

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 628**

51 Int. Cl.:

C07F 7/08

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2013 PCT/US2013/053595**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14025675**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2013 E 13748442 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2882757**

54 Título: **Procedimiento para la preparacion de derivados de ester heterocíclicos**

30 Prioridad:

07.08.2012 US 201261680412 P

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

12.04.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**TELEHA, CHRISTOPHER, A.;
BONGARTZ, JEAN-PIERRE, ANDRE MARC;
STAPPERS, ALFRED, ELISABETH;
WEERTS, KOEN JOHAN, HERMAN y
WILSON, KENNETH, J.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 608 628 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).

Procedimiento para la preparacion de derivados de ester heterociclicos**Descripción**APLICACIONES RELACIONADAS

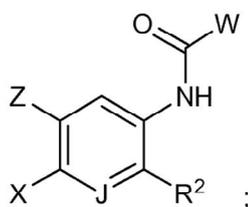
[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud estadounidense de patente provisional 61/680.412, presentada el 7 de agosto de, de 2012.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

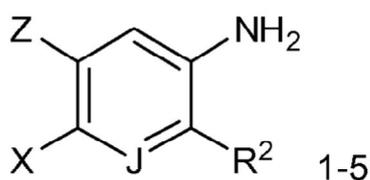
[0002] La presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de derivados de ésteres heterocíclicos, útiles como intermediarios en la síntesis de derivados útiles como inhibidores de la proteína de tirosina quinasa, más particularmente los inhibidores de quinasa c-fms.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0003] Illig, C., et al., en la publicación de patente de EE.UU. US2009 0105296 A1, publicada el 23 de abril 2009 divulga inhibidores de la quinasa c-fms, los derivados de la siguiente fórmula estructural



Salas farmacéuticamente aceptables de los mismos; y un procedimiento para su preparación. Illig, C., et al., en el EsquemA¹ enseñan la preparación de los derivados de la fórmula estructural anterior que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula¹⁻⁵



con "un ácido de heterocíclico P¹-WCOOH (o una sal correspondiente del mismo P¹-WCOOM² donde M² es Li, Na o K), donde P¹ es un grupo protector opcional (por ejemplo, 2-(trimetilsililo) etoximetilo (SEM), tales como cuando W es imidazol, triazol, pirrol, o bencimidazol), o cuando P¹ no está presente como cuando W es furano. El acoplamiento se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos estándar para la formación del enlace de amida (véase, por ejemplo, M. Bodansky y A. Bodansky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, NY (1984)) o por reacción con cloruros de ácido P¹-WCOCl o ésteres activados P¹-WCO²R^q (donde R^q es un grupo de salida tal como pentafluorofenilo o N-succinimida)".

[0004] Illig, C., et al., En el Esquema 9, enseña, además, un procedimiento para la preparación de ácidos carboxílicos protegidos de la fórmula P¹-WCOOH o las sales correspondientes de la fórmula P¹-WCOOM², más particularmente para Compuestos en los que W es imidazolilo. En el procedimiento descrito por Illig, C., et al., un imidazolilo opcionalmente sustituido está protegido en la posición 1 de nitrógeno, con un grupo protector adecuadamente seleccionado tal como MOM o SEM, según métodos conocidos.

[0005] El imidazol protegido es entonces "halogenado con un reactivo adecuado tal como N-bromosuccinimida o N-yodo-succinimida bajo cualesquiera de las condiciones de electrófilos en un disolvente tal como DCM o CH₃CN o bajo condiciones de radicales en presencia de un iniciador tal como azobis (isobutironitrilo) (AIBN) en un disolvente tal como CCl₄ "para producir el compuesto correspondiente, en el que la posición 2 en el imidazol está sustituido con el átomo de halógeno correspondiente. El "Intercambio de halógeno-magnesio en dichos compuestos" produce la correspondiente especie de organomagnesio, el cual después se hace reaccionar con un electrófilo adecuado", para producir el éster protegido correspondiente. Alternativamente, el imidazol protegido se "desprotona con una base adecuada tal como un alquil-litio seguido de reacción con un electrófilo", para obtener similarmente el

correspondiente ácido carboxílico protegido de éste^de fórmula.

5 **[0006]** El éster protegido puede entonces ser "hidrolizado" a los correspondientes "ácidos carboxílicos" de la fórmula P¹-WCOOH "o sales de carboxilato" de fórmula P¹-WCOOM² (en la que "M² es Li, Na o K,) Utilizando una disolución acuosa de hidróxido metálico (MOH), en un disolvente adecuado.

10 **[0007]** WALL., M.J., et al, "Ciano-Sustituido 2-Carboximidazoles: Síntesis de 4-ciano-1-[[2-(trimetilsililo)etoxi]metilo]-1H-imidazol-2-sal de potasio de carboxilato", Synthesis, 2008, 3377-3379, No. 21 describen la síntesis de 4-ciano-1-[[2-(trimetilsililo)etoxi]metilo]-1H2-carboxilato de etilo en donde el grupo carboxilato se introduce a través del intercambio de bromo-magnesio en un cianoimidazol protegido por SEM seguido de reacción con cianoformiato de etilo. La síntesis incluye el equilibrado de una mezcla regioisómera de imidazoles protegidos por SEM para dar un producto único. El proceso descrito por Wall et al. utiliza temperaturas bajas y reactivos caros, que no son preferidos para la fabricación a gran escala del proceso.

15 **[0008]** BARNARD, C.F.J., "Carbonylation of Aryl Halides: Extending the Scope of the Reaction", Org. Proc. Res. Dev., 2008, págs. 566-574, vol. 12, describe la carbonilación de haluros de arilo. Barnard et al., describen condiciones de carbonación que utilizan una base inorgánica y una temperatura superior A 00°C, las cuales no son preferidas para la fabricación a gran escala.

20 **[0009]** ALBANEZE-WALKER, J., et al., "Improved Carbonylation of Heterocyclic Chlorides and Electronically Challenging Aryl Bromides", Org. Letón. 2004, pp2097-2100, Vol. 6, N° 13, describen la carbonilación de haluros heterocíclicos. El procedimiento descrito por Albenese-Walker et al. También se usa una temperatura de reacción de 100°C, lo cual no se prefiere para la fabricación a gran escala.

[0010] Sigue habiendo, no obstante, una necesidad de un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), como se describe aquí; siendo el procedimiento adecuado para la fabricación a gran escala.

25 RESUMEN DE LA INVENCIÓN

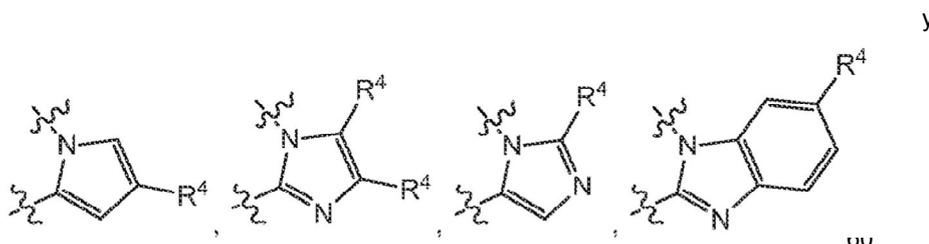
[0011] La presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)



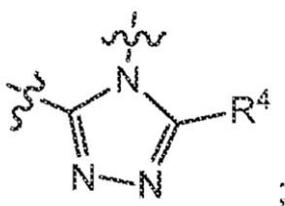
35 donde □A¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₃alquilo:
donde



45 se selecciona del grupo que consiste en



5



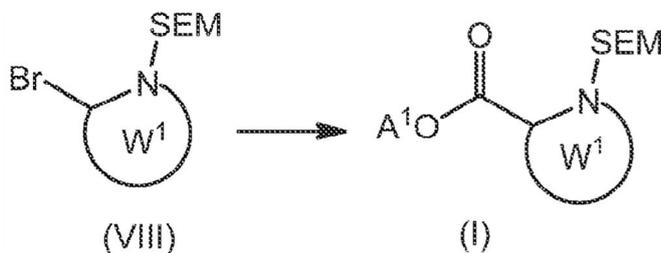
10

en el que cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -SC₍₁₋₄₎ alquilo, -SOC₍₁₋₄₎ alquilo, -SO₂C₍₁₋₄₎ alquilo, -C₍₁₋₃₎ alquilo, -CO₂R^d, -CONR^eR^f, -CCR^g y -CN;

15

y en el que R^d se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C₍₁₋₃₎ alquilo; R^e se selecciona del grupo que consiste en H y C₍₁₋₃₎ alquilo; R^f se selecciona del grupo que consiste en H y C₍₁₋₃₎ alquilo; y R^g se selecciona del grupo que consiste en H, -CH₂OH y -CH₂CH₂OH; Y sus sales farmacéuticamente aceptables; que comprende

20



25

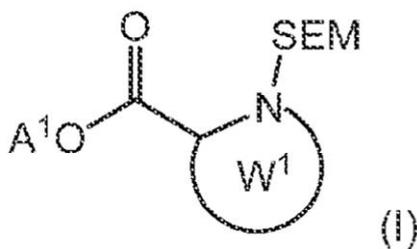
30

la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) o una mezcla de sus correspondientes resoisómeros SEM protegidos, con gas monóxido de carbono o fuente de monóxido de carbono; en presencia de una base orgánica terciaria; en presencia de un sistema de acoplamiento; en un alcohol de la fórmula A¹OH; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C; Para dar el compuesto correspondiente de fórmula (I).

