

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 163**

51 Int. Cl.:

C07C 51/09 (2006.01)

C07C 253/14 (2006.01)

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 255/35 (2006.01)

C07C 255/46 (2006.01)

C07C 61/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2010 E 10742083 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2462098**

54 Título: **Procesos para la preparación de derivados del ácido 1-(2-halobifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico**

30 Prioridad:

04.08.2009 EP 09167206

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

09.01.2014

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43100 Parma, IT**

72 Inventor/es:

**PIVETTI, FAUSTO;
FORNARETTO, MARIA GIOIA y
RE, MARCO**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 437 163 T3

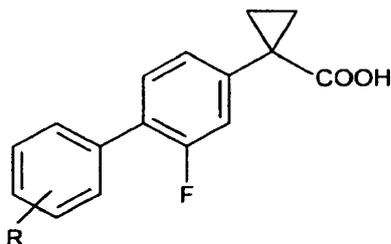
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procesos para la preparación de derivados del ácido 1-(2-halobifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico

5 **CAMPO TÉCNICO**

La invención se relaciona con un proceso para la preparación de los compuestos de la Fórmula (IA):



(IA)

10

Los compuestos son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tal como la enfermedad de Alzheimer.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo caracterizado desde un punto de vista histopatológico por una presencia difusa de placas neuríticas extracelulares y perivasculares y ovillos neurofibrilares intracelulares en la parénquima cerebral de los pacientes de Alzheimer.

20

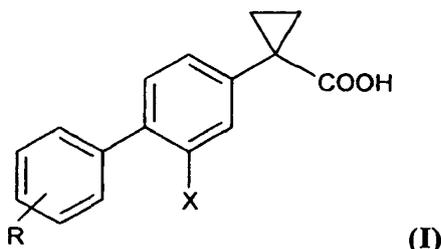
Las placas neuríticas están compuestas principalmente de agregados de una proteína con 39-43 residuos de aminoácido conocidos como β -amiloide (β A), y, dependiendo del número de aminoácidos, $A\beta_{39}$, $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$ y $A\beta_{43}$.

25

Se han reportado compuestos que pueden reducir la producción de la mayor parte de las isoforma neurotóxica de β -amiloide, principalmente la forma que contiene 42 aminoácidos ($A\beta_{42}$), a través de su interacción con un complejo enzimático macromolecular/multiproteína con actividad aspartil-proteasa, conocida como γ -secretasa.

30

WO 2004/074232 describe derivados del ácido 1-(2-halobifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico de la Fórmula (I) capaces de modular la actividad de la γ -secretasa sin afectar otros procesos metabólicos importantes tales como la actividad de las enzimas ciclooxigenasas.



(I)

35 R se define más abajo, y X es preferentemente flúor.

La etapa intermedia clave de preparación de dichos compuestos es la reacción de Suzuki entre un ácido fenilborónico adecuado o un éster del mismo con un ácido 3,4-dihalo-ciclopropanocarboxílico, preferentemente un ácido 3-fluoro-4-halo-ciclopropanocarboxílico.

40

En WO 2004/074232, el ácido 3-fluoro-4-halo-ciclopropanocarboxílico puede obtenerse comenzando a partir de 3-fluoro-4-halo-tolueno que se transforma en el bromuro de bencilo correspondiente por bromación por radicales en tetracloruro de carbono (CCl_4); el bromuro resultante se transforma en el 3-fluoro-4-halofenilacetronitrilo; el último reacciona con 1,2-dibromoetano para dar el 3-fluoro-4-halo-fenilciclopropanonitrilo correspondiente que se hidroliza finalmente al 3-fluoro-4-halo-ciclopropanocarboxílico deseado.

45

Sin embargo, el proceso descrito en WO 2004/074232 proporciona un a bajo rendimiento general (12-14%) y sufre de severas restricciones para el uso industrial.

5 Particularmente, la reacción final de acoplamiento de Suzuki tiene un pobre rendimiento y el producto resultante es difícil de purificar por cristalización sin una pérdida de rendimiento. La cromatografía en gel de sílice se usó para dicha purificación, pero el escalado de la cromatografía en gel de sílice es tediosa y requiere grandes volúmenes de solventes.

10 Además, la etapa de bromación por radicales usada para la preparación del derivado de bromuro de bencilo da una cantidad significativa de el subproducto bis-halogenado, perjudicial para su rendimiento, e involucra el uso de CCl₄ que es muy tóxico y además un gas que agota el ozono y de efecto invernadero.

