

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 116**

51 Int. Cl.:
C07D 251/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09705420 .9**
96 Fecha de presentación: **15.01.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2240456**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.2010**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE 3,6-DIHIDRO-1,3,5-TRIAZINA A PARTIR DE DERIVADOS DE METFORMINA Y PARALDEHÍDO.**

30 Prioridad:
02.02.2008 DE 102008007314

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.11.2011

73 Titular/es:
POXEL SAS
200 AVENUE JEAN JAURES
69007 LYON, FR

72 Inventor/es:
HELMREICH, Matthias y
BRANDNER, Mike

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

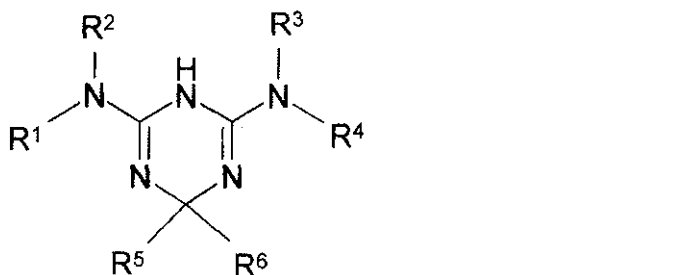
ES 2 368 116 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de derivados de 3,6-dihidro-1,3,5-triazina a partir de derivados de metformina y paraldehído

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La invención concierne a un procedimiento para la preparación de compuestos de la Fórmula I



en la cual significan

R¹, R², cada uno independientemente entre sí, H o A.

- 10 R³, R⁴, cada uno independientemente entre sí, H, A, alquenilo con 2 - 6 átomos de C, alquino con 2 - 6 átomos de C, Ar o Het,

R⁵ y R⁶ juntos, también alqueno con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C,

R⁵, R⁶, cada uno independientemente entre sí, H, A, (CH₂)_nAr, (CH₂)_mOAr, (CH₂)_mOA o (CH₂)_mOH,

R⁵ y R⁶, juntos, también alqueno con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, en los cuales un grupo CH₂ puede estar reemplazado por O, NH o NA y/o en los cuales 1 átomo de H puede estar reemplazado por OH,

- 15 Ar fenilo, naftilo o bifenilo, no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido con Hal, A, OA, OH, COOH, COOA, CN, NH₂, NHA, NA₂, SO₂A y/o COA,

Het un heterociclo mono-, bi- o tricíclico saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, los cuales pueden estar no sustituidos o estar mono-, di- o tri-sustituidos con Hal, A, OH, OA, NH₂, (CH₂)_nAr, NHA, NA₂, COOH, COOA y/o =O (oxígeno de carbonilo),

- 20 A alquilo no ramificado o ramificado con 1 - 10 átomos de C, en el cual 1 - 7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, o alquilo cíclico con 3 - 7 átomos de C,

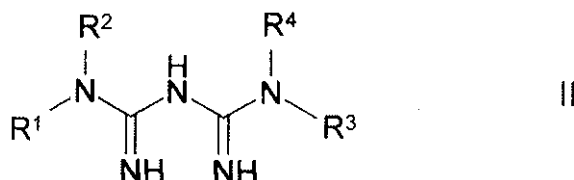
Hal F, Cl, Br o I,

m 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,

n 0, 1 ó 2,

- 25 así como sus sales de adición de ácidos,

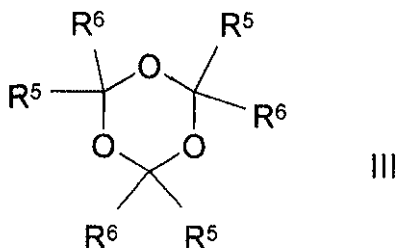
el cual comprende la reacción de un compuesto de Fórmula II



en la cual

R¹, R², R³, R⁴ tienen los significados arriba indicados,

- 30 con un compuesto de la Fórmula III



en la cual

R^b , R^6 tiene los significados arriba indicados.

Otros procedimientos para la preparación de compuestos de la Fórmula I son conocidos del documento EP 1 250 328 B1,

Los compuestos de la Fórmula I son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con el síndrome de resistencia a la insulina.

