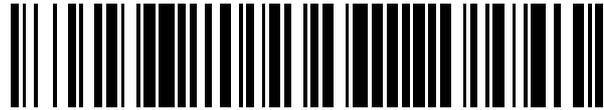


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 427**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2013 E 13158458 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2639221**

54 Título: **Proceso para preparación de un derivado de cetosulfona**

30 Prioridad:

**14.03.2012 IT MI20120394**

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

**10.09.2015**

73 Titular/es:

**ZACH SYSTEM S.P.A. (100.0%)  
Via Lillo del Duca, 10  
20091 Bresso (Milano), IT**

72 Inventor/es:

**MELOTTO, ELISA;  
MICHIELETTO, IVAN;  
FREGA, VINCENZO;  
COTARCA, LIVIUS;  
VERZINI, MASSIMO;  
MASSACCESI, FRANCO y  
MUNARI, ILARIA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 545 427 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**

Proceso para preparación de un derivado de cetosulfona

5 La presente invención se refiere a un proceso para preparación de un derivado de cetosulfona y, más particularmente, a un método mejorado para sintetizar 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonyl)-fenil]-etanona por medio de un proceso de alfa-arilación catalizado por Pd de un derivado de cetona heteroaromática.

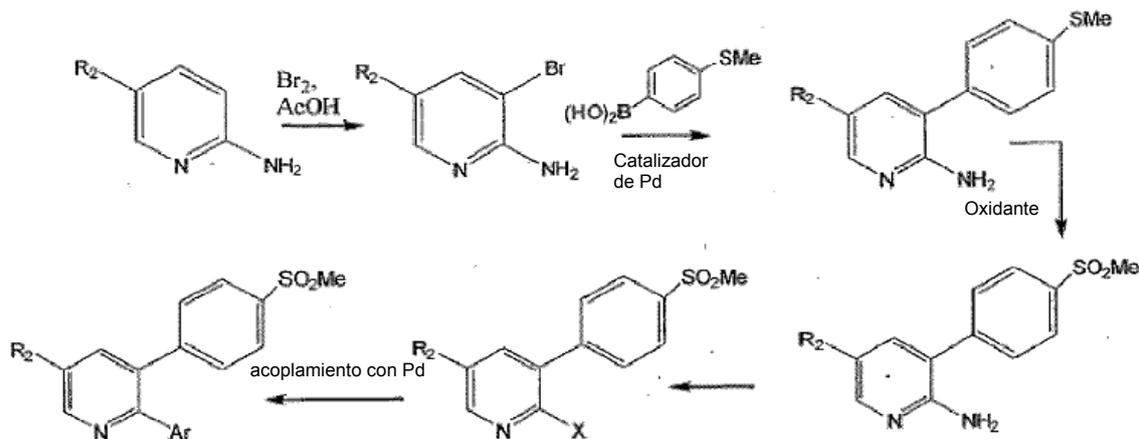
10 Los derivados de cetosulfona son moléculas importantes que tienen varias aplicaciones como sintonas en procesos para preparación de ingredientes farmacéuticamente activos.

Más particularmente, se ha demostrado que el compuesto 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonyl)-fenil]-etanona es un compuesto intermedio clave en la preparación de inhibidores de la enzima ciclooxigenasa-2 (Cox-2), entre otros, el conocido etoricoxib.

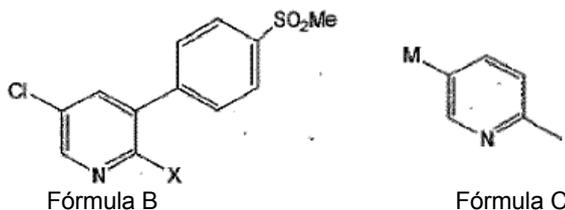
15 Etoricoxib es un inhibidor selectivo de Cox-2 y se ha encontrado que es un fármaco antiinflamatorio no esterooidal y no selectivo eficaz en el tratamiento del dolor crónico, artritis reumatoide, osteoartritis y otras enfermedades mediadas por Cox-2.

