

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 616**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2015 PCT/US2015/066345**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16100645**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2015 E 15828426 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 3233823**

54 Título: **Procesos para preparar un compuesto de diariltiohidantoína**

30 Prioridad:

19.12.2014 US 201462094425 P

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

11.07.2019

73 Titular/es:

**ARAGON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
12780 El Camino Real, Suite 301
San Diego, CA 92130, US**

72 Inventor/es:

**HAIM, CYRIL BEN;
HORVATH, ANDRAS;
WEERTS, JOHAN ERWIN EDMOND y
ALBANEZE-WALKER, JENNIFER**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 719 616 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procesos para preparar un compuesto de diariltiohidantoína

5 REFERENCIA CRUZADA CON OTRAS APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica la prioridad o beneficio sobre la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos nº 62/094425, presentada el 19 de diciembre de 2014.

10 DECLARACIÓN REFERENTE A LA INVESTIGACIÓN O EL DESARROLLO FINANCIADOS FEDERALMENTE

[0002] La investigación y el desarrollo de la invención que se describe a continuación no tuvieron financiación federal.

15 CAMPO DE LA INVENCION

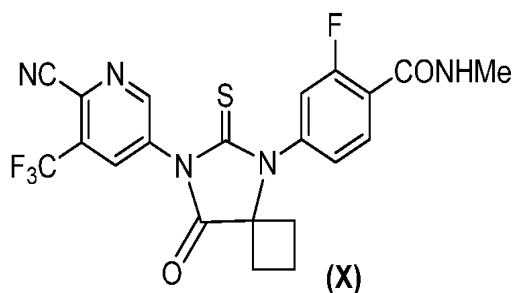
[0003] La presente invención está orientada a la preparación del compuesto (X) y los intermediarios de su síntesis. Más específicamente, la presente invención está orientada a los procesos de preparación del compuesto (X), que se desvelan en la Patente de Estados Unidos nº 8,445,507, emitida el 21 de mayo de 2013.

20 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

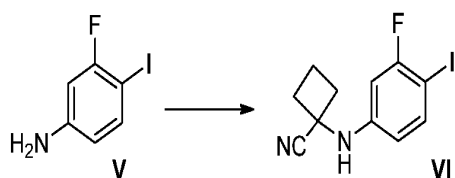
[0004] El compuesto (X) de la presente invención está investigándose actualmente para usarse en el tratamiento del cáncer de próstata. La presente invención describe los procesos y los intermediarios para la preparación de este compuesto. En WO2007/126765, WO2008/119015 y WO2011/103202 se desvelan diferentes procesos para la preparación de este compuesto.

25 RESUMEN DE LA INVENCION

30 **[0005]** La presente invención está orientada a un proceso para la preparación del compuesto (X)

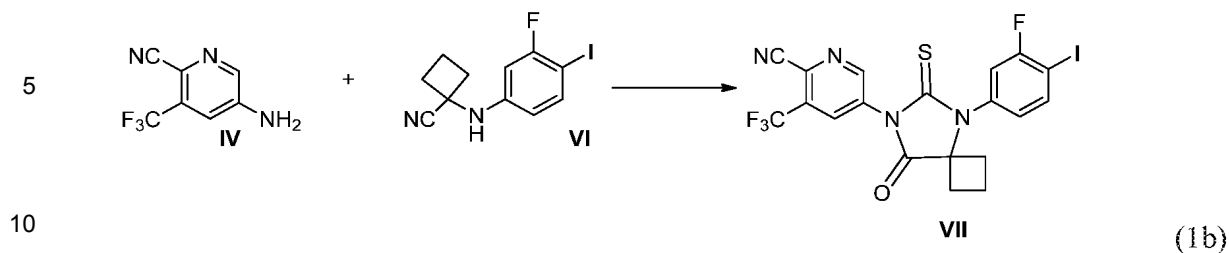


45 Que comprende, se compone de y/o básicamente se compone de

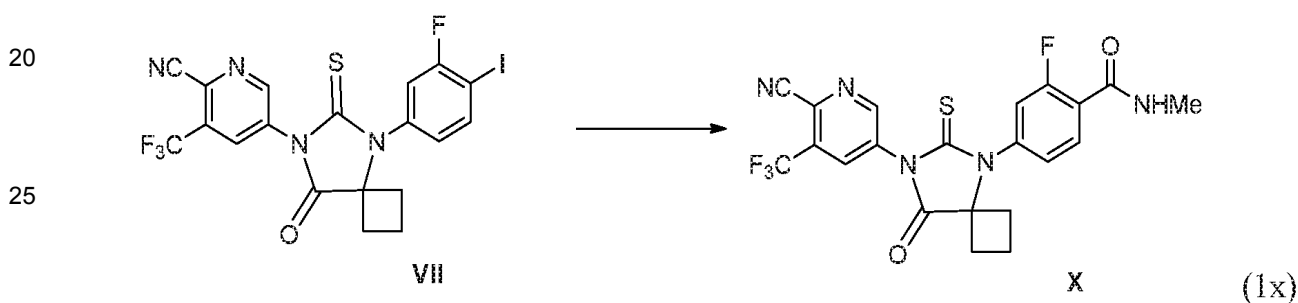


60 de manera que se hace reaccionar el compuesto (V) con ciclobutanona en presencia de cianuro sódico; en un solvente de ácido acético, o un sistema solvente que comprende, se compone de y/o básicamente se compone de un solvente alcohólico y un ácido prótico; a una temperatura de entre alrededor de 0° C y alrededor de 20° C; para obtener el correspondiente compuesto (VI)

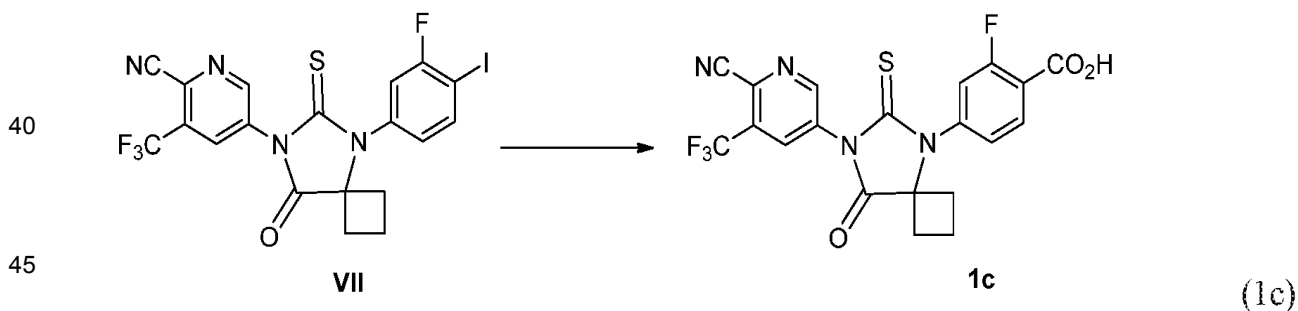
65



15 de manera que se hace reaccionar el compuesto (IV) y el compuesto (VI) en presencia de un agente tiocarbonilante; en un solvente orgánico; a una temperatura de entre alrededor de 0° C y alrededor de 100° C; para producir el correspondiente compuesto (VII);



30 de manera que se convierte el compuesto (VII) en el compuesto (X), tal y como se explica con más detalle más adelante. En una realización, el compuesto (VII) se convierte en el compuesto (X) mediante su correspondiente ácido carboxílico (1c), tal y como se muestra en el esquema (1c),

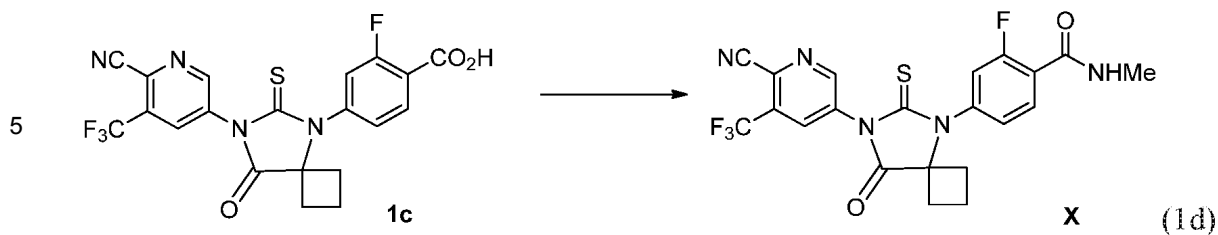


50 (i) haciendo reaccionar el compuesto (VII) con un haluro de organomagnesio; en presencia o en ausencia de un haluro de litio; y después se añade gas de dióxido de carbono; en un solvente orgánico aprótico; a una temperatura de alrededor de 0° C; para producir el correspondiente compuesto de ácido carboxílico (1c); o

55 (ii) haciendo reaccionar el compuesto (VII) en una atmósfera de monóxido de carbono; en presencia de un catalizador de paladio; en presencia de uno o más ligandos de fósforo; en presencia de una base orgánica; en presencia de agua; en un solvente orgánico; a una temperatura de entre alrededor de 0° C y alrededor de 100° C; para producir el correspondiente compuesto (1c); después,

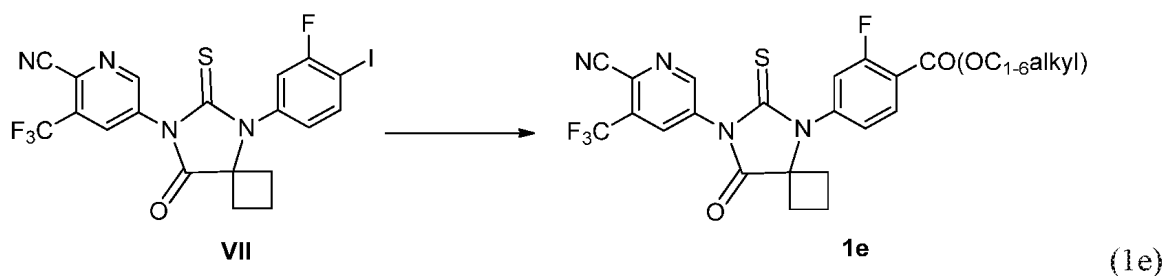
60

65



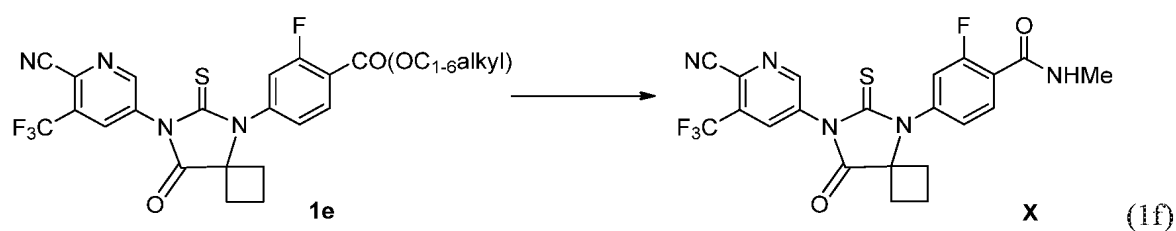
se hace reaccionar el compuesto (1c) con un agente enlazante (o agente de acoplamiento); en un solvente prótico o aprótico; más o menos a temperatura ambiente; y después se añade metilamina; para producir el correspondiente compuesto (X).

[0006] En otra realización, el compuesto (VII) se convierte en el compuesto (X) mediante su correspondiente C₁₋₆alquil éster (1e), tal y como se muestra en el esquema (1e),



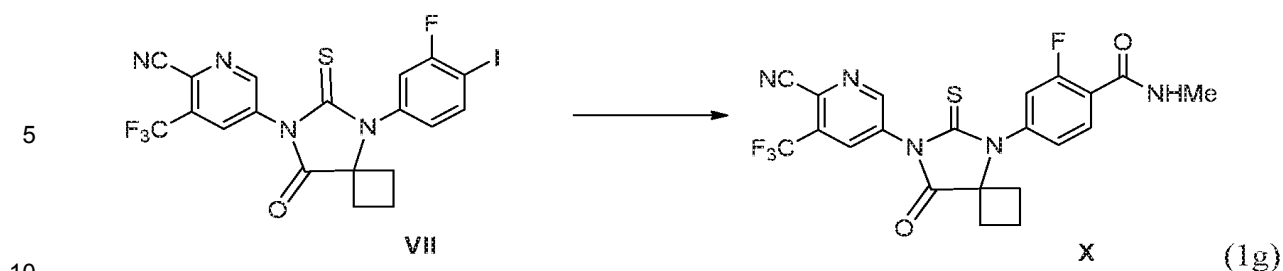
(i) haciendo reaccionar el compuesto (VII) con un haluro de organomagnesio; en presencia o en ausencia de un haluro de litio; en un solvente orgánico aprótico; a una temperatura de entre -50° C y la temperatura ambiente; y después se añade C₁₋₆alquil cloroformato o C₁₋₆alquil cianoformato; para producir el correspondiente éster con la fórmula (1e); o

(ii) haciendo reaccionar el compuesto (VII) en condiciones adecuadas de alcoxycarbonilación; en una atmósfera de monóxido de carbono; en presencia de un catalizador de paladio; en presencia de uno o más ligandos de fósforo; en presencia de una base; en un solvente C₁₋₆alcohólico; a una temperatura de entre alrededor de la temperatura ambiente y alrededor de 100° C; para producir el correspondiente compuesto con la fórmula (1e); después



se trata el compuesto con la fórmula (1e) con metilamina; en un solvente prótico o aprótico; a una temperatura de entre alrededor de 0° C y alrededor de 60° C; para producir el correspondiente compuesto (X).

