

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 255**

51 Int. Cl.:
C07F 9/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08779297 .4**

96 Fecha de presentación: **30.04.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2155762**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54 Título: **PROCESO PARA SÍNTESIS DE ÁCIDOS ALQUILFOSFÍNICOS MEDIANTE INICIACIÓN DE UNA AMINA Y UN AMINÓXIDO.**

30 Prioridad:
04.05.2007 US 915979 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2012

73 Titular/es:
**ASTRAZENECA AB
151 85 SÖDERTÄLJE, SE**

72 Inventor/es:
**FINNHULT, Daniel;
SOHLBERG, Roger;
STÄLFORS, Fredrik;
SVENSSON, Carina;
WACHTMEISTER, Johanna y
WÄNNMAN, Thomas**

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

ES 2 373 255 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).

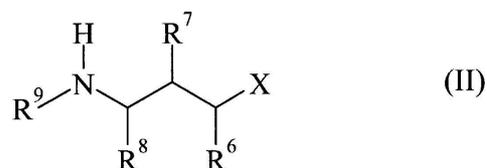
R² se selecciona entre hidroxilo; flúor; cloro; oxo y alcoxi C₁-C₁₀;

R³ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno y C(O)R⁵;

R⁵ se selecciona entre alquilo C₁-C₁₀ y alcoxi C₁-C₁₀;

5 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



R⁶ se selecciona entre hidrógeno; alquilo C₁-C₁₀; alcoxi C₁-C₁₀; flúor y cloro;

R⁷ se selecciona entre hidroxilo; flúor; cloro; oxo y alcoxi C₁-C₁₀;

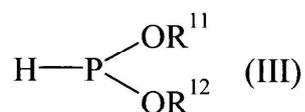
R⁸ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

10 R⁹ se selecciona entre hidrógeno y C(O)R¹⁰;

R¹⁰ se selecciona entre alquilo C₁-C₁₀ y alcoxi C₁-C₁₀;

X es yoduro o bromuro;

con un compuesto de fórmula III



15 en donde

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁-C₁₀ y Si(R¹³)₃;

y

R¹³ es un alquilo C₁-C₆;

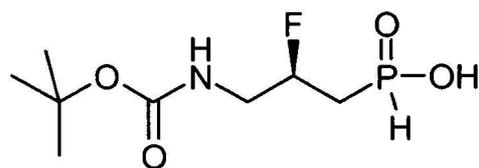
en presencia de una amina y un aminóxido.

20 Cuando el sustituyente R² y/o R⁷ es oxo, entonces dicho sustituyente está ligado al átomo de carbono mediante un enlace doble. En este caso, no hay ningún átomo de hidrógeno unido a dicho átomo de carbono.

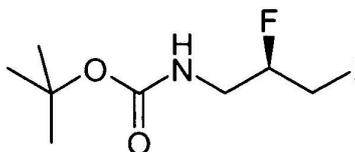
En otra realización, el compuesto de fórmula II se prepara haciendo reaccionar otro compuesto de fórmula II, en el que X es mesiloxi, con uno o más haluros.

En otra realización, los haluros se seleccionan entre yoduro sódico y yoduro de tetrabutilamonio.

25 En otra realización, el compuesto de fórmula I es



En otra realización, el compuesto de fórmula II es



En otra realización, el compuesto de fórmula III es bis(trimetilsilil)hipofosfito.

En otra realización, la amina se selecciona entre hexametildisilazán, *N*-metilmorfolina, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina y 2,2,6,6-tetrametilpiridina.

- 5 En otra realización, el aminóxido se selecciona entre trimetilaminóxido, *N*-metilmorfolinóxido (NMM-óxido) y radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxil (TEMPO).

En otra realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo o una mezcla de los mismos.

En otra realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre -70 °C y 20 °C.

- 10 En otra realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre -70 °C y 0 °C.