20 La bibliografía informa de varios procesos para la preparación de etoricoxib y/o derivados del mismo.

La Patente US 5.861.419 (Merck Frosst Canada, Inc.) describe un método para la preparación de inhibidores de Cox-2 que comprende la bromación de un derivado de 2-aminopiridina, el acoplamiento del derivado de bromo así obtenido con ácido 4-(metiltio)-fenilborónico en presencia de una base y oxidación subsiguiente para dar la sulfona correspondiente; el grupo amina de la sulfona se convierte en haluro, que se somete a una segunda reacción de acoplamiento catalizada por Pd con un sustrato aromático adecuado para dar los compuestos deseados conforme al esquema ilustrado a continuación:

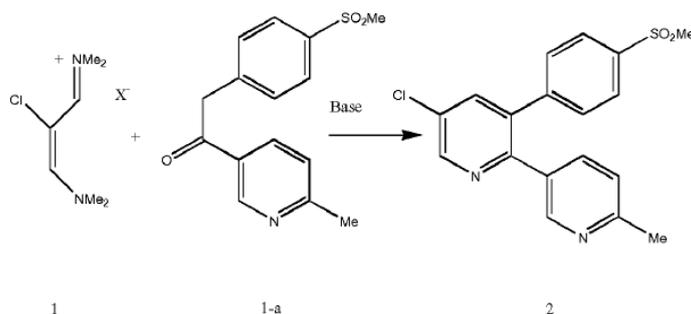


30 Análogamente, la Patente US 6.812.346 (Merck Frosst Canada, Inc.) describe un método para preparación de etoricoxib que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula B, en la cual X es Br o Cl, con un compuesto de fórmula C, en la cual M es B(OH)<sub>2</sub> o SnMe<sub>3</sub>, en presencia de un catalizador basado en Pd para dar el producto deseado conforme al esquema ilustrado a continuación:



35 El enfoque sintético por la vía del derivado de cetosulfona se consigna en la Patente US 6.040.319 (Merck & Co., Inc.), que describe un proceso para preparación de inhibidores de Cox-2 que comprende hacer reaccionar los compuestos de fórmulas II y III en presencia de una base conforme al esquema ilustrado a continuación:

40



En particular, el ejemplo preparativo 1 describe la síntesis en pasos múltiples del compuesto 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonil)-fenil]-etanona por preparación de una amida de Weinreb a partir de 6-metilnicotinato de metilo y N,O-dimetilhidroxilamina, la conversión de dicha amida en la 4-tiometilbencil-cetona correspondiente y oxidación subsiguiente para dar el compuesto deseado.

Sin embargo, los reactivos utilizados adolecen de diversos inconvenientes desde el punto de vista de la síntesis. La reacción de Grignard tiene que prepararse *in situ* a partir del haluro de 4-metiltiobencilo correspondiente; y la amida propiamente dicha tiene que prepararse en THF en un ambiente anhidro a una temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$ .

EP 1.198.455 (Lonza AG) describe un proceso para preparación de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonil)-fenil]-etanona, caracterizado por cinco pasos de síntesis: cloración de alcohol 4-(metiltio)-bencilico en el cloruro de bencilo correspondiente; cianuración de dicho cloruro para dar 4-(metiltio)-fenil-acetonitrilo, que se condensa con un éster 6-metil-nicotínico para dar 3-[2-[4-(metiltio)-fenil]-2-cianoacetil]-(6-metil)-piridina; después de lo cual dicho derivado de piridina se hidroliza, se descarboxila y se oxida en S para dar el producto deseado.

Adicionalmente, la solicitud de patente internacional WO 2001/029003 (Zambon Group S.p.A) describe un proceso similar para preparación de compuestos intermedios útiles en la síntesis de diarilpiridina que tienen actividad como inhibidores de Cox-2.

Sin embargo, ambos métodos de síntesis arriba mencionados adolecen de varios inconvenientes en términos de la aplicación industrial del proceso.