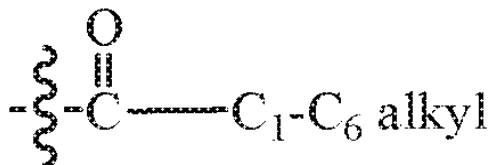
[0007] En otra realización, el compuesto (VII) se convierte directamente en el compuesto (X), tal y como se muestra en el esquema (1g),



- 15 (i) haciendo reaccionar el compuesto (VII) en presencia de hexacarbonilo de molibdeno; de manera opcional, en presencia de uno o más reactivos como norbornadieno, bromuro de tetrabutilamonio o una base seleccionada de entre trietilamina o DABCO; en un solvente orgánico; y después se añade metilamina; a una temperatura de entre alrededor de 60° C y alrededor de 140° C; para producir el correspondiente compuesto (X); o
- 20 (ii) haciendo reaccionar el compuesto (VII) en condiciones adecuadas de aminocarbonilación; en una atmósfera de monóxido de carbono; en presencia de un catalizador de paladio; en presencia de uno o más ligandos de fósforo; en presencia de una base; en presencia de metilamina; en un solvente orgánico; a una temperatura de entre alrededor de la temperatura ambiente y alrededor de 100° C; para producir el correspondiente compuesto (X).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 25 [0008] El término 'alquil(o)', ya sea usándolo solo o como parte de un grupo sustituyente, hace referencia a las cadenas de carbono rectas (lineales) o ramificadas que tienen entre 1 y 8 átomos de carbono. Por consiguiente, los números indicados de átomos de carbono (por ejemplo, C₁₋₈) hacen referencia al número de átomos de carbono en un grupo alquilo o a la porción alquilo de un sustituyente mayor que contiene alquilos. En los grupos sustituyentes con múltiples grupos alquilo como (C₁₋₆alquil)2amino-, los grupos C₁₋₆alquil del dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.
- 30 [0009] El término 'alcoxi' hace referencia a un grupo -O-alquilo, de manera que el término alquilo corresponde a lo que se ha definido previamente.
- 35 [0010] El término 'cicloalquil(o)' hace referencia a un anillo hidrocarburo monocíclico, saturado o parcialmente saturado, de entre 3 y 8 átomos de carbono. Los ejemplos de estos anillos incluyen el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- 40 [0011] El término 'aril(o)' hace referencia a un anillo aromático monocíclico o bicíclico insaturado de entre 6 y 10 carbonos. Los ejemplos de anillos arilos incluyen el fenilo y el naftalenilo.
- [0012] El término 'halógeno', 'haluro' o 'halo' hace referencia a los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.
- 45 [0013] El término 'carboxi' hace referencia al grupo -C(=O)OH.
- [0014] El término 'formil' hace referencia al grupo -C(=O)H.
- 50 [0015] El término 'oxo' u 'óxido' hace referencia al grupo (=O).
- [0016] Cuando los términos 'alquil' o 'aril' o sus prefijos o raíces aparezcan en el nombre de un sustituyente (por ejemplo, arilalquil, alquilamino), debe interpretarse que el término conlleva las restricciones o limitaciones que se han explicado previamente para 'alquil' y 'aril'. Los números indicados de átomos de carbono (por ejemplo, C₁₋₆) se refieren al número de átomos de carbono en un grupo alquilo, un grupo arilo o en la porción alquilo de un sustituyente mayor en el que 'alquil' aparece como su prefijo o raíz. En el caso de los sustituyentes alquilo o alcoxi, el número indicado de átomos de carbono incluye todos los miembros independientes incluidos en el rango especificado. Por ejemplo, C₁₋₆ alquil incluiría el metil, etil, propil, butil, pentil y hexil individualmente, y también las subcombinaciones de estos (por ejemplo, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅, etc.).
- 55 [0017] En general, bajo las normas de nomenclatura estándar utilizadas en esta divulgación, la parte o porción terminal de la cadena lateral indicada se nombra o describe en primer lugar, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente 'C₁₋₆ alquilcarbonil' hace referencia a un grupo con la fórmula:
- 60



10 **[0018]** Tal y como se utiliza en el presente texto, el término 'temperatura ambiente' hace referencia a una temperatura en un rango o intervalo de entre alrededor de 18° C y alrededor de 22° C.

15 **[0019]** Las abreviaturas que se usan en la presente especificación, particularmente en los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

Abreviaturas

[0020]

20 **aq:** acuoso(a)
BA: [1,1'-bifenil]-2-amina
Boc: *tert*-butoxicarbonil
CDI: 1,1'-carbonildiimidazol
 25 **CPME:** ciclopentil metiléter
Cy: ciclohexil
DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DCM: diclorometano
DIEA o DIPEA: diisopropiletilamina
 30 **DMA:** dimetilacetamida

Abreviaturas

[0021]

35 **DMF:** dimetilformamida
DMSO: metil sulfóxido
dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocina
h: hora(s)
 40 **HCl:** ácido clorhídrico
HPLC: cromatografía líquida de alta eficacia
Me: metil(o)
MeCN: acetonitrilo
MeOH: alcohol metílico
 45 **mg:** miligramo
MTBE: metil *tert*-butiléter
NMP: *N*-metil-2-pirrolidona
PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂: complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro diclorometano
P(o-tol)₃: tri(*o*-tolil)fosfano
 50 **rt:** temperatura ambiente
THF: tetrahidrofurano
2-MeTHF: 2-metil tetrahidrofurano

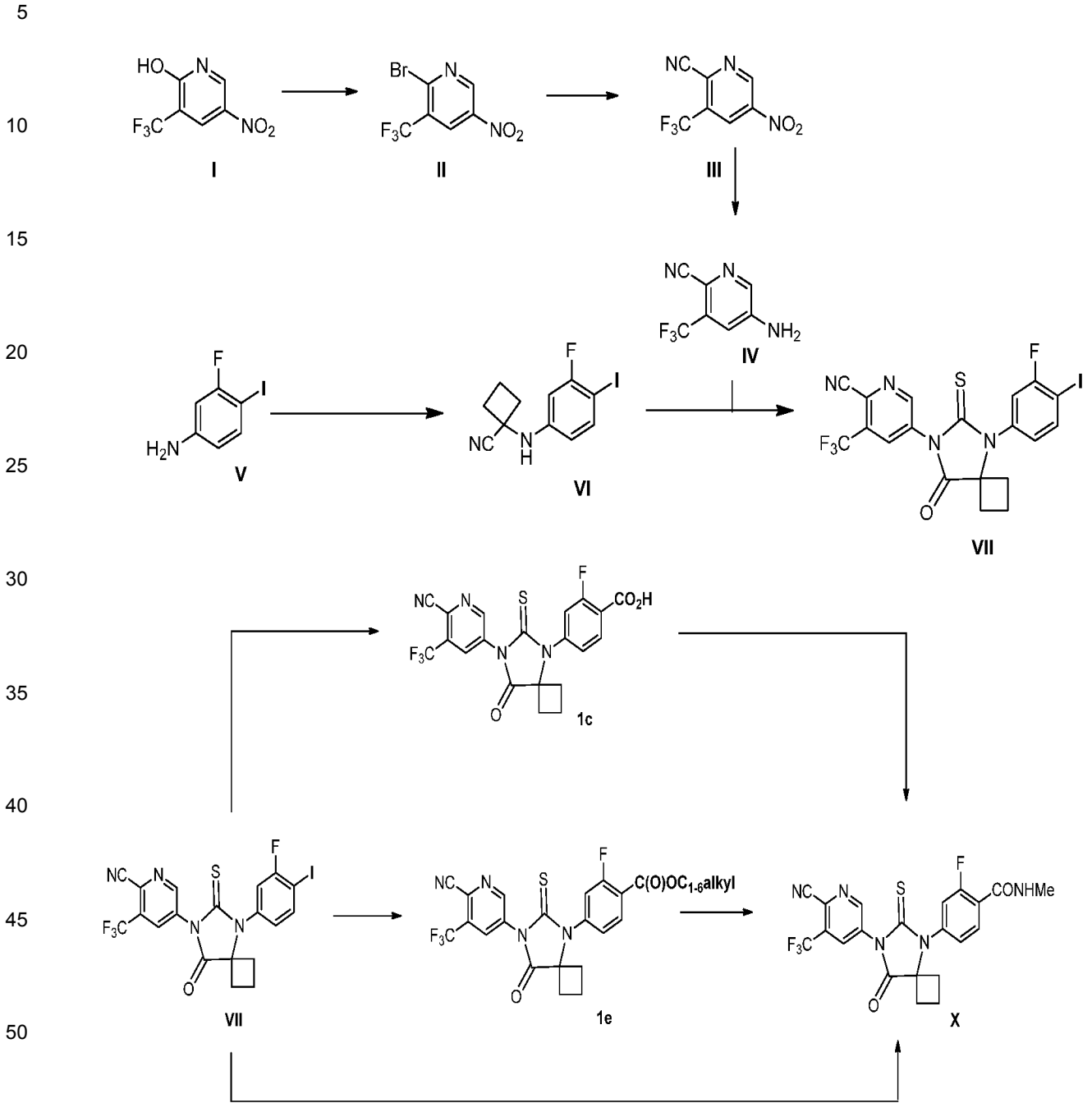
Esquemas generales

55 **[0022]** El esquema general de la presente invención se ilustra en el Esquema A ('Scheme A'), que se muestra más abajo.

60

65

Esquema A



[0023] En el Esquema A, el compuesto (V) puede hacerse reaccionar con ciclobutanona y al menos un equivalente molar de cianuro sódico; en un solvente como ácido acético, o en un sistema solvente que comprende, se compone de o básicamente se compone de al menos un equivalente molar de este ácido acético o de ácido hidroclicóric y un solvente C₁₋₄alcohólico como metanol, etanol, propanol o butanol; a una temperatura de entre alrededor de 0° C y alrededor de 20° C; para producir el correspondiente compuesto (VI).

[0024] En una realización, el solvente es ácido acético.

[0025] En otra realización, el sistema solvente es un 90% de ácido acético y un 10% de etanol.

[0026] El compuesto (IV) puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula (VI) en presencia de un agente tiocarbonilante seleccionado de entre los siguientes compuestos: 1-(2-oxopiridina-1-carbotioil)piridin-2-ona, 1,1'-tiocarbonil diimidazol, feniltionocloroformato, beta-naftil tionocloroformato, 1,1'-tiocarbonilbis(piridin-2(1*H*)-ona), *O,O*-di(piridin-2-il)carbonotioato, 1,1'-tiocarbonilbis (1*H*-benzotriazol), o tiofosgeno; en un solvente orgánico como THF, 2-metil-THF, acetonitrilo, DMA, tolueno, DMF, NMP, DMSO, y similares; a una temperatura de entre alrededor de 0° C y alrededor de 100° C; para producir el correspondiente compuesto (VII).

[0027] En una realización, el agente tiocarbonilante es 1-(2-oxopiridina-1-carbotioil)piridin-2-ona.

[0028] En otra realización, el solvente orgánico es DMA.

Conversión al compuesto (X) mediante ácido carboxílico (1c)

[0029]

(i) El compuesto (VII) puede convertirse en el compuesto (X) mediante su correspondiente ácido carboxílico, compuesto (1c), haciendo reaccionar el compuesto (VII) con un haluro de organomagnesio seleccionado de entre el haluro de C₁₋₈alquilmagnesio o el haluro de C₅₋₇cicloalquilmagnesio; en presencia o en ausencia de un haluro de litio, como cloruro de litio, bromuro de litio o yoduro de litio; después se añade gas dióxido de carbono; en un solvente orgánico aprótico seleccionado de entre THF, 2-MeTHF, MTBE, CPME o tolueno; a una temperatura de alrededor de 0° C; para producir el correspondiente compuesto de ácido carboxílico (1c).

[0030] Más particularmente, el haluro de C₁₋₈alquilmagnesio es un cloruro de C₁₋₈alquilmagnesio o un bromuro de C₁₋₈alquilmagnesio, y el haluro de C₅₋₇cicloalquilmagnesio es un cloruro de C₅₋₇cicloalquilmagnesio o un bromuro de C₅₋₇cicloalquilmagnesio.

[0031] En una realización, el haluro de C₁₋₈alquilmagnesio se selecciona de entre los siguientes compuestos: cloruro de isopropilmagnesio, cloruro de sec-butilmagnesio, cloruro de n-pentilmagnesio, cloruro de hexilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, cloruro de n-butilmagnesio o cloruro de isopropilmagnesio.

[0032] En una realización adicional, el haluro de C₁₋₈alquilmagnesio es cloruro de *n*-pentilmagnesio; y el solvente orgánico aprótico es THF.