Tal como se usa en la presente memoria:

ACN se refiere a acetonitrilo;

BTHP se refiere a bis(trimetilsilil)hipofosfito;

DIPEA se refiere a diisopropil etil amina;

- 15 EtOAc se refiere a acetato de etilo;

HPLC se refiere a cromatografía líquida de alta resolución;

IPC se refiere a control en proceso;

MEK se refiere a metil etil cetona;

NMM se refiere a *N*-metilmorfolina;

- 20 PEG se refiere a polietilenglicol;

QI se refiere a yoduro de tetrabutilamonio;

TEMPO se refiere a radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxil;

THF se refiere a tetrahidrofurano;

TLC se refiere a cromatografía de capa fina.

- 25 De acuerdo con la presente invención, NMM se usa en la reacción mencionada anteriormente como una base que forma un precipitado con el yoduro de hidrógeno generado en la reacción. El óxido de NMM se usa como catalizador. El desarrollo del proceso basado en estos descubrimientos dio como resultado un método que proporciona resultados reproducibles a una escala de 1.000 L, dando lugar a un menor tiempo de reacción y un rendimiento ligeramente mayor.

- 30 A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo C₁-C₁₀" tal como se usa a lo largo de esta especificación incluye alquilos C₁-C₁₀ lineales o ramificados. Los ejemplos de alquilo C₁-C₁₀ incluyen, aunque sin limitación, alquilo C₁-C₆ tal como metilo, etilo, propilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo.

- 35 A menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi" denota un O-alquilo, en donde el alquilo es tal como se ha definido anteriormente. El término "alcoxi C₁-C₁₀" tal como se usa a lo largo de esta especificación incluye alcoxi C₁-C₁₀ lineal o ramificado. Los ejemplos de alcoxi C₁-C₁₀ incluyen, aunque sin limitación, alcoxi C₁-C₆ tal como metoxi, etoxi, propoxi, *n*-propoxi y *terc*-butoxi.

- 40 La síntesis de los ácidos fosfónicos de acuerdo con la presente invención se puede llevar a cabo a temperaturas como la ambiente o por debajo, es decir a una temperatura de 20 °C o menos. El efecto de disminuir la temperatura es que se pueden reducir las diversas reacciones secundarias y la cantidad de subproductos que limitan el rendimiento de la reacción. De acuerdo con una realización de la invención, la mezcla de reacción se mantiene a

una temperatura de aproximadamente 0 °C. Disminuyendo la temperatura de reacción hasta aproximadamente -70 °C se puede lograr aumentar el rendimiento. La deshalogenación es una reacción secundaria que se produce. Sin embargo, la deshalogenación se suprime disminuyendo la temperatura y por tanto la producción de subproductos se suprime.

5 Se produce un ácido alquifosfínico de acuerdo con la presente invención añadiendo el haluro de alquilo disuelto en un disolvente que puede ser orgánico a una disolución enfriada que comprende el derivado de ácido hipofosforoso en un entorno inerte, es decir un entorno libre de oxígeno obtenido usando nitrógeno o argón.

10 Los componentes para formar el derivado de ácido hipofosforoso, es decir el grupo hipofosfito, son, por ejemplo, hipofosfito de amonio y hexametildisilazán, hipofosfito de amonio, DIPEA y cloruro de trimetilsililo. Se mezclan en un recipiente hasta que la reacción se ha completado, a continuación se enfría la mezcla de reacción y se mantiene en un entorno libre de oxígeno.

15 Por ejemplo, cuando se usa BTHP como derivado de ácido hipofosforoso, la primera etapa de la síntesis para obtener ácidos alquifosfínicos es la formación de BTHP. La formación del derivado de ácido hipofosforoso justo antes de la adición del haluro de alquilo es una ventaja, ya que el derivado de ácido hipofosforoso es altamente pirofórico. El haluro de alquilo se añade entonces y la reacción se inicia después con NMM y óxido de NMM. La finalización de la reacción se mide, por ejemplo, mediante HPLC o TLC.

