

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 952**

51 Int. Cl.:

C07D 451/10 (2006.01)

C07D 451/06 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2006 PCT/EP2006/064559**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.02.2007 WO07012626**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2006 E 06777919 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 1910354**

54 Título: **Nuevo procedimiento para preparar sales de tiotropio**

30 Prioridad:

27.07.2005 DE 102005035112

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

29.05.2017

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.
KG (100.0%)**

**BINGER STRASSE 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:

**BRANDENBURG, JOERG y
PFRENGLE, WALDEMAR**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

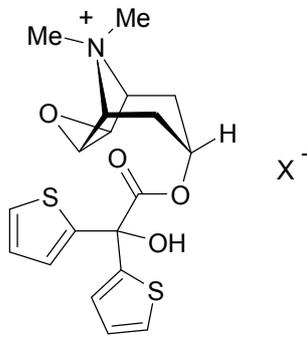
ES 2 613 952 T3

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

Nuevo procedimiento para preparar sales de tiotropio

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar sales de tiotropio de la fórmula general 1



5 en donde X^- puede tener los significados indicados en las reivindicaciones y en la descripción.

Antecedentes de la invención

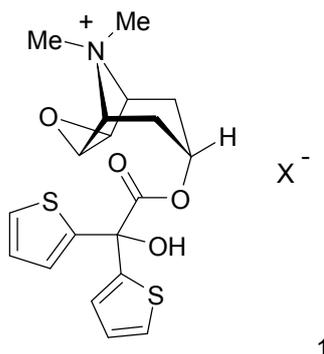
Los anticolinérgicos se pueden emplear de manera terapéuticamente conveniente en numerosas enfermedades. Se subrayarán aquí, por ejemplo, la terapia del asma o de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Para la terapia de estas enfermedades se han propuesto, por ejemplo a través del documento WO 02/03289, anticolinérgicos que tienen un esqueleto básico de escopina, de tropenol o de tropina. Además, en el estado de la técnica, el bromuro de tiotropio ha demostrado, en especial, ser un anticolinérgico muy potente. El bromuro de tiotropio es conocido, por ejemplo, a partir del documento EP 418 716 A1.

Además de los procedimientos de síntesis para la preparación de ésteres de escopina publicados en el estado de la técnica antes indicado, en el documento WO03/057694 se publica en particular un procedimiento para preparar ésteres de escopina.

La presente invención tiene por misión poner a disposición un procedimiento técnico de síntesis mejorado que permita un acceso sintético más fácil a los compuestos de la fórmula general 1, de una manera mejorada con respecto al estado de la técnica.

Descripción detallada de la invención

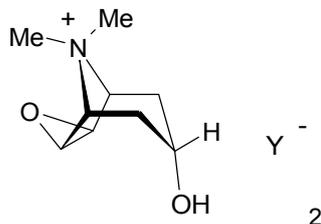
20 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar sales de tiotropio de la fórmula 1



en donde

X^- puede significar un anión con carga negativa sencilla, preferiblemente un anión seleccionado del grupo consistente en cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato, p-toluensulfonato y trifluorometansulfonato,

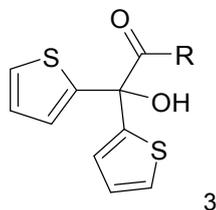
caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 2



en donde

- 5 Y^- puede significar un anión lipófilo con carga negativa sencilla seleccionado del grupo consistente en hexafluorofosfato, tetrafluoroborato y tetrafenilborato, de manera especialmente preferible hexafluorofosfato o tetrafenilborato,

