



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 312 655**

51 Int. Cl.:
C07D 451/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02796735 .5**

96 Fecha de presentación : **24.12.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1467993**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.2004**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ésteres de escopina.**

30 Prioridad: **12.01.2002 DE 102 00 943**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es: **Brandenburg, Jörg;**
Pfrenge, Waldemar y
Rall, Werner

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

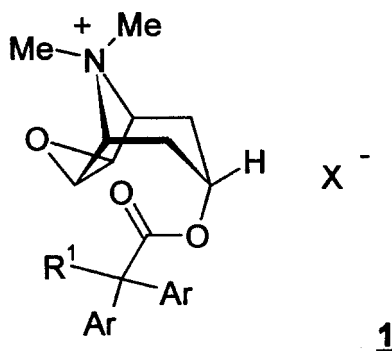
ES 2 312 655 T3

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 ésteres de escopina.

El invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de ésteres de escopina de la fórmula general 1



en los que X^- y los radicales R^1 y Ar pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva.

Antecedentes del invento

Los agentes anticolinérgicos se pueden emplear de un modo terapéuticamente conveniente en el caso de un gran número de enfermedades. Han de resaltarse aquí por ejemplo la terapia de un asma o de una COPD (de Chronic Obstructive Pulmonary Disease = enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Para la terapia de estas enfermedades se proponen, por ejemplo por el documento de solicitud de patente internacional WO 92/16528, agentes anticolinérgicos, que tienen un entramado fundamental de escopina, de tropenol o también de tropina.

La misión en la que se basa el documento WO 92/16528 tiene como meta la puesta a disposición de compuestos eficaces como anticolinérgicos, que están caracterizados por una actividad largamente persistente. Para la resolución del problema planteado por esta misión, se divulgan por el documento WO 92/16528, entre otros, ésteres de ácido benzílico de la escopina, del tropenol o también de la tropina.

Para la terapia de enfermedades crónicas es con frecuencia deseable poner a disposición medicamentos con una duración más larga del efecto. Con ello se puede garantizar por regla general que se presente durante un período de tiempo más largo la concentración de la sustancia activa en el organismo, que es necesaria para la consecución del efecto terapéutico, sin tener que llevar a cabo una administración repetida, demasiado frecuente, del medicamento. La aplicación de una sustancia activa en intervalos de tiempo más largos contribuye, por lo demás, en alto grado al bienestar del paciente. Es especialmente deseable la puesta a disposición de un medicamento, que se pueda emplear de un modo terapéuticamente conveniente por aplicación a razón de una vez por día (dosis de una sola vez). Una aplicación que se efectúa una vez por día tiene la ventaja de que el paciente se puede habituar con relativa rapidez a la ingestión regular del medicamento en determinados momentos del día.

Con el fin de poder pasar a emplearse como medicamento administrable a razón de una vez por día, han de establecerse requisitos especiales para la sustancia activa que se ha de aplicar. En primer término, la deseada iniciación del efecto después de una toma del medicamento debería efectuarse con relativa rapidez y en el caso ideal éste debe presentar una actividad lo más constante que sea posible durante un período de tiempo más largo que sigue a aquella. Por otro lado, la duración de la acción del medicamento no debería sobrepasar esencialmente un período de tiempo de aproximadamente un día. En el caso ideal, una sustancia activa muestra un perfil de efecto de tal índole que se puede controlar de una manera deliberada la preparación de un medicamento aplicable una vez por día, que contiene la sustancia activa en unas dosis terapéuticamente convenientes.

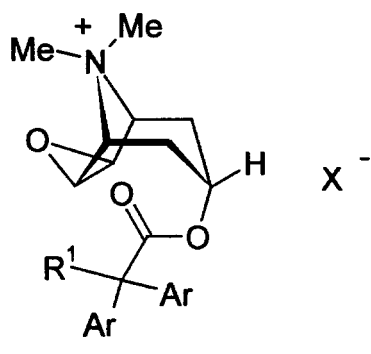
Se encontró que los ésteres de la escopina, del tropenol o también de la tropina, que se divulgan en el documento WO 92/16528, no satisfacen estos requisitos aumentados. Ellos, a causa de su duración extremadamente larga del efecto, que sobrepasa manifiestamente el período de tiempo mencionado precedentemente de aproximadamente un día, no son aprovechables terapéuticamente como dosificación a razón de una vez por día.

A diferencia de los compuestos divulgados, por ejemplo, en el documento WO 92/16528, se hace posible la preparación de medicamentos eficaces anticolinérgicamente, aplicables una vez por día, cuando pasan a emplearse ésteres de escopina de la fórmula 1

5

10

15



en los que X^- y los radicales R^1 y Ar pueden tener los significados seguidamente mencionados.

