

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 295**

51 Int. Cl.:

C07C 201/08 (2006.01)

C07C 205/56 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2014 PCT/IB2014/061980**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO14195896**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2014 E 14733718 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 3004047**

54 Título: **Compuestos de "éster de ácido (5-sustituido oxi-2, 4-dinitro-fenil)-2-oxo-propiónico", procedimiento y aplicaciones del mismo**

30 Prioridad:

06.06.2013 IN CH24662013

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

10.07.2017

73 Titular/es:

**ANTHEM BIOSCIENCES PVT LTD (100.0%)
49 Canara Bank Road Bommasandra Industrial
Area Phase I Bommasandra Hosur Road
Bangalore 56099, Karnataka, IN**

72 Inventor/es:

**GAVARA GOVINDA, RAJULU;
SAMBASIVAM, GANESH;
PUTHIAPARAMPIL, TOM THOMAS y
CHANDRAPPA KORAMANGALA, RAVINDRA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 623 295 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

Compuestos de "éster de ácido (5-sustituido oxi-2, 4-dinitro-fenil)-2-oxo-propiónico", procedimiento y aplicaciones del mismo

5

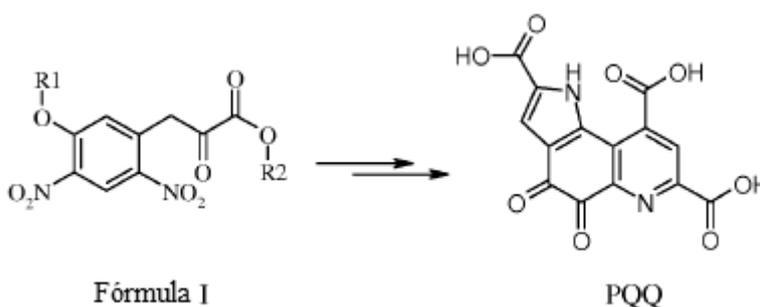
Campo técnico

La presente divulgación se relaciona con compuestos de la Fórmula I y el procedimiento de obtención de los mismos. Dichos compuestos de la Fórmula I tienen numerosas aplicaciones, más particularmente, en la síntesis de pirroloquinolina quinona (PQQ), 4,5- dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxilato de 2-alilo, ácido 5-etoxi-5-hidroxi-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico, ácido 5-hidroxi-6-(1,1,4-trioxo-1lambda*6*-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico y sus sales aceptables farmacéuticamente.

10

Adicionalmente, la síntesis de PQQ y sales de los mismos se lleva a cabo a través de compuestos de la Fórmula I como intermedio como se representa abajo:

15



en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C1-8 de cadena recta o ramificada, alqueno C1-8 de cadena recta o ramificada, alquino C1-8 de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y cada uno de ellos puede ser sustituido opcionalmente.

20

De manera similar, la síntesis de éster de ácido de 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxilato de 2-alilo, ácido 5-etoxi-5-hidroxi-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico, ácido de 5-hidroxi-6-(1,1,4-trioxo-1lambda*6*-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico y sales de los mismos y acaba través de compuestos de la Fórmula I como intermedio.

25

La dicha síntesis de PQQ, 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxilato de 2-alilo, ácido 5-etoxi-5-hidroxi-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico, ácido 5-hidroxi-6-(1,1,4-trioxo-1lambda*6*-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico a través de compuestos de la Fórmula I resultan un procedimiento más corto que emplea un número mínimo de pasos y resulta en mayor eficiencia y mayor rendimiento entre otras ventajas.

30

Antecedentes y técnica anterior

La pirroloquinolina quinona (PQQ) es un producto natural y también es conocido como metoxatina. Entre muchas aplicaciones, el uso primario de PQQ es para proteger la mitocondria de la tensión oxidativa, que proporciona neuroprotección y cardioprotección. Las fuentes de alimento comunes de PQQ son perejil, pimiento verde, té verde, papaya, kiwi y leche. Sin embargo, las concentraciones disponibles de PQQ en las fuentes de alimento están únicamente en niveles picomolar (pM) a nanomolar (nM). Esto requiere el desarrollo de procedimientos químicos que pueden producir grandes cantidades de PQQ.

40

La primera síntesis completa de PQQ fue reportada por Corey et al. [J. Am. Chem. Soc. 103 (1981), 5599 -5600]. De acuerdo a la publicación de Corey, PQQ se sintetizó en la escala de miligramos (mg) y el número de pasos implicados en la síntesis de PQQ de material de partida comercialmente disponible era diez.

45

A continuación, la síntesis de PQQ mediante un método de nueve pasos fue reportado por Martin et al., Helv, Chem, Acta 76 (1993), 1667. Sin embargo, la ruta de síntesis descrita aquí es muy similar a la ruta de Corey antes mencionada y el aislamiento del compuesto final implica procedimiento de trabajo muy complejo y laborioso.

Kempf et al., (WO2006/102642A1) describe la síntesis de PQQ. Esta solicitud principalmente divulga la síntesis a gran escala de PQQ a través de una combinación de la ruta de Corey y Martin. Esta solicitud además reivindica la purificación del compuesto final con ácido sulfúrico. Sin embargo, el método de síntesis implica un gran número de pasos y el aislamiento de intermedios avanzados además implica un tedioso procedimiento de elaboración. El documento WO96/21644 describe en la preparación 8 en la página 27 la síntesis de etil-alfa-oxo-3-(2-nitro-4,5-diclorofenil)propanoato a partir de 3-nitro-4,5-diclorotolueno y dietiloxalato.

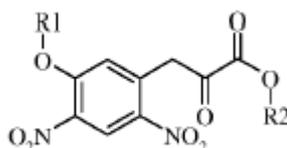
55

Por lo tanto, se puede observar que existe una inmensa necesidad de rutas sintéticas mejores y simples para obtener pirroloquinolina quinona (PQQ) y compuestos relacionados. La presente divulgación pretende superar los inconvenientes del estado de la técnica y proporcionar con la Fórmula I compuestos que se pueden emplear en la síntesis de PQQ y compuestos relacionados. De esta forma, la presente divulgación es capaz de proporcionar rutas sintéticas mejoradas y rentables que tienen pasos mínimas para la producción de dichos compuestos.

5

Declaración de la divulgación

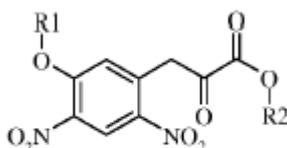
10 Por consiguiente, la presente divulgación se relaciona con un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

15

en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido, o tautómeros o sales de los mismos; un procedimiento para obtener un compuesto de la Fórmula I

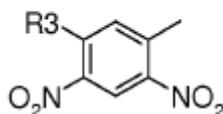


Fórmula I

20

en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido, o tautómeros o sales de los mismos, dicho procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula III con éster y base para obtener el compuesto de la Fórmula I

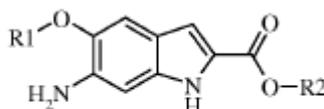
25



Fórmula III

30

en la que R3 se seleccionó de un grupo que comprende fluoro, cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, alquilo, arilo, aroquilo, heteroarilo y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y un procedimiento para preparar un compuesto de la Fórmula IV a través de la Fórmula I, o tautómeros o sales de los mismos,



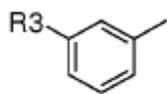
Fórmula IV

35

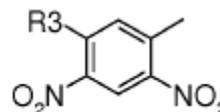
en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo,

aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido, dicho procedimiento que comprende los pasos de:

- 5 a. hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con una mezcla de nitración para obtener un compuesto de Fórmula III



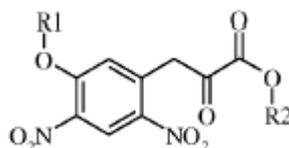
Fórmula II



Fórmula III

- 10 en la que, R3 se seleccionó de un grupo que comprende fluoro, cloro, bromo, yodo, metanosulfonyloxi, toluenosulfonyloxi, trifluorometanosulfonyloxi, alquiloxi, ariloxi, aroalquiloxi, heteroariloxi y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido;

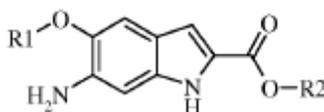
- 15 b. hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con éster y base para obtener un compuesto de Fórmula I, o tautómeros o sales de los mismos



Fórmula I

- 20 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alqueno C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquino C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y

- c. hacer reaccionar el compuesto de Fórmula I con agente reductor para obtener un compuesto de Fórmula IV



Fórmula IV

- 25 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alqueno C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquino C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido.

Breve descripción de las figuras que acompañan

- 35 La Figura 1 describe el método instantáneo de sintetizar ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirroló[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico (PQQ) y sales correspondientes.

La Figura 2 describe la ruta de síntesis truncada para la formación de PQQ.

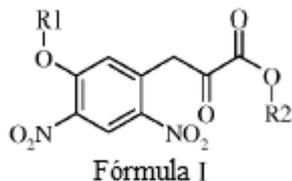
- 40 La Figura 3 describe el método instantáneo de sintetizar ácido 5-hidroxi-6-(1,1,4-trioxo-1λ⁶-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico y sales correspondientes.

La Figura 4 describe el método instantáneo de sintetizar 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirroló[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxilato de 2-alilo y sales correspondientes.

- 45 La Figura 5 describe el método instantáneo de sintetizar ácido 5-etoxi-5-hidroxi-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirroló[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico y sales correspondientes.

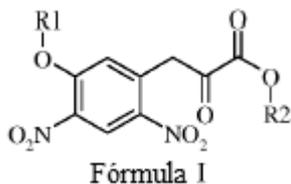
Descripción detallada de la divulgación

La presente divulgación se relaciona con un compuesto de la Fórmula I

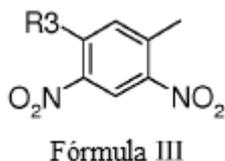


en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido, o tautómeros o sales de los mismos.

La presente divulgación se relaciona además con un procedimiento para obtener un compuesto de la Fórmula I



en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido, o tautómeros o sales de los mismos, dicho procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula III con éster y base para obtener el compuesto de la Fórmula I



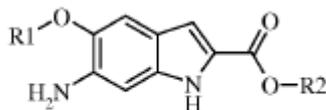
en la que R3 se seleccionó de un grupo que comprende fluoro, cloro, bromo, iodo, metanosulfonilo, toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, alquilo, arilo, aroquilo, heteroarilo y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido.

En una realización de la presente divulgación, el éster como se mencionó anteriormente es éster de ácido oxálico seleccionado de un grupo que comprende oxalato de dimetilo, oxalato de dialilo, oxalato de dietilo, oxalato de dibencilo, oxalato de diisopropilo y oxalato de di-tertbutilo o cualquier combinación de los mismos; y la base se seleccionó de un grupo que comprende metóxido de sodio, etóxido de sodio, bencilóxido de sodio, hidróxido de potasio, t-butóxido de potasio, hidruro sódico y 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno o cualquier combinación de los mismos.

En una realización de la presente divulgación, el procedimiento anterior se lleva a cabo a una temperatura que varía desde aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C, de manera preferible aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C y por un periodo de tiempo que varía desde aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 72 horas, de manera preferible aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 16 horas.

En otra realización de la presente divulgación, el procedimiento anterior comprende adicionalmente aislamiento del compuesto de la Fórmula I; y en el que el aislamiento se lleva a cabo por actos seleccionados del grupo que comprende enfriamiento, filtración y extracción o cualquier combinación de actos en cualquier orden del mismo.

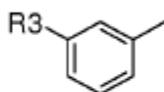
La presente divulgación se relaciona adicionalmente con un procedimiento para reparar un compuesto de la Fórmula IV a través de la Fórmula I, o tautómeros o sales de los mismos,



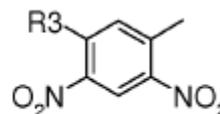
Fórmula IV

5 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido, dicho procedimiento que comprende los pasos de:

a. hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con una mezcla de nitración para obtener un compuesto de Fórmula III



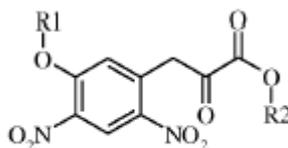
Fórmula II



Fórmula III

10 en la que, R3 se seleccionó de un grupo que comprende fluoro, cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, toluenesulfonilo, trifluorometanosulfonilo, alquilo, arilo, aroquilo, heteroarilo y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido;

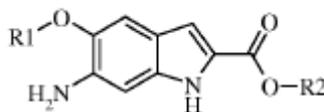
15 b. hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con éster y base para obtener un compuesto de Fórmula I, o tautómeros o sales de los mismos



Fórmula I

20 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y

c. hacer reaccionar el compuesto de Fórmula I con agente reductor para obtener un compuesto de Fórmula IV



Fórmula IV

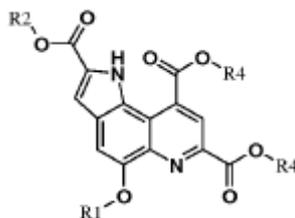
25 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido.

