

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 984 466**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2021 PCT/EP2021/063088**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.11.2021 WO21233882**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2021 E 21726114 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2024 EP 4153599**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de 7-amino-5-metil-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]piridín-carboxilato de alquilo**

30 Prioridad:

22.05.2020 EP 20176112

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

29.10.2024

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**LINZ, GUENTER;
DAEUBLER, JUERGEN;
PANGERL, MICHAEL;
SCHMID, ROLF y
UNGER, SARAH**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 984 466 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de fabricación de 7-amino-5-metil-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]piridín-carboxilato de alquilo

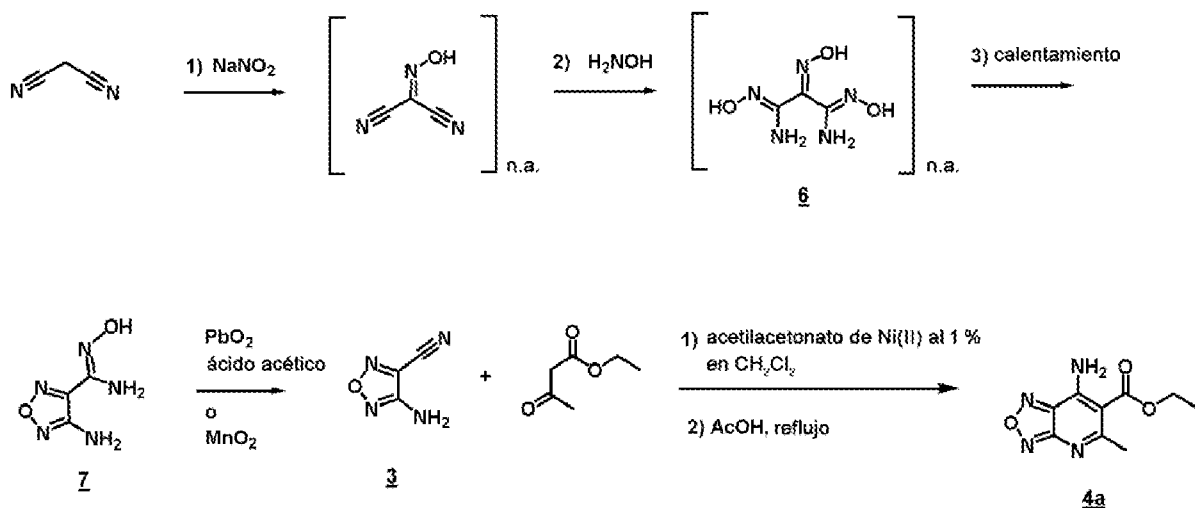
5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento a escala técnica para preparar 7-amino-5-metil-[1,2,5]-oxadiazolo[3,4-b]piridín-carboxilato de alquilo 4. El 7-amino-5-metil-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]piridín-carboxilato de alquilo 4 es un compuesto intermedio clave para preparar compuestos descritos en los documentos n.º WO 2018/024653, n.º WO 2019/149657, n.º WO 2019/149658 y n.º WO 2019/149659.

10 Antecedentes de la invención

La síntesis del 4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carbonitrilo 3 mediante los intermedios 6 y 7 fue descrita por T. Ichikawa et al. (J. Heterocycl. Chem. 1965, 253).

Esquema 1



20 En 2017, P.F. Pagoria et al. publicaron una modificación de la ruta de Ichikawa, de rendimiento y pureza mejorados (Chem. Heterocycl. Compounds 2017, 53, 760).

La desventaja principal de la síntesis en la literatura de 4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carbonitrilo 3 es que los compuestos intermedios 6 y 7 (así como el compuesto 3) son sustancias altamente energéticas. D.S. Bohle et al. describen que el compuesto 6 «explota a aproximadamente 130 °C durante los experimentos de CBD, rompiendo la celda de muestra» (J. Org. Chem 2000, 65, 1139). Además, para inducir la ciclización del compuesto 6 en el oxadiazol 7, la mezcla de reacción acuosa debe calentarse bajo reflujo. Ello puede causar problemas de seguridad, particularmente en la ampliación de esta transformación a una escala más grande.