20

Junto a los procedimientos de síntesis para la preparación de los ésteres de escopina, que se divulgan en el documento WO 92/16528, se divulgan procedimientos para la preparación de ésteres de escopina, por ejemplo, también en el documento de solicitud de patente europea EP 418.716 A1. Estos procedimientos, conocidos en el estado de la técnica, son aplicables también para la preparación de los compuestos de la fórmula 1. No obstante, en el caso de estos accesos sintéticos se trata de modos de proceder parcialmente más complejos, que constan de varias etapas de síntesis.

25

Es misión del presente invento poner a disposición un procedimiento de síntesis que haga posible un acceso sintético más sencillo a los compuestos de la fórmula general 1.

30 Descripción detallada del invento

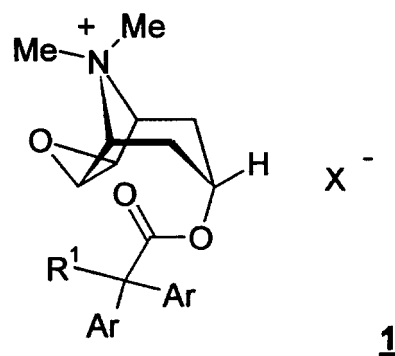
De manera sorprendente, se encontró que se pueden obtener, en una única etapa de reacción, compuestos de la fórmula 1

35

40

45

50

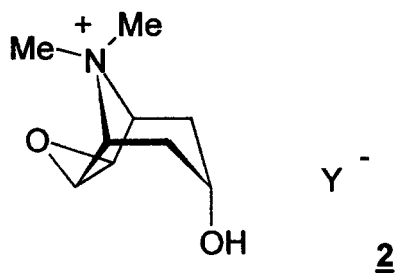


en los que X^- y los radicales R^1 y Ar pueden tener los significados seguidamente mencionados, cuando como material de partida pasan a emplearse compuestos de la fórmula 2

55

60

65



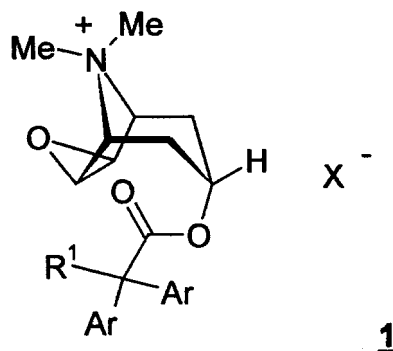
ES 2 312 655 T3

Correspondientemente, el presente invento corresponde a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula 1

5

10

15



20 en los que

X^- puede significar cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o trifluorometano-sulfonato,

25

R^1 puede significar hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CF_3 o fluoro; y

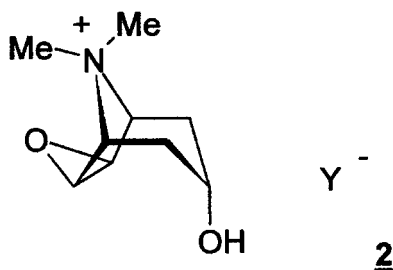
Ar puede significar un radical seleccionado entre el conjunto que consta de fenilo, naftilo, tienilo y furilo, que eventualmente puede estar sustituido una vez o dos veces con uno o dos radicales seleccionados entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , hidroxilo, fluoro, cloro, bromo o CF_3 ,

30

caracterizado porque un compuesto de la fórmula 2

35

40



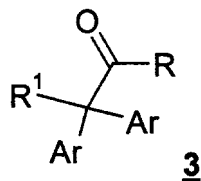
45 en el que

Y^- puede significar cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o trifluorometano-sulfonato,

50

se hace reaccionar en una etapa con un compuesto de la fórmula 3

55



60

en el que

R puede significar un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidroxilo, metoxi, etoxi, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, feniloxi, nitrofeniloxi, fluorofeniloxi, pentafluorofeniloxi, viniloxi, 2-aliloxi, -S-metilo, -S-etilo y -S-fenilo, y

65

los radicales R^1 y Ar pueden tener uno de los significados mencionados precedentemente.