30 En una realización de la presente descripción, en el que la mezcla de nitración como se divulgo anteriormente se seleccionó de un grupo que comprende una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico, nitrato de calcio y ácido acético y nitrito de tert-butilo o cualquier combinación de mezclas de los mismos; El éster en el paso (b) es un éster de ácido oxálico seleccionado de un grupo que comprende oxalato de dimetilo, oxalato de dialilo, oxalato de dietilo, oxalato de Di-tert-butilo y oxalato de diisopropilo o cualquier combinación de los mismos; la base en el paso (b) se seleccionó de un grupo que comprende metóxido de sodio, bencilóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de potasio, t-butóxido de potasio, hidruro de sodio y 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno o cualquier combinación de los mismos; el agente reductor en la etapa (c) se seleccionó de un grupo que comprende paladio, paladio sobre carbón, níquel, ditionito sódico, hierro/ácido clorhídrico, ácido cinc/acético y cloruro de estaño/ácido clorhídrico o cualquier combinación de los mismos.

40

En otra realización de la presente divulgación, el paso c) del procedimiento descrito anteriormente comprende además actos de:

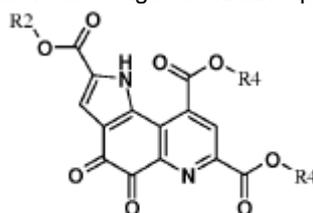
i. convertir el compuesto de Fórmula IV a un compuesto de Fórmula V en presencia de agente de acoplamiento



Fórmula V

5 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y R4 se seleccionó del grupo que comprende, pero no está limitado a, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido;

ii. hacer reaccionar el compuesto de Fórmula V con el agente oxidante para obtener un compuesto de Fórmula VI



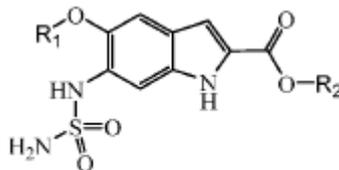
Fórmula VI

15 en la que R2 se seleccionó de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y R4 se seleccionó del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y

20 iii. hidrolizar el compuesto de Fórmula VI para obtener ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirroló[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico (PQQ) o 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirroló[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxilato de 2-alilo, o sales de los mismos.

En aún otra realización de la presente divulgación, el paso c) del procedimiento descrito anteriormente comprende además actos de:

30 i. convertir el compuesto de Fórmula IV a un compuesto de Fórmula VII en presencia de isocianato de clorosulfonilo



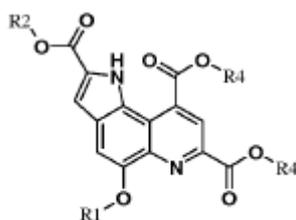
Fórmula VII

35 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y R4 se seleccionó del grupo que comprende, pero no está limitado a, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y

ii. hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VII con bromoacetato de etilo y paladio sobre carbono para obtener un compuesto de ácido 5-hidroxi-6-(1,1,4-trioxo-llambda*6*-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico o sales de los mismos.

5 En aún otra realización de la presente divulgación, el paso c) del procedimiento descrito anteriormente comprende además actos de:

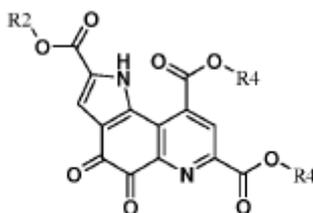
i. convertir el compuesto de Fórmula IV a un compuesto de Fórmula V en presencia de agente de acoplamiento



Fórmula V

10 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y R4 se seleccionó del grupo que comprende, pero no está limitado a, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido;

20 ii. hacer reaccionar el compuesto de Fórmula V con el agente oxidante para obtener un compuesto de Fórmula VI



Fórmula VI

25 en la que R2 se seleccionó de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y R4 se seleccionó del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido;

30 iii. hidrolizar el compuesto de Fórmula VI para obtener ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico (PQQ) o sales de los mismos; y

35 iv. refluir el ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico (PQQ) en presencia de etanol para obtener ácido 5-etoxi-5-hidroxi-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico o sales de los mismos.

40 En una realización de la presente descripción, las sales de ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico (PQQ), 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxilato de 2-alilo, ácido 5-etoxi-5-hidroxi-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico y ácido 5-hidroxi-6-(1,1,4-trioxo-llambda*6*-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico se seleccionan de un grupo que comprende glucosamina, sodio, calcio y potasio o cualquier combinación de los mismos.

45 En otra realización de la presente divulgación, el agente de acoplamiento como se ha descrito anteriormente se seleccionó de un grupo que comprende 4-oxo-pent-2-enodiato de dietilo, 4-oxo-pent-2-enodiato de diisopropilo y 4-oxo-pent-2-enodiato de di-tert-butilo, o cualquier combinación de los mismos; el agente oxidante es nitrato amónico cérico; y la hidrólisis se lleva a cabo en presencia de una base seleccionada de un grupo que comprende carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio, o cualquier combinación de los mismos.

En aún otra realización de la presente divulgación, El procedimiento anterior se lleva a cabo en presencia de solvente seleccionado de un grupo que comprende agua, tetrahidrofurano, metanol, alcohol bencílico, etanol, butanol terciario, acetato de etilo, acetonitrilo, diclorometano, N, N-dimetilformamida y ácido acético, o cualquier combinación de los mismos.

5 En aún otra realización de la presente divulgación, el paso (i) de las síntesis anteriormente descritas de ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico (PQQ), 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxilato de 2-alilo y ácido 5-etoxi-5-hidroxi-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico se llevan a cabo en presencia de un ácido seleccionado de un grupo que comprende ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y ácido p-toluenosulfónico, ácido fórmico, o cualquier combinación de los mismos.

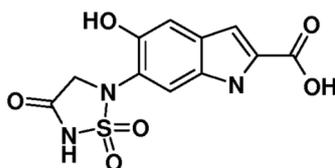
10 En aún otra realización de la presente divulgación, las síntesis descritas anteriormente de la Fórmula IV, ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico (PQQ), 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxilato de 2-alilo, ácido 5-etoxi-5-hidroxi-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico y ácido de 5-hidroxi-6-(1,1,4-trioxo-1lambda*6*-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico se lleva a cabo a una temperatura que varía desde aproximadamente -20 °C a aproximadamente 150 °C, de manera preferible aproximadamente -10 °C a aproximadamente 100 °C y por un periodo de tiempo que varía desde aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, de manera preferible aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

15 En aún otra realización de la presente divulgación, las síntesis descritas anteriormente de la Fórmula IV, ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico (PQQ), 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxilato de 2-alilo, ácido 5-etoxi-5-hidroxi-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico y ácido de 5-hidroxi-6-(1,1,4-trioxo-1lambda*6*-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico comprende además actos de precipitación o aislamiento o una combinación de los mismos del compuesto correspondiente obtenido; y en la que el aislamiento se lleva a cabo mediante actos seleccionados de un grupo que comprende adición de agua, enfriamiento, filtración y extracción, o cualquier combinación de actos en cualquier orden de los mismos.

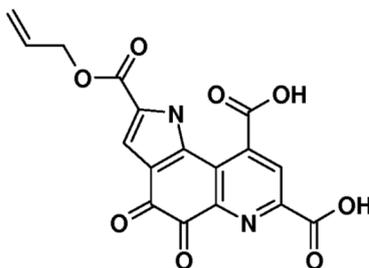
20 En un objetivo de la presente divulgación, se proporcionaron compuestos de la Fórmula I y tautómeros, sales, isómeros, análogos o derivados de los mismos, en los que dichos compuestos se emplean en diversas aplicaciones tales como síntesis de PQQ y sales de los mismos. La presente divulgación también proporciona el procedimiento de síntesis de dichos compuestos de la Fórmula I.

25 En otro objetivo de la presente descripción, los compuestos de Fórmula I sirven como compuestos de partida útiles industrialmente para la síntesis eficiente de varios compuestos farmacéuticamente significativos tales como:

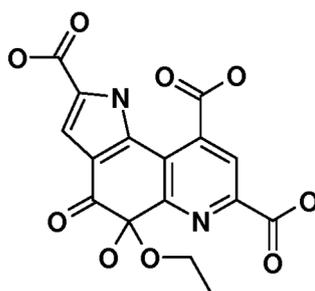
35 1) ácido 5-hidroxi-6-(1,1,4-trioxo-1lambda*6*-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico (11)



40 2) 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxilato de 2-alilo (16)



3) ácido 5-etoxi-5-hidroxi-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico (18)



y sales correspondientes del mismo.

- 5 En una realización de la presente descripción, también se proporcionan formas tautoméricas de la Fórmula I:

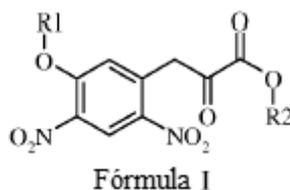


Formas tautoméricas de ceto-enol de Fórmula 1

- 10 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alqueniilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido,
- 15 En otro objetivo de la presente descripción, se proporcionó la síntesis de pirroloquinolina quinona (PQQ) usando éster de ácido [3-(5-sustituido oxi-2, 4-dinitro-fenil)-2-oxo-propiónico] de Fórmula I como compuesto intermedio. La descripción también proporciona un procedimiento para la síntesis de sales de PQQ (tal como sal sódica). Más específicamente, se realiza la síntesis del PQQ usando los compuestos intermedios de la Fórmula I en sólo seis pasos para obtener un compuesto puro en menos tiempo y bajo costo. La síntesis instantánea de hacer PQQ es amigable con el medio ambiente, segura y rentable.
- 20

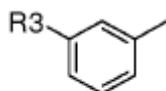
- Como se describió anteriormente, se emplearon los compuestos de la Fórmula I para la síntesis de pirroloquinolina quinona (PQQ) y sales de la misma. En particular, el procedimiento sintético para la preparación de pirroloquinolina quinona (PQQ) y su sales implican compuestos de la Fórmula I como intermedios. Adicionalmente, el procedimiento para la preparación de PQQ y las sales respectivas descritas en la presente divulgación son rentables y eficientes.
- 25

En una realización de la presente descripción, los diferentes compuestos químicos e intermedios como se divulgó aquí son como sigue:



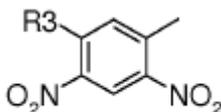
- 30 [Ésteres de ácido 3-(5-sustituido oxi-2,4-dinitro-fenil)-2-oxo-propiónico]

- 35 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende, pero no está limitado a, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alqueniilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido.



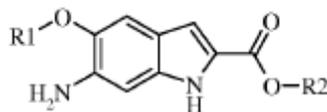
Fórmula II

- 5 en la que, R3 se seleccionó de un grupo que comprende, pero no está limitado a, fluoro, cloro, bromo, yodo, metanosulfoniloxi, toluenosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, alquiloxi, ariloxi, aroloquiloxi, heteroariloxi y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido.



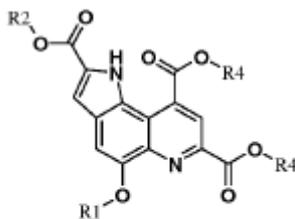
Fórmula III

- 10 en la que, R3 se seleccionó de un grupo que comprende, pero no está limitado a, fluoro, cloro, bromo, yodo, metanosulfoniloxi, toluenosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, alquiloxi, ariloxi, aroloquiloxi, heteroariloxi y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido.



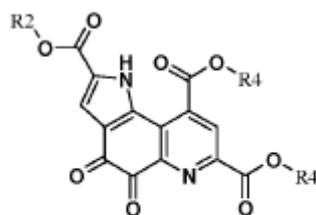
Fórmula IV

- 15 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende, pero no está limitado a, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alqueno C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquino C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido.



