

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 929**

51 Int. Cl.:

C07C 45/85 (2006.01)
C07C 49/627 (2006.01)
C07C 227/12 (2006.01)
C07C 229/32 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)
C07B 61/00 (2006.01)
C07C 227/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2012 PCT/JP2012/082355**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13089188**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2012 E 12857502 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 2792664**

54 Título: **Procedimiento de resolución óptica para compuesto bicíclico utilizando catalizador asimétrico**

30 Prioridad:

15.12.2011 JP 2011274965

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2018

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es:

NAKAMURA, YOSHITAKA;
KITAWAKI, TAKAFUMI y
KANEDA, TAKESHI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 686 929 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de resolución óptica para compuesto bicíclico utilizando catalizador asimétrico

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de producción para un derivado de γ -aminoácido bicíclico ópticamente activo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, particularmente, un compuesto que tiene actividad como un ligando de $\alpha_2\delta$ y un intermedio del mismo.

Técnica antecedente

10 Se ha demostrado que los compuestos que exhiben una unión de alta afinidad a la subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de calcio dependiente de voltaje son efectivos para tratar, por ejemplo, dolor neuropático (véanse, por ejemplo, la Literatura diferentes a patentes 1 y 2).

Actualmente se conocen varios tipos de ligandos de $\alpha_2\delta$ como fármacos terapéuticos para el dolor neuropático. Los ejemplos de ligandos $\alpha_2\delta$ incluyen gabapentina y pregabalina. Los ligandos de $\alpha_2\delta$ tales como estos compuestos son útiles para tratar la epilepsia y el dolor neuropático o similares (por ejemplo, bibliografía de patentes 1). Otros compuestos se describen, por ejemplo, en las publicaciones de patentes 2, 3 y 4.

15 Además, el presente solicitante ha informado previamente de un ligando $\alpha_2\delta$ y un procedimiento para producir el mismo en las publicaciones de patentes 5 y 6.

Lista de citas

Literatura de patentes

Literatura de patente 1: US 2006/154929

20 Literatura de patente 2: US 2003/220397

Literatura de patente 3: US 2004/152779

Literatura de patente 4: US 2003/78300

Literatura de patente 5: US 2010/249229

Literatura de patente 6: US 2010/110361

25 Literatura diferente a patentes

Literatura no de patente 1: J Biol. Chem. 271 (10): 5768-5776, 1996

Literatura no de patente 2: J Med. Chem. 41: 1838-1845, 1998

Literatura no de patente 3: Tetrahedron Letters, Vol. 35, No. 18, pp. 2949-2950, 1994

Sumario de la invención

30 Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de producción para un derivado de γ -aminoácido bicíclico ópticamente activo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, particularmente, un compuesto que tenga actividad como un ligando de $\alpha_2\delta$ y un intermedio del mismo.

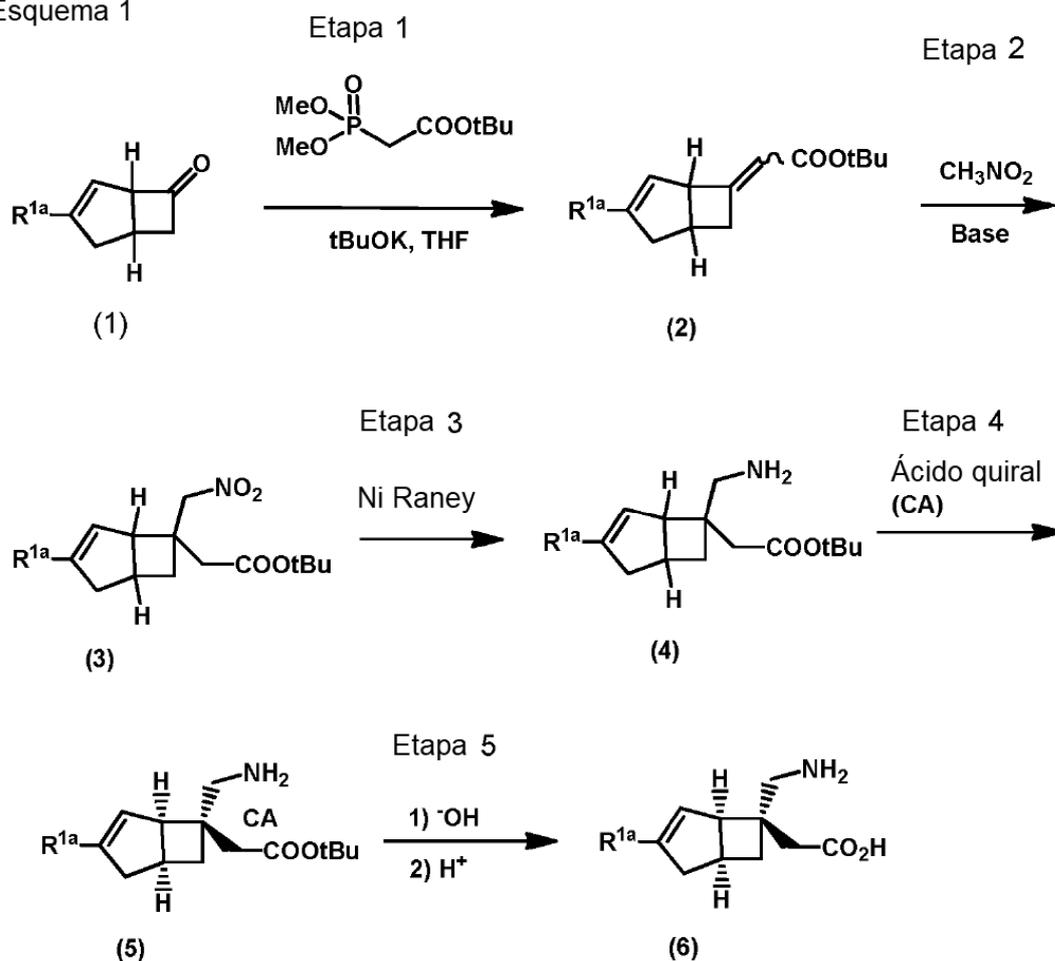
35 La bibliografía de patentes 5 o 6 ha informado de un procedimiento para producir el compuesto 6 como se describe en el esquema 1.