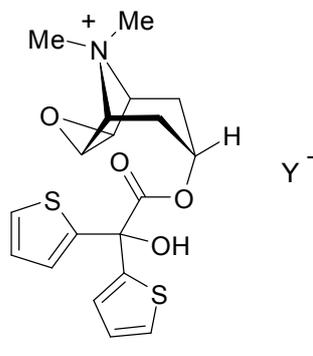
en un paso, con un compuesto de la fórmula 3



en donde

- 10 R significa un radical seleccionado del grupo consistente en metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isopropeniloxi, butoxi, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, feniloxi, nitrofeniloxi, fluorofeniloxi, pentafluorofeniloxi, viniloxi, 2-aliloxi, -S-metilo, -S-etilo y -S-fenilo,

en un disolvente adecuado y con adición de una base adecuada y un catalizador seleccionado del grupo consistente en zeolitas, alcóxidos, lipasas y aminas terciarias, para proporcionar un compuesto de la fórmula 4



- 15 pudiendo tener el grupo Y^- los significados antes indicados, y se transforma el compuesto de la fórmula 4, sin aislamiento, por reacción con una sal Kat^+X^- , en donde Kat^+ representa un catión seleccionado del grupo consistente en Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , cationes orgánicos con N cuaternario (por ejemplo N,N-dialquilimidazolio, tetraalquilamonio) y X^- puede tener los significados antes indicados, en el compuesto de la fórmula 1.

- 20 La presente invención se refiere, preferiblemente, a un procedimiento para preparar sales de tiotropio de la fórmula 1, en donde

- 25 X^- puede significar un anión con carga negativa sencilla seleccionado del grupo consistente en cloruro, bromuro, yoduro, metansulfonato, p-toluensulfonato y trifluorometansulfonato, preferiblemente cloruro, bromuro, yoduro, metansulfonato o trifluorometansulfonato, de manera especialmente preferible cloruro, bromuro o metansulfonato, de manera especialmente preferible bromuro.

Un procedimiento según la invención especialmente preferido se caracteriza por que la reacción se lleva a cabo con un compuesto de la fórmula 3, en el cual

R significa un radical seleccionado del grupo consistente en metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isopropeniloxi, butoxi, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, feniloxi, nitrofeniloxi, fluorofeniloxi, pentafluorofeniloxi, viniloxi y 2-aliloxi.

Un procedimiento según la invención especialmente preferido se caracteriza por que la reacción se lleva a cabo con un compuesto de la fórmula 3, en el cual

5 R significa un radical seleccionado del grupo consistente en metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isopropeniloxi, butoxi, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, viniloxi y 2-aliloxi, preferiblemente seleccionado de metoxi, etoxi, propoxi y butoxi, de manera especialmente preferible metoxi o etoxi.

Un procedimiento según la invención especialmente preferido se caracteriza por que la reacción se lleva a cabo con un compuesto de la fórmula 2, en el cual

10 Y⁻ un anión con carga negativa sencilla, seleccionado del grupo consistente en hexafluorofosfato, tetrafluoroborato y tetrafenilborato, preferiblemente hexafluorofosfato.

Un procedimiento según la invención especialmente preferido se caracteriza por que la posterior reacción del compuesto de la fórmula 4 para proporcionar el compuesto de la fórmula 1 se lleva a cabo con ayuda de una sal KatX, en la cual Kat⁺ está seleccionado del grupo consistente en Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, cationes orgánicos con N cuaternario (por ejemplo N,N-dialquilimidazolio, tetraalquilamonio), y en la cual X⁻ puede tener los significados antes indicados.

20 Se denomina grupos alquilo y grupos alquilo que son componentes de otros radicales, a grupos alquilo ramificados y sin ramificar, con 1 a 4 átomos de carbono. Se mencionarán a modo de ejemplo: metilo, etilo, propilo, butilo. Si no se indica otra cosa, las denominaciones propilo y butilo antes indicadas comprenden todas las formas isómeras posibles. Por ejemplo, la denominación propilo comprende los dos radicales isómeros n-propilo e isopropilo, y la denominación butilo comprende n-butilo, isobutilo, sec.-butilo y terc.-butilo.

