



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 390**

51 Int. Cl.:
C07C 213/08 (2006.01)
C07C 219/22 (2006.01)
C07C 215/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07786259 .7**
96 Fecha de presentación : **23.07.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2049464**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.04.2009**

54 Título: **Preparación de 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]-fenol.**

30 Prioridad: **24.07.2006 EP 06015317**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.10.2011

73 Titular/es: **GRÜNENTHAL GmbH**
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es: **Hell, Wolfgang**

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 366 390 T3

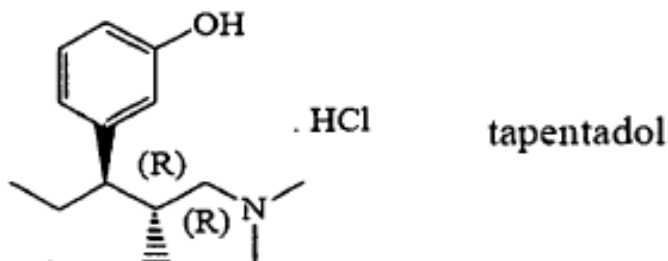
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

DESCRIPCION

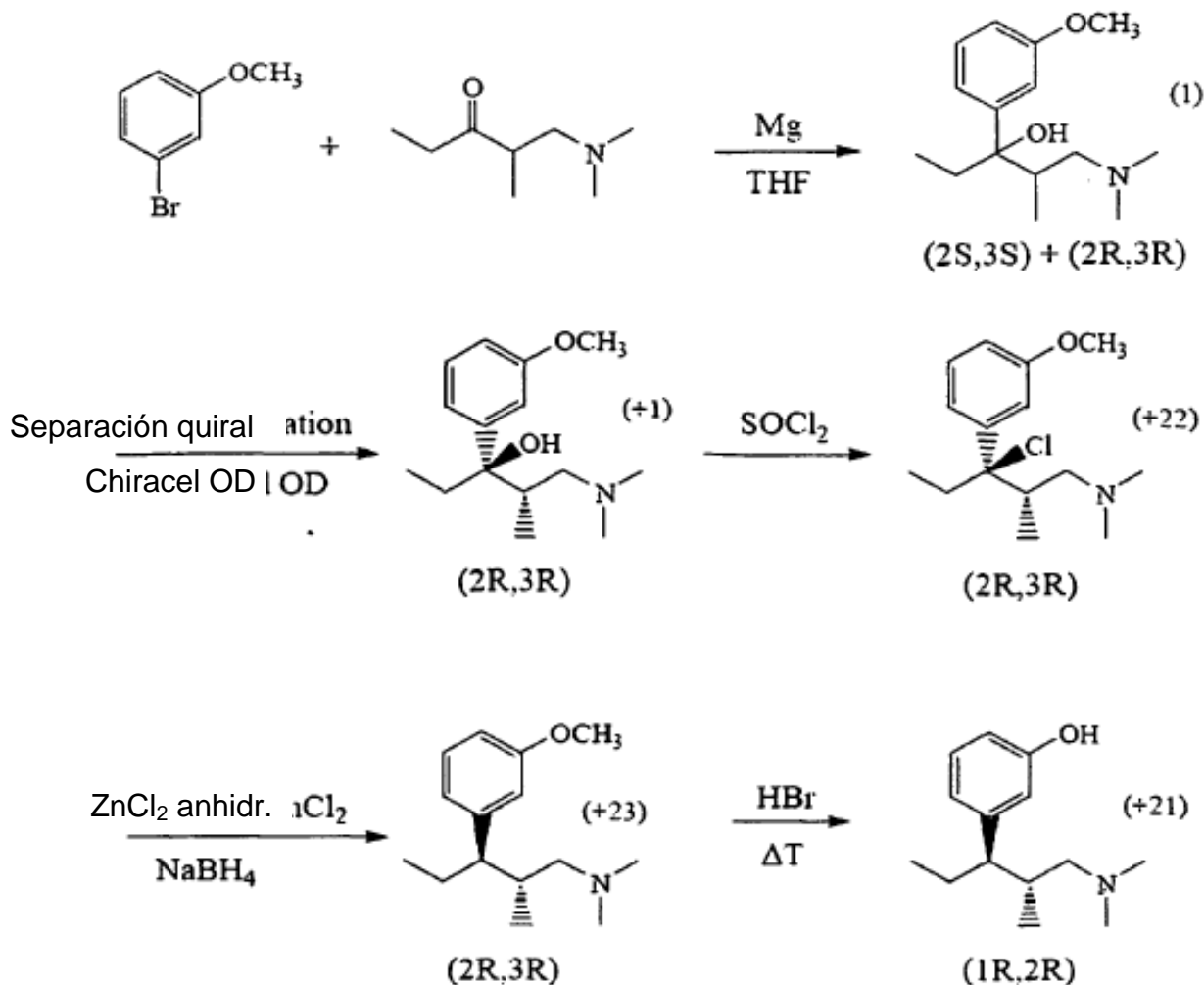
Preparación de 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]-fenol

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de monohidrócloruro de 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol.

