

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 202**

51 Int. Cl.:

C07D 239/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2006** **E 06755299 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013** **EP 1888537**

54 Título: **Procedimiento para preparar 4-[(1,6-dihidro-6-oxo-2-pirimidinil)-amino]benzonitrilo**

30 Prioridad:

26.05.2005 EP 05104531
31.05.2005 US 685993 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
09.01.2014

73 Titular/es:

JANSSEN R&D IRELAND (100.0%)
Eastgate Village
Eastgate, Little Island, County Cork, IE

72 Inventor/es:

SCHILS, DIDIER PHILIPPE ROBERT y
STAPPERS, ALFRED ELISABETH

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 437 202 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 preparar 4-[(1,6-dihidro-6-oxo-2-pirimidinil)-amino]benzonitrilo

Campo de la invención

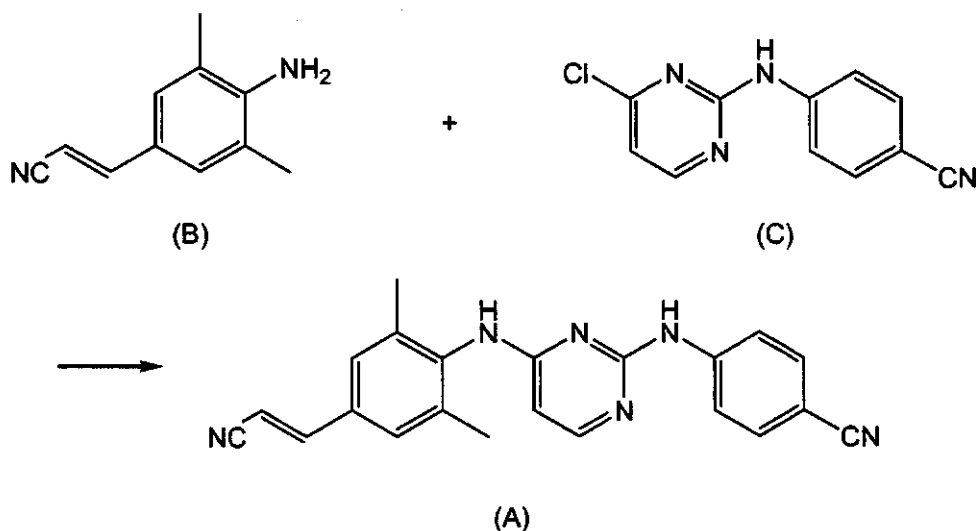
Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar 4-[(1,6-dihidro-6-oxo-2-pirimidinil)-amino]benzonitrilo (I) partiendo de un éster de ácido 4-oxo-1,6-dihidro-pirimidinilcarboxílico (II) o partiendo de un derivado de guanidina que se hace reaccionar con un éster de ácido alcoximetilenmalónico hasta un éster (II) que se convierte en (I), secuencia de reacción la cual puede ser un procedimiento en un solo reactor.

Antecedentes de la invención

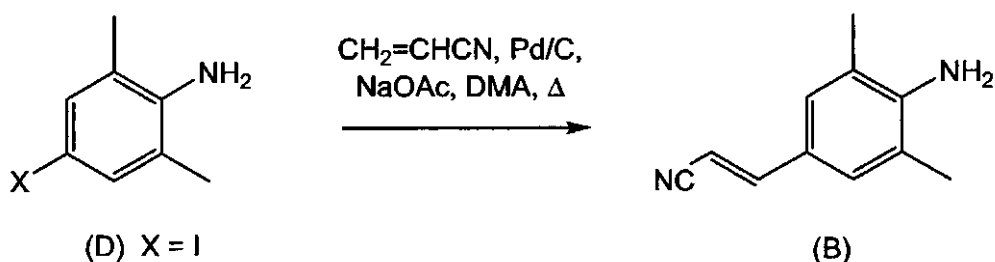
El virus que provoca el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se conoce generalmente como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La extensión del VIH ha provocado y continúa provocando serios problemas de salud en todo el mundo. Se ha desarrollado un número de fármacos inhibidores del VIH, que se usan actualmente para combatir el virus. Estos fármacos han demostrado ser eficaces suprimiendo el virus, en particular cuando se usan en terapia de combinación. Sin embargo, ninguna terapia es capaz de eliminar completamente el virus del cuerpo.

