



MD/EP 3233823 T2 2019.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3233823

(13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 401/04 (2006.01.01)

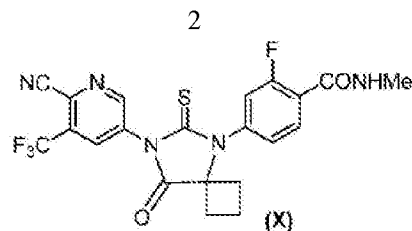
(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2017 0211 (22) Data de depozit: 2015.12.17 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 15828426.5, 2015.12.17 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3233823, 2019.01.30 (31) Numărul cererii prioritare: 201462094425 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2014.12.19 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 07/2019, 2019.07.31 (80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 05/2019, 2019.01.30 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 01/2018, 2018.01.31
(71) Solicitant: Aragon Pharmaceuticals, Inc., US (72) Inventatori: HAIM Cyril Ben, BE; HORVATH Andras, BE; WEERTS Johan Erwin Edmond, BE; ALBANEZE-WALKER Jennifer, BE (73) Titular: Aragon Pharmaceuticals, Inc., US (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Procedee pentru prepararea unui compus diariltiohidantoină

(57) Rezumat:

Sunt dezvăluite procedee și intermediari pentru prepararea compusului (X), care este în prezent investigat pentru tratarea cancerului de prostată.



Revendicări: 50

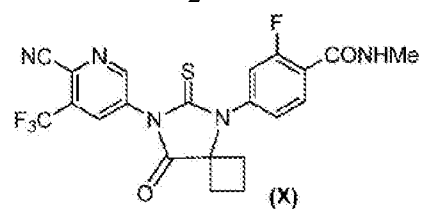
MD/EP 3233823 T2 2019.07.31

(54) Processes for the preparation of a diarylthiohydantoin compound**(57) Abstract:**

1

Disclosed are processes and intermediates for the preparation of compound (X), which is currently being investigated for the treatment of prostate cancer.

2



Claims: 50

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****REFERINȚĂ ÎNCRUCIȘATĂ LA APLICAȚII ÎNRUDITE**

Această Cerere de brevet revendică prioritate Cererii de brevet provizorii din Statele Unite nr. 62/094425, depusă pe 19 decembrie 2014.

DECLARAȚIE REFERITOARE LA CERCETAREA SAU DEZVOLTAREA SPONSORIZATĂ FEDERAL

Cercetarea și dezvoltarea invenției descrise mai jos nu a fost sponsorizată federal.

DOMENIUL INVENȚIEI

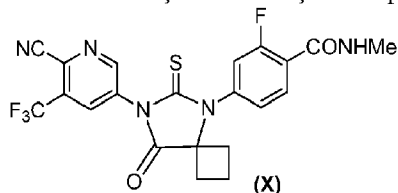
Prezenta invenție este direcționată spre prepararea compusului (X) și a intermediarilor din sinteza sa. Mai specific, prezenta invenție este direcționată spre procedee pentru prepararea compusului (X), divulgat în Brevetul din Statele Unite nr. 8.445.507, emis pe 21 mai, 2013.

BAZELE INVENȚIEI

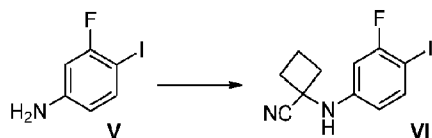
Compusul (X) din prezenta invenție este investigat în prezent pentru utilizare în tratamentul cancerului la prostată. Prezenta invenție descrie procedee și intermediari pentru prepararea unui astfel de compus. Diferite procedee pentru prepararea acestui compus sunt divulgate în WO2007/126765, WO2008/119015 și WO2011/103202.

REZUMATUL INVENȚIEI

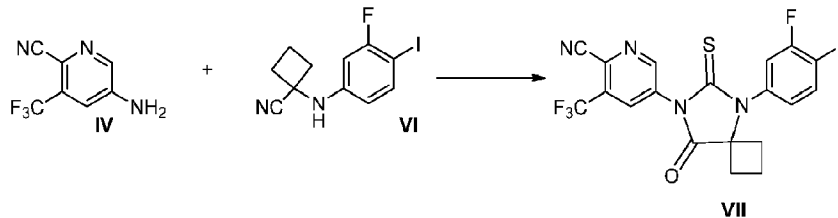
Prezenta invenție este direcționată spre un procedeu pentru prepararea compusului (X)



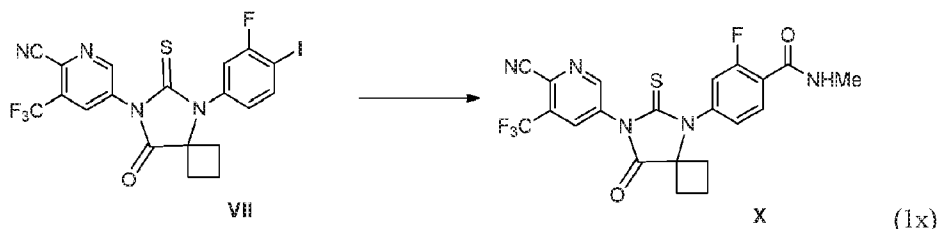
Cuprinzând, constând din, și/sau constând în mod esențial din



punerea în reacție a compusului (V) cu ciclobutanonă în prezența cianurii de sodiu; într-un solvent cum ar fi acid acetic, sau un sistem de solvenți cuprins, constând, sau constând în mod esențial dintr-un solvent alcoolic și un acid protic; la o temperatură de la aproximativ 0 °C până la aproximativ 20 °C; pentru a da compusul corespunzător (VI);

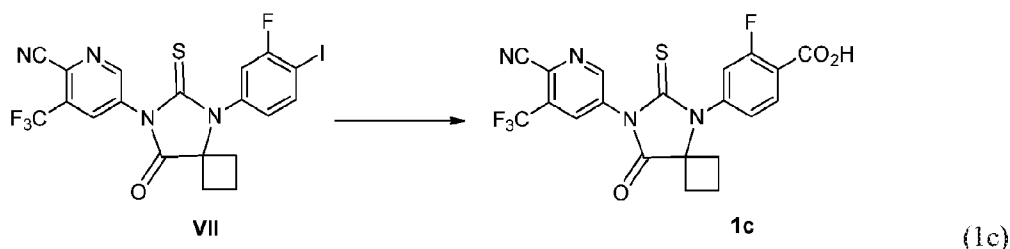


punerea în reacție a compusului (IV) și compusului (VI) în prezența unui agent de tiocarbonilare; într-un solvent organic; la o temperatură de la aproximativ 0 °C până la aproximativ 100 °C; pentru a da compusul corespunzător (VII);