30 Otra importante desventaja de la síntesis en la literatura es la utilización de compuestos cabeza de serie para la desoximación del oxadiazol 7 en el oxadiazol 3. La utilización de compuestos tóxicos de plomo durante la preparación de fármacos en todo caso resulta cuestionable. Sin embargo, en la mayoría de descripciones de la literatura, el plomo se utiliza incluso en cantidades estequiométricas o mayores. De esta manera, la carga en peso de compuesto de plomo en relación al sustrato es elevada. En consecuencia, se genera una gran cantidad de residuos tóxicos de plomo.

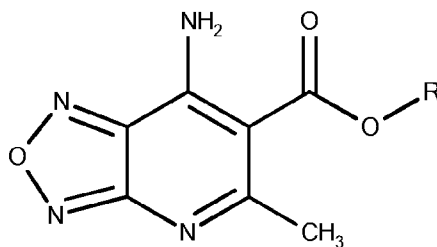
35 Como alternativa a los reactivos que contienen plomo, el documento n.º WO 2018/44663 describe la utilización de óxido de manganeso (IV) como un agente de oxidación suave. Sin embargo, debido a la formación de la amida como producto secundario en cantidades significativas, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna. Esta es una grave desventaja a escala técnica, ya que la cromatografía de columna a gran escala es muy laboriosa y costosa. Además, el riesgo que presentan los intermedios altamente energéticos no se superará mediante este enfoque.

40 A.B. Sheremetev y V.A. Dorokhov et al. mostraron que el acetoacetato de etilo se añade al grupo nitrilo de 4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-carbonitrilo 3 en la presencia de cantidades catalíticas de acetilacetato de níquel (II) en cloruro de metileno. Mediante la adición de ácido acético y calentamiento, se obtiene 7-amino-5-metil-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-

b]piridín-carboxilato de etilo 4a mediante ciclización intramolecular (Mendelevov Communication 1994, 4, 57; Russian Chemical Bulletin, Int. Ed., 2001, 50, 1280).

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar 7-amino-5-metil-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]piridín-carboxilato de alquilo 4,

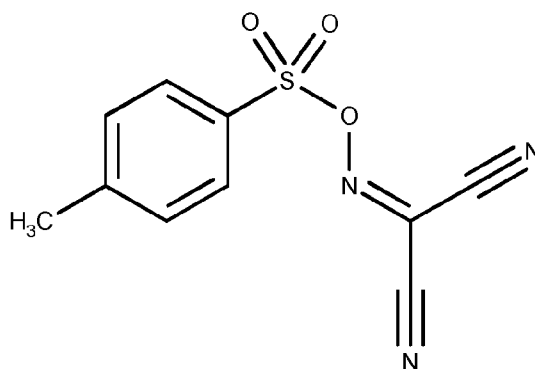


4,

10 en el que R es alquilo C₁₋₃, que comprende:

(a) hacer reaccionar malonitrilo con nitrito sódico en la presencia de un ácido adecuado, preferentemente en la presencia de ácido bromhídrico, en un solvente adecuado bajo ligera sobrepresión,

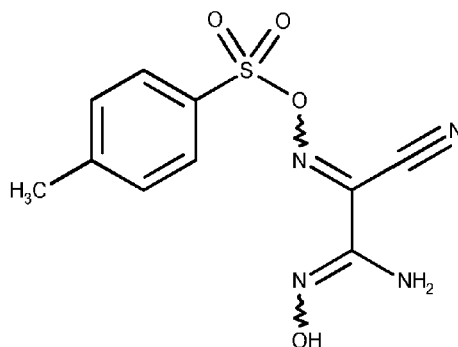
15 (b) hacer reaccionar la mezcla de reacción obtenida en la etapa (a) con un derivado de ácido toluenosulfónico adecuado, preferentemente con cloruro de p-toluenosulfonilo, para obtener el compuesto 1,



1

(c) opcionalmente aislar el compuesto 1,

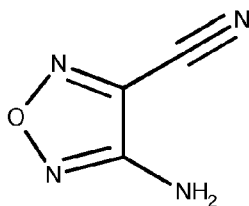
20 (d) hacer reaccionar el compuesto 1 en un solvente adecuado con hidroxilamina, obteniendo el compuesto 2,



2

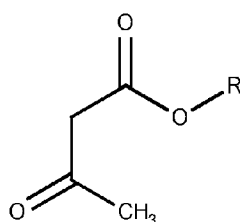
(e) opcionalmente aislar el compuesto 2,

