



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 324**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03788701 .5**

96 Fecha de presentación : **09.09.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1489080**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.12.2004**

54 Título: **Procedimiento para la producción de cilostazol.**

30 Prioridad: **10.09.2002 JP 2002-264314**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2011

73 Titular/es: **OTSUKA PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
9, Kandatsukasa-cho, 2-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, JP

72 Inventor/es: **Yamamoto, Akihiro;**
Fukuyama, Norihiro;
Okaichi, Yoshihiko;
Yamada, Yasuhiro;
Miyamoto, Hisashi y
Tominaga, Michiaki

74 Agente: **Ungría López, Javier**

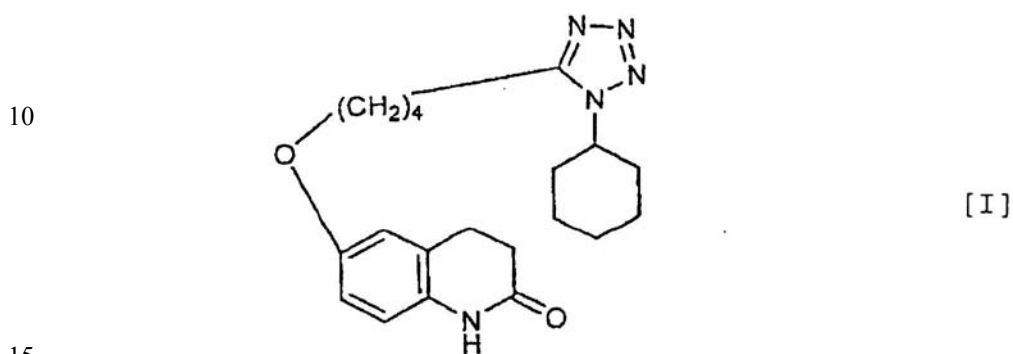
ES 2 358 324 T3

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

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención está relacionada con un nuevo proceso para la producción de cilostazol, representado por la siguiente fórmula [I]:



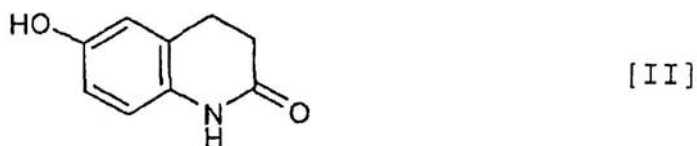
ANTECEDENTES EN ESTE CAMPO

20 El cilostazol, preparado conforme a la presente invención, cuya denominación química es 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo, es conocido por su utilidad como un agente antitrombótico, un mejorador de la circulación cerebral, un agente antiinflamatorio, un agente antiulceroso, un agente hipotensor, un agente antiasmático y un inhibidor de la fosfodiesterasa, etc. (véase, e.g., JP-A-56-49378).

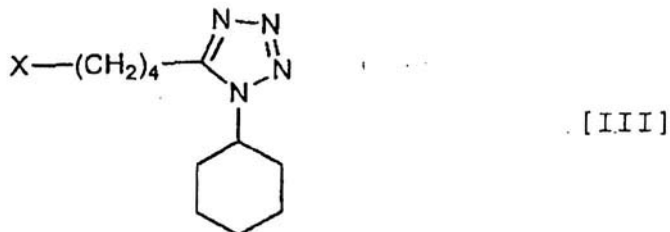
25

En cuanto al proceso para la producción de cilostazol, se conoce un proceso que comprende una reacción de un derivado del carboestirilo, representado por medio de la siguiente fórmula general [II]:

30



35 con un derivado del tetrazol, representado por la siguiente fórmula general [III]:



5

en donde X representa un átomo halógeno, en presencia de una base inorgánica o de una base orgánica (véase, e.g., JP-A-56-49378 y Chem. Pharm. Bull., 31(4), 1151-1157 (1983)).