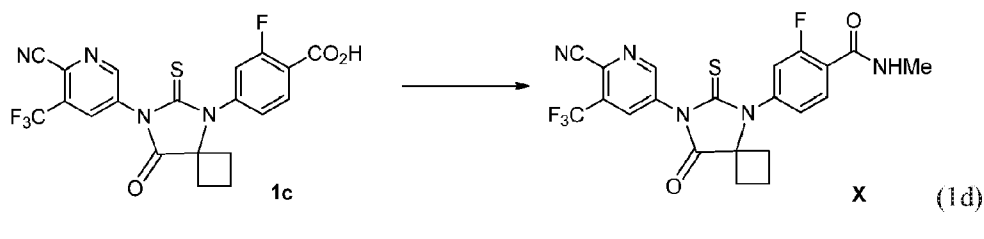
transformarea compusului (VII) în compusul (X), discutată mai în detaliu mai jos.

Intr-o realizare, compusul (VII) este convertit în compusul (X) prin intermediul acidului său carboxilic corespunzător (1c), așa cum se arată în schema (1c), prin



(i) punerea în reacție a compusului (VII) cu o halogenură de organomagneziu; în prezența sau absența unei halogenuri de litiu; urmată de adăugarea dioxidului de carbon gazos; într-un solvent aprotic organic; la o temperatură de aproximativ 0 °C; pentru a da compusul de acid carboxilic corespunzător (1c); sau,

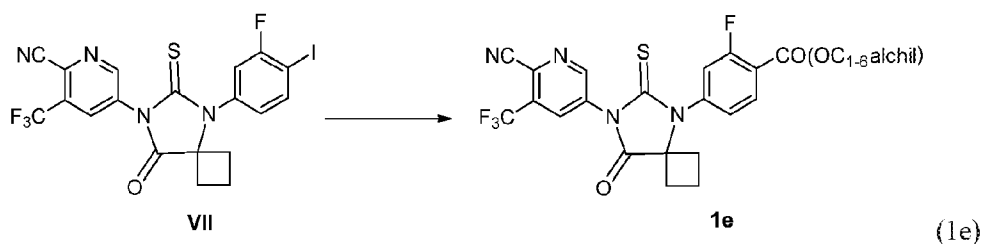
(ii) punerea în reacție a compusului (VII) sub o atmosferă de monoxid de carbon; în prezența unui catalizator de paladiu; în prezența unui sau mai multor liganzi de fosfor; în prezența unei baze organice; în prezența apei; într-un solvent organic; la o temperatură de la aproximativ 0 °C până la aproximativ 100 °C; pentru a da compusul corespunzător (1c); apoi,



1.
2.

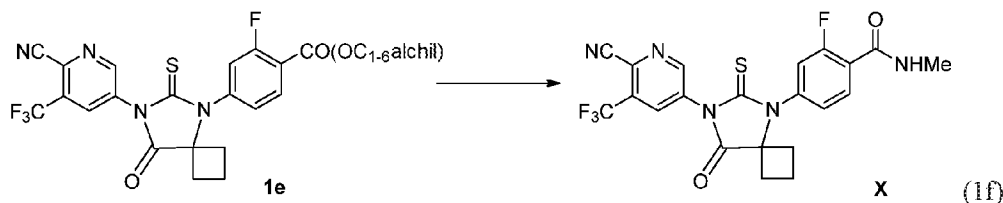
punerea în reacție a compusului (1c) cu un agent de cuplare; într-un solvent aprotic sau protic; la aproximativ temperatura camerei; urmată de adăugarea de metilamină; pentru a da compusul corespunzător (X).

Intr-o altă realizare, compusul (VII) este convertit în compusul (X) prin intermediul esterului său de alchil C₁₋₆ corespunzător (1e), așa cum se arată în schema (1e), prin



(i) punerea în reacție a compusului (VII) cu o halogenură de organomagneziu; în prezența sau absența unei halogenuri de litiu; într-un solvent aprotic organic; la o temperatură de la aproximativ -50 °C până la aproximativ temperatura camerei; urmată de adăugarea unui cloroformat de alchil C₁₋₆ sau cianoformat de alchil C₁₋₆; pentru a da esterul corespunzător cu formula (1e); sau

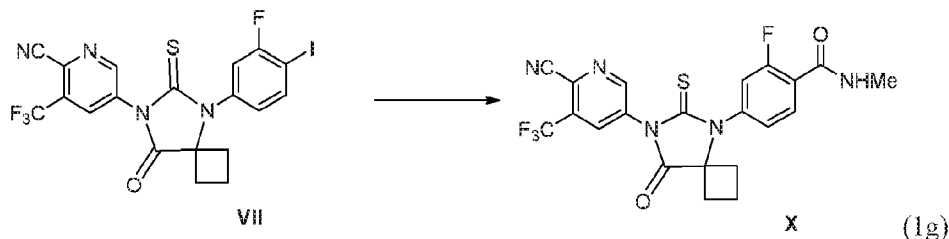
(ii) punerea în reacție a compusului (VII) în condiții adecvate de alcoxicarbonilare; sub o atmosferă de monoxid de carbon; în prezența unui catalizator de paladiu; în prezența unui sau mai multor liganzi de fosfor; în prezența unei baze; într-un solvent alcoolic C₁₋₆; la o temperatură de la aproximativ temperatura camerei până la aproximativ 100 °C; pentru a da compusul corespunzător cu formula (1e); apoi



tratarea unui compus cu formula (1e) cu metilamină; într-un solvent protic sau aprotic; la o temperatură de la aproximativ 0 °C până la aproximativ 60 °C; pentru a da compusul corespunzător (X).

