

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 991**

51 Int. Cl.:

C07D 265/36 (2006.01)

C07C 205/45 (2006.01)

C07C 211/45 (2006.01)

C07C 233/18 (2006.01)

C07C 233/13 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2006 E 06778214 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 1917253**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de betamiméticos**

30 Prioridad:

15.08.2005 EP 05107470

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

09.03.2015

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
BINGER STR. 173
55216 INGELHEIM, DE**

72 Inventor/es:

**KRUEGER, THOMAS;
RIES, UWE;
SCHNAUBELT, JUERGEN;
RALL, WERNER;
LEUTER, ZENO A.;
DURAN, ADIL y
SOYKA, RAINER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

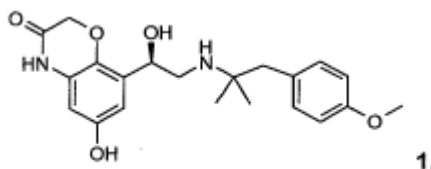
ES 2 530 991 T3

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 para la obtención de betamiméticos

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un betamimético de la fórmula 1



ANTECEDENTES DE LA INVENCION

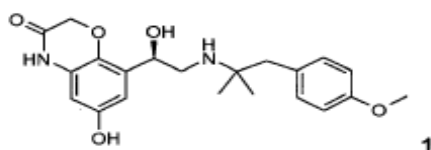
10 Los betamiméticos (sustancias β -adrenérgicas) ya son conocidos por el estado de la técnica. Cabe remitir por ejemplo a la publicación de la patente US 4,460,581, que propone los betamiméticos para la terapia de las enfermedades más diversas.

15 Para la terapia medicamentosa de las enfermedades a menudo es deseable proporcionar medicamentos con un período de acción más largo. De este modo puede asegurarse por lo general que existe la concentración requerida del principio activo en el organismo para lograr el efecto terapéutico durante un período de tiempo prolongado sin tener que realizar una administración demasiado frecuente del medicamento. La aplicación de un principio activo a intervalos temporales prolongados contribuye por lo demás en gran medida al bienestar del paciente. Es deseable en especial la aportación de un medicamento, que pueda emplearse de modo conveniente para la terapia mediante una sola aplicación al día (una vez al día). Una aplicación realizada una vez al día tiene la ventaja de que el paciente puede acostumbrarse con una rapidez relativa a la toma regular del medicamento en determinados momentos del día.

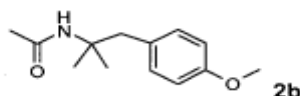
25 Es, pues, un cometido de la presente invención proporcionar un procedimiento para la obtención de betamiméticos, que por un lado despliegan un beneficio terapéutico en la terapia de la COPD o del asma y además se caracterizan por un período de acción prolongado y por lo tanto pueden emplearse para la fabricación de medicamentos de acción prolongada. Es cometido de la presente invención en especial el desarrollo de betamiméticos que, gracias a su eficacia prolongada, pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento aplicable una vez al día para la terapia de la COPD o del asma. Además de los cometidos recién nombrados, el objetivo de la presente invención consiste en proporcionar dichos betamiméticos que no solo son extraordinariamente potentes, sino que además se caracterizan por un alto grado de selectividad con respecto al adrenoceptor β_2 .

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

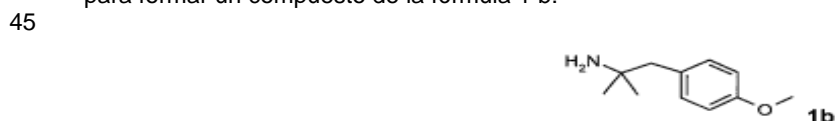
35 La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un compuesto de la fórmula 1:



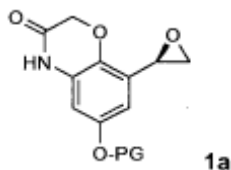
40 caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 2b:



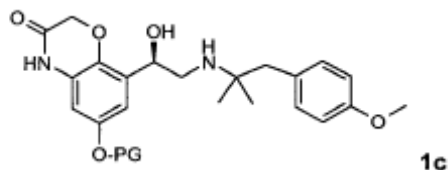
para formar un compuesto de la fórmula 1 b:



y a continuación se hace reaccionar con de un compuesto de la fórmula 1a:



en la que PG significa un grupo protector, en un disolvente orgánico para generar un compuesto de la fórmula 1c:



en la que PG tiene el significado previamente, y después de eliminar el grupo protector PG de este compuesto se obtiene el compuesto de la fórmula 1.

En el procedimiento de la invención se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 1a en un disolvente apropiado con un compuesto de la fórmula 1 b. Como disolventes idóneos se toman en consideración los disolventes orgánicos, los disolventes especialmente preferidos se eligen entre el grupo formado por el tetrahidrofurano, el tolueno, el etanol, el n-propanol, el n-butanol, el acetato de n-butilo, la dimetilformamida, el metoxietanol, el etilenglicol y el dioxano. Según la invención se emplean como disolventes especialmente preferidos el n-propanol, el tetrahidrofurano y el dioxano, concediéndose una importancia especial al dioxano y al n-propanol.

Referidas al compuesto 1a empleado se utilizan según la invención con preferencia por lo menos cantidades estequiométricas del compuesto 1b. Eventualmente puede emplearse el compuesto 1b incluso en exceso, por ejemplo un exceso de hasta 3 equivalentes, con preferencia de hasta 2,5 equivalentes, con preferencia especial entre 1 y 2, eventualmente entre 1 y 1,5 equivalentes, referidos al compuesto 1a empleado.

La reacción se lleva a cabo con preferencia a temperatura elevada, con preferencia a una temperatura superior a 40°C, con preferencia especial a una temperatura superior a 50°C. Con preferencia especial se calienta la mezcla reaccionante hasta la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

A esta temperatura se lleva a cabo la reacción durante un período de tiempo comprendido aprox. entre 1 y 72 horas, con preferencia entre 10 y 60 horas, con preferencia especial entre 20 y 50 horas.

Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente, se recoge el residuo restante en un disolvente orgánico polar, con preferencia en un alcohol C₁₋₈ o un éster C₃₋₈, con preferencia especial en etanol o acetato de etilo, y se filtra. Se acidifica el líquido filtrado, con preferencia con un ácido inorgánico, con preferencia especial con ácido clorhídrico y después de un período aprox. de 10 minutos a 12 horas, con preferencia de 20 minutos a 6 horas, con preferencia especial de 30 minutos a 3 horas se separa el producto por filtración.