Centrándose en un procedimiento de estereocontrol para un carbono asimétrico en el procedimiento para producir el compuesto 6, los presentes inventores han continuado estudios diligentes para desarrollar un procedimiento eficiente para ello. En el procedimiento de producción anterior, la resolución óptica se realiza en una etapa (Etapa 4)

inmediatamente antes de la última etapa. Los presentes inventores, sin embargo, han planteado la hipótesis de que se establecería un procedimiento de producción más eficiente llevando a cabo la resolución óptica en una etapa anterior.

5 Específicamente, un problema técnico que se resolverá mediante la presente invención es desarrollar un procedimiento de producción que implique preparar un intermedio del compuesto 6 como un compuesto ópticamente activo en una etapa anterior en la producción del compuesto 6. Los presentes inventores han continuado estudios diligentes para resolver este problema y consecuentemente completaron la presente invención resolviendo el problema.

Esquema 1

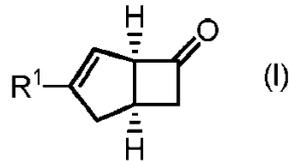


en el que el sustituyente se define como sigue: R^{1a}: un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6.

Solución al problema

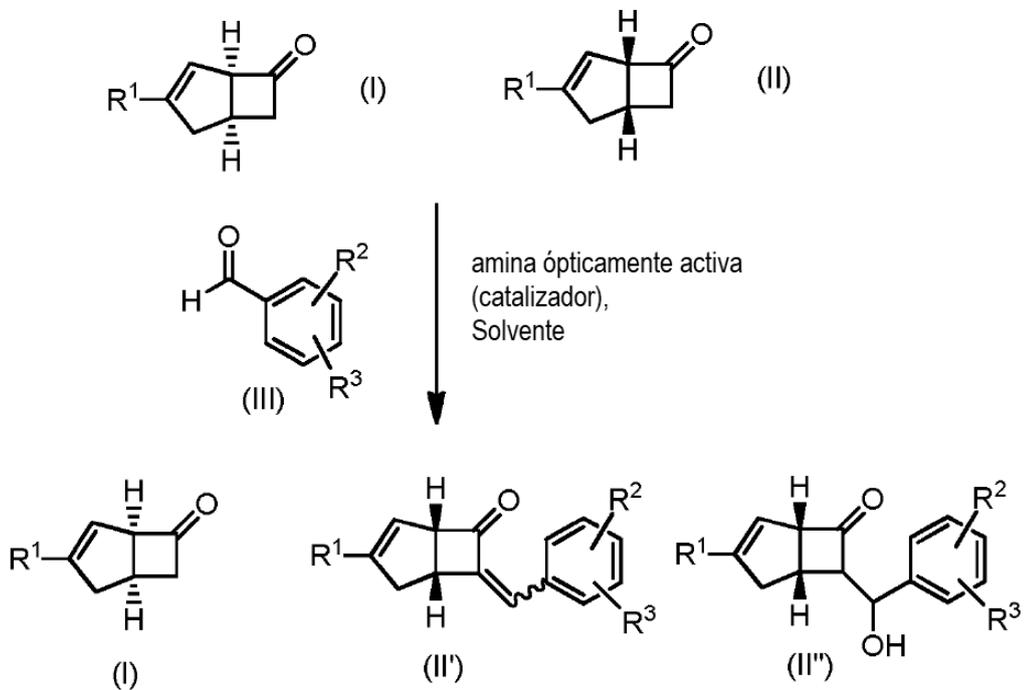
10 La presente invención se describirá a continuación.

[1] Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula general (I):

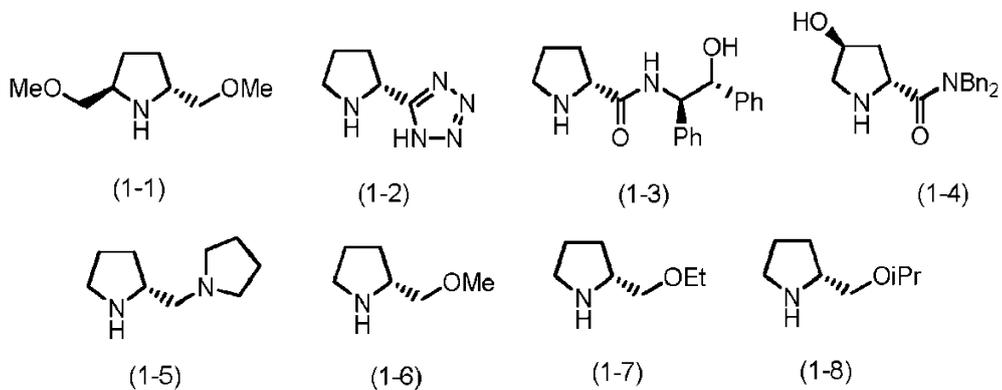


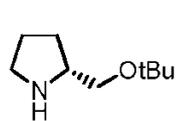
comprendiendo el procedimiento

- 5 (1) hacer reaccionar una mezcla racémica del compuesto representado por la fórmula general (I) y un compuesto representado por la fórmula general (II) con un compuesto representado por la fórmula general (III) en presencia de una amina ópticamente activa y un solvente para convertir el compuesto representado por la fórmula general (II) en un compuesto representado por la fórmula general (II') y un compuesto representado por la fórmula general (II''):