Durante el proceso de la invención, se puede llevar a cabo una neutralización del haluro de hidrógeno formado durante la reacción teniendo una base presente durante la síntesis del ácido fosfínico. De manera adecuada la base es una amina tal como hexametildisilazán, *N*-metilmorfolina, trimetilamina, trietilamina o DIPEA.

20 La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico, por ejemplo, tolueno, THF, EtOAc, acetonitrilo, MEK o una mezcla de los mismos.

El compuesto formado se recupera mediante extracción en un disolvente polar tal como acetato de etilo, isopropanol, *n*-butanol o una mezcla de los mismos.

Con la expresión "mezcla de los mismos" se pretende indicar una mezcla de dos o más de dichos disolventes.

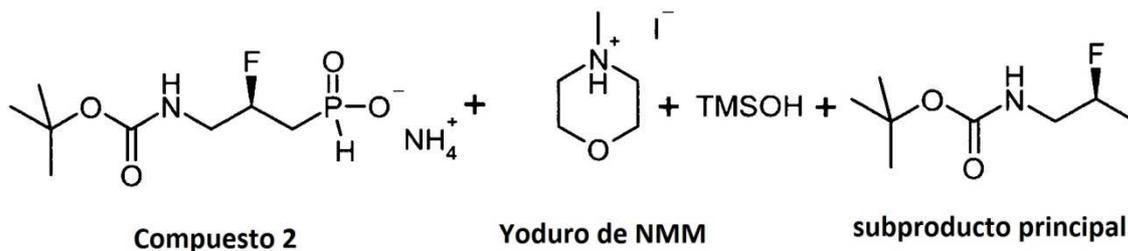
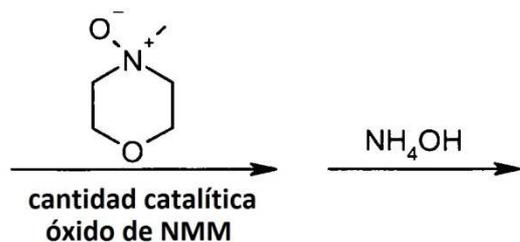
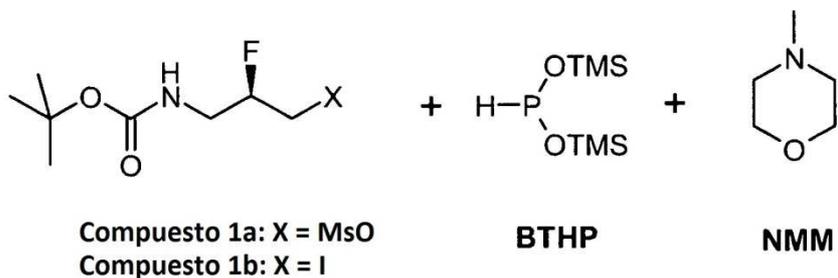
25 Los compuestos sintetizados de acuerdo con el proceso reivindicado de la presente invención pueden formar sales con bases. Las sales con bases son, por ejemplo, sales de metal alcalino, por ejemplo sales de sodio o de potasio, o las de amoníaco o aminas orgánicas.

30 El proceso de acuerdo con la presente invención es un proceso eficiente a la vez que económico para la preparación de ácidos alquifosfínicos. Los siguientes Ejemplos ilustrarán con más detalle la invención, pero no pretender limitar el alcance de la invención tal como se describe en la presente memoria o como se reivindica más adelante.