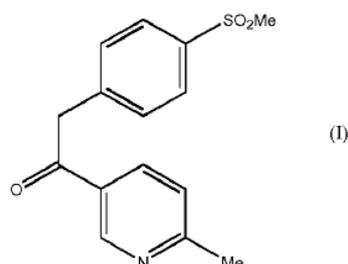
En particular, el proceso descrito en EP '455 se compone de cinco pasos de síntesis con un rendimiento global aproximado de 38%; en el segundo paso, el derivado ceto-ciano se obtiene utilizando cianuro de sodio o potasio, que son gases tóxicos cuyo uso requiere autorización y equipo técnico especiales así como personal entrenado.

El proceso descrito en la solicitud internacional WO '003 está basado en un metilmercaptobenzonitrilo intermedio más avanzado e implica tres pasos de síntesis y un paso de purificación. El aislamiento de los compuestos intermedios y del producto final es complejo, con rendimientos medios de 65-75%.

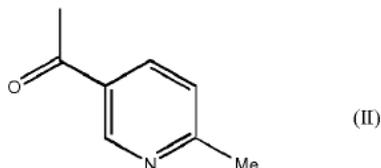
Por tanto, dado que el papel esencial del compuesto 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonil)-fenil]-etanona como compuesto intermedio clave en la síntesis de diarilpiridina que tiene actividad inhibidora de Cox-2 es conocido en la técnica, sería deseable estudiar métodos alternativos que permitan que dicho compuesto intermedio se prepare con rendimientos satisfactorios y en condiciones más favorables en términos de la aplicación industrial del proceso.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente un proceso mejorado para la síntesis de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonil)-fenil]-etanona, un compuesto clave en la preparación de, *inter alia*, etoricoxib que permite resolver los inconvenientes arriba mencionados de los procesos descritos en la técnica anterior.

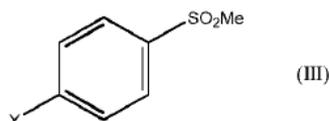
Por tanto, es un primer objetivo de la presente invención un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula



y sales del mismo; que comprende la reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



5

en donde X es un átomo de halógeno; en presencia de un catalizador, un ligando y una base; en donde dicho catalizador es un complejo catalizador de Pd, y dicho ligando es un compuesto organofosfórico de fórmula 4,5-bis-

10 (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, y con la condición de que está excluida la base fosfato de potasio en una cantidad de tres equivalentes.

La solicitud de patente EP 2.497.767 (F.I.S. Fabbrica Italiana Sintetici S.p.A.) describe, entre otras cosas, la reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula I y/o sales del mismo en presencia de un catalizador complejo de Pd, Xanthphos y fosfato de potasio en una cantidad de tres equivalentes como una base (véanse las entradas 5, 6, 7, y 12-16 del Ejemplo 5; Ejemplo 6; Ejemplo 9; y Ejemplo

15

10).

Los compuestos de fórmulas II y III, conocidos en la técnica anterior, están disponibles comercialmente y/o se pueden preparar por técnicas de síntesis comunes.

20

Por ejemplo, el compuesto de fórmula II se puede preparar por el procedimiento consignado en la bibliografía publicada (J. Med. Chem. 1996, 39, 5053-5063); la bibliografía describe también la reacción de oxidación de azufre a sulfona de la fórmula III en Bull. Chem. Soc. Jpn. 1991, 64, 3752-3754.

25 El ligando organofosforoso de fórmula 4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno es un compuesto disponible comercialmente identificado comúnmente como Xantphos.

La reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula I y/o sales del mismo se lleva a cabo en presencia de un catalizador, un ligando y una base por la técnica de arilación de

30

cetonas heteroaromáticas.

Las sales conforme a la presente invención son sales de ácidos minerales; el compuesto de fórmula I se obtiene preferiblemente a partir de la reacción conforme a la invención en la forma de sal hidrocioruro.

35 El catalizador conforme a la invención es un complejo catalítico basado en Pd.

Complejos catalíticos preferidos son PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub> y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.

Complejos catalíticos más preferidos son Pd(dba)<sub>2</sub> y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.