Sorprendentemente, las investigaciones en el transcurso de la síntesis de derivados de dihidro-1,3,5-triazinamina mostraron que los compuestos de la Fórmula I pueden ser obtenidos con un rendimiento más alto o al menos equiparable con la técnica anterior, debiendo mencionarse en este caso como ventajas cruciales un tiempo de reacción considerablemente mas corto y menos productos de desecho. Consecuentemente, esto significa también un consumo de energía considerablemente más bajo.

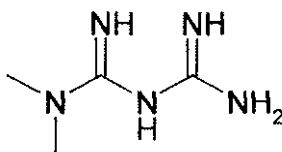
Así, una molécula de agua es liberada en el procedimiento de acuerdo con la invención por molécula de compuesto de la Fórmula I formado.

En el procedimiento del estado conocido de la técnica, dos moléculas de alcohol son liberadas por molécula de compuesto de Fórmula I formado.

En lo que antecede y en lo que sigue los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 tienen los significados indicados en la Fórmula I, a menos que expresamente se indique de otra manera.

La Fórmula I también abarca las formas ópticamente activas (estereoisómeros), tales como los enantiómeros.

La metformina, como material inicial preferido, tiene la estructura



A significa alquilo, el cual es no ramificado (lineal) o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A significa preferiblemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3- metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2- dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

Además, A significa preferiblemente alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1- trifluoroetilo.

De manera muy particularmente preferible, A significa metilo.

Alquilo cíclico (cicloalquilo) significa preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Alquenilo tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C y significa preferiblemente vinilo o propenilo.

Alquinilo tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C y significa preferiblemente $C=CH$ o $C=C-CH_3$.

Ar significa, por ejemplo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilamino-carbonyl)-fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o- m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-

(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N- dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, adicionalmente, de manera preferida, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5- dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-cloro-fenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6- trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6metilfenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo,

10 Ar significa de manera particularmente preferida fenilo, hidroxifenilo o metoxifenilo.

Independientemente de sustituciones adicionales, Het, significa, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además, preferiblemente 1, 2, 3- triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1, 2, 4-triazol- 1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1, 2, 3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1, 2, 4- oxadiazol-3- o -5-ilo, 1, 3, 4- tiadiazol- 2- o -5-ilo, 1, 2, 4- tiadiazol- 3- o 5-ilo, 1,2,3- tiadiazol- 4- o 5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8- cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8- quinazolinilo, 5- o 6- quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8- 2H-benzo-[1,4]oxazinilo, adicionalmente se prefieren 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol- 4- o 5- ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterociclicos pueden también estar parcial o totalmente hidrogenados.

Independientemente de sustituciones adicionales, Het puede así, por ejemplo, también significar 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o 3-furilo, 1,3- dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2-, o -4- imidazolilo, 2,3-dihidro -1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4 pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 5-, 6- 7 u 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, adicionalmente se prefiere 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5- benzodioxepin-6- o -7-ilo, además, preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo, 3,4- dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidro-benzoxazolilo, 2-oxo-2,3- dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidro-bencimidazolilo, 1,3-dihidroindolilo, 2-oxo-1,3-dihidro-indolilo o 2- oxo-2,3-dihidro-bencimidazolilo.

Het significa preferiblemente piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo[1,3]dioxolilo, indazolilo o benzo[2,1,3]-tiadiazolilo, no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido con A, COOA, Hal y/o =O (oxígeno de carbonilo),

40 R¹, R² significan preferiblemente A,

R³, R⁴ significan preferiblemente H,

R⁵ significa preferiblemente H,

R⁶ significa preferiblemente A.

De manera muy particularmente preferida, significan

45 R¹, R² metilo,

R³, R⁴ H,

R⁵ H,

R⁶ metilo.

Los compuestos con la Fórmula general (II) son biguanidas, cuya síntesis es dominada por el experto medio en la técnica. Se citan a modo de ejemplo algunas publicaciones en las cuales se describe la síntesis de dichos compuestos (FR 1 537 604; FR 2 132 396; K.H. Slotta y R. Tschesche, Ber., 1929 (62b), 1398; S. L. Shapiro, V. A. Parrino, E. Rogow y L. Freedman, J. Org. Chem., 1959(81), 3725; S. L. Shapiro, V. A. Parrino y L. Freedman, J. Org. Chem., 1959(81), 3728 y S.L. Shapiro, V.A. Parrino y L. Freedman, J. Org. Chem., 1959(81), 4636).

