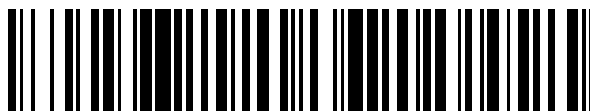


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 459 722**

51 Int. Cl.:

C07D 277/20 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 277/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2010 E 10746307 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2404908**

54 Título: **Procedimiento para producir un derivado heterocíclico sustituido con fenilo mediante acoplamiento usando un catalizador de metal de transición**

30 Prioridad:

27.02.2009 JP 2009046003

29.06.2009 JP 2009153770

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

12.05.2014

73 Titular/es:

**TEIJIN PHARMA LIMITED (100.0%)
2-1, Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku
Tokyo 100-0013, JP**

72 Inventor/es:

**KOMIYAMA, MASATO;
YAJIMA, NAOKI y
KUROKAWA, MASAYUKI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 459 722 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 producir un derivado heterocíclico sustituido con fenilo mediante acoplamiento usando un catalizador de metal de transición

[Campo técnico]

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para producir un derivado heterocíclico sustituido con fenilo usando un procedimiento de acoplamiento novedoso entre un derivado de fenilo y un derivado heterocíclico por el uso de un catalizador de metal de transición. Más particularmente, la presente invención se refiere a un excelente procedimiento para producir un derivado heterocíclico sustituido con fenilo o un producto intermedio del mismo, que es útil, por ejemplo, como inhibidor de xantina oxidasa usado como un agente terapéutico para gota, hiperuricemia, y similares.

[Técnica anterior]

15 La afección subyacente de la gota es la hiperuricemia y, después de la remisión del ataque de gota, se llevan a cabo remedios para mejorar la hiperuricemia. Los agentes terapéuticos para hiperuricemia se dividen ampliamente en un agente uricosúrico e inhibidor de la síntesis de ácido úrico (inhibidor de xantina oxidasa), y se seleccionan apropiadamente dependiendo del estado y grado de la afección.

Los inhibidores de xantina oxidasa (XOD) incluyen derivados de 2-feniltiazol (BP 1 a 6, BNP 1), derivados de 3-fenilisotiazol (BP 7 y 8), derivados de fenilpirazol (BP 9 a 11), derivados de 2-feniloxazol (BP 12) y derivados de fenilheteroarilo (BP 13). Los procedimientos de producción descritos en las bibliografías de patente citadas en BP 1 a 12 son aquellos en los que los anillos heterocíclicos se forman por procedimientos de producción que comprenden una serie de reacciones consecutivas y, así, implican un gran número de etapas. El procedimiento de producción descrito en PLT 13 es un procedimiento en el que el esqueleto se forma por acoplamiento directo de un anillo de fenilo con un anillo heterocíclico y, así implica un pequeño número de etapas. Sin embargo, en este procedimiento, es necesario preparar compuestos de boro y, por tanto, se produce un mayor coste. Así, este procedimiento todavía no es satisfactorio desde un punto de vista de un procedimiento de producción de bajo coste que implica un pequeño número de etapas.

Como procedimiento para unir un enlace de C-H sobre un anillo heterocíclico directamente a un anillo de fenilo sin el uso de compuestos de boro se ha informado de reacciones de acoplamiento usando, como catalizador, paladio (BNP 2 a 10), rodio (BNP 11), iridio (BNP 12), cobre (BNP 13), níquel (BNP 14 y 15), cobalto (BNP 16), paladio-cobre (BNP 17 a 19) y paladio-plata (BNP 20). Entre ellos, el procedimiento de producción usando un catalizador de níquel está relacionado con un procedimiento sintético para un derivado heterocíclico sustituido con fenilo que es un inhibidor de xantina oxidasa (XOD) (BNP 9). Sin embargo, no se ha informado de ningún ejemplo en el que un derivado heterocíclico sustituido con fenilo de la presente invención se sintetizara usando un catalizador metálico distinto del catalizador de níquel. Además, ninguna de las reacciones es satisfactoria desde un punto de vista de restricción de sustrato, coste y rendimiento.

[Lista de citaciones]

[Bibliografía de patente]

[BP 1] Publicación internacional nº WO 92/09279

[BP 2] Publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público nº H6-293746

[BP 3] Publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público nº H6-329647

40 [BP 4] Publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público nº H6-345724

[BP 5] Publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público nº H10-139770

[BP 6] Publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público nº H11-60552

[BP 7] Publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público nº S57-85379

[BP 8] Publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público nº H6-211815

45 [BP 9] Publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público nº S59-95272

[BP 10] Publicación internacional nº WO 98/18765

[BP 11] Publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público nº H10-310578

[BP 12] Publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público nº H6-65210

[BP 13] Publicación internacional nº WO 2007/097403

[Bibliografía de no patente]

[BNP 1] Heterocycles, 1998:47, 857

[BNP 2] J. Am. Chem. Soc., 2003:125, 1700

5 [BNP 3] J. Am. Chem. Soc., 2006:128, 16496

[BNP 4] Angew. Chem., Int. Ed. 2007:46, 7996

[BNP 5] J. Org. Chem., 2009:74, 1826

[BNP 6] Org. Lett., 2009:10(13), 2909

[BNP 7] Tetrahedron Letters, 2008:49(6), 1045

10 [BNP 8] Tetrahedron Letters, 2003:59(30), 5685

[BNP 9] Bull. Chem. Soc. Jpn., 1998:71, 467

[BNP 10] Chem. A. Eur. J., 2009:15(6), 1337

[BNP 11] J. Am. Chem. Soc., 2008:130, 14926

[BNP 12] Chem. Comm., 2004,1926

15 [BNP 13] J. Am. Chem. Soc., 2007:129(41), 12404

[BNP 14] Org. Lett., 2009:11(8), 1733

[BNP 15] Org. Lett., 2009:11(8), 1737

[BNP 16] Org. Lett., 2003:5(20), 3607

[BNP 17] Tetrahedron, 2007:63(9), 1970

20 [BNP 18] Org. Lett., 2004:6(12), 2011

[BNP 19] J. Am. Chem. Soc., 2003:125, 1700

[BNP 20] Angew. Chem. Int. Ed., 2007:46, 7996

[Resumen de la invención]

[Problema técnico]

25 Es un objetivo de la presente invención proporcionar propuestas de un excelente procedimiento de producción de etapas cortas, que sea diferente de los procedimientos de producción conocidos hasta ahora mencionados anteriormente, para un derivado heterocíclico sustituido con fenilo o su producto intermedio, siendo el derivado un inhibidor de xantina oxidasa usado como agente terapéutico para gota, hiperuricemia, y similares.

[Solución al problema]

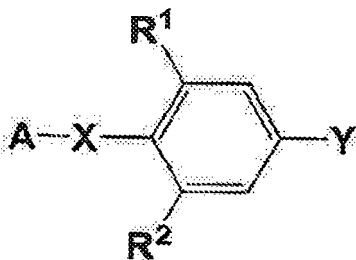
30 Los presentes inventores realizaron una laboriosa investigación con el objetivo anterior y, como resultado, encontraron que el anillo de fenilo de un derivado de fenilo y un enlace C-H sobre un derivado heterocíclico pueden acoplarse directamente con alta selectividad usando un compuesto de metal de transición.

Es decir, la presente invención se refiere a lo siguiente:

[1] Un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):

35

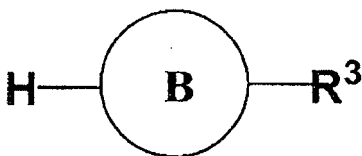
[Fórmula 1]



(1)

(En la fórmula (1), R¹ representa un átomo de hidrógeno o átomo de halógeno; R² representa un átomo de hidrógeno, grupo ciano, grupo nitro, átomo de halógeno, grupo formilo o grupo halometilo; A representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁ a C₈, grupo cicloalquilo C₃ a C₆, grupo fenilo, átomo de flúor (solo cuando X es un enlace), o grupo protector para un grupo hidroxilo (solo cuando X es un átomo de oxígeno), en la que A puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, representando tal sustituyente un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo alquilo C₁ a C₄, grupo alcoxi C₁ a C₄, grupo alquiltio C₁ a C₄, grupo cicloalquilo C₃ a C₆, grupo fenilo, grupo fenoxi y grupo piridilo; X representa un enlace (solo cuando A es un grupo fenilo o átomo de flúor) o átomo de oxígeno; e Y representa un grupo saliente) y un compuesto representado por la siguiente fórmula (2):

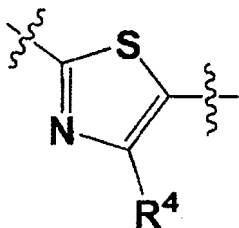
[Fórmula 2]



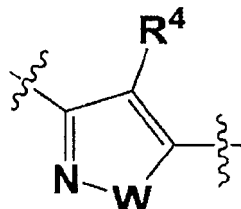
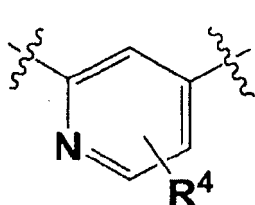
(2)

(En la fórmula (2), H representa un átomo de hidrógeno; y B representa:

[Fórmula 3]



Los siguientes grupos B también se desvelan

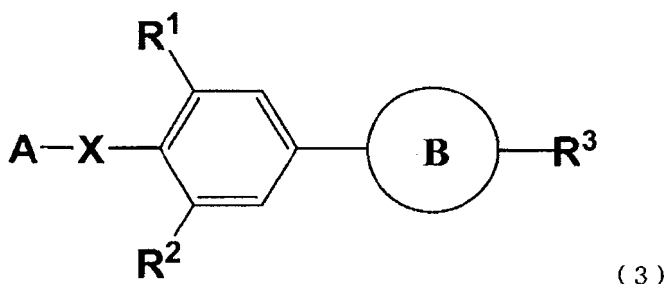


y

R³ representa COOR^{3a} o COR^{3b}; R^{3a} representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁ a C₄ o grupo protector tipo éster para un grupo carboxilo; R^{3b} representa un grupo protector tipo amida para un grupo carboxilo, formando el grupo protector una amida con un grupo carbonilo vecino; R⁴ representa un átomo de halógeno o grupo alquilo C₁ a C₄; y W representa un átomo de oxígeno o átomo de azufre)

en presencia de un compuesto de metal de transición, en el que el metal de transición en el compuesto de metal de transición es distinto de níquel, para producir un derivado heterocíclico sustituido con fenilo representado por la siguiente fórmula (3):

[Fórmula 4]



5

(en la fórmula (3), A, X, R¹ y R² son los mismos que se definen en la fórmula (1); y B y R³ son los mismos que se definen en la fórmula (2)). En esta divulgación, R⁴ también puede ser hidrógeno.

[2] El procedimiento de producción según [1], en el que A es un grupo alquilo C₁ a C₅.

[3] El procedimiento de producción según [1], en el que A es un grupo isobutilo.

10 [4] El procedimiento de producción según cualquiera de [1] a [3], en el que X es un átomo de oxígeno.

[5] El procedimiento de producción según cualquiera de [1] a [4], en el que R¹ es un átomo de hidrógeno.

[6] El procedimiento de producción según cualquiera de [1] a [5], en el que R² es un grupo ciano.

15 [7] El procedimiento de producción según cualquiera de [1] a [6], en el que Y representa un átomo de halógeno, -OCO₂- (grupo alquilo C₁ a C₄), -OSO₂- (grupo alquilo C₁ a C₄), -OSO₂- (grupo fenilo) o un grupo diazonio, en el que, en Y, el grupo alquilo C₁ a C₄ puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y el grupo fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o grupos alquilo C₁ a C₄.

[8] El procedimiento de producción según cualquiera de [1] a [8], en el que R⁴ es un grupo metilo.

20 [9] El procedimiento de producción según cualquiera de [1] a [8], en el que el compuesto de metal de transición es cobre de valencia cero o una sal de cobre monovalente.

[10] El procedimiento de producción según cualquiera de [1] a [8], en el que el compuesto de metal de transición es paladio de valencia cero o una sal de paladio mono o divalente.

[11] El procedimiento de producción según cualquiera de [1] a [8], en el que el compuesto de metal de transición es paladio de valencia cero o una sal de paladio divalente.

25 [12] El procedimiento de producción según cualquiera de [1] a [8], en el que el compuesto de metal de transición es cobalto de valencia cero o una sal de cobalto divalente.

[13] El procedimiento de producción según cualquiera de [1] a [8], en el que el compuesto de metal de transición es yoduro de cobre (I) (CuI).

30 [14] El procedimiento de producción según cualquiera de [1] a [8], en el que el compuesto de metal de transición es acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂), propionato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH₂CH₃)₂), 2-metilpropanoato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH(CH₃)₂)₂), pivalato de paladio (Pd(OPiv)₂), cloruro de paladio (II) (PdCl₂), bromuro de paladio (I) (Pd₂Br₂) o hidróxido de paladio (II) (Pd(OH)₂).

35 [15] El procedimiento de producción según cualquiera de [1] a [8], en el que el compuesto de metal de transición es acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂), propionato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH₂CH₃)₂), 2-metilpropanoato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH(CH₃)₂)₂) o pivalato de paladio (Pd(OPiv)₂).

[16] El procedimiento de producción según cualquiera de [1] a [8], en el que el compuesto de metal de transición es acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂), cloruro de paladio (II) (PdCl₂) o hidróxido de paladio (II) (Pd(OH)₂).

40 [17] El procedimiento de producción según cualquiera de [1] a [8], en el que el compuesto de metal de transición es acetato de cobalto (II) (Co(OAc)₂).

[18] El procedimiento de producción según cualquiera de [1] a [17], en el que un ligando que puede coordinarse con el compuesto de metal de transición está adicionalmente presente durante el transcurso de la reacción.

5 [19] El procedimiento de producción según [18], en el que el ligando es trifenilfosfina, tri(terc-butil)fosfina, di(terc-butil)metilfosfina, terc-butildiciclohexilfosfina, di(terc-butil)ciclohexilfosfina, tri(ciclohexil)fosfina, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, fenantrolina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, o sales de los mismos.

10 [20] El procedimiento de producción según [18], en el que el ligando es trifenilfosfina, tri(terc-butil)fosfina, di(terc-butil)metilfosfina, terc-butildiciclohexilfosfina, di(terc-butil)ciclohexilfosfina, tri(ciclohexil)fosfina, fenantrolina o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno.

[21] El procedimiento de producción según [18], en el que el ligando es trifenilfosfina, fenantrolina o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno.

[22] El procedimiento de producción según [18], en el que el ligando es un ligando tipo fosfina.

15 [23] El procedimiento de producción según [22], en el que el ligando es tri(terc-butil)fosfina, terc-butildiciclohexilfosfina, di(terc-butil)metilfosfina, di(terc-butil)ciclohexilfosfina, tri(ciclohexil)fosfina, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, o una sal de los mismos.

[24] El procedimiento de producción según [22], en el que el ligando es tri(terc-butil)fosfina, terc-butildiciclohexilfosfina, di(terc-butil)metilfosfina, di(terc-butil)ciclohexilfosfina o tri(ciclohexil)fosfina.

20 [25] El procedimiento de producción según cualquiera de [1] a [24], en el que una base está adicionalmente presente durante el transcurso de la reacción.

[26] El procedimiento de producción según [25], en el que la base es terc-butóxido de litio.

[27] El procedimiento de producción según [25], en el que la base es carbonato de potasio o carbonato de cesio.

25 [28] El procedimiento de producción según cualquiera de [1] a [27], en el que una sal de plata está adicionalmente presente durante el transcurso de la reacción.

[29] El procedimiento de producción según [28], en el que la sal de plata es carbonato de plata.

[30] El procedimiento de producción según cualquiera de [1] a [29], en el que un ácido carboxílico C_1 a C_{12} o sal del mismo está adicionalmente presente durante el transcurso de la reacción.

30 [31] El procedimiento de producción según cualquiera de [1] a [29], en el que un ácido carboxílico C_1 a C_6 o una sal del mismo está adicionalmente presente durante el transcurso de la reacción.

[32] El procedimiento de producción según [31], en el que el ácido carboxílico o sal del mismo es ácido 2-metilpropanoico, ácido pivalico, o una sal del mismo.

35 [33] El procedimiento de producción según [31], en el que el ácido carboxílico o una sal del mismo es ácido pivalico.

[Efectos ventajosos de la invención]

40 Según la presente invención, un derivado heterocíclico sustituido con fenilo (un compuesto representado por la fórmula (3)) puede obtenerse en un procedimiento que implica un pequeño número de etapas sometiendo un derivado de fenilo (un compuesto representado por la fórmula (1)) y un derivado heterocíclico (un compuesto representado por la fórmula (2)) a una reacción de acoplamiento selectivo usando un catalizador de metal de transición, en el que el metal de transición en el catalizador de metal de transición es distinto de níquel.

Además, como el procedimiento implica un pequeño número de etapas, es posible producir el derivado heterocíclico sustituido con fenilo (un compuesto representado por la fórmula (3)) en alto rendimiento y a bajo coste.

[Descripción de realizaciones]

45 Los términos usados individualmente o en combinación en la presente descripción se explicarán a continuación. A menos que se indique lo contrario, la explicación de cada sustituyente debe ser común a cada posición. Además, una combinación de sustituyentes y variables se permite solo cuando una combinación tal produzca un compuesto químicamente estable. Cuando el propio sustituyente está sustituido con dos o más grupos, estos muchos grupos pueden existir sobre el mismo átomo de carbono o átomo de carbono diferente en tanto que se forme una estructura estable.

50

En la presente invención, el “átomo de halógeno” significa un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo.