25 (f) ciclizar el compuesto 2 en la presencia de una base bajo calentamiento a aproximadamente 70 °C en un solvente adecuado, obteniendo el oxadiazol 3,



3

(g) eliminar el agua de la mezcla de reacción mediante evaporación bajo presión reducida,
 (h) eliminar la sal o sales de ácido p-toluenosulfónico mediante filtración,
 (i) condensar *in situ* del compuesto 3 en la mezcla de reacción obtenida tras la etapa (h) con el beta-ceto-éster apropiado de fórmula:

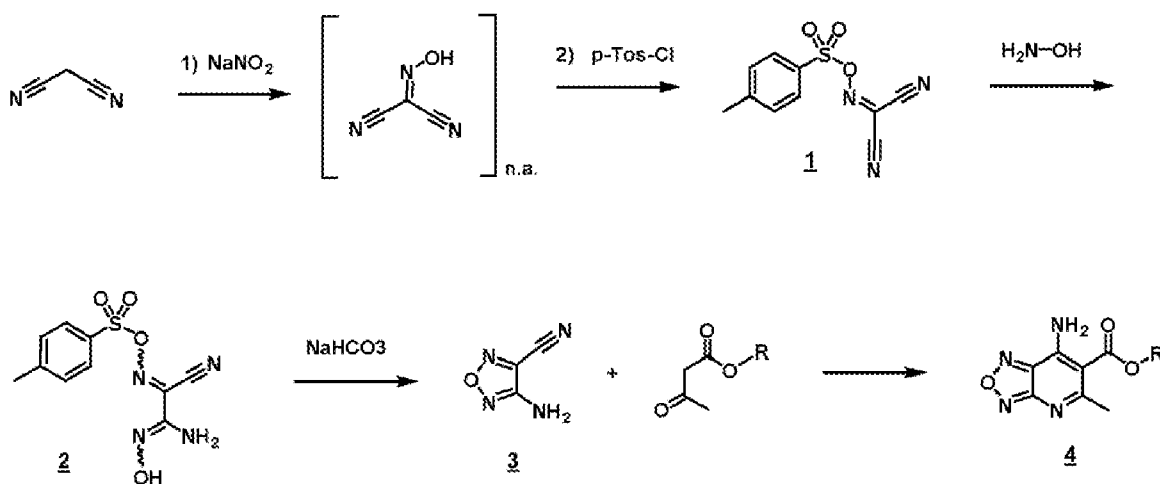


en el que R es alquilo C₁₋₃,
 en la presencia de un ácido de Lewis, tal como dicloruro de zinc, en un solvente adecuado, y
 (j) aislar el compuesto 4.

En el procedimiento anterior, el beta-ceto-éster es un beta-ceto-éster de alquilo C₁₋₃. Preferentemente, se utiliza el beta-ceto-éster de etilo. Correspondientemente, en el Esquema 2, posteriormente, R es alquilo C₁₋₃. Preferentemente, R es etilo.

El procedimiento según la invención puede utilizarse a escala técnica.

Esquema 2 (n.a. = no aislado)



El procedimiento según la presente invención supera las desventajas del procedimiento de la técnica anterior al presentar las características siguientes:

- 1) evita los compuestos altamente energéticos 6 y 7,
- 2) hace uso de materiales de partida y reactivos económicos y fácilmente accesibles,
- 3) requiere el aislamiento de 2 compuestos intermedios y el producto final, únicamente, y la totalidad puede llevarse a cabo fácilmente a escala técnica,

4) rinde 7-amino-5-metil-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-b]piridín-carboxilato de alquilo 4 con alta pureza y elevado rendimiento global.

Son ventajas adicionales del procedimiento según la invención las siguientes:

i) La ciclización del intermedio 2 en el oxadiazol 3 puede llevarse a cabo bajo condiciones de reacción suaves (70 °C durante varias horas) sin necesidad de un reactivo de oxidación. Lo anterior reduce los riesgos asociados al compuesto altamente energético 3.

ii) Las condiciones de ciclización suaves se hacen posibles debido a la utilización del grupo tosilato como buen grupo saliente que facilita la ciclización intramolecular del intermedio 2 en oxadiazol 3.

iii) Los intermedios 1 y 2 son compuestos altamente cristalinos, lo que simplifica el aislamiento y la purificación.

iv) No hay ninguna necesidad de aislamiento del compuesto oxadiazol altamente energético 3 después de la formación *in situ*. Tras la eliminación parcial del agua y la eliminación de la sal o sales de ácido p-toluenosulfónico, la solución de reacción puede procesarse adicionalmente en la ciclocondensación con un beta-ceto-éster adecuado, proporcionando el compuesto oxadiazol bicíclico 4 con buenos rendimiento global y pureza.

