

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 001**

51 Int. Cl.:

**C07D 309/28** (2006.01)

**C07D 407/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2012** **E 15174321 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017** **EP 2960236**

54 Título: **Procedimiento de producción de un derivado del ácido neuramínico**

30 Prioridad:

**16.12.2011 JP 2011275819**

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

**31.10.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WAKAYAMA, MASAKAZU y**  
**TORIYAMA, FUMIHIKO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 640 001 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**

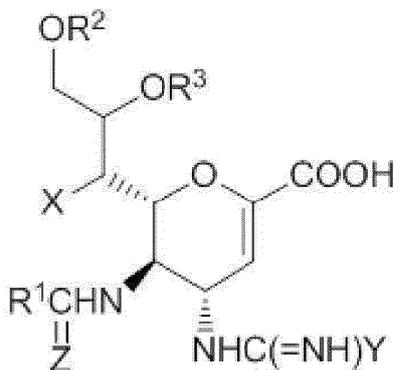
Procedimiento de producción de un derivado del ácido neuramínico

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para fabricar derivados del ácido neuramínico que tienen actividad inhibidora de neuraminidasa.

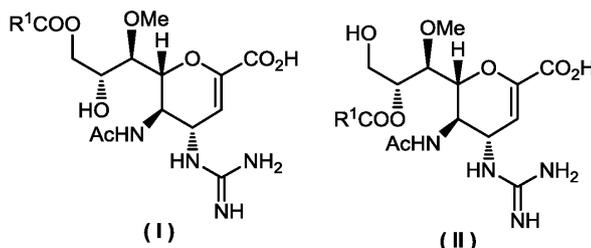
**Antecedentes**

Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



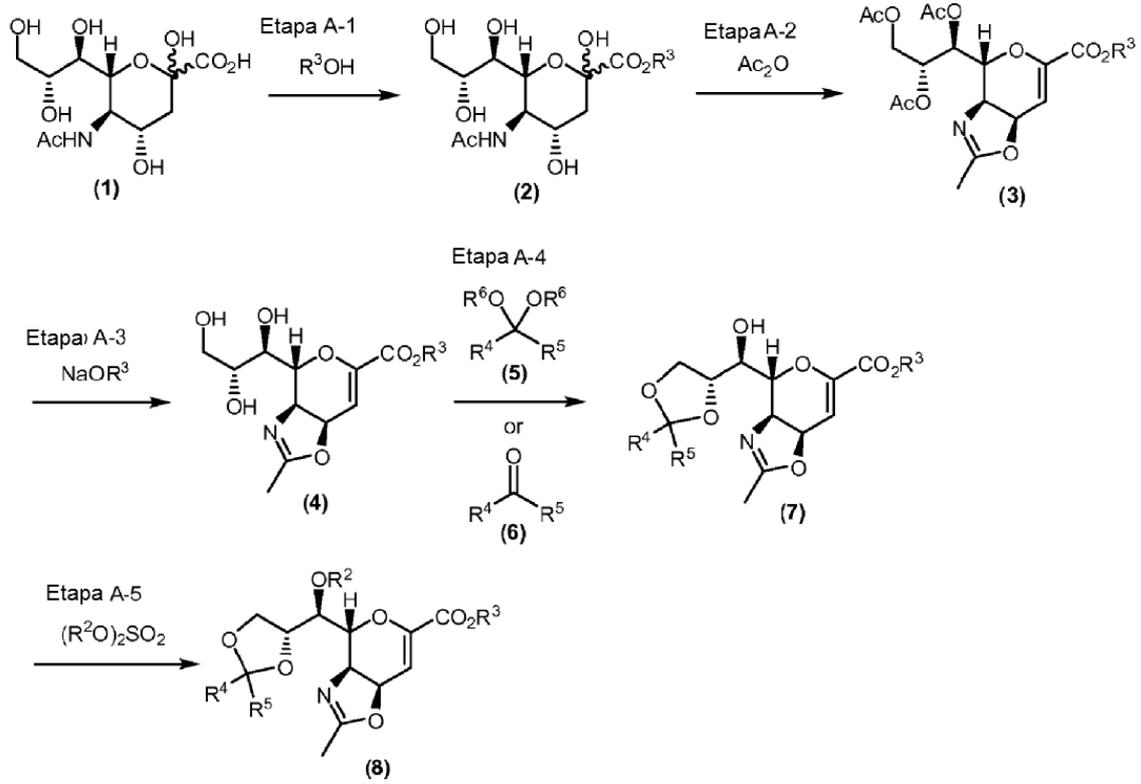
10 [en la que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y similares, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo acilo alifático que tiene de 2 a 25 átomos de carbono, X representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y similares, Y representa NH<sub>2</sub>, y similares, y Z representa un átomo de oxígeno, y similares], o una de sus sales farmacológicamente aceptables, se sabe que tiene una actividad inhibitoria neuraminidasa superior y es útil como fármaco para el tratamiento o prevención de la gripe (Documentos de Patente 1, 2 y 3).

15 El procedimiento A se conoce como procedimiento para fabricar un compuesto representado por la fórmula (I) que está englobado dentro del compuesto representado por la fórmula anteriormente mencionada o una de sus sales farmacológicamente aceptables (siempre que el compuesto representado por la fórmula (I) pueda contener un regioisómero en forma de compuesto representado por la fórmula (II)):

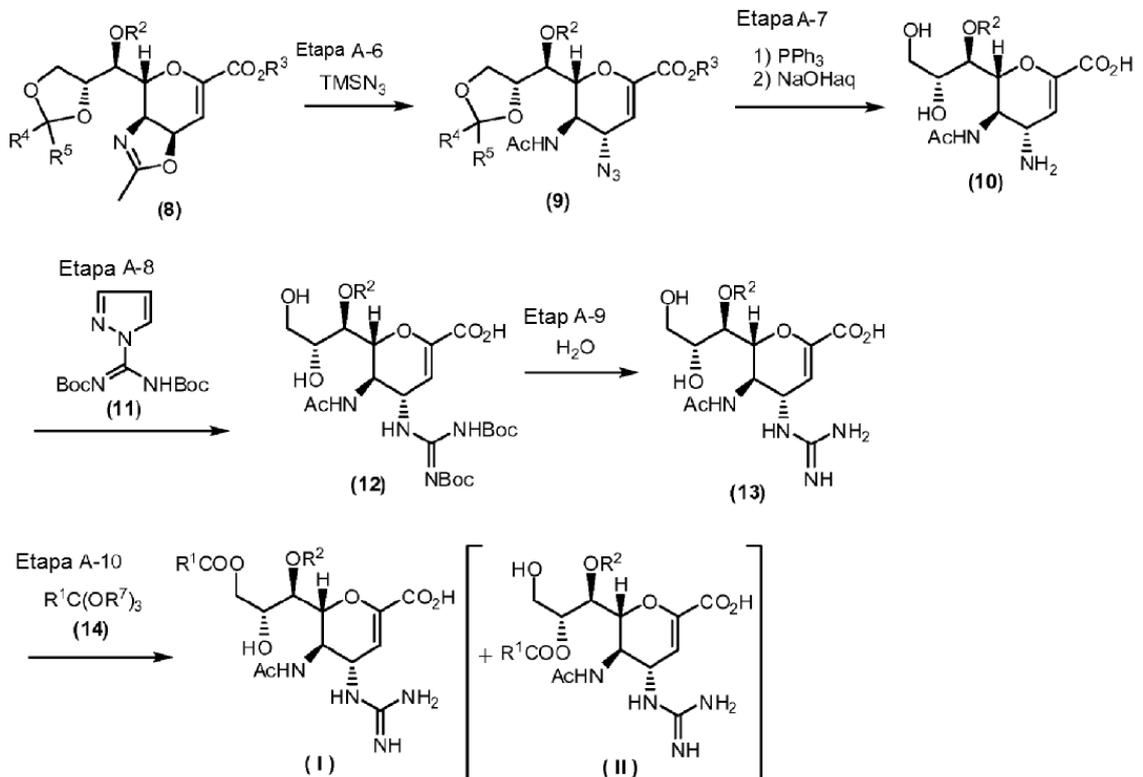


20 [en las que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 19 átomos de carbono] (Documento de patente 4).