En la presente invención, el “grupo alquilo C₁ a C₈” significa un grupo de hidrocarburo alifático saturado lineal o ramificado que tiene 1 a 8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, un grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo isopentilo, grupo neopentilo, grupo 1-metilpropilo, grupo n-hexilo, grupo isohexilo, grupo 1,1-dimetilbutilo, grupo 2,2-dimetilbutilo, grupo 3,3-dimetilbutilo, grupo n-heptilo, grupo n-octilo, y similares.

En la presente invención, el “grupo alcoxi C₁ a C₄” significa un grupo que consiste en el “grupo alquilo C₁ a C₄” y un grupo oxi. Los ejemplos incluyen un grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propiloxi, grupo isopropiloxi, grupo n-butiloxi, grupo isobutiloxi, grupo terc-butiloxi, y similares.

En la presente invención, el “grupo cicloalquilo C₃ a C₆” significa un grupo alquilo cíclico que tiene 3 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopropileno, grupo ciclohexilo y similares.

En la presente invención, el “grupo alquiltio C₁ a C₄” significa un grupo que consiste en el “grupo alquilo C₁ a C₄” y un grupo tio. Los ejemplos incluyen un grupo metiltio, grupo etiltio, grupo n-propiltio, grupo isopropiltio, grupo n-butiltio, grupo isobutiltio, grupo terc-butiltio, y similares.

En la presente invención, el “grupo halometilo” significa un grupo metilo sustituido con uno o más átomos de halógeno e incluye, por ejemplo, un grupo trifluorometilo, grupo difluorometilo, grupo fluorometilo, grupo triclorometilo, grupo diclorometilo, grupo clorometilo, grupo tribromometilo, grupo dibromometilo, grupo bromometilo, y similares.

En la presente invención, el “grupo saliente” significa un átomo o un grupo de átomos que sale del sustrato de reacción en una reacción de sustitución, reacción de eliminación, o similares. Un grupo saliente tal incluye, por ejemplo, un átomo de halógeno, -OCO₂- (grupo alquilo C₁ a C₄), -OCO₂- (grupo fenilo), -OSO₂- (grupo alquilo C₁ a C₄), -OSO₂- (grupo fenilo), grupo diazonio (-N⁺≡N), o similares. Además, el grupo alquilo C₁ a C₄ y el grupo fenilo que constituyen el grupo saliente pueden estar sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno y con 1 a 3 átomos de halógeno o grupos alquilo C₁ a C₄, respectivamente. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos.

El “grupo protector para un grupo hidroxilo” significa un grupo que protege al grupo hidroxilo. Un “grupo protector para un grupo hidroxilo” es muy conocido en la técnica y se clasifica en un grupo protector tipo éter, grupo protector tipo éter de sililo, grupo protector tipo éster, grupo protector tipo carbonato, grupo protector tipo fosfina, grupo protector tipo sulfonato, y similares. Ejemplos incluyen los grupos descritos como grupo protector para fenol y similares en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis (3^a ed., 1994), (4^a ed., 2006)” y similares, tales como un grupo benciloximetilo, grupo metoxietoximetilo, grupo feniltiommetilo, grupo fenacilmmetilo, grupo 4-bromofenacilmmetilo, grupo ciclopropilmmetilo, grupo alilo, grupo propargilo, grupo ciclohexilo, grupo bencilo, grupo orto-nitrobencilo, grupo 4-(dimetilamino)carbonilbencilo, grupo 4-metilsulfinilbencilo, grupo 9-antranilmmetilo, grupo 4-picorilo, grupo trimetilsililo, grupo terc-butildimetilsililo, grupo terc-butildifensililo, grupo triisopropilsililo, grupo formilo -(C=O)- (grupo alquilo C₁ a C₄), grupo benzoílo, grupo 4-oxopentanoílo, grupo pivaloílo, grupo éster metílico, grupo 1-adamantiloxicarbonilo, grupo terc-butoxicarbonilo, grupo 4-metilsulfinilbenciloxicarbonilo, grupo 2,4-dimetilpent-3-ioxicarbonilo, grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, grupo viniloxicarbonilo, grupo benciloxicarbonilo, -(C=O)NH- (grupo alquilo C₁ a C₄), grupo metanosulfonilo, grupo toluenosulfonilo, y similares. Sin embargo, la presente invención no se limita a los grupos ejemplificados en el presente documento y puede seleccionarse cualquier grupo en tanto que se use como grupo protector para el grupo hidroxilo. Aquí, el grupo protector para el grupo hidroxilo como A se usa como tal cuando X es un átomo de oxígeno. Por ejemplo, si un grupo bencilo es el grupo protector, A-X- se corresponde con PhCH₂-O-.

El “grupo protector tipo éster para un grupo carboxilo” en la presente invención significa un grupo que protege al grupo carboxilo combinándose con el átomo de oxígeno del grupo carboxilo que va a protegerse y formando un éster. Un “grupo protector tipo éster para un grupo carboxilo” tal incluye los grupos descritos como grupo protector tipo éster para el grupo carboxilo en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis (3^a ed., 1994), (4^a ed., 2006),” tal como un grupo alquilo C₁ a C₆, grupo 9-fluorenilmetilo, grupo metoximetilo, grupo metiltiommetilo, grupo tetrahidropirano, grupo tetrahidrofuranilo, grupo metoxietoximetilo, grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo, grupo benciloximetilo, grupo pivaloioximetilo, grupo fenilacetoximetilo, grupo triisopropilsililmmetilo, grupo para-bromofenacilo, grupo α-metilfenacilo, grupo para-metoxifenacilo, grupo decilo, grupo carboxamidometilo, grupo para-azobencenocarboxamidometilo, grupo N-ftalimidometilo, grupo 2,2,2-tricloroetilo, grupo 2-haloetilo, grupo ω-cloroalquilo, grupo 2-(trietilsilil)etilo, grupo 2-metiltioetilo, grupo 1,3-ditianoil-2-metilo, grupo 2-(para-nitrofenilsulfenil)etilo, grupo 2-(para-toluenosulfonil)etilo, grupo 2-(2'-piridil)etilo, grupo 2-(para-metoxifenil)etilo, grupo 2-(difenilfosfino)etilo, grupo 1-metil-1-feniletilo, grupo 2-(4-acetil-2-nitrofenil)etilo, grupo 2-cianoetilo, grupo diciclopropilmmetilo, grupo ciclopropileno, grupo ciclohexilo, grupo alilo, grupo metalilo, grupo 2-metilbut-3-en-2-ilo, grupo 3-metilbut-2-(prenilo), grupo 3-buten-1-ilo, grupo 4-(trimetilsilil)-2-buten-1-ilo, grupo cinamilo, grupo α-metilcinamilo, grupo prop-2-inilo (propargilo), grupo fenilo, grupo 2,6-dimetilfenilo, grupo 2,6-diisopropilfenilo, grupo 2,6-di(terc-butil)-4-metilfenilo, grupo 2,6-di(terc-butil)-4-metoxifenilo, grupo para-

(metil)fenilo, grupo pentafluorofenilo, grupo bencilo, grupo trifenilmetilo, grupo difenilmetilo, grupo bis(orto-nitrofenil)metilo, grupo 9-antranilmetilo, grupo 2-(9,10-dioxo)antranilmetilo, grupo 5-dibenzosuberilo, grupo 1-pirenilmetilo, grupo 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo, grupo 2,4,6-trimetilbencilo, grupo para-bromobencilo, grupo orto-nitrobencilo, grupo para-nitrobencilo, grupo para-metoxibencilo, grupo 2,6-dimetoxibencilo, grupo 4-(metilsulfinil)bencilo, grupo 4-sulfobencilo, grupo 4-azidometoxibencilo, grupo piperonilo, grupo 4-piconilo, grupo para-bencilo, grupo trimetilsililo, grupo trietilsililo, grupo terc-butildimetilsililo, grupo isopropildimetilsililo, grupo fenildimetilsililo, grupo di(terc-butil)metilsililo, grupo triisopropilsililo, grupo alquiltio C₁ a C₆, grupo oxazol, grupo 2-alquil-1,3-oxazolona, grupo 4-alquil-5-oxo-1,3-oxazolidina, grupo 2,2-bistrifluorometil-4-alquil-5-oxo-1,3-oxazolidina, grupo 5-alquil-4-oxo-1,3-dioxolano, grupo dioxanona, y similares. Sin embargo, la presente invención no se limita a los grupos ejemplificados en el presente documento y cualquier grupo puede seleccionarse en tanto que se use como grupo protector para el grupo carboxilo.

El "grupo protector tipo amida para un grupo carboxilo" en la presente invención significa un grupo que protege el grupo carboxilo combinando con el átomo de carbono de carbonilo del grupo carboxilo que va a protegerse y formando una amida. Un "grupo protector tipo amida para un grupo carboxilo" incluye los grupos descritos como grupo protector para el grupo carboxilo en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (3^a ed., 1994), (4^a ed., 2006)," tal como un grupo N,N-dimetilamino, grupo pirrolidinilo, grupo piperidinilo, grupo 5,6-dihidrofenantridilo, grupo orto-nitrofenilamino, grupo N-7-nitroindolilo, grupo N-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, grupo N-fenilhidrazilo, grupo N,N'-diisopropilhidrazilo, y similares. Sin embargo, la presente invención no se limita a los grupos ejemplificados en el presente documento y cualquier grupo amino puede seleccionarse en tanto que se use como grupo protector para el grupo carboxilo.

En la presente invención, "C" tal como en "C₁" y similares representa un átomo de carbono y el número que sigue representa el número de átomos de carbono. Por ejemplo, "C₁ a C₆" representa un intervalo del número de átomos de carbono de 1 a 6. Naturalmente, en la presente invención, cuando el número de átomos de carbono es diferente, el grupo correspondiente es diferente. Por ejemplo, un "grupo alquilo C₁ a C₄" significa un grupo que tiene 1 a 4 átomos de carbono entre los grupos alquilo definidos por el "grupo alquilo C₁ a C₈". El tratamiento del número de átomos de carbono en otros grupos es el mismo.

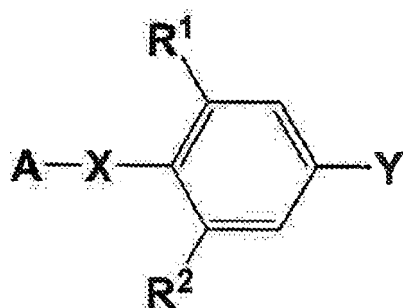
El "grupo diazonio" en la presente invención puede formar una sal. Una sal tal incluye una sal de fluoruro, sal de cloruro, sal de bromuro, sal de yoduro, sal de tetrafluoroborato, y similares.

Las abreviaturas usadas en la presente invención son del siguiente modo:

TfO: grupo trifluorometanosulfonilo, MsO: grupo metanosulfonilo, TsO: grupo toluenosulfonilo, Me: grupo metilo, Et: grupo etilo, n-Pr: grupo n-propilo, i-Pr: grupo isopropilo, i-Bu: grupo isobutilo, t-Bu: grupo terc-butilo, MeO: grupo metoxi, Ph: grupo fenilo, OAc: grupo acetilo, 4-MeO-Ph: grupo 4-metoxi-fenilo, Cy: grupo ciclohexilo, Piv: grupo pivalilo.

La presente invención se refiere a un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):

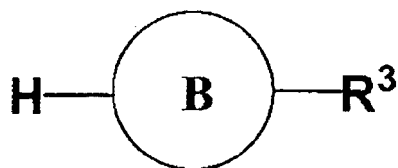
[Fórmula 6]



(1)

y un compuesto representado por la siguiente fórmula (2):

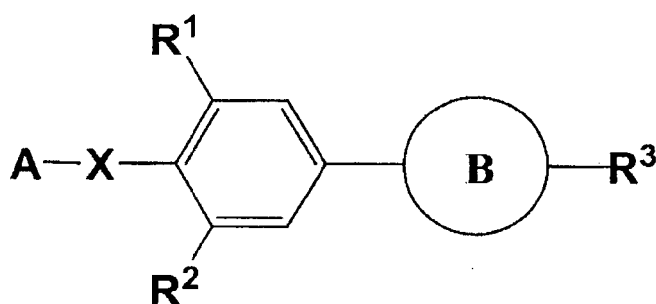
[Fórmula 7]



(2)

5 en presencia de un compuesto de metal de transición, en el que el metal de transición en el compuesto de metal de transición es distinto de níquel para producir un derivado heterocíclico sustituido con fenilo representado por la siguiente fórmula (3):

[Fórmula 8]



(3)

En las fórmulas (1) y (3), R¹ representa un átomo de hidrógeno o átomo de halógeno.

10 El "átomo de halógeno" en R¹ es preferentemente un átomo de cloro o átomo de flúor, más preferentemente un átomo de flúor.

En conjunto, R¹ es preferentemente un átomo de hidrógeno.

En las fórmulas (1) y (3), R² representa un átomo de hidrógeno, grupo ciano, grupo nitro, átomo de halógeno, grupo formilo o grupo halometilo.

El "átomo de halógeno" en R² es preferentemente un átomo de bromo.

15 El "grupo halometilo" en R² es preferentemente un grupo clorometilo, grupo diclorometilo, grupo triclorometilo o grupo trifluorometilo.

En conjunto, R² es preferentemente un grupo ciano, grupo nitro o grupo formilo y, sobre todo, un grupo ciano es preferible.

20 En las fórmulas (1) y (3), A representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁ a C₈, grupo cicloalquilo C₃ a C₆, grupo fenilo, átomo de flúor (solo cuando X es un enlace), o grupo protector para un grupo hidroxilo (solo cuando X es un átomo de oxígeno). Aquí, el grupo protector para un grupo hidroxilo como A se usa como tal cuando X es un átomo de oxígeno. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo bencilo, A-X- representa PhCH₂-O-.

25 Además, A puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, representando tal sustituyente un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo alquilo C₁ a C₄, grupo alcoxi C₁ a C₄, grupo alquiltio C₁ a C₄, grupo cicloalquilo C₃ a C₆, grupo fenilo, grupo fenoxi y grupo piridilo.

El "grupo alquilo C₁ a C₈" en A es preferentemente un grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo isopentilo o grupo neopentilo. Sobre todo, es preferible un grupo isobutilo o grupo neopentilo; más preferible es un grupo isobutilo.

En conjunto, A es preferentemente un grupo alquilo C₁ a C₅.

30 En las fórmulas (1) y (3), X representa un enlace (solo cuando A es un grupo fenilo o átomo de flúor) o un átomo de oxígeno. Sobre todo, es preferible un átomo de oxígeno.

En la fórmula (1), Y representa un grupo saliente. Sobre todo, es preferible un átomo de halógeno, -OCO₂-(grupo alquilo C₁ a C₄), -OCO₂-(grupo fenilo), -OSO₂-(grupo alquilo C₁ a C₄), -OSO₂-(grupo fenilo) o un grupo diazonio.

Cuando el grupo saliente como Y es “-OCO₂-(grupo alquilo C₁ a C₄)” o “-OSO₂-(grupo alquilo C₁ a C₄),” un “grupo alquilo C₁ a C₄” tal en Y es preferentemente un grupo metilo.

5 Cuando el grupo saliente como Y es “-OCO₂-(grupo alquilo C₁ a C₄)” o “-OSO₂-(grupo alquilo C₁ a C₄),” un “grupo alquilo C₁ a C₄” tal en Y puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno. Un “átomo de halógeno” tal es preferentemente un átomo de flúor. Es particularmente preferible que el grupo esté sustituido con tres átomos de flúor.

Cuando el grupo saliente como Y es “-OCO₂-(grupo fenilo)” o “-OSO₂-(grupo fenilo),” un “grupo fenilo” tal en Y puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o grupos alquilo C₁ a C₄. Un “grupo alquilo C₁ a C₄” tal es preferentemente un grupo metilo.

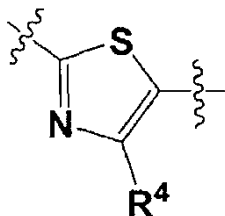
10 Cuando el grupo saliente como Y es un “átomo de halógeno,” el “átomo de halógeno” es preferentemente un átomo de yodo, átomo de bromo o átomo de cloro. Sobre todo es preferible un átomo de yodo o átomo de bromo.

El “grupo diazonio” puede formar una sal. Cuando el grupo saliente como Y representa un “grupo diazonio”, la sal del “grupo diazonio” es preferentemente un tetrafluoroborato.

En conjunto, Y es preferentemente un átomo de yodo, átomo de bromo, grupo trifluorometanosulfonilo, o similares.

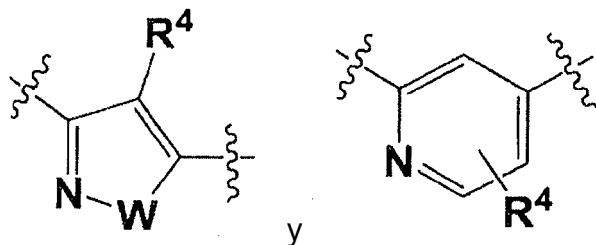
15 En la fórmula (2), H representa un átomo de hidrógeno.

En las fórmulas (2) y (3), B representa



Los siguientes grupos B también se desvelan en el presente documento.

[Fórmula 9]



20 El enlace en el lado derecho de cada una de las fórmulas es para el enlace a R₃; y el enlace en el lado izquierdo es para el enlace a un átomo de hidrógeno en la fórmula (2) y a un grupo fenilo en la fórmula (3).

En las fórmulas (2) y (3), R³ representa COOR^{3a} o COR^{3b}.

25 R^{3a} representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C₁ a C₄, o grupo protector tipo éster para un grupo carboxilo. Aquí, el grupo protector tipo éster para un grupo carboxilo como R^{3a} protege el grupo carboxilo que R^{3a} sustituye.

Como R^{3a} es preferible un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C₁ a C₄.