Entre los ácidos adecuados para la etapa (a) se incluyen ácidos hidrohálidos como el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, o ácidos orgánicos como el ácido acético. Preferentemente, se utiliza ácido bromhídrico.

Un solvente adecuado para la etapa (a) es el agua.

La etapa (a) se lleva a cabo preferentemente bajo ligera sobrepresión de hasta 0,3 bar a una temperatura de entre 0 °C y 25 °C, preferentemente a una temperatura de entre 2 °C y 20 °C. La sobrepresión está causada por la reacción misma debido a la formación de óxidos de nitrógeno, y debe mantenerse hasta un determinado grado con el fin de obtener buenos resultados.

Entre los derivados de ácido toluenosulfónico adecuados que resultan útiles como reactivos para la etapa (b) se incluyen anhídrido de ácido p-toluenosulfónico y cloruro de ácido p-toluenosulfónico. Preferentemente se utiliza cloruro de ácido p-toluenosulfónico.

Entre los solventes adecuados para la etapa (b) se incluyen solventes lipofílicos como tolueno, así como agua, y mezclas de los mismos.

La etapa (b) preferentemente se lleva a cabo a una temperatura de entre 10 °C y 30 °C, más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 20 °C.

En la etapa (c), el compuesto 1 preferentemente se hace precipitar mediante la adición de un antisolvente como un alcohol, tal como 2-propanol, y se aísla mediante filtración.

Entre los solventes adecuados para la etapa (d) se incluyen éteres como tetrahidrofurano y alcoholes como 2-propanol, así como agua, y las mezclas de los mismos.

La etapa (d) preferentemente se lleva a cabo a una temperatura de entre 10 °C y 30 °C, más preferentemente a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C.

En la etapa (e), el compuesto 2 preferentemente se hace precipitar mediante la adición de un antisolvente como agua y se aísla mediante filtración.

Entre las bases adecuadas para la etapa (f) se incluyen bases orgánicas como trietilamina o bases inorgánicas como carbonatos de álcali e hidrogenocarbonatos de álcali. Son ejemplos de carbonatos adecuados, el carbonato de litio, el carbonato sódico y el carbonato potásico. Son ejemplos de hidrogenocarbonatos adecuados, el hidrogenocarbonato de litio, el hidrogenocarbonato sódico y el hidrogenocarbonato potásico. Preferentemente, se utiliza hidrogenocarbonato potásico, ya que la sal de ácido p-toluenosulfónico resultante presenta una solubilidad baja en el solvente utilizado y de esta manera puede separarse fácilmente mediante filtración.

Entre los solventes adecuados para la etapa (f) se incluyen éteres como 1,4-dioxano, así como agua, y mezclas de los mismos.

La etapa (f) preferentemente se lleva a cabo a una temperatura de entre 20 °C y 100 °C, más preferentemente a una temperatura de entre 60 °C y 80 °C.

El beta-ceto-éster apropiado para la etapa (i) se selecciona del grupo que consiste en un beta-ceto-éster de alquilo C₁₋₃. Preferentemente, se utiliza el beta-ceto-éster de etilo.

Entre los ácidos de Lewis adecuados para la etapa (i) se incluyen sales de zinc como diacetato de zinc o dicloruro de zinc. Preferentemente, se utiliza dicloruro de zinc como ácido de Lewis.

Entre los solventes adecuados para la etapa (i) se incluye un éter como 1,4-dioxano (preferentemente, en el caso de que se lleve a cabo la etapa de reacción (i) *in situ*) o un alcohol como etanol (preferentemente, en el caso de que se lleve a cabo una etapa de aislamiento de compuesto 3 por adición), o mezclas de los mismos.