Existen varias clases de inhibidores del VIH, y se están explorando algunos nuevos. Una de tales clases es aquella de los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTIs). Esta clase comprende un número de fármacos que se usan en terapia contra el VIH, mientras que otros NNRTIs están en diversas etapas de desarrollo. Uno de estos es el compuesto 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitrilo, también conocido como TMC278. Este compuesto, sus propiedades, así como un número de enfoques sintéticos para su preparación, se han descrito en el documento WO-03/16306. TMC278, que actualmente está en desarrollo clínico, no sólo muestra una actividad pronunciada frente al virus de tipo salvaje, sino también contra muchas variantes mutadas.

En consecuencia, existe la necesidad de producir grandes cantidades de este ingrediente activo a base de procedimientos que proporcionan el producto con rendimiento elevado y con un grado elevado de pureza. Una estrategia sintética que se ha desarrollado para preparar este compuesto implica acoplar (E)-4-amino-3,5-dimetilcinamonitrilo (B) con anilino-2-pirimidinilamina (C) para obtener TMC278, como se representa en el siguiente esquema de reacción, en el que el compuesto TMC278 se representa mediante la fórmula (A).



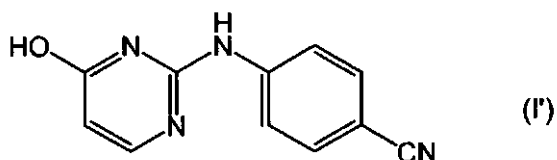
La preparación del intermedio (B) se ha descrito en el documento WO-04/016581, que comprende acoplar 4-yodo-2,6-dimetilanilina (D) (X = I) con acrilonitrilo en presencia de paladio sobre carbón, acetato de sodio como base, y dimetilacetamida como disolvente.



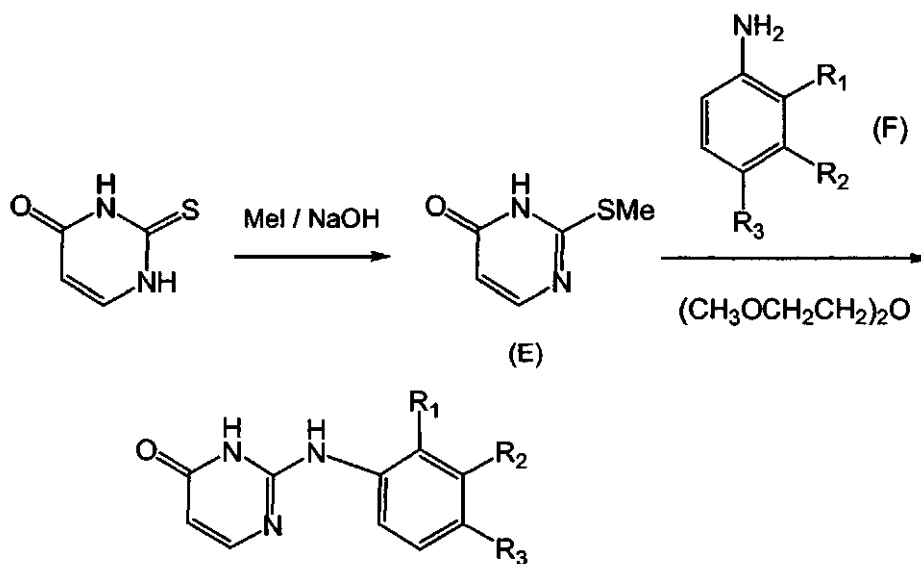
La preparación del intermedio (C), por otro lado, se ha descrito en el documento WO-03/16306, que comprende una reacción de halogenación de 4-oxo-1,6-dihidro-pirimidina (I), en particular con POCl₃.