La eliminación del grupo protector PG de los compuestos de la fórmula 1a se realiza con preferencia por hidrogenación en un disolvente apropiado. Como disolventes apropiados se toman en consideración los disolventes orgánicos, con preferencia los disolventes orgánicos polares, los disolventes especialmente preferidos se eligen entre el grupo formado por el tetrahidrofurano, diversos ésteres C₃₋₈ y alcoholes C₁₋₈. Según la invención se emplean como disolventes el tetrahidrofurano, el etanol y el metanol, atribuyéndose una importancia especial al etanol y al metanol.

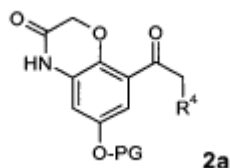
Para la hidrogenación del procedimiento de la invención se emplean con preferencia catalizadores en presencia de hidrógeno. Los catalizadores preferidos son catalizadores idóneos de metales de transición, con preferencia los catalizadores heterogéneos de metales de transición, con preferencia especial los catalizadores de paladio, en especial los que contienen una mezcla de paladio y carbón.

La hidrogenación se lleva a cabo con preferencia en presencia de un exceso de hidrógeno. Este se aporta según la invención con una presión de hidrógeno comprendida entre 1 bar y 10 bares, con preferencia entre 2 y 7 bares, con preferencia especial entre 2,5 y 4,5 bares.

La hidrogenación se lleva a cabo con preferencia a temperatura elevada, con preferencia entre 25 y 70°C, con preferencia especial entre 30 y 60°C, en especial entre 35 y 50°C. Una vez finalizada la reacción se separa el catalizador, con preferencia por filtración.

- 5 A continuación se elimina el disolvente se recrystaliza el producto en un disolvente orgánico idóneo, con preferencia en un alcohol C₁₋₈ o en una mezcla de alcoholes C₁₋₈, con preferencia especial en una mezcla de metanol y un alcohol elegido entre el grupo formado por el i-propanol, el n-propanol y el etanol.

10 Según la invención es preferido un procedimiento, en el que el compuesto de la fórmula 1a se obtiene por reacción de un compuesto de la fórmula 2a:



15 en la que PG tiene el significado definido en la reivindicación 1 y R⁴ significa halógeno, con preferencia bromo o cloro.

En el procedimiento de la invención se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 2a en un disolvente apropiado con el cloruro de DIP (diisopinocafeilcloroborano). Como disolventes idóneos se toman en consideración con preferencia los disolventes orgánicos. Los disolventes preferidos se eligen entre el grupo formado por el éter de dietilo, el éter de metilo y tert-butilo, el 2-metiltetrahydrofurano, el tetrahydrofurano, el tolueno y el dioxano. De modo especialmente preferido según la invención se emplean como disolventes el éter de metilo y tert-butilo, el tetrahydrofurano y el dioxano, siendo especialmente preferidos el dioxano y el tetrahydrofurano.

25 El cloruro de DIP puede emplearse en forma pura o en forma de solución, con preferencia en un disolvente orgánico inerte, con preferencia especial en un disolvente alifático, en especial en pentano, hexano, heptano u octano.

La adición del cloruro de DIP se lleva a cabo a una temperatura reducida en el medio de reacción, esta temperatura se sitúa con preferencia por debajo de 0°C, con preferencia especial por debajo de -10°C, la adición se realiza en especial entre -20°C y -40°C.

30 La adición del cloruro de DIP se lleva a cabo durante un período de tiempo de 10 min a 6 horas, con preferencia de 30 min a 4 horas, con preferencia especial de 1 a 3 horas. La adición se lleva a cabo en especial en un período de 70 a 110 min.

35 Referidas al compuesto 2a empleado se utilizan con preferencia según la invención por lo menos cantidades estequiométricas del cloruro de DIP. Eventualmente, el cloruro de DIP puede emplearse también en exceso, por ejemplo un exceso de hasta 3 equivalentes, con preferencia de hasta 2,5 equivalentes, con preferencia especial aprox. entre 1,5 y 2,5 equivalentes referidos al compuesto 2a empleado.

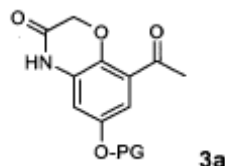
40 Una vez efectuada la adición del cloruro de DIP se agita la mezcla reaccionante durante un período de tiempo de 10 min a 4 horas, con preferencia de 30 min a 3 horas, con preferencia especial de 40 a 80 min, en especial una vez realizada la adición se agita la mezcla reaccionante durante un período de tiempo de 50 a 70 min. Durante este tiempo se ajusta la temperatura de la mezcla reaccionante entre -20 y 20°C, con preferencia especial entre -10 y 10°C, en especial entre -5 y 5°C.

45 Una vez se ha alcanzado la temperatura deseada se añade una cantidad por lo menos estequiométrica de hidróxido sódico (NaOH), referida a la cantidad empleada de cloruro de DIP, disuelta en agua. El NaOH puede emplearse eventualmente incluso en exceso, por ejemplo un exceso de hasta 3 equivalentes, con preferencia de hasta 2,5 equivalentes, con preferencia especial entre 1,5 y 2,5 equivalentes, referidos a la cantidad empleada del cloruro de DIP. Una vez realizada la adición del NaOH se medirá con preferencia un pH de 12 a 14, con preferencia especial de 12,5 a 13,5, en especial de 12,7 a 13,3, en la mezcla reaccionante.

55 Una vez ajusta el pH al valor deseado se agita la mezcla reaccionante durante un período de tiempo de 10 min a 4 horas, con preferencia de 30 min a 3 horas, con preferencia especial de 40 a 80 min, en especial durante un período de tiempo de 50 a 70 min. Durante este período de tiempo se ajusta la temperatura de la mezcla reaccionante a un valor comprendido entre 0 y 40°C, con preferencia especial entre 10 y 30°C, en especial entre 15 y 25°C. A continuación se ajusta la mezcla reaccionante a un pH de 7 a 10, con preferencia especial de 8 a 9, en especial de 8,2 a 8,8, con un ácido, con preferencia con un ácido inorgánico, con preferencia especial con ácido clorhídrico.

Finalmente puede aislarse el producto de la mezcla reaccionante por extracción con un disolvente orgánico y obtener como sólido por precipitación con otro disolvente orgánico idóneo.

Según la invención es preferido un procedimiento, en el que el compuesto de la fórmula 2a se obtiene por reacción de un compuesto de la fórmula 3a:



en la que PG tiene el significado definido en la reivindicación 1.

En el procedimiento de la invención se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 3a con un reactivo de halogenación en un disolvente apropiado. Como disolventes idóneos se emplean los disolventes orgánicos. Los disolventes preferidos se eligen entre el grupo formado por el ácido acético, el acetato de butilo, el cloruro de metileno, el tetrahidrofurano, el tolueno y el dioxano. Según la invención son disolventes especialmente preferidos el tetrahidrofurano y el dioxano.