R^{3b} representa un grupo protector tipo amida para un grupo carboxilo que forma una amida con un grupo carbonilo vecino.

En conjunto, R³ es preferentemente COOR^{3a}.

30 En las fórmulas (2) y (3), R⁴ representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno o grupo alquilo C₁ a C₄.

El “átomo de halógeno” en R⁴ es preferentemente un átomo de flúor.

El “grupo alquilo C₁ a C₄” en R⁴ es preferentemente un grupo metilo.

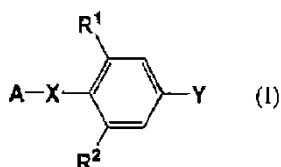
En conjunto, R⁴ es preferentemente un grupo alquilo C₁ a C₄. Sobre todo es preferible un grupo metilo.

En las fórmulas (2) y (3), W representa un átomo de oxígeno o átomo de azufre.

En la fórmula (3), la definición de A, X, R¹ y R² y grupos preferibles de los mismos son respectivamente los mismos que aquellos en la fórmula (1); y la definición de B y R³ y grupos preferibles de los mismos son respectivamente los mismos que aquellos en la fórmula (2).

- 5 Ejemplos específicos de los compuestos representados por la fórmula (1) y ejemplos específicos de los compuestos representados por fórmula (2) se enumeran en las Tablas 1 a 4 y Tablas 5 a 7, respectivamente. Sin embargo, los compuestos representados por la fórmula (1) y fórmula (3) no se limitan a tales ejemplos específicos.

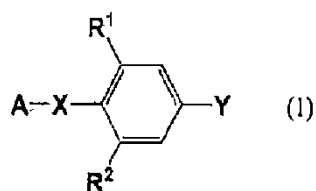
[Tabla 1]



Nº	A	X	R ¹	R ²	Y
1	i-Bu	O	H	CN	I
2	i-Bu	O	H	CN	Br
3	i-Bu	O	H	CN	Cl
4	i-Bu	O	H	CN	OTf
5	i-Bu	O	H	CN	OMs
6	i-Bu	O	H	CN	OTs
7	i-Bu	O	H	CHO	I
8	i-Bu	O	H	CHO	Br
9	i-Bu	O	H	CHO	Cl
10	i-Bu	O	H	CHO	OTf
11	i-Bu	O	H	CHO	OMs
12	i-Bu	O	H	CHO	OTs
13	i-Bu	O	H	NO ₂	I
14	i-Bu	O	H	NO ₂	Br
15	i-Bu	O	H	NO ₂	Cl
16	i-Bu	O	H	NO ₂	OTf
17	i-Bu	O	H	NO ₂	OMs
18	i-Bu	O	H	NO ₂	OTs
19	i-Bu	O	H	H	I
20	i-Bu	O	H	H	Br
21	i-Bu	O	H	H	Cl
22	i-Bu	O	H	H	OTf
23	i-Bu	O	H	H	OMs
24	i-Bu	O	H	H	OTs
25	i-Bu	O	H	Br	I
26	i-Bu	O	H	Br	Br
27	i-Bu	O	H	Br	Cl
28	i-Bu	O	H	Br	OTf
29	i-Bu	O	H	Br	OMs
30	i-Bu	O	H	Br	OTs
31	(CH ₃) ₃ COH ₂	O	H	CN	I
32	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CN	Br
33	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CN	Cl
34	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CN	OTf
35	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CN	OMs

N°	A	X	R ¹	R ²	Y
36	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CN	OTs
37	(CH ₃) ₃ COH ₂	O	H	CHO	I
38	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CHO	Br
39	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CHO	Cl
40	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CHO	OTf
41	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CHO	OMs
42	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CHO	OTs

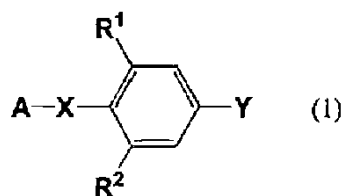
[Tabla 2]



N°	A	X	R ¹	R ²	Y
43	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	NO ₂	I
44	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	NO ₂	Br
45	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	NO ₂	Cl
46	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	NO ₂	OTf
47	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	NO ₂	OMs
48	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	NO ₂	OTs
49	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	H	I
50	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	H	Br
51	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	H	Cl
52	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	H	OTf
53	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	H	OMs
54	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	H	OTs
55	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	Br	I
56	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	Br	Br
57	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	Br	Cl
58	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	Br	OTf
59	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	Br	OMs
60	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	Br	OTs
61	Bencilo	O	H	CN	I
62	Bencilo	O	H	CN	Br
63	Bencilo	O	H	CN	Cl
64	Bencilo	O	H	CN	OTf
65	Bencilo	O	H	ON	OMs
66	Bencilo	O	H	CN	OTs
67	Bencilo	O	H	CHO	I
68	Bencilo	O	H	CHO	Br
69	Bencilo	O	H	CHO	Cl
70	Bencilo	O	H	CHO	OTf
71	Bencilo	O	H	CHO	OMs
72	Bencilo	O	H	CHO	OTs
73	Bencilo	O	H	NO ₂	I
74	Bencilo	O	H	NO ₂	Br

N°	A	X	R ¹	R ²	Y
75	Bencilo	O	H	NO ₂	Cl
76	Bencilo	O	H	NO ₂	OTf
77	Bencilo	O	H	NO ₂	OMs
78	Bencilo	O	H	NO ₂	OTs
79	Bencilo	O	H	H	I
80	Bencilo	O	H	H	Br
81	Bencilo	O	H	H	Cl
82	Bencilo	O	H	H	OTf
83	Bencilo	O	H	H	OMs
84	Bencilo	O	H	H	OTs

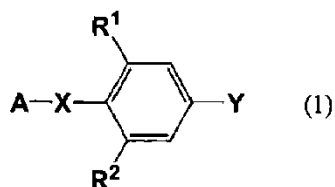
[Tabla 3]



N°	A	X	R ¹	R ²	Y
85	Bencilo	O	H	Br	I
86	Bencilo	O	H	Br	Br
87	Bencilo	O	H	Br	Cl
88	Bencilo	O	H	Br	OTf
89	Bencilo	O	H	Br	OMs
90	Bencilo	O	H	Br	OTs
91	Ph	enlace	H	CN	I
92	Ph	enlace	H	CN	Br
93	Ph	enlace	H	CN	Cl
94	Ph	enlace	H	CN	OTf
95	Ph	enlace	H	CN	OMs
96	Ph	enlace	H	CN	OTs
97	Ph	enlace	H	CHO	I
98	Ph	enlace	H	CHO	Br
99	Ph	enlace	H	CHO	Cl
100	Ph	enlace	H	CHO	OTf
101	Ph	enlace	H	CHO	OMs
102	Ph	enlace	H	CHO	OTs
103	Ph	enlace	H	NO ₂	I
104	Ph	enlace	H	NO ₂	Br
105	Ph	enlace	H	NO ₂	Cl
106	Ph	enlace	H	NO ₂	OTf
107	Ph	enlace	H	NO ₂	OMs
108	Ph	enlace	H	NO ₂	OTs
109	Ph	enlace	H	H	I
110	Ph	enlace	H	H	Br
111	Ph	enlace	H	H	Cl
112	Ph	enlace	H	H	OTf
113	Ph	enlace	H	H	OMs

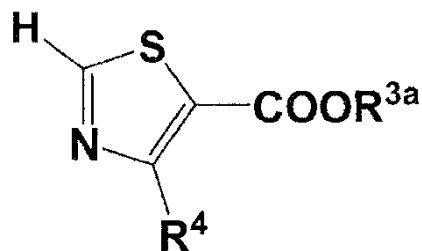
N°	A	X	R ¹	R ²	Y
114	Ph	enlace	H	H	OTs
115	Ph	enlace	H	Br	I
116	Ph	enlace	H	Br	Br
117	Ph	enlace	H	Br	Cl
118	Ph	enlace	H	Br	OTf
119	Ph	enlace	H	Br	OMs
120	Ph	enlace	H	Br	OTs
121	4-MeO-Ph	enlace	H	CN	I
122	4-MeO-Ph	enlace	H	CN	Br
123	4-MeO-Ph	enlace	H	CN	Cl
124	4-MeO-Ph	enlace	H	CN	OTf
125	4-MeO-Ph	enlace	H	ON	OMs
126	4-MeO-Ph	enlace	H	CN	OTs

[Tabla 4]



N°	A	X	R ¹	R ²	Y
127	4-MeO-Ph	enlace	H	CHO	I
128	4-MeO-Ph	enlace	H	CHO	Br
129	4-MeO-Ph	enlace	H	CHO	Cl
130	4-MeO-Ph	enlace	H	CHO	OTf
131	4-MeO-Ph	enlace	H	CHO	OMs
132	4-MeO-Ph	enlace	H	CHO	OTs
133	4-MeO-Ph	enlace	H	NO ₂	I
134	4-MeO-Ph	enlace	H	NO ₂	Br
135	4-MeO-Ph	enlace	H	NO ₂	Cl
136	4-MeO-Ph	enlace	H	NO ₂	OTf
137	4-MeO-Ph	enlace	H	NO ₂	OMs
138	4-MeO-Ph	enlace	H	NO ₂	OTs
139	4-MeO-Ph	enlace	H	H	I
140	4-MeO-Ph	enlace	H	H	Br
141	4-MeO-Ph	enlace	H	H	Cl
142	4-MeO-Ph	enlace	H	H	OTf
143	4-MeO-Ph	enlace	H	H	OMs
144	4-MeO-Ph	enlace	H	H	OTs
145	4-MeO-Ph	enlace	H	Br	I
146	4-MeO-Ph	enlace	H	Br	Br
147	4-MeO-Ph	enlace	H	Br	Cl
148	4-MeO-Ph	enlace	H	Br	OTf
149	4-MeO-Ph	enlace	H	Br	OMs
150	4-MeO-Ph	enlace	H	Br	OTs

[Tabla 5]

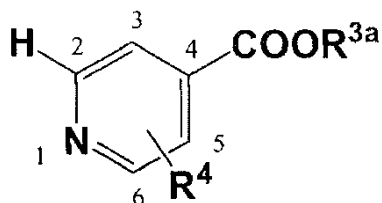


Nº	R ^{3a}	R ⁴
151	t-Bu	CH ₃
152	n-Pr	CH ₃
153	i-Pr	CH ₃
154	Et	CH ₃
155	Me	CH ₃
156	H	CH ₃
157	t-Bu	H
158	n-Pr	H
159	i-Pr	H
160	Et	H
161	Me	H
162	H	H

Los compuestos 157-162 se proporcionan para referencia solo.

- 5 Los compuestos en la Tabla 6 se proporcionan para referencia solo.

[Tabla 6]

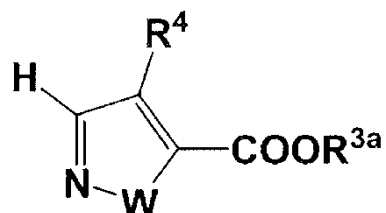


Nº	R ^{3a}	R ⁴
163	t-Bu	5-CH ₃
164	n-Pr	5-CH ₃
165	i-Pr	5-CH ₃
166	Et	5-CH ₃
167	Me	5-CH ₃
168	H	5-CH ₃
169	t-Bu	H
170	n-Pr	H
171	i-Pr	H
172	Et	H
173	Me	H
174	H	H
175	t-Bu	3-F
176	n-Pr	3-F
177	i-Pr	3-F

N°	R ^{3a}	R ⁴
178	Et	3-F
179	Me	3-F
180	H	3-F
181	t-Bu	5-Cl
182	n-Pr	5-Cl
183	i-Pr	5-Cl
184	Et	5-Cl
185	Me	5-Cl
186	H	5-Cl

Los compuestos en la Tabla 7 se proporcionan para referencia solo.

[Tabla 7]



N°	W	R ^{3a}	R ⁴
187	O	t-Bu	CH ₃
188	O	n-Pr	CH ₃
189	O	i-Pr	CH ₃
190	O	Et	CH ₃
191	O	Me	CH ₃
192	O	H	CH ₃
193	O	t-Bu	H
194	O	n-Pr	H
195	O	i-Pr	H
196	O	Et	H
197	O	Me	H
198	O	H	H
199	S	t-Bu	CH ₃
200	S	n-Pr	CH ₃
201	S	i-Pr	CH ₃
202	S	Et	CH ₃
203	S	Me	CH ₃
204	S	H	CH ₃
205	S	t-Bu	H
206	S	n-Pr	H
207	S	i-Pr	H
208	S	Et	H
209	S	Me	H
210	S	H	H

5

El procedimiento de producción de la presente invención se caracteriza porque un compuesto de metal de transición se usa como catalizador. En el procedimiento de producción de la presente invención, los metales de transición en los compuestos de metal de transición usados son aquellos distintos de níquel e incluyen cobre, paladio, cobalto,

- 5 hierro, rodio, rutenio, iridio, y similares. Sobre todo es preferible cobre, paladio o cobalto. El cobre incluye Cu de valencia cero (0), Cu monovalente (I) y Cu divalente (II), siendo preferible Cu de valencia cero (0) o Cu monovalente (I). El paladio es preferentemente Pd de valencia cero (0), Pd monovalente (I) o Pd divalente (II). El cobalto incluye Co de valencia cero (0), Co monovalente (I), Co divalente (II) y Co trivalente (III), siendo preferible Co de valencia cero (0), Co monovalente o Co divalente (II). El hierro incluye Fe de valencia cero (0), Fe divalente (II) y Fe trivalente (III), siendo preferible Fe divalente (II) o Fe trivalente (III). El rodio es preferentemente Rh de valencia cero (0) o Rh monovalente (I). El rutenio es preferentemente Ru de valencia cero (0) o Rh divalente (II). El iridio incluye Ir de valencia cero (0), Ir monovalente (I), Ir divalente (II), Ir trivalente (III) e Ir tetravalente (IV), siendo preferible Ir trivalente (III).
- 10 La sal de Cu (I) incluye cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I), acetato de cobre (I), tetrafluoroborato de cobre, tiofeno-2-carboxilato de cobre, hidratos de los mismos, mezclas de estos, y similares.
- La sal de Cu (II) incluye fluoruro de cobre (II), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (II), yoduro de cobre (II), acetato de cobre (II), formiato de cobre (II), hidróxido de cobre (II), nitrato de cobre (II), carbonato de cobre (II), acetilacetato de cobre (II), borato de cobre (II), oxalato de cobre (II), ftalato de cobre (II), tartrato de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (II), benzoato de cobre (II), hidratos de los mismos, mezclas de estos, y similares.
- 15 Sobre todo es preferible yoduro de cobre (I) (CuI).
- La sal de Pd (I) incluye dibromo-dipaladio (I), un hidrato del mismo, y similares.
- La sal de Pd (II) incluye acetato de paladio (II), propionato de paladio (II), butanoato de paladio (II), 2-metilpropanoato de paladio (II), 3-metilbutanoato de paladio (II), 2-metilbutanoato de paladio (II), 2-etilbutanoato de paladio (II), pivalato de paladio (II), 3,3-dimetilbutanoato de paladio (II), 2,2,3,3-tetrametilbutanoato de paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), nitrato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bromuro de paladio (II), yoduro de paladio (II), acetilacetato de paladio (II), perclorato de paladio (II), citrato de paladio (II), oxalato de paladio (II), ciclohexanobutirato de paladio (II), benzoato de paladio (II), estearato de paladio (II), sulfamato de paladio (II), carbonato de paladio (II), tiocianato de paladio (II), trifluorometanosulfonato de paladio (II), bis(4-dietilaminoditiobencil)paladio (II), cianuro de paladio (II), fluoruro de paladio (II), boruro de paladio (II), borato de paladio (II), hipofosfito de paladio (II), sulfato de amonio y paladio (II), hidróxido de paladio (II), ciclopentadienil-paladio (II), hidratos de los mismos, mezclas de estos, y similares. Sobre todo es preferible acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂), propionato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH₂CH₃)₂), 2-metilpropanoato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH(CH₃)₂)₂), pivalato de paladio (II) (Pd(OPiv)₂), cloruro de paladio (II) (PdCl₂), bromuro de paladio (I) (Pd₂Br₂) o hidróxido de paladio (II) (Pd(OH)₂); especialmente es preferible acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂), propionato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH₂CH₃)₂), 2-metilpropanoato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH(CH₃)₂)₂) o pivalato de paladio (Pd(OPiv)₂).
- 20
- 25
- 30
- La sal de cobalto (II) incluye acetato de cobalto (II), nitrato de cobalto (II), cloruro de cobalto (II), bromuro de cobalto (II), yoduro de cobalto (II), acetilacetato de cobalto (II), perclorato de cobalto (II), citrato de cobalto (II), oxalato de cobalto (II), fumarato de cobalto (II), gluconato de cobalto (II), benzoato de cobalto (II), lactato de cobalto (II), estearato de cobalto (II), sulfamato de cobalto (II), carbonato de cobalto (II), tiocianato de cobalto (II), fluoruro de cobalto (II), fosfato de cobalto (II), sulfato de cobalto (II), hidróxido de cobalto (II), sulfuro de cobalto (II), hidratos de los mismos, mezclas de estos, y similares. Sobre todo es preferible acetato de cobalto (II) (Co(OAc)₂),
- 35
- La sal de cobalto (III) incluye fluoruro de cobalto (III), cloruro de cobalto (III), bromuro de cobalto (III), yoduro de cobalto (III), acetilacetato de cobalto (III), sulfato de cobalto (III), nitrato de cobalto (III), fosfato de cobalto (III), perclorato de cobalto (III), citrato de cobalto (III), hidratos de los mismos, mezclas de estos, y similares.
- 40
- La sal de hierro (II) incluye fluoruro de hierro (II), cloruro de hierro (II), bromuro de hierro (II), yoduro de hierro (II), sulfato de hierro (II), nitrato de hierro (II), oxalato de hierro (II), fumarato de hierro (II), acetato de hierro (II), lactato de hierro (II), gluconato de hierro (II), benzoato de hierro (II), estearato de hierro (II), acetilacetato de hierro (II), sulfuro de hierro (II), hidratos de los mismos, mezclas de estos, y similares.
- 45
- La sal de hierro (III) incluye fluoruro de hierro (III), cloruro de hierro (III), bromuro de hierro (III), yoduro de hierro (III), sulfato de hierro (III), fosfato de hierro (III), perclorato de hierro (III), hidratos de los mismos, mezclas de estos, y similares.
- La sal de rodio (I) incluye cloruro de rodio (I), hidratos de los mismos, mezclas de estos, y similares.
- 50
- La sal de rutenio (II) incluye cloruro de rutenio (II), hidratos de los mismos, mezclas de estos, y similares.
- La sal de iridio (III) incluye cloruro de iridio (III), bromuro de iridio (III), acetato de iridio (III), carbonilo de iridio (III), (acetilacetato)iridio (III), hexacloroiridato (III) de potasio, pentacloronitrosiliridato (III) de potasio, 2,4-pentanodionato de iridio (III), dímero de dicloruro de (pentametilciclopentadienil)iridio (III), dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil)iridio (III), dímero de clorhidrato de (pentametilciclopentadienil)iridio, hidratos de los mismos, mezclas de estos, y similares.
- 55