40

El uso de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, es decir el complejo organometálico basado en Pd conocido como tris-(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) es todavía más preferido.

El complejo catalítico se utiliza preferiblemente en una ratio molar referida al sustrato comprendida entre 0,01 y 2%; todavía más preferiblemente alrededor de 0,05-0,10%.

45

En un aspecto preferido de la invención, la carga de dicho Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> preferido está comprendida entre 0,05 y 0,5%, y preferiblemente es igual a 0,1% molar.

50 El ligando adecuado para la reacción de acoplamiento de los compuestos de fórmulas II y III es el compuesto 4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno.

El ligando se utiliza preferiblemente en una ratio molar preferida al complejo catalítico comprendida entre 1,0 y 3,0; todavía más preferiblemente entre 1,5 y 2,5.

Está claro para una persona experta en la técnica que, en la reacción conforme a la presente invención, es posible utilizar catalizadores preformados y catalizadores en los que la coordinación complejo-ligando tiene lugar dentro del alcance de dicha reacción.

5 Bases adecuadas para la reacción conforme a la presente invención son, por ejemplo, hidróxidos alcalinos o alcóxidos alcalinos.

La reacción se lleva a cabo usualmente en presencia de alcóxidos alcalinos, siendo preferido *tert*-butóxido de sodio.

10 En un aspecto de la invención, dicha base se añade a la mezcla de reacción en una sola porción o intermitentemente como una suspensión a lo largo de aproximadamente 6 horas; la adición se realiza preferiblemente como una suspensión a lo largo de un periodo comprendido entre aproximadamente 2 y 4 horas.

15 La base se utiliza preferiblemente en una ratio molar referida al sustrato comprendida entre 1,0 y 3,0, todavía más preferiblemente entre 1,5 y 2,5.

Generalmente, la reacción conforme a la invención se lleva a cabo en disolventes orgánicos.

20 Disolventes adecuados para la reacción de acoplamiento de los compuestos de fórmulas II y III son disolventes apróticos polares y apolares, tales como éteres, hidrocarburos y, en particular, acetonitrilo, dietoxietano, 2,2-dimetoxipropano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, THF y tolueno.

25 En tal caso, el sustrato se utiliza en una concentración comprendida entre 0,05 y 0,40 M; preferiblemente en una concentración comprendida entre 0,10 y 0,20 M.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente con alcóxidos alcalinos en presencia de hidrocarburos aromáticos.

30 Conforme a un aspecto preferido de la invención, la reacción se lleva a cabo con una base, tal como *t*-butóxido de sodio en presencia de tolueno.

En la presente invención, el término "halógeno" significa un átomo de flúor, cloro, bromo y yodo.

35 X es preferiblemente un átomo de bromo.

La reacción conforme a la invención se lleva a cabo generalmente a una temperatura comprendida entre 60 y 120°C, y la reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura de reflujo.

40 Conforme a un aspecto preferido de la invención, los compuestos de fórmulas II y III, el complejo catalítico y el ligando se disuelven en un hidrocarburo aromático, preferiblemente tolueno, y la solución así obtenida se lleva a reflujo y se le añade la base, con preferencia en solución o suspensión; la mezcla de reacción se trata y el producto se precipita como una base libre o como una sal de adición, preferiblemente sal hidrocioruro, lo que permite aislar el compuesto con mayor grado de pureza.

45 La reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III conforme a la invención puede identificarse genéricamente como alfa-arilación catalizada por Pd de un derivado de cetona aromática con haluro de arilo.

50 Dicho método consiste en la síntesis catalizada por Pd de un compuesto de alfa-arilcarbonilo por reacción de un electrófilo aromático, en el caso presente un halo-(metilsulfonil)-benceno, con un carbanión enolado estabilizado de 3-acetil-6-metil-piridina en un medio alcalino. La  $\alpha$ -arilación genérica de cetonas aromáticas, en particular cetonas heteroaromáticas, es conocida en la técnica y es el objeto de publicaciones recientes en la bibliografía.

