-tert-butiléter y se secaron *in vacuo*.

Rendimiento: 0.42 g (83.2%)

pf: 195°C

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500Mz) δ (ppm) = 4.30 (s, CH₃, 3H), 8.28 (s, CH, 1 H), 8.43 (d, CH, 2H, J 6.7Hz), 9.05 (d, CH, 2H, J 6.7Hz) y 13.86 (s, SH, 1 H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 500Mz) δ (ppm) = 47.25, 118.38, 121.79, 122.49, 137.65, 141.85, 145.85, 145.89, 157.68, 158.17

Ejemplo 19: 4-(2-Mercapto-tiazol-4-il)-1-metil-piridinio tolueno-4-sulfonato

A una suspensión de 0.42 g de [4-(4-(1-metilpiridil)-1,3-tiazol-2-il)tiolato (PM 298.31, 1.4 mmol, 1 eq.) en 10 mL de acetonitrilo se le adicionaron 0.47 g del ácido p-tolueno sulfónico (PM 172.20, 2.7 mmol, 1.9 eq.). Después de agitar, durante 1 hora a temperatura ambiente los cristales precipitados de color amarillo se aislaron por filtración, se lavaron con acetonitrilo y se secaron *in vacuo*.

Rendimiento: 0.28 g de (53.6%)

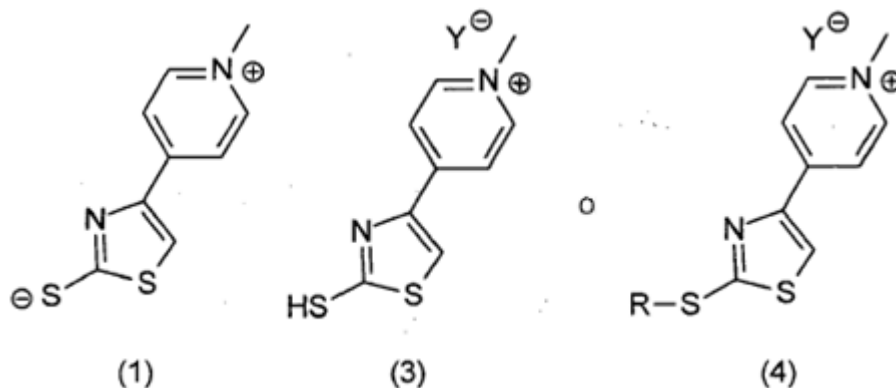
pf: 241°C

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500Mz) δ (ppm) = 2.29 (s, CH₃, 3H), 4.30 (s, CH₃, 3H), 8.28 (s, CH, 1 H), 8.41 (d, CH, 2H, J 6.9Hz), 9.03 (d, CH, 2H, J 6.9Hz) y 14.11 (s, SH, 1H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 500Mz) δ (ppm) = 20.75, 47.32, 121.50, 122.47, 128.02, 136.49, 137.58, 141.23, 145.71, 145.92.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



en donde

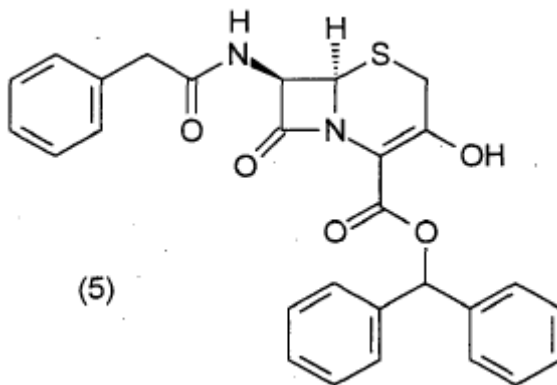
5 R es $\text{R}^1\text{-C(O)-}$ siendo R^1 alquilo C_{1-12} o $\text{R}^2\text{-O-C(O)-}$ siendo R^2 alquilo C_{1-4} , bencilo o fenilo; e $\text{Y}^\ominus$ es un anión.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde $\text{Y}^\ominus$ se selecciona del grupo que consiste en halogenuros, trifluoroacetato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, tolueno-4-sulfonato, tetrafluoroborato, acetato, hexafluorofosfato y hexafluoroantimoniato.

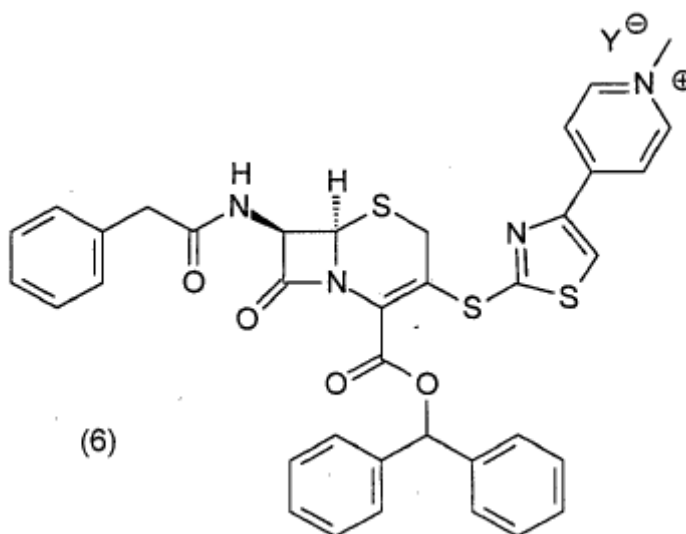
3. Uso de un compuesto según se define en la reivindicación 1 o 2 para la preparación de ceftarolina fosamil.