Procedimiento A



Procedimiento A (continúa)

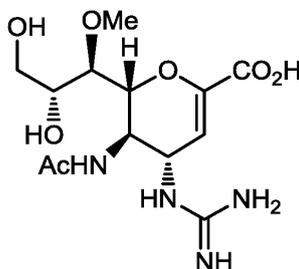


5 En el esquema del procedimiento A mencionado anteriormente,  $R^1$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_{19}$ ,  $R^2$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_4$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  y  $R^7$  representan independientemente un grupo alquilo  $C_1-C_6$ ,  $R^4$  y  $R^5$  representan

independientemente 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> juntos forman un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno o un grupo oxo.

En concreto, en el Procedimiento A, el compuesto (1) conocido se hace reaccionar con un alcohol que tiene la fórmula R<sup>3</sup>OH en presencia de un ácido para producir el compuesto (2) (Etapa A-1), el compuesto (2) se hace reaccionar con anhídrido acético en presencia de un ácido para producir el compuesto (3) (Etapa A-2), el compuesto (3) se hace reaccionar con un compuesto que tiene la fórmula NaOR<sup>3</sup> para producir el compuesto (4) (Etapa A-3), el compuesto (4) se hace reaccionar con el compuesto (5) o el compuesto (6) para producir el compuesto (7) (Etapa A-4), el compuesto (7) se hace reaccionar con un compuesto que tiene la fórmula (R<sup>2</sup>O)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> en presencia de una base para producir el compuesto (8) (Etapa A-5), el compuesto (8) se hace reaccionar con azidotrimetilsilano en presencia de un ácido de Lewis para producir el compuesto (9) (Etapa A-6), el compuesto (9) se trata con trifenilfosfina (Etapa A-7a), el compuesto obtenido se trata en la Etapa A-7a con una base y agua (Etapa A-7b) para producir el compuesto (10) (Etapa A-7), el compuesto (10) se hace reaccionar con el compuesto (11) para producir el compuesto (12) (Etapa A-8), el compuesto (12) se hace reaccionar con agua para producir el compuesto (13) (Etapa A-9) y el compuesto (13) se hace reaccionar con el compuesto (14) en presencia de un ácido para producir el compuesto (I) (Etapa A-10) [que puede incluir el compuesto representado por la fórmula (II)].

En el esquema del Procedimiento A mencionado anteriormente, una sal del ácido trifluoroacético de un compuesto representado por la fórmula (13):



también se sabe que tiene una actividad inhibitora de la neuraminidasa superior y es útil como fármaco para el tratamiento o la prevención de la gripe (Documento no de patente 1 o 2).

En el Procedimiento A mencionado anteriormente del Documento de patente 4, se produce el compuesto (9) haciendo reaccionar el compuesto (8) con azidotrimetilsilano en presencia de un ácido de Lewis en la Etapa A-6. Dado que es necesario descomponer el azidotrimetilsilano residual, se añade un compuesto para descomponer el azidotrimetilsilano residual en forma de solución acuosa. Sin embargo, en caso de utilizar isopropóxido de titanio (IV) como ejemplo preferido de ácido de Lewis (véase el párrafo [0206] y el Ejemplo 1 (Etapa A-6) en la memoria del Documento de patente 4), se forma materia insoluble que es difícilmente soluble, derivada del isopropóxido de titanio (IV) cuando hay agua presente, lo que perjudica la separación del compuesto (9). En el pasado, se sabía que el tetraalcóxido de titanio existe en estado estable en una solución acuosa a temperatura ambiente cuando se convierte en un compuesto quelato sintetizado con un ácido hidroxicarboxílico (Documento no de patente 3). Cuando se usa el compuesto de titanio para desnaturalizar un compuesto polimérico que tiene un grupo funcional capaz de reaccionar con el compuesto de titanio, tal como un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo éster del mismo, un grupo acetato o un grupo epoxi, este tipo de compuesto quelato se utilizaba para estabilizar la composición polimérica resultante.

Además, en el Procedimiento A mencionado anteriormente del Documento de patente 4, también estaba el problema de la falta de consistencia en el tiempo de producción, ya que la velocidad de reacción durante la reacción del compuesto (10) con el compuesto (11) en la Etapa A-8 no era constante.

### Documentos de la técnica anterior

#### Documentos de patente

- Documento de patente 1: Memoria de Patente de Estados Unidos n.º 6340702 (correspondiente a la Patente Japonesa n.º 3209946)
- Documento de patente 2: Memoria de Patente de Estados Unidos n.º 6844363 (correspondiente a la Patente Japonesa n.º 3920041)
- Documento de patente 3: Folleto de la Publicación Internacional n.º WO 01/80892 (correspondiente a la Patente Japonesa n.º 4205314)
- Documento de patente 4: Memoria de la Publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 12/450.699 (correspondiente al folleto de la Publicación Internacional n.º 2008/126943)

#### Documentos no de patente

- Documento no de patente 1: T. Honda, et al., Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 2002, pp. 1921-1924

Documento no de patente 2: T. Honda, et al., Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 2002, pp. 1925-1928  
 Documento no de patente 3: Solicitud de patente japonesa (Kokai) n.º Sho 49-94768

**Sumario de la invención**

**Problemas a resolver por la invención**

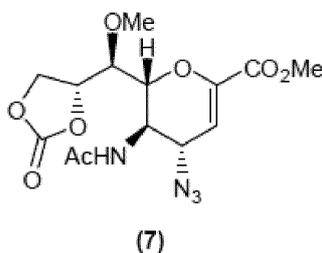
5 Como resultado de la realización de estudios extensos sobre un procedimiento para fabricar derivados del ácido neuramínico que tengan actividad inhibitora de neuraminidasa, los inventores de la presente invención encontraron que el procedimiento de fabricación de la presente invención es superior a procedimientos de fabricación conocidos desde un punto de vista industrial, llegando así a completar la presente invención.

**Medios para resolver los problemas**

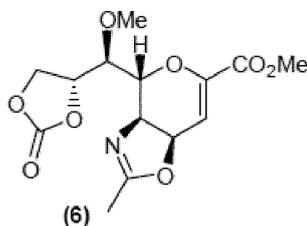
10 La presente invención proporciona un procedimiento para fabricar derivados del ácido neuramínico.

En concreto, la presente invención es:

[1] Un procedimiento para fabricar un compuesto representado por la fórmula (7):

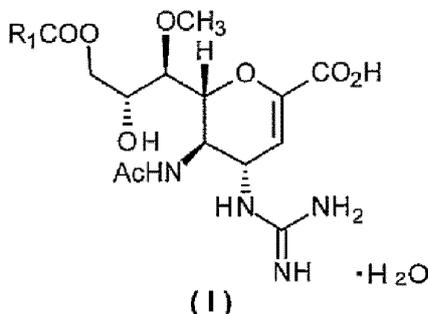


en el que un compuesto representado por la fórmula (6):



15 se hace reaccionar con azidotrimetilsilano en presencia de isopropóxido de titanio (IV) para cristalizar un compuesto representado por la fórmula (7) en la solución de reacción resultante, seguido por la adición de ácido hidroxicarboxílico y a continuación una solución acuosa de nitrito de sodio a la solución de reacción y el aislamiento del compuesto representado por la fórmula (7) a partir de la solución de reacción.

20 [2] Un procedimiento para fabricar un compuesto representado por la fórmula (I), o una de sus sales farmacológicamente aceptables:



25 en la que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>, caracterizado porque comprende el procedimiento de fabricación descrito en [1] anteriormente.

[3] Un procedimiento de fabricación de [2] anterior, en el que R<sup>1</sup> es un grupo 1-heptilo.