La etapa (i) preferentemente se lleva a cabo a una temperatura de entre 20 °C y 100 °C, más preferentemente a una temperatura de entre 60 °C y 80 °C.

En la etapa (j), el compuesto 4 preferentemente se hace precipitar mediante la adición de un antisolvente como agua y se aísla mediante filtración.

Definiciones generales

Los términos no definidos específicamente en la presente memoria deben recibir los significados que les daría el experto en la materia a la luz de la exposición y el contexto.

En el caso de que se ilustre un compuesto de la presente invención en forma de un nombre químico y como una fórmula, en el caso de cualquier discrepancia, prevalecerá la fórmula.

A menos que se indique específicamente, en toda la especificación y en las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado comprenderá tautómeros, rotámeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y geométricos (p. ej., enantiómeros, diastereómeros, incluyendo isómeros E/Z, etc.) y racematos de los mismos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros, o mezclas de cualquiera de las formas anteriormente indicados en donde existen dichos isómeros y enantiómeros, así como solvatos de los mismos, tales como, por ejemplo, hidratos.

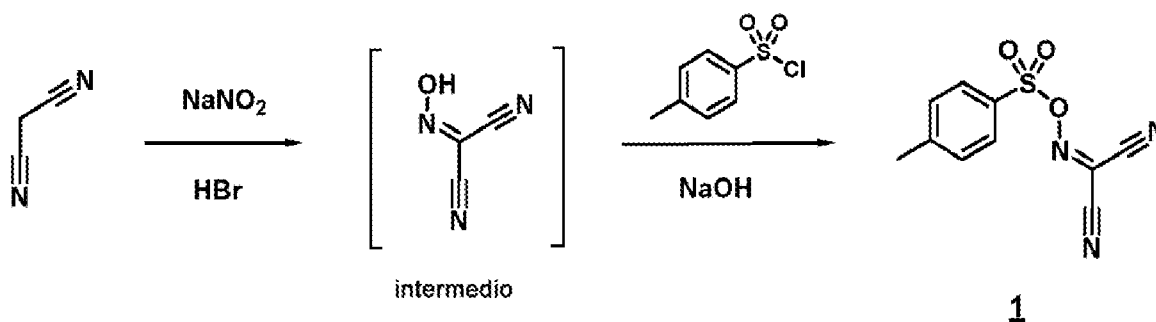
Sección experimental

nota: todos los compuestos intermedios son compuestos altamente energéticos. Debe procurarse seguir las medidas de seguridad con especial cuidado.

Ejemplo 1

Síntesis de diacianuro de (tosiloxi)carbonimidoílo 1

(Etapa 1 de la síntesis global)



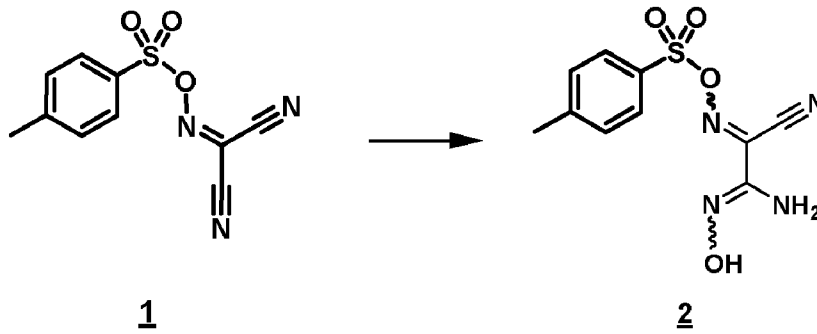
Se añadieron 38,3 kg (227,1 moles) de ácido bromhídrico (al 48 %) y posteriormente 7,5 l de agua purificada (para enjuagar) a una mezcla de 7,5 kg (113,5 moles) de malononitrilo en 38 l de agua purificada. A una temperatura de 7 °C, se añadió una solución de 15,7 kg (227,1 moles) de nitrito sódico en 26,5 l de agua purificada, durante 2 horas. El tanque de alimentación se enjuagó con 3,8 l de agua purificada y la mezcla de reacción se sometió a agitación durante 30 minutos a 7 °C (formación de gases nitrosos con una ligera sobrepresión). Durante 1 hora se incrementó la temperatura a 20 °C y la mezcla de reacción se sometió a agitación a 20 °C hasta completarse la reacción al intermedio (control mediante CCF; la reacción se completó en aproximadamente 30 minutos a 1 hora). La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de 22,7 kg (119,2 moles) de cloruro de p-toluenosulfonilo y 0,63 kg (2,25 moles) de cloruro de tetra-n-butil-amonio en 30 l de tolueno. El tanque de alimentación se enjuagó con 7,5 l de agua purificada. A una temperatura de 20 °C se añadió una solución de 9,55 kg (119,2 moles) de hidróxido sódico (al 50 % en agua) en 25 l de agua purificada, durante 45 minutos. El tanque de alimentación se enjuagó con 3,5 l de agua purificada (el valor del pH no debe exceder de 4). La mezcla de reacción se sometió a agitación durante 18 horas a 20 °C. Tras completar la reacción (control mediante CCF), opcionalmente se añadieron 4 g de cristales semilla de 1 (obtenido de experimentos a escala pequeña) y posteriormente, 30 l de 2-propanol. La mezcla se sometió a agitación durante 1 hora. La suspensión se centrifugó y la torta de filtración se lavó con 15 l de agua purificada y posteriormente, se lavó dos veces con 15 l de 2-propanol. El producto se secó en un armario de secado al vacío bajo inertización a 30 °C.