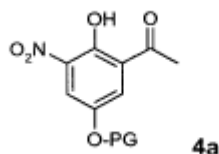
En una forma preferida de ejecución de la invención se emplea como reactivo halogenante un reactivo bromante, con preferencia especial el bromo, la N-bromosuccinimida, el tribromuro de benciltrimetilamonio y el tribromuro de tetrabutilamonio. Referidas al compuesto 3a empleado se utilizan con preferencia según la invención por lo menos cantidades estequiométricas de reactivo halogenante. Eventualmente puede emplearse el reactivo halogenante incluso en exceso, por ejemplo en un exceso de hasta 3 equivalentes, con preferencia de hasta 2 equivalentes, con preferencia especial entre 1 y 1,5 equivalentes, referidos al compuesto 3a empleado. El reactivo halogenante puede añadirse a la mezcla reaccionante disuelto en un disolvente, con preferencia en un disolvente orgánico polar, con preferencia especial en metanol, etanol o dioxano, en especial en metanol o dioxano, o en una mezcla de los mismos, en especial en una mezcla de metanol y dioxano.

La reacción se lleva a cabo con preferencia a una temperatura de 0 a 40°C, con preferencia a una temperatura de 10 a 30°C, con preferencia especial a una temperatura de 15 a 25°C.

Una vez realizada la adición del reactivo halogenante se agita la mezcla reaccionante durante un período de tiempo de 10 min a 6 horas, con preferencia de 30 min a 4 horas, con preferencia especial de 90 a 150 min.

Para aislar el producto se añade agua a la mezcla reaccionante, para ello se enfría la mezcla a una temperatura de -10°C a 10°C, con preferencia de 0 a 10°C, con preferencia especial de 0 a 5°C y después de la adición de agua se agita durante un período de tiempo de 10 min a 4 horas, con preferencia de 30 min a 2 horas, con preferencia especial de 50 a 70 min. El producto puede obtenerse por filtración o centrifugación y secado.

Según la invención es preferido un procedimiento, en el que el compuesto de la fórmula 3a se obtiene por reacción de un compuesto de la fórmula 4a:



en la que PG tiene el significado definido en la reivindicación 1.

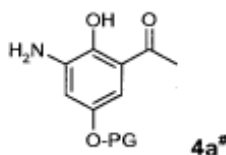
En el procedimiento de la invención se hidrogena un compuesto de la fórmula 4a en un disolvente. Como disolventes idóneos se emplean los disolventes orgánicos, con preferencia los disolventes orgánicos polares. Los disolventes especialmente preferidos se eligen entre el grupo formado por la dimetilformamida, la N-metilpirrolidinona, el tetrahidrofurano, el 2-metiltetrahidrofurano, el tolueno y el dioxano. Según la invención son especialmente preferidos como disolventes: la dimetilformamida, el tetrahidrofurano, el 2-metiltetrahidrofurano y el dioxano, concediéndose una importancia especial a la dimetilformamida y al 2-metiltetrahidrofurano.

En el procedimiento de la invención se emplean para la hidrogenación con preferencia catalizadores en presencia de hidrógeno. Los catalizadores preferidos son los catalizadores idóneos de metales de transición, con preferencia los catalizadores heterogéneos de metales de transición, con preferencia especial catalizadores de níquel o de platino, en especial el óxido de platino.

La hidrogenación se lleva a cabo con preferencia en presencia de un exceso de hidrógeno. Este se aporta según la invención con una presión de hidrógeno de 1 bar a 10 bares, con preferencia de 2 a 7 bares, con preferencia especial de 2,5 a 4,5 bares.

La hidrogenación se lleva a cabo con preferencia a una temperatura de 0 a 50°C, con preferencia de 10 a 40°C, en especial de 20 a 30°C. Una vez finalizada la reacción se separa el catalizador de la fase líquida, con preferencia por filtración.

El producto intermedio 4a[#] que se halla en solución:



en el que PG tiene el significado definido en la reivindicación 1, puede aislarse o someterse a otras reacciones para obtener el compuesto de la fórmula 3a.

Según el procedimiento de la invención se deposita previamente en el reactor una base, con preferencia una base débil, con preferencia especial un carbonato, en especial el carbonato potásico, y se le añade el compuesto de la fórmula 4a[#], en forma pura o en solución, en especial en forma de solución de la que se ha separado el catalizador de hidrogenación en el paso previo.

Referidas al compuesto 4a empleado se utilizan según la invención con preferencia por lo menos cantidades estequiométricas dobles de la base. Eventualmente, la base puede emplearse también en exceso, por ejemplo en un exceso de hasta 6 equivalentes, con preferencia de hasta 4 equivalentes, con preferencia especial de 3 a 3,5 equivalentes, referidos al compuesto 4a empleado.

A continuación se añade el cloruro de cloroacetilo a la mezcla reaccionante. La adición del cloruro de cloroacetilo se lleva a cabo durante un período de tiempo de 10 min a 2 horas, con preferencia de 15 min a 1 hora, con preferencia especial de 25 a 35 min.

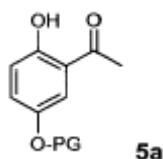
Referidas al compuesto 4a empleado se utilizan según la invención con preferencia por lo menos cantidades estequiométricas del cloruro de cloroacetilo. Eventualmente, el cloruro de cloroacetilo puede emplearse también en exceso, por ejemplo en un exceso de hasta 4 equivalentes, con preferencia de hasta 3 equivalentes, con preferencia especial de 1,5 a 2 equivalentes, referidos al compuesto 4a empleado.

Una vez realizada la adición del cloruro de cloroacetilo se agita la mezcla reaccionante durante un período de tiempo de 10 min a 6 horas, con preferencia de 1 a 4 horas, con preferencia especial de 140 a 160 min.

La reacción se lleva a cabo con preferencia a una temperatura elevada, con preferencia a una temperatura superior a 40°C, con preferencia especial a una temperatura superior a 50°C, con preferencia especial de 60°C a 70°C.

La reacción finaliza con la adición de agua. El compuesto de la fórmula 3a puede purificarse y aislarse por extracción de la mezcla reaccionante con agua y posterior recristalización en un disolvente orgánico apropiado. Para la cristalización es apropiado con preferencia un hidrocarburo alifático, con preferencia especial un hidrocarburo alifático cíclico, en especial el ciclohexano y el metilciclohexano.

Según la invención es preferido un procedimiento, en el que el compuesto de la fórmula 4a se obtiene por reacción de un compuesto de la fórmula 5a:



en la que PG tiene el significado definido en la reivindicación 1.

5 En el procedimiento de la invención se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 5a con un reactivo de nitración en un disolvente apropiado. Como disolventes idóneos se toman en consideración los disolventes y ácidos orgánicos, con preferencia los disolventes y ácidos orgánicos próticos. Son disolventes especialmente preferidos el ácido acético y el ácido sulfúrico, en especial el ácido acético.