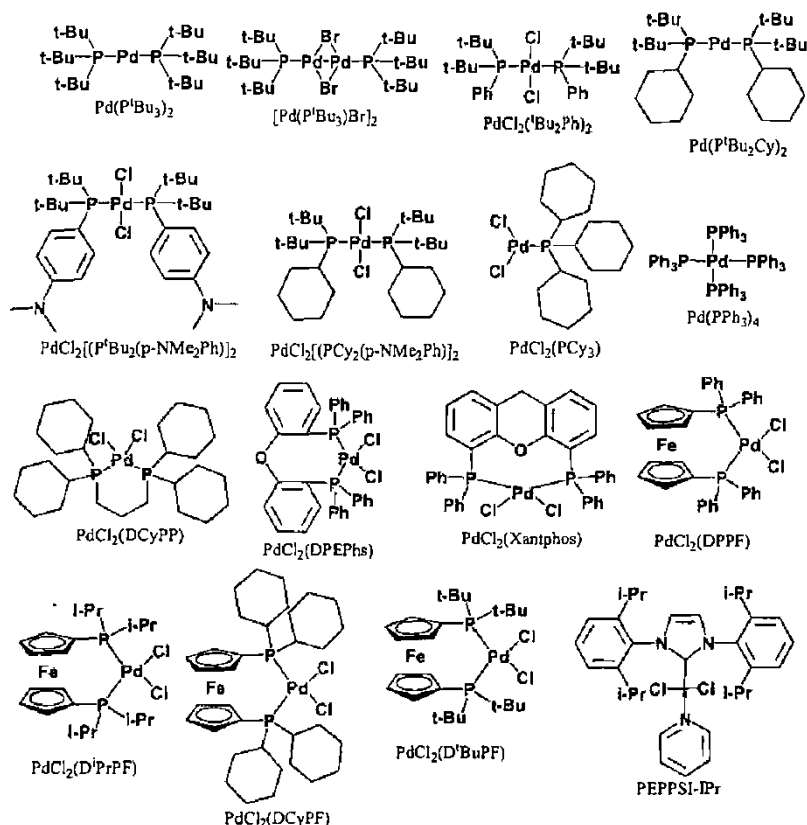
Estos compuestos de metal de transición pueden usarse como una mezcla.

Entre estos compuestos de metal de transición, la especie de metal particularmente preferible es paladio.

Como estos compuestos de metal de transición pueden usarse compuestos con los que los ligandos se coordinaron de antemano. Como tales compuestos de metal de transición que tienen los ligandos coordinados pueden mencionarse, por ejemplo, los siguientes compuestos de metal de transición. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos.

5

[Fórmula 11]



En el procedimiento de producción de la presente invención, un ligando que puede coordinarse con el metal de transición puede estar presente junto con el compuesto de metal de transición. La presencia de un ligando que puede coordinarse con el compuesto de metal de transición en la reacción facilita el acoplamiento del anillo de fenilo de un derivado de fenilo y el enlace C-H en el derivado heterocíclico puede acoplarse con alta selectividad, produciendo un mayor rendimiento del compuesto representado por la fórmula (3). Un ligando tal usado en el procedimiento de producción de la presente invención incluye un tipo ácido carboxílico, tipo amida, tipo fosfina, tipo oxima, tipo sulfuro, tipo ácido sulfónico, tipo 1,3-dicetona, tipo base de Schiff, tipo oxazolina, tipo diamina, tipo hidrocarburo, monóxido de carbono, un tipo carbeno, y similares. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos. El átomo de coordinación en el ligando incluye un átomo de nitrógeno, átomo de fósforo, átomo de oxígeno, átomo de azufre, y similares. Como ligando hay un ligando monodentado que tiene un átomo de coordinación en una posición y un ligando polidentado que tiene átomos de coordinación en dos o más posiciones. En cuanto al tipo hidrocarburo, monóxido de carbono y tipo carbeno, el átomo de coordinación es el átomo de carbono. Estos ligandos pueden usarse como sales.

10

15

20

El ligando monodentado incluye un ligando tipo fosfina representado por $\text{PR}^5\text{R}^6\text{R}^7$ (en la que R^5 , R^6 y R^7 representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_1 a C_8 , grupo alcoxi C_1 a C_4 , grupo cicloalquilo C_3 a C_8 , grupo fenilo, grupo bifenilo, grupo fenoxi y grupo furilo. El grupo cicloalquilo C_3 a C_8 puede estar adicionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1 a C_4 . El grupo fenilo puede estar adicionalmente sustituido con un grupo metilo, grupo ácido sulfónico, o una sal del mismo. El grupo bifenilo puede estar adicionalmente sustituido cada uno independientemente con un grupo alquilo C_1 a C_4 , grupo alcoxi C_1 a C_4 y grupo dimetilamino), trietilamina, piridina, y similares.

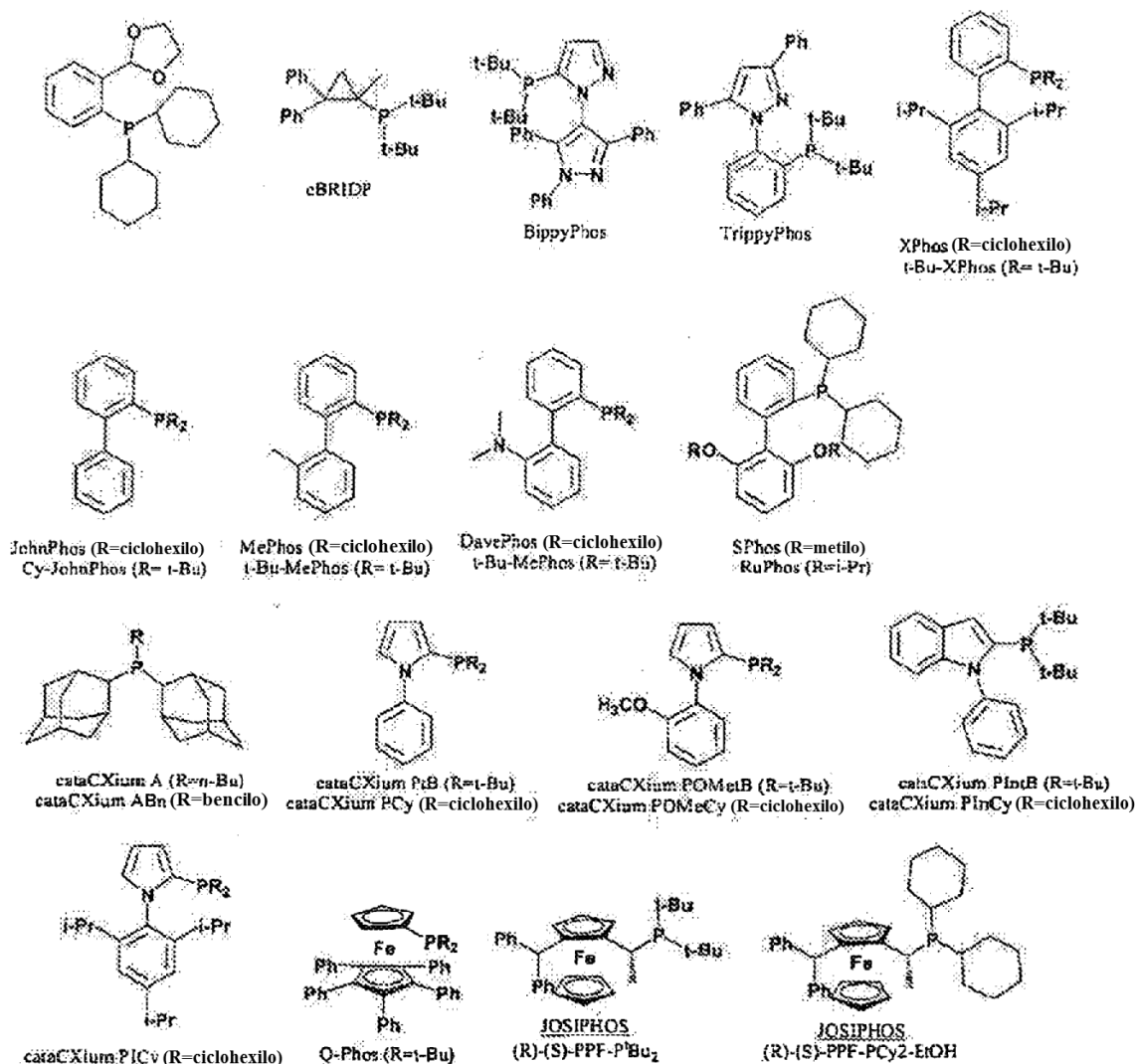
25

El ligando tipo fosfina representado por $\text{PR}^5\text{R}^6\text{R}^7$ incluye, por ejemplo, terc-butildiciclohexilfosfina, isobutildiciclohexilfosfina, (n-butildiciclohexilfosfina, isopropildiciclohexilfosfina, (n-propildiciclohexilfosfina, etildiciclohexilfosfina, metildiciclohexilfosfina, ciclopropildiciclohexilfosfina, ciclobutildiciclohexilfosfina, terc-butildiciclooctilfosfina, terc-butildicicloheptilfosfina, terc-butildiciclopentilfosfina, terc-butildiciclobutilfosfina, terc-

30

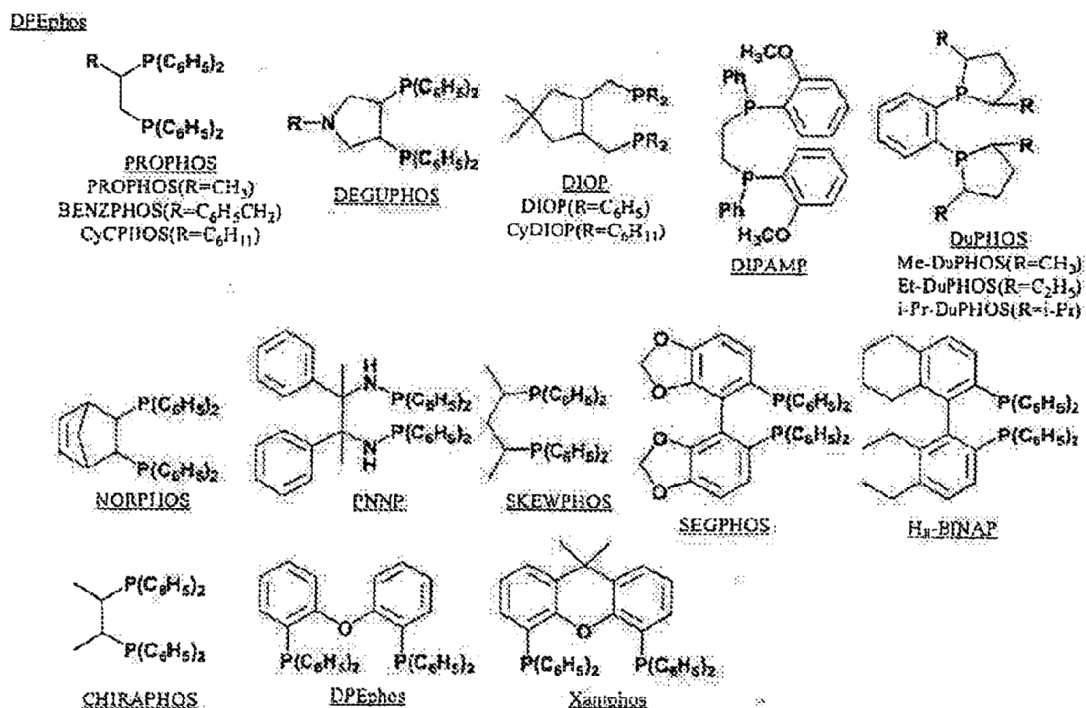
butildiciclopropilfosfina, trietilfosfina, tri(n-propil)fosfina, tri(isopropil)fosfina, tri(terc-butil)fosfina, tri(n-butil)fosfina, tri(n-octil)fosfina, tri(ciclooctil)fosfina, tri(cicloheptil)fosfina, tri(ciclohexil)fosfina, tri(ciclopentil)fosfina, tri(ciclobutil)fosfina, tri(ciclopropil)fosfina, di(terc-butil)metilfosfina, di(terc-butil)etilfosfina, di(terc-butil)n-propilfosfina, di(terc-butil)isopropilfosfina, di(terc-butil)n-butilfosfina, di(terc-butil)isobutilfosfina, di(terc-butil)neopentilfosfina, trietilfosfina, tri(orto-tolil)fosfina, tri(mesitil)fosfina, tri(fenoxi)fosfina, tri(2-furil)fosfina, trimetoxifosfina, trietoxifosfina, tri(n-propiloxi)fosfina, tri(isopropiloxi)fosfina, tri(n-butiloxi)fosfina, tri(isobutiloxi)fosfina, tri(terc-butiloxi)fosfina, di(terc-butil)ciclohexilfosfina, di(isobutil)ciclohexilfosfina; di(n-butil)ciclohexilfosfina, di(isopropil)ciclohexilfosfina, di(n-propil)ciclohexilfosfina, dietilciclohexilfosfina, dimetilciclohexilfosfina, di(terc-butil)ciclopentilfosfina, di(isobutil)ciclopentilfosfina, di(n-butil)ciclopentilfosfina, di(isopropil)ciclopentilfosfina, di(n-propil)ciclopentilfosfina, dietilciclopentilfosfina, dimetilciclopentilfosfina, di(terc-butil)ciclooctilfosfina, di(terc-butil)cicloheptilfosfina, di(terc-butil)ciclopentilfosfina, di(terc-butil)ciclobutilfosfina, di(terc-butil)ciclopropilfosfina, dimetilfenilfosfina, dietilfenilfosfina, di(n-propil)fenilfosfina, di(isopropil)fenilfosfina, di(n-butil)fenilfosfina, di(isobutil)fenilfosfina, di(terc-butil)fenilfosfina, di(ciclooctil)fenilfosfina, dicicloheptilfenilfosfina, diciclohexilfenilfosfina, diciticlopentilfenilfosfina, diciclobutilfenilfosfina, diciclopropilfenilfosfina, diciclohexil(para-tolil)fosfina, diciclohexil(orto-tolil)fosfina, diciclohexil(para-tolil)fosfina, diciclohexil(2,4,6-trimetilfenil)fosfina, metildifenilfosfina, etildifenilfosfina, (n-propil)difenilfosfina, isopropildifenilfosfina, (n-butil)difenilfosfina, isobutildifenilfosfina, (terc-butil)difenilfosfina, ciclooctildifenilfosfina, cicloheptildifenilfosfina, ciclohexildifenilfosfina, ciclopentildifenilfosfina, ciclobutildifenilfosfina, ciclopropildifenilfosfina, bis(para-sulfonatofenil)fenilfosfina de potasio, cBRIDP, BippyPhos, TrippyPhos, XPhos (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo), t-Bu-XPhos, JohnPhos, Cy-JohnPhos, MePhos, t-Bu-MePhos, DavePhos, t-Bu-DavePhos, SPhos, RuPhos (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo), cataCXium A, cataCXium ABn, cataCXium PtB, cataCXium PCy, cataCXium POMeB, cataCXium POMeCy, cataCXium PIntB, cataCXium PInCy, cataCXium PICy, Q-Phos, JOSIPHOS, y similares; y mezclas de estos.

(Fórmula 12)



El ligando bidentado incluye 2,2'-bipiridilo, 4,4'-(terc-butil)bipiridilo, fenantrolina, 2,2'-bipirimidilo, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 2-(dimetilamino)etanol, tetrametiletilendiamina, N,N-dimetiletilendiamina, N,N'-dimetiletilendiamina, 2-aminometilpiridina, (NE)-N-(piridin-2-ilmetilideno)anilina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 1,1'-bis(terc-butil)ferroceno, difenilfosfinometano, 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 1,5-bis(difenilfosfino)pentano, 1,2-bis(dipentafluorofenilfosfino)etano, 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano, 1,3-(diciclohexilfosfino)propano, 1,2-bis(di-terc-butilfosfino)etano, 1,3-bis(di-terc-butilfosfino)propano, 1,2-bis(difenilfosfino)benzeno, 1,5-ciclooctadieno, BINAP, BIPHEMP, PROPHOS, DIOP, DEGUPHOS, DIPAMP, DuPHOS, NORPHOS, PNNP, SKEWPHOS, BPPFA, SEGPHOS, CHIRAPHOS, DPEphos, Xantphos, y similares; y mezclas de estos.