15 La presente invención concierne a un proceso para la preparación de derivados de ácido 1-(2-halobifenil-4-il)-ciclopropanocarboxílico de la Fórmula (IA), en donde el átomo de halógeno es flúor, el cual no tiene todas las desventajas antes mencionadas.

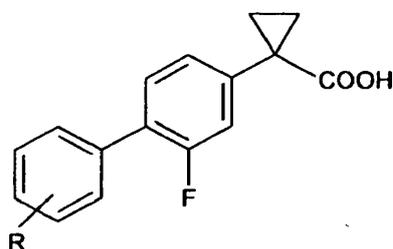
El objetivo de la presente invención se alcanza principalmente llevando a cabo la reacción de Suzuki en el derivado de nitrilo antes de la hidrólisis al derivado de ácido carboxílico correspondiente.

20 Además, se han introducido diferentes condiciones para mejorar el rendimiento de las otras etapas, particularmente la etapa de bromación por radicales.

25 El proceso de la invención resultó ser más eficiente, especialmente para producción a gran escala, proporcionando un rendimiento superior de los compuestos de la Fórmula (IA) con alta pureza química sin necesidad de una etapa de purificación cromatográfica

RESUMEN DE LA INVENCION

30 La presente invención se relaciona con un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (IA)



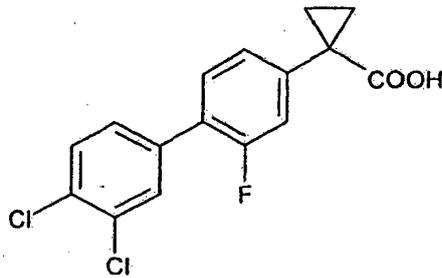
(IA)

35 en donde R representa uno o más grupos independientemente seleccionados de:

- átomos de halógeno, preferentemente cloro; y sales farmacéuticamente aceptables de este dicho proceso que comprende las siguientes etapas de acuerdo con el Esquema de reacción 1:
 - 40 i) reaccionar un compuesto de la Fórmula (IV) en donde X' es cloro, bromo, yodo o un grupo triflato (CF₃SO₃), preferentemente bromo, con 1,2-dibromoetano para formar un compuesto de Fórmula (V);
 - ii) acoplar un compuesto de la Fórmula (V) con un compuesto de la Fórmula (VI) en donde R es como se definió anteriormente para formar un compuesto de la Fórmula (VII); e
 - 45 iii) hidrolizar un compuesto de la Fórmula (VII) para obtener un compuesto de la Fórmula (I)

Preferentemente, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (IA) en donde R es cloro.

50 Con mayor preferencia, la invención proporciona un proceso para la preparación del ácido 1-(3',4'-dicloro-2-fluoro[1,1'-bifenilo]-4-il)-ciclopropanocarboxílico de la Fórmula



5 Dicho compuesto también se ha referido con el código CHF 5074.

La invención concierne además a un proceso para preparar una composición farmacéutica, dicho proceso comprende las etapas (i)-(iii) y una etapa adicional que comprende mezclar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10

DEFINICIONES

El término "átomos de halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

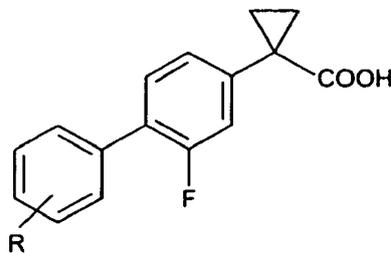
15 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales obtenidas por la reacción del compuesto principal, en forma de ácido, con una base orgánica o inorgánica para formar una sal aprobada para uso humano, por ejemplo, sal de sodio, potasio, calcio, magnesio, y amonio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