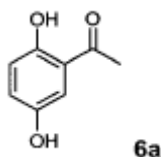
10 Para la nitración del procedimiento de la invención se emplean con preferencia el ácido nítrico del 6 al 65%, también el tetrafluorborato de nitronio o nitrato de acetilo. Es especialmente preferido el ácido nítrico, en especial el ácido nítrico del 65%.

15 Referidas al compuesto 5a empleado se utilizan según la invención con preferencia por lo menos cantidades estequiométricas del reactivo nitrante. Eventualmente, el reactivo nitrante puede emplearse también en exceso, por ejemplo en un exceso de hasta 2 equivalentes, con preferencia de hasta 1,5 equivalentes, con preferencia especial de 1 a 1,1 equivalentes, referidos al compuesto 5a empleado.

20 Una vez realizada la adición del reactivo nitrante se agita la mezcla reaccionante durante un período de tiempo de 10 min a 4 horas, con preferencia de 20 min a 3 horas, con preferencia especial de 40 a 80 minutos.

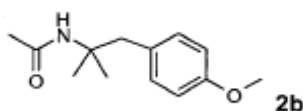
A continuación se diluye la mezcla reaccionante con una cantidad de agua suficiente para que el compuesto de la fórmula 4a precipite de la solución. Para completar la cristalización se agita después a una temperatura de 0°C a 20°C, con preferencia de 5°C a 15°C, con preferencia especial de 8°C a 12°C, durante un tiempo de 20 min a 3 horas, con preferencia de 30 min a 2 horas, con preferencia especial de 40 a 80 min. El compuesto de la fórmula 4a puede obtenerse por separación de la fase líquida, con preferencia por filtración o centrifugación.

Según la invención es preferido un procedimiento, en el que el compuesto de la fórmula 5a se obtiene por reacción de un compuesto de la fórmula 6a:



35 En el procedimiento de la invención se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 6a con un grupo protector PG-A, en el que A significa un grupo saliente idóneo, por ejemplo cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo o p-toluenosulfonilo en un disolvente apropiado. Se emplea con preferencia un grupo protector, que puede eliminarse del modo descrito para la eliminación del grupo protector PG de los compuestos de la fórmula 1a. Se emplea con preferencia especial un grupo protector bencilo eventualmente sustituido.

40 Es de la invención un procedimiento, en el que el compuesto de la fórmula 1 b se obtiene por reacción de un compuesto de la fórmula 2b:



45 En el procedimiento de la invención se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 2b con una base fuerte en un disolvente apropiado. Como disolventes idóneos se toman en consideración los disolventes orgánicos, los disolventes especialmente preferidos se eligen entre el grupo formado por el etanol, el 2-etoxietanol, el etilenglicol y las mezclas de los mismos. Según la invención se emplean como disolventes con preferencia especial el 2-etoxietanol, el etilenglicol o una mezcla de los mismos. La mezcla está formada con preferencia por las mismas

partes en volumen del 2-etoxietanol y del etilenglicol, aunque también es posible un ligero exceso de uno o del otro disolvente.

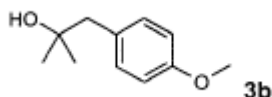
5 Como bases fuertes se emplean en especial los hidróxidos inorgánicos, con preferencia los hidróxidos de metales alcalinotérreos o alcalinos, en especial el hidróxido sódico y el hidróxido potásico. Según la invención se concede una importancia especial al hidróxido potásico.

10 Referidas al compuesto 2b empleado se utilizan según la invención con preferencia por lo menos cantidades estequiométricas de la fase fuerte. Eventualmente, la base fuerte puede emplearse también en exceso, por ejemplo en un exceso de hasta 8 equivalentes, con preferencia de hasta 6 equivalentes con preferencia de aprox. 2 a 4 equivalentes, con preferencia especial de 3,5 a 4,5 equivalentes, referidos al compuesto 2b empleado.

15 La reacción se lleva a cabo con preferencia a temperatura elevada, con preferencia a una temperatura superior a 100°C, con preferencia especial a una temperatura superior a 120°C. Con preferencia especial se calienta la mezcla reaccionante a 140-160°C, en especial a 145-155°C.

20 A continuación se diluye la mezcla reaccionante para la extracción con un disolvente y agua. Como disolventes se concede una importancia especial al tolueno, al xileno, al heptano, al metilciclohexano o al éter de metilo y tert-butilo, con preferencia al tolueno o al xileno. Se separa la fase acuosa y se extrae la fase orgánica con agua en pasos sucesivos de purificación. Para ello, el agua puede tener pH ácido, neutro o básico gracias a los aditivos habituales. La fase orgánica se extrae con preferencia una vez con agua acidulada y después con agua básica. El producto puede obtenerse de la fase orgánica por eliminación del disolvente.

25 Según la invención es preferido un procedimiento, en el que el compuesto de la fórmula 2b se obtiene por reacción de un compuesto de la fórmula 3b:



30 En el procedimiento de la invención se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 3b con acetonitrilo en presencia de un ácido en un disolvente apropiado. Como disolventes idóneos se toman en consideración los ácidos, con preferencia los ácidos orgánicos. Un disolvente especialmente preferido es el ácido acético.

35 Referidas al compuesto 3b empleado se utilizan según la invención con preferencia por lo menos cantidades estequiométricas del acetonitrilo. Con preferencia, el acetonitrilo puede emplearse también en exceso, por ejemplo en un exceso de hasta 6 equivalentes, con preferencia de hasta 5 equivalentes con preferencia de aprox. 2 a 4 equivalentes, con preferencia especial de 2,5 a 3,5 equivalentes, referidos al compuesto 3b empleado.

40 Como ácido, en cuya presencia se lleva a cabo la reacción, se emplea con preferencia el ácido sulfúrico, el ácido fórmico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido metanosulfónico, el ácido perclórico o el ácido polifosfórico. Se emplea con preferencia especial el ácido sulfúrico.

45 Referidas al compuesto 3b empleado se utilizan según la invención con preferencia por lo menos cantidades estequiométricas del ácido. Eventualmente, el ácido puede emplearse también en exceso, por ejemplo en un exceso de hasta 2 equivalentes, con preferencia de hasta 1,5 equivalentes con preferencia especial de aprox. 1 a 1,1 equivalentes, referidos al compuesto 3a empleado. Una vez efectuada la adición del ácido se agita la mezcla reaccionante durante un período de tiempo de 1 a 5 horas, con preferencia de 2 a 4 horas, con preferencia especial de 170 a 190 min.

50 La reacción se lleva a cabo con preferencia a temperatura elevada, con preferencia a una temperatura superior a 30°C, con preferencia especial a una temperatura superior a 40°C, con preferencia especial a una temperatura de 45°C a 60°C.

55 De modo sorprendente se ha encontrado que con este procedimiento no se produce ninguna separación molesta del grupo funcional éter de metilo, como cabría esperar por la bibliografía técnica (Can. J. Chem. 56, 3054-3058, 1978).

