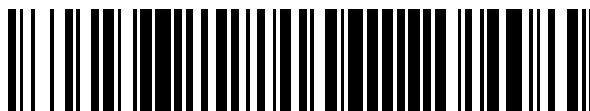


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 497**

51 Int. Cl.:
C07D 305/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2013 PCT/IN2013/000669**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14072996**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2013 E 13817744 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 2917192**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de cabazitaxel y sus compuestos intermedios**

30 Prioridad:
09.11.2012 IN 3256MU2012

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2019

73 Titular/es:
**INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
Corporate House, Nr. Sola Bridge, S.G. Highway,
Thaltej
Ahmedabad - 380054, Gujrat, IN**

72 Inventor/es:
**LOURDUSAMY, METTILDA;
RADU, LOAN LOSIF;
SAXENA, RAHUL CHANDRASHAYI;
PATEL, RAGHVENDRA JAYANTIBHAI y
SHAH, SANDEEP BACHUBHAI**

74 Agente/Representante:
CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 719 497 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de cabazitaxel y sus compuestos intermedios

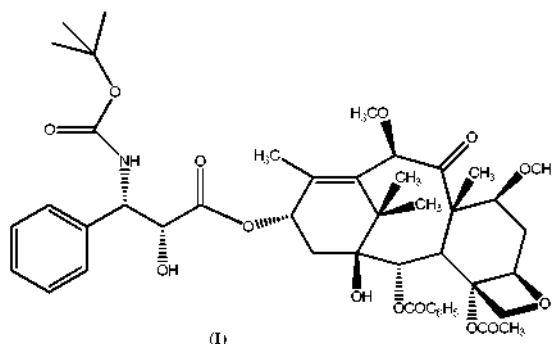
5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de Cabazitaxel y sus compuestos intermedios.

10 Antecedentes de la invención

El Cabazitaxel presenta notables propiedades anticáncer y antileucémicas. El Cabazitaxel, conocido químicamente como (2R,3S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-3-fenilpropionato de 4-acetoxi-2 α -benzoiloxi-5 β ,20-epoxi-1-hidroxi-7 β 10 β -dimetoxi-9-oxo-tax-11-en-13 α -ilo y se representa con la siguiente fórmula estructural:

15



El compuesto se describió en el documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.847.170 (en lo sucesivo en el presente documento denominado documento US'170). Se comercializa con el nombre comercial Jevtana como su solvato de acetona. El Cabazitaxel se prepara de acuerdo con el procedimiento que se describe más particularmente en el documento US'170.

Aunque el Cabazitaxel es un tratamiento de segunda línea muy importante para el CRPC metastásico, todavía extralimitación de informes sobre la síntesis de Cabazitaxel. Aventis informó la primera ruta de síntesis del Cabazitaxel en el documento US'170 comenzando a partir de 10-desacetilbacatina III (10-DAB). La síntesis consistió en más de cinco etapas con un rendimiento informado muy bajo.

El documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.962.705 describió un procedimiento para los derivados taxoides usando agentes de alquilación tales como haluro de alquilo, sulfato de alquilo, oxonio en presencia de un agente de anionización.

El documento CN 102060815 proporciona un procedimiento para la conversión de Docetaxel en Cabazitaxel usando dimetilsulfato como un agente de alquilación en un disolvente orgánico débilmente alcalino (piridina).

El documento CN 102285947 informó de la síntesis de Cabazitaxel mediante metilación del grupo OH en las posiciones 7 y 10 en 10-DAB de forma simultánea para proporcionar 7,10-dimetil-10-DAB, que a continuación se acopló con una (3R,4S)- β -lactama protegida seguido por desprotección del 2'-OH, y el rendimiento total es de aproximadamente un 18,0 % para 3 etapas.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un procedimiento para la preparación de cabazitaxel y sus compuestos intermedios fundamentales que no solamente sea factible a escala industrial sino que también satisfaga las condiciones económicas de la escala en términos de rendimiento.

Objetos de la invención

45

Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de Cabazitaxel y su compuesto intermedio fundamental.

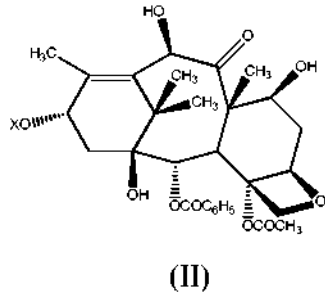
Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar Cabazitaxel usando agentes auxiliares quirales.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar Cabazitaxel a partir de

Docetaxel.

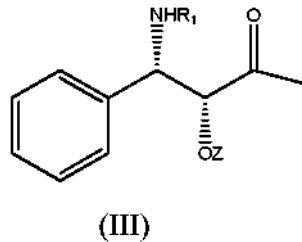
Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de cabazitaxel (I) que comprende la metilación del compuesto de fórmula (II)



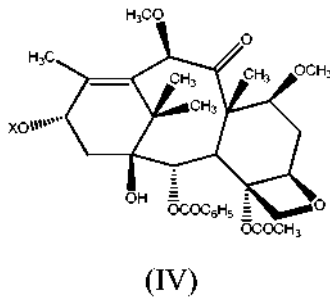
donde X representa H o cadena lateral de fórmula (III)

10



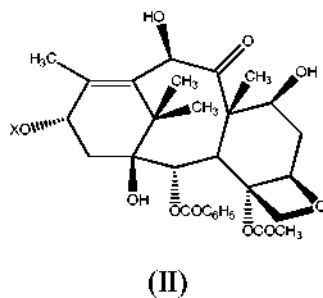
Z representa un grupo protector de hidroxilo, R1 es C(O)OC(CH₃)₃, usando un agente de metilación, trifluorometanosulfonato de metilo, para dar el compuesto de fórmula (IV)

15

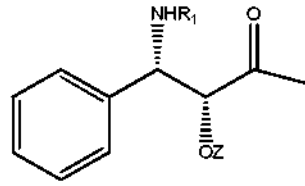


convirtiendo el compuesto de fórmula (IV) en cabazitaxel (I).