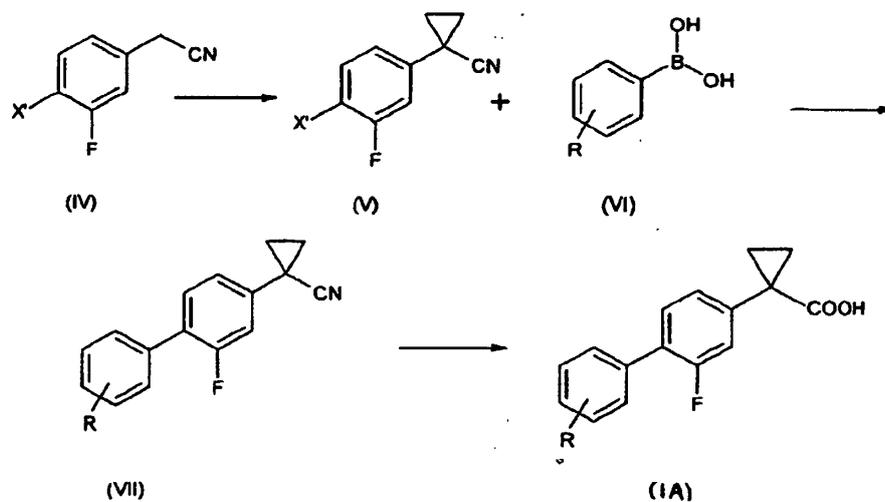
20

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (IA) en donde R es como se definió anteriormente, dicho proceso comprende las etapas del Esquema de reacción 1.

25



(IA)



ESQUEMA DE REACCIÓN 1

- 5 Cualquier compuesto de la Fórmula (IV), con X' seleccionado del grupo que consiste de cloro, bromo, yodo y un grupo GF_3SO_3 (triflato), que se encuentra comercialmente disponible, puede usarse como material de partida.
- Preferentemente, el compuesto en donde X' es bromo se usa como material de partida.
- 10 En la primera etapa (etapa i), el compuesto de la Fórmula (IV) reacciona con 1,2-dibromoetano para formar un compuesto de la Fórmula (V) en donde X' es como se definió anteriormente.
- De manera favorable, la etapa (i) puede realizarse en un solvente orgánico tal como etanol o acetonitrilo o mezclas de estos con agua.
- 15 Preferentemente, dicha etapa de ciclopropanación se lleva a cabo como una reacción de catálisis con transferencia de fase en presencia de NaOH concentrado y cloruro de tetrabutilamonio (TBAC) o bromuro de tetrabutilamonio (TBAB). La concentración de NaOH puede estar ventajosamente en el intervalo de 30 a 50% p/v.
- 20 La temperatura en la etapa (i) puede mantenerse preferentemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C.
- Generalmente, el compuesto de la Fórmula (V), que es preferentemente 4-bromo-3-fluorofenilciclopropanonitrilo, se obtiene con un rendimiento mayor que 80%, preferentemente igual a o mayor que 90%.
- 25 Opcionalmente, el compuesto obtenido puede purificarse adicionalmente por cristalización antes de su uso en la siguiente etapa del proceso de acuerdo con los procedimientos estándar.
- 30 En la segunda etapa (etapa ii), el compuesto de la Fórmula (V), reacciona con un ácido fenil borónico de la Fórmula (VI) en donde R representa uno más grupos independientemente seleccionados de átomos de halógeno, preferentemente cloro.
- Preferentemente, la reacción, conocida como reacción de Suzuki o reacción de Miyaura-Suzuki, se lleva a cabo usando 4-bromo-3-fluoro-fenilciclopropanonitrilo como el compuesto de la Fórmula (V) y ácido 3,4-dicloro-fenilborónico como el compuesto de la Fórmula (VI).
- 35 Dicha reacción, que se basa en un catalizador de paladio, puede realizarse además usando ésteres alquil borónicos en lugar de ácidos borónicos.
- De manera favorable, cualquier catalizador de paladio tal como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, paladio sobre carbón activado conocido también como paladio sobre carbono (Pd/C), paladio sobre alúmina, o una mezcla de $\text{Pd}(\text{OCOCH}_3)_2$ y PPh_3 puede usarse como catalizador.
- 40 De manera favorable, la etapa (ii) puede realizarse en presencia de un solvente orgánico tal como etanol, acetona, tetrahidrofurano (THF), alcohol isopropílico, N-metilpirrolidona (NMP), dioxano y mezclas de estos con agua. Una combinación de solvente orgánicos puede usarse también.

Preferentemente, cuando se usa Pd(PPh)₃ o una mezcla de Pd(OCOCH₃)₂ y PPh₃, la reacción se lleva a cabo en presencia de N-metilpirrolidona (NMP) o una mezcla de dioxano/agua 2:1.

De cualquier otra forma, cuando se usa Pd/C, el solvente preferido es etanol.