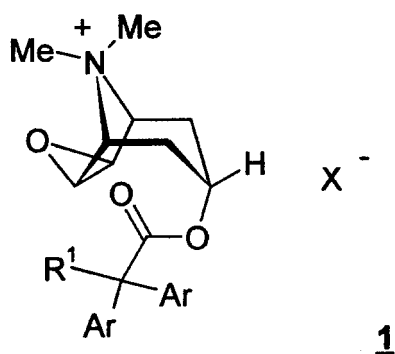
ES 2 312 655 T3

De modo preferido, el presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula 1

5

10

15



20

en los que:

X⁻ puede significar bromo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato;

25

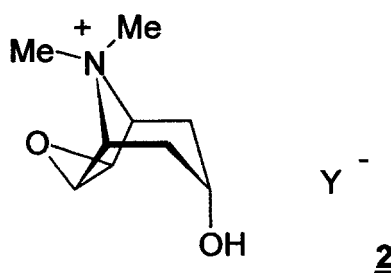
R¹ puede significar hidroxilo, metilo, CF₃ o fluoro; y

Ar puede significar un radical seleccionado entre el conjunto que consta de fenilo, tienilo y furilo, caracterizado porque un compuesto de la fórmula 2

30

35

40



45

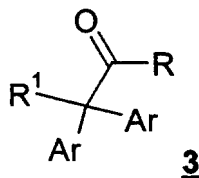
en el que

Y⁻ puede significar bromo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato,

se hace reaccionar en una etapa con un compuesto de la fórmula 3

50

55



60

en el que

R significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidroxilo, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, viniloxi y 2-aliloxi, y

65

los radicales R¹ y Ar pueden tener uno de los significados mencionados precedentemente.

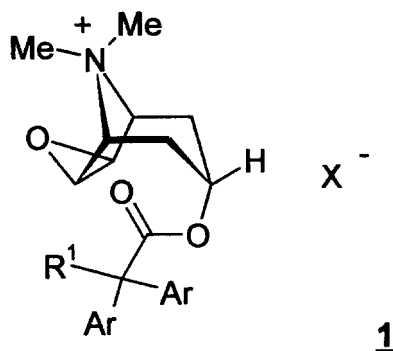
ES 2 312 655 T3

De modo especialmente preferido, el presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula 1

5

10

15



20 en los que

X⁻ puede significar bromo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato;

25

R¹ puede significar hidroxilo o metilo; y

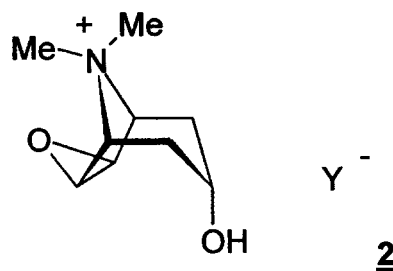
Ar puede significar fenilo o tienilo,

caracterizado porque un compuesto de la fórmula 2

30

35

40



en el que

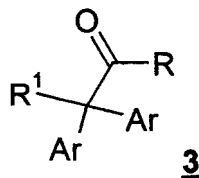
45

Y⁻ puede significar bromo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato;

se hace reaccionar en una etapa con un compuesto de la fórmula 3

50

55



en el que

60

R significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidroxilo, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, viniloxi y 2-aliloxi, de modo preferido viniloxi y 2-aliloxi, y

los radicales R¹ y Ar pueden tener uno de los significados mencionados precedentemente.

65

Para la realización del procedimiento conforme al invento, se puede proceder tal como seguidamente se describe.

En una primera etapa, el compuesto de la fórmula 3 se recoge en un disolvente orgánico apropiado, de modo preferido en un disolvente orgánico polar, de modo especialmente preferido en un disolvente seleccionado entre el conjunto

ES 2 312 655 T3

que consta de acetonitrilo, nitrometano, formamida, dimetil-formamida, N-metil-pirrolidinona, dimetil-sulfóxido y dimetil-acetamida, siendo especialmente preferidas, de entre los disolventes mencionados precedentemente, dimetil-formamida, N-metil-pirrolidinona y dimetil-acetamida. Conforme al invento, son de importancia especial dimetil-formamida y N-metil-pirrolidinona, siendo especialmente preferida esta última.

5

Por cada mol del compuesto de la fórmula 3 que se ha empleado, pasan a emplearse de modo preferido entre 0,5 y 2 l (litros), de modo especialmente preferido entre 0,75 y 1,5 l, del mencionado disolvente.