[0033] En otra realización adicional, el haluro de litio está ausente.

[0034] En otra realización, el haluro de C₅₋₇cicloalquilmagnesio es cloruro de ciclohexilmagnesio.

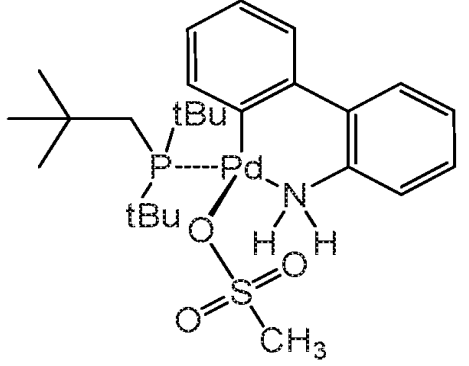
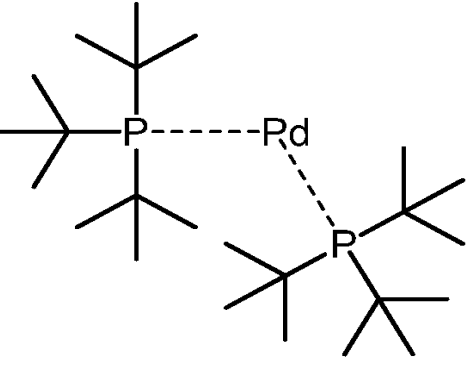
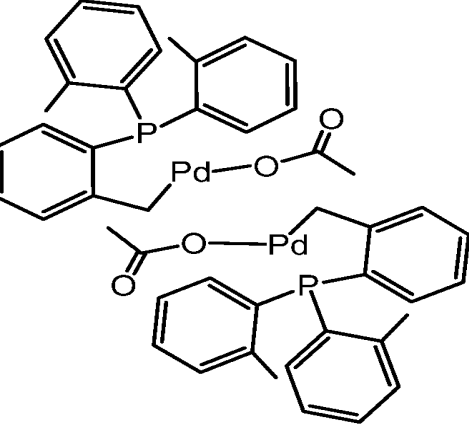
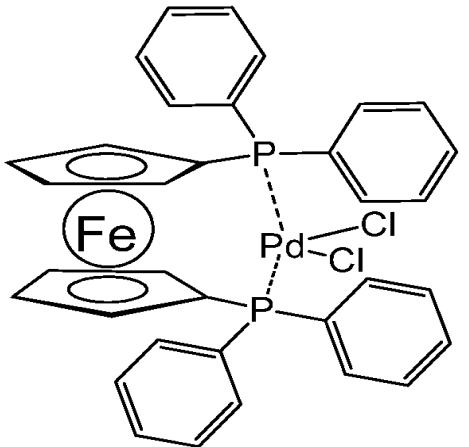
(ii) De manera alternativa, el compuesto (VII) puede hacerse reaccionar en una atmósfera de monóxido de carbono; en presencia de un catalizador de paladio; en presencia de uno o más ligandos de fósforo; en presencia de agua; en un solvente como metanol, etanol o similares; a una temperatura de entre alrededor de 0° C y alrededor de 100° C; para producir el correspondiente compuesto (1c).

[0035] Se ha descubierto que diversos catalizadores de paladio y ligandos de fósforo son adecuados para esta transformación. En una realización, el catalizador de paladio es un catalizador de paladio preformado o un complejo catalizador de ligandos de paladio que se forma 'in situ'. Cuando el catalizador de paladio es un catalizador de paladio preformado, se selecciona de entre CAT1 a CAT5, que se muestran en la Tabla 1, y puede usarse para la preparación del compuesto (1c) descrita previamente.

Tabla 1. Catalizadores de paladio preformados

Nº de catalizador	Nombre del catalizador	Estructura
CAT 1	Pd(OMs)(BA) (P(tBu) ₂ -4-N,N-dimetilanilina)	

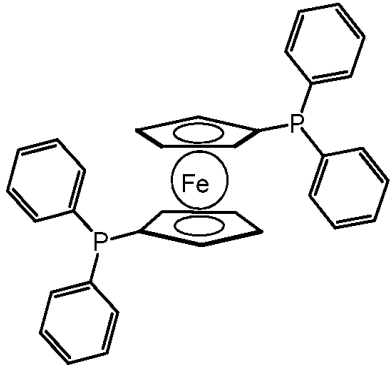
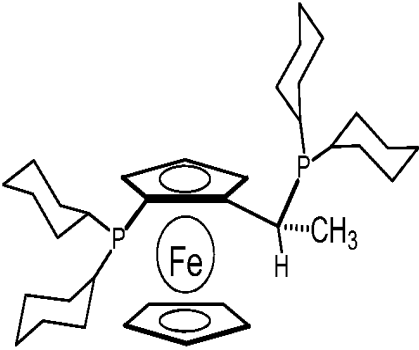
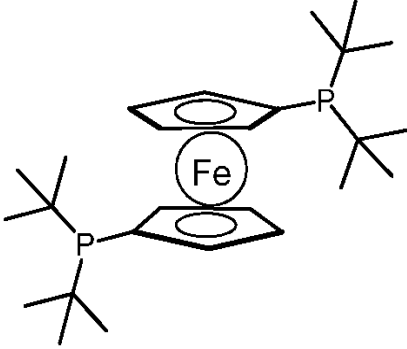
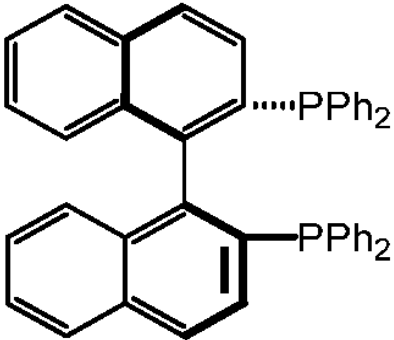
(Continuado)

5 10 15	CAT 2 $\text{Pd}(\text{OMs})(\text{BA})$ ($\text{P}(\text{tBu}_2\text{-neopentil})$)	 <p>The structure shows a central Pd atom coordinated to a methanesulfonyl (OMs) group and a benzimidazole (BA) ligand. The BA ligand is substituted with a tert-butyl (tBu) group and a neopentyl group. The neopentyl group is attached to a phosphorus atom, which is also coordinated to the Pd center.</p>
20 25 30	CAT 3 $\text{Pd}(\text{P}(\text{tBu}_3)_2)_2$	 <p>The structure shows a central Pd atom coordinated to two bidentate phosphine ligands, each consisting of two tert-butyl groups and a central phosphorus atom.</p>
35 40 45	CAT 4 $[\text{Pd}(\text{OAc})(\text{P}(\text{o-Tol})_3)_2]$	 <p>The structure shows a central Pd atom coordinated to two acetate (OAc) groups and two ferrocenyl phosphine ligands. Each ferrocenyl phosphine ligand consists of a ferrocene backbone with a phosphorus atom at the 1-position and a tert-butyl group at the 2-position.</p>
50 55 60 65	CAT 5 $[\text{PdCl}_2(\text{L3})] = \text{PdCl}_2(\text{dppf})$	 <p>The structure shows a central Pd atom coordinated to two chlorine (Cl) atoms and two ferrocenyl phosphine ligands (dppf). Each ferrocenyl phosphine ligand consists of a ferrocene backbone with a phosphorus atom at the 1-position and a phenyl group at the 2-position.</p>

[0036] En otra realización, uno o más ligandos de fósforo seleccionados de entre L1 a L17, que se muestran en la Tabla 2, pueden usarse en combinación con un catalizador de paladio preformado (Tabla 1) o un compuesto metálico de paladio (Tabla 3) para la preparación del compuesto (1c).

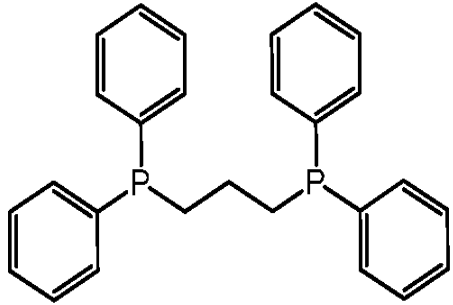
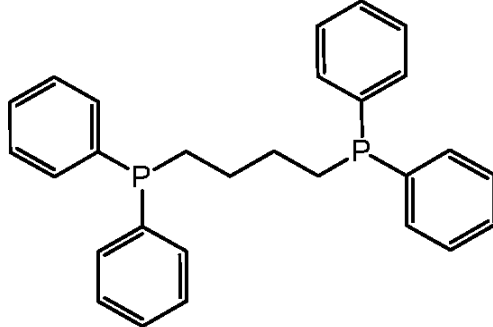
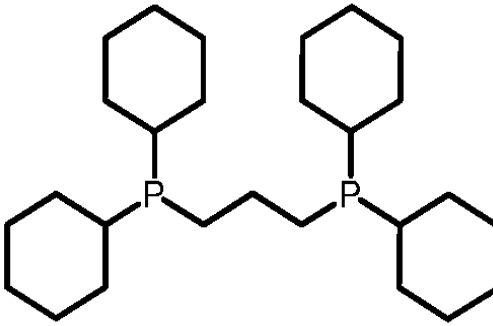
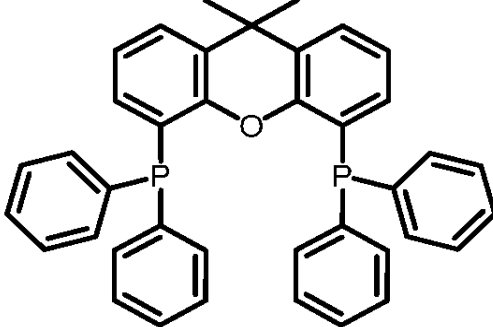
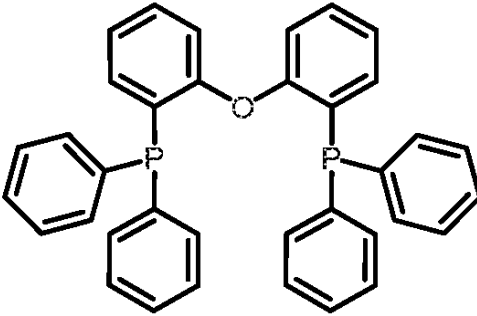
5

Tabla 2. Ligandos de fósforo

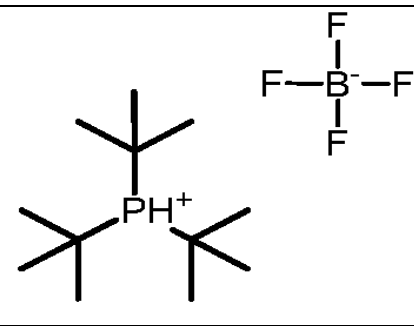
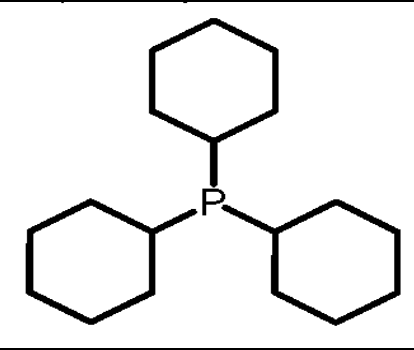
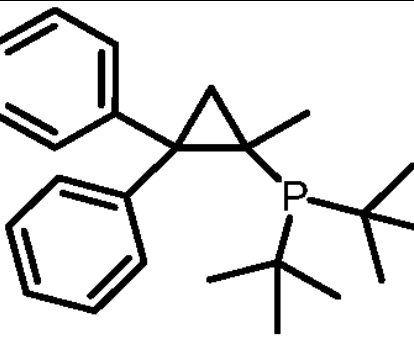
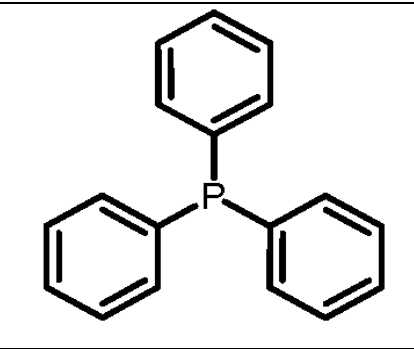
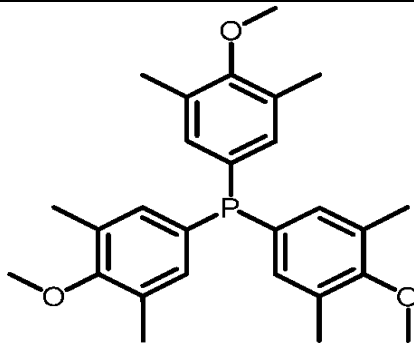
Nº de ligando	Estructura
L1	
L2	
L3	
L4	

65

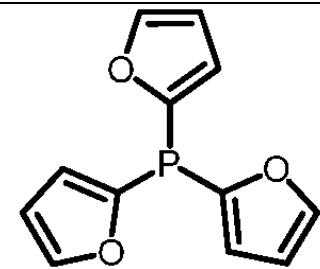
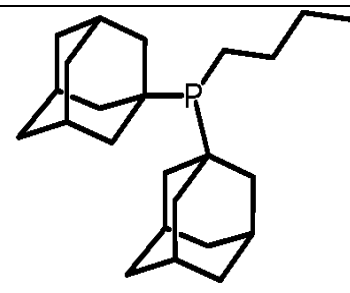
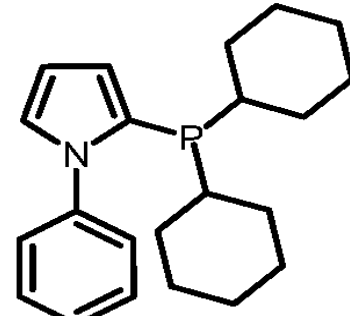
(Continuado)

<p>L5</p> <p>5</p> <p>10</p>	
<p>L6</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p>	
<p>L7</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>	
<p>L8</p> <p>45</p> <p>50</p>	
<p>L9</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>	

(Continuado)

<p>5</p> <p>10</p>	<p>L10</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p>	<p>L11</p>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>	<p>L12</p>	
<p>45</p> <p>50</p>	<p>L13</p>	
<p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>	<p>L14</p>	

(Continuado)

<p>5</p> <p>10</p>	<p>L15</p> 
<p>15</p> <p>20</p>	<p>L16</p> 
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p>	<p>L17</p> 

40

[0037] En otra realización, puede usarse un compuesto metálico de paladio de entre M1 y M2, que se muestran en la Tabla 3.