20 Además otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar cabazitaxel (I) que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)

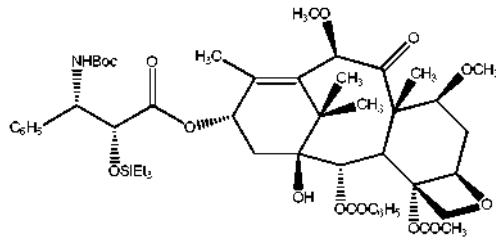


25 donde X representa cadena lateral de fórmula (III)



(III)

Z es trietilsililo, y R1 es C(O)OC(CH₃)₃,
 5 con trifluorometanosulfonato de metilo para obtener el compuesto de fórmula (XII)

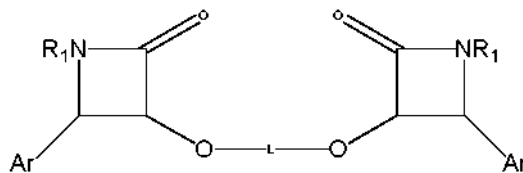


(XII)

convirtiendo el compuesto de fórmula (XII) en cabazitaxel.

10

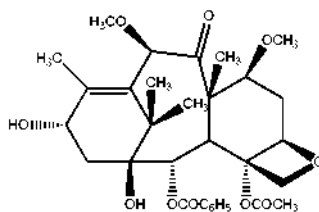
De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de cabazitaxel donde la bis lactama nueva y quiral de fórmula (V)



(V)

15

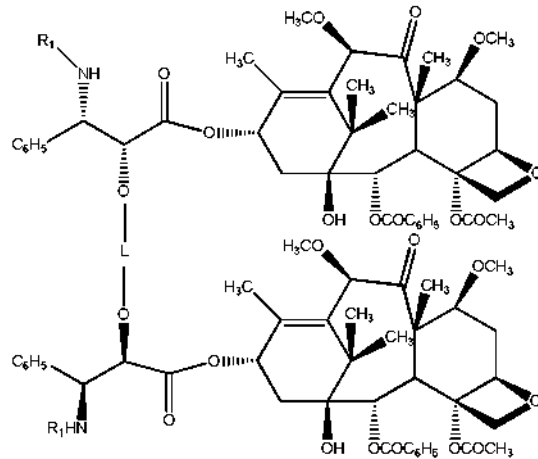
R1 se ha definido anteriormente, Ar es un grupo fenilo y L es un conector que se puede escindir se hace reaccionar con un precursor de taxano adecuado de fórmula (VI)



(VI)

20

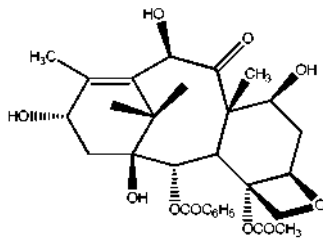
para dar un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

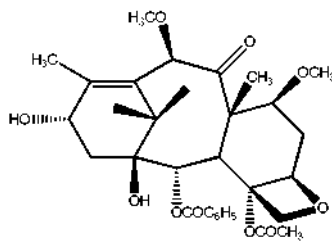
escindiendo el conector del compuesto de fórmula (VII) para dar cabazitaxel (I).

5 En un aspecto adicional la presente invención proporciona un procedimiento para preparar cabazitaxel que comprende la reacción del compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

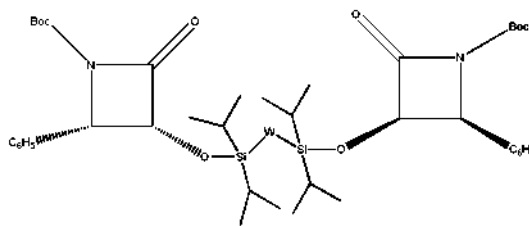
10 con trifluorometanosulfonato de metilo para obtener compuesto de fórmula (VI)



(VI)

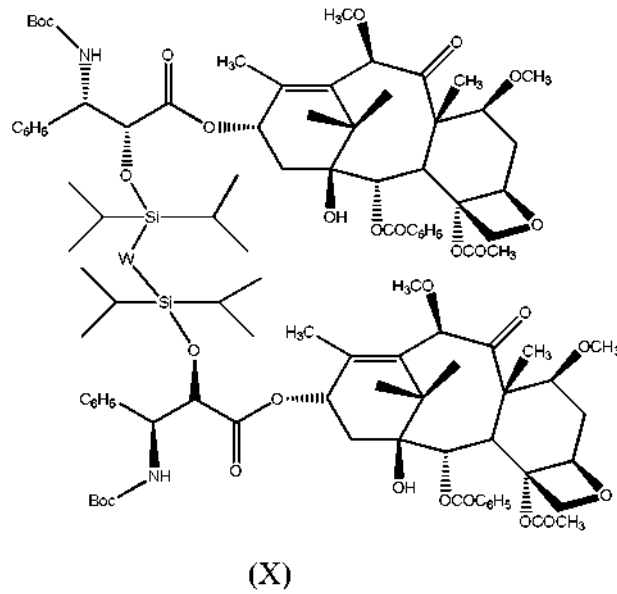
haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con compuesto de fórmula (IX)