25 Se denomina grupos alcoxi o alquilo a grupos alquilo ramificados y sin ramificar, con 1 a 4 átomos de carbono, que están enlazados a través de un átomo de oxígeno. Se mencionarán a modo de ejemplo: metoxi, etoxi, propoxi, butoxi. Si no se indica otra cosa, las denominaciones antes indicadas comprenden todas las formas isómeras posibles.

Las denominaciones fenil-metilo y fenil-NO₂ representan anillos de fenilo que están sustituidos con metilo o con NO₂. En este caso están comprendidos todos los isómeros posibles (orto, meta o para), teniendo una especial importancia la sustitución en para o en meta.

30 Se denomina grupos cicloalquilo a radicales cicloalquilo con 3 - 6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En este caso se entienden por aniones lipófilos, según la invención, los aniones cuyas sales de sodio o de potasio presentan una solubilidad en disolventes orgánicos polares tales como metanol o acetona > 1% en peso.

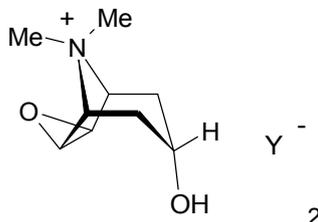
35 El procedimiento según la invención se distingue especialmente por que, gracias a la solubilidad de los compuestos de partida de la fórmula 2 y de los intermedios de la fórmula 4, puede llevarse a cabo en disolventes relativamente apolares. Esto permite una reacción en condiciones muy suaves que, en comparación con reacciones llevadas a cabo en disolventes apróticos muy polares, y en el caso de las sensibles sales de tiotropio, dan lugar a menos reacciones secundarias y, por consiguiente, a un rendimiento mayor. La reacción de los compuestos de la fórmula 2 con los compuestos de la fórmula 3 se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico aprótico, preferiblemente en un disolvente orgánico débilmente polar. Según la invención entran en consideración como disolventes, de manera especialmente preferible, acetona, piridina, acetonitrilo y metiletilcetona, empleándose preferiblemente acetona, acetonitrilo y piridina. De manera especialmente preferible, la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado del grupo consistente en acetona y acetonitrilo, siendo especialmente preferido, según la invención, el uso de acetona.

45 Eventualmente puede ser conveniente activar la reacción del compuesto de la fórmula 2 con 3 mediante la adición de un catalizador. Según la invención, es posible una activación especialmente suave mediante catalizadores que se seleccionan del grupo consistente en zeolitas, lipasas, aminas terciarias tales como, por ejemplo, N,N-dialquilaminopiridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y diisopropiletilamina, y alcóxidos tales como, por ejemplo, siendo especialmente preferido según la invención el uso de zeolitas y en especial zeolitas y terc.-butóxido de potasio. Son zeolitas especialmente preferidas tamices moleculares seleccionados del grupo de los tamices moleculares con carácter básico constituidos por aluminosilicatos que contienen sodio o potasio, preferiblemente tamices moleculares de fórmula empírica Na₁₂[(AlO₂)₁₂(SiO₂)₁₂] × H₂O, siendo especialmente preferido, según la invención, el uso de tamices moleculares del tipo 4A (que significa un tamaño de poros de 4 Angstrom).

55 La reacción de 2 con 3 para proporcionar el compuesto de la fórmula 4 se puede llevar a cabo, dependiendo del tipo de catalizador, a temperatura elevada. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 30°C, de manera especialmente preferible en un intervalo de 0 a 30°C.

Los compuestos de la fórmula 3 pueden obtenerse por procedimientos conocidos en el estado de la técnica. A este respecto se remitirá, por ejemplo, al documento WO03/057694.

Los compuestos de la fórmula 2 tienen una importancia fundamental para el procedimiento según la invención. En consecuencia, otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula 2

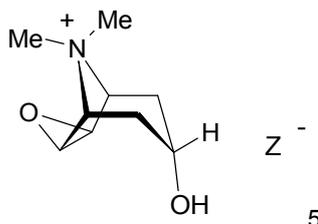


5

como tales, en donde

Y^- puede significar un anión lipófilo con carga negativa sencilla seleccionado del grupo consistente en hexafluorofosfato, tetrafluoroborato y tetrafenilborato, de manera especialmente preferible hexafluorofosfato o tetrafenilborato.