Según sea la elección del compuesto de la fórmula 3, puede ser eventualmente conveniente activar a éste, antes de la reacción con el compuesto de la fórmula 2. Si como compuesto de la fórmula 3 se emplean los derivados, en los que R significa = OH, se prefiere conforme al invento el empleo de correspondientes reactivos de activación, tales como carbonil-diimidazol, carbonil-di-1,2,4-triazol, dicitclohexil-carbo-diimida o etil-dimetilaminopropil-carbodiimida, siendo especialmente preferida en este contexto la utilización de carbonil-diimidazol. Por cada mol del compuesto 3 con R = hidroxilo, que se ha empleado, se utilizan entre 1 y 2 moles del reactivo de acoplamiento. De modo preferido, pasan a emplearse 1 - 1,5 moles del reactivo de acoplamiento. Si pasan a emplearse los reactivos de acoplamiento mencionados precedentemente, tal como se prefiere en el caso de que R = hidroxilo, la mezcla de reacción entonces obtenida se agita de modo preferido en un intervalo de temperaturas de 15-35°C, de modo más preferido a 20-25°C, durante un período de tiempo de 1-8 horas, de modo preferido de 3-7 horas, antes de que se haga reaccionar ulteriormente tal como seguidamente se describe.

20

La mezcla de reacción del compuesto 3 en el disolvente mencionado precedentemente, eventualmente después de haber añadido uno de los reactivos de acoplamiento mencionados precedentemente en el caso de que R = hidroxilo, se ajusta seguidamente a una temperatura menor que 30°C, de modo preferido a una temperatura comprendida entre -20°C y 20°C, de modo especialmente preferido a una temperatura comprendida entre -10°C y 5°C, y se mezcla con el compuesto de la fórmula 2. Referidas al compuesto 3 originalmente empleado, se pueden añadir cantidades estequiométricas de un compuesto de la fórmula 2. De modo preferido conforme al invento, el compuesto 3 se presenta, no obstante, en un exceso en comparación con el compuesto 2. Por cada mol del compuesto 3 que se ha empleado, pasan a utilizarse conforme al invento entre 0,5 y 1 moles, de modo preferido entre 0,7 y 0,95 moles, de modo especialmente preferido entre 0,75 y 0,9 moles, del compuesto 2.

30

La mezcla de reacción mencionada precedentemente se reúne a continuación con una base apropiada, disuelta en uno de los disolventes mencionados precedentemente. En este caso pueden pasar a emplearse bases orgánicas o inorgánicas. Como bases orgánicas se utilizan, de modo preferido, imidazoliduros de metales alcalinos, que se pueden generar por ejemplo *in situ* a partir de los metales alcalinos e imidazol, o de los hidruros de metales alcalinos e imidazol. Como imidazoliduros de metales alcalinos entran en consideración de modo preferido los imidazoliduros de litio, sodio o potasio, siendo especialmente preferidos conforme al invento los imidazoliduros de sodio o litio. De modo especialmente preferido pasa a emplearse el imidazoliduro de litio. Como base inorgánica entran en consideración de modo preferido los hidruros de litio, sodio o potasio. De modo especialmente preferido, se emplea el hidruro de sodio como base inorgánica. De todas las bases mencionadas precedentemente, pasa a utilizarse de modo especialmente preferido el imidazoliduro de litio.

40

Si deben obtenerse compuestos de la fórmula 1, en los que R¹ representa hidroxilo, en vez de la reacción catalizada por una base, mencionada precedentemente, puede manifestarse como ventajosa una transesterificación en condiciones más suaves de reacción. En este caso se pueden usar ventajosamente zeolitas como catalizadores.

45

Si la reacción se lleva a cabo con una de las bases mencionadas precedentemente, por cada mol del compuesto 2 que se ha empleado, se emplean cantidades por lo menos estequiométricas de una base. De modo preferido, por cada mol del compuesto 2 que se ha empleado, se utilizan de 1 a 1,5 moles, de modo preferido de 1,1 a 1,3 moles de una base. Si la base se añade en forma de una solución, lo cual sucede en particular en el caso del imidazoliduro de litio, preferido conforme al invento y generado previamente *in situ*, pasa a utilizarse para ello de modo preferido aquel disolvente que encuentra utilización ya para la realización de las etapas mencionadas precedentemente. Por cada mol de la base empleada, pasan a emplearse de modo preferido entre 0,3 y 1,3 l, de modo especialmente preferido entre 0,5 y 1 l, del disolvente mencionado. Después de haberse terminado la adición de la base, se agita en un intervalo de temperaturas de 15-35°C, de modo preferido a 20-25°C, durante un período de tiempo de 4-48 horas, de modo preferido de 8-36 horas.