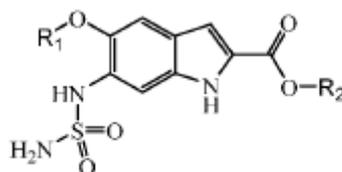
Fórmula V

- 20 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende, pero no está limitado a, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alqueno C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquino C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y R4 se seleccionó del grupo que comprende, pero no está limitado a, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alqueno C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquino C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido.
- 25



Fórmula VI

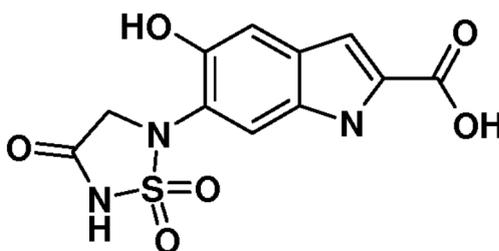
5 en la que, R2 se seleccionó de un grupo que comprende, pero no está limitado a, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y R4 se seleccionó del grupo que comprende, pero no está limitado a, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido.



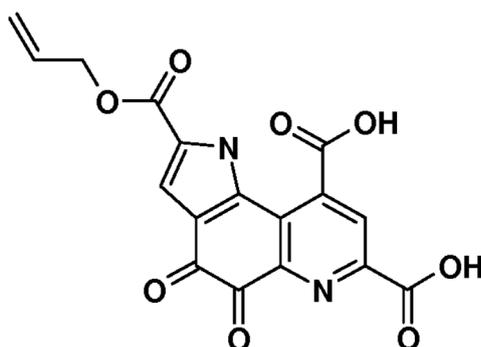
Fórmula VII

10 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y R4 se seleccionó del grupo que comprende, pero no está limitado a, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido.

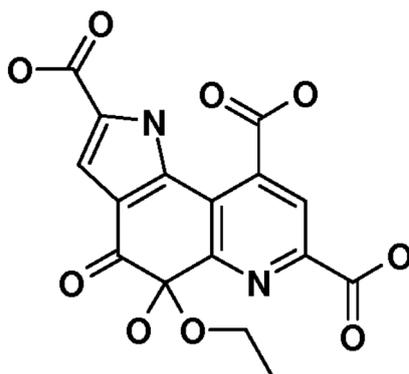
20 Pirroloquinolina quinona (PQQ)



25 ácido de 5-hidroxi-6-(1,1,4-trioxo-1λ⁶-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico



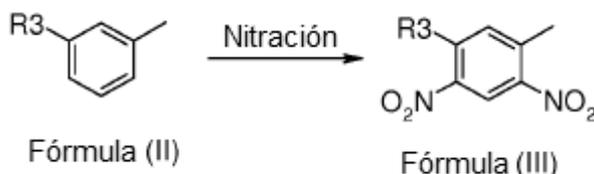
4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxilato de 2-alilo



5 ácido 5-etoxi-5-hidroxi-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirroló[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico

En otra realización de la presente divulgación, el esquema sintético general para la preparación de pirroloquinolina quinona (PQQ) comprende los siguientes seis pasos:

10 Paso 1

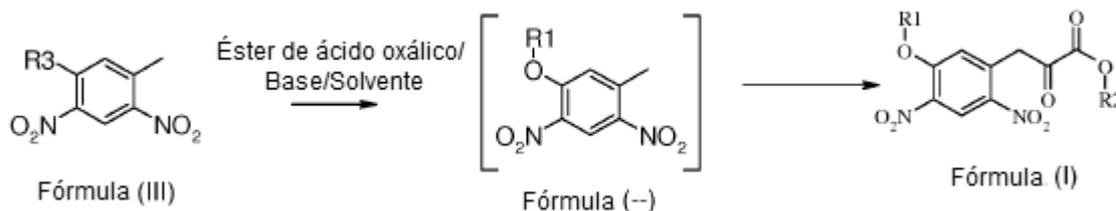


15 El compuesto de la Fórmula III se preparó mediante el tratamiento del compuesto de la Fórmula II con una mezcla de nitración adecuada en presencia en un solvente adecuado a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 80 °C por un periodo de tiempo que varía desde aproximadamente 30 minutos 48 horas. Preferiblemente, se lleva a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 50 °C por un periodo de tiempo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas.

20 En una realización de la presente descripción, la mezcla de nitración es seleccionada de, pero no está limitada a, una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico, nitrato de calcio y ácido acético, nitrato de tert-butilo y similares. Adicionalmente, el solvente adecuado para la reacción es seleccionado de, pero no está limitado a, agua, ácido acético y similares. Después de la terminación de la reacción, se aisló el compuesto de la Fórmula III mediante técnicas adecuadas tales como adición de la mezcla reacción a agua y filtración del compuesto precipitado de la Fórmula III.

25 Adicionalmente, R3 de Fórmula II y Fórmula III se seleccionó individualmente de un grupo que comprende, pero no está limitado a, fluoro, cloro, bromo, iodo, metanosulfonilo, toluenesulfonilo, trifluorometanosulfonilo, alquilo, arilo, arolo, heteroarilo y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido.

30 Paso 2



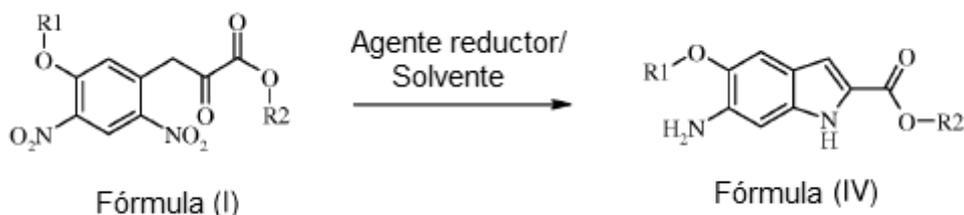
35 El compuesto de la Fórmula I se sintetiza directamente mediante la reacción del compuesto de Fórmula III con un éster de ácido oxálico adecuado y una base adecuada en presencia de solvente a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C durante un periodo de tiempo que varía desde aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 72 horas. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de

aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C y un período de tiempo de aproximadamente una hora a aproximadamente 36 horas.

- 5 En una realización de la presente descripción, el éster de ácido oxálico adecuado se selecciona entre, pero no está limitado a oxalato de dimetilo, oxalato de dietilo y similares. Además, se selecciona una base adecuada de un metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de potasio t-butóxido de potasio, hidruro de sodio, 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno y similares. Adicionalmente, el solvente adecuado para la reacción es seleccionado de, pero no está limitado a metanol, alcohol bencílico, butanol terciario, etanol, tetrahidrofurano, dimetil formamida y similares.
- 10 En otra realización, después de la terminación de la reacción, el compuesto de Fórmula I se aísla mediante una técnica adecuada tal como enfriamiento de la mezcla de reacción con ácido, filtración, extracción con solvente o procede como tal para el siguiente paso. El solvente para la extracción del producto es seleccionado de, pero no está limitado a ésteres o solventes halogenados. Preferiblemente, el solvente usado es acetato de etilo o diclorometano.
- 15 Adicionalmente, R1 y R2 de Fórmula I se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende, pero no está limitado a, hidrógeno, alquilo C1-8 de cadena recta o ramificada, alqueno C1-8 de cadena recta o ramificada, alquino C1-8 de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido.

20 Paso 3

- 25 El compuesto de la Fórmula IV se preparó mediante el tratamiento del compuesto de la Fórmula I con un agente reductor adecuado en un solvente adecuado a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 80 °C y por un período de tiempo que varía desde aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 72 horas. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C y durante un periodo de tiempo de aproximadamente una hora a aproximadamente 16 horas.

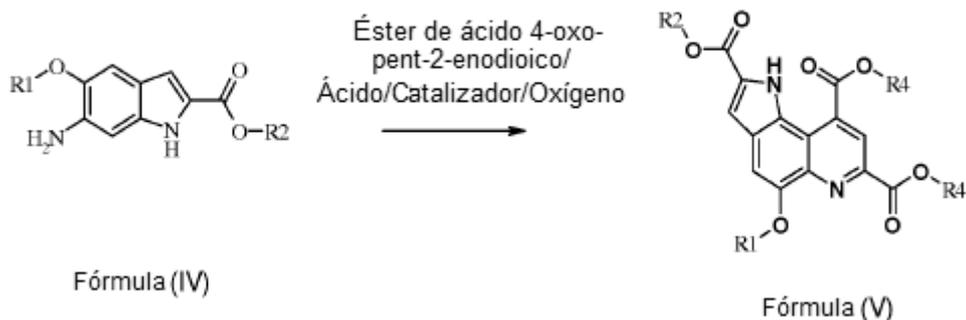


- 30 En una realización de la presente descripción, se selecciona un agente reductor adecuado, pero no está limitado a, paladio sobre carbono o raney-níquel bajo presión de hidrógeno, paladio, ditionito de sodio, ácido clorhídrico/hierro/ácido acético, cloruro de estaño/ácido clorhídrico y similares. El solvente adecuado para la reacción es seleccionado de, pero no está limitado a metanol, alcohol bencílico, etanol, butanol terciario, mezcla de metanol y diclorometano, N,N-Dimetilformamida, ácido acético y similares, o cualquier combinación de los mismos. En otra realización, después de la terminación de la reacción, el compuesto de la Fórmula IV se aísla mediante una técnica adecuada tal como filtración con solvente o procede como tal para el siguiente paso. Además, el solvente para la filtración del producto se selecciona de, pero no está limitado a etanol, metanol o similares.

- 35 Adicionalmente, R1 y R2 de Fórmula IV se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende, pero no está limitado a, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alqueno C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquino C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido.

40 Paso 4

- 45 El compuesto de la Fórmula V se prepara por acoplamiento del compuesto de Fórmula IV con éster de ácido 4-oxo-pent-2-enodioico adecuado como un agente de acoplamiento en presencia de un ácido adecuado en un solvente adecuado a una temperatura aproximada de -10°C a aproximadamente 80°C y durante un período de tiempo de aproximadamente 60 minutos a 72 horas. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C y por un período de tiempo que varía desde aproximadamente una hora a aproximadamente 24 horas.
- 50

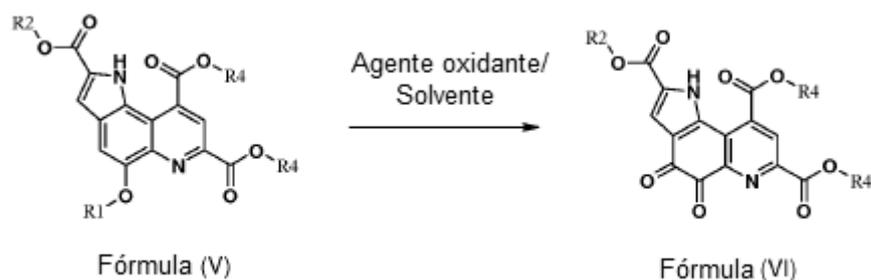


En una realización, el agente de acoplamiento adecuado es seleccionado de, pero no está limitado a éster dimetilo de ácido 4-oxo-pent-2-enodioico, acetato de cobre, éster dietilo del ácido 4-oxo-pent-2-enodioico y similares. Además, el solvente adecuado para la reacción es seleccionado de, pero no está limitado a diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo y similares. Un ácido adecuado para la reacción se selecciona de ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido fórmico y similares. En otra realización, después de la terminación de la reacción, el compuesto de la Fórmula V se aísla mediante una técnica adecuada tal como filtración con solvente o procede como tal para el siguiente paso. Además, el solvente para la filtración del producto es seleccionado de, pero no está limitado a etanol, metanol y similares.

Adicionalmente, bajo Fórmula V, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende, pero no está limitado a, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alqueno C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquino C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y R4 se seleccionó del grupo que comprende, pero no está limitado a, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alqueno C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquino C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido.

Paso 5

El compuesto de la Fórmula VI se prepara por desmetilación oxidativa del compuesto de la Fórmula V con agente oxidante adecuado en un solvente adecuado a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 80°C durante un período de tiempo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 48 horas. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 0°C por un período de tiempo de aproximadamente una hora a aproximadamente 4 horas.