35

[0012] En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)

40



45

50

Donde

A¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₃ alquilo;

55

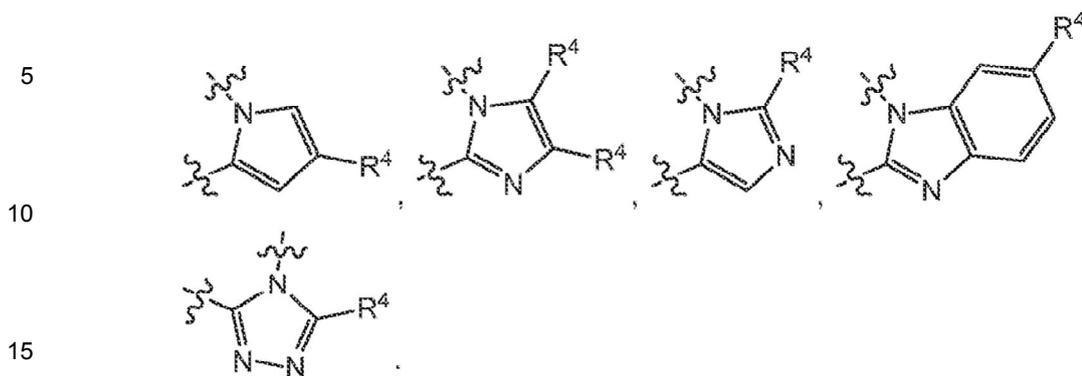
donde

60



65

Se selecciona del grupo que consta de

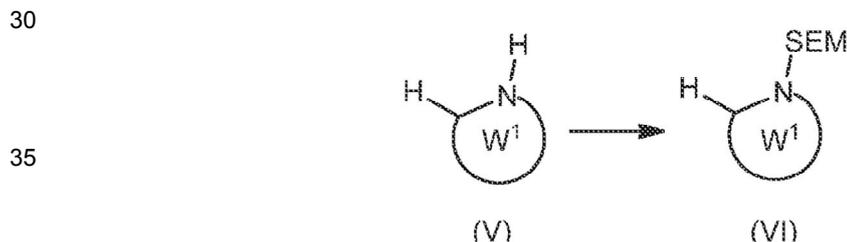


y

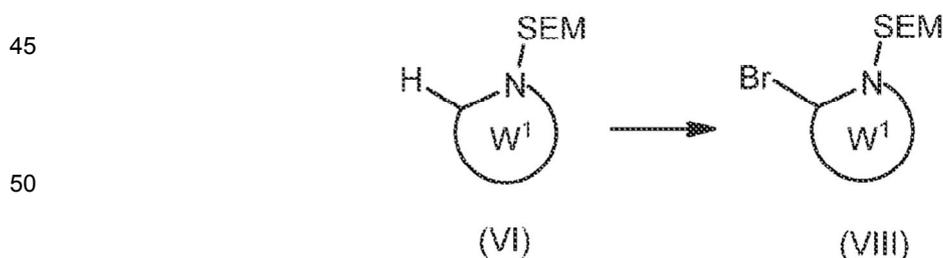
20 en el que cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, -OH, ⁻OCH₃, -OCH₂CH₃, -SC₍₁₋₄₎alquilo, -SOC₍₁₋₄₎alquilo, -SO₂C₍₁₋₄₎alquilo, -C₍₁₋₃₎alquilo, -CO₂R^d, -CONR^eR^f, -CCR^g, y -CN; □ y

25 en el que R^d se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C₍₁₋₃₎alquilo; R^e se selecciona del grupo que consiste en H y C₍₁₋₃₎alquilo; R^f se selecciona del grupo que consiste en H y C₍₁₋₃₎alquilo; y R^g se selecciona del grupo que consiste en H, -CH₂OH y -CH₂CH₂OH;

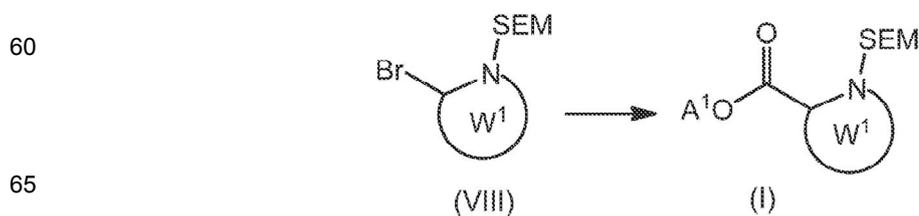
Y sus sales farmacéuticamente aceptables; que comprende



40 Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con SEMCl; en presencia de una base orgánica o inorgánica; En un disolvente orgánico; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (VI) o una mezcla de los correspondientes regioisómeros protegidos;

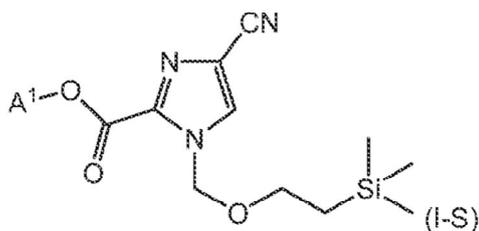


55 haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VI) o una mezcla de regioisómeros protegidos por SEM correspondientes con una fuente de bromo; en un disolvente orgánico; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (VIII) o una mezcla de regioisómeros protegidos por SEM correspondientes;

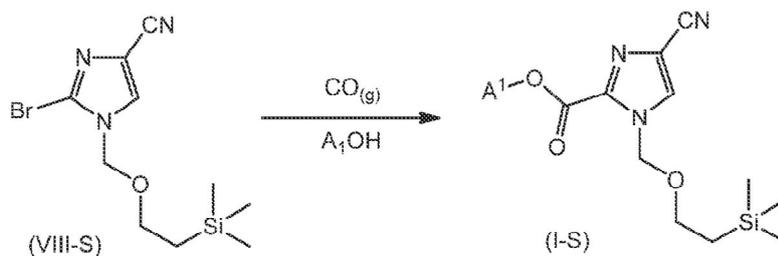


haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) o una mezcla de regioisómeros protegidos por SEM correspondientes con gas monóxido de carbono o fuente de monóxido de carbono; en presencia de una base orgánica terciaria; en presencia de un sistema de acoplamiento; en un alcohol de la fórmula A¹OH; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (I).

[0013] En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S)

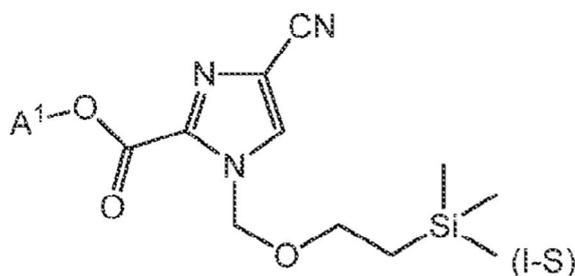


A¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₃alquiloⁱ y sus sales farmacéuticamente aceptables; que comprende



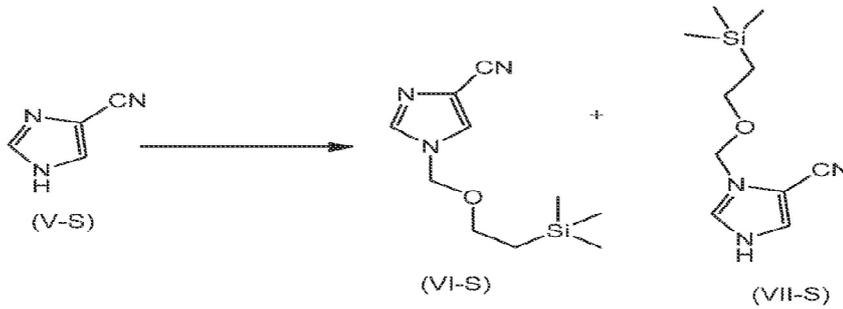
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII-S) con gas monóxido de carbono o fuente de monóxido de carbono; En presencia de una base orgánica terciaria; en presencia de un sistema de acoplamiento; en un alcohol de la fórmula A¹OH; A una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-S).

[0014] En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S)



A¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₃alquiloⁱ y sus sales farmacéuticamente aceptables; que comprende

5



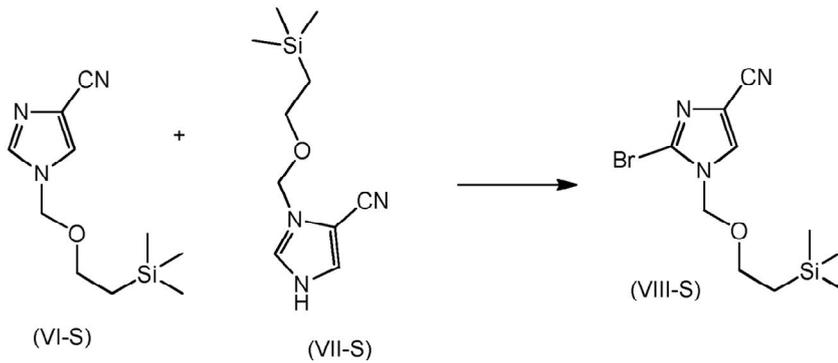
10

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VS) con SEMCl; en presencia de una base orgánica o inorgánica; en un disolvente orgánico; para producir una mezcla del compuesto correspondiente de fórmula (VI-S) y el correspondiente compuesto de fórmula (VII-S);

15

20

25

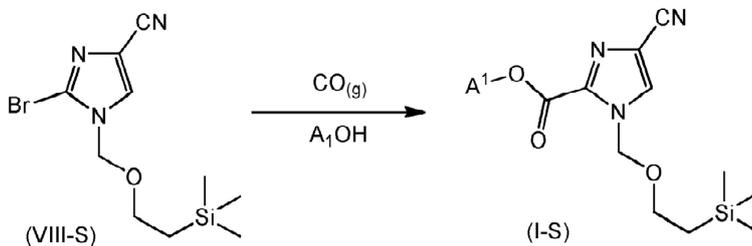


30

hacer reaccionar la mezcla del compuesto de fórmula (VI-S) y el compuesto de fórmula (VII-S) con una fuente de bromo; en un disolvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII-S);

35

40



45

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII-S) con gas monóxido de carbono o fuente de monóxido de carbono; En presencia de una base orgánica terciaria; En presencia de un sistema de acoplamiento; en un alcohol de la fórmula A¹ OH; A una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C; Para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I-S).

50

[0015] También se describe aquí un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en este documento.

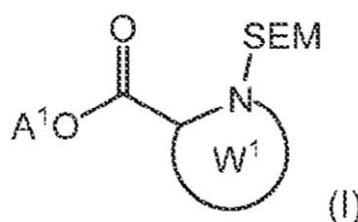
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

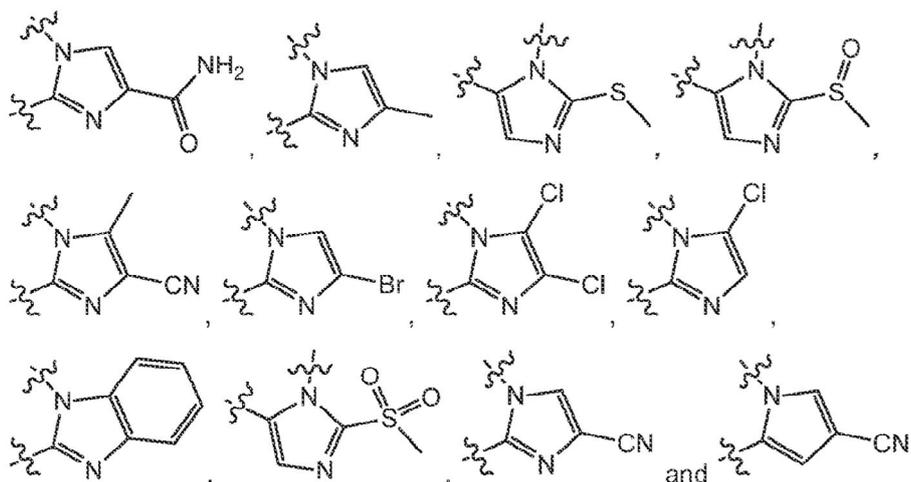
55

[0016] La presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)