10 [Fórmula 13]



15 BINAP incluye derivados del mismo y ejemplos específicos incluyen 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(di-para-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(di-para-terc-butilfenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(di-meta-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(di-3,5-dimetilfenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(di-para-metoxifenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(dicicloentilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(diciclohexilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-di(β-naftil)fosfino-2'-difenilfosfino-1,1'-binaftilo, 2-difenilfosfino-2'-di(para-trifluorometilfenil)fosfino-1,1'-binaftilo, y similares.

20 BIPHEMP incluye derivados del mismo y ejemplos específicos incluyen 2,2'-dimetil-6,6'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2,2'-dimetil-6,6'-bis(diciclohexilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2,2'-dimetil-4,4'-bis(dimetilamino)-6,6'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2,2',4,4'-tetrametil-6,6'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2,2'-dimetoxi-6,6'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2,2',3,3'-tetrametoxi-6,6'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2,2',4,4'-tetrametil-3,3'-dimetoxi-6,6'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2,2'-dimetil-6,6'-bis(di-para-tolilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2,2'-dimetil-6,6'-bis(di-para-terc-butilfenilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2,2',4,4'-tetrametil-3,3'-dimetoxi-6,6'-bis(di-para-metoxifenilfosfino)-1,1'-bifenilo, y similares.

El ligando usado en la reacción de la presente invención puede usarse como una sal. Una sal tal incluye, por ejemplo, una sal de ácido clorhídrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido tetrafluorobórico, y similares.

25 Si se usa un catalizador de paladio, el ligando es preferentemente un ligando tipo fosfina. Sobre todo es preferible el ligando tipo fosfina representado por $PR^5R^6R^7$. Específicamente es preferible tri(terc-butil)fosfina, tri(ciclohexil)fosfina, terc-butildiciclohexilfosfina, di(terc-butil)ciclohexilfosfina, di(terc-butil)metilfosfina, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, o sales de los mismos; es más preferible tri(terc-butil)fosfina, di(terc-butil)ciclohexilfosfina, o una sal de las mismas; y es particularmente preferible di(terc-butil)ciclohexilfosfina o una sal de la misma.

Cuando el ligando está coordinado de antemano, un ligando preferido puede usarse coordinando el mismo con paladio.

El ligando puede usarse como una mezcla. Además, el ligando puede usarse coordinando el mismo con un compuesto de metal de transición de antemano. Además, el ligando usado en la reacción de la presente invención puede no usarse dependiendo de las circunstancias.

5 En el procedimiento de producción de la presente invención, una base puede usarse junto con el compuesto de metal de transición. Usando la base junta, el rendimiento del compuesto representado por la fórmula (3) puede mejorarse. Un base tal usada en el procedimiento de producción de la presente invención no está particularmente limitada, pero sobre todo es preferible hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, trifosfato de potasio, acetato sódico, acetato de potasio, y similares; una sal metálica de alcóxido C₁ a C₆ (sal de litio, sal de sodio, sal de potasio y sal de magnesio); sal metálica de anión alquilo C₁ a C₆ (sal de litio, sal de sodio, sal de potasio y sal de magnesio); sal de tetra(alquil C₁ a C₄)amonio (sal de fluoruro, sal de cloruro y sal de bromuro), diisopropiletilamina, tributilamina, N-metilmorfolina, diazabicicoundeceno, diazabiciclooctano, imidazol; o similares.

15 En la "sal metálica de alcóxido C₁ a C₆ (sal de litio, sal de sodio, sal de potasio y sal de magnesio)" usada como base en el procedimiento de producción de la presente invención, el alcóxido "C₁ a C₆" incluye metóxido, etóxido, n-propóxido, isopropóxido, n-butóxido, isobutóxido, terc-butóxido, n-pentóxido, isopentóxido, neopentóxido, 1-metilpropóxido, n-hexóxido, isohexóxido, 1,1-dimetilbutóxido, 2,2-dimetilbutóxido, 3,3-dimetilbutóxido, y similares. Además, pueden usarse mezclas de estos.

20 En la "sal metálica de anión alquilo C₁ a C₆ (sal de litio, sal de sodio, sal de potasio y sal de magnesio)" usada como base en la reacción de la presente invención, el "anión alquilo C₁ a C₆" incluye un anión metilo, anión etilo, anión n-propilo, anión isopropilo, anión n-butilo, anión isobutilo, anión terc-butilo, anión n-pentilo, anión isopentilo, anión neopentilo, anión 1-metilpropilo, anión n-hexilo, anión isohexilo, anión 1,1-dimetilbutilo, anión 2,2-dimetilbutilo, anión 3,3-dimetilbutilo, y similares. Además, pueden usarse mezclas de estos.

25 Si se usa un catalizador de paladio, la base es preferentemente carbonato de potasio; bicarbonato potásico, carbonato de cesio o fluoruro de tetra(n-butil)amonio; particularmente preferentemente carbonato de potasio o carbonato de cesio.

Si se usa un catalizador de cobre, la base preferible es fosfato de potasio. Si se usa un catalizador de cobalto, la base preferible es fluoruro de cesio.

Dependiendo de las circunstancias, la base usada en la presente reacción puede no usarse.

30 En el procedimiento de producción de la presente invención, un agente reductor que reduce el metal de transición puede usarse junto con el compuesto de metal de transición. Por ejemplo, aquí puede mencionarse cinc y similares.

En el procedimiento de producción de la presente invención puede añadirse una sal de plata. Mediante la adición de la sal de plata puede mejorarse adicionalmente el rendimiento del compuesto representado por la fórmula (3). Una sal de plata tal incluye, por ejemplo, carbonato de plata y similares.

35 En el procedimiento de producción de la presente invención puede añadirse un ácido carboxílico C₁ a C₁₂ o sal del mismo. La adición del ácido carboxílico C₁ a C₁₂ o sal del mismo puede mejorar adicionalmente el rendimiento del compuesto representado por la fórmula (3) y/o la tasa de la reacción. Estos ácidos carboxílicos C₁ a C₁₂ y sales de los mismos pueden usarse como una mezcla. El ácido carboxílico C₁ a C₁₂ tiene 1 a 12 átomos de carbono que incluyen el átomo de carbono del grupo carboxilo y puede contener un átomo de halógeno, grupo oxo y enlace éter.

40 Los ejemplos incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butanoico, ácido 2-metilpropanoico, ácido pentanoico, ácido 3-metilbutanoico, ácido 2-metilbutanoico, ácido pivalico, ácido 3,3-dimetilbutanoico, ácido 2-metilpentanoico, ácido 2-metilhexanoico, ácido 2-metilheptanoico, ácido pentanocarboxílico, ácido hexanoico, ácido 4-metilpentanoico, ácido 3,3-dimetilbutanoico, ácido 2-etilbutanoico, ácido 2-metilpentanoico, ácido 3-metilpentanoico, ácido 2,2-dimetilbutanoico, ácido 2,3-dimetilbutanoico, ácido heptanoico, ácido 2-metilhexanoico,

45 ácido 3-metilhexanoico, ácido 4-metilhexanoico, ácido 5-metilhexanoico, ácido 2,2-dimetilpentanoico, ácido 2,3,3-trimetilbutanoico, ácido octanoico, ácido 2-propilpentanoico, ácido 2-etilhexanoico, ácido 2-metilheptanoico, ácido 3-metilheptanoico, ácido 4-metilheptanoico, ácido 6-metilheptanoico, ácido 2,2-dimetilheptanoico, ácido 3-metilheptanoico, ácido 2,2-dietilbutanoico, ácido 2,2,4-trimetilpentanoico, ácido 2-metiloctanoico, ácido 2-metilundecanoico, ácido 2-metilnonanoico, ácido α -metilcinámico, ácido ciclopropilacético, ácido 3-ciclopropilpropiónico, ácido ciclobutilacético, ácido ciclopentilacético, ácido ciclohexilacético, ácido ciclopentilpropiónico, ácido (2-metilciclopentil)acético, ácido ciclopentanocarboxílico, ácido 3-oxociclopentanocarboxílico, ácido ciclopropanocarboxílico, ácido ciclobutanocarboxílico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido cicloheptanocarboxílico, ácido 1-metilciclopropanocarboxílico, ácido 2-metilciclopropanocarboxílico, ácido 2,2-dimetilciclopropanocarboxílico, ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico, ácido 2-octilciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4-metilfenil)-1-ciclopropanocarboxílico, ácido 2-para-tolilciclopropanocarboxílico, ácido 1-(2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(3-clorofenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 2-(4-

5 clorofenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 1-(3,4-diclorofenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 2-fluoro-2-fenilciclopropanocarboxílico, ácido 1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 2-(4-(terc-butil)fenil)ciclopropanocarboxílico, ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico, ácido 2,2-diclorociclopropanocarboxílico, ácido 2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico, ácido 1-trifluorometilciclopropanocarboxílico, ácido 2,2-dicloro-1-metilciclopropanocarboxílico, ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico, ácido 2,2'-oxidiacético, ácido 1,2-dimetilciclopropanodicarboxílico, ácido 4-metilciclobutanocarboxílico, ácido 4-etilciclopropanocarboxílico, ácido 3-metoxiciclobutanocarboxílico, ácido 3-clorociclobutanocarboxílico, ácido 4-clorobutanocarboxílico, ácido 3-oxo-ciclobutanocarboxílico, ácido 3,3-dimetilciclobutanocarboxílico, ácido 1-metilciclopentanocarboxílico, ácido 3-ciclopentenocarboxílico, ácido 1-metilciclopentanocarboxílico, ácido 1-metilciclohexanocarboxílico, ácido 4-metilciclohexanocarboxílico, ácido 2-metilciclohexanocarboxílico, ácido 3-metilciclohexanocarboxílico, ácido ciclooctanocarboxílico, ácido espiro[2.2]pentano-1-carboxílico, ácido espiro[2.3]hexano-1-carboxílico, ácido biciclo[4.1.0]heptano-7-carboxílico, ácido triciclo[3,2,1,0*2,4*]octano-3-carboxílico, ácido biciclo[6.1.0]nonano-9-carboxílico, ácido biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico, ácido biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico, ácido 7,7-dimetiltriciclo[2.2.1.0(2,6)]heptano-1-carboxílico, ácido 5-norborneno-2-carboxílico, ácido norbornano-2-carboxílico, ácido 1-adamantanocarboxílico, ácido 3-metiladamantano-1-carboxílico, ácido 3-fluoroadamantano-1-carboxílico, ácido 3,5-dimetiladamantano-1-carboxílico, ácido 3-etiladamantano-1-carboxílico, ácido 3-cloroadamantano-1-carboxílico, ácido 3,5,7-trimetiladamantano-1-carboxílico, ácido 3-bromoadamantano-1-carboxílico, ácido 5-bromo-3-metiladamantano-1-carboxílico, ácido 5-bromo-3-etiladamantano-1-carboxílico, ácido tetrahidrofurano-2-carboxílico, ácido tetrahidrofurano-3-carboxílico, ácido tetrahidropirano-4-carboxílico, ácido tetrahidropirano-3-carboxílico, ácido metoxiacético, ácido tricloroacético, ácido dicloroacético, ácido cloroacético, ácido fluoroacético, ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico, ácido difluoroacético, ácido 2-cloropropanoico, ácido 3-fluoropropiónico, ácido 2-fluoropropiónico, ácido 2-cloropropiónico, ácido 3-cloropropiónico, ácido 2-clorobutanoico, ácido 3-clorobutanoico, ácido 4-clorobutanoico, ácido 2-cloro-2-metilpropanoico, ácido 3-cloro-2,2-dimetilpropanoico, ácido 5-cloropentanoico, ácido 2-cloro-3-metilbutanoico, ácido dicloroacético, ácido 1-fluoro-1-cloroacético, ácido 2,2-difluoropropiónico, ácido 2,2-difluorobutanoico, ácido 2,2-dicloropropiónico, ácido 2,3-dicloropropiónico, ácido clorodifluoroacético, ácido trifluoroacético, ácido 3,3,3-trifluoropropiónico, ácido 2-metil-4,4,4-trifluorobutanoico, ácido 4,4,4-trifluorobutanoico, ácido 2,2,3,3-tetrafluoropropiónico, ácido 2,3,3,3-tetrafluoropropiónico, y similares. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos.

30 Como ácido carboxílico C₁ a C₁₂ es preferible un ácido carboxílico en el que el átomo de carbono en la posición α del grupo carboxilo no sea un átomo de carbono sobre un anillo aromático, siendo más preferible un ácido carboxílico que puede contener un átomo de halógeno o enlace éter. Ejemplos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido 2-metilpropanoico, ácido 2-etilbutanoico, ácido piválico, ácido ciclopropanoico, ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanoico, ácido ciclopentanoico, ácido 1-adamantanocarboxílico, ácido 2-cloro-2-metilpropanoico, ácido tetrahidrofurano-2-carboxílico, ácido 2,2'-oxidiacético, ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico, y similares.

Sobre todo es preferible un ácido carboxílico que tiene un grupo carboxilo. Ejemplos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido 2-metilpropanoico, ácido 2-etilbutanoico, ácido piválico, ácido ciclopropanoico, ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanoico, ácido ciclopentanoico, ácido 1-adamantanocarboxílico, ácido 2-cloro-2-metilpropanoico, ácido tetrahidrofurano-2-carboxílico, y similares.

40 Además, es más preferible un ácido carboxílico en el que el número de átomos de hidrógeno unidos al átomo de carbono en la posición α del grupo carboxilo sea 0 ó 1. Ejemplos incluyen ácido 2-metilpropanoico, ácido 2-etilbutanoico, ácido piválico, ácido ciclopropanoico, ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanoico, ácido ciclopentanoico, ácido 1-adamantanocarboxílico, ácido 2-cloro-2-metilpropanoico, ácido tetrahidrofurano-2-carboxílico, y similares.

45 Particularmente, es más preferible un ácido carboxílico que consiste en solo átomos de carbono y átomos de hidrógeno, excepto el grupo carboxilo. Ejemplos incluyen ácido 2-metilpropanoico, ácido 2-etilbutanoico, ácido piválico, ácido ciclopropanoico, ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanoico, ácido ciclopentanoico, ácido 1-adamantanocarboxílico, y similares.

50 Más particularmente, es preferible un ácido carboxílico que tiene 1 a 8 átomos de carbono, siendo más preferible un ácido carboxílico que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos incluyen ácido 2-metilpropanoico, ácido 2-etilbutanoico, ácido piválico, ácido ciclopropanoico, ácido ciclopentanoico, y similares. Incluso más particularmente es preferible ácido 2-metilpropanoico o ácido piválico.

55 El ácido carboxílico C₁ a C₁₂ usado en la reacción de la presente invención puede usarse como una sal. Una sal tal incluye, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como una sal de sodio, sal de potasio, sal de litio, y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como una sal de calcio, sal de magnesio, y similares; sales metálicas tales como una sal de aluminio, sal de hierro, y similares; sales inorgánicas tales como una sal de amonio y similares; sales orgánicas tales como sales de amina que incluyen una sal de t-octilamina, sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de glucosamina, sal de éster fenilglicilalquilico, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de guanidina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina, sal de cloroprocaína, sal de procaína, sal de dietanolamina, sal de N-bencilfenilamina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio, sal de tris(hidroximetil)aminometano, y similares.

El ácido carboxílico C_1 a C_{12} y sal del mismo usado en la reacción de la presente invención pueden normalmente usarse como aditivo. Sin embargo, si están comercialmente disponibles como o fáciles de preparar como sales de ácido carboxílico de compuestos de metal de transición (por ejemplo, propionato de paladio (II)), pueden usarse los carboxilatos de metal de transición.

- 5 El procedimiento de producción de la presente invención puede llevarse a cabo en un amplio intervalo de temperatura. El intervalo es generalmente 0 °C a 200 °C, preferentemente 0 °C a 150 °C. Además, la reacción se lleva a cabo preferentemente bajo presión ordinaria, pero también puede llevarse a cabo bajo presión elevada o presión reducida. El tiempo de reacción es 0,1 a 72 horas, preferentemente 0,1 a 48 horas. La reacción puede llevarse a cabo en aire, pero se desea que la reacción se lleve a cabo bajo una atmósfera de gas que no tiene efecto grave sobre la reacción, tal como gas argón, gas nitrógeno, y similares. Además, en la presente reacción, puede irradiarse microondas.

- 15 El disolvente usado en el procedimiento de producción de la presente invención incluye hidrocarburos alifáticos (hexano, ciclohexano, heptano, y similares), hidrocarburos halogenados alifáticos (diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, y similares), hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, mesitileno, clorobenceno, y similares), éteres (éter dietílico, éter dibutilico, dimetoxietano (DME), éter ciclopentilmetílico (CPME), éter terc-butilmetílico, tetrahidrofurano, dioxano, y similares), ésteres (acetato de etilo, propionato de etilo, y similares), amidas ácidas (dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), y similares), nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, y similares), sulfóxido de dimetilo (DMSO), disolventes mixtos de los mismos, y similares.

- 20 En el procedimiento de producción de la presente invención, la cantidad usada del compuesto de fórmula (2) puede estar en un intervalo del 1 % en moles al 1000 % en moles con respecto al compuesto de fórmula (1). El intervalo es preferentemente del 50 % en moles al 200 % en moles, más preferentemente del 80 % en moles al 120 % en moles.

- 25 En el procedimiento de producción de la presente invención, la cantidad usada del compuesto de metal de transición y ligando puede estar en un intervalo del 100 % en moles o menos con respecto al compuesto de fórmula (1) o el compuesto de fórmula (2). Preferentemente, la cantidad está en un intervalo del 20 % en moles o menos. El ligando puede no usarse dependiendo de las circunstancias.

