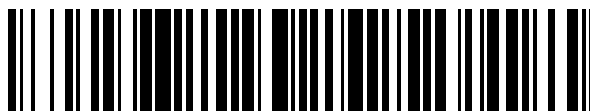


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 004**

51 Int. Cl.:
C07D 257/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06733113 .2**
96 Fecha de presentación: **18.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1877389**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2008**

54 Título: **Síntesis de derivados de cicleno**

30 Prioridad:
19.04.2005 NO 20051911

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.04.2012

73 Titular/es:
**GE HEALTHCARE AS
NYCOVEIEN 1-2 PO BOX 4220 NYDALEN
0401 OSLO, NO**

72 Inventor/es:
**AXELSSON, Oskar y
OLSSON, Andreas**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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 2 379 004 T3

DESCRIPCIÓN

Síntesis de derivados de cicleno

Campo de la invención

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de sales de D03A protegido, tales como sales de éster DO3A-tri-t-butílico.

Antecedentes de la invención

La Formación de Imágenes por Resonancia Magnética (MRI) es una técnica bien establecida y poderosa para estudiar la estructura interna del cuerpo humano. En el campo de la MRI, se han propuesto diversos quelatos lantánidos de agentes quelantes macrocíclicos a base de ciclenos como agentes de contraste. Tales agentes quelantes macrocíclicos forman complejos de quelato particularmente estables con los iones metálicos paramagnéticos de generación de contraste, tales como gadolinio o disprosio y así son portadores adecuados para los iones de metal para asegurar biodistribución y eliminación apropiadas.

El cicleno (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) es un compuesto clave en la preparación de muchos de estos quelantes macrocíclicos. El grupo de ciclenos tri-N-alquilados constituye otro grupo importante de compuestos para la preparación de tales quelantes macrocíclicos. D03A (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N"-triacético) es uno de tales compuestos de cicleno tri-N-alquilado que forma base para agentes de contraste de Resonancia Magnética (RM). Un grupo de compuestos relacionados es las formas protegidas del compuesto de D03A, tal como DO3A-tri-t-butílico (éster tri-t-butílico del ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético), en el que los tres grupos carboxilo están protegidos.

Los compuestos D03A protegidos, tales como éster D03A-tri-t-butílico y las sales del mismo, son valiosos compuestos intermedios en la preparación de agentes de contraste de RM basados en D03A, tales como por ejemplo, Gd(HP-DO3A) (ProHance™) y Gd(DO3A-butrol) (Gadovist™).

El éster D03A-tri-t-butílico es un producto comercialmente disponible, pero los productos comercialmente disponibles además de ser caros contienen impurezas de tanto el cicleno di-alquilado como el tetraalquilado. Algunos procedimientos para la preparación del compuesto se conocen de la técnica anterior.

El documento US 5.419.893, se refiere a agentes quelantes; tales como compuestos a base de cicleno y la preparación de los mismos. Se presenta una preparación de éster D03A-tri-t-butílico a partir de cicleno y acetato de terc-butilbromo. La preparación incluye la purificación por cromatografía por desorción súbita. Los productos se preparan como bases libres.

El documento WO 2005/003105 presenta un procedimiento de preparación de 1,4,7,10-tetraazaciclododecanos tri-alquilados por reacción de cicleno y electrófilos apropiados. La reacción tiene lugar en un disolvente aprótico tal como cloroformo. El producto se purifica por cromatografía de columna. Los productos se preparan como bases libres.

El documento WO 93/02045 desvela un procedimiento alternativo para la preparación de sales de cicleno. En este procedimiento el pH no se ajusta y no se añade sal. La mezcla se agita durante 19 días y el producto precipita durante este periodo.

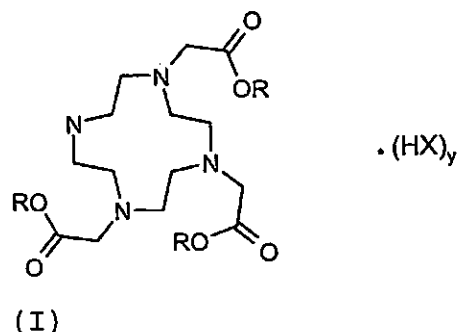
Como se indicó anteriormente, el éster D03A-tri-t-butílico es un material de partida importante para la preparación de agentes quelantes macrocíclicos y agentes de contraste de RM. El éster D03A-tri-t-butílico comercialmente disponible es caro y comprende impurezas. Las rutas sintéticas existentes requieren una purificación cara y que exige mucho tiempo, tal como la cromatografía, que es una desventaja particular cuando se produce a gran escala. Se busca por lo tanto un procedimiento nuevo para la preparación de éster DO3A-tri-t-butílico, que sea menos caro y que proporcione un producto de pureza mejorada.

Sumario de la invención

En vista de las necesidades de la técnica, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de D03A protegido, tal como éster D03A-tri-t-butílico (éster 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético). Los compuestos se preparan como sales. El procedimiento incluye un procedimiento de tratamiento final que proporciona éster D03A-tri-t-butílico como una sal de pureza mejorada.

Descripción detallada de la invención

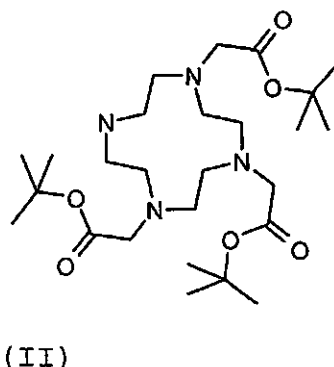
Visto desde un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparación de una sal DO3A protegida de fórmula I,



en la que R representa un grupo protector de carboxilo, por ejemplo, seleccionado del grupo de álcalis, tales como alquilos C₁-C₆, arilos y arilos sustituidos. Metilo, propilo, bencilo y terc-butilo son grupos R preferidos. Lo más preferiblemente R es terc-butilo. X representa un anión cloro, bromo o yodo o un grupo que contiene sulfonato o fosfato y es preferiblemente un anión bromo. y representa un número entero de 1 a 4 y es preferiblemente 1.

Cuando X comprende un grupo fosfato la sal formada se basa en un ácido fosfórico (H₃PO₄), ácido fosfónico (R'PO₃H₂) o un ácido fosfínico (R' R'' PO₂H), en los que R' y R'' son grupos alquilo inferior, tales como un alquilo C₁-C₆. Cuando X comprende un grupo sulfonato este grupo puede incluir además un grupo alquilo inferior, tal como alquilo C₁-C₆, por ejemplo que forme la sal metil-SO₃H.

Visto desde una realización preferida, la invención proporciona un procedimiento para preparación de éster D03A-tri-t-butílico, de fórmula II, como sal.



Más preferiblemente, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de una mono-sal de los compuestos de fórmula I, tales como la sal de HBr de éster D03A-tri-t-butílico (hidrobromuro de éster terc-butílico del ácido 4,7-bis-terc-butoxicarbonilmetil-1,4,7,10-tetraazaciclododec-1-il)-acético).

El procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) según la invención proporciona un nuevo procedimiento de tratamiento final que implica una precipitación optimizada proporcionando material de alta pureza y en altos rendimientos. El nuevo procedimiento de tratamiento final proporciona selectivamente altos rendimientos del producto tri-N-alquilado como sal. Se ha encontrado que es mucho más simple preparar DO3A protegido de fórmula I, tal como éster D03A-tri-t-butílico, de alta pureza cuando se prepara éste como una sal, comparado con preparaciones de la base libre. Se encuentra que la obtención del producto tri-N-alquilado en forma pura aumenta enormemente cuando se precipita el producto en su forma de sal. Una gran ventaja del procedimiento de la invención es que la sal de producto trialquilado se puede separar de subproductos por precipitación y que no se requiere más purificación, o es mínima, del producto final de sal precipitado. El procedimiento simple es especialmente beneficioso cuando se produce el producto en grandes cantidades.

Todos los materiales de partida, disolventes y coadyuvantes, tales como bases, están comercialmente disponibles. El procedimiento es fácil de realizar y no se requieren reactivos especiales o condiciones de reacción rigurosas.

En una primera realización, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I que comprende las etapas:

(1) hacer reaccionar cicleno y un agente de alquilación que es un éster de ácido acético activado para formar una mezcla, comprendiendo la mezcla DO3A protegido;

(2) ajustar el pH de la mezcla a $9,0 \pm 0,5$;

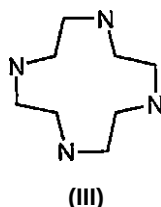
(3) añadir una sal a la mezcla;

5 (4) recoger el producto precipitado.

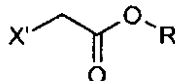
Las etapas se pueden realizar en el orden en que se dan, o alternativamente, se puede cambiar el orden de la etapa (2) y (3), de manera que la adición de la sal (3) se realice previamente a ajustar el pH (2). Las etapas se realizan preferiblemente en el orden como se dan. Todas las etapas se indican en líneas generales además a continuación.

10 Después del ajuste del pH y la adición de la sal, empieza a precipitar un material cristalino. El procedimiento comprende además etapas opcionales que aceleran y completan la precipitación además de la recogida y secado del precipitado, para obtener una sal de DO3A protegido de fórmula (I) de alta pureza y con un rendimiento alto. La precipitación selectiva del producto trialquilado de fórmula (I) es un resultado de la combinación de optimización de la alquilación en la etapa (1) y ajuste del pH en la etapa (2).

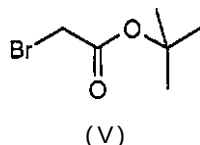
La etapa (1) comprende hacer reaccionar 1,4,7,10-tetraazaciclododecano (cicleno) de fórmula (III):



con un éster de ácido acético activado de fórmula (IV), actuando como agente de alquilación,



20 (IV) en la que X' es un grupo fácilmente desplazable seleccionado del grupo de cloro, bromo, yodo, sulfonatos y fosfatos. Preferiblemente, X' es bromo. R es un grupo protector de carboxilo seleccionado del grupo de alquilo, tales como alquilo C_1-C_6 , arilo y arilo sustituidos. Metilo, propilo, bencilo y terc-butilo son grupos R preferidos. Más preferiblemente R es terc-butilo. Lo más preferiblemente el agente de alquilación de fórmula IV es acetato de terc-butilbromo de fórmula (V).



30 La reacción de la etapa (1) se realiza en presencia de un disolvente. Para optimizar la etapa de alquilación, el agente de alquilación se disuelve en un disolvente polar, miscible en agua, por ejemplo, que comprende grupo amida, nitrilo, cetona o alcohol. Preferiblemente, el disolvente es N,N-dimetilacetamida. Se prepara una suspensión de cicleno y una base débil auxiliar, en un disolvente polar, miscible en agua. El disolvente para cicleno es preferiblemente el mismo disolvente que se usó para el agente de alquilación, es decir preferiblemente N,N-dimetilacetamida. La base débil es, por ejemplo, trietilamina o acetato de sodio. El papel de la base es retirar protones. La disolución del agente de alquilación se añade a la suspensión de cicleno, preferiblemente gota a gota con agitación.

35 Las cantidades de los componentes se seleccionan en cantidades suficientes para trialquilar el cicleno. La relación entre los componentes de la reacción en la etapa (1) es preferiblemente aproximadamente 3 equivalentes molares del agente de alquilación, 3 equivalentes molares de base débil a un equivalente molar de cicleno. Se hace referencia a los ejemplos 1 y 2 para más detalles de cantidades apropiadas de los agentes reaccionantes, disolventes y coadyuvantes.

40 Después de la adición del agente de alquilación el recipiente de reacción que comprende la mezcla de reacción de la etapa (1) se sella y preferiblemente se deja la suspensión hasta que termina la reacción, normalmente varios días, tales como 1-8 días, por ejemplo, 3-5 días. Se ha encontrado que 3 días es suficiente para la preparación de una sal de éster DO3A-tri-t-butílico. Se mantiene la suspensión de la reacción con agitación durante este periodo.

La reacción de la etapa(1) se puede realizar dentro de un amplio intervalo de temperatura, por ejemplo, a una temperatura entre 0-30°C. Durante la adición del agente de alquilación para cicleno la temperatura se mantiene preferiblemente entre 0-10°C, por ejemplo, entre 0-5°C. cuando la adición del agente de alquilación termina la temperatura de la suspensión de la reacción se eleva preferiblemente a aproximadamente temperatura normal, por ejemplo a una temperatura entre 18-30°C, más preferiblemente a una temperatura entre 20-25°C, y se mantiene a este nivel de temperatura durante la terminación de la reacción. Si la temperatura se aumenta significativamente por encima de este nivel, la sobrealquilación llega a ser más frecuente y es más probable que se produzcan impurezas tales como productos tetraalquilados. Usando el procedimiento de la invención, se mantienen las cantidades de producto tetraalquilado generado en la etapa (1) a un nivel mínimo. Especialmente, en un procedimiento a gran escala es aconsejable disminuir la temperatura cuando se realiza la adición inicial del agente de alquilación para evitar las impurezas del producto tetraalquilado. El producto principal de la etapa (1) de alquilación es el cicleno trialquilado de fórmula (I) en su forma no de sal. El principal subproducto es el producto dialquilado. Este subproducto es, sin embargo, más soluble en la mezcla de la etapa (1) que el producto trialquilado y no precipitará cuando se ajuste el pH y se añada una sal en las siguientes etapas.

La mezcla de la etapa (1), que es una suspensión o suspensión acuosa, se puede preparar en otras condiciones usando diferentes disolventes y coadyuvantes que los explicados en líneas generales anteriormente, dependiendo de qué producto de fórmula (I), de la forma no de sal, se prepare. Se pueden elegir disolventes alternativos, por ejemplo, basándose en qué grupos protectores de carboxilo se usen.

Después de la etapa (1) la mezcla de reacción de la etapa (1) se vierte opcionalmente en agua. La adición de agua se prefiere ya que esto proporciona una disolución clara homogénea. la cantidad de agua es, por ejemplo, 1-10 veces el volumen de la suspensión de la reacción o más preferiblemente 3-8 veces el volumen de la suspensión de la reacción. La cantidad de agua se puede mantener beneficiosamente en la parte inferior del intervalo sugerido cuando se producen grandes cantidades, ya que el principal objeto es obtener una disolución homogénea. La temperatura del agua es aproximadamente temperatura normal, por ejemplo 18-30°C o entre 20-25°C.

En la etapa (2), el pH se ajusta a $9,0 \pm 0,5$, preferiblemente a 8,7-9,3, más preferiblemente a 8,9-9,1 y lo más preferiblemente a aproximadamente 9,0 por adición de una base. Los valores de pKa de las moléculas de nitrógeno de productos mono-, di-, tri- y tetra-alquilados son diferentes. Se ha encontrado que la optimización del pH para el intervalo proporcionado asegura la separación del producto trialquilado de cualquier subproducto alquilado inferior o superior presente en la mezcla de reacción de la etapa (1), ya que los productos mono-, di-, tri- y tetra-alquilados precipitan en diversas extensiones a un pH determinado. Cualquier impureza del producto dialquilado más soluble, que es el subproducto principal probablemente, se mantiene en la disolución al pH preferido como resultado, y no precipitará cuando se prepare el producto final de sal. La base usada se añade preferiblemente en su forma sólida y se selecciona del grupo de: carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxidos de álcali o fosfato de sodio. Más preferida es la adición de NaHCO_3 en forma sólida.

En la etapa (3) una sal que comprende un anión X se añade a la mezcla, de manera que la disolución de la etapa (2), en la que X se selecciona del grupo de aniones cloro, bromo y yodo o un grupo que contiene sulfonato o fosfato y es preferiblemente un anión bromo. Los grupos sulfonato y fosfato pueden comprender un grupo alquilo inferior, tal como una cadena de $\text{C}_1\text{-C}_6$. X es preferiblemente el mismo resto que X' en el éster de ácido acético activado de las fórmulas IV. La sal añadida es por ejemplo una sal de potasio (es decir, KX), ya que las sales de potasio presentan en general una buena estabilidad. Lo más preferiblemente se añade KBr en la etapa (3) y se usa acetato de preferiblemente en la etapa (1).

En una realización de la invención, la etapa (3) comprende añadir una sal a la mezcla de la etapa (1), previamente a ajustar el pH (etapa (2)). En esta realización, la mezcla de reacción de la etapa (1) se vierte preferiblemente en agua que comprende la sal. El agua tiene una temperatura que permite la disolución de la sal o que permite la maduración de Ostwald. La temperatura del agua es, por ejemplo 26-100°C, más preferiblemente 40-100°C, y lo más preferiblemente 45-55°C. Se obtiene preferiblemente una disolución clara. Los beneficios del procedimiento de esta realización son que la etapa (4) que comprende recoger el producto se acelerará, porque se simplifica el procedimiento de filtración debido a la preparación de partículas mayores.

La cantidad de sal añadida en la etapa (3) es, por ejemplo, 0,3-4 veces la cantidad molar del agente de alquilación en la etapa (1), y es preferiblemente 0,6-3 veces la cantidad molar del agente de alquilación.

La sal se añade a la mezcla, preferiblemente con agitación. Un precipitado cristalino empezará a formarse cuando tanto se haya ajustado el pH como se haya añadido la sal. Obtener una etapa (4) de precipitación rápida y completa comprende preferiblemente una etapa adicional opcional añadiendo un disolvente no polar, tal como un éter, a la disolución de sal de la etapa (3). El compuesto de éter se añade preferiblemente cuando se disuelve completamente la sal añadida en la etapa (3). El éter se selecciona, por ejemplo, de éteres estándar tales como alquil éteres, dimetoxietano, diglime, triglime, THF, t-BuOMe, isopropil éter y dietil éter. Más preferida es la adición de dietil éter. Una cantidad de aproximadamente 10% a 20% en volumen del volumen total de disolvente es apropiado. La adición de éter se encuentra que mejora tanto el rendimiento en síntesis a gran escala como aumenta también la velocidad

de precipitación de la sal polar.

La etapa (4) comprende la etapa de recoger la sal precipitada, por ejemplo, por filtración o centrifugación, por ejemplo, después de 0,5-4 horas, por ejemplo después de aproximadamente 2 horas. Con posterioridad, se retiran los disolventes usados del producto recogido, preferiblemente por evaporación, por ejemplo, por evaporación a temperatura elevada y/o presión reducida (por ejemplo, vacío) para obtener el producto en forma seca.

El éster DO3A-tri-t-butílico comercialmente disponible contiene algunas impurezas del cicleno tetraalquilado (tetra-terc-butílico del ácido 1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano-tetraacético) y algún cicleno dialquilado (di-t-butílico del ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-diacético). El procedimiento de tratamiento final de la invención proporciona una sal de éster D03Atri-t-butílico de alta pureza. El procedimiento de tratamiento final como se describe asegura que el producto trisustituido deseado se separa de la mezcla de reacción, que también puede incluir derivados mono-, di- y tetra-sustituidos. El producto obtenido está, a partir de niveles estándar de detección, exento del producto dialquilado encontrado en cantidades no deseadas en éster D03Atri-t-butílico comercialmente disponible. Cualquier impureza del producto tetraalquilado de la etapa (1) no precipita como sal. La pureza del producto obtenido se puede controlar por diversos procedimientos analíticos como por ejemplo RMN para confirmar la estructura y determinar la pureza del producto, HPLC para determinar la pureza y CG para determinar disolventes residuales. El producto preparado por el procedimiento descrito, tal como sal HBr de éster D03A-tri-t-butílico, tiene una pureza de al menos 95%, más preferiblemente al menos 99% y lo más preferiblemente al menos 99,9%.

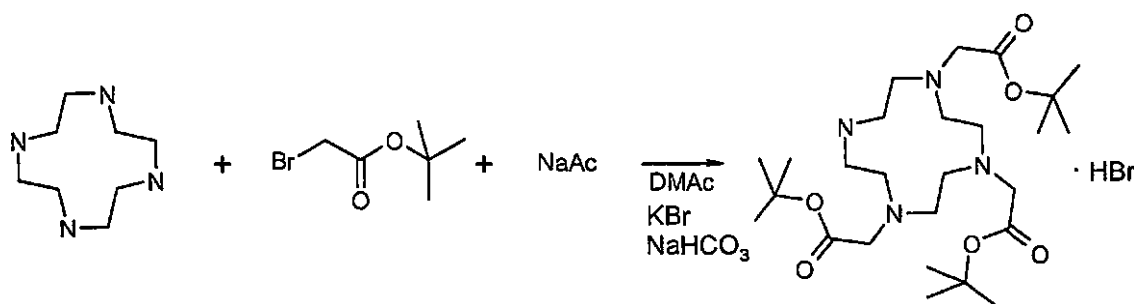
El procedimiento de preparación según la invención proporciona sal de DO3A protegida de fórmula (I) con buen rendimiento, preferiblemente con un rendimiento por encima de 60% y más preferiblemente por encima de 70% y lo más preferiblemente por encima de 80%, basado en la cantidad molar de cicleno. Se han conseguido rendimientos tan altos como 81,5% de éster D03A-tri-t-butílico como la sal de HBr. Un resultado típico es un rendimiento del 73%.

El D03A protegido, o la sal del mismo, se puede usar en la preparación de DO3A por desprotección de los grupos ácido acético. Los grupos protectores se pueden eliminar por técnicas estándar, Por ejemplo, hidrólisis, hidrogenólisis, etc., tal como, por ejemplo, tratando con ácido trifluoroacético o ácido fórmico para proporcionar los ácidos libres. Se puede complejar el D03A, y derivados, con un átomo de metal paramagnético y usar como agentes de mejora de la relajación por resonancia magnética por imagen. Alternativamente, los agentes de contraste de RM, tales como el producto comercialmente disponible ProHance™, se pueden preparar a partir de una sal de éster D03A-tri-t-butílico, por ejemplo, a partir de la sal de HBr, implicando una etapa de alquilación o de abertura de epóxido de sal de éster D03A-tri-t-butílico en una etapa separada. La alquilación incluye, por ejemplo, unir un grupo hidroxipropilo a la amina secundaria reactiva. Esto puede ir seguido por desprotección y finalmente complejación con Gd^{3+} u otro ión de metal paramagnético.

La presente invención se ilustrará ahora además por medio del ejemplo no limitante siguiente.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de la sal de HBr de éster D03A-tri-t-butílico

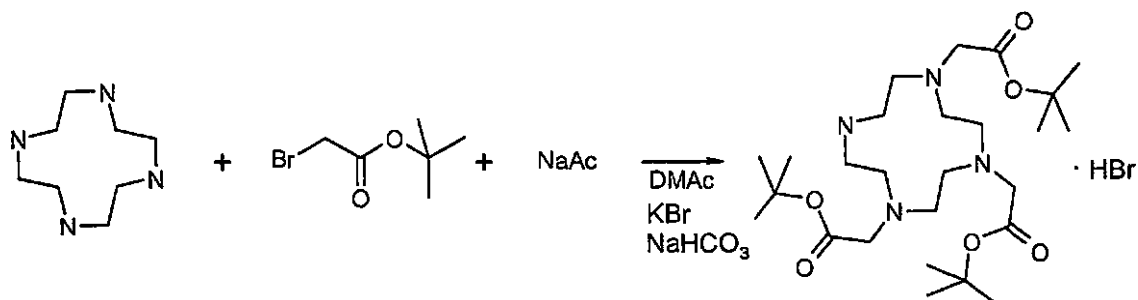


Se añadió gota a gota acetato de terc-Butilbromo (77,1 ml, 522 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMAc) (150 ml) a una suspensión agitada de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano (30 g, 174 mmol) y acetato de sodio (NaAc)(42,9 g, 522 mmol) en N,N-dimetilacetamida (400 ml) a 0°C durante 25 min. Después de la última adición, se dejó que la suspensión acuosa de la reacción se calentara a temperatura ambiente. Se selló el recipiente de reacción con un tapón de vidrio y se dejó la suspensión blanca con agitación durante 5 días. Se vertió la suspensión acuosa de reacción en agua (2.000 ml) para proporcionar una disolución amarilla clara.

Se ajustó el pH a 9 por la adición de $NaHCO_3$ sólido. Se añadió KBr (30,0 g, 252 mmol) con agitación mecánica y cuando se hubo disuelto la sal completamente, se añadió diel éter (10 ml). Después de unos minutos, precipitó un material cristalino blanco. Después de una hora, se separó por filtración el precipitado y se secó a vacío para dar hidrobromuro del éter terc-butílico del ácido (4,7-bis-terc-butoxicarbonilmetil-1,4,7,10-tetraaza-ciclododec-1-il)-acético como un polvo blanco (77,3 g, 73%).

Anal.Calc. para $C_{26}H_{53}BrN_4O_6$ C, 52,25%; H, 8,94; N, 9,37; O, 16,06. Encontrado C, 52,2; H, 8,7; N, 9,0; O, 16,6.

Ejemplo 2: Preparación alternativa de la sal de HBr de éster DO3A-tri-t-butílico



5 Se añadió gota a gota acetato de terc-Butilbromo (77,1 ml, 522 mmol) en N,N-dimetilacetamida (150 ml) a una suspensión agitada de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano (30 g, 174 mmol) y acetato de sodio (42,9 g, 522 mmol) en N, N-dimetilacetamida (400 ml) a 0°C durante 25 min. Después de la última adición, se dejó que la suspensión acuosa de reacción se calentara a temperatura ambiente. Se selló el recipiente de reacción con un tapón de vidrio y se dejó agitando la suspensión blanca durante 5 días.

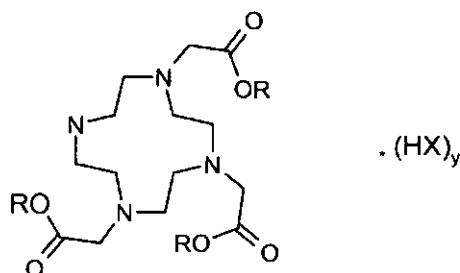
10 Se vertió la suspensión acuosa de reacción en agua caliente (50°C, 2.000 ml) que contenía KBr disuelto (30,0 g, 252 mmol), para proporcionar una disolución amarilla clara.

15 Se ajustó el pH a 9 por adición de $NaHCO_3$ sólido. Después de unos minutos, se precipitó un material cristalino blanco. Se dejó que la suspensión acuosa se enfriara a temperatura ambiente con agitación lenta y después se dejó sedimentar el precipitado sin agitación durante 4 horas. Se separó por filtración el precipitado y se secó a vacío para dar hidrobromuro de éster terc-butílico de ácido (4,7-bis-terc-butoxicarbonilmetil-1,4,7,10-tetraaza-ciclododec-1-il)-acético como un polvo blanco (77,3 g, 73%).

Resultados de RMN: DMSO- D_6 (400 MHz); 8,92 (2H), 3,41 (4H), 3,35 (2H), 2,98 (4H), 2,84 (4H), [2,71 (4H) 2,67 (4H)] Sis. AB no resuelto 1,42 (27H)

REIVINDICACIONES

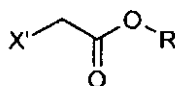
1. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I):



5 (I)

en la que R representa un grupo protector de carboxilo seleccionado del grupo de: alquilos, arilos y arilos sustituidos; X representa un anión cloro, bromo o yodo o un grupo que contiene sulfonato o fosfato e y representa un número entero de 1 a 4; que comprende las etapas:

- (1) hacer reaccionar cicleno y un éster de ácido acético activado de fórmula (IV)



10 actuando como un agente alquilante en la que X' es un grupo fácilmente desplazable seleccionado del grupo de cloro, bromo, yodo, sulfonatos y fosfatos y R es un grupo protector de carboxilo seleccionado de alquilos, arilos y arilos sustituidos, para preparar una mezcla;

- (2) ajustar el pH de la mezcla a $9,0 \pm 0,5$;

15 (3) añadir una sal que comprende un anión X seleccionado del grupo de cloro, bromo, yodo y un grupo que contiene sulfonato o fosfato a la mezcla;

- (4) recoger el producto precipitado,

en el que la etapa (3) se realiza previamente a, o después de, la etapa (2).

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa (2) se realiza previamente a la etapa (3).

20 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa (3) se realiza previamente a la etapa (2).

4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en el que R representa t-butilo, X representa bromo e y es 1.

5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la etapa (1) se realiza en presencia de un disolvente polar miscible en agua.

25 6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el disolvente es N,N-dimetilacetamida.

7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la etapa (2) comprende ajustar el pH por adición de: carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxidos alcalinos o fosfato de sodio.

30 8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la sal añadida en la etapa (3) es KBr.

9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la etapa (4) comprende añadir un disolvente no polar a la mezcla de la etapa (3).

10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la etapa (4) comprende recoger el producto por filtración o centrifugación seguido por secado del producto.

11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el rendimiento obtenido del compuesto de fórmula (I) está por encima de 60% basado en la cantidad molar del material de partida de cicleno.
12. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que proporciona un compuesto de fórmula (I) con una pureza de al menos 95%.