



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 322 547**

51 Int. Cl.:
C07C 231/02 (2006.01)
C07C 247/12 (2006.01)
C07D 207/32 (2006.01)
C07D 303/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01940047 .2**
96 Fecha de presentación : **26.06.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1296935**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2003**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de octanoil amidas sustituidas.**

30 Prioridad: **05.07.2000 CH 1329/00**
15.12.2000 CH 2450/00

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.06.2009

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Herold, Peter;**
Stutz, Stefan y
Spindler, Felix

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

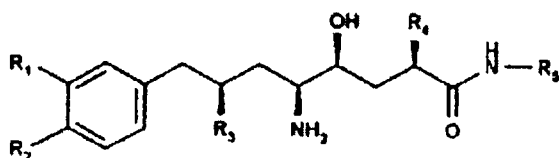
Procedimiento para la preparación de octanoil amidas sustituidas.

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 2(S), 4(S), 5(S), 7(S)-2,7-dialquilo-4-hidroxi-5-amino-8-aryl-octanoil amidas y de sus sales fisiológicamente aceptables; así como a los nuevos compuestos utilizados como intermediarios en el proceso de etapas múltiples.

En el documento EP-A-0 678 503, se describen las δ -amino- γ -hidroxi- ω -aryl-alcanocarboxamidas que muestran propiedades inhibitoras de la renina y podrían ser utilizadas como agentes antihipertensivos en preparados farmacéuticos. Los procedimientos de fabricación descritos son poco satisfactorios en términos del número de etapas de proceso y rendimientos y no son adecuados para un proceso industrial. La desventaja de estos procedimientos es también que los rendimientos totales de diastéromeros puros que se pueden obtener son demasiado reducidos.

Se ha descubierto de manera sorprendente que estas alcanocarboxamidas pueden ser preparadas con rendimientos totales elevados y con un elevado grado de pureza y que se pueden obtener diastéromeros selectivamente puros si el doble enlace del ácido 2,7-dialquilo-8-aryl-4-octénico o el éster del ácido 2,7-dialquilo-8-aryl-4-octénico es halogenado simultáneamente en la posición 5 e hidroxilado en la posición 4 con lactonización, convirtiéndose la halolactona en hidroxilactona y a continuación el grupo hidroxilo es convertido en un grupo cedente, el grupo cedente es sustituido con azida, la lactona es amidada y a continuación la azida es convertida en el grupo amina. Aparte de los altos rendimientos y de las estéreselectividades en las etapas de proceso individuales se llama la atención específicamente al hecho de que se forman sustancialmente menos subproductos en la etapa de azidación.

Un objetivo principal de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I

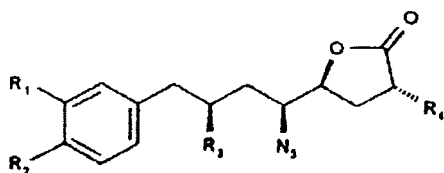


(I),

en la que

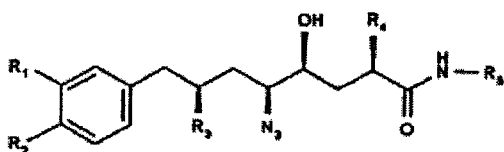
R_1 y R_2 son independientemente uno de otro, H, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 halogenalquilo, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alcoxi- C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_6 alcoxi- C_1 - C_6 alquiloxi, R_3 es C_1 - C_6 alquilo, R_4 es C_1 - C_6 alquilo, y R_5 es C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 hidroxialquilo, C_1 - C_6 alcoxi- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 alcanoiloxi- C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 aminoalquilo, C_1 - C_6 alquilamino- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -dialquilamino- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcanoilamido- C_1 - C_6 -alquilo, $HO(O)C$ - C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 alquilo-O-(O)- C_1 - C_6 alquilo, $H_2N-C(O)$ - C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alquilo-HN-C(O)- C_1 - C_6 alquilo o $(C_1$ - C_6 alquilo) $_2$ N-C(O)- C_1 - C_6 -alquilo, comprendiendo

a) la reacción de un compuesto de fórmula II,



(II),

con una amina de fórmula R_5-NH_2 para formar un compuesto de fórmula III,

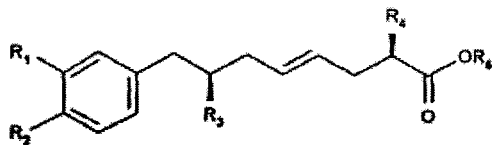


(III),

y

b) reducción del grupo azida del compuesto de fórmula III al grupo amina y aislamiento de los compuestos de fórmula I, si es necesario con adición de un ácido formador de sal, comprendiendo la preparación de compuestos de fórmula II haciendo reaccionar

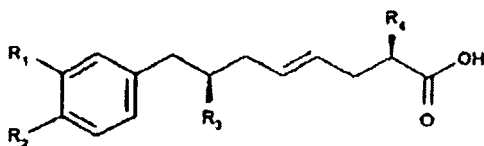
c1) un compuesto de fórmula IV,



(IV) ,

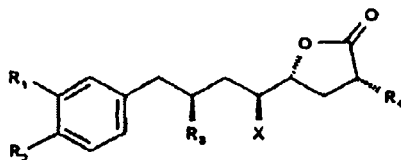
en la que R₆ es C₁-C₂₀alquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo-C₁-C₆alquilo, C₆-C₁₀arilo o C₆-C₁₀-aril-C₁-C₆alquilo, con un agente de halogenación para formar un compuesto de fórmula VI, o bien

c2) un ácido carboxílico de fórmula V, o una sal de este ácido carboxílico,



(V) ,

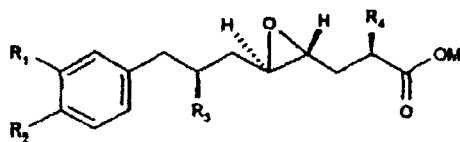
con una agente de halogenación para formar un compuesto de fórmula VI,



(VI) ,

en el que X es Cl, Br o I,

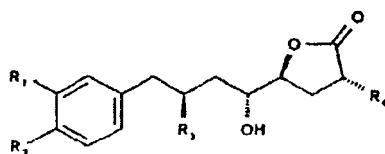
d) reacción del compuesto de fórmula VI en presencia de un hidróxido de metal alcalino o metal alcalino térreo o un alcohol, para formar un compuesto de fórmula VII,



(VII) ,

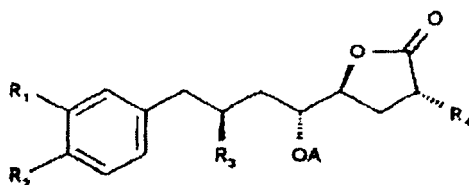
en la que M es un metal alcalino, un metal alcalino térreo equivalente o el residuo de un alcohol menos un grupo hidroxilo,

e) hidrólisis del compuesto de fórmula VII en presencia de un ácido para formar un compuesto de fórmula VIII,



(VIII) ,

f) sustitución del átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo en el compuesto de fórmula VIII y conversión del mismo a un grupo cedente AO para formar compuestos de fórmula IX,



(IX),

g) y a continuación reacción del compuesto de fórmula IX con un agente de azidación para formar un compuesto de fórmula II, o

h) reacción del compuesto de fórmula VIII directamente con un compuesto azida de zinc/-bis-piridina en presencia de un fosfino terciario y un azodicarboxilato, si es necesario en un disolvente orgánico, para formar un compuesto de fórmula II.

Como alquilo, R_1 y R_2 pueden ser lineales o ramificados, comprendiendo preferentemente de 1 a 4 átomos de C. Son ejemplos metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- y t-butilo, pentilo y hexilo.

Como halogenualquilo, R_1 y R_2 pueden ser lineales o ramificados y preferentemente pueden comprender de 1 a 4 átomos de C, especialmente 1 o 2 átomos de C. Son ejemplos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2-cloroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

Como alcoxi, R_1 y R_2 pueden ser lineales o ramificados comprendiendo preferentemente de 1 a 4 átomos de C. Son ejemplo metoxi, etoxi, n- e i-propiloxi, n-, i- y t-butiloxi, pentiloxi y hexiloxi.

Como alcoxialquilo, R_1 y R_2 pueden ser lineales o ramificados. El grupo alcoxi comprende preferentemente de 1 a 4 y especialmente 1 ó 2 átomos de C, y el grupo alquilo comprende preferentemente de 1 a 4 átomos de C. Son ejemplos metoximetilo, 1-metoxiet-2-ilo, 1-metoxiprop-3-ilo, 1-metoxibut-4-ilo, metoxipentilo, metoxihexilo, etoximetilo, 1-etoxiet-2-ilo, 1-etoxiprop-3-ilo, 1-etoxibut-4-ilo, etoxipentilo, etoxihexilo, propiloximetilo, butiloximetilo, 1-propiloxiet-2-ilo y 1-butiloxiet-2-ilo.

Como C_1 - C_6 alcoxi- C_1 - C_6 alquiloxi, R_1 y R_2 pueden ser lineales o ramificados. El grupo alcoxi comprende preferentemente 1 a 4 y especialmente 1 ó 2 átomos de C, y el grupo alquiloxi comprende preferentemente de 1 a 4 átomos de C. Son ejemplos metoximetiloxi, 1-metoxiet-2-iloxi, 1-metoxiprop-3-iloxi, 1-metoxibut-4-iloxi, metoxipentiloxi, metoxihexiloxi, etoximetiloxi, 1-etoxiet-2-iloxi, 1-etoxiprop-3-iloxi, 1-etoxibut-4-iloxi, etoxipentiloxi, etoxihexiloxi, propiloximetiloxi, butiloximetiloxi, 1-propiloxiet-2-iloxi y 1-butiloxiet-2-iloxi.