5 El compuesto (I), que algunas veces se representa mediante su forma tautómera (I'):



se puede preparar siguiendo el procedimiento descrito en Synthetic Communications, 27(11), 1943-1949 (1997):



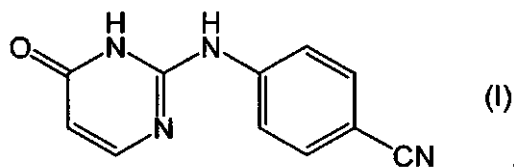
10 La reacción de (E) con (F) da como resultado la liberación de metil mercaptano, un compuesto tóxico y extremadamente oloroso, que se puede oler a concentraciones tan bajas como 2 ppb. Por lo tanto, la eliminación completa de este mercaptano es un requisito, planteando un reto de purificación muy difícil. Esto hace a este procedimiento nada práctico para la producción a gran escala.

15 El documento WO-00/27825 describe, en la página 14, la síntesis de análogos estructurales del compuesto (I) que poseen un sustituyente Y en la posición 5 y un sustituyente Q en la posición 6 del resto de pirimidina. En estos análogos estructurales, el grupo Y no puede ser hidrógeno, y es en particular halógeno, y nunca es un grupo éster carboxilo como se requiere en el procedimiento de la presente invención. Además, la síntesis descrita en esta referencia carece de una etapa de descarboxilación, que es esencial en el procedimiento de la presente invención.

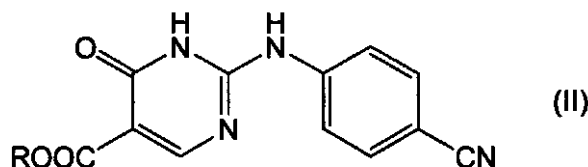
Aunque el procedimiento de la técnica anterior mencionado anteriormente, vía los intermedios (E) y (F), puede ser útil para preparar pequeñas cantidades del producto deseado de fórmula (I), existe la necesidad de un procedimiento que se pueda aumentar de escala para la producción de múltiples kilogramos y mayores cantidades, que sea reproducible, sea económico, y a través del cual se pueda obtener el producto final con rendimiento elevado y con un grado elevado de pureza. La provisión de tal procedimiento es un objeto de la presente invención.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un intermedio en la síntesis de TMC278, en particular se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula:

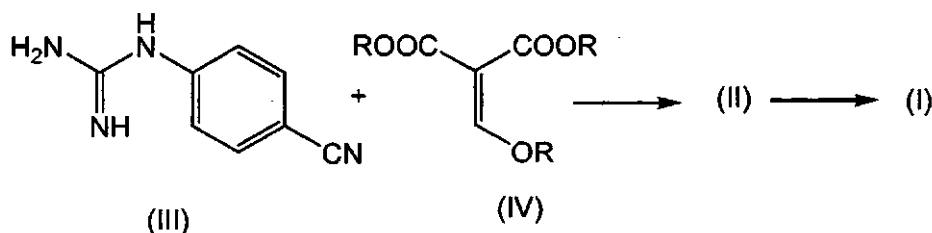


en la que el compuesto de fórmula (I) se prepara desalcoxycarbonilando un éster de ácido 4-oxo-1,6-dihidropirimidinilcarboxílico de fórmula (II):



en la que R es alquilo de C₁₋₄.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I), como se especifica anteriormente, en el que el compuesto de fórmula (I) se prepara condensando un derivado de guanidina de fórmula (III) con un éster de ácido alcoximetilenmalónico de fórmula (IV), obteniendo así un intermedio (II), como se especifica anteriormente, que se desalcoxycarboxila para obtener el producto final deseado de fórmula (I), como se representa en el siguiente esquema de reacción en el que cada R, independientemente de los otros radicales R, representa alquilo de C₁₋₄.