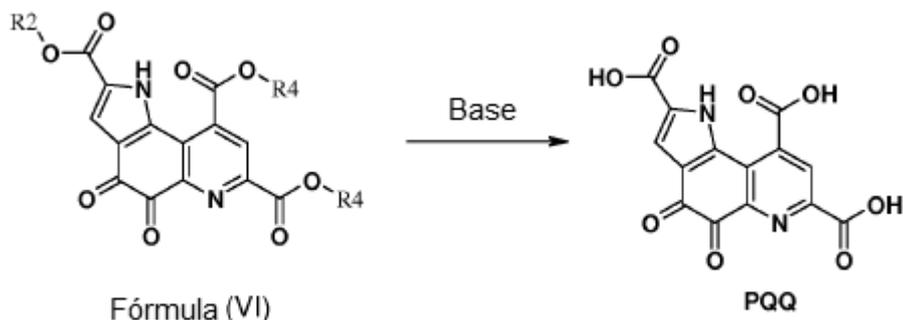
En una realización, el agente oxidante adecuado se selecciona de, pero no está limitado a nitrato de amonio cérico o similares. El solvente adecuado para la reacción es seleccionado de, pero no está limitado a acetonitrilo, acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano, una mezcla de acetonitrilo y diclorometano y similares. Después de la terminación de la reacción, el compuesto de la Fórmula VI se aísla mediante una técnica adecuada tal como filtración con solvente, extracción con solvente o procede como tal para el siguiente paso. Además, el solvente para la extracción del producto se selecciona de, pero no está limitado a diclorometano, cloroformo y similares. Adicionalmente, el solvente para la filtración del producto se selecciona de, pero no está limitado a acetonitrilo, acetato de etilo, agua y similares.

Adicionalmente, bajo Fórmula VI, R2 se seleccionó de un grupo que comprende, pero no está limitado a, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alqueno C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquino C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y R4 se seleccionó del grupo que comprende, pero no está limitado a, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alqueno C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquino C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquino C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido.

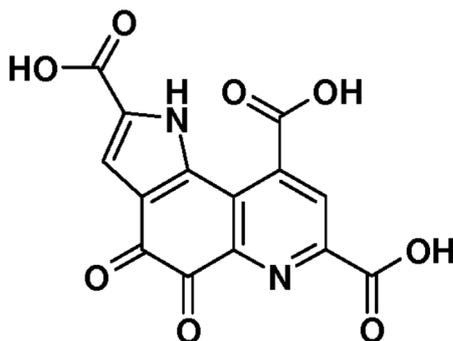
C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido.

Paso 6

5



10 El compuesto pirroloquinolina quinona (PQQ) se preparó mediante hidrólisis básica del compuesto de la Fórmula VI con una base adecuada en un solvente adecuado a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 150°C por un período de tiempo desde aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 72 horas. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 100°C y durante un período de tiempo de aproximadamente una hora a aproximadamente 24 horas.



15

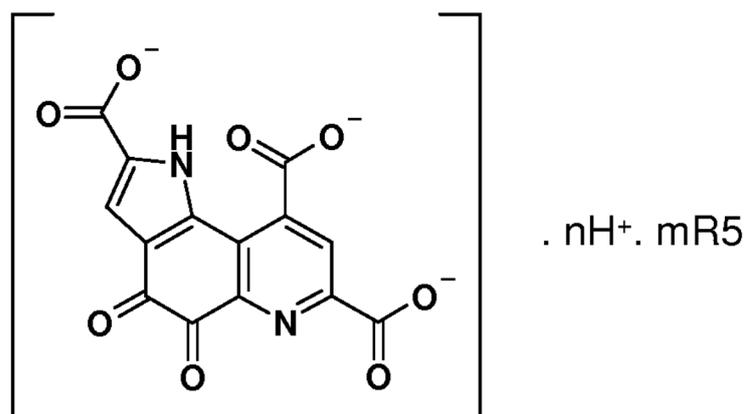
ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico (PQQ)

20 En una realización, una base adecuada se selecciona de, pero no está limitado a hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares. El solvente adecuado para la reacción está seleccionado de, pero no está limitado a agua, tetrahydrofurano, metanol, alcohol bencílico, butanol terciario, etanol, una mezcla de agua y etanol y similares. Después de completarse la reacción, el compuesto PQQ se precipita mediante enfriamiento de la masa de reacción con ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, ácido hidrobromático, ácido fosfórico y similares. El PQQ precipitado se aísla mediante técnicas adecuadas tales como filtración con solvente. El solvente para la filtración del PQQ precipitado es seleccionado de, pero no está limitado a acetonitrilo, acetato de etilo, agua y similares.

25 Paso 6' (sintetizar sales de PQQ)

30 Las sales de PQQ se preparan mediante hidrólisis básica del compuesto de la Fórmula VI con una base adecuada (hidróxido sódico, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de litio) en un sistema solvente adecuado (agua, etanol, metanol o mezclado de los solventes) y bajo condiciones de reacción apropiadas. Por ejemplo, la sal disódica de la pirroloquinolina quinona (PQQ) se prepara por hidrólisis básica del compuesto de la Fórmula VI con una solución de base adecuada de carbonato sódico o hidróxido de sodio en un solvente adecuado a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 150°C por un período de tiempo que varía desde aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 72 horas. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 100°C y durante un período de tiempo de aproximadamente una hora a aproximadamente 24 horas.

35



en la que $n=1$, $m=2$ y $R5$ es Na^+

5

disodio de ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico (PQQ)

10

En una realización, una base adecuada se selecciona de, pero no está limitada a carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio y similares. El solvente adecuado para la reacción es seleccionado de agua, pero no está limitado a tetrahidrofurano, metanol, alcohol bencílico, butanol terciario, etanol, una mezcla de agua y etanol y similares. Después de completarse la reacción, el compuesto PQQ disódico se precipita ajustando el pH (pH = 3,0 a 3,5) de la masa de reacción con ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, ácido hidrobromático, ácido fosfórico y similares. El PQQ disódico precipitado se aísla mediante técnicas adecuadas, tales como filtración con solvente. El solvente para la filtración del PQQ disódico precipitado se selecciona de, pero no está limitado a acetonitrilo, agua y similares.

15

En una realización de la presente divulgación, se proporciona el método truncado de síntesis de PQQ usando el compuesto intermedio 3: (éster de ácido 3-oxi-2, 4-dinitro-fenil)-2-oxo-propiónico sustituido en 5) en la Figura 2. En otra realización, el compuesto intermedio 3 se sintetiza en dos etapas que usan el compuesto 1 (3-fluoro-tolueno).

20

Se usa una serie de 6 pasos para sintetizar PQQ como se describió anteriormente. En la Figura 1 se proporciona un esquema de síntesis que usa compuestos específicos/intermedios. En una realización, el material de partida para el paso 1 es 1-fluoro-3-metil-benceno a una concentración específica que se añade a una mezcla de nitración a una concentración y temperatura específica y en un tiempo específico en la reacción 1. La mezcla de reacción se enfría para precipitar el producto que se filtra adicionalmente, se seca bajo vacío y se lava con hexano para eliminar las impurezas y para obtener el compuesto 2.

25

En otra realización, el compuesto 2 se suspende en un solvente (tal como metanol) y se hace reaccionar con metóxido sódico y oxalato de dietilo a una temperatura especial y una concentración especial para producir un compuesto intermedio anotado como compuesto 3 en la presente descripción. En un ejemplo a manera de ejemplo, el nombre químico para el compuesto 3 es '3- (5-metoxi-2,4-dinitro-fenil) -2-oxo-propionato de metilo'.

30

En una realización, el compuesto 3 se hace reaccionar con Pd/C al 10% en una mezcla de diclorometano y metanol en una proporción específica bajo una atmósfera de hidrógeno para obtener el compuesto 4.

35

En otra realización, como se describe en detalle en la sección de descripción detallada, se realizan una serie de reacciones con una sustancia química específico y el compuesto 4 disuelto en diclorometano para obtener el compuesto 5. En otra realización, el compuesto 6 se obtiene disolviendo el compuesto 5 en acetonitrilo y haciendo reaccionar con una serie de soluciones que tienen una concentración específica y un periodo de tiempo, como se estableció en la descripción detallada de esta solicitud. En una realización a manera de ejemplo, el compuesto 3 se emplea como material de partida para preparar el compuesto 4, compuesto 5 y compuesto 6 de esta forma, sintetizando PQQ en el sexto paso.

40

En aún otra realización, la sal sódica de PQQ se prepara usando carbonato sódico y/o hidróxido sódico.

45

En una realización a manera de ejemplo, la Fórmula I se usa como un intermedio para sintetizar compuestos, tales como, ácido 5-hidroxi- 6-(1,1,4-trioxo-1 λ 6*-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico, 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxilato de 2-alilo, ácido 5-etoxi-5-hidroxi-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico y sales de los mismos. La síntesis de dichos compuestos se representa en las Figuras 3, 4 y 5, respectivamente.

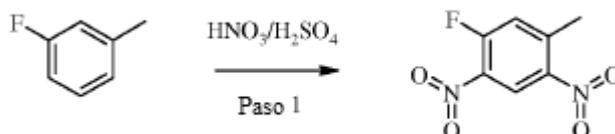
50

El compuesto, los procedimientos y los métodos de fabricación de los compuestos intermedios, PQQ, ácido 5-hidroxi-6-(1,1,4-trioxo-1λ⁶-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico, 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxilato de 2-alilo, ácido 5-etoxi-5-hidroxi-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico y las sales correspondientes divulgadas aquí pueden implementarse en cualquier medio para conseguir diversos aspectos, y pueden ejecutarse para producir dichos compuestos a gran escala. Otras características serán evidentes a partir de los dibujos adjuntos y de la descripción detallada.

La presente divulgación se explica adicionalmente con la ayuda de los siguientes ejemplos. Sin embargo, los ejemplos no deben ser interpretados para limitar el alcance de la presente divulgación.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de 1-fluoro-5-metil-2,4-dinitro-benceno [Fórmula III, en la que R3 es F]



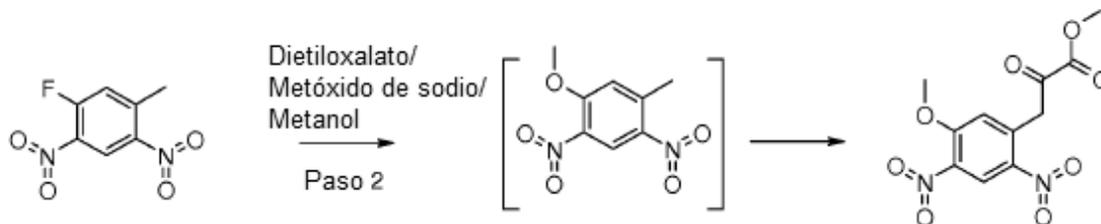
Se carga ácido nítrico al 67% (aproximadamente 250 ml, 5.6 moles) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con agitador mecánico a una temperatura de aproximadamente 25-30 ° C. A continuación se añade gota a gota ácido sulfúrico concentrado (aproximadamente 360 ml, 6.75 moles) a aproximadamente 0°C durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. A la mezcla de nitración obtenida se añade gota a gota 1-fluoro-3-metil-benceno [Fórmula II, en la que R3 es F] (aproximadamente 100 ml, 0.9 mol) a una temperatura que varía entre 10-20°C durante un período de aproximadamente 20 minutos.

La mezcla de reacción resultante se deja agitar a una temperatura que varía entre aproximadamente 20-25°C durante un período de aproximadamente 30 minutos. La finalización de la reacción se monitorea (acetato de etilo al 10% en éter de petróleo como sistema solvente) mediante cromatografía de capa fina (TLC). A continuación, la mezcla de reacción se vierte en hielo triturado (aproximadamente 3.0 L) para precipitar el producto. El producto precipitado se filtra y se seca bajo vacío doméstico (durante aproximadamente 2 horas). El producto obtenido se suspende en n-heptano (aproximadamente 1,0 L) para un lavado y se filtra. El mismo lavado con hexano (aproximadamente 2X1.0 L) se repite aproximadamente dos veces para eliminar las impurezas no polares. El producto [1-fluoro-5-metil-2,4-dinitro-benceno] (aproximadamente 129 g, 71%) obtenido tras filtración se lleva al siguiente paso.

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 2.63 (s, 3H), 7.86 (d, J=12.0 Hz, 1H), 8.74 (d, J=6.9 Hz, 1H). LC-MS (ESI): 199.0 (M-H).

