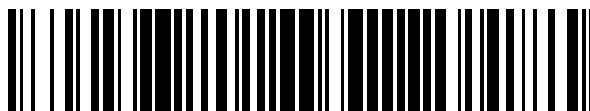


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 977**

51 Int. Cl.:

**C07D 277/20** (2006.01)

**C07D 277/56** (2006.01)

**A61K 31/426** (2006.01)

**A61P 19/06** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.08.2011 PCT/JP2011/069250**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2012 WO12026565**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2011 E 11820025 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2610248**

54 Título: **Método para la producción de derivados heterocíclicos sustituidos con fenilos mediante medios de método de acoplamiento utilizando un compuesto de palladio**

30 Prioridad:

**27.08.2010 JP 2010190760**

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

**17.11.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KOMIYAMA, MASATO**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 589 977 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).

**Método para la producción de derivados heterocíclicos sustituidos con fenilos mediante medios de metodo de acoplamiento utilizando un compuesto de paladio**

**Descripción**

Método de producción de derivado heterocíclico sustituido con fenilo por medio de método de acoplamiento usando un compuesto de paladio

**CAMPO TÉCNICO**

La presente invención se refiere a un método de producción de un derivado heterocíclico sustituido con fenilo usando un método de acoplamiento novedoso entre un derivado de fenilo y un derivado heterocíclico. Más particularmente, la presente invención se refiere a un método excelente de producción de un derivado heterocíclico sustituido con fenilo o un producto intermedio del mismo, que es útil como un inhibidor de xantina oxidasa usada como agente terapéutico para la gota y/o hiperuricemia, y similares.

**TÉCNICA ANTERIOR**

La enfermedad subyacente de la gota es la hiperuricemia y, después de la remisión de los ataques de gota, se realizan modalidades terapéuticas para mejorar la hiperuricemia. Los agentes terapéuticos para la hiperuricemia se dividen ampliamente en un fármaco uricosúrico y un inhibidor de la síntesis de ácido úrico (inhibidor de xantina oxidasa) y se seleccionan apropiadamente dependiendo del estado y grado de la enfermedad.

Los inhibidores de la xantina oxidasa (XOD) incluyen derivados de 2-feniltiazol (bibliografía de patente 1 a 6, bibliografía no de patente 1), derivados de 3-fenilisotiazol (bibliografía de patente 7, 8), derivados de fenilpirazol (bibliografía de patente 9 a 11), derivados de 2-feniloxazol (bibliografía de patente 12) y derivados de fenilheteroarilo (bibliografía de patente 13). Los métodos de producción desvelados en la bibliografía de patente 1 a 12 son aquellos en los que los anillos heterocíclicos se forman por reacciones consecutivas lineales y, así, implican a un gran número de etapas. El método de producción desvelado en la bibliografía de patente 13 es un proceso en el que el esqueleto se forma por el acoplamiento directo entre un anillo de fenilo y un anillo heterocíclico y, así, implica a un pequeño número de etapas. Sin embargo, este método necesita preparar compuestos de boro y así resulta un mayor coste. Por lo tanto, este método no es satisfactorio en términos de un método de producción a bajo coste con un proceso corto.

Como método de producción por el enlace de un anillo heterocíclico directamente a un anillo de fenilo en la posición del enlace C-H en el anillo heterocíclico sin usar compuestos de boro se han informado de métodos de reacciones de acoplamiento usando, como catalizador, compuestos de paladio (bibliografía no de patente 2 a 8), compuestos de rodio (bibliografía no de patente 9), compuestos de iridio (bibliografía no de patente 10), compuestos de cobre (bibliografía no de patente 11), compuestos de níquel (bibliografía no de patente 12 a 13) y compuestos de cobalto (bibliografía no de patente 14). Entre ellos, el método de producción usando un compuesto de níquel se refiere a un método de producción de un derivado heterocíclico sustituido con fenilo que es un inhibidor de xantina oxidasa (XOD) (bibliografía no de patente 12). Sin embargo, no se ha informado de ningún ejemplo en el que el derivado heterocíclico sustituido con fenilo que es el compuesto diana en la presente invención se produjera usando un catalizador de metal distinto de los compuestos de níquel. Además, ninguno de los métodos es satisfactorio en términos de la restricción de sustrato, coste y rendimiento.

El método de producción que une directamente un anillo heterocíclico a un anillo de fenilo en la posición de enlace C-H en el anillo de fenilo usando compuestos de paladio y compuestos de cobre (bibliografía no de patente 15 a 22), o un compuesto de paladio y compuestos de plata (bibliografía no de patente 23) es muy conocido, aunque existen muchos ejemplos en los que los compuestos de cobre y los compuestos de plata que no son medioambientalmente preferibles se usan en una cantidad equivalente o mayor a aquella del sustrato (bibliografía no de patente 15 a 17, 23). Además, incluso bajo la condición de no usar la cantidad equivalente o más del sustrato (bibliografía no de patente 18 a 22), el método no es satisfactorio en términos de la restricción de sustrato, coste y rendimiento.

Además, no se ha informado de ejemplos en los que la velocidad de reacción mejore usando un compuesto de paladio y un compuesto de cobre, o un compuesto de paladio y un compuesto de cobre, combinados con un ácido carboxílico.

**LISTA DE CITAS**

[Bibliografía de patente]

Bibliografía de patente 1: Folleto de WO 92/009279

Bibliografía de patente 2: Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º 6-293746

Bibliografía de patente 3: Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º 6-329647

Bibliografía de patente 4: Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º 6-345724

Bibliografía de patente 5: Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º. 10-139770  
 Bibliografía de patente 6: Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º. 11-60552  
 Bibliografía de patente 7: Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º. 57-85379  
 Bibliografía de patente 8: Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º. 6-211815  
 Bibliografía de patente 9: Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º. 59-95272  
 Bibliografía de patente 10: Folleto de WO 98/018765  
 Bibliografía de patente 11: Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º. 10-310578  
 Bibliografía de patente 12: Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º. 6-65210  
 Bibliografía de patente 13: Bibliografía no de patente del folleto de WO 2007/097403

Bibliografía no de patente 1: Heterocycles 1998:47, 857  
 Bibliografía no de patente 2: J. Am. Chem. Soc. 2006:128, 16496  
 Bibliografía no de patente 3: J. Org. Chem. 2009:74, 1826  
 Bibliografía no de patente 4: Org. Lett. 2009:10(13), 2909  
 Bibliografía no de patente 5: Tetrahedron Letters 2008:49(6), 1045  
 Bibliografía no de patente 6: Tetrahedron 2003:59(30), 5685  
 Bibliografía no de patente 7: Chem. A. Eur. J. 2009:15(6), 1337  
 Bibliografía no de patente 8: J. Am. Chem. Soc. 2006:128(2), 581  
 Bibliografía no de patente 9: J. Am. Chem. Soc. 2008:130, 14926  
 Bibliografía no de patente 10: Chem. Comm. 2004:1926  
 Bibliografía no de patente 11: J. Am. Chem. Soc. 2007:129(41), 12404  
 Bibliografía no de patente 12: Org. Lett. 2009:11(8), 1733  
 Bibliografía no de patente 13: Org. Lett. 2009:11(8), 1737  
 Bibliografía no de patente 14: Org. Lett. 2003:5(20), 3607  
 Bibliografía no de patente 15: Tetrahedron 2007:63(9), 1970  
 Bibliografía no de patente 16: J. Org. Chem. 2009:74, 5810  
 Bibliografía no de patente 17: Bull. Chem. Soc. Jpn. 1998:71, 467  
 Bibliografía no de patente 18: Org. Lett. 2004: 6(12), 2011  
 Bibliografía no de patente 19: J. Am. Chem. Soc. 2010:132, 3674  
 Bibliografía no de patente 20: Angew. Chem. Int. Ed. 2006: 7781  
 Bibliografía no de patente 21: Tetrahedron Letters 2005: 46(8), 1349  
 Bibliografía no de patente 22: J. Am. Chem. Soc. 2003:125, 1700  
 Bibliografía no de patente 23: Angew. Chem. Int. Ed. 2007: 46, 7996

## DIVULGACIÓN DE LA INVENCION

### [Problema técnico]

El objetivo de la presente invención es proporcionar un método excelente de producción que implique un proceso corto, que sea diferente de los métodos públicamente conocidos hasta ese momento, para un derivado heterocíclico sustituido con fenilo o productos intermedios del mismo, que sea un inhibidor de xantina oxidasa usado como agente terapéutico para gota y/o hiperuricemia y similares.

### [Medios para resolver el problema]

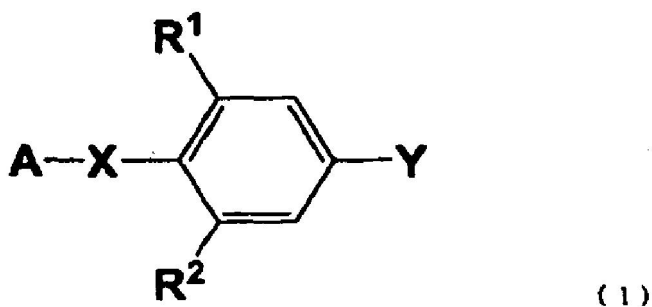
Como resultado de amplios esfuerzos e investigación para resolver los problemas anteriormente mencionados, los inventores han obtenido el hallazgo de que el anillo de fenilo de un derivado de fenilo y un derivado heterocíclico en la posición de enlace C-H en el anillo heterocíclico puede acoplarse directamente y una reacción de acoplamiento deseada progresa con alta selectividad por el sustrato usando;

- (i) un compuesto de paladio,
- (ii) un ligando capaz de coordinarse con el compuesto de paladio o una sal del mismo,
- (iii) una base,
- (iv) un ácido carboxílico C1 a C40 o una sal del mismo, y
- (v) al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en cobre, plata, y sales de los mismos, y complejos de los mismos.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a:

[1] Un método que comprende hacer reaccionar

un compuesto representado por la siguiente fórmula (1)



15 en el que en la fórmula (1)

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

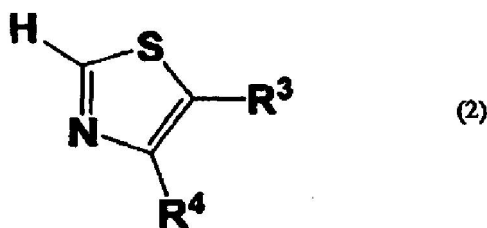
R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo formilo o un grupo halometilo;

A representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo fenilo, un átomo de flúor (solo cuando X es un enlace), o un 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, tales sustituyentes son un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, un grupo alquiltio C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo fenilo, un grupo fenoxi y un grupo piridilo;

X representa un enlace (solo cuando A es un grupo fenilo o un átomo de flúor), o un átomo de oxígeno; y Y representa un grupo saliente); y

20 un compuesto representado por la siguiente fórmula (2)



40 en el que en la fórmula (2)

H representa un átomo de hidrógeno; y

R<sup>3</sup> representa -COOR<sup>3a</sup> o -COR<sup>3b</sup>;

R<sup>3a</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> o un grupo protector tipo éster para un grupo carboxilo;

R<sup>3b</sup> representa un grupo protector tipo amida para un grupo carboxilo, formando el grupo protector una amida con un grupo carbonilo vecino; y

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>;

50 en presencia de

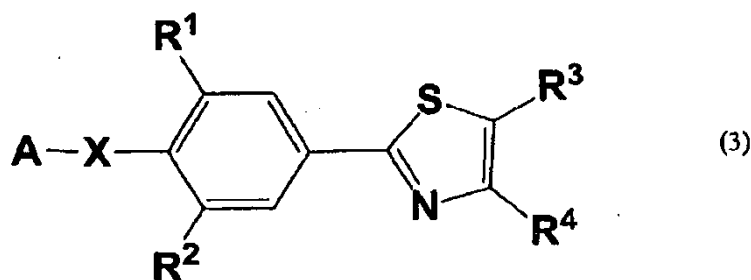
(i) un compuesto de paladio,

(ii) un ligando capaz de coordinarse con el compuesto de paladio o una sal del mismo,

(iii) una base,

(iv) un ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> o una sal del mismo, y

(v) al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en cobre, plata, sales de los mismos, y complejos de los mismos, para producir un derivado heterocíclico sustituido con fenilo representado por la siguiente fórmula (3);



15 en el que en la fórmula (3)  
la definición de A, X, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es la misma que aquella definida en la fórmula (1), la definición de R<sup>3</sup>  
y R<sup>4</sup> es la misma que en la fórmula (2)).

20 [2] El método de producción según [1], en el que A es un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>.

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

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

[5] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [4], en el que R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno.

[6] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [5], en el que R<sup>2</sup> es un grupo ciano.

[7] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [6], en el que Y es un átomo de halógeno, -  
OCO<sub>2</sub>-(grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>), -OCO<sub>2</sub>-(grupo fenilo), -OSO<sub>2</sub>-(grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>), -OSO<sub>2</sub>-(grupo fenilo), o  
grupo diazonio, en el que en Y, el grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de  
25 halógeno y el grupo fenilo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes opcionales seleccionados de  
átomos de halógeno y grupos alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>.

[8] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [7], en el que R<sup>3</sup> es COOR<sup>3a</sup> y R<sup>3a</sup> es un grupo  
alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>.

[9] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [8], en el que R<sup>4</sup> es un grupo metilo.

[10] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [9], en el que el compuesto de paladio es  
30 paladio de valencia cero, o una sal de paladio monovalente o divalente.

[11] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [9], en el que el compuesto de paladio es  
paladio de valencia cero o una sal de paladio divalente.

[12] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [9], el compuesto de paladio es acetato de  
35 paladio (II) (Pd(OAc)<sub>2</sub>), propionato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metilpropanoato de paladio (II)  
(Pd(O(C=O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), pivalato de paladio (II) (Pd(OPiv)<sub>2</sub>), 1-adamantanocarboxilato de paladio (II),  
cloruro de paladio (II) (PdCl<sub>2</sub>), bromuro de paladio (I) (Pd<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>), bromuro de paladio (II) (PdBr<sub>2</sub>), o paladio (0).

[13] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [9], en el que el compuesto de paladio es  
40 acetato de paladio (II) (Pd(OAc)<sub>2</sub>), propionato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metilpropanoato de  
paladio (II) (Pd(O(C=O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), pivalato de paladio (II) (Pd(OPiv)<sub>2</sub>), cloruro de paladio (II) (PdCl<sub>2</sub>),  
bromuro de paladio (II) (PdBr<sub>2</sub>), o paladio (0).

[14] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [9], en el que el compuesto de paladio es 2-  
45 metilpropanoato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), pivalato de paladio (Pd(OPiv)<sub>2</sub>), cloruro de paladio  
(II) (PdCl<sub>2</sub>), bromuro de paladio (II) (PdBr<sub>2</sub>), o paladio (0).

[15] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [12], en el que el ligando es un ligando tipo  
fosfina.

[16] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [15], en el que el ligando es un ligando tipo  
50 fosfina representado por R<sup>5</sup>P(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente un grupo alquilo  
C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, un grupo de hidrocarburo alicíclico, un grupo arilo C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>, un grupo  
heteroarilo, un grupo ariloxi C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>, o grupo heteroariloxi, y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden unirse juntos para formar un  
grupo alquileno C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub>).

[17] El método de producción según [16], en el que en cuanto al ligando tipo fosfina representado por  
55 R<sup>5</sup>P(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan cada uno independientemente un grupo alquilo C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub> o un grupo de  
hidrocarburo alicíclico, y R<sup>7</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>, grupo de hidrocarburo alicíclico, un grupo  
arilo C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub> o un grupo heteroarilo.

[18] El método de producción según [17], en el que en cuanto al ligando tipo fosfina representado por  
60 R<sup>5</sup>P(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, el número de átomos de hidrógeno unidos a cada átomo de carbono de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es 0 o 1, en el  
que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> están unidos a un átomo de fósforo.

[19] El método de producción según [18], en el que R<sup>7</sup> es un grupo alquilo C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub> o un grupo de  
65 hidrocarburo alicíclico.

[20] El método de producción según cualquiera de [1] a [15], en el que el ligando es tri(*tert*-butil)fosfina,  
di(*tert*-butil)metilfosfina, di(*tert*-butil)ciclohexilfosfina, *tert*-butildiciclohexilfosfina, o tri(ciclohexil)fosfina.

[21] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [15], en el que el ligando es di(*tert*-  
butil)ciclohexilfosfina.

[22] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [15], en el que el ligando es un ligando tipo  
70 fosfina representado por R<sup>8</sup>(R<sup>9</sup>)PR<sup>10</sup>P(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup> o un ligando tipo amina-fosfina representado por R<sup>8</sup>(R<sup>9</sup>)  
PR<sup>10</sup>N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>, en el que R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan cada uno independientemente un grupo alquilo C<sub>1</sub> a

C<sub>8</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, un grupo de hidrocarburo alicíclico, un grupo arilo C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>, un grupo heteroarilo, un grupo ariloxi C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>, o un grupo heteroariloxi;

R<sup>10</sup> representa un grupo alquileo C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>, un grupo de hidrocarburo alicíclico divalente, un grupo arileno C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>,

o un grupo heteroarileno; y el átomo de nitrógeno unido a R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, R<sup>11</sup>, y R<sup>12</sup> pueden formar un grupo heteroarilo juntos cuando R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> están unidos al átomo de nitrógeno.

[23] El método de producción según [22], en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno independientemente un grupo alquilo C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub> o grupo de hidrocarburo alicíclico en el ligando tipo fosfina representado por R<sup>8</sup>(R<sup>9</sup>)PR<sup>10</sup>(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup> o el ligando tipo amina-fosfina representado por R<sup>8</sup>(R<sup>9</sup>)PR<sup>10</sup>N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>.

[24] El método de producción según [23], en el que el número de átomos de hidrógeno unidos a cada átomo de carbono de R<sup>8</sup> o R<sup>9</sup> es 0 o 1, en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están unidos al átomo de fósforo o el átomo de nitrógeno en el ligando tipo fosfina representado por R<sup>8</sup>(R<sup>9</sup>)PR<sup>10</sup>(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup> o el ligando tipo amina-fosfina representado por R<sup>8</sup>(R<sup>9</sup>)PR<sup>10</sup>N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>.