La reacción de los compuestos II y III procede en un disolvente polar adecuado tal como, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol o terc-butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos tales como monometil-o monoetil-éter de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), dimetiléter de etilenglicol (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitritos tales como acetonitrilo; sulfoxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); esteres tal como acetato de etilo, o mezclas de los disolventes mencionados.

Se da particular preferencia a isobutanol, además de etanol e isopropanol.

Dependiendo de las condiciones aplicadas, el tiempo de reacción es de entre unos cuantos minutos y 14 días, de manera particularmente preferida entre 3 y 12 horas; la temperatura de reacción está entre aproximadamente 50° y 150°, normalmente entre 90° y 120°.

La reacción tiene lugar en presencia de un ácido orgánico o inorgánico. Por consiguiente, es posible usar ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos halogenados tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos tal como ácido ortofosfórico, ácido sulfámico, además de ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o carboxílicos heterocíclicos mono- o poli-básicos, ácidos sulfónico o sulfúrico, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metan- o etan-sulfónico, ácido etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalen-mono- y di-sulfónico, ácido lauril-sulfúrico. También son adecuadas resinas intercambiadores de iones catiónicas acidas tales como, por ejemplo, las resinas Dowex® o Amberlyst® disponibles comercialmente.

Se da muy particular preferencia al ácido p-toluensulfónico, además del ácido clorhídrico, ácido metansulfónico, ácido sulfúrico o ácido canfosulfónico, o resinas intercambiadoras de iones catiónicas acidas, por ejemplo Dowex® 50, Amberlyst® 15 o Dowex® DR-2030. Una base de la Fórmula I puede ser convertida en la sal de adición de ácido asociada usando un ácido, por ejemplo por reacción de cantidades equivalentes de la base y del ácido en un disolvente inerte tal como etanol, con evaporación subsiguiente. Ácidos particularmente adecuados para esta reacción son aquellos que proporcionan sales aceptables fisiológicamente. Así, es posible usar ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos halogenados tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos tal como ácido ortofosfórico, ácido sulfámico, además de ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o carboxílicos heterocíclicos mono- o poli-básicos, ácidos sulfónico o sulfúrico, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumarico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metan- o etan-sulfónico, ácido estandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalen mono- y di-sulfónico, ácido laurilsulfúrico. Sales con ácidos inaceptables fisiológicamente, por ejemplo picratos, pueden ser usadas para el aislamiento y/o la purificación de los compuestos de Fórmula I.

En lo que antecede y en lo que sigue todas las temperaturas se dan en °C. En los siguientes ejemplos, "elaboración convencional", significa: si es necesario, se añade agua, el pH se ajusta, si es necesario, a valores entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización.

Preparación de hidrocloreuro de 4-amino-3,6-dihidro-2-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina

Ejemplo Comparativo

Una mezcla de 250.2 g de hidrocloreuro de metformina, 213.6 g de dietilacetato de acetaldehído y 12.5 g de ácido toluen-4-sulfónico monohidrato en 500 ml de isobutanol se calienta a reflujo durante 40 horas. Una parte del disolvente se separa por destilación. Se enfría hasta 10° y el precipitado blanco se separa.

Se obtiene 224.7 g (77.4 %) de hidrocloreuro de 4-amino-3,6-dihidro-2-dimetilamino-6-metil-1,3,5- triazina.

Ejemplo 1

Se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de 1002,6 g de hidrocloreuro de metformina, 359,1 g de paraldehído y 51,6 g de ácido toluen-4-sulfónico monohidrato en 2405,9 g de isobutanol. Una parte del disolvente se separa por destilación. Se enfría hasta 12°, y el precipitado blanco se separa.

Se obtienen 953,8 g (81.4 %) de hidrocloreuro de 4-amino-3,6-dihidro-2-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.