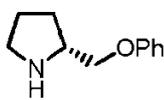


en el que la amina ópticamente activa es cualquier amina seleccionada del siguiente grupo:

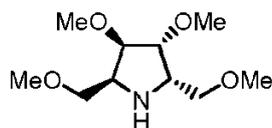




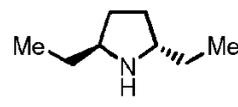
(1-9)



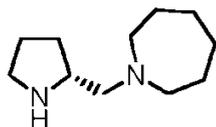
(1-10)



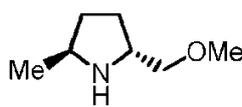
(1-11)



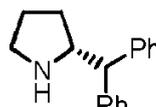
(1-12)



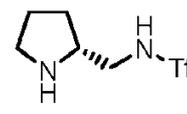
(1-13)



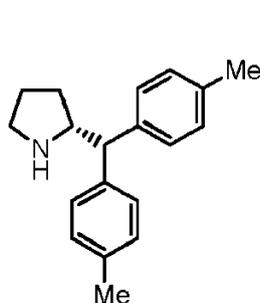
(1-14)



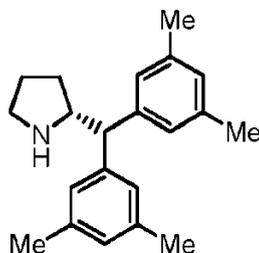
(1-15)



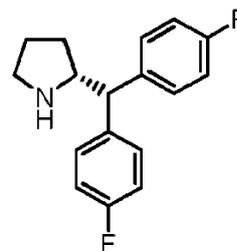
(1-16)



(1-17)

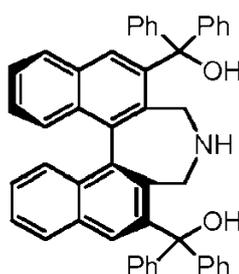


(1-18)



(1-19)

5



(1-20)

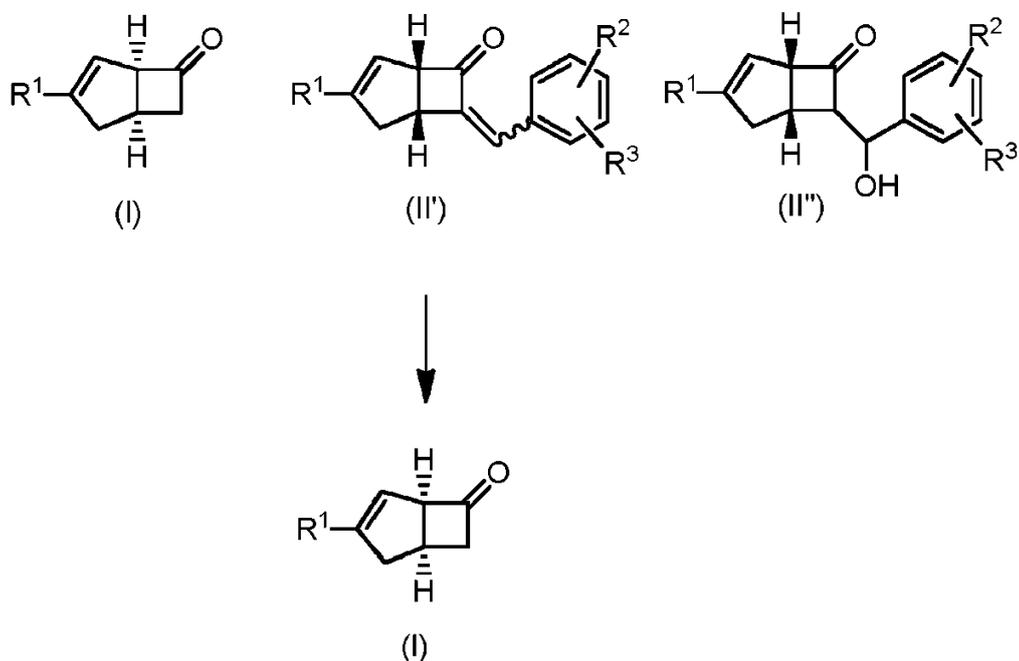
en el que los símbolos representan sustituyentes definidos de la siguiente manera:

10 Me: un grupo metilo, Ph: un grupo fenilo, Bn: un grupo bencilo, Et: un grupo etilo, iPr: un grupo isopropilo, tBu: un grupo butilo terciario, y Tf: a grupo trifluorometanosulfonilo, y

el solvente es cualquier solvente seleccionado del siguiente grupo:

acetonitrilo, 2-propanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dimetilacetamida, dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y dimetilsulfóxido, y a continuación

15 (2) separar el compuesto representado por la fórmula general (I) del compuesto representado por la fórmula general (II') y el compuesto representado por la fórmula general (II'') para producir el compuesto representado por la fórmula general (I):



en las que los sustituyentes se definen como sigue: R¹: un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6; y R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro y un grupo carboxi.

5 Los aspectos preferentes de la presente invención son como se describe a continuación.

[2] El procedimiento de acuerdo con [1], en el que R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.

[3] El procedimiento de acuerdo con [1] o [2], en donde R² es un átomo de hidrógeno, y R³ es un grupo carboxi.

[4] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [3], en el que el compuesto representado por la fórmula general (III) se usa en (1) en una cantidad de 0,5 a 2,0 equivalentes con respecto a la mezcla racémica del compuesto representado por la fórmula general (I) y el compuesto representado por la fórmula general (II).

