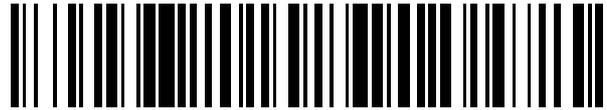


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 061**

51 Int. Cl.:

C07D 235/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2012 E 12707584 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2683695**

54 Título: **Derivados de 1H-pirrolidina-2,4-diona espirocíclicos cis-alcoxi-sustituídos**

30 Prioridad:

11.03.2011 EP 11157904
11.03.2011 US 201161451783 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SCHNATTERER, ALBERT;
HIMMLER, THOMAS y
FISCHER, REINER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 549 061 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).

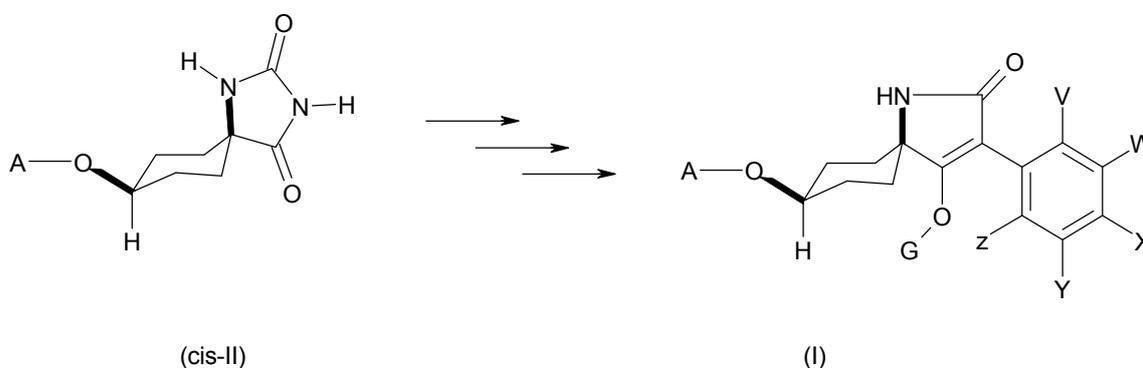
DESCRIPCIÓN

Derivados de 1H-pirrolidina-2,4-diona espirocíclicos cis-alcoxi-sustituidos

La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de derivados de 1H-pirrolidina-2,4-diona espirocíclicos cis-alcoxi-sustituidos y de sales de metales alcalinos y de sales de metales alcalinotérreos de los mismos.

Se conocen derivados de 1H-pirrolidina-2,4-diona espirocíclicos alcoxi-sustituidos de fórmula general (I) que tienen acción acaricida, insecticida y herbicida: documentos EP-A 596 298, WO95/20572, WO 95/26954, WO 95/20572, EP-A 668 267, WO 96/25395, WO 96/35664, WO 97/01535, WO 97/02243, WO 97/36868, WO 98/05638, WO 99/43649, WO 99/48869, WO 99/55673, WO 01/74770, WO 01/96333, WO 03/035643, WO 04/007448, WO 04/065366, WO 04/111042, WO 05/066125, WO 05/049569, WO 05/044796, WO 05/092897, WO 06/056282, WO 06/056281, WO 06/029799, WO 07/096058, WO 08/067910, WO 08/138551, WO 10/102758.

Tales compuestos se preparan habitualmente partiendo de las correspondientes hidantoínas cis-sustituidas de fórmula (cis-II).

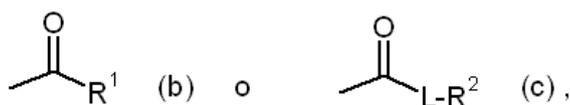


En las fórmulas (I), (II) y (cis-II),

V, W, X, Y y Z representan, independientemente los unos de los otros, hidrógeno, alquilo, halógeno, alcoxi, haloalquilo o haloalcoxi,

A representa alquilo C₁-C₆,

G representa hidrógeno (a) o representa uno de los grupos



en los que

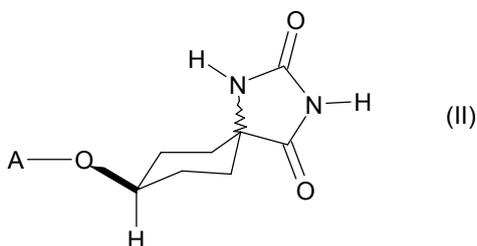
L representa oxígeno o azufre,

R¹ representa alquilo C₁-C₂₀, alquenoilo C₂-C₂₀, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈-alquilo C₁-C₈ o poli-alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈ en cada caso dado el caso sustituido con halógeno o representa cicloalquilo C₃-C₈ en el que dado el caso uno o dos grupos metileno no directamente adyacentes están reemplazados por oxígeno y/o azufre, dado el caso sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, representa fenilo sustituido con halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ o alquilsulfonilo C₁-C₆ o representa tienilo,

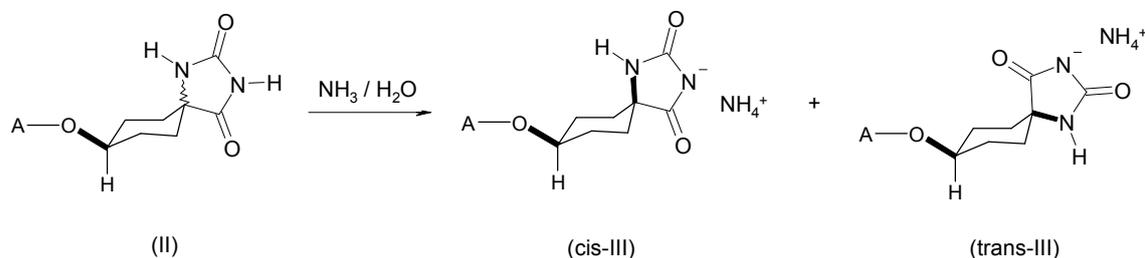
R² representa alquilo C₁-C₂₀, alquenoilo C₂-C₂₀, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₂-C₈ o poli-alcoxi C₁-C₈-alquilo C₂-C₈ en cada caso dado el caso sustituido con halógeno, representa cicloalquilo C₃-C₈ dado el caso sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ o representa fenilo o bencilo en cada caso dado el caso sustituido con halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.

