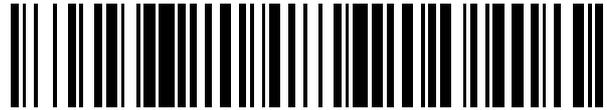


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 815 352**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2015 PCT/JP2015/054001**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015 WO15125710**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2015 E 15752746 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 3109251**

54 Título: **Procedimiento de producción de un inhibidor de factor X de la coagulación sanguínea activado (FXa)**

30 Prioridad:

18.02.2014 JP 2014028266

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.03.2021

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

UEDA, TSUYOSHI

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 815 352 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de producción de un inhibidor de factor X de la coagulación sanguínea activado (FXa)

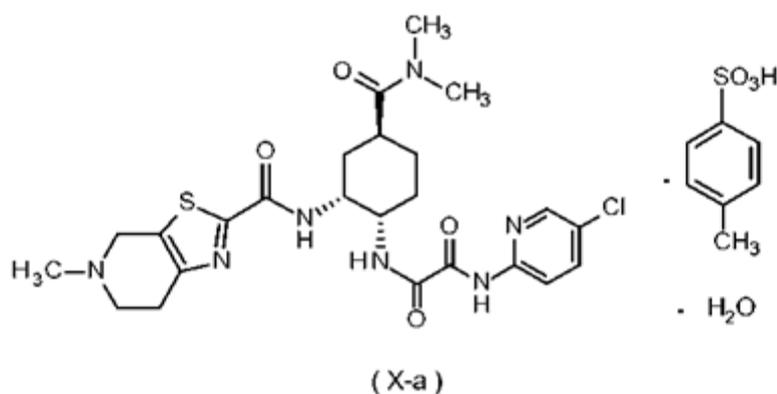
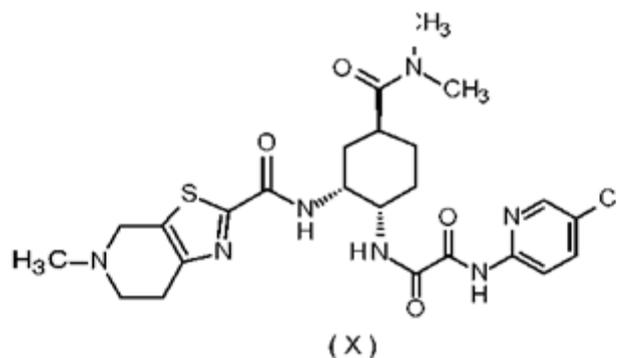
Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de un compuesto (X), una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal, que es un inhibidor del factor X de la coagulación sanguínea activado (Fxa), y un procedimiento industrial novedoso para la producción de un derivado tiazol, que es un intermedio importante para la producción del mismo.

Técnica anterior

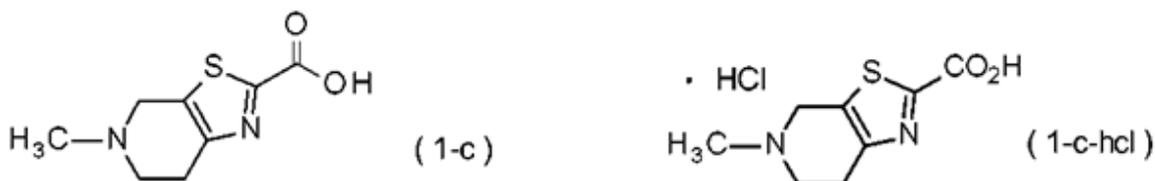
- 10 El compuesto (X) presentado a continuación, una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal (X-a) presentado a continuación es, según lo desvelado en las Referencias de Patente 1 a 3, un compuesto que exhibe un efecto inhibidor de Fxa y es útil como conservante y/o fármaco terapéutico para enfermedades trombóticas y/o embólicas. Un proceso para la preparación del compuesto (X) es descrito en la Referencia de Patente 4.

[Fórmula 1]

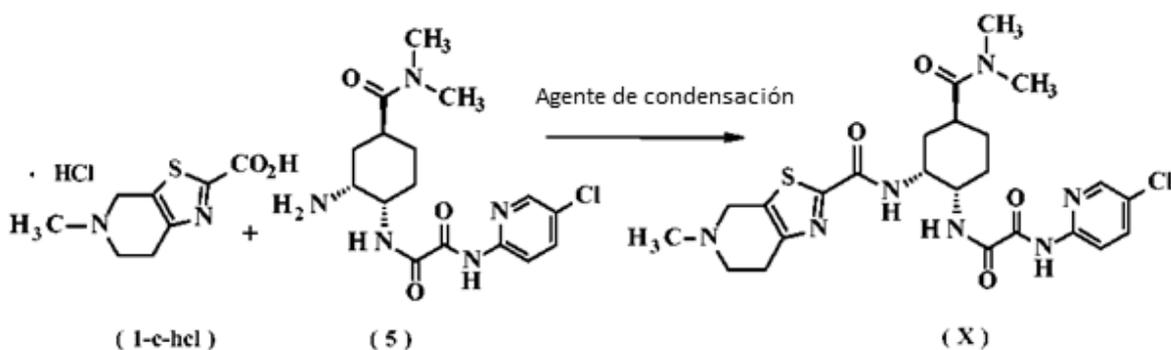


- 15 El compuesto (1-c) presentado a continuación, que es un derivado de ácido tiazol-2-carboxílico, y el compuesto (1-c-hcl) presentado a continuación, que es un clorhidrato del mismo, son conocidos como intermedios importantes para la producción del compuesto (X) y un compuesto (X-a) como es mostrado en el siguiente esquema:

[Fórmula 2]

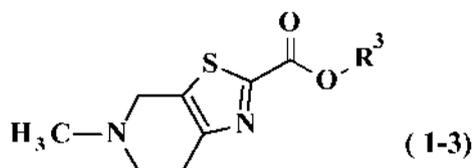


[Fórmula 3]



Los procedimientos para la producción del compuesto de la fórmula (1-c) también son descritos en la Referencia de Patente 4.

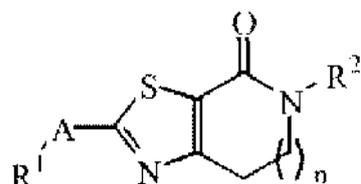
Los siguientes compuestos de la fórmula (1-3):



5

en la que R³ representa un grupo metilo, un grupo 4-nitrofenilo y un grupo etilo son desvelados en el documento WO 01/74774, JP 2003-183286 y en el Registro de base de datos RN: 1250410-35-5 respectivamente.

El documento WO 2011/073339 desvela compuestos de la fórmula



10 en la que n es 1 o 2, A es -CH₂O- o -O-CH₂-, R¹ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido y R² es, entre otros, un grupo alquilo C₁₋₈, que son moduladores alostéricos positivos del subtipo del receptor metabotrópico de glutamato ("mGluR5") y que son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos asociados con la disfunción de glutamato y enfermedades en las que el subtipo mGluR5 de los receptores está involucrado.

Listado de citas**Referencias de patente**

Referencia de Patente 1: Publicación de Patente Internacional Núm. WO 2004/058715

Referencia de Patente 2: Publicación de Patente Internacional Núm. WO 2003/016302

5 Referencia de Patente 3: Publicación de Patente Internacional Núm. WO 2003/000680

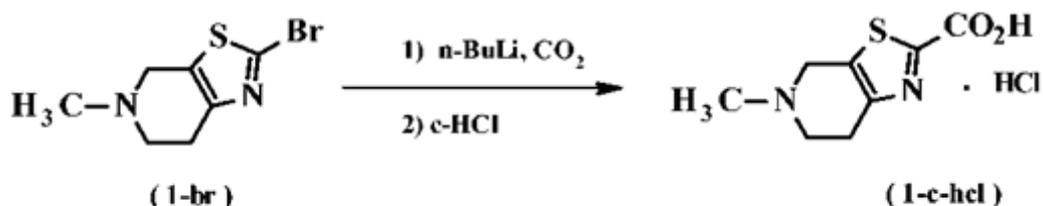
Referencia de Patente 4: Publicación de Patente Internacional Núm. WO 2005/047296

Referencia de Patente 5: Publicación de Patente Internacional Núm. WO 2007/032498

Sumario de la invención**Problema técnico**

- 10 En la producción del compuesto inhibidor de Fxa (X) y el compuesto (X-a), la producción del compuesto (1-c-hcl), que es un intermedio importante para la producción, requiere la producción bajo condiciones de reacción a temperatura ultra baja del compuesto (1-br) según lo mostrado en el siguiente esquema:

[Fórmula 4]



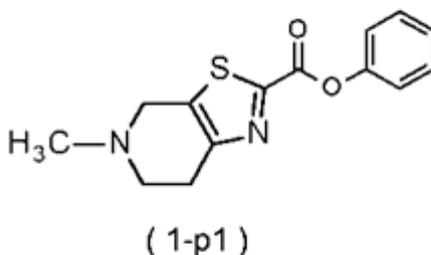
- 15 Además, la producción del compuesto (X) y el compuesto (X-a) a partir del compuesto (1-c-hcl) requiere un agente de condensación para el acoplamiento del compuesto (1-c-hcl) al compuesto (5), según lo mencionado con anterioridad.

De esta manera, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de producción del compuesto (1-c-hcl), que es un intermedio para la producción del compuesto (X), sin la necesidad de las condiciones de reacción a temperatura ultra-baja, y un procedimiento de producción del compuesto (X) y el compuesto (X-a) sin la necesidad del agente de condensación mencionado con anterioridad.

20 **Solución del problema**

Los inventores de la presente han conducido estudios diligentes con el objetivo de lograr el objeto y han completado la presente invención al descubrir que el compuesto (1-x) puede ser convertido en un compuesto éster activo (1-p1) a un alto rendimiento a través de la reacción de carbonilación usando monóxido de carbono o un sustituto de monóxido de carbono en presencia de un catalizador de reacción que contiene un catalizador de paladio y un ligando fosfina en combinación, y al descubrir además que el compuesto (1-p1) puede ser tratado después con el compuesto (5) en presencia de una sal de metal (tri)alcalino de ácido fosfórico para producir el compuesto (X) sin el uso de un agente de condensación.

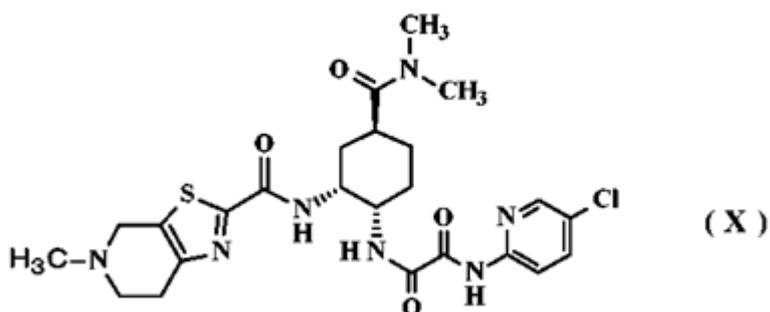
[Fórmula 5]



Específicamente, la presente invención proporciona los siguientes apartados [1] a [20]:

[1] Un procedimiento de producción del compuesto (X), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:

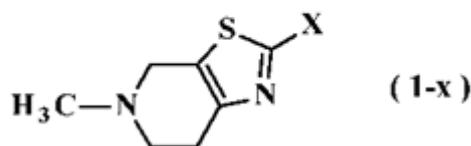
[Fórmula 6]



5 comprendiendo el procedimiento:

mezclar un compuesto representado por la fórmula (1-x), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:

[Fórmula 7]



10 en el que X representa un átomo de halógeno o un grupo $-O-S(O)_2-R^0$ (en el que R^0 representa un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo fenilo opcionalmente sustituido)

con cualquiera de los siguientes (B-1):

(B-1):

(i) un compuesto representado por la fórmula (3-a): R^1-OH (3-a) bajo una atmósfera de monóxido de carbono

15 en el que R^1 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido,

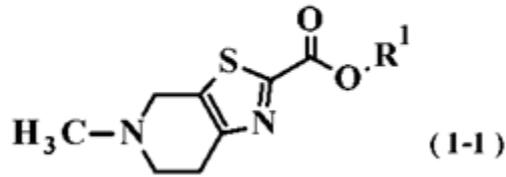
y

(ii) un compuesto representado por la fórmula (4-a): $R^1-O-CHO$ (4-a)

en el que R^1 es lo definido con anterioridad

20 en presencia de una base y un catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfina) en un disolvente para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (1-1) o una sal del mismo:

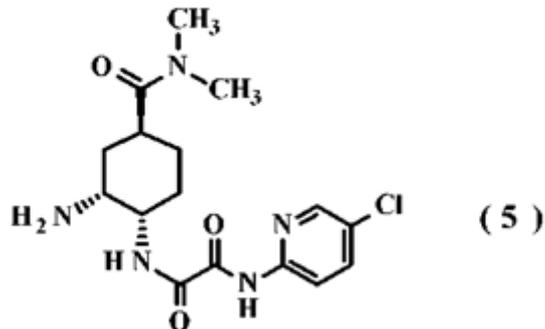
[Fórmula 8]



en el que R¹ es lo definido con anterioridad; y

después mezclar el compuesto representado por la fórmula (1-1) con un compuesto representado por la siguiente fórmula (5) o una sal del mismo:

[Fórmula 9]

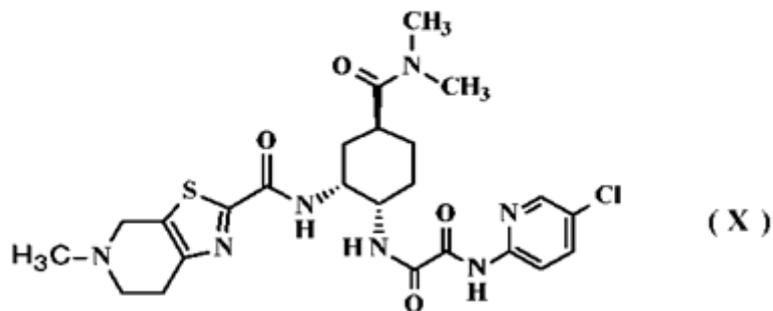


5

en presencia de una sal de metal (tri)alcalino del ácido fosfórico o una sal de metal alcalino del ácido carbónico para producir el compuesto (X), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal.