Ejemplo 2

Ejemplo 2A: Preparación metil éster del ácido 3-(5-metoxi-2,4-dinitro-fenil)-2-oxo-propiónico [Fórmula I, en la que R1 es -CH₃ y R2 es -CH₃]



A una suspensión de 1-fluoro-5-metil-2,4-dinitro-benceno (aproximadamente 100.0g, 0.5 mol) en metanol (aproximadamente 1,5 L), se añaden metóxido sódico (aproximadamente 108 g, 1.9 moles) y oxalato de dietilo (aproximadamente 136 ml, 1.0 mol) a una temperatura de aproximadamente -10°C. La suspensión de color naranja resultante se deja lentamente alcanzar una temperatura de aproximadamente 15-20°C en aproximadamente 2 horas y se lleva a cabo una agitación continua a una temperatura aproximada de 15-20°C durante un período de aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió con 1,5 N de HCl (aproximadamente 200 mL), el sólido precipitado obtenido se filtró y se secó bajo vacío doméstico para obtener el producto [metil éster del ácido 3-(5-metoxi-2,4-dinitro-fenil)-2-oxo-propiónico] en forma de un sólido amarillo pálido (aproximadamente 125 g, 85%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 3.98 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 8.84 (s, 1H); LC-MS (ESI): 297.0 (M-H);

Pureza de HPLC: 99.12%
 Intervalo de fusión: 142.7°C-143.2°C
 IR (KBr, Cm-1): 1732, 1649, 1614, 1588, 1520, 1355, 1282, 1070 y 840

5 Método de análisis HPLC:

1.1 Condiciones de cromatografía

10 Columna: INERTSIL C8, 150mm X 4.6 mm, 3µm
 Fase móvil A: 20 mM de fosfato de dihidrógeno de amonio en Agua (pH-2.1),
 Fase móvil B: Acetonitrilo
 Rata de flujo: 0.8 mL/min.
 Volumen de inyección: 5 µL
 Temperatura de columna: 25°C
 15 Longitud de onda de detección: 210 nm
 Diluyente: Acetonitrilo 100%
 Tiempo de ejecución: 30 minutos

1.2 Programación de gradiente

20

Tiempo Minutos	en	% de Fase móvil A	% de Fase móvil B
0		98	02
15		20	80
22		20	80
25		98	02
30		98	02

1.3 Fase de preparación móvil

25 • Preparación de la fase móvil A (20 mM de fosfato de dihidrógeno de amonio en agua (pH-2.1) Pesar con precisión sobre 2.3 g de fosfato de dihidrógeno de amonio en 1000 mL de botella de fase móvil de un litro limpia y seca que contiene 1000 ml de agua y ajustar el pH a 2,1 con ácido ortofosfórico. Se sometió a ondas sonoras y se filtró a través de filtro de membrana de 0,45 µm y eliminar el gas.

30 • Preparación de fase móvil B (Acetonitrilo)

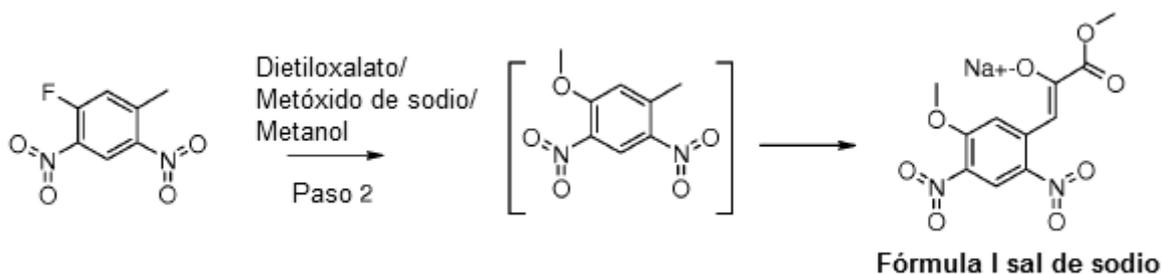
Transferir 1000mL de Acetonitrilo en una botella de un litro de fase móvil limpia y seca.

1.4 Preparación de la muestra

35 Pesar con precisión aproximadamente 20 mg de muestra y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, añadir 40 mL de diluyente para disolver y compensar el volumen con el mismo diluyente.

Ejemplo 2B: Preparación de metil éster del ácido 3-(5-metoxi-2,4-dinitro-fenil)-2-oxo-propiónico [sal de sodio de Fórmula I, en la que R1 es -CH₃ y R2 es -CH₃]

40



A una suspensión de 1-fluoro-5-metil-2,4-dinitro-benceno (aproximadamente 4.0 g, 16.0 mmol) en metanol (aproximadamente 50 ml), metóxido sódico (aproximadamente 4.3 g, 76 mmol) y oxalato de dietilo (aproximadamente

5.4 mL, 37 mmol) se añaden a una temperatura de aproximadamente 0°C. La suspensión de color naranja resultante se deja lentamente alcanzar una temperatura de aproximadamente 15-20°C en aproximadamente 2 horas y se lleva a cabo una agitación continua a una temperatura de aproximadamente de 15-20°C durante un período de aproximadamente 16 horas. La terminación de la reacción se monitorea por TLC. El sólido precipitado obtenido se

5 filtró y se seca bajo vacío doméstico para obtener el producto [sal de sodio de metil éster del ácido 2-hidroxi-3-(5-metoxi-2,4-dinitro-fenil)-acrílico] en forma de sólido marrón (aproximadamente 5.0 g, 86%).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 3.66 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.87 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); LC-MS (ESI): 297.0 (M-H);

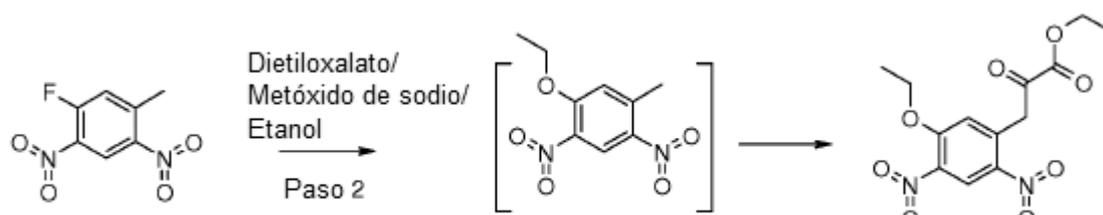
Pureza de HPLC: 95 %

10 Intervalo de fusión: 250.7°C-259.8°C

IR (KBr, Cm-1): 3400, 1731, 1653, 1614, 1547, 1331, 1270, 1208 y 780

Ejemplo 2C: Preparación de etil éster del ácido de 3-(5-etoxi-2,4-dinitro-fenil)-2-oxo-propiónico [Fórmula I, en la que R1 es -CH₂CH₃ y R2 es -CH₂CH₃]

15



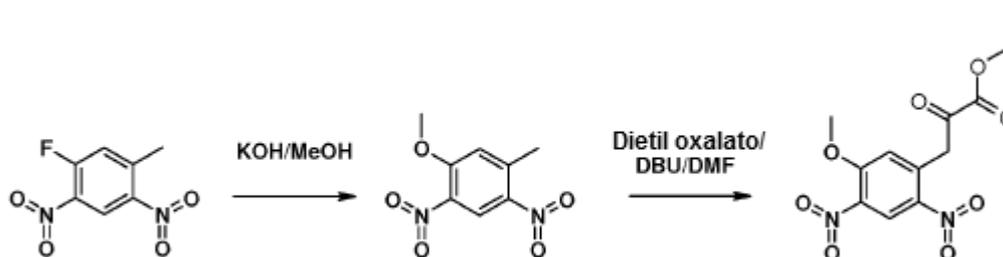
A una suspensión de 1-fluoro-5-metil-2,4-dinitro-benceno (aproximadamente 100.0 g, 0.5 mol) en etanol (aproximadamente 1.5 L), se añadieron etóxido sódico (aproximadamente 136 g, 1.9 moles) y dietilo oxalato (aproximadamente 136 mL, 1.0 mol) a una temperatura de aproximadamente 0°C. La suspensión de color naranja resultante se deja lentamente alcanzar una temperatura de aproximadamente 15-20 °C en aproximadamente 2 horas y se lleva a cabo la agitación continua a una temperatura de aproximadamente 15-20 °C sobre un periodo de tiempo de aproximadamente 24 horas. Se enfrió la reacción con 1.5 N de HCl (aproximadamente 200 mL), El sólido precipitado obtenido se filtra y se seca bajo vacío doméstico para obtener el producto [etil éster del ácido 3-(5-etoxi-2,4-dinitro-fenil)-2-oxo-propiónico] en forma de sólido amarillo pálido (aproximadamente 126 g, 76%).

20

25 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.55 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 4.32 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 8.81 (s, 1H); LC-MS (ESI): 325.0 (M-H);
Pureza de HPLC: 98 %

Ejemplo 2D: Preparación de etil éster del ácido 3-(5-metoxi-2,4-dinitro-fenil)-2-oxo-propiónico [Fórmula I, en la que R1 es -CH₃ y R2 es -CH₂CH₃]

30



A una suspensión de 1-fluoro-5-metil-2,4-dinitro-benceno (100 g, 0.5 mol) en metanol (0.5 L) se añadió gota a gota KOH (56 g, 0.1 mmol) en metanol (0.5 mL) a 25-30 °C. A continuación, la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió con agua a 0-5°C, la mezcla de reacción se filtró y se secó bajo vacío para obtener 1-metoxi-5-metil-2,4-dinitro-benceno como un sólido blanquecino (101 g, 95 %).

35

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 2.67 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 8.65 (s, 1H); LC-MS (ESI): 211.0 (M-H);

A una solución de 1-metoxi-5-metil-2,4-dinitro-benceno (100 g, 0.47 moles) en N,N-dimetilformamida (500 mL) se añadieron 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (143 g, 0.94 mol) y oxalato de dietilo (129 ml, 0.94 moles) a -10°C. La mezcla de reacción se agitó a 25-30°C durante un período de 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió con 1,5 N de HCl (pH = 2.0) y se diluyó con diclorometano (1.5 L). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido por evaporación del disolvente se lavó con metil tert-butil éter para producir etil éster del ácido 3-(5-metoxi-2,4-dinitro-fenil)-2-oxo-propiónico en forma de sólido amarillo (117 g, 80 %).

40

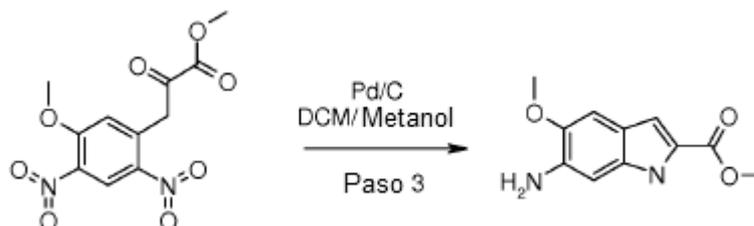
45

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 1.28-1.34 (m, 3H), 4.02 & 4.04 (2s, 3H), 4.27-4.34 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 6.83 (s, 0.5

H), 7.57 (s, 0.5 H), 8.05 (s, 0.5 H), 8.63 (s, 0.5 H), 8.75 (s, 0.5H), 10.83 (bs, 0.5H);
LC-MS (ESI): 311.0 (M-H);

Ejemplo 3

- 5 Ejemplo 3A: Preparación de metil éster del ácido 6-amino-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico [Fórmula IV, en la que R1 es -CH₃ y R2 es -CH₃]



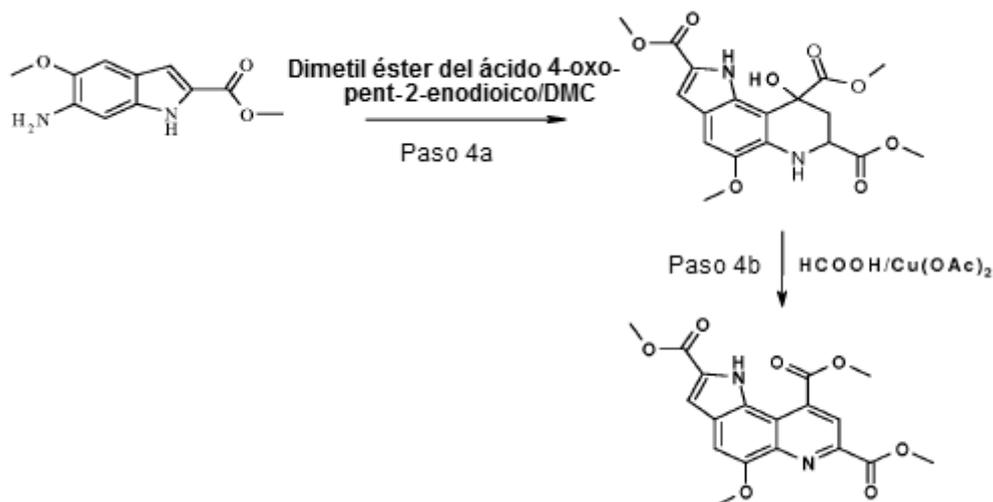
- 10 A una solución de metil éster del ácido 3-(5-metoxi-2,4-dinitro-fenil)-2-oxo-propiónico (aproximadamente 100.0 g, 0.32 mol) en una mezcla de diclorometano y metanol (aproximadamente 1,5 l), se añadió Pd/C al 10% (aproximadamente 30 g, 50% húmedo) a aproximadamente 25°C. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a una temperatura de aproximadamente 25°C durante un período de aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentra bajo presión reducida para dar el producto [metil éster del ácido 6-amino-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico] como un sólido de color amarillo (aproximadamente 59 g, 80%).
15 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.99 (bs, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 11.90 (s, 1H); LC-MS (ESI): 221.1; Pureza por HPLC: 98%