55

A la suspensión así resultante se le añade, a una temperatura constante, un ácido H-X. La elección del ácido se determina en tal caso según sea el anión X⁻ en el producto final deseado de la fórmula general 1. Por cuanto que en el marco del presente invento se sintetizan de modo preferente los compuestos de la fórmula general 1, en los que X⁻ representa bromuro, se describe el siguiente modo de proceder para la preparación de los productos finales de la fórmula 1 que contienen bromuro, que son preferidos conforme al invento. Para un experto en la especialidad es evidente que un correspondiente modo de proceder puede encontrar utilización, por elección del reactivo apropiado H-X, de una manera análoga también para la preparación de los compuestos en los que X⁻ no representa bromuro.

60

Para la preparación de compuestos de la fórmula 1 con X⁻ = bromuro se añaden a una temperatura constante, de modo preferido de 2 a 4 moles, de modo más preferido de 2 a 3 moles, de modo especialmente preferido de 2,2 a 2,6 moles de bromuro de hidrógeno, referidos al compuesto de la fórmula 3 que se ha empleado. El bromuro de hidrógeno utilizado se puede añadir en este caso o bien en forma gaseosa o en forma de soluciones, preferiblemente saturadas.

65

ES 2 312 655 T3

De modo preferido conforme al invento, la adición de bromuro de hidrógeno se efectúa en una forma disuelta en ácido acético glacial. De manera especialmente preferida, pasa a emplearse en este caso una solución al 33% de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial. Después de haberse terminado la adición, se sigue agitando a una temperatura constante, eventualmente también mediando enfriamiento por hielo (durante entre 0,5 y 6 horas).

5

Finalmente, la solución obtenida se mezcla con un disolvente orgánico no polar, preferiblemente con un disolvente seleccionado entre el conjunto que consta de acetona, tolueno, acetato de n-butilo, diclorometano, dietil-éter, tetrahidrofurano y dioxano, de modo especialmente tolueno o acetona.

10

Después de haber mezclado bien a fondo, el producto aislado por cristalización se separa y se lava con el disolvente no polar, mencionado precedentemente. Para la separación de impurezas solubles en agua, el producto bruto se puede tratar con soluciones acuosas de un bromuro, p.ej. una solución de bromuro de sodio o potasio.

15

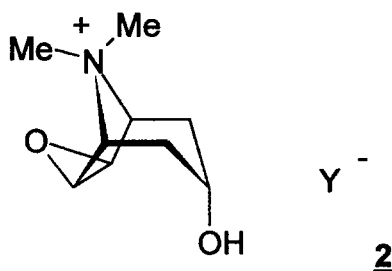
Una purificación más amplia de los compuestos de la fórmula 1, obtenidos de esta manera, siempre y cuando sea necesaria, puede efectuarse por cromatografía a través de gel de sílice o mediante recristalización a partir de disolventes apropiados, tales como p.ej. alcoholes inferiores, tales como por ejemplo isopropanol.

20

Mediante la utilización de los compuestos de la fórmula 2, que son conocidos en el estado de la técnica, como materiales de partida para la síntesis de las estructuras de la fórmula 1, se consigue un acceso a estas estructuras eficaces anticolinérgicamente en sólo una etapa de reacción.

De modo correspondiente, un aspecto adicional del presente invento se refiere a la utilización de compuestos de la fórmula 2

25

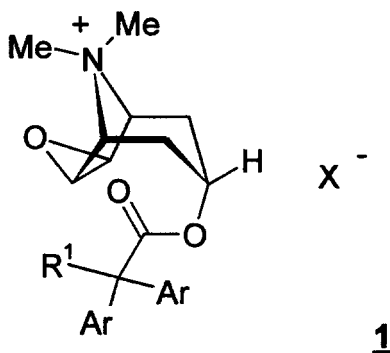


en los que

40

Y^- significa cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, como material de partida para la preparación de compuestos de la fórmula 1

45



en los que

60

X^- puede significar cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o trifluorometano-sulfonato;

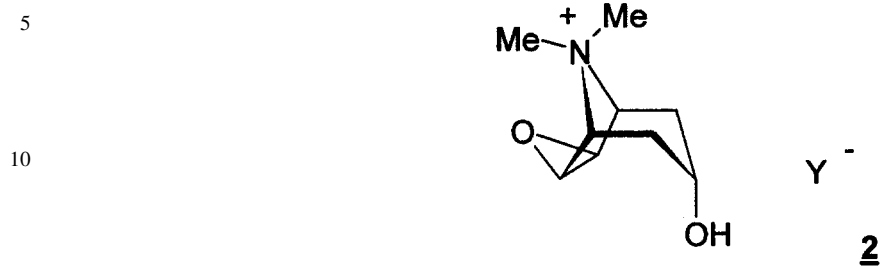
R^1 puede significar hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CF_3 o fluoro; y

65

Ar puede significar un radical seleccionado entre el conjunto que consta de fenilo, naftilo, tienilo y furilo, que eventualmente puede estar sustituido, una vez o dos veces, con uno o dos radicales seleccionados entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , hidroxilo, fluoro, cloro, bromo o CF_3 .