En una realización preferente, R_1 es metoxi- o etoxi- C_1 - C_4 alquiloxi, y R_2 es preferentemente metoxi o etoxi. Son particularmente preferentes los compuestos de fórmula I, en los que R_1 es 1-metoxiprop-3-iloxi y R_2 es metoxi.

Como alquilo, R_3 y R_4 pueden ser lineales o ramificados y preferentemente comprenden de 1 a 4 átomos de C. Son ejemplos metilo, etilo, n- e i-propilo, n-, i- y t-butilo, pentilo y hexilo. En una realización preferente, R_3 y R_4 en los compuestos de fórmula I son en cada caso isopropilo.

Como alquilo, R_5 puede ser lineal o ramificado en forma de alquilo y preferentemente comprende de 1 a 4 átomos de C. Los ejemplos de alquilo se han indicado en lo anterior. Son preferentes metilo, etilo, n- e i-propil, n-, i- y t-butilo.

Como C_1 - C_6 hidroxialquilo, R_5 puede ser lineal o ramificado y preferentemente puede comprender de 2 a 6 átomos de C. Algunos ejemplos son 2-hidroxietil-1-ilo, 2-hidroxiprop-1-ilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, 2-, 3- o 4-hidroxibut-1-ilo, hidroxipentil e hidroxihexil.

Como C_1 - C_6 alcoxi- C_1 - C_6 alquilo, R_5 puede ser lineal o ramificado. El grupo alcoxi comprende preferentemente de 1 a 4 átomos de C y el grupo alquilo comprende preferentemente de 2 a 4 átomos de C. Son algunos ejemplos 2-metoxietil-1-ilo, 2-metoxiprop-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, 2-, 3- o 4-metoxibut-1-ilo, 2-etoxietil-1-ilo, 2-etoxiprop-1-ilo, 3-etoxiprop-1-ilo, y 2-, 3- o 4-etoxibut-1-ilo.

Como C_1 - C_6 alcanoiloxi- C_1 - C_6 alquilo, R_5 puede ser lineal o ramificado. El grupo alcanoiloxi comprende preferentemente de 1 a 4 átomos de C y el grupo alquilo preferentemente de 2 a 4 átomos de C. Son algunos ejemplos formiloximetilo, formiloxietilo, acetiloxietilo, propioniloxietilo y butiriloxietilo.

ES 2 322 547 T3

Como C₁-C₆ aminoalquilo, R₅ puede ser lineal o ramificado y comprende preferentemente de 2 a 4 átomos de C. Son algunos ejemplos 2-aminoetilo, 2- ó 3-aminoprop-1-ilo y 2-, 3- ó 4-aminobut-1-ilo.

5 Como C₁-C₆alquilamino-C₁-C₆alquilo y C₁-C₆dialquilamino-C₁-C₆-alquilo, R₅ puede ser lineal o ramificado. El grupo alquilamino comprende preferentemente grupos C₁-C₄alquilo y el grupo alquilo tiene preferentemente de 2 a 4 átomos de C. Son algunos ejemplos 2-metilaminoet-1-ilo, 2-dimetilaminoet-1-ilo, 2-etilamino-et-1-ilo, 2-etilaminoet-1-ilo, 3-metilaminoprop-1-ilo, 3-dimetilaminoprop-1-ilo, 4-metilaminobut-1-ilo y 4-dimetilaminobut-1-ilo.

10 Como C₁-C₆alcanoilamido-C₁-C₆alquilo, R₅ puede ser lineal o ramificado. El grupo alcanoilo comprende preferentemente de 1 a 4 átomos de C y el grupo alquilo preferentemente de 1 a 4 átomos de C. Son algunos ejemplos 2-formamidoet-1-ilo, 2-acetamidoet-1-ilo, 3-propionilamidoet-1-ilo y 4-butirolamidoet-1-ilo.

15 Como HO(O)C-C₁-C₆alquilo, R₅ puede ser lineal o ramificado y el grupo alquilo comprende preferentemente de 2 a 4 átomos de C. Son algunos ejemplos carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo y carboxibutilo.

20 Como C₁-C₆alquilo-O-(O)C-C₁-C₆alquilo, R₅ puede ser lineal o ramificado y los grupos alquilo comprenden preferentemente de forma independiente entre sí de 1 a 4 átomos de C. Son algunos ejemplos metoxycarbonilmetilo, 2-metoxycarbonilet-1-ilo, 3-metoxycarbonilprop-1-ilo, 4-metoxycarbonilbut-1-ilo, etoxycarbonilmetilo, 2-etoxycarbonilet-1-ilo, 3-etoxycarbonilprop-1-ilo, y 4-etoxycarbonilbut-1-ilo.

25 Como H₂N-C(O)-C₁-C₆alquilo, R₅ puede ser lineal o ramificado y el grupo alquilo comprende preferentemente de 2 a 6 átomos de C. Son algunos ejemplos carbamidometilo, 2-carbamidoet-1-ilo, 2-carbamido-2,2-dimetilet-1-ilo, 2- o 3-carbami-doprop-1-ilo, 2-, 3- o 4-carbamidobut-1-ilo, 3-carbamido-2-metiloprop-1-ilo, 3-carbamido-1,2-dimetiloprop-1-ilo, 3-carbamido-3-metiloprop-1-ilo, 3-carbamido-2,2-dimetiloprop-1-ilo, 2-, 3-, 4- o 5-carbamidopent-1-ilo, 4-carbamido-3,3- o -2,2-dimetilobut-1-ilo.

30 Como C₁-C₆alquilo-HN-C(O)-C₁-C₆alquilo o (C₁-C₆alquilo)₂N-C(O)-C₁-C₆alquilo, R₅ puede ser lineal o ramificado y el grupo NH-alquilo comprende preferentemente de 1 a 4 átomos de C y el grupo alquilo preferentemente de 2 a 6 átomos de C. Son ejemplos los grupos carbamidoalquilo definidos anteriormente, cuyo átomo de N está sustituido con uno o dos metilo, etilo, propilo o butilo.

35 Un subgrupo preferente de compuestos de fórmula I es aquel en el que R₁ es C₁-C₄alcoxi o C₁-C₄alcoxi-C₁-C₄alquiloxi, R₂ es C₁-C₄alcoxi, R₃ es C₁-C₄alquilo, R₄ es C₁-C₄alquilo y R₅ es H₂NC(O)-C₁-C₆alquilo que si es necesario es N-monosustituido o N-di-C₁-C₄alquilo sustituido.

Un subgrupo más preferente de compuestos de fórmula I es aquel en el que R₁ es metoxi-C₂-C₄-alquiloxi, R₂ es metoxi o etoxi, R₃ es C₂-C₄alquilo, R₄ es C₂-C₄alquilo y R₅ es H₂NC(O)-C₁-C₆alquilo.

40 Un compuesto especialmente preferente de fórmula I es aquel en el que R₁ es 3-metoxi-prop-3-iloxi, R₂ es metoxi, R₃ y R₄ son 1-metilet-1-ilo, y R₅ es H₂NC(O)-[C(CH₃)₂]-CH₂-.

45 Como alquilo, R₆ puede ser lineal o ramificado y comprende preferentemente de 1 a 12 átomos de C, siendo especialmente preferente de 1 a 8 átomos de C. R₆ es particularmente preferente como C₁-C₄alquilo lineal. Son algunos ejemplos metilo, etilo y los isómeros de propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octacilo y eicosilo. Son especialmente preferentes el metilo y etilo.

50 Como cicloalquilo, R₆ puede comprender preferentemente de 4 a 8 átomos de carbono en el anillo, siendo especialmente preferente 5 o 6. Son algunos ejemplos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo y ciclododecilo.

55 Como cicloalquil-alquilo, R₆ puede comprender preferentemente de 4 a 8 átomos de carbono en el anillo, siendo especialmente preferente 5 o 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de C en el grupo alquilo, siendo especialmente preferentes 1 o 2 átomos de C. Son algunos ejemplos ciclopropil metilo, ciclobutil metilo, ciclopentil metilo o ciclopentil etilo, y ciclohexil metilo o ciclohexil etilo.

Como aril, R₆ es preferentemente fenilo o naftilo.

Como aralquilo, R₆ es preferentemente benzilo o fenilo etilo.

60 En la fórmula VII, M puede ser un metal alcalino térreo, por ejemplo Mg, Ca o Sr. Equivalente, en el contexto de la invención significa la igualación de carga de catión y anión. M es preferentemente un metal alcalino, por ejemplo Li, Na o K. La preferencia específica es Li para M. Si M es el residuo de un alcohol menos un grupo hidroxilo, puede ser el grupo R₆, incluyendo las realizaciones y preferencias descritas en lo anterior, en particular alquilo y cicloalquilo.

65 El residuo A en el grupo cedente AO es preferentemente el residuo de un ácido orgánico, por ejemplo C₁-C₈acilo, siendo especialmente preferente C₁-C₈sulfonilo. El residuo acilo puede ser un ácido carboxílico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propionico, ácido butírico, y ácido benzoico sustituido en caso necesario por C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi o halógeno. El residuo sulfonilo A puede corresponder por ejemplo a la fórmula R₇-SO₂-, en la que R₇ es

C₁-C₈alquilo, C₁-C₈halogenalquilo, C₃-C₈cicloalquilo, o fenilo o benzilo, no sustituidos o sustituido por C₁-C₄alquilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄halogenalquilo o halógeno. Algunos ejemplos de residuos de sulfonilo son metilo, etilo, fenilo, metilfenilo, dimetil fenilo, trimetil fenilo, trifluorometilo fenilo, clorofenilo, diclorofenilo, bromofenilo, dibromofenilo y trifluorometilo sulfonilo.