5

Intr-o altă realizare, compusul (VII) este convertit direct la compusul (X), așa cum se arată în schema (1g), prin



(i) punerea în reacție a compusului (VII) în prezența hexacarbonilului de molibden; opțional în prezența unuia sau mai multor reactivi cum ar fi norbornadienă, bromură de tetrabutilamoniu, sau o bază selectată dintre trietilamină sau DABCO; într-un solvent organic; urmată de adăugarea de metilamină; la o temperatură de la aproximativ 60 °C până la aproximativ 140 °C; pentru a da compusul corespunzător (X); sau,

(ii) punerea în reacție a compusului (VII) în condiții adecvate de aminocarbonilare; sub o atmosferă de monoxid de carbon; în prezența unui catalizator de paladiu; în prezența unuia sau mai multor liganzi de fosfor; în prezența unei baze; în prezența metilaminei; într-un solvent organic; la o temperatură de la aproximativ temperatura camerei până la aproximativ 100 °C; pentru a da compusul corespunzător (X).

20

DESCRIERE DETALIATĂ A INVENȚIEI

Termenul „alchil” utilizat fie singur, fie ca parte a unui grup substituent, se referă la lanțuri de carbon liniare și ramificate având 1 până la 8 atomi de carbon. Prin urmare, numerele desemnate atomilor de carbon (de exemplu, C₁₋₈) se referă în mod independent la numărul atomilor de carbon dintr-un radical alchil sau la porțiunea alchil a unui substituent mai mare conținând alchil. În grupările substituate cu multiple grupări alchil cum ar fi, (alchil C₁₋₆)₂amino-, grupările alchil C₁₋₆ din dialchilamino pot fi identice sau diferite.

Termenul „alcoxi” se referă la o grupare -O-alchil, în care termenul „alchil” este așa cum s-a definit mai sus.

Termenul „cicloalchil” se referă la un inel monociclic de hidrocarbură, saturată sau parțial saturată, de 3 până la 8 atomi de carbon. Exemplele de astfel de inele includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, și cicloheptil.

Termenul „aril” se referă la un inel aromatic nesaturat, monociclic sau biciclic de 6 până la 10 membri de carbon. Exemplele de inele aril includ fenil și naftalinil.

Termenul „halogen”, „halogenură”, sau „halo” se referă la atomii de fluor, clor, brom și iod.

Termenul „carboxi” se referă la gruparea -C(=O)OH.

Termenul „formil” se referă la gruparea -C(=O)H.

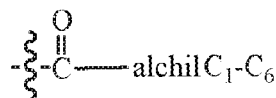
Termenul „oxo” sau „oxido” se referă la gruparea (=O).

Oricând termenul „alchil” sau „aril” sau oricare dintre rădăcinile lor de prefix apare într-un nume al unui substituent (de exemplu, arilalchil, alchilamino) numele trebuie interpretat ca incluzând acele limitări date mai sus pentru „alchil” și „aril”. Numerele desemnate atomilor de carbon (de exemplu, C_{1-C6}) se referă în mod independent la numărul atomilor de carbon dintr-un radical alchil, un radical aril, sau din porțiunea alchil a unui substituent mai mare în care alchil apare ca rădăcina sa de prefix. Pentru substituenții alchil și alcoxi, numărul desemnat de atomi de carbon include toți membrii independenți incluși într-un interval dat specificat. De exemplu alchil

45

C₁₋₆ ar include metil, etil, propil, butil, pentil și hexil în mod individual precum și sub-combinații ale acestora (de exemplu, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅, etc.).

- În general, conform regulilor standard de nomenclatură utilizate în cadrul acestei divulgări, porțiunea terminală a catenei laterale desemnate este descrisă prima urmată de funcționalitatea adiacentă spre punctul de atașare. Astfel, de exemplu, un substituent „alchil C₁-C₆carbonil” se referă la o grupare cu formula:



- Termenul „temperatura camerei” sau „temperatura ambiantă”, așa cum s-a utilizat în acest document se referă la o temperatură în intervalul de la aproximativ 18 °C până la aproximativ 22 °C.

Abrevierile utilizate în prezenta descriere, în special în scheme și exemple, sunt după cum urmează:

15 Abrevieri

aq		apoasă
BA		[1,1'-bifenil]-2-amină
Boc		<i>terf</i> -butoxicarbonil
CDI		1,1'-carbonildiimidazol
CPME		ciclopentil metileter
Cy		ciclohexil
DABCO		1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan
DCM		diclorometan
DIEA	sau	diizopropiletilamină
DIPEA		
DMA		dimetilacetamidă