En el procedimiento de producción de la presente invención, la cantidad usada de la base puede estar en un intervalo del 1000 % en moles o menos con respecto al compuesto de fórmula (1) o el compuesto de fórmula (2). Preferentemente, la cantidad está en un intervalo del 500 % en moles o menos.

- 30 En el procedimiento de producción de la presente invención, la cantidad usada del disolvente puede ser 1000 veces o menos del peso del compuesto de fórmula (1) o el compuesto de fórmula (2). La cantidad es preferentemente 100 veces o menos, más preferentemente 20 veces o menos.

- 35 El orden de adición del compuesto de fórmula (1), compuesto de fórmula (2), compuesto de metal de transición, ligando, base, ácido carboxílico C_1 a C_{12} , y disolvente, que se usan en el procedimiento de producción de la presente invención, es opcional. El mejor orden puede seleccionarse dependiendo de la combinación de reactivos usados.

En el procedimiento de producción de la presente invención, la cantidad usada de ácido carboxílico C_1 a C_{12} puede ser del 50000 % en moles o menos con respecto al compuesto de metal de transición usado. La cantidad es preferentemente del 5000 % en moles o menos, más preferentemente del 1000 % en moles o menos, particularmente preferentemente del 500 % en moles o menos.

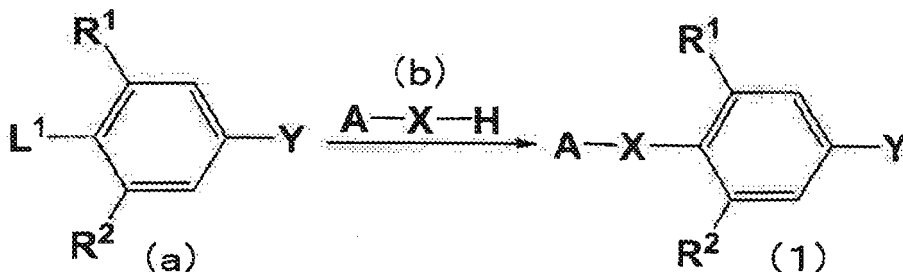
- 40 En el procedimiento de producción de la presente invención, la cantidad usada de la sal de plata es del 500 % en moles o menos con respecto al compuesto de fórmula (1). Preferentemente, la cantidad es del 200 % en moles o menos.

El "% en moles" representa una concentración de un cierto material, obtenido dividiendo el número de moles de cierto material entre 100 moles de un material relacionado.

- 45 El compuesto representado por la fórmula (1), que se usa en el procedimiento de producción de la presente invención, puede producirse por los siguientes procedimientos.

Procedimiento sintético (1):

[Fórmula 14]



- 5 En la ecuación de reacción, X representa un átomo de oxígeno; R^1 , R^2 , A e Y son los mismos que se definen en la fórmula (1); L^1 representa un grupo saliente e incluye un átomo de halógeno, grupo metanosulfonyloxi, grupo trifluorometanosulfonyloxi, grupo para-toluenosulfonyloxi, y similares.

Específicamente, el compuesto representado por la fórmula (1) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (a) con el compuesto (b) en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado bajo una condición de temperatura adecuada.

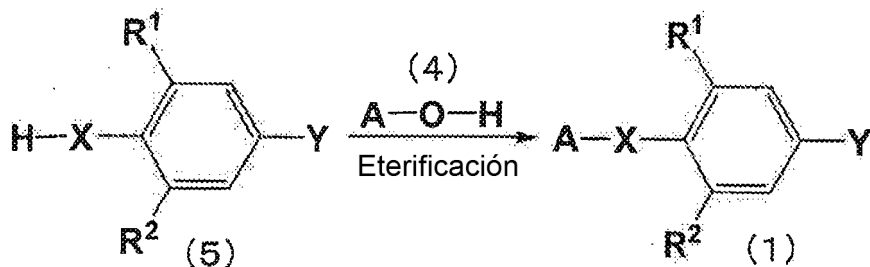
- 10 El disolvente usado no está particularmente limitado e incluye, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos (hexano, ciclohexano, heptano, y similares), hidrocarburos halogenados alifáticos (diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, y similares), hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, mesitileno, y similares), éteres (éter dietílico, éter dibutílico, dimetoxietano (DME), éter ciclopentilmetílico (CPME), tetrahydrofurano, dioxano, y similares), ésteres (acetato de etilo, propionato de etilo, y similares), amidas ácidas (dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), y similares), nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, y similares), sulfóxido de dimetilo (DMSO), agua, disolventes mixtos de los mismos, y similares.

- 15 La base usada incluye, por ejemplo, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, trifosfato de potasio, acetato sódico, acetato de potasio, y similares; una sal metálica de alcóxido C_1 a C_6 (sal de litio, sal de sodio y sal de potasio); sal metálica de anión alquilo C_1 a C_6 (sal de litio, sal de sodio y sal de potasio); diisopropiletamina, tributilamina, N-metilmorfolina, diazabicycloundeceno, diazabicyclooctano, imidazol, y similares.

- 20 Por ejemplo, la síntesis puede llevarse a cabo por referencia al ejemplo de referencia de la presente invención o "Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004:14, pág. 2547-2550", etc.

Procedimiento sintético (2):

- 25 [Fórmula 15]



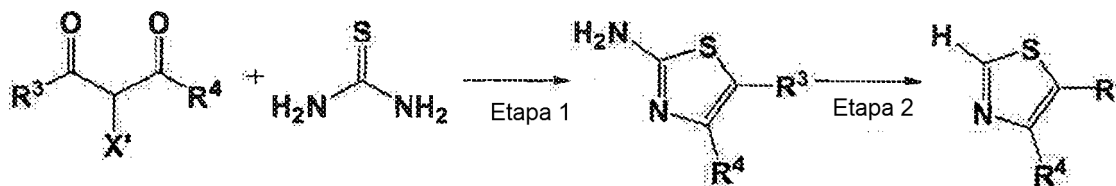
- 30 En la ecuación de reacción, X representa un átomo de oxígeno; R^1 , R^2 , A e Y son los mismos que se definen en la fórmula (1). Esta reacción puede llevarse a cabo usando la reacción de Mitsunobu. Por ejemplo, en presencia de azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP), 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida) (TMAD), o similares y en presencia de trifenilfosfina, tributilfosfina, o similares, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente tal como tetrahydrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, tolueno, o similares en un intervalo de temperatura de 0 °C a 150 °C.

- 35 El compuesto representado por la fórmula (1) puede producirse por una reacción usando la reacción de Mitsunobu y sus reacciones relacionadas descritas en Bull. Chem. Soc. Jpn., 1967:40, pág. 2380; Synthesis, 1981, pág. 1; y Org. React., 1992:42, pág. 335.

Además de lo anterior, el compuesto representado por la fórmula (1) también puede sintetizarse usando un procedimiento de síntesis de éter general existente. Por ejemplo, la síntesis puede llevarse a cabo por referencia a libros de texto generales sobre química orgánica sintética tales como Jikken Kagaku Koza 4ª ed., nº 20, "Organic Synthesis II Alcohol/Amine," Ed. Chemical Society of Japan (Maruzen Co., Ltd.), pág. 187-205, y similares.

- 5 Entre los compuestos representados por la fórmula (2), aquellos que tienen un anillo de tiazol como B están comercialmente disponibles en algunos casos, pero pueden sintetizarse por referencia, por ejemplo, al siguiente esquema:

[Fórmula 16]



- 10 El derivado de 2-aminotiazol según la reacción de ciclación de tiazol de la Etapa 1 puede sintetizarse por referencia a Pharmaceutical Chemistry Journal, 2007:41, pág. 105-108; Pharmaceutical Chemistry Journal, 2001:35, pág. 96-98; documentos WO 2005/075435; WO 2005/026137; y similares. La reacción de la Etapa 2 puede llevarse a cabo por referencia a Journal of Heterocyclic Chemistry, 1985:22, pág. 1621-1630; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, 1982:1, pág. 159-164; y Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008:18, pág. 6231-6235. Además, el derivado de tiazol representado por la fórmula (2) puede sintetizarse por referencia a, por ejemplo, los documentos WO 2002/051849 y WO 2001/062250.

Entre los compuestos representados por la fórmula (2), diversos compuestos que tienen un anillo de piridina como B están comercialmente disponibles. Además de poder comprarse, los procedimientos sintéticos de estos compuestos son ampliamente informados y, así pueden sintetizarse usando aquellas técnicas.

- 20 Entre los compuestos representados por la fórmula (2), aquellos que tienen un anillo de isoxazol o anillo de isotiazol [en la fórmula (2), W es un átomo de oxígeno o átomo de azufre] están comercialmente disponibles en algunos casos. Sin embargo, pueden sintetizarse por referencia, por ejemplo, a los procedimientos descritos en Tetrahedron Letters, 1968, pág. 5209-5213; Synthesis, 1970, pág. 344-350; Angewandte Chemie, 1967:79, pág. 471-472; y Chemische Berichte, 1973:106, pág. 3291-3311.

25 [Ejemplos]

A continuación, la presente invención se describirá específicamente con referencia a los ejemplos, etc. Sin embargo, debe entenderse que el alcance de la presente invención no está limitado en ningún sentido por estos ejemplos.

En los presentes ejemplos, el análisis y purificación se llevaron a cabo usando los siguientes instrumentos y similares:

- 30 CCF: Gel de sílice 60 F₂₅₄ de E. Merck (0,25 mm)

Cromatografía ultrarrápida: Biotage Flash, Si40

Cromatografía en capa fina preparativa (CCFP): Gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck (1 mm)

Cromatografía de líquidos/espectrometría de masas (CL/EM):

Sistema analítico: SHIMAZU LCMS-2010A

- 35 Software: LCMS Solution

Condiciones experimentales:

Columna: Phenomenex Gemini 3 µm 4,6 mm × 30 mm

Velocidad de flujo: 1,2 ml/min

Temperatura de medición: 40 °C

- 40 Disolvente A: 5 % de MeCN/95 % de H₂O + 0,05 % de TFA

Disolvente B: 95 % de MeCN/5 % de H₂O + 0,05 % de TFA

Modo de EM: ESI+

Voltaje de ESI: 4,5 KV

Temp de la fuente: 130 °C

5 Temp de desolvatación: 320 °C

[Tabla 8]

	Tiempo [min]	A [%]	B [%]	Flujo [ml/min]
1	0,01	95	5	1,2
2	0,3	60	40	1,2
3	2,3	0	100	1,2
4	3,8	0	100	1,2
5	4,0	95	5	1,2
6	4,5	95	5	0

Se empleó un sistema de columna dual.

Resonancia magnética nuclear (RMN): JEOL JNM-AL400 (¹H 400 MHz)

10 Los valores de desplazamiento de RMN ¹H se muestran en ppm con el valor de desplazamiento de tetrametilsilano (δ 0,0 ppm) como patrón. Los datos se muestran por las siguientes abreviaturas:

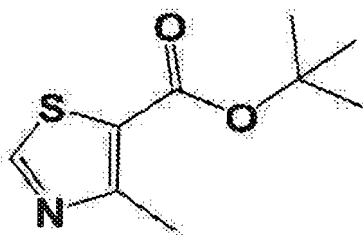
s = singlete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, sa = señal ancha.

15 Además, en los espectros de RMN ¹H en los ejemplos de referencia y ejemplos, la señal de protones de un ácido carboxílico puede no poder confirmarse en algunos casos, dependiendo de las condiciones de medición tales como el disolvente y similares.

[Ejemplo 1 de referencia]

Síntesis de 4-metiltiazol-5-carboxilato de terc-butilo

[Fórmula 17]



20 Una mezcla de ácido 4-metil-5-tiazolcarboxílico (1,36 g, 9,48 mmoles) y cloruro de tionilo (28,7 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida eliminando cloruro de tionilo y el producto en bruto obtenido se secó a presión reducida. A una disolución de este material en bruto en diclorometano (5,68 ml) se añadieron terc-butanol (2,84 ml) y piridina (16,9 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al material en bruto obtenido se añadieron una disolución acuosa saturada de carbonato sódico y acetato de etilo. Después de separar el acetato de etilo, la extracción se realizó añadiendo acetato de etilo de nuevo a la disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el sulfato de magnesio por filtración, el disolvente se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 85/15) para obtener el compuesto del título (964 mg). Rendimiento, 51 %.

25

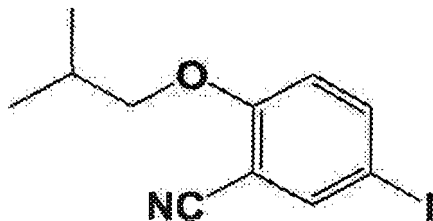
30

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,72 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,58 (s, 9H).

[Ejemplo 2 de referencia]

Síntesis de 5-yodo-2-isobutoxibenzonitrilo

[Fórmula 18]



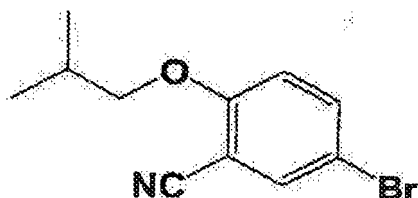
- 5 Una disolución de 2-metil-1-propanol (0,56 ml, 6,06 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se enfrió a 0 °C y a ésta se añadió hidruro de sodio (242 mg, una suspensión al 60 % en aceite mineral, 6,06 mmoles) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción turbia se agitó a 0 °C durante 5 minutos y la temperatura se elevó a 23 °C. A partir de ahí, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se enfrió de nuevo a 0 °C. A la mezcla de reacción se añadió 2-fluoro-5-yodobenzonitrilo (1,0 g, 4,04 mmoles) y, después de calentarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. Después de completarse la reacción se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, que se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3 × 30 ml) y a partir de ahí se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el sulfato de magnesio por filtración, el disolvente se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 98/2) para obtener el compuesto del título (950 mg). Rendimiento, 78 %.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,81 (d, J = 2,2Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8Hz, 2,2Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,8Hz, 1H), 3,80 (d, J = 6,3Hz, 2H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,8Hz, 6H).

[Ejemplo 3 de referencia]

Síntesis de 5-bromo-2-isobutoxibenzonitrilo

20 [Fórmula 19]



- 25 Una suspensión de hidruro de sodio (1,64 g, una suspensión al 60 % en aceite mineral, 37,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se enfrió a 0 °C y a partir de ahí se añadió 2-metil-1-propanol (3,47 ml, 37,5 mmoles) a la misma en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C, se añadió 2-fluoro-5-bromobenzonitrilo (5,00 g, 25,0 mmoles) a la misma en pequeñas porciones, y a partir de ahí la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de completarse la reacción se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (2 × 50 ml), y a partir de ahí se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el sulfato de sodio por filtración, el disolvente se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1) para obtener el compuesto del título (6,04 g). Rendimiento, 95 %.

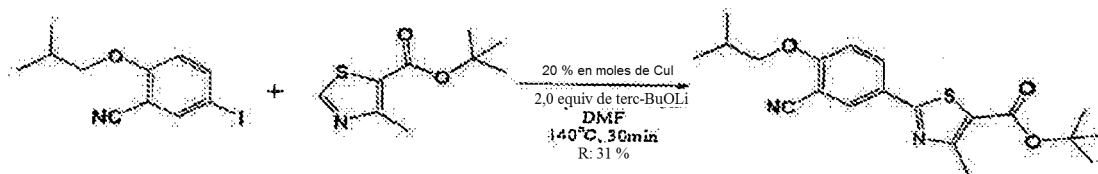
30 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,65 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,0Hz, 2,4Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,8Hz, 1H), 3,81 (d, J = 6,6Hz, 2H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,6Hz, 6H).

35

[Ejemplo 1]

Síntesis de 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de terc-butilo

[Fórmula 20]

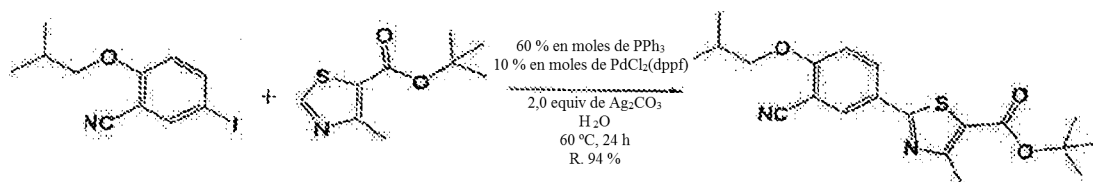


- 5 A un recipiente de reacción se añadieron 4-metiltiazol-5-carboxilato de terc-butilo (49,8 mg, 0,25 mmoles) obtenido en el Ejemplo 1 de referencia, 5-yodo-2-isobutoxibenzonitrilo (112,9 mg, 0,375 mmoles) obtenido en el Ejemplo 2 de referencia y N,N-dimetilformamida anhidra (1,25 ml). Después de añadir terc-butoxi-litio (40,0 mg, 0,5 mmoles) y yoduro de cobre (I) (9,5 mg, 0,05 mmoles) a la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se calentó a 140 °C y se agitó durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el sulfato de magnesio por filtración, el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice en capa fina (hexano/acetato de etilo = 4/1) para obtener el compuesto del título (29,2 mg). Rendimiento, 31 %.
- 10
- 15 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,16 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,8Hz, 2,4Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,8Hz, 1H), 3,89 (d, J = 6,8Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,8Hz, 6H).