Rendimiento: 23,1 kg (82 % del valor teórico) de 1 en forma de un sólido.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,91 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 2,51 (s, 3H)

Ejemplo 2

Síntesis de cianuro de 2-amino-2-(hidroximino)-N-(tosiloxi)acetimidoilo 2

(Etapa 2 de la síntesis global)



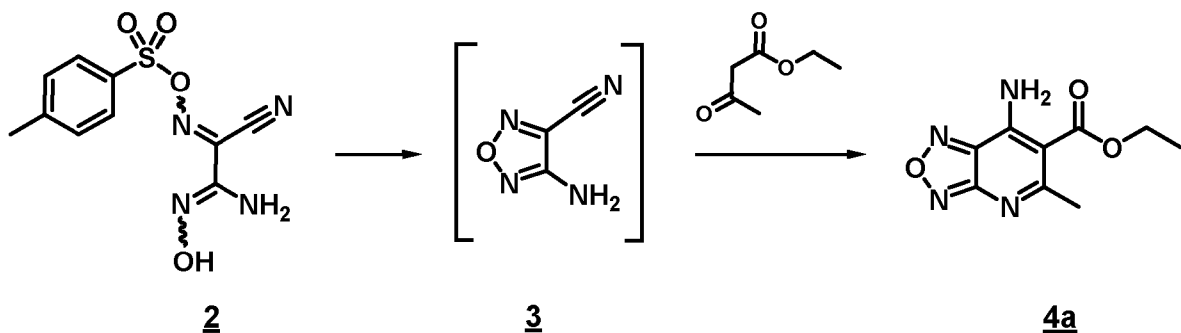
Se disolvieron 23,49 kg (94,24 moles) de **1** en 17 l de tetrahidrofurano (estabilizado) y 47 l de 2-propanol. A esta solución se añadió una solución de 11,21 kg (127,28 moles) de hidroxilamina (al 37,6 % en peso en agua) en 24 l de 2-propanol de una vez, de manera que la temperatura no excediese 25 °C. El tanque de alimentación se enjuagó con 17 l de 2-propanol. La suspensión se sometió a agitación durante 2 horas a 20 °C. Tras completar la reacción (control mediante HPLC), se añadieron 106 l de agua purificada a 20 °C durante 30 minutos. La suspensión se sometió a agitación durante 1 hora a 20 °C. La suspensión se centrifugó y la torta de filtración se lavó dos veces con 35 l de 2-propanol. El producto se secó en un armario de secado al vacío a una temperatura inferior a 30 °C.