15



(IX)

donde BOC es $\text{CO}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, y W es un alquilo que tiene $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ para dar el compuesto de fórmula (X)

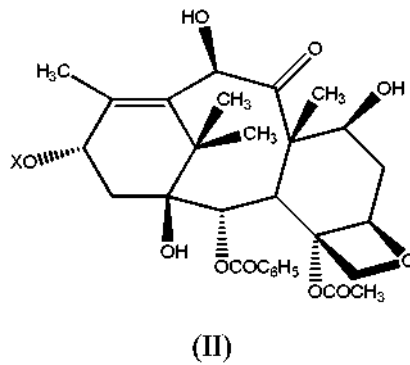


5
tratando el compuesto de fórmula (X) en presencia de disolvente y base para obtener cabazitaxel (I).

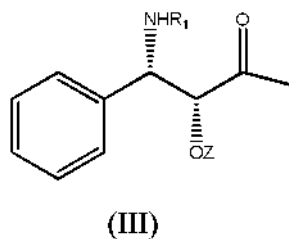
Descripción detallada

10 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar cabazitaxel.

En consecuencia, la presente invención proporciona un procedimiento para la metilación de los dos grupos hidroxilo en las posiciones 7 y 10 de la 10-desacetilbacatina o derivados de la misma de fórmula (II)



15
donde, X representa H o cadena lateral de fórmula (III)

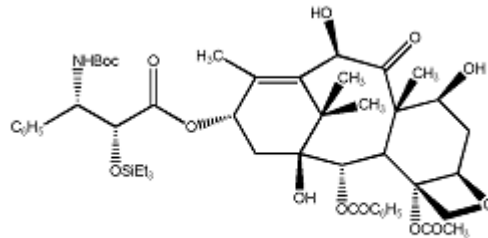


20
donde Z representa grupo protector de hidroxilo y R1 es $\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, usando trifluorometanosulfonato de metilo

como agente de metilación. Este procedimiento incluye la conversión directa del docetaxel en cabazitaxel o la metilación de 10-desacetil bacatina y la conversión adicional de la 7,10 dimetil bacatina en cabazitaxel.

De forma más específica, de acuerdo con uno de los aspectos de la presente invención, se describen métodos para la preparación de cabazitaxel usando docetaxel.

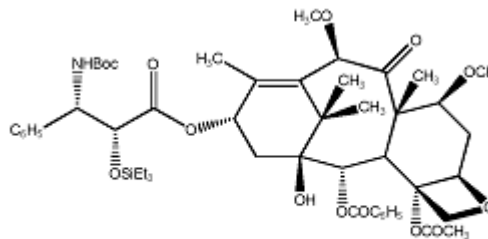
En consecuencia, en una realización la presente invención proporciona un procedimiento para preparar cabazitaxel donde el compuesto de fórmula estructural (XI)



(XI)

10

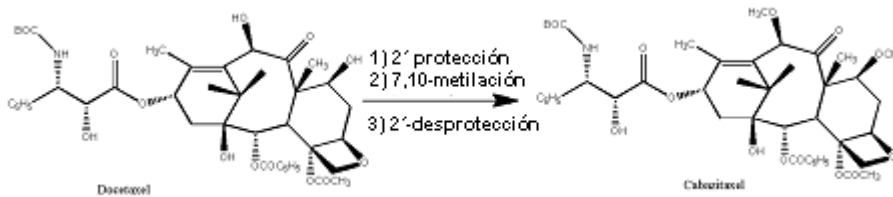
se hace reaccionar con trifluorometanosulfonato de metilo para dar el compuesto de fórmula (XII)



(XII)

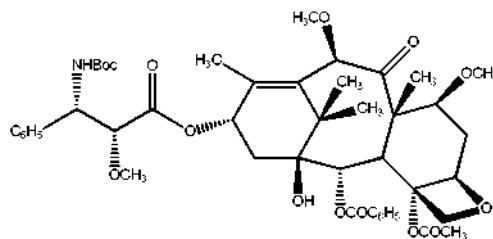
15 El compuesto de fórmula (XII) se puede convertir en cabazitaxel.