- 5 El tapentadol tiene la DCI (Denominación Común Internacional) de monohidrócloruro de 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol, compuesto que está representado por la fórmula:



- 10 En el documento EP-A-0.693.475 se describe la estructura química del tapentadol como un compuesto (+21). La síntesis del tapentadol se describe en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 24, pasos 1 a 3, y se resume más abajo utilizando los números de compuestos mencionados en dicho documento EP-A-0.693.475.

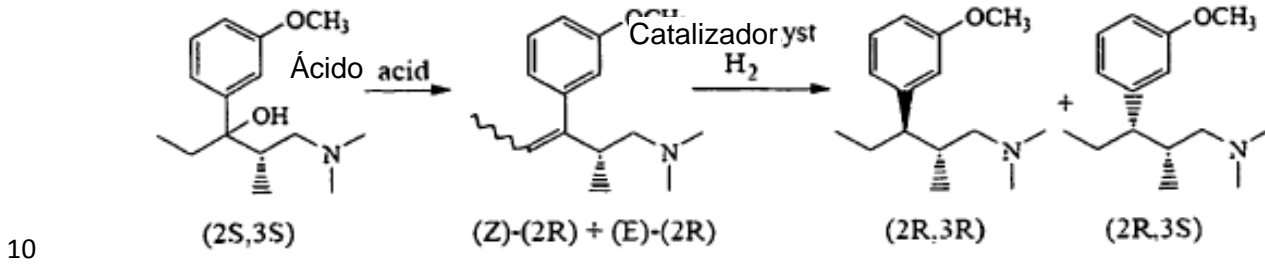


- 15 En el esquema arriba mostrado, el precursor sintético del tapentadol es (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanoamina (producto intermedio (+23) en el esquema anterior), que se puede obtener por eliminación del grupo hidroxilo terciario del (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol mediante conversión

consecutiva en el haluro correspondiente con cloruro de tionilo y eliminación subsiguiente del Cl mediante tratamiento con borohidruro de zinc, cianoborohidruro de zinc y/o cianoborohidruro de estaño.

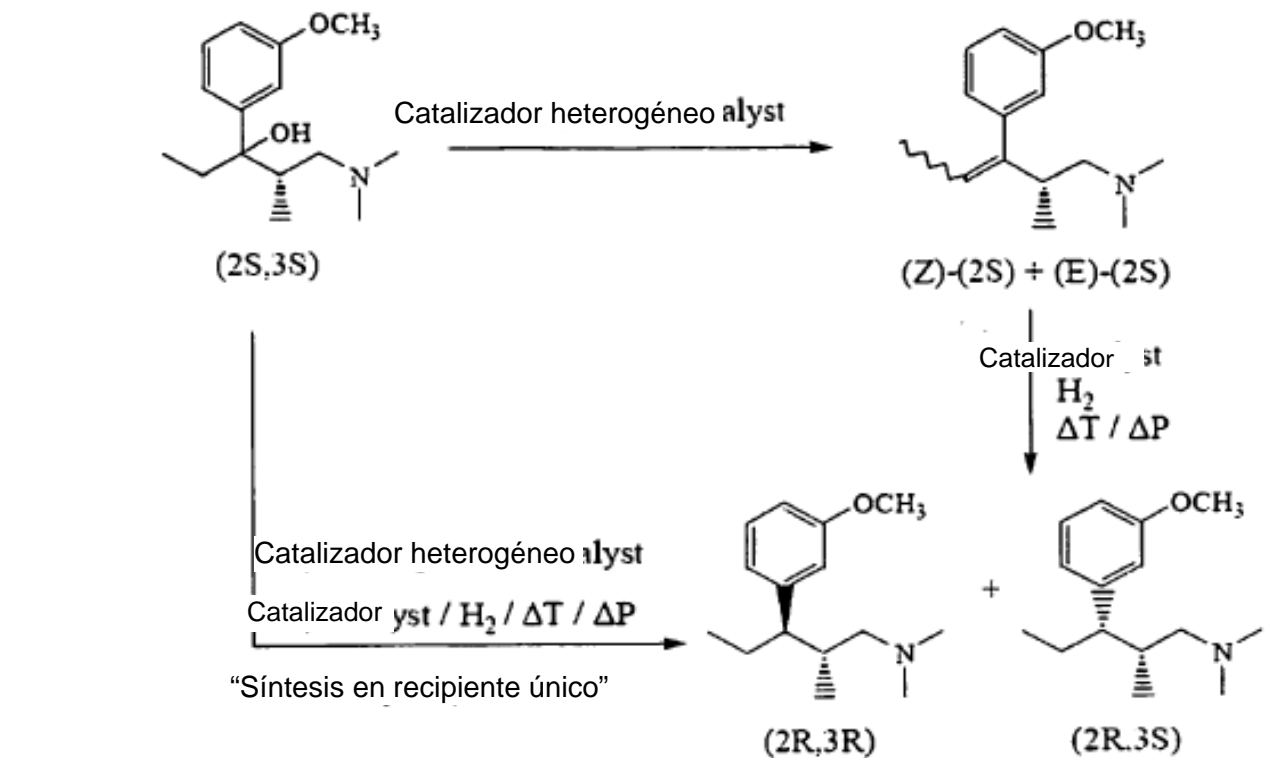
Este procedimiento tiene la desventaja de que el compuesto haluro se prepara utilizando una cantidad excesiva de cloruro de tionilo, que es un agente clorante muy agresivo. Además, los reactivos de hidrogenación, tales como borohidruro de zinc, cianoborohidruro de zinc y/o cianoborohidruro de estaño, presentan un riesgo considerable de incendio y para la salud cuando se utilizan a escala industrial.