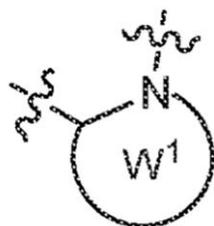
60

65

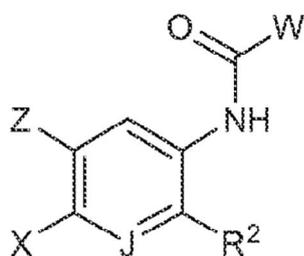




en la que A¹ y



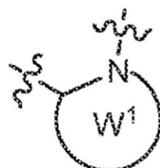
Son como se define aquí. Los compuestos de fórmula (I) son útiles como intermedios en la síntesis de, por ejemplo, inhibidores de la c-fms-quinasa de la siguiente fórmula estructural



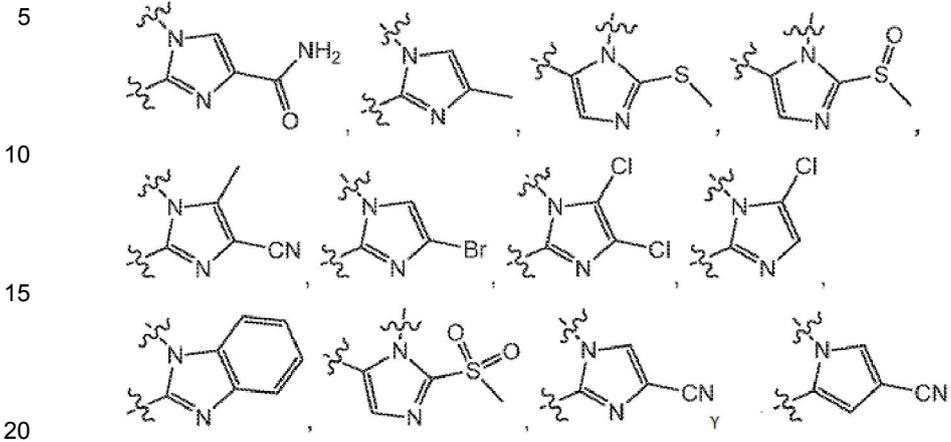
Como se describe en ILLIG, C., et al., Publicación de Patente de EE.UU. 2009/0105296 A1, publicada el 23 de abril de 2009.

[0017] En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que A¹ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo e isopropilo. En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que A¹ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo. En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que A¹ es metilo. En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que A¹ es etilo.

[0018] En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que



se selecciona del grupo que consiste en

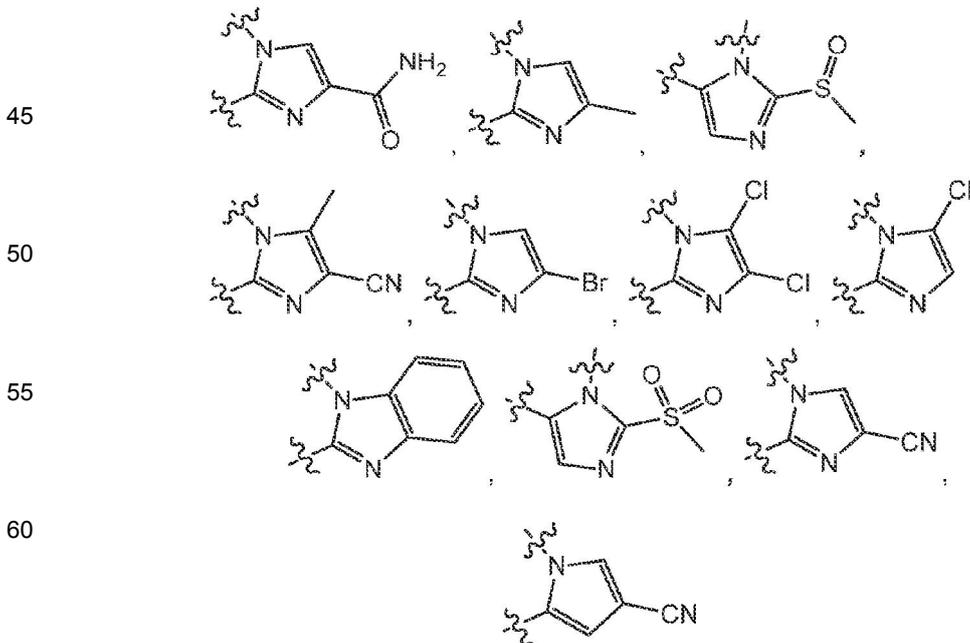


25 Y mezclas de los correspondientes regioisómeros protegidos con SEM del mismo.

[0019] En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que



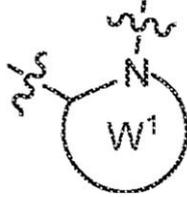
Se selecciona del grupo que consiste en



Y mezclas de los correspondientes regioisómeros protegidos por SEM.

5 **[0020]** En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que

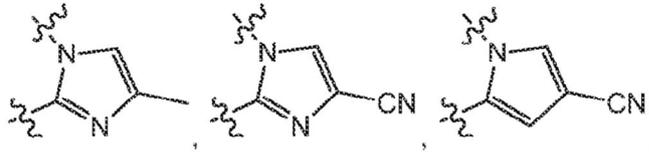
10



15

se selecciona del grupo que consiste en

20

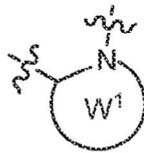


25

y mezclas de los correspondientes regioisómeros protegidos con SEM.

30 **[0021]** En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que

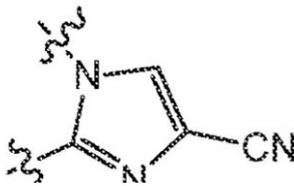
35



40

es

45



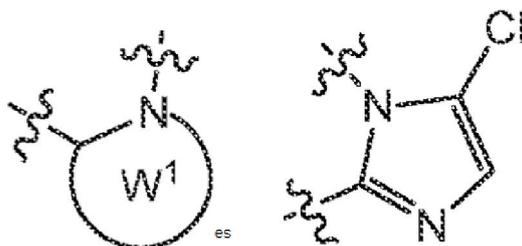
50

o mezcla de los correspondientes regioisómeros protegidos con SEM de los mismos.

[0022] En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que

55

60

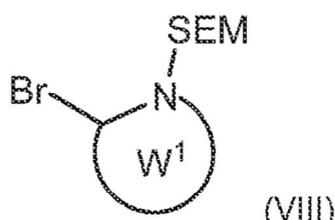


65

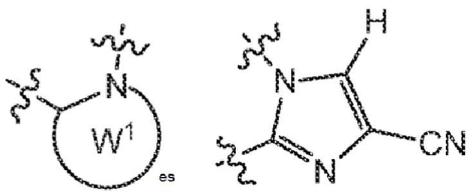
o mezcla de los correspondientes regioisómeros protegidos con SEM.

[0023] Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo" se refiere a radicales cadena tanto lineales como ramificados de hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

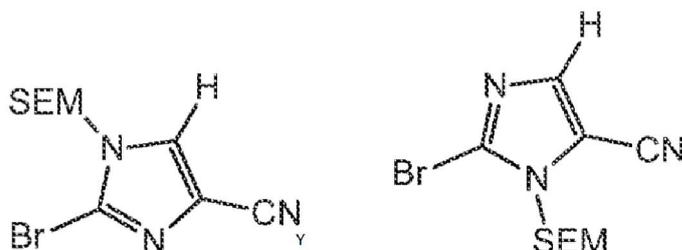
[0024] Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "mezcla de regioisómeros correspondientes protegidos por SEM" se refiere a una mezcla que comprende dos o más isómeros constitucionales;., en el que cada isómero constitucional individuo se define por la unión del grupo protector de SEM a uno de los átomos de nitrógeno de la estructura de anillo W¹. Por ejemplo, para el compuesto de Fórmula (VIII)



cuando



La mezcla de regioisómeros protegidos por SEM correspondientes se referirá a cualquier mezcla de los dos isómeros constitucionales siguientes:

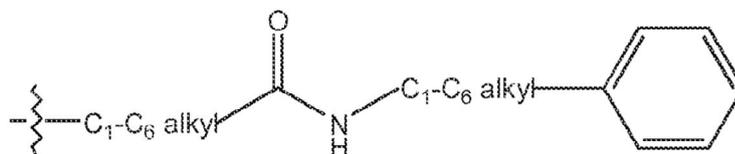


[0025] Como se usa en este documento, la notación "*" denotará la presencia de un centro estereogénico.

[0026] Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, en consecuencia pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Preferentemente, en el que el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, a un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 90%, más preferiblemente todavía, a un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 95%, más preferiblemente todavía, a un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 98%, lo más preferiblemente, a un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 99%. De manera similar, en el que el compuesto está presente como diastereoisómero, el diastereómero está presente a un exceso diastereomérico mayor o igual que aproximadamente 80%, más preferiblemente, a un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente 90%, más preferiblemente todavía, a un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente 95%, más preferiblemente todavía, a un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente 98%, lo más preferiblemente, a un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente 99%.

[0027] Por otra parte, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tales están destinadas a ser incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también están destinados a ser incluidos dentro del alcance de esta invención.

[0028] Bajo la nomenclatura estándar usada en toda esta descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente "fenilo-C₁₋₆alquiloaminocarboniloC₁₋₆alquilo" se refiere a un grupo de la fórmula



[0029] Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva, particularmente en los Esquemas y Ejemplos, son las siguientes:

AIBN	= Azobisisobutironitrilo
BINPA	= 2,2'-bis-(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo
DCE	= Dicloroetano
DIPEA o DIEA	= Diisopropiletilamina
DMF	= N, N-dimetilformamida
DMSO	= Dimetilsulfóxido
GC	= Cromatografía de gases
MEK	= Metilo etilo cetona
Mesilo	= Metilsulfonilo
MTBE	= Metilo <i>terc</i> -butilo éter
NBS	= N-Bromosuccinimida
NORIT A-SUPRA	= Carbón activado en polvo disponible de NORIT America Inc.
Pd(OAc) ₂	= Acetato de paladio (II)
(Ph ₃ P)PdCl ₂ o Pd (PPh ₃) ₂ Cl ₂	= Cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
Ph	= Fenilo
SEM	= 2-(trimetilsililo)etoximetilo
SEMCI o SEM-Cl	= Cloruro de 2-(trimetilsililo)etoximetilo
TEA	= Trietilamina
THF	= Tetrahidrofurano
Tosilo	= <i>p</i> -toluenosulfonilo
XantPhos	= 4,5-Bis (difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno

[0030] Tal como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "forma aislada" significará que el compuesto está presente en una forma que es independiente de cualquier mezcla sólida con otro compuesto, sistema de disolvente o medio biológico. En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en el que el compuesto de fórmula (I) se prepara en forma aislada. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S), en el que el compuesto de fórmula (I-S) se prepara en una forma aislada. También se describe en la presente memoria un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos como se describe aquí, en el que el producto se prepara en una forma aislada.