60 A continuación se trasvasa la mezcla reaccionante a un segundo reactor, que contiene una mezcla enfriada de disolventes. Como disolventes idóneos se toman en consideración las mezclas de disolventes polares y no polares, con preferencia los disolventes acuosos, orgánicos, polares y no polares. Como ingredientes de la mezcla, los disolventes especialmente preferidos se eligen entre el grupo formado por el agua, el éter de metilo y tert-butilo, el tetrahidrofurano, el tolueno, el dioxano, el hexano, el ciclohexano y el metilciclohexano. Según la invención se emplean como ingredientes de la mezcla de modo especialmente preferido el agua, el éter de metilo y tert-butilo, el

tetrahidrofurano, el tolueno, el ciclohexano y el metilciclohexano, siendo especialmente preferida la mezcla formada por agua, éter de metilo y tert-butilo y metilciclohexano.

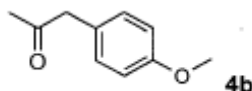
5 Con preferencia se mantiene mezcla de los disolventes a una temperatura reducida, con preferencia a una temperatura inferior a 20°C, con preferencia especial a una temperatura inferior a 15°C, con preferencia especial una temperatura de 0°C a 15°C.

10 Para precipitar el producto del disolvente se eleva el pH de la mezcla reaccionante, con preferencia hacia el pH básico, con preferencia especial hasta un pH de 8 a 12, en especial de 9 a 10. Para elevar el pH se emplea con preferencia una solución de amoníaco.

Una vez finalizada la adición y ajustado el pH se agita la mezcla reaccionante durante un período de tiempo de 10 min a 3 horas, con preferencia de 20 min a 2 horas, con preferencia especial de 50 a 70 min.

15 A continuación se centrifuga el producto y se lava con los disolventes empleados para la reacción, mencionados previamente. Con la recristalización posterior o la precipitación, p. ej. con alcoholes C₁₋₈ y agua, se puede obtener un producto de gran pureza.

20 Según la invención es preferido un procedimiento, en el que el compuesto de la fórmula 3b se obtiene por reacción de un compuesto de la fórmula 4b:



25 En el procedimiento de la invención se somete un compuesto de la fórmula 4b a una reacción de Grignard con bromuro de metilmagnesio en un disolvente apropiado. Como disolventes idóneos se toman en consideración los disolventes orgánicos. Los disolventes preferidos se eligen entre el grupo formado por el éter de dietilo, el éter de metilo y tert-butilo, el tetrahidrofurano, el tolueno y el dioxano. Según la invención se emplean como disolventes con preferencia especial el éter de metilo y tert-butilo, el tetrahidrofurano y el tolueno.

30 La reacción se lleva a cabo con preferencia a temperatura ambiente, con preferencia a una temperatura de 10 a 20°C, con preferencia especial a una temperatura de 15 a 25°C.

35 Una vez realizada la reunión de los productos de partida (eductos) se agita la mezcla reaccionante durante un período de tiempo de 10 min a 3 horas, con preferencia de 20 min a 2 horas, con preferencia especial de 50 a 70 min.

40 Una vez finalizada la reacción se añaden a la mezcla reaccionante agua y un ácido, con preferencia el ácido sulfúrico. Después de la extracción de la fase orgánica por métodos estándar y eliminación del disolvente se aísla el producto. Por recristalización en un disolvente orgánico no polar, con preferencia con n-heptano, se puede incrementar la pureza del producto.

CONCEPTOS Y DEFINICIONES EMPLEADOS

45 En el contexto de la invención se entiende por un "disolvente orgánico" un compuesto orgánico de bajo peso molecular, que puede disolver a otras sustancias orgánicas por una vía física. El requisito para la idoneidad como disolvente es que durante el proceso de la disolución no se alteren químicamente ni la sustancia disolvente ni la sustancia disuelta, es decir, que los componentes de la solución pueden volver a obtenerse en su forma original por métodos físicos de separación, como son la destilación, la cristalización, la sublimación, la evaporación, la adsorción. Por razones diversas pueden emplearse no solo los disolventes puros, sino también las mezclas que reúnen en sí propiedades disolventes. Como ejemplos cabe mencionar:

- los alcoholes, con preferencia el metanol, el etanol, el propanol, el butanol, el octanol, el ciclohexanol;
- los glicoles, con preferencia el etilenglicol, el dietilenglicol;
- los éteres / los glicoléteres, con preferencia el éter de dietilo, el éter de metilo y tert-butilo, el éter de dibutilo, el anisol, el dioxano, el tetrahidrofurano, los mono-, di-, tri- y poliéteres del etilenglicol;
- las cetonas, con preferencia la acetona, la butanona, la ciclohexanona;
- los ésteres, con preferencia los acetatos, los ésteres de glicol;
- las amidas, entre otras los compuestos nitrogenados, con preferencia la dimetilformamida, la piridina, la N-metilpirrolidona, el acetonitrilo;
- los compuestos de azufre, con preferencia el sulfuro de carbono, el sulfóxido de dimetilo, el sulfolano;
- los compuestos nitrogenados, con preferencia el nitrobenzeno;

- los hidrocarburos halogenados, con preferencia el diclorometano, el cloroformo, el tetraclorometano, el tri- y el tetracloroetano, el 1,2-dicloroetano, los hidrocarburos clorofluorados;
- los hidrocarburos alifáticos o alicíclicos, con preferencia las bencinas, el éter de petróleo, el ciclohexano, el metilciclohexano, la decalina, el aguarrás (esencia de trementina); o
- los hidrocarburos aromáticos, con preferencia el benceno, el tolueno, el o-xileno, el m-xileno, el p-xileno; o las correspondientes mezclas de los mismos.