En la presente invención, el "grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>" de R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 19 átomos de carbono, y puede ser, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, grupo decanilo, grupo undecanilo, un grupo dodecanilo, un grupo tridecanilo, un grupo tetradecanilo, un grupo pentadecanilo, un grupo

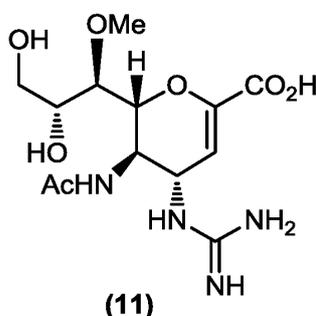
5 hexadecanilo, un grupo heptadecanilo, un grupo octadecanilo o un grupo nonadecanilo, preferentemente un grupo alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>19</sub>, más preferentemente un grupo alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>17</sub>, incluso más preferentemente un grupo pentilo, grupo heptilo, grupo nonilo, grupo undecanilo, grupo tridecanilo, grupo pentadecanilo o grupo heptadecanilo, más preferentemente un grupo 1-pentilo, un grupo 1-heptilo, un grupo 1-nonilo, un grupo 1-undecanilo, un grupo 1-tridecanilo, un grupo 1-pentadecanilo o un grupo 1-heptadecanilo y lo más preferentemente un grupo 1-heptilo.

10 En la presente invención, "sal farmacológicamente aceptable" puede ser, por ejemplo, una sal de un ácido hidrohálico tal como sal del ácido fluorhídrico, sal del ácido clorhídrico, sal del ácido bromhídrico y sal del ácido yodhídrico; una sal de un ácido inorgánico tal como sal del ácido nítrico, sal del ácido perclórico, sal del ácido sulfúrico y sal del ácido fosfórico; una sal de un ácido alcanosulfónico tal como sal del ácido metanosulfónico, sal del ácido etanosulfónico y sal del ácido trifluorometanosulfónico; una sal de un ácido arilsulfónico tal como sal del ácido bencenosulfónico y sal del ácido p-toluenosulfónico; una sal de un ácido orgánico tal como sal del ácido acético, sal del ácido trifluoroacético, sal del ácido cítrico, sal del ácido tartárico, sal del ácido oxálico y sal del ácido maleico; una sal de un aminoácido tal como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, sal del ácido glutámico y sal del ácido aspártico; una sal de metal alcalino tal como sal de litio, sal de sodio y sal de potasio; una sal de un metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio y una sal de magnesio; una sal metálica tal como una sal de aluminio, sal de hierro, sal de zinc, sal de cobre, sal de níquel y sal de cobalto; o una sal de una amina orgánica, 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 dicitclohexilamina, sal de procaína, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de piperazina y sal de tetrametilamonio.

20 El compuesto (I) producido de acuerdo con el procedimiento de fabricación de la presente invención puede estar presente junto con el compuesto (II) mencionado anteriormente en forma de un regioisómero que tiene un sitio de sustitución de grupo aciloxi diferente.

25 Los compuestos relacionados con la presente invención tienen carbonos asimétricos dentro de su molécula, y por lo tanto existen estereoisómeros (incluidos enantiómeros y diastereoisómeros). Estos estereoisómeros y mezclas de los mismos en relaciones arbitrarias (incluida la forma racémica) se incluyen en los compuestos de la presente invención.

Se sabe que cuando el compuesto (I) se administra a un animal de sangre caliente, el grupo aciloxi en la posición 3 de la cadena lateral se convierte en un grupo hidroxilo mediante una reacción metabólica tal como hidrólisis y el compuesto (11) generado:



35 muestra actividad farmacológica (Documento de patente 1 y similares). Además, cuando el compuesto (II) se administra a un animal de sangre caliente, el grupo aciloxi en la posición 2 de la cadena lateral se convierte en un grupo hidroxilo mediante una reacción metabólica tal como hidrólisis y se genera el compuesto (11) de forma similar. Dado que tanto el compuesto (I) como el compuesto (II) se convierten en el mismo compuesto (11), que es el metabolito activo, dentro del organismo de un animal de sangre caliente, se puede considerar que ambos compuestos son ingredientes activos, desde el punto de vista de utilizar una mezcla de compuesto (I) y compuesto (II) como medicamento.

40 En la presente invención, se puede determinar la pureza química del compuesto, el contenido de un compuesto como impureza, la relación de estereoisómeros de la composición o la relación de composición de una mezcla de compuesto (I) y compuesto (II) mediante procedimientos conocidos en el campo de la química orgánica (por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento, porcentaje en peso, etc.) y se determina preferentemente mediante relaciones del área del pico en cromatografía líquida de alto rendimiento (en lo sucesivo también denominada HPLC). Las condiciones de medición para la HPLC se seleccionarán adecuadamente; sin embargo, preferentemente son como se muestra en este documento más adelante.

45 Condiciones de medición de la HPLC (1)

Columna: Columna empaquetada con gel de sílice octadecil sililado de 5 µm para su uso en cromatografía líquida en un tubo de acero inoxidable que tiene un diámetro interior de 4,6 mm y una longitud de 25 cm (por ejemplo, la columna L ODS fabricada por Chemicals Evaluation and Research Institute, Japón, 4,6 x 250 mm, 5

µm)

Temperatura de la columna: 30 °C

Longitud de onda de medición: 233 nm

Fase móvil: Constante en la fase móvil A:fase móvil B = 70:30

5 Fase móvil A: solución de tampón fosfato a 0,01 mol/l (pH 3)

Fase móvil B: Acetonitrilo

(Se observa, sin embargo, que la solución de tampón fosfato a 0,01 mol/l (pH 3) de la fase móvil A es una solución tampón preparada añadiendo 0,01 mol/l de ácido fosfórico a una solución acuosa de dihidrogenofosfato potásico a 0,01 mol/l y ajustando el pH a 3.)

10 Caudal: aproximadamente 1 ml/min

Concentración de la muestra: aproximadamente 100 µg/l

Cantidad de inyección: 10 µl

Intervalo de detección de picos: De 0 minutos a aproximadamente 2,3 veces la duración del tiempo de retención del compuesto (I)

15 Condiciones de medición de la HPLC (2)

Columna: Columna empaquetada con gel de sílice octadecil sililado de 3 µm para su uso en cromatografía líquida en un tubo de acero inoxidable que tiene un diámetro interior de 4,6 mm y una longitud de 15 cm (por ejemplo, Hydrosphere C-18 fabricada por YMC, 4,6 x 150 mm, 3 µm)

Temperatura de la columna: 20 °C

20 Longitud de onda de medición: 233 nm

Fase móvil A: solución de tampón fosfato a 0,01 mol/l (pH 3)

Fase móvil B: Mezcla de acetonitrilo/metanol (7:3)

Condiciones del gradiente:

25 0 a 5 min: fase móvil A:fase móvil B = 100: 0

5 a 15 min: relación de la fase móvil modificada a fase móvil A:fase móvil B = 75:25

15 a 65 min: fase móvil A:fase móvil B = 75:25

65 a 75 min: relación de la fase móvil modificada a fase móvil A:fase móvil B = 45:55

75 a 105 min: fase móvil A:fase móvil B = 45:55

30 (Se observa, sin embargo, que la solución de tampón fosfato a 0,01 mol/l (pH 3) de la fase móvil A indica una solución tampón preparada añadiendo 0,01 mol/l de ácido fosfórico a una solución acuosa de dihidrogenofosfato potásico a 0,01 mol/l y ajustando el pH A 3

Caudal: aproximadamente 1,1 ml/min

Concentración de la muestra: aproximadamente 1000 µg/l

Cantidad de inyección: 5 µl

35 Intervalo de detección de picos: A aproximadamente 1,8 veces la duración del tiempo de retención del compuesto (I)

Mediante las condiciones de medición de la HPLC (1), se miden las relaciones de área del pico del compuesto (I) y del compuesto (II) detectadas desde 0 minutos hasta aproximadamente 2,3 veces la duración del tiempo de retención del compuesto (I). Mediante las condiciones de medición de la HPLC (2), se mide la relación del área del pico de los compuestos como impurezas, que se detectan desde 0 minutos hasta aproximadamente 1,8 veces la duración del tiempo de retención del compuesto (I). En este caso, los picos de los compuestos como impurezas indican los picos cuando el pico del compuesto (I), el pico del compuesto (II) y los picos detectados cuando se inyecta solo disolvente (por ejemplo, el pico del disolvente y el pico derivado del ruido), se restan de todos los picos que se detectan como 0,01 % o más.