[0031] Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "forma sustancialmente pura" significará que el porcentaje en moles de impurezas en el compuesto aislado es menor que aproximadamente 5,0 por ciento en moles, preferiblemente menos de aproximadamente 2,0 por ciento en moles, más preferiblemente, menos que aproximadamente 0,5 por ciento en moles, lo más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,1 por ciento en moles. En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en el que el compuesto de fórmula (I) se prepara como una forma sustancialmente pura. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S), en el que el compuesto de fórmula (I-S) se prepara como una forma sustancialmente pura. También se describe aquí un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos como se describe en la presente memoria, en el que el producto se prepara como una forma sustancialmente pura.

[0032] Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "sustancialmente libre de una forma de sal correspondiente" cuando se utiliza para describir el compuesto de fórmula (I) significará

que el por ciento en moles de la forma de sal correspondiente en la base aislada de fórmula (I) es menor que aproximadamente 5,0 por ciento en moles, preferiblemente menos de aproximadamente 2,0 por ciento en moles, más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,5 por ciento en moles, lo más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1 por ciento en moles. En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en el que el compuesto de fórmula (I) se prepara en una forma que está sustancialmente libre de la forma de sal correspondiente. En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-S), en donde el compuesto de fórmula (I-S) se prepara en una forma que está sustancialmente libre de la forma de sal correspondiente. También se describe aquí un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos como se describe en la presente documento, en el que el producto se prepara en una forma que es sustancialmente libre de la forma de sal correspondiente.

[0033] Tal como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, los términos "tratar", "tratamiento" y similares, deberán incluir el manejo y cuidado de un sujeto o paciente (preferiblemente mamífero, más preferiblemente un ser humano) con el propósito de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones, o eliminar la enfermedad, condición o trastorno.

[0034] Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "prevención" incluye (a) reducción de la frecuencia de uno o más síntomas; (b) reducción de la gravedad de uno o más síntomas; (c) el retraso o la evitación del desarrollo de síntomas adicionales; y/o (d) el retraso o la evitación del desarrollo de la enfermedad o condición.

[0035] Un experto en la técnica reconocerá que la presente invención está dirigida a métodos de prevención, un sujeto en necesidad de los mismos (es decir, un sujeto con necesidad de prevención) deberá incluir cualquier sujeto o paciente (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano) que haya experimentado o exhibido al menos un síntoma del trastorno, enfermedad o afección a prevenir. Además, un sujeto que lo necesite puede ser adicionalmente un sujeto (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano) que no ha mostrado ningún síntoma del trastorno, enfermedad o afección a prevenir, pero que ha sido considerado por un médico, u por otra profesión médica un sujeto en riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o condición. Por ejemplo, se puede considerar que el sujeto corre el riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o afección (y, por tanto, necesidad de prevención o tratamiento preventivo) como consecuencia del historial médico del sujeto, incluyendo, pero sin limitarse a, antecedentes familiares, disposición, trastornos o condiciones coexistentes (comórbidas), pruebas genéticas y similares.

[0036] El término "sujeto" como se utiliza aquí, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado y/o exhibido al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir.

[0037] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa aquí, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

[0038] Tal como se utiliza aquí, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

[0039] Tal como se establece más ampliamente en esta descripción escrita, los términos tales como "reaccionar" se usan en el presente documento en referencia a una entidad química que es cualquiera de: (a) la forma en realidad recitada de tal entidad química, y (b) cualquiera de las formas de tal entidad química en el medio en el que se está considerando el compuesto cuando se nombra.

[0040] Un experto en la técnica reconocerá que, cuando no se especifique lo contrario, el paso de reacción se lleva a cabo en condiciones adecuadas, de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. Un experto en la técnica reconocerá además que, en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones tal como se presentan en la presente memoria, en las que se diga un reactivo o clase/tipo de reactivo (por ejemplo base, disolvente, etc.) en más de una etapa de un proceso, se seleccionan independientemente para cada etapa de reacción y pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo, cuando dos etapas de un procedimiento recitan una base orgánica o inorgánica como reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para la primera etapa puede ser igual o diferente que la base orgánica o inorgánica de la segunda etapa. Además, un experto en la técnica reconocerá que cuando una etapa de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una diversidad de disolventes o sistemas disolventes, dicha etapa de reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de los disolventes o sistemas disolventes adecuados. Un experto en la técnica reconocerá además que cuando dos etapas de reacción o proceso consecutivas se ejecutan sin aislamiento del producto intermedio (es decir, el producto de la primera de las dos etapas consecutivas de reacción o proceso), entonces las etapas primera y segunda de reacción o proceso se pueden hacer funcionar en el mismo disolvente o sistema disolvente; o alternativamente se pueden

hacer funcionar en diferentes disolventes o sistemas disolventes después del intercambio de disolventes, que pueden completarse según métodos conocidos.

[0041] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en este documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que si el término "alrededor" se usa explícitamente o no, cada cantidad dada en este documento se refiere al valor dado real, y también se refiere a la aproximación a dicho valor dado que se podría inferir razonablemente en base a la destreza ordinaria en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

[0042] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en el presente documento se recitan como un intervalo de aproximadamente una cantidad X a aproximadamente cantidad Y. Se entiende que cuando un intervalo es recitado, el rango no se limita a los límites superior e inferior, sino que incluye el intervalo completo desde aproximadamente la cantidad X hasta aproximadamente la cantidad Y, o cualquier cantidad o intervalo entremedio.

[0043] Ejemplos de disolventes adecuados, bases, temperaturas de reacción, y otros parámetros y componentes de la reacción están dentro de las descripciones detalladas que siguen en el presente documento. Un experto en la técnica reconocerá que la enumeración de dichos ejemplos no pretende, y no debe ser interpretada, como limitante de ninguna manera de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación. Un experto en la técnica reconocerá además que cuando una etapa de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una diversidad de disolventes o sistemas disolventes, dicha etapa de reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de los solventes adecuados o sistemas disolventes.

[0044] Tal como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "disolvente aprótico" significará cualquier disolvente que no cede un protón. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no limiten a DMF, 1,4-dioxano, THF, acetonitrilo, piridina, dicloroetano, diclorometano, MTBE, tolueno, acetona y similares.

[0045] Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "grupo saliente" significará un átomo o grupo cargado o no cargado, que sale durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato, y similares.

[0046] Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. JFW McOmie, Plenum Press, 1973; y TW Greene y PGM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley y Sons, 1991. Los grupos protectores pueden ser eliminados en una etapa subsiguiente conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

[0047] Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "grupo protector de nitrógeno" significará un grupo que puede estar unido a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de participar en una reacción y que podría ser fácilmente extraído tras la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no están limitados a carbamatos-grupos de la fórmula -C(O)OR en donde R es por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, CH₂=CH-CH₂-, y similares; Amidas de la fórmula -C(O)-R' en la que R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo y similares; derivados de sulfonilo N--grupos de la fórmula -SO₂-R", en el que R" es, por ejemplo, toliolo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8- pentametilcromano-6-il-, 2,3,6-trimetilo-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados pueden encontrarse en textos tales como TW Greene y PGM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

[0048] Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos según la invención dan lugar a mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden por ejemplo resolverse en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-ácido tartárico y/o (+)-di-p-toluoil-L-ácido tartárico seguido por cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido por separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

[0049] Además, HPLC quiral contra un estándar se puede utilizar para determinar el porcentaje de exceso enantiomérico (%ee). El exceso enantiomérico se puede calcular como sigue:

$$[(R_{\text{moles}} - S_{\text{moles}}) / (R_{\text{moles}} + S_{\text{moles}})] \times 100\%$$

donde Rmoles y Smoles son las fracciones molares R y S de la mezcla tales que Rmoles+Smoles = 1. El exceso

enantiomérico se puede calcular alternativamente a partir de las rotaciones específicas del enantiómero deseado y la mezcla preparada como sigue:

$$ee = ([\alpha\text{-obs}] / [\alpha\text{-max}]) \times 100$$

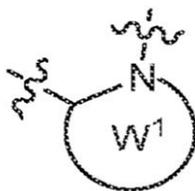
5
 [0050] Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Así, sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dicetrato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocioruro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclorato, tosilato, trietioduro y valerato.

25
 [0051] Los ácidos representativos que pueden utilizarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: ácidos incluyendo ácido acético, 2,2-ácido dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico (+)-(1S)-canfor-10-ácido sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido caprílico, ácido caprolítico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, 2-hidroxi-ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptonico, D-ácido glucónico, D-ácido glucorónico, L-ácido glutámico, α -oxo-ácido glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido hidrobromico, ácido hidrociorico, (+)-L-ácido láctico, (\pm)-DL-ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, (-)-L-ácido málico, ácido malónico, (\pm)-DL-ácido mandélico, ácido metanosulfónico, naftaleno-2-ácido sulfónico, naftaleno-1,5-ácido disulfónico, 1-hidroxi-2-ácido naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, L-ácido piroglutámico, ácido salicílico, 4-amino-ácido salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, (+)-L-ácido tartárico, ácido tiocianico, p-ácido toluenosulfónico y ácido undecilénico.

40
 [0052] Bases representativas que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: bases incluyendo amoníaco, L-arginina, benetamina, benzetamina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilo-Glucamina, hidrabamina, 1 H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietilo) morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietilo)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

45 Procesos de la presente invención

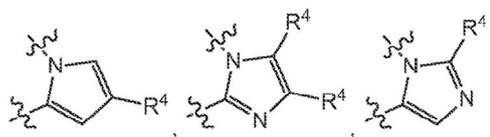
[0053] La presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), en donde



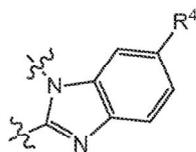
se selecciona del grupo que consiste en

60

65

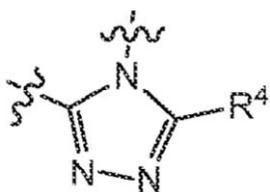


5



10 y

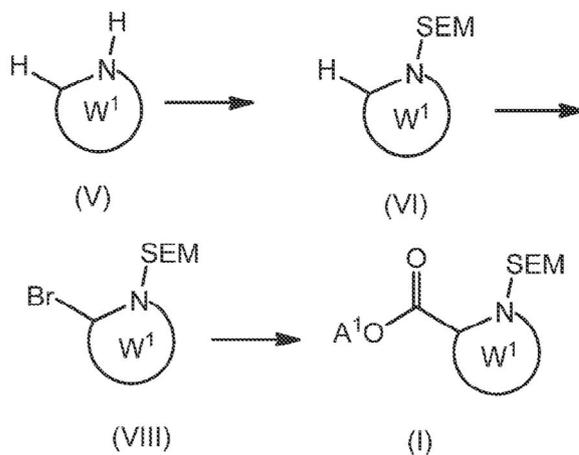
15



20

como se indica en el Esquema 1, a continuación.