10 Para preparar los compuestos de la fórmula 2 se puede proceder de la manera siguiente. Preferiblemente, se disuelve para ello una sal de escopina de la fórmula 5,



15

en donde Z^- significa un anión con carga negativa sencilla, distinto de Y^- , en un disolvente adecuado, preferiblemente en un disolvente polar, de manera especialmente preferible en un disolvente seleccionado del grupo consistente en agua, metanol, etanol, propanol o isopropanol. Se prefieren como disolventes, según la invención, agua y metanol, teniendo una importancia sobresaliente, según la invención, el agua.

Como compuestos de partida para preparar el compuesto de la fórmula 2 se usan de manera especialmente preferible los compuestos de la fórmula 5 en los cuales

20

Z^- significa un anión con carga negativa sencilla, preferiblemente un anión seleccionado del grupo consistente en cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluensulfonato.

Como compuestos de partida para preparar el compuesto de la fórmula 2 se usan más preferiblemente los compuestos de la fórmula 5 en los cuales

25

Z^- significa un anión con carga negativa sencilla seleccionado del grupo consistente en cloruro, bromuro, 4-toluensulfonato y metansulfonato, preferiblemente bromuro.

Se añade a la disolución así obtenida una sal Kat^+Y^- . En este caso Y^- representa uno de los aniones antes indicados, mientras que Kat^+ representa un catión seleccionado preferiblemente del grupo consistente en protones (H^+), cationes de metal alcalino o alcalinotérreo y amonio, preferiblemente protones o cationes de metal alcalino, de manera especialmente preferible iones Li^+ , Na^+ y K^+ .

30

Según la invención, por cada mol de compuesto de la fórmula 5 empleado se utiliza preferiblemente 1 mol de la sal Kat^+Y^- , preferiblemente 1-1,5 moles y eventualmente también 2-5 moles. Resulta evidente para el técnico que es posible el empleo de cantidades menores de sal Kat^+Y^- , pero que ello sólo puede conducir a una conversión parcial del compuesto de la fórmula 5.

35

La disolución obtenida se agita hasta que se ha completado la reacción. Aquí se puede trabajar a temperatura ambiente (aproximadamente $23^\circ C$) o eventualmente también a una temperatura ligeramente elevada, en un intervalo de $25-50^\circ C$. Una vez terminada la adición, y en parte ya durante la adición, los compuestos de la fórmula 2 cristalizan en el seno de la disolución. En caso necesario, se pueden purificar mediante recristalización en uno de los disolventes antes indicados los productos obtenidos. Se aíslan los cristales obtenidos y se secan en vacío.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula 2 como compuestos de partida

la precipitación). El hexafluorofosfato de N-metilescopinio precipita/cristaliza como un producto blanco e insoluble en agua, se aísla, eventualmente se lava con metanol y después se seca a unos 40°C en una estufa de secado.

Punto de fusión (p.f.): 265-267°C (funde con cambio de color);

H-NMR: en acetonitrilo-d₃ σ (ppm): 1,9 (dd, 2H), 2,55 (dd, 2H), 2,9 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,95 (dd, 4H), 3,85 (s, 1H).

5 Ejemplo 2: Bromuro de tiotropio

Se calientan a ebullición con reflujo 1,6 g (5 mmol) de hexafluorofosfato de metilescopinio (Ejemplo 1) y 2,0 g (7,8 mmol) de éster metílico de ácido ditienilglicólico, durante 50-70 horas, en 50 ml de acetona y en presencia de 10 g de tamiz molecular 4A.

