

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 740**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2011 E 11718244 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2014 EP 2547683**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de sitagliptina**

30 Prioridad:

16.03.2010 CZ 20100198

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

29.04.2014

73 Titular/es:

**ZENTIVA, K.S. (100.0%)
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10, CZ**

72 Inventor/es:

**RICHTER, JINDRICH y
JIRMAN, JOSEF**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 457 740 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 sitagliptina

5 **Sector técnico**

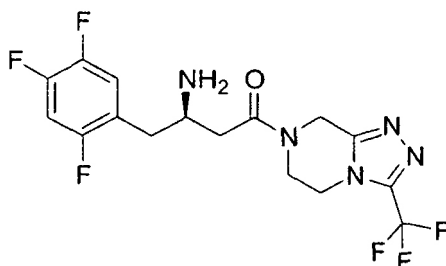
La presente invención se refiere a un procedimiento eficaz de preparación de sitagliptina. El procedimiento comprende la hidrogenación enantioselectiva del derivado proquiral de ácido betaaminoacrílico catalizada por un complejo de Ru con un ligando de paraciclofanobisfosfina.

10

Estado de la técnica

La sitagliptina es (R)-7-(1-oxo-3(R)-amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butil)-3-(trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina representada por la fórmula I.

15



(I)

La sitagliptina es un inhibidor oral de la enzima dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-IV), que facilita la regulación del metabolismo de los sacáridos en pacientes con diabetes de tipo II. La sitagliptina se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metformina, o con agonistas de PPAR γ (por ejemplo, tiazolidinedionas).

20

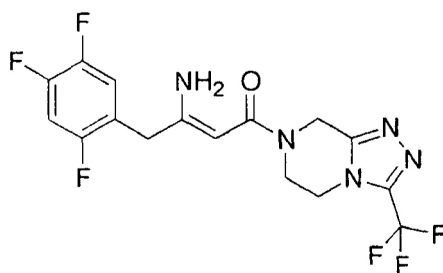
El documento US 6 699 871 se refiere a la clase de beta-amino-tetrahidrotriazolo[4,3-a]pirazinas que tienen capacidad para inhibir la DPP-IV y, por lo tanto, se pueden utilizar para el tratamiento de la diabetes de tipo II.

La sitagliptina representada por la fórmula I se prepara por reducción asimétrica del precursor de enamino-amida representado por la fórmula II. Un elevado exceso enantiomérico y, al mismo tiempo, un alto rendimiento de la reducción asimétrica del doble enlace C=C de la enamino-amida representada por la fórmula II hasta ahora sólo se ha conseguido mediante catalizadores complejos de Ru con ligandos BINAP y SEGPHOS (J. Am. Chem. Soc. 2009 (131), 11316-11317), o de Rh con ligandos ferrocenilbisfosfina del tipo Josiphos.

25

La solicitud internacional WO 2004/085378 se refiere a un procedimiento de preparación de sitagliptina por hidrogenación asimétrica de la penúltima enamino-amida de fórmula II utilizando un complejo de Rh con un ligando de ferrocenilbisfosfina quiral.

30



(II)

35

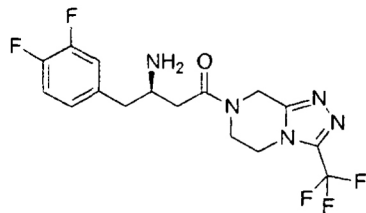
La solicitud internacional WO 2006/081151 extiende el procedimiento mencionado anteriormente de hidrogenación asimétrica mediante la utilización de compuestos complejos de metales de transición con ligandos de ferrocenilbisfosfina en presencia de una sal de amonio.

40

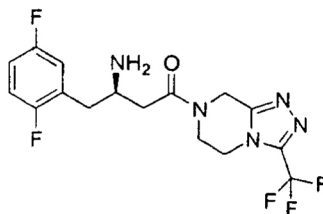
La solicitud internacional WO 2005/097733 se refiere a la hidrogenación utilizando catalizadores complejos de Rh con ligandos de monofosfina y bisfosfina.