5

Las etapas de proceso individuales pueden ser llevadas a cabo en presencia de disolventes. Son disolventes apropiados agua y disolventes orgánicos especialmente disolventes orgánicos polares, que pueden ser utilizados también como mezclas de un mínimo de dos disolventes. Son ejemplo de disolventes los hidrocarburos (éter de petróleo, pentano, hexano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados (diclorometano, cloroforno, tetracloroetano, clorobenceno); éter (dietil éter, dibutil éter, tetrahidrofurano, dioxano, etilen glicol dimetilo o dietil éter); ésteres carbónicos y lactonas (metil acetato, etil acetate, metil propionato, valerolactona); carboxamidas y latramas N,N-sustituidas (dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona); cetonas (cetona, metilisobutilletona, ciclohexanona); sulfóxidos y sulfonas (dimetilsulfóxido, dimetilsulfona, tetrametilen sulfona); alcoholes (metanol, etanol, n- o i-propanol, n-, i- o t-butanol, pentanol, hexanol, ciclohexanol, ciclohexanediol, hidroximetilo o dihidroximetil ciclohexano, alcohol bencílico, etilen glicol, dietilen glicol, propanodiol, butanodiol, etilen glicol monometil o monoetil éter, y dietilen glicol monometil o monoetil éter; nitrilos (acetnitrilo, propionitrilo); aminas terciarias (trimetilamina, trietilamina, tripropilamina y tributilamina, piridina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperazina, N-metilmorfolina) y ácidos orgánicos (ácido acético, ácido fórmico).

10

15

20

Etapas de proceso a)

La reacción de compuestos de fórmula II para formar compuestos de fórmula III con un compuesto R₅ NH₂ abriendo el anillo de la lactona se pueden llevar a cabo con o sin disolvente. La reacción se lleva a cabo de manera favorable en presencia de alcoholes o aminas, que pueden formar ésteres carbónicos activados o carboxamidas. Estos compuestos son bien conocidos. Estos pueden ser 2-hidroxipiridina, N-hidroxicarboxamidas e imidas, y carboximidas (N-hidroxisuccinimida). Los disolventes orgánicos son utilizados como disolvente, siendo ventajosas las amidas terciarias, por ejemplo trimetilamina o trietilamina. La temperatura de reacción puede variar por ejemplo, desde aproximadamente 40°C a 150°C y preferentemente desde 50°C a 120°C.

25

30

Etapas de proceso b)

La reducción del grupo azida al grupo amina en los compuestos de fórmula III tiene lugar de manera conocida en si misma (ver Chemical Reviews, Vol. 88 (1988), páginas 298 a 317), por ejemplo, utilizando hidruros metálicos o de manera más cómoda utilizando un método catalítico con hidrógeno en presencia de catalizadores homogéneos (catalizador de Wilkinson) o heterogéneos, por ejemplo níquel de Rane o catalizadores de metales preciosos tales como platino o paladio, en caso necesario sobre sustratos tales como carbón. La hidrogenación puede ser llevada a cabo también en caso necesario catalíticamente en condiciones de transferencia de fase, por ejemplo, con formato amónico como cedente de hidrógeno. Es ventajoso utilizar disolventes orgánicos. La temperatura de reacción puede variar, por ejemplo, desde aproximadamente 0°C a 200°C y preferentemente de 10°C a 100°C. La hidrogenación puede ser llevada a cabo a presión normal o a una presión incrementada hasta 100 bar, por ejemplo y preferentemente hasta 50 bar.

35

40

Los compuestos de fórmula I pueden ser convertidos en sales de adición de manera conocida en si misma por tratamiento con ácidos monobásicos o polibásicos, inorgánicos u orgánicos. Son preferentes los hemifumaratos.

45

Etapas de proceso c1)

Son agentes adecuados de clorado, bromado y yodado el bromo y yodo elementales, en particular N-cloro, N-bromo y N-yodocarboxamidas y dicarboximidas. Son preferentes N-cloro, N-bromo y N-yodoftalimida y especialmente cloro, N-bromo y N-yodosuccinimida, así como butil hipoclorito terciario y sulfonamidas y sulfonimidas N-halogenadas, por ejemplo cloramina T. La reacción es llevada a cabo ventajosamente en disolventes orgánicos miscibles con agua tales como tetrahidrofurano o dioxano en presencia, como mínimo, de un volumen equivalente de agua. La reacción tiene lugar en primer lugar a baja temperatura, por ejemplo de -20 a 10°C, y a continuación a temperaturas elevadas, por ejemplo de 30 a 100°C. La presencia de ácidos orgánicos o inorgánicos puede ser ventajosa. Son ácidos adecuados, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido metansulfónico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometansulfónico, ácido toluensulfónico, H₂SO₄, H₃PO₄, haluros de hidrógeno, resinas de intercambio iónicos ácidas y ácidos inmovilizados sobre soportes sólidos. La halolactona puede ser aislada, por ejemplo, por extracción con disolventes orgánicos.

50

55

60

Etapas de proceso c2)

Los agentes de clorado, bromado y yodado adecuados son bromo y yodo elemental, en particular N-cloro, N-bromo y N-yodocarboxamidas y dicarboximidas. Son preferentes N-cloro, N-bromo y N-yodoftalimida y especialmente cloro, N-bromo y N-yodosuccinimida, así como butil hipoclorito terciario y sulfonamidas y sulfonimidas N-halogenadas, por ejemplo cloramina T. La reacción es llevada a cabo ventajosamente en disolventes orgánicos, tales como

65

hidrocarburos halogenados (cloroformo, diclorometano). La temperatura de reacción puede estar comprendida, por ejemplo, desde aproximadamente -70°C hasta temperatura ambiente, preferentemente de -30°C a 10°C. La halolactona puede ser aislada por ejemplo por extracción con disolventes orgánicos.

- 5 Son sales adecuadas de ácidos carboxílicos fórmula V, por ejemplo, las sales de metales alcalinos o de metales alcalino térreo, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio así como sales amónicas. Las sales amónicas pueden derivar de amoniaco, aminas primarias, secundarias o terciarias o pueden ser sales de amonio cuaternario. Las aminas pueden ser acíclicas o cíclicas y pueden comprender heteroátomos de los grupos O y S. Las aminas pueden comprender de 1 a 18 átomos de C, siendo preferente de 1 a 12 y especialmente preferente de 1 a 8. Las sales de amonio cuaternario pueden comprender de 4 a 18 átomos de C, siendo preferente 4 a 12 y especialmente preferente de 4 a 8. Son algunos ejemplos de aminas: metilamina, dimetilamina, trietilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, propilamina, dipropilamina, Tripropilamina, isopropilamina, butilamina, dibutilamina, tributilamina, fenilamina, metiletilamina, metildietilamina, fenilmetilamina, benzilamina, ciclopentilamina, ciclohexilamina, piperidina, N-metilpiperidina, morfolina, pirrolidina, y 2-feniletilamina. La formación de sal permite una purificación más eficaz de los ácidos carboxílicos de fórmula V con respecto a su pureza óptica y química, especialmente cuando se forman sales cristalinas con la selección de aminas. Las sales pueden ser convertidas antes de la reacción a los ácidos carboxílicos de fórmula V. No obstante, las sales pueden ser también utilizadas directamente para halolactonización. En este caso, la adición de ácidos, por ejemplo ácido trifluoroacético u otros ácidos fuertes, es recomendable, tal como se describe en la etapa de proceso c1).

- 20 La halolactonización es sorprendentemente estereoselectiva y se forman las cis-halolactonas deseadas con rendimientos que llegan al 90% o más.

25 Etapa de proceso d)

- La reacción de un compuesto de fórmula VI con, como mínimo, cantidades equimolares de hidróxidos de metales alcalinos o alcalinos térreos se lleva a cabo fácilmente en un disolvente orgánico polar, por ejemplo alcoholes tal como isopropanol y a temperaturas bajas, por ejemplo de -20 a 30°C. Las soluciones acuosas de hidróxidos se utilizan preferentemente, siendo especialmente preferente el hidróxido de litio. El compuesto de fórmula VII no es necesario que sea aislado, pero la mezcla de reacción puede ser utilizada directamente en la etapa de proceso e). El estereoisomero deseado es formado también en esta etapa con elevados rendimientos que llegan hasta 90% o más.

- 35 La reacción de un compuesto de fórmula VI con, como mínimo, cantidades equimolares de un alcohol, especialmente un C₁-C₈alcohol y en particular metanol o etanol, se lleva a cabo de manera fácil en un disolvente orgánico polar, por ejemplo éteres o alcoholes utilizados para esterificación y a bajas temperaturas, por ejemplo de -20 a 30°C. Se utiliza también preferentemente bases, por ejemplo bicarbonatos de metales alcalinos o carbonatos de metales alcalinos, siendo especialmente preferente el bicarbonato potásico. El compuesto de fórmula VII no necesita ser aislado, pero la mezcla de reacción puede ser utilizada directamente en la etapa de proceso e). El estereoisomero deseado es formado también en esta reacción con elevados rendimientos que llegan a 90% o más.