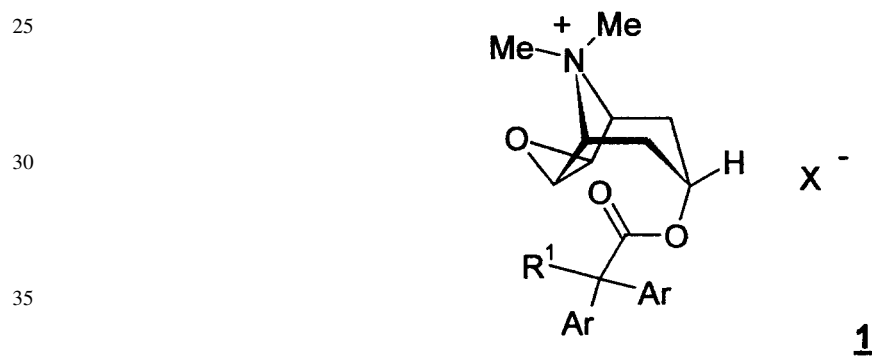
ES 2 312 655 T3

De modo preferido, el presente invento se refiere a la utilización de compuestos de la fórmula 2



en los que

20 Y^- significa bromo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato,
como material de partida para la preparación de compuestos de la fórmula 1



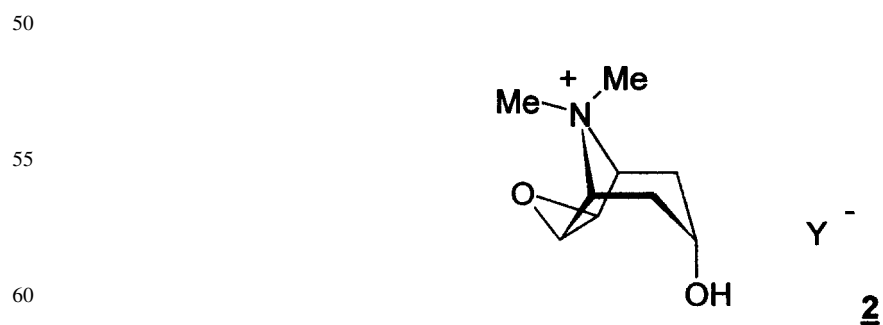
40 en los que

X^- puede significar bromo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato;

45 R^1 puede significar hidroxilo, metilo, CF_3 o fluoro; y

Ar puede significar un radical seleccionado entre el conjunto que consta de fenilo, tienilo y furilo.

De modo especialmente preferido, el presente invento se refiere a la utilización de compuestos de la fórmula 2