La verificación de los procedimientos conocidos ha demostrado que, en las hidrogenaciones sobre catalizadores

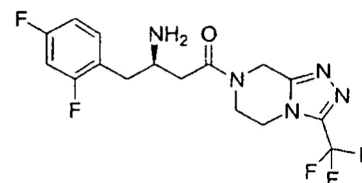
utilizados hasta ahora para este propósito, siempre se produce la reducción de uno de los átomos de flúor del anillo aromático en una medida no despreciable con la formación, como mínimo, de uno de los tres isómeros de desfluorositagliptina representados por las fórmulas III, IV y V.



(III)



(IV)



(V)

5

10

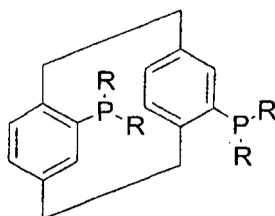
15

Además, se ha descubierto que las impurezas III, IV y V prácticamente no se pueden eliminar de manera eficaz de la sitagliptina mediante etapas de purificación habituales, tales como cristalización o cromatografía preparativa con el fin de que el producto tenga la calidad requerida para los ingredientes farmacéuticos activos (API). Tal como se muestra en los ejemplos comparativos, en un producto fabricado según el estado de la técnica, hay que contar con un contenido, como mínimo, de una de las impurezas III, IV y V en una cantidad que supera el límite para una sola impureza identificada permitido para los API por las directivas de ICH (Conferencia Internacional de Armonización). La figura 1 muestra cuán difícil es la separación cromatográfica de desfluorositagliptinas en condiciones de separación analítica optimizadas. Se ha descubierto que con mayores cargas de columnas, modelando la separación preparativa, las desfluorositagliptinas III, IV y V coeluyen con el pico principal de sitagliptina.

Características de la invención

20

La presente solicitud de patente se refiere a un procedimiento eficaz de preparación de sitagliptina de fórmula I por hidrogenación del derivado de enamina-amida de fórmula II utilizando un complejo formado por la reacción de un precursor de Ru con el ligando quiral (R) o (S)-pseudo-*o*-bisfosfino-[2,2]-paraciclofano de fórmula general VI



(VI),

25

en la que R son sustituyentes iguales o diferentes del grupo que comprende alquilos C₁₋₄, cicloalquilos C₃₋₈ y Ar, en la que Ar es un arilo no sustituido o sustituido, que puede ser, por ejemplo, fenilo, 4-metil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-fluoro-fenilo, o 3,5-bis-(trifluorometil)fenilo, como catalizador.

30

Sorprendentemente, la hidrogenación mediante este procedimiento ha demostrado ser altamente enantioselectiva y quimioselectiva; inesperadamente de forma preferente, se resuelve el problema de la formación de impurezas difíciles de eliminar. Dicho procedimiento se lleva a cabo preferentemente en presencia de una sal de amonio en la mezcla de reacción.

35

Una ventaja del procedimiento descrito de hidrogenación del derivado de enamino-amida de fórmula II a beta-aminoácido de fórmula I utilizando un complejo formado por la reacción de un precursor de Ru con el ligando quiral (R) o (S)-pseudo-*o*-bisfosfino-[2,2]-paraciclofano de fórmula general VI, consiste en la elevada enantioselectividad (ee mayor del 96%) alcanzado en combinación con una inesperada buena quimioselectividad de manera que el procedimiento, según la presente invención, resuelve satisfactoriamente el problema de la reducción indeseable de uno de los átomos de flúor del anillo aromático del compuesto II con la formación de la impurezas no extraíbles III, IV y V. En el producto, según la presente invención, estas impurezas no están presentes en cantidades detectables.

40

45

Una ventaja no despreciable de dicho procedimiento en comparación con procedimientos conocidos también es la elevada estabilidad del catalizador complejo utilizado, así como los componentes respectivos a partir de los cuales se puede preparar el catalizador complejo deseado.

