

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 901 022**

51 Int. Cl.:

**C07F 5/02**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.08.2018** **PCT/EP2018/072820**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2019** **WO19038406**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2018** **E 18755497 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.10.2021** **EP 3672978**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ixazomib y sus intermedios**

30 Prioridad:

**25.08.2017 EP 17187967**

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

**21.03.2022**

73 Titular/es:

**SYNTHON B.V. (100.0%)  
Microweg 22  
6545 CM Nijmegen, NL**

72 Inventor/es:

**CASTULIK, JAKUB**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 901 022 T3

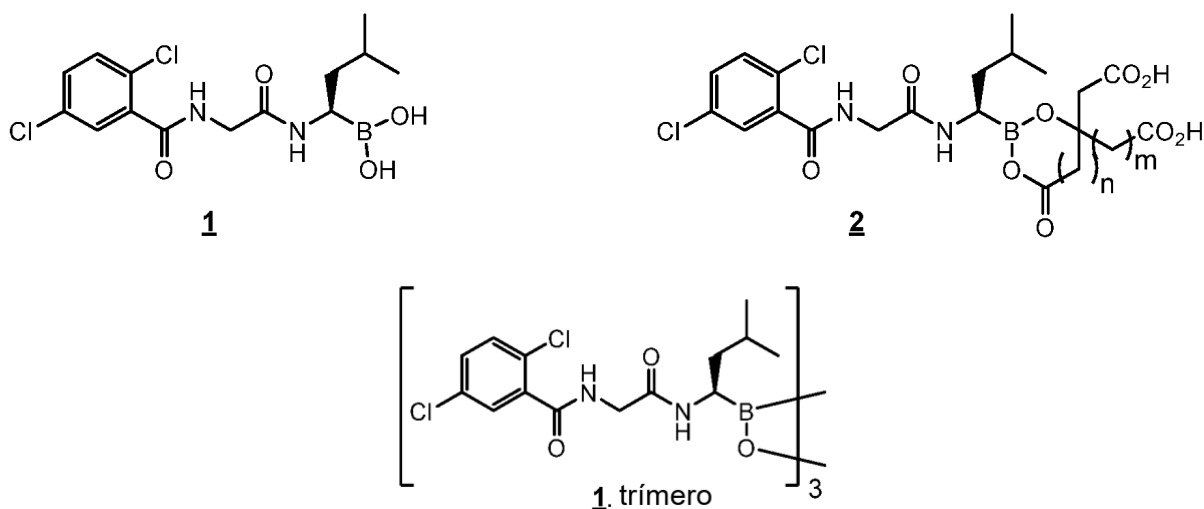
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 para la preparación de ixazomib y sus intermedios