Abrevieri

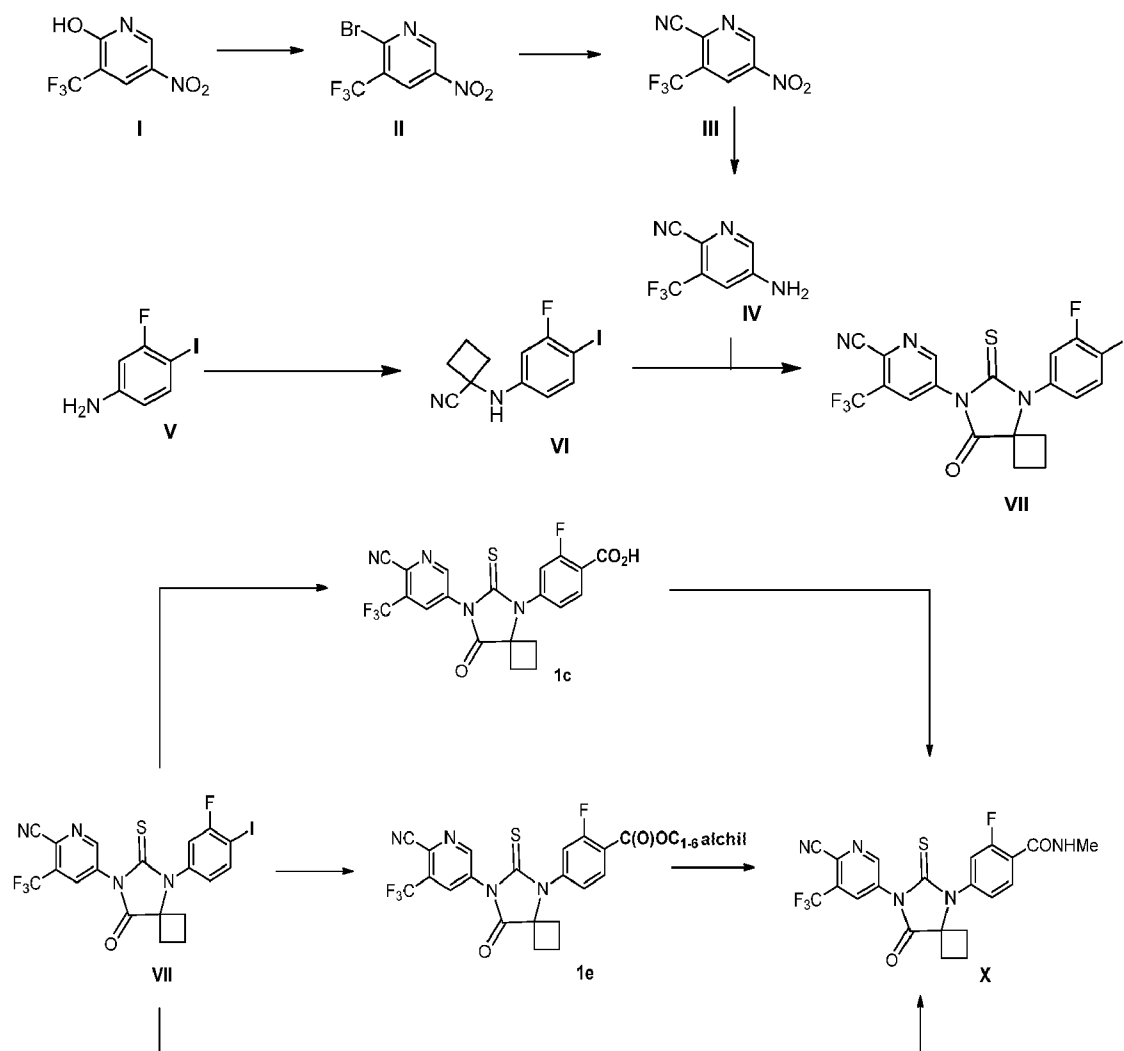
20

DMF	dimetilformamidă
DMSO	dimetil sulfoxid
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen
h	oră(e)
HCl	acid clorhidric
HPLC	cromatografie de lichide de înaltă performanță
Me	metil
MeCN	acetonitril
MeOH	alcool metilic
mg	miligram
MTBE	metil <i>terf</i> -butileter
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirolidonă
PdCl ₂ (dppf)·CH ₂ Cl ₂	complex [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropalladiu(II) cu diclorometan
P(<i>o</i> -tol) ₃	tri(<i>o</i> -tolil)fosfină
rt	temperatura camerei
THF	tetrahidrofuran
2-MeTHF	2-metil tetrahidrofuran

Scheme generale

Schema generală pentru prezenta invenție este ilustrată în Schema A, prezentată mai jos.

25

Schema A

In Schema A, un compus (V) poate fi pus în reacție cu ciclobutanonă și cel puțin un echivalent molar de cianură de sodiu; într-un solvent cum ar fi acid acetic, sau într-un sistem de solvenți cuprins, constând, sau constând în mod esențial din cel puțin un echivalent molar dintr-un acid cum ar fi acid acetic sau acid clorhidric și un solvent alcoolic C₁₋₄ cum ar fi metanol, etanol, propanol, sau butanol; la o temperatură de la aproximativ 0 °C până la aproximativ 20 °C; pentru a da compusul corespunzător (VI).

Intr-o realizare, solventul este acid acetic.

Intr-o altă realizare, sistemul de solvenți este 90% acid acetic și 10% etanol.

Compusul (IV) poate fi pus în reacție cu un compus cu formula (VI) în prezența unui agent de tiocarbonilare selectat dintre 1-(2-oxipiridin-1-carbotoil)piridin-2-onă, 1,1'-tiocarbonil diimidazol, feniltionocloroformiat, beta-naftil tionocloroformiat, 1,1'-tiocarbonilbis(piridin-2(1H)-onă), O,O-di(piridin-2-il)carbone-tioat, 1,1'-tiocarbonilbis(1H-benzotriazol), sau tiofosgen; într-un solvent organic cum ar fi THF, 2-metil-THF, acetonitril, DMA, toluen, DMF, NMP, DMSO, sau alții asemenea; la o temperatură de la aproximativ 0 °C până la aproximativ 100 °C; pentru a da compusul corespunzător (VII).

Intr-o realizare, agentul de tiocarbonilare este 1-(2-oxipiridin-1-carbotoil)piridin-2-onă.

Intr-o altă realizare, solventul organic este DMA.

Conversia la compusul (X) prin intermediul acidului carboxilic (1c)

(i) Compusul (VII) poate fi convertit la compusul (X) prin intermediul acidului său carboxilic corespunzător, compusul (1c), prin punerea în reacție a compusului (VII) cu o halogenură de

- organomagneziu selectată dintre halogenura de alchil C₁₋₈magneziu sau halogenura de cicloalchil C₅₋₇ magneziu; în prezența sau absența unei halogenuri de litiu cum ar fi clorură de litiu, bromură de litiu, sau iodură de litiu; urmată de adăugarea dioxidului de carbon gaze; într-un solvent aprotic organic selectat dintre THF, 2-MeTHF, MTBE, CPME, sau toluen; la o temperatură de
- 5 aproximativ 0 °C; pentru a da compusul de acid carboxilic corespunzător (1c).

Mai exact, halogenura de alchil C₁₋₈magneziu este o clorură de alchil C₁₋₈ magneziu sau bromură de alchil C₁₋₈ magneziu, și halogenura de cicloalchil C₅₋₇ magneziu este o clorură de cicloalchil C₅₋₇ magneziu sau bromură de cicloalchil C₅₋₇ magneziu.

- 10 Într-o realizare, halogenura de alchil C₁₋₈magneziu este selectată dintre clorură de izopropilmagneziu, clorură de *sec*-butilmagneziu, clorură de *n*-pentil-magneziu, clorură de hexilmagneziu, clorură de etilmagneziu, bromură de etilmagneziu, clorură de *n*-butilmagneziu, sau clorură de izopropilmagneziu.

- 15 Într-o realizare suplimentară, halogenura de alchil C₁₋₈magneziu este clorură de *n*-pentilmagneziu; și solventul aprotic organic este THF.