45

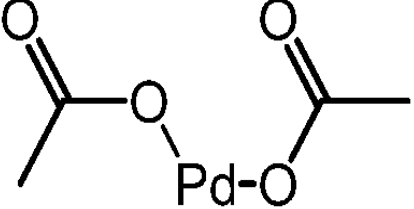
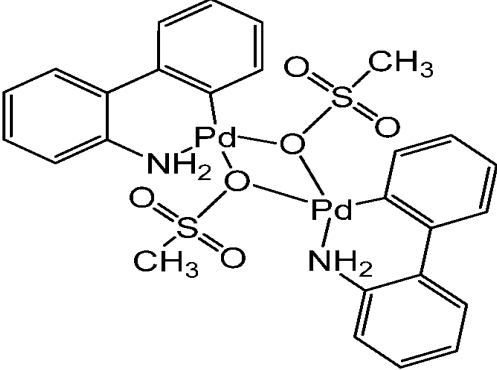
50

55

60

65

Tabla 3. Compuestos metálicos de paladio

N° de metal	Nombre del compuesto metálico	Estructura
M1	Acetato de paladio	
M2	[Pd(OMs)(BA)] ₂	

[0038] En una realización, el catalizador de paladio comprende, se compone de o básicamente se compone del ligando de fósforo dppf (L1, Tabla 2) y el compuesto metálico de paladio llamado acetato de paladio (M1, Tabla 3).

[0039] Después, el compuesto (1c) puede tratarse con un agente enlazante como CDI; en un solvente prótico o aprótico como THF, tolueno o similares; más o menos a temperatura ambiente; y después se añade metilamina; para producir el correspondiente compuesto (X).

[0040] En una realización, la metilamina se añade como solución en un solvente prótico o aprótico. En una realización adicional, la metilamina se añade como una solución THF.

[0041] En otra realización, la metilamina se añade en estado gaseoso.

[0042] En otra realización, la metilamina se añade como su sal de amonio de metilo.

Conversión al compuesto (X) mediante el éster (1e)

[0043]

(i) El compuesto (VII) también puede convertirse en el compuesto (X) mediante su correspondiente C₁₋₆alquil éster (1e), haciendo reaccionar el compuesto (VII) con un haluro de organomagnesio seleccionado de entre un haluro de C₁₋₈alquilmagnesio o un haluro de C₅₋₇cicloalquilmagnesio; en presencia o en ausencia de un haluro de litio, como cloruro de litio, bromuro de litio o yoduro de litio; en un solvente orgánico aprótico seleccionado de entre THF, 2-MeTHF, tolueno o similares; a una temperatura de entre alrededor de -50° C y alrededor de 22° C; y después se añade C₁₋₆alquil cloroformato o C₁₋₆alquil cianoformato; para producir el correspondiente éster con la fórmula (1e).

[0044] Más particularmente, el haluro de C₁₋₈alquilmagnesio es un cloruro de C₁₋₈alquilmagnesio o un bromuro de C₁₋₈alquilmagnesio, y el haluro de C₅₋₇cicloalquilmagnesio es un cloruro de C₅₋₇cicloalquilmagnesio o un bromuro de C₅₋₇cicloalquilmagnesio.

[0045] En una realización, el haluro de C₁₋₈alquilmagnesio se selecciona de entre los siguientes compuestos: cloruro de isopropilmagnesio, cloruro de *sec*-butilmagnesio, cloruro de ciclohexilmagnesio, cloruro de *n*-pentilmagnesio,

cloruro de hexilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, cloruro de *n*-butilmagnesio o cloruro de isopropilmagnesio.

[0046] En otra realización adicional, el haluro de C₁₋₈alquilmagnesio es cloruro de *n*-pentilmagnesio; y el solvente orgánico aprótico es THF o 2-MeTHF.

[0047] En otra realización adicional, el haluro de litio está ausente.

(ii) De manera alternativa, el compuesto (VII) puede hacerse reaccionar en condiciones adecuadas de alcoxycarbonilación; en una atmósfera de monóxido de carbono; en presencia de un catalizador de paladio; en presencia de uno o más ligandos de fósforo; con una base como DIPEA, K₂CO₃, K₃PO₄, or Cy₂NMe; en un solvente C₁₋₄alcohólico seleccionado de entre metanol, etanol, alcohol isopropilo, alcohol *n*-butilo o alcohol *t*-butilo; para producir el correspondiente compuesto con la fórmula (1e).

[0048] Se ha descubierto que diversos catalizadores de paladio y ligandos de fósforo son adecuados para esta transformación. En una realización, el catalizador de paladio es un catalizador de paladio preformado o un complejo catalizador de ligandos de paladio que se forma 'in situ'. Cuando el catalizador de paladio es un catalizador de paladio preformado, se selecciona de entre CAT1 a CAT5, que se muestran en la Tabla 1 anterior, y puede usarse para la preparación del compuesto con la fórmula (1e).

[0049] En otra realización, uno o más ligandos de fósforo seleccionados de entre L1 a L17, que se muestran en la Tabla 2 anterior, pueden usarse en combinación con un catalizador de paladio preformado (Tabla 1) o un compuesto metálico de paladio (Tabla 3) para la preparación de un compuesto con la fórmula (1e).

[0050] En otra realización, puede usarse un compuesto metálico de paladio seleccionado de entre M1 y M2 (Tabla 3 anterior) en combinación con uno o más ligandos de fósforo seleccionados de entre L1 a L17 de la Tabla 2 para la reacción de alcoxycarbonilación explicada previamente.

[0051] La Tabla 4 describe algunas condiciones de reacción (**E1 a E8**) para la conversión del compuesto (VII) en éster de metilo (1e-1), de manera que el C₁₋₆alquil de un compuesto de la fórmula (1e) es metil.

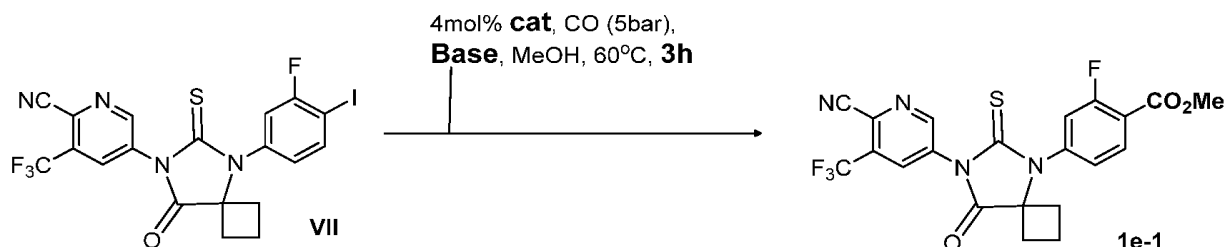


Tabla 4

Condiciones para la alcoxycarbonilación del compuesto (VII) a éster de metilo (1e-1)					
	Metal/Cat.	Ligando	Base	Conv. (%)	Rendimiento (%)
E1	Pd(P(tBu) ₃) ₂	---	DIPEA	100.0	82.1
E2	[Pd(OMs)BA] ₂	L10	Cy ₂ NMe	99.0	72.5
E3	PdCl ₂ dppf	---	Cy ₂ NMe	98.8	81.7
E4	PdCl ₂ dppf	---	DIPEA	98.7	84.8
E5	[Pd(OMs)BA] ₂	L17	Cy ₂ NMe	98.4	83.8

(Continuado)

5	E6	[Pd(OMs)BA] ₂	L13	Cy ₂ NMe	92.0	72.8
	E7	Pd(OAc) ₂	L10	Cy ₂ NMe	84.0	75.4
10	E8	Pd(OAc) ₂	L16	Cy ₂ NMe	78.8	73.0

15 **[0052]** En una realización, el proceso de conversión del compuesto (VII) en un compuesto con la fórmula (1e) se produce en presencia del catalizador de paladio Pd(P(tBu)₃)₂ (CAT3, Tabla 1) y 1,2 equivalentes de DIPEA.

20 **[0053]** En otra realización, el catalizador de paladio comprende, se compone de o básicamente se compone del ligando de fósforo L10 (Tabla 2) y el compuesto metálico de paladio [Pd(OMs)(BA)]₂ (M2, Tabla 3). En otra realización, la base orgánica es Cy₂NMe.

25 **[0054]** En otra realización, el catalizador de paladio comprende, se compone de o básicamente se compone del ligando de fósforo, dppf (L1, Tabla 2) y el compuesto metálico de paladio denominado acetato de paladio (M1, Tabla 3). En otra realización, la base orgánica es Cy₂NMe.

30 **[0055]** En otra realización, el solvente C₁₋₆alcohólico es metanol.

35 **[0056]** Un compuesto con la fórmula (1e) puede tratarse con metilamina; en un solvente prático o aprático como THF, DMF, DMA, etanol o una mezcla de estos; a una temperatura de entre alrededor de 0° C y alrededor de 60° C; para obtener el correspondiente compuesto (X).

40 **[0057]** En una realización, la metilamina se añade como una solución de THF.

[0058] En otra realización, la metilamina se añade como una solución en MeOH.

45 **[0059]** En otra realización, la metilamina se añade en estado gaseoso.

Conversión directa del compuesto (VII) al compuesto (X)

50 **[0060]**

(i) El compuesto (VII) puede convertirse directamente en el compuesto (X) haciendo reaccionar el compuesto (VII) en presencia de hexacarbonilo de molibdeno; de manera opcional, en presencia de uno o más reactivos como norbornadieno, bromuro de tetrabutilamonio o una base seleccionada de entre trietilamina o DABCO; en un solvente orgánico seleccionado de entre diglima, dioxano, butironitrilo, propionitrilo o similares; y después se añade metilamina; a una temperatura de entre alrededor de 60° C y alrededor de 140° C; para producir el correspondiente compuesto (X).

[0061] En una realización, están presentes los reactivos norbornadieno, bromuro de tetrabutilamonio y DABCO.

55 **[0062]** En otra realización, el solvente orgánico es butironitrilo o diglima.

(ii) De manera alternativa, el compuesto (VII) puede hacerse reaccionar en condiciones adecuadas de aminocarbonilación; en una atmósfera de monóxido de carbono; en presencia de un catalizador de paladio; en presencia de uno o más ligandos de fósforo; en presencia de una base seleccionada de entre DIPEA, K₂CO₃, K₃PO₄, Cy₂NMe o metilamina sobrante; en presencia de metilamina; a una temperatura de entre alrededor de la temperatura ambiente y alrededor de 100° C; para producir el correspondiente compuesto (X).

60 **[0063]** Se ha descubierto que diversos catalizadores de paladio y ligandos de fósforo son adecuados para esta transformación. En una realización, el catalizador de paladio es un catalizador de paladio preformado o un complejo catalizador de ligandos de paladio que se forma 'in situ'. Cuando el catalizador de paladio es un catalizador de paladio preformado, se selecciona de entre CAT1 a CAT5, que se muestran en la Tabla 1 anterior, y puede usarse para la preparación del compuesto (X).

65 **[0064]** En otra realización, uno o más ligandos de fósforo seleccionados de entre L1 a L17, que se muestran en la Tabla 2 anterior, pueden usarse en combinación con un catalizador de paladio preformado (Tabla 1) o un compuesto metálico de paladio (Tabla 3) para la preparación del compuesto (X).

[0065] En otra realización, puede usarse un compuesto metálico de paladio seleccionado de entre M1 y M2 (Tabla 3 anterior) en combinación con uno o más ligandos de fósforo seleccionados de entre L1 a L17 (Tabla 2) para la reacción de aminocarbonilación descrita previamente.

[0066] La Tabla 5 describe algunas condiciones de reacción (**G1 a G7**) para la conversión del compuesto (VII) en compuesto (X).