25



30

35

40

45

Esquema 1

[0054] Por consiguiente, una fórmula de compuesto adecuadamente sustituida (V), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con SEMCI, un compuesto conocido, en el que el SEMCI está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (en relación a los moles del compuesto de fórmula (V)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,01 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad mayor que 1,0 equivalentes molares;

en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuada seleccionada, tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , TEA, piridina, y similares, preferiblemente K_2CO_3 ; en el que la base inorgánica es, de preferencia en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (en relación a los moles del compuesto de fórmula (V)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 2,0 equivalentes molares;

en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como acetona, 2-butanona, DCE, y similares, preferiblemente acetona; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente $60^\circ C$, más preferiblemente a aproximadamente $45^\circ C$;

para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VI) o una mezcla de los correspondientes regioisómeros protegidos por SEM del compuesto de fórmula (VI). Preferiblemente, la mezcla de regioisómeros protegidos por

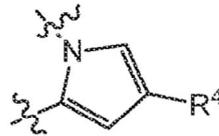
SEM de fórmula (VI) no están separados.
[0055] Un experto en la técnica reconocerá que cuando

5



10

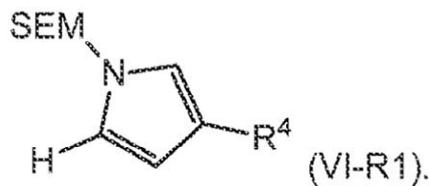
15 es



20

haciendo reaccionar después el compuesto de fórmula (V) con SEMCl, como se describe anteriormente, producirá el compuesto correspondiente protegido por SEM de fórmula (VI-R1)

25

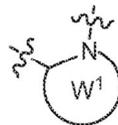


30

35

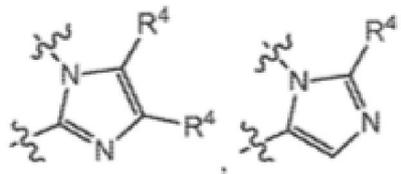
[0056] Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que cuando

40



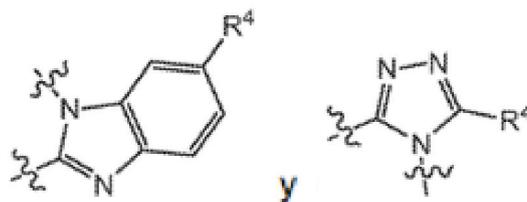
se selecciona del grupo que consiste en

45



50

55



60

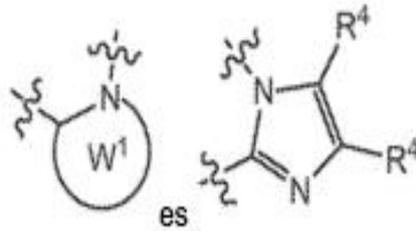
haciendo reaccionar después el compuesto de fórmula (V) con SEMCl, como se describió anteriormente, dará lugar a una mezcla que comprende dos o tres de los correspondientes regioisómeros protegidos por SEM, como se define

65

aquí. Más particularmente,

en donde

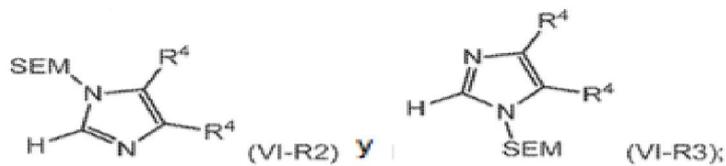
5



10

15 la reacción del compuesto de fórmula (V) con SEMCl puede producir una mezcla que comprende los siguientes dos regioisómeros protegidos por SEM:

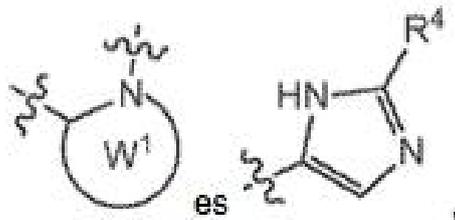
20



25

donde

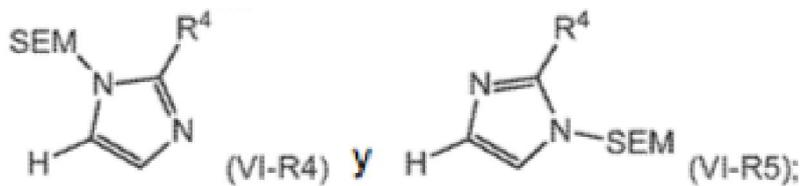
30



35

40 la reacción del compuesto de fórmula (V) con SEMCl puede producir una mezcla que comprende los siguientes dos regioisómeros protegidos SEM:

40

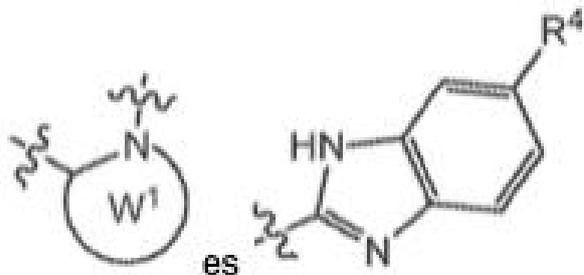


45

donde

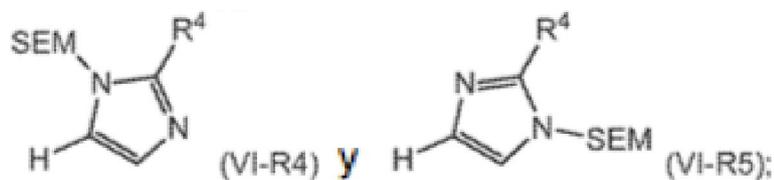
50

55

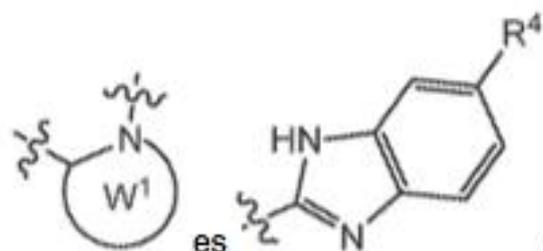


60

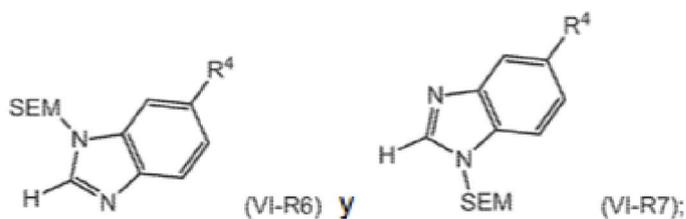
65 la reacción del compuesto de fórmula (V) con SEMCl puede producir una mezcla que comprende las siguientes dos regioisómeros protegidos por SEM:



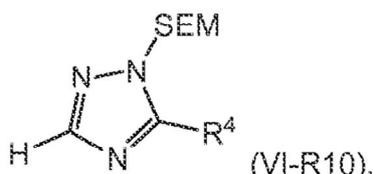
10 y en donde



25 la reacción del compuesto de fórmula (V) con SEMCl puede producir una mezcla que comprende cualquiera de dos o tres de los siguientes regioisómeros protegidos SEM:



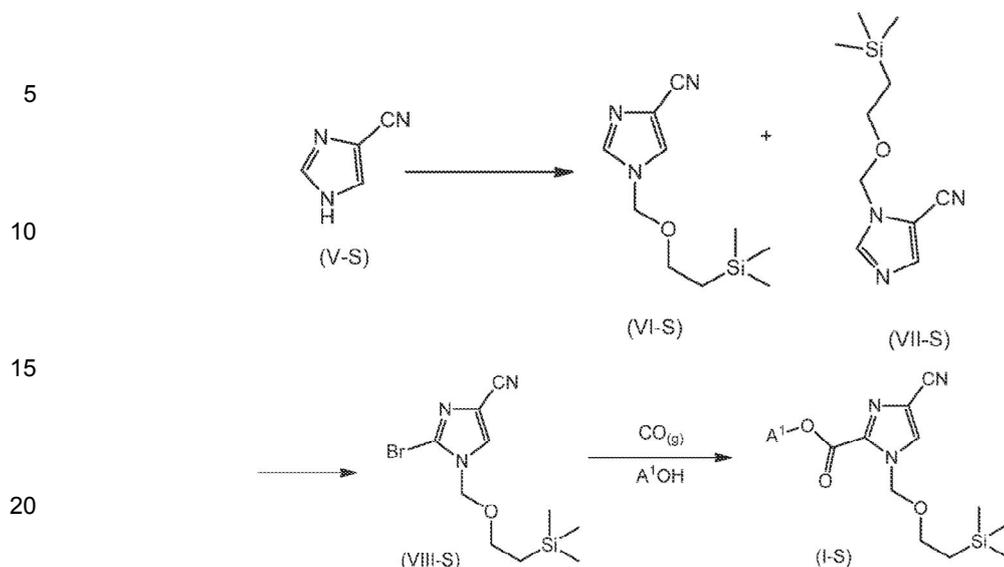
40 y



50 **[0057]** El compuesto de fórmula (VI) o correspondiente mezcla de regioisómeros del compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con una fuente adecuada seleccionada de bromo, tal como NBS, Br₂(g), 1,3-dibromo-5, 5-dimetilhidantoína, y similares, preferiblemente NBS; en el que la fuente de bromo está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares;

55 opcionalmente en presencia de un iniciador seleccionado adecuadamente tal como AIBN, y similares; en el que el iniciador está presente preferiblemente en una cantidad catalítica, por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 1,0% en moles (es decir, 0,01 equivalentes molares); □ en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DCE, CCl₄, y similares, preferiblemente DCE; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 45°C a aproximadamente 100°C, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 55°C a aproximadamente 80°C, más preferiblemente a una temperatura a aproximadamente 60°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII).