Ya se conoce que en particular los compuestos cis-sustituidos de fórmula (I) tienen propiedades biológicamente ventajosas (actividad, perfil toxicológico) (documento WO2004/007448). Por lo tanto, existe una demanda creciente de hidantoínas cis-sustituidas de fórmula (cis-II) como materiales de partida.

Sin embargo, debido a los procedimientos de preparación, los compuestos conocidos de fórmula (II) se obtienen generalmente en forma de mezclas de isómeros cis/trans.



- 5 También se conoce (documento WO2002/02532) que, a partir de una mezcla de isómeros de fórmula (II), se puede obtener el isómero deseado cis (cis-II) con una alta pureza por agitación de la mezcla de isómeros en amoníaco acuoso, lo que aparentemente da como resultado la formación de las sales de amonio de fórmula (III). Dado que la solubilidad de las sales cis (cis-III) es considerablemente inferior a la de las sales trans (trans-III), las sales (cis-III) o las hidantoínas (cis-II) se pueden aislar por filtración con una alta pureza.



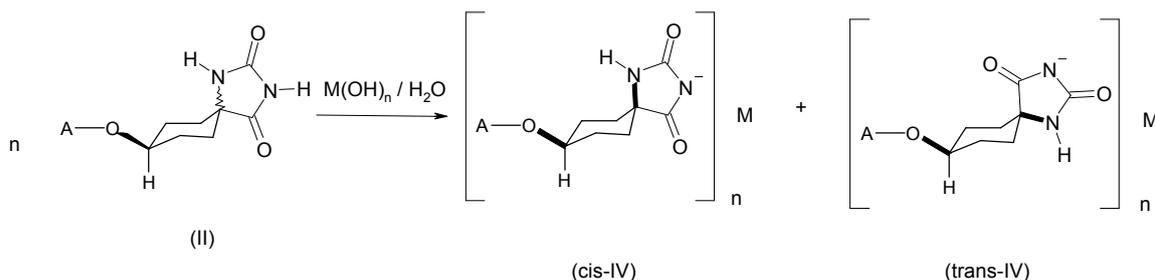
- 10 Sin embargo, este procedimiento tiene diversas desventajas: la cantidad necesaria de amoníaco es elevada (exceso molar múltiple); el uso de amoníaco da como resultado un aumento drástico en la carga de nitrógeno de las aguas residuales, que es indeseada y puede necesitar un tratamiento caro de las aguas residuales; la fuerza como base del amoníaco es insuficiente para la hidrólisis posterior de la hidantoína en unas condiciones de temperatura y presión aceptables para la producción a escala industrial, de modo que no es posible el procesamiento adicional
- 15 directo de (cis-III).

Por lo tanto, aún existe la necesidad de un procedimiento para la separación de los isómeros de los compuestos de fórmula (II), siendo dicho procedimiento más sencillo, mejor para realizar a escala industrial y más amigable con el medio ambiente.

- 20 Se ha descubierto ahora un nuevo procedimiento para el aislamiento de cis-hidantoínas de fórmula (cis-II), caracterizándose el procedimiento porque una mezcla de isómeros de fórmula (II) se agita con una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino o de un hidróxido de metal alcalinotérreo y a continuación se aísla el isómero cis.

Esto proporciona, dependiendo del hidróxido de metal alcalino o del hidróxido de metal alcalinotérreo seleccionado y de las condiciones de aislamiento (temperatura, lavado del sólido con agua), los compuestos (cis-II), las sales correspondientes (cis-IV) o mezclas de (cis-II) y (cis-IV).

- 25 Igualmente son objeto de la presente invención nuevas sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos de fórmulas (cis-IV) y (trans-IV) que tienen solubilidades sumamente diferentes en agua y, en virtud de estas propiedades, permiten que se aíslen (cis-IV) o (cis-II). Los compuestos de fórmulas (cis-IV) o (trans-IV) también pueden estar presentes en forma de los correspondientes hidratos, que son igualmente objeto de la presente invención.



- 30 Aquí, en la fórmula (IV),

A representa alquilo C₁-C₆,

M representa un catión de metal alcalino o un catión de metal alcalinotérreo

y

n representa 1 si M es un catión de metal alcalino

5 o

representa 2 si M es un catión de metal alcalinotérreo.

Se pretende que queden incluidas las otras estructuras mesoméricas posibles de los compuestos de fórmula (IV) en esta fórmula.

Preferentemente,

10 A representa alquilo C₁-C₄,

M representa un catión de metal alcalino

y

n representa 1.

De forma particularmente preferente,

15 A representa metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo o i-butilo (de forma muy particularmente preferente metilo),

M representa Li⁺, Na⁺ o K⁺

y

n representa 1.

20 En las definiciones de los símbolos ofrecidos en las fórmulas anteriores, se usaron términos colectivos que son generalmente representativos de los siguientes sustituyentes:

Alquilo: radicales hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo alquilo C₁-C₆, tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.

25

Las definiciones o ilustraciones generales o preferentes de radicales ofrecidas anteriormente se pueden combinar entre sí según se desee, es decir, incluir combinaciones entre los intervalos respectivos y los intervalos preferentes. Se aplican tanto a productos finales como, correspondientemente, a los precursores y productos intermedios.

30 Los radicales hidrocarburo saturado o insaturado, tales como alquilo o alqueno, pueden ser en cada caso de cadena lineal o ramificada siempre que esto sea posible, incluyendo en combinación con heteroátomos, tales como, por ejemplo, en alcoxi.

Los radicales dado el caso sustituidos pueden estar mono o polisustituidos, donde en el caso de polisustitución los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes.