[25] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [24], en el que la base es un hidróxido de un metal alcalino o un elemento del grupo II, un fluoruro de un metal alcalino, un fosfato de un metal alcalino, o un carbonato o un hidrogenocarbonato de un metal alcalino o un elemento del grupo II.

[26] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [24], en el que la base es un carbonato o un hidrogenocarbonato de un metal alcalino.

[27] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [24], en el que la base es carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato sódico o hidrogenocarbonato de sodio.

[28] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [24], en el que la base es carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato sódico o hidrogenocarbonato de sodio.

[29] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [24], en el que la base es carbonato de potasio o hidrogenocarbonato de potasio.

[30] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [29], en el que el átomo de carbono del grupo carboxilo en la posición α en el ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> no es el átomo de carbono en el anillo aromático.

[31] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [30], en el que el número de átomos de hidrógeno unidos al átomo de carbono del grupo carboxilo en la posición α en el ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> es 0 o 1.

[32] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [31], en el que el ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> contiene un grupo carboxilo.

[33] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [32], en el que el ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> consiste en solo átomos de carbono y átomos de hidrógeno como átomos constituyentes, excepto el grupo carboxilo.

[34] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [33], en el que el ácido carboxílico es un ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>2</sub>.

[35] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [29], en el que el ácido carboxílico es ácido 2-metilpropanoico o ácido pivalico.

[36] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [35], en el que se usa una sal de paladio divalente de un ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> en lugar de usar (i) el compuesto de paladio y (iv) el ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> o una sal del mismo independientemente.

[37] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [35], en el que se usa una sal de cobre monovalente o una sal de plata monovalente de un ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> en lugar de usar (iv) el ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> o una sal del mismo y (v) el aditivo independientemente.

[38] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [36], en el que el aditivo es cobre de valencia cero o una sal de cobre monovalente.

[39] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [37], en el que el aditivo es al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en óxido de cobre (I), fluoruro de cobre (I), cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I), formiato de cobre (I), acetato de cobre (I), propionato de cobre (I), 2-metilpropanoato de cobre (I), 2-etilbutanoato de cobre (I), 2-metilbutanoato de cobre (I), 2-metilpentanoato de cobre (I), 2-metilhexanoato de cobre (I), 2-metilheptanoato de cobre (I), 2,2-dimetilbutanoato de cobre (I), 2,3-dimetilbutanoato de cobre (I), 2,2-dimetilpentanoato de cobre (I), 2,3,3-trimetilbutanoato de cobre (I), 2-etilhexanoato de cobre (I), 2,2-dietilbutanoato de cobre (I), 2,2,4-trimetilpentanoato de cobre (I), 2-metiloctanoato de cobre (I), 2-metilundecanoato de cobre (I), 2-metilnonanoato de cobre (I), pivalato de cobre (I), ciclopropanoato de cobre (I), 2,2,3,3-tetrametilciclopropanoato de cobre (I), ciclopentanoato de cobre (I) y 1-adamantanocarboxilato de cobre (I).

[40] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [37], en el que el aditivo es al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), 2-metilpropanoato de cobre (I) y pivalato de cobre (I).

[41] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [37], en el que el aditivo es plata de valencia cero o una sal de plata monovalente.

[42] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [37], en el que el aditivo es al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en óxido de plata (I), fluoruro de plata (I), cloruro de plata (I), bromuro de plata (I), yoduro de plata (I), formiato de plata (I), acetato de plata (I), propionato de plata (I), 2-metilpropanoato de plata (I), 2-etilbutanoato de plata (I), 2-metilbutanoato de plata (I), 2-metilpentanoato de plata (I), 2-metilhexanoato de plata (I), 2-metilheptanoato de plata (I), 2,2-dimetilbutanoato de plata (I), 2,3-

5 dimetilbutanoato de plata (I), 2,2-dimetilpentanoato de plata (I), 2,3,3-trimetilbutanoato de plata (I), 2-etilhexanoato de plata (I), 2,2-dietilbutanoato de plata (I), 2,2,4-trimetilpentanoato de plata (I), 2-metiloctanoato de plata (I), 2-metilundecanoato de plata (I), 2-metilnonanoato de plata (I), pivalato de plata (I), ciclopropanoato de plata (I), 2,2,3,3-tetrametilciclopropanoato de plata (I), ciclopentanoato de plata (I) y 1-adamantanocarboxilato de plata (I).

[43] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [37], en el que el aditivo es al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en cloruro de plata (I), bromuro de plata (I), 2-metilpropanoato de plata (I) y pivalato de plata (I).

10 [44] El método de producción según uno cualquiera de [1] a [43], en el que existe un disolvente adicionalmente en el transcurso de la reacción.

15 [45] El método de producción según [44], en el que el disolvente es al menos un disolvente seleccionado del grupo que consiste en hidrocarburos alifáticos (pentano, hexano, heptano, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, y similares), hidrocarburos aromáticos (tolueno, xileno, mesitileno, clorobenceno y similares), éteres (dimetoxietano, ciclopentil metil éter, *terc*-butil metil éter, tetrahydrofurano, dietilenglicol dimetil éter, y similares), cetonas (acetona, metilisobutilcetona, y similares), ésteres (acetato de butilo, propionato de butilo, y similares), y disolventes mixtos de los mismos.

[Efectos ventajosos de la invención]

20 Según la presente invención, acoplado selectivamente un derivado de fenilo (un compuesto representado por la fórmula (1)) y un derivado heterocíclico (un compuesto representado por la fórmula (2)) juntos en presencia de un compuesto de paladio, un ligando capaz de coordinarse con el compuesto de paladio, una base, un ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub>, y uno o más aditivos, puede obtenerse un derivado heterocíclico sustituido con fenilo (un compuesto representado por la fórmula (3)) en un proceso corto.

25 Además, el derivado heterocíclico sustituido con fenilo (el compuesto representado por la fórmula (3)) puede producirse con alto rendimiento y a bajo coste ya que el método de producción implica un proceso corto.

[DESCRIPCIÓN DE REALIZACIONES]

30 Los términos usados solos o en combinación en la presente descripción se explicarán a continuación. La explicación de cada sustituyente debe ser común a cada parte, a menos que se indique lo contrario. Además, solo se permiten combinaciones de sustituyentes y variables cuando tales combinaciones den un compuesto químicamente estable. Cuando el propio sustituyente está sustituido con dos o más grupos, estos muchos grupos pueden existir en el mismo átomo de carbono o diferente hasta el punto que se forme una estructura estable.

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

40 En la presente invención, el término "grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>" 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, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo *n*-butilo, un grupo isobutilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo *n*-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-metilpropilo, un grupo *n*-hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo *n*-heptilo, un grupo *n*-octilo, y similares.

45 En la presente invención, por ejemplo, el término "C" tal como "C<sub>1</sub>" y similares significa un átomo de carbono y el siguiente número indica el número de átomos de carbono. Por ejemplo, el término "C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" significa un intervalo del número de átomos de carbono de 1 a 6. No hace falta decir, en la presente invención, cuando el número de átomos de carbono es diferente, significa el grupo que tiene el número de átomos de carbono con el número especificado. Por ejemplo, el término "grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>" significa alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono en la explicación del "grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>". El número de átomos de carbono en los otros grupos se trata en la misma regla.

50 En la presente invención, el término "grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>" significa un grupo que consiste en un "grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>" y un grupo oxi e incluye, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propiloxi, un grupo isopropiloxi, un grupo *n*-butiloxi, un grupo isobutiloxi, un grupo *terc*-butiloxi, y similares.

55 En la presente invención, el término "grupo de hidrocarburo alicíclico" significa un grupo de hidrocarburo alicíclico saturado que tiene 3 a 12 átomos de carbono en el que el anillo de carbono es monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los ejemplos implican un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo 1-norbornilo, un grupo 2-norbornilo, un grupo 7-norbornilo, un grupo 1-adamantilo, un grupo 2-adamantilo, un grupo 3-noradamantilo, y similares.

60 En la presente invención, el término "grupo cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>" significa un grupo de hidrocarburo alicíclico monocíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono entre todos los "grupos de hidrocarburo alicíclico" e incluye, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, y similares.

En la presente invención, el término “grupo alquileo C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>” significa un grupo divalente de un grupo de hidrocarburo alifático lineal o ramificado saturado que tiene 1 a 8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo *n*-propileno, un grupo *n*-butileno, un grupo *n*-pentileno, un grupo 1-metilpropileno, un grupo *n*-hexileno, un grupo isohexileno, un grupo 1,1-dimetilbutileno, un grupo 2,2-dimetilbutileno, un grupo 1,3-dimetilbutileno, un grupo *n*-heptileno, un grupo *n*-octileno, y similares.

En la presente invención, el término “grupo de hidrocarburo alicíclico divalente” significa un grupo divalente de un grupo de hidrocarburo alicíclico que tiene 3 a 12 átomos de carbono en el que el anillo de carbono es monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado. Ejemplo incluye un grupo ciclopropileno, un grupo ciclobutileno, un grupo ciclopentileno, un grupo ciclohexileno, un grupo cicloheptileno, un grupo ciclooctileno, un grupo norbornileno, un grupo noradamantileno, y similares.

En la presente invención, el término “grupo cicloalquileo C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>” significa un grupo divalente de un grupo de hidrocarburo alicíclico monocíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono entre todos los “grupos de hidrocarburo alicíclico divalente” e incluye, por ejemplo, un grupo ciclopropileno, un grupo ciclobutileno, un grupo ciclopentileno, un grupo ciclohexileno, un grupo cicloheptileno, un grupo ciclooctileno, y similares.

En la presente invención, el término “grupo arilo C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>” significa un grupo funcional formado eliminando un átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono en el anillo de un hidrocarburo aromático que tiene 6 a 12 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo bifenilo, un grupo naftilo, y similares.

En la presente invención, el término “grupo heteroarilo” significa un grupo funcional formado eliminando un átomo de hidrógeno de un heterociclo aromático de 5 a 12 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno e incluye, por ejemplo, un grupo furilo, un grupo tiofurilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo indolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, y similares.

En la presente invención, el término “grupo ariloxi C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>” significa un grupo que consiste en un “grupo arilo C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>” y un grupo oxi e incluye, por ejemplo, un grupo fenoxi, un grupo bifenoxi, un grupo naftoxi, y similares.

En la presente invención, el término “grupo heteroariloxi” significa un grupo que consiste en un “grupo heteroarilo” y un grupo oxi e incluye, por ejemplo, un grupo furiloxi, un grupo tiofuriloxi, un grupo pirroloxi, un grupo imidazoloxi, un grupo pirazoloxi, un grupo tiazoloxi, un grupo oxazoloxi, un grupo indoleoxi, un grupo benzotiazoloxi, un grupo bencimidazoloxi, un grupo benzoxazoloxi, un grupo triazoloxi, un grupo tetrazoleoxi, un grupo piridinoxi, y similares.

En la presente invención, el término “grupo arileno C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>” significa un grupo funcional divalente formado eliminando dos átomos de hidrógeno unidos al átomo de carbono del hidrocarburo aromático que tiene 6 a 12 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, un grupo fenileno, un grupo bifenileno, un naftileno, y similares.

En la presente invención, el término “grupo heteroarileno” significa un grupo funcional formado eliminando dos átomos de hidrógeno de un heterociclo aromático 5 a 12 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno e incluye, por ejemplo, un grupo furileno, un grupo tiofurileno, un grupo pirrolileno, un grupo imidazolileno, un grupo pirazolileno, un grupo tiazolileno, un grupo oxazolileno, un grupo indolileno, un grupo benzotiazolileno, un grupo bencimidazolileno, un grupo benzoxazolileno, un grupo triazolileno, un grupo piridileno, y similares.

En la presente invención, el término “grupo alquiltio C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>” significa un grupo que consiste en un “grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>” y un grupo tio e incluye, por ejemplo, un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo *n*-propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo *n*-butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo *tert*-butiltio, y similares.

En la presente invención, el “grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>”, el “grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>”, el “grupo de hidrocarburo alicíclico”, el “grupo de hidrocarburo alicíclico divalente”, el “grupo arilo C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>”, el “grupo heteroarilo”, el “grupo ariloxi C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>”, el “grupo heteroariloxi”, el “grupo arileno C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>” y el “grupo heteroarileno” que existen en el ligando tipo fosfina representado por R<sup>5</sup>P(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup>(R<sup>9</sup>)PR<sup>10</sup>P(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>, el ligando tipo amina-fosfina representado por R<sup>8</sup>(R<sup>9</sup>)PR<sup>10</sup>N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>, o el ligando tipo amina representado por R<sup>8</sup>(R<sup>9</sup>)NR<sup>10</sup>N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup> pueden estar sustituidos con 1 a 4 grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>, un grupo heteroarilo, un grupo ariloxi C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>, un grupo heteroariloxi, un grupo amino primario, un grupo amino secundario, un grupo halometilo, y similares.

En la presente invención, el término “grupo amino primario” significa un grupo funcional en el que un grupo seleccionado del grupo que consiste en “un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, un grupo de hidrocarburo alicíclico, un grupo arilo C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub> y un grupo heteroarilo” y un átomo de hidrógeno están unidos al átomo de nitrógeno del grupo amino e incluye, por ejemplo, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo *n*-propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo *n*-butilamino, un grupo isobutilamino, un grupo *tert*-butilamino, un grupo ciclopropilamino, un grupo



ciclobutilamino, un grupo ciclopentilamino, un grupo ciclohexilamino, un grupo cicloheptilamino, un grupo ciclooctilamino, un grupo 1-norbornilamino, un grupo 2-norbornilamino, un grupo 7-norbornilamino, un grupo 1-adamantilamino, un grupo 2-adamantilamino, un grupo 3-noradamantilamino, un grupo anilino, un grupo bifenilamino, un grupo naftilamino, un grupo furilamino, un grupo tiofurilamino, un grupo pirrolilamino, un grupo imidazolilamino, un grupo pirazolilamino, un grupo tiazolilamino, un grupo oxazolilamino, un grupo indolilamino, un grupo benzotiazolilamino, un grupo bencimidazolamino, un grupo benzoxazolilamino, un grupo triaxolilamino, un grupo tetrazolilamino, un grupo piridilamino, y similares.

En la presente invención, el término “grupo amino secundario” significa un grupo funcional en el que dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en “un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, un grupo de hidrocarburo alicíclico, un grupo arilo C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub> y un grupo heteroarilo” están unidos al átomo de nitrógeno del grupo amino o “un grupo alquileo C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>” está unido al átomo de nitrógeno del grupo amino por su dos enlaces independientemente

En el grupo amino secundario, se citan ejemplos del grupo funcional en el que dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en “un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, un grupo de hidrocarburo alicíclico, un grupo arilo C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub> y un grupo heteroarilo” están unidos al átomo de nitrógeno del grupo amino, incluyen un grupo dietilamino, un grupo diisopropilamino, un grupo di(*n*-butil)amino, un grupo diisobutilamino, un grupo di-*terc*-butilamino, un grupo etilmetilamino, un grupo etilisopropilamino, un grupo diciticlopropilamino, un grupo diciticlobutilamino, un grupo diciticlopropilamino, un grupo diciticlohexilamino, un grupo diciticloheptilamino, un grupo diciticlooctilamino, un grupo ciclopropilmetilamino, un grupo ciclohexilmetilamino, un grupo ciclopentiletilamino, un grupo ciclooctil(*n*-propil)amino, un grupo metil-1-norbornilamino, un grupo etil-2-norbornilamino, un grupo *n*-propil-7-norbornilamino, un grupo isopropil-1-adamantilamino, un grupo isobutil-2-adamantilamino, un grupo ciclopropil-3-noradamantilamino, un grupo difenilamino, un grupo bifenilfenilamino, un grupo naftilfenilamino, un grupo difurilamino, un grupo ditiofurilamino, un grupo dipirrolilamino, un grupo diimidazolilamino, un grupo dipirazolilamino, un grupo ditiazolilamino, un grupo dioxazolilamino, un grupo diindolilamino, un grupo dibenzotiazolilamino, un grupo dibencimidazolilamino, un grupo dibenzoxazolilamino, un grupo ditriazolilamino, un grupo ditetrazolilamino, un grupo dipiridilamino, y similares.

Se citan ejemplos del grupo funcional en el que el “grupo alquileo C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>” está unido al átomo de nitrógeno del grupo amino por su dos enlaces independientemente, incluyen un grupo aziridino, un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, y similares.

En la presente invención, el término “heteroareno” significa un compuesto heterocíclico aromático de 5 a 12 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno e incluye, por ejemplo, furano, tiofurano, pirano, imidazol, pirazol, oxazol, indol, benzotiazol, bencimidazol, benzoxazol, triazol, tetrazol, piridina, y similares. El heteroareno se usa como un ligando monodentado o bidentado en la presente invención. El heteroareno puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>, un grupo heteroarilo, un grupo ariloxi C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>, un grupo heteroariloxi, un grupo amino primario, un grupo amino secundario, un grupo halometilo, y similares.

En la presente invención, el término “grupo halometilo” significa un grupo metilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno e incluye, por ejemplo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo fluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo clorometilo, un grupo tribromometilo, un grupo dibromometilo, un grupo bromometilo, y similares.

En la presente invención, el término “grupo saliente” significa un átomo o un grupo de átomos, que se desprende del sustrato de reacción en las reacciones de sustitución, reacciones de eliminación, o similares. Ejemplos de un “grupo saliente” tal incluyen un átomo de halógeno, -OCO<sub>2</sub>-(grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>), -OCO<sub>2</sub>-(grupo fenilo), -OSO<sub>2</sub>-(grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>), -OSO<sub>2</sub>-(grupo fenilo), un grupo diazonio (-N<sup>+</sup>≡N), o similares. Además, el grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> que constituye el grupo saliente puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y el grupo fenilo que constituye el grupo saliente puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes opcionales seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno o grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>. Sin embargo, no se limita a aquellos.