La etapa (ii) se realiza ventajosamente en presencia de 1 a 4 equivalentes de una base.

Las bases que pueden usarse ventajosamente incluyen Na₂CO₃, K₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, NaOH y KOH. Las bases preferidas son Na₂CO₃, K₂CO₃ o K₃PO₄.

Opcionalmente, aditivos tales como trifenilfosfina (P(Ph)₃), polimetilhidrosiloxano (PMHS), bromuro de tetrabutilamonio (TBAB), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), o NaI pueden añadirse al medio de reacción.

Generalmente, la reacción se lleva a cabo a la temperatura de 80 a 140°C, preferentemente a 110°.

De manera favorable, la etapa (ii) puede realizarse usando una cantidad equimolar del compuesto (VI) con respecto al compuesto (V), o con un ligero exceso molar.

Generalmente, un compuesto de la Fórmula (VI) se obtiene con un rendimiento mayor que 60%, preferentemente mayor que 70%, con mayor preferencia mayor que 80%.

El compuesto de la Fórmula (VI) es preferentemente 3',4'-dicloro-2-fluoro-4-cianometil-bifenilo.

Las condiciones preferidas de la etapa (ii) son:

- solvente: NMP;
- base: 4 equivalentes K₃PO₄ en forma de polvo;
- catalizador: a 1:2 p/p de la mezcla de Pd(OCOCH₃)₂ y PPh₃.
- temperatura: 110°C.

En estas condiciones, 3',4'-dicloro-2-fluoro-4-cianometil-bifenilo se obtiene con un rendimiento mayor que 90%.

Opcionalmente, el compuesto obtenido puede purificarse adicionalmente por cristalización antes de su uso en la siguiente etapa del proceso de acuerdo con los procedimientos estándar.

En la tercera etapa (etapa iii), un compuesto de la Fórmula (VII) se hidroliza para obtener el compuesto deseado de la Fórmula (IA) de acuerdo con métodos bien conocidos. Preferentemente, la hidrólisis se realiza en una mezcla de metanol y agua en presencia de una base fuerte, preferentemente KOH bajo reflujo.

Generalmente, el compuesto de la Fórmula (IA), el cual es preferentemente ácido 1-(3',4'-dicloro-2-fluoro[1,1'-bifenilo]-4-il)-ciclopropanocarboxílico, se obtiene con un rendimiento mayor que 65%.

El compuesto de la Fórmula (IA) puede ser lavado, filtrado y aislado por varias técnicas bien conocidas.

Dicho compuesto puede purificarse además por cristalización de acuerdo con procedimientos estándar y se obtiene con una alta pureza química, por ejemplo mayor que 95% sin usar purificación final por cromatografía.

Se prefiere particularmente la cristalización a partir de una mezcla de n-heptano y alcohol isopropílico.

El compuesto (IA) obtenido puede transformarse además en las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes de acuerdo con varias técnicas conocidas.

En una modalidad alternativa, cuando se usa NMP como solvente para la reacción de la etapa (ii), el compuesto de la Fórmula (IA) en forma de sal alcalina puede obtenerse por precipitación directa en una solución acuosa básica, sin aislamiento del compuesto intermedio (VII).

Es posible ya que se encontró que todas las impurezas de la etapa (II) no contienen grupos que pueden ser salificados en la fase de agua.

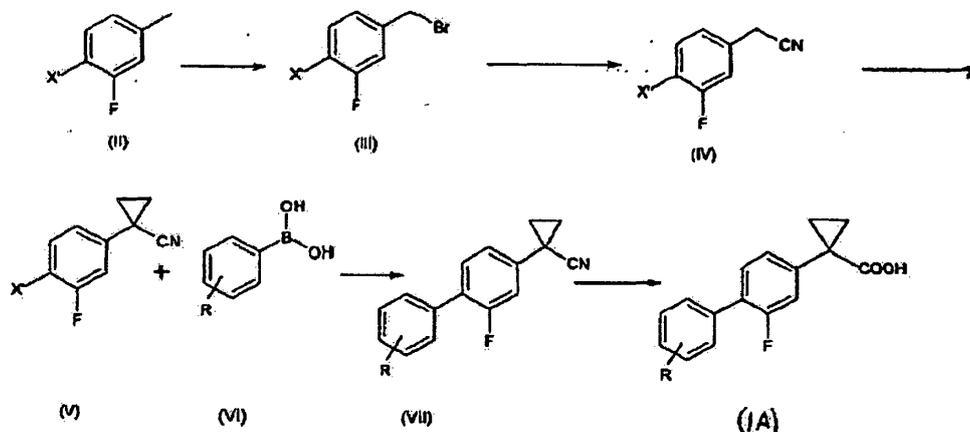
Esto permite un aumento del rendimiento del proceso global.