- 5 **[0058]** El compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar con gas monóxido de carbono o una fuente seleccionada adecuadamente de monóxido de carbono tal como un metal de carbonilo adecuadamente seleccionado, tal como hexacarbonilo de tungsteno, hexacarbonilo de molibdinio, y similares, opcionalmente en una atmósfera de monóxido de carbono; en el que el compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar preferiblemente con el gas de monóxido de carbono en una atmósfera de monóxido de carbono, preferiblemente a una presión en el intervalo de aproximadamente 275790 Pa (40 psi) a aproximadamente 620528 Pa (90 psi), más preferiblemente a una presión de aproximadamente 413.685 Pa (60 psi), por ejemplo, a una presión en el intervalo de aproximadamente 3,0 bar a aproximadamente 4,0 bar;
- 10 en presencia de una base orgánica terciaria tal como TEA, DIPEA, y similares, preferiblemente TEA; en el que la base orgánica está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 15,0 equivalentes molares (en relación a los moles del compuesto de fórmula (VIII)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 5 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 3,0 equivalentes molares; (donde un experto en la técnica reconocerá que aunque el uso de una amina no terciaria puede dar el producto deseado, el uso de una amina no terciaria también dará lugar a la competencia durante la reacción y por lo tanto rendimientos más bajos del producto deseado);
- 15 en presencia de un sistema de acoplamiento adecuadamente seleccionado, tal como un sistema de acoplamiento catalizador pre-hecho, como BINAP- PdCl₂, (Ph₃P)₂PdCl₂ y similares, o un sistema de acoplamiento catalizador *in situ*, tal como mezclas de un compuesto de paladio seleccionado adecuadamente tal como PdCl₂(CH₃CN)₂, Pd(OAc)₂, y similares, y un ligando seleccionado adecuadamente tal como BINAP, Xantphos, y similares, preferiblemente una mezcla de Pd(OAc)₂ y Xantphos; por ejemplo, una mezcla 1:1 (molar) de un compuesto de
- 20 paladio y un ligando, preferiblemente un 1:1 (mezcla molar) de Pd(OAc)₂ y Xantphos;
- 25 en el que el sistema de acoplamiento, o cada componente de sistema de acoplamiento de catalizador *in situ*, está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de alrededor de 2,0 mol% a aproximadamente 6,0% en moles (en relación a los moles del compuesto de fórmula (VIII)) , más preferiblemente, en una cantidad en el intervalo de forma aproximadamente 2,0 mol% a aproximadamente 3,5% en moles, más preferiblemente en una
- 30 cantidad de aproximadamente 2,5% en moles; (en el que la elección de Xantphos resulta en, por ejemplo, rendimientos mejorados);
- 35 (En un ejemplo, el sistema de acoplamiento es una mezcla *in situ* de un compuesto de paladio y un ligando, en el que el sistema de acoplamiento está presente en una cantidad de aproximadamente 5,0% en moles. En otro ejemplo, el sistema de acoplamiento es una mezcla *in situ* de un compuesto de paladio y un ligando, en el que el compuesto de paladio está presente en una cantidad de aproximadamente 2,5% en moles y el ligando está presente en una cantidad de aproximadamente 2,5% en moles).
- 40 en un alcohol seleccionado adecuadamente (disolvente) de la fórmula A¹OH, en la que A¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₃alquilo, preferiblemente, A¹ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo, más preferiblemente A¹ es etilo; en el que el alcohol de la fórmula A¹OH está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 molar a aproximadamente 5,0 molar, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 molar a aproximadamente 4,0 molar;
- 45 preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 70°C a aproximadamente 90°C, más preferiblemente a aproximadamente 80°C; (en el que los resultados de temperatura más baja en, por ejemplo, menos de-SEM de formación de subproductos) para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I). **[0059]**
- 50 En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (ES), como se indica en el Esquema 2, a continuación.



Esquema2

30 **[0060]** Por consiguiente, un compuesto de fórmula sustituido adecuadamente (VS), un compuesto conocido o un
 compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con SEMCI, un compuesto conocido, en el que el
 SEMCI está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,75 a aproximadamente
 2,0 equivalentes molares (en relación a los moles del compuesto de fórmula (VS)), más preferiblemente en una
 35 cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,01 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, más
 preferiblemente en una cantidad mayor que 1,0 equivalentes molares;

en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuada seleccionada, tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , TEA, piridina, y
 similares, preferiblemente K_2CO_3 ; en el que la base inorgánica es, de preferencia en una cantidad en el intervalo de
 40 aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (en relación a los moles del compuesto de
 fórmula (VS)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5,
 más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 2,0 equivalentes molares;

en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como acetona, 2-butanona, DCE, y similares,
 preferiblemente acetona; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a
 45 aproximadamente $60^\circ C$, más preferiblemente a aproximadamente $45^\circ C$; □ para producir una mezcla de
 regioisómeros, el compuesto correspondiente de fórmula (VI-S) y el compuesto de fórmula (VII-S). Preferiblemente,
 la mezcla de regioisómeros de fórmula (VI-S) y de fórmula (VII-S) no están separados.

[0061] La mezcla de regioisómeros de fórmula (VI-S) y de fórmula (VII-S) se hace reaccionar con una fuente
 50 adecuada seleccionada de bromo, tal como NBS, $Br_2(g)$, 1,3-dibromo-5,5 dimetilo-hidantoína, y similares,
 preferiblemente NBS; en el que la fuente de bromo está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de
 aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el
 intervalo de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,25 equivalentes molares, más preferiblemente en una
 55 cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares; □ opcionalmente en
 presencia de un iniciador seleccionado adecuadamente tal como AIBN, y similares; en el que el iniciador está
 presente preferiblemente en una cantidad catalítica, por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 1,0 por ciento
 en moles (0,01 equivalentes molares);

en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como DCE, CCl_4 , y similares, preferiblemente DCE;
 60 preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $45^\circ C$ a aproximadamente $100^\circ C$, más
 preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $55^\circ C$ a aproximadamente $80^\circ C$, más
 preferiblemente a una temperatura a aproximadamente $60^\circ C$; □ para producir el compuesto correspondiente de
 fórmula (VIII-S).

[0062] El compuesto de fórmula (VIII-S) se hace reaccionar con gas monóxido de carbono (o una fuente
 65 seleccionada adecuadamente de monóxido de carbono tal como un metal de carbonilo adecuadamente

seleccionado, tal como hexacarbonilo de tungsteno, hexacarbonilo de molibdenio, y similares, opcionalmente bajo un atmósfera de monóxido de carbono); en el que el compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar preferiblemente con el gas de monóxido de carbono en una atmósfera de monóxido de carbono, preferiblemente a una presión en el intervalo de aproximadamente 275790 Pa (40 psi) a aproximadamente 620528 Pa (90 psi), más preferiblemente a una presión de aproximadamente 413685 Pa (60 psi) (por ejemplo, a una presión en el intervalo de aproximadamente 3,0 bar a aproximadamente 4,0 bar);

en presencia de una base orgánica terciaria tal como TEA, DIPEA, y similares, preferiblemente TEA; en el que la base orgánica está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 15,0 equivalentes molares (en relación a los moles del compuesto de fórmula (VIII-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 5,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 3,0 equivalentes molares; (donde un experto en la técnica reconocerá que aunque el uso de una amina no terciaria puede dar el producto deseado, el uso de una amina no terciaria también dará lugar a la competencia durante la reacción y por lo tanto rendimientos más bajos del producto deseado);

en presencia de un sistema de acoplamiento adecuadamente seleccionado, tal como un sistema de acoplamiento catalizador pre-hecho, como BINAP- PdCl₂, (Ph₃P)₂PdCl₂ y similares, o un sistema *in situ* de acoplamiento catalizador, tal como mezclas de un compuesto de paladio seleccionado adecuadamente tal como PdCl₂(CH₃CN)₂, Pd(OAc)₂, y similares, y un ligando seleccionado adecuadamente tal como BINAP, Xantphos, y similares, preferiblemente una mezcla de Pd(OAc)₂ y Xantphos; por ejemplo, una mezcla 1:1 (molar) de un compuesto de paladio y un ligando, preferiblemente una mezcla 1:1 (molar) de Pd(OAc)₂ y Xantphos;

en el que el sistema de acoplamiento, o cada componente del sistema *in situ* de acoplamiento de catalizador, está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de alrededor de 2,0 % en moles a aproximadamente 6,0% en moles (en relación a los moles del compuesto de fórmula (VIII)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de forma aproximadamente 2,0 mol% a aproximadamente 3,5% en moles, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 2,5% en moles; (donde la elección de Xantphos resulta en, por ejemplo, rendimientos mejorados);

(En un ejemplo, el sistema de acoplamiento es una mezcla *in situ* de un compuesto de paladio y un ligando, en el que el sistema de acoplamiento está presente en una cantidad de aproximadamente 5,0% en moles. En otro ejemplo, el sistema de acoplamiento es una mezcla *in situ* de un compuesto de paladio y un ligando, en el que el compuesto de paladio está presente en una cantidad de aproximadamente 2,5% en moles y el ligando está presente en una cantidad de aproximadamente 2,5% en moles).

en un alcohol seleccionado adecuadamente (disolvente) de la fórmula A¹OH, en la que A¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₃alquilo, preferiblemente, A¹ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo, más preferiblemente, A¹ es etilo; en el que el alcohol de la fórmula A¹OH está presente preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5,0 molar, más preferiblemente en una cantidad de 2,0 a alrededor de 4,0 molar;

preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 120°C, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 70°C a aproximadamente 90°C, más preferiblemente a aproximadamente 80°C; (donde la temperatura resulta en, por ejemplo, menos formación de subproductos de-SEM); para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-S).

Ejemplos

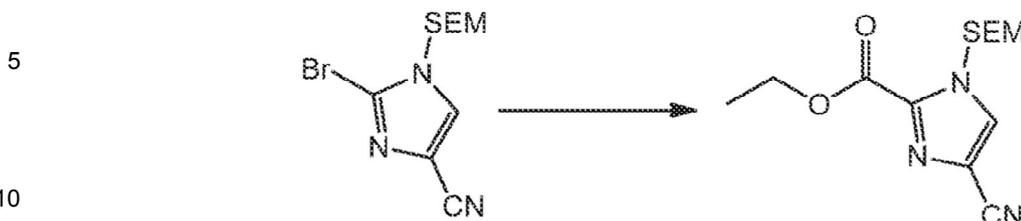
[0063] Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no pretenden y no deben interpretarse para limitar en modo alguno la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen después.

[0064] En los ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis se listan como aislados como residuo. Se entenderá por alguien de experiencia ordinaria en la técnica que el término "residuo" no limita el estado físico en el que se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe, y similares. Un experto en la técnica reconocerá además que en los ejemplos que siguen, el término "capa-trapo" se refiere a la emulsión que puede formar entre las capas orgánica y acuosa durante la realización de la separación.

Ejemplo de síntesis 1

Etilo, 4-ciano-1-(2-(trimetilsililo)etoxi) metilo -1H-imidazol-2-carboxilato de metilo

[0065]



15 [0066] Un reactor de acero inoxidable MULTIMAX de 60 ml se cargó con 2-bromo-1-((2-(etoxi metilo trimetilsililo)-1H-imidazol-4-carbonitrilo ((2,41 g, 7,97 mmol, 1 equiv), etanol (32,0 ml, 25,32 g, 549,64 mmol) TEA (3,30 ml, 2,40 g, 23,68 mmol), BINAP racémico (0,12 g, 0,20 mmol) y diclorobis (acetonitrilo) paladio (II) (0,05 g, 0,20 mmol). El reactor se cerró, se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces, se calentó a 70°C y se presurizó a una presión interna por debajo de 0,5 bar. El monóxido de carbono se introdujo en el reactor a una presión de 4 bar, con agitación a 400 rpm. La reacción se dejó proceder con el monitoreo GC. Después de 4 horas a 70°C, la temperatura se aumentó a 80°C, la agitación se incrementó a 600 rpm, mientras que la presión de CO se mantuvo a 4 bar. La reacción se dejó proceder durante una adición de 3 días en estas condiciones. Después se dejó que la mezcla resultante se enfriara a temperatura ambiente dando como resultado una solución de color rojo con la precipitación negra en la parte inferior del reactor. La mezcla de producto resultante se filtró, se lavó con etanol y el reactor se enjuagó con etanol; para un volumen total de 63 mL.