Rendimiento: 20,36 kg (76,5 % del valor teórico) de 2 en forma de un sólido.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 11,7 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 6,13 (bs, 2H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 3

Síntesis de 7-amino-5-metil-[1,2,5]-oxadiazolo[3,4-b]piridín-carboxilato de alquilo 4

(Etapas 3+4 de la síntesis global)



Una mezcla de 15,25 kg (54,02 moles) de **2** y 8,11 kg (81,0 moles) de hidrogenocarbonato potásico en 152 l de 1,4-dioxano y 4,6 l de agua purificada se sometió a agitación a 70 °C. Tras completar la reacción (control mediante HPLC: ~8 horas), se evaporaron 45,8 l del solvente bajo presión reducida. Se añadieron 31 l de 1,4-dioxano y se evaporaron 61 l de solvente bajo presión reducida (eliminación del agua). La suspensión se enfrió a 20 °C y se filtró por un filtro de presión a un segundo reactor que contenía una mezcla de 7,37 kg (54,07 moles) de dicloruro de zinc en 15 l de 1,4-dioxano. Se enjuagó el primer reactor con 23 l de 1,4-dioxano y el solvente se filtró a través del filtro de presión a un segundo reactor. Se añadieron 7,03 kg (54,02 moles) de acetoacetato de etilo y el tanque de alimentación se enjuagó con 8 l de 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se sometió a agitación a 70 °C. Tras completar la reacción (control mediante HPLC; la reacción se completó en aproximadamente 20 horas), la mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se añadieron 122 l de agua purificada. La mezcla se sometió a agitación a 50 °C durante 30 minutos. La suspensión se enfrió hasta una temperatura de 20 °C y se sometió a agitación durante 30 minutos. La suspensión se centrifugó y la torta de filtración se lavó dos veces con 15 l de agua purificada. El producto se secó en un armario de secado al vacío bajo inertización a 40 °C.

ES 2 984 466 T3

1,6 l de agua purificada. La suspensión se enfrió a 20 °C y se sometió a agitación durante 4 horas. La suspensión se filtró con succión y la torta de filtración se lavó con 500 ml de etanol/agua purificada (1:1). El producto se secó en un armario de secado al vacío a 40 °C.

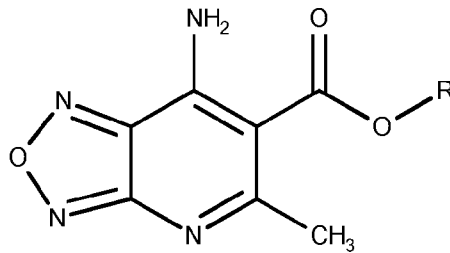
5

Rendimiento: 334 g (83 % del valor teórico) de 4 en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8,60 (bs, 2H), 4,35 (q, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,32 (t, 3H).

REIVINDICACIONES

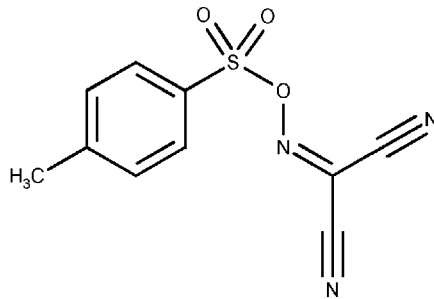
1. Procedimiento de fabricación de 7-amino-5-metil-[1,2,5]-oxadiazolo[3,4-b]piridín-carboxilato de alquilo 4,



4,

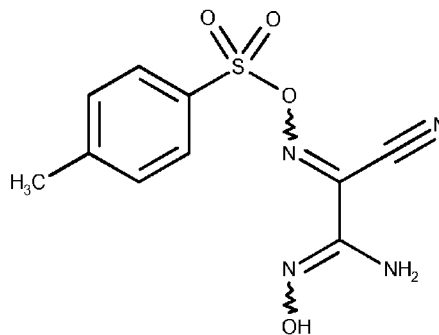
en el que R es alquilo C₁₋₃,
que comprende:

- (a) hacer reaccionar malonitrilo con nitrito sódico en la presencia de un ácido adecuado en un solvente adecuado bajo ligera sobrepresión,
(b) hacer reaccionar la mezcla de reacción obtenida en la etapa (a) con un derivado de ácido toluenosulfónico adecuado, obteniendo el compuesto 1,



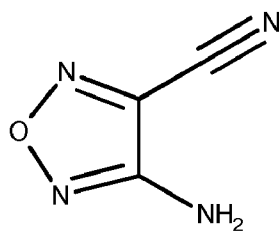
1

- (c) opcionalmente aislar el compuesto 1,
(d) hacer reaccionar el compuesto 1 en un solvente adecuado con hidroxilamina, obteniendo el compuesto 2,