La presente invención también se refiere a un producto obtenible mediante el procedimiento descrito anteriormente, que está caracterizado por un exceso enantiomérico mayor del 96% y el contenido de las desfluorositagliptinas III, IV y V inferior al 0,05% (es decir, % de área de HPLC, % de área es una proporción de la respuesta integrada del pico con respecto a la respuesta integrada de todos los picos detectados en el cromatograma, HPLC se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento altamente eficaz de preparación de sitagliptina de fórmula I. El procedimiento se basa en la hidrogenación de la enamina-amida proquiral de fórmula II en una suspensión o disolución en presencia de un complejo formado por la reacción de un precursor de Ru con el ligando quiral (R) o (S)-pseudo-*o*-bisfosfino-[2,2]-paraciclofano de fórmula general VI, en el que el catalizador complejo puede ser:

a) generado in situ mediante la adición simultánea o sucesiva del precursor de Ru y el (R) o (S)-pseudo-*o*-bisfosfino-[2,2]-paraciclofano quiral de fórmula general VI a la mezcla de reacción, o

b) preparado por separado (aislado o sin aislamiento) y, a continuación, añadido a la mezcla de reacción.

Algunos ligandos de fórmula general VI están disponibles comercialmente y son conocidos con nombres tales como, por ejemplo, PhanePhos o xililo-PhanePhos.

La enantioselectividad de la hidrogenación está dada por el enantiómero utilizado del ligando de fórmula general VI, la configuración del cual determina la configuración del centro quiral recién formado en el compuesto de fórmula I.

La hidrogenación asimétrica se lleva a cabo en un disolvente capaz, bajo condiciones de hidrogenación, de disolver, como mínimo, una pequeña parte del catalizador introducido y el sustrato. El disolvente utilizado puede ser, en particular:

bajo las condiciones de hidrogenación, hidrocarburos líquidos alicíclicos o aromáticos, alifáticos no ramificados o ramificados, por ejemplo, éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno, etilbenceno, cumeno; éteres, por ejemplo, éter dietílico, metil-terc-butiléter, diisopropiléter, dimetoxietano, tetrahidrofurano, anisol o dioxano; alcoholes alifáticos no ramificados o ramificados, alcoholes alicíclicos, o arilalquilalcoholes, tales como por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol, alcohol amílico, ciclohexanol o alcohol bencílico, ésteres de ácidos carboxílicos con alcoholes alifáticos no ramificados o ramificados, por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo; haloderivados, tales como diclorometano, dicloroetano, clorobenceno o freones; ácidos carboxílicos inferiores, tales como ácido acético o ácido propiónico; sus amidas, tales como formamida, N-metilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona; nitrilos, tales como acetonitrilo; o sustancias con combinación de grupos funcionales, tales como trifluoroetanol, hexafluoro-2-propanol, metoxietanol. El disolvente puede estar compuesto de una única sustancia o una mezcla de sustancias.

La reducción asimétrica se lleva a cabo preferentemente en presencia de una sal de amonio, por ejemplo, cloruro de amonio, fosfato de amonio, formiato de amonio, acetato de amonio, oxalato de amonio, carbonato de amonio, sales de amonio de los ácidos salicílico, cítrico o canfórico. La cantidad de la sal de amonio utilizada está en el intervalo del 3 al 1000 % molar con respecto a la enamina proquiral de fórmula II.

La temperatura de reacción apropiada para dicho procedimiento de hidrogenación está en el intervalo de 10 a 90°C. Particularmente preferente es el intervalo de temperatura de 40 – 70°C.

El procedimiento se lleva a cabo en una atmósfera que contiene hidrógeno, especialmente de forma preferente a una presión de hidrógeno de 1 - 4 MPa.