El procedimiento se puede ejemplificar siguiendo el esquema



20

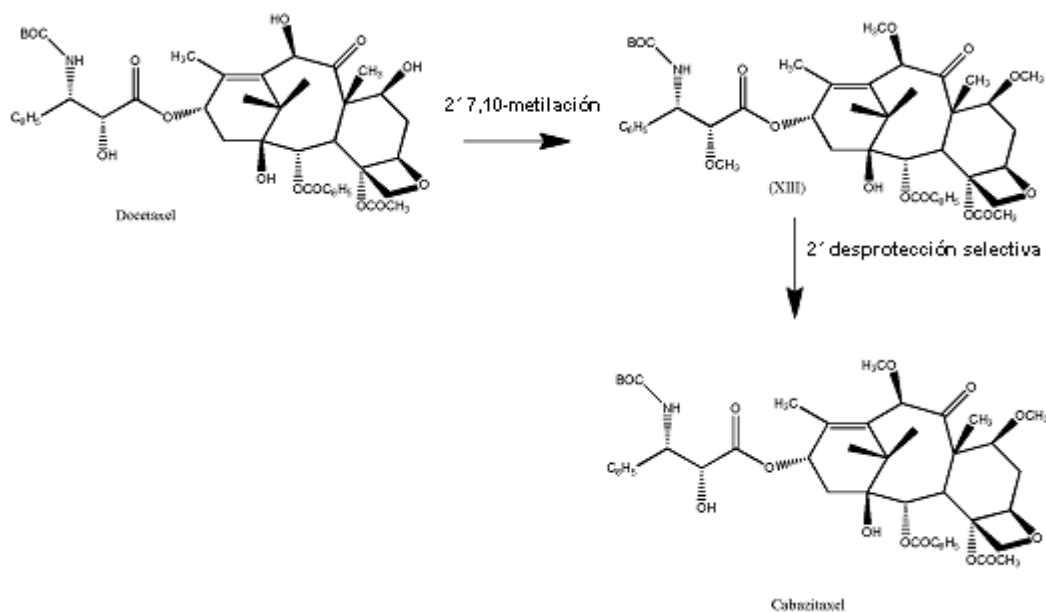
Por la presente se describe un procedimiento adicional para preparar cabazitaxel mediante desprotección selectiva del compuesto de fórmula (XIII)



(XIII)

25

El procedimiento se puede ejemplificar adicionalmente siguiendo el esquema



En el procedimiento de la presente invención el grupo protector se puede seleccionar entre cualquier grupo protector de hidroxilo adecuado preferentemente un grupo protector de sililo tal como trietilsililo que se usa para la finalidad de la presente invención.

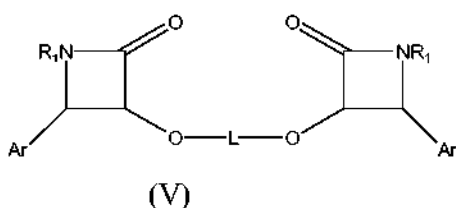
La reacción de protección se puede realizar en presencia de un disolvente y base adecuados. El disolvente se puede seleccionar entre cualquier disolvente adecuado tal como entre el grupo que comprende nitrilo, hidrocarburo clorado, disolvente aprótico polar, éteres y mezclas de los mismos. La base se puede seleccionar entre bases inorgánicas tales como carbonato o bicarbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, hidróxido metálico, la base orgánica se puede seleccionar entre el grupo que consiste en alquil amina tal como trietil amina, morfolina, piridina tal como dimetil amino piridina, piperidina o similares.

La protección del grupo -OH en la posición 2' la seguida por la metilación del grupo hidroxilo en las posiciones 7 y 10. La metilación se realiza usando trifluorometanosulfonato de metilo (triflato de metilo). La reacción se puede realizar en presencia de disolvente y base. El disolvente usado en la reacción de metilación se puede seleccionar entre cualquier disolvente orgánico adecuado tal como disolvente seleccionan entre la clase de éster, cetona, éter, éter cíclico o similares. La base se puede seleccionar entre cualquier base adecuada usada en metilación, en el presente procedimiento se usan preferentemente sales de hexametildisilazida. La metilación en las posiciones 2',7,10 también se puede realizar en presencia de disolvente y base adecuados.

El cabazitaxel protegido preparado de ese modo se puede someter a desprotección o desprotección selectiva en presencia de base. Preferentemente se usa una base suave tal como fluoruro de tetrabutilamonio.

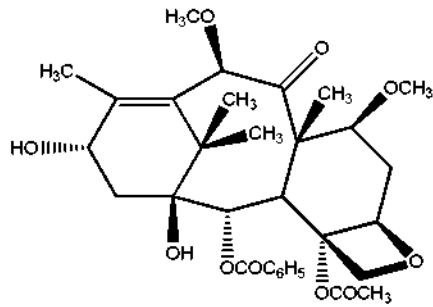
El procedimiento que se ha mencionado anteriormente de protección del grupo -OH, metilación y desprotección o metilación en las posiciones 2',7,10 y desprotección 2' selectiva para obtener cabazitaxel se puede realizar en una sola etapa, es decir, sin aislar las etapas intermedias o en múltiples etapas.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de Cabazitaxel, donde las bis-lactamas quirales, nuevas de fórmula (V)



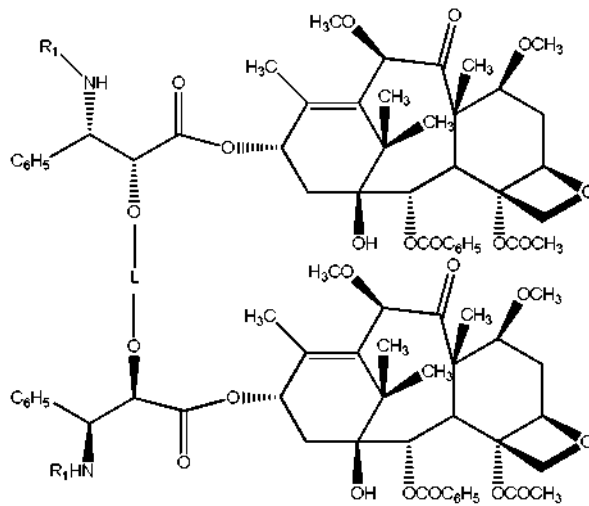
R1 se ha definido anteriormente, Ar es un grupo fenilo y L es un conector que se puede escindir se hace reaccionar con un precursor de taxano adecuado que tiene un grupo hidroxilo C-13 libre.