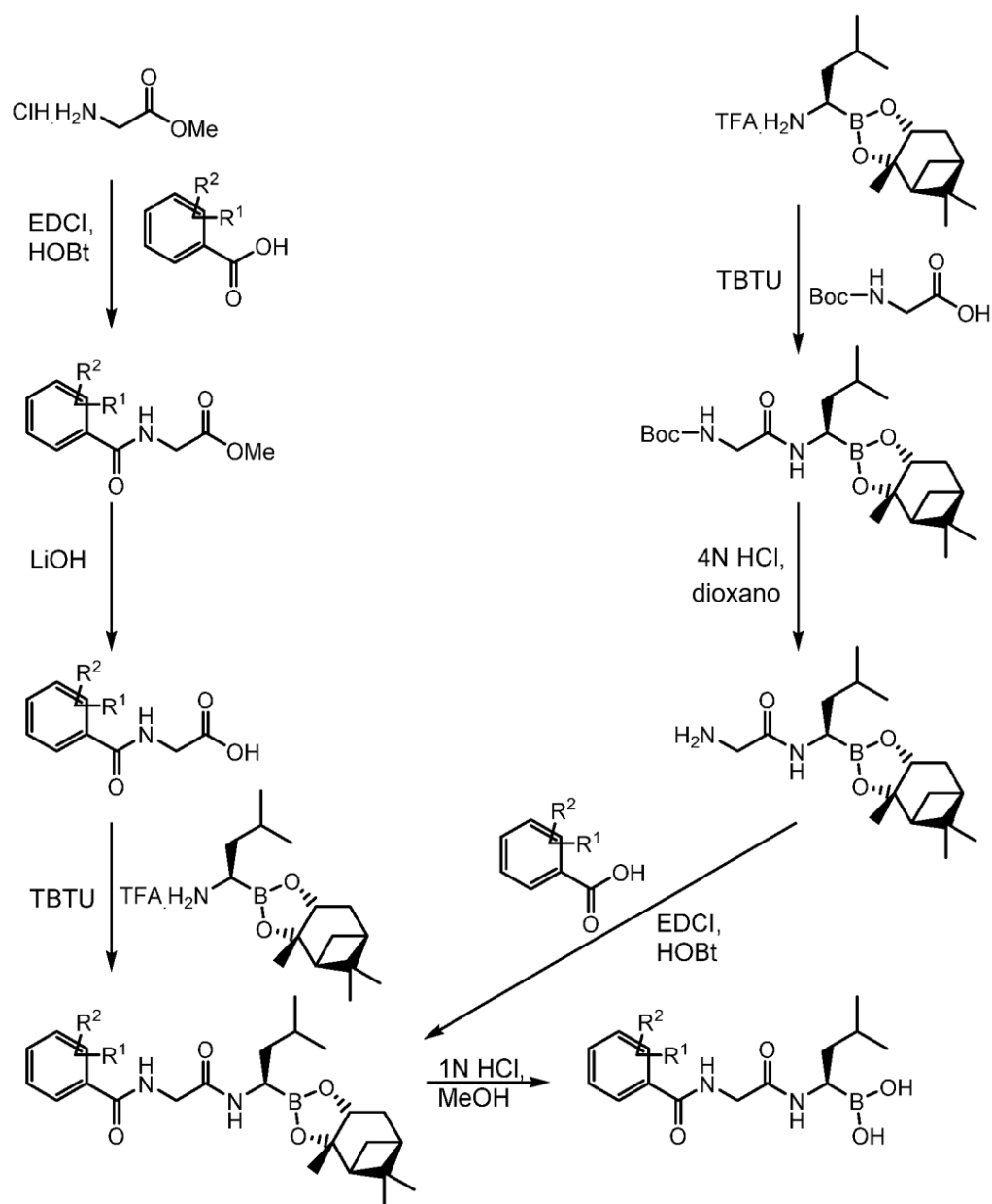
## 5 Antecedentes de la invención

El ixazomib **1**, químicamente el ácido (*R*)-(1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)borónico de fórmula **1**, es un agente antineoplásico usado, en combinación con la lenalidomida y la dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple. El citrato de ixazomib **2a**, químicamente el ácido (*R*)-2,2'-(2-(1-(2-(2,5-diclorobenzamido)acetamido)-3-metilbutil)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolano-4,4-diil)diacético, es un profármaco que se hidroliza rápidamente en condiciones fisiológicas para dar su forma biológicamente activa, el ixazomib **1**. Cuando se almacena en forma de ácido borónico, el ixazomib con frecuencia está presente en forma de su trímero, el **1**. trímero.



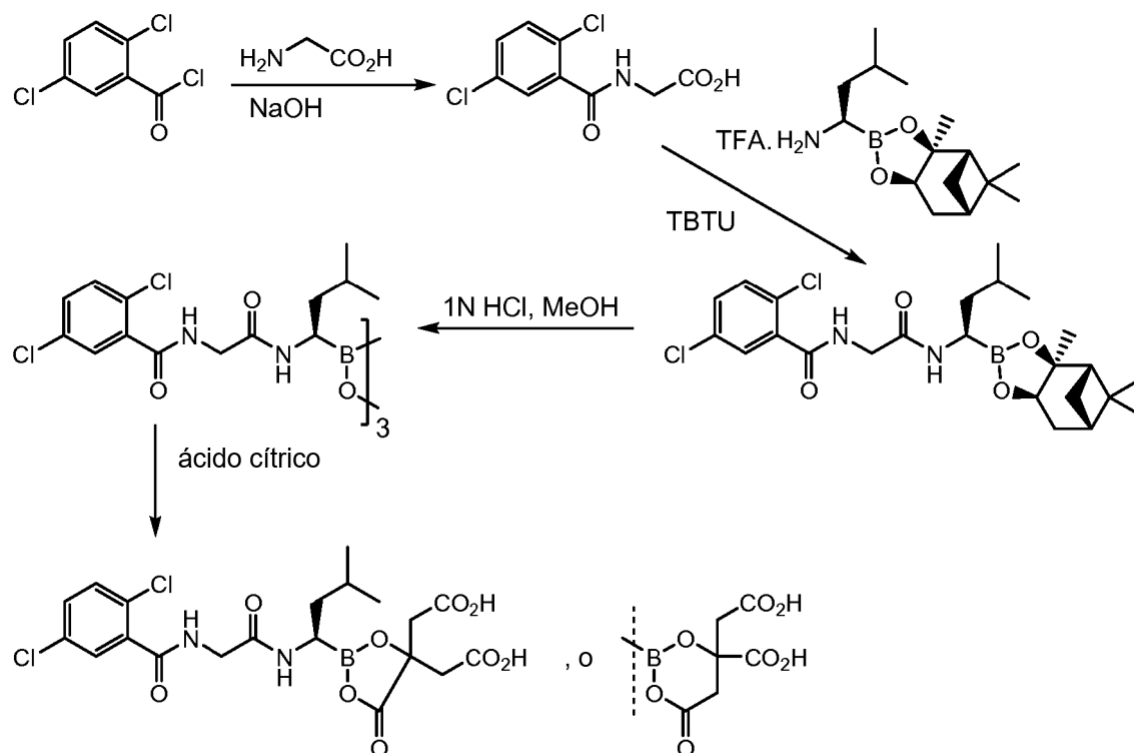
El ixazomib es un inhibidor reversible del proteasoma que se une preferentemente e inhibe la actividad similar a la quimotripsina de la subunidad beta 5 del proteasoma 20S. El ixazomib se mencionó por primera vez en el documento WO2009020448A1 y su citrato en el documento WO2009154737A1.