El término “grupo protector para un grupo hidroxilo” significa un grupo que protege un grupo hidroxilo. Un “grupo protector para un grupo hidroxilo” tal es muy conocido en la técnica y se clasifica en un grupo protector tipo éter, un grupo protector tipo silil éter, un grupo protector tipo éster, un grupo protector tipo carbonato, un grupo protector tipo fosfina, un grupo protector tipo sulfonato, y similares. Ejemplos incluyen un grupo protector para fenol descrito en “Protective Groups in Organic Synthesis (3rd Ed., 1994), (4th Ed., 2006)” por T W. Greene y P G. M. Wuts, y similares, tales como un grupo benciloximetilo, un grupo metoxietoximetilo, un grupo feniltiomietilo, un grupo fenacilmetilo, un grupo 4-bromofenacilmetilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo alilo, un grupo propargilo, un grupo ciclohexilo, un grupo bencilo, un grupo o-nitrobencilo, un grupo 4-(dimetilamino)carbonilbencilo, un grupo 4-metilsulfonilbencilo, un grupo 9-antranilmetilo, un grupo 4-picolilo, un grupo trimetilsililo, un grupo *terc*-butildimetilsililo, un grupo *terc*-butildifenilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo formilo, -(C=O)-(grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>), un grupo benzoilo, un grupo 4-oxo-pentanoilo, un grupo pivaloilo, un grupo éster metílico, un grupo 1-adamantiloxicarbonilo, un grupo *terc*-butoxicarbonilo, un grupo 4-metilsulfonilbenciloxicarbonilo, un grupo 2,4-dimetilpent-3-ilocarbonilo, un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, un grupo viniloxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, -(C=O)NH-(grupo alquilo C<sub>1</sub>

a C<sub>4</sub>), un grupo metanosulfonilo, un 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 pueda emplearse como el grupo protector para el grupo hidroxilo. En el presente documento, el grupo protector para el grupo hidroxilo como A se emplea como el grupo protector para el grupo hidroxilo cuando X es un átomo de oxígeno. Por ejemplo, cuando un grupo bencilo es el grupo protector, A-X- se corresponde con PhCH<sub>2</sub>-O-.

En la presente invención, el término “grupo protector tipo éster para un grupo carboxilo” significa un grupo que protege al grupo carboxilo uniéndose con un 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 descritos en “Protective Groups in Organic Synthesis (3rd Ed., 1994), (4th Ed., 2006)” por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, tales como un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo 9-fluorenilmetilo, un grupo metoximetilo, un grupo metiltiommetilo, un grupo tetrahidropirano, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo metoxietoximetilo, un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo, un grupo benciloximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo fenilacetoximetilo, un grupo triisopropilsililmetilo, un grupo *p*-bromofenacilo, un grupo  $\alpha$ -metilfenacilo, un grupo *p*-metoxifenacilo, un grupo decilo, un grupo carboxamidometilo, un grupo *p*-azobencenocarboxamidometilo, un grupo *N*-ftalimidometilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 2-haloetilo, un grupo  $\omega$ -cloroalquilo, un grupo 2-(trietilsilil)etilo, un grupo 2-metiltioetilo, un grupo 1,3-ditianil-2-metilo, un grupo 2-(*p*-nitrofenilsulfenil)etilo, un grupo 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, un grupo 2-(2'-piridil)etilo, un grupo 2-(*p*-metoxifenil)etilo, un grupo 2-(difenilfosfino)etilo, un grupo 1-metil-1-feniletilo, un grupo 2-(4-acetil-2-nitrofenil)etilo, un grupo 2-cianoetilo, un grupo diciticlopropilmetilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo alilo, un grupo metalilo, un grupo 2-metilbut-3-en-2-ilo, un grupo 3-metilbut-2-enilo (o prenilo), un grupo 3-buten-1-ilo, un grupo 4-(trimetilsilil)-2-buten-1-ilo, un grupo cinamilo, un grupo  $\alpha$ -metilcinamilo, un grupo prop-2-inilo (o propargilo), un grupo fenilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2,6-diisopropilfenilo, un grupo 2,6-di(*tert*-butil)-4-metilfenilo, un grupo 2,6-di(*tert*-butil)-4-metoxifenilo, un grupo *p*-(metiltio)fenilo, un grupo pentafluorofenilo, un grupo bencilo, un grupo trifenilmetilo, un grupo difenilmetilo, un grupo bis(*o*-nitrofenil)metilo, un grupo 9-antranilmetilo, un grupo 2-(9,10-dioxo)antranilmetilo, un grupo 5-dibenzosuberilo, un grupo 1-pirenilmetilo, un grupo 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo, un grupo 2,4,6-trimetilbencilo, un grupo *p*-bromobencilo, un grupo *o*-nitrobencilo, un grupo *p*-nitrobencilo, un grupo *p*-metoxibencilo, un grupo 2,6-dimetoxibencilo, un grupo 4-(metilsulfenil)bencilo, un grupo 4-sulfobencilo, un grupo 4-azidometoxibencilo, un grupo piperonilo, un grupo 4-piconilo, un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo *tert*-butildimetilsililo, un grupo isopropildimetilsililo, un grupo fenildimetilsililo, un grupo di(*tert*-butil)metilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo alquiltio C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo oxazol, un grupo 2-alquil-1,3-oxazolona, un grupo 4-alquil-5-oxo-1,3-oxazolidina, un grupo 2,2-bistrifluorometil-4-alquil-5-oxo-1,3-oxazolidina, un grupo 5-alquil-4-oxo-1,3-dioxolano, un grupo dioxanona, y similares. Sin embargo, la presente invención no se limita a los grupos ejemplificados en el presente documento y cualquier grupo que sea capaz de ser el grupo protector para el grupo carboxilo puede someterse a esto.

El término “grupo protector tipo amida para un grupo carboxilo” en la presente invención significa un grupo que protege al grupo carboxilo uniéndose con el átomo de carbono del carbonilo del grupo carboxilo que va a protegerse y formando una amida. Un “grupo protector tipo amida para un grupo carboxilo” tal incluye un grupo protector para el grupo carboxilo descrito en “Protective Groups in Organic Synthesis (3rd Ed., 1994, 4th Ed., 2006)” por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, tales como un grupo N,N-dimetilamino, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo 5,6-dihidrofenantridilo, un grupo *o*-nitrofenilamino, un grupo N-7-nitroindolilo, un grupo N-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, un grupo N-fenilhidrazilo, un grupo N,N'-diisopropilhidrazilo, y similares. Sin embargo, la presente invención no se limita a aquellos grupos ejemplificados en el presente documento y cualquier grupo amino que sea capaz de ser el grupo protector para el grupo carboxilo puede usarse para este fin.

El “grupo protector” en la presente invención puede estar soportado por un material sólido tal como resina o gel de sílice.

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

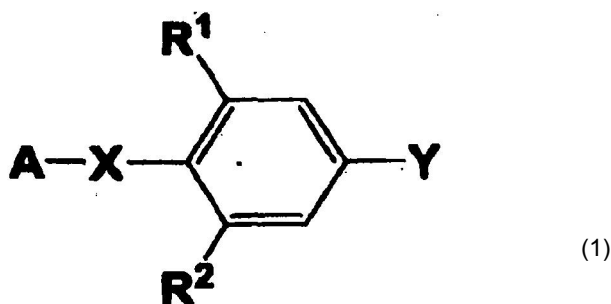
Las abreviaturas usadas en la presente invención son las siguientes:

OTf: un grupo trifluorometanosulfonilo, OMs: un grupo metanosulfonilo, OTs: un grupo toluenosulfonilo, Me: un grupo metilo, Et: un grupo etilo, *n*-Pr: un grupo *n*-propilo, *i*-Pr: un grupo isopropilo, *i*-Bu: un grupo isobutilo, *t*-Bu: un grupo *tert*-butilo, MeO: un grupo metoxi, Ph: un grupo fenilo, OAc: un grupo acetilo, 4-MeO-Ph: un grupo 4-metoxi-fenilo, Cy: un grupo ciclohexilo, Piv: un grupo pivaloilo.

La presente invención se refiere a un método de producción que comprende hacer reaccionar

un compuesto representado por la fórmula (1) anteriormente mencionada y un compuesto representado por la fórmula (2), como se ha definido anteriormente,

#### Compuesto 6



15 en presencia de

- 15 (i) un compuesto de paladio,  
 (ii) un ligando capaz de coordinarse con el compuesto de paladio o una sal del mismo,  
 (iii) una base,  
 (iv) un ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> o una sal del mismo, y  
 20 (v) al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en cobre, plata, una sal del mismo, y un complejo del mismo,  
 para producir un derivado heterocíclico sustituido con fenilo representado por la fórmula (3) como se ha definido anteriormente.

25 En las fórmulas (1) y (3) anteriormente mencionadas, R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

El "átomo de halógeno" en R<sup>1</sup> es preferentemente un átomo de cloro o un átomo de flúor, más preferentemente un átomo de flúor.

30 En conjunto, R<sup>1</sup> es preferentemente un átomo de hidrógeno.

En las fórmulas (1) y (3) anteriormente mencionadas, R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo formilo o un grupo halometilo.

35 El "átomo de halógeno" en R<sup>2</sup> es preferentemente un átomo de bromo.

El "grupo halometilo" en R<sup>2</sup> es preferentemente un grupo clorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo triclorometilo o un grupo trifluorometilo.

40 En conjunto, R<sup>2</sup> es preferentemente un grupo ciano, un grupo nitro o un grupo formilo. Sobre todo, es preferible un grupo ciano.

En las fórmulas (1) y (3) anteriormente mencionadas, A representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo fenilo, un átomo de flúor (solo cuando X es un enlace), o un grupo protector para un grupo hidroxilo (solo cuando X es un átomo de oxígeno). En las que el grupo protector para el grupo hidroxilo como A se emplea como el grupo protector para el grupo hidroxilo cuando X es un átomo de oxígeno. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo bencilo, A-X- se corresponde con PhCH<sub>2</sub>-O-.

45 Además, A puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, y un sustituyente tal es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, un grupo alquiltio C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo fenilo, un grupo fenoxi y un grupo piridilo.

50 El "grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>" en A es preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *n*-propilo, un grupo isopropilo, un grupo *n*-butilo, un grupo isobutilo, un grupo *tert*-butilo, un grupo *n*-pentilo, un grupo isopentilo, o un grupo neopentilo. Sobre todo, es preferible un grupo isobutilo o un grupo neopentilo, y es más preferible un grupo isobutilo.

En conjunto, A es preferentemente un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>.

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

65 En la fórmula (1) anteriormente mencionada, Y representa un grupo saliente. Sobre todo, es preferible un átomo de halógeno, -OCO<sub>2</sub>-(grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>), -OCO<sub>2</sub>-(grupo fenilo), -OSO<sub>2</sub>-(grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>), -OSO<sub>2</sub>-(grupo fenilo), o un grupo diazonio.

Cuando el grupo saliente como Y es “-OCO<sub>2</sub>-(grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>)” o “-OSO<sub>2</sub>-(grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>)”, un “grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>” tal en Y es preferentemente un grupo metilo.

5 Cuando el grupo saliente como Y es “-OCO<sub>2</sub>-(grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>)” o “-OSO<sub>2</sub>-(grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>)”, un “grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>” tal en Y puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno. Un “átomo de halógeno” tal es preferentemente un átomo de flúor, en particular, es preferible el grupo sustituido con 3 átomos de flúor.

10 Cuando el grupo saliente como Y es “-OCO<sub>2</sub>-(grupo fenilo)” o “-OSO<sub>2</sub>-(grupo fenilo)”, un “grupo fenilo” tal en Y puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes opcionales seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>. Un “grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>” tal es preferentemente un grupo metilo.

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

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

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

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

25 En las fórmulas (2) y (3) anteriormente mencionadas, R<sup>3</sup> representa COOR<sup>3a</sup> o COR<sup>3b</sup>.

R<sup>3a</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, o un grupo protector tipo éster para un grupo carboxilo. En el presente documento, el grupo protector tipo éster para el grupo carboxilo como R<sup>3a</sup> protege un grupo carboxilo que va a estar sustituido con R<sup>3a</sup>.

30 R<sup>3a</sup> es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, y más preferentemente un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>.

R<sup>3b</sup> representa un grupo protector tipo amida para un grupo carboxilo, formando el grupo protector una amida con un grupo carbonilo vecino.

35 En conjunto, R<sup>3</sup> es preferentemente COOR<sup>3a</sup> y R<sup>3a</sup> es preferentemente un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>.

El “átomo de halógeno” en R<sup>4</sup> es preferentemente un átomo de flúor.

40 El “grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>” en R<sup>4</sup> es preferentemente un grupo metilo.

En conjunto, R<sup>4</sup> es preferentemente un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>. Sobre todo, es preferible un grupo metilo.

45 En la fórmula (3) anteriormente mencionada, la definición de A, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y un grupo preferible es la misma que aquella definida en la fórmula (1), la definición de B y R<sup>3</sup>, y un grupo preferible es la misma que aquella definida en la fórmula (2), respectivamente

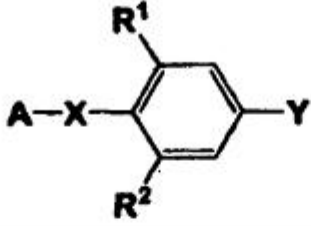
50 Ejemplos específicos del compuesto representado por la fórmula (1) se enumeran en la Tabla 1 a 4 y ejemplos específicos del compuesto representado por la fórmula (2) se enumeran en la Tabla 5. Sin embargo, los compuestos representados por las fórmulas (1) y (2) no se limitan a tales ejemplos específicos.

55

60

65

Tabla 1

					
No.	A	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	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 <sub>2</sub>	I
14	i-Bu	O	H	NO <sub>2</sub>	Br
15	i-Bu	O	H	NO <sub>2</sub>	Cl

Continuación

No.	A	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y
16	i-Bu	O	H	NO <sub>2</sub>	OTf
17	i-Bu	O	H	NO <sub>2</sub>	OHS
18	i-Bu	O	H	NO <sub>2</sub>	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 <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	CN	I
32	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	CN	Br
33	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	CN	Cl
34	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	CN	OTf
35	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	CN	OMS
38	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	CN	OTs
37	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	CHO	I
38	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	CHO	Br
39	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	CHO	Cl
40	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	CHO	OTf
41	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	CHO	OMs
42	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	CHO	OTs

Tabla 2

No.	A	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y
43	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	NO <sub>2</sub>	I
44	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	NO <sub>2</sub>	Br
45	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	NO <sub>2</sub>	Cl
46	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	NO <sub>2</sub>	OTf
47	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	NO <sub>2</sub>	OMs
48	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	NO <sub>2</sub>	OTs
49	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	H	I

No.	A	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y
50	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	H	Br
51	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	H	Cl
52	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	H	OTf
53	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	H	OMs
54	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	H	OTs
55	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	Br	I
56	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	Br	Br
57	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	Br	Cl
58	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	Br	OTf
59	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	Br	OMs
60	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	O	H	Br	OTs
61	Benzyl	O	H	CN	I
62	Benzyl	O	H	CN	Br
63	Benzyl	O	H	CN	Cl
64	Benzyl	O	H	CN	OTf
65	Benzyl	O	H	CN	OMs
66	Benzyl	O	H	CN	OTs
67	Benzyl	O	H	CHO	I
68	Benzyl	O	H	CHO	Br
69	Benzyl	O	H	CHO	Cl
70	Benzyl	O	H	CHO	OTf
71	Benzyl	O	H	CHO	OMs
72	Benzyl	O	H	CHO	OTs
73	Benzyl	O	H	NO <sub>2</sub>	I
74	Benzyl	O	H	NO <sub>2</sub>	Br
75	Benzyl	O	H	NO <sub>2</sub>	Cl
76	Benzyl	O	H	NO <sub>2</sub>	OTf
77	Benzyl	O	H	NO <sub>2</sub>	OMs
78	Benzyl	O	H	NO <sub>2</sub>	OTs
79	Benzyl	O	H	H	I
80	Benzyl	O	H	H	Br
81	Benzyl	O	H	H	Cl
82	Benzyl	O	H	H	OTf
83	Benzyl	O	H	H	OMs
84	Benzyl	O	H	H	OTs

Continuación

55	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$	O	H	Br	I
56	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$	O	H	Br	Br
57	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$	O	H	Br	Cl
58	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$	O	H	Br	OTf
59	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$	O	H	Br	OMs
60	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$	O	H	Br	OTs
61	Benzyl	O	H	CN	I
62	Benzyl	O	H	CN	Br
63	Benzyl	O	H	CN	Cl
64	Benzyl	O	H	CN	OTf
85	Benzyl	O	H	CN	OMs
66	Benzyl	O	H	CN	OTs
67	Benzyl	O	H	CHO	I
68	Benzyl	O	H	CHO	Br
69	Benzyl	O	H	CHO	Cl
70	Benzyl	O	H	CHO	OTf
71	Benzyl	O	H	CHO	OMs
72	Benzyl	O	H	CHO	OTs
73	Benzyl	O	H	$\text{NO}_2$	I
74	Benzyl	O	H	$\text{NO}_2$	Br
75	Benzyl	O	H	$\text{NO}_2$	Cl
76	Benzyl	O	H	$\text{NO}_2$	OTf
77	Benzyl	O	H	$\text{NO}_2$	OMs
78	Benzyl	O	H	$\text{NO}_2$	OTs
79	Benzyl	O	H	H	I
80	Benzyl	O	H	H	Br
81	Benzyl	O	H	H	Cl
82	Benzyl	O	H	H	OTf
83	Benzyl	O	H	H	OMs
84	Benzyl	O	H	H	OTs



Tabla 3

No.	A	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y
85	Benzyl	O	H	Br	I
86	Benzyl	O	H	Br	Br
87	Benzyl	O	H	Br	Cl
88	Benzyl	O	H	Br	OTf
89	Benzyl	O	H	Br	OMs
90	Benzyl	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 <sub>2</sub>	I
104	Ph	Enlace	H	NO <sub>2</sub>	Br
105	Ph	Enlace	H	NO <sub>2</sub>	Cl
106	Ph	Enlace	H	NO <sub>2</sub>	OTf
107	Ph	Enlace	H	NO <sub>2</sub>	OMs
108	Ph	Enlace	H	NO <sub>2</sub>	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
114	Ph	Enlace	H	H	OTs
115	Ph	Enlace	H	Br	I
118	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

## Continuación

No.	A	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y
123	4-MeO-Ph	Enlace	H	CN	Cl
124	4-MeO-Ph	Enlace	H	CN	OTf
125	4-MeO-Ph	Enlace	H	CN	OMs
128	4-MeO-Ph	Enlace	H	CN	OTs

Tabla 4

No.	A	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	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 <sub>2</sub>	I
134	4-MeO-Ph	Enlace	H	NO <sub>2</sub>	Br
135	4-MeO-Ph	Enlace	H	NO <sub>2</sub>	Cl
136	4-MeO-Ph	Enlace	H	NO <sub>2</sub>	OTf
137	4-MeO-Ph	Enlace	H	NO <sub>2</sub>	OMs
138	4-MeO-Ph	Enlace	H	NO <sub>2</sub>	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 <sup>3a</sup>	R <sup>4</sup>
151	t-Bu	CH <sub>3</sub>
152	n-Pr	CH <sub>3</sub>
153	i-Pr	CH <sub>3</sub>
154	Et	CH <sub>3</sub>
155	Me	CH <sub>3</sub>
156	H	CH <sub>3</sub>
157	t-Bu	H
158	n-Pr	H
159	i-Pr	H
160	Et	H
161	Me	H
162	H	H

El método de producción en la presente invención se caracteriza por hacer reaccionar usando

- (i) un compuesto de paladio,
- (ii) un ligando capaz de coordinarse con el compuesto de paladio o una sal del mismo,
- (iii) una base,
- (iv) un ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> o una sal del mismo, y
- (v) al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en cobre, plata, y una sal del mismo y un complejo del mismo.

