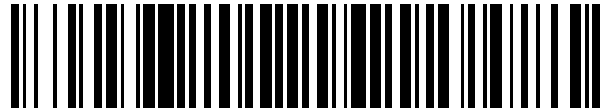


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 226**

51 Int. Cl.:

C07D 209/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2011 E 11717663 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 2569283**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 1,3-dihidro-2H-indol-2-onas**

30 Prioridad:

10.05.2010 US 332949 P
10.05.2010 EP 10162381

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.11.2014

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

SIEGEL, KONRAD y
KARIG, GUNTER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

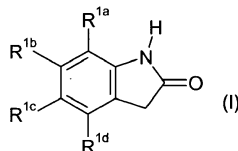
ES 2 523 226 T3

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 1,3-dihidro-2H-indol-2-onas

Las 1,3-dihidro-2H-indol-2-onas de la fórmula (I)



5 son productos intermedios para principios activos utilizados en la preparación de medicamentos o agentes fitosanitarios.

La preparación de los compuestos de fórmula (I) puede realizarse, por ejemplo, por reducción de 3(alquilsulfanyl)-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas. Estos últimos compuestos pueden prepararse fácilmente a escala de laboratorio. Para su reducción, sin embargo, los únicos procedimientos descritos hasta la fecha son procedimientos que son difíciles de operar a escala industrial. Éstos son caros y, además, pueden también presentar exigencias relativas a la técnica de seguridad.

Por el estado de la técnica ya son conocidos procedimientos para la conversión de compuestos indol-2-ona de la fórmula (II) tialquil sustituidos, en los compuestos indol de la fórmula (I) no sustituidos en posición 3, catalizada por metales o sales metálicas. La siguiente compilación de estos métodos de reducción conocidos, que, sin embargo, son adecuados sólo para escala de laboratorio, es una prueba del hecho de que el desarrollo de métodos adecuados en este área se basa en trabajos que ya se han realizado durante un largo período de tiempo.

Los reactivos utilizados en los procedimientos del estado de la técnica se indican a continuación entre paréntesis, en cada caso:

- 20 • PG Grassmann, T. J van Bergen, *Journal of the American Chemical Society* 1973, pp. 2718-2719 (níquel Raney),
- Documento US4160032, con base en una solicitud presentada en 1974 (paladio y níquel Raney),
- DA Walsh, DA Shamblee, WJ Welstead, LF Sancilio, *J. Med. Chem.* 1982, 25, 446-451 (níquel Raney),
- Y. Tamura, J. Uenishi, HD Choi, J. Haruta, H. Ishibashi, *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32, 1995-1997 (polvo de zinc en ácido acético),
- 25 • D. A. Walsh, D. A. Shamblee, US-Patentschrift 4,503,073 (estaño en ácido clorhídrico en lugar de níquel Raney),
- Y. Horiguchi, A. Sonobe, T. Saitoh, J. Toda, T. Sano, *Chem. Pharm. Bull.* 2001, 49, 1132 - 1137 (NiCl₂ und NaBH₄) und
- M. Miller, W. Tsang, A. Merritt, D. J. Procter, *Chem. Commun.* 2007, 498 - 500 (SmI₂).

30 Para la misma conversión, es decir, la conversión de indol-2-ona tialquil-sustituidas de la fórmula (II) en los compuestos de indol de la fórmula (I) no sustituidos en posición 3, en TJ Connolly y T. Durst, *Synlett* 1996, 663-664 se da a conocer la posibilidad adicional de utilizar PPh₃ en combinación con p-TsOH como reactivo.

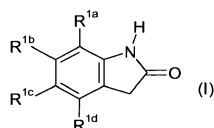
Así que los procedimientos conocidos utilizan ya sea un reactivo de metal pesado o trifenilfosfina. En el primer caso, se producen residuos que contienen metales pesados. Por razones medioambientales y económicas esto no es deseable. En el segundo caso, el producto de reacción formado a partir de la trifenilfosfina debe ser separado de la mezcla de reacción. Esta separación puede llevarse a cabo por lo general sólo por cromatografía, con esfuerzo y gasto adicional.

Por otra parte, el reactivo respectivo tiene una masa molar alta y sin embargo debe ser utilizado estequiométricamente. Esto es una desventaja por razones económicas.

40 Los procedimientos conocidos del estado de la técnica, sin embargo, son útiles sólo en la escala de laboratorio, y, a causa de las propiedades químicas de los compuestos metálicos utilizados como reactivos, también tienen desventajas, las cuales tienen consecuencias aún mayores cuando los procedimientos se emplean en escala industrial.

En este contexto, el objetivo de la invención radica en el desarrollo de un procedimiento que permita la preparación del compuesto de la fórmula (I) a una escala industrial y que no presente las desventajas de los procedimientos conocidos del estado de la técnica.