El documento WO-2004/108658 describe un proceso alternativo para obtener (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanoamina por conversión del (2S,3S)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol en una mezcla de (2R,3R) y (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanoamina, tal como se resume más abajo.



La mezcla resultante de (2R,3R) y (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanoamina ha de ser separada en sus estereoisómeros individuales para obtener (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanoamina, que después se puede convertir en tapentadol por ejemplo mediante calentamiento con ácido bromhídrico concentrado, tal como se describe en el documento EP-A-0.693.475.

El documento WO-2005/000788 describe un proceso alternativo para obtener (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanoamina por conversión del (2S,3S)-1-(dimetilamino)-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol en una mezcla de (2R,3R) y (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanoamina, tal como se resume más abajo.



La mezcla resultante de (2R,3R) y (2R,3S)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanoamina ha de ser separada en sus estereoisómeros individuales para obtener (2R,3R)-3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanoamina, que después se puede convertir en tapentadol, por ejemplo mediante calentamiento con ácido bromhídrico concentrado tal como se describe en el documento EP-A-0.693.475.

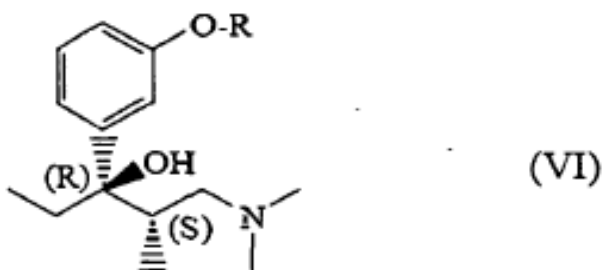
Los dos procesos alternativos de los documentos WO-2004/108658 y WO-2005/00078 tienen la desventaja de que la 3-(3-metoxifenil)-N,N,2-trimetilpentanoamina se obtiene en forma de una mezcla de los estereoisómeros (2R,3R) y (2R,3S), que han de ser separados para obtener el estereoisómero (2R,3R) deseado. El estereoisómero (2R,3S) no deseado no se puede convertir en el estereoisómero (2R,3R) deseado y ha de ser desechado como un residuo químico, lo que no es deseable económicamente para una producción a escala industrial.

El objeto de la presente invención consiste en proporcionar un método mejorado para la síntesis de (2R,3R)-3-(3-hidroxifenil)-N,N,2-trimetilpentanoamina que sea más conveniente y más eficiente que los métodos previamente conocidos.

La presente invención logra este objetivo proporcionando un proceso mejorado para la preparación de (2R,3R)-3-(3-hidroxifenil)-N,N,2-trimetilpentanoamina o una sal de adición de ácido de la misma.

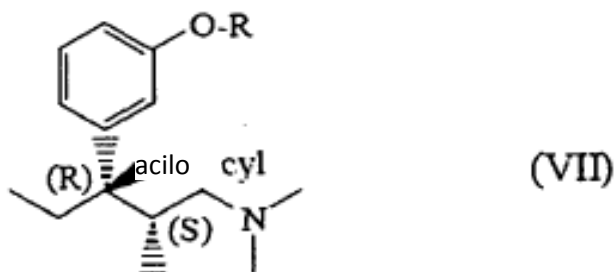
La presente invención se refiere a un proceso caracterizado por los siguientes pasos:

- a) acilación de un compuesto de fórmula (VI) donde R representa alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), alquil(C₁₋₆)carbonilo, tetrahidropiraniilo o alquilo(C₁₋₃) sustituido con fenilo o naftilo (con la condición de que quede excluido R=CH₃)

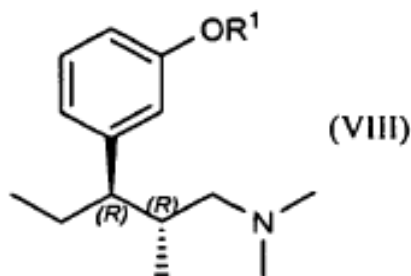


con un agente de acilación;

- b) hidrogenolisis estereoselectiva del compuesto de fórmula (VII) así obtenido



utilizando un catalizador adecuado, en un disolvente inerte a la reacción, en presencia de hidrógeno, con lo que se obtiene un producto VIII que bien tiene R¹=H (ya desprotegido en el paso b)) o bien el grupo protector R sigue formando parte del producto VIII. En este caso (R¹≠H en el compuesto VIII), el grupo R del compuesto de la fórmula VIII obtenido se puede desproteger en un paso c)



y d) opcionalmente, conversión del producto desprotegido obtenido en una sal de adición de ácido.