[Un compuesto de paladio]

El compuesto de paladio usado en la presente invención es preferentemente paladio de valencia cero, o una sal de paladio monovalente o divalente

Las sales de paladio monovalente incluyen, por ejemplo, dibromo-dipaladio (I), hidratos del mismo, y similares.

Las sales de paladio divalente incluyen, por ejemplo, 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), 1-adamantanocarboxilato de paladio (II), 2-adamantanocarboxilato de paladio (II), 3-noradamantanocarboxilato de paladio (II), trifluoracetato 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 de paladio (II), hidróxido de paladio (II), ciclopentadienil-paladio (II), hidratos de los mismos, y similares.

Sobre todo, es preferible acetato de paladio (II) (Pd(OAc)<sub>2</sub>), propionato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metilpropanoato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), pivalato de paladio (II) (Pd(OPIv)<sub>2</sub>), 1-adamantanocarboxilato de paladio (II), cloruro de paladio (II) (PdCl<sub>2</sub>), bromuro de paladio (I) (Pd<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>), bromuro de

paladio (II) (PdBr<sub>2</sub>), o paladio (0), en particular, es preferible 2-metilpropanoato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), pivalato de paladio (II) (Pd(OPiv)<sub>2</sub>), bromuro de paladio (II) (PdBr<sub>2</sub>), cloruro de paladio (II) (PdCl<sub>2</sub>), o paladio(O).

5 Estos compuestos de paladio pueden usarse en combinación mixta.

Como estos compuestos de paladio, un compuesto coordinado por un ligando puede emplearse de antemano. Un compuesto de paladio tal coordinado por el ligando incluye, por ejemplo, los siguientes compuestos de paladio. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos.

10

Compuesto 11

15

20

25

30

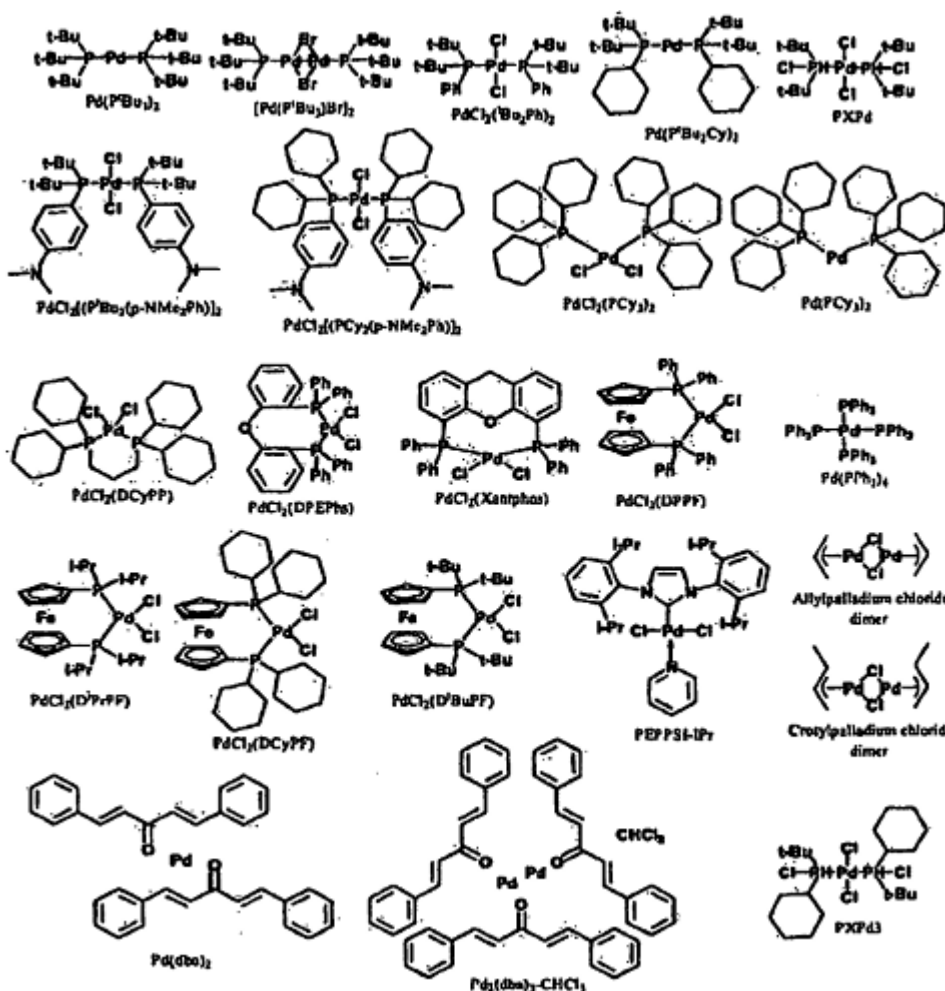
35

40

45

50

55



60 [Un ligando capaz de coordinarse con un compuesto de paladio y una sal del mismo]

La presencia de un ligando que es capaz de coordinarse con el compuesto de paladio en el transcurso de la reacción facilita el acoplamiento de un anillo de fenilo de un derivado de fenilo a un derivado heterocíclico en la posición de enlace C-H en el anillo heterocíclico con buena selectividad por el sustrato y, así, el rendimiento del compuesto representado por la fórmula (3) puede aumentarse. Un ligando tal usado en el método de producción de la presente invención incluye un ligando de tipo ácido carboxílico, tipo amida, tipo fosfina, tipo oxima, tipo sulfuro,

65

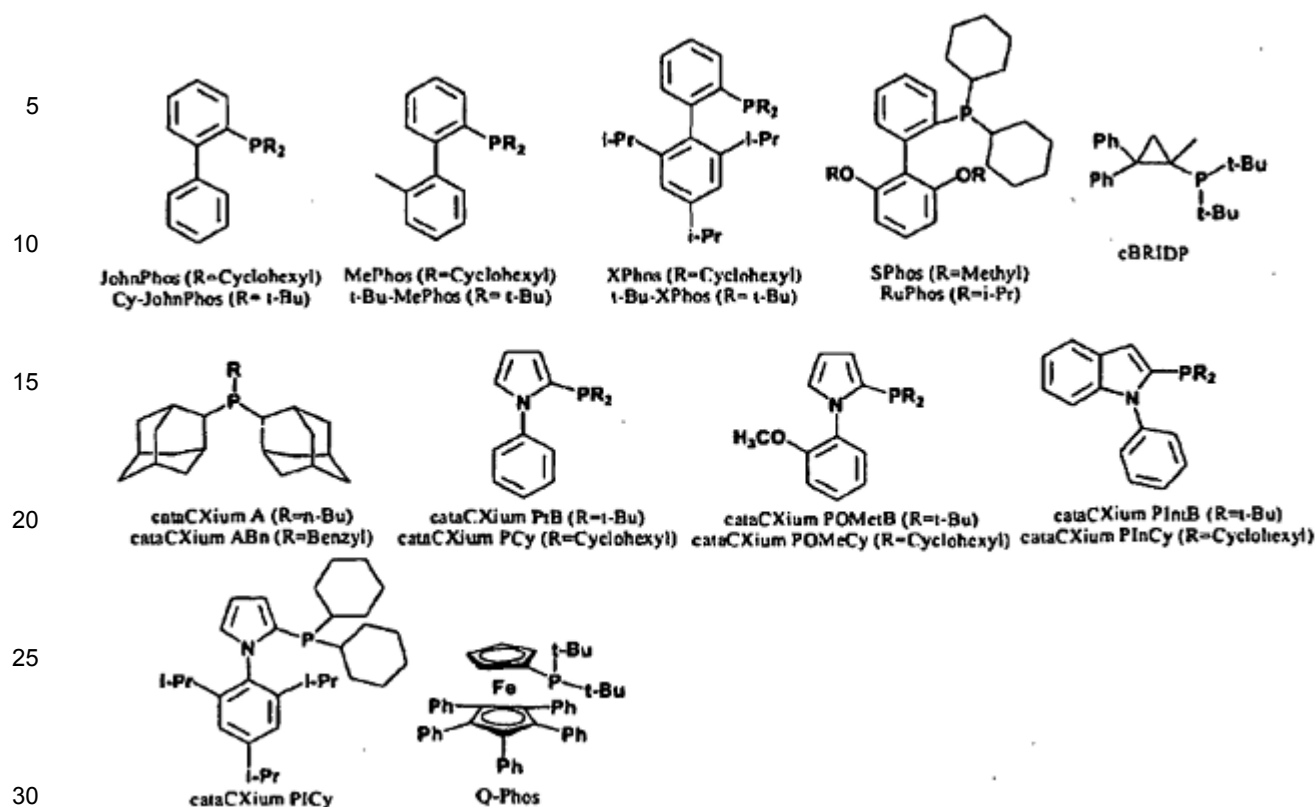
tipo ácido sulfónico, tipo 1,3-dicetona, tipo base de Schiff, tipo oxazolona, tipo diamina, tipo hidrocarburo, monóxido de carbono, tipo carbeno, y similares. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos. El átomo de coordinación en el ligando incluye un átomo de nitrógeno, un átomo de fósforo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, y similares. Hay un ligando monodentado que tiene un átomo de coordinación en solo una posición y un ligando multidentado que tiene átomos de coordinación en dos o más posiciones. Un tipo hidrocarburo, monóxido de carbono y tipo carbeno tienen un átomo de carbono como átomo de coordinación. Estos ligandos pueden usarse como sales.

El ligando monodentado incluye un ligando tipo fosfina representado por  $R^5P(R^6)R^7$  (en la que  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  representan cada uno independientemente un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_8$ , un grupo alcoxi  $C_1$  a  $C_4$ , un grupo de hidrocarburo alicíclico, un grupo arilo  $C_6$  a  $C_{12}$ , un grupo heteroarilo, un grupo ariloxi  $C_6$  a  $C_{12}$  o un grupo heteroariloxi. Además,  $R^5$  y  $R^6$  pueden unirse juntos para formar grupo alquileo  $C_2$  a  $C_8$ ), trietilamina, heteroareno, y similares.

El ligando tipo fosfina representado por  $R^5P(R^6)R^7$  incluye, por ejemplo, *terc*-butildiciclohexilfosfina, isobutildiciclohexilfosfina, (*n*-butil)diciclohexilfosfina, isopropildiciclohexilfosfina, (*n*-propil)diciclohexilfosfina, etildiciclohexilfosfina, metildiciclohexilfosfina, ciclopropildiciclohexilfosfina, ciclobutildiciclohexilfosfina, *terc*-butildiciclooctilfosfina, *terc*-butildicicloheptilfosfina, *terc*-butildiciclopentilfosfina, *terc*-butildiciclobutilfosfina, *terc*-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(*o*-toluil)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, diciclooctilfenilfosfina, dicicloheptilfenilfosfina, diciclohexilfenilfosfina, diciclopentilfenilfosfina, diciclobutilfenilfosfina, diciclopropilfenilfosfina, diciclohexil-(*p*-toluil)fosfina, diciclohexil-(*o*-toluil)fosfina, diciclohexil-(*p*-toluil)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(*p*-sulfonatofenil)fenilfosfina potasio, 2-(2'-diciclohexilfosfinofenil)-1,3-dioxolano, cBRIDP, XPhos (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo), *t*-Bu-XPhos, JohnPhos, Cy-JohnPhos, MePhos, *t*-Bu-MePhos, SPhos, RuPhos(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo), cataCXium A, cataCXium ABn, cataCXium PtB, cataCXium PCy, cataCXium POMetB, cataCXium POMeCy, cataCXium PIntB, cataCXium PInCy, cataCXium PICy, Q-Phos, y similares.

Entre los ejemplos del ligando tipo fosfina representado por  $R^5P(R^6)R^7$  como se observa anteriormente, las estructuras químicas de una parte de los ejemplos indicados como abreviaturas se muestran en lo sucesivo.

## Compuesto 12



El ligando bidentado incluye un ligando tipo fosfina representado por  $R^8(R^9)PR^{10}P(R^{11})R^{12}$ , un ligando tipo amina-fosfina representado por  $R^8(R^9)PR^{10}N(R^{11})R^{12}$ , un ligando tipo amina representado por  $R^8(R^9)NR^{10}N(R^{11})R^{12}$  (en la que  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  representan cada uno independientemente un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_8$ , un grupo alcoxi  $C_1$  a  $C_4$ , un grupo de hidrocarburo alicíclico, un grupo arilo  $C_6$  a  $C_{12}$ , un grupo heteroarilo, un grupo ariloxilo  $C_6$  a  $C_{12}$ , o un grupo heteroariloxi.  $R^{10}$  representa un grupo alquileno  $C_1$  a  $C_8$ , un grupo de hidrocarburo alicíclico divalente, un grupo arileno  $C_6$  a  $C_{12}$ , o un grupo heteroarileno. Además, cuando  $R^{11}$  y  $R^{12}$  se unen a un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno unido a  $R^{11}$  y  $R^{12}$ ,  $R^{11}$ , y  $R^{12}$  puede formar un grupo heteroarilo juntos), heteroareno, 1,5-ciclooctadieno, 2-(dimetilamino)etanol, y similares. Además, como ligando tipo amina, ejemplos del grupo heteroarilo que puede formarse por el átomo de nitrógeno unido a  $R^{11}$  y  $R^{12}$ ,  $R^{11}$ , y  $R^{12}$  juntos incluyen un grupo pirrolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo piridazilo, un grupo pirazilo, un tiazolilo, y similares.

El ligando tipo fosfina representado por  $R^8(R^9)PR^{10}P(R^{11})R^{12}$  incluye, por ejemplo, 1-1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 1,1'-bis(*tert*-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, 1,4-bis(diciclohexilfosfino)butano, 1,2-bis(di-*tert*-butilfosfino)etano, 1,3-bis(di-*tert*-butilfosfino)propano, 1,4-bis(di-*tert*-butilfosfino)butano, 1,2-bis(difenilfosfino)benceno, BINAP, BIPHEMP, PROPHOS, DIOP, DEGUPHOS, DIPAMP, DuPHOS, NORPHOS, PNNP, SKEWPHOS, BPPFA, SEGPHOS, CHIRAPHOS, DPEphos, Xantphos, JOSIPHOS, y similares.

El ligando tipo amina-fosfina representado por  $R^8(R^9)PR^{10}N(R^{11})R^{12}$  incluye, por ejemplo, 2-di(*tert*-butil)fosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, DavePhos, *t*-Bu-DavePhos, TrippyPhos, BippyPhos, y similares.