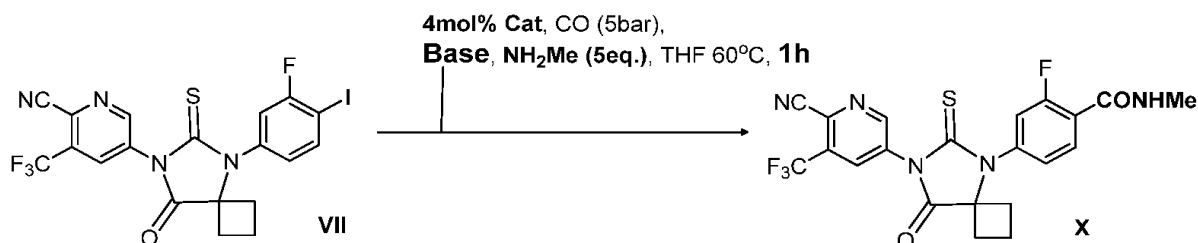


Tabla 5.

Condiciones para la aminocarbonilación del compuesto (VII) al compuesto (X)					
	Metal/Precursor del Cat.	Ligando	Base	Conv. (%)	Rendimiento
G1	Pd(P(tBu) ₃) ₂	---	DIPEA	100	95
G2	Pd(OAc) ₂	L10	Cy ₂ NMe	100	93,9
G3	Pd(OAc) ₂	L16	Cy ₂ NMe	100	93,1
G4	[Pd(OMs)BA] ₂	L10	Cy ₂ NMe	100	91,8
G5	[Pd(OMs)BA] ₂	L16	Cy ₂ NMe	100	88,5
G6	Pd(OAc) ₂	L16	K ₃ PO ₄	100	83,7
G7	Pd(OAc) ₂	L17	Cy ₂ NMe	95,1	83,5

[0067] En una realización, el catalizador de paladio es Pd(P(tBu)₃)₂ (CAT3, Tabla 1) y la base orgánica es 1,2 equivalentes de DIPEA.

[0068] En otra realización, el catalizador de paladio comprende, se compone de o básicamente se compone del ligando de fósforo L10 (Tabla 2) y el compuesto metálico de paladio Pd(OAc)₂ (M1, Table 3). En otra realización, la base orgánica es Cy₂NMe.

[0069] En una realización, la metilamina se añade como una solución en un solvente prótico o aprótico.

[0070] En otra realización, la metilamina se añade como una solución THF.

[0071] En otra realización, la metilamina se añade en estado gaseoso.

[0072] En otra realización, la metilamina se añade como una solución en metanol.

[0073] En otra realización adicional, la metilamina se añade como su sal de clorhidrato de metil amonio.

[0074] En otra realización, el solvente orgánico es THF.

[0075] Las personas versadas en la materia sabrán que el (los) paso(s) del proceso o reacción que se describen (o

reivindican) en el presente documento pueden producirse durante un periodo de tiempo suficiente, y a una temperatura -o rango de temperaturas- adecuada, hasta que se complete la reacción, tal y como determinan los métodos que resultan conocidos para las personas versadas en la materia, por ejemplo, la cromatografía (esto es, HPLC, TLC, etc.). En este contexto, 'un paso del proceso o reacción completado' quiere decir que la mezcla de reacción contiene una menor cantidad del (de los) material(es)/reactivo(s) inicial(es) y una mayor cantidad de del (de los) producto(s) deseado(s) en comparación con las cantidades presentes de cada uno al comienzo de la reacción.

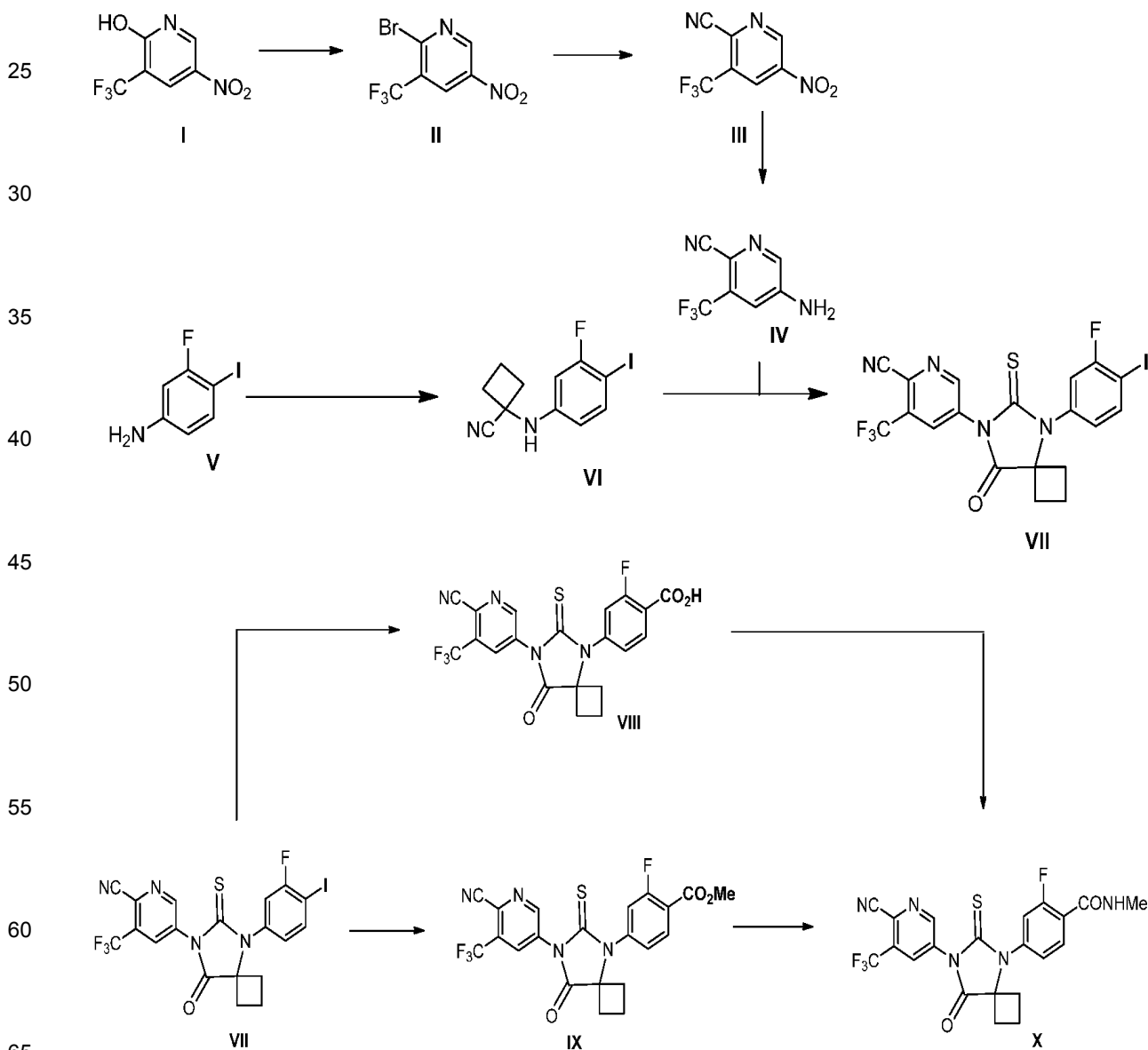
Ejemplos específicos

[0076] Los siguientes ejemplos se ofrecen para facilitar la comprensión de la invención y no debe entenderse que limitan en modo alguno la invención, que se describe en las reivindicaciones anexas.

[0077] En los siguientes ejemplos, algunos productos de síntesis se muestran de manera que se han aislado como residuo(s). Las personas con conocimientos y habilidades comunes en este campo sabrán 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 sirope o jarabe, y similares.

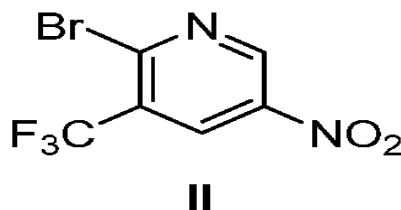
Ejemplo 1

[0078]



Paso o etapa A. Preparación del compuesto II.

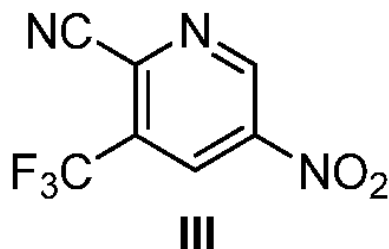
[0079]



[0080] Se llenó un recipiente con 19 gr del compuesto (I), 5 gr de hidrobromuro de trietilamina, 49 gr de xilenos y 67 gr de DMF. Se añadió a la mezcla reactiva (o mezcla de reacción) una solución de 26 gr de oxibromuro de fósforo en 16 gr de xileno. La mezcla reactiva se calentó hasta 100° C durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió hasta 70° C. A esta mezcla se añadieron 75 gr de una solución de NaOH (10M). Tras la separación de fases a temperatura ambiente, la capa orgánica se lavó con 84 gr de una solución acuosa de NaOH (10) seguida de 84 gr de una solución acuosa de NaCl (25%). La fase orgánica se pasó al siguiente paso sin purificarla adicionalmente. Se llevó a cabo un aislamiento por cristalización de heptano para obtener las características del compuesto (II). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,36; 8,75.

Paso B. Preparación del compuesto (III).

[0081]



[0082] A la solución previa del compuesto (II) en xilenos, se añadieron 8,7 gr de cianuro sódico y 6,8 gr de yoduro de cobre (I) y 45 gr de butironitrilo. La mezcla se calentó hasta 120° C durante 20 h. La mezcla reactiva se enfrió y se lavó o aclaró dos veces con una solución acuosa de carbonato sódico (%10). La fase orgánica se pasó al siguiente paso o etapa. Se llevó a cabo un aislamiento para obtener las características del compuesto (III). ¹H NMR (300 MHz, DMSQ-d₆) δ 149,3; 145,4; 133,9; 131,9; 130,1; 119,5; 114,0.

Paso C. Preparación del compuesto (IV).

Preparación de una suspensión catalizadora modificada.

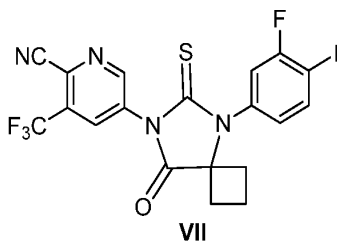
[0083] En un matraz o vaso de precipitación de 20 ml se añadieron 0,156 gr (0,129 mL, 50 % p/p) de H₃PO₂ a una suspensión (o lechada) de 1,00 g, 5 % Pt/C, 'Catalyst F101 R/W' (de Evonik AG, contiene ~60 % de agua) y 4,0 mL de agua desionizada. Después de remover durante 15 minutos con una barra de remoción magnética, se añadieron 58 mg de NH₄VO₃ y la suspensión se removió de nuevo durante 15 minutos.

Hidrogenación.

[0084] Un autoclave de 100 mL se rellenó con una solución de 10,0 gr del compuesto (III) (46,1 mmol) en 26,7 mL de xilenos y 13,3 mL de butironitrilo. A esta solución se le añadió la suspensión catalizadora modificada con la ayuda de 2 mL de agua desionizada. Se cerró el autoclave y, después, se inertizó presurizándolo 3 veces con nitrógeno a 10 bares y 3 veces con hidrógeno a 10 bares. La presión del reactor se estableció en 5,0 bares de hidrógeno, dio comienzo la remoción (agitador de turbina de eje hueco, 1200 rpm) y la mezcla se calentó hasta 70° C en 50 minutos. Cuando se alcanzaron los 70° C, se detuvo la entrada de hidrógeno. Después de remover durante otros 40 minutos, se detuvo el proceso de calentamiento y se dejó que el autoclave se enfriara. La suspensión se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y se lavó por partes o porciones usando 40 mL de xilenos a 20-23° C. El compuesto (IV) se cristalizó de la solución tras la destilación del solvente de butironitrilo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (d, J=2,4Hz, 1H), 7,31 (d, J=2,6Hz, 1H), 7,04 (s, NH).

Paso D. Preparación del compuesto (VII).

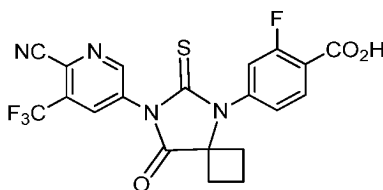
[0085]



[0086] Al reactor que contenía el compuesto (VI) (25 gr) y el compuesto (IV) (14gr), se añadió 1-(2-oxopiridina-1-carbotioíl)piridin-2-ona (18 gr) y tolueno (316 mL). La mezcla reactiva se removió y se calentó hasta 100° C durante 20 h. Se realizó un cambio de solvente: de tolueno a DMA (composición final de 8 L/kg); después se añadió EtOH (400 mL). Posteriormente, la mezcla se calentó hasta 70° C antes de añadir HCl (2 M, 160 mL). Después de mezclar o remover durante 2 h, la reacción se enfrió hasta 0° C. El precipitado se recogió mediante filtración, se enjuagó con EtOH/H₂O (100 mL, 1:1) y se secó para obtener el compuesto (VII) (24 gr, 63%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, J=2,1Hz, 1H), 8,35 (d, J=2,1Hz, 1H), 8,01 (dd, J=8,3, 6,8Hz, 1H), 7,07 (dd, J=7,9, 2,3Hz, 1H), 6,94 (dd, JJ=8,0, 2,0Hz, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,74 (m, 1H).