Preferentemente, en los compuestos de las fórmulas (VI), (VII) y (VIII), R representa etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, feniletilo, tetrahidropiraniilo, -(C=O)-CH₃, -(C=O)-CH₂CH₃ o -(C=O)-C(CH₃)₃. De forma especialmente preferente,

R representa etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, feniletilo, tetrahidropiraniilo o $-(C=O)-CH_3$ en los compuestos de fórmulas (VI), (VII) y (VIII). De forma especialmente preferente, R representa bencilo o tetrahidropiraniilo en los compuestos de fórmulas (VI), (VII) y (VIII).

5 Por ejemplo, cuando R = bencilo, el paso de desprotección c) no es necesario, ya que el compuesto VII se transforma directamente en VIII con $R^1=H$ a través del paso de hidrogenación. El grupo bencilo es particularmente preferente como sustituyente R, pudiendo estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con sustituyentes halógeno y/o grupos nitro.

10 El grupo de acilación del paso a) es un haluro de acilo orgánico o un anhídrido de ácido orgánico seleccionado entre anhídrido acético, cloruro de acetilo, anhídrido trifluoroacético, anhídrido cloroacético, acetilcloruro de cloro, anhídrido dicloroacético, anhídrido tricloroacético, anhídrido benzoico, cloruro de benzoílo, anhídrido ftálico, dicloruro de ftaloílo, dicloruro de tereftaloílo, anhídrido succínico, cloruro de succinilo, cloruro de etiloxalilo, cloruro de metiloxalilo, ácido de Meldrum, cloroformiato de etilo, cloroformiato de metilo, cloruro acetilsaliciloílo o cualquier otro agente de acilación adecuado.

15 El catalizador del paso b) se selecciona entre un catalizador de paladio o cualquier otro catalizador adecuado, por ejemplo níquel de Raney, platino, platino/carbono, rutenio o rodio /carbono.

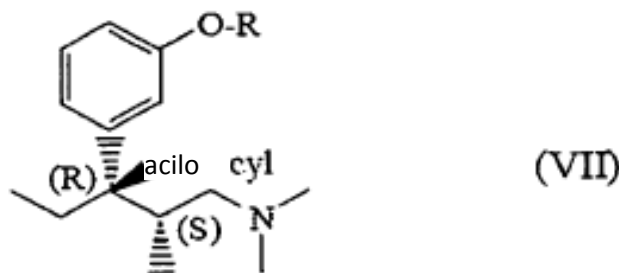
20 El catalizador de paladio (Pd) puede ser un catalizador de Pd homogéneo, por ejemplo $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilidenaetona)-dipaladio), metalacido de tiometilfenilglutamida-paladio y similares, o un catalizador de Pd heterogéneo, por ejemplo paladio/ carbono vegetal, paladio/óxidos metálicos, paladio/zeolitas. Preferentemente, el catalizador de paladio es un catalizador de Pd heterogéneo, de forma especialmente preferente paladio/carbono vegetal o paladio/carbono (Pd/C). El Pd/C es un catalizador recuperable, estable y relativamente económico. Se puede separar fácilmente (filtración) de la mezcla de reacción, reduciendo así el riesgo de trazas de Pd en el producto final. El uso de Pd/C también evita la necesidad de utilizar ligandos, por ejemplo ligandos fosfina, que son costosos y tóxicos y contaminan los productos sintetizados.

25 El disolvente inerte a la reacción del paso b) se selecciona entre dietil éter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

Los agentes preferentes para la desprotección del paso c) son yodotrimetilsilano, etil sulfuro de sodio, yoduro de litio y ácido bromhídrico; de forma especialmente preferente ácido bromhídrico.

En una realización de la presente invención, los pasos a) y b) se ejecutan como un procedimiento de "síntesis en recipiente único".

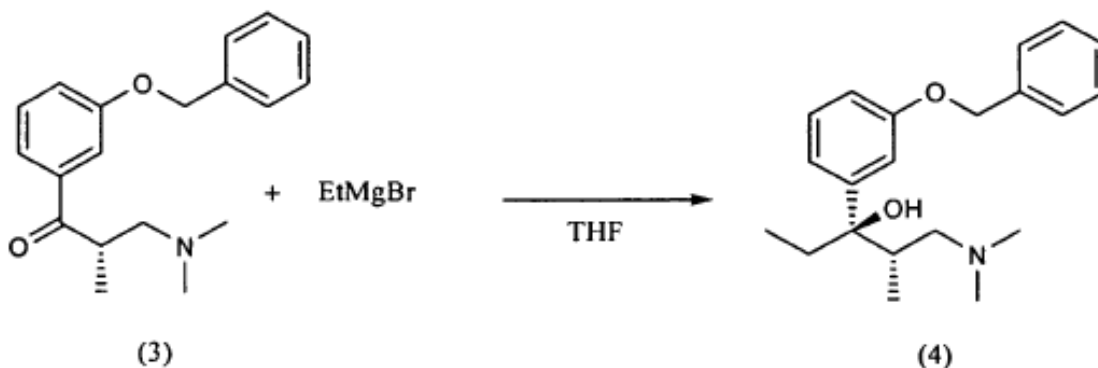
30 La presente invención se refiere también a nuevos compuestos de fórmula (VII)