Într-o realizare suplimentară, o halogenură de litiu este absentă.

Într-o altă realizare, halogenura de cicloalchil C₅₋₇ magneziu este clorură de ciclohexilmagneziu.

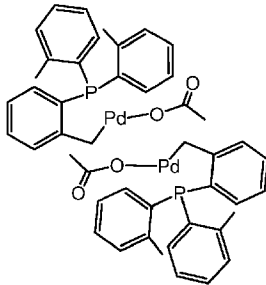
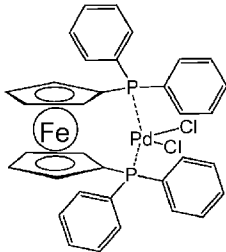
- 20 (ii) Alternativ, compusul (VII) poate fi pus în reacție sub o atmosferă de monoxid de carbon, în prezența unui catalizator de paladiu; în prezența unuia sau mai multor liganzi de fosfor; în prezența apei; într-un solvent cum ar fi metanol, etanol, sau alții asemenea; la o temperatură de aproximativ 0 °C până la aproximativ 100 °C; pentru a da compusul corespunzător (1c).

- 25 S-a descoperit că o varietate de catalizatori de paladiu și liganzi de fosfor sunt adecvați pentru această transformare. Într-o realizare, catalizatorul de paladiu este fie un catalizator de paladiu pre-format fie un complex catalizator de paladiu-ligand care este format *in situ*. Când catalizatorul de paladiu este un catalizator de paladiu pre-format, acesta este selectat dintre CAT1 până la CAT5, prezentați în Tabelul 1, și poate fi utilizat pentru prepararea descrisă mai sus a compusului (1c).

30

Tabelul 1. Catalizatori de paladiu pre-formați

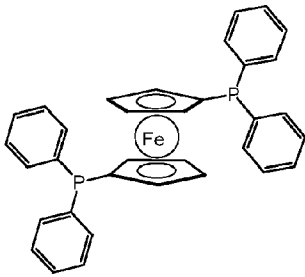
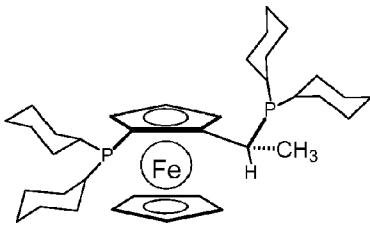
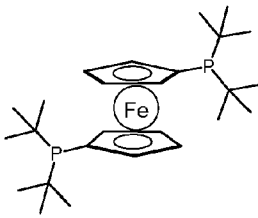
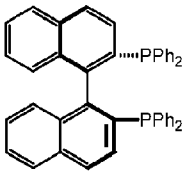
Nr. catalizatorului	Numele catalizatorului	Structura
CAT1	Pd(OMs)(BA) (P(tBu ₂ -4- <i>N,N</i> -dimetilanilină))	
CAT2	Pd(OMs)(BA) (P(tBu ₂ -neopentil))	
CAT3	Pd(P(tBu ₃) ₂)	

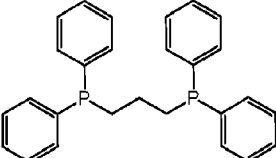
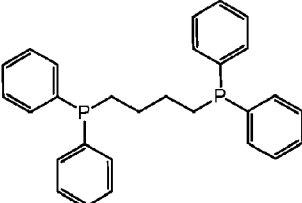
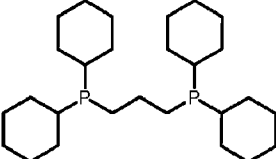
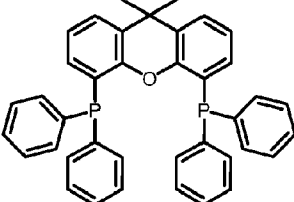
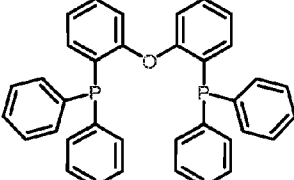
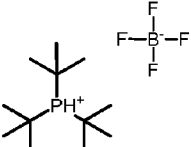
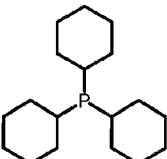
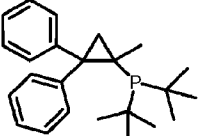
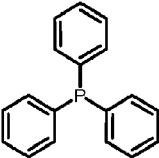
Nr. catalizatorului	Numele catalizatorului	Structura
CAT4	$[\text{Pd}(\text{OAc})(\text{P}(o\text{-Tol})_3)_2]$	
CAT5	$[\text{PdCl}_2(\text{L3})] = \text{PdCl}_2(\text{dppf})$	

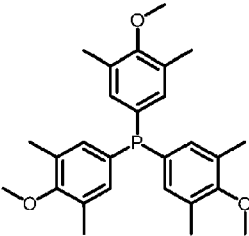
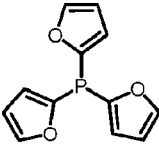
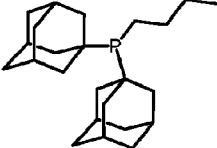
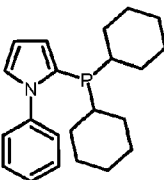
Intr-o altă realizare, unul sau mai mulți liganzi de fosfor selectați dintre L1 până la L17, prezentați în Tabelul 2, pot fi utilizați în combinație cu fie un catalizator de paladiu pre-format (Tabelul 1) fie un compus metalic de paladiu (Tabelul 3), pentru prepararea compusului (1c).

5

Tabelul 2. Liganzi de fosfor

Nr. ligandului	Structura
L1	
L2	
L3	
L4	

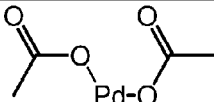
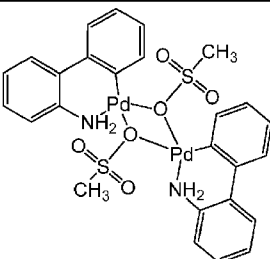
Nr. ligandului	Structura
L5	
L6	
L7	
L8	
L9	
L10	
L11	
L12	
L13	

Nr. ligandului	Structura
L14	
L15	
L16	
L17	

Intr-o altă realizare, poate fi utilizat un compus metalic de paladiu selectat dintre M1 până la M2, prezentați în Tabelul 3.