10 Se filtra la mezcla de reacción y se añade al filtrado una disolución de 0,3 g de LiBr en 10 ml de acetona. Se separa por filtración el bromuro de N-metilescopinio aún sin reaccionar, que cristaliza. Tras añadir otros 0,6 g de LiBr (disueltos en acetona) precipita el bromuro de tiotropio con un rendimiento aislado de 30% (referido al compuesto del Ejemplo 1 empleado).

Ejemplo 3: Hexafluorofosfato de tiotropio

15 En el marco de la reacción del Ejemplo 2, no se aísla el hexafluorofosfato de tiotropio, sino que se hace continuar reaccionando directamente para dar bromuro de tiotropio.

Con el fin de caracterizar el hexafluorofosfato de tiotropio se preparó y se aisló específicamente el mismo. Se obtuvieron así los siguientes datos caracterizantes: p.f.: 233-236°C (funde con cambio de color);

20 H-NMR: en acetona-d₆: σ (ppm): 2,08 (dd, 2H), 2,23 (dd, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 5,39 (m, 1H), 6,25 (s), 7,02 (m, 2H), 7,02-7,22 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), P-NMR: en acetona-d₆: σ (ppm): -143,04, hepteto, J =4,37.

Ejemplo 4: Bromuro de tiotropio

25 Se calientan a ebullición con reflujo durante 24 horas 31,5 g (100 mmol) de hexafluorofosfato de metilescopinio (Ejemplo 1) y 25,4 g (100 mmol) de éster metílico de ácido ditienilglicólico, en 400 ml de acetona y en presencia de 40 g de tamiz molecular 4A en polvo (Fluka) y DMAP (4,4-dimetilaminopiridina) (el tamiz molecular se cambió por una cantidad igual al cabo de 3 horas).

30 Se filtra la mezcla de reacción, se lava después con 200 ml de acetona y se añade progresivamente al filtrado una disolución de 9,6 g de LiBr (110 mmol) en 110 ml de acetona. Se separa por filtración el bromuro de N-metilescopinio aún sin reaccionar, que cristaliza (precipitación fraccionada). Se separaron por filtración las fracciones cristalinas y se secaron. La composición de las fracciones se determinó mediante cromatografía en capa fina (CCF). Bromuro de tiotropio con un rendimiento aislado de 16,6 g de (35%) (referido al compuesto del Ejemplo 1 empleado).

Pureza HPLC > 99%. Pureza CCF: ninguna impureza detectable.

Ejemplo 5: Bromuro de tiotropio

35 Se agitan a 0°C durante 4 horas 1,6 g (5 mmol) de hexafluorofosfato de metilescopinio (Ejemplo 1) y 1,25 g (5 mmol) de éster metílico de ácido ditienilglicólico, en 50 ml de acetona y en presencia de 2 g de tamiz molecular 4A en polvo (Fluka) y 6 mg de terc.-butóxido de potasio.

40 Se filtra la mezcla de reacción, se lava después con 20 ml de acetona y se añade progresivamente al filtrado una disolución de 0,7 g de LiBr (13 mmol) en 11 ml de acetona. Se separa por filtración el bromuro de N-metilescopinio aún sin reaccionar, que cristaliza (precipitación fraccionada). Se separaron por filtración las fracciones cristalinas y se secaron. La composición de las fracciones se determinó mediante cromatografía en capa fina (CCF). Se filtraron con succión las fracciones con bromuro de tiotropio, se lavaron después con acetona, se recrystalizaron en agua, se lavaron después con acetona y se secaron. De este modo se aislaron 1,2 g de bromuro de tiotropio (48% de rendimiento referido al compuesto del Ejemplo 1 empleado).

Pureza HPLC: 99,8%, CCF: ninguna impureza detectable

Ejemplo 6: Bromuro de tiotropio

45 Se disuelven 31,5 g (0,1 mol) de hexafluorofosfato de metilescopinio (Ejemplo 1) y 30,5 g (0,10 mol) de éster metílico de ácido 2,2'-ditienilglicólico en 400 ml de acetona, y se agitan a 0°C durante un período de 20-24 horas en presencia de 90 g de zeolita del tipo 4A (Na₁₂Al₁₂Si₁₂O₄₈ × n H₂O) y 0,2 g (1 mmol) de terc.-butóxido de potasio.