35 El grupo acilo en los compuestos de fórmula (VII) representa CH_3-CO- , CF_3-CO- , $CH_2Cl-CO-$, $CHCl_2-CO-$, CCl_3-CO- , $CH_3O-CO-CO-$, CH_3O-CO- , CH_3CH_2O-CO- , $CH_3CH_2O-CO-CO-$, fenil- $CO-$ o meta- CH_3COO -fenil- CO cuando el agente de acilación utilizado para preparar los compuestos de fórmula (III) tal como se muestra más arriba se selecciona entre anhídrido acético, cloruro de acetilo, anhídrido trifluoroacético, anhídrido cloroacético, acetilcloruro de cloro, anhídrido dicloroacético, anhídrido tricloroacético, cloruro de metiloxalilo, cloruro de etiloxalilo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, anhídrido benzoico, cloruro de benzoílo o cloruro acetilsaliciloílo. En los compuestos de fórmula (VII), R representa alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-8}), alquil(C_{1-6})carbonilo, tetrahidropiraniilo o alquilo(C_{1-3}) sustituido con fenilo o naftilo (con la condición de que quede excluido R=metilo).

40 En los siguientes párrafos se describe detalladamente a modo de ejemplo una realización preferente de la invención (R=bencilo):

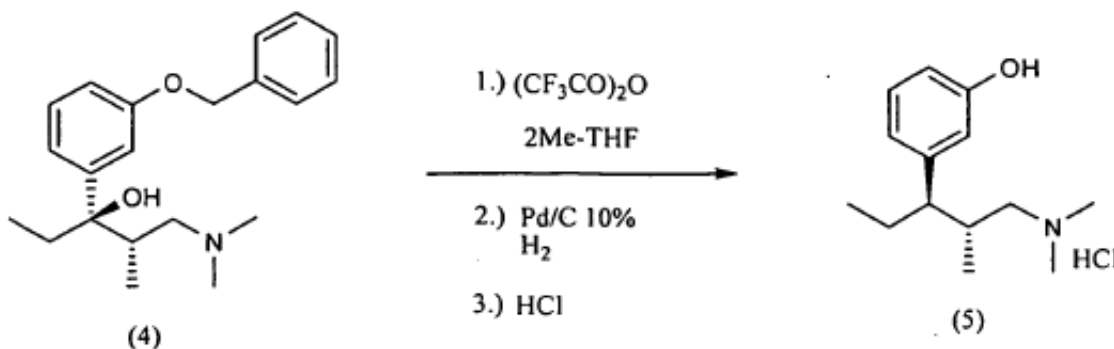
45 El material de partida para el proceso de la presente invención, es decir, el (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-(benciloxi)fenil)-2-metil-3-pentanol (compuesto 4) se preparó sometiendo a reacción (2S)-3-(dimetilamino)-1-(3-(benciloxi)fenil)-2-metil-1-propanona (compuesto 3) con bromuro de etilmagnesio en THF bajo las condiciones de reacción de Grignard



La reacción del reactivo de Grignard con el compuesto cetona (3) introduce un segundo átomo de carbono asimétrico. La reacción de Grignard de (2S)-3-(dimetilamino)-1-(3-(benciloxi)fenil)-2-metil-1-propanona (compuesto 3) con un haluro de etilmagnesio es altamente estereoespecífica, ya que la pureza óptica del monoclorhidrato de 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol es del 99%.

El compuesto (4) se puede convertir en el compuesto (5) mediante

- 1) acilación del compuesto (4) con anhídrido trifluoroacético y
- 2) posterior hidrogenólisis y división del grupo bencil éter sobre un catalizador de paladio utilizando 2-metiltetrahidrofurano como disolvente y
- 3) cloruro de hidrógeno como agente de precipitación, en un procedimiento de "síntesis en recipiente único".

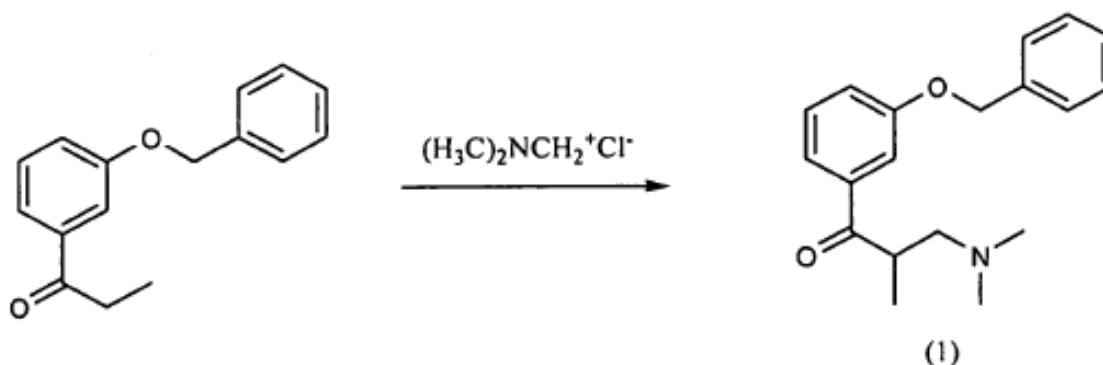


El paso de reacción es altamente estereoselectivo, ya que la pureza óptica del monoclorhidrato de 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol es del 99%.