10

Conforme al conocido proceso anteriormente mencionado, el rendimiento en la producción de cilostazol es bajo (alrededor de un 50 a un 74%), debido a que se ha formado también un compuesto en el que el derivado del tetrazol de fórmula general [III] ha reaccionado no sólo con el grupo hidroxilo del derivado del carboestirilo de fórmula general [II], sino que también lo ha hecho simultáneamente con la posición 1 del cilostazol [I]. La impureza contaminante así formada, *i.e.*, el compuesto en el que la posición 1 del cilostazol [I] es sustituida por el derivado del tetrazol de fórmula general [III], es difícil de eliminar. Por consiguiente, existe una desventaja en el proceso conocido en cuanto a que la producción de cilostazol con una gran pureza ha precisado de un complicado proceso de purificación.

20

En relación con otro proceso para la producción de cilostazol, es conocido un proceso que comprende una reacción del derivado del carboestirilo antes mencionado de fórmula [II] con el derivado del tetrazol antes mencionado de fórmula [III], en presencia de un catalizador de transferencia de fase (véase, e.g., JP-A-2001-213877 y WO 02/14283).

25

En otro proceso más para la producción de cilostazol, se propone un proceso que comprende una reacción entre el derivado del carboestirilo antes mencionado de fórmula [II] y el derivado del tetrazol antes mencionado de fórmula [III], en un solvente hidroxílico no acuoso en presencia de dos tipos de compuesto básico, o en un solvente no acuoso en presencia de tamices moleculares que absorban el agua que se forma como subproducto (véase,

35

e.g., WO 02/14283).

Sin embargo, estos conocidos procesos utilizan de forma inevitable materiales no deseables en cuanto a la higiene medioambiental, tales como
5 solventes orgánicos y reactivos. Sobre la base de la creciente conciencia internacional conservadora del medioambiente, surgida en los últimos años, se está exigiendo a la industria química que haga los esfuerzos necesarios para disminuir la utilización de solventes y reactivos, señalando su nocividad, y así evitar que dichos materiales acaben vertiéndose en el medio ambiente. Con el
10 fin de cumplir con esas exigencias, los procesos establecidos han de ser sometidos a consideración, han de ser encontradas materias primas alternativas, así como reactivos y solventes que sean menos dañinos, y han de ser desarrollados procesos que presenten una tasa mayor de conversión, así como un rendimiento y una selectividad superiores, de tal forma que pueda ser
15 disminuida la carga medioambiental.

Bajo las circunstancias exigidas por estas demandas sociales, los presentes inventores han realizado un estudio de un proceso, que es más seguro con el medioambiente, para la producción de cilostazol utilizando agua
20 como solvente en lugar de un solvente orgánico. Hasta el momento, se ha venido considerando que la reacción química tenía lugar de manera eficiente en el sistema en el que las sustancias reactivas se disolvían. Hasta ahora, en el estudio del proceso de producción del cilostazol el agua nunca había sido usada como solvente, ya que el derivado del tetrazol de fórmula [III] es
25 totalmente insoluble en agua y se espera que el derivado del tetrazol de fórmula [III] sea descompuesto en agua.

Por otro lado, en vista de las exigencias antes mencionadas para la higiene medioambiental, los presentes inventores han realizado estudios
30 adicionales con el propósito de establecer por todos los medios el proceso utilizando agua como un solvente. Como resultado, los presentes inventores han descubierto que el proceso objeto de la invención es establecido al aplicar las condiciones específicas y, de este modo, pueden ser conseguidos los objetivos de la presente invención. Basándose en estos descubrimientos, ha
35 sido lograda la presente invención.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

5 Conforme a los estudios realizados por los presentes inventores, ha sido descubierto que, utilizando agua como solvente en una cantidad de 3 a 7 veces en peso en relación con la del derivado del carboestirilo de fórmula [II] y que usando compuestos básicos inorgánicos en una cantidad molar de 1 a 6 veces por mol del derivado del carboestirilo de fórmula [II], la reacción para producir
10 cilostazol puede proceder sin que se dé descomposición del derivado del tetrazol de fórmula general [III] y, además, puede ser suprimida la formación del compuesto en el que la posición 1 del cilostazol es sustituida por el derivado del tetrazol de fórmula general [III].