Ejemplos

Proceso a gran escala para sintetizar sal amónica de (2*R*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)-amino]-2-fluoropropilfosfinato (Compuesto 2)

El compuesto en cuestión se sintetizó de la siguiente manera:

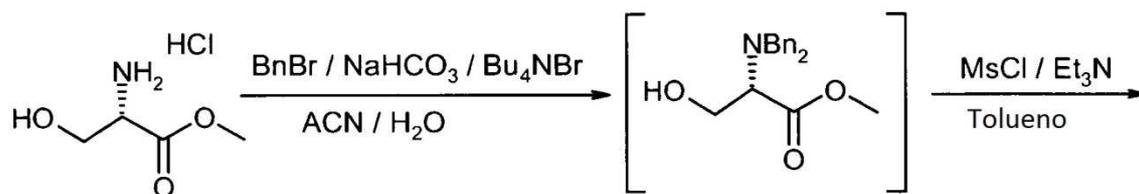


5

Como material de partida, se usó (2*R*)-2-fluoro-3-mesiloxipropil carbamato de *tert*-butilo (Compuesto 1a) o (2*R*)-2-fluoro-3-iodopropil carbamato de *tert*-butilo (Compuesto 1b). Si se usa el Compuesto 1a como material de partida, primero debe convertirse en el Compuesto 1b (Ejemplo 1). La preparación del compuesto 1b también se describe en el Ejemplo I9 de la solicitud WO 01/41743.

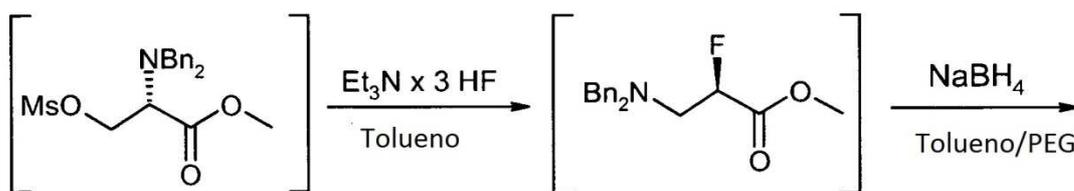
La síntesis del Compuesto 2 a partir del Compuesto 1b y de BTHP se ha descrito en el Ejemplo 7 de la solicitud WO 2006/038870.

El compuesto 1a puede sintetizarse como se indica a continuación (rendimiento global del 52%):



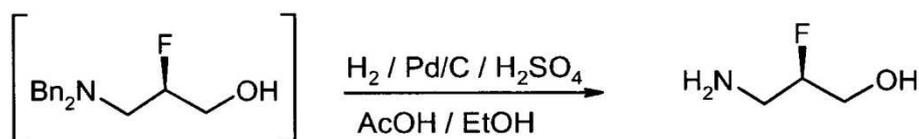
L-Serina OMe x HCl

Rendimiento = 102,2%



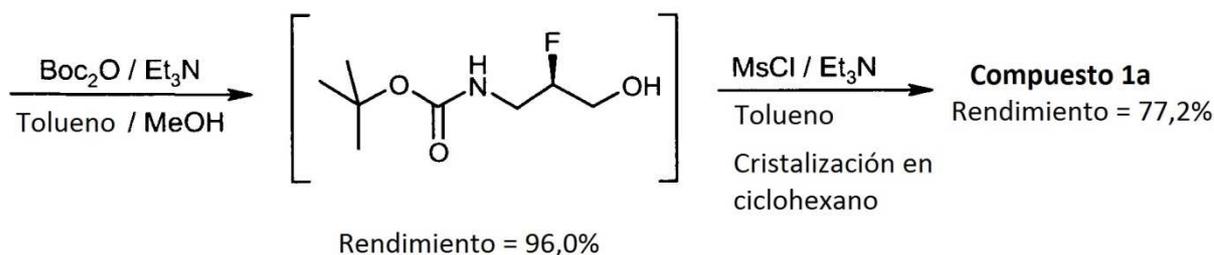
Rendimiento = 96,4%

Rendimiento = 98,6%



Rendimiento = 84,3%

Rendimiento = 85,6%



Rendimiento = 96,0%

Compuesto 1a
Rendimiento = 77,2%

Ejemplo 1 – Conversión del Compuesto 1a en el Compuesto 1b (NaI)