La sal alcalina puede convertirse en la forma de ácido libre de acuerdo con métodos conocidos.

El rendimiento global es generalmente de al menos 30%, preferentemente igual a o mayor que 40% con mayor preferencia mayor que 50%.

En un aspecto particular, el proceso de la invención puede comprender además las etapas de preparar el Compuesto (IV) comenzando a partir del compuesto comercialmente disponible (II) de acuerdo con el Esquema de reacción 2.

5



ESQUEMA DE REACCIÓN 2

Para obtener el Compuesto (IV), un compuesto de la Fórmula (II), con X' seleccionado del grupo que consiste de cloro, bromo, yodo y un grupo CF_3SO_3 (triflato) se somete a bromación por radicales para formar un compuesto de la Fórmula (III).

De manera favorable, la bromación por radicales se realiza con N-bromosuccinimida (NBS) en presencia de una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo $[\text{PhCOO}]_2$ y acetonitrilo como un solvente.

Generalmente, la reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del solvente.

Preferentemente, para minimizar la formación de producto dibromado, dicha etapa se realiza con un ligero exceso de NBS, preferentemente 1.05 equivalentes molares a 1 equivalente molar del compuesto (II), y en presencia de 0.04 equivalentes de PhCOOO_2 .

Generalmente, el compuesto de la Fórmula (III), que es preferentemente bromuro de 3-fluoro-4-bromo-bencilo, se obtiene con un rendimiento mayor que 85%, preferentemente mayor que 90%.

El compuesto de la Fórmula (III), opcionalmente además purificado por cristalización de acuerdo con los procedimientos estándar, se transforma después en el derivado de nitrilo correspondiente de la Fórmula (IV) usando cianuro sódico u otra sal adecuada.

De manera favorable, dicha transformación se realiza en un solvente orgánico tal como etanol o acetonitrilo, preferentemente etanol, manteniendo la temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C , preferentemente entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 50°C .

Preferentemente, la reacción se realiza con un exceso molar de cianuro sódico, ventajosamente de 1.2 equivalente molar a 1.0 equivalente molar de cianuro sódico, preferentemente 1.05 equivalente molar a 1 equivalente del compuesto (III).

Generalmente, el compuesto de la Fórmula (IV), el cual es preferentemente 4-bromo-3-fluoro-bencilnitrilo, se obtiene con un rendimiento mayor que 50%.

Opcionalmente, el compuesto obtenido (IV), antes de someterlo a las etapas descritas anteriormente puede purificarse adicionalmente por cristalización de acuerdo con los procedimientos estándar.

En consecuencia, la presente invención concierne además a un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (IA) con R como se definió anteriormente, y sales farmacéuticamente aceptables de estos, dicho proceso comprende las siguientes etapas de acuerdo con el Esquema de reacción 2:

- 5 i) someter un compuesto de la Fórmula (II), en donde X' es cloro, bromo, yodo o un grupo triflato (CF₃SO₃), preferentemente bromo, a bromación por radicales para formar un compuesto de la Fórmula (III);
 ii) transformar el compuesto de la Fórmula (III) en el derivado de nitrilo correspondiente de la Fórmula (IV);
 iii) reaccionar un compuesto de la Fórmula (IV) con 1,2-dibromoetano para formar un compuesto de la Fórmula (V);
 iv) acoplar un compuesto de la Fórmula (V) con un compuesto de la Fórmula (VI) en donde R es como se definió anteriormente, para formar un compuesto de la Fórmula (VII); y
 v) hidrolizar un compuesto de la Fórmula (VII) para obtener un compuesto de la Fórmula (IA).

10 Los compuestos de la Fórmula (IA) obtenidos por los procesos de la invención pueden usarse en la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer.

15 Dichas composiciones farmacéuticas, preferentemente para el uso oral, comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (IA) en mezcla con excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., Estados Unidos.

La invención se ilustra con más detalle en los siguientes Ejemplos.