En una realización, la conversión de (III) a lo largo de (II) para obtener (I) se realiza en un procedimiento en un único reactor, sin aislamiento del intermedio (II).

Descripción detallada de la invención

TMC278 aparece en formas estereoisómeras, más en particular en formas isómeras E y Z. La forma preferida de TMC278 es el isómero E, es decir (E)-4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino-benzonitrilo (en lo sucesivo denominado E-TMC278). El otro isómero es el isómero Z de TMC278, es decir, (Z)-4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino-benzonitrilo (que se denomina Z-TMC278). Siempre que se haga mención aquí a "TMC278", se cita la forma E, así como cualquier mezcla de ambas formas que contenga predominantemente la forma E, por ejemplo al menos 80%, en particular al menos 90%, más en particular al menos 95%, o incluso al menos 99% de la forma E.

El compuesto (I) aparece en dos formas tautómeras, a saber, aquellas que tienen la estructura (I) y (I'). Para los fines de esta descripción y reivindicaciones, las estructuras (I) y (I') deberían ser consideradas como que se refieren a la misma entidad química, y tanto (I) como (I') deberían ser consideradas como representaciones equivalentes de esta entidad química.

Como se usa aquí, cada radical R, independientemente de los otros, representa alquilo de C₁₋₄. Este último define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo. De particular interés son radicales alquilo de C₁₋₄ en los que el átomo de carbono enlazado al átomo de oxígeno forma un grupo metileno. Alquilo de C₁₋₄ es preferiblemente un alquilo de C₁₋₄ lineal (es decir, n.alquilo de C₁₋₄ tal como n.propilo). Más preferiblemente, cada R se selecciona independientemente de metilo y etilo. En una realización, todos los radicales R son metilo; en otra realización, todos los radicales R son etilo.

La conversión de (II) a (I) implica una reacción de desalcoxycarbonilación con expulsión del CO₂. Esta reacción se puede realizar en las condiciones descritas por Krapcho (véase, por ejemplo, Krapcho et al., J. Org. Chem., 43, 138-147 (1978); Krapcho, Synthesis, 805-822, 893-914 (1982)).

En realizaciones preferidas, la reacción se lleva a cabo en presencia de una sal adecuada de fórmula MX, en la que M es un metal, un catión amonio o amonio sustituido, y X es un anión que tiene propiedades nucleófilas. Por ejemplo, M puede ser un ion de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, por ejemplo un ion de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio. El amonio o amonio sustituido comprende, por ejemplo, NH₄⁺, amonio cuaternario en el que el amonio está sustituido con alquilo (preferiblemente alquilo de C₁₋₄) y/o bencilo, por ejemplo tetra n.butilamonio, trimetilbencilamonio, tributilbencilamonio. Los grupos X adecuados son los aniones haluro, en particular cloruro y bromuro; aniones de ácido carboxílico, en particular carboxilatos de alquilo de C₁₋₄, tales como acetato o propionato, cianuros. Se prefieren cloruro, bromuro, acetato y cianuro, siendo particularmente preferido acetato. Son de particular interés las sales de metales alcalinos de los aniones mencionados anteriormente. Los ejemplos particulares de sales MX que se pueden usar son cianuro de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, bromuro de sodio, cianuro de potasio, acetato de potasio, cloruro de potasio, bromuro de potasio, acetato de tetra n.butilamonio, cianuro de tetra n.butilamonio.