Etapa de proceso e)

- 45 La lactonización de los compuestos de fórmula VII para formar compuestos de fórmula VIII se lleva a cabo fácilmente a una temperatura de -20 a 50°C y preferentemente en presencia de un disolvente polar tal como un alcohol (isopropanol) o éter (tetrahydrofurano, dioxano). Es ventajoso utilizar ácidos inorgánicos, especialmente ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico. La hidroxilactona de fórmula VII puede ser aislada, por ejemplo por extracción con disolventes orgánicos. El estereoisomero deseado es formado también en esta etapa con elevados rendimientos que llegan hasta 90% o más.

Etapa de proceso f)

- 55 La conversión del grupo hidroxilo a un grupo cedente puede ser llevada a cabo en disolventes orgánicos, preferentemente disolventes orgánicos polares y a temperaturas de -20 a 50°C. Los haluros ácidos, tales como cloruros ácidos y bromuros ácidos se utilizan preferentemente como reactivos. Son especialmente preferentes los cloruros o bromuros de sulfonilo. La reacción es llevada a cabo preferentemente en presencia de cantidades equivalentes de una base para la unión del ácido. Son bases adecuadas en particular las aminas terciarias, tales como trimetilamina o trietilamina y dimetilaminopiridina. La hidroxilactona de un compuesto de fórmula VII puede ser aislada, por ejemplo, por extracción con disolventes orgánicos. Los rendimientos llegan a 90% o más.

Etapa de proceso g)

- 65 Son agentes de azidación adecuados, por ejemplo, las azidas de metales, especialmente azidas de metales alcalinos térreos y azidas de metales alcalinos así como azidas de sililo. Son agentes de azidación especialmente preferentes la azida de litio, azida de sodio y azida de potasio. La reacción puede ser llevada a cabo en disolventes orgánicos,

tales como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilformamida (DMF), 1,3-dimetilimidazolidinona (DMI), tolueno o metilciclohexano. La temperatura de reacción puede variar por ejemplo desde aproximadamente 20°C a 150°C y preferentemente de 50°C a 120°C. Puede ser aconsejable incluir la utilización de catalizadores de transferencia de fase. La preparación y utilización sintética de azidas se describe por ejemplo en la publicación E. F. V. Scriven in Chemical Reviews, Vol. 88 (1988), páginas 298 a 317. El rendimiento llega a un extraordinario valor de 70% o más.

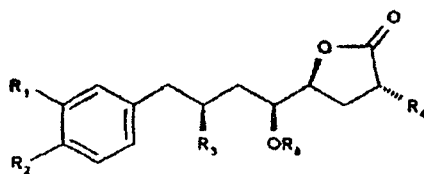
En una variante, la introducción del grupo cedente en la etapa de proceso f) y la azidación en la etapa de proceso g) pueden ser llevadas a cabo simultáneamente en un recipiente de reacción.

Etapa de proceso h)

En una variante, la azidación puede ser llevada a cabo también directamente con el compuesto de hidroxilo de la fórmula VIII. Esta reacción ha sido descrita por David. L. Hughes in Organic Preparations and Procedures Int. (1996), 28 (2), pp. 127-164 y por M. C. Viaud y otros en Synthesis (1990), pp. 130 a 131. La azidación es llevada a cabo, como mínimo, con cantidades equimolares de azida de zinc/bis-piridina en presencia de, por ejemplo, trifenilfosfina en cantidades de 2 equivalentes o más, y aproximadamente cantidades iguales de un azodicarboxilato tal como azodiisopropilcarboxilato. La reacción es llevada a cabo en un disolvente orgánico, especialmente un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno. La temperatura de reacción puede ser de -20 a 80°C.

Algunos intermediarios preparados utilizando procesos según la invención son nuevos y representan objetivos adicionales de la invención.

Otro objetivo de la invención es un compuesto de fórmula X,



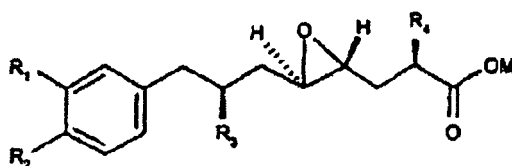
(X) ,

en la que

R₁ y R₂ son independientemente uno de otro, H, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆halogenalquilo, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alcoxi-C₁-C₆alquilo, o C₁-C₆alcoxi-C₁-C₆alquiloxi, R₃ es C₁-C₆alquilo, R₄ es C₁-C₆alquilo, y R₅ es C₁-C₆alquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, C₁-C₆alcoxi-C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcanoiloxi-C₁-C₆alquilo, C₁-C₆aminoalquilo, C₁-C₆alquilamino-C₁-C₆alquilo, C₁-C₆dialquilamino-C₁-C₆alquilo, C₁-C₆alcanoilo R₈ es hidrógeno o R₈O es un grupo cedente.

Para los residuos R₁, R₂, R₃, y R₄ en compuestos de fórmula X, son aplicables las realizaciones y preferencias descritas en lo anterior.

Un objetivo de la invención en sentido más amplio es un compuesto de fórmula VII,

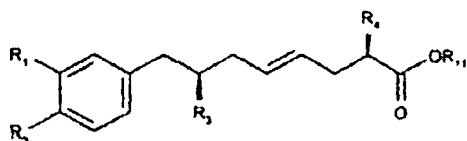


(VII) ,

en la que M es un metal alcalino, un metal alcalino térreo equivalente o el residuo de un alcohol menos un grupo hidroxilo, R₁ y R₂ son independientemente uno de otro, H, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆halogenalquilo, C₁-C₆alcoxi, C₁-C₆alcoxi-C₁-C₆alquilo, o C₁-C₆alcoxi-C₁-C₆alquiloxi, R₃ es C₁-C₆alquilo, y R₄ es C₁-C₆alquilo.

Para los residuos R₁, R₂, R₃, y R₄, así como para M, en compuestos de fórmula VII, son aplicables las realizaciones y preferencias descritas en lo anterior.

Un objetivo de la invención es un compuesto de fórmula XIII



(XIII),

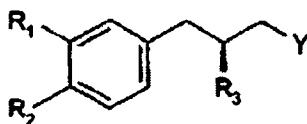
en la que R_{11} es un metal alcalino, un metal alcalino térreo equivalente, hidrógeno o el residuo de un alcohol menos un grupo hidroxilo, y

R_1 y R_2 son independientemente uno de otro H, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 halogenalquilo, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alcoxi- C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_6 alcoxi- C_1 - C_6 alquilo, R_3 es C_1 - C_6 alquilo, y R_4 es C_1 - C_6 alquilo.

Para los residuos R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_{11} en los compuestos de fórmula XIII, son aplicables las realizaciones y preferencias descritas en lo anterior.

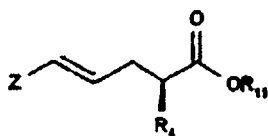
Los ácidos carboxílicos de fórmula V utilizados en la etapa de proceso c) pueden ser preparados de manera conocida en sí misma por hidrólisis de derivados ácidos hidrolisables tales como ésteres carbónicos, carboxamidas o carboxilatos. La hidrólisis puede ser llevada a cabo con ácidos o con bases. La hidrólisis con una base es preferente, por ejemplo con hidróxidos de metales alcalinos (LiOH, KOH y NaOH), que se pueden añadir como solución acuosa o en forma de sólido. La reacción se lleva a cabo ventajosamente en agua, disolventes orgánicos (alcoholes y éteres) o mezclas de los mismos. La temperatura de reacción puede llegar hasta la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. Después de la eliminación del disolvente el residuo de la reacción es recogido con un ácido en solución acuosa tal como ácido clorhídrico y el compuesto de fórmula V es extraído (por ejemplo con éteres) y purificado. La hidrólisis es cuantitativa y el compuesto puro de fórmula V se obtiene con rendimientos superiores a 90%. Es posible llevar a cabo la hidrólisis al mismo tiempo que la halolactonización en un recipiente de reacción. La hidrólisis puede ser llevada a cabo también enzimáticamente.

Los compuestos de fórmula XIII se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XIV



(XIV),

con un compuesto de fórmula XV,



(XV),

en la que R_1 a R_4 , y R_{11} son los definidos anteriormente incluyendo las preferencias, I es Cl, Br o I, y Z es Cl, Br o I, en presencia de un metal alcalino o un metal alcalino térreo. Y y Z son preferentemente Br y especialmente Cl.

El acoplamiento de reactivos de Grignard con haluros de alqueno en un éter tal como tetrahydrofurano o dioxano como disolventes en presencia de cantidades catalíticas de una sal soluble de un metal o un complejo de un metal, por ejemplo una sal de hierro, níquel o paladio o un complejo de hierro, níquel o paladio (tal como tricloruro de hierro, acetil acetato de hierro, benzoil cetonato de hierro, acetil acetato de níquel, y complejos de hierro, níquel o paladio con fosfinos terciarios o difosfinos diterciarios tales como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina, 1,2-difenilfosfinoetano, 1,2-difenilfosfinopropano, 1,2-difenilfosfinofurano, y 1,2-difenilfosfinobutano es conocido. Son ejemplos de complejos de metales y sales de complejos de metales dicloroníquel(1,2-difenilfosfinoetano) y dicloropaladio(1,2-difenilfosfinoetano). La presencia de un aditivo de estabilización de las sales metálicas o complejos metálicos y sales

de complejos metálicos puede ser ventajosa. Son ejemplos DMPU, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilmorfolina, aminas tales como trietilamina y tetrametiletilenediamina, así como mezclas de un mínimo de dos de estos aditivos. Cuando se utiliza acetnilacetato de hierro, la adición de una mezcla de DMPU y de tetrametiletilendiamina se ha demostrado satisfactoria. Cuando se utiliza dicloroníquel(1,2-difenilfosfinoetano), la adición de trietilamina se ha demostrado ventajosa.