35 Además de los compuestos mencionados en los Ejemplos de Preparación, se pueden mencionar específicamente los siguientes compuestos de fórmula (cis-IV):

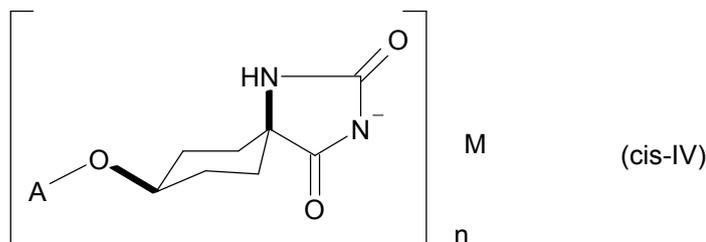
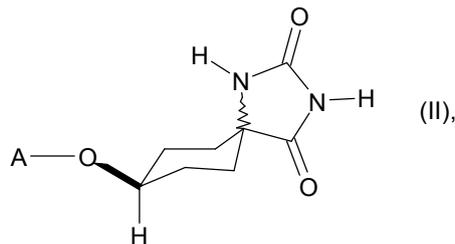


Tabla 1

A	M	n
C ₂ H ₅	Li ⁺	1
C ₂ H ₅	Na ⁺	1
C ₂ H ₅	K ⁺	1
C ₂ H ₅	Rb ⁺	1
C ₂ H ₅	Be ²⁺	2
C ₂ H ₅	Mg ²⁺	2
C ₂ H ₅	Ca ²⁺	2
C ₂ H ₅	Sr ²⁺	2
C ₂ H ₅	Ba ²⁺	2
C ₃ H ₇	Na ⁺	1
C ₃ H ₇	K ⁺	1
iC ₃ H ₇	Na ⁺	1
iC ₃ H ₇	K ⁺	1
C ₄ H ₉	Na ⁺	1
C ₄ H ₉	K ⁺	1
iC ₄ H ₉	Na ⁺	1
iC ₄ H ₉	K ⁺	1

5 Los compuestos de fórmula (II) necesarios como materiales de partida para el procedimiento de acuerdo con la invención se conocen y se pueden preparar mediante procedimientos conocidos (síntesis de Strecker; reacción de Bucherer-Bergs).

Los compuestos de fórmula (cis-IV) o (cis-II) se obtienen por reacción de hidantoínas de fórmula (II)



en la que

A tiene los significados que se han dado anteriormente,

en un diluyente con un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo y a continuación retirada del compuesto de fórmula (cis-IV) o (cis-II).

El diluyente que se usa en el procedimiento de acuerdo con la invención es agua.

5 Los hidróxidos de metales alcalinos o los hidróxidos de metales alcalinotérreos adecuados para realizar el proceso de acuerdo con la invención son todos los hidróxidos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinotérreos conocidos. Se da preferencia al uso de hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido de magnesio, hidróxido de rubidio, hidróxido de calcio o hidróxido de bario. Se da preferencia particular a hidróxido sódico, hidróxido de litio e hidróxido potásico. Se da preferencia muy particular a hidróxido sódico e hidróxido potásico.

10 Cuando se realiza el procedimiento de acuerdo con la invención, la hidantoína de fórmula (II) y el hidróxido de metal alcalino o el hidróxido de metal alcalinotérreo se emplean generalmente en relaciones molares tales que la cantidad molar de hidróxido de metal alcalino corresponda a la relación molar de (cis-II) en la mezcla de isómeros (II), o que la cantidad molar del hidróxido de metal alcalinotérreo sea la mitad de la relación molar de (cis-II) en la mezcla de isómeros (II). Sin embargo, también es posible el uso de un exceso relativamente grande (hasta 2 moles) de un componente o del otro.

15 Cuando se realiza el procedimiento de acuerdo con la invención, la temperatura de reacción puede variar dentro de un intervalo relativamente amplio. En general, el procedimiento se realiza a temperaturas entre 0 °C y 100 °C, preferentemente entre 10 °C y 90 °C.

El procedimiento de acuerdo con la invención se realiza generalmente a presión atmosférica.

20 La práctica del procedimiento de acuerdo con la invención y la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se muestran en los siguientes ejemplos, sin quedar limitada por los mismos.

Ejemplos de Preparación

Ejemplo 1 (uso de LiOH)

25 Una suspensión constituida por 19,84 g (0,1 mol) del compuesto (II, A = Me; pureza del 99,9 %; relación de isómeros cis/trans = 75:25) y 1,857 g (0,076 mol) de LiOH (98 % puro) en 48 ml de agua se agita a 80 °C durante 30 minutos. A continuación se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, y el sólido se retira por filtración con succión, se lava con 10 ml de agua y se seca. Esto proporciona 9,23 g del compuesto (II) que tiene una relación de isómeros cis/trans de 99,9:0,1.

El espectro de IR del compuesto (cis-II) se muestra en la Figura 1.

30 Bandas intensas: 1767 cm⁻¹, 1709 cm⁻¹, 1407 cm⁻¹, 1276 cm⁻¹, 1233 cm⁻¹, 1203 cm⁻¹, 1087 cm⁻¹, 1067 cm⁻¹, 836 cm⁻¹, 815 cm⁻¹, 771 cm⁻¹, 682 cm⁻¹, 642 cm⁻¹, 602 cm⁻¹.

Ejemplo 2 (uso de NaOH)

35 Una suspensión constituida por 19,84 g (0,1 mol) del compuesto (II, A = Me; pureza del 99,9 %; relación de isómeros cis/trans = 75:25) y 3,04 g (0,076 mol) de NaOH en 48 ml de agua se agita a 80 °C durante 30 minutos. A continuación se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente y se agita durante un período adicional de 30 minutos, y el sólido se retira por filtración con succión, se lava con 10 ml de agua y se seca. Esto proporciona 12,26 g de un sólido que tiene una relación de isómeros cis/trans de 95,0:5,0 y un contenido de agua de un 0,6 % en peso.

La cromatografía iónica mostró un contenido de sodio de un 7,07 % en peso (teórico: 10,4 %); es decir el producto es predominantemente una mezcla de (cis-II) y (cis-IV).

40 El espectro de IR del producto se muestra en la Figura 2.

Las siguientes bandas son características de la sal de sodio (cis-IV, M = Na, n = 1):

1687 cm⁻¹, 1573 cm⁻¹, 1386 cm⁻¹, 1334 cm⁻¹, 1295 cm⁻¹, 1090 cm⁻¹, 793 cm⁻¹.