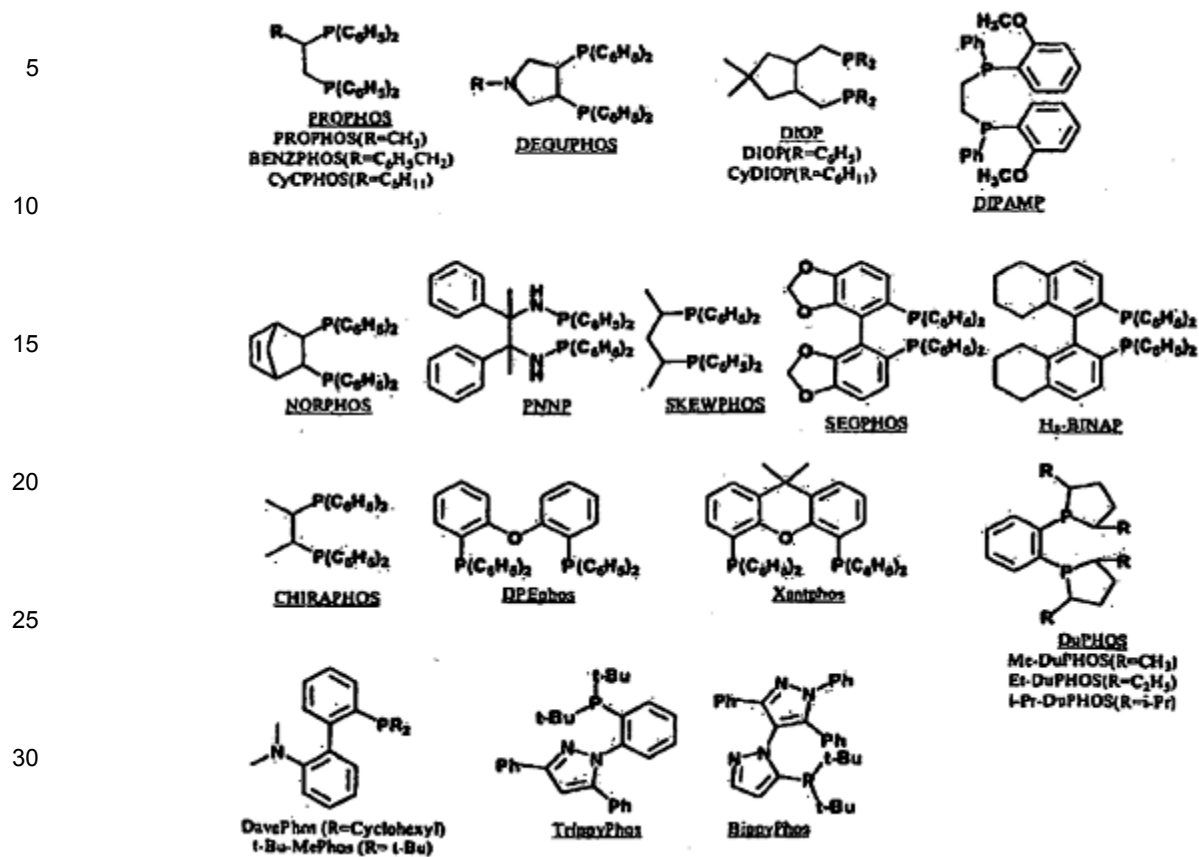
El ligando tipo amina representado por  $R^8(R^9)NR^{10}N(R^{11})R^{12}$  incluye, por ejemplo, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, tetrametiletilendiamina, *N,N*-dimetiletilendiamina, *N,N'*-dimetiletilendiamina, 2-aminometilpiridina, (*NE*)-*N*-(piridin-2-ilmetiliden)anilina, y similares.

Heteroarenos incluyen, por ejemplo, 2,2'-bipiridilo, 4,4'-(*tert*-butil)bipiridilo, fenantrolina, 2,2'-bipirimidilo, y similares.

Entre los ejemplos del ligando tipo fosfina representado por  $R^8(R^9)PR^{10}(R^{11})R^{12}$  como se observa anteriormente, las estructuras químicas de una parte de los ejemplos descritos como abreviaturas se muestran a continuación:

65

## Compuesto 13



Derivados de BINAP también están incluidos como BINAP, y los ejemplos específicos incluyen 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfido)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(di-*p*-*terc*-butilfenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(di-*m*-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(di-3,5-dimetilfenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(di-*p*-metoxifenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(diciclopentilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2,2'-bis(diciclohexilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-di( $\beta$ -naftil)fosfino-2'-difenilfosfino-1,1'-binaftilo, 2-difenilfosfino-2'-di(*p*-trifluorometilpheny)fosfino-1,1'-binaftilo, y similares.

Derivados de BIPHEMP también están incluidos como BIPHEMP, y los 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-*p*-tolilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2,2'-dimetil-6,6'-bis(di-*p*-*terc*-butilfenilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2,2',4,4'-tetrametil-3,3'-dimetoxi-6,6'-bis(di-*p*-metoxifenilfosfino)-1,1'-bifenilo, y similares.

El ligando usado en el método de producción de la presente invención puede usarse como una sal. Una sal tal incluye, por ejemplo, un clorhidrato, un bromhidrato, un tetrafenilborato, un tetrafluoroborato, y similares.

Como ligando usado en el método de producción de la presente invención, sobre todo, es preferible el ligando tipo fosfina, además, se prefieren el ligando tipo fosfina representado por R<sup>5</sup>P(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> y el ligando tipo fosfina representado por R<sup>8</sup>(R<sup>9</sup>)PR<sup>10</sup>P(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>, y el ligando tipo amina-fosfina representado por R<sup>8</sup>(R<sup>9</sup>)PR<sup>10</sup>N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>.

En cuanto al ligando tipo fosfina representado por R<sup>5</sup>P(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente preferentemente un grupo alquilo C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub> o un grupo de hidrocarburo alicíclico, y, además, más preferentemente R<sup>7</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>, un grupo de hidrocarburo alicíclico, un grupo arilo C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>, o un grupo heteroarilo. Ejemplos específicos incluyen tri(*terc*-butil)fosfina, tri(ciclohexil)fosfina, *terc*-butildiciclohexilfosfina, di(*terc*-butil)ciclohexilfosfina, di(*terc*-butil)metilfosfina, 2-(2'-diciclohexilfosfinofenil)-1,3-dioxolano, XPhos, SPhos, RuPhos, cataCXium A, cataCXium ABn, cataCXium PtB, cataCXium PCy, cataCXium POMeTb, cataCXium POMeCy, cataCXium PlntB, cataCXium PlnC<sub>y</sub>, cataCXium PlNC<sub>y</sub>, JOSIPHOS tri(*n*-butil)fosfina, tri(*n*-octil)fosfina, sales de los mismos, y similares. Sobre todo, es preferible la fosfina que tiene 0 o 1 átomos de hidrógeno unidos a cada

átomo de carbono de  $R^5$  y  $R^6$ , en el que  $R^5$  y  $R^6$  están unidos a un átomo de fósforo. Ejemplos específicos incluyen tri(*tert*-butil)fosfina, tri(ciclohexil)fosfina, *tert*-butildiciclohexilfosfina, di(*tert*-butil)ciclohexilfosfina, di(*tert*-butil)metilfosfina, 2-(2'-diciclohexilfosfinofenil)-1,3-dioxolano, XPhos, SPhos, RuPhos, cataCXium A, cataCXium ABn, cataCXium PtB, cataCXium PCy, cataCXium POMeB, cataCXium POMeCy, cataCXium PIntB, cataCXium PInCy, cataCXium PICy, Q-Phos, JOSIPHOS, sales de los mismos, y similares. Además,  $R^7$  es preferentemente un grupo alquilo  $C_3$  a  $C_8$  o un grupo de hidrocarburo alicíclico. Por ejemplo, es preferible tri(*tert*-butil)fosfina, di(*tert*-butil)metilfosfina, di(*tert*-butil)ciclohexilfosfina, *tert*-butildiciclohexilfosfina, triciclohexilfosfina, o sales de las mismas, en particular, es preferible di(*tert*-butil)ciclohexilfosfina o una sal de la misma.

En cuanto el ligando tipo fosfina representado por  $R^8(R^9)PR^{10}P(R^{11})R^{12}$  y el ligando tipo amina-fosfina representado por  $R^8(R^9)PR^{10}N(R^{11})R^{12}$ ,  $R^8$  y  $R^9$  son cada uno independientemente preferentemente un grupo alquilo  $C_3$  a  $C_8$  o un grupo de hidrocarburo alicíclico. Además, es preferible el ligando que tiene 0 o 1 átomos de hidrógeno unidos a cada átomo de carbono de  $R^8$  y  $R^9$ , en el que  $R^8$  y  $R^9$  están unidos a un átomo de fósforo o un átomo de nitrógeno. Ejemplos incluyen 1,1'-bis(*tert*-butil)ferroceno, 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano, 1,3-(diciclohexilfosfino)propano, 1,4-bis(diciclohexilfosfino)butano, 1,2-bis(di-*tert*-butilfosfino)etano, 1,3-bis(di-*tert*-butilfosfino)propano, 1,4-bis(di-*tert*-butilfosfino)butano, DavePhos, *t*-Bu-DavePhos, TrippyPhos, BippyPhos, sales de los mismos, y similares.

Además, el ligando puede usarse por coordinación con el compuesto de paladio de antemano. En un caso tal, es preferible usar por coordinación de un ligando preferible.

Estos ligandos o sales pueden usarse en combinación mixta.

[Una base]

En el transcurso de la reacción, el rendimiento del compuesto representado por la fórmula (3) puede aumentarse por el uso concomitante de bases. Tales bases usadas en el método de producción de la presente invención son, aunque no se limitan a éstas, entre todas, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, un hidróxido de un metal alcalino (hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de cesio), un hidróxido de un elemento del grupo II (hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio e hidróxido de bario), un fluoruro de un metal alcalino (fluoruro de litio, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio y fluoruro de cesio), un fosfato de un metal alcalino (fosfato de trilitio, fosfato de trisodio, fosfato de trisodio y fosfato de tricesio), acetato de litio, acetato sódico, acetato de potasio, un carbonato de un metal alcalino o un elemento del grupo II (carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de magnesio, carbonato cálcico y carbonato de bario), un hidrogenocarbonato de un metal alcalino o un elemento del grupo II (hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de cesio, hidrogenocarbonato de magnesio, hidrogenocarbonato de calcio e hidrogenocarbonato de bario), una sal metálica de un alcóxido  $C_1$  a  $C_6$  (una sal de litio, una sal de sodio, una sal de potasio y una sal de magnesio), una sal metálica de anión alquilo  $C_1$  a  $C_6$  (una sal de litio, una sal de sodio, una sal de potasio y una sal de magnesio), un haluro de tetra(alquil  $C_1$  a  $C_4$ )amonio (fluoruro, cloruro y bromuro), diisopropiletilamina, tributilamina, N-metilmorfolina, diazabicicoundeceno, diazabiciclooctano, imidazol, y similares.

El "alcóxido  $C_1$  a  $C_6$ " en la "sal metálica del alcóxido  $C_1$  a  $C_6$  (una sal de litio, una sal de sodio, una sal de potasio y una sal de magnesio)" usado como base en el método de producción de la presente invención incluye metóxido, etóxido, *n*-propilóxido, isopropilóxido, *n*-butilóxido, isobutilóxido, *tert*-butilóxido, *n*-pentilóxido, isopentilóxido, neopentilóxido, 1-metilpropilóxido, *n*-hexilóxido, isohexilóxido, 1,1-dimetilbutilóxido, 2,2-dimetilbutilóxido, 3,3-dimetilbutilóxido, y similares.

El "anión alquilo  $C_1$  a  $C_6$ " en la "sal metálica del anión alquilo  $C_1$  a  $C_6$  (una sal de litio, una sal de sodio, una sal de potasio y una sal de magnesio)" usado como base en el método de producción de la presente invención incluye, anión metilo, anión etilo, anión *n*-propilo, anión isopropilo, anión *n*-butilo, anión isobutilo, anión *tert*-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.

Como base en el método de producción de la presente invención se prefieren el hidróxido del metal alcalino o el elemento del grupo II, el fluoruro del metal alcalino, el fosfato del metal alcalino, el carbonato del metal alcalino o el elemento del grupo II, el hidrogenocarbonato del metal alcalino o el elemento del grupo II, sobre todo, se prefieren el carbonato del metal alcalino o el hidrogenocarbonato del metal alcalino. Además, es preferible carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato sódico, hidrogenocarbonato de sodio, o carbonato de cesio, en particular, es preferible carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato sódico, o hidrogenocarbonato de sodio, además, es particularmente preferible carbonato de potasio o hidrogenocarbonato de potasio.

Estas bases pueden usarse en combinación mixta.

[Ácido carboxílico  $C_1$  a  $C_{40}$  o una sal del mismo]

En el transcurso de la reacción, añadiendo ácido carboxílico  $C_1$  a  $C_{40}$ , pueden aumentarse adicionalmente el



rendimiento del compuesto presentado por la fórmula (3) y/o la velocidad de reacción. El ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> puede usarse como una sal. Una sal tal incluye, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de litio y similares; sales de elementos del grupo II, tales como una sal de calcio, una sal de magnesio, y similares; sales metálicas tales como una sal de aluminio, una sal de hierro, una sal de cobre, una sal de plata, y similares, sales inorgánicas tales como sal de amonio y similares; sales orgánicas como sales de amina tales como una sal de *terc*-octilamina, una sal de dibencilamina, una sal de morfolina, una sal de glucosamina, una sal de fenilglicilalquilo, una sal de etilendiamina, una sal de N-metilglucamina, una sal de guanidina, una sal de dietilamina, una sal de trietilamina, una sal de diciclohexilamina, una sal de N,N'-dibenciletildiamina, una sal de cloroprocaína, una sal de procaína, una sal de dietanolamina, una sal de N-bencilfenilamina, una sal de piperazina, una sal de tetrametilamonio, una sal de tris(hidroxitometil)aminometano, y similares.

El ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> tiene 1 a 40 átomos de carbono que incluyen el carbono del grupo carboxilo, y puede contener un átomo de halógeno, un grupo oxo y un éter enlace. 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 3-metilpentanoico, ácido 2,2-dimetilbutanoico, ácido 2,3-dimetilbutanoico, ácido heptanoico, 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 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 2-metildecanoico, ácido 2-etildecanoico, ácido 2,2-dimetilundecanoico, ácido 2-etilundecanoico, ácido 2-propildecanoico, ácido 2-hexildecanoico, ácido 2-metilpentadecanoico, ácido 2-metilhexadecanoico, ácido 2-heptilundecanoico, ácido 2-metiloctadecanoico, ácido pristánico, ácido 2-decildodecanoico, ácido 2-dodeciltetradecanoico, ácido 2-tetradecilhexadecanoico, ácido 2-hexedecil-octadecanoico, ácido 2-octadecileicosanoico, ácido  $\alpha$ -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-*p*-toluil-ciclopropanocarboxílico, 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-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 2,3-dimetilciclopropanodicarboxílico, ácido 2,2-dimetilmalónico, ácido 2,3-dimetilsuccínico, ácido 2,2,3-trimetilsuccínico, ácido 2,2,3,3-tetrametilsuccínico, ácido 2,4-dimetilglutárico, ácido 2,2,4-trimetilglutárico, ácido 2,2,4,4-tetrametilglutárico, ácido 2,5-dimetiladípico, ácido 2,2,5-trimetiladípico, ácido 2,2,5,5-tetrametiladípico, ácido 2,6-dimetilpimélico, ácido 2,2,6-trimetilpimélico, ácido 2,2,6,6-tetrametilpimélico, 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<sup>2,4</sup>]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<sup>2,6</sup>]heptano-1-carboxílico, ácido 5-norborneno-2-carboxílico, ácido norbornano-2-carboxílico, ácido 1-adamantanocarboxílico, ácido 3-metil-adamantano-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.

Como ácido carboxílico  $C_1$  a  $C_{40}$  en el método de producción de la presente invención, se prefiere el ácido carboxílico en el que el átomo de carbono del grupo carboxílico en la posición  $\alpha$  no es el átomo de carbono en el anillo aromático. Ejemplos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido 2-metilpropanoico, ácido 2-etilbutanoico, ácido piválico, ácido 2-metilbutanoico, ácido 2-metilpentanoico, ácido 2-metilhexanoico, ácido 2-metilheptanoico, ácido 2,2-dimetilbutanoico, ácido 2,3-dimetilbutanoico, ácido 2,2-dimetilpentanoico, ácido 2,2,3-trimetilbutanoico, ácido 2-etilhexanoico, ácido 2,2-dietilbutanoico, ácido 2,2,4-trimetilpentanoico, ácido 2-metiloctanoico, ácido 2-metilundecanoico, ácido 2-metilnonanoico, ácido 2-metildecanoico, ácido 2-etildecanoico, ácido 2,2-dimetilundecanoico, ácido 2-etilundecanoico, ácido 2-propildecanoico, ácido 2-hexildecanoico, ácido 2-metilpentadecanoico, ácido 2-metilhexadecanoico, ácido 2-heptilundecanoico, ácido 2-metiloctadecanoico, ácido pristánico, ácido 2-decildodecanoico, ácido 2-dodeciltetradecanoico, ácido 2-tetradecilhexadecanoico, ácido 2-hexadeciloctadecanoico, ácido 2-octadecileicosanoico, ácido 3,5-dimetiladamantano-1-carboxílico, ácido ciclopropanoico, ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanoico, ácido ciclopropanoico, ácido 1-adamantanocarboxílico, ácido 2-cloro-2-metilpropanoico, ácido tetrahidrofurano-2-carboxílico, ácido 2,2'-oxidiacético, ácido 2,3-dimetilciclopropanodicarboxílico, ácido 2,3-dimetilciclopropanodicarboxílico, ácido 2,2-dimetilmalónico, ácido 2,3-dimetilsuccínico, ácido 2,2,3-trimetilsuccínico, ácido 2,2,3,3-tetrametilsuccínico, ácido 2,4-dimetilglutárico, ácido 2,2,4-trimetilglutárico, ácido 2,2,4,4-tetrametilglutárico, ácido 2,5-dimetiladípico, ácido 2,2,5-trimetiladípico, ácido 2,2,5,5-tetrametiladípico, ácido 2,6-dimetilpimélico, ácido 2,2,6-trimetilpimélico, ácido 2,2,6,6-tetrametilpimélico, ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico, y similares.

Sobre todo, es más preferible el ácido carboxílico  $C_1$  a  $C_{40}$  que tiene 0 o 1 átomos de hidrógeno unidos al grupo carboxilo en la posición  $\alpha$ . Ejemplos incluyen ácido 2-metilpropanoico, ácido 2-etilbutanoico, ácido piválico, ácido 2-metilbutanoico, ácido 2-metilpentanoico, ácido 2-metilhexanoico, ácido 2-metilheptanoico, ácido 2,2-dimetilbutanoico, ácido 2,3-dimetilbutanoico, ácido 2,2-dimetilpentanoico, ácido 2,3,3-trimetilbutanoico, ácido 2-etilhexanoico, ácido 2,2-dietilbutanoico, ácido 2,2,4-trimetilpentanoico, ácido 2-metiloctanoico, ácido 2-metilundecanoico, ácido 2-metilnonanoico, ácido 2-metildecanoico, ácido 2-etildecanoico, ácido 2,2-dimetilundecanoico, ácido 2-etilundecanoico, ácido 2-propildecanoico, ácido 2-hexildecanoico, ácido 2-metilpentadecanoico, ácido 2-metilhexadecanoico, ácido 2-heptilundecanoico, ácido 2-metiloctadecanoico, ácido pristánico, ácido 2-decildodecanoico, ácido 2-dodeciltetradecanoico, ácido 2-tetradecilhexadecanoico, ácido 2-hexadeciloctadecanoico, ácido 2-octadecileicosanoico, ácido 3,5-dimetiladamantano-1-carboxílico, ácido ciclopropanoico, ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanoico, ácido ciclopropanoico, ácido 1-adamantanocarboxílico, ácido 2-cloro-2-metilpropanoico, ácido tetrahidrofurano-2-carboxílico, ácido 2,3-dimetil-ciclopropanodicarboxílico, ácido 2,2-dimetilmalónico, ácido 2,3-dimetilsuccínico, ácido 2,2,3-trimetilsuccínico, ácido 2,2,3,3-tetrametilsuccínico, ácido 2,4-dimetilglutárico, ácido 2,2,4-trimetilglutárico, ácido 2,2,4,4-tetrametilglutárico, ácido 2,5-dimetiladípico, ácido 2,2,5-trimetiladípico, ácido 2,2,5,5-tetrametiladípico, ácido 2,6-dimetilpimélico, ácido 2,2,6-trimetilpimélico, ácido 2,2,6,6-tetrametilpimélico, ácido ciclopropano-1,1'-dicarboxílico, y similares.