[5] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4], en el que la amina ópticamente activa se usa en (1) en una cantidad de 0,01 a 0,3 equivalentes con respecto a la mezcla racémica del compuesto representado por el general fórmula (I) y el compuesto representado por la fórmula general (II).

[6] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [5], en el que una base se usa adicionalmente en (1).

15 [7] El procedimiento de acuerdo con [6], en el que la base utilizada es cualquier base seleccionada del siguiente grupo: fosfato de potasio, trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, 4-metilmorfolina, piridina, tetrametiletilendiamina, N-metilimidazol, 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo [2.2.2]octano, 4-picolina, 2,6-lutidina, N-metilpirrol, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina y dietilnilina.

Efectos ventajosos de la invención

20 La presente invención es útil para producir un derivado de γ -aminoácido bicyclico ópticamente activo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, particularmente, un compuesto que tiene actividad como un ligando $\alpha_2\delta$ y un intermedio del mismo.

El procedimiento de producción de la presente invención implica preparar un intermedio como un compuesto ópticamente activo en una etapa anterior en la producción y, como tal, es eficiente.

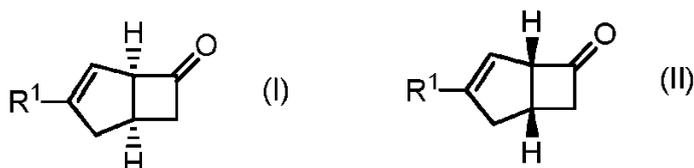
25 Además, una etapa de purificación puede realizarse de manera más eficaz en virtud de un grupo carboxi contenido en un compuesto representado por la fórmula general (III).

Descripción de las realizaciones

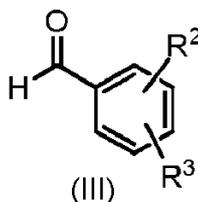
Un grupo alquilo C1-C6 se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo pentilo y un grupo hexilo. Se prefiere un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo propilo.

- 5 Un átomo de halógeno se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Se prefiere un átomo de cloro.

Un compuesto representado por la fórmula general (I) o la fórmula general (II) es preferiblemente un compuesto en el que R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.



- 10 Un compuesto representado por la fórmula general (III) es preferiblemente un compuesto en el que R² es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, y R³ es un átomo de cloro, un grupo nitro o un grupo carboxi.



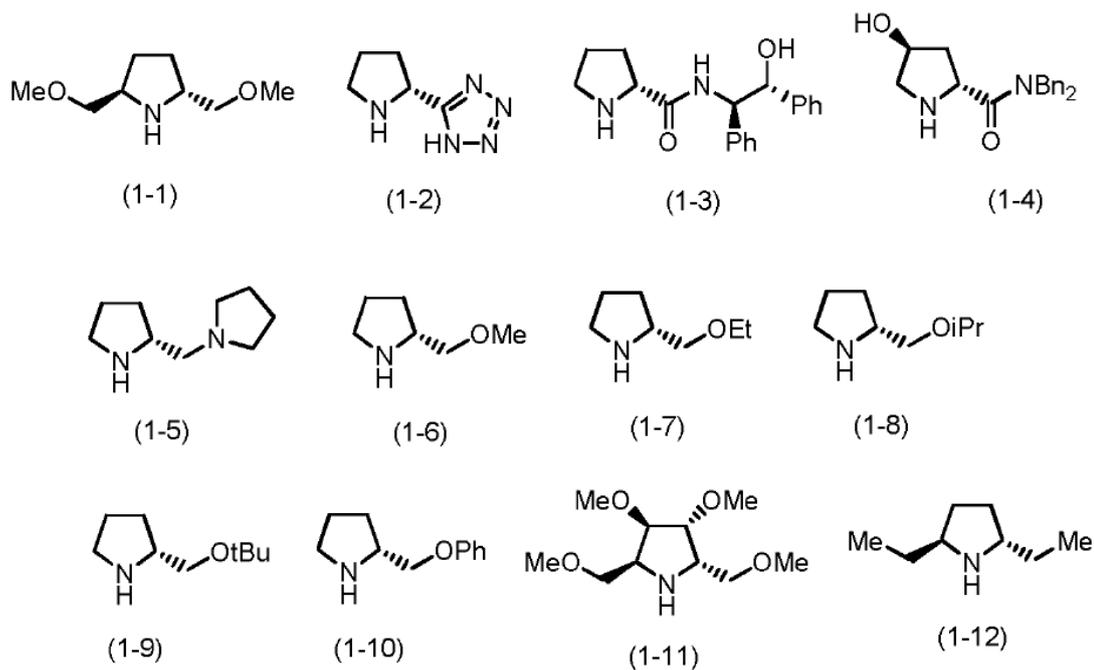
- 15 El compuesto representado por la fórmula general (III) es más preferiblemente 4-nitrobenzaldehído, 2,4-diclorobenzaldehído, o ácido 4-formilbenzoico, particularmente preferiblemente ácido 4-formilbenzoico. La presencia del grupo carboxilo en el compuesto representado por la fórmula general (III) permite eliminar reactivos innecesarios o productos de adición aldólica en una capa acuosa simplemente lavando una capa orgánica con una solución acuosa de álcali después de completar la reacción. Por lo tanto, un compuesto altamente puro y ópticamente activo representado por la fórmula general (I) o la fórmula general (II) se puede obtener de manera eficiente mediante una operación conveniente.