Los procedimientos de síntesis del documento WO2009020448A1 siguen el plan general del esquema 1:



, esquema 1

Un procedimiento mejorado para la preparación del ixazomib se presenta en el documento WO2009154737A1 y sigue el proceso representado en el esquema 2:

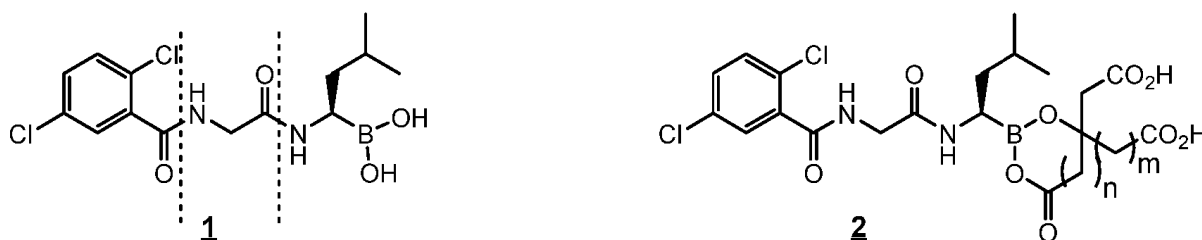


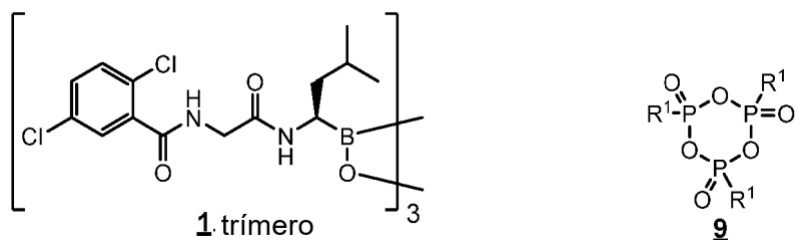
esquema 2.

Ambos procedimientos usan TBTU (tetrafluoroborato de (O-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) para el acoplamiento del resto de éster aminoboronato. El documento WO2009020448 usa EDCI/HOBt (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida / hidroxibenzotriazol) para el acoplamiento del resto de ácido 2,5-diclorobenzoico. Los reactivos de acoplamiento TBTU y EDCI/HOBt son reactivos relativamente costosos que se deben manipular con cuidado debido a su toxicidad, que requieren por lo general procedimientos de preparación farragosos y que conllevan el riesgo de una racemización de los reactantes. En vista de estas y otras desventajas, sigue existiendo la necesidad de métodos alternativos para la preparación del ixazomib o su éster citrato que den como resultado un procedimiento más adecuado para la ampliación hasta una escala industrial.

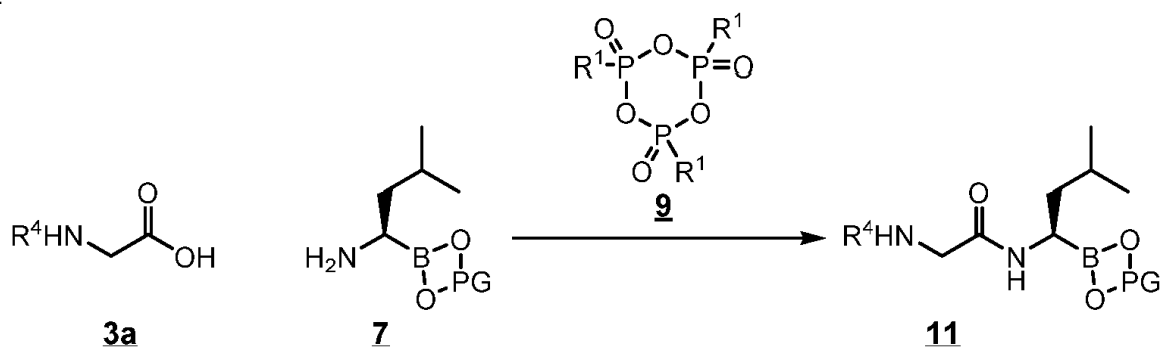
### Breve descripción de la invención

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación del ixazomib **1**, su trímero, el **1** trímero, su éster citrato **2**, para su síntesis. El procedimiento comprende al menos una reacción de acoplamiento de amida en presencia de un anhídrido alquil trifosfónico cíclico **9**, en el que los grupos R<sup>1</sup> en el anhídrido alquil trifosfónico cíclico **9** son grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente grupos n-propilo:





En un aspecto, la invención incluye la etapa de acoplamiento de los compuestos **3a** y **7** para formar el compuesto **11**:



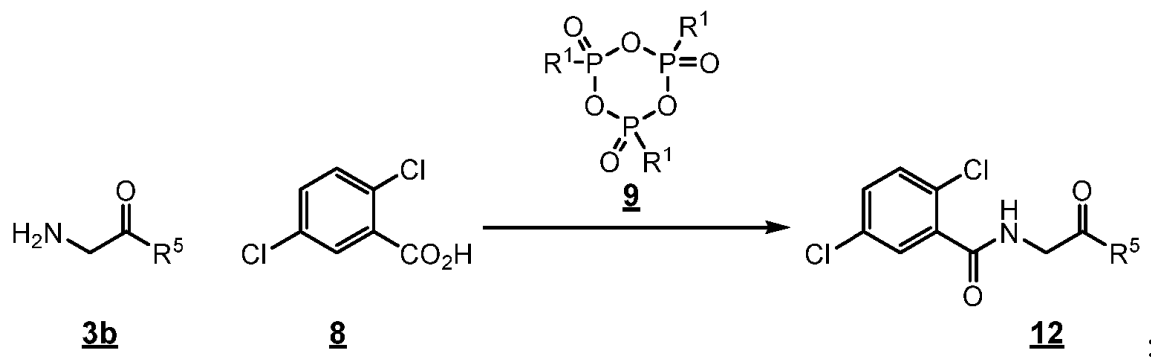
en los que:

R<sup>1</sup> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente n-propilo;

R<sup>4</sup> = grupo protector de nitrógeno o un radical 2,5-diclorobenzoílo; si R<sup>4</sup> es un grupo protector de nitrógeno, este es preferentemente un grupo *tert*-butiloxicarbonilo (Boc); y

O-PG-O es un grupo protector de boronato, preferentemente un grupo pinanodiol.