15 Es decir, la presente invención proporciona un proceso mejorado para la producción del objetivo de cilostazol de fórmula [I], con un gran rendimiento y pureza, por medio de la reacción del derivado del carboestirilo de fórmula [II] con el derivado del tetrazol de fórmula [III], en agua como solvente, en una cantidad de 3 a 7 veces en peso a la del derivado del carboestirilo de fórmula
20 [II], en presencia de compuestos básicos inorgánicos en una cantidad molar de 1 a 6 veces por mol del derivado del carboestirilo de fórmula [II], en donde dicho compuesto básico inorgánico es seleccionado de entre el grupo consistente en bases inorgánicas de hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido de litio, carbonato sódico, carbonato potásico,
25 carbonato de cesio, carbonato de litio, hidrógeno carbonato de litio, hidrógeno carbonato sódico, hidrógeno carbonato potásico y carbonato de plata; metales alcalinos de sodio y de potasio; y mezclas de los mismos, y **caracterizándose por el hecho de que** la reacción es llevada a cabo en un solvente de agua.

30 Por consiguiente, es el objetivo de la presente invención el proporcionar un proceso de producción del cilostazol, como un proceso seguro para el medioambiente.

35 Es otro objetivo de la presente invención el proporcionar un proceso para

la producción del cilostazol a un bajo coste y por medio de un procedimiento sencillo. Otro objetivo más de la presente invención es el proporcionar un proceso para la producción del cilostazol que no incluya ningún complicado proceso de purificación, con un gran rendimiento y una alta pureza. Otro
 5 objetivo más de la presente invención es el proporcionar un proceso industrialmente ventajoso par la producción del cilostazol.

Conforme al proceso de la presente invención, al utilizar el agua -respetuosa con el medio ambiente- como solvente, el objetivo cilostazol puede
 10 ser producido a escala industrial, a un bajo coste, por medio de un proceso sencillo, con un gran rendimiento y con una alta pureza. De esta forma, el proceso de la presente invención es de gran valor como un proceso para la producción del cilostazol, siendo útil para la industria farmacéutica.

15

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

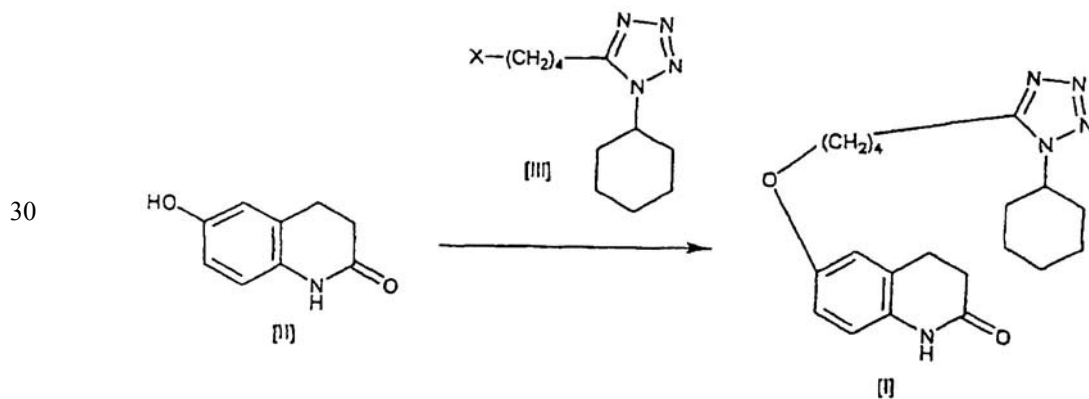
El mejorado proceso para la producción de cilostazol de la presente invención es explicado en detalle más abajo.