Paso E. Preparación del compuesto (VIII).

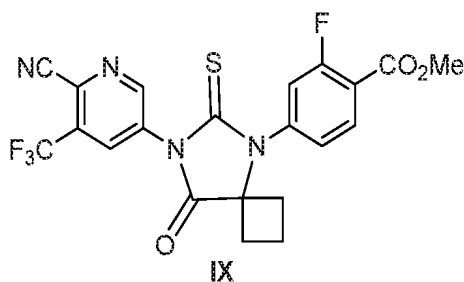
[0087]



[0088] Se llenó un reactor con una solución de 5 gr del compuesto (VII) en 50 mL de THF anhidro y empezó a mezclarse. La solución reactiva se enfrió hasta una temperatura interna de 0° C. Se añadió lentamente una solución de cloruro de *n*-pentilmagnesio (1 eq.) para mantener una temperatura de reacción de 0° C. Después de 30 minutos, se añadió gas dióxido de carbono a la mezcla de reacción removida. Cuando se consumió el material inicial, la mezcla de reacción se añadió a una solución de ácido acético acuoso (10%) para obtener el compuesto (VIII) (75%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,74 (m, 1H).

Paso F. Preparación del compuesto (IX).

[0089]



Método A. Un reactor de presión se llenó con el compuesto (VII) (1 gr), acetato de paladio (10 mol%), dppe (10 mol%) y diisopropilamina (1 eq.) y metanol (10 mL). La reacción se sometió a monóxido de carbono (4 bares) y se calentó durante 4 h a 60° C. Se dejó que la reacción se enfriara hasta la temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (5 mL) y después se lavó con una solución acuosa de cisteína de un 3%. La capa orgánica se separó,

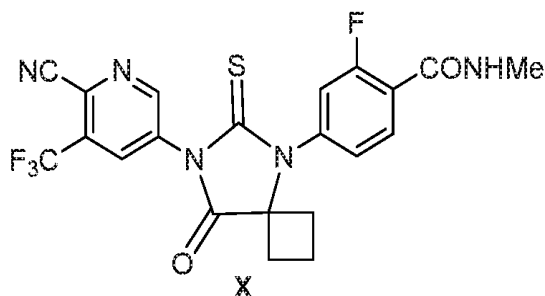
se concentró y se secó para obtener el compuesto (IX) (85%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,10 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,76 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , JMOD) δ 179,6, 174,2, 163,3, 159,2, 153,4 (ArH), 140,9, 135,5 (ArH), 132,9 (ArH), 128,9, 126,5 (ArH), 118,9(ArH), 114,2, 67,7, 52,6, 31,1, 13,4.

5 **Método B.** Se llenó un reactor con 2,5 gr del compuesto (VII) en 25 mL de 2-metil-THF. La mezcla se mezcló en condiciones con argón a -15°C . Se añadió durante 1 h una solución de cloruro de *n*-pentilmagnesio en THF (2M, 2,4 mL). Después de mezclar durante 15 minutos, se añadió clorofornato de metilo (1,1 eq, 0,40 mL) gota a gota y se dejó que la temperatura subiera hasta los 15°C . La reacción se enfrió con una solución de un 10% de AcOH en agua (20 mL). Tras la separación de fases, la capa orgánica se lavó con agua y, después, se concentró para obtener el compuesto (IX) con un rendimiento de un 77%.

10 **Método C.** Se llenó un reactor con 2 gr del compuesto (VII) en 20 mL de THF. La mezcla se mezcló en condiciones con argón a 50°C . Se añadió una solución de un complejo de cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio en THF (1,3M, 3,4 mL) durante 10 minutos. Después de mezclar durante 5 minutos, se añadió cianofornato de metilo (1,25 eq, 0,37 mL) gota a gota y se dejó que la temperatura subiera hasta los 15°C . La reacción se enfrió con una solución de un 10% de AcOH en agua (20 mL). Tras la separación de fases, la capa orgánica se lavó con agua y, después, se concentró para obtener el compuesto (IX) con un rendimiento de un 75%.

Paso G. Preparación del compuesto (X).

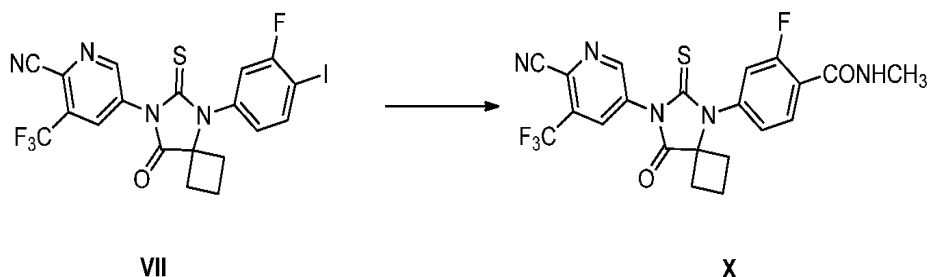
20 **[0090]**



35 **[0091]** Se cargó un reactor con el compuesto (IX) (0,3 gr) y una solución de metilamina en etanol (10 eq.) y se empezó a mezclar. La reacción se mezcló a temperatura ambiente. Cuando el compuesto (IX) se hubo consumido, la reacción se concentró, se redisolvió en tolueno y se lavó con HCl acuoso (2M) hasta neutralizar toda base. Después, la fase de tolueno se concentró para obtener el compuesto (X) (80%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9,22 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,84 (t, $J = 2 \times 8,01$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 10,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,76 (m, 1H).

40 **Ejemplo 2**

45 **[0092]**



55 **Método A.** En un tubo de ensayo de 10 mL, se añadió el compuesto (VII) (0,3 gr, 0,55 mmol), hexacarbonilo de molibdeno (0,145 g, 0,55 mmol), norbornadieno (0,05 g, 0,545 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,177 g, 0,55 mmol) y DABCO (0,185 g, 1,65 mmol) bajo nitrógeno, y después se añadieron 3 mL de diglima. La mezcla se calentó removiendo, y en una atmósfera de nitrógeno, hasta 140°C . Se añadió hidrocloreto de metilamina (0,05 g, 0,61 mmol) y la mezcla se removió a 140°C durante 1 h para obtener el compuesto (X) (13%).

65 **Método B.** En un tubo de ensayo de 10 mL, se añadió el compuesto (VII) (0,3 gr, 0,55 mmol), hexacarbonilo de molibdeno (0,145 g, 0,55 mmol), norbornadieno (0,05 g, 0,545 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,177 g, 0,55 mmol) y DABCO (0,185 g, 1,65 mmol) bajo nitrógeno, y después se añadieron 3 mL de butironitrilo. La mezcla se

calentó removiendo, y en una atmósfera de nitrógeno, hasta 140° C. Se añadió hidrocloreuro de metilamina (0,05 g, 0,61 mmol) en tres partes durante 30 minutos, y la mezcla se removió a 118° C durante 1 h para obtener el compuesto (X) (43%).

5 Método C. Una porción de 30 mg (0,059 mmol) de Pd(t-Bu₃P)₂ se depositó en un matraz Schlenk, que se sometió después a una atmósfera inerte (argón). Posteriormente, se añadieron 3 mL de THF desgasificado y la solución se mezcló durante 5 minutos a temperatura ambiente. En un segundo matraz Schlenk de 20 mL, se inertizaron 0,8 gr de compuesto (VII) (1,464 mmol) y se añadieron 4,3 mL de THF desgasificado, 3,7 mL de N-metilamina (7,32 mmol, 2M en THF) y 0,37 mL de dicitohexilmetilamina (1,75 mmol). Tanto la solución de sustrato como la solución catalizadora se transfirieron mediante una cánula al autoclave de 50 mL, que previamente se había puesto bajo una atmósfera inerte de argón. El reactor se selló y se purgó con argón y, finalmente, el argón se substituyó por CO de 5 bares (tres ciclos de purga). La reacción se mezcló y se calentó hasta 60° C durante 2 h.

15 **[0093]** Si bien las especificaciones anteriores muestran los principios de la presente invención, de manera que se han proporcionado ejemplos con fines ilustrativos, debe entenderse que la puesta en práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

20

25

30

35

40

45

50

55

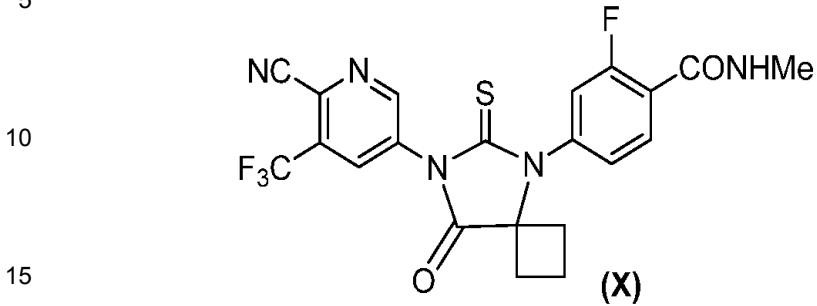
60

65

REIVINDICACIONES

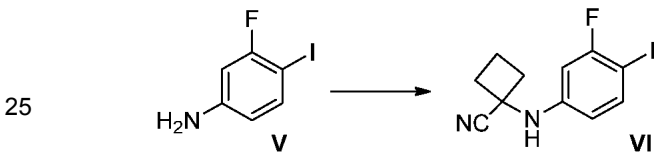
1. Un proceso para la preparación del compuesto (X)

5



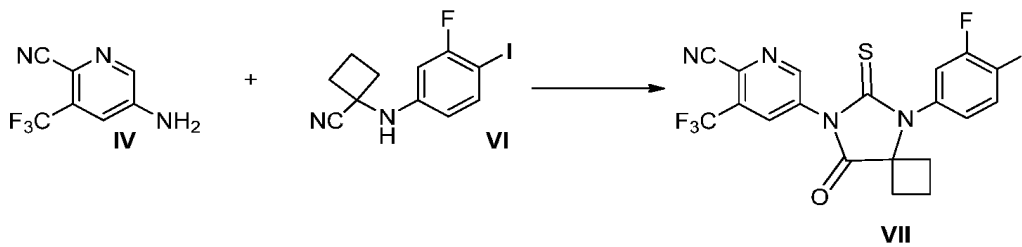
que comprende

20



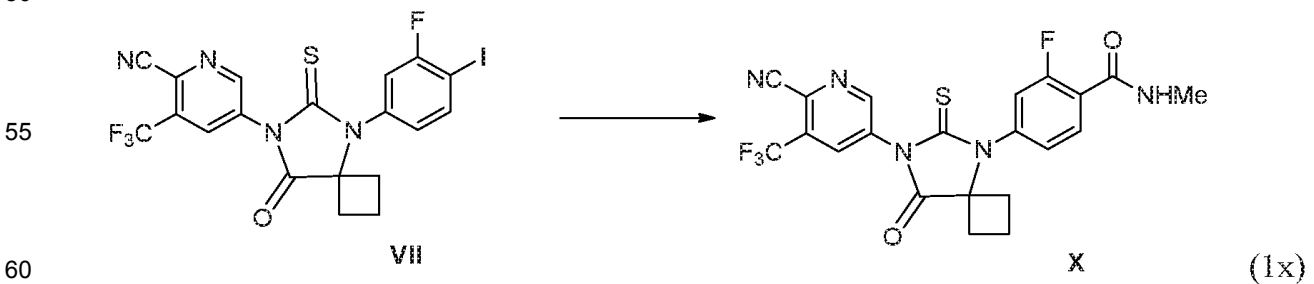
30 hacer reaccionar el compuesto (V) con ciclobutanona en presencia de cianuro sódico; en ácido acético o un sistema solvente que comprende un solvente alcohólico y un ácido prótico; a una temperatura de entre alrededor de 0° C y alrededor de 20° C; para obtener el correspondiente compuesto (VI);

35



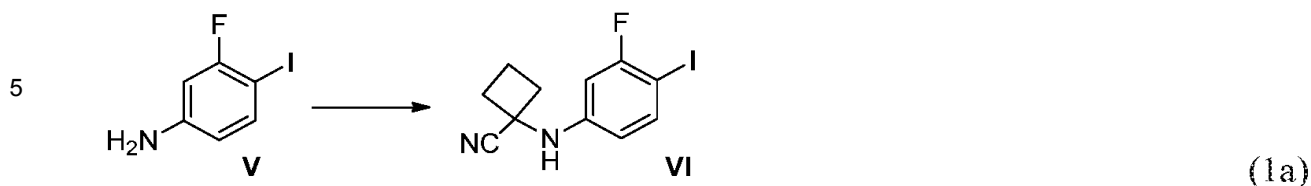
45 hacer reaccionar el compuesto (IV) y el compuesto (VI) en presencia de un agente tiocarbonilante; en un solvente orgánico; a una temperatura de entre alrededor de 0° C y alrededor de 100° C; para obtener el correspondiente compuesto (VII);

50



de manera que se convierte el compuesto (VII) en el compuesto (X).