55 En particular, Marck R. Biscoe et al. (Org. Lett. 2009, Vol. 11, No. 8. P. 1773-5) describen procedimientos simples y eficientes para mono-arilación de ésteres acéticos y aril-metil-cetonas por utilización de cloruros de arilo.

Changsheng Cao et al. (Eur. J. Org. Chem. 2011, p. 1570-4) describen la  $\alpha$ -arilación de cetonas con haluros de arilo catalizada por complejos catalíticos basados en Pd.

60 Gabriela A. Grasa et al. (Org. Process R&D 2008, 12, 522-529) describen un método genérico de  $\alpha$ -arilación de cetonas por utilización de catalizadores basados en Pd de bis-fosfina-ferroceno.

Con arreglo al leal saber y entender de los inventores, el método de  $\alpha$ -arilación catalizada por Pd conforme a la invención no ha sido descrito o sugerido nunca en la técnica anterior.

65

En particular, la aplicación de dicho método a los sustratos conforme a la presente invención o el uso de la combinación específica catalizador/ligando en la reacción conforme a la reivindicación 1 no es conocida en la técnica ni ha sido sugerida por referencia alguna de la técnica anterior.

5 Es importante subrayar que las personas expertas en la técnica que se vean enfrentadas a la preparación de inhibidores de Cox-2 se dirigirán con seguridad a métodos convencionales de pasos múltiples, en los que el enfoque de síntesis por la vía de derivados de cetosulfona ha sido ya implementado por la técnica anterior.

10 Por tanto, se cree que el desarrollo industrial de un método de  $\alpha$ -arilación aplicado al sustrato específico conforme a la presente invención no es obvio.

15 Por consiguiente, el proceso conforme a la invención está orientado a simplificar la preparación de un derivado de cetosulfona por el uso de sustratos que están disponibles fácilmente en el mercado, apartándose de los métodos de síntesis de pasos múltiples conocidos en la técnica que incluyen cuatro pasos de aislamiento de productos intermedios, a un proceso que tiene un solo paso que conduce directamente al producto deseado.

20 Debe tenerse en cuenta también que la carga del complejo catalítico conforme a la invención es mucho menor comparada con la carga de los procesos genéricos de  $\alpha$ -arilación consignados en la técnica, permitiendo por consiguiente evitar pasos de purificación, que son a menudo complejos y costosos y están orientados a la eliminación de residuos de catalizador del producto acabado y, lo que no es menos importante, minimizar el efecto del coste del catalizador en la viabilidad económica del proceso.

25 Sin embargo, la mono-arilación se consigue selectivamente gracias a la combinación específica catalizador/ligando y la ratio estequiométrica optimizada de los mismos; es sabido que el producto de bi-adición es la impureza principal observada en el proceso de  $\alpha$ -arilación de metil-cetonas consignados en la técnica.

30 Adicionalmente, rendimientos elevados (aproximadamente 76%) y la recuperación prácticamente total del catalizador y del disolvente de la mezcla de reacción completan el cuadro con una ventaja adicional en términos de la viabilidad económica del proceso.

Por supuesto, esto implica una reducción considerable del coste de producción y la obtención de un producto que tiene una pureza tal que el mismo puede someterse directamente a la etapa subsiguiente del proceso para preparación de los inhibidores de Cox-2.

35 Por tanto, es un objeto adicional de la presente invención un proceso para sintetizar etoricoxib que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III para dar el compuesto de fórmula I, 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonil)-fenil]-etanona, como se ha consignado anteriormente.

40 Por tanto, es inmediatamente evidente de qué modo el método de preparación conforme a la invención constituye una alternativa de síntesis eficiente y económica en la preparación de compuestos intermedios clave en la preparación de ingredientes farmacéuticos activos; adicionalmente, la fácil disponibilidad de las materias primas utilizadas combinada con el número reducido de pasos de síntesis y los buenos rendimientos registrados, conducen ciertamente a ventajas que tienen importancia en términos de los costes y la eficiencia del proceso.