20

El proceso de la presente invención es indicado como el siguiente esquema de reacción 1.

Esquema de Reacción 1

25



en donde X es un átomo halógeno, seleccionado de entre el grupo consistente

en un átomo de fluorina, un átomo de clorina, un átomo de bromina y un átomo de yodina, entre los cuales es particularmente preferido un átomo de clorina.

En el esquema de reacción 1, es llevada a cabo en agua la reacción
5 entre un derivado del carboestirilo de fórmula [II] y un derivado del tetrazol de fórmula general [III], en una cantidad de 3 a 7 veces en peso a la del derivado del carboestirilo de fórmula [II], en presencia de compuestos básicos inorgánicos en una cantidad de 1 a 6 veces la cantidad molar por mol del derivado del carboestirilo de fórmula [II].

10 El compuesto básico inorgánico es seleccionado de entre el grupo consistente en hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de litio, hidrógeno carbonato de litio, hidrógeno carbonato sódico,
15 hidrógeno carbonato potásico, carbonato de plata y similares; metales alcalinos tales como el sodio, el potasio y similares; y mezclas de los mismos. En el caso de utilizar únicamente un tipo de compuesto básico inorgánico, es particularmente preferido cualquiera de los carbonatos de metal alcalino seleccionados de entre el grupo consistente en carbonato sódico, carbonato
20 potásico, carbonato de cesio, carbonato de litio, hidrógeno carbonato de litio, hidrógeno carbonato sódico, hidrógeno carbonato potásico y similares, y la cantidad preferida de los mismos es de 1 a 6 moles por mol del derivado del carboestirilo [II], siendo particularmente preferible que sea de 1 a 5 moles por mol del derivado del carboestirilo [II]. En el caso de usar dos o más tipos de
25 compuestos básicos inorgánicos como mezcla, es particularmente preferida una mezcla de uno, dos o más hidróxidos de metal alcalino, seleccionados de entre el grupo consistente en hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido de litio y similares; y uno, dos o más carbonatos de metal alcalino seleccionados de entre el grupo consistente en carbonato sódico,
30 carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de litio, hidrógeno carbonato de litio, hidrógeno carbonato sódico, hidrógeno carbonato potásico y similares. En el caso de utilizar la mezcla, la cantidad del hidróxido de metal alcalino a ser usada es de 0,4 a 1 mol, preferiblemente de 0,4 a 0,9 moles por mol del derivado del carboestirilo [II], y la cantidad del carbonato de metal alcalino a ser
35 usada es de 1 a 5 moles, preferiblemente de 2 a 5 moles por mol del derivado

del carboestirilo [II]. Cuando se utiliza la mezcla, la cantidad total de los compuestos básicos inorgánicos es, usualmente, de 1 a 6 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles por mol del derivado del carboestirilo [II].

5 La reacción es llevada a cabo, usualmente, a una temperatura no inferior a la temperatura ambiente y no superior a 200° C y, preferiblemente, a una temperatura de 50 a 150° C. El tiempo de reacción es, usualmente, desde alrededor de una hora hasta alrededor de 20 horas. Se recomienda la utilización del derivado del tetrazol [III] usualmente en una cantidad de, al
10 menos, 0,5 moles, preferiblemente de 0,5 a 1,5 moles y, lo más preferible, es que sea de 1,1 a 1,5 moles por mol del derivado del carboestirilo [II].

En la anteriormente mencionada reacción, puede ser añadido un alcohol inferior al sistema de reacción en una cierta cantidad del mismo que no afecte
15 al medio ambiente. Por ejemplo, un alcohol inferior, como el metanol, el etanol, el propanol, el alcohol de isopropilo, el butanol, el etilenglicol o similares, puede ser añadido en una cantidad del 5 al 30% en volumen en relación con la cantidad de agua. Adicionalmente, pueden ser añadidos al sistema de reacción de la reacción anteriormente mencionada el sulfito sódico, el tiosulfato sódico o
20 similares, con el fin de evitar la coloración causada por la oxidación.