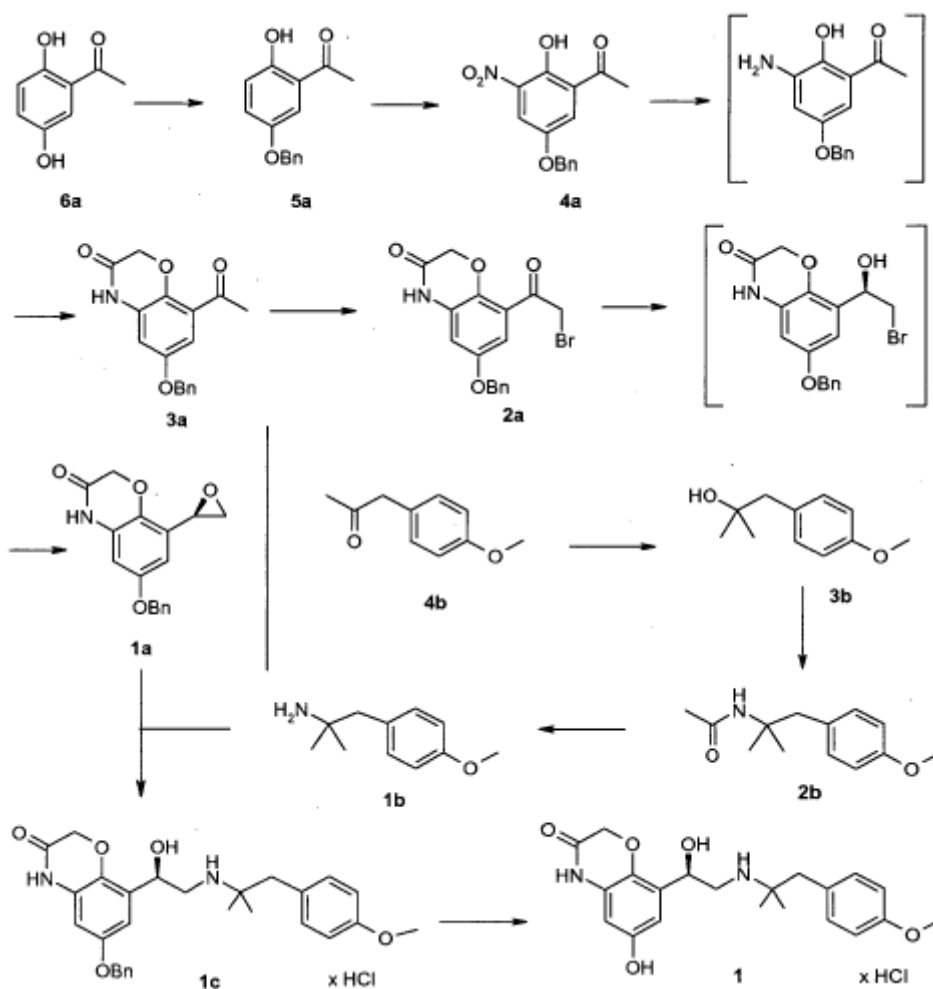
Se entiende por el término “alcohol C₁₋₈” a los alcoholes ramificados y sin ramificar que tienen de 1 a 8 átomos de carbono y uno o dos grupos hidroxilo. Son preferidos los alcoholes que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos de ello cabe mencionar: el metanol, el etanol, el n-propanol, el iso-propanol, el n-butanol, el iso-butanol, el sec-butanol o el tert-butanol. Eventualmente se emplean también para las moléculas recién mencionadas las abreviaturas MeOH, EtOH, n-PrOH, i-PrOH, n-BuOH, i-BuOH, t-BuOH, etc. A menos que se describa otra cosa, las definiciones de propanol, butanol, pentanol y hexanol abarcan también todas las formas isómeras imaginables de los restos en cuestión. Por ejemplo, el término propanol abarcan al n-propanol y al iso-propanol; el butanol abarca al iso-butanol, al sec-butanol y al tert-butanol, etc.

Se entiende por el término “éster C₃₋₈” los ésteres ramificados y sin ramificar que tienen un total de 3 a 8 átomos de carbono. Son preferidos los ésteres del ácido acético que tienen de 3 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos de ello cabe mencionar: el acetato de metilo, el acetato de etilo, el acetato de n-propilo, el acetato de i-propilo o el acetato de n-butilo, es preferido el acetato de etilo.

En el contexto de la presente invención, “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo. En el supuesto de que no se indique otra cosa, los halógenos preferidos son el flúor, el cloro y el bromo.

En el sentido de la presente invención, el término “grupo protector” se emplea como término genérico que abarca aquellos restos orgánicos que permiten proteger determinados grupos funcionales de una molécula que contiene varios centros activos contra el ataque de reactivos, de modo que las reacciones pueden llevarse a cabo solamente en los puntos deseados (no protegidos). Los grupos protectores deberán poderse introducir de modo selectivo en condiciones suaves. Mientras dura la protección tendrán que ser estables en todas las condiciones de las reacciones a ejecutar y de las operaciones de purificación; tienen que reprimirse con ellos las racemizaciones y las epimerizaciones. Los grupos protectores tendrán que poderse eliminar también de modo selectivo y en condiciones suaves, en el caso ideal con un rendimiento alto. La elección del grupo protector idóneo, las condiciones de la reacción (disolvente, temperatura, tiempo, etc.) y también las posibilidades de la eliminación posterior del grupo protector ya son conocidos en química orgánica (véase p. ej. Philip Kocienski, *Protecting Groups*, 3ª ed. 2004, THIEME, Stuttgart, ISBN: 3131370033). Son grupos protectores preferidos el bencilo eventualmente sustituido, el difenilmetilo, el tritilo, el tosilo, el mesilo o el triflato, es especialmente preferido el bencilo eventualmente sustituido.

PARTE EXPERIMENTAL



5 en el que Bn tiene el significado de bencilo.

Clorhidrato de la 8-[(1R)-1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-amino]etil]-6-(fenilmetoxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona de la fórmula 1c:

10 En un reactor se depositan 7,00 kg (23,54 moles) de la 8-(2R)-oxiranil-6-(fenilmetoxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona 1a y 34,70 moles de la (4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamina de la fórmula 1b en 70 l de 1,4-dioxano. Se calienta el contenido del reactor a 97°C y a esta temperatura se sigue agitando durante 48 horas. A continuación se enfría a 40°C y con vacío se destilan 56 l de 1,4-dioxano. Al residuo se le añaden 70 l de etanol, se enfría a 25°C y a 25°C se le añaden en 15 minutos 4,15 kg (34,14 moles) de ácido clorhídrico (del 30%). A continuación se siembran cristales y se agita hasta que cristaliza. Se enfría la suspensión formada a 20°C y se sigue agitando durante 2 horas. Se centrifuga el producto, se lava con 21 l de etanol y se seca a 50°C con vacío. Rendimiento (1c): 84-90%, pureza enantiomérica según la HPLC: 89,5-99,5%.