45 Una realización práctica del proceso conforme a la presente invención, comprende cargar en un reactor catalizador, ligando y sustratos en tolueno, preferiblemente tolueno anhidro; la solución así obtenida se calienta a reflujo y se añade una suspensión de base en tolueno a lo largo de aproximadamente 2 horas; una vez completada la adición, la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de aproximadamente 30 minutos y, después de ello, se enfría a la temperatura ambiente y se neutraliza en una solución ácida; se separan las fases y el producto puede precipitarse  
50 directamente como sal de adición, o se precipita y se aísla como base libre por adición de la solución ácida a una suspensión de acetato de etilo y carbonato de sodio que tiene un valor de pH comprendido entre 4 y 7.

Para ilustrar mejor la invención, se presentan ahora los ejemplos siguientes.

55 Ejemplo 1

#### Síntesis de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonil)-fenil]-etanona

60 Se cargaron en un reactor Xantphos, 0,027 gramos (0,0477 milimoles) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 0,0182 gramos (0,0198 milimoles) en 100 ml de tolueno anhidro, en atmósfera inerte. Se añadieron luego 4-bromofenil-metil-sulfona, 9,3 gramos (39,7 milimoles) y 3-acetil-6-metil-piridina, 5,4 gramos (39,7 milimoles). La mezcla se calentó a reflujo y se añadió gota a gota una suspensión de t-BuONa, 8,4 gramos en 100 ml de tolueno anhidro, durante aproximadamente 4 horas. Después de aproximadamente 1 hora desde el momento en que se completó la adición, la mezcla de reacción se enfrió a 20°C y se añadió una solución de ácido clorhídrico diluido a pH ácido. Se separó la fase acuosa y se añadió gota a gota a lo largo de 1 hora a una mezcla de 83,3 gramos de agua, 153 gramos de  
65 acetato de etilo y 20,1 gramos de bicarbonato de sodio a 60°C.

Una vez completada la adición y después de mantenimiento de la temperatura a 60°C durante 1 hora, se comprobó que el pH estaba comprendido entre 4 y 7, se enfrió la mezcla a 20°C, se filtró, y se secó a vacío a 50°C. Se obtuvieron 8,3 gramos del compuesto de fórmula I con un rendimiento de 72%.

5

## Ejemplo 2

Síntesis de hidrocloreuro de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonyl)-fenil]-etanon

- 10 Se cargaron en un reactor 80,04 gramos de 4-bromofenil-metil-sulfona (0,34 moles) y 46,03 gramos de 3-acetil-6-metil-piridina (0,34 moles) en 800 ml de tolueno en atmósfera inerte. La mezcla se calentó a reflujo y se añadieron 0,236 gramos de Xantphos (0,41 milimoles) y 0,156 gramos de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,17 milimoles). Se añadió gota a gota una suspensión de 72,08 gramos de t-BuONa (0,75 moles) en 800 ml de tolueno, mantenida a 60°C, durante aproximadamente 2 horas. Desde el final de la adición, la reacción se mantuvo durante al menos 1 hora en agitación a dicha temperatura antes de proceder a la neutralización del ácido. La mezcla se enfrió a 25°C y se añadió una solución que contenía 25% de ácido clorhídrico. La mezcla se calentó a reflujo y se destiló para conseguir la cristalización del compuesto I como hidrocloreuro. El producto se aisló a 5°C por filtración y se secó a vacío a 50°C con un rendimiento de 70%.