En otro aspecto, la invención incluye la etapa de acoplamiento de los compuestos **3a** y **8** para formar el compuesto **12**:



en los que:

R<sup>1</sup> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferentemente n-propilo; y

R<sup>5</sup> = alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, benciloxi o un éster del ácido 1-amino-3-metilbutilborónico conectado por el nitrógeno.

En un aspecto adicional de la invención, el procedimiento comprende la etapa de procedimiento de acoplamiento de los compuestos **3a** y **7** para formar el compuesto **11** y la etapa de procedimiento de acoplamiento de los compuestos **3b** y **8** para formar el compuesto **12**. El experto en la técnica entenderá que, si se lleva a cabo la etapa de reacción de acoplamiento de los compuestos **3a** y **7** antes de la etapa de reacción de acoplamiento de los compuestos **3b** y **8**: R<sup>4</sup> en el compuesto **3a** es un grupo protector de nitrógeno y no un radical 2,5-diclorobenzoílo y R<sup>5</sup> en el compuesto **3b** es un éster del ácido 1-amino-3-metilbutilborónico conectado por el nitrógeno y no un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o benciloxi.

El experto en la técnica entenderá también que si el orden de realización de estas dos etapas de reacción se invierte entonces:

R<sup>4</sup> en el compuesto **3a** es un radical 2,5-diclorobenzoílo y no un grupo protector de nitrógeno y R<sup>5</sup> en el compuesto **3b** es un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o benciloxi y no un éster del ácido 1-amino-3-metilbutilborónico conectado por el nitrógeno.

Las reacciones de acoplamiento se llevan a cabo preferentemente en presencia de una base de nitrógeno. Bases de nitrógeno preferentes son trietilamina, dietilamina, diisopropiletilamina, morfolina, N-metilmorfolina, piridina y 2,6-lutidina. Una base de nitrógeno más preferente es la N-metilmorfolina.

Disolventes preferentes para llevar a cabo estas reacciones son disolventes halogenados, preferentemente cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano o 1,1,1-tricloroetano, siendo el más preferente el diclorometano.

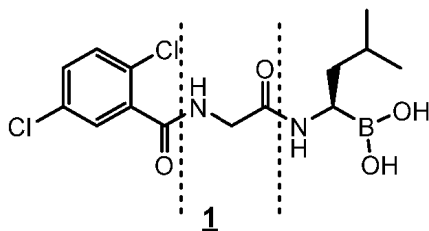
La temperatura preferente para las reacciones representadas en ausencia de un grupo boronato (éster) es una temperatura de entre 0 y 25 °C, más preferentemente una temperatura de 0-10 °C, siendo la más preferente de 0-5 °C.

La temperatura preferente para las reacciones representadas en presencia de un grupo boronato (éster) en uno de los reactantes es una temperatura de entre -20 y 0 °C, más preferentemente una temperatura de -10-0 °C, siendo la más preferente de -5-0 °C.

Un aspecto adicional de la presente invención es el uso de cualquiera de las preparaciones de intermedios mencionadas de acuerdo con la presente invención en un procedimiento para la preparación del ixazomib **1** o el citrato de ixazomib **2**, por ejemplo combinándolas con otras etapas de reacción relevantes adicionales conocidas en la técnica anterior o etapas alternativas.

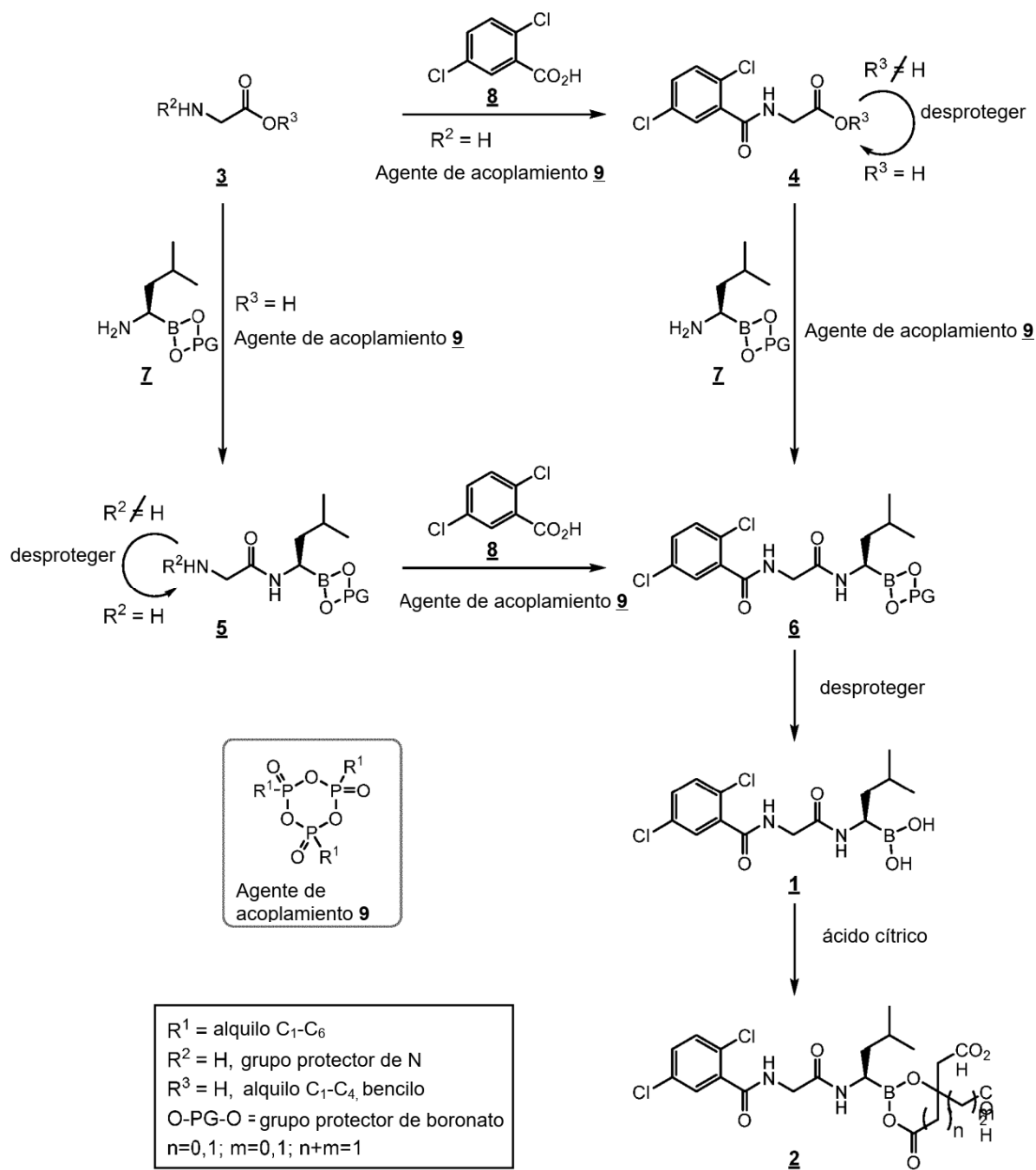
### Descripción detallada de la invención