[Ejemplo 2]

Síntesis de 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de terc-butilo

[Fórmula 21]



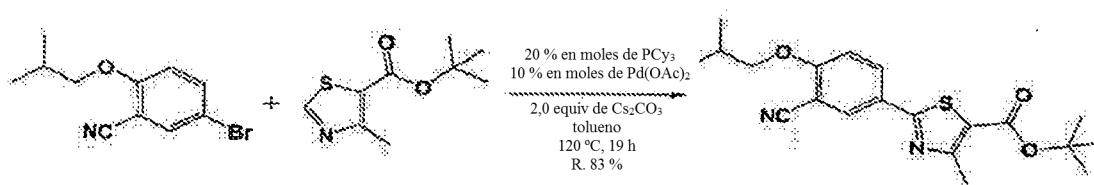
- 20 A un recipiente de reacción se añadieron 4-metiltiazol-5-carboxilato de terc-butilo (49,8 mg, 0,25 mmoles) obtenido en el Ejemplo 1 de referencia, 5-yodo-2-isobutoxibenzonitrilo (112,9 mg, 0,375 mmoles) obtenido en el Ejemplo 2 de referencia y agua (0,5 ml). Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron un complejo de cloruro de paladio (II) con 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno bidentado [PdCl₂(dppf)] (20,7 mg, 0,025 mmoles), trifenilfosfina (39,3 mg, 0,15 mmoles) y carbonato de plata (138,4 mg, 0,5 mmoles) y, a partir de ahí, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 24 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (2,5 ml) a la mezcla de reacción, y el material insoluble se separó por filtración y el filtrado se lavó con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el sulfato de magnesio por filtración, el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice en capa fina (hexano/acetato de etilo = 3/1) para obtener el compuesto del título (87,6 mg). Rendimiento, 94 %.
- 25
- 30 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,16 (d, J = 2,4Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,8Hz, 2,4Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,8Hz, 1H), 3,89 (d, J = 6,8Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,8Hz, 6H).

35

[Ejemplo 3]

Síntesis de 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de terc-butilo

[Fórmula 22]



5 A un recipiente de reacción tipo tubo de ensayo (50 ml) se añadieron 4-metiltiazol-5-carboxilato de terc-butilo (598 mg, 3,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo 1 de referencia, 5-bromo-2-isobutoxibenzonitrilo (762 mg, 3,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo 3 de referencia, acetato de paladio (67,4 mg, 0,30 mmoles), tri(ciclohexil)fosfina (168 mg, 0,60 mmoles), carbonato de cesio (1,95 g, 6,0 mmoles) y tolueno (11 ml). A partir de ahí, el recipiente de reacción se llenó con nitrógeno, se calentó a 120 °C bajo sellado hermético al aire, y la mezcla de reacción se agitó durante 19

10 horas. Después de completarse la reacción se añadió acetato de etilo (30 ml) a la mezcla de reacción y la materia insoluble se eliminó por filtración. Al filtrado se añadieron 0,1 mol/l de ácido clorhídrico (20 ml) y la fase orgánica se extrajo y se separó. Además, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el sulfato de sodio por filtración, el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/1)

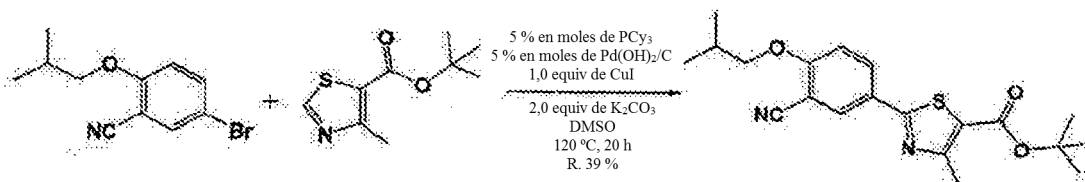
15 para obtener el compuesto del título (930 mg). Rendimiento, 83 %.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,16 (d, J = 2,44Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,78Hz, 2,20Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,78Hz, 1H), 3,90 (d, J = 6,59Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,25-2,16 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,83Hz, 6H).

[Ejemplo 4]

20 Síntesis de 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de terc-butilo

[Fórmula 23]



A un recipiente de reacción tipo tubo de ensayo se añadieron 4-metiltiazol-5-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,903 mmoles) obtenido en el Ejemplo 1 de referencia, 5-bromo-2-isobutoxibenzonitrilo (230 mg, 0,903 mmoles) obtenido en el Ejemplo 3 de referencia, hidróxido de paladio (31,7 mg, 0,045 mmoles), tri(ciclohexil)fosfina (12,7 mg, 0,045 mmoles), carbonato de potasio (250 mg, 1,81 mmoles), yoduro de cobre (172 mg, 0,903 mmoles) y sulfóxido de dimetilo (3,0 ml). A partir de ahí, el recipiente de reacción se llenó con nitrógeno, se calentó a 120 °C bajo sellado hermético al aire, y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. Después de completarse la reacción se añadieron acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agitó a

25 temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución se filtró a través de Celite y la fase de Celite se lavó con acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó del filtrado y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el sulfato de sodio por filtración, el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 49/1 a 4/1) para obtener un producto en bruto del

30 compuesto del título (188 mg). Después de disolver este de nuevo en etanol (3 ml) calentando (80 °C), la disolución se enfrió a 10 °C y el sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con etanol (2 ml). El sólido se secó a temperatura ambiente a presión reducida para obtener el compuesto del título (132 mg). Rendimiento, 39 %.

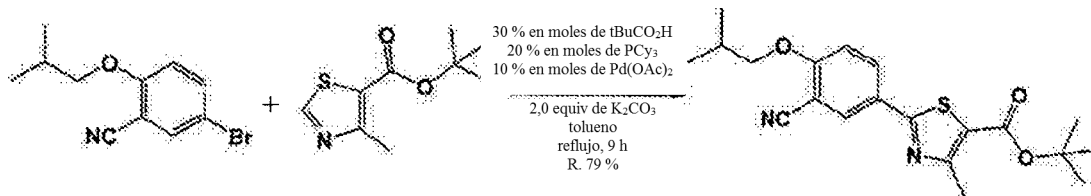
35 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,17 (d, J = 2,20Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,90Hz, 2,32Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,02Hz, 1H), 3,90 (d, J = 6,59Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,24-2,15 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,83Hz, 6H).

40

[Ejemplo 5]

Síntesis de 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de terc-butilo

[Fórmula 24]



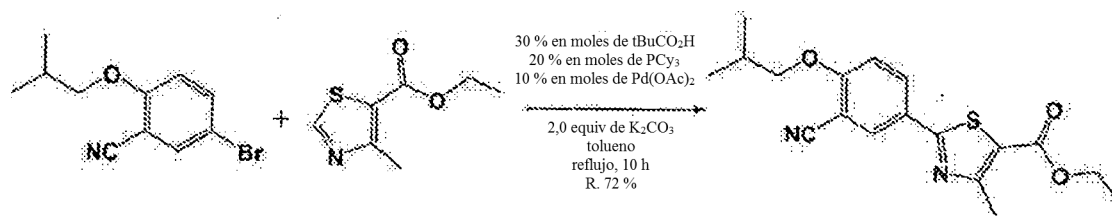
5 A un recipiente de reacción se añadieron 4-metiltiazol-5-carboxilato de terc-butilo (598 mg, 3,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo 1 de referencia, 5-bromo-2-isobutoxibenzonitrilo (762 mg, 3,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo 3 de referencia, acetato de paladio (67,4 mg, 0,30 mmoles), tri(ciclohexil)fosfina (168 mg, 0,60 mmoles), carbonato de potasio (829 mg, 6,0 mmoles), tolueno (10 ml) y ácido pívico (92 mg, 0,90 mmoles). A partir de ahí, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno y durante
10 adicionalmente 9 horas con calentamiento a reflujo. Después de completarse la reacción se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) a la mezcla de reacción y la fase orgánica se extrajo y se separó. Además, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el sulfato de magnesio por filtración, el disolvente orgánico se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 0/100)
15 para obtener el compuesto del título (880 mg). Rendimiento, 79 %.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,16 (d, J = 2,20Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,78Hz, 2,20Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,78Hz, 1H), 3,90 (d, J = 6,34Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,59Hz, 6H).

[Ejemplo 6]

Síntesis de 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo

20 [Fórmula 25]



25 A un recipiente de reacción se añadieron 4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (514 mg, 3,0 mmoles), 5-bromo-2-isobutoxibenzonitrilo (762 mg, 3,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo 3 de referencia, acetato de paladio (67,4 mg, 0,30 mmoles), tri(ciclohexil)fosfina (168 mg, 0,60 mmoles), carbonato de potasio (829 mg, 6,0 mmoles), tolueno (10 ml) y ácido pívico (92 mg, 0,90 mmoles). A partir de ahí, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno y durante adicionalmente 10 horas con calentamiento a reflujo. Después de completarse la reacción se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) a la mezcla de reacción y la fase orgánica se extrajo y se separó. Además, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el sulfato de magnesio por filtración, el disolvente se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 0/100) para obtener el compuesto del título 734 mg). Rendimiento, 71 %.

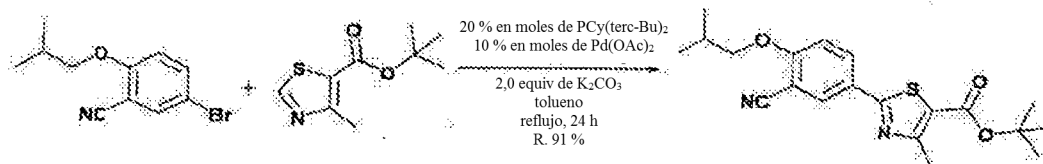
30 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,18 (d, J = 2,44Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,78Hz, 2,20Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,78Hz, 1H), 4,36 (q, J = 7,07Hz, 2H), 3,90 (d, J = 6,34Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,19Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,83Hz, 6H).

35

[Ejemplo 7]

Síntesis de 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de terc-butilo

[Fórmula 26]

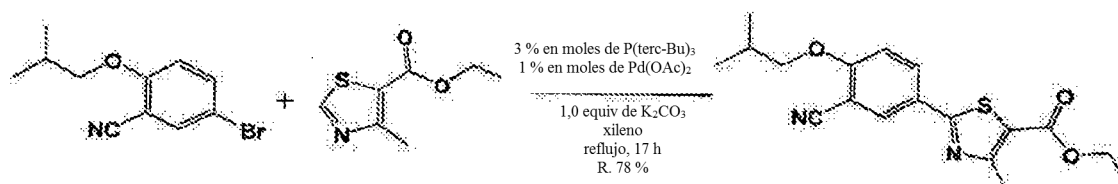


- 5 A un recipiente de reacción se añadieron 4-metiltiazol-5-carboxilato de terc-butilo (598 mg, 3,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo 1 de referencia, 5-bromo-2-isobutoxibenzonitrilo (801 mg, 3,15 mmoles) obtenido en el Ejemplo 3 de referencia, acetato de paladio (67,4 mg, 0,30 mmoles), di(terc-butil)ciclohexilfosfina (137 mg, 0,60 mmoles), carbonato de potasio (829 mg, 6,0 mmoles) y tolueno (10 ml). A partir de ahí, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y durante adicionalmente 24 horas bajo una atmósfera de nitrógeno con calentamiento a reflujo. Después de completarse la reacción se añadieron agua (15 ml) y acetato de etilo (20 ml) a la mezcla de reacción y la fase orgánica se extrajo y se separó. Además, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el sulfato de magnesio por filtración, el disolvente orgánico se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. Después de disolver el producto en bruto añadiendo tolueno (1 ml) y calentando a 70 °C se añadió heptano (9 ml) a la misma a 70 °C y la mezcla resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y adicionalmente se enfrió a 0 °C. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con heptano (20 ml) para obtener el compuesto del título (611 mg, 1,64 mmoles). Además, el filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/0 a 0/100) para obtener el compuesto del título (405 mg, 1,09 mmoles). Rendimiento, 91 %.
- 10
- 15
- 20 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,17(d, J = 2,20Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,90Hz, 2,32Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,78Hz, 1H), 3,90 (d, J = 6,34Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,09 (d, J = 6,83Hz, 6H).

[Ejemplo 8]

Síntesis de 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo

[Fórmula 27]

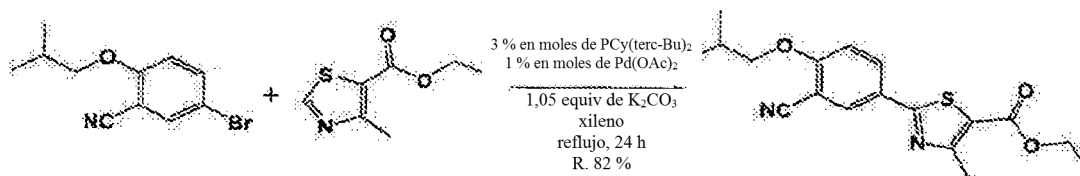


- 25 A un recipiente de reacción se añadieron 4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (1,71 g, 10,0 mmoles), 5-bromo-2-isobutoxibenzonitrilo (2,54 mg, 10,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo 3 de referencia, acetato de paladio (22,4 mg, 0,10 mmoles), una sal de ácido tetrafluorobórico de tri(terc-butil)fosfina (87,0 mg, 0,30 mmoles), carbonato de potasio (1,45 g, 10,5 mmoles) y xileno (10 ml). A partir de ahí, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y durante adicionalmente 17 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, con calentamiento a reflujo. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró mientras que estaba caliente y el lecho de filtración se lavó con tolueno y diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto obtenido se purificó para obtener el compuesto del título (2,69 g). Rendimiento, 78 %.
- 30
- 35 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,18 (d, J = 2,44Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,78Hz, 2,20Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,78Hz, 1H), 4,36 (q, J = 7,07Hz, 2H), 3,90 (d, J = 6,34Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,19Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,83Hz, 6H).

[Ejemplo 9]

Síntesis de 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo

[Fórmula 28]



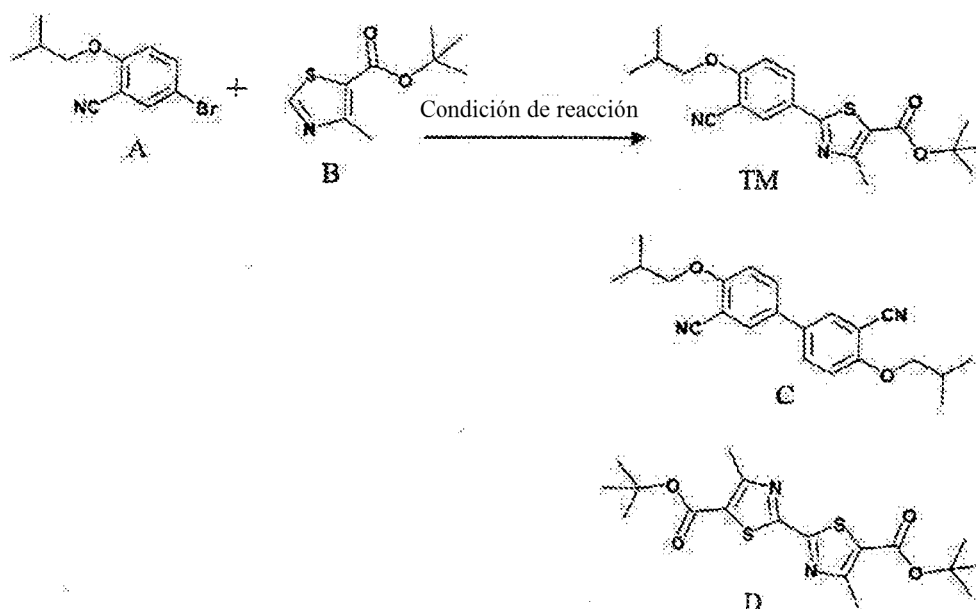
- 5 A un recipiente de reacción se añadieron 4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (1,71 g, 10,0 mmoles), 5-bromo-2-isobutoxibenzonitrilo (2,69 g, 10,5 mmoles) obtenido en el Ejemplo 3 de referencia, acetato de paladio (22,4 mg, 0,10 mmoles), di(terc-butil)ciclohexilfosfina (68,5 mg, 0,30 mmoles), carbonato de potasio (1,45 g, 10,5 mmoles) y xileno (10 ml). A partir de ahí, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y durante
10 adicionalmente 24 horas bajo una atmósfera de nitrógeno con calentamiento a reflujo. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró mientras que estaba caliente y el lecho de filtración se lavó con tolueno y diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto obtenido se purificó para obtener el compuesto del título (2,83 g). Rendimiento, 82 %.

15 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 8,18 (d, J = 2,44Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,78Hz, 2,24Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,78Hz, 1H), 4,36 (q, J = 7,07Hz, 2H), 3,90 (d, J = 6,34Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,19Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,83Hz, 6H).

[Ejemplo 10]

Síntesis de 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de terc-butilo

[Fórmula 29]



- 20 A un recipiente de reacción tipo tubo de ensayo (10 ml) se añadieron 4-metiltiazol-5-carboxilato de terc-butilo (59,8 mg, 0,3 mmoles) obtenido en el Ejemplo 1 de referencia, 5-bromo-2-isobutoxibenzonitrilo (76,2 mg, 0,3 mmoles) obtenido en el Ejemplo 3 de referencia, acetato de paladio (6,7 mg, 0,030 mmoles), un ligando, una base (0,60 mmoles) y un disolvente (1 ml). A partir de ahí, el recipiente de reacción se llenó con nitrógeno, se calentó a 120 °C bajo sellado hermético al aire, y la mezcla de reacción se agitó. Después de completarse la reacción, una porción de
25 la mezcla de reacción se diluyó con DMSO y la disolución obtenida se midió por HPLC. El % de área de HPLC total de los compuestos A a D y TM se fijó como el 100 % y el rendimiento calculado del material diana se calculó a partir del % de área de HPLC del material diana. El cálculo del rendimiento calculado del material diana a partir del % de área de HPLC del mismo se llevó a cabo poniendo los valores correspondientes en la siguiente fórmula de cálculo.