[2] Un procedimiento de producción del siguiente compuesto (X), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:

[Fórmula 10]

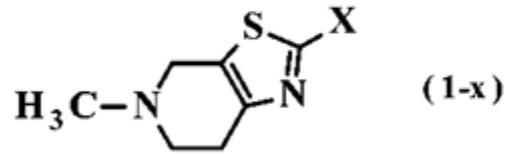


10

comprendiendo el procedimiento:

mezclar un compuesto representado por la fórmula (1-x), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:

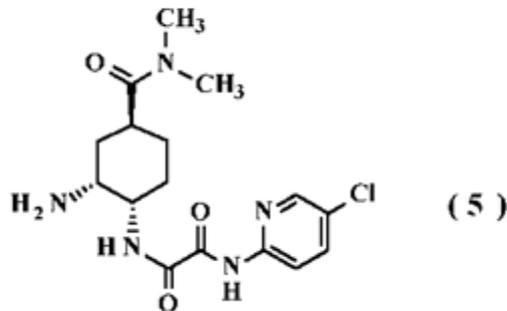
[Fórmula 11]



en el que X representa un átomo de halógeno o un grupo $-O-S(O)_2-R^0$ (en el que R^0 representa un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo fenilo opcionalmente sustituido)

con el siguiente compuesto (5) o una sal del mismo:

[Fórmula 12]

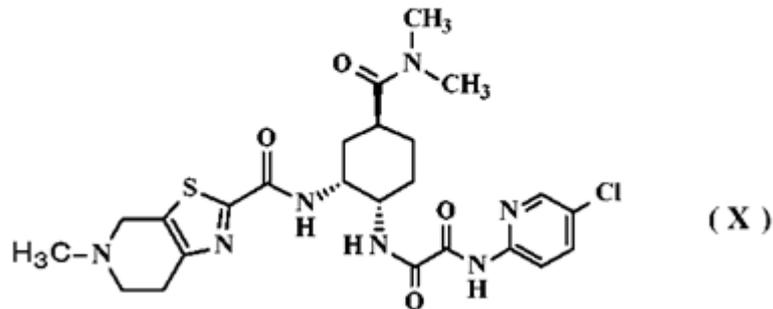


5

en presencia de una base y un catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfina) en un disolvente bajo atmósfera de monóxido de carbono para producir el compuesto (X), o una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal.

10 [3] Un procedimiento de producción del siguiente compuesto (X), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:

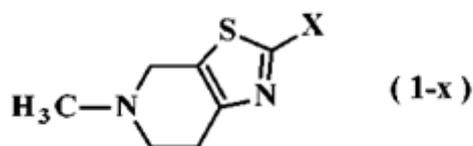
[Fórmula 13]



comprendiendo el procedimiento:

mezclar un compuesto representado por la fórmula (1-x), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:

[Fórmula 14]



en el que X representa un átomo de halógeno o un grupo $-O-S(O)_2-R^0$ (en el que R^0 representa un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo fenilo opcionalmente sustituido)

con cualquiera de los siguientes (B-2):

- 5 (B-2):
- (i) un compuesto representado por la fórmula (3-b): R^3-OH (3-b) bajo una atmósfera de monóxido de carbono

en el que R^3 representa un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo fenilo opcionalmente sustituido

y

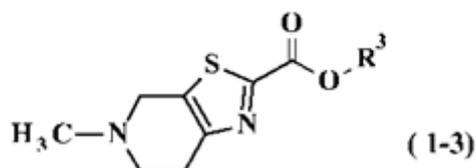
- 10 (ii) un compuesto representado por la fórmula (4-b): $R^3-O-CHO$ (4-b)

en el que R^3 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido

en presencia de una base y un catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfina) en un disolvente para producir

el compuesto representado por la siguiente fórmula (1-3) o una sal del mismo:

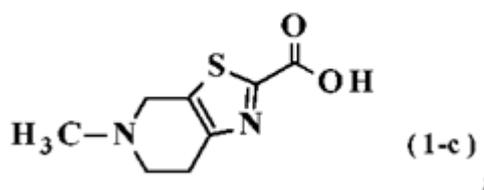
[Fórmula 15]



- 15 en el que R^3 representa un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo fenilo opcionalmente sustituido;

después realizar hidrólisis alcalina del compuesto representado por la fórmula (1-3) para producir el compuesto (1-c) o una sal del mismo:

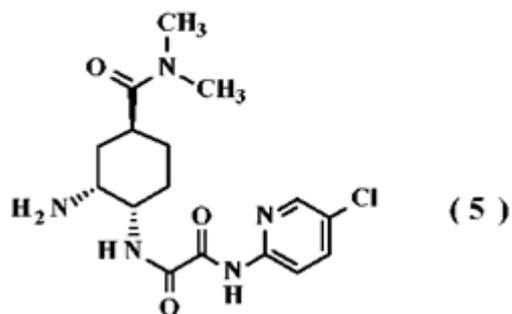
[Fórmula 16]



- 20 y

después mezclar el compuesto representado por la fórmula (1-c) con el compuesto (5) o una sal del mismo:

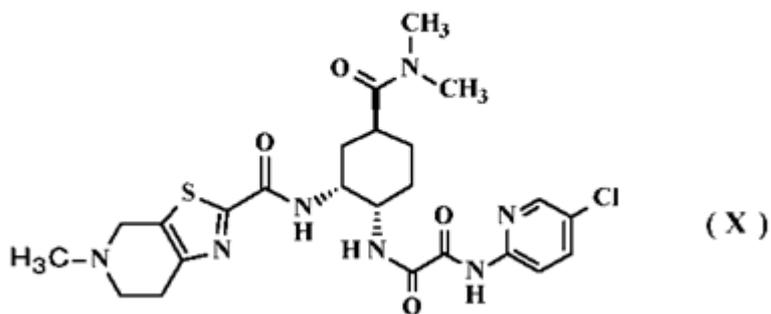
[Fórmula 17]



en presencia de una base y agente de condensación para producir el compuesto (X), o una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal.

[4] Un procedimiento de producción del compuesto (X), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:

[Fórmula 18]

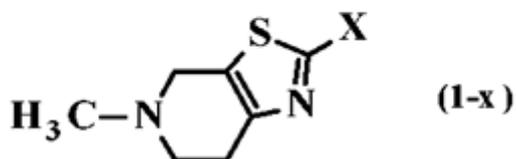


5

comprendiendo el procedimiento:

mezclar un compuesto representado por la fórmula (1-x), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:

[Fórmula 19]

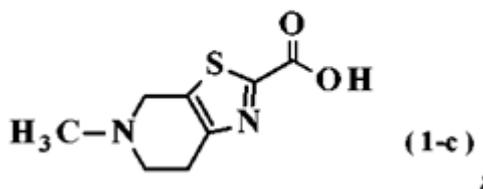


10

en el que X representa un átomo de halógeno o un grupo $-O-S(O)_2-R^0$ (en el que R^0 representa un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo fenilo opcionalmente sustituido)

15 en presencia de una base, anhídrido acético, ácido fórmico, o un derivado de éstos, y un catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfino) en un disolvente para producir el compuesto (1-c) o una sal del mismo:

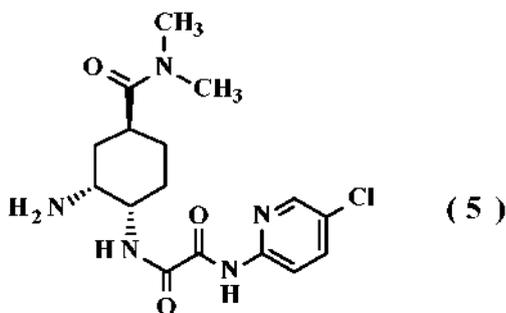
[Fórmula 20]



y

5 después mezclar el compuesto (1-c) o la sal del mismo con un compuesto representado por la siguiente fórmula (5) o una sal del mismo:

[Fórmula 21]



10 en presencia de una amina terciaria y agente de condensación para producir el compuesto (X), o una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal.

[5] Un procedimiento de producción de acuerdo con el apartado [4], en el que el ácido fórmico o el derivado de éste es formiato de potasio o formiato de sodio.

[6] Un procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera del apartado [1] a [5], en el que el catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfino) contiene acetato de paladio (II).

15 [7] Un procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera del apartado [1] a [6], en el que el ligando fosfino en el catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfino) es 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantphos).

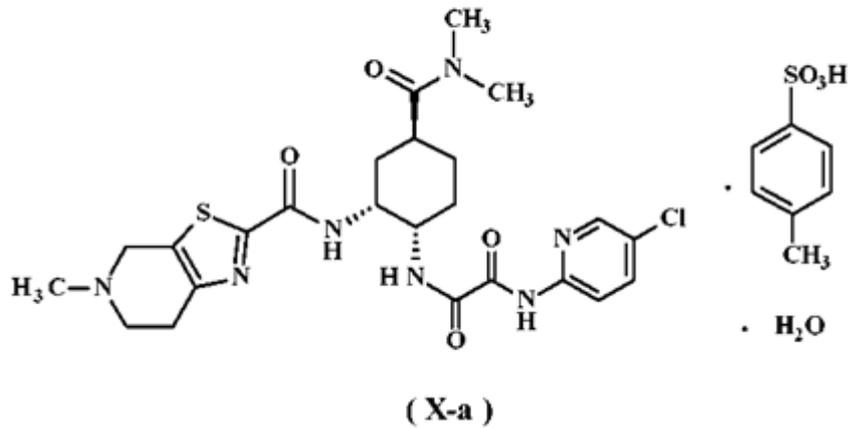
[8] Un procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera del apartado [1] a [7], en el que la base es una amina terciaria, un carbonato de metal alcalino o una sal de metal alcalino del ácido fosfórico.

20 [9] Un procedimiento de producción de acuerdo con el apartado [8], en el que la amina terciaria es una tri(C₁-C₄ alquil)amina, diisopropiletilamina, 1-metilpirrolidina, 1-metilpiperidina, 4-metilmorfolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, piridina, lutidina, o colidina.

[10] Un procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera del apartado [1] a [9], en el que el disolvente es un disolvente nitrilo alcalino C₁-C₃, un disolvente éter, un disolvente hidrocarbonado saturado C₁-C₆, un disolvente hidrocarbonado aromático, un disolvente amida, un disolvente sulfóxido, un disolvente fenol (el anillo de benceno del fenol opcionalmente tiene, como sustituyentes, 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo nitro, y un átomo de halógeno), o un disolvente alcohólico.

25 [11] Un procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera del apartado [1] a [10], en el que el compuesto (X) es un monohidrato del ácido p-toluensulfónico y el compuesto (X) representado por el siguiente compuesto (X-a):

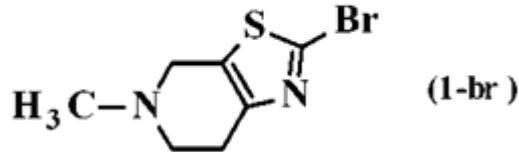
[Fórmula 22]



[12] Un procedimiento que comprende

5 mezclar un compuesto representado por la fórmula (1-br), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:

[Fórmula 23]

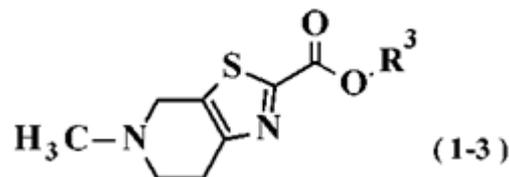


con cualquiera de los siguientes (B-3):

(B-3)

- 10 (i) alcohol C₁-C₆, fenol o 2,4,6-triclorofenol bajo una atmósfera de monóxido de carbono, y
- (ii) formiato de fenilo o formiato de (2,4,6-triclorofenilo) en presencia de una base y un catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfina) en un disolvente para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (1-3) o una sal del mismo:

[Fórmula 24]

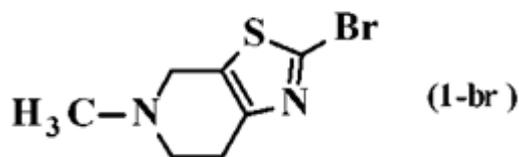


en el que R³ representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo fenilo o un grupo 2,4,6-triclorofenilo.