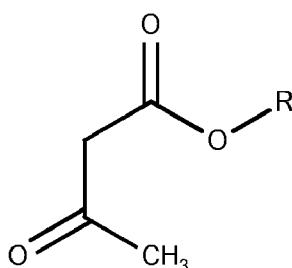


2

- (e) opcionalmente aislar el compuesto 2,
(f) ciclizar el compuesto 2 en la presencia de una base bajo calentamiento a aproximadamente 70 °C en un solvente adecuado, obteniendo el oxadiazol 3,

**3**

- (g) eliminar el agua de la mezcla de reacción mediante evaporación bajo presión reducida,
 (h) eliminar la sal o sales de ácido p-toluenosulfónico mediante filtración,
 (i) condensar *in situ* del compuesto 3 en la mezcla de reacción obtenida tras la etapa (h) con el beta-ceto-éster apropiado de fórmula:



en el que R es alquilo C₁₋₃, en la presencia de un ácido de Lewis en un solvente adecuado, y

- (j) aislar el compuesto **4**.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la etapa de aislamiento (c) se lleva a cabo antes de la reacción del compuesto **1** en la etapa (d).
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la etapa (e) se lleva a cabo antes de la ciclización del compuesto **2** en la etapa (f).
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la etapa (a), se utiliza ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido acético como el ácido adecuado, y se utiliza agua como el solvente.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la etapa (a) se lleva a cabo bajo una sobrepresión de hasta 0,3 bar a una temperatura de entre 0 °C y 25 °C.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la etapa (a) se utiliza ácido bromhídrico como el ácido adecuado y se utiliza agua como el solvente a una temperatura de entre 0 °C y 20 °C.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la etapa (b), el derivado de ácido toluenosulfónico es anhídrido de ácido toluenosulfónico o cloruro de ácido toluenosulfónico, y la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre 10 °C y 30 °C.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la etapa (b), el derivado de ácido toluenosulfónico es cloruro de ácido toluenosulfónico, y la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20 °C.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la etapa (c), el compuesto **1** se hace precipitar mediante la adición de un antisolvente y después se aísla mediante filtración.
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la etapa (c), el compuesto **1** se hace precipitar mediante la adición de un alcohol y después se aísla mediante filtración.
11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la etapa (c), el compuesto **1** se hace precipitar mediante la adición de 2-propanol y después se aísla mediante filtración.

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la etapa (d), se lleva a cabo la reacción a una temperatura de entre 10 °C y 30 °C utilizando éteres, alcoholes, agua o mezclas de los mismos como solvente.
- 5 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la etapa (d), se lleva a cabo la reacción a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C utilizando tetrahidrofurano, 2-propanol, agua o mezclas de los mismos como solvente.
- 10 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la etapa (e), el compuesto 2 se hace precipitar mediante la adición de un antisolvente y después se aísla mediante filtración.
- 15 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la etapa (e), el compuesto 2 se hace precipitar mediante la adición de agua y después se aísla mediante filtración.
- 20 16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la etapa (f), la ciclización se lleva a cabo en la presencia de trietilamina, un carbonato de álcali o un hidrogenocarbonato de álcali utilizando éteres, agua o mezclas de los mismos como solvente, a una temperatura de entre 20 °C y 100 °C.
- 25 17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la etapa (f), el carbonato de álcali se selecciona del grupo que consiste en carbonato de litio, carbonato sódico y carbonato potásico, y el hidrogenocarbonato de álcali se selecciona del grupo que consiste en hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; el éter es 1,4-dioxano y la temperatura es de entre 60 °C y 80 °C.
- 30 18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la etapa (i), se lleva a cabo la condensación *in situ* en la presencia de una sal de zinc como ácido de Lewis a una temperatura de entre 20 °C y 100 °C en un solvente seleccionado de un éter, un alcohol, agua o mezclas de los mismos.
- 35 19. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la etapa (i), la condensación *in situ* se lleva a cabo en la presencia de dicloruro de zinc como ácido de Lewis a una temperatura de entre 60 °C y 80 °C en 1,4-dioxano como el solvente.
20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la etapa (j), el compuesto 4 se hace precipitar mediante la adición de un antisolvente y después se aísla mediante filtración.
21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la etapa (j), el compuesto 4 se hace precipitar mediante la adición de agua y después se aísla mediante filtración.
- 40 22. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R es etilo.