5

Tabelul 3. Compuși metalici de paladiu

Nr. metalului	Numele compusului metalic	Structura
M1	acetat de paladiu	
M2	$[\text{Pd}(\text{OMs})(\text{BA})]_2$	

10 Intr-o realizare, catalizatorul de paladiu este cuprins, constă, sau constă în mod esențial din ligandul de fosfor dppf (L1, Tabelul 2) și compusul metalic de paladiu acetat de paladiu (M1, Tabelul 3).

Compusul (1c) poate fi apoi tratat cu un agent de cuplare cum ar fi CDI; într-un solvent aprotic sau protic cum ar fi THF, toluen, sau alții asemenea; la aproximativ temperatura camerei; urmat de adăugarea de metilamină; pentru a da compusul corespunzător (X).

15 Intr-o realizare, metilamina se adaugă ca soluție într-un solvent protic sau aprotic. Intr-o realizare suplimentară, metilamina se adaugă ca soluție în THF.

Intr-o altă realizare, metilamina se adaugă în starea sa gazoasă.

În încă o altă realizare, metilamina se adaugă ca sare a sa metil amoniu.

20

Conversia la compusul (X) prin intermediul Esterului (1e)

(i) Compusul (VII) poate fi de asemenea convertit la compusul (X) prin intermediul esterului său de alchil C₁₋₆ corespunzător (1e), prin punerea în reacție a compusului (VII) cu o halogenură de organomagneziu selectată dintre o halogenură de alchil C₁₋₈ magneziu sau o halogenură de cicloalchil C₅₋₇ magneziu; în prezența sau absența unei halogenuri de litiu cum ar fi clorură de litiu, bromură de litiu, sau iodură de litiu; într-un solvent aprotic organic selectat dintre THF, 2-MeTHF, toluen, alții asemenea; la o temperatură de la aproximativ -50 °C până la aproximativ 22 °C; urmată de adăugarea unui cloroformiat de alchil C₁₋₆ sau cianoformiat de alchil C₁₋₆; pentru a da esterul corespunzător cu formula (1e).

Mai exact, halogenura de alchil C₁₋₈ magneziu este o clorură de alchil C₁₋₈ magneziu sau bromură de alchil C₁₋₈ magneziu, și halogenura de cicloalchil C₅₋₇ magneziu este o clorură de cicloalchil C₅₋₇ magneziu sau bromură de cicloalchil C₅₋₇ magneziu.

Intr-o realizare, halogenura de alchil C₁₋₈ magneziu este selectată dintre clorură de izopropilmagneziu, clorură de *sec*-butilmagneziu, clorură de ciclohexil-magneziu, clorură de *n*-pentilmagneziu, clorură de hexilmagneziu, clorură de etilmagneziu, bromură de etilmagneziu, clorură de *n*-butilmagneziu, sau clorură de izopropilmagneziu.

Intr-o altă realizare, halogenura de alchil C₁₋₈ magneziu este clorură de *n*-pentilmagneziu și solventul aprotic organic este THF sau 2-MeTHF.

Intr-o realizare suplimentară, o halogenură de litiu este absentă.

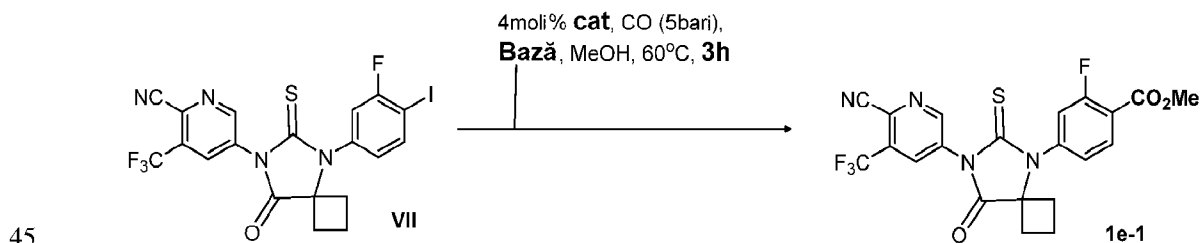
(ii) Alternativ, compusul (VII) poate fi pus în reacție în condiții adecvate de alcoxycarbonilare, sub o atmosferă de monoxid de carbon; în prezența unui catalizator de paladiu; în prezența unui sau mai multor liganzi de fosfor; cu o bază cum ar fi DIPEA, K₂CO₃, K₃PO₄, sau Cy₂NMe; într-un solvent alcoolic C₁₋₄ selectat dintre metanol, etanol, alcool izopropilic, *n*-butil alcool, sau *t*-butil alcool; pentru a da compusul corespunzător cu formula (1e).

S-a descoperit că o varietate de catalizatori de paladiu și liganzi de fosfor sunt adecvați pentru această transformare. Intr-o realizare, catalizatorul de paladiu este fie un catalizator de paladiu pre-format fie un complex catalizator de paladiu-ligand care este format *in situ*. Când catalizatorul de paladiu este un catalizator de paladiu pre-format, acesta este selectat dintre CAT1 până la CAT5, prezentați în Tabelul 1 (mai sus), și poate fi utilizat pentru prepararea unui compus cu formula (1e).

Intr-o altă realizare, unul sau mai mulți liganzi de fosfor selectați dintre L1 până la L17, prezentați în Tabelul 2 (mai sus), pot fi utilizați în combinație fie cu un catalizator de paladiu pre-format (Tabelul 1) fie cu un compus metalic de paladiu (Tabelul 3), pentru prepararea unui compus cu formula (1e).

Intr-o altă realizare, poate fi utilizat un compus metalic de paladiu selectat dintre M1 sau M2 (Tabelul 3, mai sus), în combinație cu unul sau mai mulți liganzi de fosfor selectați dintre L1 până la L17 din Tabelul 2, pentru reacția de alcoxycarbonilare descrisă mai sus.

Tabelul 4 descrie anumite condiții de reacție (E1 până la E8) pentru conversia compusului (VII) la ester metilic (1e-1), în care alchilul C₁₋₆ al unui compus cu formula (1e) este metil.



Tabelul 4.