15 [13] Un procedimiento que comprende

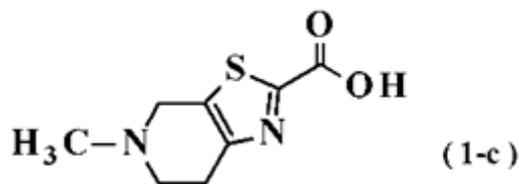
mezclar un compuesto representado por la fórmula (1-br), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:

[Fórmula 25]



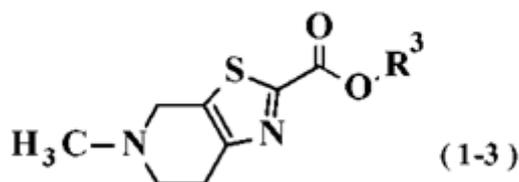
- 5 en presencia de una base, anhídrido acético, ácido fórmico, o un derivado de éstos, y un catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfino) en un disolvente para producir un compuesto representado por la fórmula (1-c) o una sal del mismo:

[Fórmula 26]



- [14] Un procedimiento de producción de acuerdo con el apartado [12] o [13], en el que el catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfino) contiene acetato de paladio (II).
- 10 [15] Un procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera del apartado [12] a [14], en el que el ligando fosfino en el catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfino) es 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantphos).
- [16] Un procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera del apartado [12] a [15], en el que la base es una amina terciaria, un carbonato de metal alcalino o una sal de metal alcalino del ácido fosfórico.
- 15 [17] Un procedimiento de producción de acuerdo con el apartado [16], en el que la amina terciaria es una tri(alquil C₁-C₄)amina, diisopropiletilamina, 1-metilpirrolidina, 1-metilpiperidina, 4-metilmorfolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, piridina, lutidina, o colidina.
- [18] Un procedimiento de producción de acuerdo con uno cualquiera del apartado [12] a [17], en el que el disolvente es un disolvente nitrilo alcalino C₁-C₃, un disolvente éter, un disolvente hidrocarbonado saturado C₁-C₆, un disolvente hidrocarbonado aromático, un disolvente amida, un disolvente fenol (el anillo de benceno del fenol opcionalmente tiene, como sustituyentes, 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo nitro, y un átomo de halógeno), o un disolvente alcohólico.
- 20 [19] Un compuesto representado por la siguiente fórmula (1-3) o una sal del mismo:

[Fórmula 27]



en el que R³ representa un grupo 2,4,6-triclorofenilo.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención elimina la necesidad de condiciones de reacción a temperatura ultra baja en la producción de un compuesto (1-c-hcl), que es un intermedio para la producción del compuesto (X), y ha permitido que el compuesto inhibidor de FXa (X) y el compuesto (X-a) sean producidos fácilmente a un alto rendimiento sin el uso de un agente de condensación. El procedimiento de producción de la presente invención es útil como procedimiento novedoso para la producción del compuesto (X).

Descripción de realizaciones

En adelante en la presente memoria, la presente invención es descrita en detalle.

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

En la presente invención, "grupo alquilo C₁-C₆" significa un grupo monovalente que consiste en un hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de estos pueden incluir un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo ter-butilo, un grupo n-pentilo, y un grupo n-hexilo.

En la presente invención, "grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido" significa un grupo alquilo C₁-C₆ en el que un átomo de hidrógeno puede ser reemplazado con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo nitro, un grupo fenilo y un átomo de halógeno. Los ejemplos preferidos de estos pueden incluir un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo trifluorometilo.

En la presente invención, "grupo fenilo opcionalmente sustituido" significa un grupo fenilo en el que 1 a 5 átomos de hidrógeno en el anillo de benceno pueden ser reemplazado con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo fenilo y un átomo de halógeno. Los ejemplos preferidos de estos pueden incluir un grupo fenilo, un grupo 4-nitrofenilo, un grupo clorofenilo, un grupo 4-(trifluorometil)fenilo, y un grupo 2,4,6-triclorofenilo.

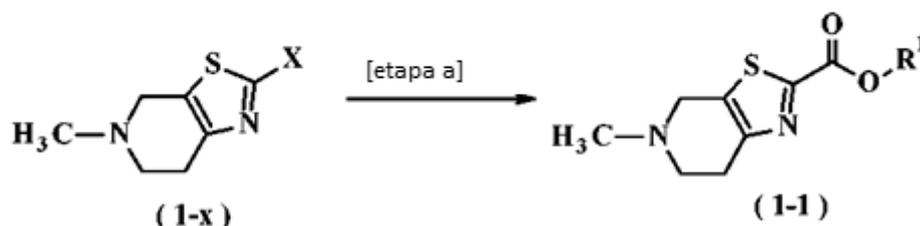
En la presente invención, "fenol" significa un fenol en el que 1 a 5 átomos de hidrógeno en el anillo de benceno pueden ser reemplazado con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo nitro, un grupo fenilo y un átomo de halógeno. Los ejemplos preferentes del fenol de acuerdo con la presente invención pueden incluir fenol, 4-nitrofenol, 4-clorofenol, 4-(trifluorometil)fenol, y 2,4,6-triclorofenol.

En la presente invención, "disolvente fenol" significa fenol que opcionalmente tiene, como sustituyente(s), 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo nitro, y un átomo de halógeno.

Un aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento de producción del compuesto (1-1) a partir del compuesto (1-x) como es mostrado en el siguiente Esquema A:

Esquema A

[Fórmula 28]



en el que

X representa un átomo de halógeno o un grupo -O-S(O)₂-R⁰ (en el que R⁰ representa un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo fenilo opcionalmente sustituido); y

en el que R representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

Un compuesto representado por el compuesto (1-x), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal es mezclado con cualquiera de los siguientes (B-1):

(B-1):

(i) un compuesto representado por la fórmula (3-a): R^1-OH (3-a) bajo una atmósfera de monóxido de carbono en la que R^1 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido

y

(ii) un compuesto representado por la fórmula (4-a): $R^1-O-CHO$ (4-a)

en el que R^1 es como fue definido con anterioridad

en presencia de una base y un catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfina) en un disolvente para producir el compuesto (1-1).

X es más preferentemente un átomo de halógeno, en particular preferentemente un átomo de bromo.

El grupo A $-O-S(O)_2-R^0$ significa un grupo (alquil C_1-C_6 opcionalmente sustituido)-sulfoniloxi o un grupo (fenil opcionalmente sustituido)-sulfoniloxi y específicamente significa un grupo saliente tal como un grupo metansulfoniloxi, un grupo etansulfoniloxi, un grupo trifluorometansulfoniloxi, un grupo bencensulfoniloxi o un grupo p-toluensulfoniloxi.

R^1 es preferentemente un grupo fenilo o un grupo 2,4,6-triclorofenilo.

Los ejemplos de catalizador de paladio incluyen acetato de paladio (II) ($Pd(OAc)_2$), acetilacetato de paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), dicloruro de paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y bis(dibencilidenacetona)paladio(0). El $Pd(OAc)_2$ es particularmente preferente.

Los ejemplos de ligando de fosfina usados al mismo tiempo con el catalizador de paladio pueden incluir fosfina)4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (xantphos), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (dppf), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (BINAP), bis(difenilfosfina)metano (DPPM), trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina, trip-tolilfosfina, triciclohexilfosfina, tributilfosfina, tri-terc-butilfosfina, di(1-adamantil)-n-butilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfina)etano (DPPE), 1,3-bis(difenilfosfina)propano (DPPP), 1,4-bis(difenilfosfina)butano (DPPB), 1,2-bis(diciclohexilfosfina)etano (DCyPE), 1,3-bis(diciclohexilfosfina)propano (DCyPP), 1,4-bis(diciclohexilfosfina)butano (DCyPB), 1,2-bisdifenilfosfinbenceno (DPPBz), bis[2-(difenilfosfina)fenil]éter (DPEphos), y 1,1'-bis(di-terc-butilfosfina)ferroceno (Dt-BPF). El 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (xantphos) es particularmente preferente.

El catalizador de paladio y el ligando fosfina en cantidades catalíticas pueden permitir que proceda la reacción. Las cantidades del catalizador de paladio y el ligando fosfina usadas son preferentemente 0,05 a 10% en mol y 0,1 a 20% en mol, respectivamente, más preferentemente 0a1 a 5% en mol y 0,2 a 10% en mol, respectivamente, con respecto a 1 mol del compuesto sustrato (1-x). La relación entre el catalizador de paladio y el ligando fosfina usado está preferentemente en el orden de catalizador de paladio:ligando fosfina = 1:2 a 1:4.

En (B-1),

(i) el compuesto R^1-OH (3-a) bajo atmósfera de monóxido de carbono significa que el fenol o 2,4,6-triclorofenol, que

es un compuesto particularmente preferente como compuesto (3-a), es agregado a una mezcla de reacción que contiene el compuesto (1-x), y además, el interior del sistema de reacción es tratado bajo atmósfera de monóxido de carbono.

La cantidad de fenol o 2,4,6-triclorofenol agregada puede ser equimolar (1 mol) con respecto a 1 mol del compuesto sustrato (1-x). Preferentemente, el fenol o 2,4,6-triclorofenol es agregado a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 mol con respecto a 1 mol del compuesto sustrato (1-x).

En (B-1),

(ii) $R^1-O-CHO$ (4-a):

el compuesto (4-a) es preferentemente formiato de fenilo o formiato de (2,4,6-triclorofenilo) en el que R^1 es un grupo fenilo o un grupo 2,4,6-triclorofenilo.

Los ejemplos del disolvente usado en la [etapa a] pueden incluir:

disolventes alcano C_1-C_3 nitrilo tal como acetonitrilo;

disolventes éter tal como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y tetrahidrofurano;

disolventes hidrocarbonados saturados C₁-C₆ tal como hexano y pentano;

disolventes hidrocarbonados aromáticos tal como benceno, tolueno y clorobenceno;

disolventes amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y 1-metil-2-pirrolidona; y disolventes de sulfóxido tales como sulfóxido de dimetilo. Alternativamente, el fenol usado en (i) de (B-1) puede ser usado como disolvente.

5

La base usada en la [etapa a] es preferentemente:

una tri(alquil C₁-C₄)amina tal como trietilamina;

una amina terciaria tal como diisopropiltilamina, 1-metilpirrolidina, 1-metilpiperidina, o 4-metilmorfolina; piridina o derivados de éstas tales como 4-(N,N-dimetilamino)piridina, piridina, lutidina o colidina; un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio; o

10

una sal de metal alcalino del ácido fosfórico tal como fosfato de (tri)potasio, fosfato de (tri)sodio, hidrógeno fosfato de (di)potasio, o hidrógeno fosfato de (di)sodio,

más preferentemente una amina terciaria.

En este contexto, dado que una base es usada en esta reacción, el compuesto sustrato (1-x) puede ser una sal de adición con ácido. La base puede ser usada en una cantidad adicionada con una cantidad necesaria para la neutralización de la sal de adición con ácido del compuesto (1-x). La cantidad de la base usada en esta reacción es preferentemente de 1 a 10 mol con respecto a 1 mol de compuesto (1-x).

15

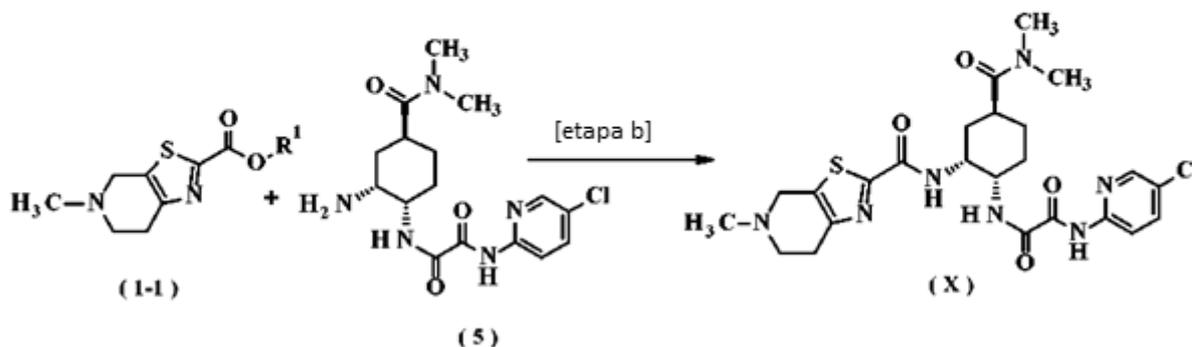
La temperatura de la reacción de la [etapa a] puede adoptar el intervalo de temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente y es preferentemente temperatura ambiente hasta aproximadamente 100°C, más preferentemente 40 a 80°C. El tiempo de reacción es usualmente del orden de 2 a 50 horas.

20

La presente invención proporciona un procedimiento de producción del compuesto (X), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal del compuesto (1-1) y el compuesto (5) según lo mostrado en el siguiente Esquema B:

Esquema B

[Fórmula 29]



en el que R¹ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

En la [etapa b], el compuesto (1-1) y el compuesto (5) o una sal del mismo son tratados con una sal de metal (tri)alcalino del ácido fosfórico o una sal de metal alcalino del ácido carbónico para producir el compuesto (X), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal.

25

En la [etapa b], preferentemente es usado un disolvente orgánico. El disolvente orgánico es preferentemente un disolvente amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, o 1-metil-2-pirrolidona.

La sal de metal (tri)alcalino del ácido fosfórico o la sal del metal alcalino de ácido carbónico usadas en la [etapa b] es preferentemente fosfato de (tri)sodio, fosfato de (tri)potasio, carbonato de potasio o carbonato de cesio.

30

El compuesto (5) puede ser usado como sal de adición con ácido en esta reacción. En este caso, la cantidad de la sal de metal (tri)alcalino del ácido fosfórico o la sal de metal alcalino del ácido carbónico agregada puede ser aumentada.