La reacción se describe por G. Cahiez y otros en Synthesis (1998), pp. 1199-1200. La temperatura de reacción puede ser por ejemplo de -50 a 80°C, preferentemente de -20 a 50°C. Las cantidades catalíticas pueden ser, por ejemplo, de 0.1 a 20% en peso en relación con un compuesto de fórmula XIV. Es aconsejable llevar a cabo la reacción de manera que inicialmente un compuesto de fórmula XIV es convertido en un compuesto de Grignard (por ejemplo con magnesio) y a continuación con adición de una solución de un compuesto de fórmula XV, sal metálica, complejo metálico o sal de complejo metálico y el aditivo de estabilización o viceversa.

Puede ser ventajoso si solamente se utilizan cantidades catalíticas de un aditivo estabilizante de los complejos de metales, por ejemplo trietilamina o DMPU. Las cantidades catalíticas pueden ser, por ejemplo, de 0.1 a 10 moles por cien, preferentemente de 1 a 5 moles por cien en relación con los compuestos de fórmula XIV o XV.

Los compuestos de fórmula XIV en forma de sus racematos o enantiómeros son conocidos o son capaces de ser preparados de acuerdo con procesos análogos. Por ejemplo, el R₁R₂fenilaldehído puede ser reaccionado con éster del ácido R₃dietoxifosforilacético para formar ésteres del ácido 2-R₃-3-(R₁R₂fenil)acrílico pudiendo ser éstos hidrogenados para formar los ésteres de ácido propionico correspondientes, el grupo éster saponificado y el ácido carboxílico reducido a alcohol y finalmente el grupo hidroxilo sustituido por halógeno. Se pueden obtener enantiómeros separando los racematos de los ácidos carboxílicos, por ejemplo, con quinina o por resolución enzimática de los racematos de los ésteres carbónicos correspondientes. Se describen los detalles en los ejemplos. Una posible síntesis asimétrica de compuestos de fórmula XIV se describe en el documento EP-A-0 678 503.

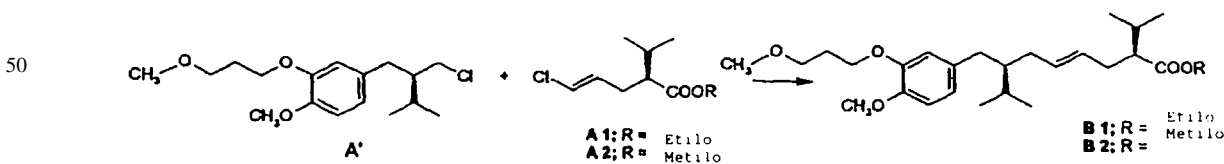
Los compuestos de fórmula XV se pueden obtener por reacción, por ejemplo, de ésteres carbónicos o derivados de la R₄CH₂COOR₁₁ con 1,3-dihalogenopropeno en presencia de bases amina fuertes tales como amidas de metales alcalinos (Li-N(i-propil)₂ o hexametildisilazano de litio) para formar compuestos de fórmula XV, o por preparación mediante la derivatización de manera conocida en si misma de ácidos carboxílicos, haluros de ácidos carboxílicos, carboxamidas y sales de ácido carboxílico a partir, por ejemplo, de ésteres carbónicos de fórmula XV. Los enantiómeros deseados pueden ser obtenidos a partir de los racematos de manera conocida en si misma por separación de los racematos, por ejemplo, por cristalización a partir de sales de adición de ácidos carboxílicos utilizando bases ópticamente activas. Es más ventajoso separar los racematos tratando ésteres de fórmula XV con esterasas.

Con la elección de ésteres carbónicos y ácidos carboxílicos de fórmulas IV y V, los compuestos de fórmula I, que en si mismos son compuestos complejos, pueden ser preparados de manera convergente y simple con lo cual es especialmente cierto para esta síntesis enantioselectiva o diastereoselectiva. El rendimiento total de las etapas de proceso a) a h) puede llegar a 40% o más, lo cual hace factible la aplicación industrial.

Los siguientes ejemplos explican la invención de manera más detallada.

A) Preparación de compuestos de fórmula IV

Ejemplo A1



Se calentó en reflujo una mezcla de 9,75 g de magnesio en polvo y 100 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 0,50 ml de 1,2-dibromoetano durante un periodo de 1 minuto (reacción exotérmica visible). Se añadió gota a gota durante un periodo de 30 minutos a una temperatura de 62-64°C una solución de 34.63 g A', 3.80 ml 1,2-dibromoetano y 300 ml de tetrahidrofurano. La mezcla es agitada durante otros 30 minutos en reflujo y a continuación es enfriada hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción es filtrada en atmósfera de argón hasta transparencia y la solución de Grignard resultante es añadida gota a gota durante un periodo de 10 minutos a una solución de 20.47 g de A1, 0.24 ml de N-metilpirrolidona, 0.88 g de hierro (III) acetilacetato en 230 ml de tetrahidrofurano de -5 a 0°C. La mezcla de reacción es agitada durante 1 minuto adicional a 0°C y se añaden a continuación 400 ml de ácido clorhídrico 2N. La mezcla es extraída con dietil éter (3 x 300 ml) y las fases orgánicas son lavadas consecutivamente con agua (1 x 300 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas por evaporación en un Rotovapor. Por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F;

ES 2 322 547 T3

dietil éter/hexano 1:4), el compuesto del título B1 es obtenido a partir del residuo como aceite ligeramente amarillento (33,8 g, 75%): TLC $R_f = 0,15$ (dietil éter - hexano 1:4). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.75-0.9 (m, 12H), 1.15 (t, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.70-2.45 (m, 10H), 3.30 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.90-4.10 (m, 4H), 5.25 (m, 2H), 6.60 (m, 2H), 6.70 (d, 1H) ppm.

Ejemplo A2

Por analogía con el ejemplo A1, se prepara el derivado por reacción de A' con A2:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.90-1.00 (m, 12H), 1.40-2.55 (m, 12H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 5.40 (m, 2H), 6.65-6.75 (m, 2H), 6.80 (d, 1H) ppm.

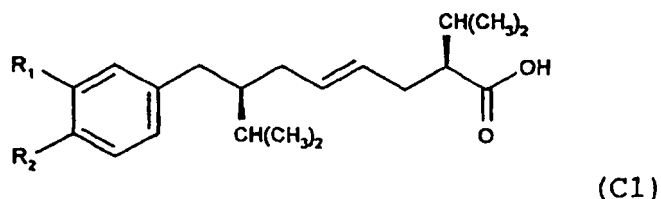
Ejemplo A3

Una mezcla de 38,9 g de magnesio en polvo y 400 ml de tetrahidrofurano es calentada en reflujo y se añade a continuación 2,0 ml de 1-bromo-2-cloroetano durante un periodo de 1 minuto (reacción exotérmica visible). Una solución de 126.8 g A', 14.6 ml de 1-bromo-2-cloroetano y 700 ml de tetrahidrofurano se añade gota a gota durante un periodo de 35 minutos a una temperatura de 62-64°C. La mezcla es agitada durante otros 30 minutos en reflujo y a continuación es enfriada hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción es filtrada en atmósfera de argón hasta transparencia y la solución de Grignard resultante es añadida gota a gota durante un periodo de 20 minutos a una solución de 80.3 g de A2, 5.58 ml de trietilamina, y 2.11 g de Ni(dpp)Cl_2 en 700 ml de tetrahidrofurano de 20 a 22°C. La mezcla de reacción es agitada durante 1 minuto adicional a 20°C y se añade a continuación ácido clorhídrico 1 N a 15°C. La extracción se lleva a cabo con tert-butil metil éter (2 x 1 l), y las fases orgánicas son lavadas de manera consecutiva con una solución acuosa saturada de cloruro sódico/agua (1:9) (2 x 1.2 l) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas por evaporación sobre un evaporador rotativo. A2 no convertido es separado por destilación del residuo a 75°C en vacío. El compuesto del título B2 en bruto obtenido de esta manera (171.4 g) es obligado a reaccionar adicionalmente en el ejemplo B2.

B) Preparación de compuestos de fórmula V

Ejemplo B1

Preparación de ácido carboxílico

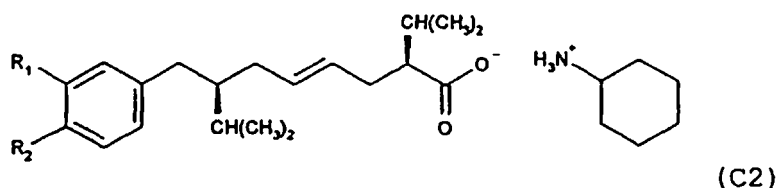


A una solución de 22,4 g de B1 y 150 ml de tetrahidrofurano/metanol/agua (3:1:1) se añaden 3.6 g de hidróxido de litio y a continuación se agita durante 48 horas en reflujo. La mezcla de reacción es concentrada por evaporación, se añaden 500 ml de HCl 1N (frío) al residuo y la extracción se lleva a cabo con tert-butil metil éter (3 x 500 ml). Las fases orgánicas son lavadas con solución acuosa saturada de NaCl (200 ml), secada sobre sulfato sódico y concentradas en un evaporador rotativo. Por medio de cromatografía flash (SiO_2 60F/acetato de etilo/hexano 1:1), se obtiene el compuesto del título C1 a partir del residuo en forma de aceite ligeramente amarillento (19.2 g, 94%): TLC $R_f = 0.22$ (dietil éter - hexano 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.80-1.0 (m, 12H), 1.50 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.80-2.60 (m, 10H), 3.40 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 5.45 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 6.80 (d, 1H) 7.60-9.0 (bs, 1H) ppm.