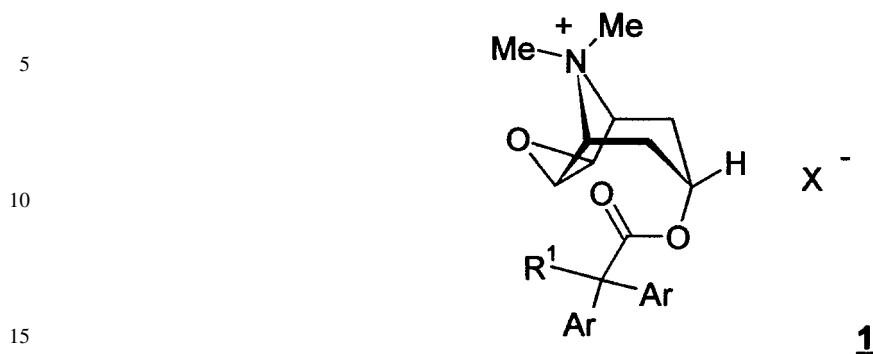


65 en los que

Y^- significa bromo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato,

ES 2 312 655 T3

como material de partida para la preparación de compuestos de la fórmula 1



en los que

20 X^- puede significar bromo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato;

R^1 puede significar hidroxilo o metilo; y

25 Ar puede significar fenilo o tienilo.

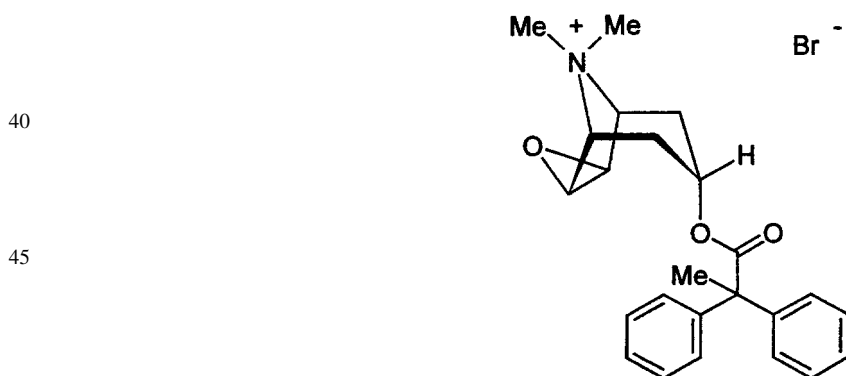
Los siguientes Ejemplos sirven para la ilustración de procedimientos de síntesis llevados a cabo de modo ejemplar. Estos han de entenderse solamente como modos de proceder posibles representados de modo ejemplar, sin limitar el invento a su contenido.

30

Ejemplo 1

Metobromuro del éster de escopina con ácido 2,2-difenil-propiónico

35



A una solución de ácido 2,2-difenil-propiónico (1.629 g, 7,2 moles) en N-metil-pirrolidina (9 l) se le añade en porciones carbonil-diimidazol (1.206 g, 7,44 moles) y a continuación se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente (a aproximadamente 23°C). La mezcla de reacción se enfría a -3°C. Se añade a la mezcla de reacción el metobromuro de escopina (1.501 g, 6,0 moles). A continuación se añade gota a gota una solución de imidazoliduro de litio (preparada a partir de hidruro de litio (59,6 g; 7,12 moles) así como de imidazol (490,2 g, 7,2 moles) en 5 l de N-metil-pirrolidina. Se agita durante 17 horas a la temperatura ambiente. A la suspensión resultante se le añade a 18-28°C, mediando enfriamiento, una solución de bromuro de hidrógeno (al 33% en ácido acético glacial; 2.460 ml, 14,25 moles). La suspensión se sigue agitando en un baño de hielo, y a continuación se mezcla con tolueno (14 l). Se filtra, y la torta de filtración obtenida se suspende dos veces, cada vez con 5.500 ml de una solución al 30% de bromuro de potasio, y se filtra con succión. La sustancia así obtenida se seca a 40°C en una estufa de desecación.

Rendimiento: 2.359,3 g = 85,8% del teórico.

65 Para la purificación, el producto bruto (2.100 g) se recrystaliza a partir de 35,7 l de isopropanol.

Rendimiento: 1.562,2 g; laminillas incoloras.

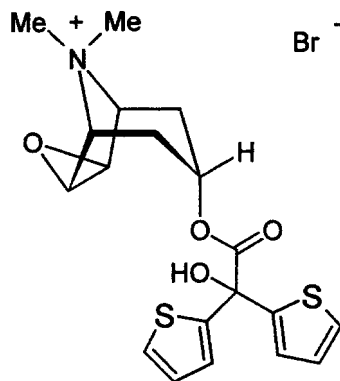
ES 2 312 655 T3

De una manera análoga se puede obtener, en una etapa de síntesis:

Ejemplo 2

5 Bromuro de (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hidroxi-di-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano

10



25

30

35

40

45

50

55

60

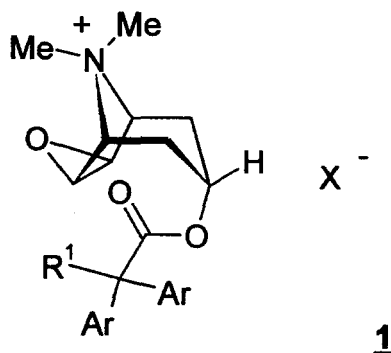
65

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula 1

5



10

15

20

en los que

X^- puede significar cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o trifluorometano-sulfonato;

25

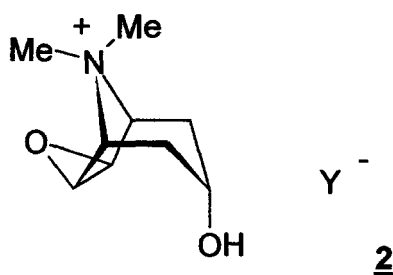
R^1 puede significar hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CF_3 o fluoro; y

Ar puede significar un radical seleccionado entre el conjunto que consta de fenilo, naftilo, tienilo y furilo, que eventualmente puede estar sustituido una vez o dos veces con uno o dos radicales seleccionados entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , hidroxilo, fluoro, cloro, bromo o CF_3 ,