Condiții pentru alcoxycarbonilarea compusului (VII) la Ester metilic (1e-1)					
	Metal/Cat.	Ligand	Bază	Conv. (%)	Randament (%)
E1	Pd(P(tBu) ₃) ₂	---	DIPEA	100,0	82,1
E2	[Pd(OMs)BA] ₂	L10	Cy ₂ NMe	99,0	72,5
E3	PdCl ₂ dppf	---	Cy ₂ NMe	98,8	81,7
E4	PdCl ₂ dppf	---	DIPEA	98,7	84,8

Condiții pentru alcoxicarbonilarea compusului (VII) la Ester metilic (1e-1)					
	Metal/Cat.	Ligand	Bază	Conv. (%)	Randament (%)
E5	[Pd(OMs)BA] ₂	L17	Cy ₂ NMe	98,4	83,8
E6	[Pd(OMs)BA] ₂	L13	Cy ₂ NMe	92,0	72,8
E7	Pd(OAc) ₂	L10	Cy ₂ NMe	84,0	75,4
E8	Pd(OAc) ₂	L16	Cy ₂ NMe	78,8	73,0

Intr-o realizare, procedeul pentru conversia compusului (VII) la un compus cu formula (1e) are loc în prezența catalizatorului de paladiu Pd(P(*t*Bu)₃)₂ (CAT3, Tabelul 1), și 1,2 echivalenți de DIPEA.

5 Intr-o altă realizare, catalizatorul de paladiu este cuprins, constă, constă în mod esențial din ligandul de fosfor L10 (Tabelul 2) și compusul metalic de paladiu [Pd(OMs)(BA)]₂ (M2, Tabelul 3). Intr-o altă realizare, baza organică este Cy₂NMe.

10 Intr-o altă realizare, catalizatorul de paladiu este cuprins, constă, sau constă în mod esențial din ligandul de fosfor dppf (L1, Tabelul 2) și compusul metalic de paladiu acetat de paladiu (M1, Tabelul 3). Intr-o altă realizare, baza organică este Cy₂NMe.

Intr-o realizare suplimentară, solventul alcoolic C₁₋₆ este metanol.

Un compus cu formula (1e) poate fi tratat cu metilamină; într-un solvent protic sau aprotic cum ar fi THF, DMF, DMA, etanol, sau un amestec al acestora; la o temperatură de la aproximativ 0 °C până la aproximativ 60 °C; pentru a da compusul corespunzător (X).

15 Intr-o realizare, metilamina se adaugă ca soluție în THF.

Intr-o altă realizare, metilamina se adaugă ca o soluție în MeOH.

Intr-o altă realizare, metilamina se adaugă în starea sa gazoasă.

Conversia directă a compusului (VII) la compusul (X)

20

(i) Compusul (VII) poate fi convertit direct la compusul (X) prin punerea în reacție a compusului (VII) în prezența hexacarbonilului de molibden; opțional în prezența unuia sau mai multor reactivi cum ar fi norbornadienă, bromură de tetrabutilamoniu, sau o bază selectată dintre trietilamină sau DABCO; într-un solvent organic selectat dintre diglimă, dioxan, butirionitril, propionitril, alții asemenea; urmată de adăugarea de metilamină; la o temperatură de la aproximativ 60 °C până la aproximativ 140 °C; pentru a da compusul corespunzător (X).

25

Intr-o realizare, sunt prezenți reactivii norbornadienă, bromură de tetrabutilamoniu, și DABCO.

Intr-o altă realizare, solventul organic este butirionitril sau diglimă.

30

(ii) Alternativ, compusul (VII) poate fi pus în reacție în condiții adecvate de aminocarbonilare; sub o atmosferă de monoxid de carbon; în prezența unui catalizator de paladiu; în prezența unuia sau mai multor liganzi de fosfor; în prezența unei baze selectate dintre DIPEA, K₂CO₃, K₃PO₄, Cy₂NMe, sau exces de metilamină; în prezența metilaminei; la o temperatură de la aproximativ temperatura camerei până la aproximativ 100 °C; pentru a da compusul corespunzător (X).

35

S-a descoperit că o varietate de catalizatori de paladiu și liganzi de fosfor sunt adecvați pentru această transformare. Într-o realizare, catalizatorul de paladiu este fie un catalizator de paladiu pre-format, fie un complex catalizator de paladiu-ligand care este format *in situ*. Când catalizatorul de paladiu este un catalizator de paladiu pre-format, acesta este selectat dintre CAT1 până la CAT5, prezentați în Tabelul 1 (mai sus), și poate fi utilizat pentru prepararea compusului (X).

40

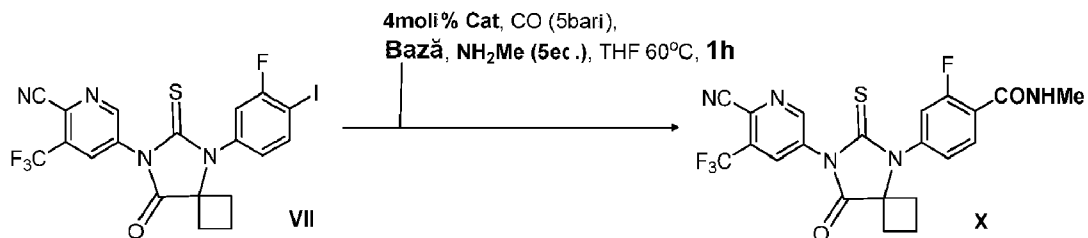
Intr-o altă realizare, unul sau mai mulți liganzi de fosfor selectați dintre L1 până la L17, prezentați în Tabelul 2 (mai sus), pot fi utilizați în combinație cu fie un catalizator de paladiu pre-format (Tabelul 1) fie un compus metalic de paladiu (Tabelul 3), pentru prepararea compusului (X).

45

Intr-o altă realizare, poate fi utilizat un compus metalic de paladiu selectat dintre M1 sau M2 (Tabelul 3, mai sus), în combinație cu unul sau mai mulți liganzi de fosfor selectați dintre L1 până la L17 (Tabelul 2), pentru reacția de aminocarbonilare descrisă mai sus.

Tabelul 5 descrie anumite condiții de reacție (G1 până la G7) pentru conversia compusului (VII) la Compusul (X).

50



Tabelul 5.