El compuesto del título C1 puede ser preparado a partir de B2 por analogía con el ejemplo B1.

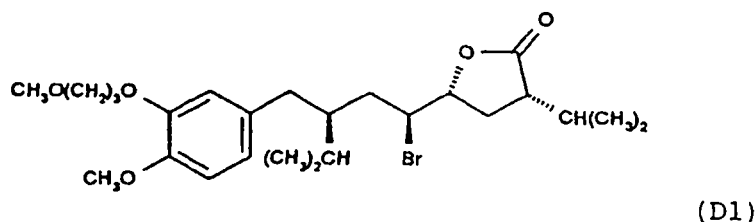
Ejemplo B2

Preparación de la sal ciclohexilamina de ácido carboxílico

A una solución de 171,4 g (en bruto) de B2 y 1,07 l de dioxano, se añaden 0,67 l de agua y 0,4 l de KOH 2N y la mezcla es agitada en reflujo durante 23 horas. La mezcla de reacción es concentrada por evaporación, se añaden 0,6 l de agua al residuo que es lavado con tert-butil metil éter (2 x 500 ml) (se descartan las fases orgánicas). La fase acuosa es acidificada con 0,24 l 4N HCl y a continuación extraída con tert-butil metil éter (2 x 0,6 l). Las fases orgánicas son lavadas con solución acuosa de NaCl (0,6 l), secadas sobre sulfato sódico y concentradas en un evaporador rotativo. El residuo es disuelto en 2 l de n-hexano, se añaden 38,5 ml de ciclohexilamina y la mezcla es agitada durante 20 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante es enfriada a 0°C y el compuesto del título C2 es obtenido por filtrado en forma de cristales blancos (165,6 g, 79,6%).

C) Preparación de compuestos de fórmula VI

Ejemplo C1

Preparación de

Una solución de 2,66 g de C1 y 26,6 ml de diclorometano es enfriada a -15°C. A continuación se añaden 4 x 0,232 g de N-bromosuccinimida en porciones cada 2 minutos. La reacción de mezcla es agitada durante otros 30 minutos a -15°C y a continuación, durante un periodo de 5 minutos es introducida en 30 ml de una solución de sulfito sódico al 40% enfriado a 0°C. La mezcla es diluida con agua (10 ml) y extraída con diclorometano (2 x 30 ml). Las fases orgánicas son lavadas de forma consecutiva con agua (1 x 30 ml) y solución acuosa concentrada de NaCl (1 x 30 ml), a continuación, secada sobre sulfato sódico y concentrada en un evaporador rotativo. Por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F/dietil éter/hexano 1:1) se obtienen 2,98 g del compuesto del título D1 a partir del residuo (contenido de compuesto del título= aproximadamente 89%); TLC R_f = 0,34 (cis-lactona) y 0,38 (translactona) con dietil éter/hexano 2:1. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,85-1,10 (m, 12H), 1,60-2,65 (m, 12H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,55-3,70 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 4,25 (m, 1H), 6,70-6,85 (m, 3H) ppm.

Ejemplo C2

Preparación a partir de éster carbónico B1 en presencia de agua

Una solución de 0,449 g de B1, 3,3 ml de tetrahidrofurano y 1,7 ml de agua es enfriada a 0°C. Se añaden a la solución 0,205 g de N-bromosuccinimida y la mezcla es agitada durante 30 minutos a 0°C y durante 15 horas a 70°C. La mezcla de reacción es enfriada a 0°C y añadida a 30 ml de una solución acuosa de bisulfito sódico al 40% que ha sido enfriada a 0°C. La mezcla es extraída con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas son lavadas de manera consecutiva con agua (1 x 30 ml) y solución acuosa concentrada de NaCl (1 x 30 ml), secada sobre sulfato sódico y concentrada en un evaporador rotativo. Por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F/dietil éter/hexano 1:1) se obtienen 0,42 g del compuesto del título D1 a partir del residuo (contenido de compuesto del título=aproximadamente 80%); TLC R_f = 0,34 (cis-lactona) y 0,38 (trans-lactona) con dietil éter/hexano 2:1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,85-1,10 (m, 12H), 1,60-2,65 (m, 12H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,55-3,70 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 4,25 (m, 1H), 6,70-6,85 (m, 3H) ppm.

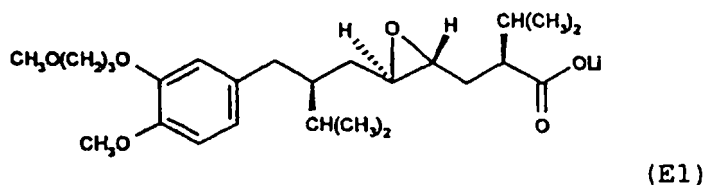
Ejemplo C3

Preparación a partir de sal de ciclohexilamina C2

Una solución de 164.3 g de C2 es enfriada a 0°C. Se añaden 26,6 ml de ácido trifluoroacético gota a gota y la mezcla es agitada durante 1 hora. La mezcla de reacción es enfriada a -20°C. A continuación se añaden 6 x 9.38 g de N-bromosuccinimida en porciones cada 2 minutos. La mezcla de reacción es agitada durante otras 2 horas a una temperatura de -15 a -20°C, y se añaden a 0°C 160 ml de una solución acuosa de bisulfito sódico al 4%. La mezcla es extraída con agua (1 l) y la fase orgánica es separada. La fase acuosa es extraída con diclorometano (0,5 l) y las fases orgánicas combinadas son lavadas con agua (1 l) y solución acuosa de NaCl (0,5 l), a continuación son secadas sobre sulfato sódico y concentradas en un evaporador rotativo. El compuesto del título en bruto D1 obtenido de esta manera (161.4 g) (contenido aproximado del compuesto del título 90%) es reaccionado posteriormente en los ejemplos D2 y E2.

D) *Preparación de compuestos de fórmula VII*

Ejemplo D1

Preparación de

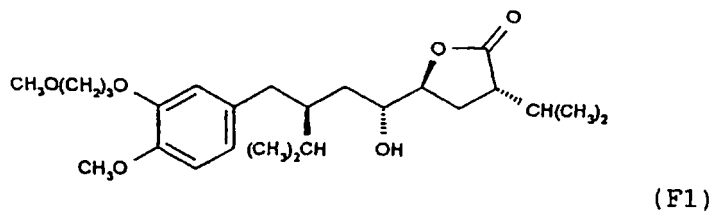
Una solución de 16.65 g de D1 y 150 ml de isopropanol es enfriada a 0°C, a continuación se añaden 66.6 ml de 2N LiOH durante un periodo de 10 minutos y la mezcla es agitada durante 1,5 horas (el E1 intermediario es obligado a reaccionar inmediatamente a continuación en la etapa siguiente)

Ejemplo D2

Se obtiene el compuesto E1 de manera análoga utilizando el compuesto D1 preparado tal como se ha descrito en el ejemplo C3 y tal como se utiliza en el ejemplo E2.

E) *Preparación de compuestos de fórmula VIII*

Ejemplo E1

Preparación de

A la mezcla de reacción D1, se añaden gota a gota 100 ml de HCL 2N y la mezcla de reacción es agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es diluida con agua (500 ml) y extraída con tert-butil metil éter (3 x 250 ml). Las fases orgánicas son lavadas consecutivamente con agua (2 x 500 ml) y solución acuosa concentrada de NaCl (200 ml), secada sobre sulfato sódico y concentrada en un evaporador rotativo. Por medio de cromatografía flash (SiO₂ 60F/dietil éter/hexano 2:1) se obtienen 12,0 g del compuesto del título F1 a partir del residuo (contenido del compuesto del título=aproximadamente 88%) TLC R_f = 0.16 (dietil éter/hexano 2:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.80-1.05 (m, 12H), 1.10-2.25 (m, 10H), 2.35 (m, 1H), 2.50-2.75 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.25 (m, 1H), 6.70-6.85 (m, 3H) ppm.

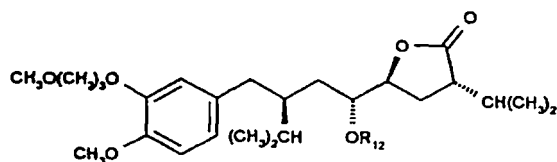
Ejemplo E2

La mezcla agitada de 161.4 g de D1 (en bruto), 1.61 l de tetrahidrofurano y 0.474 l de agua es agitada a temperatura ambiente durante 20 horas con 0.474 l de LiOH 2N. A continuación se añade 1.61 l de agua y el tetrahidrofurano (1.7 l) es separado por evaporación en un evaporador rotativo. La mezcla resultante es lavada con tert-butil metil éter (0.5 l) y la solución acuosa del intermediario E1 es obtenida y reaccionada adicionalmente de forma inmediata. Con agitación se añaden tert-butil metil éter (1.0 l) y HCl 4N (0.316 l). La fase orgánica es separada y agitada durante 2 horas en reflujo (con un separador de agua). La solución es enfriada, secada sobre sulfato sódico y concentrada sobre un evaporador rotativo. El compuesto del título en bruto F1 obtenido de esta manera (136.1 g) (contenido del compuesto del título aproximadamente 90%) es reaccionado posteriormente en el ejemplo F4.