La molécula de ixazomib **1** contiene dos enlaces amida que identifican los tres fragmentos más lógicos para el acoplamiento en una estrategia de síntesis:



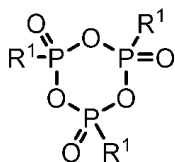
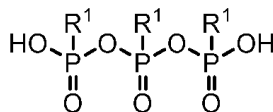
Estas etapas de acoplamiento no se llevan a cabo por lo general con un ácido borónico libre, sino con ácidos borónicos protegidos lo que lleva a la formación del compuesto **6**. Puesto que el fragmento que contiene el grupo de ácido borónico contiene también el centro quiral de la molécula de ixazomib, es frecuente que el grupo protector del ácido borónico sea un grupo protector quiral. Un ejemplo normal de tal grupo protector es el grupo pinanodiol, otros grupos protectores quirales del ácido borónico tales como el 1,2-diciclohexileno-1,2-diol (DICHED) quiral, el 1,2-diisopropiletano-1,2-diol (DIPED) quiral, etc., son también posibles candidatos para la protección del grupo de ácido borónico durante la síntesis del ixazomib. En la síntesis representada en la presente invención el centro quiral está en la conformación *S* con el ajuste adecuado de los grupos protectores quirales y esto funcionará de manera similar para el *R*-ixazomib y las mezclas de *R*-ixazomib y *S*-ixazomib.

Al haber identificado los tres fragmentos más lógicos para el acoplamiento en una estrategia de síntesis tal como se ha indicado anteriormente, queda claro que la síntesis del ixazomib incluirá probablemente dos etapas de acoplamiento para formar los enlaces amida que unen a estos tres fragmentos. Los dos enlaces amida se pueden formar en ambos órdenes con una estrategia de protección de grupos apropiada. Cuando el fragmento de glicina **3** se acopla en primer lugar al ácido borónico que lleva el fragmento **7**, el grupo amino del fragmento de glicina está protegido preferentemente mediante grupos de protección de amino adecuados de la técnica (**3**  $R^2$  = grupo protector de amino,  $R^3$  = H). Ejemplos normales de tales grupos protectores de amino o carboxilato comunes se pueden encontrar en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", cuarta edición, de Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene (ISBN de impresión: 9780471697541; ISBN en línea: 9780470053485; DOI: 10.1002/0470053488). Un grupo protector de amino preferente en este caso es el grupo protector *tert*-butiloxycarbonilo (Boc). Cuando el fragmento de glicina **3** se acopla en primer lugar al ácido 2,5-diclorobenzoico **8**, este puede estar protegido en su grupo de ácido carbónico en forma de un éster (**3**  $R^2$  = H,  $R^3$  = alcoxi  $C_1$ - $C_4$ , benciloxi):



En cada una de estas dos etapas de acoplamiento, los compuestos participantes en la reacción que llevan los grupos reactivos tienen una orientación espacial rígida y el producto del acoplamiento debe mantener esta orientación sin racemización o epimerización. Así pues, la reacción de acoplamiento se debe llevar a cabo en condiciones en las que se minimice la racemización / epimerización. En general, tal reacción de acoplamiento entre un ácido y una amina se debe llevar a cabo en presencia de un agente de acoplamiento adecuado. En los documentos de la técnica anterior que tratan de la química del ixazomib se han usado varios agentes de acoplamiento, en particular el TBTU (tetrafluoroborato de (O-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) y la EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), normalmente combinada con HOBt (hidroxibenzotriazol).

Los procedimientos de la presente invención se basan en el uso de un agente de acoplamiento de fórmula general **9** en la que  $R^1$  es un grupo alquilo  $C_1-C_6$ . Preferentemente,  $R^1$  es un grupo n-propilo. El compuesto de fórmula **9** es un anhídrido de ácido fosfónico cíclico que, durante la reacción de amidación, se convierte en un trifosfato lineal **10**. El compuesto **9** en el que  $R^1$  es un grupo n-propilo está disponible en el mercado, por ejemplo con el nombre comercial Allesan CAP, y se denomina con frecuencia mediante la abreviatura T3P.