Ejemplo 3 (uso de NaOH)

45 100 g de una mezcla cis/trans en bruto del compuesto II (en el que A = Me) que comprende, como componentes principales, un 66,9 % en peso del isómero cis y un 22,6 % en peso del isómero trans, junto con 342 g de una solución acuosa de hidróxido sódico de un 4 % de concentración, se calienta a 80 °C. De aproximadamente 70 °C en adelante, se forma una solución transparente. Al enfriar la solución a continuación, comienza la cristalización espontánea a aproximadamente 45 °C. El enfriamiento de la suspensión cristalina se continúa hasta aproximadamente 20 °C. El sólido cristalino se retira por filtración con succión, se lava dos veces con 50 ml de agua en cada caso y se seca.

50

Esto proporciona 43,5 g de un sólido que tiene un contenido de los compuestos II y IV (M = Na) que, en total, corresponde a un 91,0 % en peso de II, con una relación de isómeros cis/trans de 97,5:2,5.

Ejemplo 4 (uso de NaOH)

5 100 g de una mezcla cis/trans en bruto del compuesto II (en el que A = Me) que comprende, como componentes principales, un 66,9 % en peso del isómero cis y un 22,6 % en peso del isómero trans, junto con 452 g de una solución acuosa de hidróxido sódico de un 6 % de concentración, se calienta a 80 °C. De aproximadamente 60 °C en adelante, se forma una solución transparente. Al enfriar la solución a continuación, comienza la cristalización espontánea a aproximadamente 50 °C. El enfriamiento de la suspensión cristalina se continúa hasta aproximadamente 20 °C. El sólido cristalino se retira por filtración con succión, se lava dos veces con 75 ml de agua en cada caso y se seca. Esto proporciona 80,4 g de un sólido que tiene un contenido de los compuestos II y IV (M = Na) que, en total, corresponde a un 87,3 % en peso de II, con una relación de isómeros cis/trans de 97,5:2,5.

Ejemplo 5 (uso de NaOH)

15 100 g de una mezcla cis/trans en bruto del compuesto II (en el que A = Me) que comprende, como componentes principales, un 66,9 % en peso del isómero cis y un 22,6 % en peso del isómero trans, junto con 484 g de una solución acuosa de hidróxido sódico de un 7 % de concentración, se calienta a 80 °C. De aproximadamente 70 °C en adelante, se forma una solución transparente. Al enfriar la solución a continuación, comienza la cristalización espontánea a aproximadamente 50 °C. El enfriamiento de la suspensión cristalina se continúa hasta aproximadamente 20 °C. El sólido cristalino se retira por filtración con succión, se lava con 150 ml de agua y se seca. Esto proporciona 76,4 g de un sólido que tiene un contenido de los compuestos II y IV (M = Na) que, en total, corresponde a un 90,6 % en peso de II, con una relación de isómeros cis/trans de 96,9:3,1.

Ejemplo 6 (uso de KOH)

25 Una suspensión constituida por 19,84 g (0,1 mol) del compuesto (II, A = Me; pureza del 99,9 %; relación de isómeros cis/trans = 75:25) y 5,016 g (0,076 mol) de KOH (85 % puro) en 48 ml de agua se agita a 80 °C durante 30 minutos. A continuación se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente y se agita durante un período adicional de 30 minutos, y el sólido se retira por filtración con succión, se lava con 10 ml de agua y se seca. Esto proporciona 7,86 g de un sólido que tiene una relación de isómeros cis/trans de 98,3:1,7 y un contenido de agua de un 10,28 % en peso.

La cromatografía iónica mostró un contenido de potasio de un 8,7 % en peso (teórico: 16,55 %); es decir, el producto es predominantemente una mezcla de (cis-II) y (cis-IV).

El espectro de IR del producto se muestra en la Figura 3.

30 Las siguientes bandas son características de la sal de potasio (cis-IV, M = K, n = 1):

1679 cm⁻¹, 1576 cm⁻¹, 1393 cm⁻¹, 1267 cm⁻¹.

Ejemplo 7 (uso de RbOH)

35 Una suspensión constituida por 19,84 g (0,1 mol) del compuesto (II, A = Me; pureza del 99,9 %; relación de isómeros cis/trans = 75:25) y 15,73 g (0,076 mol) de RbOH (solución acuosa de un 50 % de concentración) en 40 ml de agua se agita a 80 °C durante 30 minutos. A continuación se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente y se agita durante un período adicional de 30 minutos, y el sólido se retira por filtración con succión, se lava con 10 ml de agua y se seca. Esto proporciona 3,63 g de un sólido que tiene una relación de isómeros cis/trans de 99,3:0,7 y un contenido de agua de un 0,44 % en peso.

40 El análisis elemental mostró un contenido de rubidio de un 0,17 % en peso (teórico: 30,23 %); es decir, el producto es casi exclusivamente (cis-II).

Ejemplo 8 (uso de CsOH)

45 Una suspensión constituida por 19,84 g (0,1 mol) del compuesto (II, A = Me; pureza del 99,9 %; relación de isómeros cis/trans = 75:25) y 23,02 g (0,076 mol) de CsOH (solución acuosa de un 50 % de concentración) en 36 ml de agua se agita a 80 °C durante 30 minutos. A continuación se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente y se agita durante un período adicional de 30 minutos, y el sólido se retira por filtración con succión, se lava con 10 ml de agua y se seca. Esto proporciona 3,78 g de un sólido que tiene una relación de isómeros cis/trans de 99,2:0,8 y un contenido de agua de un 0,11 % en peso.

El análisis elemental mostró un contenido de cesio de un 0,18 % en peso (teórico: 40,26 %); es decir, el producto es casi exclusivamente (cis-II).