F) Preparación de compuestos de fórmula IX

Ejemplo F1

Preparación de



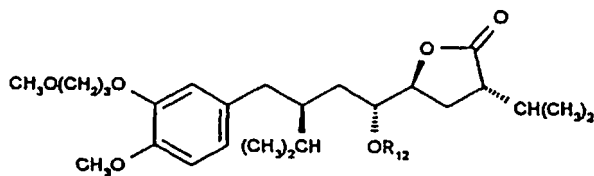
en la que R_{12} es $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-(G1)}$.

A una solución de 0,325 g de F1 y 8 ml de diclorometano, se añaden 0,156 ml de trietilamina y la mezcla es enfriada a 0°C. Se añaden gota a gota 0,087 ml de cloruro de metansulfonilo y la mezcla es agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es vertida sobre agua (10 ml) y extraída con tert-butil metil éter (2 x 10 ml). Las fases orgánicas son lavadas consecutivamente con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% (10 ml) y una solución acuosa concentrada de NaCl. Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre una solución de sulfato sódico y concentradas por evaporación en un evaporador rotativo. Por medio de cromatografía flash (SiO_2 60F/dietil éter/hexano 2:1), se obtiene el compuesto del título G1 a partir del residuo en forma de un aceite ligeramente amarillento (0.32 g, 82%): TLC R_f = 0.18 (dietil éter - hexano 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.85-1.05 (m, 12H), 1.55-2.25 (m, 9H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 6.70-6.85 (m, 3H) ppm.

Ejemplo F2

Preparación de



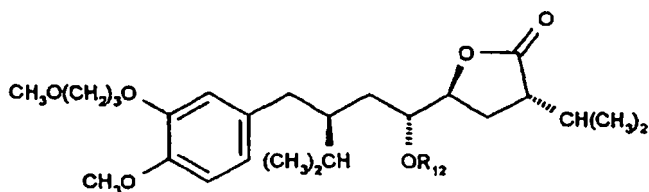
en la que R_{12} es $4\text{-BrC}_6\text{H}_5\text{-SO}_2\text{-(G2)}$.

A una solución de 0,437 g de F1 y 5 ml de diclorometano, se añaden consecutivamente 0.307 g de 4-bromobencen-sulfocloruro y 0.147 g de 4-dimetilaminopiridina y la mezcla es agitada durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es vertida sobre agua helada (30 ml) y extraída con dietil éter (3 x 30 ml). Las fases orgánicas son lavadas consecutivamente con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% (30 ml) y solución acuosa concentrada de NaCl (30 ml). Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato sódico y concentradas por evaporación en un evaporador rotativo. Mediante cromatografía flash (SiO_2 60F/dietil éter/hexano 1:1) se obtiene el compuesto del título G2 a partir del residuo en forma de aceite ligeramente amarillento (0.304 g, 46%): TLC R_f = 0.36 (dietil éter - hexano 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.80-1.0 (m, 12H), 1.55-2.20 (m, 9H), 2.25-2.45 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 6.60-6.85 (m, 3H), 7.60-7.75 (m, 4H) ppm.

Ejemplo F3

Preparación de



en la que R_{12} es 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{-SO}_2\text{-}$ (G3).

A una solución de 0,437 g de F1 y 5 ml de diclorometano, se añaden 0,229 g de 4-metilbencenesulfocloruro y 0,147 g de 4-dimetilaminopiridina y la mezcla es agitada posteriormente durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es vertida sobre agua helada (30 ml) y extraída con dietil éter (3 x 30 ml). Las fases orgánicas son lavadas consecutivamente con solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% (30 ml) y solución acuosa concentrada de NaCl (30 ml). Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato sódico y concentradas por evaporación en un evaporador rotativo. Por medio de cromatografía flash (SiO_2 60F/dietil éter/hexano 1:1), ese obtiene el compuesto G3 a partir del residuo en forma de aceite ligeramente amarillento (0,40 g, 68%): TLC R_f = 0,26 (dietil éter - hexano 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,80-1,0 (m, 12H), 1,55-2,20 (m, 9H), 2,30-2,50 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 6,60-6,85 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,70 (d, 2H) ppm.

Ejemplo F4

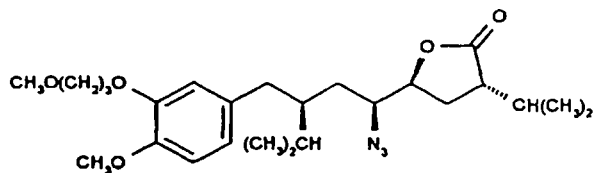
Preparación de G1

A una solución de 136,1 g de F1 (en bruto) preparada tal como se ha descrito en el ejemplo E2 y 0,86 l de tolueno, se añaden 52,8 ml de trietilamina y la mezcla es enfriada a 0°C . Se añaden gota a gota 29,45 ml de cloruro de metansulfonilo y la mezcla es agitada a continuación durante 1 hora a 15°C . La mezcla de reacción es enfriada a 0°C , se añaden 7,88 ml de 3-dimetilamino-1-propilamina (el exceso de cloruro de metansulfonilo es destruido) y la mezcla es agitada durante 15 minutos. La mezcla de reacción es lavada con agua (1 l), la fase orgánica es separada y la fase acuosa es extraída nuevamente con tolueno (0,6 l). Las fases orgánicas son lavadas de manera consecutiva con agua/solución de NaCl saturada (5:1; 0,6 l) y solución de NaCl acuosa saturada (0,6 l), secadas sobre sulfato sódico y concentradas en un evaporador rotativo. El compuesto del título en bruto F1 obtenido de esta manera (165 g) (contenido del compuesto del título aproximadamente 90%) es objeto de reacción adicionalmente en el ejemplo G2.

G) Preparación de compuestos de fórmula II

Ejemplo G1

Preparación de



(H1)

Una mezcla de 9,5 g de G1, 2,35 g de azida sódica y 100 ml de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona es agitada durante 20 horas a 60°C . La mezcla de reacción es vertida en 500 ml de agua y extraída con tert-butil metil éter (3 x 200 ml). Las fases orgánicas son lavadas de manera consecutiva con agua (3 x 500 ml), bicarbonato sódico en solución acuosa al 5% (200 ml) y solución de NaCl acuosa concentrada (200 ml). Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato sódico y concentradas en un evaporador rotativo. Por medio de cristalización a partir de 150 ml de diisopropiléter-hexano (1:2) a 0°C , se obtiene el compuesto del título H1 a partir del residuo en forma de cristales blancos (5,62 g, 67%); p.f. $61\text{-}62^\circ\text{C}$; TLC R_f = 0,41 (acetato de etilo - hexano 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,85-1,10 (m, 12H), 1,40 (m, 1H), 1,60-2,25 (m, 8H), 2,45 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 4,30 (m, 1H), 6,70-6,85 (m, 3H) ppm.

El derivado H1 puede ser preparado por reacción de G2 o G3 por analogía con el ejemplo G1.

Ejemplo G2

Preparación de H1

- 5 Una mezcla de 165 g de G1 (en bruto), 41.1 g de azida sódica y 0,8 l de 1.3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona es agitada durante 20 horas a 60°C. La mezcla de reacción es enfriada, vertida en 1,5 l de agua y extraída con metilciclohexano (2 x 750 ml). Las fases orgánicas son lavadas de manera consecutiva con agua (4 x 750 ml) y solución de NaCl acuosa concentrada (750 ml). Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato sódico y concentradas a un volumen de 900 ml en un evaporador rotativo. La solución resultante es inoculada con 10 mg del compuesto del título y agitada durante 20 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante es enfriada a 0°C y el compuesto del título H1 es obtenido por filtrado en forma de cristales blancos (104 g, 71%).

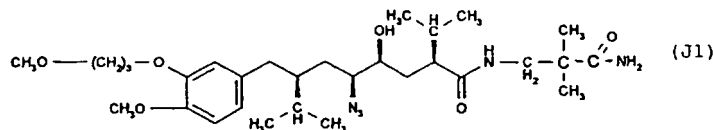
Ejemplo G3

Preparación de H1

- 15 Una mezcla de 10,3 g de G1 (en bruto), 50 ml de metilciclohexano, 40 ml de azida sódica 2N (solución acuosa) y 0,4 g de Aliquat® es agitada durante 20 horas a 80°C. La mezcla de reacción fue enfriada a 40°C, la fase acuosa es separada y la fase orgánica lavada a 40°C con (2 x 40 ml). La fase orgánica es secada sobre sulfato sódico y es filtrada. El filtrado es inoculado con 5 mg del compuesto del título y agitado durante 20 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante es enfriada a 0°C y el compuesto del título H1 es obtenido por filtrado en forma de cristales blancos (6.60 g, 71%).

H) *Preparación de compuestos de fórmula III*

Ejemplo H1

Preparación de

- 40 Una mezcla de 59,1 g de H1, 41,82 g de 3-amino-2,2-dimetilpropionamida, 2,28 g de 2-hidroxipiridina en 59.1 ml de trietilamina es agitada durante un periodo de 16 horas a 90°C. A continuación, se separan por destilación 33 ml de trietilamina durante un periodo de tiempo de 0,5 horas y el residuo es agitado durante otras 8,5 horas a 90°C. La mezcla de reacción enfriada es extraída entre acetato de etilo (3 x 500 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 500 ml) y solución de cloruro sódico saturada (1 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre 100 g de sulfato sódico, son filtradas y concentradas en un evaporador rotativo. El residuo es secado y se obtiene el compuesto del título F1 en bruto en forma de un aceite (78.4g, cuantitativo) (ensayo HTLC: 88.5%): TLC R_f = 0.13 (acetato de etilo - hexano 4:1); muestra cromatografiada: TLC R_f = 0.13 (acetato de etilo/hexano 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.85-0.96 (m, 12H), 1.23 (s, 6H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.53-1.80 (m, 5H), 1.82-1.93 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 3H), 2.45-2.57 (m, 2H), 2.87-2.92 (m, 1H), 3.13 (d, 1H), 3.32-3.52 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 5.51 (bs, 1H), 6.01 (bs, 1H), 6.43 (t, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.81 (d, 1H) ppm.