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

$$\text{Pureza química del compuesto (I)} = 100 - \frac{\text{Suma de la relación de área del pico (\%) del compuesto como impureza}}{\text{impureza}}$$

De acuerdo con el procedimiento de fabricación de la presente invención, también se puede producir el compuesto (II) además del compuesto (I), y en caso de producir adicionalmente el compuesto (II) junto con el compuesto (I), la pureza química se calcula como la mezcla del compuesto (I) y del compuesto (II).

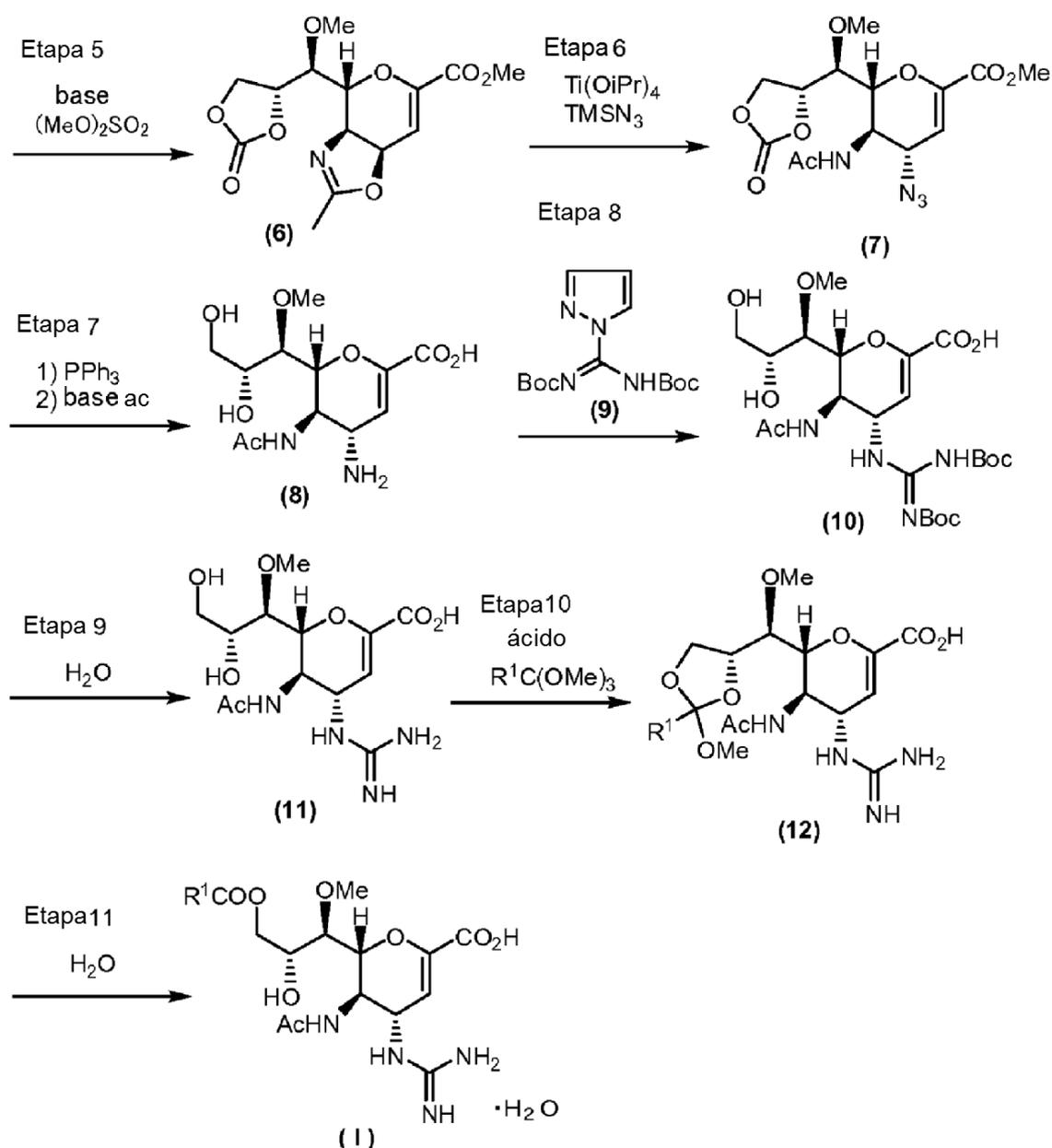
Las relaciones de área del pico de compuesto (I) y compuesto (II) se pueden medir de acuerdo con las condiciones de medición de la HPLC mencionadas anteriormente (1). La relación de composición de una mezcla de compuesto (I) y compuesto (II) se puede calcular de acuerdo con la siguiente ecuación.

55 Relación de composición del compuesto (I) =  $\frac{[\text{área del pico del compuesto (I)}]}{[\text{área del pico del compuesto (I)} + \text{Área del pico del compuesto (II)}]} \times 100$

Relación de composición del compuesto (II) =  $\frac{[\text{área del pico del compuesto (II)}]}{[\text{área del pico del compuesto (I)} + \text{Área del pico del compuesto (II)}]} \times 100$



(continuación)



R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>.

5 (Etapa 1)

La Etapa 1 es una etapa para producir el compuesto (2) haciendo reaccionar un compuesto (1) conocido con metanol en presencia de un ácido y un compuesto representado por la fórmula HC(OMe)<sub>3</sub> (ortoformiato de trimetilo).

No hay limitaciones en el orden en que se añaden el ácido y el ortoformiato de trimetilo. Se añaden preferentemente en el orden del ácido y después ortoformiato de trimetilo.

10 No hay limitaciones en el ácido usado siempre que se pueda usar en una reacción de esterificación de un grupo carboxilo que usa un alcohol y el ácido puede 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, y es preferentemente un ácido inorgánico y es más preferentemente ácido sulfúrico.

15

La temperatura de reacción es de 0 °C a 60 °C y preferentemente de 20 °C a 40 °C.

El tiempo de reacción es de 30 minutos a 10 horas y preferentemente de 1 hora a 4 horas.

La trietilamina se añade preferentemente después de haber producido el compuesto (2).

5 En el procedimiento de fabricación de la presente invención, el compuesto (2) se sintetiza en forma de monohidrato. Cuando a la solución de reacción se le añade agua que sirve como materia prima para el hidrato, puede producirse una reacción inversa a la de la Etapa 1 debido a la presencia del ácido añadido en la Etapa 1. Cuando ocurre esta reacción inversa, la cantidad residual del material de partida en forma del compuesto (1) presente en el compuesto (2) aumenta. Añadiendo trietilamina después de haber producido el compuesto (2), se puede interrumpir la reacción inversa producida por el ácido o se puede disminuir la velocidad a la que se produce la reacción inversa. Como resultado, el compuesto (2) puede cristalizarse en un estado en el que la estabilidad de la solución del compuesto (2) haya mejorado, mejorando así el contenido del compuesto (2) en los cristales resultantes.

10 La cantidad de trietilamina añadida a la solución de reacción es de 0,01 equivalentes a 1,00 equivalentes, y preferentemente de 0,01 equivalentes a 0,20 equivalentes, con respecto al compuesto (1).

15 La temperatura a la que se añade acetato de etilo gota a gota es de 0 °C a 60 °C y preferentemente de 10 °C a 40 °C.

La duración de la adición gota a gota es de 10 minutos a 10 horas y preferentemente de 30 minutos a 4 horas.

(Etapa 2)

La etapa 2 es una etapa para producir el compuesto (3) haciendo reaccionar el compuesto (2) con anhídrido acético en presencia de un ácido.

20 El ácido preferentemente se añade de forma gradual aproximadamente a temperatura ambiente en presencia del compuesto (2) y anhídrido acético hasta que el compuesto (2) se disuelva. Esto es así para que la velocidad de reacción se pueda controlar.

25 No hay limitaciones en el ácido utilizado siempre que permita que prosiga la acetilación de los grupos hidroxilo en las posiciones 1, 2 y 3 de la cadena lateral, la formación de un doble enlace carbono-carbono en las posiciones 2 y 3 del anillo tetrahidropirano y la formación de un anillo de oxazolina en las posiciones 4 y 5 del anillo de tetrahidropirano. El ácido 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, y es preferentemente un ácido inorgánico, y es más preferentemente ácido sulfúrico.

30 El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo, y preferentemente tolueno.

La temperatura de reacción es de -20 °C a 100 °C y preferentemente de -20 °C a 60 °C.