La reacción puede ser llevada a cabo haciendo circular la mezcla de la reacción por medio de un dispersor continuo. La mezcla de la reacción es introducida de forma repetida en el dispersor continuo y pulverizada en el
25 mismo, a continuación es devuelta al recipiente de reacción para hacer circular constantemente la mezcla de la reacción. La circulación de la mezcla de la reacción puede evitar que los cristales del producto cilostazol objeto de la invención se adhieran entre sí para producir grandes aglomerados.

30 El cilostazol de fórmula [I], obtenido a través de la reacción anteriormente mencionada, puede ser fácilmente aislado por medio de los métodos de separación convencionales. Como dichos medios de separación, puede hacerse mención, por ejemplo, al método que comprende el enfriamiento de la mezcla de reacción, seguido de la recolección de los
35 cristales por medio de filtrado; al método que comprende el calentamiento de

los cristales y el lavado de los mismos con un alcohol, como el metanol o similares, seguido del destilado del solvente y el enfriamiento con el fin de obtener los cristales; al método de extracción utilizando un solvente; al método de dilución; al método de recristalización; a la cromatografía en columna; a la
5 cromatografía en capa fina preparatoria; etc.

Ejemplos

10 Seguidamente, el proceso de la presente invención es explicado más específicamente a continuación en relación con los ejemplos.

La pureza de los productos obtenidos en los ejemplos fue determinada por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) bajo las
15 siguientes condiciones.

Detector: Absorciómetro de rayos ultravioleta.

Columna: Equivalente a YMC-pack SIL 120A.

Eluyente: CH_2Cl_2 :n-hexano:MeOH = 20:10:1

20 Velocidad de flujo: alrededor de 1,0 ml/min.

Longitud de onda detectada: 254 nm

Ejemplo 1

25

En un recipiente de reacción con una capacidad de 500 mL fueron introducidos 6-hidroxi-3,4-dihidrocarboestirilo (30 g, 0,18 moles), 1-ciclohexil-5-(4-clorobutil)-1,2,3,4-tetrazol (49,09 g, 0,20 moles, 1,1 M), carbonato potásico (55,90 g, 0,40 moles, 2,2 M), hidróxido sódico (5,88 g, 0,15 moles, 0,8 M), sulfito sódico (1,5 g, 0,01 moles) y agua purificada (150 ml). La mezcla de los reactivos fue calentada a alrededor de 92° C durante unas 6 horas, con circulación por dispersor continuo (homomezclador T.K. ROBO MIX, fabricado por TOKUSHUKIKA KOGYO CO. LTD.). Después de completarse la reacción, la mezcla de la reacción fue enfriada hasta alrededor de los 50° C, y la mezcla
30 fue introducida en un matraz con una capacidad de 1 L, fue añadido metanol
35

(150 mL) al mismo, y la mezcla de reacción resultante fue sometida a reflujo por calentamiento durante alrededor de 2 horas. La mezcla fue enfriada hasta alcanzar temperatura ambiente y el producto cristalino precipitado fue recolectado por medio de filtrado y lavado con agua purificada (150 mL),
5 metanol (90 mL), seguido de agua purificada (150 mL), seguidamente secado a alrededor de 80° C. De esta forma, fueron obtenidos 62,14 g de cilostazol.
Rendimiento:

91,48%, Pureza: 99,66%, m.p.: 158-159° C

10

Ejemplo 2

En un matraz con una capacidad de 200 mL fueron introducidos 6-
15 hidroxí-3,4-dihidrocarboestirilo (12 g, 0,07 moles), 1-ciclohexil-5-(4-clorobutil)-
1,2,3,4-tetrazol (19,64 g, 0,08 moles), carbonato potásico (22,36 g, 0,16 moles),
hidróxido sódico (2,35 g, 0,05 moles), sulfito sódico (0,6 g, 0,004 moles) y agua
purificada (60 mL). La mezcla de los reactivos fue calentada a alrededor de 92°
C durante unas 6 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de la
20 reacción fue enfriada hasta alrededor de los 50° C, y los cristales crudos
depositados fueron recolectados una vez por medio de filtrado. Los cristales
obtenidos fueron introducidos en un matraz y fue añadida agua purificada (120
mL) al mismo. Seguidamente, los cristales fueron lavados con agitado a
alrededor de 85° C durante unos 15 minutos. La mezcla de la reacción fue
25 enfriada hasta alrededor de los 50° C, y los cristales precipitados fueron
recolectados por medio de filtrado. Los cristales obtenidos fueron introducidos
de nuevo en un matraz y fue añadido metanol (84 mL) al mismo. Después, los
cristales fueron lavados con agitado a alrededor de 25° C durante unos 15
minutos. La mezcla de la reacción fue enfriada hasta los 10° C, o hasta una
30 temperatura inferior, el producto cristalino precipitado fue recolectado por
medio de filtrado y lavado con metanol (24 mL), seguidamente secado a
alrededor de 80° C. De esta forma, fueron obtenidos 24,15 g de cilostazol.
Rendimiento: 88,88%, Pureza: 99,50%, m.p.: 158-159° C.

35 Ejemplo 3

En un recipiente de reacción con una capacidad de 500 mL fueron introducidos 6-hidroxi-3,4-dihidrocarboestirilo (30 g, 0,18 moles), 1-ciclohexil-5-(4-clorobutil)-1,2,3,4-tetrazol (49,1 g, 0,20 moles, 1,1 M), carbonato potásico (83,84 g, 0,61 moles, 3,3 M), sulfito sódico (1,5 g, 0,01 moles) y agua purificada (150 mL). La mezcla de los reactivos fue calentada a alrededor de 85° C durante unas 6 horas, con circulación por dispersor continuo (homomezclador T.K. ROBO MIX, fabricado por TOKUSHUKIKA KOGYO CO. LTD.). Después de completarse la reacción, la mezcla de la reacción fue enfriada hasta alrededor de los 50° C, y los cristales crudos depositados fueron recolectados por medio de filtrado una vez. Los cristales obtenidos fueron introducidos en un matraz con una capacidad de 1 L, y fue añadida agua purificada (300 mL) al mismo. A continuación, los cristales fueron lavados con agitado a alrededor de 85° C durante unos 15 minutos. Después del lavado de los cristales, la mezcla de la reacción fue enfriada hasta alrededor de 50° C y los cristales precipitados fueron recolectados por medio de filtrado.

Los cristales obtenidos fueron introducidos de nuevo en un matraz y fue añadido metanol (210 mL) al mismo. A continuación, los cristales fueron lavados con agitado a alrededor de 25° C durante unos 15 minutos. La mezcla de la reacción fue enfriada hasta los 10° C, o hasta una temperatura inferior, el producto cristalino precipitado fue recolectado por medio de filtrado y lavado con metanol (60 mL), seguidamente secado a alrededor de 80° C. De esta forma, fueron obtenidos 62,79 g de cilostazol. Rendimiento: 92,44%, Pureza: 99,61%, m.p.: 158-159° C.

Ejemplo 4

En un matraz con una capacidad de 200 mL fueron introducidos 6-hidroxi-3,4-dihidrocarboestirilo (12 g, 0,07 moles), 1-ciclohexil-5-(4-clorobutil)-1,2,3,4-tetrazol (19,64 g, 0,08 moles, 1,1 M), carbonato potásico (33,54 g, 0,24 moles, 3,3 M), sulfito sódico (0,6 g, 0,004 moles) y agua purificada (60 mL). La mezcla de los reactivos fue calentada a alrededor de 85° C durante 6 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de la reacción fue enfriada

hasta alrededor de los 50° C, y los cristales precipitados fueron recolectados por medio de filtrado. Los cristales obtenidos fueron introducidos en un matraz y fue añadida agua purificada (120 mL) al mismo. Seguidamente, los cristales fueron lavados con agitado a alrededor de 85° C durante unos 15 minutos.