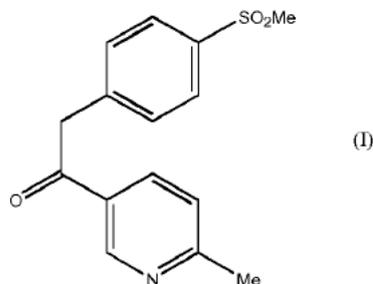
- 20 Ejemplo 3

Síntesis de 1-(6-metilpiridin-3-il)-2-[(4-metilsulfonyl)-fenil]-etanon

- 25 Se cargaron en un reactor 0,00267 gramos de Xantphos (0,0046 milimoles) y 0,00177 gramos de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,0031 milimoles) en 15 ml de tolueno anhidro, en atmósfera inerte. Se añadieron luego 0,724 gramos de 4-bromofenil-metil-sulfona (3,078 milimoles) y 0,416 gramos de 3-acetil-6-metil-piridina (3,079 milimoles). La mezcla se calentó a reflujo y se añadió gota a gota una suspensión de 0,71 g de t-BuONa en 15 ml de tolueno anhidro durante aproximadamente 4 horas. Después de aproximadamente 1 hora desde la finalización de la adición, la mezcla de reacción se enfrió a 20°C y se añadió una solución de ácido clorhídrico diluido hasta pH ácido. La fase acuosa se separó y se diluyó gota a gota durante 1 hora a una mezcla de 8,3 g de agua, 15,3 g de acetato de etilo y 2,1 g de bicarbonato de sodio a 60°C. Una vez finalizada la adición y después de mantener la temperatura a 60°C durante 1 hora, se comprobó que el pH estaba comprendido entre 4 y 7, se enfrió la mezcla a 20°C, se filtró y se secó a vacío a 50°C. Se obtuvieron 0,67 g del compuesto de fórmula I con un rendimiento de 75%.

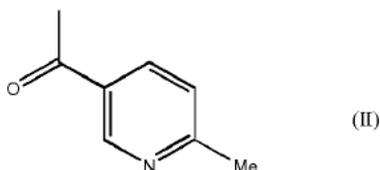
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula

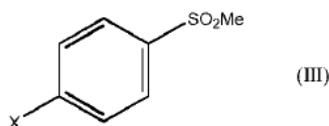


5

y sales del mismo; que comprende la reacción de un compuesto de fórmula



10 con un compuesto de fórmula



15

en donde X es un átomo de halógeno; en presencia de un catalizador, un ligando y una base; en donde dicho catalizador es un complejo catalizador de Pd, y dicho ligando es un compuesto organofosfórico de fórmula 4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, y con la condición de que está excluida la base fosfato de potasio en una cantidad de tres equivalentes.

20

2. Un proceso conforme a la reivindicación 1, en donde dicho complejo catalizador de Pd se selecciona de PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub> y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.

25

3. Un proceso conforme a la reivindicación 2, en el cual dicho complejo catalizador de Pd se selecciona de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>2</sub> y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.

30

4. Un proceso conforme a la reivindicación 3, en el cual dicho complejo catalizador de Pd es Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.

5. Un proceso conforme a la reivindicación 1, en el cual dicha base es un alcóxido alcalino.

6. Un proceso conforme a la reivindicación 5, en el cual dicha base se añade a la mezcla de reacción como suspensión en 2 a 6 horas.

35

7. Un proceso conforme a la reivindicación 1, en el cual dicho ligando se utiliza en una ratio molar comprendida entre 1 y 3 con relación a dicho complejo catalítico.

8. Un proceso conforme a la reivindicación 7, en el cual dicho ligando se utiliza en una ratio molar comprendida entre 1,5 y 2,5 con relación a dicho complejo catalítico.

9. Un proceso conforme a la reivindicación 1, en el cual la carga de dicho complejo catalítico está comprendida entre 0,05 y 0,50% molar.

40

10. Un proceso conforme a la reivindicación 9, en el cual la carga de dicho complejo catalítico es 0,10% molar.

11. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual dicho compuesto de fórmula I se encuentra en forma de la sal hidrocioruro.

12. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual el residuo X es un átomo de bromo.
- 5 13. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual dicha reacción se lleva a cabo en presencia del disolvente seleccionado de acetonitrilo, dietoxietano, 2,2-dimetoxipropano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, THF y tolueno.
14. Un proceso conforme a la reivindicación 13, en el cual dicha reacción se lleva a cabo en tolueno.
- 10 15. Un proceso conforme a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual dicha reacción se lleva a cabo con terc-butóxido de sodio en presencia de tolueno a temperatura de reflujo.