20 Ejemplo 1

Preparación de bromuro de 4-bromo-3-fluorobencilo (III)

25 Una solución de 4-bromo-3-fluorotolueno (21.5 g, 0.114 moles) en acetonitrilo (200 ml) se añade con N-bromosuccinimida, (NBS; 21.2 g, 0.119 moles). La mezcla se somete a reflujo, se añade con peróxido de dibenzoilo (1.4 g, 0.004 moles), se somete a reflujo por 3 horas, y después se enfría a temperatura ambiente y se extrae con agua. La fase acuosa se desecha, la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío para dar un aceite (27.1 g, 90% de rendimiento).

30 Ejemplo 2

Preparación de 4-bromo-3-fluorofenilacetónitrilo (IV)

35 Una solución de bromuro de 4-bromo-3-fluorobencilo (27 g, 0.1 moles) en etanol (200 ml) se añade con NaCN (5.4 g, 0.11 moles) se somete a reflujo por 3 horas. La mezcla se concentra al vacío; el residuo resultante se recoge con agua, y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío para dar un aceite oscuro (12.1 g, 56% de rendimiento).

40 Ejemplo 3

Preparación de 4-bromo-3-fluorofenilciclopropanonitrilo (V)

45 Una solución de 4-bromo-3-fluorofenilacetónitrilo (1g, 4.6 mmoles) en tolueno (4 ml) se añade con 0.6 ml (7 mmoles) de 1,2-dibromoetano, una solución acuosa de NaOH al 50% (4 ml) y bromuro de tetrabutilamonio (0.32 g, 1 mmoles). La mezcla se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente por 4 horas, y después se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se recupera y el solvente se elimina al vacío para dar un sólido marrón, que se somete a purificación por cromatografía en gel de sílice, para proporcionar un producto naranja a amarillo en forma sólida (1 g, rendimiento 90%).

50 Ejemplo 4

Preparación de 1-(3',4'-dicloro-2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-ciclopropanonitrilo (VI)

55 En un matraz en atmósfera inerte, se añade ácido 3,4-diclorofenilborónico (374 mg, 1 eq), Pd(OAc)₂ (44 mg, 0.1 eq), PPh₃ (105 mg, 0.2 eq) y K₃PO₄ (1.6 g, 4 eq) de malla fina a 4-bromo-3-fluorofenilciclopropanonitrilo (470 mg, 1 eq).

5 ml de la N-metilpirrolidona (NMP) previamente desgasificada se añaden a temperatura ambiente.

60 La mezcla de reacción se calienta a 110° C por 2 horas para alcanzar la terminación (monitoreado por ¹⁹F NMR), y después se diluye con acetato de etilo, y se lava con agua.

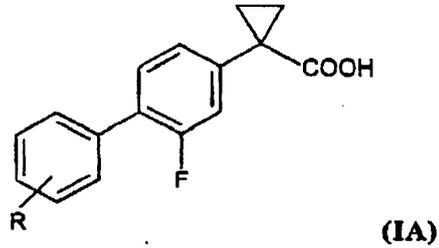
65 La fase orgánica se recupera y el solvente se evapora para dar un polvo rosa-violeta (700 mg). Al sólido, se añade una mezcla agua:acetona 1:1 v/v (40 ml), y después la suspensión se calienta hasta el reflujo bajo agitación para obtener una solución. Después de la evaporación de la acetona, un producto violeta sólido ligero se obtiene (560 mg, rendimiento 95%).

Ejemplo 5**Preparación de ácido 1-(3',4'-dicloro-2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-ciclopropano carboxílico (IA)**

- 5 1-(3',4'-dicloro-2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-ciclopropanonitrilo (14.3 g, 0.047 mol) se disuelve en una mezcla de metanol (143 ml) y agua (71.5 ml), hidróxido potásico (35.1 g, 0.563 mol) se añade en forma de porciones, y la mezcla se somete a reflujo por 48 horas.
- 10 La mezcla reacción se enfría y se vierte en una solución de cloruro de hidrógeno acuoso 36% (57 ml) en agua (57 ml) a 20-25°C. La suspensión se agita y se filtra; el sólido se lava repetidamente con agua y se seca a 40°C al vacío. El producto crudo se disuelve en 2-propanol de reflujo (178 ml), a la solución se añade carbón activo (0.3 g), se agita a reflujo y se filtra, se concentra y se le añade n-heptano (116 ml). La solución caliente se enfría a 0-5°C y el sólido cristalizado se filtra, se lava con 2-propanol y se seca a 40°C al vacío.
- 15 El compuesto ácido 1-(3',4'-dicloro-2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-ciclopropanocarboxílico se obtiene como un polvo blanco (10.3 g, 68% rendimiento).
Pureza HPLC-UV (255 nm): 99.8%
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 12.51 (bs, 1H); 7.78 (m, 2H); 7.54 (m, 2H); 7.30 (m, 2H); 1.48 (m, 2H); 1.22 (m, 2H)
MS (ESI⁺, 40 V): 323 (M⁺); 279.
- 20 Intervalo de fusión: 199-200°C.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (IA)