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

35 La trietilamina y a continuación el amoníaco acuoso se añaden preferentemente a la solución de reacción que contiene el compuesto (3) como post-tratamiento después de la producción del compuesto (3) para neutralizar la solución de reacción. En una reacción en la que la solución de reacción se neutraliza con amoníaco acuoso, el pH de la solución de reacción resultante es preferentemente de 6 a 10 y más preferentemente de 7 a 10.

(Etapa 3)

40 La etapa 3 es una etapa para producir el compuesto (4) haciendo reaccionar el compuesto (3) con metóxido de sodio.

El disolvente usado es preferentemente metanol.

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 minuto a 5 horas y más preferentemente de 5 minutos a 1 hora.

(Etapa 4)

45 La etapa 4 es una etapa para producir el compuesto (5) haciendo reaccionar el compuesto (4) con carbonato de dimetilo. El compuesto (5) se produce en forma de cristales.

En la etapa 4, preferentemente también se puede usar una base. No hay limitaciones en la base siempre que pueda usarse en una reacción de transformación de un 1,2-diol a un carbonato cíclico. Es preferentemente un alcóxido de

metal alcalino y más preferentemente metóxido de sodio.

El disolvente usado es preferentemente 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 30 minutos a 60 horas y más preferentemente de 1 hora a 20 horas.

- 5 En caso de que la pureza de los cristales resultantes del compuesto (5) no sea suficientemente alta, la pureza se puede aumentar purificando con resuspensión en metanol. Más específicamente, se puede obtener un compuesto (5) altamente puro añadiendo cristales del compuesto (5) a metanol, calentando de 20 °C a 60 °C y agitando durante 1 hora, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente, agitando, filtrando los cristales precipitados y lavando los cristales con metanol.

10 (Etapa 5)

La etapa 5 es una etapa para producir el compuesto (6) haciendo reaccionar el compuesto (5) con sulfato de dimetilo en presencia de una base.

- 15 La formación de subproductos se puede inhibir controlando la velocidad de reacción entre el compuesto (5) y el sulfato de dimetilo. En concreto, dado que la velocidad de reacción se puede controlar eficazmente mediante la adición gradual de la base al compuesto (5) y sulfato de dimetilo, la formación de subproductos se puede inhibir, haciendo que esto sea preferible. Como resultado, se puede aumentar la pureza del compuesto (7) obtenido procediendo a través de la siguiente etapa, la Etapa 6.

- 20 No hay limitaciones en la base utilizada siempre que se pueda usar para alquilar grupos hidroxilo y, por ejemplo, puede ser una base indicada en la Etapa 4, y preferentemente es un hidruro de metal alcalino, y lo más preferentemente hidruro sódico.

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.

- 25 Cuando se añade la base a la solución de reacción, la temperatura de reacción es preferentemente de -20 °C a 20 °C y más preferentemente de -15 °C a 15 °C.

Como procedimiento utilizado para purificar el compuesto (6) después de la producción del compuesto (6), es preferible añadir un disolvente inmiscible con agua a la solución de reacción que contiene el compuesto (6), lavar la mezcla con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico para separar en una capa orgánica y una capa acuosa, y lavar de nuevo la capa orgánica resultante con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico.

- 30 El disolvente utilizado es preferentemente tolueno.

(Etapa 6)

La etapa 6 es una etapa para producir el compuesto (7) haciendo reaccionar el compuesto (6) con azidotrimetilsilano en presencia de isopropóxido de titanio (IV).

- 35 La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura más baja, y por lo tanto de modo más seguro, haciendo reaccionar el compuesto (6) y el azidotrimetilsilano en presencia de isopropóxido de titanio (IV), y el compuesto deseado en forma de compuesto (7) se puede sintetizarse muy selectivamente entre estereoisómeros formados debido a diferencias de orientación en el grupo azida en la posición 4 del anillo de tetrahidropirano.

- 40 El disolvente utilizado 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 más preferentemente una mezcla de 2-metil-2-propanol y tolueno.

La temperatura de reacción es preferentemente de -20 °C a 80 °C y más preferentemente de 0 °C a 30 °C.

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

- 45 Después de haber producido el compuesto (7) haciendo reaccionar el compuesto (6) y el azidotrimetilsilano en presencia de isopropóxido de titanio (IV), como post-tratamiento de reacción, se añade un ácido hidroxicarboxílico a la solución de reacción y después se añade nitrito de sodio en forma de solución acuosa a la solución de reacción.

- 50 Aunque el isopropóxido de titanio (IV) es un líquido a temperaturas normales, cuando se produce el compuesto (7) haciendo reaccionar el compuesto (6) con azidotrimetilsilano en presencia de éste y se añade nitrito de sodio en forma una solución acuosa para descomponer el azidotrimetilsilano residual, se forma materia insoluble que apenas es soluble, derivada del isopropóxido de titanio (IV). Sin embargo, se puede evitar la formación de materia insoluble que es difícilmente soluble, derivada del isopropóxido de titanio (IV) si a la solución de reacción se le añade un ácido

hidroxicarboxílico. En consecuencia, el compuesto (7) se puede separar del isopropóxido de titanio (IV) y compuestos derivados del isopropóxido de titanio (IV) simplemente mediante filtración, haciendo que esto sea preferible. Puesto que se puede evitar la formación de materia insoluble que es difícilmente soluble, derivada del isopropóxido de titanio (IV), se puede producir un alto contenido de compuesto (7).

- 5 El ácido hidroxicarboxílico es, por ejemplo, ácido láctico, ácido tartárico o ácido cítrico, preferentemente ácido láctico o ácido tartárico, y más preferentemente ácido láctico.

El ácido hidroxicarboxílico se puede usar en forma L, forma D o forma DL.

La temperatura de reacción en la reacción en la que se añade un ácido hidroxicarboxílico a la solución de reacción es de -20 °C a 80 °C y preferentemente de 0 °C a 30 °C.

- 10 El tiempo de reacción es de 10 minutos a 100 horas y preferentemente de 30 minutos a 10 horas.

El disolvente utilizado para lavar los cristales resultantes del compuesto (7) es preferentemente metanol. El uso de metanol da como resultado una menor probabilidad de que los cristales se colorean.

(Etapa 7)

- 15 La etapa 7 incluye una etapa para tratar el compuesto (7) con trifetilfosfina (Etapa 7a) y una etapa para tratar el compuesto obtenido en la Etapa 7a con una base y agua (Etapa 7b).

(Etapa 7a)

El disolvente usado es preferentemente tetrahidrofurano o acetato de etilo y más preferentemente tetrahidrofurano. El procedimiento se facilita añadiendo el compuesto (7) después de haber disuelto la trifetilfosfina con un disolvente, haciendo que esto sea preferible.

- 20 La temperatura de reacción es preferentemente de -30 °C a 100 °C y más preferentemente de 10 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 100 horas y más preferentemente de 1 hora a 10 horas.

(Etapa 7b)

- 25 No hay limitaciones en la base utilizada siempre que permita que se dé una reacción de hidrólisis del grupo éster y una reacción de eliminación del grupo carbonato cíclico y la base sea preferentemente un hidróxido de metal alcalino, más preferentemente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio y en particular preferentemente hidróxido de sodio.

El disolvente utilizado es preferentemente tetrahidrofurano, metanol o etanol, y más preferentemente tetrahidrofurano.

El ácido usado para ajustar el pH de la mezcla de reacción hacia la zona ácida es preferentemente ácido clorhídrico.

- 30 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.

(Etapa 8)

- 35 La etapa 8 es una etapa para producir el compuesto (10) haciendo reaccionar el compuesto (8) con N,N'-bis(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboximidamida (Compuesto (9)).

El compuesto (9) se puede producir por el procedimiento descrito en el Documento de patente 3, etc.

- 40 En esta etapa, el ácido carbónico formado como subproducto en la Etapa 7 llevada a cabo antes de la Etapa 8 se libera preferentemente en forma de dióxido de carbono gaseoso añadiendo primero un ácido a la solución acuosa que contiene el compuesto (8) obtenido después de sintetizar el compuesto (8) para ajustar el pH de la solución acuosa hacia la zona ácida como se ha descrito anteriormente.