30

caracterizado porque un compuesto de la fórmula 2

35



40

45

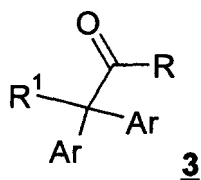
en el que

Y^- puede significar cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o trifluorometano-sulfonato,

50

se hace reaccionar en una etapa con un compuesto de la fórmula 3

55



60

en el que

R significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidroxilo, metoxi, etoxi, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, fenilo, nitrofenilo, fluorofenilo, pentafluorofenilo, vinilo, 2-alilo, -S-metilo, -S-etilo y -S-fenilo, y

65

los radicales R^1 y Ar pueden tener uno de los significados mencionados precedentemente.

ES 2 312 655 T3

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de compuestos de la fórmula 1, en los que

X⁻ puede significar bromo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato;

5 R¹ puede significar hidroxilo, metilo, CF₃ o fluoro; y

Ar puede significar un radical seleccionado entre el conjunto que consta de fenilo, tienilo y furilo,

10 **caracterizado** porque un compuesto de la fórmula 2, en el que

Y⁻ puede significar bromo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato,

se hace reaccionar en una etapa con un compuesto de la fórmula 3, en el que

15 R significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidroxilo, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, viniloxi y 2-aliloxi, y

los radicales R¹ y Ar pueden tener uno de los significados mencionados precedentemente.

20 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, para la preparación de un compuesto de la fórmula 1, en el que

X⁻ puede significar bromo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato;

25 R¹ puede significar hidroxilo o metilo; y

Ar puede significar fenilo o tienilo,

30 **caracterizado** porque un compuesto de la fórmula 2, en el que

Y⁻ puede significar bromo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato,

se hace reaccionar en una etapa con un compuesto de la fórmula 3, en el que

35 R significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidroxilo, O-N-succinimida, O-N-ftalimida, viniloxi y 2-aliloxi, de modo preferido viniloxi y 2-aliloxi, y

los radicales R¹ y Ar pueden tener uno de los significados mencionados precedentemente.

40

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3,

45 **caracterizado** porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, seleccionado entre el conjunto que consta de acetonitrilo, nitrometano, formamida, dimetil-formamida, N-metil-pirrolidina, dimetil-sulfóxido y dimetil-acetamida.

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4,

50 **caracterizado** porque en el caso de la utilización de un compuesto de la fórmula 3, en el que R significa = OH, pasan a utilizarse reactivos de activación seleccionados entre el conjunto formado por carbonildiimidazol, carbonildi-1,2,4-triazol, dicitclohexil-carbodiimida y etil-dimetilaminopropil-carbodiimida.

6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5,

55 **caracterizado** porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura menor que 30°C, de modo preferido a una temperatura comprendida entre -20°C y 20°C.

7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6,

60 **caracterizado** porque la reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica.

8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6,

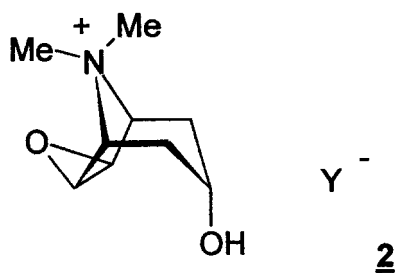
65 **caracterizado** porque en el caso en el que, en los compuestos de la fórmula 1, R¹ representa hidroxilo, la reacción se lleva a cabo en presencia de una zeolita como catalizador.

ES 2 312 655 T3

9. Utilización de un compuesto de la fórmula 2

5

10



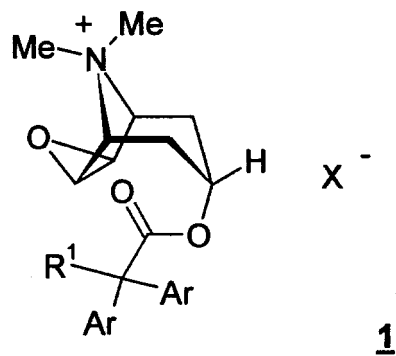
15 en el que

Y^- significa cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, como material de partida para la preparación de compuestos de la fórmula 1

20

25

30



35

en los que

X^- puede significar cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o trifluorometano-sulfonato;

40

R^1 puede significar hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , CF_3 o fluro; y

Ar puede significar un radical seleccionado entre el conjunto que consta de fenilo, naftilo, tienilo y furilo, que eventualmente puede estar sustituido una vez o dos veces con uno o dos radicales seleccionados entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , hidroxilo, fluro, cloro, bromo o CF_3 .

45

50

55

60

65