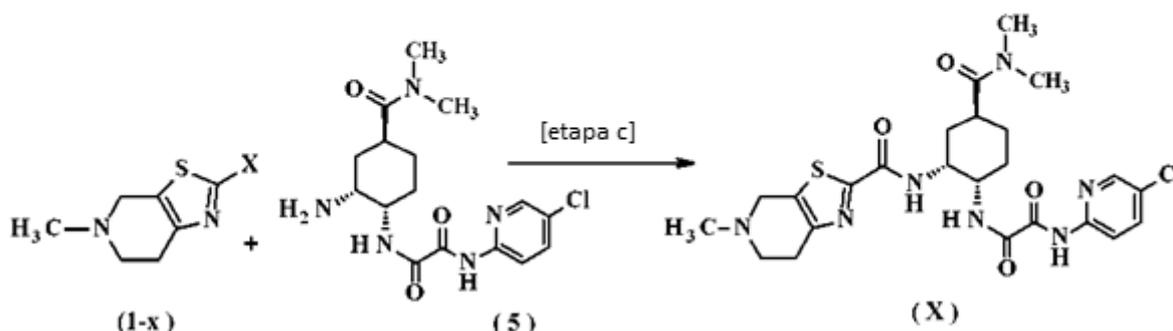
La cantidad de la sal de metal (tri)alcalino del ácido fosfórico usada en la [etapa b] es preferentemente del orden de 1 a 10 mol, más preferentemente de 2 a 5 mol, con respecto a 1 mol de compuesto (1-1).

Un aspecto alternativo de la presente invención proporciona un procedimiento de producción del compuesto (X), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal por una etapa del compuesto (1-x) y el compuesto (5) o una sal del mismo, según lo mostrado en el siguiente Esquema C:

5

Esquema C

[Fórmula 30]



en el que X representa un átomo de halógeno o un grupo $-S(O)_2-R^0$ (en el que R^0 representa un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo fenilo opcionalmente sustituido)

En este contexto, X en el compuesto (1-x) es preferentemente un átomo de bromo.

10 En la [etapa c], el compuesto (1-x), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal es mezclado con el compuesto (5) o una sal del mismo en presencia de una base y un catalizador de paladio (que contiene un ligando de fosfina) bajo una atmósfera de monóxido de carbono para producir el compuesto (X), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal.

15 En este contexto, el catalizador de paladio es preferentemente $Pd(OAc)_2$, y el ligando fosfina usado al mismo tiempo con el catalizador de paladio es preferentemente xantphos.

Las cantidades del catalizador de paladio y el ligando fosfina usadas son preferentemente 0,05 a 10% en mol y 0,1 a 20% en mol, respectivamente, más preferentemente 0 a 1 a 5% en mol y 0,2 a 10% en mol, respectivamente, con respecto a 1 mol del compuesto sustrato (1-x).

20 La relación entre el catalizador de paladio y el ligando fosfina usado está preferentemente en el orden de catalizador de paladio:ligando fosfina = 1:2 a 1:4.

La reacción bajo una atmósfera de monóxido de carbono es llevada a cabo preferentemente con el uso, por ejemplo, de un balón llenado con monóxido de carbono gaseoso.

Los ejemplos del disolvente usado en esta reacción pueden incluir:

25 el disolvente usado en la [etapa a] descritos con anterioridad. Un disolvente amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, o 1-metil-2-pirrolidona es particularmente preferente.

30 Como la base usada en esta reacción, la base usada en la [etapa a] descrita con anterioridad puede ser usada, y es preferente una amina terciaria. La amina terciaria es preferentemente: una tri(alquilo C_1-C_4)amina tal como trietilamina; diisopropilamina, 1-metilpirrolidina, 1-metilpiperidina, o 4-metilmorfolina; o piridina o un derivado de ésta tal como 4-(N,N-dimetilamino)piridina, piridina, lutidina, o colidina. La cantidad de la base usada es preferentemente de 1 a 10 mol con respecto a 1 mol de compuesto (1-x).

La temperatura de la reacción de esta reacción puede adoptar el intervalo de temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente y es preferentemente de 40 a 80°C. El tiempo de reacción es usualmente del orden de 2 a 50 horas para la compleción.

En (B-2), (i) R³-OH (3-b) y (ii) R³-O-CHO (4-b) son específicamente como son descritos a continuación.

(i) La reacción es llevada a cabo bajo atmósfera de monóxido de carbono en un sistema de reacción adicionado con un alcohol C₁-C₆, fenol, o 2,4,6-triclorofenol.

5 La cantidad de alcohol C₁-C₆, fenol o 2,4,6-triclorofenol agregada puede ser equimolar (1 mol) con respecto a 1 mol del compuesto sustrato (1-x). Preferentemente, el alcohol C₁-C₆, fenol o 2,4,6-triclorofenol es agregado a aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 mol con respecto a 1 mol del compuesto sustrato (1-x).

(ii) Ha sido informado que R³-O-CHO (4-b) sirve como sustituto de monóxido de carbono en la bibliografía (Organic Letters 2012 14 5370). En la presente invención, el compuesto (4) es preferentemente formiato de fenilo o formiato de (2,4,6-triclorofenilo) en el que R³ es un grupo fenilo o un grupo 2,4,6-triclorofenilo.

10 Los ejemplos del disolvente de reacción usado en la [etapa d1] pueden incluir:

disolventes alcano C₁-C₃ nitrilo tal como acetonitrilo;

disolventes éter tal como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y tetrahidrofurano;

disolventes hidrocarbonados saturados C₁-C₆ tal como hexano y pentano;

disolventes hidrocarbonados aromáticos tal como benceno, tolueno y clorobenceno;

15 disolventes amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y 1-metil-2-pirrolidona; y disolventes de sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo. Alternativamente, el alcohol C₁-C₆ o el fenol usados en (i) pueden ser usados como disolvente.

La base usada en la [etapa d1] es preferentemente una amina terciaria.

20 La amina terciaria es preferentemente: una tri(alquil C₁-C₄)amina tal como trietilamina; diisopropilamina, 1-metilpirrolidina, 1-metilpiperidina, o 4-metilmorfolina; o piridina o un derivado de ésta tal como 4-(N,N-dimetilamino)piridina, piridina, lutidina, o colidina.

25 Dado que una base es usada en [la etapa d1], el compuesto sustrato (1-x) puede ser una sal de adición con ácido. La base puede ser usada en una cantidad adicionada con una cantidad necesaria para la neutralización de la sal de adición con ácido del compuesto (1-x). La cantidad de la amina terciaria usada en esta reacción es preferentemente de 1 a 10 mol con respecto a 1 mol de compuesto (1-x).

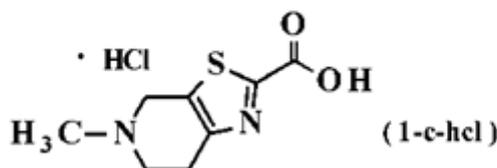
La temperatura de la reacción de esta reacción puede adoptar el intervalo de temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente y es preferentemente temperatura ambiente hasta aproximadamente 100°C, más preferentemente 40 a 80°C. El tiempo de reacción es usualmente del orden de 2 a 50 horas para la compleción.

30 La [etapa d2] es una etapa de hidrólisis del compuesto (1-3), que es un éster de alquilo C₁-C₆ o éster de fenilo, para producir el compuesto (1-c).

La hidrólisis es preferentemente hidrólisis alcalina y es preferentemente llevada a cabo con el uso de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio, en particular preferentemente hidróxido de litio.

35 Después de la compleción de la hidrólisis, el compuesto (1-3) es convertido preferentemente en un compuesto representado por la siguiente fórmula (1-c-hcl) por tratamiento con ácido clorhídrico:

[Fórmula 32]

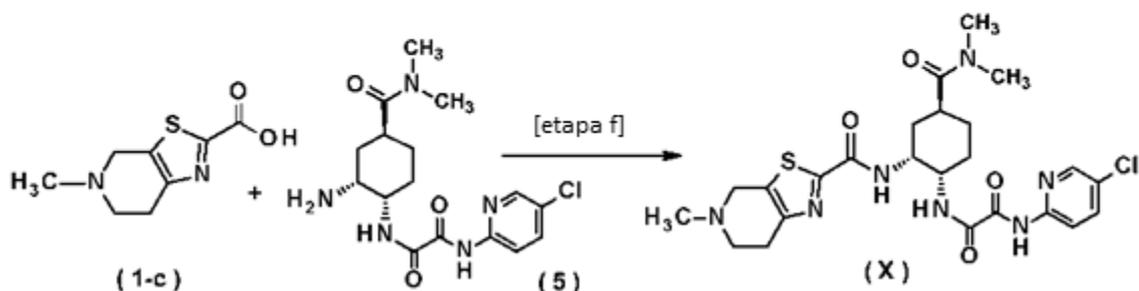


Adicionalmente, el compuesto (1-c) también puede ser producido en una etapa por hidrólisis sin aislamiento del compuesto (1-3), según lo mostrado en el Esquema F dado a continuación.

40 El compuesto (1-c) o una sal del mismo es sometido a una reacción de condensación conocida en la técnica con el compuesto (5), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal para producir el compuesto (X), una sal del mismo o un hidrato del compuesto o la sal según lo mostrado en el siguiente Esquema F:

Esquema F

[Fórmula 33]

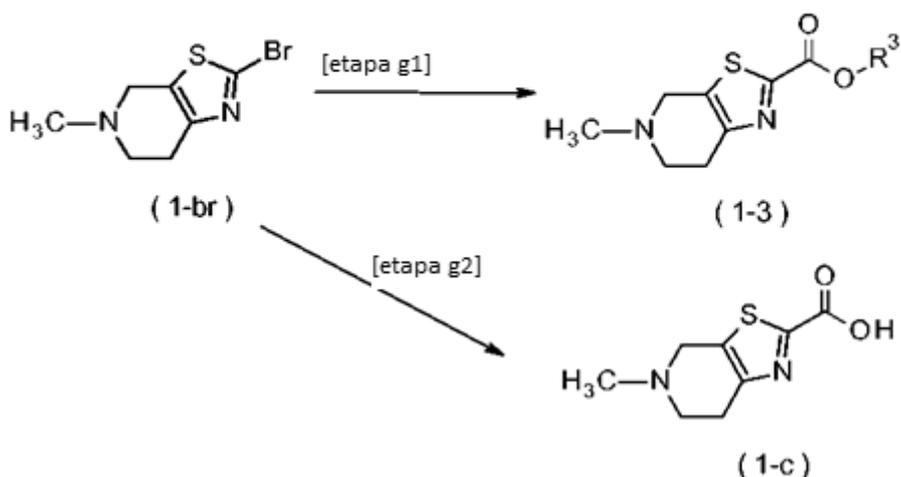


Por ejemplo, un procedimiento descrito en la Publicación de patente internacional Núm. WO 2007/032498 puede ser aplicado a [la etapa f]. El compuesto (1-c), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal, y el compuesto (5), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal son tratados, por ejemplo, con clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida como agente de condensación por el uso, por ejemplo, de acetonitrilo como disolvente en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina para producir el compuesto (X). También, puede ser agregado 1-hidroxibenzotriazol como acelerador de reacción durante la reacción. En este contexto, el compuesto (X) producido de este modo puede ser tratado con ácido p-toluensulfónico monohidrato comercialmente disponible en etanol acuoso para producir el compuesto (X-a).

10 La presente invención proporciona, además, un procedimiento de producción mostrado en el siguiente Esquema G:

Esquema G

[Fórmula 34]



en el que R³ representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo fenilo o un grupo 2,4,6-triclorofenilo.

La [etapa g1] es un procedimiento para tratamiento del compuesto (1-br) con cualquiera de los siguientes (B-3): (B-3):

- (i) alcohol C₁-C₆, fenol o 2,4,6-triclorofenol bajo una atmósfera de monóxido de carbono, y
- (ii) formiato de fenilo o formiato de (2,4,6-triclorofenilo) en presencia de una base y un catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfina) en un solvente para producir el (1-3).

Respecto de la base y el catalizador de paladio (A) (que contiene un ligando de fosfina) en un disolvente en la [etapa

g1], el catalizador de paladio es preferentemente Pd(OAc)₂, y el ligando fosfina es preferentemente xantphos, como con la [etapa d1] descrita con anterioridad.

5 Las cantidades del catalizador de paladio y el ligando fosfina usadas son preferentemente 0,1 a 5% en mol y 0,2 a 10% en mol, respectivamente, con respecto a 1 mol del compuesto sustrato (1-br). La relación entre el catalizador de paladio y el ligando fosfina usado está preferentemente en el orden de catalizador de paladio:ligando fosfina = 1:2.

El disolvente de reacción en la [etapa g1] es preferentemente: un disolvente de alcano C₁-C₃ nitrilo tal como acetonitrilo; o un solvente de hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o clorobenceno.

10 La base usada en la [etapa g1] es la misma que la de la [etapa a] descrita con anterioridad y es preferentemente una amina terciaria. La amina terciaria es preferentemente: una tri(alquil C₁-C₄)amina tal como trietilamina; diisopropiletilamina, 1-metilpirrolidina, 1-metilpiperidina, o 4-metilmorfolina; o piridina o un derivado de ésta tal como 4-(N,N-dimetilamino)piridina, piridina, lutidina, o colidina.

Dado que el compuesto (1-br) es usado como material de partida en la [etapa g1], la cantidad de la amina terciaria es preferentemente 2 a 10 mol con respecto a 1 mol de compuesto (1-br).