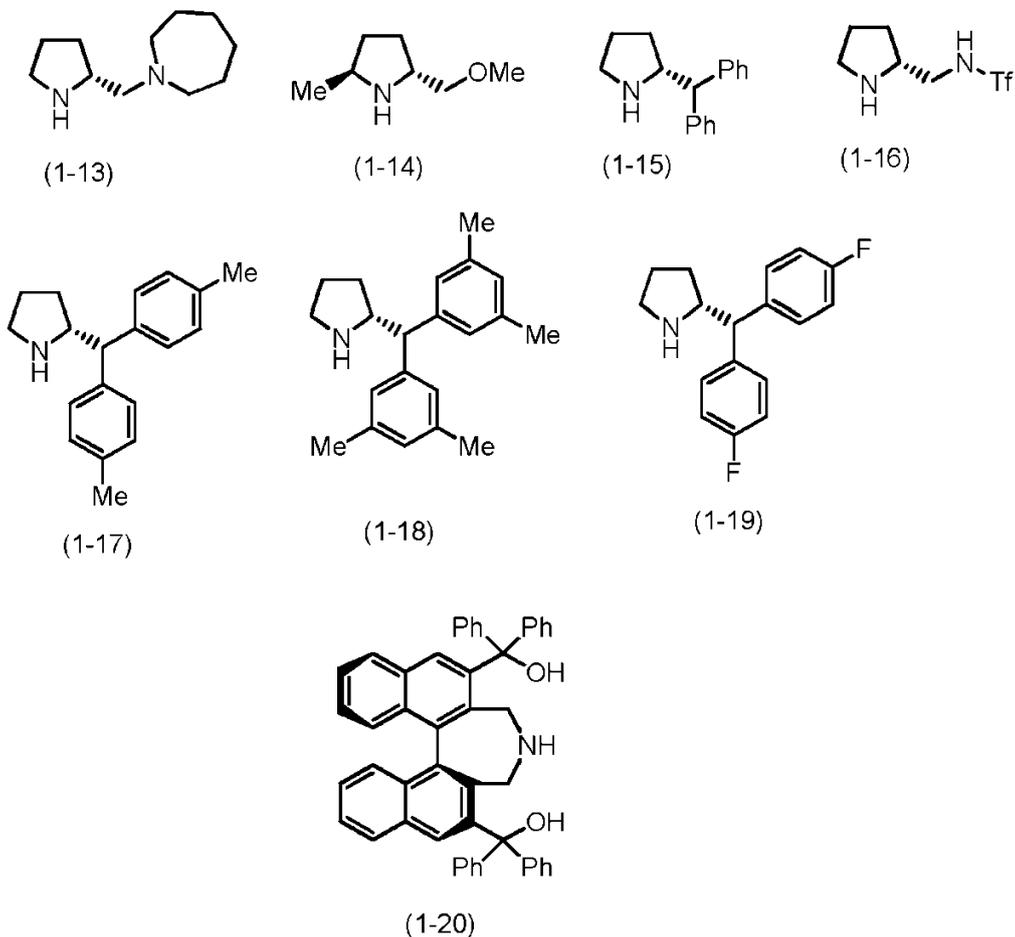
- 20 El compuesto representado por la fórmula general (III) se usa en una cantidad de preferiblemente de 0,5 a 2,0 equivalentes, más preferiblemente de 0,8 a 1,2 equivalentes, con respecto a la mezcla racémica del compuesto representado por la fórmula general (I) y el compuesto representado por la fórmula general (II).

- 25 En la presente invención, la "amina ópticamente activa" usada para producir el compuesto representado por la fórmula general (I) es un derivado de pirrolidina sustituido en la posición 2 ópticamente activo o un catalizador de amina que tiene un esqueleto de binaftilo, como se muestra a continuación en la Tabla 1. En este contexto, puede usarse un enantiómero que tiene una configuración opuesta a la amina ópticamente activa usada para producir el compuesto representado por la fórmula general (I) en la producción del compuesto representado por la fórmula general (II).

- 30 La amina ópticamente activa se usa en una cantidad de preferiblemente de 0,01 a 0,3 equivalentes, más preferiblemente de 0,05 a 0,15 equivalentes, con respecto a la mezcla racémica del compuesto representado por la fórmula general (I) y el compuesto representado por la fórmula general (II).

Tabla 1





Las siguientes aminas ópticamente activas son más preferidas:

- (R,R)-2,5-bis(metoximetil)pirrolidina,
- (R)-(2-pirrolidinil)-1H-tetrazol,
- 5 (R)-2-(metoximetil)pirrolidina,
- (R)-2-(etoximetil)pirrolidina,
- (R)-2 (isopropoximetil)pirrolidina,
- (R)-2-(t-butoximetil)pirrolidina,
- (R)-2-(fenoximetil)pirrolidina,
- 10 (R)-difenilmetilpirrolidina,
- N-[(2R)-2-pirrolidinilmetil]-trifluorometanosulfonamida,
- (R)-2-[bis(4-metilfenil)metil]pirrolidina,
- (R)-2-[bis(3,5-dimetilfenil)metil]pirrolidina,
- (R)-2-[bis(4-fluorofenil)metil]pirrolidina, o

(S)-4,5-dihidro-3H-dinafto[2,1-c:1',2'-e]azepina-2,6-diilbis(difenilmetanol).

La amina ópticamente activa es en particular preferiblemente (R,R)-2,5-bis(metoximetil)pirrolidina o (R)-difenilmetilpirrolidina.