10 4. Un proceso que comprende:

(i) hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (1), (3) o (4) según se define en la reivindicación 1 o 2 con una forma activada de un compuesto que tiene la fórmula (5)



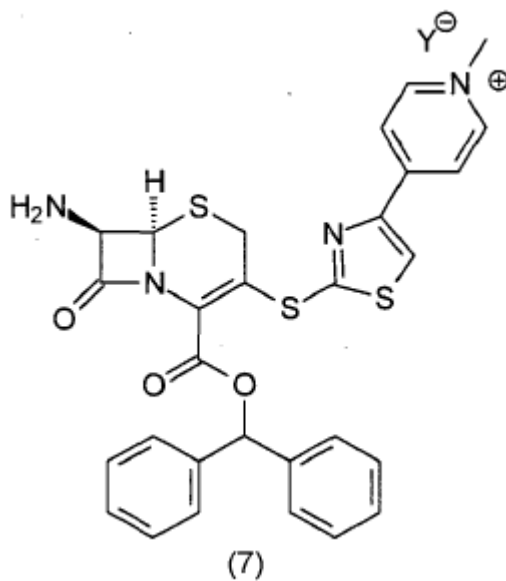
para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (6)



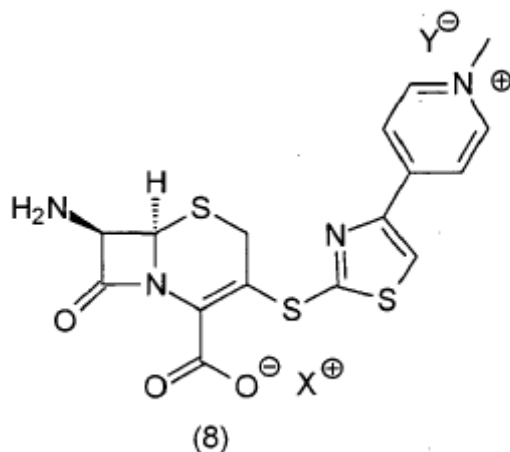
en donde el término "forma activada de un compuesto que tiene la fórmula (5)" se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (5) en la que el grupo -OH se activa, la forma activada del mismo que se selecciona de ésteres de sulfonato y ésteres de fosfato.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende además al menos una de las siguientes etapas:

(ii) hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (6) para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (7) o una sal del mismo

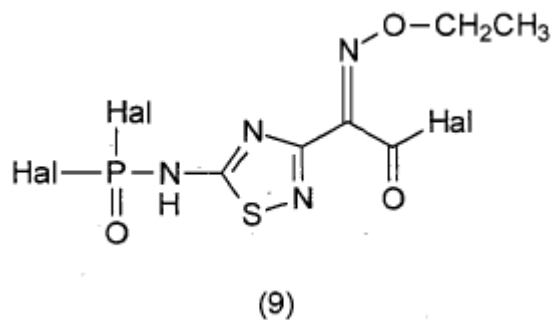


10 (iii) hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (7) para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (8) o una sal del mismo



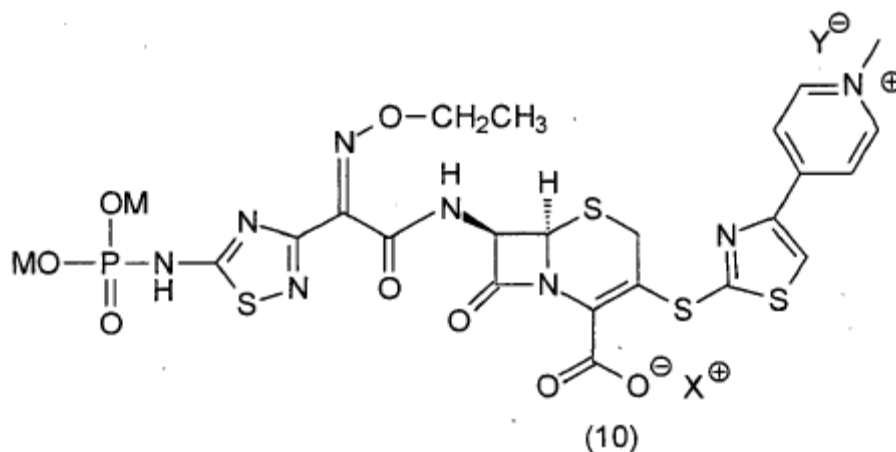
en donde $X^{\oplus}$ e $Y^{\ominus}$ están opcionalmente presentes;