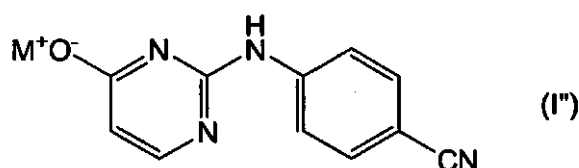
La conversión de (II) en (I) se puede realizar en un disolvente adecuado inerte a la reacción, siendo los disolventes preferidos los disolventes apróticos dipolares tales como dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), triamida de ácido hexametilfosfórico (HMPT), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo, y similar, incluyendo sus mezclas. Un disolvente particularmente preferido es NMP.

En un modo preferido para llevar a cabo el procedimiento de esta invención, la reacción de desalcoxycarbonilación de (II) se lleva a cabo en NMP en presencia de una sal de acetato, por ejemplo acetato de potasio, o, en particular, acetato de sodio. Este modo particular de llevar a cabo una reacción de desalcoxycarboxilación no se ha descrito hasta ahora en la bibliografía, y ha demostrado ser muy eficaz.

La reacción de desalcoxycarboxilación se puede realizar a temperatura elevada, por ejemplo a una temperatura en el intervalo de alrededor de 130°C hasta la temperatura de reflujo de una mezcla de reacción, en particular en el intervalo de alrededor de 140°C a alrededor de 170°C, más en particular en el intervalo de alrededor de 140°C a alrededor de 160°C. Preferiblemente, la reacción de desalcoxycarboxilación se realiza durante un cierto período de tiempo, tal como desde alrededor de 24-120 horas, o en particular desde alrededor de 24-48 horas, o más en particular desde alrededor de 24-36 horas. En una realización, la reacción se realiza a presión incrementada, permitiendo de ese modo incluso mayores temperaturas tales como hasta alrededor de 200°C o mediante calentamiento por microondas. Esto permite que se reduzca el tiempo de reacción hasta períodos de tiempo de varias horas, por ejemplo alrededor de 2-6 horas.

En particular, las condiciones de reacción preferidas mencionadas anteriormente, es decir, llevando a cabo la reacción en NMP con una sal de acetato tal como acetato de sodio o de potasio, permite el uso de calentamiento por microondas o el uso de mayor presión y mayores temperaturas como se menciona anteriormente, reduciendo de ese modo el tiempo de reacción mientras que todavía se obtiene el producto final deseado con elevado rendimiento y pureza.

Al final de la desalcoxycarbonilación, se puede añadir un ácido a la mezcla de reacción. El ácido se añade preferiblemente cuando se termina la etapa de desalcoxycarbonilación. El ácido que se añade es preferiblemente un ácido orgánico, tal como un ácido alquilcarbónico, en particular un ácido alquilcarbónico de C₁₋₄, por ejemplo ácido acético o propiónico. Sin estar atados por la teoría, se supone que la adición de ácido descompone la sal de óxido de pirimidinilo de fórmula



en la que M es como se define anteriormente, para obtener el producto final deseado de fórmula (I). El ácido se añade preferiblemente a la mezcla de reacción que está a una mayor temperatura, tal como en el intervalo de alrededor de 100°C a alrededor de 150°C, en particular de alrededor de 120°C a alrededor de 140°C.

El rendimiento se puede optimizar adicionalmente recogiendo el producto resultante en un alcohol inferior, tal como un alcohol de C₁₋₄, preferiblemente etanol, y calentando, preferiblemente poniendo a reflujo, la mezcla alcohólica durante un período que puede oscilar desde un par de minutos hasta unas pocas horas, por ejemplo desde alrededor de 10 min. hasta alrededor de 3 horas, en particular desde alrededor de 30 min. hasta alrededor de 2 horas.