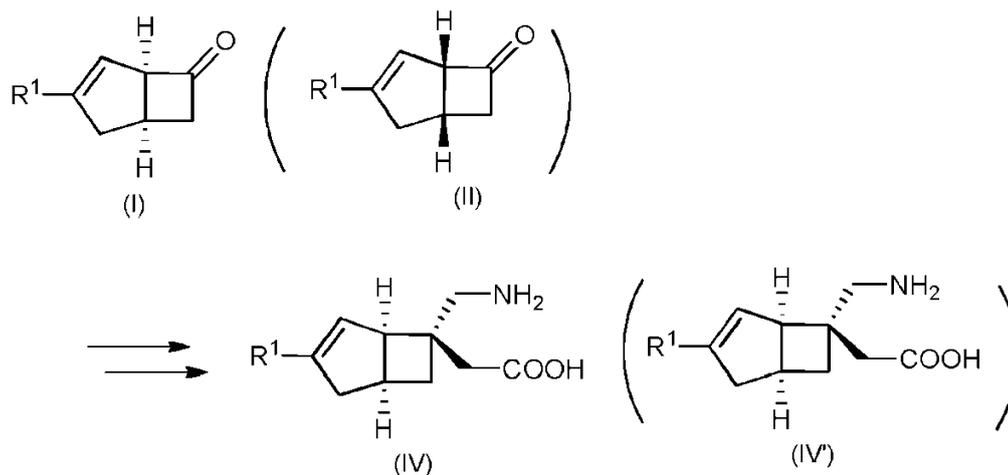
5 El enantiómero de la amina ópticamente activa se puede seleccionar apropiadamente para usar en la producción del compuesto representado por la fórmula general (I) o el compuesto representado por la fórmula general (II).

El solvente es un solvente altamente polar: acetonitrilo, 2-propanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dimetilacetamida, dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o dimetil sulfóxido, más preferiblemente tetrahidrofurano, dimetilacetamida, dimetilformamida o N-metil-2-pirrolidona.

10 La base es preferiblemente fosfato de potasio, trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, 4-metilmorfolina, piridina, tetrametilendiamina, N-metilimidazol, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 4-picolina, 2,6-lutidina, N-metilpirrol, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina o dietilanilina, más preferiblemente 4-metilmorfolina, piridina, N-metilimidazol, 4-picolina o N-metilpiperidina.

La temperatura de reacción es preferiblemente de 20 a 80°C, más preferiblemente de 30 a 50°C.

15 Se puede producir un compuesto representado por la fórmula general (IV) o la fórmula general (IV') de la misma manera que en un procedimiento de producción descrito en la bibliografía de patente 6 (WO 2010/110361) anterior usando el compuesto representado por la fórmula general (I) o el compuesto representado por la fórmula general (II).



20 Dado que los compuestos representados por la fórmula general (IV), o similares forman sales por reacción con un ácido o una base al tener grupos amino y carboxilo en la estructura, una "sal" como se usa en el presente documento se refiere a estas sales.

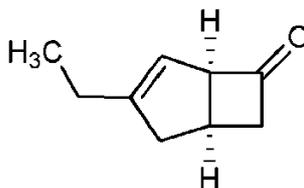
El compuesto representado por la fórmula general (IV), o similar, cuando se deja al aire o se recristaliza, puede asociarse con agua adsorbida a través de absorción de agua para formar un hidrato. Tales hidratos también están abarcados por las sales de la presente invención.

25 El compuesto representado por la fórmula general (IV) o una sal del mismo exhibe actividad como un ligando $\alpha_2\delta$ y afinidad por la subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de calcio dependiente del voltaje y es útil como ingrediente activo en una composición farmacéutica usada para tratar y/o prevenir el dolor, la afectación del sistema nervioso central y otros trastornos.

Ejemplos

30 **(Ejemplo 1)**

(1R,5S)-3-Etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona

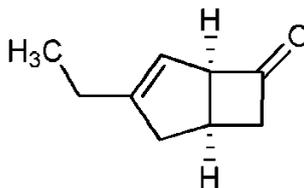


Se disolvieron ácido 4-formilbenzoico (22,1 g) y 4-metilmorfolina (16,3 g) en N-metil-2-pirrolidona (60 ml). Se añadieron a la solución una mezcla racémica (20,0 g) de 3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona y clorhidrato de (R)-difenilmetilpirrolidina (4,02 g).

- 5 La mezcla de reacción se calentó a 40°C, se agitó durante 20 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron metil t-butil éter (100 ml) y una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 mol/l (140 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó vigorosamente para separar una capa orgánica. De nuevo, la capa acuosa se sometió a extracción con metil t-butil éter (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, y se añadieron agua (200 ml) y bicarbonato de sodio (18,5 g). La mezcla se agitó vigorosamente para separar una capa orgánica.
- 10 La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio (50 ml) y se concentró. El residuo obtenido se destiló a presión reducida para obtener 7,84 g del compuesto del título (39%, 98% ee) en forma de un aceite incoloro.

(Ejemplo 2)

(1R,5S)-3-Etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona



15

Se añadieron ácido 4-formilbenzoico (110 g) y 4-metilmorfolina (74,3 g) a una solución de una mezcla racémica (100 g) de 3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona en N-metil-2-pirrolidona (300 ml). A continuación, se añadió (R,R)-(-)-2,5-bis(metoximetil) pirrolidina (11,7 g) a la mezcla.

- 20 La mezcla de reacción se calentó a 40°C, se agitó durante 28 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó adicionalmente durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C, y se añadieron a la misma hexano (500 ml) y una solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio (700 ml). La mezcla se agitó vigorosamente para separar una capa orgánica. La capa acuosa se sometió a extracción con hexano (200 ml) tres veces. Las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica combinada se lavó con agua (200 ml) y se concentró. El residuo obtenido se destiló a presión reducida para obtener 45,3 g del compuesto del título (45%, 97% ee) en forma de un aceite incoloro.
- 25

(Ejemplo 3)

Procedimiento para analizar la pureza óptica de 3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona

- 30 Las proporciones de abundancia de (1R,5S)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona (en lo sucesivo, denominado isómero RS) obtenidas en los Ejemplos 1 y 2 y un isómero óptico que tiene una configuración opuesta al mismo (en lo sucesivo, denominado isómero SR) se determinó por análisis de cromatografía de gases en las condiciones que se muestran a continuación.