Además, es preferible el ácido carboxílico  $C_1$  a  $C_{40}$  que tiene un grupo carboxilo. Ejemplos incluyen ácido 2-metilpropanoico, ácido 2-etilbutanoico, ácido piválico, ácido 2-metilbutanoico, ácido 2-metilpentanoico, ácido 2-metilhexanoico, ácido 2-metilheptanoico, ácido 2,2-dimetilbutanoico, ácido 2,3-dimetilbutanoico, ácido 2,2-dimetilpentanoico, ácido 2,3,3-trimetilbutanoico, ácido 2-etilhexanoico, ácido 2,2-dietilbutanoico, ácido 2,2,4-trimetilpentanoico, ácido 2-metiloctanoico, ácido 2-metilundecanoico, ácido 2-metilnonanoico, ácido 2-metildecanoico, ácido 2-etildecanoico, ácido 2,2-dimetilundecanoico, ácido 2-etilundecanoico, ácido 2-propildecanoico, ácido 2-hexildecanoico, ácido 2-metilpentadecanoico, ácido 2-metilhexadecanoico, ácido 2-heptilundecanoico, ácido 2-metiloctadecanoico, ácido pristánico, ácido 2-decildodecanoico, ácido 2-dodeciltetradecanoico, ácido 2-tetradecilhexadecanoico, ácido 2-hexadeciloctadecanoico, ácido 2-octadecileicosanoico, ácido 3,5-dimetiladamantano-1-carboxílico, ácido ciclopropanoico, ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanoico, ácido ciclopropanoico, ácido 1-adamantanocarboxílico, ácido 2-cloro-2-metilpropanoico, ácido tetrahidrofurano-2-carboxílico, y similares.

Particularmente, es más preferible el ácido carboxílico  $C_1$  a  $C_{40}$  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 2-metilbutanoico, ácido 2-metilpentanoico, ácido 2-metilhexanoico, ácido 2-metilheptanoico, ácido 2,2-dimetilbutanoico, ácido 2,3-dimetilbutanoico, ácido 2,2-dimetilpentanoico, ácido 2,3,3-trimetilbutanoico, ácido 2-etilhexanoico, ácido 2,2-dietilbutanoico, ácido 2,2,4-trimetilpentanoico, ácido 2-metiloctanoico, ácido 2-metilundecanoico, ácido 2-metilnonanoico, ácido 2-metildecanoico, ácido 2-etildecanoico, ácido 2,2-dimetilundecanoico, ácido 2-etilundecanoico, ácido 2-propildecanoico, ácido 2-hexildecanoico, ácido 2-metilpentadecanoico, ácido 2-metilhexadecanoico, ácido 2-heptilundecanoico, ácido 2-metiloctadecanoico, ácido pristánico, ácido 2-decildodecanoico, ácido 2-dodeciltetradecanoico, ácido 2-tetradecilhexadecanoico, ácido 2-hexadeciloctadecanoico, ácido 2-octadecileicosanoico, ácido 3,5-dimetiladamantano-1-carboxílico, ácido ciclopropanoico, ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanoico, ácido ciclopropanoico, ácido 1-adamantanocarboxílico, y similares.

Sobre todo, es más preferible el ácido carboxílico  $C_1$  a  $C_{34}$ ; en particular, es más preferible el ácido carboxílico  $C_1$  a  $C_{12}$ . Ejemplos incluyen ácido 2-metilpropanoico, ácido 2-etilbutanoico, ácido piválico, ácido 2-metilbutanoico, ácido 2-

metilpentanoico, ácido 2-metilhexanoico, ácido 2-metilheptanoico, ácido 2,2-dimetilbutanoico, ácido 2,3-dimetilbutanoico, ácido 2,2-dimetilpentanoico, ácido 2,3,3-trimetilbutanoico, ácido 2-etilhexanoico, ácido 2,2-dietilbutanoico, ácido 2,2,4-trimetilpentanoico, ácido 2-metiloctanoico, ácido 2-metilundecanoico, ácido 2-metilnonanoico, ácido ciclopropanoico, ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanoico, ácido ciclopentanoico, ácido 1-adamantanocarboxílico, y similares. Sobre todo, es preferible el ácido 2-metilpropanoico o ácido pivalico.

Como ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> o una sal del mismo, pueden usarse estos ácidos carboxílicos C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> o sales de los mismos en combinación.

[Un aditivo]

En el transcurso de la reacción, añadiendo al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en cobre, plata, y sal del mismo, puede lograrse la mejora del rendimiento del compuesto representado por la fórmula (3), la mejora de la velocidad de reacción, la reducción en la cantidad del compuesto de paladio, y/o la supresión de reacciones secundarias, y similares.

El cobre y las sales del mismo incluyen cobre de valencia cero, una sal de cobre monovalente y una sal de cobre divalente. En particular, se prefiere el cobre de valencia cero o una sal de cobre monovalente. Las sales de cobre monovalente incluyen, por ejemplo, haluros de cobre(I) (fluoruro de cobre (I), cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I) y yoduro de cobre (I)), carboxilatos de cobre (I) (formiato de cobre (I), acetato de cobre (I), propionato de cobre (I), 2-metilpropanoato de cobre (I), 2-etilbutanoato de cobre (I), 2-metilbutanoato de cobre (I), 2-metilpentanoato de cobre (I), 2-metilhexanoato de cobre (I), 2-metilheptanoato de cobre (I), 2,2-dimetilbutanoato de cobre (I), 2,3-dimetilbutanoato de cobre (I), 2,2-dimetilpentanoato de cobre (I), 2,3,3-trimetilbutanoato de cobre (I), 2-etilhexanoato de cobre (I), 2,2-dietilbutanoato de cobre (I), 2,2,4-trimetilpentanoato de cobre (I), 2-metiloctanoato de cobre (I), 2-metilundecanoato de cobre (I), 2-metilnonanoato de cobre (I), pivalato de cobre (I), ciclopropanoato de cobre (I), 2,2,3,3-tetrametilciclopropanoato de cobre (I), ciclopentanoato de cobre (I), 1-adamantanocarboxilato de cobre (I), y similares, aunque no se limitan a éstos), tetrafluoroborato de cobre (I), sulfato de cobre (I), nitrato de cobre (I), cianuro de cobre (I), tiocianuro de cobre (I), fosfato de cobre (I), óxido de cobre (I), sulfuro de cobre (I), hidratos de los mismos, y similares.

Sobre todo, es preferible óxido de cobre (I), haluros de cobre (I) o carboxilatos de cobre (I). En particular, se prefieren cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), 2-metilpropanoato de cobre (I) o pivalato de cobre (I).

La plata y sales de la misma incluyen plata de valencia cero, una sal de plata monovalente y una sal de plata divalente, y sobre todo, se prefiere plata de valencia cero o una sal de plata monovalente. Las sales de plata monovalente incluyen, por ejemplo, haluros de plata (I) (fluoruro de plata (I), cloruro de plata (I), bromuro de plata (I), yoduro de plata (I)), carboxilatos de plata (I) (formiato de plata (I), acetato de plata (I), propionato de plata (I), 2-metilpropanoato de plata (I), 2-etilbutanoato de plata (I), 2-metilbutanoato de plata (I), 2-metilpentanoato de plata (I), 2-metilhexanoato de plata (I), 2-metilheptanoato de plata (I), 2,2-dimetilbutanoato de plata (I), 2,3-dimetilbutanoato de plata (I), 2,2-dimetilpentanoato de plata (I), 2,3,3-trimetilbutanoato de plata (I), 2-etilhexanoato de plata (I), 2,2-dietilbutanoato de plata (I), 2,2,4-trimetilpentanoato de plata (I), 2-metiloctanoato de plata (I), 2-metilundecanoato de plata (I), 2-metilnonanoato de plata (I), pivalato de plata (I), ciclopropanoato de plata (I), 2,2,3,3-tetrametilciclopropanoato de plata (I), ciclopentanoato de plata (I), 1-adamantanocarboxilato de plata (I), y similares, aunque no se limitan a estos), tetrafluoroborato de plata (I), sulfato de plata (I), nitrato de plata (I), cianuro de plata (I), tiocianuro de plata (I), carbonato de plata (I), fosfato de plata (I), óxido de plata (I), sulfuro de plata (I), alcoxilato de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> de plata (I), hidratos de los mismos, y similares.

Sobre todo, es preferible óxido de plata (I), haluro de plata (I) o carboxilato de plata (I). En particular, es preferible cloruro de plata (I), bromuro de plata (I), 2-metilpropanoato de plata (I) o pivalato de plata (I).

Pueden usarse cobre, plata y sales de los mismos usados en el método de producción de la presente invención como aditivo formando complejos. Tales ejemplos incluyen un complejo de sulfuro de dimetilo, un complejo de trifenilfosfina, un complejo de trimetilfosfina, un complejo de tetrahidrofurano, y similares.

Estos aditivos pueden usarse en combinación.

En lugar de usar el "compuesto de paladio" y el "ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> o sales del mismo" independientemente, pueden usarse las sales del ácido carboxílico del compuesto de paladio (por ejemplo, propionato de paladio (II)) o complejos del mismo cuando están comercialmente disponibles o son fáciles de preparar. Similarmente, pueden usarse la sal de ácido carboxílico de cobre o plata, o complejos de las mismas, en lugar de usar el "ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> o sales del mismo" y el "aditivo" independientemente. Tales sales de ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> incluyen sales de paladio divalente, cobre monovalente o plata monovalente.

Cuando se usa un compuesto de sal de paladio, una sal de cobre, una sal de plata del ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub>, o un complejo de los mismos, el "ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> o una sal del mismo" puede usarse adicionalmente.

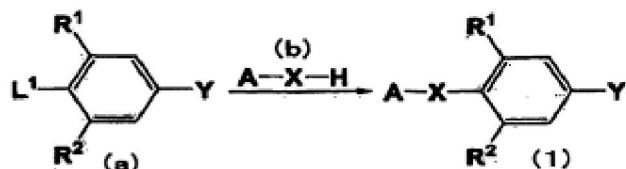
- En la sal de paladio divalente, una sal de cobre monovalente, o una sal de plata monovalente del ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub>, que está comercialmente disponible o es fácil de preparar, ejemplos del ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido 2-metilpropanoico, ácido 2-etilbutanoico, ácido 2-metilbutanoico, ácido 2-metilpentanoico, ácido 2-metilhexanoico, ácido 2-metilheptanoico, ácido 2,2-dimetilbutanoico, ácido 2,3-dimetilbutanoico, ácido 2,2-dimetilpentanoico, ácido 2,3,3-trimetilbutanoico, ácido 2-etilhexanoico, ácido 2,2-dietilbutanoico, ácido 2,2,4-trimetilpentanoico, ácido 2-metiloctanoico, ácido 2-metilundecanoico, ácido 2-metilnonanoico, ácido pivalico, ácido ciclopropanoico, ácido 2,2,3,3-tetrametilciclopropanoico, ácido ciclopentanoico, ácido 1-adamantanocarboxílico, y similares.
- En el método de producción de la presente invención, un agente reductor para reducir compuestos de paladio puede usarse conjuntamente con el compuesto de paladio. Ejemplos incluyen cinc, magnesio, trietilsilano y silano soportado por una resina o gel de sílice, y similares.
- En el método de producción de la presente invención, un antioxidante que previene la oxidación de compuestos de paladio puede usarse conjuntamente con el compuesto de paladio. Ejemplos incluyen ácido ascórbico y similares.
- El método de producción de la presente invención puede llevarse a cabo en un amplio intervalo de temperatura. Generalmente, el método de producción se realiza a 0 °C a 200 °C preferentemente a 0 °C a 150 °C. Además, se desea la reacción bajo presión normal, sin embargo, el proceso puede llevarse a cabo bajo presión elevada o reducida. El tiempo de reacción es 0,1 a 144 horas, preferentemente 0,1 a 48 horas. La reacción puede realizarse en aire, sin embargo, se desea la reacción bajo un gas que no tiene efectos adversos sobre la reacción tal como gas argón, gas nitrógeno y similares. Además, puede aplicarse irradiación microondas en la reacción de la presente invención.
- Los disolventes usados en la presente invención incluyen, aunque no está particularmente limitado a estos, hidrocarburos alifáticos (pentano, hexano, ciclohexano, heptano, octano, nonano, decano, undecano, dodecano, cicloheptano, ciclooctano, y similares), hidrocarburos halogenados alifáticos (diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, y similares), hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno, mesitileno, clorobenceno, y similares), éteres (dietil éter, dibutil éter, dimetoxietano (DME), ciclopentil metil éter (CPME), *tert*-butil metil éter, tetrahydrofurano, dioxano, dietilenglicol dimetil éter, y similares), cetonas (acetona, metilisobutilcetona, y similares), ésteres (acetato de etilo, propionato de butilo y similares), amidas ácidas (dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), y similares), nitrilos (acetnitrilo, propionitrilo, y similares), sulfóxido de dimetilo (DMSO), agua, disolventes mixtos de los mismos, y similares.
- Sobre todo, es preferible hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, éteres, cetonas, ésteres, disolventes mixtos de los mismos, o similares.
- La cantidad de compuesto de fórmula (2) con respecto al compuesto de fórmula (1) usada en el método de producción de la presente invención puede estar en un intervalo del 1 % en moles al 1000 % en moles. El intervalo es preferentemente 50 % en moles al 200 % en moles, más particularmente, es preferible el intervalo del 75 % en moles al 125 % en moles.
- La cantidad de compuesto de paladio, el ligando o sales del mismo, o el ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> o sales del mismo, usada en el método de producción de la presente invención 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, el intervalo es 0,001 % en moles al 20 % en moles, más preferentemente, 0,01 % en moles al 5 % en moles.
- La cantidad de aditivo usada en el método de producción de la presente invención 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, es del 0,001 % en moles al 100 % en moles, más preferentemente, del 0,01 % en moles al 20 % en moles.
- La cantidad de base usada en el método de producción de la presente invención 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, está en un intervalo del 25 % en moles al 500 % en moles.
- La cantidad de disolvente usada en el método de producción de la presente invención puede ser 1000 veces o menos en peso con respecto al compuesto de fórmula (1) o el compuesto de fórmula (2). Preferentemente, es 0,1 veces a 100 veces. Más preferentemente, es 0,1 veces a 20 veces. Además, es más preferible 0,5 veces a 20 veces.
- El orden de adición del compuesto de fórmula (1), el compuesto de fórmula (2), el compuesto de paladio, el ligando o una sal del mismo, la base, el ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> o una sal del mismo, el aditivo y el disolvente usados en el proceso de producción de la presente invención es arbitrario y el orden más apropiado puede seleccionarse dependiendo de la combinación de los reactivos usada.

El “% en moles” representa una concentración de un cierto material, que se calcula dividiendo el número de moles del material entre 100 moles de material relevante.

El compuesto representado por la fórmula (1) usado en el método de producción de la presente invención puede prepararse por los siguientes métodos.

Método de síntesis (1)

#### Compuesto 14



En la fórmula de reacción, X representa un átomo de oxígeno, y la definición de  $R^1$ ,  $R^2$ , A y Y es la misma que se define en la fórmula (1).  $L^1$  representa un grupo saliente e incluye un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo *p*-toluenosulfonilo, y similares.

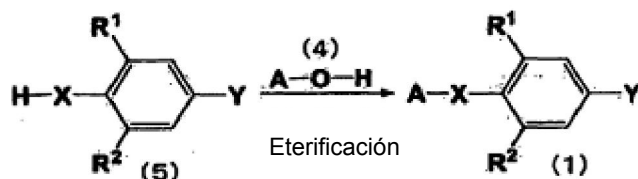
Específicamente, el compuesto representado por la fórmula (1) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (a) con el compuesto (b) en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado bajo una condición de temperatura adecuada.

Los disolventes usados no están particularmente limitados e incluyen, 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 (dietil éter, dibutil éter, dimetoxietano (DME), ciclopentil metil éter (CPME), tetrahidrofurano, dioxano, y similares), ésteres (acetato de etilo, propionato de butilo, y similares), amidas ácidas (dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), y similares), nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, y similares), sulfóxido de dimetilo (DMSO), agua, disolvente mixto de los mismos, y similares.

Las bases usadas incluyen, 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, sales metálicas de alcóxidos  $C_1$  a  $C_6$  (sal de litio, sal de sodio y sal de potasio), sales metálicas de un anión alquilo  $C_1$  a  $C_6$  (sal de litio, sal de sodio y sal de potasio), diisopropiletilamina, tributilamina, *N*-metilmorfolina, diazabicycloundeceno, diazabicyclooctano, imidazol, y similares.

Por ejemplo, la síntesis puede llevarse a cabo por referencia a ejemplos de referencia de la presente invención o los métodos descritos en “Bioorg. Med. Chem Lett. 2004:14, 2547-2550”, y similares.