La salificación del compuesto (5) aumenta adicionalmente la pureza óptica del compuesto (5).

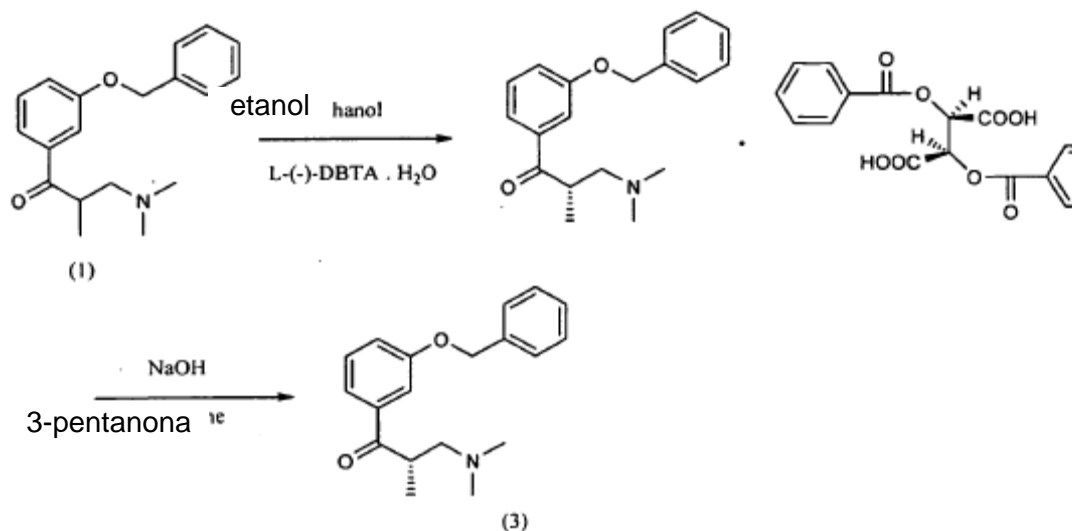
15 Parte experimental

Ejemplo 1: Síntesis de 3-(dimetilamino)-1-(3-(benciloxi)fenil)-2-metil-1-propanona (1)



5 En un matraz de 500 ml de 3 bocas y fondo redondo, equipado con agitador de rotación vertical y termómetro, se disolvió a temperatura ambiente 1-(3-(benciloxi)fenil)propan-1-ona (145,0 g; 0,6 mol) en acetonitrilo (375 ml) y se añadió bajo agitación cloruro de N-metil-N-metilen-metanoaminio (57,0 g; 0,61 mol) y cloruro de acetilo (5 ml). Después de la adición, la temperatura ascendió aproximadamente 10°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió dietil éter (375 ml) y el producto cristalizó por enfriamiento a 5-10°C en un plazo de 3 horas. El sólido resultante se filtró por succión y se secó a 45°C y 100 mbar. Se obtuvo el producto en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 50% (94 g).

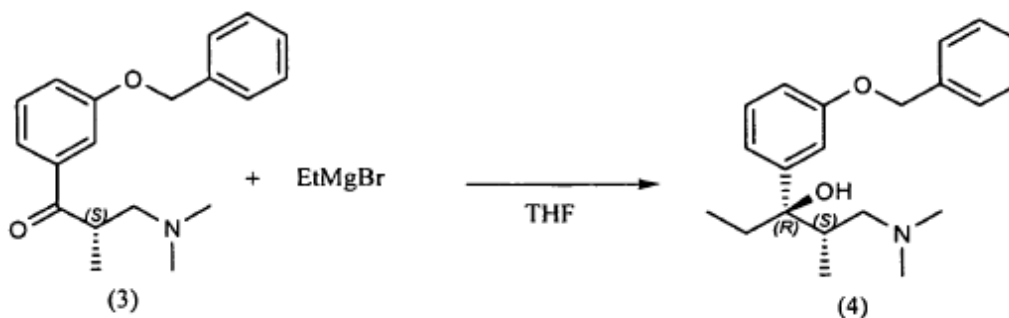
Ejemplo 2: Síntesis y aislamiento de (2S)-3-(dimetilamino)-1-(3-(benciloxi)fenil)-2-metil-1-propanona (3)