**9****10**

Tanto los trifosfatos lineales **10** como los cíclicos **9** representados anteriormente son muy solubles en agua así como en diversos disolventes orgánicos y, por tanto, se pueden eliminar con facilidad del producto de reacción. Estos compuestos no son tóxicos y se pueden manipular mediante medios convencionales. La reacción de amidación en presencia de estos anhídridos trifosfónicos procede por lo general a temperatura ambiente y/o a una temperatura inferior a la temperatura ambiente, con una conversión casi cuantitativa. Los compuestos de fórmula **9** se han divulgado, por ejemplo, en el documento WO 2005/014604.

Se ha descubierto que el compuesto de fórmula **9** presenta varias ventajas notables en comparación con otros agentes de acoplamiento usados en la química del ixazomib:

1. Muestra una tasa mínima de epimerización durante el acoplamiento; la configuración de los centros estereogénicos se mantiene.
2. Tiene una toxicidad muy baja y un potencial de sensibilización bajo; tanto el TBTU como la EDCI son compuestos muy tóxicos.
3. Se puede eliminar después de la reacción de acoplamiento mediante simple lavado con agua. Los agentes de acoplamiento conocidos y sus productos de reacción contaminan a menudo el producto del acoplamiento durante los procedimientos de aislamiento lo que requiere procedimientos de purificación complejos.
4. Reacciona en condiciones muy suaves con un elevado rendimiento.
5. Tiene un precio asequible.
6. Es un producto estable, fácil de manipular y dosificar y es muy soluble en disolventes orgánicos comunes, por ejemplo en acetato de etilo y/o en acetonitrilo.

En un ejemplo ilustrativo de acuerdo con la presente invención, el compuesto de fórmula **7** se acopla con el intermedio **4** ( $R^3 = H$ ) mezclando ambos en un disolvente inerte adecuado o una mezcla de disolventes adecuada en presencia de una base seguido del tratamiento con el reactivo de fórmula **9** para dar como resultado la formación del compuesto **6**. Un ejemplo común de un compuesto de fórmula **7** es el compuesto en el que O-PG-O es un grupo pinanodiol. El compuesto **7** en el que O-PG-O es un grupo pinanodiol es conocido en la técnica anterior. Se usa en los dos procedimientos citados anteriormente para la preparación del ixazomib de los documentos WO2009020448 y WO2009154737. Se puede usar como tal o, preferentemente, en forma de una sal de adición de ácidos. La sal más preferente es la sal con ácido trifluoroacético ya que se puede preparar con facilidad y es cristalina. El disolvente inerte puede ser un hidrocarburo  $C_6$ - $C_{10}$  aromático, cíclico o alifático. De manera alternativa, puede ser un hidrocarburo  $C_1$ - $C_4$  halogenado. Preferentemente, el disolvente inerte es diclorometano. La base es preferentemente una base de amina terciaria, siendo la más preferente la N-metilmorfolina. El reactivo de fórmula **9** es preferentemente el reactivo con  $R^1 = n$ -propilo. La base y el reactivo **9** se añaden preferentemente en un ambiente enfriado. En caso de que uno de los reactantes contenga un centro quiral, la temperatura preferente durante la adición de la base y el compuesto **9** y durante la realización de la reacción es de entre  $-20$  y  $0$  °C, más preferentemente entre  $-10$  y  $0$  °C, siendo la más preferente de  $-5$  a  $0$  °C.

El compuesto **4** ( $R^3 = H$ ) se puede preparar a partir del ácido 2,5-diclorobenzoico **8** y el éster metílico de glicina **3** ( $R^2 = H$ ,  $R^3 = Me$ ) seguido de la hidrólisis del éster. La reacción se puede llevar a cabo usando reactivos y disolventes similares a los usados en la preparación del compuesto **6**. La temperatura preferente durante la adición de los reactivos y la realización de esta reacción sin ningún centro quiral en los reactantes es de entre  $0$  y  $25$  °C, más preferentemente entre  $0$  y  $10$  °C, siendo la más preferente entre  $0$  y  $5$  °C. El hecho de llevar a cabo esta reacción de acoplamiento en presencia del compuesto **9** evita el uso de un reactivo de acoplamiento más problemático como en el documento WO2009020448 y, al mismo tiempo, no requiere convertir el ácido 2,5-diclorobenzoico **8** en su cloruro de ácido correspondiente, lo que es necesario para preparar el mismo compuesto **4** de acuerdo con el procedimiento del documento WO2009154737, evitando de esta manera una etapa de procedimiento.

En el caso en el que las dos reacciones de acoplamiento de amida estén en orden invertido, las condiciones de reacción siguen siendo las mismas aunque en este orden ambas reacciones tienen un reactivo con un centro quiral y la temperatura preferente para ambas reacciones se encuentra en el intervalo entre  $-20$  y  $0$  °C, más preferentemente entre  $-10$  y  $0$  °C, siendo el más preferente entre  $-5$  y  $0$  °C. En esta secuencia de reacciones, la amina de glicina **3** ( $R^3 = H$ ) está protegida preferentemente en la reacción de acoplamiento con el compuesto **7**. Se puede usar cualquier grupo protector de nitrógeno común cuya eliminación sea compatible con el grupo protector de ácido borónico seleccionado. Un grupo protector preferente para la glicina en esta reacción es el grupo protector BOC (*tert*-

butiloxicarbonilo).