El pH de la solución de reacción después de la adición de ácido es preferentemente de 1 a 5.

Después de eliminar el dióxido de carbono gaseoso por adición de ácido, el pH de la solución de reacción se devuelve preferentemente hacia la zona alcalina añadiendo una base. El pH de la solución de reacción después de la adición de la base es preferentemente de 7,5 a 12,0 y más preferentemente de 8,5 a 11,0.

- 45 El ácido usado para ajustar el pH de la mezcla de reacción hacia la zona ácida es preferentemente ácido clorhídrico.

## ES 2 640 001 T3

La base utilizada para devolver el pH de la mezcla de reacción hacia la zona alcalina es preferentemente hidróxido de sodio.

El disolvente usado es preferentemente una mezcla de agua y un alcohol y más preferentemente una mezcla de agua y metanol.

- 5 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 hora a 160 horas y más preferentemente de 5 horas a 80 horas.

(Etapa 9)

La etapa 9 es una etapa para producir el compuesto (11) calentando el compuesto (10) en agua.

El disolvente utilizado es preferentemente agua.

- 10 La temperatura de reacción es preferentemente de 30 °C a 100 °C y más preferentemente de 50 °C a 100 °C.

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

La purificación de la suspensión con agua sola es preferible para aumentar la pureza del compuesto resultante (11).

- 15 Dado que el compuesto (11) se puede producir en forma de cristales en bruto que no tienen alta pureza, se obtienen cristales del compuesto (11) de alta pureza añadiendo agua a los cristales en bruto, calentando y agitando, seguido de enfriamiento, filtrando los cristales resultantes, lavando y secando.

La temperatura durante el procedimiento de agitación es preferentemente de 30 °C a 100 °C y más preferentemente de 50 °C a 100 °C.

La duración de la agitación es preferentemente de 1 hora a 20 horas y más preferentemente de 2 horas a 10 horas.

- 20 La pureza del compuesto resultante (11) se puede mejorar mediante recristalización ajustando el pH de la solución de reacción que contiene el compuesto (11). El compuesto (11) se puede cristalizar añadiendo un ácido tal como ácido clorhídrico después de poner el compuesto (11) en suspensión con metanol que contiene el compuesto (11) y agua y disolverlo, seguido por neutralización con una base tal como hidróxido de sodio.

La purificación de la suspensión con agua sola es más preferible como procedimiento usado para purificar el compuesto (11).

- 25 (Etapa 10)

La etapa 10 es una etapa para producir el compuesto (12) haciendo reaccionar el compuesto (11) con un  $R^1C(OMe)_3$  [en el que  $R^1$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_{19}$ ] en presencia de un ácido.

El compuesto representado por la fórmula  $R^1C(OMe)_3$  es preferentemente 1,1,1-trimetoxtioctano.

- 30 No hay limitaciones en el ácido usado siempre que permita que prosiga la reacción de ortoesterificación cíclica de un grupo hidroxilo usando un ortoéster. El ácido es preferentemente un ácido sulfónico orgánico o un ácido inorgánico, más preferentemente ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico o cloruro de hidrógeno, y en particular preferentemente cloruro de hidrógeno.

El disolvente usado es preferentemente metanol.

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

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

(Etapa 11)

La etapa 11 es una etapa para producir el compuesto (I) haciendo reaccionar el compuesto (12) con agua en presencia de un ácido.

- 40 Después de añadir agua a la solución de reacción que contiene el compuesto (12) obtenido en la Etapa 10 y formar el compuesto (I) por hidrólisis, se añade una base para ajustar el pH de la solución de reacción de 5 a 10 y preferentemente de 6 a 10. Aunque el compuesto (II) también se puede formar junto con la formación del compuesto (I), ajustando el pH de la solución de reacción como se ha descrito anteriormente, el compuesto (I) se puede producir con mayor selectividad y con un rendimiento mayor que el compuesto (II).

El ácido usado es preferentemente ácido clorhídrico.

- 45 La base utilizada para ajustar el pH de la solución de reacción hacia la zona básica es preferentemente carbonato de

sodio.

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 minuto a 100 horas y más preferentemente de 10 minutos a 5 horas.

5 El 50 % en peso del diámetro de partícula del compuesto (I) producido de acuerdo con el procedimiento de fabricación de la presente invención, y una de sus sales farmacológicamente aceptables, determinada por difracción/dispersión láser, tiene de 5 µm a 15 µm, y el 90 % en peso del diámetro de partícula tiene de 15 µm a 35 µm.

10 En este caso, la medida de la distribución del tamaño de partícula por difracción/dispersión láser (Análisis del tamaño de partícula, Procedimientos de difracción de láser) se refiere a un procedimiento para determinar la distribución del tamaño de partícula mediante la irradiación de un grupo de partículas con luz láser y el cálculo de la distribución del tamaño de partícula a partir del patrón de distribución de intensidad de la luz difractada/dispersada emitida desde la misma. El procedimiento de medición se define en la norma ISO13320 publicada por la Organización Internacional de Normalización y está estandarizado internacionalmente. Los diámetros de partícula al 50 % y al 90 % de una curva de distribución de tamaño de partícula acumulativa obtenida por medición de 15 distribución de tamaño de partícula por difracción/dispersión láser se definen respectivamente como el 50 % en peso del diámetro de partícula y 90 % en peso del diámetro de partícula.

Se sabe que el derivado del ácido neuramínico (I) de acuerdo con la presente invención tiene una excelente actividad inhibidora de la neuraminidasa y, por lo tanto, es útil como fármaco para el tratamiento o la prevención de la gripe (véase el Documento de patente 1 o 2 mencionado anteriormente).

20 En caso de que el derivado del ácido neuramínico (I) de acuerdo con la presente invención se use como medicamento, especialmente como fármaco para el tratamiento o la prevención de la gripe, puede administrarse por vía oral o parenteral como tal o después de mezclar con excipientes adecuados, diluyentes y similares que sean farmacológicamente aceptables, y es preferible que el compuesto (I), que es un ingrediente activo, se administre de tal manera que se pueda suministrar directamente a los pulmones o al tracto respiratorio (incluyendo porciones 25 intraorales e intranasales).

Estos medicamentos farmacéuticos se pueden producir por procedimientos bien conocidos usando aditivos tales como excipientes o diluyentes.

30 Aunque la cantidad de dosificación varía dependiendo de los síntomas, el peso, la edad y similares del sujeto a administrar (un animal de sangre caliente, preferentemente un ser humano), es preferible administrar el derivado del ácido neuramínico (I) como ingrediente activo de 5 mg a 120 mg, preferentemente de 20 mg a 80 mg, y específicamente a 20 mg, 40 mg o 80 mg por administración en términos de anhídrido dependiendo del peso y la edad.

### Ejemplos

35 La presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes Ejemplos, Ejemplos de preparación y Ejemplos de prueba.

#### (Ejemplo 1)

Etapa 1: N-acetilneuraminato de metilo monohidratado

40 Se añadieron metanol (450 ml), ortoformiato de trimetilo (138,3 g) y ácido sulfúrico concentrado (3,4 g) a 150 g de ácido N-acetilneuramínico a temperatura ambiente seguido de agitación durante 2 horas a 30 °C. Después de enfriar la solución de reacción a 20 °C, se añadieron trietilamina (1,8 g) y agua (53 ml) seguido de adición de acetato de etilo (2100 ml) gota a gota durante 1 hora y agitación durante 1 hora. La suspensión se enfrió adicionalmente a 5 °C y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura, seguido de filtración de los cristales. Los cristales se lavaron con acetato de etilo frío (300 ml) seguido de secado a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de 45 sólido blanco (143,3 g, rendimiento: 96,7 %).