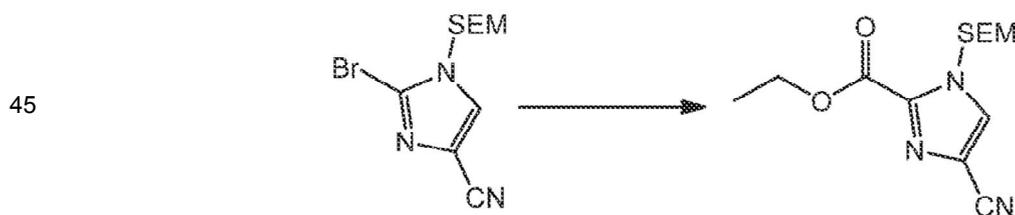
25 [0067] Se añadió agua a una parte de la mezcla de productos (25 ml) (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de isopropilo (20 ml). Se añadió agua adicional (15 ml) para dar una buena separación, lavándose la capa orgánica dos veces más con agua (15 ml). Se dejó la capa orgánica combinada resultante (una solución de color rojo) durante la noche, con la solidificación de mezcla.

30 [0068] La parte restante (33 ml) de la mezcla de producto se evaporó en un evaporador rotatorio y el residuo resultante se disolvió en acetato de isopropilo (20 ml) y agua (20 ml). Las capas resultantes se separaron, la capa orgánica se lavó dos veces con agua (20 ml), y la mezcla resultante se evaporó en un evaporador rotatorio para dar un residuo oleoso de color rojo.

35 Ejemplo de Síntesis 2

Etilo, 4-ciano-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo

[0069]



55 [0070] Un reactor de acero inoxidable MULTIMAX 500 ml se cargó con 2-bromo-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (25,80 g, 75,12 mol, 1 equiv), etanol (300,00 ml, 237,39g, 5.152,92 mmol) TEA (32,00 ml, 23,23 g, 229,58 mmol), Xantphos (1,10 g, 1,90 mmol) y Pd(OAc)₂(0,41 g, 1,83 mmol). El reactor se cerró, se purgó con dos veces con monóxido de carbono, se calentó a 80°C y se presurizó a una presión interna por debajo de 1,0 bar. El monóxido de carbono se introdujo en el reactor a una presión de 4 bar, con agitación a 500 rpm. La reacción se dejó proceder con el monitoreo GC. Después de 2 horas, la velocidad de agitación se aumentó a 750 rpm y la reacción se dejó proceder en estas condiciones durante la noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla resultante (que contenía un residuo de color amarillo) se transfirió a un matraz en forma de pera. El disolvente se evaporó para producir un residuo seco.

60 [0071] El residuo seco se recogió en tolueno, se añadió agua (150 ml) (225 ml), la mezcla se agitó durante unos minutos y la capa-trapo se separó por filtración. Las capas resultantes se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (150 ml), la capa de trapo se descartó con la capa acuosa, y se lavó una segunda vez con agua (150 ml). Después, la capa orgánica se transfirió a un matraz de fondo redondo de 4 bocas y aproximadamente 50 ml de disolvente se separa por destilación. Después, la mezcla se secó azeotrópicamente a 100°C, observándose que

algún material se precipitaba y se adhería a las paredes de vidrio del matraz.

[0072] Para el resto de la mezcla de reacción se añadió tior de gel de sílice (8 g) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante unas pocas horas, deteniéndose a continuación sin agitar durante la noche. Después se filtró la mezcla resultante. A la mezcla resultante se añadió de nuevo tior de gel de sílice (6 g) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla resultante se filtró, los sólidos se lavaron con tolueno y la capa orgánica se evaporó en un rotavapor para dar el compuesto del título como un residuo.

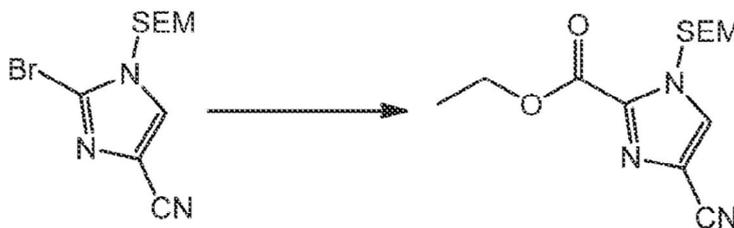
Cristalización

[0073] Para el resto del residuo (17,7 g) se añadió MTBE (18 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo. Se observó una solución que se obtiene a 40°C, mientras que en temperatura de reflujo se añadió el hexano (85 ml). La mezcla resultante se enfrió a 35°C y se sembró, observándose precipitación inmediata. Después, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con una mezcla de hexano 5:1: MTBE (60 ml total) y se secaron durante 2 horas a 45°C para producir el compuesto del título como un sólido

Ejemplo de Síntesis 3

Etilo, 4-ciano-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo)-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo

[0074]



[0075] Un reactor 5L se cargó con 2-bromo-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metilo) -1H-imidazol-4-carbonitrilo (337,6 g, 1116,96 mmol), etanol (2,4 L), TEA (472 ml), Pd(OAc)₂ (6,32 g, 28,21 mmol) y Xantphos (16,24 g, 28,05 mmol). El reactor se preparó para agitarse, purgado 10 veces con nitrógeno, a continuación, con monóxido de carbono 3 veces a una presión de aproximadamente 5 bar. A continuación, el reactor se cargó con 1,0 bar de monóxido de carbono y se calienta a 80°C. A continuación, la carga de monóxido de carbono se incrementó hasta aproximadamente 4 a 5 bar y la mezcla de reacción se agitó a 900 r/min durante 20 horas, después se enfrió a temperatura ambiente.

[0076] El disolvente se evaporó en un evaporador rotatorio para dar un residuo sólido de color rojo. Al residuo se añadió tolueno (1100 ml) y agua (1100 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min, después se filtró. Los sólidos se lavaron con tolueno (50 ml). Las capas de la mezcla resultante se separaron, la capa orgánica se lavó dos veces más con agua (1000 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron azeotrópicamente a aproximadamente 110°C, retirándose aproximadamente 100 ml de disolvente.

[0077] La mezcla resultante se enfrió a 90°C. A esta temperatura se añadieron 33,4 gramos NORIT A-SUPRA (33,4 g) y la mezcla resultante se agitó durante dos horas más a 90°C. La mezcla resultante se enfrió después a temperatura ambiente, y se filtró, lavándose los sólidos dos veces con tolueno (50 ml). La mezcla resultante se transfirió a un matraz de fondo redondo y se añadió tior de gel de sílice (82 g). La mezcla resultante se calentó a 90°C, y se agitó durante 4 horas a esta temperatura. La mezcla resultante se enfrió después a temperatura ambiente, se filtró, y los sólidos se lavaron dos veces con tolueno (50 ml). La mezcla resultante de nuevo se transfirió a un matraz de fondo redondo y se añadió tior de gel de sílice (82 g). La mezcla resultante se calentó a 90°C, y se agitó durante 20 horas a esta temperatura. La mezcla resultante se enfrió después a temperatura ambiente, se filtró, y los sólidos se lavaron dos veces con tolueno (50 ml). La mezcla resultante de nuevo se transfirió a un matraz de fondo redondo y se añadió tior de gel de sílice (82 g). La mezcla resultante se calentó a 90°C, y se agitó durante 4 horas a esta temperatura. La mezcla resultante se enfrió después a temperatura ambiente, se filtró, y los sólidos se lavaron dos veces con tolueno (50 ml).

[0078] La mezcla resultante se evaporó a continuación en un evaporador rotatorio a 50°C para producir un residuo sólido amarillo. Al residuo se le añadió etanol + 2% MEK (880 ml) y la mezcla resultante se calentó a 4°C, resultando en una solución homogénea de color naranja. Después se añadió agua (44 ml). A continuación se añadieron semillas del producto deseado y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 2 horas. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche y después se filtró. Los sólidos se lavaron dos veces con una mezcla de etanol: agua (150 ml: 100 ml, 125 ml), después se secaron durante la noche a 50°C para dar el

compuesto del título como un sólido.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

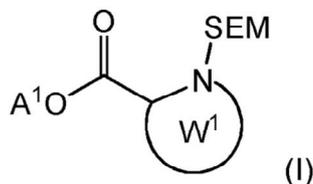
65

Reivindicaciones

5

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

10



15

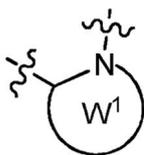
en el que

20

A¹ se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₃alquilo;

donde

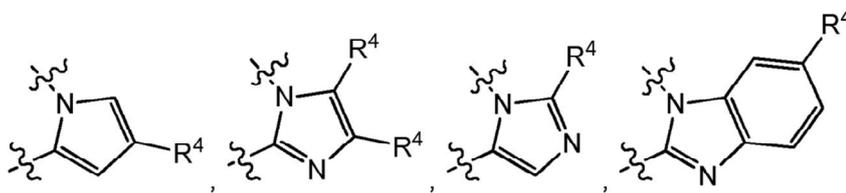
25



30

se selecciona del grupo que consiste en

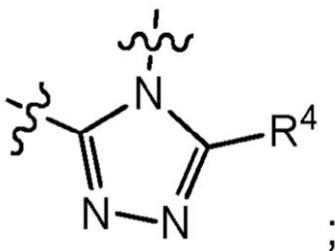
35



40

y

45



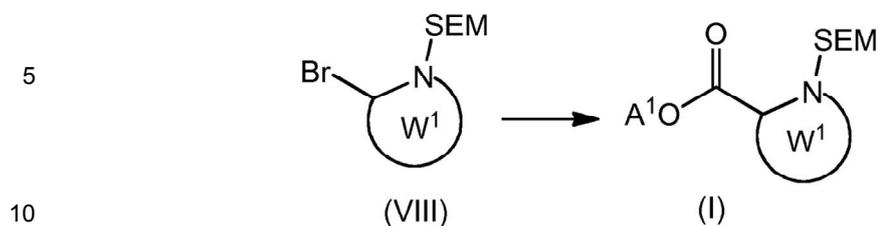
50

55

en el que cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -SC₍₁₋₄₎alquilo, -SOC₍₁₋₄₎alquilo, -SO₂C₍₁₋₄₎alquilo, -C₍₁₋₃₎alquilo, -CO₂R^d, -CONR^eR^f, -CCR^g, y -CN; □ y en el que R^d se selecciona de el grupo que consiste en hidrógeno y -C₍₁₋₃₎alquilo; R^e se selecciona entre el grupo que consiste en H y -C₍₁₋₃₎alquilo; R^f se selecciona del grupo que consiste en H y -C₍₁₋₃₎alquilo; y R^g se selecciona del grupo que consiste en H, -CH₂OH y -CH₂CH₂OH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende

60

65

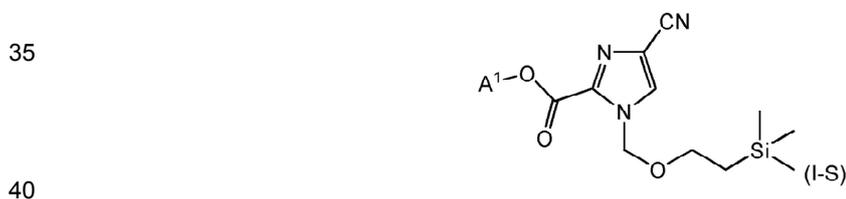


15 la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con gas monóxido de carbono o fuente de monóxido de carbono; en presencia de una base orgánica terciaria; en presencia de sistema de acoplamiento; en un alcohol de la fórmula A^1OH ; a una temperatura en el intervalo de $60^\circ C$ a $120^\circ C$; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I).