El precursor de Ru utilizado para dicho procedimiento, por ejemplo, puede ser dímero de $[Ru^{II}(\text{p-cimeno})Cl_2]_2$, bis(2-metilalil)(1,5-ciclooctadieno)rutenio^{II}, dicloro(1,5-ciclooctadieno)rutenio^{II}, dímero de dicloro(mesitileno)rutenio^{II}, bis(η^5 -2,4-dimetilpentadienil)rutenio^{II}, bis(ciclopentadienil)rutenio^{II}, bis(etilciclopentadienil)rutenio^{II}, bis(pentametilciclopentadienil)rutenio^{II} o cloro (pentametilciclopentadienil) (ciclooctadieno)rutenio^{II}.

La presente invención se documenta mediante los siguientes ejemplos. Dichos ejemplos de realización son sólo ilustrativos y no limitan en modo alguno las condiciones de las realizaciones.

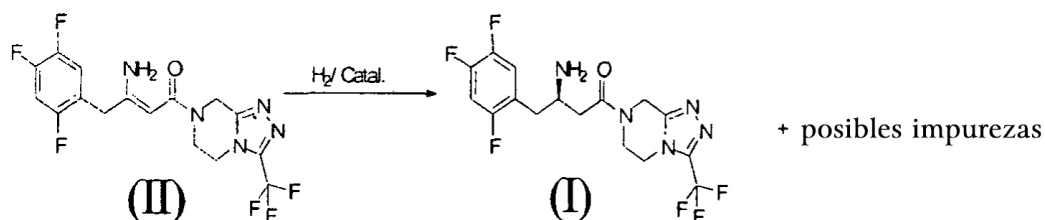
Descripción breve de los dibujos específicos

Figura 1: Gráfico de HPLC de sitagliptina que muestra tiempos de retención muy cercanos de las impurezas básicas de desfluorositagliptinas (III), (IV) y (V) (RRT = 0,92; 0,94 y 0,98, respectivamente) en las condiciones de la cromatografía líquida de alta presión analítica.

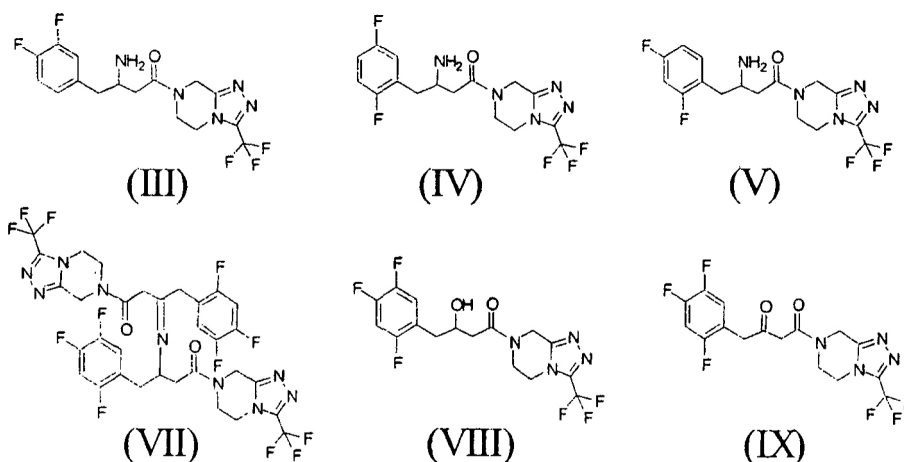
Ejemplos prácticos de la invención

Ejemplo 1

- 5 Procedimiento general de hidrogenación asimétrica de β -enamino-amida (II) a sitagliptina (I) (común para los siguientes ejemplos prácticos y ejemplos comparativos, según el estado de la técnica)

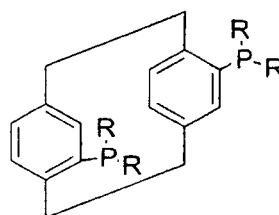
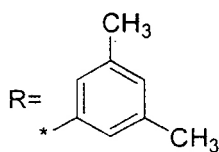
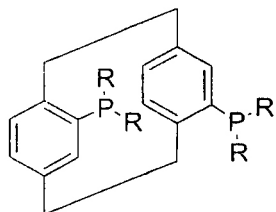