5 El objetivo se consigue por medio de un procedimiento de una sola etapa para preparar un compuesto de la fórmula (I)



en la que

R^{1a} a R^{1d} independientemente uno del otro se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo y trifluorometilo,

10 alquilo (C₁-C₆), estando el resto alquilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alcoxi (C₁-C₄), o cicloalquilo (C₃-C₇),

cicloalquilo (C₃-C₇), estando el resto cicloalquilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇) o alcoxi (C₁-C₄),

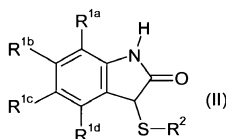
15 alcoxi (C₁-C₆) estando el resto alcoxi ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido con alcoxi (C₁-C₄), o cicloalquilo (C₃-C₇),

cicloalcoxi (C₃-C₇), estando el resto cicloalcoxi no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄),

alquiltio (C₁-C₆) estando el resto alquiltio ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido con alquilo (C₁-C₄), o alcoxi (C₁-C₄),

20 cicloalquiltio (C₃-C₇), estando el resto cicloalquiltio no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo (C₁-C₄), o alcoxi (C₁-C₄), y

25 fenilo o 1-naftilo o 2-naftilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, en el que los heteroátomos se seleccionan independientemente uno de otro del grupo constituido por O o N, y el radical arilo o heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇) o alquiltio (C₁-C₄), partiendo de un compuesto de fórmula (II)



en la que

R^{1a} a R^{1d} se definen como en la fórmula (I), y

30 R² es un alquilo (C₁-C₁₄), cicloalquilo (C₃-C₇), bencilo, no sustituidos o sustituidos, o un CH₂-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), caracterizado porque

a) se disuelve o suspende un compuesto de fórmula (II) en un disolvente polar,

b) se añade a la solución o suspensión una sal que contiene azufre, y

35 c) se calienta la mezcla de reacción a reflujo a una temperatura que corresponde como máximo a la temperatura de ebullición del disolvente polar.

El procedimiento de la invención permite una preparación simple, segura y rentable de compuestos de la fórmula (I) a partir de compuestos de la fórmula (II).

El procedimiento se puede llevar a cabo de forma segura también a escala industrial. Ventajosamente, además, el procedimiento puede ser adaptado de modo flexible al aparataje disponible.

Es especialmente sorprendente y muy ventajoso que en el procedimiento de la invención no se producen gases residuales de olor intenso como los que realmente son de esperar en una reacción de este tipo. Una presunta base para esta ventaja es que el grupo saliente que contiene azufre se une en una forma no volátil.

5 Como sustituyentes fenilo R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} se prefieren restos seleccionados independientemente entre sí del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), flúor, cloro, bromo y trifluorometilo.

Como sustituyentes fenilo R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} se prefieren especialmente restos seleccionados independientemente entre sí del grupo constituido por hidrógeno, metoxi, flúor y cloro.

10 Preferido para el resto R^2 es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), bencilo o $CH_2-C(O)O$ -alquilo (C_1-C_6), no sustituidos o sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7).

Es preferido como disolvente polar el agua, un alcohol (C_1-C_4) o una mezcla de agua y un alcohol (C_1-C_4). En este contexto, es posible emplear también una mezcla de agua y otros disolventes polares que sean estables bajo las condiciones de reacción, pero distintos de un alcohol (C_1-C_4). El disolvente polar que actúa como un agente reductor disuelve la sal que contiene azufre totalmente o al menos parcialmente.

15 En una forma de realización preferida adicional, la sal que contiene azufre se selecciona del grupo constituido por sulfito de metal alcalino o alcalinotérreo, bisulfito de metal alcalino o alcalinotérreo, tionito de metal alcalino o alcalinotérreo, ditionito de metal alcalino o alcalinotérreo o tiosulfato de metal alcalino o alcalinotérreo.

20 Muy especialmente preferidas como sales que contienen azufre son las sales correspondientes de sodio, es decir, la sal que contiene azufre se selecciona del grupo constituido por bisulfito de sodio, sulfito de sodio, tionito de sodio, ditionito de sodio, y tiosulfato de sodio.

Las más preferidas de las sales que contienen azufre son el bisulfito de sodio o el sulfito de sodio, pudiéndose usar también una mezcla de ambas.

En el caso de usar bisulfito de sodio como sal que contiene azufre, el agua es el disolvente polar preferido, ya que esta combinación de reactivo y disolvente conduce a rendimientos muy elevados.

25 Se prefiere añadir de 2 a 3 equivalentes de la sal que contiene azufre a la mezcla de reacción.

Especialmente se prefiere añadir 2 a 2,5 equivalentes de la sal que contiene azufre a la mezcla de reacción.