MS (FAB): m/z 324 [M + H]<sup>+</sup>

HRMS (ESI): Masa exacta calculada para C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>9</sub> [M + H]<sup>+</sup> + 324,1295, encontrada 324,1287

IR (KBr): 3494, 3456, 3267, 2904, 2863, 1753, 1621, 1584, 1299, 1158, 1029, 788, 777, 478 cm<sup>-1</sup>

50 RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 500 MHz): 1,70 (1H, dd, J = 11,6, 13,0 Hz), 1,84 (3H, s), 2,10 (1H, dd, J = 5,1, 13,0 3 Hz), 3,34 (1H, dd, J = 1,1, 9,3 Hz), 3,41 (1H, dd, J = 6,2, 1H, dd, J = 2,5, 11,9 Hz), 3,63 (3H, s), 3,71 (1H, dd, J = 10,2, 10,5 Hz), 3,85 (1H, ddd, J = 5,1, 10,2, 11,6 Hz) (1H, dd, J = 1,1, 10,5 Hz). RMN <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O 125 MHz): 22,1, 38,7, 52,1, 53,6, 63,2, 66,7, 68,3, 70,2, 70,4, 95,4, 171,5, 174,9

#### (Ejemplo 2)

Etapa 5: (3aR, 4R, 7aR)-4-((S)-metoxi [(4R)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il]metil)-2-metil-3a, 7a-dihidro-4H-pirano [3,4-d] [1,3]-oxazol-6-carboxilato de etilo Se añadieron tetrahidrofurano (240 ml) y N,N-dimetilacetamida (60 ml) al

compuesto obtenido de acuerdo con la Etapa A-4 del Ejemplo 1 descrito en el Documento de patente 4 (60 g) y se suspendió seguido de enfriamiento a 5 °C o inferior. Después de añadir sulfato de dimetilo (31,8 g) a la suspensión, se añadió gradualmente hidruro de sodio al 60 % (10,2 g) seguido de agitación durante 3 horas a 3 °C. Después se añadieron ácido acético (11,5 g) y tolueno (540 ml) a la solución de reacción seguido de lavado de la mezcla con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 7 % (240 ml) para separar en una capa orgánica 1 y una capa acuosa 1. La capa orgánica 1 se lavó con solución acuosa al 2 % de hidrogenocarbonato de sodio (240 ml) para separar en una capa orgánica 2 y una capa acuosa 2. La capa acuosa 1 se extrajo con tolueno (180 ml) para separar una capa orgánica 3, y la capa acuosa 2 se extrajo con la capa orgánica 3 para separar una capa orgánica 4 que se combinó con la capa orgánica 2. El disolvente se destiló a presión reducida hasta que el volumen de líquido de la capa orgánica combinada pasó a ser de 180 ml para dar una solución en tolueno del compuesto del título.

Etapa 6: (2R, 3R, 4S)-3-acetamida-4-azida-2-((S)-metoxi [(4R)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-metil)-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxilato de metilo

Después de añadir 2-metil-2-propanol (60 ml) a la solución en tolueno del compuesto obtenido en la Etapa 5, se añadieron isopropóxido de titanio (IV) (16,3 g) y azidotrimetilsilano (37,5 g) seguido de agitación de la mezcla durante 15 horas a 18 °C. Posteriormente, se añadió ácido láctico (36,2 g) y se agitó durante 1 hora a 20 °C, seguido de adición de agua (120 ml) y solución acuosa de nitrito de sodio al 19 % (147,8 g) y agitación durante 30 minutos a 25 °C. La suspensión se enfrió después a 5 °C o menos seguido de agitación durante 1 hora a la misma temperatura y filtrando los cristales. Después de lavar los cristales con metanol frío (240 ml), los cristales se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido blanco (62,3 g, rendimiento: 87,9 %, relación de estereoisómeros: 237).

MS (FAB): m/z 371 [M + H]<sup>+</sup>  
 HRMS (ESI): Masa exacta calculada para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> [M + H]<sup>+</sup> 371,12029, encontrada 371,12018  
 IR (KBr): 3314, 2106, 1795, 1731, 1668, 1550, 1379, 1285, 1180, 1075 cm<sup>-1</sup>  
 RMN <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, 10,6 Hz), 4,29 (1H, dd, J = 2,5 (1H, dd, J = (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).  
 RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 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.

El compuesto del título y se relación de estereoisómeros se midieron bajo las condiciones de medición de la HPLC indicadas a continuación.

Condiciones de medición de la HPLC (1)

Columna: Columna empaquetada con gel de sílice octadecil sililado de 3 μm para su uso en cromatografía líquida en un tubo de acero inoxidable que tiene un diámetro interior de 4,6 mm y una longitud de 25 cm (Cadenza CD-C<sub>18</sub> fabricado por Imtakt, 4,6 x 250 mm, 3 μm)  
 Temperatura de la columna: 30 °C  
 Longitud de onda de medición: 210 nm  
 Fase móvil A: solución de tampón fosfato a 0,05 mol/l (pH 3)  
 Fase móvil B: Acetonitrilo  
 Condiciones del gradiente:  
 0 a 25 min: fase móvil A:fase móvil B = 75:25  
 25 a 40 min: relación de fase móvil modificada a fase móvil A:fase móvil B = 47,5: 52,5  
 40 a 65 min: fase móvil A:fase móvil B = 47,5: 52,5

[Cabe señalar, no obstante, que la solución de tampón fosfato (pH 3) a 0,05 mol/l de fase móvil A indica una solución tampón obtenida añadiendo 0,05 mol/l de ácido fosfórico a una solución acuosa de dihidrogenofosfato potásico de 0,05 mol/l y ajustando el pH A 3.]  
 Caudal: 0,7 ml/min  
 Concentración de la muestra: Aproximadamente 500 μg/l  
 Cantidad de inyección: 5 μl  
 Tiempo de retención del compuesto del título: Aproximadamente 22 min  
 Tiempo de retención del estereoisómero: Aproximadamente 23 min

Relación de estereoisómeros = área del pico del compuesto /área del pico del estereoisómero

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

Se añadieron trifetilfosfina (39,0 g) y tetrahidrofurano (200 ml) al compuesto obtenido en la etapa 6 (50 g) a temperatura ambiente seguido de agitación de la mezcla durante 1 hora a 20 °C, agitación durante 1 hora a 40 °C y enfriamiento a 10 °C o menos. Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico aproximadamente al 10,2 % (166,4 g) a la solución de reacción seguido de calentamiento a 40 °C y agitación durante 2 horas a la misma

temperatura. Después de enfriar la solución de reacción a 25 °C o menos, se añadieron ácido clorhídrico concentrado (28,6 g) y acetato de etilo (150 ml) seguido del reposo sin alteraciones y a continuación la separación de la capa acuosa para dar una solución acuosa del compuesto del título.

5 Etapa 8: Ácido (2R, 3R, 4S)-3-acetamida-4-[2,3-bis (terc-butoxicarbonil) guanidino]-2-[(1R, 2R)-2,3-dihidroxi-1-metoxipropil]-3,4-dihidro-2H-pirano-6-carboxílico

Después de añadir ácido clorhídrico concentrado a la solución acuosa del compuesto obtenido en la Etapa 7 para ajustar el pH a 2,7 y separar el dióxido de carbono del sistema, se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico para ajustar el pH a 9,5. Se añadieron a la solución acuosa N,N'-bis(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboximidamida (46,1 g) y metanol (300 ml), seguido de calentamiento de la suspensión a 23 °C y agitación durante 10 46 horas a la misma temperatura. El disolvente se separó por destilación a presión reducida hasta que el volumen de líquido de la suspensión de reacción pasó a ser de aproximadamente 400 ml seguido de adición de acetato de etilo (165 ml) y destilación del disolvente a presión reducida hasta un volumen de líquido de aproximadamente 400 ml. Se añadió acetato de etilo (355 ml) al líquido resultante seguido del reposo sin alteración y a continuación la separación de la capa acuosa, después de lo cual se añadió de nuevo acetato de etilo (250 ml) seguido del reposo 15 sin alteración y a continuación la separación de la capa acuosa. Se añadió acetato de etilo (350 ml) a la solución acuosa resultante y después de ajustar el pH a 2,7 con ácido clorhídrico concentrado, la solución de reacción se dejó en reposo para separar en una capa orgánica 1 y una capa acuosa 1. Se añadió acetato de etilo (175 ml) a la capa acuosa 1 seguido del reposo sin perturbaciones para separar una capa orgánica 2. La capa orgánica 1 resultante y la capa orgánica 2 se combinaron y el disolvente se separó por destilación a presión reducida hasta un 20 volumen de líquido de aproximadamente 200 ml.