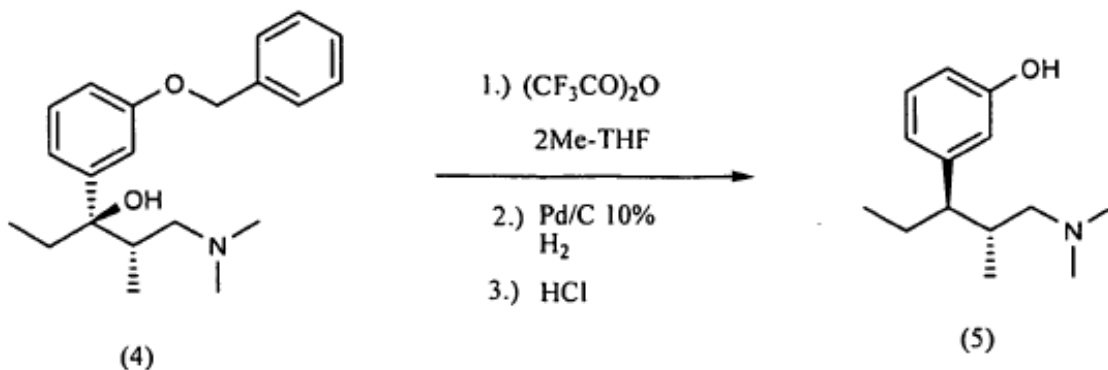
10 En un recipiente de reacción de 500 ml equipado con termómetro se disolvió monohidrato de ácido dibenzoiltartárico (78,0 g; 0,2 mol) en etanol absoluto (360 ml) por calentamiento a 35-40°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a una solución de (2RS)-3-(dimetilamino)-1-(3-(benciloxi)fenil)-2-metil-1-propanona (1) en etanol absoluto (230 ml). La carga se agitó durante 16 horas a 5-8°C para completar la cristalización. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con etanol y se secaron a 45°C/100 mbar durante 16 horas. Se obtuvo el producto en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 65% (85,0 g).

15 En un recipiente de reacción de 1.000 ml equipado con termómetro se disolvió (L)-(-)-dibenzoiltartrato de (2S)-3-(dimetilamino)-1-(3-(benciloxi)fenil)-2-metil-1-propanona (85,5 g; 0,13 mol) en agua y se añadió 3-pentanona (200 ml). Se ajustó el pH a 12-13 con hidróxido de sodio acuoso (32%; 25 ml; 0,28 mol). Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por completo en vacío a 45-50°C y 5-10 mbar. Se obtuvo el producto en forma de un aceite con un rendimiento del 87% (33,6 g). $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$.

Ejemplo 3: Síntesis de (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-(benzoiloxi)fenil)-2-metil-3-pentanol (4)



25 En un matraz de 500 ml, de 3 bocas y fondo redondo, equipado con agitador por rotación vertical, termómetro, alimentación de gas inerte y embudo de adición, se cargó una solución de bromuro de etil-magnesio (1M en THF; 0,15 mol; 150 ml) a 10°C bajo nitrógeno. A esta solución se añadió gota a gota, a 10-15°C, (2S)-3-(dimetilamino)-1-(3-(benciloxi)fenil)-2-metil-1-propanona (3) (33,0 g; 0,11 mol) disuelta en THF (150 ml). Una vez finalizada la adición, la carga se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se extinguió con una solución de bisulfato amónico (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó por completo en un evaporador rotativo a 45-50°C y <10 mbar. Se obtuvo un aceite amarillento con un rendimiento del 89% (32,0 g) $[\alpha]_D^{20} = -10,5^\circ$.

Ejemplo 4: Síntesis de monoclorhidrato de 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol (5)

En un recipiente de laboratorio estándar equipado con agitador y termómetro, se disolvió (2S,3R)-1-(dimetilamino)-3-(3-(benciloxi)fenil)-2-metil-3-pentanol (4) (21,0 g; 0,064 mol) en metiltetrahidrofurano (125 ml) y se añadió anhídrido trifluoroacético (20 g, 0,095 mol). La mezcla se calentó a 40-45°C durante cuatro horas bajo agitación.

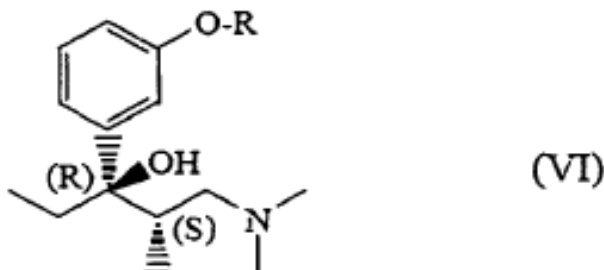
5 Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Pd/C (5%, 2,5 g; 1,9 mol %) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se transfirió a un aparato de hidrogenación y se hidrogenó a 3 bar / 800 r.p.m. durante 16 horas. El catalizador se separó por filtración y la solución resultante se enfrió a 5-10°C en baño de hielo. Se añadió agua (1,1 g; 0,06 mol) y después se añadió trimetilclorosilano (6,95 g; 0,064 mol) gota a gota. La mezcla se agitó a 5-8°C durante 16 horas para que se produjera la cristalización. Los cristales se separaron por filtración, se lavaron con acetona y se secaron en una estufa de secado a 40-45°C y 100 mbar durante 16 horas. Se obtuvo el producto en forma de un sólido cristalino incoloro con un rendimiento del 89% (14,7 g; pto.F. 201°C, pureza enantiomérica: 99%, pureza: 97,7%; (HPLC); ensayo: 95,5% (HPLC)).

10 El compuesto (5) preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5 consiste en un 96,9% del enantiómero (2R,3R) deseado, un 1% del enantiómero (2S,3S) y un 2,1% del enantiómero (2R,3S).