20 Clorhidrato de la 6-hidroxi-8-[(1R)-1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-amino]etil]-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona de la fórmula 1:

25 En un reactor de hidrogenación se depositan 19,49 moles del clorhidrato de la 8-[(1R)-1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetiletil]-amino]etil]-6-(fenilmetoxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona de la fórmula 1c y se suspenden con 40 l de metanol. Se suspenden 500 g de paladio al 10% sobre carbón (al 50% en agua) en 17 l de metanol y se introducen en el reactor de hidrogenación. Se lleva a cabo la hidrogenación con una temperatura interior de 40°C y una presión de hidrógeno de 3 bares, hasta que ya no se registra ninguna absorción posterior de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y se enjuaga con 13,3 l de metanol. Con un vacío suave se eliminan por destilación 60 l de metanol. Si no tiene lugar la formación de cristales, entonces se procede a sembrar cristales en el residuo de la destilación para inducir la cristalización del mismo. A continuación se dosifican a 50°C 30 l de i-propanol y se enfría a

0°C en 1 hora. A 0°C se prosigue la agitación durante 1 hora, se filtra con succión y se lava con 15 l de i-propanol frío. Se disuelve el producto frío con 50 litros de metanol. Se filtra la solución resultante para obtener líquido transparente y se enjuaga el filtro de presión con 10 litros de metanol. A continuación se separan por destilación con un vacío suave (aprox. 500 mbares) 52 litros de metanol. Si no tiene lugar la formación de cristales, entonces se siembran cristales en el residuo de la destilación. A continuación se añaden con dosificación 22,6 l de i-propanol. Se enfría a 0°C y se agita la suspensión a 0°C durante 1 hora. Se filtra la suspensión con succión, se lava el residuo con 15 litros de i-propanol frío y se seca a 50°C con vacío. Rendimiento (1): 63-70%.

1-[2-hidroxi-5-(fenilmetoxi)-fenil]-etanona:

Se disuelven 20 kg (131,4 moles) de la 2-acetilhidroquinona 6a en 150 l de metilisobutilcetona y se les añaden 19,98 kg (144,6 moles) de carbonato potásico. A 60°C se les añaden 22,48 kg (131,5 moles) de bromuro de bencilo. Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 20 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se separa el sólido por filtración. Se lava a 25°C el líquido filtrado dos veces, en cada caso con una solución de 0,96 kg (11,8 moles) de hidróxido sódico (del 50%) y 60 l de agua. Se separa por destilación con vacío la mayor parte de la metilisobutilcetona y se disuelve el residuo en 80 l de metanol a 60°C. Se enfría la solución a 0°C y se agita a esta temperatura durante 1 hora para completar la cristalización. Rendimiento (5a): 24,07 kg (75,6%), pureza química según la HPLC: 99,2%.

1-[2-hidroxi-3-nitro-5-(fenilmetoxi)-fenil]-etanona:

Se disuelven 10,00 kg (41,27 moles) de la 1-[2-hidroxi-5-(fenilmetoxi)-fenil]-etanona 5a en 50 l de ácido acético. A esta solución se le añaden por dosificación entre 15 y 20°C 4,40 kg (45,40 moles) de ácido nítrico del 65%. El recipiente que contenía el ácido se enjuaga con 4 l de ácido acético. Se agita la mezcla reaccionante durante 1 hora. Se siembran los cristales y se añaden 50 l de agua. Se agita la suspensión resultante a 10°C durante 1 hora para completar la cristalización. Se centrifuga el producto y se seca a 50°C. Rendimiento (4a): 10,34 kg (87,2%), pureza química según la HPLC: 99,0%.

8-acetil-6-(fenilmetoxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona:

Se hidrogenan 15,00 kg (52,22 moles) de la 1-[2-hidroxi-3-nitro-5-(fenilmetoxi)-fenil]-etanona 4a con 0,165 kg de óxido de platino (IV) y 45 l de 2-metiltetrahidrofurano y una presión de hidrógeno de 3 bares y una temperatura interior de 25°C, hasta que ya no se registra consumo de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y se lava con 20 l de 2-metiltetrahidrofurano. En otro reactor se depositan 23,09 kg (167,09 moles) de carbonato potásico y se les añade la mezcla reaccionante del primer reactor. Se enjuaga el primer reactor con 22 l de 2-metiltetrahidrofurano. A continuación se añaden por dosificación a la suspensión en 30 minutos 9,44 kg (83,55 moles) de cloruro de cloroacetilo. Pasadas 2,5 horas de reacción a 65°C se añaden 101 l de agua. Se separa la fase acuosa a 55°C. A continuación se eliminan de la fase orgánica por destilación con vacío 34 l de 2-metiltetrahidrofurano. Después de calentar a la temperatura de reflujo se dosifican durante 30 minutos 180 l de metilciclohexano con reflujo. Se enfría la suspensión resultante a 20°C y se sigue agitando a esta temperatura durante 1 hora para completar la cristalización. A continuación se separa el precipitado por centrifugación, se lava con 113 l de metilciclohexano y se seca a 50°C. Rendimiento (3a): 12,70 kg (81,8%), pureza química según la HPLC: 98,4%.

8-(bromacetil)-6-(fenilmetoxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona:

Se disuelven 12,00 kg (40,36 moles) de la 8-acetil-6-(fenilmetoxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona 3a en 108 l de 1,4-dioxano. A continuación se añade por dosificación a 20°C una solución de 24,33 kg (50,45 moles) de tribromuro de tetrabutylamonio en 48 l de 1,4-dioxano y 12 l de metanol para formar una suspensión. Se agita el contenido del reactor a 20°C durante 2 horas. Después se añaden 72 l de agua a 20°C durante 15 minutos. Se enfría a 3°C, se agita durante 1 hora, se centrifuga y se lava con una mezcla de 9 l de 1,4-dioxano y 4,5 l de agua. A continuación se lava con 60 l de agua y se seca a 50°C con vacío. Rendimiento (2a): 11,29 kg (74,4%), pureza química según la HPLC: 98,0%.

8-(2R)-oxiranil-6-(fenilmetoxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona:

Se disuelven 12,00 kg (31,90 moles) de la 8-(bromacetil)-6-(fenilmetoxi)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona 2a en 180 l de tetrahidrofurano y se enfrían a -30°C. Se añaden en 1,5 horas 34,63 kg (70,18 moles) del cloruro de (-)-DIP al 65 % en hexano. Se sigue agitando la mezcla reaccionante durante 1 hora y se calienta a 0°C. A esta temperatura se le añaden 11,48 kg (143,54 moles) de una solución de hidróxido sódico (del 50%), mezclados con 36 l de agua. A continuación se enjuaga el reactor del hidróxido con 9 l de agua. Al final de la adición, el pH debería haberse situado en 13. Se calienta a 20°C y se sigue agitando durante 1 hora. Se añade por dosificación una mezcla de 4,5 l (42,11 moles) de ácido clorhídrico (del 30 %), calidad industrial, y 18,6 l de agua, hasta que se alcance un pH de 8,5. Después de añadir 84 l de acetato de etilo se calienta a 30°C. Después de la separación de las fases se destila una parte de disolvente de la fase orgánica, se añaden al residuo 120 l de éter de metilo y tert-butilo, se enfría a 0°C y se

sigue agitando durante 1 hora. Se aísla el producto, se lava con éter de metilo y tert-butilo y se seca a 50°C con vacío. Rendimiento (1a): 8,06 kg (85,0%), pureza enantiomérica según la HPLC: 98,3%.