- 20 Ejemplo 3B: Preparación de metil éster del ácido 6-amino-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico [Fórmula IV, en la que R1 es -CH₃ y R2 es -CH₃]



- 25 A una solución de metil éster del ácido 3-(5-metoxi-2,4-dinitro-fenil)-2-oxo-propiónico (1.0 kg, 1 eq, 3.353 moles) en acetato de etilo (20 L, 20 vol) se añadió Níquel Raney (1.0 Kg, 100%), que se lavó previamente con metanol y acetato de etilo. Se agitó la mezcla de reacción a aproximadamente 25 a 35°C con presión de H₂ de 2kg/cm² durante aproximadamente 6 horas. La terminación de la reacción fue ministrada por HPLC. Se filtró la masa de reacción a través de una almohadilla de celita, se concentró a presión reducida a dos volúmenes y se añadió hexano (6 L) para precipitar el producto. Se filtró el precipitado y se secó a aproximadamente 45 a 50°C durante 8 h (600 g, 80%).
30 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.99 (bs, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 11.90 (s, 1H); LC-MS (ESI): 221.1; Pureza por HPLC: 97.5%

- 35 Ejemplo 4: Preparación de trimetil éster del ácido [5-metoxi-1H-pirrolo[2,3 -f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico [Fórmula V, en la que R1 es -CH₃ y R2 es -CH₃ y R4 es CH₃]



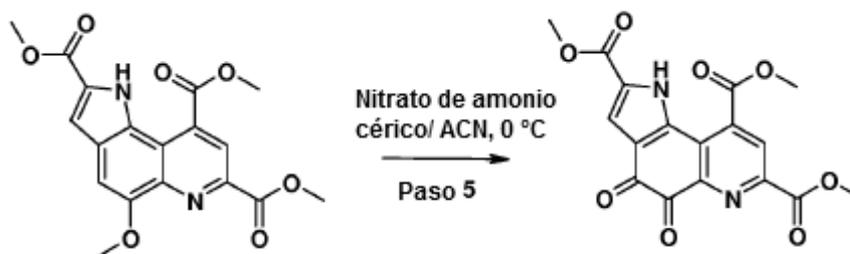
5 A una solución de metil éster del ácido 6-amino-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (aproximadamente 264.0 g, 1.18 mol) en diclorometano (aproximadamente 2.64 L), éster dimetilo de ácido 4-oxo-pent-2-enodioico (aproximadamente 227.0 g, 1.3 mol) se añade a una temperatura de aproximadamente de 25°C. La mezcla de reacción se deja agitar a aproximadamente 25°C durante un período de aproximadamente 16 horas. Luego se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida hasta un volumen mínimo (500 mL) y se precipitó la masa de reacción con hexano y se filtró.

10 El precipitado obtenido tras filtración se disolvió en ácido fórmico (1.2 L), se añadió monohidrato de acetato de cobre (II) (119 g, 0.59 moles) a la masa de reacción, se dejó agitar a aproximadamente 25°C durante un período de aproximadamente 48 horas. Se añadió lentamente la masa de reacción a agua (2.5 L) a 15 a 20°C y se filtraron los sólidos. El sólido obtenido se lavó con una mezcla de metanol (2.5 L) y una solución acuosa de amoníaco (300 mL) y se secó durante 12h a 45-50°C bajo presión reducida para obtener el producto [trimetil éster del ácido [5-metoxi-1H-pirroló[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico] como un sólido amarillo pálido (aproximadamente 350 g, 80%).

15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): 3.94 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 12.01 (s, 1H); LC-MS (ESI): 371.0 (M-H).

Ejemplo 5

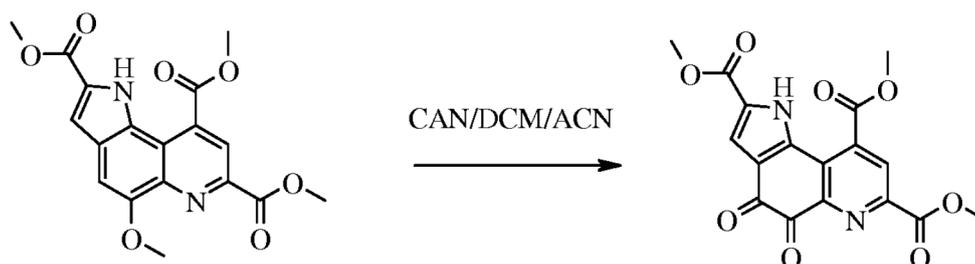
20 Ejemplo 5A: Preparación de trimetil éster del ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirroló[2,3-f]quinolina-2,7,9- tricarboxílico [Fórmula VI, en la que R2 es -CH3 y R4 es -CH3]



25 A una suspensión de trimetil éster del ácido [5-metoxi-1H-pirroló[2,3-f] quinolina-2,7,9-tricarboxílico (aproximadamente 250 g, 0.67 mol) en acetonitrilo (ACN) (aproximadamente 7.5 L), se añade una solución de nitrato de amonio cérico (aproximadamente 1.83 kg, 3.35 moles) en aproximadamente 2.25 L de agua durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente -5°C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente -5°C durante un periodo de aproximadamente 1.5 horas. A continuación, la masa de reacción resultante se filtró, se lavó con agua y se seca para obtener el producto [trimetil éster del ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirroló[2,3-f]quinolina-2,7,9- tricarboxílico] como un sólido naranja brillante (aproximadamente 145 g, 58%).

30 ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.29 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 12.52 (s, 1H); LC-MS (ESI): 373.0 (M-H).

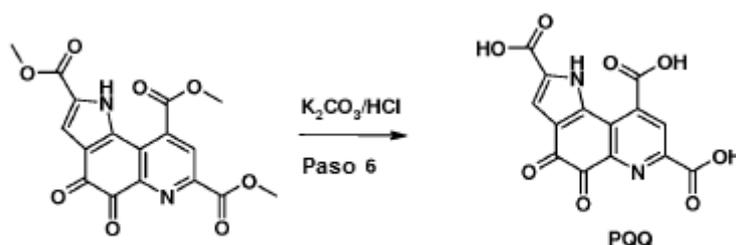
35 Ejemplo 5B: Preparación de trimetil éster del ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirroló[2,3-f]quinolina-2,7,9- tricarboxílico [Fórmula VI, en la que R2 es -CH3 y R4 es -CH3]



5 A una solución de trimetil éster del ácido [5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico (1.0 kg, 1 eq, 2.686 moles) en acetonitrilo (10 L) y DCM (10 L) se añadió lentamente una solución de nitrato de amonio cérico (CAN) (5.89 kg, 4.0 eq, 10.74 moles, disuelto en 6 L de agua) a aproximadamente -25 a -20°C y se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 1 hora. Se diluyó la masa de reacción con DCM (30 L, 30 vol). Se añadió agua (10 L, 10 vol) a la masa de reacción y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica dos veces con solución de 1,5 N de HCl (5 L, 5 vol) y con agua (5 L, 5 vol). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió con acetato de etilo (4 L, 4 vol) y se filtró y se secó a 45 a 50°C durante 8h bajo presión reducida para obtener el producto como sólido naranja brillante (550 g, 55%)

10 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.29 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 12.52 (s, 1H); LC-MS (ESI): 373.0 (M-H).

15 Ejemplo 6: Preparación de ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico (PQQ)



20 A una solución de carbonato de potasio (aproximadamente 439 g, 3.18 moles) en agua (aproximadamente 4.5 L), trimetil éster del ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico (aproximadamente 200 g, 0.53 mol) a aproximadamente 25°C. La mezcla de reacción se deja agitar a aproximadamente 80°C durante un período de aproximadamente 12 horas. La finalización de la reacción se monitorea mediante HPLC. A continuación, la mezcla de reacción se acidifica (pH: 2,5) con 1N de ácido clorhídrico para precipitar el producto [ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo [2,3-f] quinolina-2,7,9-tricarboxílico] como un sólido rojo oscuro (aproximadamente 160 g, 91%).

25 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 7.21 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 13.42 (s, 1H); LC-MS (ESI): 329 (M-H), Pureza por HPLC: 98%

Método de análisis HPLC:

30 1.1 Esquema del método

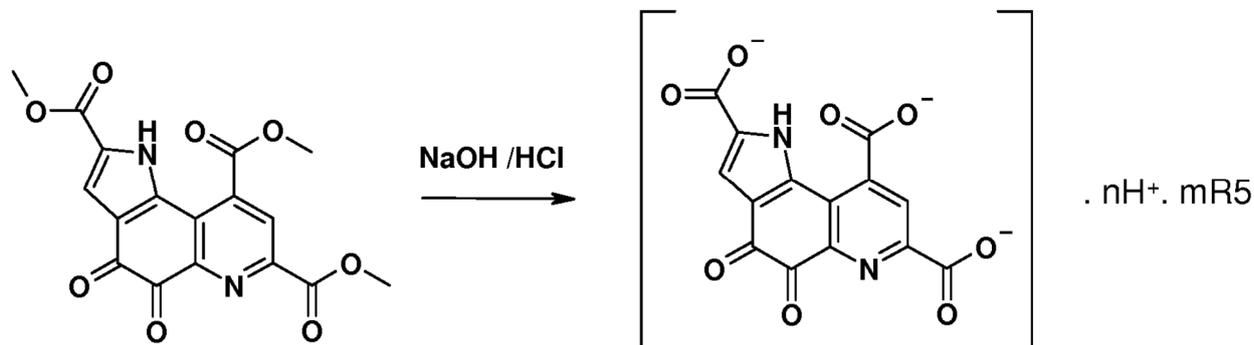
Este método es aplicable para la determinación del porcentaje de pureza (% en área) por cromatografía líquida de alto rendimiento. Este método usa HPLC de fase inversa.

35 1.2 Condiciones cromatográficas

Columna: Atlantis C18, 5 µm, 250 mm x 4.6 mm
 Fase móvil A: 0.1% de ácido trifluoroacético en agua
 Fase móvil B: Metanol
 Rata de flujo: 1.0 ml / min.
 Volumen de inyección: 20 µl
 Temperatura de la columna: 25 ° C
 Longitud de onda de detección: 250 nm
 Diluyente: Agua: Acetonitrilo: : 80: 20
 Tiempo de ejecución: 40 minutos

45 1.3 Gradiente de programación

(B) Preparación de disodio de ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico (PQQ.2Na)



5 Donde en $n=1$, $m=2$ y $R5$ es Na^+

A una solución de trimetil éster del ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9- tricarboxílico (1.0 kg, 1 eq, 2.68 moles) en solución de hidróxido sódico al 3.5% (15 Vol) se agita a aproximadamente 25°C durante un periodo de aproximadamente 3 horas. La finalización de la reacción se monitorea mediante HPLC. A continuación, la mezcla de reacción se acidifica (pH: 3.0-3.5) con 12N de ácido clorhídrico durante un periodo de aproximadamente 1h para precipitar el producto [disodio de ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico] como sólido rojo oscuro (aproximadamente 0.88 Kg, 88%).
 1H RMN (D_2O , 300 MHz): 6.84 (s, 1H), 8.48 (s, 1H); LC-MS (ESI): 329 (M-H), Pureza por HPLC: 99.4 %. IR (ATR, cm^{-1}): 3423, 2558, 1717, 1674, 1611, 1543, 1502, 1235, 1147, 938 y 718.