15 La [etapa g2] es un procedimiento de mezclado del compuesto (1-br) con una amina terciaria, anhídrido acético, ácido fórmico, o un derivado de estos, y un catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfina) en un disolvente para producir el compuesto (1-c).

Aquellos descritos en la [etapa e] pueden ser aplicados a los reactivos, las cantidades de los reactivos y el disolvente usado en la [etapa g2]. El ácido fórmico o un derivado del mismo significa ácido fórmico, sal de metal alcalino del ácido fórmico o formiato de amonio. Es preferente una sal de metal alcalino del ácido fórmico.

20 La sal de metal alcalino del ácido fórmico es preferentemente formiato de sodio o formiato de potasio. El catalizador de paladio es preferentemente Pd(OAc)₂. El ligando de fosfina es preferentemente xantphos.

Las cantidades del catalizador de paladio y el ligando fosfina usadas son más preferentemente 0,1 a 5% en mol y 0,2 a 10% en mol, respectivamente, con respecto a 1 mol del compuesto sustrato (1-br). La relación entre el catalizador de paladio y el ligando fosfina usado está preferentemente en el orden de catalizador de paladio:ligando fosfina = 1:2.

25 El compuesto (1-c) es convertido preferentemente en el compuesto hidrato (1-c-hcl) por tratamiento con ácido clorhídrico.

Ejemplos

A continuación, la presente invención es descrita en detalle con referencia a los Ejemplos.

30 Fue usado tetrametilsilano como estándar interno para los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). Las abreviaturas que muestran multiplicidad son s = singulete, d = duplete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, y brs = singulete amplio.

Fueron usadas las abreviaturas enumeradas a continuación.

	2-PrOH:	2-propanol
	MeOH:	metanol
35	Et ₃ N:	trietilamina
	MeCN:	acetonitrilo
	DMF:	N,N-dimetilformamida
	DME:	dimetoxietano
	IPA:	alcohol isopropílico
40	Pd(OAc) ₂ :	acetato de paladio (II)
	Xantphos:	4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno
	NaOH:	hidróxido de sodio
	HCl:	ácido clorhídrico
	HCOOK:	formiato de potasio
45	Ac ₂ O:	anhídrido acético

DIPEA: diisopropiletilamina

THF: tetrahidrofurano

LiOH: hidróxido de litio

H₂O: agua

5 K₃PO₄: fosfato de tripotasio

IPE: éter isopropílico

Condiciones de análisis usadas en la HPLC

Condiciones de análisis de HPLC [1]

Columna: YMC Pack Pro C18 4,6 x 100 (3 mm)

10 Fase móvil: MeCN : NH₄OAc 10 mM ac. = 20 : 80 - 80 : 20

Temperatura: 40°C; Caudal: 1 ml/min, Longitud de onda de detección: 210 nm

Condiciones de gradiente: 0-5 min: MeCN 20%, 5-15 min: MeCN 20 → 80%, 15-22 min: MeCN 80%

Tiempo de retención: TPCA-ME 4,4 min, TPB 8,8 min, TPCA-PE 13,9 min

Condiciones de análisis de HPLC [2]

15 Columna: Inertsil ODS-3 4,6 x 250 (5 mm)

Fase móvil: MeCN : solución tampón de fosfato (pH 7) = 20 : 80 (cloruro de dodeciltrimetil amonio)

Temperatura: 40°C; Caudal: 1 ml/min, Longitud de onda de detección: 210 nm

Tiempo de retención: TPCA 14,0 min, TPB 16,7 min

Condiciones de análisis de HPLC [3]

20 Columna: YMC Pack Pro C18 4,6 x 100 (3 mm)

Fase móvil: MeCN : NH₄OAc 10 mM ac. = 20 : 80 - 90 : 10

Temperatura: 40°C; Caudal: 1 ml/min, Longitud de onda de detección: 210 nm

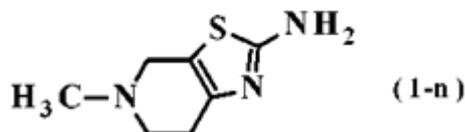
Condiciones de gradiente: 0-5 min: MeCN 20%, 5-20 min: MeCN 20 → 90%, 20-25 min: MeCN 90%

Tiempo de retención: TPB 7,0 min, DU-176 14,0 min

25 **(Ejemplo de referencia 1)**

2-Amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (1-n) (procedimiento descrito en la Publicación de Patente Internacional Núm. WO 2005/047296)

[Fórmula 35]



30 A una solución de 1-metil-4-piperidona (180,0 g) en 2-PrOH (1,44 L) calentada a 50°C, fueron añadidos una solución de cianamida (67,0 g) en 2-PrOH (360 ml), y un polvo de azufre (51,0 g). A la mezcla de reacción, fue añadida pirrolidina (13,3 ml), y la mezcla fue agitada a 50°C durante 2 horas, luego fue dejada enfriar hasta la temperatura ambiente y agitada durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 10°C o menos en un baño de agua helada y agitada a la misma temperatura que antes durante 1 hora. Los cristales depositados fueron filtrados, lavados con 2-PrOH (540 ml), y luego secados bajo presión reducida a 40°C para obtener el compuesto del título (209,9 g,

35

78%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 4,86 (br, 2 H), 3,47-3,46 (t, 2 H, $J = 1,9$ Hz), 2,78-2,71 (m, 2 H), 2,71-2,65 (m, 2 H), 2,47 (s, 3 H).

MS(FAB)m/z: 170(M+H)⁺

5 Análisis elemental: como $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$

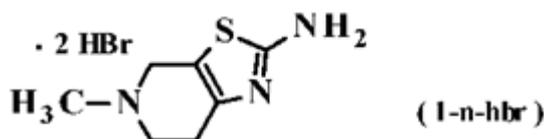
Calculado: C, 49,68; H, 6,55; N, 24,83; S, 18,95

Experimental: C, 49,70; H, 6,39; N, 24,91; S, 19,00.

(Ejemplo de referencia 2)

10 **Dibromhidrato de 2-amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (1-n-hbr) (procedimiento descrito en la Publicación de Patente Internacional Núm. WO 2005/047296)**

[Fórmula 36]



1-metil-4-piperidona (100,0 g) fue disuelta en 2-PrOH (800 ml) a temperatura ambiente. La solución fue calentada luego en un baño de agua caliente para elevar la temperatura interna hasta 50°C.

15 Una solución de cianamida (37,16 g) en 2-PrOH (200 ml), y un polvo de azufre (28,34 g) fueron añadidos a lo anterior a 50°C. Adicionalmente fue añadida a lo anterior una cantidad catalítica de pirrolidina (7,4 ml), y la mezcla fue agitada a 50 hasta 64°C durante 1 hora y luego fue llevada nuevamente hasta la temperatura ambiente.

20 A la solución de reacción, fue añadido ácido bromhídrico al 48% (358,0 g) de 30 a 40°C. Luego, la mezcla fue enfriada hasta 10°C o menos en un baño de agua helada y agitada a la misma temperatura que antes durante 1 hora y 30 minutos. Los cristales depositados fueron filtrados, lavados con 2-PrOH (500 ml), y secados bajo presión reducida a 40°C para obtener el compuesto del título (258,2 g, 88%).

$^1\text{H-RMN}$ (D_2O) δ ppm: 4,45-4,53 (d, 1 H, $J = 15,2$ Hz), 4,20-4,26 (d, 1 H, $J = 15,2$ Hz), 3,75-3,90 (m, 1 H), 3,50-3,67 (m, 1 H), 3,10 (s, 3 H), 2,91-3,18 (m, 2 H).

Análisis elemental: como $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}_3\text{S}$

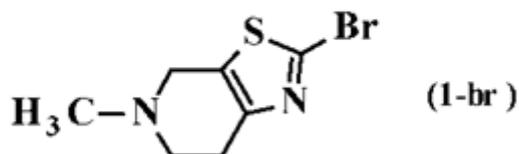
25 Calculado: C, 25,39; H, 3,96; Br, 48,27; N, 12,69; S, 9,69

Experimental: C, 25,54; H, 3,93; Br, 48,09; N, 12,62; S, 9,72.

(Ejemplo de referencia 3)

2-Bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (1-br) (procedimiento descrito en la Publicación de Patente Internacional Núm. WO 2005/047296)

[Fórmula 37]



30

El compuesto (1-n) (600,0 g) fue suspendido en agua (6,0 L). A la suspensión, luego fue añadido ácido bromhídrico 48% (4,2 L) gota a gota a 5 hasta 15°C.

A la mezcla de reacción, fue añadida gota a gota una solución de nitrito de sodio (367,2 g) disuelto en agua (1,8 L) a 0 hasta 5°C durante 1 hora y 30 minutos, y luego la mezcla fue agitada a 30°C durante 24 horas.

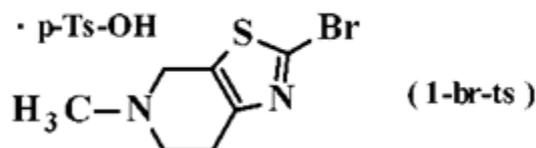
- 5 La mezcla de reacción fue tornada lentamente alcalina (pH: aproximadamente 12,5) por el añadido de una solución acuosa 5 N de NaOH (6,0 l), y la fase acuosa luego fue sometida a extracción con tolueno dos veces (12,0 L y 6,0 L). Los extractos fueron secados por el añadido de sulfato de sodio anhídrido (1202,0 g). Luego, el material insoluble fue filtrado, y la solución madre fue concentrada luego bajo presión reducida a 40°C para obtener el compuesto del título (557,6 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 3,58-3,57 (t, 2 H, J = 1,8 Hz), 2,92-2,87 (m, 2 H), 2,81-2,76 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H).

(Ejemplo de referencia 4)

- 10 **P-toluensulfonato de 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (1-br-ts) (procedimiento descrito en la Publicación de Patente Internacional Núm. WO 2005/047296)**

[Fórmula 38]



- 15 El compuesto (1-br) (557,6 g) fue disuelto en MeOH (3,9 l). A esta solución, fue añadida una solución de monohidrato de ácido p-toluensulfónico comercialmente disponible (500,0 g) en MeOH (1,7 l) gota a gota a 30°C, y la mezcla luego fue agitada a la misma temperatura que antes durante 1 hora y luego a 10°C o menos durante 2 horas. Los cristales depositados fueron filtrados, lavados con MeOH (1,1 L), y luego secados bajo presión reducida a 40°C para obtener el compuesto del título (851,9 g).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 10,15 (br, 1 H), 7,47-7,43 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,09-7,07 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 4,47 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,04 (t, 2 H, J = 6,1 Hz), 2,96 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H).

- 20 Análisis elemental: como $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}_2$

Calculado: C, 41,48; H, 4,23; Br, 19,71; N, 6,91; S, 15,82

Experimental: C, 41,52; H, 4,33; Br, 19,80; N, 6,99; S, 15,90.

(Ejemplo de referencia 5)

- 25 **P-toluensulfonato de 2-bromo-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (1-br-ts) (procedimiento descrito en la Publicación de Patente Internacional Núm. WO 2005/047296)**

A una solución mixta de agua (250 ml) y ácido bromhídrico al 48% (175 ml), el compuesto (1-n-hbr) (50,01 g) fue añadido a temperatura ambiente y suspendido en esta. Mientras que la temperatura interna de esta suspensión fue mantenida a 10°C o menos, una solución de nitrito de sodio (15,63 g) disuelta en agua (75 ml) fue añadida gota a gota a lo anterior durante 1 hora y 30 minutos.

- 30 La mezcla de reacción fue agitada a 10°C o menos durante 20 horas. Luego, mientras que la temperatura fue mantenida a 20°C o menos, la mezcla de reacción fue tornada alcalina (el pH fue de 13,1) por la adición gota a gota de una solución acuosa 10 N de NaOH (175 ml). Después de la extracción dos veces con tolueno (375 ml y 250 ml), 1/4 del volumen de los extractos fue usado en la siguiente operación.

- 35 La fase de tolueno fue concentrada bajo presión reducida y el residuo concentrado fue disuelto por la adición de MeOH (43,8 ml). A esta solución, una solución de monohidrato de ácido p-toluensulfónico (5,03 g) disuelto en MeOH (18,8 ml) fue añadida gota a gota a temperatura ambiente. Luego, mientras que la temperatura fue mantenida a 10°C o menos, la mezcla fue agitada durante 1 hora y 30 minutos. Los cristales depositados fueron filtrados, lavados con MeOH (18,8 ml), y luego secados bajo presión reducida a 40°C para obtener el compuesto del título (9,05 g).

- 40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 10,15 (br, 1 H), 7,47-7,43 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,09-7,07 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 4,47 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,04 (t, 2 H, J = 6,1 Hz), 2,96 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H).

Análisis elemental: como $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}_2$

Calculado: C, 41,48; H, 4,23; Br, 19,71; N, 6,91; S, 15,82

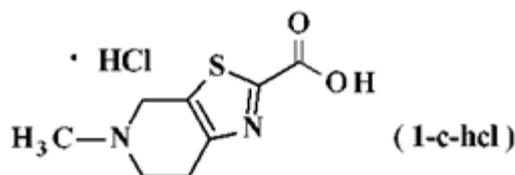
Experimental: C, 41,54; H, 4,18; Br, 19,83; N, 7,03; S, 16,02.