El intermedio de fórmula (II) se puede preparar condensando un derivado de guanidina de fórmula (III) con un éster de ácido alcoximetilenmalónico de fórmula (IV). Esta reacción se puede realizar en un disolvente adecuado, preferiblemente un disolvente aprótico dipolar tal como cualquiera de los disolventes mencionados anteriormente en relación con la reacción de (II) a (I). Un disolvente preferido es NMP. Los ésteres preferidos de fórmula (IV) son ésteres dimetilicos y dietílicos de ácido metoxi- y etoximetilenmalónico. El derivado metílico se denomina a menudo (metoximetilen)malonato de dimetilo. La reacción de (III) con (IV) se realiza preferiblemente a temperatura elevada, por ejemplo a una temperatura que está en el intervalo de alrededor de 70°C a alrededor de 130°C, en particular de alrededor de 80°C a alrededor de 120°C. La mezcla se deja reaccionar durante un período suficiente para terminar la reacción, período de tiempo el cual puede variar, por ejemplo, desde alrededor de 30 min. hasta alrededor de 3 horas, en particular desde alrededor de 1 a 2 horas.

Un aspecto particular de esta invención se refiere a un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) partiendo de los intermedios (III) y (IV) para obtener el intermedio (II) y la desalcoxycarbonilación subsiguiente de (II) para obtener el compuesto (I). Cada una de las etapas de este procedimiento se puede realizar en el mismo disolvente o mezcla de disolventes y usando las mismas condiciones de reacción como se describe anteriormente para la preparación del producto final (I) partiendo de (II) y la reacción de (III) con (IV).

En una realización, este procedimiento se realiza en un procedimiento de un solo reactor, sin aislar el intermedio (II). El procedimiento de un solo reactor se puede realizar en el mismo disolvente. Un disolvente particular adecuado para este procedimiento en un solo reactor es NMP. Esta variante del procedimiento ofrece la posibilidad de sintetizar el compuesto (I) de una manera rápida, simple y directa.

En una realización, la sal usada en la desalcoxycarboxilación se añade a la mezcla de reacción usada en la condensación de (III) con (IV), es decir, al comienzo del procedimiento de reacción. Esto tiene la ventaja práctica de que la sal no tiene que ser añadida al reactor a la mitad del procedimiento de la reacción, es decir, después de terminar la reacción de (III) con (IV). Además, se ha encontrado que la sal no interfiere en la reacción de condensación de (III) con (IV). Una sal particular adecuada para este procedimiento en un solo reactor es una sal de acetato, tal como un acetato de metal alcalino, por ejemplo acetato de sodio.

Una característica adicional de la presente invención comprende el hecho de que los intermedios de fórmula (II) son compuestos nuevos. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II) que tiene la estructura química como se especifica anteriormente, en la que R es como se define anteriormente, así como sus sales de adición de ácidos. La expresión "sales de adición de ácidos", como se menciona aquí, quiere comprender cualesquiera sales estables, que los intermedios de fórmula (II) son capaces de formar. Se prefieren las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, que son las formas de sales de adición de ácidos no tóxicas. Las sales se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con tales ácidos apropiados, tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo ácidos halohídricos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico y similar; ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similar; o ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxipropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propano-tricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y similares. Por el contrario, la forma salina se puede convertir mediante tratamiento con álcali en la forma de base libre. La expresión sales de adición también pretende incluir los hidratos o solvatos que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar, incluyendo, por ejemplo, los alcoholatos tales como metanolatos o etanolatos.

El procedimiento de la presente invención permite aumentar la escala para la producción de múltiples kilogramos o mayores cantidades, y es reproducible y económico. El producto final deseado se obtiene con rendimiento elevado y con un grado elevado de pureza. Otras ventajas que se pueden mencionar son la disponibilidad de los materiales de partida y reactivos que pueden estar comercialmente disponibles o fáciles de preparar.

El intermedio de fórmula (I) también se puede usar en la síntesis de TMC120, es decir, 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, que es un NNRTI adicional que se está desarrollando actualmente como microbiciida en la prevención de la transmisión de la infección por VIH, como se describe en el documento WO-03/094920. TMC120, su síntesis y propiedades se han descrito en el documento WO-99/50250. Para preparar TMC120, el compuesto (I) se convierte en el compuesto (C) como se describe anteriormente, y este último compuesto (C) se hace reaccionar con 2,4,6-trimetilanilina, obteniendo así el compuesto TMC120. De manera similar, se pueden obtener análogos similares de TMC278 y TMC120.