En una forma de realización preferida adicional se prevé que la mezcla de reacción se caliente a una temperatura que se encuentre dentro de un intervalo cuyo límite inferior sea 40 °C y cuyo límite superior corresponda a la temperatura de reflujo del disolvente.

30 Particularmente preferido, sin embargo, es la realización del procedimiento a una temperatura de reacción que corresponde aproximadamente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. En este caso, la reacción también puede llevarse a cabo bajo presión elevada, a fin de alcanzar una temperatura que se encuentre hasta 15 °C por encima del punto de ebullición del disolvente respectivo bajo presión atmosférica. Una temperatura de reacción incrementada hasta en 15 °C. permite acortar ventajosamente el tiempo de reacción.

35 En una forma de realización preferida, el calentamiento de la mezcla de reacción se lleva a cabo con agitación durante un periodo de 1 a 48 horas. Especialmente preferido es el calentamiento de la mezcla de reacción con agitación durante una duración de 1 a 24 horas, siendo la más preferida un tiempo de reacción de 2 a 12 horas.

40 Está dentro del alcance de la invención añadir un antiespumante o una mezcla de diferentes antiespumantes a la mezcla de reacción antes de que se haya alcanzado la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, respectivamente. Ejemplos de antiespumantes adecuados son por ejemplo Fluowet PL 80 o Korasilon LP-Si E 1051.

45 El antiespumante se añade preferiblemente antes del comienzo del calentamiento de la mezcla de reacción. Está igualmente dentro del alcance de la invención que, antes del aislamiento del producto de reacción, se añada a la mezcla de reacción un agente de precipitación, seleccionándose el agente de precipitación del grupo de disolventes polares constituido por agua, un alcohol (C_1-C_4) o una mezcla de agua y un alcohol (C_1-C_4). La adición del agente de precipitación tiene la ventaja, especialmente, de que el rendimiento se incrementa en el aislamiento mediante filtración.

Alternativamente al aislamiento por filtración, el producto de reacción de fórmula (I) también se puede utilizar ulteriormente sin aislamiento, en forma, por ejemplo, de una suspensión o solución, en la síntesis de productos de

química fina y principios activos en farmacia y / o agricultura .

Un aspecto adicional de la invención, por consiguiente, se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de productos de química fina y de principios activos con actividad farmacéutica o herbicida.

5 Además, el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de principios activos con actividad insecticida o fungicida.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención con más detalle.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de 7-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

10 Se disolvió 7-fluoro-3-(metilsulfanil)-1,3-dihidro -2*H*-indol-2-ona (270,5 g) en agua (2.000 g) y se mezcló con bisulfito de sodio (300 g). La mezcla se calentó a reflujo, en el curso de lo cual se agitó vigorosamente. Después de 2,25 h, la mezcla se enfrió a 25 °C y se aisló por filtración en un filtro de succión. Se lavó dos veces con agua (500 g cada vez) y después se secó bajo presión reducida (<50 hPa, 50 °C.). Se obtuvo 7-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona como un sólido blanco (206,3 g, 95,1% en peso, 95% de rendimiento).

15 CL-EM: M+H = 152 (100%).

-RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3,59 (s, 2H), 6,94-7,04 (m, 3H), 8,22 (s, ancho, H).

Ejemplo 2

Preparación de 5-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

20 Se hizo reaccionar 5-fluoro-3-(metilsulfanil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (20 g) de manera análoga a la del Ejemplo 1. Se obtuvo 5-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona como un sólido (13,5 g, rendimiento 93%).

CL-EM: M + H = 152 (100%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3,55 (s, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,89-7,00 (m, 2H), 8,32 (s, ancho, H).

Ejemplo 3

Preparación de 7-cloro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

25 Se hizo reaccionar 7-cloro-3-(metilsulfanil) -1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (20 g) de manera análoga a la del Ejemplo 1. Se obtuvo 7-cloro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona como un sólido (15,6 g, rendimiento 99%).

CL-EM: M + H = 168 (100%), 170 (60%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3,62 (s, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 8,17 (s, ancho, H).

Ejemplo 4

30 Preparación de 5,7-difluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

Se hizo reaccionar 5,7-difluoro-3-(metilsulfanil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (4,25 g) de manera análoga a la del Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido (3,04 g, rendimiento del 91%).

CL-EM: M+H = 170 (100%).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3,58 (s, 2H), 6,76-6,84 (m, 2H), 7,91 (s, ancho, 1 H).

35 **Ejemplo 5**

Preparación de 7-metoxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

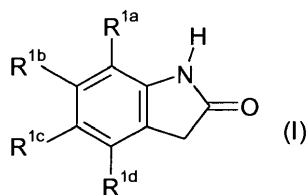
Se hizo reaccionar 7-metoxi-3-(metilsulfanil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (1,86 g) de manera análoga a la del Ejemplo 1. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido (1,43 g, rendimiento del 95%).