(Ejemplo de referencia 6)

Clorhidrato del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico (1-c-hcl) (procedimiento descrito en la Publicación de Patente Internacional Núm. WO 2005/047296)

5

[Fórmula 39]



10

El compuesto (1-br-ts) (40,00 g) y una solución acuosa 1 N de NaOH (200 ml) fueron mezclados a temperatura ambiente y agitados durante 30 minutos, seguido de extracción con tolueno dos veces (400 ml x 2). Los extractos fueron lavados con solución salina al 5% (200 ml) y luego fueron concentrados en 80 ml bajo presión reducida a una temperatura externa de 50°C o menos (peso de la solución después de la concentración: 91,03 g). Una muestra para la medición del contenido de humedad fue recolectada del concentrado (peso de la solución después del muestreo: 87,68 g).

El contenido de humedad del concentrado muestreado fue medido usando un titulador de humedad de Karl Fischer y consecuentemente fue de 0,0231% (relación en peso).

15

El concentrado después del muestreo fue disuelto en THF anhidro (231 ml), y la atmósfera en el matraz que contenía la solución fue convertida en una atmósfera de argón. La solución fue enfriada hasta una temperatura interna de -30°C o menos. Luego, mientras que la temperatura interna fue mantenida a -30°C o menos, n-butil litio (1,59 mol/L de solución en n-hexano, 61,7 ml) fue añadido gota a gota a lo anterior. La mezcla se agitó de manera adicional a la misma temperatura que antes durante 1 hora.

20

Mientras que la temperatura interna fue mantenida a -30°C o menos, el CO₂ fue absorbido a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción fue agitada de manera adicional durante 1 hora bajo una atmósfera de CO₂.

La temperatura interna fue elevada hasta 15°C. Luego el sólido depositado fue disuelto por la adición de MeOH (193 ml).

25

Mientras que la temperatura interna fue mantenida a 20°C o menos, el ácido clorhídrico (19,3 ml) fue añadido gota a gota a la mezcla de reacción.

La mezcla fue enfriada hasta una temperatura interna de 10°C o menos y luego agitada a la misma temperatura que antes durante 1 hora. Los cristales depositados fueron filtrados, lavados con MeOH (58 ml), y luego secados bajo presión reducida a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título (21,20 g).

30

¹H-RMN (D₂O) δ ppm: 4,82-4,88 (d, 1 H, J = 16,0 Hz), 4,51-4,57 (d, 1 H, J = 16,0 Hz), 3,88-3,96 (m, 1 H), 3,60-3,70 (m, 1 H), 3,22-3,33 (m, 2 H), 3,15 (s, 3 H).

MS(EI)m/z:198(M)⁺

Análisis elemental: como C₈H₁₁ClN₂O₂S

Calculado: C, 40,94; H, 4,72; Cl, 15,11; N, 11,94; S, 13,66.

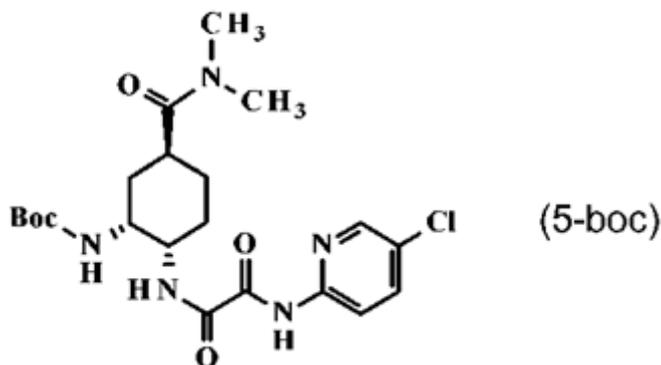
Experimental: C, 40,83; H, 4,56; Cl, 14,81; N, 11,91; S, 13,87.

35

(Ejemplo de referencia 7)

Ácido [(1R,2S,5S)-2-(((5-cloropiridin-2-il)amino)(oxo)acetil)amino)-5-(dimetilaminocarbonil)ciclohexil]carbámico de terc-butilo (5-boc) (procedimiento descrito en la Publicación de patente internacional Núm. WO 2007/032498)

[Fórmula 40]



5

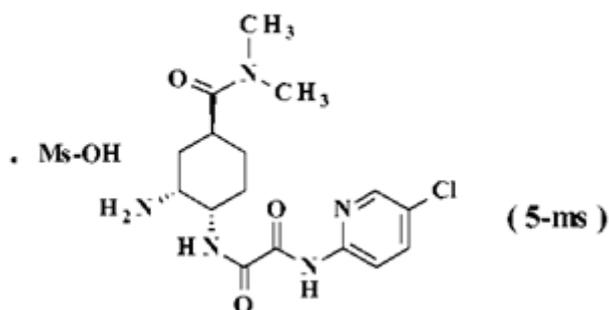
Ácido oxálico del ácido ter-butil {(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}carbámico (100,1 g) fue suspendido en MeCN (550 ml). A la suspensión, Et₃N (169 ml) fue añadido a 60°C. A la mezcla, fue añadido [5-cloropiridin-2-il]amino](oxo)acetato de etilo, clorhidrato (84,2 g) a la misma temperatura que antes, y la mezcla resultante fue agitada durante 6 horas.

10 Luego, la mezcla de reacción fue llevada nuevamente hasta la temperatura ambiente y fue agitada durante 16 horas. A la mezcla de reacción, fue añadida agua, y la mezcla fue agitada a 10°C durante 1,5 horas. Los cristales depositados fueron filtrados y secados para obtener 106,6 g del compuesto del título.

(Ejemplo de referencia 8)

15 **Metanosulfonato** de **N-(5-Cloropiridin-2-il)-N'-[(1S,2R,4S)-2-amino-4-(N,N-dimetilcarbamoil)-ciclohexil]etandiamida (5-ms)** (producido con referencia al procedimiento descrito en la Publicación de Patente Internacional Núm. WO 2007/032498)

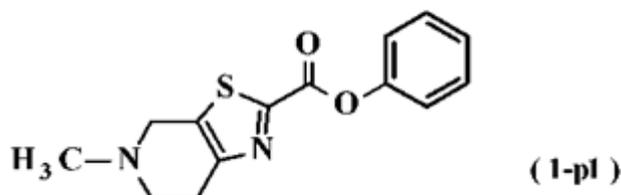
[Fórmula 41]



20 El compuesto (5-boc) (compuesto del Ejemplo de Referencia 7) (95,1 g) fue suspendido en MeCN (1900 ml). A la suspensión, fue añadido ácido metansulfónico (66 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla fue agitada a la misma temperatura que antes durante 2 horas. La solución de reacción fue concentrada bajo presión reducida, y el residuo concentrado fue usado como el compuesto del título.

(Ejemplo 1)**Éster fenílico del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico (1-p1)**

[Fórmula 42]

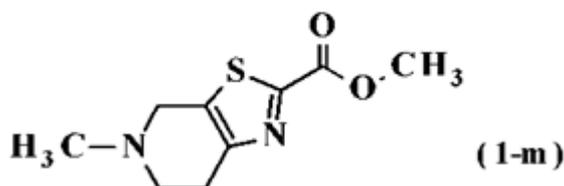


5 A un matraz de 25 ml, fueron añadidos el compuesto (1-br-ts) (500 mg, 1,234 mmol), Pd(OAc)₂ (5,5 mg, 0,025 mmol), y xantphos (28,6 mg, 0,049 mmol).

10 En una caja de manipulación con guantes bajo una corriente de nitrógeno, una solución que contenía fenol (174 mg, 1,851 mmol) y Et₃N (0,43 ml, 3,085 mmol) en MeCN desgasificado (5 ml: la desgasificación fue llevada a cabo por reducción reiterada en la presión y purgado con nitrógeno tres veces) fue añadida a la mezcla de reacción. La reducción en la presión y el purgado con monóxido de carbono (balón) fueron repetidas tres veces, y la mezcla fue agitada a 60°C durante 24 horas bajo atmósfera de monóxido de carbono. La solución de reacción obtenida fue analizada cuantitativamente para la producción del compuesto del título (363,3 mg, 94,7%) bajo condiciones de HPLC [1].

(Ejemplo 2)**Éster metílico del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico (1-m)**

[Fórmula 43]



15 A un matraz de 50 ml, fueron añadidos el compuesto (1-br-ts) (500 mg, 1,234 mmol), Pd(OAc)₂ (5,5 mg, 0,025 mmol), y xantphos (28,6 mg, 0,049 mmol). En una caja de manipulación con guantes bajo una corriente de nitrógeno, una solución que contenía Et₃N (0,43 ml, 3,085 mmol) en MeOH desgasificado (5 ml: la desgasificación fue llevada a cabo por reducción reiterada en la presión y purgado con nitrógeno tres veces) fue añadida a la mezcla de reacción. La reducción en la presión y el purgado con monóxido de carbono (balón) fueron repetidas tres veces, y la mezcla fue agitada a 60°C durante 26 horas bajo atmósfera de monóxido de carbono. La solución de reacción obtenida fue analizada y cuantificada (228,7 mg, 87,3%) bajo condiciones de HPLC [1].

25 Después de la concentración de la solución de reacción, fue añadido cloroformo (5 ml) al residuo, y la mezcla fue filtrada. Después de la concentración del filtrado, el residuo fue purificado por cromatografía de fase delgada (SiO₂, EtOAc) para obtener el compuesto del título (171,5 mg, 65,5%).

¹H-RMN (500 Hz, CDCl₃) δ: 3,99 (s, 3 H), 3,74 (t, 2 H, J = 1,5 Hz), 3,02 (tt, 2 H, J = 1,5, 6,0 Hz), 2,84 (t, 2 H, J = 6,0 Hz), 2,52 (s, 3 H).

(Ejemplo 3)**Éster fenílico del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico (1-p1)**

30 A un autoclave de 100 ml, fueron añadidos el compuesto (1-br-ts) (5,0 g, 12,34 mmol), Pd(OAc)₂ (2,8 mg, 0,0123 mmol), y xantphos (14,3 mg, 0,0247 mmol). En una caja de manipulación con guantes bajo una corriente de nitrógeno, una solución que contenía formiato de fenilo (2,26 g, 18,50 mmol) y Et₃N (4,3 ml, 30,85 mmol) en MeCN desgasificado (10 ml: la desgasificación fue llevada a cabo por reducción reiterada en la presión y purgado con nitrógeno tres veces)

fue añadida a la mezcla de reacción. Tras el sellado, la mezcla fue agitada a 60°C durante 23 horas.

Después del enfriamiento de la solución de reacción, fue añadido a esta tolueno (50 ml), y la mezcla fue lavada con NaOH 0,5 M ac. (50 ml) y solución salina al 20% (25 ml) y concentrada en 10 ml bajo presión reducida. Al residuo, fueron añadidos IPA (50 ml) y c-HCl (1,5 g, 1,2 eq.), y la mezcla fue concentrada en 20 ml bajo presión reducida, seguido de la adición adicional de IPA (10 ml). La suspensión obtenida fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y luego bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora y filtrada. Los cristales obtenidos fueron lavados con IPA (5 ml) de 0 a 5°C y secados bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (3,45 g, 89,8%).

¹H-RMN (400 Hz, CDCl₃) δ: 7,35 (t, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,23-7,17 (m, 3 H), 3,71 (s, 2 H), 3,01 (t, 2 H, J = 8,0 Hz), 2,80 (t, 2 H, J = 8,0 Hz), 2,46 (s, 3 H).

(Ejemplo 4)

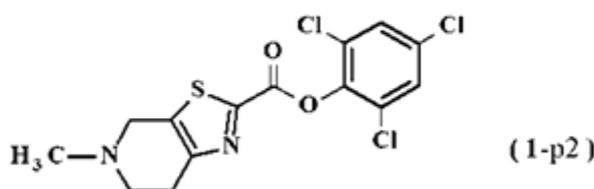
Éster fenílico del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico (1-p1)

En el Ejemplo 3, fueron usados formiato de fenilo (1,5 equivalentes) y los catalizadores Pd(OAc)₂ (0,1% en moles) y xantphos (0,2% en moles) con respecto a 1 mol de compuesto (1-br-ts). El mismo tratamiento que en el Ejemplo 3 fue llevado a cabo durante 21 horas excepto que fueron usados formiato de fenilo (2 equivalentes), Pd(OAc)₂ (0,1% en moles), y xantphos (0,2% en moles). El resultante fue analizado cuantitativamente para la producción del compuesto del título (98%) bajo condiciones de HPLC [1].

(Ejemplo 5)

Éster 2,4,6-triclorofenílico del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico (1-p2)

[Fórmula 44]



A un matraz de dos bocas con forma de berenjena de 50 ml, fueron añadidos el compuesto (1-br-ts) (2,0 g, 4,93 mmol), Pd(OAc)₂ (33 mg, 0,148 mmol), xantphos (128 mg, 0,222 mmol), y formiato de 2,4,6-triclorofenilo (1,67 g, 7,40 mmol).

Tras la purga con nitrógeno, fue añadido a lo anterior tolueno desgasificado (15 ml: la reducción en presión y la purga con nitrógeno fueron repetidas tres veces), y la mezcla fue calentada hasta 55°C. A la solución de la reacción, fue añadido Et₃N (1,6 ml, 2,5 equiv) gota a gota durante 10 minutos (fue generado monóxido de carbono; póngase cuidado para no filtrar el monóxido de carbono hacia fuera del sistema).