Ejemplo H2

Preparación de J1

- 55 Una mezcla de 9,23 g de H1, 6,97 g de 3-amino-2,2-dimetilpropionamida, 1,90 g de 2-hidroxipiridina y 5.0 ml trietilamina es agitada durante un periodo de tiempo de 24 horas a 65°C. La mezcla de reacción enfriada es extraída entre tert-butil metil éter (2 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas en un evaporador rotativo. El residuo es secado y se obtiene el compuesto del título F1 en bruto en forma de aceite (11.65 g, cuantitativo) (ensayo HPLC: > 95%).

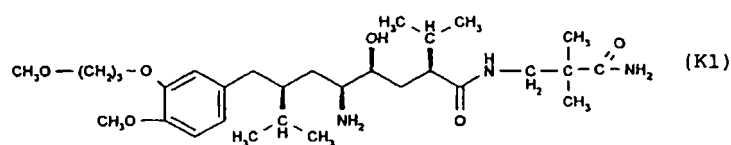
Ejemplo H3

Preparación de J1

Una mezcla de 4,62 g de H1, 3,48 g de 3-amino-2,2-dimetilpropionamida y 0,95 g de 2-hidroxipiridina es agitada durante un periodo de 24 horas a 65°C. La mezcla de reacción enfriada es extraída entre tert-butil metil éter (2 x 100 ml) y agua (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas en un evaporador rotativo. El residuo es secado y se obtiene el compuesto del título en bruto J1 en forma de aceite (5,75 g, cuantitativo) (ensayo HPLC: > 95%).

J) Hidrogenación del grupo azida tras formar compuestos de fórmula I

Ejemplo J1

Preparación de

78,4 g (ensayo HPLC: 88,5%) de J1 (en bruto) son hidrogenados durante 3 horas en presencia de 3,92 g de Pd/C 5% y de 7,2 ml de etanolamina en 700 ml de tert-butil metil éter a temperatura ambiente y una presión de 3,0 bar. La mezcla de reacción es filtrada y el catalizador es lavado con 300 ml de tert-butil metil éter. El filtrado es lavado consecutivamente con 400 ml de NaOH 2N y 400 ml de salmuera. Las fases acuosas son extraídas a continuación con tert-butil metil éter (2 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas son secadas con 100 g de sulfato sódico y concentradas por evaporación. El residuo es mezclado con 7,31 g de ácido fumárico y disuelto en 200 ml de etanol y filtrado hasta transparencia. El filtrado es concentrado por evaporación a un peso total de 104 g y disuelto en 1,7 l de acetonitrilo a 35°C. La solución resultante es inoculada con 10 mg del compuesto del título (hemifumarato) y agitada durante 17 horas a temperatura ambiente. La suspensión es enfriada a 0°C y separada por filtrado por succión después de 2 horas. El residuo es lavado con acetonitrilo (3 x 200 ml) y a continuación secado en vacío a 35°C. El compuesto de título K1 (hemifumarato) es obtenido en forma de cristales blancos (59,5 g, 81% en relación con J1): ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆); δ 0,7-0,9 (m, 12H), 1,04 (s, 6H), 1,27 (m, 3H), 1,4-1,8 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,35 (dd, J = 8,4, 8,0 Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,2-3,5 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,47 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,97 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,68 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,80 (bs, 1H), 6,83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,13 (bs, 1H), 7,49 (t, J = 6 Hz, 1H).

10

20



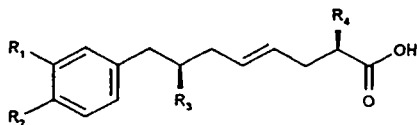
35

15



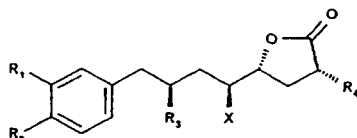
65

c2) haciendo reaccionar un ácido carboxílico de fórmula V, o una sal de dicho ácido carboxílico,



(V) ,

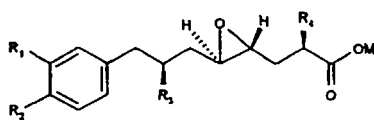
con un agente de halogenación para formar un compuesto de fórmula VI,



(VI) ,

en el que X es Cl, Br o I,

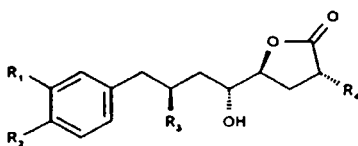
d) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula VI en presencia de un hidróxido de metal alcalino o metal alcalino térreo o un alcohol para formar un compuesto de fórmula VII,



(VII) ,

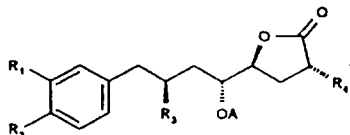
en la que M es un metal alcalino, un metal alcalino térreo equivalente o el residuo de un alcohol menos un grupo hidroxilo,

e) hidrolización del compuesto de fórmula VII en presencia de un ácido para formar un compuesto de fórmula VIII,



(VIII) ,

f) sustitución del átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo en el compuesto de fórmula VIII y convirtiéndolo en un grupo cedente AO para formar compuestos de fórmula IX,



(IX) ,

g) y haciendo reaccionar a continuación el compuesto de fórmula IX con un agente de acidación para formar un compuesto de fórmula II, o bien

h) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula VIII directamente con un complejo de azida de zinc/-bis-piridina en presencia de un fosfino terciario y un azodicarboxilato, si es necesario en un disolvente orgánico, para formar un compuesto de fórmula II.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, que comprende una realización en la que R_1 es C_1 - C_4 alcoxi o C_1 - C_4 alcoxi- C_1 - C_4 alquiloxi, R_2 es C_1 - C_4 alcoxi, R_3 es C_1 - C_4 alquilo, R_4 es C_1 - C_4 alquilo y R_5 es $H_2NC(O)$ - C_1 - C_6 alquilo que si es necesario es N-monosustituido o N-di- C_1 - C_4 alquilo.

3. Procedimiento, según la reivindicación 2, que comprende una realización en la que R_1 es 1-metoxiprop-3-iloxi y R_2 es metoxi.

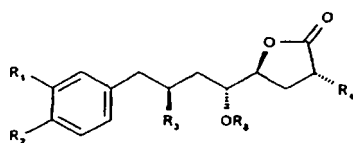
4. Procedimiento, según la reivindicación 2, que comprende una realización en la que R_3 y R_4 son cada uno de ellos isopropilo.

5. Procedimiento, según la reivindicación 2, que comprende una realización en la que R_5 es $H_2NC(O)$ - C_1 - C_6 alquilo.

6. Procedimiento, según la reivindicación 1, que comprende una realización en la que R_1 es metoxi- C_2 - C_4 alquiloxi, R_2 es metoxi o etoxi, R_3 es C_2 - C_4 alquilo, R_4 es C_2 - C_4 alquilo y R_5 es $H_2NC(O)$ - C_1 - C_6 alquilo.

7. Procedimiento, según la reivindicación 1, que comprende una realización en la que R_1 es 3-metoxi-prop-3-iloxi, R_2 es metoxi, R_3 y R_4 son cada uno de ellos 1-metilet-1-ilo, y R_5 es $H_2NC(O)$ - $[C(CH_3)_2]$ - CH_2 -.

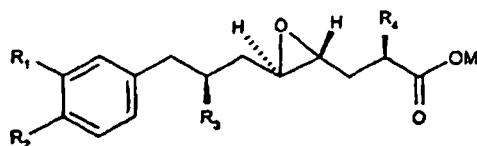
8. Compuestos de fórmula X,



(X) ,

en la que R_1 y R_2 son independientemente uno de otro H, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 halogenalquilo, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alcoxi- C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_6 alcoxi- C_1 - C_6 alquiloxi, R_3 es C_1 - C_6 alquilo, R_4 es C_1 - C_6 alquilo, y R_8 es hidrógeno o R_8O es un grupo cedente.

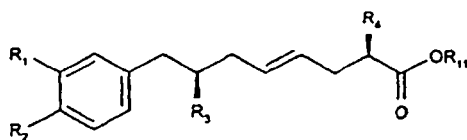
9. Compuestos de fórmula VII,



(VII) ,

en la que M es un metal alcalino, un metal alcalino térreo equivalente o el residuo de un alcohol menos un grupo hidroxilo, y R_1 y R_2 son independientemente uno de otro H, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 halogenalquilo, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alcoxi- C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_6 alcoxi- C_1 - C_6 alquiloxi, R_3 es C_1 - C_6 alquilo, y R_4 es C_1 - C_6 alquilo.

10. Compuestos de fórmula XIII,



(XIII) ,

en la que R_{11} es un metal alcalino, un metal alcalino térreo equivalente, hidrógeno o el residuo de un alcohol menos un grupo hidroxilo, y R_1 y R_2 son independientemente uno de otro, H, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 halogenalquilo, C_2 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alcoxi- C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_6 alcoxi- C_1 - C_6 alquiloxi, R_3 es C_1 - C_6 alquilo, y R_4 es C_1 - C_6 alquilo.