En consecuencia, el cabazitaxel se puede preparar haciendo reaccionar un precursor de taxano de fórmula (VI):



(VI)

5 con un compuesto de fórmula (V) para dar un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

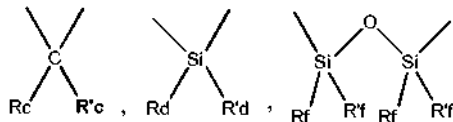
El Cabazitaxel se libera del compuesto de fórmula (VII) mediante escisión del conector.

10

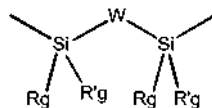
El conector que se puede escindir L puede ser quiral o no quiral, seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, sililo, ésteres, diésteres y grupo bencilo hidrogenolizable.

El radical L adicional se puede seleccionar entre el compuesto de fórmula estructural

15



o

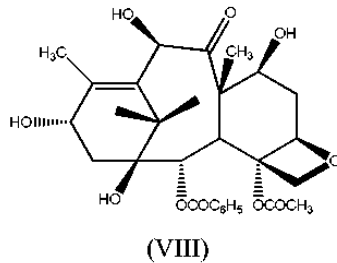


20

donde Rc y R'c, idénticos o diferentes son alquilo, arilo o hidrógeno, Rd y R'd, idénticos o diferentes son alquilo, arilo

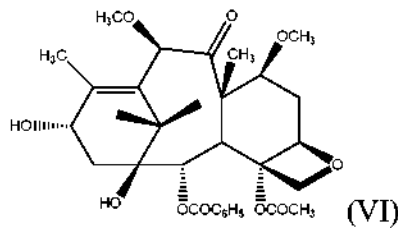
o hidrógeno, Rf y R'f, idénticos o diferentes son alquilo, arilo o hidrógeno, Rg y R'g, idénticos o diferentes son alquilo, arilo o hidrógeno; W es un alquilo. El radical W adicional puede ser un alquilo de 1-30 átomos de carbono.

En una realización el precursor de taxano se puede preparar haciendo reaccionar la 10-desacetil bacatina III de fórmula (VIII)



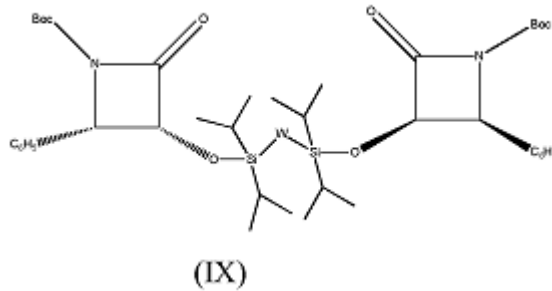
con agente de metilación, preferentemente trifluorometanosulfonato de metilo . La reacción de metilación se realiza en presencia de una base, preferentemente la base usada en el presente documento es la sal de hexametil disilazida tal como hexametil disilazida de sodio, potasio, litio.

La 7,10-dimetoxi-10-desacetil bacatina- III (VI) preparada de ese modo



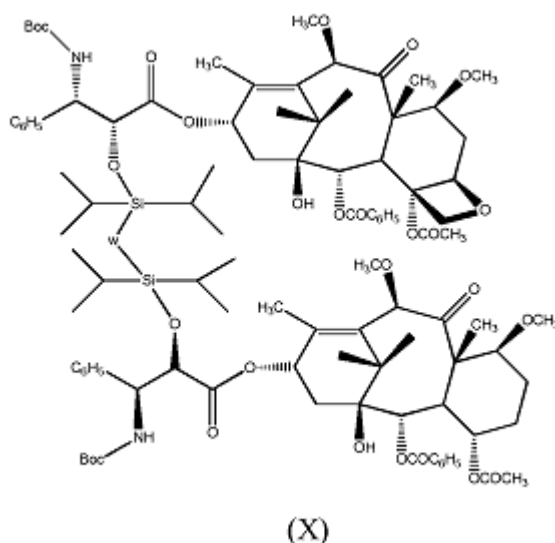
15

se hace reaccionar con la N-boc-bis lactama de fórmula (IX)



20

BOC = CO(O)C-(CH3), W = alquilo de 1-30 átomos de carbono para dar el compuesto de fórmula (X)



La reacción se realiza en presencia de un disolvente y base adecuados. El procedimiento comprende la reacción, en presencia de disolventes seleccionado entre las clases de éter, éter cíclico, éster, disolvente halogenado, 5 hidrocarburo, disolvente prótico o aprótico. La base se puede seleccionar entre cualquier base adecuada para una reacción de ese tipo, preferentemente la presente invención usa sal de hexa metil disilazida tal como hexametil disilazida de sodio, potasio o litio.

El compuesto de fórmula (X) se somete a una reacción para la escisión del conector para dar cabazitaxel. La 10 reacción se puede realizar en presencia de disolvente y base. El disolvente se puede seleccionar entre cualquier disolvente adecuado tal como éter tal como tetrahidrofurano, cetona tal como acetona, éster tal como acetato de etilo, alcano tal como heptano, alcohol tal como, alcohol isopropílico, nitrilo tal como acetonitrilo o similares. El disolvente se puede usar como un solo disolvente, como mezcla o como una combinación de solvente antisolvente de los mismos.