Se filtra la mezcla de reacción y se añade al filtrado una disolución de 8,7 g (0,10 moles) de LiBr en 100 ml de acetona.

El producto así cristalizado se separa por filtración, se lava con acetona y después se seca.

Se obtienen 41,4 g (rendimiento 87,7%), con un grado de conversión de 90%.

Ejemplo 7: Tetrafenilborato de N-metilescopinio

- 5 Se disuelven 20 g (80 mmol) de bromuro de metilescopinio en 500 ml de metanol. Se añaden dosificadamente 27,38 g (80 mmol) de tetrafenilborato sódico, disueltos en 150 ml de metanol. Se continúa agitando la suspensión resultante durante 10 minutos a temperatura ambiente y se filtra. Se lavan con 50 ml de metanol los cristales separados y se secan. Rendimiento: 39,1 g (91,73% de rendimiento); p.f.: 261°C.

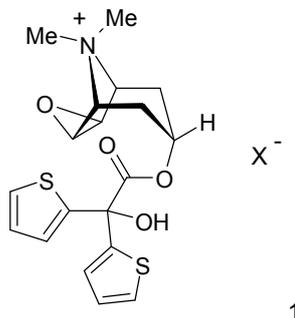
Ejemplo 8: Tetrafenilborato de tiotropio

- 10 Se disuelven 0,245 g (0,5 mmol) de tetrafenilborato de metilescopinio (Ejemplo 7) y 0,154 g (0,6 mmol) de éster metílico de ácido 2,2'-ditienilglicólico en 25 ml de acetona, y se agitan a 0°C durante un período de 20-30 horas en presencia de 1,0 g de zeolita del tipo 4A ($\text{Na}_{12}\text{Al}_{12}\text{Si}_{12}\text{O}_{48} \times n \text{H}_2\text{O}$) y 5 mg de terc.-butóxido de potasio. Por HPLC, al cabo de 26 horas 79% del éster metílico de ácido 2,2'-ditienilglicólico empleado se había transformado en tetrafenilborato de tiotropio (rendimiento no aislado: 43%)

- 15 Las reacciones mostradas a modo de ejemplo transcurren prácticamente sin formación de subproductos. Si eventualmente las reacciones transcurriesen sin conversión completa de los materiales de partida, se puede devolver a la reacción del Ejemplo 1 el bromuro de N-metilescopinio aislado en el primer paso de la elaboración, y elevar así de manera significativa el rendimiento global en el marco de un procedimiento de preparación.

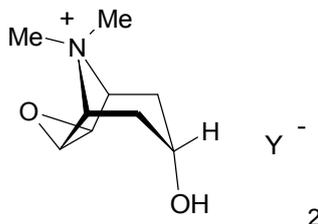
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar sales de tiotropio de la fórmula 1



en donde

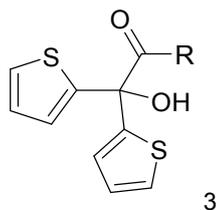
5 X⁻ puede significar un anión con carga negativa sencilla, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 2



en donde

10 Y⁻ puede significar un anión lipófilo con carga negativa sencilla, distinto de X⁻, seleccionado del grupo consistente en hexafluorofosfato, tetrafluoroborato y tetrafenilborato, de manera especialmente preferible hexafluorofosfato o tetrafenilborato,