- 10 Posibles impurezas:



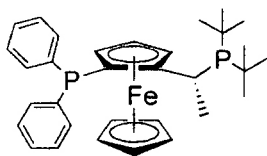
- 15 Se suspendió un ligando de bisfosfina quiral (24 μmol) en 10 ml de TFE (2,2,2-trifluoroetanol) seco en un recipiente de reacción de 25 ml. Se añadió gota a gota una solución de un precursor de Ru o Rh en 3 ml de TFE seco a la suspensión agitada a la temperatura de laboratorio durante 10 minutos. La mezcla se agitó durante otras 1,5 horas bajo la formación de una solución transparente. Se añadió a la mezcla de reacción una enamino-amida (II, 1,3 g; 3,2 mmol) y salicilato de amonio (1,9 g; 5,8 mmol). La mezcla de reacción se colocó en un autoclave y se hidrogenó a 50°C y presión de 3 MPa (30 bar) durante 24 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida.
- 20 La mezcla concentrada se disolvió en tolueno (13 ml) y se extrajo con una solución acuosa 0,5 M de ácido fosfórico (3 x 6 ml). La capa acuosa separada se alcalinizó con una solución acuosa 4 M de NaOH a pH 12 y se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). Después de la evaporación de la solución de diclorometano, se obtuvo el producto en bruto en forma de espuma sólida. Se monitorizó la pureza química del producto obtenido mediante HPLC; pureza óptica mediante HPLC y electroforesis capilar (CE).
- 25

Los siguientes compuestos se utilizaron como ligandos de bisfosfina quiral:

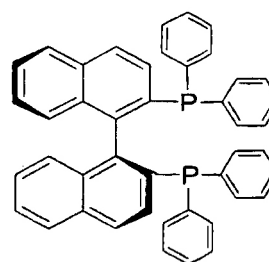


"Ligando A" ((R)-xililo-PhanePhos)

"Ligando B" ((S)-xililo-PhanePhos)



"Ligando C" ((R, S)-t-Bu-Josiphos)



"Ligando D" ((R)-BINAP)

5 Ejemplo 2 (Ligando A)

Según el procedimiento general descrito anteriormente, se preparó un catalizador complejo por reacción del ligando A con $[Ru^{II}(p\text{-cimeno})Cl_2]_2$. Utilizando el catalizador obtenido de este modo, se obtuvo el producto en bruto por hidrogenación: (R)-sitagliptina de pureza óptica del 97,4% ee y un rendimiento del 85%; contenido de sitagliptina del 99,1%, contenido de 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,4-trifluorofenil)-butil)-3-(trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina (impureza V) fue de < 0,05%. Las desfluorositagliptinas 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(3,4-trifluorofenil)-butil)-3-(trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a] pirazina (III) y 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,5-trifluorofenil)-butil)-3-(trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina (IV) no se detectaron.

15 Ejemplo 3 (Ligando B)

Según el procedimiento general descrito anteriormente, se preparó un catalizador complejo por reacción del ligando B con $[Ru^{II}(p\text{-cimeno})Cl_2]_2$. Utilizando el catalizador obtenido de este modo, se obtuvo el producto en bruto por hidrogenación: (S)-sitagliptina de pureza óptica del 96% ee y un rendimiento del 98%; contenido de sitagliptina del 92,1%. Los otros tres isómeros de desfluorositagliptina 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(3,4-trifluorofenil)-butil)-3-(trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina (III), 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,5-trifluorofenil)-butil)-3-(trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a] pirazina (IV) y 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,4-trifluorofenil)-butil)-3-(trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina (V) estaban por debajo del límite de detección del 0,05%.