65 2. El proceso de la reivindicación 1, de manera que el paso (1a) además comprende

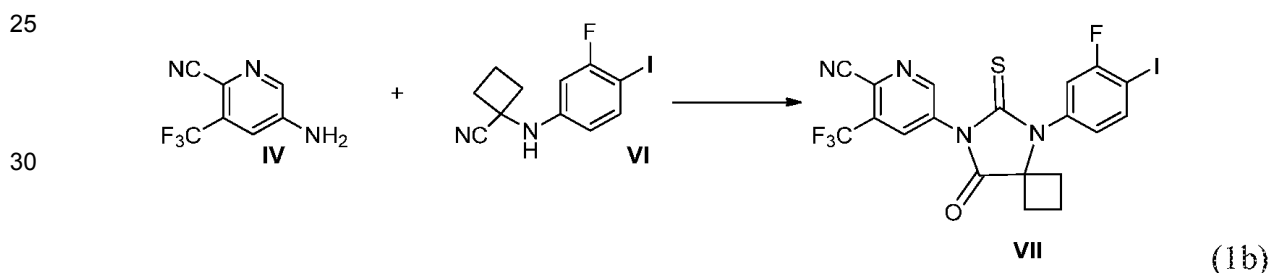


hacer reaccionar el compuesto (V) con ciclobutanona en presencia de al menos un equivalente molar de cianuro sódico; en ácido acético o en un sistema solvente que comprende al menos un equivalente molar de ácido acético o ácido hidroclicórico y un solvente C₁₋₄alcohólico seleccionado de un grupo que incluye metanol, etanol, propanol y butanol; a una temperatura de entre alrededor de 0° C y alrededor de 20° C; para obtener el correspondiente compuesto (VI).

3. El proceso de la reivindicación 2, de manera que el sistema solvente es ácido acético.

20 4. El proceso de la reivindicación 2, de manera que el sistema solvente es un 90% de ácido acético y un 10% de etanol.

5. El proceso de la reivindicación 1, de manera que el paso (1b) además comprende

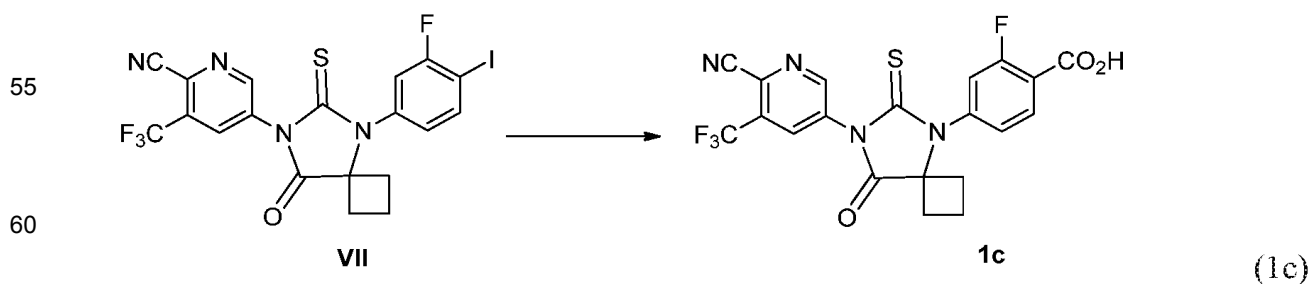


hacer reaccionar el compuesto (IV) y el compuesto (VI) en presencia de un agente tiocarbonilante seleccionado de un grupo que comprende los siguientes compuestos: 1-(2-oxopiridina-1-carbotoil)piridin-2-ona, 1,1'-tiocarbonil diimidazol, feniltionocloroformato, beta-naftil tionocloroformato, 1,1'-tiocarbonilbis(piridin-2(1H)-ona), O,O-di(piridin-2-il)carbonotioato, 1,1'-tiocarbonilbis(1H-benzotriazol) y tiosgenio; en un solvente orgánico seleccionado de un grupo que comprende THF, 2-metil-THF, acetonitrilo, DMA, tolueno, DMF, NMP y DMSO; a una temperatura de entre alrededor de 0° C y alrededor de 100° C; para obtener el correspondiente compuesto (VII).

45 6. El proceso de la reivindicación 5, de manera que el agente tiocarbonilante es 1-(2-oxopiridina-1-carbotoil)piridin-2-ona.

7. El proceso de la reivindicación 6, de manera que el solvente orgánico es DMA.

50 8. El proceso de la reivindicación 1, de manera que el paso (1x) además comprende la conversión del compuesto (VII) en el compuesto (X) mediante un ácido carboxílico (1c),



65 haciendo reaccionar el compuesto (VII) con un haluro de organomagnesio; en presencia o en ausencia de un haluro de litio; y después se añade gas dióxido de carbono; en un solvente orgánico aprótico; a una temperatura de

alrededor de 0° C; para obtener el correspondiente compuesto de ácido carboxílico (1c).

9. El proceso de la reivindicación 8, que comprende hacer reaccionar el compuesto (VII) con un haluro de organomagnesio seleccionado de un grupo que incluye un haluro de C₁₋₈alquilmagnesio o un haluro de C₅₋₇cicloalquilmagnesio; en presencia o en ausencia de un haluro de litio, seleccionado de un grupo que incluye cloruro de litio, bromuro de litio y yoduro de litio; después se añade gas dióxido de carbono; en un solvente orgánico aprótico seleccionado de un grupo que incluye THF, 2-MeTHF, MTBE, CPME y tolueno; a una temperatura de alrededor de 0° C; para obtener el correspondiente compuesto de ácido carboxílico (1c).

10. El proceso de la reivindicación 9, de manera que el haluro de C₁₋₈alquilmagnesio es un cloruro de C₁₋₈alquilmagnesio o un bromuro de C₁₋₈alquilmagnesio.

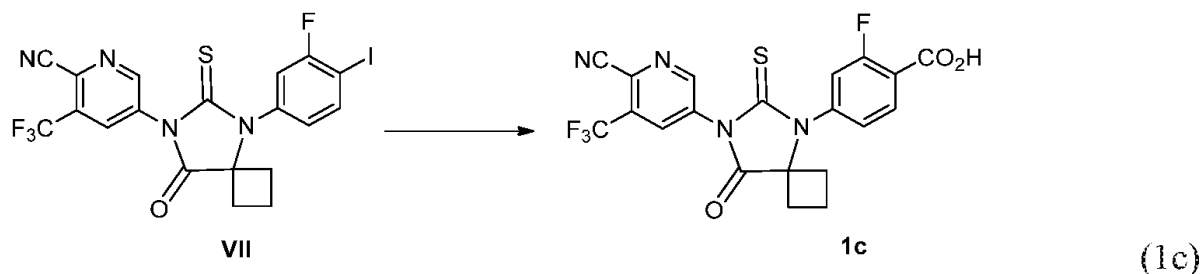
11. El proceso de la reivindicación 10, de manera que el haluro de C₁₋₈alquilmagnesio se selecciona de un grupo que comprende los siguientes compuestos: cloruro de isopropilmagnesio, cloruro de *sec*-butilmagnesio, cloruro de *n*-pentilmagnesio, cloruro de hexilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, cloruro de *n*-butilmagnesio y cloruro de isopropilmagnesio.

12. El proceso de la reivindicación 11, que además comprende hacer reaccionar el compuesto (VII) con cloruro de *n*-pentilmagnesio; en ausencia de un haluro de litio; y después se añade gas dióxido de carbono; en THF; a una temperatura de alrededor de 0° C; para obtener el correspondiente compuesto de ácido carboxílico (1c).

13. El proceso de la reivindicación 9, de manera que el haluro de C₅₋₇cicloalquilmagnesio es un cloruro de C₅₋₇cicloalquilmagnesio o un bromuro de C₅₋₇cicloalquilmagnesio.

14. El proceso de la reivindicación 13, de manera que el haluro de C₅₋₇cicloalquilmagnesio es cloruro de ciclohexilmagnesio.

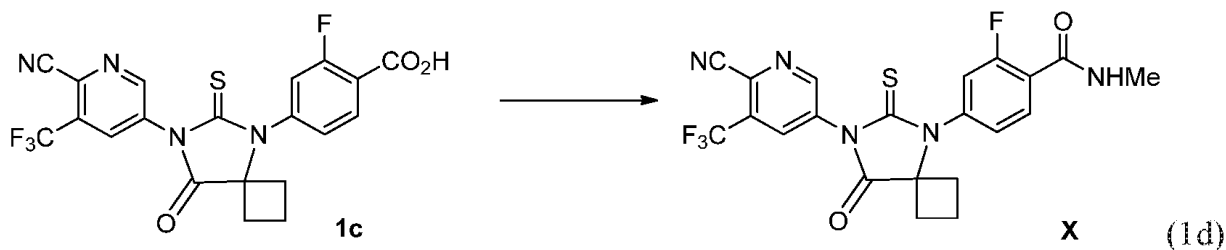
15. El proceso de la reivindicación 1, de manera que el paso (1x) además comprende la conversión del compuesto (VII) en el compuesto (X) mediante un ácido carboxílico (1c),



haciendo reaccionar el compuesto (VII) en una atmósfera de monóxido de carbono; en presencia de un catalizador de paladio; en presencia de uno o más ligandos de fósforo; con una base orgánica; en presencia de agua; en un solvente orgánico; a una temperatura de entre alrededor de 0° C y alrededor de 100° C; para obtener el correspondiente compuesto (1c).

16. El proceso de la reivindicación 15, de manera que el catalizador de paladio comprende un ligando de fósforo que es dppf y un compuesto metálico de paladio que es acetato de paladio.

17. El proceso de la reivindicación 1, de manera que el paso (1x) además comprende la conversión del compuesto (1c) en el compuesto (X) mediante un ácido carboxílico (1c),



haciendo reaccionar el compuesto (1c) con un agente enlazante (o agente de acoplamiento); en un solvente prótico o aprótico; más o menos a temperatura ambiente; y después se añade metilamina; para obtener el correspondiente compuesto (X).

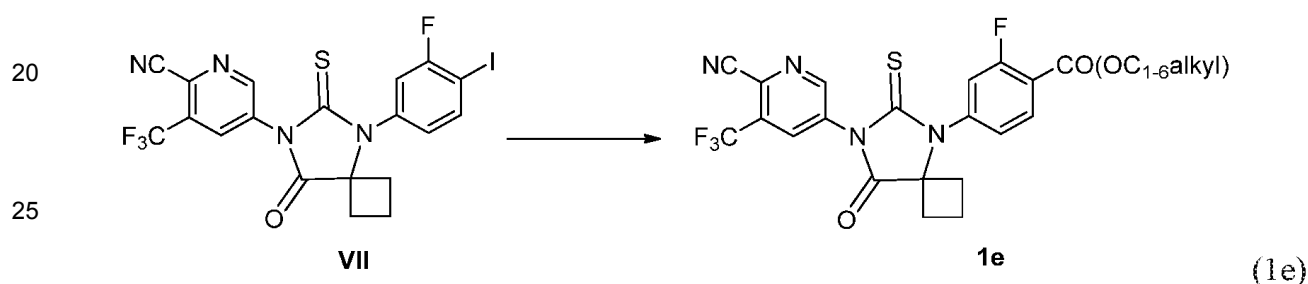
5 **18.** El proceso de la reivindicación 17, que además comprende hacer reaccionar el compuesto (1c) con un agente enlazante que es CDI; de manera que el solvente prótico o aprótico es THF o tolueno; más o menos a temperatura ambiente; y después se añade metilamina; para obtener el correspondiente compuesto (X).

10 **19.** El proceso de la reivindicación 18, de manera que la metilamina se añade como una solución de THF.

20. El proceso de la reivindicación 18, de manera que la metilamina se añade en estado gaseoso.

21. El proceso de la reivindicación 18, de manera que la metilamina se añade como su sal de amonio de metilo.

15 **22.** El proceso de la reivindicación 1, de manera que el paso (1x) además comprende la conversión del compuesto (VII) en el compuesto (X) mediante un éster con la fórmula (1e),



30 haciendo reaccionar el compuesto (VII) con un haluro de organomagnesio; en presencia o en ausencia de un haluro de litio; en un solvente orgánico aprótico; a una temperatura de entre alrededor de -50°C y alrededor de la temperatura ambiente; y después se añade un C_{1-6} alquil cloroformato o un C_{1-6} alquil cianoformato; para obtener el correspondiente éster con la fórmula (1e).

35 **23.** El proceso de la reivindicación 22, de manera que el paso (1e) además comprende hacer reaccionar el compuesto (VII) con un haluro de organomagnesio seleccionado de un grupo que incluye un haluro de C_{1-8} alquilmagnesio y un haluro de C_{5-7} cicloalquilmagnesio; en presencia o en ausencia de un haluro de litio, seleccionado de un grupo que incluye cloruro de litio, bromuro de litio y yoduro de litio; en un solvente orgánico aprótico seleccionado de un grupo que incluye THF, 2-MeTHF o tolueno; a una temperatura de entre alrededor de -50°C y alrededor de 22°C ; y después se añade un C_{1-6} alquil cloroformato o un C_{1-6} alquil cianoformato; para obtener el correspondiente éster con la fórmula (1e).