Rendimiento de TM (%) = cantidad total de TM (moles) / [(cantidad total de B (moles) + cantidad total de D (moles) x 2 + cantidad total de TM (moles))/2 + {cantidad total de A (moles) + cantidad total de (C) x 2 + cantidad total de TM (moles)}/2] x 100

Cantidad total de cada compuesto (moles) = valor de área de HPLC (mUA)/valor de área de HPLC

5 por mol de cada compuesto (mUA/mol)

Cromatografía líquida de alta resolución:

Sistema analítico: G1315A Hewlett Packard Series 1100

Software: ChemStation for LC 3D

Condiciones experimentales:

10 Columna: Imtakt Cadenza CD-C18 4,6 x 100 mm

Flujo: 1,0 ml/min

Longitud de onda: 254 nm

Temperatura: 40 °C

Disolvente A: 5 % de MeCN/95 % de H₂O + 0,05 % de TFA

15 Disolvente B: 95 % de MeCN/5 % de H₂O + 0,05 % de TFA

Gradiente:

0-1 min 10 % de disolvente B

1-7 min 10-50 % de disolvente B

7-14 min 0-80 % de disolvente B

20 14-16 min 80-100 % de disolvente B

16-20 min 100 % de disolvente B

20-22 min 100-10 % de disolvente B

22-25 min 10 % de disolvente B

Los resultados en el presente ejemplo se muestran a continuación.

25 [Tabla 9]

Experimento n°

Condiciones de reacción

Disolvente

Base

Ligando

Aditivo

Temperatura

Tiempo de reacción

Rendimiento calculado

Las abreviaturas en la tabla representan lo siguiente:

DME: Dimetoxietano

NMP: N-Metilpirrolidona

AE: Acetato de etilo

CPME: Éter ciclopentilefílico

HBF₄: Ácido tetrafluorobórico

dppp: 1,1'-Bis(difenilfosfino)propano

5 dppe: 1,1'-Bis(difenilfosfino)etano

dppb: 1,1'-Bis(difenilfosfino)butano

dppf: 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno

PCy₃: Triciclohexilfosfina

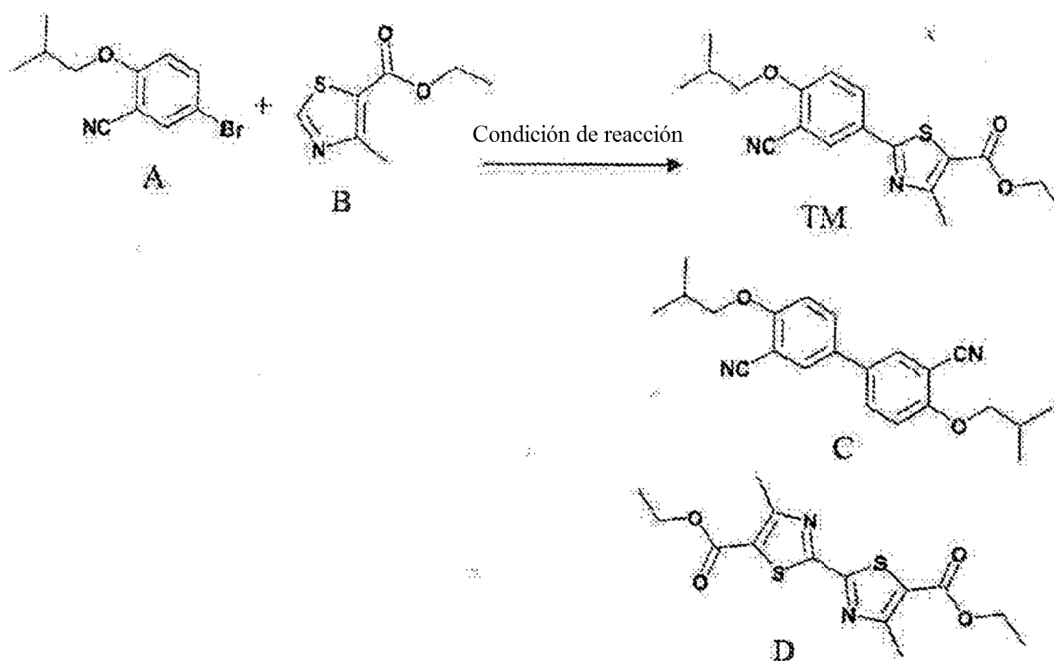
PivOH: Ácido piválico

10 n-Oct.: n-Octilo

[Ejemplo 11]

Síntesis de 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo

[Fórmula 30]



15 A un recipiente de reacción tipo tubo de ensayo (10 ml) se añadieron 4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (85,5 mg, 0,5 mmoles), 5-bromo-2-isobutoxibenzonitrilo (127,1 mg, 0,5 mmoles) obtenido en el Ejemplo 3 de referencia, una especie de paladio, un ligando, una base (1,0 mmol), un aditivo (0,15 mmoles) y un disolvente (1,7 ml). A partir de ahí, el recipiente de reacción se llenó con nitrógeno, se calentó a 120 °C bajo sellado hermético al aire, y la mezcla de reacción se agitó. Después de completarse la reacción, una porción de la mezcla de reacción se diluyó con DMSO y la disolución obtenida se midió por HPLC. El % de área de HPLC total de los compuestos A a D y TM se fijó como el 100 % y el rendimiento calculado del material diana se calculó a partir del % de área de HPLC del material diana. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

20

Cromatografía líquida de alta resolución:

Sistema analítico: G1315A Hewlett Packard Series 1100

25 Software: ChemStation for LC 3D

Condiciones experimentales:

Columna: Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl 5 μ m 4,6 \times 100 mm

Flujo: 1,0 ml/min

Longitud de onda: 240 nm

Temperatura: 40 °C

5 Disolvente A: 5 % de MeCN/95 % de H₂O + 0,05 % de TFA

Disolvente B: 95 % de MeCN/5 % de H₂O + 0,05 % de TFA

Gradiente:

0-1 min 10 % de disolvente B

1-14 min 10-70 % de disolvente B

10 14-24 min 70-80 % de disolvente B

24-25 min 80-100 % de disolvente B

25-30 min 100 % de disolvente B

30-32 min 100-10 % de disolvente B

32-35 min 10 % de disolvente B

15 [Tabla 10]

Experimento n°

Condición de reacción

Disolvente

Base

Ligando

Aditivo

Temperatura

Tiempo de reacción

Rendimiento calculado

Las abreviaturas en la tabla representan lo siguiente:

AcOH: ácido acético

EtCO₂H: ácido propiónico

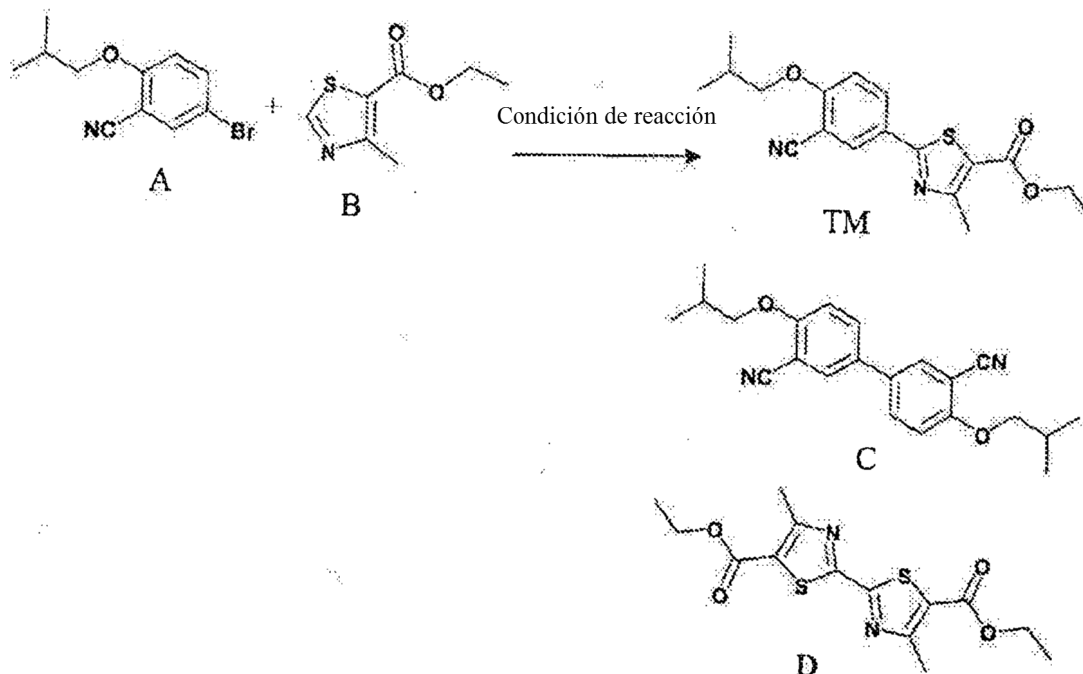
i-PrCO₂H: ácido 2-metilpropanoico

20

[Ejemplo 12]

Síntesis de 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo

[Fórmula 31]



- 5 A un recipiente de reacción tipo tubo de ensayo (20 ml) se añadieron 4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (381,2 mg, 1,5 mmoles), 5-bromo-2-isobutoxibenzonitrilo (256,8 mg, 1,5 mmoles) obtenido en el Ejemplo 3 de referencia, acetato de paladio (6,7 mg, 0,030 mmoles), di(terc-butil)ciclohexilfosfina (13,7 mg, 0,060 mmoles), carbonato de potasio (414,6 mg, 3,0 mmoles), un aditivo (0,45 mmoles) y xileno (5,0 ml). A partir de ahí, el recipiente de reacción se llenó con nitrógeno, se calentó a 120 °C bajo sellado hermético al aire, y la mezcla de reacción se agitó durante 5
- 10 horas. Después de completarse la reacción, una porción de la mezcla de reacción se diluyó con DMSO y la disolución obtenida se midió por HPLC. El % de área total de los compuestos A a D y TM se fijó como el 100 % y el rendimiento calculado del material diana se calculó a partir del % de área de HPLC del material diana. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

Cromatografía líquida de alta resolución:

- 15 Sistema analítico: G1315A Hewlett Packard Series 1100

Software: ChemStation for LC 3D

Condiciones experimentales:

Columna: Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl 5 μ m 4,6 \times 100 mm

Flujo: 1,0 ml/min

- 20 Longitud de onda: 240 nm

Temperatura: 40 °C

Disolvente A: 5 % de MeCN/95 % de H₂O + 0,05 % de TFADisolvente B: 95 % de MeCN/5 % de H₂O + 0,05 % de TFA

Gradiente:

- 25 0-1 min 10 % de disolvente B
1-14 min 10-70 % de disolvente B
14-24 min 70-80 % de disolvente B

24-25 min 80-100 % de disolvente B

25-30 min 100 % de disolvente B

30-32 min 100-10 % de disolvente B

32-35 min 10 % de disolvente B

5 [Tabla 11]

Experimento nº

Condiciones de reacción

Disolvente

Base

Ligando

Aditivo

Temperatura

Tiempo de reacción

Rendimiento calculado

Las abreviaturas en la tabla representan lo siguiente:

CyPrCO₂H: ácido ciclopropanocarboxílico

tetraMeCyPrCO₂H: ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanocarboxílico

CyPnCO₂H: ácido ciclopentanocarboxílico

10 1-ad-CO₂H: ácido 1-adamantanocarboxílico

CyPentenoCO₂H: ácido 3-ciclopentenocarboxílico

3-THFCO₂H: ácido tetrahidrofurano-3-carboxílico

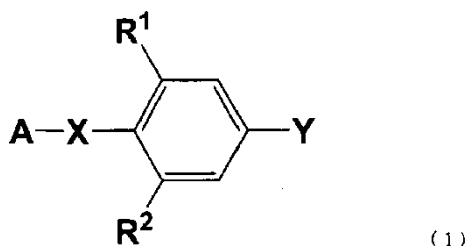
[Aplicabilidad industrial]

15 El novedoso procedimiento de acoplamiento de la presente invención, en el que un derivado de fenilo representado por la fórmula (1) y un derivado heterocíclico representado por la fórmula (2) se acoplan en presencia de un compuesto de metal de transición, en el que el metal de transición en el compuesto de metal de transición es distinto de níquel, para obtener un derivado heterocíclico sustituido con fenilo representado por la fórmula (3), es útil para producir un inhibidor de xantina oxidasa, que es un agente terapéutico para hiperuricemia, o un producto intermedio del mismo en un procedimiento que implica un pequeño número de etapas y, por consiguiente, con alto rendimiento

20 y a bajo coste.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):



en la que, en la fórmula (1)

5 R^1 representa un átomo de hidrógeno o átomo de halógeno;

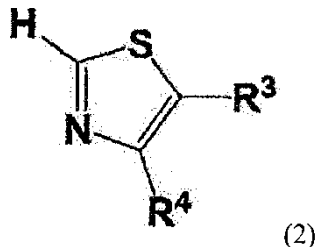
R^2 representa un átomo de hidrógeno, grupo ciano, grupo nitro, átomo de halógeno, grupo formilo o grupo halometilo;

10 A representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_1 a C_8 , grupo cicloalquilo C_3 a C_6 , grupo fenilo, átomo de flúor (solo cuando X es un enlace), o grupo protector para un grupo hidroxilo (solo cuando X es un átomo de oxígeno), en la que A puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, representando tal sustituyente un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, grupo alquilo C_1 a C_4 , grupo alcoxi C_1 a C_4 , grupo alquiltio C_1 a C_4 , grupo cicloalquilo C_3 a C_6 , grupo fenilo, grupo fenoxi y grupo piridilo;

X representa un enlace (solo cuando A es un grupo fenilo o átomo de flúor) o átomo de oxígeno; e

Y representa un grupo saliente

15 y un compuesto representado por la siguiente fórmula (2):



en la que en la fórmula (2)

H representa un átomo de hidrógeno;

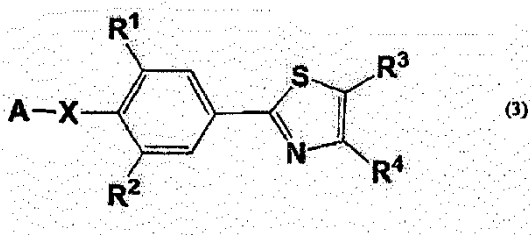
R^3 representa $COOR^{3a}$ o COR^{3b} ;

20 R^{3a} representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C_1 a C_4 o grupo protector tipo éster para un grupo carboxilo;

R^{3b} representa un grupo protector tipo amida para un grupo carboxilo, formando el grupo protector una amida con un grupo carbonilo vecino;

R^4 representa un átomo de halógeno o grupo alquilo C_1 a C_4 ;

25 en presencia de un compuesto de metal de transición, en el que el metal de transición en el compuesto de metal de transición es distinto de níquel, para producir un derivado heterocíclico sustituido con fenilo representado por la siguiente fórmula (3):



- en el que en la fórmula (3) A, X, R¹ y R² son los mismos que se definen en la fórmula (1); y R³ y R⁴ son los mismos que se definen en la fórmula (2).
2. El procedimiento de producción según la reivindicación 1, en el que A es un grupo alquilo C₁ a C₅.
 3. El procedimiento de producción según la reivindicación 1, en el que A es un grupo isobutilo.
 - 5 4. El procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es un átomo de oxígeno.
 5. El procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ es un átomo de hidrógeno.
 - 10 6. El procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R² es un grupo ciano.
 7. El procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Y representa un átomo de halógeno, -OCO₂-(grupo alquilo C₁ a C₄), -OCO₂-(grupo fenilo), -OSO₂-(grupo alquilo C₁ a C₄), -OSO₂-(grupo fenilo), o un grupo diazonio en el que, en Y, el grupo alquilo C₁ a C₄ puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y el grupo fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o grupos alquilo C₁ a C₄.
 - 15 8. El procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁴ es un grupo metilo.
 9. El procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto de metal de transición es paladio de valencia cero o una sal de paladio mono o divalente.
 - 20 10. El procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto de metal de transición es acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂), propionato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH₂CH₃)₂), 2-metilpropanoato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH(CH₃)₂)₂), pivalato de paladio (Pd(OPiv)₂), cloruro de paladio (II) (PdCl₂), bromuro de paladio (I) (Pd₂Br₂) o hidróxido de paladio (II) (Pd(OH)₂).
 - 25 11. El procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto de metal de transición es acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂), propionato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH₂CH₃)₂), 2-metilpropanoato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH(CH₃)₂)₂) o pivalato de paladio (Pd(OPiv)₂).
 12. El procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que un ligando que puede coordinarse con el compuesto de metal de transición está adicionalmente presente durante el transcurso de la reacción.
 13. El procedimiento de producción según la reivindicación 12, en el que el ligando es un ligando tipo fosfina.
 - 30 14. El procedimiento de producción según la reivindicación 13, en el que el ligando tipo fosfina es tri(terc-butil)fosfina, di(terc-butil)metilfosfina, terc-butildiciclohexilfosfina, di(terc-butil)ciclohexilfosfina, tri(ciclohexil)fosfina, 2-diciclohexilfosfino-2'6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, o una sal de los mismos.
 - 35 15. El procedimiento de producción según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que una base está adicionalmente presente durante el transcurso de la reacción.
 16. El procedimiento de producción según la reivindicación 15, en el que la base es carbonato de potasio, bicarbonato potásico, carbonato de cesio o fluoruro de tetra-n-butilamonio.
 17. El procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que una sal de plata está adicionalmente presente durante el transcurso de la reacción.
 - 40 18. El procedimiento de producción según la reivindicación 17, en el que la sal de plata es carbonato de plata.
 19. El procedimiento de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que un ácido carboxílico C₁ a C₁₂ o sal del mismo está adicionalmente presente durante el transcurso de la reacción.
 20. El procedimiento de producción según la reivindicación 19, en el que el ácido carboxílico o sal del mismo es ácido 2-metilpropanoico, ácido pivalico, o una sal de los mismos.