50

Ejemplo 9 (uso de Ca(OH)₂)

5 Una suspensión constituida por 19,84 g (0,1 mol) del compuesto (II, A = Me; pureza del 99,9 %; relación de isómeros cis/trans = 75:25) y 2,873 g (0,038 mol) de Ca(OH)₂ (98 % puro) en 48 ml de agua se agita a 80 °C durante 30 minutos. A continuación se añade una cantidad adicional de 15 ml de agua, se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante un período adicional de 30 minutos y el sólido se retira por filtración con succión, se lava con 10 ml de agua y se seca. Esto proporciona 16,98 g de un sólido que tiene una relación de isómeros cis/trans de 88:12 y un contenido de agua de un 3,08 % en peso.

El análisis elemental mostró un contenido de calcio de un 5,7 % en peso (teórico: 9,2 %); es decir, el producto es predominantemente una mezcla de (cis-II) y (cis-IV).

10 El espectro de IR del producto se muestra en la Figura 4.

Las siguientes bandas son características de la sal de calcio (cis-IV, M = Ca, n = 2):

1682 cm⁻¹, 1583 cm⁻¹, 1399 cm⁻¹, 1294 cm⁻¹, 797 cm⁻¹.

Ejemplo 10 (uso de Ba(OH)₂)

15 Una suspensión constituida por 19,84 g (0,1 mol) del compuesto (II, A = Me; pureza del 99,9 %; relación de isómeros cis/trans = 75:25) y 12,358 g (0,038 mol) de octahidrato de Ba(OH)₂ (97 % puro) en 42 ml de agua se agita a 80 °C durante 30 minutos. A continuación se añade una cantidad adicional de 15 ml de agua, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se agita durante un período adicional de 30 minutos y el sólido se retira por filtración con succión, se lava con 10 ml de agua y se seca. Esto proporciona 16,98 g de un sólido que tiene una relación de isómeros cis/trans de 94,2:5,8 y un contenido de agua de un 10,86 % en peso.

20 El análisis elemental mostró un contenido de bario de un 14 % en peso (teórico: 25,83 %); es decir, el producto es predominantemente una mezcla de (cis-II) y (cis-IV).

El espectro de IR del producto se muestra en la Figura 5.

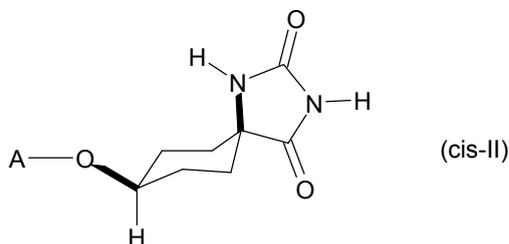
Las siguientes bandas son características de la sal de bario (cis-IV, M = Ba, n = 2):

1682 cm⁻¹, 1573 cm⁻¹, 1389 cm⁻¹, 1293 cm⁻¹, 799 cm⁻¹.

25

REIVINDICACIONES

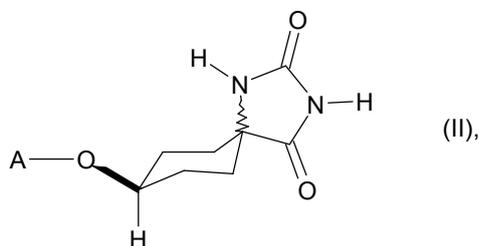
1. Procedimiento para el aislamiento de cis-hidantoínas de fórmula (cis-II)



en la que

5 A representa alquilo C₁-C₆,

caracterizado porque una mezcla de isómeros de fórmula (II)



10 en la que A tiene el significado que se ha mencionado anteriormente, se agita con una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo y a continuación se aísla el isómero cis.

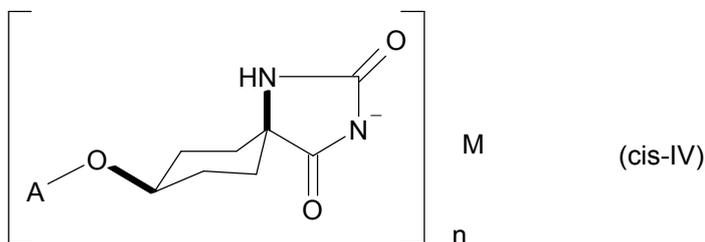
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A representa alquilo C₁-C₄.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A representa metilo.

15 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** se usa hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido de magnesio, hidróxido de rubidio, hidróxido de calcio o hidróxido de bario.

6. Compuestos de fórmula (cis-IV)



20 en la que

A representa alquilo C₁-C₆,

M representa un catión de metal alcalino o representa un catión de metal alcalinotérreo y n representa 1 si M es un catión de metal alcalino

o

25 representa 2 si M es un catión de metal alcalinotérreo.

7. Los compuestos de fórmula (cis-IV) de acuerdo con la reivindicación 6, en la que

A representa metilo,
M representa Li^+ , Na^+ o K^+ y
n representa 1.