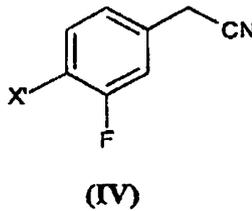
5

en donde R representa uno o más grupos independientemente seleccionados de átomos de halógeno; y sales farmacéuticamente aceptables de estos, dicho proceso comprende las siguientes etapas:

10

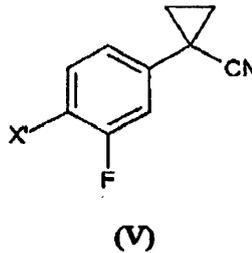
- (i) reaccionar un compuesto de la Fórmula (IV)

15



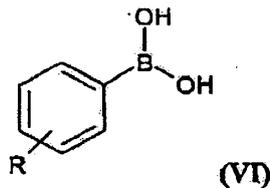
en donde X' se selecciona de cloro, bromo, yodo y un grupo triflato (CF₃SO₃) con 1,2-dibromoetano para formar un compuesto de la Fórmula (V)

20

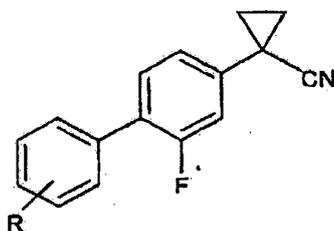


- (ii) acoplar un compuesto de la Fórmula (V) con un compuesto de la Fórmula (VI)

25



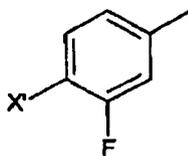
en donde R es como se definió anteriormente para formar un compuesto de la Fórmula (VII);



(VII)

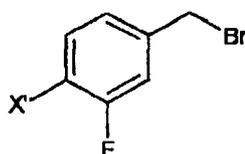
iii) hidrolizar un compuesto de la Fórmula (VII) para obtener un compuesto de la Fórmula (IA).

- 5
2. El proceso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde X' es bromo.
- 10 3. El proceso como se reivindica en la reivindicación 1 o 2 que además comprende las etapas de aislar y cristalizar el compuesto de la Fórmula (IA).
4. El proceso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde la etapa (ii) se realiza en presencia de un catalizador de paladio seleccionado de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, paladio sobre carbón activado, paladio sobre alúmina, y una mezcla de Pd(OCOCH₃)₂ y trifenilfosfina (PPh₃).
- 15 5. El proceso como se reivindica en la reivindicación 4 en donde el catalizador de paladio es una mezcla de Pd(OCOCH₃)₂ y PPh₃ 1:2 p/p .
- 20 6. El proceso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además las etapas de i) someter un compuesto de la Fórmula (II),



(II)

25 en donde X' es como se definió anteriormente, a bromación por radicales para formar un compuesto de la Fórmula (III);



(III)

- 30 ii) transformar el compuesto de la Fórmula (III) en el derivado de nitrilo correspondiente de la Fórmula (IV).
7. El proceso como se reivindica en la reivindicación 6, en donde la etapa de bromación se realiza con N-bromosuccinimida en presencia de una cantidad catalítica de peróxido de benzóilo usando acetonitrilo como un solvente.
- 35 8. El proceso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el átomo de halógeno es cloro

9. El proceso como se reivindica en la reivindicación 7 en donde el compuesto de la Fórmula (1A) es ácido 1-(3',4'-dicloro-2-fluoro[1,1'-bifenilo]-4-il)-ciclopropanocarboxílico.
- 5 10. El proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende las etapas (i) -(iii) de la reivindicación 1 y una etapa adicional que comprende la mezcla de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.