25 Ejemplo 4 (ligando C) (comparativo)

Según el procedimiento general descrito anteriormente, se preparó un catalizador complejo por reacción del ligando C con $[Rh^I(cod)Cl]_2$. Utilizando el catalizador obtenido de este modo, se obtuvo por hidrogenación (R)-sitagliptina de una pureza óptica del 95,8% ee y 78% de rendimiento; contenido de sitagliptina 94,9%. Los otros tres isómeros de desfluorositagliptina 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(4,5-trifluorofenil)-butil)-3-(trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina (III), 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,5-trifluorofenil)-butil)-3-(trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a] pirazina (IV) y 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,4-trifluorofenil)-butil)-3-(trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina (V) se identificaron en el producto en una cantidad total del 3%.

35 Ejemplo 5 (ligando D) (comparativo)

Según el procedimiento general descrito anteriormente, se preparó un catalizador complejo mediante la reacción del ligando D con $[Ru^{II}(p\text{-cimeno})Cl_2]_2$. Utilizando el catalizador obtenido de esta manera se obtuvo (R)-sitagliptina por

hidrogenación con una pureza óptica del 98,4% ee y 86% de rendimiento; el contenido de desfluorositagliptina 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,4-trifluorofenil)-butil)-3-(trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina (V) fue del 0,3%.

- 5 El producto en bruto obtenido se disolvió en tolueno caliente. Después de enfriar, se obtuvo sitagliptina cristalina incolora con un rendimiento del 73% y contenido de desfluorositagliptina (V) del 0,29%. La cristalización repetida a partir de tolueno proporcionó un rendimiento del 88% y el producto contenía 0,29% de desfluorositagliptina (V).

Ejemplo 6

- 10 El producto en bruto obtenido según el ejemplo 5 se purificó adicionalmente mediante la conversión a una sal de ácido orgánico o inorgánico, mediante disolución en metanol y adición de una cantidad correspondiente del ácido respectivo.

- 15 A) se disolvió sitagliptina (1 g, 2,5 mmol) en metanol (30 ml); se añadió una solución de ácido ortofosfórico (0,17 ml, 2,5 mmol) en metanol (3 ml) gota a gota a la solución clara a la temperatura del laboratorio. La sal blanca precipitada se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de metanol. Se obtuvo 1 g de sitagliptina*H₃PO₄; el contenido de desfluorositagliptina 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,4-trifluorofenil)-butil)-3-(trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina (V) fue del 0,3%.

- 20 La sitagliptina*H₃PO₄ se recristalizó adicionalmente a partir de una mezcla de metanol/agua (9/1) con un rendimiento del 95%. El contenido de desfluorositagliptina 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,4-trifluorofenil)-butil)-3-(trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina (V) fue del 0,28%.

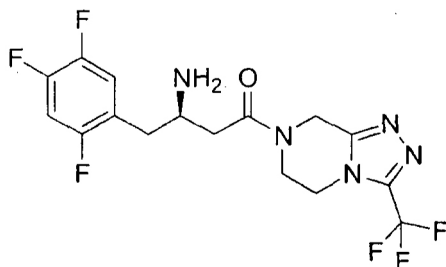
- 25 B) se disolvió sitagliptina (1 g, 2,5 mmol) en metanol (30 ml), se añadió gota a gota una solución de ácido O,O'-dibenzoil-L-tartárico (0,96 g, 2,7 mmol) en metanol (3 ml) a la solución clara a la temperatura del laboratorio. La sal blanca precipitada se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de metanol. Se obtuvieron 1,6 g de sitagliptina*O,O'-dibenzoil-L-tartrato. El contenido de desfluorositagliptina 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,4-trifluorofenil)-butil)-3-(trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina (V) fue del 0,29%.

- 30 La sitagliptina*O,O'-dibenzoil-L-tartrato se recristalizó adicionalmente a partir de una mezcla de metanol/agua (9/1) con un rendimiento del 85%. El contenido de desfluorositagliptina 7-(1-oxo-3[(R)-amino]-4-(2,4-trifluorofenil)-butil)-3-(trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina (V) fue del 0,27%. El producto obtenido se recristalizó adicionalmente en una mezcla de metanol/ácido acético (10/1) con un rendimiento del 57%. El contenido de desfluorositagliptina (V) disminuyó hasta el 0,22%. La recristalización adicional a partir de la misma mezcla de disolventes proporcionó un producto con el 59% de rendimiento y contenido de desfluorositagliptina (V) del 0,18%.