Columna: Ciclosil-B (0,25 mm × 30 m, DF = 0,25 mm)

Detector: FID

Temperatura de entrada: 230°C

ES 2 686 929 T3

Temperatura de la cámara de vaporización: 230°C

Temperatura del horno: 130°C (0-13 min) → 20° C/min → 230°C (18-20 min)

Velocidad de flujo: 1,5 ml/min (He)

Cantidad de inyección: 1 µl

5 Tiempo de análisis: 20 min

Preparación de la muestra: se separaron 10 ml de una solución de reacción en capas acuosas y orgánicas con hexano/NaHCO₃ acuoso al 5%, y se usó la capa de hexano obtenida en el análisis.

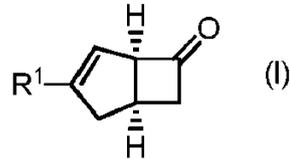
Ee%: $\frac{\{(\text{área isómero RS}) - (\text{área isómero SR})\}}{\{(\text{área isómero RS}) + (\text{área isómero SR})\}} \times 100$

Tiempo de retención: isómero RS: aproximadamente 7,1 min, isómero SR: aproximadamente 8,2 min

10

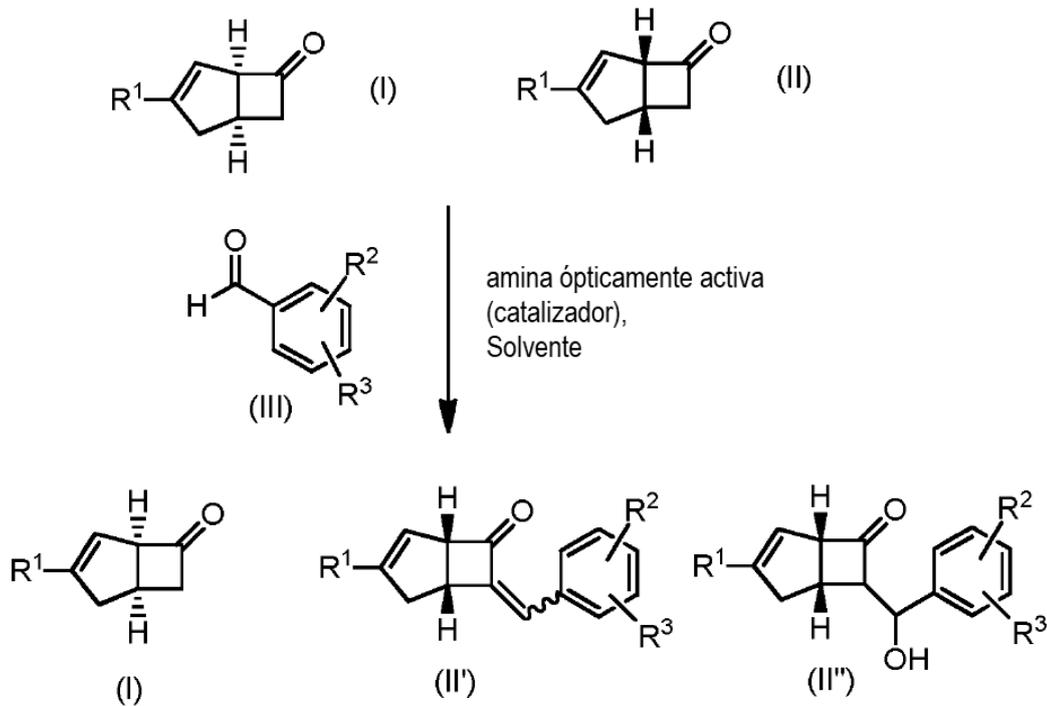
REVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula general (I):

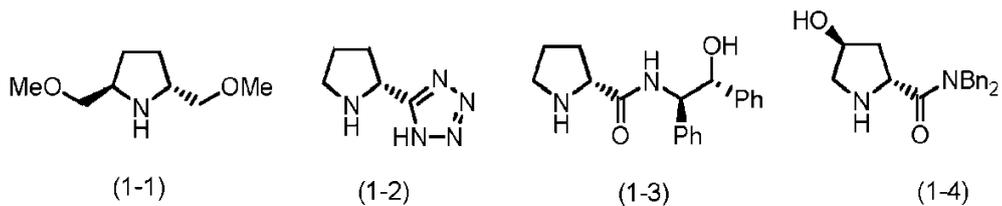


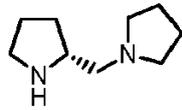
comprendiendo el procedimiento

5 (1) hacer reaccionar una mezcla racémica del compuesto representado por la fórmula general (I) y un compuesto representado por la fórmula general (II) con un compuesto representado por la fórmula general (III) en presencia de una amina ópticamente activa y un solvente para convertir el compuesto representado por la fórmula general (II) en un compuesto representado por la fórmula general (II') y un compuesto representado por la fórmula general (II''):

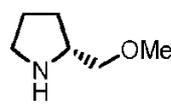


10 en el que la amina ópticamente activa es cualquier amina seleccionada del siguiente grupo:

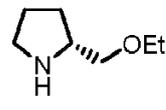




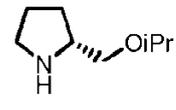
(1-5)



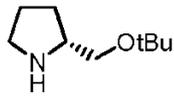
(1-6)



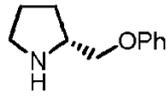
(1-7)