15 El Cabazitaxel obtenido de ese modo se puede purificar adicionalmente mediante tratamiento con disolventes, tales como acetonitrilo, dietil éter, benziloxi metil éter, bencil éter, éter de petróleo, éster tales como acetato de etilo, alcohol tal como etanol, metanol, isopropanol ya sea como un solo disolvente o como una mezcla de disolventes en diferentes proporciones, preferentemente en acetonitrilo y un alcohol preferentemente metanol. El Cabazitaxel 20 también se podría purificar mediante cromatografía en columna pero los rendimientos pueden ser de nivel más bajo.

A continuación se presentan los ejemplos específicos que describen la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención en modo alguno.

25 Ejemplos:

Ejemplo 1: Preparación de (2'-Tes-docetaxel) (XI)

A una mezcla de docetaxel (807 mg) en 25 ml de diclorometano a 0 °C se añadió dimetilaminopiridina, (122 mg) y 30 trietilamina (0,278 ml) seguido por cloruro de trietilsililo (150 mg). El producto se aisló mediante extracción seguido por evaporación de disolvente, se purificó sobre gel de sílice usando hexano/acetona como eluyente para obtener aproximadamente 800 mg de 2'-Tes-docetaxel, con un rendimiento de aproximadamente un 90 %.

Ejemplo 2: Preparación de 2'-Tes-7,10 dimetoxi-docetaxel (XII)

35 Al 2'-Tes-docetaxel (500 mg) en 10 ml de THF de -30 a -50 °C se añadió LiHMDS, (1 ml) y trifluorometanosulfonato de metilo (0,120 ml). El producto se aisló mediante extracción seguido por evaporación de disolvente, se purificó sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol como eluyente para obtener aproximadamente 464 mg de 2'-Tes-7,10-dimetoxi-docetaxel, con un rendimiento de aproximadamente un 90 %.

40 Ejemplo 3: Preparación de cabazitaxel (I)

Al 2'-Tes-7,10-dimetoxi-Tes-docetaxel (380 mg) en 10 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente se añadió 45 fluoruro de tetrabutilamonio, (800 ul). El producto se aísla mediante extracción y evaporación de disolvente, se purifica sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol como eluyente para obtener aproximadamente 275 mg de Cabazitaxel, con un rendimiento de aproximadamente un 80 %.

Ejemplo 4: Preparación de 2',7, 10-trimetoxi-docetaxel (XIII)

Al Docetaxel (2 g) en 25 ml de tetrahidrofurano de -30 a -50 °C se añadió LiHMDS, (7,4 ml) y 5 trifluorometanosulfonato de metilo (0,815 ml). Seguido por extracción y evaporación de disolvente, se purificó sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol como eluyente para obtener aprox 1,7 g de 2',7,10-trimetoxi-docetaxel, con un rendimiento de aproximadamente un 80 %.

Ejemplo 5: Preparación de Cabazitaxel (I)

10

Al trimetoxi-Docetaxel (850 mg) en 25 ml de diclorometano a 0 °C se añadió una solución acuosa de HBr (2 ml) y se permitió que la reacción se completara, el producto se aisló por extracción y evaporación de disolvente, se purificó sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol como eluyente para obtener aproximadamente 600 mg de cabazitaxel, con un rendimiento de aproximadamente un 72 %.

15

Ejemplo 6: Preparación de 7, 10-dimetoxi-10-desacetil bacatina III (VI)

En atmósfera de argón, 2,43 g de desacetil bacatina en 50 ml de tetrahidrofurano se enfriaron de -30 a -50 °C seguido por la adición de 1,23 ml de triflato de Metilo y 9,8 ml de LiHMDS 1 M. El producto se aisló mediante 20 extracción seguido por evaporación de disolvente, se purificó sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol como eluyente para obtener aproximadamente 2,2 g de 7,10-dimetoxi-desacetil bacatina, con un rendimiento de aproximadamente un 87 %.

Ejemplo 7: Preparación de compuesto de fórmula (X)

25

A 8,2 g, de 7,10-dimetoxi-desacetil bacatina en una mezcla de tetrahidrofurano y dimetilformamida se añadieron 7,363 g de N-Boc-bis-lactama y 15 ml de LiHMDS 1 M de -20 °C a -30 °C en atmósfera de argón, el producto se aisló mediante extracción, seguido por evaporación del disolvente para proporcionar aproximadamente 17 g del compuesto de fórmula (X) dimérico.

30

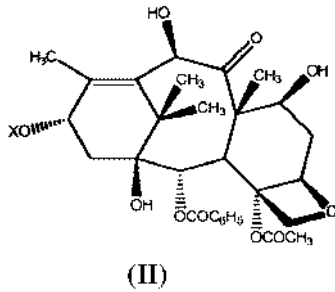
Ejemplo 8: Preparación de cabazitaxel (I)

A 3 g del dímero (XI), en 20 ml de tetrahidrofurano, a 0 °C se añadieron 3,8 ml de fluoruro de tetrabutilamonio y se dejó con agitación en atmósfera de argón. El producto se aisló mediante extracción seguido por evaporación del 35 disolvente para proporcionar aproximadamente 3,17 g de Cabazitaxel.