35

REIVINDICACIONES

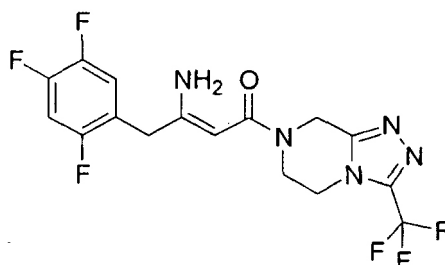
1. Procedimiento de preparación de sitagliptina de fórmula I



5

(I)

que comprende la hidrogenación de un precursor de enamina-amida de fórmula II

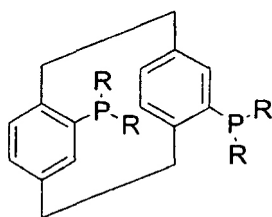


(II)

10

caracterizado porque la hidrogenación se lleva a cabo en una suspensión o una solución bajo catálisis con un compuesto complejo formado por Ru y un ligando de (R) o (S)-pseudo-*o*-bisfosfino-[2,2]-paraciclofano de fórmula general VI

15



(VI),

en la que R son sustituyentes iguales o diferentes del grupo que comprende alquilos C₁₋₄, cicloalquilos C₃₋₈ y Ar, y Ar es un arilo no sustituido o sustituido,

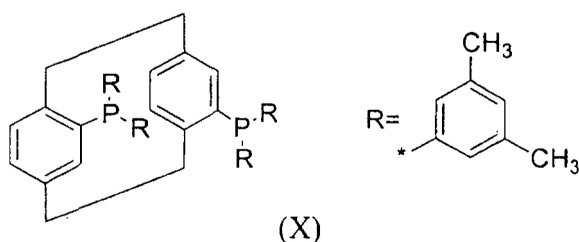
20

y, opcionalmente, otro componente o componentes necesarios para la formación del compuesto complejo.

2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto complejo que sirve como catalizador comprende un ligando de (R) o (S)-pseudo-*o*-bisfosfino-[2,2]-paraciclofano de fórmula general VI, en la que R es un arilo no sustituido o sustituido.

25

3. Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto complejo que sirve como catalizador contiene un ligando de (R) o (S)-pseudo-*o*-bisfosfino-[2,2]-paraciclofano de fórmula X



- 5 4. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el compuesto complejo que sirve como el catalizador contiene un ligando de (R)-pseudo-*o*-bisfosfino-[2,2]-paraciclofano de fórmula X
- 5 5. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el compuesto complejo que sirve como catalizador se prepara por separado o in situ.
- 10 6. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se lleva a cabo en una atmósfera que contiene hidrógeno gaseoso.
- 15 7. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se lleva a cabo en presencia de una sal de amonio.
- 20 8. Procedimiento, según la reivindicación 7, caracterizado porque la sal de amonio se selecciona del grupo que comprende cloruro de amonio, fosfato de amonio, formiato de amonio, acetato de amonio, oxalato de amonio, carbonato de amonio, sales de amonio de los ácidos salicílico, cítrico o canfórico.
- 25 9. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, caracterizado porque la sal de amonio se selecciona del grupo que comprende la sal de amonio del ácido salicílico, la sal de amonio del ácido fórmico y la sal de amonio del ácido canfórico.
- 30 10. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque se lleva a cabo en una atmósfera que contiene hidrógeno.
- 35 11. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se lleva a cabo a una presión de hidrógeno de 1 - 4 MPa.
- 40 12. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque se lleva a cabo a temperatura de 10 - 90°C.
13. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se lleva a cabo a temperatura de 40 - 70°C.
14. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque se lleva a cabo en alcoholes C₁ - C₆.
15. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque se lleva a cabo en 2,2,2-trifluoroetanol.