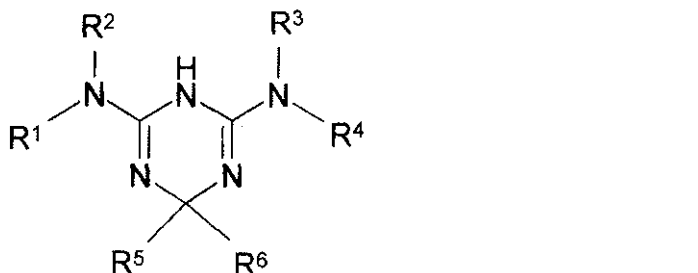
Ejemplo 2

Se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de 100,1 g de hidrocloreuro de metformina, 36,5 g de paraldehído y 4

g de Dowex DR-2030 en 237,8 ml de isobutanol. El catalizador se separa subsiguientemente por filtración, y una parte del disolvente se separa por destilación. El resto de la solución se enfría hasta 10-15°C, y el precipitado blanco se separa. Se obtienen 93,5 g (80,7%) de hidrocloreto de 4-amino-3,6-dihidro-2-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.

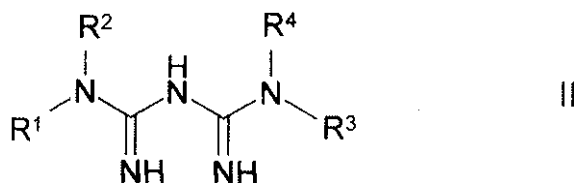
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la Fórmula I

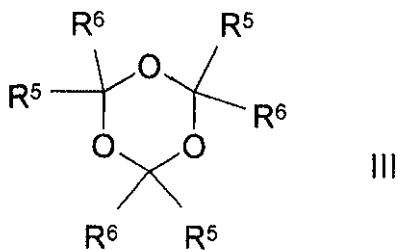


en la cual significan

- 5 R^1 , R^2 , cada uno independientemente entre sí, H o A.
- R^3 , R^4 , cada uno independientemente entre sí, H, A, alqueno con 2 - 6 átomos de C, alquino con 2 - 6 átomos de C, Ar o Het,
- R^5 y R^6 juntos, también alqueno con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C,
- R^5 , R^6 , cada uno independientemente entre sí, H, A, $(CH_2)_nAr$, $(CH_2)_mOAr$, $(CH_2)_mOA$ o $(CH_2)_mOH$,
- 10 R^5 y R^6 , juntos, también alqueno con 2, 3, 4 ó 5 átomos de C, en los cuales un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O, NH o NA y/o en los cuales 1 átomo de H puede estar reemplazado por OH,
- Ar fenilo, naftilo o bifenilo, no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido con Hal, A, OA, OH, COOH, COOA, CN, NH_2 , NHA, NA_2 , SO_2A y/o COA,
- 15 Het un heterociclo mono-, bi- o tricíclico saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, los cuales pueden estar no sustituidos o estar mono-, di- o tri-sustituidos con Hal, A, OH, OA, NH_2 , $(CH_2)_nAr$, NHA, NA_2 , COOH, COOA y/o =O (oxígeno de carbonilo),
- A alquilo no ramificado o ramificado con 1 - 10 átomos de C, en el cual 1 - 7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, o alquilo cíclico con 3 - 7 átomos de C,
- Hal F, Cl, Br o I,
- 20 m 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,
- n 0, 1 ó 2,
- así como sus sales de adición de ácidos,
- el cual comprende la reacción de un compuesto de Fórmula II



- 25 en la cual
- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen los significados arriba indicados,
- con un compuesto de la Fórmula III



en la cual

R^b , R^6 tiene los significados arriba indicados.

- 2.-Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción tiene lugar en presencia de un ácido orgánico o inorgánico o de una resina intercambiadora de iones catiónica ácida.
- 3.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que la reacción tiene lugar en presencia de ácido para-toluensulfónico o de una resina intercambiadora de iones catiónica ácida.
- 4.- Procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 - 3, en el que la reacción tiene lugar en un disolvente polar.
5. - Procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 - 4, en el que la reacción tiene lugar en isobutanol.
- 6.- Procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 - 5, para la preparación de compuestos de Fórmula I en la cual R^1 , R^2 significan A.
- 7.- Procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 - 6, para la preparación de compuestos de Fórmula I en la cual R^3 , R^4 significan H.
- 8.- Procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 - 7, para la preparación de compuestos de Fórmula I en la cual R^5 significa H y R^6 significa A.
- 9.- Procedimiento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 - 8, para la preparación de compuestos de Fórmula I en la cual R^1 , R^2 significan metilo, R^3 , R^4 significan H, R^5 significa H, R^6 significa metilo.