Etapa 9: Ácido (2R, 3R, 4S)-3-acetamida-2-[(1R, 2R)-2,3-dihidroxi-1-metoxipropil]-4-guanidino-3,4-dihidro-2H-pirano-6-carboxílico

La solución acuosa del compuesto obtenido en la Etapa 8 se agitó durante 4 horas a 80 °C. Después de enfriar la solución de reacción a 30 °C o menos y añadir 500 ml de metanol, la mezcla se agitó durante 1 hora seguido por 25 filtración de los cristales. Después de lavar los cristales con metanol (100 ml), los cristales se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (36,3 g, rendimiento: 77,6 %). El compuesto del título en bruto (30 g) se suspendió a continuación añadiendo agua (120 ml) seguido de calentamiento a 96 °C. Después de agitar la suspensión durante 3,5 horas a la misma temperatura, la suspensión se enfrió a 30 °C o menos, seguido de adición de metanol (90 ml) y agitación durante 1 hora. Después de filtrar la suspensión y lavar los 30 cristales con metanol (60 ml), los cristales se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (29,1 g, rendimiento: 97,1 %).

MS (FAB): m/z 347 [M + H]<sup>+</sup>

Anál. calculado para C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>: C, 45,08; H, 6,40; N, 16,18. Encontrado: C, 44,85; H, 6,16; N, 16,09.

IR (KBr): 3440, 3375, 3256, 1699, 1653, 1587, 1401, 1329, 1284, 1171, 1087, 1029 cm<sup>-1</sup>

35 RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 500 MHz): 1,94 (3H, s), 3,37 (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) = 2,2, 9,7 Hz), 5,52 (1H, d, J = 2,2 Hz).

Etapa 10: Ácido (2R, 3R, 4S)-3-acetamida-4-guanidino-2-[(S)-[(2RS, 4R)-2-heptil-2-metoxi-1,3-dioxolan-4-il](metoxi) metil]-3,4-dihidro-2H-pirano-6-carboxílico

40 Se añadieron metanol (50 ml), 1,1,1-trimetoxioctano (orto octanoato de trimetilo) (17,70 g) y solución al 9,2 % de cloruro de hidrógeno-metanol (13,64 g) al compuesto (10 g) obtenido en la Etapa 9 seguido de agitación durante 1 hora a 25 °C. El disolvente se separó por destilación a presión reducida hasta un volumen de líquido de aproximadamente 35 ml para dar una solución en metanol del compuesto del título.

45 Etapa 11: Ácido (2R, 3R, 4S)-3-acetamida-4-guanidino-2-[(1R, 2R)-2-hidroxi-1-metoxi-3-(octanoiloxi) propil]-3,4-dihidro-2H-pirano-6-carboxílico monohidrato [compuesto (I)] y (2R, 3R, 4S)-3-acetamida-4-guanidino-2-[(1S, 2R)-3-hidroxi-1-metoxi-2-(octanoiloxi) propil]-3,4-dihidro-2H-pirano-6-carboxílico [Compuesto (II)]

Se añadió agua (100 ml) a la solución metanólica del compuesto obtenido en la Etapa 10 seguido de lavado de la solución de reacción dos veces con acetato de etilo (50 ml) para separar la capa acuosa. El pH de la solución de reacción se ajustó a pH 7,2 con solución acuosa de carbonato de sodio al 17 % y después de agitar la solución de 50 reacción durante 30 minutos, se ajustó el pH a 8,8 con solución acuosa al 17 % de carbonato sódico seguido de agitación durante 3 horas. A continuación, el pH de la solución de reacción se ajustó a pH 5,3 con ácido clorhídrico concentrado seguido de enfriamiento a 5 °C o menos, agitación durante 1 hora y filtración de los cristales. Después se lavaron los cristales con agua (50 ml) seguido de secado a presión reducida para dar el compuesto del título en bruto en forma de cristales blancos (13,59 g, rendimiento: 95,9 %). A continuación se añadió metanol (60 ml) al 55 compuesto en bruto del título (10 g) para disolverlo seguido de adición gradual de agua (120 ml) a la solución a 25 °C, enfriamiento a 5 °C o menos, agitación durante 1 hora y filtrando los cristales. Después de lavar los cristales con una solución acuosa de metanol al 33 % (30 ml), los cristales se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (9,62 g, rendimiento: 96,2 %, pureza química: 99,91 %, relación del compuesto): Compuesto (II) = 97:3, diámetro de partícula: 50 % en peso del diámetro de partícula = 8,8 µm,

90 % en peso del diámetro de partícula = 25,4 µm).

MS (FAB): m/z 473 [M + H]<sup>+</sup>

contenido de humedad KF: 3,9 %

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

5 IR (KBr): 3334, 3289, 2929, 1736, 1665, 1640, 1401, 1325, 1283, 1173, 1114 cm<sup>-1</sup>

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

RMN <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

10 (Ejemplo de referencia 1)

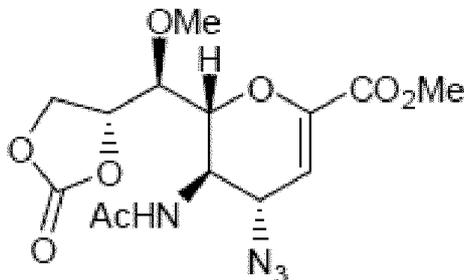
N-acetilneuraminato de metilo monohidratado

15 Se añadieron metanol (800 ml), ortoformiato de trimetilo (37,7 g) y ácido sulfúrico concentrado (2,5 g) a ácido N-acetilneuramínico (100 g) a temperatura ambiente seguido de agitación durante 5 horas a 40 °C. Después se añadió N,N-dimetilacetamida (100 ml) a la solución de reacción seguido de la destilación del disolvente a presión reducida hasta un volumen de líquido de 400 ml. Después de enfriar la solución concentrada a 20 °C o menos, se añadió agua (50 ml) y acetato de etilo (1800 ml) gota a gota durante 1 hora seguido de agitación durante 1 hora. Después de enfriar más la suspensión a 5 °C, la suspensión se agitó durante 1 hora a la misma temperatura, seguido por filtración de los cristales. Los cristales se lavaron con acetato de etilo frío (200 ml) seguido de secado a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco (104,8 g, rendimiento: 94,9 %).

20

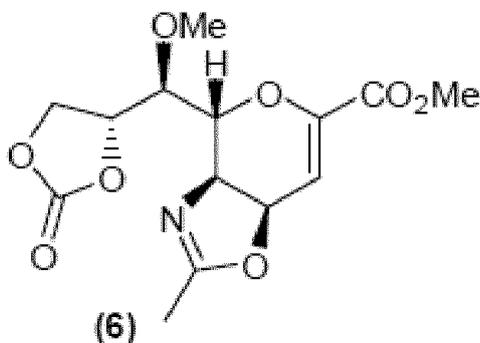
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación de un compuesto representado por la fórmula (7):



(7)

en el que un compuesto representado por la fórmula (6):

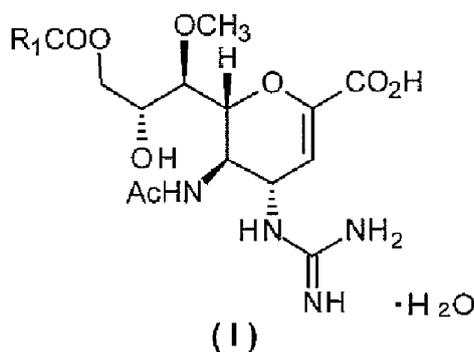


(6)

5

se hace reaccionar con azidotrimetilsilano en presencia de isopropóxido de titanio (IV) para cristalizar el compuesto representado por la fórmula (7) en la solución de reacción resultante, seguido por la adición de ácido hidroxicarboxílico y a continuación una solución acuosa de nitrito de sodio a la solución de reacción y aislar el compuesto representado por la fórmula (7) a partir de la solución de reacción.

10 2. Un procedimiento de fabricación de un compuesto representado por la fórmula (I), o una de sus sales farmacológicamente aceptables:



(I)

en la que  $R^1$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_{19}$ , **caracterizado por** comprender el procedimiento de fabricación según la reivindicación 1.

15 3. Procedimiento de fabricación según la reivindicación 2, en el que  $R^1$  es un grupo 1-heptilo.