5 El compuesto 1a (1,0 eq, 80 kg), yoduro sódico (NaI, 2,0 eq, 88,4 kg) y metil etil cetona (MEK, 8 vol, 640 L) son cargados y la suspensión formada se agita a 60°C. Tras completar la reacción (~20 h), la suspensión se enfría hasta 20°C y se añade agua (1,4 vol, 112 L) para disolver el precipitado. Se deja que las fases se separen y se descarta la fase acuosa. Posteriormente se añade una disolución de Na₂SO₃ (0,33 eq, 11,9 kg) en agua (1,3 vol, 100 L) para reducir el yodo formado a yoduro, lo que produce una fase orgánica decolorada. Las fases se separan y se descarta la fase acuosa. La fase orgánica se concentra a presión reducida hasta aproximadamente el 25% del volumen total. Se añade tolueno (6,5 vol, 520 L) y se repite la concentración a presión reducida hasta aproximadamente el 50% del volumen total. Se carga agua (0,6 vol, 48 L) a la disolución para disolver las sales que puedan haber precipitado

10

durante la concentración. Las fases se separan y se descarta la fase acuosa. Se carga tolueno (2,2 vol, 176 L) y se concentra la disolución restante hasta aproximadamente 65% del volumen total. Se carga la disolución de Compuesto 1b en tolueno tal cual a la disolución de BTHP (ver más adelante). El rendimiento típico en una escala de 1000 L = 90%. Ensayo ~30% p/p.

5 Ejemplo 2 – Síntesis del Compuesto 2 partiendo del Compuesto 1b (tolueno – acetonitrilo)

Se deja reaccionar hipofosfito de amonio (2,0 eq, 43,1 kg) con hexametildisilazán (4,0 eq, 167,5 kg) en tolueno (2 vol, 156 L) a 100°C durante 8-10 horas en atmósfera inerte, para formar BTHP. El Compuesto 1b (del Ejemplo 1) disuelto en tolueno (2,3 vol, 179 L) se carga en la disolución de BTHP a -10°C seguido de la adición controlada de óxido de NMM (0,01 eq, 301 g) disuelto en acetonitrilo (0,13 vol, 10 L) y después de NMM (1,0 eq, 26,0 kg). Se deja reaccionar la mezcla hasta que el IPC muestra una conversión completa del material de partida (normalmente 1 hora). Se detiene la reacción mediante la adición de hidróxido amónico al 25% p/p (4,0 eq, 70,0 kg) y agua (3,0 vol, 236 L). Las fases obtenidas se separan y la capa orgánica se descarta. La mezcla se acidifica (pH ~4,5) mediante la adición de ácido sulfúrico 4,5 M (~1,2 eq, 67,7 L) y se carga una disolución acuosa de sulfato amónico (4,1 eq, 140,0 kg, 2,7 vol, 208 L). La disolución se extrae dos veces con *n*-butanol (2 x 4,1 vol, 319 L). Las capas de *n*-butanol combinadas se alcalinizan mediante la adición de hidróxido amónico al 25% p/p (0,5 eq, 8,7 kg) y se concentran parcialmente (hasta la mitad de volumen). Se carga acetonitrilo (4,2 vol, 327 L) lentamente a 65°C, tras lo cual el producto precipita. El Compuesto 2 obtenido es aislado por filtración, se lava con acetonitrilo (4,2 vol, 327 L) y se seca a 40°C. El rendimiento típico a una escala de 1000 L = 53-57% (rendimiento desde el Compuesto 1a = 50-53%). Ensayo 90-93% p/p.