(iv) hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (8) con un compuesto que tiene la fórmula (9)



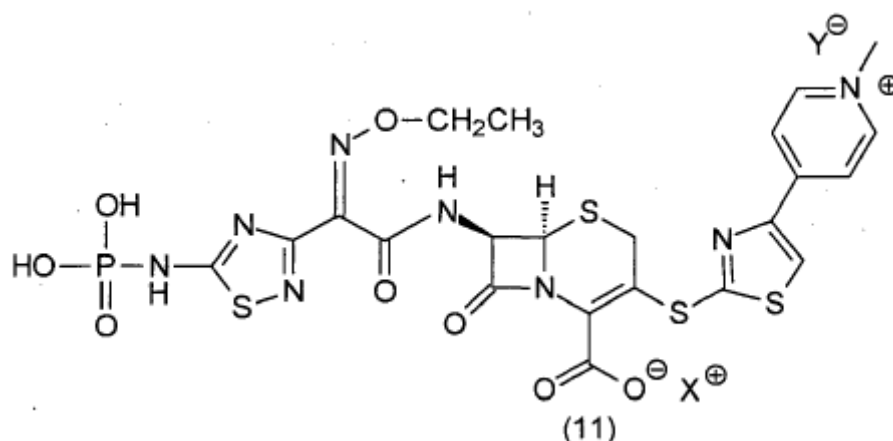
5 en donde Hal es un halógeno;

para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (10) o una sal del mismo



en donde M es hidrógeno o un metal, y en donde $X^{\oplus}$ e $Y^{\ominus}$ están opcionalmente presentes;

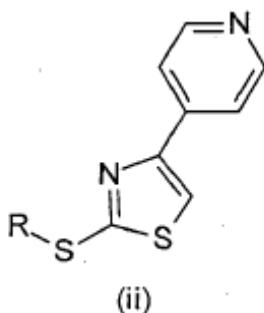
10 (v) si el compuesto que tiene la fórmula (10) tiene M = catión metálico, entonces se hace reaccionar el compuesto que tiene la fórmula (10) para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (11)



en donde $X^{\oplus}$ e $Y^{\ominus}$ están opcionalmente presentes y en donde $X^{\oplus}$ (cuando está presente) es H; y

(vi) transformar opcionalmente el compuesto que tiene la fórmula (11) en una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto que tiene la fórmula (11) es un solvato de acetato o se transforma en un solvato de acetato.
7. Un proceso para producir un compuesto que tiene la fórmula (1) según se define en la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- 10 (i) hacer reaccionar [4-(4-piridil)-1,3-tiazol-2-il] tiol con un agente de acilación para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (ii)



en donde R es $R^1-C(O)-$ siendo R^1 alquilo C_{1-12} o $R^2-O-C(O)-$ siendo R^2 alquilo C_{1-4} , bencilo o fenilo;

(ii) hacer reaccionar el compuesto resultante que tiene la fórmula (ii) con un agente de metilación para proporcionar el compuesto que tiene la fórmula (4) según se define en la reivindicación 1; y

- 15 (iii) hacer reaccionar el compuesto resultante que tiene la fórmula (4) eliminando el grupo R- para proporcionar el compuesto que tiene la fórmula (1) según se define en la reivindicación 1.

8. Un proceso que comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar la sal de 4-acetil-1-metilpiridinio para proporcionar halogenuro de 4-(2-halogenoacetil)-1-metilpiridinio; y

- 20 (ii) hacer reaccionar el halogenuro de 4-(2-halogenoacetil)-1-metilpiridinio resultante con un ditiocarbamato para proporcionar el compuesto que tiene la fórmula (3) según se define en la reivindicación 1.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además la etapa de:

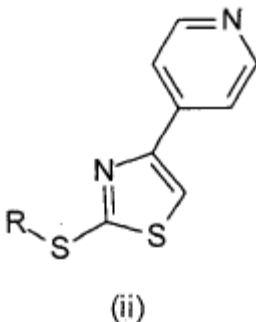
(iii) hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula (3) según se define en la reivindicación 1, con una base acuosa para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (1) según se define en la reivindicación 1.

10. Un proceso para producir un compuesto que tiene la fórmula (3) según se define en la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar el [4-(4-(1-metilpiridil)-1,3-tiazol-2-il)]tiolato con un ácido HY para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (3), según se define en la reivindicación 1.

5 11. Un proceso para producir un compuesto que tiene la fórmula (4) según se define en la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar [4-(4-piridil)-1,3-tiazol-2-il]tiol con un agente de acilación para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (ii)



10 en donde R es R¹-C (O) - siendo R¹ alquilo C₁₋₁₂ o R²-O-C (O) - siendo R² alquilo C₁₋₄, bencilo o fenilo; y

(ii) hacer reaccionar el compuesto resultante que tiene la fórmula (ii) con un agente de metilación para proporcionar el compuesto que tiene la fórmula (4) según se define en la reivindicación 1.