Método de síntesis (2)



#### Compuesto 15

En la fórmula de reacción, X representa un átomo de oxígeno, y la definición de  $R^1$ ,  $R^2$ , A y Y es la misma que se define en la fórmula (1). En esta reacción, puede emplearse la reacción de Mitsunobu. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo 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

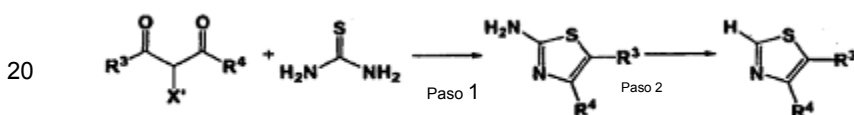
trifenilfosfina, tributilfosfina o similares, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, o tolueno, y similares a una temperatura que oscila de 0 °C a 150 °C.

El compuesto representado por la fórmula (1) puede sintetizarse haciendo reaccionar usando la reacción de Mitsunobu y sus reacciones relacionadas descritas en "Bull. Chem. Soc. Jpn. 1967: 40, 2380", "Synthesis 1981: 1", y "Org. React. 1992: 42, 335"

El compuesto representado por la fórmula (1) también puede sintetizarse usando otros métodos de síntesis de éter generalmente conocidos existentes. Por ejemplo, por referencia a libros de texto generales sobre la síntesis orgánica tales como "Jikken Kagaku Koza 20, 4th Ed., Organic Synthesis II, alcohols and amines, pp. 187-205, Ed., The Chemical Society of Japan (Maruzen Co., Ltd.)" y similares.

Entre los compuestos representados por la fórmula (2), el compuesto puede sintetizarse, por ejemplo, por referencia a los siguientes esquemas, aunque en algunos casos están comercialmente disponibles.

### Compuesto 16



En el esquema de reacción anteriormente mencionado, la definición de  $R^3$  y  $R^4$  es la misma que se define en la fórmula (2) de la presente invención.  $X'$  representa un átomo de halógeno.

Los derivados de 2-aminotiazol sintetizados por la reacción de ciclación de tiazol de la Etapa 1 en el esquema anteriormente mencionado pueden sintetizarse por referencia a los métodos descritos en "Pharmaceutical Chemistry Journal 2007, 41, 105-108", "Pharmaceutical Chemistry Journal 2001: 35, 96-98", "documento WO 2005/075435", "documento WO 2005/026137", y similares. La reacción de la Etapa 2 en el esquema anteriormente mencionado puede llevarse a cabo por referencia a "Journal of Heterocyclic Chemistry, 1985: 22, 1621-1630", "Journal of the Chemical Society, Perkin Transacciones 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, 1982: 1, 159-164", y "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008:18, 6231-6235". Además, por ejemplo, el derivado de tiazol representado por la fórmula (2) puede sintetizarse por referencia al "documento WO 2002/051849" y al "documento WO 2001/062250".

Quando el compuesto representado por la fórmula (3) en la presente invención se usa como producto intermedio, el derivado heterocíclico sustituido con fenilo como producto final puede obtenerse por una reacción de hidrólisis y similares.

### [EJEMPLOS]

La presente invención se ilustrará específicamente por los siguientes ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado en ningún sentido por estos ejemplos.

En los presentes ejemplos, se usaron los siguientes instrumentos y similares para el análisis y purificación.

CCF: E. Merck gel de sílice 60 F254 (0. 25 mm)  
Cromatografía ultrarrápida: Biotage Flash, Si40

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

Sistema analítico: SHIMAZU LCMS-2010A  
Software: LCMS Solution

55 Condición experimental:

Columna: Phenomenex Gemini 3  $\mu\text{m}$  4,6 mm $\times$ 30 mm  
Caudal: 1,2 ml/min  
Temperatura de medición: 40 °C  
60 Disolvente A: 5 % de MeCN/95 % de H<sub>2</sub>O + 0,05 % de TFA  
Disolvente B: 95 % de MeCN/5 % de H<sub>2</sub>O + 0,05 % de TFA  
Modo de EM: ESI+  
Tensión de ESI: 4. 5 KV  
Temp de la fuente: 130 °C  
65 Temp de desolvatación: 320 °C

Tabla 3

	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

20 Se empleó un sistema de columna dual.

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Sistema analítico: G1315A Hewlett Packard serie 1100

25 Software: ChemStation para LC 3D

Condición experimental:

30 Columna: Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl 5  $\mu\text{m}$  4,6 $\times$ 100 mm

Caudal: 1,0 ml/min

Longitud de onda: 240 nm

Temperatura de medición: 40  $^{\circ}\text{C}$

Disolvente A: 5 % de MeCN/95 % de H<sub>2</sub>O + 0,05 % de TFA

35 Disolvente B: 95 % de MeCN/5 % de H<sub>2</sub>O + 0,05 % de TFA

Gradiente:

0 $\Rightarrow$ 1 min 10 % de disolvente B

1 $\Rightarrow$ 14 min 10 $\Rightarrow$ 70 % de disolvente B

40 14 $\Rightarrow$ 24 min 70 $\Rightarrow$ 80 % de disolvente B

24 $\Rightarrow$ 25 min 80 $\Rightarrow$ 100 % de disolvente B

25 $\Rightarrow$ 30 min 100 % de disolvente B

30 $\Rightarrow$ 32 min 100 $\Rightarrow$ 10 % de disolvente B

45 32 $\Rightarrow$ 35 min 10 % de disolvente B

Resonancia magnética nuclear (RMN): JEOL JNM-AL400 (<sup>1</sup>H 400MHz). Los valores de desplazamiento de RMN <sup>1</sup>H se muestran en ppm usando el valor de desplazamiento de tetrametilsilano ( $\delta$  0,0 ppm) como valor estándar. Los datos se describieron como las siguientes abreviaturas.

s=singlete, d=doblete, dd=doblete de dobletes, t=tripleto, q=cuartete, m=multiplero, a=señal ancha).

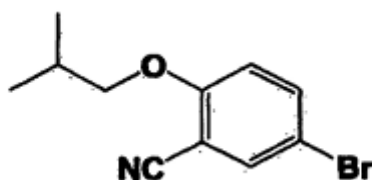
50 La señal del protón del ácido carboxílico en los espectros de RMN <sup>1</sup>H en los ejemplos de referencia y los ejemplos puede no ser capaz de confirmarse dependiendo de la condición de medición tal como disolvente y similares.

[Ejemplo de referencia 1]

55 Síntesis de 5-bromo-2-isobutoxibenzonitrilo

**Compuesto 17**

60



65

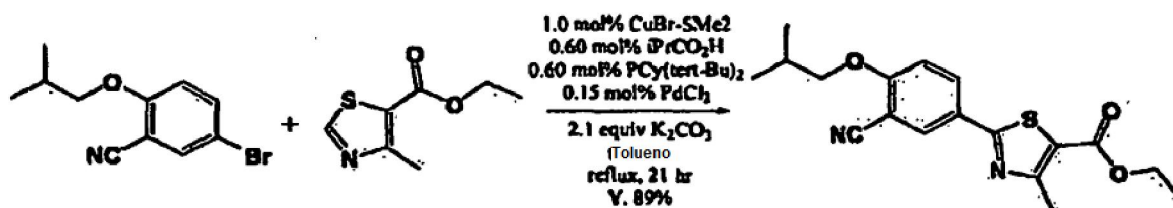
Después de enfriarse una suspensión de hidruro de sodio (1,64 g, suspensión al 60 % en aceite mineral, 37,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (50 ml) a 0 °C, se añadió escalonadamente 2-metil-1-propanol (3,47 ml, 37,5 mmoles). Y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 minutos. Otra vez, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió escalonadamente 2-fluoro-5-bromobenzonitrilo (5,00 g, 25,0 mmoles) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (2×50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el sulfato de sodio por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el compuesto en bruto resultante se purificó sobre cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1) para obtener el compuesto del título (6,04 g). Rendimiento: 95 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J=9,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,81 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,06 (d, J=6,6 Hz, 6H).

[Ejemplo 1]

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

### Compuesto 18



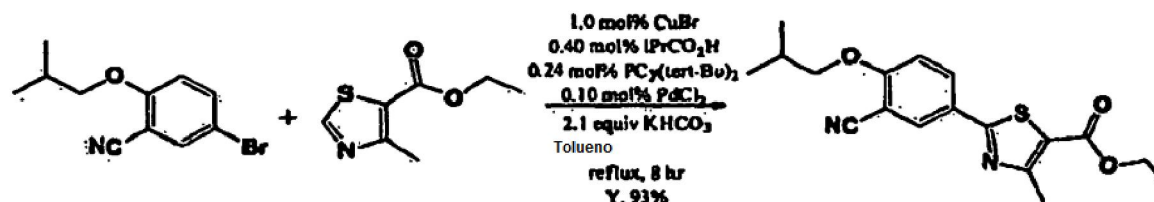
A un recipiente de reacción se añadieron 5-bromo-2-isobutoxibenzonitrilo (5,08 g, 20,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 1, 4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (3,60 g, 21,0 mmoles), cloruro de paladio (5,3 mg, 0,030 mmoles), di(*tert*-butil)ciclohexilfosfina (27,4 mg, 0,120 mmoles), ácido 2-metilpropanoico (10,6 mg, 0,120 mmoles), complejo de bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (41,1 mg, 0,20 mmoles), carbonato de potasio (5,80 g, 42,0 mmoles) y tolueno (15,2 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 5 minutos bajo una atmósfera de gas nitrógeno, se calentó adicionalmente a reflujo seguido de agitación durante 21 horas. Después de completarse la reacción, se llevó a cabo filtración en caliente para eliminar la materia insoluble. El filtrado se concentró a presión reducida, y el compuesto en bruto resultante se purificó para obtener el compuesto del título (6,11 g). Rendimiento: 89 %.

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

[Ejemplo 2]

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

### Compuesto 19



A un recipiente de reacción se añadieron 5-bromo-2-isobutoxibenzonitrilo (5,08 g, 20,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 1, 4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (3,60 g, 21,0 mmoles), cloruro de paladio (3,5 mg, 0,020

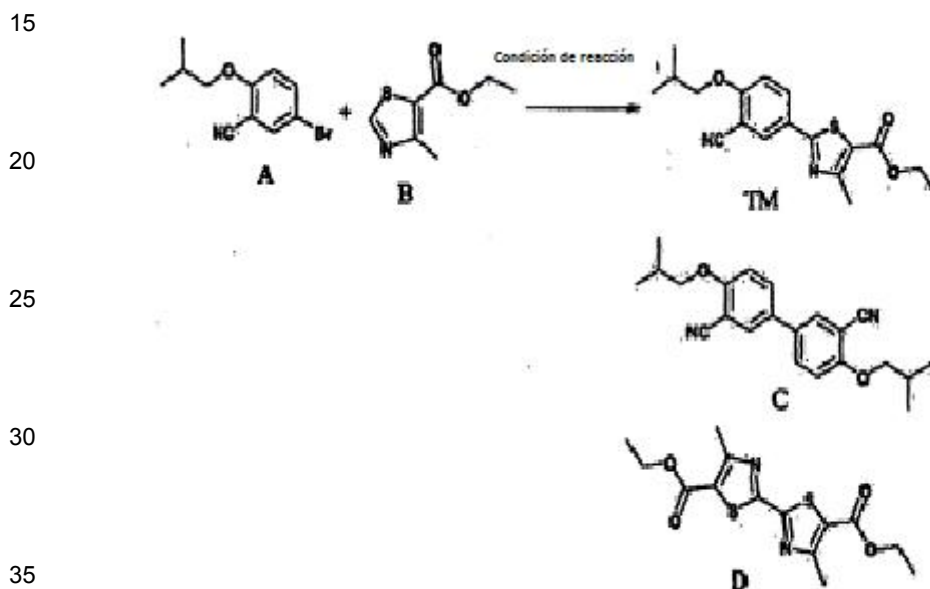


mnoles), di(*terc*-butil)ciclohexilfosfina (11,0 mg, 0,048 mmoles), ácido 2-metilpropanoico (7,0 mg, 0,080 mmoles), bromuro de cobre (I) (28,7 mg, 0,20 mmoles), hidrogenocarbonato de potasio (4,21 g, 42,0 mmoles) y tolueno (15,2 ml), la mezcla se agitó a 25 °C durante 5 minutos bajo una atmósfera de gas nitrógeno, se calentó adicionalmente a reflujo, y se agitó durante 8 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró en caliente para eliminar la materia insoluble. El compuesto en bruto resultante se purificó para obtener el compuesto del título (6,38 g). Rendimiento 93 %.

[Ejemplo 3]

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

### Compuesto 20



40 A un recipiente de reacción tipo tubo de ensayo (60 ml) se añadieron 4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (2,14 g, 12,5 mmoles), 5-bromo-2-isobutoxibenzonitrilo (2,54 g, 10,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 y xileno (7,6 ml). Después de añadir los compuestos enumerados en la Tabla 9 como compuesto de paladio (0,025 mmoles), un ligando (0,10 mmoles), una base (21,0 mmoles), un ácido carboxílico (0,10 mmoles) y un aditivo (1,0 mmoles), el recipiente de reacción se cargó con gas nitrógeno y se cerró estanco al aire. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C y se agitó durante 24 horas. Después de completarse la reacción, una parte de la disolución de reacción se diluyó con xileno y DMSO y la disolución resultante se analizó por medición de HPLC. El % en área de HPLC total del compuesto A a D y TM (TM significa compuesto diana) se ajustó al 100 %, el rendimiento calculado del material objeto se calculó a partir de cada % en área de HPLC. El cálculo del rendimiento a partir del % en área de HPLC del material objeto se llevó a cabo aplicando números correspondientes en la siguiente fórmula de cálculo.

50 **Rendimiento(%) de TM=Cantidad total de TM (mol)/[cantidad total de A (mol)+ cantidad total de C(mol) x 2+ cantidad total de TM (mol)]x 100**

55 **Cantidad total de cada componente (mol)=área de valor de HPLC (mAU) de cada componente/ área de valor HPLC (mAU/mol) por mol de cada componente**

60 Los resultados se muestran en la Tabla 9.

65

TABLA 9

Experimento nº	Condiciones de la reacción						HPLC área %				Cálculo rendimiento (%)	
	Base	Paladio	Ligando	Acido carboxílico	Aditivo	TM	A	B	C	D		
1	-	PdCl <sub>2</sub>	tBu <sub>3</sub> PCy	PrCO <sub>2</sub> H	CuBr-SMe <sub>2</sub>	0.1	56.1	43.5	0.0	0.3	0.0	0.0
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	tBu <sub>3</sub> PCy	PrCO <sub>2</sub> H	CuBr-SMe <sub>2</sub>	0.3	55.6	44.1	0.0	0.0	0.2	0.2
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	-	PrCO <sub>2</sub> H	CuBr-SMe <sub>2</sub>	7.7	50.4	41.2	0.2	0.6	5.9	5.9
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	tBu <sub>3</sub> PCy	-	CuBr-SMe <sub>2</sub>	4.2	53.4	42.1	0.0	0.3	3.2	3.2
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	tBu <sub>3</sub> PCy	PrCO <sub>2</sub> H	-	45.7	25.0	28.6	0.0	0.7	43.3	43.3
6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	tBu <sub>3</sub> PCy	PrCO <sub>2</sub> H	CuBr-SMe <sub>2</sub>	88.0	0.0	11.5	0.2	0.4	99.3	99.3

Las abreviaturas en la tabla son las siguientes.

5 -: no usado

tBu<sub>2</sub>PCy: di(terc-butil)ciclohexilfosfina

iPrCO<sub>2</sub>H: ácido 2-metilpropanoico

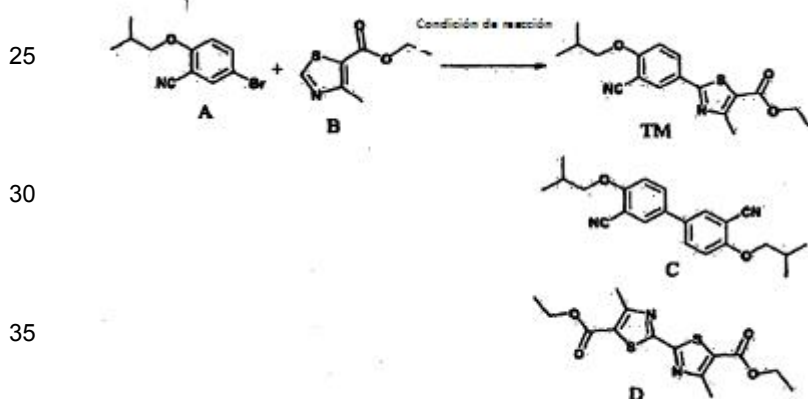
CuBr-SMe<sub>2</sub>: complejo de bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo

10 Como se muestra en el número experimental 1 a 4, la base, el compuesto de paladio, el ligando y el ácido carboxílico son elementos necesarios para que avance la reacción. Además, la reacción avanza sin aditivos como se muestra en el número experimental 5 y 6; sin embargo, el rendimiento del compuesto diana en la reacción mejoró espectacularmente añadiendo aditivos.

15 [Ejemplo 4]

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

20 **Componente 21**



45 A un recipiente de reacción tipo tubo de ensayo (60 ml) se añadieron 4-metiltiazol-5-carboxilato de etilo (2,14 g, 12,5 mmoles), 5-bromo-2-isobutoxibenzonitrilo (2,54 g, 10,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 1, y un disolvente (7,6 ml), un compuesto de paladio (0,025 mmoles), un ligando (0,10 mmoles), una base (21,0 mmoles), ácido carboxílico (0,10 mmoles), un aditivo (0,10 mmoles) y un agente reductor (0,10 mmoles) enumerado en la Tabla 10. A partir de aquí, el recipiente de reacción se cargó con gas nitrógeno y se cerró estanco al aire y la disolución mixta se calentó a 140 °C y se agitó durante 24 horas. Después de completarse la reacción, una porción de la disolución de reacción se diluyó con xileno y DMSO y la disolución resultante se analizó por medición de HPLC. El % en área de HPLC total del compuesto A a D y TM se ajustó al 100 %, el rendimiento calculado del material objeto se calculó a partir de cada % en área de HPLC. El cálculo del rendimiento calculado a partir del % en área de HPLC de material objeto se llevó a cabo aplicando números correspondientes en la siguiente fórmula de cálculo.