20 RMN de ¹H (D₂O, δ en ppm) 6,97 (m, 1H, ¹J_{PH}=512 Hz, H-P), 4,80 (m, 1H, ²J_{HF} =43,4 Hz, H-2), 3,30 (m, 1H, H-3a), 3,20 (m, 1H, H-3b), 1,96 (m, 1H, H-1a), 1,68 (m, 1H, H-1b), 1,31 (s, 9H, t-Bu).

Ejemplo 3 – Síntesis del Compuesto 2 a partir del Compuesto 1a (THF – acetonitrilo)

25 El Compuesto 1a (1,0 eq, 100 kg), yoduro sódico (NaI, 1,5 eq, 82,9 kg) y tetrahidrofurano (THF, 6,0 vol, 600 L) son cargados y la mezcla se deja reaccionar a 65-68°C. Al completarse la reacción (~24 h) se enfría la suspensión hasta 0°C y se filtran las sales. La precipitación se lava con THF (2 vol, 200 L). El filtrado se concentra hasta aproximadamente 3 volúmenes relativos al peso de Compuesto 1a. La disolución de Compuesto 1b en THF se carga tal cual a la disolución de BTHP (ver más adelante). Se deja reaccionar el hipofosfito de amonio (1,5 eq, 45,9 kg) con hexametildisilazán (3,0 eq, 178,5 kg) en THF (1,5 vol, 150 L) a 68°C durante 15 horas en atmósfera inerte para formar BTHP.

30 El Compuesto 1b (ver antes) disuelto en THF (3 vol, 300 L) se carga en la disolución de BTHP a -10°C, seguido de la adición controlada de óxido de NMM (0,05 eq, 2,2 kg) disuelto en acetonitrilo (0,2 vol, 20 L) y después NMM (1,0 eq, 37,3 kg). Se deja reaccionar la mezcla hasta que el IPC muestra una conversión completa del material de partida (normalmente 0,5 horas). Se detiene la reacción mediante la adición de hidróxido amónico al 25% p/p (1,0 eq, 25,1 kg) y agua (2,0 vol, 200 L). Las fases obtenidas se separan y la capa orgánica se desecha. La mezcla se acidifica (pH ~4,5) mediante la adición de ácido sulfúrico 4,5 M (~0,4 eq, 32,7 L) y se carga una disolución acuosa de sulfato amónico (2,5 eq, 122 kg, 2,0 vol, 200 L). La disolución se extrae dos veces con *n*-butanol (2 x 4,0 vol, 400 L). Las capas de *n*-butanol combinadas se alcalinizan mediante la adición de hidróxido amónico al 25% p/p (1 eq, 25,1 kg) y se concentran parcialmente a 4 volúmenes respecto del peso de Compuesto 1a. Se carga lentamente acetonitrilo (4,0 vol, 400 L) a 65°C, tras lo cual el producto precipita. El Compuesto 2 obtenido se aísla mediante filtración, se lava con acetonitrilo (4,0 vol, 400 L) y se seca a 40°C. El rendimiento típico en una escala de 1000 L a partir del Compuesto 1a = 44-47%. Ensayo 85-87% p/p.

Ejemplo 4 – Síntesis del Compuesto 2 a partir del Compuesto 1a (tolueno- QI)

45 El Compuesto 1a (1,0 eq, 600 g), yoduro sódico (NaI, 1,5 eq, 497 g), yoduro de tetrabutilamonio (QI, 0,2 eq, 163 g) y tolueno (6,0 vol, 3600 mL) son cargados y la mezcla se deja reaccionar a 65-68°C. Tras completarse la reacción (~24 h) se enfría la suspensión hasta 20°C y se añade agua (2,0 vol, 1200 mL). Las fases se separan y la capa orgánica se concentra hasta aproximadamente 3 volúmenes respecto del peso de Compuesto 1a. La disolución de Compuesto 1b en tolueno se carga tal cual en la disolución de BTHP (ver más adelante).

Se deja reaccionar hipofosfito de amonio (1,5 eq, 275 g) con hexametildisilazán (3,0 eq, 1071 g) en tolueno (1,5 vol, 900 mL) a 100°C durante 12 horas en atmósfera inerte para formar BTHP.