40 **24.** El proceso de la reivindicación 23, de manera que el haluro de C_{1-8} alquilmagnesio es un cloruro de C_{1-8} alquilmagnesio o un bromuro de C_{1-8} alquilmagnesio.

45 **25.** El proceso de la reivindicación 24, de manera que el haluro de C_{1-8} alquilmagnesio se selecciona de un grupo que comprende los siguientes compuestos: cloruro de isopropilmagnesio, cloruro de *sec*-butilmagnesio, cloruro de ciclohexilmagnesio, cloruro de *n*-pentilmagnesio, cloruro de hexilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, cloruro de *n*-butilmagnesio y cloruro de isopropilmagnesio.

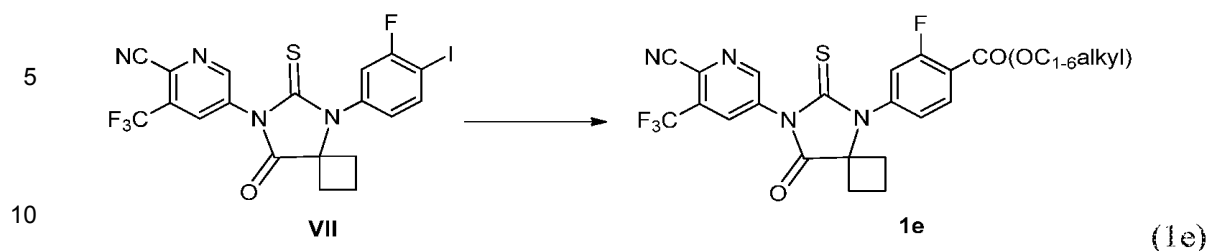
50 **26.** El proceso de la reivindicación 25, que además comprende hacer reaccionar el compuesto (VII) en presencia de cloruro de *n*-pentilmagnesio; en ausencia de un haluro de litio; en un orgánico aprótico que es THF o 2-MeTHF; a una temperatura de entre alrededor de -50°C y alrededor de 22°C ; y después se añade un C_{1-6} alquil cloroformato o un C_{1-6} alquil cianoformato; para obtener el correspondiente éster con la fórmula (1e).

55 **27.** El proceso de la reivindicación 23, de manera que el haluro de C_{5-7} cicloalquilmagnesio es un cloruro de C_{5-7} cicloalquilmagnesio o un bromuro de C_{5-7} cicloalquilmagnesio.

60 **28.** El proceso de la reivindicación 27, de manera que el haluro de C_{5-7} cicloalquilmagnesio es cloruro de ciclohexilmagnesio.

29. El proceso de la reivindicación 1, de manera que el paso (1x) además comprende la conversión del compuesto (VII) en el compuesto (X) mediante un éster con la fórmula (1e),

65

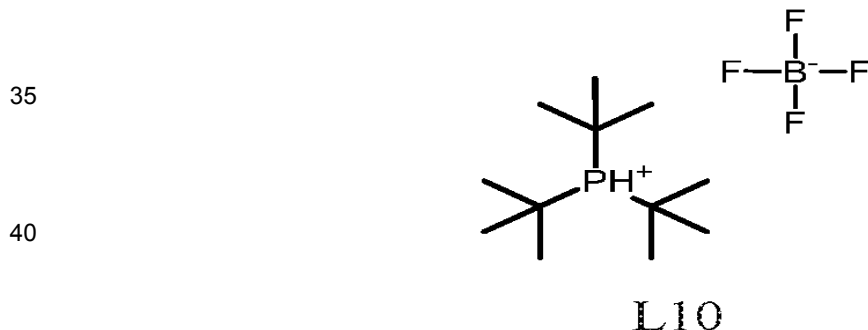


15 haciendo reaccionar el compuesto (VII) en una atmósfera de monóxido de carbono; en presencia de un catalizador de paladio; en presencia de uno o más ligandos de fósforo; con una base; en un solvente C₁₋₆alcohólico; a una temperatura de entre alrededor de la temperatura ambiente y alrededor de 100° C; para obtener el correspondiente éster con la fórmula (1e).

20 **30.** El proceso de la reivindicación 29, de manera que el paso (1e) además comprende hacer reaccionar el compuesto (VII) en una atmósfera de monóxido de carbono; en presencia de un catalizador de paladio; en presencia de uno o más ligandos de fósforo; en presencia de una base seleccionada de un grupo que incluye DIPEA, K₂CO₃, K₃PO₄, y Cy₂NMe; en un solvente C₁₋₄alcohólico seleccionado de un grupo que incluye metanol, etanol, alcohol isopropilo, alcohol *n*-butilo y alcohol *t*-butilo; a una temperatura de entre alrededor de la temperatura ambiente y alrededor de 100° C; para obtener el correspondiente éster con la fórmula (1e).

25 **31.** El proceso de la reivindicación 30, de manera que el catalizador de paladio es Pd(P(*t*Bu)₃)₂ y la base es 1,2 equivalentes de DIPEA.

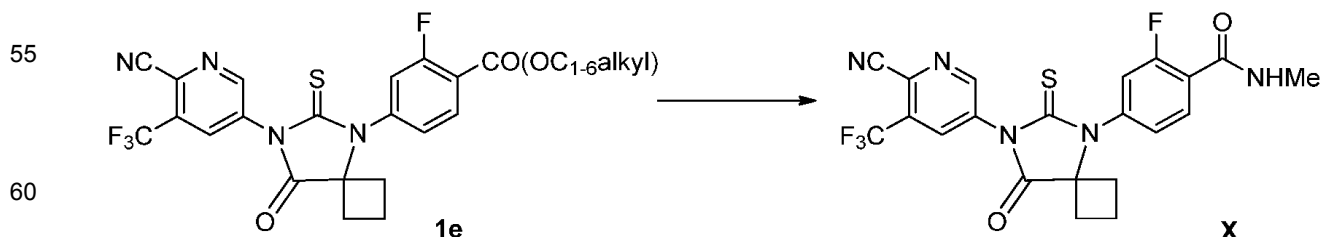
30 **32.** El proceso de la reivindicación 30, de manera que el catalizador de paladio está compuesto de un ligando de fósforo, L10, y un compuesto metálico de paladio que es [Pd(OMs)(BA)]₂; en presencia de Cy₂NMe.



45 **33.** El proceso de la reivindicación 30, de manera que el catalizador de paladio está compuesto de un ligando de fósforo, dppf y un compuesto metálico de paladio que es acetato de paladio; en presencia de DIPEA.

50 **34.** El proceso de la reivindicación 28, de manera que el solvente C₁₋₄alcohólico es metanol.

55 **35.** El proceso de la reivindicación 1, de manera que el paso (1x) además comprende la conversión del éster con la fórmula (1e) en el compuesto (X),



tratando un éster con la fórmula (1e) con metilamina; en un solvente prótico o aprótico; a una temperatura de entre alrededor de 0° C y alrededor de 60° C; para obtener el correspondiente compuesto (X).

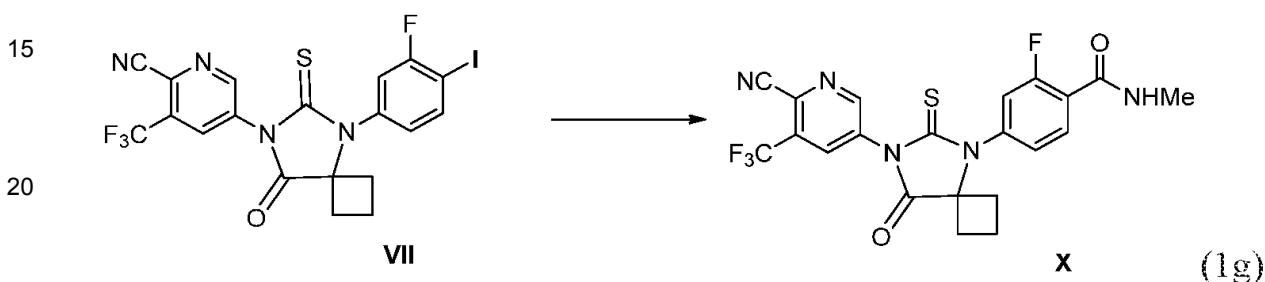
36. El proceso de la reivindicación 35, de manera que el solvente prótico o aprótico se selecciona de un grupo que incluye THF, DMF, DMA y etanol, o una mezcla de estos.

5 37. El proceso de la reivindicación 36, de manera que la metilamina se añade como una solución de THF.

38. El proceso de la reivindicación 36, de manera que la metilamina se añade como una solución de MeOH.

39. El proceso de la reivindicación 36, de manera que la metilamina se añade en estado gaseoso.

10 40. El proceso de la reivindicación 1, de manera que el paso (1x) además comprende la conversión del compuesto (VII) directamente en el compuesto (X),



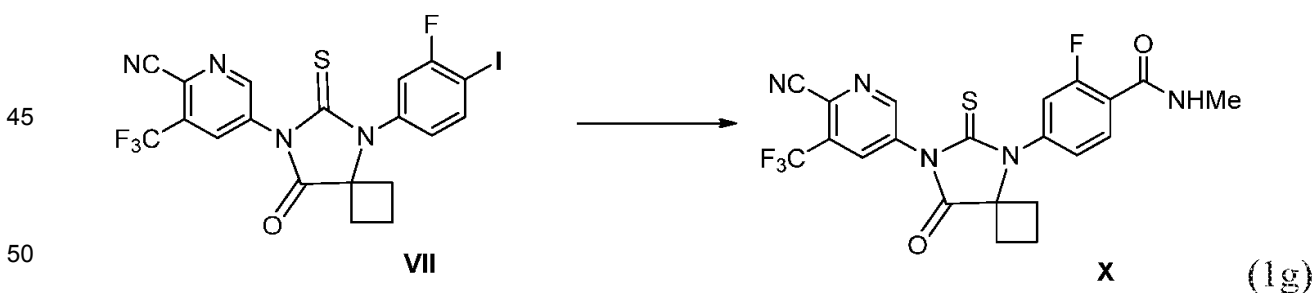
25

haciendo reaccionar el compuesto (VII) en presencia de hexacarbonilo de molibdeno; de manera opcional, en presencia de uno o más reactivos seleccionados de un grupo que incluye norbornadieno, bromuro de tetrabutilamonio y una base seleccionada de entre trietilamina o DABCO; en un solvente orgánico seleccionado de un grupo que contiene diglima, dioxano, butironitrilo y propionitrilo; y después se añade metilamina; a una temperatura de entre alrededor de 60° C y alrededor de 140° C; para obtener el correspondiente compuesto (X).

30 41. El proceso de la reivindicación 40, de manera que están presentes el norbornadieno, el bromuro de tetrabutilamonio y el DABCO.

35 42. El proceso de la reivindicación 41, de manera que el solvente orgánico es butironitrilo o diglima.

40 43. El proceso de la reivindicación 1, de manera que el paso (1x) además comprende la conversión del compuesto (VII) directamente en el compuesto (X),



55

haciendo reaccionar el compuesto (VII) en una atmósfera de monóxido de carbono; en presencia de un catalizador de paladio; en presencia de uno o más ligandos de fósforo; en presencia de una base; en presencia de metilamina; en un solvente orgánico; a una temperatura de entre alrededor de la temperatura ambiente y alrededor de 100° C; para obtener el correspondiente compuesto (X).

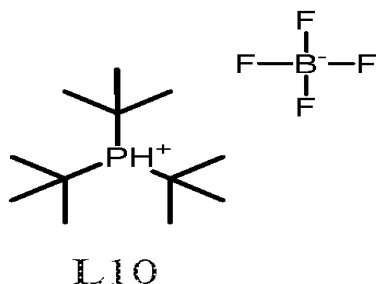
60 44. El proceso de la reivindicación 43, de manera que el paso (1g) además comprende hacer reaccionar el compuesto (VII) en una atmósfera de monóxido de carbono; en presencia de un catalizador de paladio; en presencia de uno o más ligandos de fósforo; en presencia de una base seleccionada de un grupo que contiene DIPEA, K₂CO₃, K₃PO₄, Cy₂NMe y metilamina sobrante; en presencia de metilamina; en un solvente orgánico; a una temperatura de entre alrededor de la temperatura ambiente y alrededor de 100° C; para obtener el correspondiente compuesto (X).

65 45. El proceso de la reivindicación 44, de manera que el catalizador de paladio es Pd(P(tBu)₃)₂ y la base es DIPEA.

46. El proceso de la reivindicación 44, de manera que el catalizador de paladio está compuesto del ligando de fósforo, L10, y el compuesto metálico de paladio Pd(OAc)₂; en presencia de Cy₂NMe.

5

10



15

47. El proceso de la reivindicación 44, de manera que la metilamina se añade como una solución de THF.

20 48. El proceso de la reivindicación 44, de manera que la metilamina se añade como una solución de MeOH.

49. El proceso de la reivindicación 44, de manera que la metilamina se añade en estado gaseoso.

25 50. El proceso de la reivindicación 44, de manera que la metilamina se añade como su sal de clorhidrato de metilamonio.

30

35

40

45

50

55

60

65