15

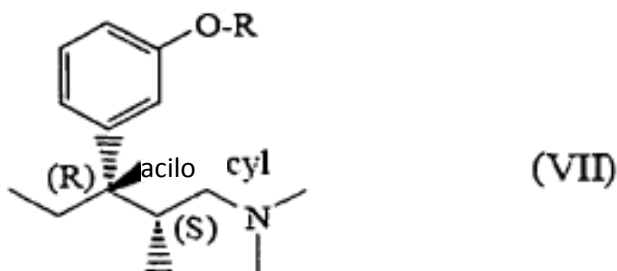
REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (VIII), o una sal de adición de ácido del mismo, caracterizado por los pasos de:
- 5 a) acilación de un compuesto de fórmula (VI) donde R representa alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), alquil(C₁₋₆)carbonilo, tetrahidropirano o alquilo(C₁₋₃) sustituido con fenilo o naftilo (con la condición de que quede excluido R=metilo)



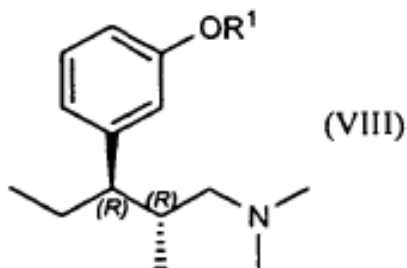
con un agente de acilación;

- b) hidrogenolisis del compuesto (VII) así obtenido



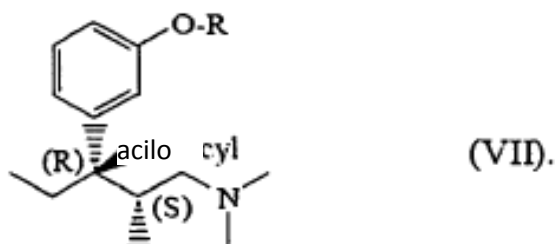
10

utilizando un catalizador adecuado, en un disolvente inerte a la reacción, en presencia de hidrógeno, con lo que se obtiene el producto VIII con R¹=R o H;



- c) opcionalmente, desprotección del grupo R1 en la fórmula VIII en caso de R1≠H; y
- 15 d) opcionalmente, conversión del producto desprotegido obtenido en una sal de adición de ácido.
2. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de acilación del paso a) es un haluro de acilo orgánico o un anhídrido de ácido orgánico.
3. Proceso según la reivindicación 2, caracterizado porque el haluro de acilo orgánico o el anhídrido de ácido orgánico se selecciona de entre anhídrido acético, cloruro de acetilo, anhídrido trifluoroacético, anhídrido cloroacético, acetilcloruro de cloro, anhídrido dicloroacético, anhídrido tricloroacético, anhídrido benzoico, cloruro de benzoilo, anhídrido ftálico, dicloruro de ftaloilo, dicloruro de tereftaloilo, anhídrido succínico, cloruro de succinilo, cloruro de etiloxalilo, cloruro de metiloxalilo, ácido de Meldrum, cloroformiato de etilo, cloroformiato de metilo o cloruro acetilsaliciloilo.
- 20

4. Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque el anhídrido de ácido es anhídrido trifluoroacético.
5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el catalizador del paso b) se selecciona de entre níquel de Raney, paladio, paladio/carbono, platino, platino/carbono, rutenio o rodio /carbono.
- 5 6. Proceso según la reivindicación 5, caracterizado porque el catalizador es paladio/carbono.
7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque el disolvente inerte a la reacción del paso b) se selecciona de entre dietil éter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano o mezclas de los mismos.
8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque R representa etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, feniletilo, tetrahidropiraniilo, $-(C=O)-CH_3$, $-(C=O)-CH_2CH_3$ o $-(C=O)-C(CH_3)_3$.
- 10 9. Proceso según la reivindicación 8, caracterizado porque R representa bencilo.
10. Proceso según la reivindicación 9, caracterizado porque la (2R,3R)-3-(3-hidroxifenil)-N,N,2-trimetilpentanoamina se convierte en su sal de adición de ácido clorhídrico correspondiente.
11. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los pasos a) y b) se llevan a cabo en una reacción en recipiente único.
- 15 12. Compuesto de fórmula (VII) donde R representa alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₈), alquil(C₁₋₆)carbonilo, tetrahidropiraniilo o alquilo(C₁₋₃) sustituido con fenilo o naftilo (con la condición de que quede excluido R=metilo)



- 20 13. Compuesto de fórmula (VII) según la reivindicación 12, caracterizado porque acilo representa CH_3-CO- , CF_3-CO- , $CH_2Cl-CO-$, $CHCl_2-CO-$, CCl_3-CO- , CH_3O-CO- , CH_3CH_2O-CO- , $CH_3O-CO-CO-$, $CH_3CH_2O-CO-CO-$, fenil-CO- o meta- CH_3COO -fenil-CO-.
14. Compuesto de la fórmula (VII) según la reivindicación 13, caracterizado porque R representa etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bencilo, feniletilo, tetrahidropiraniilo, $-(C=O)-CH_3$, $-(C=O)-CH_2CH_3$ o $-(C=O)-C(CH_3)_3$.
- 25 15. Compuesto de fórmula (VII) según la reivindicación 14, caracterizado porque acilo representa CF_3-CO- y R representa bencilo.