REIVINDICACIONES

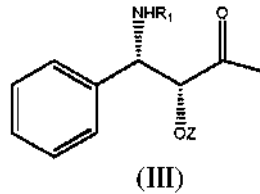
1. Procedimiento para preparar cabazitaxel (I) que comprende una etapa de:

5 reacción de un compuesto de fórmula (II)



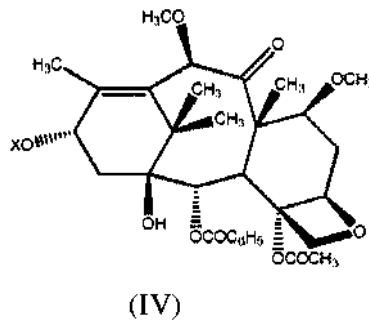
10 donde X representa H o cadena lateral de fórmula (III)

10



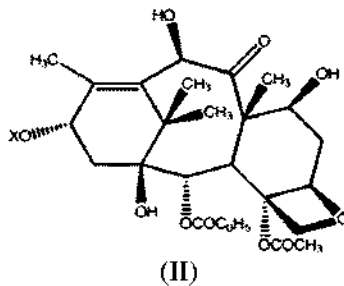
Z representa un grupo protector de hidroxilo, y R1 es C(O)OC(CH₃)₃,
con trifluorometanosulfonato de metilo para dar el compuesto de fórmula (IV)

15

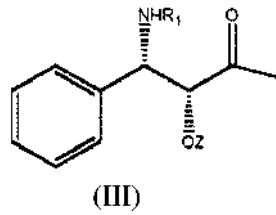


2. El procedimiento para preparar cabazitaxel de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una etapa de:

20 reacción del compuesto de fórmula II

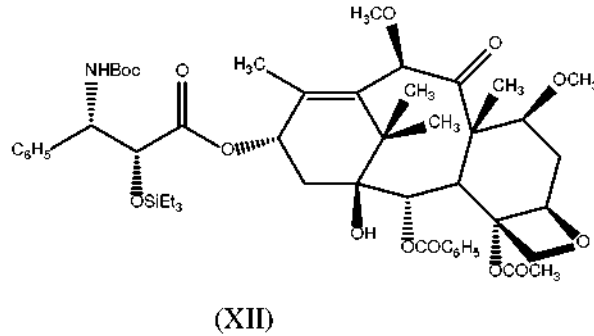


donde X representa cadena lateral de fórmula (III),



Z es trietilsililo, y R1 es C(O)OC(CH₃)₃,
con trifluorometanosulfonato de metilo para obtener un compuesto de fórmula (XII)

5



3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende adicionalmente la desprotección del grupo hidroxilo en la posición 2' del compuesto de fórmula XII mediante el tratamiento del compuesto de fórmula XII con una base, para obtener cabazitaxel.

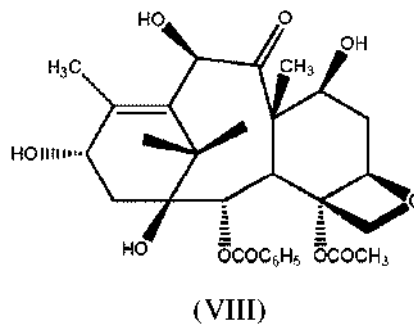
10

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, donde la base es fluoruro de tetrabutilamonio.

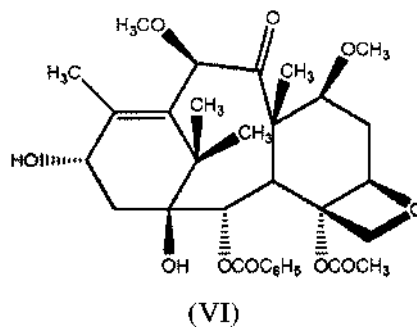
5. El procedimiento para preparar cabazitaxel de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una etapa de:

15

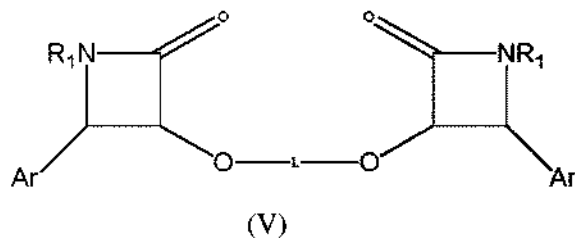
reacción del compuesto de fórmula VIII



20 con trifluorometanosulfonato de metilo para obtener un compuesto de fórmula (VI)

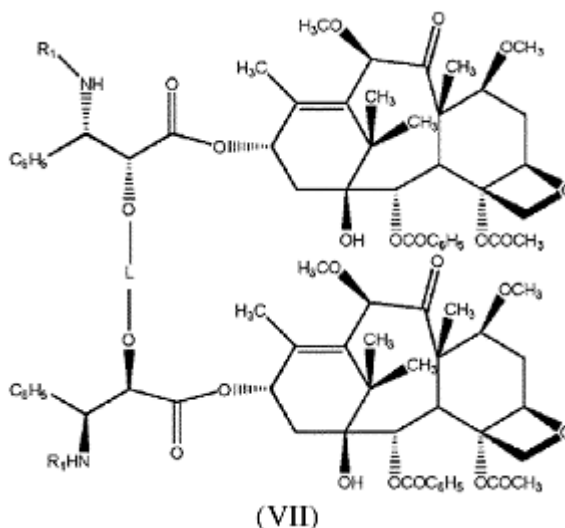


6. El procedimiento para preparar cabazitaxel de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende adicionalmente la reacción del compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (V)



5

donde R1 es C(O)OC(CH3)3, Ar es un grupo fenilo y L es un conector que se puede escindir, para dar un compuesto de fórmula (VII)



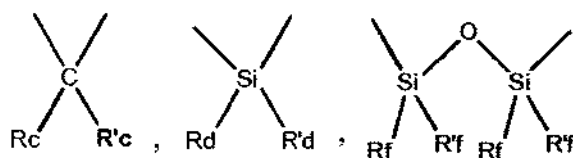
10

y escindir el conector del compuesto de fórmula (VII) para obtener cabazitaxel (I).