Después de la preparación del compuesto **6**, este se puede convertir en el ixazomib **1**, su trímero, el **1**.trímero, o su derivado citrato **2**, usando los métodos conocidos en la técnica. Ejemplos normales de tales conversiones son los descritos en los documentos WO2009020448 y WO2009154737.

El procedimiento de la presente invención viene ilustrado con más detalle mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

## 10 Ejemplos

### Ejemplo 1

Se pesaron 20 g de ácido 2,5-diclorobenzoico (**8**, 105 mmol) y 15,78 g de clorhidrato de éster metílico de glicina (**3** ( $R^2 = H$ ,  $R^3 = Me$ ), 126 mmol) en un matraz de fondo redondo y tres bocas de 500 ml en atmósfera de argón. Se añadieron 150 ml de diclorometano con lo que se formó una suspensión blanca y se añadieron 46,0 ml de N-metilmorfolina (419 mmol) con lo que se formó una solución turbia. La solución se enfrió hasta una temperatura de 0-5 °C (baño de hielo) y se añadieron 133 g de T3P (**9**,  $R^1 = n$ -propilo) en forma de una solución al 50 % en acetonitrilo (209 mmol) a 0 °C durante 15 minutos mediante un embudo de adición. La mezcla se agitó a una temperatura de 0-5 °C en atmósfera de argón durante 1,5 h y se dejó calentar hasta 20-25 °C. Se añadieron 200 ml de agua lo que proporcionó un sistema de dos fases transparentes que se agitó a una temperatura de 20-25 °C durante 10 minutos. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con 2 x 50 ml de diclorometano. Las capas se separaron y las fases orgánicas se combinaron. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . La fase orgánica se separó y se eliminó el diclorometano/acetonitrilo empleando un rotavapor (60-5 kPa (600-50 mbar), 50-60 °C) lo que proporcionó 26 g del compuesto **4** ( $R^3 = Me$ ) bruto en forma de un sólido amarillo.

El residuo sólido amarillo se mezcló con 21,78 g de hidróxido sódico (544 mmol) disuelto en 100 ml de agua y 150 ml de metanol. La mezcla resultante se agitó a 25 °C y todos los sólidos se disolvieron al cabo de 30 minutos. La reacción se llevó a cabo hasta que no se detectó éster mediante HPLC (1 h) y el metanol se eliminó en un rotavapor (30-8 kPa (300-80 mbar), 65 °C) lo que proporcionó un residuo sólido blanco. Este residuo se disolvió de nuevo en 200 ml de agua y se añadieron 55,5 ml de ácido clorhídrico concentrado (628 mmol) lo que formó una suspensión blanca (temperatura interna de aproximadamente 50 °C). La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 20 minutos. El material sólido se separó mediante filtración y la torta de filtrado se lavó con 2 x 100 ml de agua. El producto húmedo (35 g) se secó a 50 °C (10 kPa (100 mbar), lavado con  $N_2$ ) durante 16 h lo que proporcionó 23 g del compuesto **4** ( $R^3 = H$ , 92 mmol, 88 % de rendimiento, 99 % de pureza).

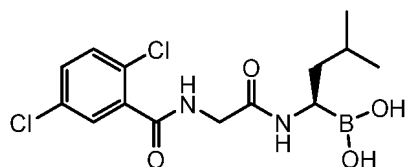
### Ejemplo 2

Se pesaron 20 g del compuesto **4** ( $R^3 = H$ , 80 mmol) y 32,1 g de **7**.TFA (84 mmol, O-PG-O = (S)-pinanodiol) en un matraz de fondo redondo y tres bocas de 500 ml equipado con un agitador mecánico en atmósfera de argón. Se añadieron 200 ml de diclorometano con lo que se formó una suspensión blanca que se enfrió hasta -5 °C (baño a -10 °C) con agitación (320 r.p.m., IKA Eurostar 40, agitador de palas de 7 cm). Se añadieron 35,1 ml de N-metilmorfolina (319 mmol) a -5 °C lo que proporcionó una solución turbia de color parduzco. A esta solución se añadieron 76 g de T3P (**9**,  $R^1 = n$ -propilo) en forma de una solución al 50 % en acetonitrilo (120 mmol) a una temperatura de -8 a -3 °C durante 20 minutos y la mezcla se agitó a -5 °C durante 1,5 h.

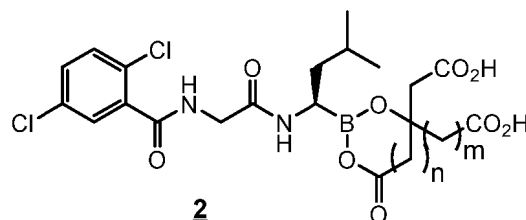
La mezcla se mezcló con 200 ml de agua y las capas se separaron después de 10 minutos de agitación a 25 °C. La capa orgánica se lavó con 200 ml de agua. La capa orgánica se evaporó a sequedad (60-5 kPa (600-50 mbar)) lo que proporcionó 49 g de un residuo oleoso de color marrón oscuro del compuesto **6** (O-PG-O = (S)-pinanodiol) bruto. Este se mezcló con 100 ml de n-heptano y se evaporó a sequedad (30-5 kPa (300-50 mbar)) lo que proporcionó 40 g del compuesto **6** (O-PG-O = (S)-pinanodiol) (79 mmol, 99 % de rendimiento, 98 % de pureza) en forma de un residuo sólido de color marrón claro.