La solución de reacción fue agitada a 55°C durante 15 horas, luego fue enfriada y separada en fases orgánicas y acuosas por la adición de H₂O (10 ml), seguido de extracción de la fase acuosa con tolueno (10 ml). Las fases orgánicas mixtas fueron lavadas con NaOH ac. 0,25 M (20 ml) tres veces y H₂O (20 ml) en este orden, y el disolvente fue destilado por concentración bajo presión reducida. Al residuo, fue añadido IPE (20 ml), y la emulsión obtenida fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y filtrada.

Los cristales obtenidos fueron secados bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (1,51 g, 76,8%) (las pérdidas por extracción en la solución madre fueron confirmadas en un 16,0% bajo condiciones de análisis por HPLC [1]).

¹H-RMN (500 Hz, CDCl₃) δ: 7,42 (s, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 3,10 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 2,89 (t, 2 H, J = 5,5 Hz), 2,54 (s, 3 H).

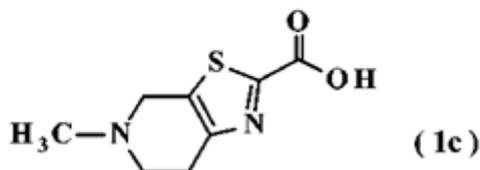
(Ejemplo 5)

Éster 2,4,6-triclorofenílico del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico (1-p2)

En el Ejemplo 5, fueron usados catalizadores Pd(OAc)₂ (3% en moles) y xantphos (4,5% en moles) con respecto a 1 mol de compuesto (1-br-ts). El mismo tratamiento que en el Ejemplo 5 fue llevado a cabo durante 24 horas excepto que fueron usados Pd(OAc)₂ (1,0% en moles) y xantphos (1,5% en moles). El resultante fue analizado cuantitativamente para la producción del compuesto del título (90%) bajo condiciones de HPLC [1].

(Ejemplo 7)**Ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico (1-c)**

[Fórmula 45]

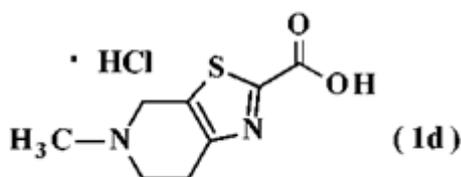


5 A un matraz de 50 ml, fueron añadidos el compuesto (1-br-ts) (500 mg, 1,234 mmol), HCOOK (512 mg, 3,702 mmol), Pd(OAc)₂ (5,5 mg, 0,025 mmol), y xantphos (28,6 mg, 0,049 mmol). En una caja de manipulación con guantes bajo una corriente de nitrógeno, una solución que contenía AC₂O (128 ml, 1,357 mmol) y DIPEA (0,53 ml, 3,085 mmol) en DME desgasificado (5 ml: la desgasificación fue llevada a cabo por reducción reiterada en la presión y purgado con nitrógeno tres veces) fue añadida a la mezcla de reacción, y la mezcla fue agitada a 60°C durante 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno. El compuesto del título en la solución de reacción obtenida fue cuantificado (199,6 mg, 68,9%) bajo condiciones de HPLC [2].

10

(Ejemplo 8)**Clorhidrato del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico (1-c-hcl)**

[Fórmula 46]



15 A un autoclave de 100 ml, fueron añadidos el compuesto (1-br-ts) (5,0 g, 12,34 mmol), Pd(OAc)₂ (2,8 mg, 0,0123 mmol), y xantphos (14,3 mg, 0,0247 mmol). En una caja de manipulación con guantes bajo una corriente de nitrógeno, una solución que contenía formiato de fenilo (2,26 g, 18,50 mmol) y Et₃N (5,1 ml, 36,99 mmol) en MeCN desgasificado (10 ml: la desgasificación fue llevada a cabo por reducción reiterada en la presión y purga con nitrógeno tres veces) fue añadida a la mezcla de reacción. Tras el sellado, la mezcla fue agitada a 60°C durante 39 horas. Después de enfriar la solución de reacción, tolueno (50 ml) fue añadido a la anterior, y la mezcla fue lavada con 1% NaOH (50 ml) y 20% solución salina (25 ml) y concentrada en 10 ml bajo presión reducida.

20

Al residuo, fueron añadidos THF (20 ml), H₂O (2 ml), y LiOH·H₂O (1,04 g, 2,0 equiv), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción, fueron añadidos c-HCl (3,86 g, 3,5 eq.) y MeOH (50 ml), y la suspensión fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y luego bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora y filtrada. Los cristales obtenidos fueron lavados con MeOH (10 ml) de 0 a 5°C y secados bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (2,51 g, 86,5%) como cristales blancos.

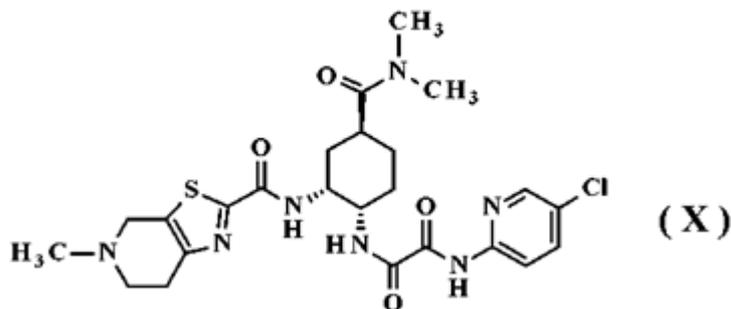
25

¹H-RMN (500 Hz, DMSO-d₆) δ: 4,63-4,55 (m, 2 H), 3,62-3,57 (m, 2 H), 3,23-3,14 (m, 2 H), 2,94 (s, 3 H).

(Ejemplo 9)

N¹-(5-Cloropiridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-4-(dimetilcarbamoil)-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil]etandiamida (X)

[Fórmula 47]



- 5 A un matraz de 50 ml, fueron añadidos el compuesto (1-br-ts) (2,0 g, 4,93 mmol), compuesto (5-ms) (compuesto del Ejemplo de Referencia 8) (2,52 g, 5,43 mmol), Pd(OAc)₂ (33 mg, 0,148 mmol), y xantphos (171 mg, 0,296 mmol). En una caja de manipulación con guantes bajo una corriente de nitrógeno, una solución que contenía Et₃N (2,4 ml, 17,26 mmol) en DMF desgasificado (20 ml: la desgasificación fue llevada a cabo por reducción reiterada en la presión y purga con nitrógeno tres veces) fue añadida a la mezcla de reacción, y la reducción en la presión y la purga con monóxido de carbono fueron repetidas tres veces para el sistema de reacción. Después de la creación de la atmósfera de monóxido de carbono, la mezcla fue agitada a 60°C durante 17 horas. El compuesto del título producido en la solución de reacción obtenida fue cuantificado (1,37 g, 50,7%) bajo condiciones de HPLC [3].

(Ejemplo 10)

- 15 **N¹-(5-Cloropiridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-4-(dimetilcarbamoil)-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil]etandiamida (X) [procedimiento de producción a través del compuesto (1-p1)]**

- 20 A un matraz de 50 ml, fueron añadidos el compuesto (5-ms) (compuesto del Ejemplo de Referencia 8) (1,0 g, 2,16 mmol), compuesto (1-p1) (1,18 g, 4,31 mmol), K₃PO₄ (1,83 g, 8,64 mmol), y DMF (10 ml), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción, fue añadida H₂O (20 ml), y la emulsión fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, luego enfriada hasta 0 a 5°C, y agitada adicionalmente durante 1 hora, seguido de la filtración del sólido. El sólido obtenido fue lavado con H₂O (10 ml) y secado bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0,99 g, 83,9%) como un sólido blanco.

(Ejemplo 11)

- 25 **N-(5-Cloropiridin-2-il)-N-[(1S,2R,4S)-4-(dimetilcarbamoil)-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil]etandiamida (X) [procedimiento de producción a través del compuesto (1-p2)]**

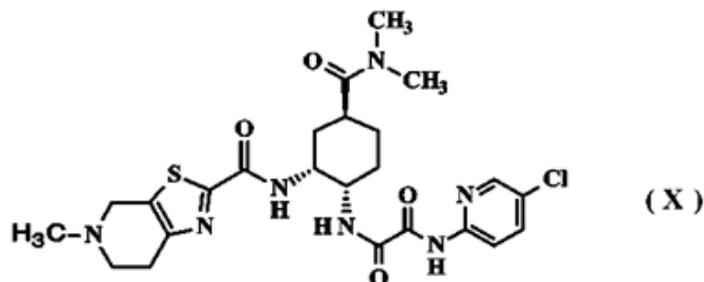
- 30 A un tubo de ensayo de 10 ml, fueron añadidos el compuesto (5-ms) (compuesto del Ejemplo de Referencia 8) (100 mg, 0,216 mmol), compuesto (1-p2) (81,4 mg, 0,216 mmol), K₃PO₄ (91,7 mg, 0,432 mmol), y DMF (1 ml), y la mezcla fue agitada bajo una condición de temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, fue añadida H₂O (2 ml), y la emulsión fue agitada durante a temperatura ambiente, seguido de la filtración del sólido. El sólido obtenido fue lavado con H₂O (1 ml) y secado bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (110,0 mg, 92,9%) como un sólido.

- 35 ¹H-RMN (500 Hz, CDCl₃) δ: 9,72 (s, 1 H), 8,30 (dd, 1 H, J = 2,5, 0,5 Hz), 8,17 (dd, 1 H, J = 9,0, 0,5 Hz), 8,03 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 7,68 (dd, 1 H, J = 9,0, 2,5 Hz), 7,39 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 4,70-4,67 (m, 1 H), 4,13-4,09 (m, 1 H), 3,73 (d, 1 H, J = 16,0 Hz), 3,70 (d, 1 H, J = 16,0 Hz), 3,06 (s, 3 H), 2,96-2,93 (m, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,89-2,79 (m, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 2,14-2,06 (m, 3 H), 1,96-1,90 (m, 1 H), 1,84-1,78 (m, 1 H), 1,69-1,62 (m, 1 H).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción del compuesto (X), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:

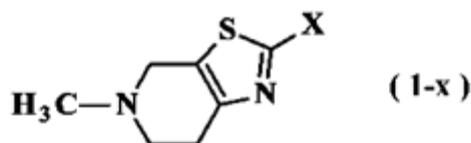
[Fórmula 1]



comprendiendo el procedimiento:

- 5 mezclar un compuesto representado por la fórmula (1-x), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:

[Fórmula 2]



en la que X representa un átomo de halógeno o un grupo -O-S(O)₂-R⁰ (en la que R⁰ representa un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo fenilo opcionalmente sustituido)

- 10 con cualquiera de los siguientes (B-1):

(B-1):

(i) un compuesto representado por la fórmula (3-a): R¹-OH (3-a) bajo una atmósfera de monóxido de carbono

en la que R¹ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido,

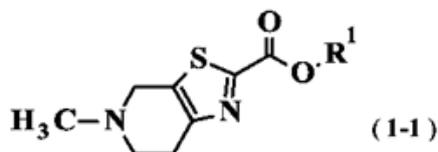
- 15 y

(ii) un compuesto representado por la fórmula (4-a): R¹-O-CHO (4-a)

en la que R¹ es lo definido con anterioridad

en presencia de una base y un catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfina) en un disolvente para producir un compuesto representado por la fórmula (1-1) o una sal del mismo:

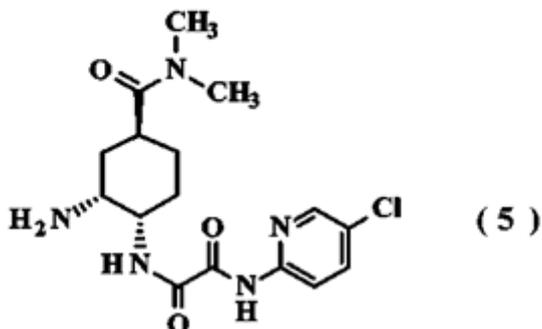
[Fórmula 3]



- 20 en la que R¹ es lo definido con anterioridad; y
después mezclar el compuesto representado por la fórmula (1-1) con un compuesto representado por la

siguiente fórmula (5) o una sal del mismo:

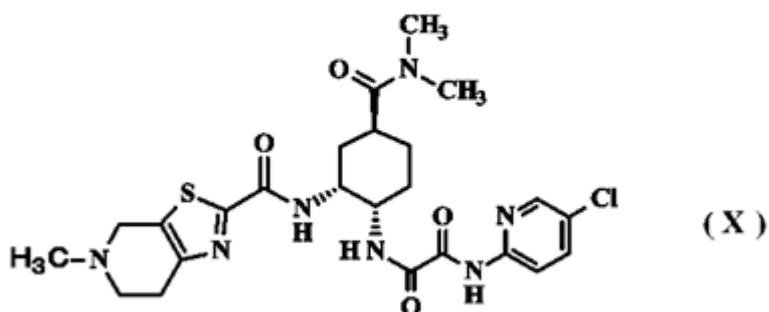
[Fórmula 4]



en presencia de una sal de metal (tri)alcalino de ácido fosfórico o una sal de metal alcalino de ácido carbónico para producir el compuesto (X), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal.