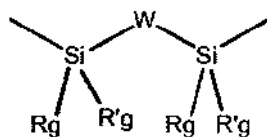
7. El procedimiento para preparar cabazitaxel de acuerdo con la reivindicación 6, donde el conector que se puede escindir se selecciona entre el grupo que consiste en cetales hidrolizables, acetales, sililo, ésteres, diésteres y un grupo bencilo hidrogenolizable.

8. El procedimiento para preparar cabazitaxel de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, donde el conector que se puede escindir se selecciona entre un compuesto de fórmula estructural

20



o



25

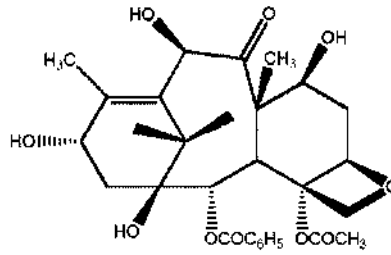
donde Rc y R'c, idénticos o diferentes son alquilo, arilo o hidrógeno, Rd y R'd, idénticos o diferentes son alquilo, arilo o hidrógeno, Rf y R'f, idénticos o diferentes son alquilo, arilo o hidrógeno, Rg y R'g, idénticos o diferentes son alquilo,

arilo o hidrógeno; W es un alquilo, preferentemente un alquilo de 1-30 átomos de carbono.

9. El procedimiento para preparar cabazitaxel de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, que comprende las etapas de:

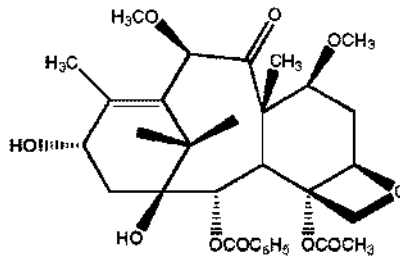
5

a. reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con trifluorometanosulfonato de metilo



(VIII)

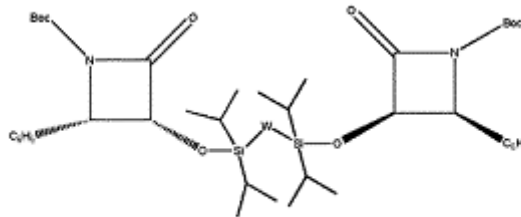
10 para dar el compuesto de fórmula (VI)



(VI)

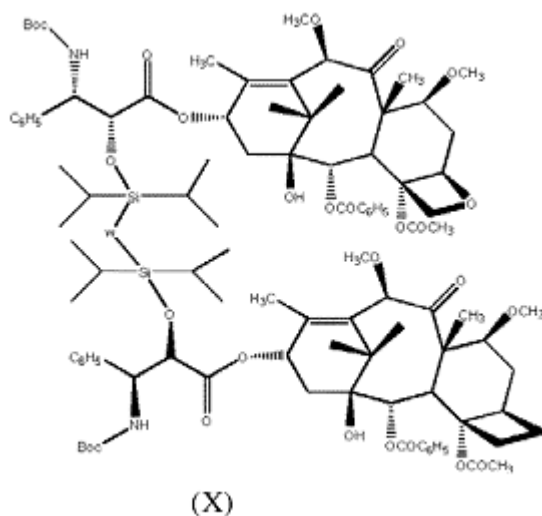
b. reacción del compuesto de fórmula (VI) con compuesto de fórmula (IX)

15



(IX)

para dar el compuesto de fórmula (X)



donde W es un alquilo que tiene C₁-C₃₀

c. tratamiento del compuesto de fórmula (X) en presencia de disolvente y base para obtener cabazitaxel (I).

5

10. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la reacción de metilación con trifluorometanosulfonato de metilo se realiza en presencia de disolvente y base, y preferentemente el disolvente se selecciona entre la clase de éster, cetona, éter, éter cíclico o similares.

10

11. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la reacción de metilación con trifluorometanosulfonato de metilo se realiza en presencia de una base, y preferentemente la base se selecciona entre hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio y hexametildisilazida de potasio.

12.

El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde la reacción con bis-lactamas de fórmula (IX) se realiza en presencia de un disolvente y base, y preferentemente el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en éter, éter cíclico, éster, disolvente halogenado, hidrocarburo, disolvente prótico y aprótico.

15

13.

El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, donde la reacción con bis-lactamas de fórmula (IX) se realiza en presencia de un disolvente y base, y preferentemente la base se selecciona entre hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio y hexametildisilazida de potasio.

20

14.

El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, donde la escisión del conector se realiza en presencia de un disolvente y base, y preferentemente el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en éter tal como tetrahidrofurano, cetona tal como acetona, éster tal como acetato de etilo, alcano tal como heptano, alcohol tal como alcohol isopropílico, nitrilo tal como acetonitrilo o similares, y mezclas de los mismos.

25

15. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, donde la escisión del conector se realiza en presencia de disolvente y base.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden
5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 5847170 A [0003]
- 10 • US 5962705 A [0005]
- CN 102060815 [0006]
- CN 102285947 [0007]