CL-EM: M + H = 164

40 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3,55 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,83 (dd, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,83 (s, ancho, 1H).

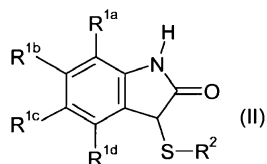
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)



en la que

- 5 R^{1a} a R^{1d} independientemente uno del otro se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo y trifluorometilo,
- alquilo (C₁-C₆), estando el radical alquilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alcoxi (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),
- 10 cicloalquilo (C₃-C₇), estando el radical cicloalquilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇) o alcoxi (C₁-C₄),
- alcoxi (C₁-C₆), estando el radical alcoxi ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido con alcoxi (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),
- cicloalcoxi (C₃-C₇), estando el radical cicloalcoxi no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄),
- 15 alquiltio (C₁-C₆), estando el radical alquiltio ramificado o no ramificado, no sustituido o sustituido conr alquilo (C₁-C₄), o alcoxi (C₁-C₄),
- cicloalquiltio (C₃-C₇), estando el radical cicloalquiltio no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄), y
- 20 fenilo o 1-naftilo o 2-naftilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, estando los heteroátomos seleccionados independientemente uno de otro del grupo constituido por O o N, y estando el radical arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇) o tialquilo (C₁-C₄),
- partiendo de un compuesto de fórmula (II)



25 en la que

R^{1a} a R^{1d} se definen como en la fórmula (I), y

R² es un alquilo (C₁-C₁₄), cicloalquilo (C₃-C₇), bencilo, no sustituidos o sustituidos, o un CH₂-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), **caracterizado por que**

- a) se disuelve o suspende un compuesto de fórmula (II) en un disolvente polar,
- 30 b) se añade a la solución o suspensión una sal que contiene azufre, y
- c) se calienta la mezcla de reacción a reflujo a una temperatura que corresponde como máximo a la temperatura de ebullición del disolvente polar.

2. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** R^{1a} a R^{1d} están seleccionados independientemente entre sí del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), flúor, cloro, bromo y trifluorometilo.

3. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1 o la 2, **caracterizado porque** R^{1a} a R^{1d} están seleccionados independientemente entre sí del grupo constituido por hidrógeno, metoxi, flúor y cloro.
- 5 4. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** R² es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), bencilo o CH₂-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), no sustituidos o sustituidos, en los que los sustituyentes están seleccionados independientemente entre sí del grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇).
5. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el disolvente polar es agua, un alcohol (C₁-C₄) o una mezcla de agua y un alcohol (C₁-C₄).
- 10 6. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** la sal que contiene azufre es un sulfito de metal alcalino o alcalinotérreo, bisulfito de metal alcalino o alcalinotérreo, tionito de metal alcalino o alcalinotérreo, ditionito de metal alcalino o alcalinotérreo, o tiosulfato de metal alcalino o alcalinotérreo.
- 15 7. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 6, **caracterizado porque** la sal que contiene azufre se selecciona del grupo constituido por bisulfito de sodio, sulfito de sodio, tionito de sodio, ditionito de sodio, y tiosulfato de sodio.
8. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 7, **caracterizado porque** la sal que contiene azufre es sulfito de sodio, bisulfito de sodio o una mezcla de ambas.
- 20 9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizado porque** se añaden de 2 a 3 equivalentes de la sal que contiene azufre a la mezcla de reacción.
10. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 9, **caracterizado porque** se añaden de 2 a 2,5 equivalentes de la sal que contiene azufre a la mezcla de reacción.
- 25 11. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado porque** la mezcla de reacción se calienta a una temperatura que se encuentra entre 40 °C y la temperatura de reflujo del disolvente correspondiente.
12. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 11, **caracterizado porque** la temperatura de reacción corresponde a la temperatura de reflujo del correspondiente disolvente utilizado.
- 30 13. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el calentamiento de la mezcla de reacción se realiza bajo agitación durante 1 a 24 horas. .
14. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 13, **caracterizado porque** el calentamiento de la mezcla de reacción se realiza bajo agitación durante 1 a 24 horas, preferiblemente, durante 2 a 12 horas
- 35 15. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** se añade un antiespumante o una mezcla de diferentes antiespumantes a la mezcla de reacción,
- 40 16. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** antes del aislamiento del producto de reacción de fórmula (I) por filtración se añade a la mezcla de reacción un agente de precipitación, seleccionándose el agente de precipitación del grupo de disolventes polares constituido por agua, un alcohol (C₁-C₄), o una mezcla de agua y un alcohol (C₁-C₄).
17. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el producto de reacción se aísla mediante filtración después de que haya concluido la reacción.