# REIVINDICACIONES

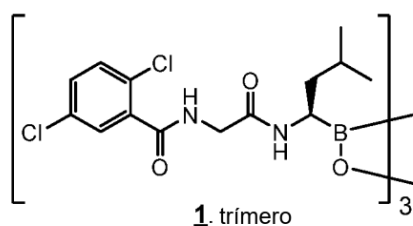
1. Un procedimiento para la preparación del ixazomib de fórmula **1**, su trímero, el **1**. trímero, derivados citrato de ixazomib **2**, en los que  $n = 0$  o  $1$ ,  $m = 0$  o  $1$  y  $n + m = 1$ , que comprende al menos una etapa de formación de enlaces amida llevada a cabo en presencia de un anhídrido trifosfónico cíclico **9**, en el que  $R^1$  = alquilo  $C_1$ - $C_6$ , preferentemente n-propilo.



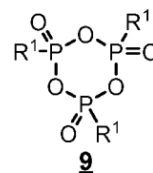
**1**



**2**

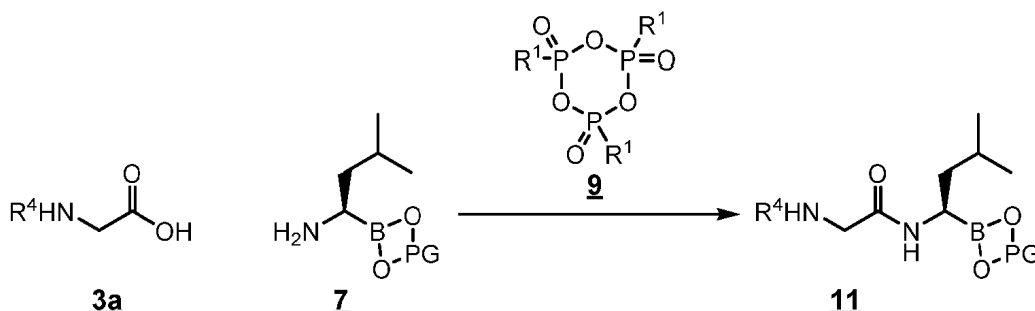


**1. trímero**



**9**

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la al menos una etapa de formación de enlaces amida es la etapa de acoplamiento de los compuestos **3a** y **7** para formar el compuesto **11**,

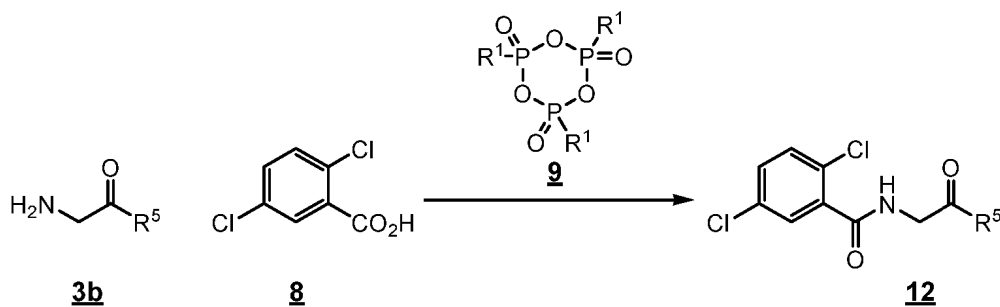


en los que:

$R^1$  = alquilo  $C_1$ - $C_6$ , preferentemente n-propilo;

$R^4$  = grupo protector de nitrógeno o un radical 2,5-diclorobenzoilo; si  $R^4$  es un grupo protector de nitrógeno, es preferentemente un grupo *tert*-butiloxycarbonilo (Boc); y O-PG-O es un grupo protector de boronato, preferentemente un grupo pinanodiol.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la al menos una etapa de formación de enlaces amida es la etapa de acoplamiento de los compuestos **3b** y **8** para formar el compuesto **12**,



en los que:

$R^1$  = alquilo  $C_1$ - $C_6$ , preferentemente n-propilo; y

$R^5$  = alcoxi  $C_1-C_4$ , benciloxi o un éster del ácido 1-amino-3-metilbutilborónico conectado por el nitrógeno.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende la etapa de acoplamiento de los compuestos **3a** y **7** para formar el compuesto **11** de acuerdo con la reivindicación 2 y la etapa de acoplamiento de los compuestos **3b** y **8** para formar el compuesto **12** de acuerdo con la reivindicación 3.
5. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores llevado a cabo en presencia de una base de nitrógeno, preferentemente una base de amina terciaria, siendo la más preferente la N-metilmorfolina.
- 10 6. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores llevado a cabo en un hidrocarburo  $C_6-C_{10}$  aromático, cíclico o alifático o en un disolvente halogenado  $C_1-C_4$ , preferentemente un disolvente halogenado  $C_1-C_4$ , más preferentemente cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano o 1,1,1-tricloroetano, siendo el más preferente el diclorometano.
- 15 7. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 2-6, en el que las reacciones de acoplamiento de amida que comprenden hacer reaccionar los compuesto **3a** y **7** o los compuestos **3b**, siendo  $R^5$  un éster del ácido 1-amino-3-metilbutilborónico conectado por el nitrógeno, y **8** se llevan a cabo a una temperatura de entre -20 y 0 °C, preferentemente a una temperatura de entre -10 y 0 °C, siendo la más preferente de entre -5 y 0 °C.
- 20 8. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 3-6, en el que las reacciones de acoplamiento de amida que comprenden hacer reaccionar los compuestos **3b**, siendo  $R^5$  un alcoxi  $C_1-C_4$  o benciloxi, y **8** se llevan a cabo a una temperatura de entre 0 y 25 °C, preferentemente a una temperatura de entre 0 y 10 °C, siendo la más preferente de 0-5 °C.