15 En base a los Ejemplos 1-7 descritos anteriormente, se apreciará que los diversos pasos de síntesis del compuesto intermedio (Fórmula I), PQQ y las sales sódicas de PQQ se pueden incorporar usando medios para conseguir los diversos disolventes y sales. En consecuencia, la especificación y los dibujos deben considerarse en un sentido ilustrativo más que restrictivo.

20 Ejemplo 8

Estudio comparativo del presente procedimiento de síntesis de PQQ con la técnica anterior

25 La Tabla 2 proporciona una comparación que muestra las ventajas de la presente síntesis de PQQ con respecto a los procedimientos conocidos de síntesis de PQQ.

Tabla 2

Referencia de técnica anterior	Número de pasos requeridos para sintetizar PQQ	Rendimiento total en %	Tiempo total necesario para obtener el producto final en escala Kg
Corey et al.: J. Am. Chem. Soc., 103 (1981), 5599-5600	10	18-19	11-12 semanas
Martin et al.: Helv. Chem. Acta 76, (1993), 1667	9	8-9	9-10 semanas
WO2006/102642 A1	9	13-14	9-10 semanas
Presente invención	6	20-21	4-5 semanas

30 En base a la tabla anterior, se puede observar que el presente procedimiento de síntesis de PQQ es rápido, reduce significativamente el tiempo de ciclo, es rentable, amigable con el medio ambiente y seguro cuando se compara con los métodos de la técnica anterior.

35 En conclusión, la presente divulgación proporciona compuestos de la Fórmula I y tautómeros, sales, isómeros, análogos o derivados de los mismos, en los que dichos compuestos son inmensamente útiles en diversas aplicaciones tales como servir como materiales de partida útiles industrialmente para la síntesis eficiente de varios compuestos farmacéuticos. En un aspecto específico, la presente divulgación tiene por objeto la síntesis de pirroloquinolina quinona (PQQ), ácido 5-hidroxi-6-(1,1,4-trioxo-1 λ 6*-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo)-1H-indol-2-carboxílico, 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxilato de 2 alilo, ácido 5-etoxi-5-hidroxi-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico y sales correspondientes de los mismos a través de la Fórmula I. Además, la presente divulgación un procedimiento sintético de mínimos pasos (6 pasos) para obtener el compuesto específico

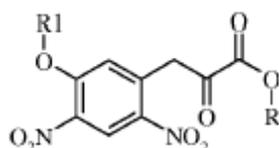
40

Pirroloquinolina quinona (PQQ) y sus sales. Las citadas rutas de síntesis descritas en la presente divulgación son mejoradas, rentables y eficientes. Por último, el compuesto específico PQQ sintetizado por el presente procedimiento tiene numerosas aplicaciones en la neuroprotección, cardioprotección, biogénesis mitocondrial, mejora de la memoria, atención y cognición, suplementos dietéticos (nutracéuticos) y así sucesivamente.

5

Reivindicaciones

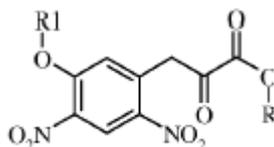
1. Un compuesto de la Fórmula I



Fórmula I

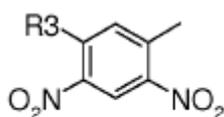
5 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido,
10 o tautómeros o sales de los mismos.

2. Un procedimiento para obtener un compuesto de la Fórmula I



Fórmula I

20 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido, o tautómeros o sales de los mismos, dicho procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula III con éster y base para obtener el compuesto de la Fórmula I



Fórmula III

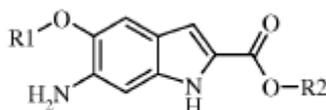
25 en la que R3 se seleccionó de un grupo que comprende fluoro, cloro, bromo, yodo, metanosulfoniloxi, toluenosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, alquiloxi, ariloxi, aroquiloxi, heteroariloxi y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido.

30 3. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 2, en el que el éster es un éster del ácido oxálico seleccionado entre un grupo que comprende oxalato de dimetilo, oxalato de dialilo, oxalato de dietilo, oxalato de dibencilo, oxalato de diisopropilo y oxalato de di-tert-butilo o cualquier combinación de los mismos; y la base se seleccionó de un grupo que comprende metóxido de sodio, etóxido de sodio, bencilóxido sódico, hidroxido potásico, t-butóxido de potasio, hidruro de sodio y 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno o cualquier combinación de los mismos.

35 4. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 2, en el que el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura que varía desde aproximadamente -20 °C a aproximadamente 100 °C, de manera preferible aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C y por un periodo de tiempo que varía desde aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 72 horas, de manera preferible aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 16 horas.

45 5. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 2, en el que el procedimiento comprende además el aislamiento del compuesto de la Fórmula I; y en la que el aislamiento se lleva a cabo mediante actos seleccionados de un grupo que comprende enfriamiento, filtración y extracción o cualquier combinación de actos en cualquier orden de los mismos.

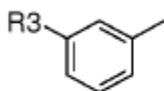
6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 para preparar un compuesto de la Fórmula IV a través de la Fórmula I, o tautómeros o sales de los mismos,



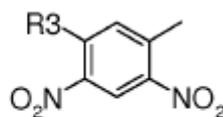
Fórmula IV

5 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido, dicho procedimiento que comprende los pasos de:

10 a. hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con una mezcla de nitración para obtener un compuesto de Fórmula III



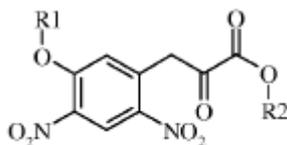
Fórmula II



Fórmula III

15 en la que, R3 se seleccionó de un grupo que comprende fluoro, cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, toluenesulfonilo, trifluorometanosulfonilo, alquilo, arilo, aroquilo, heteroarilo y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido;

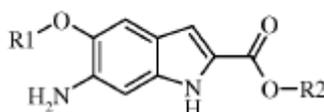
20 b. hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con éster y base para obtener un compuesto de Fórmula I, o tautómeros o sales de los mismos



Fórmula I

25 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y

c. hacer reaccionar el compuesto de Fórmula I con agente reductor para obtener el compuesto de la Fórmula IV



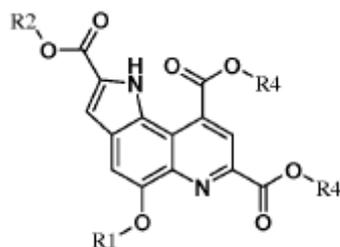
Fórmula IV

30 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido.

35 7. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 6, en el que la mezcla de nitración en el paso (a) se seleccionó de un grupo que comprende una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico, nitrato de calcio y ácido acético y nitrito de tert-butilo o cualquier combinación de mezclas de los mismos; El éster en el paso (b) es un éster de ácido

oxálico seleccionado de un grupo que comprende oxalato de dimetilo, oxalato de dialilo, oxalato de dietilo, oxalato de Di-tert-butilo y oxalato de diisopropilo o cualquier combinación de los mismos; la base en el paso (b) se seleccionó de un grupo que comprende metóxido de sodio, benciloxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de potasio, t-butóxido de potasio, hidruro de sodio y 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno o cualquier combinación de los mismos; el agente reductor en la etapa (c) se seleccionó de un grupo que comprende paladio, paladio sobre carbón, níquel, ditionito sódico, hierro/ácido clorhídrico, ácido cinc/acético y cloruro de estaño/ácido clorhídrico o cualquier combinación de los mismos.

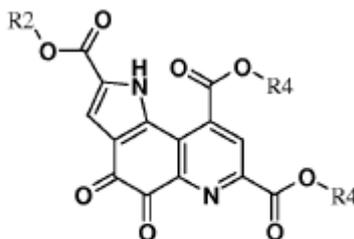
- 5
8. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 6, en la que la etapa c) además comprende actos de:
- 10
- i. convertir el compuesto de Fórmula IV a un compuesto de Fórmula V en presencia de agente de acoplamiento



Fórmula V

- 15
- en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y R4 se seleccionó del grupo que comprende, pero no está limitado a, hidrógeno,
- 20
- alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido;

- ii. hacer reaccionar el compuesto de Fórmula V con el agente oxidante para obtener un compuesto de Fórmula VI

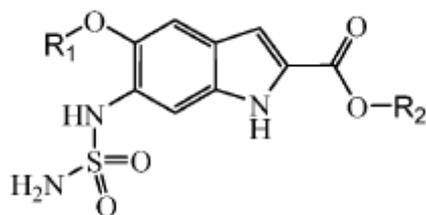


Fórmula VI

- 25
- en la que R2 se seleccionó de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y R4 se seleccionó del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquenilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquinilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y
- 30

- iii. hidrolizar el compuesto de Fórmula VI para obtener ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirroló[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico (PQQ) o 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirroló[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxilato de 2-alilo, o sales de los mismos.
- 35

9. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 6, en el que el paso c) además comprende actos de:



Fórmula VII

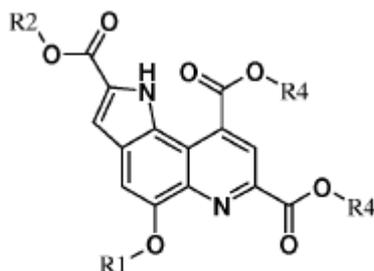
i. convertir el compuesto de Fórmula IV a un compuesto de Fórmula VII en presencia de isocianato de clorosulfonilo

5 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C1-8 de cadena recta o ramificada, alqueno C1-8 de cadena recta o ramificada, alquino C1-8 de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y R4 se seleccionó del grupo que comprende, pero no está limitado a, hidrógeno, alquilo C1-8 de cadena recta o ramificada, alqueno C1-8 de cadena recta o ramificada, alquino C1-8 de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y

10 ii. hacer reaccionar el compuesto de Fórmula VII con bromoacetato de etilo y paladio sobre carbono para obtener un compuesto de ácido de 5-hidroxi-6-(1,1,4-trioxo-1lambda*6*-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-1H-indol-2-carboxílico o sales de los mismos.

15 10. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 6, en el que el paso c) además comprende actos de:

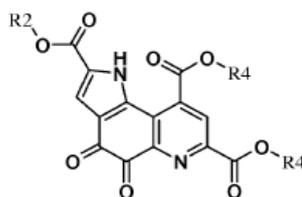
20 i. convertir el compuesto de Fórmula IV a un compuesto de Fórmula V en presencia de agente de acoplamiento



Fórmula V

25 en la que, R1 y R2 se seleccionaron individualmente de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alqueno C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquino C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y R4 se seleccionó del grupo que comprende, pero no está limitado a, hidrógeno, alquilo C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alqueno C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, alquino C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido;

30 ii. hacer reaccionar el compuesto de Fórmula V con el agente oxidante para obtener un compuesto de Fórmula VI



Fórmula VI

- 5 en la que R2 se seleccionó de un grupo que comprende hidrógeno, alquilo C1-8 de cadena recta o ramificada, alqueno C1-8 de cadena recta o ramificada, alquino C1-8 de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, alcarilo, alcarilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido; y R4 se seleccionó del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C1-8 de cadena recta o ramificada, alqueno C1-8 de cadena recta o ramificada, alquino C1-8 de cadena recta o ramificada, aralquilo, aralquilo sustituido, heteroaralquilo, heteroaralquilo sustituido y en el que cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido;
- 10 iii. hidrolizar el compuesto de Fórmula VI para obtener ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico (PQQ) o sales de los mismos; y
- 15 iv. refluir el ácido 4,5-dioxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico (PQQ) en presencia de etanol para obtener ácido 5-etoxi-5-hidroxi-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[2,3-f]quinolina-2,7,9-tricarboxílico o sales de los mismos.
- 20 11. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 8, 9 o 10, en la que las sales se seleccionan de un grupo que comprende glucosamina, sodio, calcio y potasio o cualquier combinación de los mismos.
- 25 12. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 8 o reivindicación 10 en el que el agente de acoplamiento se seleccionó de un grupo que comprende éster dimetilo de ácido 4-oxo-pent-2-enodioico, acetato de cobre, éster dietilo de ácido 4-oxo-pent-2-enodioico, éster diisopropilo del ácido 4-oxo-pent-2-enodioico y éster de di-tert-butil de ácido 4-oxo-pent-2-enodioico, o cualquier combinación de los mismos; el agente oxidante es nitrato amónico cérico; y la hidrólisis se lleva a cabo en presencia de una base seleccionada de un grupo que comprende carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio, o cualquier combinación de los mismos.
- 30 13. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 6, 8, 9 o 10, en el que el procedimiento se lleva a cabo en presencia de un solvente seleccionado de un grupo que comprende agua, tetrahidrofurano, metanol, alcohol bencílico, etanol, butanol terciario, acetato de etilo, acetonitrilo, diclorometano, N, N-dimetilformamida y ácido acético, o cualquier combinación de los mismos, y en el que el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura que varía desde aproximadamente -20 °C a aproximadamente 150 °C, de manera preferible aproximadamente -10 °C a aproximadamente 100 °C y por un periodo de tiempo que varía desde aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, de manera preferible aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas.
- 35 14. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 8 o reivindicación 10, en el que el paso (i) se lleva a cabo en presencia de un ácido seleccionado de un grupo que comprende ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y ácido p-toluenosulfónico, ácido fórmico, o cualquier combinación de los mismos.
- 40 15. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 6, 8, 9 o 10, en el que los pasos comprenden además actos de precipitación o aislamiento o una combinación de los mismos del compuesto correspondiente obtenido; y en la que el aislamiento se lleva a cabo mediante actos seleccionados de un grupo que comprende adición de agua, enfriamiento, filtración y extracción, o cualquier combinación de actos en cualquier orden de los mismos.