20 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A^1 se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo; y en donde

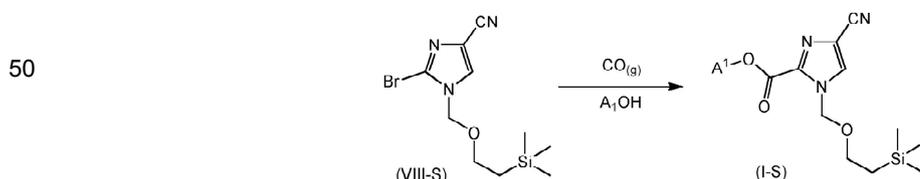


30 3. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



45 A^1 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-3} alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende



60 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIII-S) con gas monóxido de carbono o fuente de monóxido de carbono; en presencia de una base orgánica terciaria; en presencia de sistema de acoplamiento; en un alcohol de la fórmula $A^1 OH$; a una temperatura en el intervalo de $60^\circ C$ a $120^\circ C$; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I-S).

65 4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en el que el monóxido de carbono o fuente de monóxido de carbono es un metal carbonilo seleccionado del grupo que consiste de hexacarbonilo de tungsteno y hexacarbonilo de molibdinio.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en el que el monóxido de carbono o fuente de monóxido

de carbono es gas de monóxido de carbono, o más específicamente en el que el gas de monóxido de carbono está presente a una presión en el intervalo de 275790 Pa (40 psi) a 620528 Pa (90 psi), o más específicamente en el que el gas de monóxido de carbono está presente a una presión en el intervalo de 275790 Pa (40 psi) a 413685 Pa (60 psi), o más específicamente, en el que se hace reaccionar el gas de monóxido de carbono a una presión de aproximadamente 413.685 Pa (60 psi).

6 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en el que base orgánica terciaria se selecciona del grupo que consiste en TEA y DIPEA, o más específicamente en el que la base orgánica terciaria es TEA, o más específicamente en el que el TEA está presente en una cantidad en el intervalo de 1,05 a 5,0 equivalentes molares, o más específicamente en el que el TEA está presente en una cantidad en el intervalo de 2,0 a 4,0 equivalentes molares, o más específicamente en el que el TEA está presente en una cantidad de aproximadamente 3,0 equivalentes molares.

7 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en el que el sistema de acoplamiento es un sistema de acoplamiento catalizador pre-hecho, o más específicamente en el que el sistema de acoplamiento pre-hecho se selecciona del grupo que consiste en BINAP-PdCl₂ y (Ph₃P)₂PdCl₂.

8 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en el que el sistema de acoplamiento es una mezcla de un compuesto de paladio y un ligando.

9 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el compuesto de paladio se selecciona entre el grupo que consiste de PdCl₂(CH₃CN)₂ y Pd(OAc)₂, o más específicamente en el que el compuesto de paladio es Pd(OAc)₂, o más específicamente en el que el Pd(OAc)₂ está presente en una cantidad en el intervalo de 2,0% en moles a 6,0% en moles, o más específicamente en el que el Pd(OAc)₂ está presente en una cantidad en el intervalo de 2,0% en moles a 3,5 % en moles, o más específicamente en el que el Pd(OAc)₂ está presente en una cantidad de aproximadamente 2,5% en moles.

10 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el ligando se selecciona del grupo que consiste de BINAP y Xantphos, o más específicamente en el que el ligando es Xantphos, o más específicamente en el que el Xantphos está presente en una cantidad en el intervalo de 2,0% en moles a 6,0% en moles, o más específicamente en el que el Xantphos está presente en una cantidad en el intervalo de 2,0% en moles a 3,5% en moles, o más específicamente en el que el Xantphos está presente en una cantidad de aproximadamente 2,5% en moles.

11 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el compuesto de paladio es Pd(OAc)₂ y el ligando es Xantphos, o más específicamente en el que el Pd(OAc)₂ está presente en una cantidad en el intervalo de 2,0% en moles a 3,5% en moles; y en el que el Xantphos está presente en una cantidad en el intervalo de 2,0% en moles a 3,5% en moles.

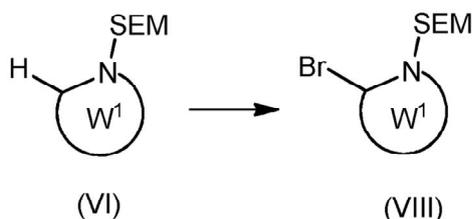
12 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el sistema de acoplamiento es una mezcla 1:1 de un compuesto de paladio y un ligando; en el que el compuesto de paladio es Pd(OAc)₂; y en el que el ligando es Xantphos; y en el que el sistema de acoplamiento está presente en una cantidad en el intervalo de 2,0% en moles a 6,0% en moles.

13 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el sistema de acoplamiento es una mezcla de un compuesto de paladio y un ligando; en el que el compuesto de paladio es Pd(OAc)₂; en el que el Pd(OAc)₂ está presente en una cantidad en el intervalo de 2,0% en moles a 3,5% en moles; en el que el ligando es Xantphos; y en el que el Xantphos está presente en una cantidad en el intervalo de 2,0% en moles a 3,5% en moles, o más específicamente en el que el Pd(OAc)₂ está presente en una cantidad de aproximadamente 2,5% en moles y Xantphos está presente en una cantidad de aproximadamente 2,5% en moles.

14 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en el que el alcohol de la fórmula A¹OH se selecciona del grupo que consiste en metanol y etanol, o más específicamente en el que el alcohol de la fórmula A¹OH es el etanol, o más específicamente en el que el alcohol de fórmula A¹OH está presente en una cantidad en el intervalo de 1,5 molar a 5,0 molar, o más específicamente en el que el alcohol de la fórmula A¹OH está presente en una cantidad en el intervalo de 2,0 molar a 4,0 molar.

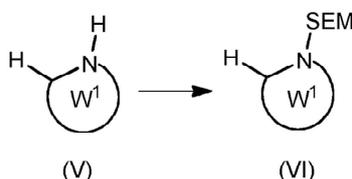
15 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en el que el compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar con el monóxido de carbono o fuente de monóxido de carbono a una temperatura en el intervalo de 70°C a 90°C, o más específicamente en el que el compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar con el monóxido de carbono o fuente de monóxido de carbono a una temperatura de aproximadamente 80°C.

16 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además



10
15
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) o mezcla de regioisómeros correspondientes protegidos por SEM del mismo con una fuente de bromo; en un disolvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII).

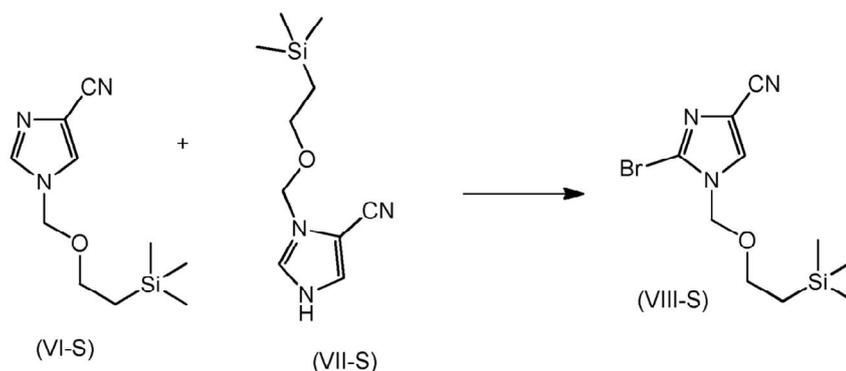
17 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende además



25
30
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con SEMCl; en presencia de una base orgánica o inorgánica; en un disolvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VI) o una mezcla de los correspondientes regioisómeros protegidos por SEM.

35
40
18 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el gas monóxido de carbono o fuente de monóxido de carbono es gas de monóxido de carbono; en el que el gas de monóxido de carbono está presente en una cantidad de aproximadamente 413685 Pa (60 psi); en el que la base orgánica terciaria es TEA; en el que el TEA está presente en una cantidad de aproximadamente 3,0 equivalentes molares; en el que el sistema de acoplamiento es una mezcla 1:1 de Pd(OAc)₂ y Xantphos; en el que el Pd(OAc)₂ está presente en una cantidad de aproximadamente 2,5% en moles; en el que el Xantphos está presente en una cantidad de aproximadamente 2,5% en moles; en el que el alcohol de la fórmula A¹OH se selecciona del grupo que consiste en metanol y etanol; y en el que el compuesto de fórmula (VIII-S) se hace reaccionar a una temperatura de alrededor de 80°C.

45
19 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende además



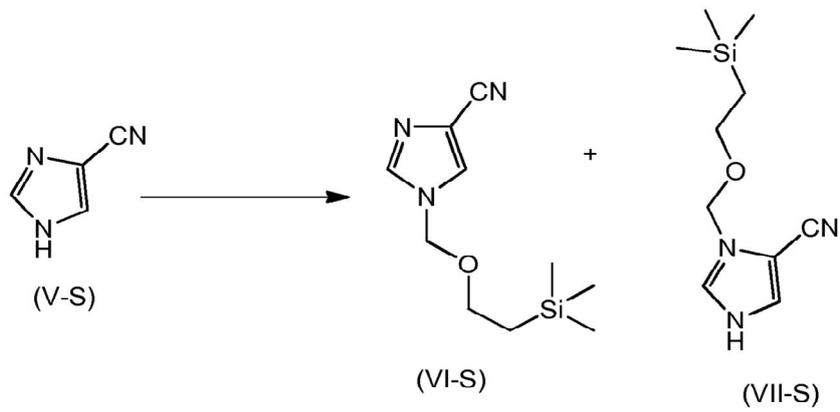
55
60
la reacción de una mezcla del compuesto de fórmula (VI-S) y el compuesto de fórmula (VII-S) con una fuente de bromo; en un disolvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII-S).

65
20. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, que comprende además

5

10

15



20

la reacción de un compuesto de fórmula (VS) con SEMCI; en presencia de una base orgánica o inorgánica; en un disolvente orgánico; para dar una mezcla del compuesto correspondiente de fórmula (VI-S) y el compuesto correspondiente de fórmula (VII-S).

25

30

35

40

45

50

55

60

65