5 Después de lavar los cristales, la mezcla de la reacción fue enfriada hasta alrededor de los 50° C, y los cristales precipitados fueron recolectados por medio de filtrado. Los cristales obtenidos fueron introducidos de nuevo en un matraz y fue añadido metanol (84 mL) al mismo, y los cristales fueron lavados con agitado a alrededor de 25° C durante unos 15 minutos. La mezcla de la

10 reacción fue enfriada hasta los 10° C, o hasta una temperatura inferior, el producto cristalino precipitado fue recolectado por medio de filtrado y lavado con metanol (24 mL), seguidamente secado a alrededor de 80° C. De esta forma, fueron obtenidos 24,28 g de cilostazol. Rendimiento: 89,36%, Pureza: 99,44%, m.p.: 158-159° C.

15

Ejemplo 5

En un matraz con una capacidad de 200 mL fueron introducidos 6-

20 hidroxí-3,4-dihidrocarbostirilo (12 g, 0,07 moles), 1-ciclohexil-5-(4-clorobutil)-1,2,3,4-tetrazol (19,64 g, 0,08 moles), carbonato potásico (22,36 g, 0,16 moles), hidróxido sódico (2,35 g, 0,05 moles), sulfito sódico (0,6 g, 0,004 moles), agua purificada (36 mL) e isopropanol (3,6 mL), y la reacción fue llevada a cabo durante unas 6 horas bajo reflujo. Después de completarse la reacción, la

25 mezcla de la reacción fue enfriada hasta alrededor de los 10° C, y los cristales precipitados fueron recolectados por medio de filtrado. Los cristales obtenidos fueron introducidos en un matraz y fue añadida agua purificada (120 mL) al mismo. Seguidamente, los cristales fueron lavados con agitado a alrededor de 85° C durante unos 15 minutos. La mezcla de la reacción fue enfriada hasta

30 alrededor de los 50° C, y los cristales precipitados fueron recolectados por medio de filtrado.

Los cristales obtenidos fueron introducidos de nuevo en un matraz y fue añadido metanol (84 mL) al mismo. Seguidamente, los cristales fueron lavados

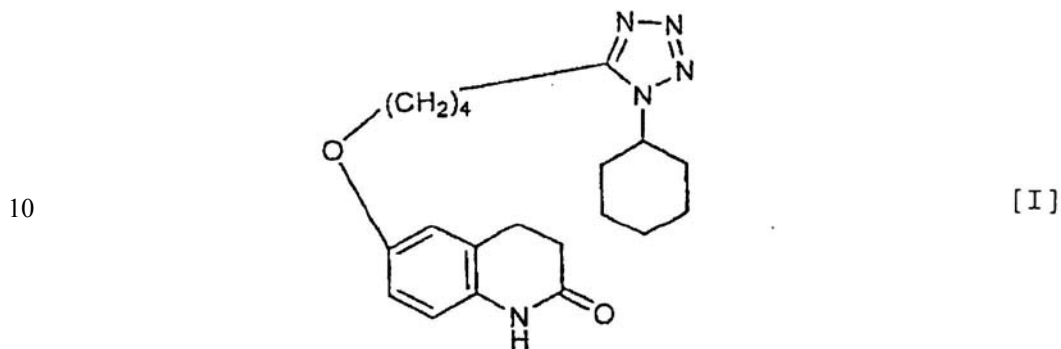
35 con agitado a alrededor de 25° C durante unos 15 minutos. La mezcla de la

reacción fue enfriada hasta los 10° C, o hasta una temperatura inferior, el producto cristalino precipitado fue recolectado por medio de filtrado y lavado con metanol (24 mL), seguidamente secado a alrededor de 80° C. De esta forma, fueron obtenidos 24,31 g de cilostazol. Rendimiento: 89,47%, Pureza: 5 99,45%, m.p.: 158-159° C.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la producción de cilostazol representado por la siguiente fórmula general [I]:

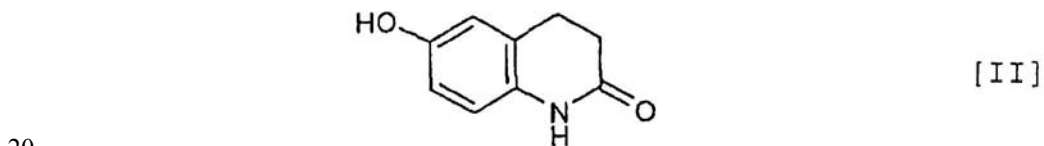
5



10

el cual comprende hacer reaccionar un derivado del carboestirilo representado por la siguiente fórmula general [II]:

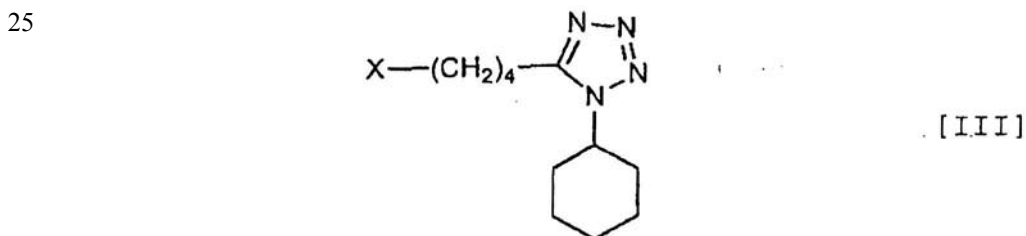
15



20

con un derivado del tetrazol representado por la siguiente fórmula general [III]:

25



30

en donde X representa un átomo halógeno, en presencia de un compuesto básico inorgánico, en donde es usada agua en una cantidad de 3 a 7 veces en peso a la del derivado del carboestirilo [II], y el compuesto básico inorgánico es usado en una cantidad de 1 a 6 moles por mol del derivado del carboestirilo [II], y en donde dicho compuesto

35

básico inorgánico es seleccionado de entre el grupo consistente en bases inorgánicas de hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de litio, hidrógeno carbonato de litio, hidrógeno carbonato sódico, hidrógeno carbonato potásico y carbonato de plata; metales alcalinos de sodio y de potasio; y mezclas de los mismos, **caracterizándose por el hecho de que** la reacción es llevada a cabo en un solvente de agua.

10 **2.** El proceso conforme a la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto básico inorgánico es un tipo de carbonato de metal alcalino, seleccionado de entre el grupo consistente en carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de litio, hidrógeno carbonato de litio, hidrógeno carbonato sódico e hidrógeno carbonato potásico.

15 **3.** El proceso conforme a la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto básico inorgánico es una mezcla de uno, dos o más hidróxidos de metal alcalino, seleccionados de entre el grupo consistente en hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; y uno, dos o más carbonatos de metal alcalino, seleccionados de entre el grupo consistente en carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de litio, hidrógeno carbonato de litio, hidrógeno carbonato sódico e hidrógeno carbonato potásico.

20 **4.** El proceso conforme a la Reivindicación 3, en donde la cantidad de dichos hidróxidos de metal alcalino a ser usada es de 0,4 a 1 mol por mol del derivado del carboestirilo [II], y la cantidad de dichos carbonatos de metal alcalino a ser usada es de 1 a 5 moles por mol del derivado del carboestirilo [II].

25 **5.** El proceso conforme a la Reivindicación 1, en donde la cantidad del derivado del tetrazol [III] a ser usada es, al menos, de 0,5 moles por mol del derivado del carboestirilo [II].

35

6. El proceso conforme a la Reivindicación 1, en donde X es un átomo de clorina.