50 El Compuesto 1b (de antes) disuelto en tolueno (3 vol, 1800 mL) se carga en la disolución de BTHP a -10°C, seguido de la adición controlada de óxido de NMM (0,05 eq, 13 g) disuelto en acetonitrilo (0,2 vol, 120 mL) y después NMM (1,0 eq, 224 g). Se deja reaccionar la mezcla hasta que el IPC muestra una conversión completa del material de partida (normalmente 0,5 horas). Se detiene la reacción mediante la adición de hidróxido de amonio al 25% p/p (1,0 eq, 151 g) y agua (2,0 vol, 120 mL). Las fases obtenidas se separan y la fase orgánica se desecha. La mezcla se acidifica (pH ~4,5) mediante la adición de ácido sulfúrico 4,5 M (~0,4 eq, 196 mL) y se carga una disolución acuosa de sulfato amónico (2,5 eq, 731 g, 2,0 vol, 1200 mL). La disolución se extrae dos veces con *n*-butanol (2 x 4,0 vol, 2400 mL). Las capas *n*-butanol combinadas se alcalinizan mediante la adición de hidróxido de amonio al 25% p/p (1

eq, 151 g) y se concentran parcialmente hasta 4 volúmenes respecto al peso del Compuesto 1a. Se carga acetonitrilo (4,0 vol, 2400 mL) lentamente a 65 °C, mediante lo cual el producto precipita. El Compuesto 2 obtenido se aísla mediante filtración, se lava con acetonitrilo (4,0 vol, 2400 mL) y se seca a 40°C. El rendimiento típico en una escala de 5 L a partir del Compuesto 1a = 48%. Ensayo 86% p/p.

5 Ejemplo 5 – Síntesis del Compuesto 2 a partir del Compuesto 1a (EtOAc – tolueno)

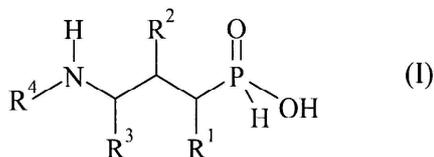
10 El Compuesto 1^a (1,0 eq, 600 g), yoduro sódico (NaI, 1,5 eq, 497 g) y EtOAc (4,0 vol, 2400 mL) son cargados y se deja la mezcla reaccionar a 65-68°C. Tras completarse la reacción (~24 h) se enfría la suspensión hasta 20°C y se añade agua (1,5 vol, 900 mL) y tolueno (2,0 vol, 1200 mL). Las fases se separan y la capa orgánica se concentra hasta aproximadamente 3 volúmenes respecto al peso de Compuesto 1a. La disolución de Compuesto 1b en EtOAc/tolueno se carga tal cual en la disolución de BTHP (ver más adelante). Se deja reaccionar el hipofosfito de amonio (1,5 eq, 275 g) con hexametildisilazán (3,0 eq, 1071 g) en tolueno (1,5 vol, 900 mL) a 100°C durante 12 horas en atmósfera inerte para formar BTHP.

15 El Compuesto 1b (de antes) disuelto en tolueno (3 vol, 1800 mL) se carga en la disolución de BTHP a -10°C, seguido de la adición controlada de óxido de NMM (0,05 eq, 13 g) disuelto en acetonitrilo (0,2 vol, 120 mL) y después NMM (1,0 eq, 224 g). Se deja reaccionar la mezcla hasta que el IPC muestra una conversión completa del material de partida (normalmente 0,5 horas). Se detiene la reacción mediante la adición de hidróxido de amonio al 25% p/p (1,0 eq, 151 g) y agua (2,0 vol, 120 mL). Las fases obtenidas se separan y la fase orgánica se desecha. La mezcla se acidifica (pH ~4,5) mediante la adición de ácido sulfúrico 4,5 M (~0,4 eq, 196 mL) y se carga una disolución acuosa de sulfato amónico (2,5 eq, 731 g, 2,0 vol, 1200 mL). La disolución se extrae dos veces con *n*-butanol (2 x 4,0 vol, 2400 mL). Las capas *n*-butanol combinadas se alcalinizan mediante la adición de hidróxido de amonio al 25% p/p (1 eq, 151 g) y se concentran parcialmente hasta 4 volúmenes respecto al peso del Compuesto 1a. Se carga acetonitrilo (4,0 vol, 2400 mL) lentamente a 65 °C, mediante lo cual el producto precipita. El Compuesto 2 obtenido se aísla mediante filtración, se lava con acetonitrilo (4,0 vol, 2400 mL) y se seca a 40°C. El rendimiento típico en una escala de 5 L a partir del Compuesto 1a = 48%. Ensayo 95% p/p.

25

REIVINDICACIONES

1.- Un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula I



en donde

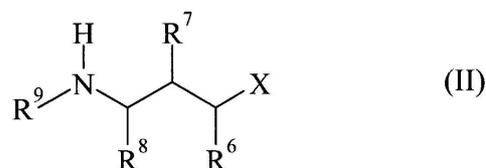
5 R¹ se selecciona entre hidrógeno; alquilo C₁-C₁₀; alcoxi C₁-C₁₀; flúor y cloro; R² se selecciona entre hidroxilo; flúor; cloro; oxo y alcoxi C₁-C₁₀;

R³ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno y C(O)R⁵;

R⁵ se selecciona entre alquilo C₁-C₁₀ y alcoxi C₁-C₁₀;

10 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



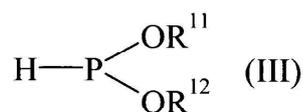
R⁶ se selecciona entre hidrógeno; alquilo C₁-C₁₀; alcoxi C₁-C₁₀; flúor y cloro; R⁷ se selecciona entre hidroxilo; flúor; cloro; oxo y alcoxi C₁-C₁₀;

R⁸ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

15 R⁹ se selecciona entre hidrógeno y C(O)R¹⁰;

R¹⁰ se selecciona entre alquilo C₁-C₁₀ y alcoxi C₁-C₁₀; y X es yoduro o bromuro;

con un compuesto de fórmula III



en donde

20 R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁-C₁₀ y Si(R¹³)₃;

y

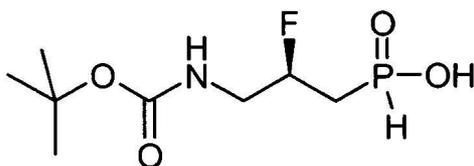
R¹³ es un alquilo C₁-C₆;

en presencia de una amina y un aminóxido.

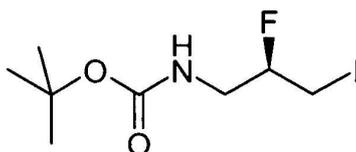
25 2.- Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula II se prepara haciendo reaccionar otro compuesto de fórmula II, en el que X es mesiloxilo, con uno o más haluros.

3.- Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que los haluros se seleccionan entre yoduro sódico y yoduro de tetrabutilamonio.

4.- Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto de fórmula I es



5.- Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, en el que el compuesto de fórmula II es



- 5
- 6.- Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto de fórmula III es bis(trimetilsilil)hipofosfito.
- 7.- Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la amina se selecciona entre hexametildisilazán, *N*-metilmorfolina, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina.
- 8.- Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el aminóxido se selecciona entre trimetilaminóxido, *N*-metilmorfolinóxido y radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxil.
- 10
- 9.- Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de tolueno, tetrahydrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo o en una mezcla de los mismos.
- 10.-Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, mediante el cual la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre -70 °C y 20 °C.
- 15
- 11.-Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, mediante el cual la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre -70 °C y 0 °C.