8. Los compuestos de fórmula (cis-IV) de acuerdo con la reivindicación 6, en la que

5 M representa Na^+ y
n representa 1.

9. Hidratos de los compuestos de fórmula (cis-IV) de acuerdo con la reivindicación 6.

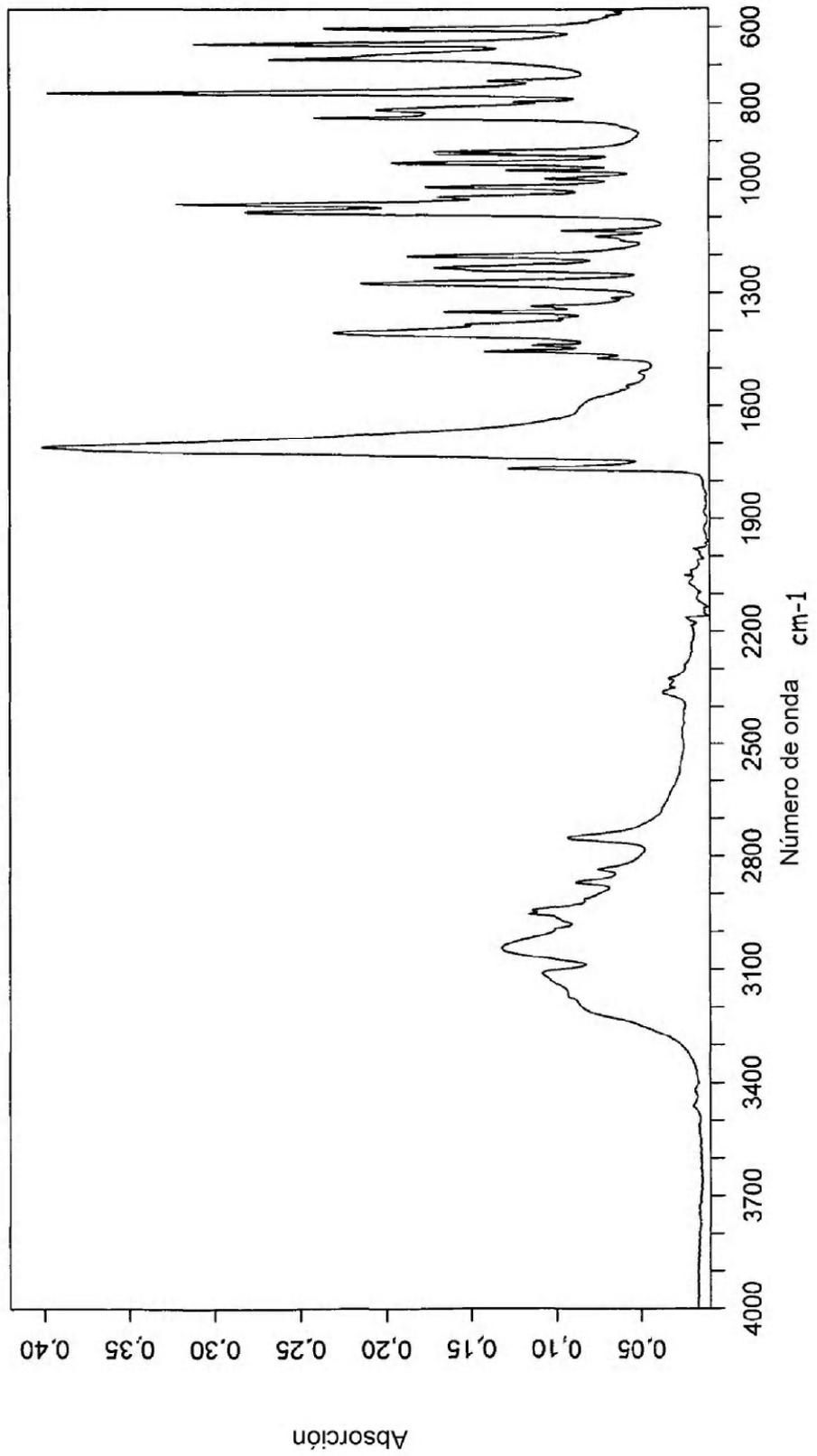
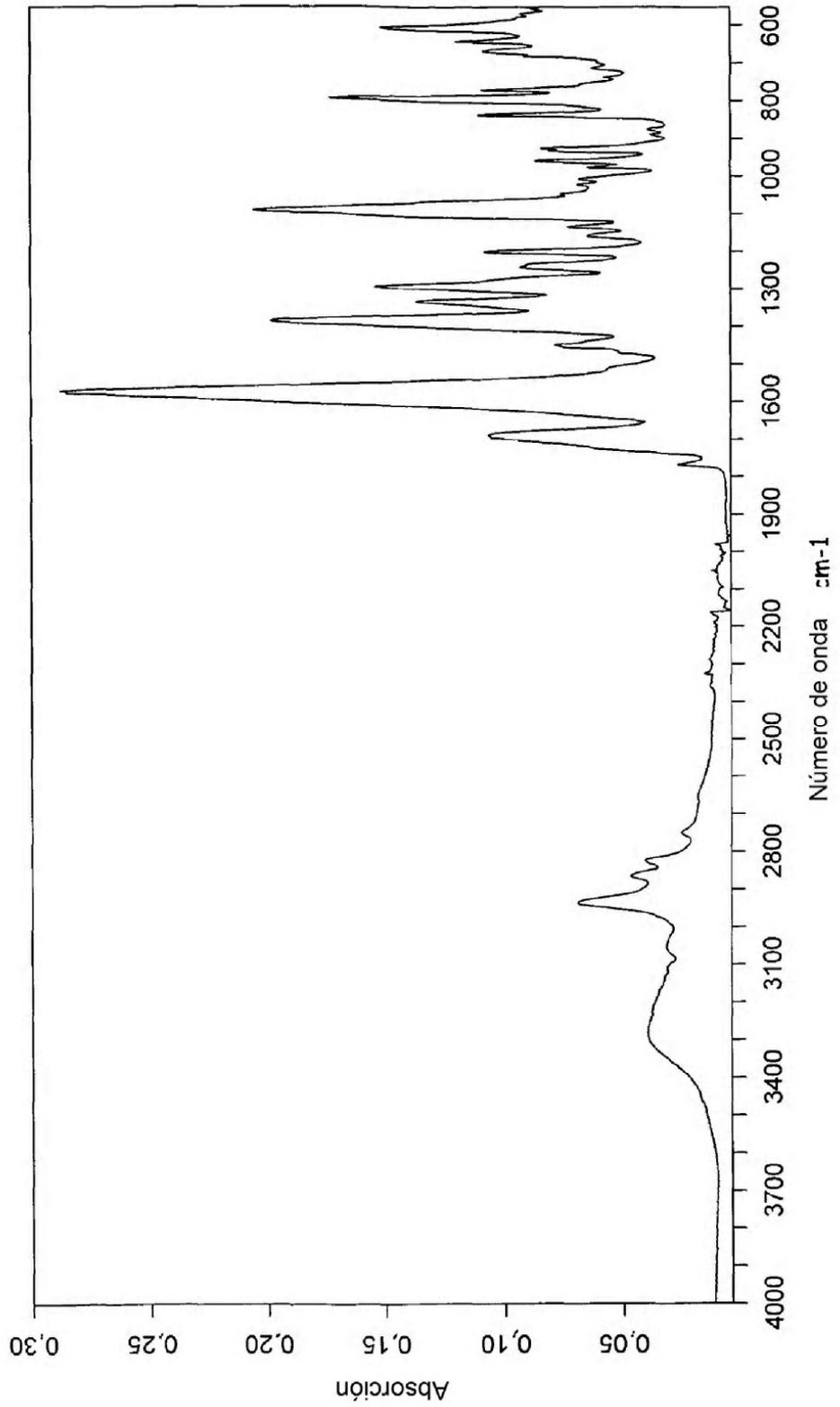
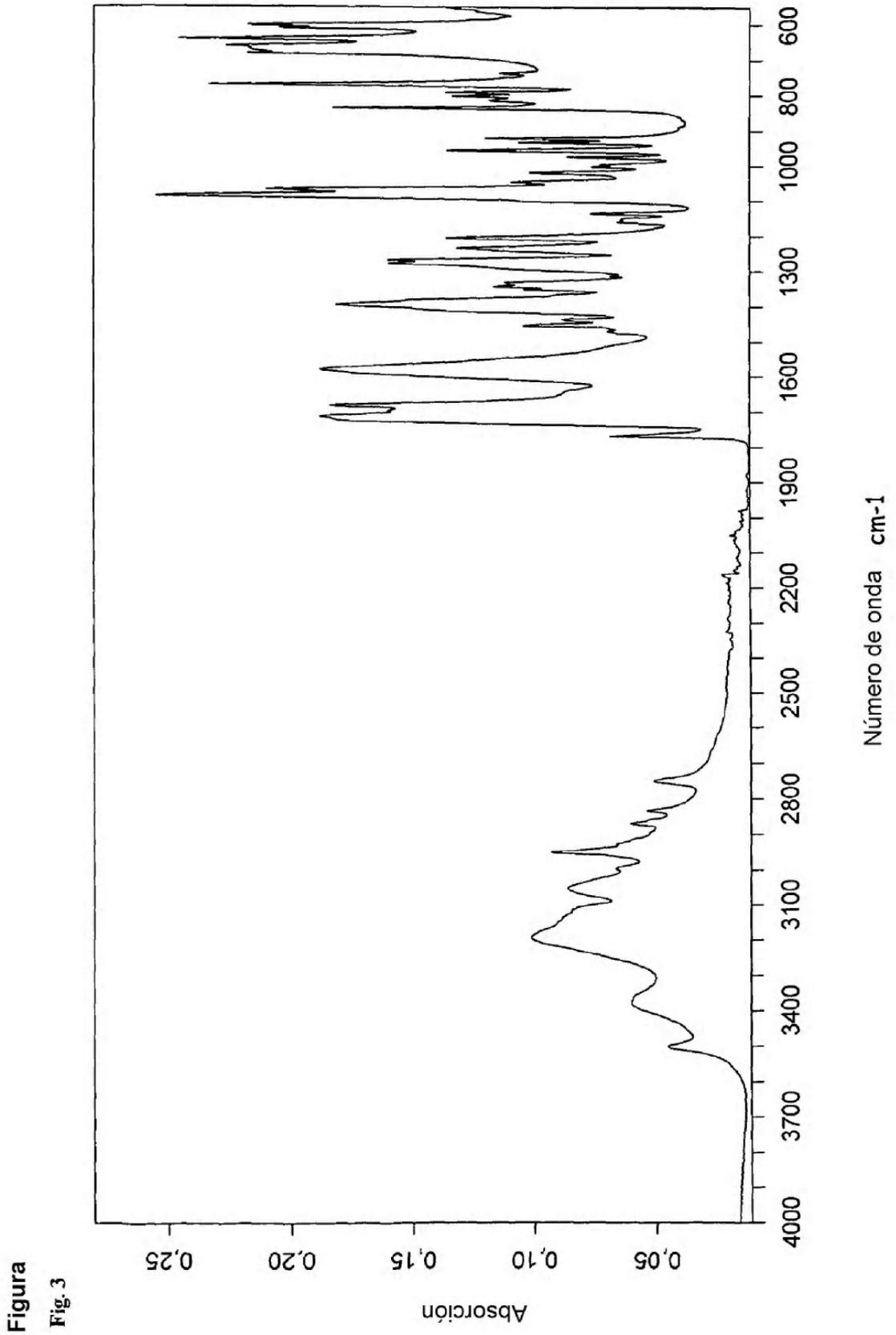
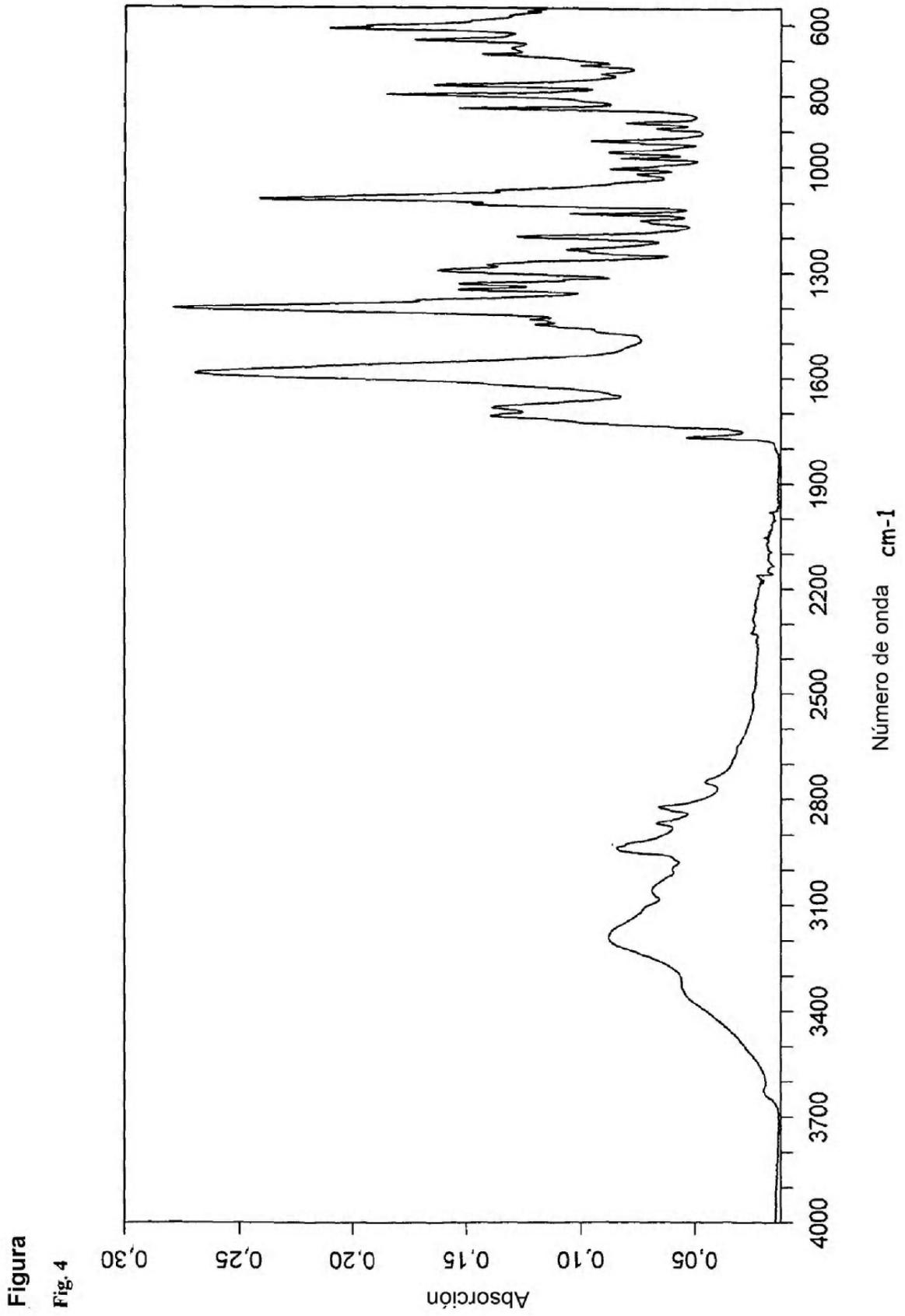