Compuestos de la fórmula 3b:

Se disuelven 24,68 kg (72,6 moles) del cloruro de metilmagnesio (solución al 22% en THF) en 35 l de tolueno y se enfrían a 16°C. Entre 16 y 22°C se añade por dosificación una solución de 60,9 moles de la (4-metoxi-fenil)-acetona de la fórmula 4b y 10 l de tolueno y se agita a 22°C durante 1 hora. Se vierte por dosificación la solución reaccionante sobre una mezcla de 45 l de agua y 5,22 kg (51,1 moles) de ácido sulfúrico a una temperatura de 2-17°C. Se agita la mezcla bifásica y se separa la fase acuosa. Se lava la fase orgánica con una solución de 1,00 kg (11,9 moles) de hidrogenocarbonato sódico y 11 l de agua. Se elimina por completo el disolvente por destilación con vacío. Se disuelve el residuo en 65,5 l de n-heptano. Después de enfriar la mezcla reaccionante a 2°C se agita a esta temperatura durante 3 horas. Seguidamente se aísla el producto, se lava con 17,5 l de n-heptano y se seca a 25°C con vacío. Rendimiento (3b): 75-80%, pureza químicas según la HPLC: 98,9-99,9%.

Compuestos de la fórmula 2b:

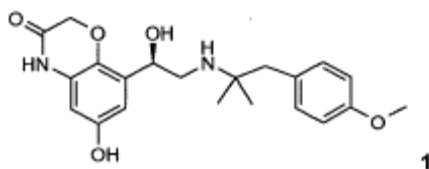
Se depositan en un reactor 55,48 moles del 1-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propan-2-ol de la fórmula 3b en 6,83 kg (166,44 moles) de acetonitrilo y 13 l de ácido acético y se calienta a 40°C. Se añaden por dosificación entre 50 y 55°C 5,66 kg (55,48 moles) de ácido sulfúrico. Después se agita la mezcla a 50°C durante 3 horas. En un segundo reactor se enfrían a 10°C 160 l de agua, 20 l de éter de metilo y tert-butilo y 21 l de metilciclohexano. Se trasvasa el contenido del primer reactor al segundo reactor. El pH del contenido del reactor se ajusta a 9,5 con aprox. 40 l de una solución de amoníaco (del 25%). Se enfría la suspensión a 5°C y se agita a esta temperatura durante 1 hora. Se centrifuga el producto y se lava con 30 l de agua y con una mezcla de 7,5 l de éter de metilo y tert-butilo y 7,5 l de metilciclohexano. Se calienta a 75°C el producto húmedo en 25 l de etanol (del 96%) y a esta temperatura se le añaden 30 l de agua. Se agita la suspensión a 85°C durante 15 minutos, después se enfría a 2°C y se agita a esta temperatura durante 1 hora. Se aísla el producto, se lava con una mezcla de 5 l de agua y 5 l de etanol (96%) y se seca. Rendimiento (2b): 65-71%, pureza química según la HPLC: 98,6-99,8%.

Compuestos de la fórmula 1b:

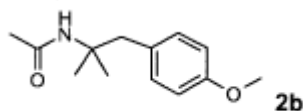
Se calienta a 150°C durante 12 horas una mezcla de 45,2 moles de la N-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etil]-acetamida de la fórmula 2b, 12,07 kg de KOH (180,8 moles), 15 l de etoxietanol y 15 l de etilenglicol. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con 61 l de agua y 31 l de tolueno. Se separan las fases y se lava otra vez la fase orgánica con 30 l de agua. A la fase orgánica se le añaden 52 l de agua. Se acidifica con 8,91 kg de ácido clorhídrico (90,4 moles). Una vez separadas las fases, a la fase acuosa de producto se le añaden 30 l de tolueno y se ajusta el pH a valores básicos con 9,04 de una solución acuosa de NaOH del 50 % (113,0 moles). Después de la separación de las fases se concentra con vacío la fase orgánica del producto hasta formarse un residuo aceitoso. Rendimiento (1 b): 69-75%, pureza química según la HPLC: 94-96%

REIVINDICACIONES

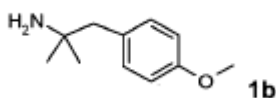
1. Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula 1:



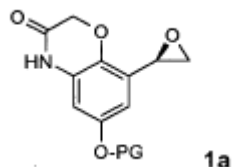
caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 2b:



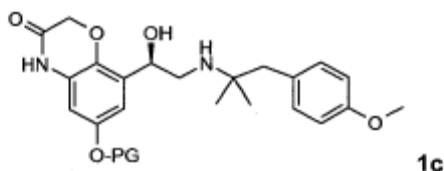
para formar un compuesto de la fórmula 1 b:



y después se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula 1a:

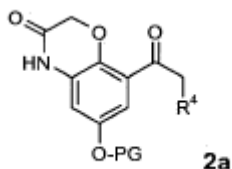


en la que PG significa un grupo protector, en un disolvente orgánico para generar un compuesto de la fórmula 1c:



en la que PG tienen el significado recién definido, y por eliminación del grupo protector PG de este se obtiene el compuesto de la fórmula 1.

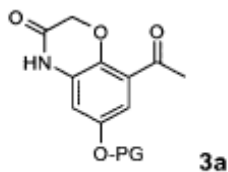
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula 1a se obtiene por reacción de un compuesto de la fórmula 2a:



en la que PG tiene el significado definido en la reivindicación 1 y R⁴ significa un halógeno, con cloruro de DIP (diisopinocaneilcloroborano).

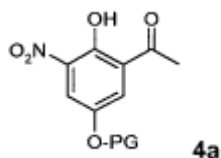
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la reacción del compuesto de la fórmula 2a con el cloruro de DIP (diisopinocaneilcloroborano) se lleva a cabo a una temperatura inferior a 0°C.

4. Procedimiento según la reivindicación 2 ó 3, en el que el compuesto de la fórmula 2a se obtiene por reacción de un compuesto de la fórmula 3a:



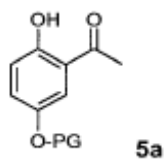
en la que PG tiene el significado definido en la reivindicación 1.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el compuesto de la fórmula 3a se obtiene por reacción de un compuesto de la fórmula 4a:



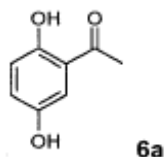
en la que PG tiene el significado definido en la reivindicación 1.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el compuesto de la fórmula 4a se obtiene por reacción de un compuesto de la fórmula 5a:



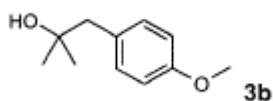
en la que PG tiene el significado definido en la reivindicación 1.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el compuesto de la fórmula 5a:



por reacción de un compuesto de la fórmula 6a.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula 2b se obtiene por reacción de un compuesto de la fórmula 3b:



9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el compuesto de la fórmula 3b se obtiene por reacción de un compuesto de la fórmula 4b:

