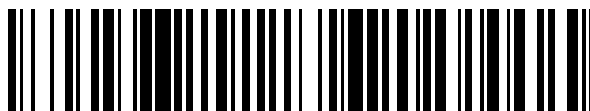


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 682**

51 Int. Cl.:

C07D 323/02

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2007** **E 07734676 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012** **EP 2029569**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de agentes anti-malaria de dispiro 1,2,4-trioxolano (sales de OZ277)**

30 Prioridad:

24.05.2006 IN DE12522006

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.04.2013

73 Titular/es:

RANBAXY LABORATORIES LIMITED (100.0%)
12th Floor, Devika Tower 06, Nehru Place
New Delhi 110019 Delhi, IN

72 Inventor/es:

YADAV, GYAN CHAND;
DORWAL, HARISH N.;
VALAVALA, SRINIVAS y
SHARMA, VINOD KUMAR

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 400 682 T3

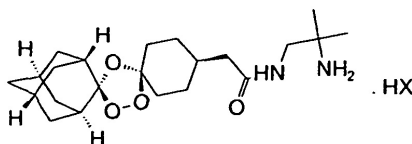
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de agentes anti-malaria de dispiro 1,2,4-trioxolano (sales de OZ277)

Sector de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de compuestos de Fórmula I, sales de la base libre de cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[[[(2'-amino-2'-metil propil) amino] carbonil] metil]-1', 2', 4'-trioxaspiro [4,5] decano, que tienen actividad antimalaria,



Fórmula I

en la que X es un anión.

Antecedentes de la invención

La malaria es una enfermedad infecciosa aguda y a menudo crónica que resulta de la presencia de parásitos protozoarios en los glóbulos rojos. Causada por parásitos unicelulares del género Plasmodium, la malaria se transmite de persona a persona por la picadura de mosquitos hembra.

El descubrimiento de la artemisinina (qinghaosu), una endoperóxido sesquiterpeno lactona de origen natural (Meshnick y otros, Microbiol. Rev. 60, 301-315, 1996; Vroman y otros, Curr. Pharm. Design 5, 101-183, 1999; Dhingra y otros, Life Sci. 66, 279-300, 2000) inició un esfuerzo sustancial para dilucidar su mecanismo de acción molecular (Jefford, Adv. Drugs Res. 29, 271-325, 1997; Cumming y otros, Adv. Pharmacol. 37, 254-297, 1997) y para identificar nuevos peróxidos antimalaria (Dong y Vennerstrom, Expert Opin. Ther. Patents 11, 1753-1760, 2001). Se han preparado muchos 1,2,4-trioxanos, 1,2,4,5-tetraoxanes sintéticos, y otros endoperóxidos.

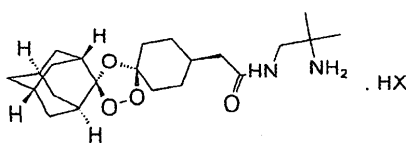
Aunque los derivados de artemisinina semisintéticos clínicamente útiles son fármacos de acción rápida y antimalaria, tienen varias desventajas incluyendo recrudescencia, neurotoxicidad, (Wesche y otros, Antimicrob. Agents. Chemother. 38, 1813-1819, 1994) e inestabilidad metabólica. (White, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 88, 41-43, 1994). Un buen número de estos compuestos son muy activos *in vitro*, pero la mayoría sufren de baja actividad oral. (White, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 88, 41-43, 1994; van Agtmael y otros, Trends Pharmacol. Sci. 20, 199-205, 1999). Aunque muchos antimalaria de 1,2,4-trioxanos sintéticos han sido preparados desde entonces (Jefford, Adv. Drugs Res. 29, 271-325, 1997; Cumming y otros, Adv. Pharmacol. 37, 254-297, 1997), existe una necesidad de identificar nuevos agentes antimalaria, especialmente aquellos que se sintetizan fácilmente, y no presentan neurotoxicidad.

Un procedimiento de síntesis para preparar compuestos de Fórmula I, sales de la base libre de cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[[[(2'-amino-2'-metil propil) amino] carbonil] metil]-1', 2', 4'-trioxaspiro [4,5] decano se ha dado a conocer en la Patente de EE.UU. Núm. 6.906.205.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

La presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula I, dando como resultado altos rendimientos, tiempos de reacción reducidos y aislamiento fácil de los productos. El procedimiento es económicamente atractivo, evita la utilización de productos químicos costosos e implica menos etapas de reacción en la secuencia de reacción.

Más en particular, se da a conocer un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, sales de la base libre de cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[[[(2'-amino-2'-metil propil) amino] carbonil] metil]-1', 2', 4'-trioxaspiro [4,5] decano,

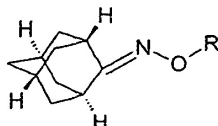


Fórmula I

en la que X es un anión seleccionado entre acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benceno sulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanfor sulfonato, digluconato, glicerofosfato, glicolato, malonato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, isetionato, lactato, maleato, metano sulfonato, nicotinato, 2-naftalen sulfonato, oxalato, palmitoate, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-tolueno sulfonato y undecanoato.

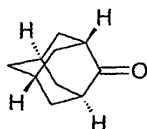
El procedimiento, según la presente invención, implica la utilización de productos intermedios de Fórmula II y Fórmula III, que se pueden preparar como sigue.

La preparación de productos intermedios de Fórmula II (en la que R es alquilo),



Fórmula II

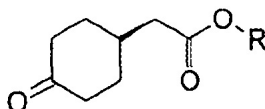
puede comprender hacer reaccionar un compuesto de Fórmula VII



Fórmula VII

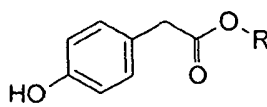
con hidrocloreuro de alcoxilamina para dar productos intermedios de Fórmula II. El procedimiento evita la utilización de piridina, que es inflamable, difícil de eliminar y tóxica. Además, la elaboración en el procedimiento de la presente invención no implica la utilización de ningún disolvente. Los productos son aislados directamente mediante filtración. El corto tiempo de reacción - aproximadamente de 2 horas - y el elevado rendimiento aproximadamente del 90% hace que el procedimiento para la preparación de los compuestos intermedios sea simple, y también rentable.

La preparación de los compuestos intermedios de Fórmula III (en la que R es alquilo),



Fórmula III

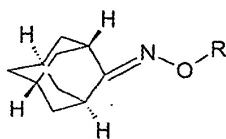
puede comprender la oxidación de un compuesto de Fórmula VIII en una sola etapa,



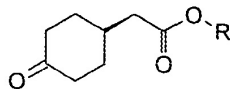
Fórmula VIII

para dar compuestos intermedios de Fórmula III. El procedimiento se puede llevar a cabo aproximadamente de 110 a 115 psi de presión de hidrógeno.

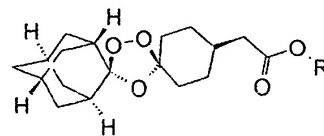
En el procedimiento, según la presente invención, para la preparación de compuestos de Fórmula I, se hace reaccionar un compuesto de Fórmula II (en la que R es alquilo) con un compuesto de Fórmula III (en la que R es alquilo) para obtener un compuesto de Fórmula IV;



Fórmula II

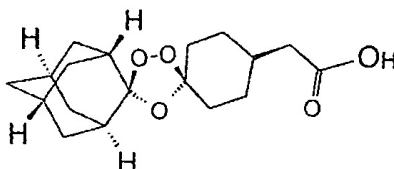


Fórmula III



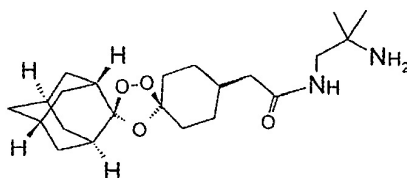
Fórmula IV

5 seguido por la hidrólisis de los compuestos de Fórmula IV para dar un compuesto de Fórmula V;



Fórmula V

10 seguido por la reacción del compuesto de Fórmula V con un agente de activación, por ejemplo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de propilo, cloroformiato de n-butilo, cloroformiato de isobutilo o cloruro de pivaloilo, que forma un anhídrido mixto, que se hace reaccionar en una reacción in situ con 1,2-diamino-2-metil propano para dar un compuesto de Fórmula VI; y



Fórmula VI

20 hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VI con un ácido de Fórmula HX (en la que X puede ser el mismo tal como se definió anteriormente) para dar los compuestos de Fórmula I.

La reacción de un compuesto de Fórmula VII con hidroclicloruro de alcoxilamina para dar compuestos intermedios de Fórmula II se puede llevar a cabo en un disolvente, por ejemplo, un disolvente alcohólico, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol, agua o una mezcla o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de Fórmula VII con hidroclicloruro de alcoxilamina se puede llevar a cabo en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o mezclas de los mismos.

30 La oxidación de un compuesto de Fórmula VIII para dar compuestos intermedios de Fórmula III se puede llevar a cabo en un disolvente hidrocarbonado, por ejemplo, O-xileno, tolueno, benceno o mezclas de los mismos. La etapa de oxidación se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador, por ejemplo, paladio sobre carbono a una temperatura de 80-200°C.

35 La reacción de un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III para dar un compuesto de Fórmula IV se puede llevar a cabo en un disolvente hidrocarbonado, por ejemplo, hexano o ciclohexano, disolventes hidrocarbonados clorados, por ejemplo, diclorometano o dicloroetano o mezclas de los mismos.

40 La hidrólisis de los compuestos de Fórmula IV para dar un compuesto de Fórmula V se puede llevar a cabo en un disolvente, por ejemplo, un disolvente alcohólico, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol, agua o mezclas de los mismos.

La hidrólisis de un compuesto de Fórmula IV se puede llevar a cabo en presencia de una base inorgánica, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o mezclas de los mismos.

45 La reacción de un compuesto de Fórmula V con un agente de activación y 1,2-diamino-2-metil propano para dar un compuesto de Fórmula VI se puede llevar a cabo en un disolvente hidrocarbonado clorado, por ejemplo, diclorometano o dicloroetano, un disolvente aprótico polar, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos.

La reacción de un compuesto de Fórmula V con un agente de activación y 1,2-diamino-2-metil propano se puede llevar a cabo en presencia de una base orgánica, por ejemplo, trimetil amina, trietil amina, isopropil amina o mezclas de las mismas.

- 5 La reacción de un compuesto de Fórmula VI con un ácido de Fórmula HX para dar un compuesto de Fórmula I se puede llevar a cabo en un disolvente, por ejemplo, un disolvente alcohólico, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol, disolvente hidrocarbonado, por ejemplo, hexano o heptano o mezclas de los mismos.

EJEMPLOS

10

Ejemplo 1: Preparación de O-metil-2-adamantanona oxima

15

A una solución de 2-adamantanona (50 g, 0,3328 mol, 1 equiv.) en metanol (0,25 litros), se añadió una solución de hidróxido sódico (15 g, 0,3761 mol, 1,13 equiv, en 50 ml de agua), seguido por hidrocloreto de metoxilamina (37,5 g x 81,59% de pureza = 30,596 g, 0,366 mol, 1,1 equiv) a temperatura ambiente bajo agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 a 2 h. La reacción se controló por HPLC. La mezcla de reacción se concentró a 40 - 45°C al vacío para obtener un residuo espeso. Se añadió agua (250 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante media hora. El sólido blanco se filtró, se lavó con agua (50 ml), y se secó a 40 a 45°C a presión reducida. Se obtuvo O-metil 2-adamantanona oxima (57 g, 95% de rendimiento) como un sólido blanco.

20

(M⁺ +1) 180, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,98 - 1,79 (m, 12H), 2,53 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo 2: Preparación de 4-(metoxycarbonilmetil)ciclohexanona

25

Un autoclave de alta presión se cargó con una mezcla de acetato de metil-(4-hidroxifenilo) (50 g, 0,30 mol), paladio (5 g) (10%) sobre carbón (50% de humedad) y O-xileno (250 ml). La mezcla de reacción se agitó de 110 a 115 psi de presión de hidrógeno durante 7 a 8 horas a 140°C. La reacción se controló por HPLC. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el catalizador se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-(metoxycarbonilmetil) ciclohexanona como un líquido aceitoso amarillo claro a incoloro (48,7 g, 97,4%).

30

(M⁺ +1) 171, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,48 - 1,51 (m, 2H), 2,11-2,07 (m, 2H), 2,4-2,23 (m, 7H), 3,7 (s, 3H).

Ejemplo 3: Preparación de (1s, 4s)-diespiro [ciclohexano-1,3'-[1,2,4]trioxolano-5',2"-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan]-4-ilacetato de metilo

35

Una solución de O-metil-2-adamantanona oxima (ejemplo 1) (11,06 g, 61,7 mmol, 1,5 equiv.) y 4-(metoxycarbonilmetil) ciclohexanona (ejemplo 2) (7,0 g, 41,1 mmol, 1 equiv.) en ciclohexano (200 ml) y diclorometano (40 ml) se trató con ozono (el ozono se produce con un generador de ozono OREC [0,6 L/min. O₂, 60 V] se hace pasar a través de una botella de lavado de gases vacía que se enfrió a -78°C). El disolvente se eliminó después que se completó la reacción. Después de eliminar los disolventes, el producto en bruto se purificó por cristalización a partir de etanol acuoso al 80% (200 ml) para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro. Rendimiento: 10,83 g, 78%, pf: 96-98°C; ¹H RMN (500 Hz, CDCl₃): δ 1,20-1,33 (m, 2H), 1,61-2,09 (m, 21H), 2,22 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H).

40

45

Ejemplo 4: Preparación de ácido (1s, 4s)-diespiro [ciclohexano-1,3'-[1,2,4] trioxolano-5',2"- triciclo [3.3.1.1^{3,7}]decan]-4-ilacético

50

Se añadió hidróxido de sodio (3,86 g, 96,57 mmol, 3 equiv.) en agua (80 ml) a una solución de (1s, 4s)-diespiro [ciclohexano-1,3'-[1,2,4]trioxolano-5',2"-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan]-4-ilacetato de metilo (ejemplo 3) (10,83 g, 32,1 mmol, 1 equiv.) en etanol al 95% (150 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante aproximadamente 4 h, se enfrió a 0°C, y se trató con ácido clorhídrico 1M (129 ml, 4 equiv). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol acuoso al 50% (150 ml) y se secó al vacío a 40°C para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. Rendimiento: 9,952 g, 96%, pf: 146-148°C (etanol al 95%), ¹H RMN (500 Hz, CDCl₃): δ 1,19-1,41 (m, 2H), 1,60-2,05 (m, 21H), 2,27 (d, J = 6,8 Hz, 2H).

55

Ejemplo 5: Preparación de cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[[[(2-amino-2'-metil propil) amino] carbonil] metil]-1',2',4'-trioxaspiro[4,5] decano, Método A:

60

Se mezcló ácido (1s, 4s)-diespiro [ciclohexano-1,3'-[1,2,4] trioxolano-5',2"- triciclo [3.3.1.1^{3,7}]decan]-4-ilacético (ejemplo 4) (5 g, 15,5 mmol, 1 equiv) con trietilamina (2,5 g, 24,8 mmol, 1,6 equiv) en 100 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se enfrió de -10°C a 0°C. Se añadió cloroformiato de etilo (1,68 g, 17 mmol, 1,0 equiv) en 15 ml de diclorometano a la mezcla de reacción anterior de -10°C a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 a 30 minutos. La mezcla de reacción de anhídrido mixto resultante se añadió gota a gota a una solución previamente preparada de 1,2-diamino-2-metilpropano (1,64 g, 18,6 mmol, 1,2 equiv), en 100 ml de diclorometano de -10°C a 0°C. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura hasta que se completó la reacción. El seguimiento de la reacción se

65

llevó a cabo por cromatografía de capa fina utilizando metanol en diclorometano del 5 al 10%. La reacción se completó a las 2 h. La atmósfera de nitrógeno se mantuvo durante toda la reacción. Se añadió agua (50 ml), la capa orgánica se separó y se lavó con solución de bicarbonato sódico al 10% (50 ml) y agua (50 ml) a temperatura ambiente. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó de 25 a 40°C bajo presión reducida. Se añadió hexano (50 ml) para obtener un residuo bajo agitación a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se lavó con 5 ml de hexano frío. El sólido se secó a presión reducida a temperatura ambiente.

Rendimiento: 5,2 g (85,4%), ($M^+ + 1$) 393, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,929 (s, 6H), 1,105 - 1,079 (m, 2H), 1,887-1,641 (m, 21H), 2,030-2,017 (d, 2H), 2,928 (d, 2H).

Método B:

Se trató el ácido (1s, 4s)-diespiro [ciclohexano-1,3'-[1,2,4] trioxolano-5',2"-tricyclo [3.3.1.1]^{3,7}]-decan]-4-ilacético (ejemplo 4) (10 g, 31 mmol, 1 equiv) con clorofornio de isobutilo (4,5 g, 33 mmoles, 1,1 equiv) en presencia de una base orgánica como trietilamina (5 g, 49,6 mmol, 1,6 equiv) de 0°C a 7°C en 250 ml de diclorometano. La solución se agitó de 0°C a 7°C durante aproximadamente 10 a 30 minutos. A la mezcla de reacción anterior, se añadió la solución preparada previamente de 1,2-diamino-2-metilpropano (3,27 g, 37 mmol, 1,2 equiv), en 50 ml de diclorometano de 0°C a 7°C en un lote. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que terminó la reacción. El seguimiento de la reacción se realizó por cromatografía en capa fina utilizando metanol del 5% al 10% en diclorometano. La reacción se completó a las 2 h. La atmósfera de nitrógeno en la reacción se mantuvo durante toda la reacción. Se añadió agua (250 ml), la capa orgánica se separó y se lavó con solución de bicarbonato sódico al 10% (200 ml) y agua (100 ml) a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó de 25°C a 40°C bajo presión reducida. Se añadió hexano (100 ml) al residuo, bajo agitación, a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se lavó con hexano enfriado (10 ml). El sólido resultante se secó a presión reducida a temperatura ambiente. Rendimiento: 10,63 g (87%), ($M^+ + 1$) 393, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,928 (s, 6H), 1,102 - 1,074 (m, 2H), 1,859-1,616 (m, 21H), 2,031-2,013 (d, 2H), 2,94- 2,925 (d, 2H).

Método C:

Se trató el ácido (1s, 4s)-diespiro [ciclohexano-1,3'-[1,2,4] trioxolano-5',2"- tricyclo [3.3.1.1]^{3,7}]-decan]-4-ilacético (ejemplo 4) (5 g, 15,5 mmol, 1 equiv) con cloruro de pivaloilo (1,87 g, 15,5 mmol, 1 equiv) y trietilamina (2,5 g, 24,8 mmol, 1,6 equiv) de -15°C a -10°C en diclorometano (125 ml). La solución se agitó de -15°C a -10°C durante aproximadamente 10 a 30 minutos. Dio lugar a la formación de anhídrido mixto. A la mezcla de reacción anterior, se añadió la solución preparada previamente de 1,2-diamino-2-metilpropano (1,64 g, 18,6 mmol, 1,2 equiv) en 25 ml de diclorometano de -15°C a -10°C. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que terminó la reacción. El seguimiento de la reacción se realizó por cromatografía en capa fina utilizando metanol del 5% al 10% en diclorometano. La reacción se completó a las 2 h. La atmósfera de nitrógeno se mantuvo durante toda la reacción. Se añadió agua (125 ml), la capa orgánica se separó y se lavó con 50 ml de solución de bicarbonato sódico al 10% y 125 ml de agua, respectivamente, a temperatura ambiente. Finalmente, el disolvente se eliminó de 25 a 40°C bajo presión reducida. Se añadieron 50 ml de mezcla disolventes acetato de etilo - hexano al 5% al residuo con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se lavó con 5 ml de hexano frío. El sólido se secó a presión reducida a temperatura ambiente. Rendimiento: 5,03 g (83%), ($M^+ + 1$) 393, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,93 (s, 6H), 1,113 - 1,069 (m, 2H), 1,861-1,644 (m, 21H), 2,033-2,015 (d, 2H), 2,948-2,933 (d, 2H).

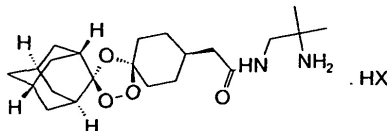
Ejemplo 6: Preparación de maleato de cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[[[(2'-amino-2'-metil propil) amino] carbonil] metil]-1',2',4'-trioxaspiro[4.5] decano

A una solución de cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[[[(2'-amino-2'-metil propil) amino] carbonil] metil]-1',2',4'-trioxaspiro[4.5] decano (ejemplo 5) (60 g, 0,153 moles) en etanol (150 ml) se añadió una solución de ácido maleico (17,3 g, 0,15 moles, 0,98 equiv. en 90 ml de etanol) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 h. A esta solución transparente, se añadió n-heptano (720 ml) a temperatura ambiente en 1 h y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. A continuación, se enfrió de 0°C a 10°C y se filtró. La torta se lavó con n-heptano (60 ml) y se secó al vacío a 40-45°C.

Rendimiento: 67 g, 77,4%, pf: 149°C (descomp), ($M^+ + 1$) 393,5, ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,05 - 1,11 (2H, m), 1,18 (6H, s), 1,64 - 1,89 (21H, m), 2,07 (2H, d), 3,21 (2H, d), 6,06 (2H, d), 7,797 (2H, bs), 8,07 (1H, t).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula I, sal de la base libre de cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[[[(2'-amino-2'-metil propil) amino] carbonil] metil]-1',2',4'-trioxaspiro [4.5] decano

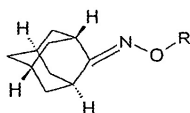


Fórmula I

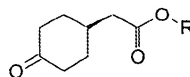
en la que X es un anión seleccionado entre acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benceno sulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanfor sulfonato, digluconato, glicerofosfato, glicolato, malonato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, isetionato, lactato, maleato, metano sulfonato, nicotinato, 2-naftalen sulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-tolueno sulfonato o undecanoato,

comprendiendo el procedimiento,

a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II (en la que R es alquilo) con un compuesto de Fórmula III (en la que R es alquilo)

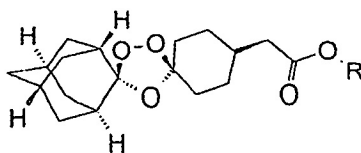


Fórmula II



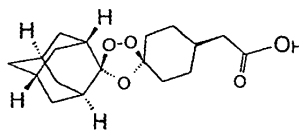
Fórmula III

para obtener un compuesto de Fórmula IV;



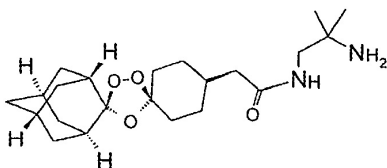
Fórmula IV

b) hidrolizar el compuesto de Fórmula IV para obtener un compuesto de Fórmula V;



Fórmula V

c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula V con un agente de activación, que forma un anhídrido mixto con el compuesto de Fórmula V, y 1,2-diamino-2-metil propano para obtener un compuesto de Fórmula VI; y



Fórmula VI

d) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VI con un ácido de Fórmula HX (en la que X es el mismo tal como se definió anteriormente) para obtener un compuesto de Fórmula I.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el agente de activación se selecciona entre cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de propilo, cloroformiato de n-butilo, cloroformiato de isobutilo y cloruro de pivaloilo.
3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la reacción de un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III para obtener un compuesto de Fórmula IV se lleva a cabo en un disolvente hidrocarbonado, disolvente hidrocarbonado clorado o mezclas de los mismos.
4. Procedimiento, según la reivindicación 3, en el que el disolvente hidrocarbonado es hexano, ciclohexano o mezclas de los mismos.
5. Procedimiento, según la reivindicación 3, en el que el disolvente hidrocarbonado clorado es diclorometano, dicloroetano o mezclas de los mismos.
6. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la hidrólisis de un compuesto de Fórmula IV para obtener un compuesto de Fórmula V se lleva a cabo en un disolvente alcohólico, agua o mezclas de los mismos.
7. Procedimiento, según la reivindicación 6, en el que el disolvente alcohólico es metanol, etanol, isopropanol o mezclas de los mismos.
8. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la hidrólisis de un compuesto de Fórmula IV para obtener un compuesto de Fórmula V se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica.
9. Procedimiento, según la reivindicación 8, en el que la base inorgánica es hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o mezclas de los mismos.
10. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la reacción de un compuesto de Fórmula V con un agente de activación y 1,2-diamino-2-metil propano para obtener un compuesto de Fórmula VI se lleva a cabo en un disolvente hidrocarbonado clorado, disolvente aprótico polar o mezclas de los mismos.
11. Procedimiento, según la reivindicación 10, en el que el disolvente hidrocarbonado clorado es diclorometano, dicloroetano o mezclas de los mismos.
12. Procedimiento, según la reivindicación 10, en el que el disolvente aprótico polar es dimetilformamida, dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos.
13. Procedimiento, según la reivindicación 10, en el que la reacción de un compuesto de Fórmula V con un agente de activación y 1,2-diamino-2-metil propano para obtener un compuesto de Fórmula VI se lleva a cabo en presencia de una base orgánica.
14. Procedimiento, según la reivindicación 13, en el que la base orgánica es trimetilamina, trietilamina, isopropilamina o mezclas de las mismas.
15. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que se aísla el compuesto de Fórmula VI.
16. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la reacción de un compuesto de Fórmula VI con un ácido de Fórmula HX para obtener un compuesto de Fórmula I se lleva a cabo en un disolvente alcohólico, disolvente hidrocarbonado o mezclas de los mismos.
17. Procedimiento, según la reivindicación 16, en el que el disolvente alcohólico es metanol, etanol, isopropanol o mezclas de los mismos.
18. Procedimiento, según la reivindicación 16, en el que el disolvente hidrocarbonado es hexano, heptano o mezclas de los mismos.