Todas las referencias citadas en esta memoria descriptiva se incorporan aquí en su totalidad.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención, y no limitarla.

Ejemplos**Ejemplo 1**

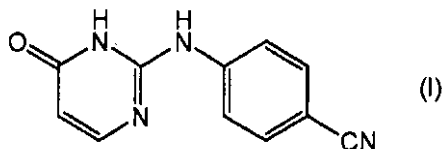
Una mezcla de 64 g (0,4 moles) de (4-cianofenil)guanidina, 98,4 g (1,2 moles) de acetato de sodio y 76,6 g (0,44 moles) de (metoximetilen)malonato de dimetilo en 600 ml N-metilpirrolidinona (NMP) se calentó a 100°C y se agitó durante 1 hora a esa temperatura. Se añadieron 64,8 ml de agua desmineralizada, y la mezcla de reacción se calentó adicionalmente hasta la temperatura de reflujo. Se evaporaron alrededor de 100 ml del disolvente hasta que la temperatura de la mezcla de reacción alcanzó el intervalo de 155°C a 160°C. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 30 horas. El conjunto se dejó enfriar a 20-25°C, y se añadieron 25 g de auxiliar de la filtración. Tras agitar la mezcla durante 1 hora a 20-25°C, el precipitado se separó por filtración y se lavó con 40 ml de NMP. El disolvente se separó por destilación a vacío, y el residuo se calentó hasta 120°C. Se añadieron gota a gota (durante 15 minutos) 300 ml de ácido acético al residuo calentado mientras se mantenía la temperatura a 130°C. Tras la adición del ácido acético, la mezcla se calentó hasta 150°C y se agitó a esa temperatura durante 15 minutos. Subsiguientemente, la mezcla se dejó enfriar hasta 20-25°C. El precipitado formado se separó por filtración y se lavó con etanol (1 x 200 ml y 1 x 80 ml). Se añadieron 400 ml de etanol al precipitado lavado, y esta mezcla se calentó y se puso a reflujo durante 1 hora. Tras calentar hasta 20-25°C, el precipitado se separó por filtración, se lavó con 100 ml de etanol y se secó a 50°C a vacío durante 16 horas. Rendimiento: 65,6 g de 4-[(1,4-dihidro-4-oxo-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo.

Ejemplo 2

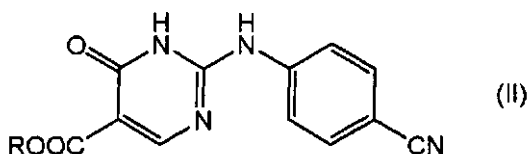
Una mezcla de 64 g (0,4 moles) de (4-cianofenil)guanidina, 98,4 g (1,2 moles) de acetato de sodio y 76,6 g (0,44 moles) de (etoximetilen)malonato de dietilo en 600 ml de N-metilpirrolidinona (NMP) se calentó hasta 100°C y se agitó durante 1 hora a esa temperatura. Se añadieron 81 ml de agua desmineralizada, y la mezcla de reacción se calentó adicionalmente hasta la temperatura de reflujo. Se evaporaron alrededor de 120 ml del disolvente hasta que la temperatura de la mezcla de reacción alcanzó el intervalo de 155°C a 160°C. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 72 horas. El conjunto se dejó enfriar hasta 20-25°C, y se añadieron 25 g de auxiliar de la filtración. Tras agitar la mezcla durante 1 hora a 20-25°C, el precipitado se separó por filtración y se lavó con 50 ml de NMP. El disolvente se separó por destilación a vacío, y el residuo se calentó hasta 130°C. Se añadieron gota a gota (durante 15 minutos) 375 ml de ácido acético al residuo calentado mientras se mantenía la temperatura a 130°C. Tras la adición del ácido acético, la mezcla se calentó hasta 150°C y se agitó a esa temperatura durante 15 minutos. Subsiguientemente, la mezcla se dejó enfriar hasta 20-25°C. El precipitado formado se separó por filtración y se lavó con etanol (1 x 250 ml y 1 x 100 ml). Se añadieron 500 ml de etanol al precipitado lavado, y esta mezcla se calentó y se puso a reflujo durante 1 hora. Tras calentar hasta 20-25°C, el precipitado se separó por filtración, se lavó con 100 ml de etanol y se secó a 50°C a vacío durante 16 horas. Rendimiento: 80,5 g de 4-[(1,4-dihidro-4-oxo-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (75,9% de rendimiento).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula

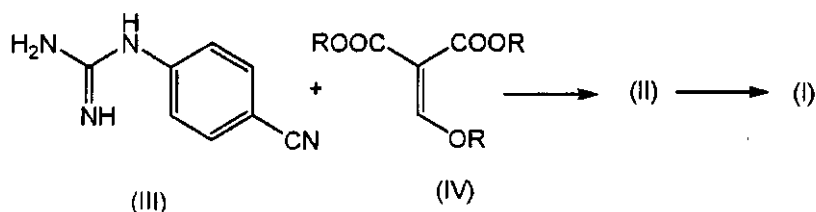


5 en el que el compuesto de fórmula (I) se prepara desalcoxycarbonilando un éster de ácido 4-oxo-1,6-dihidropirimidinilcarboxílico de fórmula (II):



en la que R es alquilo de C₁₋₄.

2. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) se prepara condensando la guanidina de fórmula (III) con un éster de ácido alcoximetilenmalónico de fórmula (IV), obteniendo así un intermedio (II), como se define en la reivindicación 1, que se desalcoxycarbonila para obtener el producto final deseado de fórmula (I), como se representa en el siguiente esquema de reacción, en el que cada R, independientemente de los otros radicales R, es alquilo de C₁₋₄:



3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que la conversión de (III) a lo largo de (II) para obtener (I) se realiza en una reacción de un solo reactor, sin aislar el intermedio (II).

4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R es metilo o etilo.

5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el procedimiento se realiza en presencia de una sal.

6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que la sal se representa mediante la fórmula MX, en la que M es un metal o amonio o amonio sustituido, y X es un anión que tiene propiedades nucleófilas.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que M es un metal alcalino, amonio o amonio sustituido, y X es un haluro, cianuro o alquilcarboxilato de C₁₋₄.

8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que M es un metal alcalino y X es alquilcarboxilato de C₁₋₄.

9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que M es sodio y X es acetato.

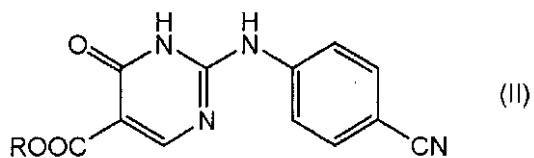
10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el procedimiento se realiza en un disolvente aprótico dipolar.

11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que el disolvente se selecciona de dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), triamida de ácido hexametilfosfórico (HMPT), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO) y acetonitrilo.

12. Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que el disolvente es N-metilpirrolidona.

13. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que, al final de la etapa de desalcoxycarbonilación, se añade un ácido a la mezcla de reacción.

14. Un procedimiento según la reivindicación 13, en el que el ácido es un ácido alquilcarbónico.
15. Un procedimiento según la reivindicación 14, en el que el ácido es un ácido alquilcarbónico de C₁₋₄.
16. Un procedimiento según la reivindicación 15, en el que el ácido es ácido acético.
17. Un compuesto de fórmula



5

o una sal del mismo, en la que R es alquilo de C₁₋₄.

18. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que R es metilo.