Figura
Fig. 1

Figura
Fig. 2







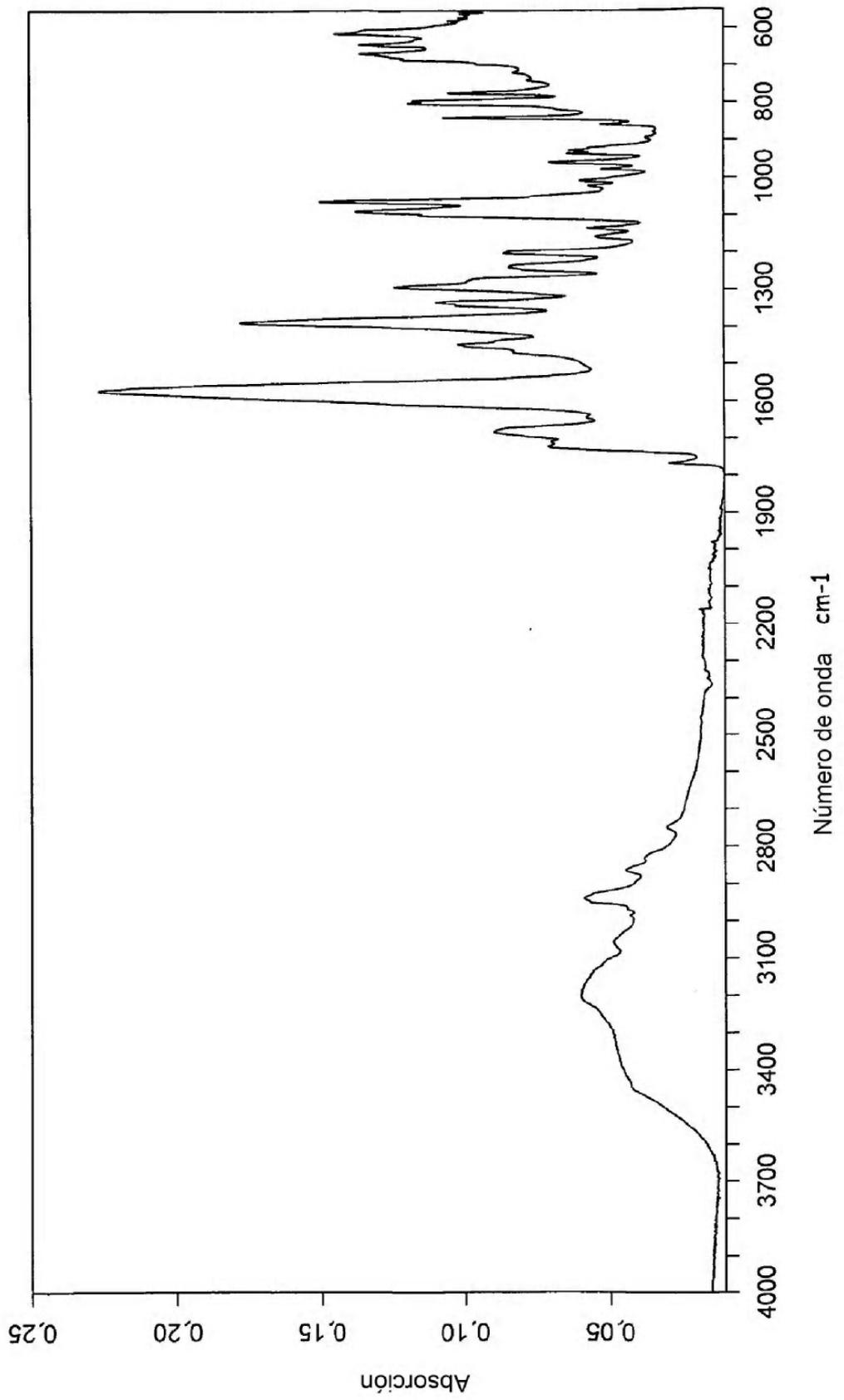


Figura
Fig. 5