55 **Rendimiento(%) de TM= Cantidad total de TM(mol)/(cantidad total de A(mol) + cantidad total de C (Mol) x 2 + Cantidad total de TM(mol))] x 100**

**Cantidad total de cada componente (mol)=área de valor de HPLC (mAU) de cada componente/ área de valor HPLC (mAU/mol) por mol de cada componente**

60 Los resultados se muestran en la Tabla 10. Obsérvese que el número experimental 22 en la Tabla 10 se realizó usando acetato de *n*-butilo como disolvente, causando la conversión de una parte de los ésteres etílicos en el compuesto TM, B, y D en ésteres butílicos. Así, se sumaron el % en área de HPLC de los ésteres etílicos y ésteres butílicos correspondientes y se presentaron.

65

Tabla 10

Experimento	Condición de la reacción										HPLC area %				Cálculo de rendimiento (%)
	Disolvente	Base	Presido	Ligado	Acido Carboxílico	Aditivo	Agente reductor	TM	A	B	C	D	TM		
7	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	PCy <sub>3</sub> -HBF <sub>4</sub>	iPrCO <sub>2</sub> H	CuBr·SMe <sub>2</sub>	-	83.9	0.0	15.3	0.5	0.3	97.4		
8	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	tBu <sub>2</sub> PCy	1-ad-CO <sub>2</sub> H	CuCl	-	88.2	0.0	11.5	0.0	0.3	100.0		
9	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	tBu <sub>2</sub> PO <sub>2</sub>	PivOH	Cu(OAc)	-	84.8	0.0	14.5	0.3	0.4	98.6		
10	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	tBu <sub>3</sub> P-HBF <sub>4</sub>	2-Me-BuCO <sub>2</sub> H	CuBr	-	88.5	0.0	11.0	0.0	0.5	100.0		
11	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdBr <sub>2</sub>	tBu <sub>3</sub> P-HBF <sub>4</sub>	iPrCO <sub>2</sub> H	CuBr	-	87.3	0.0	11.7	0.0	1.0	100.0		
12	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdBr <sub>2</sub>	tBu <sub>2</sub> PCy	1-ad-CO <sub>2</sub> H	CuCl	-	87.8	0.0	11.7	0.0	0.5	100.0		
13	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdBr <sub>2</sub>	tBuPO <sub>2</sub>	iPrCO <sub>2</sub> H	Cu(OAc)	-	83.8	0.0	15.2	0.6	0.4	97.2		
14	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd(OPiv) <sub>2</sub>	tBu <sub>2</sub> PCy	-	CuBr	-	87.3	0.0	12.4	0.0	0.2	100.0		
15	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd(OPiv) <sub>2</sub>	tBu <sub>2</sub> PCy	PivOH	CuBr	-	88.6	0.0	11.0	0.0	0.4	100.0		
16	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Crotyl Dimer	tBu <sub>2</sub> PCy	PivOH	CuBr	-	87.9	0.0	11.6	0.0	0.5	100.0		
17	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd(dba) <sub>2</sub>	tBu <sub>2</sub> PCy	iPrCO <sub>2</sub> H	CuBr	-	87.8	0.0	11.9	0.0	0.3	100.0		
18	Xileno	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	tBu <sub>2</sub> PCy	iPrCO <sub>2</sub> H	CuBr	-	87.5	0.0	11.3	0.1	1.1	99.3		
19	Xileno	KHCO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	tBu <sub>2</sub> PCy	iPrCO <sub>2</sub> H	CuBr	Et <sub>3</sub> SiH	88.2	0.0	11.2	0.0	0.6	100.0		
20	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	tBu <sub>2</sub> PCy	iPrCO <sub>2</sub> H	CuBr	Zn	86.2	0.0	13.3	0.1	0.4	99.4		
21	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	tBu <sub>2</sub> PCy	iPrCO <sub>2</sub> H	CuBr	-	86.4	0.0	13.2	0.0	0.4	100.0		
22	n butil acetato	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	tBu <sub>2</sub> PCy	iPrCO <sub>2</sub> H	CuBr	-	83.8	0.0	16.1	0.0	0.1	100.0		
23	Dighyme	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	tBu <sub>2</sub> PCy	iPrCO <sub>2</sub> H	CuBr	-	81.0	0.0	18.5	0.3	0.2	98.3		
24	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	tBu <sub>2</sub> PCy	iPrCO <sub>2</sub> H	AgCl	-	86.6	0.0	13.0	0.0	0.5	100.0		
25	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	tBu <sub>2</sub> PCy	n-Hexadec. n-octadecCO <sub>2</sub> H	CuBr	-	86.7	0.0	12.1	0.0	1.3	100.0		
26	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	tBu <sub>2</sub> PCy	3,5-dimE-1-ad-CO <sub>2</sub> H	CuBr	-	88.5	0.0	11.5	0.0	0.0	100.0		

Continuación

Condiciones de la reacción										HPLC area %				Calculo de rendimiento (%)
Experimento	Disolvente	Base	Estado	Ligado	Acido Carboxílico	Aditivo A	Agente reductor	TM	A	B	C	D	TM	
27	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	C <sub>12</sub> P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>1-3</sub> -dioxorane	IPrCO <sub>2</sub> H	CuBr	-	87.3	0.0	12.7	0.0	0.0	100.0	
28	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	RuPhos	IPrCO <sub>2</sub> H	CuBr	-	87.6	0.0	11.5	0.0	0.9	100.0	
29	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	XPhos	IPrCO <sub>2</sub> H	CuBr	-	86.7	0.0	12.1	0.0	1.2	100.0	
30	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	SPhos	IPrCO <sub>2</sub> H	CuBr	-	87.3	0.0	11.5	0.0	1.2	100.0	
31	Xileno	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PdCl <sub>2</sub>	C <sub>12</sub> P(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> PO <sub>2</sub>	IPrCO <sub>2</sub> H	CuBr	-	85.5	0.0	13.6	1.0	0.0	95.5	

Como se muestra en la Tabla 10, la presente invención puede realizarse usando diversos disolventes, bases, compuestos de paladio, ligandos, ácidos carboxílicos y aditivos.

- 5 Como se muestra en el número experimental 14, la reacción avanza eficientemente incluso cuando la sal de ácido carboxílico del compuesto de paladio se usa en lugar de usar el compuesto de paladio y el ácido carboxílico independientemente

Las abreviaturas en la Tabla 10 son las siguientes:

- 10 PCy<sub>3</sub>-HBF<sub>4</sub>: tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina  
 tBuPCy<sub>2</sub>: *tert*-butildiciclohexilfosfina  
 1-ad-CO<sub>2</sub>H: ácido 1-adamantanocarboxílico  
 tBu<sub>3</sub>P-HBF<sub>4</sub>: tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina  
 15 PivOH: ácido piválico  
 Cu (OAc): acetato de cobre (I)  
 2-Me-BuCO<sub>2</sub>H: ácido 2-metilbutanoico  
 Pd(OPiv)<sub>2</sub>: pivalato de paladio (II)  
 Dímero de crotilo: dímero de crotilo-cloruro de paladio (II)  
 20 Pd(dba)<sub>2</sub>: bis(dibencilidenacetona)paladio (0)  
 Et<sub>3</sub>SiH: trietilsilano  
 Diglima: dietilenglicol dimetil éter  
 n-Hexadec. n-octadec. CO<sub>2</sub>H: ácido 2-hexadeciloctadecanoico  
 3, 5-diMe-1-ad-CO<sub>2</sub>H: ácido 3, 5-dimetil-1-adamantanocarboxílico  
 25 Cy<sub>2</sub>P(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-1,3-dioxorano: 2-(2'-diciclohexilfosfinofenil)-1,3-dioxolano  
 Cy<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>PCy<sub>2</sub>: 1,4-bis(diciclohexilfosfino)butano

[Aplicabilidad industrial]

- 30 Un método de acoplamiento novedoso que comprende el acoplamiento entre un derivado de fenilo representado por la fórmula (1) y un derivado heterocíclico representado por la fórmula (2) en presencia de un compuesto de paladio, un ligando capaz de coordinarse con el compuesto de paladio, una base y ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub>, además un tipo de aditivo o más para obtener un derivado heterocíclico sustituido con fenilo representado por la fórmula (3) de la presente invención, es útil para producir un inhibidor de xantina oxidasa, que es un agente terapéutico para  
 35 hiperuricemia, o productos intermedios del mismo, en un proceso corto, con alto rendimiento y a bajo coste.

40

45

50

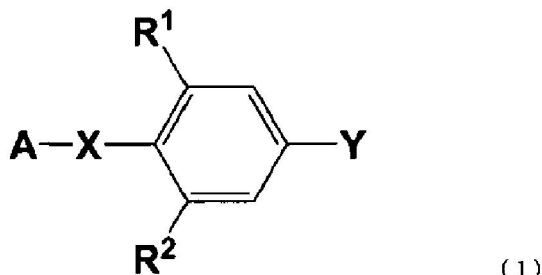
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un método de producción que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula (1)



en el que en la fórmula (1)

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o átomo de halógeno;

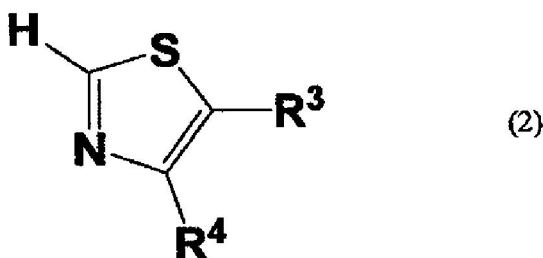
R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un átomo de halógeno, un grupo formilo o un grupo halometilo;

A representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo fenilo, un átomo de flúor (solo cuando X es enlace), o grupo protector para un grupo hidroxilo (solo cuando X es un átomo de oxígeno),

A puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes, tales sustituyentes incluyen un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, un grupo alquiltio C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo fenilo, un grupo fenoxi y un grupo piridilo;

X representa un enlace (solo cuando A es un grupo fenilo o un átomo de flúor), o un átomo de oxígeno; y Y representa un grupo saliente),

y un compuesto representado por la siguiente fórmula (2)



en el que en la fórmula (2)

H representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>3</sup> representa a -COOR<sup>3a</sup> o -COR<sup>3b</sup>;

R<sup>3a</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> o un grupo protector tipo éster de un grupo carboxilo;

R<sup>3b</sup> representa un grupo protector tipo amida para un grupo carboxilo, formando el grupo protector una amida con un grupo carbonilo vecino; y

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>;

en presencia de

(i) un compuesto de paladio,

(ii) un ligando capaz de coordinarse con el compuesto de paladio o una sal del mismo,

(iii) una base,

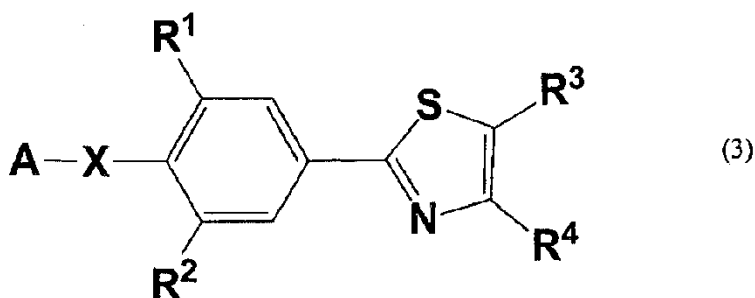
(iv) un ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> o una sal del mismo

(v) al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en cobre, plata, y sales del mismo, y complejos del mismo;

para producir un derivado heterocíclico sustituido con fenilo representado por la siguiente fórmula (3)

5

10



15

en el que en la fórmula (3), la definición de A, X, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es la misma que se define en la fórmula (1), y aquella de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es la misma que en la fórmula (2).

20

2. El método de producción según la reivindicación 1, en el que A es un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>5</sub>; o en una realización en la que A es un grupo isobutilo.

25

3. El método de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que X es un átomo de oxígeno.

4. El método de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno.

30

5. El método de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sup>2</sup> es un grupo ciano.

35

6. El método de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Y representa un átomo de halógeno, -OCO<sub>2</sub>-(grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>), -OCO<sub>2</sub>-(grupo fenilo), -OSO<sub>2</sub>-(grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>), -OSO<sub>2</sub>-(grupo fenilo), o un grupo diazonio, y, en Y, el grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y el grupo fenilo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes opcionales seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>.

40

7. El método de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R<sup>3</sup> es COOR<sup>3a</sup> y R<sup>3a</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>.

8. El método de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R<sup>4</sup> es un grupo metilo.

45

9. El método de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto de paladio es paladio de valencia cero, o una sal de paladio monovalente o divalente; o en una realización en el que el compuesto de paladio es acetato de paladio (II) (Pd(OAc)<sub>2</sub>), propionato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metilpropanoato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), pivalato de paladio (II) (Pd(OPiv)<sub>2</sub>), cloruro de paladio (II) (PdCl<sub>2</sub>), bromuro de paladio (II) (PdBr<sub>2</sub>), o paladio (0); o en otra realización en el que el compuesto de paladio es 2-metilpropanoato de paladio (II) (Pd(O(C=O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), pivalato de paladio (II) (Pd(OPiv)<sub>2</sub>), cloruro de paladio (II) (PdCl<sub>2</sub>), bromuro de paladio (II) (PdBr<sub>2</sub>), o paladio (0).

50

10. El método de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el ligando es un ligando tipo fosfina.

55

11. El método de producción según la reivindicación 10, en el que el ligando tipo fosfina es un ligando tipo fosfina representado por R<sup>5</sup>P(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente un grupo alquilo C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub> o un grupo de hidrocarburo alicíclico en el que el número de átomos de hidrógeno unidos a cada átomo de carbono de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> que se unen a un átomo de fósforo es 0 o 1. R<sup>7</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>8</sub>, un grupo de hidrocarburo alicíclico, un grupo arilo C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>, o un grupo heteroarilo); o en una realización en el que el ligando tipo fosfina es tri(*tert*-butil)fosfina, di(*tert*-butil)metilfosfina, *tert*-butildiciclohexilfosfina, di(*tert*-butil)ciclohexilfosfina o tri(ciclohexil)fosfina.

60

12. El método de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la base es un hidróxido de un metal alcalino o un elemento del grupo II, un fluoruro de un metal alcalino, un fosfato de un metal alcalino, o un carbonato o un hidrogenocarbonato de un metal alcalino o un elemento del grupo II; o en una realización en el que la base es carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato sódico o hidrogenocarbonato de sodio.

65

13. El método de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el átomo de carbono del grupo carboxilo en la posición α en el ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> no es el átomo de carbono en el anillo aromático y el número de átomos de hidrógeno unidos al átomo de carbono del grupo carboxilo en la posición α es 0 o 1.

14. El método de producción según la reivindicación 13, en el que el ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> contiene un grupo



carboxilo y consiste en solo átomos de carbono y átomos de hidrógeno como átomos constituyentes, excepto por el grupo carboxilo; o en una realización en el que el ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> es ácido 2-metilpropanoico o ácido pivalico.

5 15. El método de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que se usa una sal de paladio divalente del ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> en lugar de usar (i) el compuesto de paladio y (iv) el ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> y una sal del mismo independientemente.

10 16. El método de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que se usa una sal de cobre monovalente o una sal de plata monovalente del ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> en lugar de usar (iv) el ácido carboxílico C<sub>1</sub> a C<sub>40</sub> o una sal del mismo y (v) el aditivo independientemente.

15 17. El método de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el aditivo es cobre de valencia cero o una sal de cobre monovalente; o en una realización en el que el aditivo es al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en óxido de cobre (I), fluoruro de cobre (I), cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I), formiato de cobre (I), acetato de cobre (I), propionato de cobre (I), 2-metilpropanoato de cobre (I), 2-etilbutanoato de cobre (I), 2-metilbutanoato de cobre (I), 2-metilpentanoato de cobre (I), 2-metilhexanoato de cobre (I), 2-metilheptanoato de cobre (I), 2,2-dimetilbutanoato de cobre (I), 2,3-dimetilbutanoato de cobre (I), 2,2-dimetilpentanoato de cobre (I), 2,3,3-trimetilbutanoato de cobre (I), 2-etilhexanoato de cobre (I), 2,2-dietilbutanoato de cobre (I), 2,2,4-trimetilpentanoato de cobre (I), 2-metiloctanoato de cobre (I), 2-metilundecanoato de cobre (I), 2-metilnonanoato de cobre (I), pivalato de cobre (I), ciclopropanoato de cobre (I), 2,2,3,3-tetrametilciclopropanoato de cobre (I), ciclopentanoato de cobre (I) y 1-adamantanocarboxilato de cobre (I).

20 18. El método de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que el aditivo es plata de valencia cero o una sal de plata monovalente; o en una realización en el que el aditivo es al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en óxido de plata (I), fluoruro de plata (I), cloruro de plata (I), bromuro de plata (I), yoduro de plata (I), formiato de plata (I), acetato de plata (I), propionato de plata (I), 2-metilpropanoato de plata (I), 2-etilbutanoato de plata (I), 2-metilbutanoato de plata (I), 2-metilpentanoato de plata (I), 2-metilhexanoato de plata (I), 2-metilheptanoato de plata (I), 2,2-dimetilbutanoato de plata (I), 2,3-dimetilbutanoato de plata (I), 2,2-dimetilpentanoato de plata (I), 2,3,3-trimetilbutanoato de plata (I), 2-etilhexanoato de plata (I), 2,2-dietilbutanoato de plata (I), 2,2,4-trimetilpentanoato de plata (I), 2-metiloctanoato de plata (I), 2-metilundecanoato de plata (I), 2-metilnonanoato de plata (I), pivalato de plata (I), ciclopropanoato de plata (I), 2,2,3,3-tetrametilciclopropanoato de plata (I), ciclopentanoato de plata (I) y 1-adamantanocarboxilato de plata (I).

35

40

45

50

55

60

65