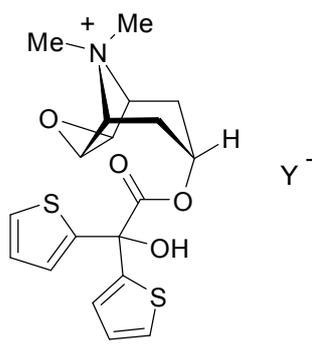
en un solo paso, con un compuesto de la fórmula 3



en donde

15 R significa un radical seleccionado del grupo consistente en metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isopropeniloxi, butoxi, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, feniloxi, nitrofeniloxi, fluorofeniloxi, pentafluorofeniloxi, viniloxi, 2-aliloxi, -S-metilo, -S-etilo y -S-fenilo,

en un disolvente adecuado y con adición de una base adecuada y un catalizador seleccionado del grupo consistente en zeolitas, alcóxidos, lipasas y aminas terciarias, para proporcionar un compuesto de la fórmula 4



5 pudiendo tener el grupo Y^- los significados antes indicados, y se transforma el compuesto de la fórmula 4, sin aislamiento, mediante reacción con una sal Kat^+X^- , en donde Kat^+ representa un catión seleccionado del grupo consistente en Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} y cationes orgánicos con N cuaternario y X^- puede tener los significados antes indicados, en el compuesto de la fórmula 1.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde

X^- puede significar un anión con carga negativa sencilla seleccionado del grupo consistente en cloruro, bromuro, yoduro, metansulfonato, p-toluensulfonato y trifluorometansulfonato, preferiblemente cloruro, bromuro o metansulfonato, de manera especialmente preferible bromuro.

10 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en donde la reacción se lleva a cabo con un compuesto de la fórmula 3, en el cual

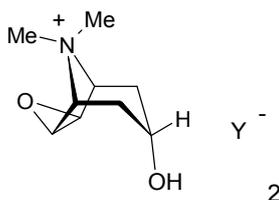
R puede ser un radical seleccionado del grupo consistente en metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isopropeniloxi, butoxi, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, feniloxi, nitrofeniloxi, fluorofeniloxi, pentafluorofeniloxi, viniloxi y 2-aliloxi.

15 4. Procedimiento según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde la reacción se lleva a cabo con un compuesto de la fórmula 2, en el cual

Y^- puede ser hexafluorofosfato.

20 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la posterior reacción del compuesto de la fórmula 4 para proporcionar el compuesto de la fórmula 1 se lleva a cabo con ayuda de una sal Kat^+X^- , en la cual Kat^+ está seleccionado del grupo consistente en Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , cationes orgánicos con N cuaternario (por ejemplo N,N-dialquilimidazolio, tetraalquilamonio) y en la cual X^- puede tener los significados antes indicados.

6. Compuestos de la fórmula 2



en donde

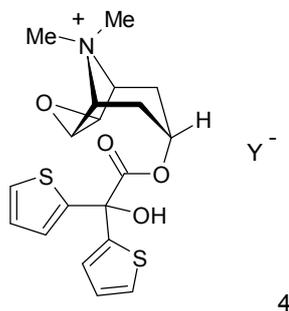
25 Y^- significa un anión lipófilo con carga negativa sencilla seleccionado del grupo consistente en hexafluorofosfato, tetrafluoroborato y tetrafenilborato.

7. Uso de compuestos de la fórmula 2 según la reivindicación 6 como compuestos de partida para preparar compuestos de la fórmula 1.

8. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula 1, caracterizado por que se emplea un compuesto de la fórmula 2 según la reivindicación 6 como compuesto de partida para preparar compuestos de la fórmula 1.

30

9. Compuestos de la fórmula 4



en donde

5 Y⁻ significa un anión lipófilo con carga negativa sencilla seleccionado del grupo consistente en hexafluorofosfato, tetrafluoroborato y tetrafenilborato.

10. Uso de compuestos de la fórmula 4 según la reivindicación 9 como compuestos de partida para preparar compuestos de la fórmula 1.

11. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula 1, caracterizado por que se emplea un compuesto de la fórmula 4 según la reivindicación 9 como compuesto de partida para preparar compuestos de la fórmula 1.