- 5 2. Un procedimiento de producción del compuesto (X), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:

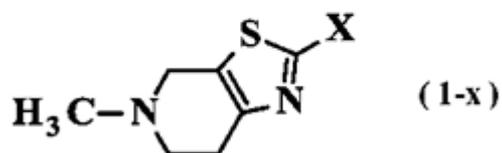
[Fórmula 5]



comprendiendo el procedimiento:

mezclar un compuesto representado por la fórmula (1-x), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:

[Fórmula 6]

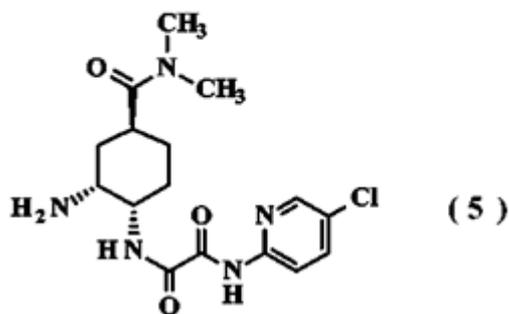


10

en la que X representa un átomo de halógeno o un grupo -O-S(O)₂-R⁰ (en la que R⁰ representa un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo fenilo opcionalmente sustituido)

con el siguiente compuesto (5) o una sal del mismo:

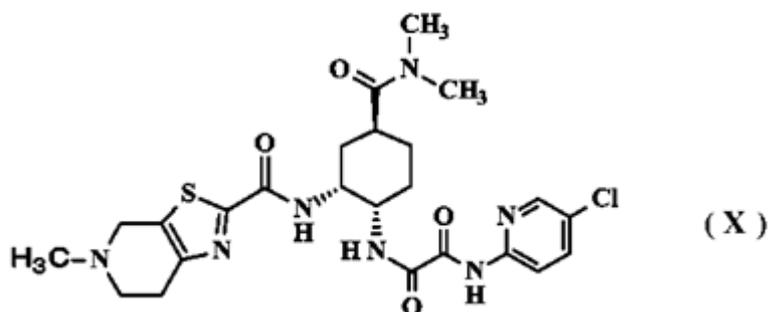
[Fórmula 7]



en presencia de una base y un catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfina) en un disolvente bajo atmósfera de monóxido de carbono para producir el compuesto (X), o una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal.

- 5 3. Un procedimiento de producción del compuesto (X), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:

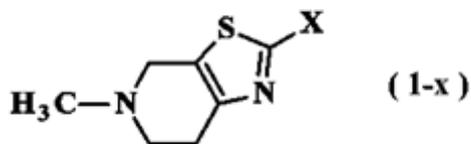
[Fórmula 8]



comprendiendo el procedimiento:

mezclar un compuesto representado por la fórmula (1-x), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:

[Fórmula 9]



10

en la que X representa un átomo de halógeno o un grupo $-O-S(O)_2-R^0$ (en la que R^0 representa un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo fenilo opcionalmente sustituido)

con cualquiera de los siguientes (B-2):

(B-2)

- 15 (i) un compuesto representado por la fórmula (3-b): R^3-OH (3-b) bajo una atmósfera de monóxido de carbono

en la que R^3 representa un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo fenilo opcionalmente sustituido

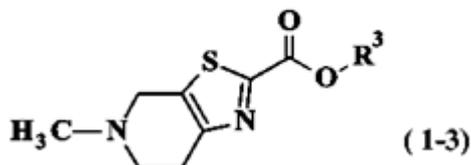
y

- (ii) un compuesto representado por la fórmula (4-b): $R^3-O-CHO$ (4-b)

en la que R³ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido

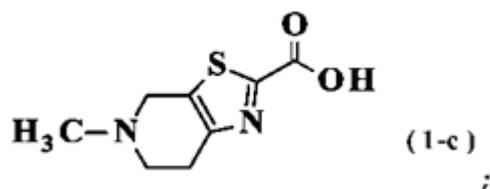
en presencia de una base y un catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfina) en un disolvente para producir un compuesto representado por la fórmula (1-3) o una sal del mismo:

[Fórmula 10]



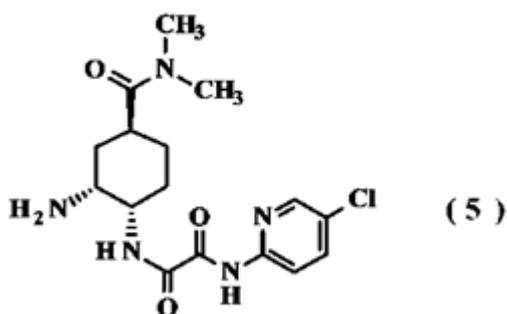
- 5 en la que R³ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilo opcionalmente sustituido;
después realizar hidrólisis alcalina del compuesto representado por la fórmula (1-3) para producir el compuesto (1-c) o una sal del mismo:

[Fórmula 11]



y después mezclar el compuesto representado por la fórmula (1-c) con el compuesto (5) o una sal del mismo:

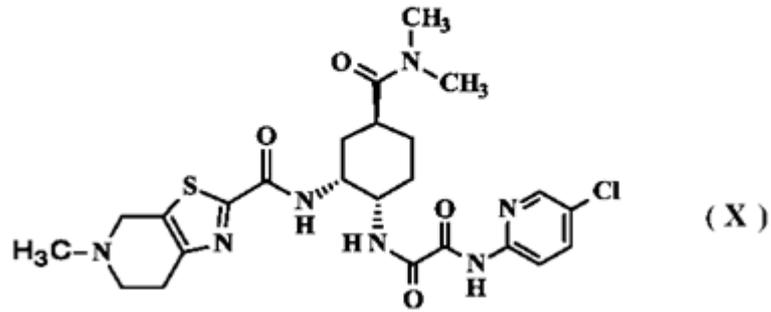
[Fórmula 12]



- 10 en presencia de una base y un agente de condensación para producir el compuesto (X), o una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal.

4. Un procedimiento de producción del compuesto (X), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:

[Fórmula 13]

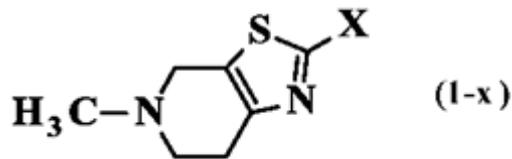


comprendiendo el procedimiento:

5 mezclar un compuesto representado por la fórmula (1-x), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la

sal:

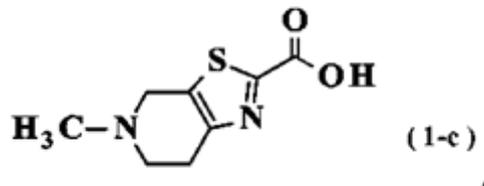
[Fórmula 14]



en la que X representa un átomo de halógeno o un grupo -O-S(O)₂-R⁰ (en la que R⁰ representa un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un grupo fenilo opcionalmente sustituido)

10 en presencia de una base, anhídrido acético, ácido fórmico, o un derivado de los mismos, y un catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfino) en un disolvente para producir el compuesto (1-c) o una sal del mismo:

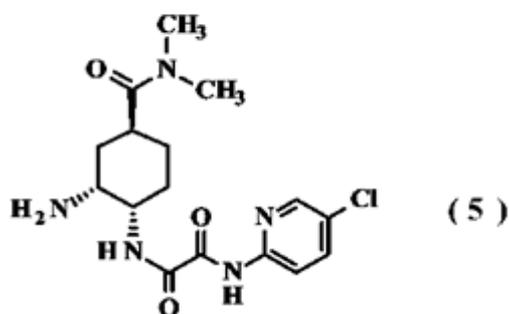
[Fórmula 15]



y

15 después mezclar el compuesto (1-c) o la sal del mismo con un compuesto representado por la siguiente fórmula (5) o una sal del mismo:

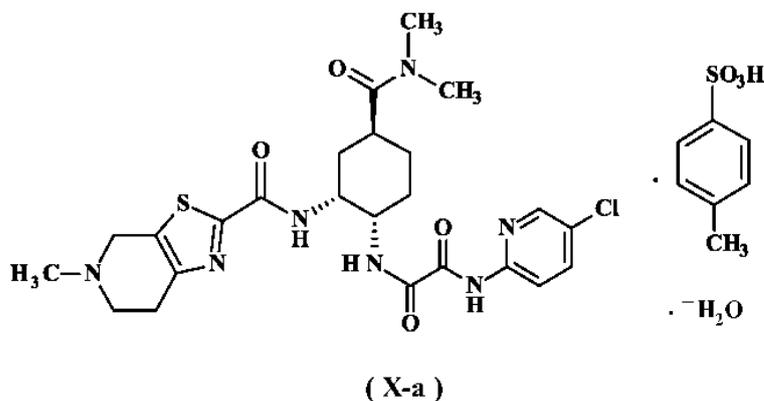
[Fórmula 16]



en presencia de una amina terciaria y un agente de condensación para producir el compuesto (X), o una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal.

- 5 5. Un procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el ácido fórmico o el derivado del mismo es formiato de potasio o formiato de sodio.
6. Un procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfino) contiene acetato de paladio (II).
7. Un procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el ligando fosfino en el catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfino) es 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantphos).
- 10 8. Un procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la base es una amina terciaria, un carbonato de metal alcalino, o una sal de metal alcalino de ácido fosfórico.
9. Un procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la amina terciaria es una tri(alquil C₁-C₄)amina, diisopropiletilamina, 1-metilpirrolidina, 1-metilpiperidina, 4-metilmorfolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, piridina, lutidina, o colidina.
- 15 10. Un procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el disolvente es un disolvente nitrilo alcalino C₁-C₃, un disolvente éter, un disolvente hidrocarbonado saturado C₁-C₆, un disolvente hidrocarbonado aromático, un disolvente amida, un disolvente sulfóxido, un disolvente fenol (el anillo de benceno del fenol opcionalmente tiene, como sustituyentes, 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo nitro, y un átomo de halógeno), o un disolvente alcohólico.
- 20 11. Un procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el compuesto (X) es un monohidrato de ácido p-toluenosulfónico y el compuesto (X) representado por el compuesto (X-a):

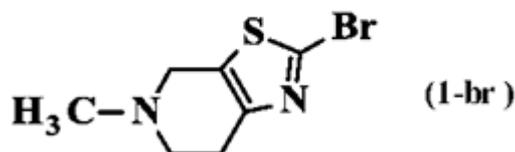
[Fórmula 17]



12. Un procedimiento que comprende

mezclar un compuesto representado por la fórmula (1-br), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:

[Fórmula 18]

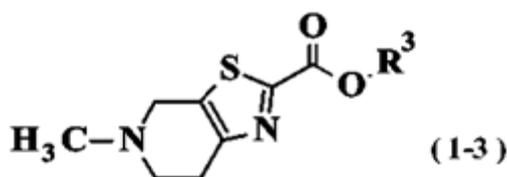


con cualquiera de los siguientes (B-3):

5 (B-3)

- (i) un alcohol C₁-C₆, fenol o 2,4,6-triclorofenol bajo una atmósfera de monóxido de carbono, y
- (ii) formiato de fenilo o formiato de (2,4,6-triclorofenilo) en presencia de una base y un catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfina) en un disolvente para producir un compuesto representado por la fórmula (1-3) o una sal del mismo:

[Fórmula 19]



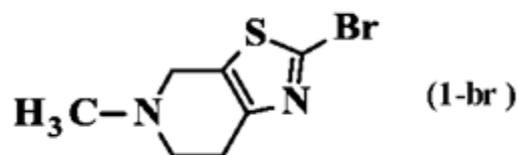
10

en la que R³ representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo fenilo o un grupo 2,4,6-triclorofenilo.

13. Un procedimiento que comprende

mezclar un compuesto representado por la fórmula (1-br), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o la sal:

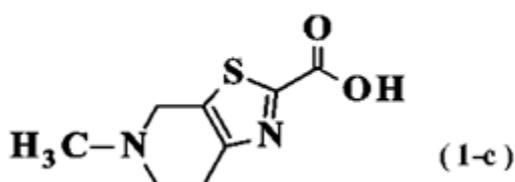
[Fórmula 20]



15

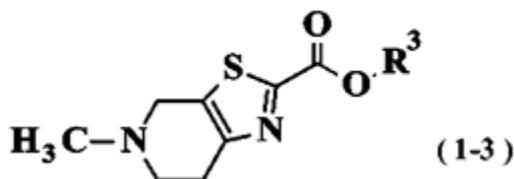
en presencia de una base, anhídrido acético, ácido fórmico, o un derivado de los mismos, y un catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfina) en un disolvente para producir un compuesto representado por la fórmula (1-c) o una sal del mismo:

[Fórmula 21]



14. Un procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 12 o 13,
 en el que el catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfino) contiene acetato de paladio (II).
15. Un procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que el
 5 ligando fosfino en el catalizador de paladio (que contiene un ligando fosfino) es 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantphos).
16. Un procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en el que la base es una amina terciaria, un carbonato de metal alcalino o una sal de metal alcalino de ácido fosfórico.
17. Un procedimiento de producción de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la amina terciaria es una tri(alquil
 10 C₁-C₄)amina, diisopropiletilamina, 1-metilpirrolidina, 1-metilpiperidina, 4-metilmorfolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, piridina, lutidina, o colidina.
18. Un procedimiento de producción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, en el que el disolvente es un disolvente nitrilo alcalino C₁-C₃, un disolvente éter, un disolvente hidrocarbonado saturado C₁-C₆, un disolvente hidrocarbonado aromático, un disolvente amida, un disolvente fenol (el anillo de benceno del fenol opcionalmente tiene, como sustituyentes, 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo nitro, y un átomo de halógeno), o un disolvente alcohólico.
- 15 19. Un compuesto representado por la fórmula (1-3) o una sal del mismo:

[Fórmula 22]



en la que R³ representa un grupo fenilo o un grupo 2,4,6-triclorofenilo.