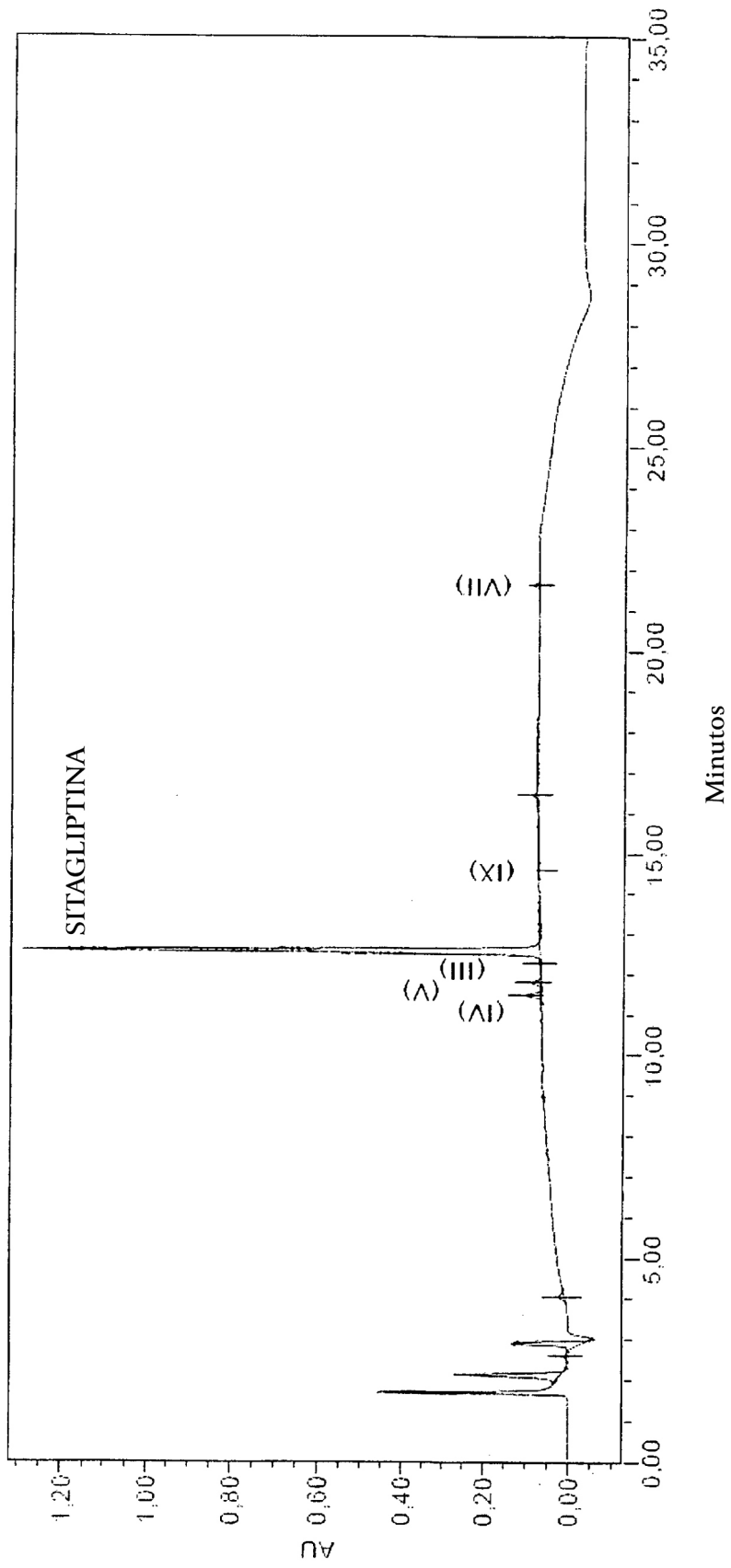


Fig. 1