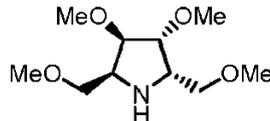
(1-8)



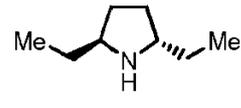
(1-9)



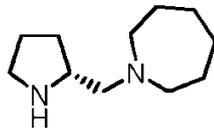
(1-10)



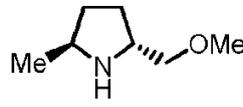
(1-11)



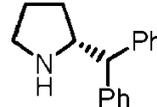
(1-12)



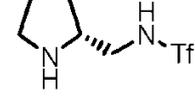
(1-13)



(1-14)

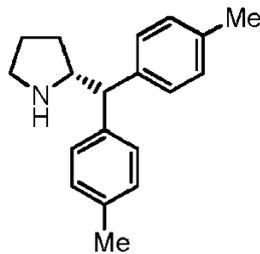


(1-15)

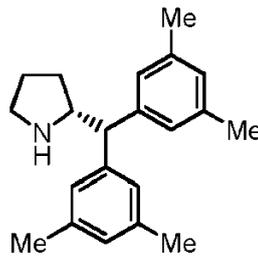


(1-16)

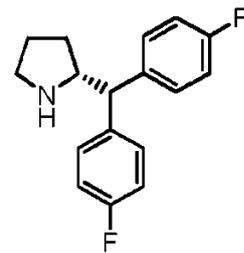
5



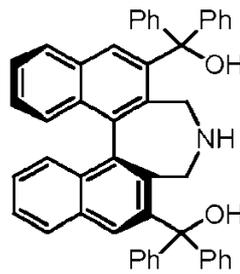
(1-17)



(1-18)



(1-19)



(1-20)

10

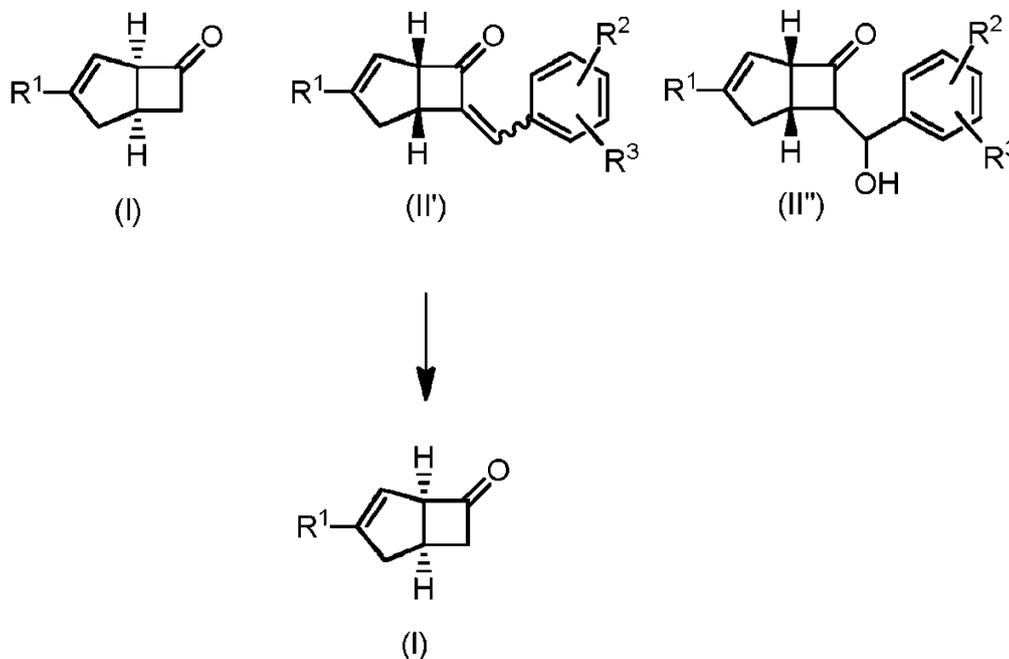
en el que los símbolos representan sustituyentes definidos de la siguiente manera:

Me: un grupo metilo, Ph: un grupo fenilo, Bn: un grupo bencilo, Et: un grupo etilo, iPr: un grupo isopropilo, tBu: un grupo butilo terciario, y Tf: un grupo trifluorometanosulfonilo, y

el solvente es cualquier solvente seleccionado del siguiente grupo:

15 acetonitrilo, 2-propanol, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dimetilacetamida, dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y dimetilsulfóxido, y a continuación

(2) separar el compuesto representado por la fórmula general (I) del compuesto representado por la fórmula general (II') y el compuesto representado por la fórmula general (II'') para producir el compuesto representado por la fórmula general (I):



5

en las que los sustituyentes se definen como sigue: R¹: un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6; y R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro y un grupo carboxi.

10 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R² es un átomo de hidrógeno, y R³ es un grupo carboxi.

15 4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto representado por la fórmula general (III) se usa en (1) en una cantidad de 0,5 a 2,0 equivalentes con respecto a la mezcla racémica del compuesto representado por la fórmula general (I) y el compuesto representado por la fórmula general (II).

5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la amina ópticamente activa se usa en (1) en una cantidad de 0,01 a 0,3 equivalentes con respecto a la mezcla racémica del compuesto representado por la fórmula general (I) y el compuesto representado por la fórmula general (II).

20 6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que una base se usa adicionalmente en (1).

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la base utilizada es cualquier base seleccionada del siguiente grupo:

25 fosfato de potasio, trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina, piridina, tetrametiletildiamina, N-metilimidazol, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 4-picolina, 2,6-lutidina, N-metilpirrol, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina y dietilanilina.