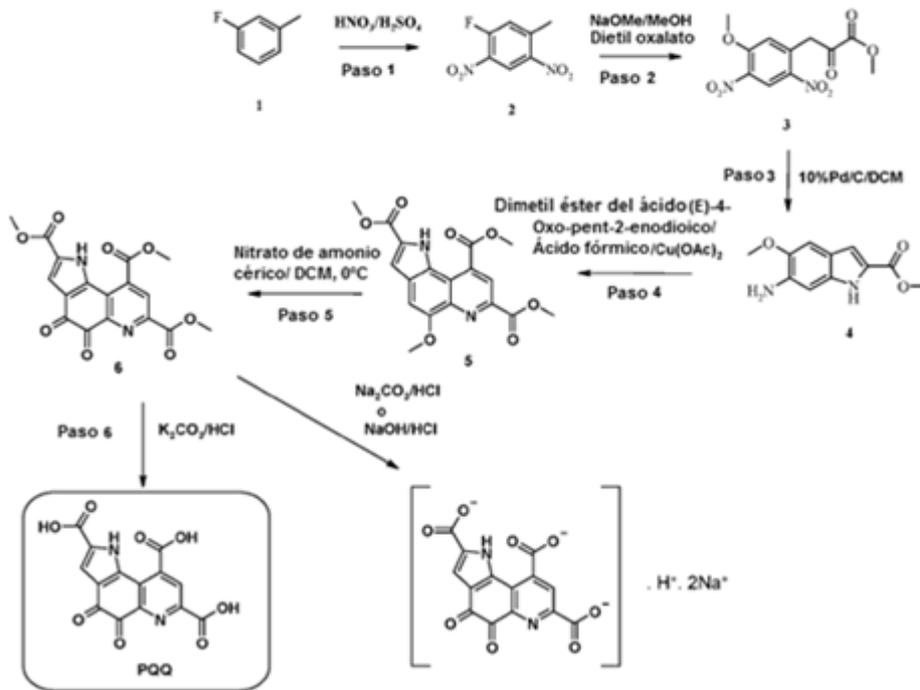


Figura 1

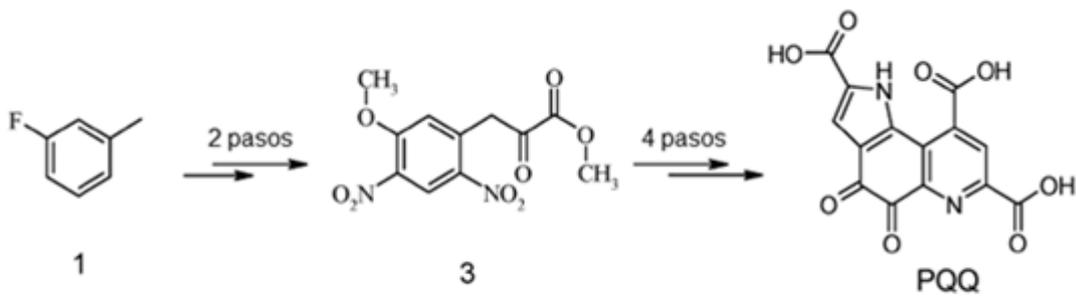


Figura 2

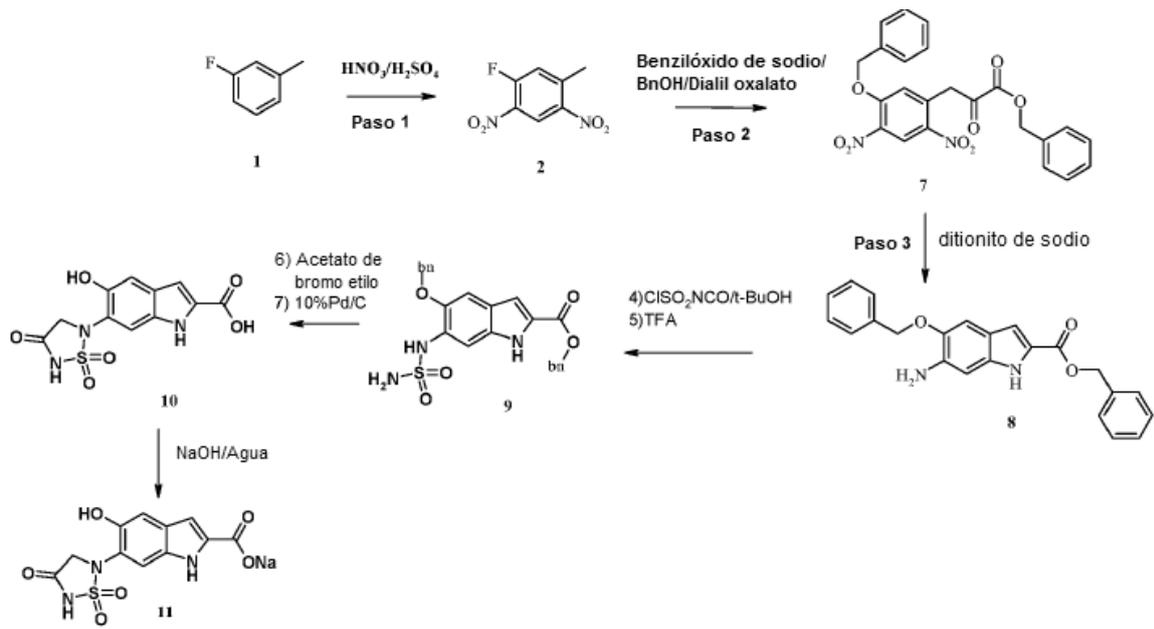


Figura 3

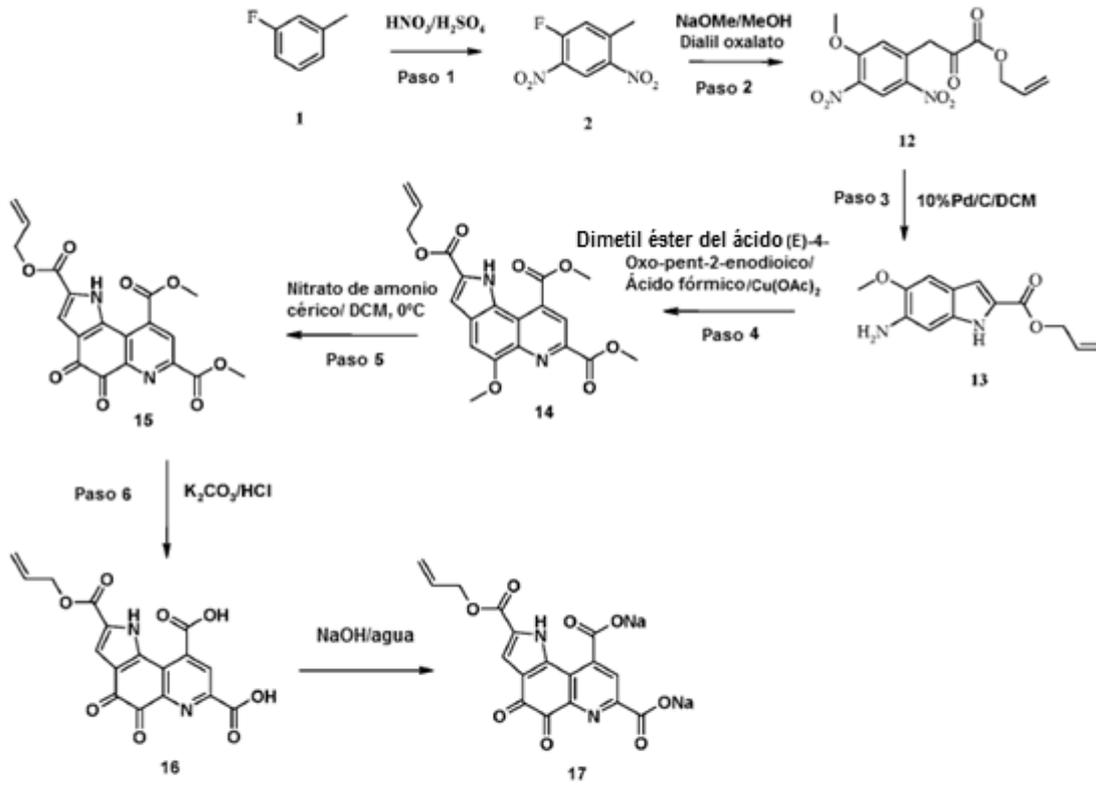


Figura 4

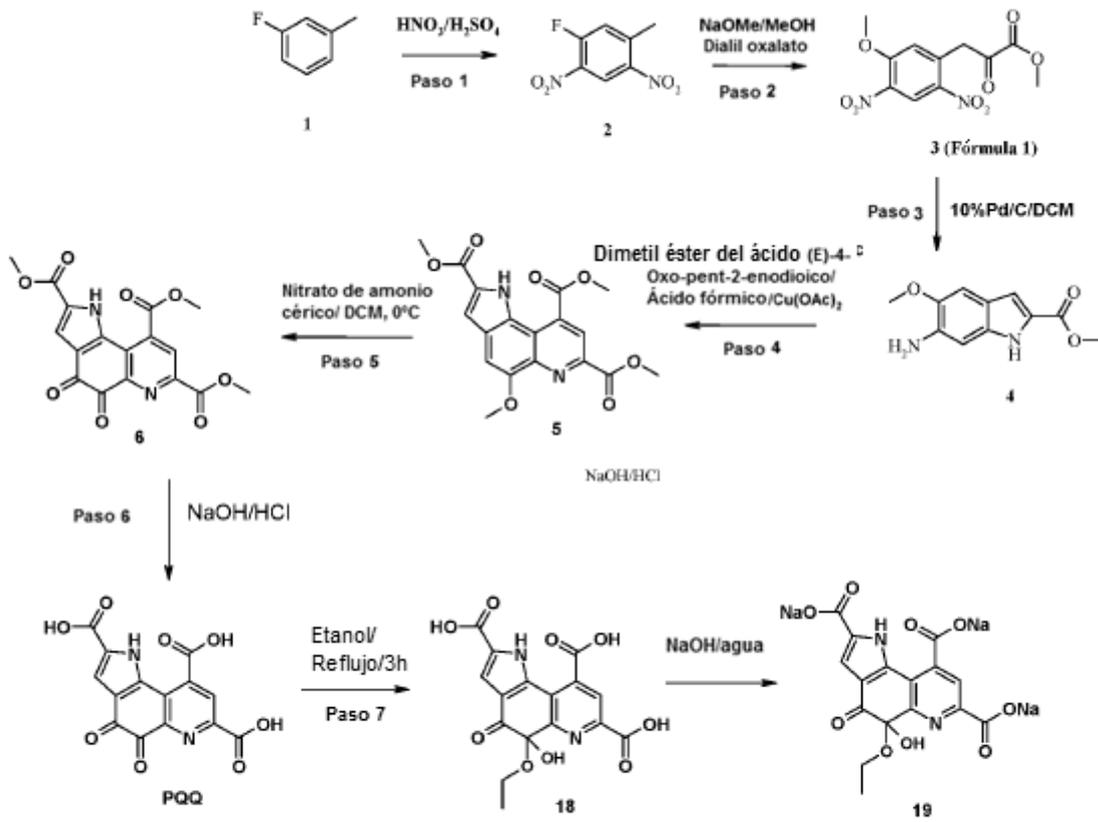


Figura 5