Condiții pentru aminocarbonilarea compusului (VII) la compusul (X)					
	Metal/Precursor cat.	Ligand	Bază	Conv. [%]	Randament
G1	Pd(P(tBu) ₃) ₂	---	DIPEA	100	95
G2	Pd(OAc) ₂	L10	Cy ₂ NMe	100	93,9
G3	Pd(OAc) ₂	L16	Cy ₂ NMe	100	93,1
G4	[Pd(OMs)BA] ₂	L10	Cy ₂ NMe	100	91,8
G5	[Pd(OMs)BA] ₂	L16	Cy ₂ NMe	100	88,5
G6	Pd(OAc) ₂	L16	K ₃ PO ₄	100	83,7
G7	Pd(OAc) ₂	L17	Cy ₂ NMe	95,1	83,5

5 Intr-o realizare, catalizatorul de paladiu este Pd(P(tBu)₃)₂ (CAT3, Tabelul 1), și baza organică este 1,2 echivalenți de DIPEA.

Intr-o altă realizare, catalizatorul de paladiu este cuprins, constă sau constă în mod esențial din ligandul de fosfor L10 (Tabelul 2) și compusul metalic de paladiu Pd(OAc)₂ (M1, Tabelul 3). Intr-o realizare suplimentară, baza este Cy₂NMe.

10 Intr-o realizare, metilamina se adaugă ca soluție într-un solvent protic sau aprotic.

Intr-o altă realizare, metilamina se adaugă ca soluție în THF.

Intr-o altă realizare, metilamina se adaugă în starea sa gazoasă.

Intr-o altă realizare, metilamina se adaugă ca soluție în metanol.

Intr-o încă altă realizare, metilamina se adaugă ca sare a sa clorhidrat de metil amoniu.

15 Intr-o altă realizare, solventul organic este THF.

O persoană calificată în domeniu va mai recunoaște că etapa(ele) reacției sau procedeul descriș în acest document (sau revendicat) sunt lăsate să se desfășoare pentru o perioadă suficientă de timp, la o temperatură sau un interval de temperaturi adecvate, până când reacția este completă, după cum s-a determinat prin orice metodă cunoscută unei persoane calificate în domeniu, de exemplu, cromatografie (de exemplu HPLC, TLC, etc.). În acest context o „etapă completă a reacției sau procedeului” înseamnă că amestecul de reacție conține o cantitate scăzută de materie primă (materii prime) / reactiv(i) și o cantitate crescută din produsul (produsele) dorit(e), în comparație cu cantitățile fiecăruia prezente la începutul reacției.

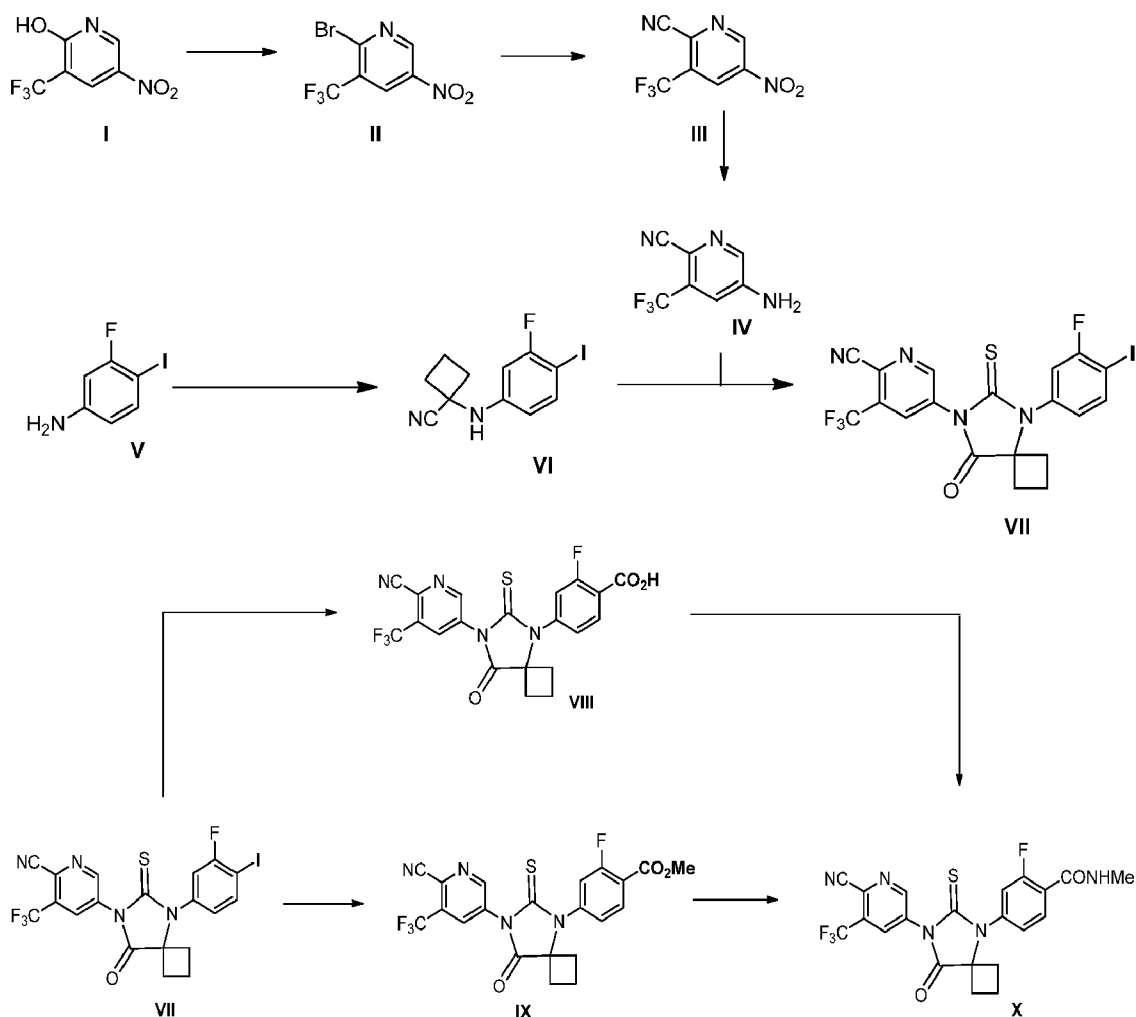
25 Exemple specifice

Următoarele Exemple sunt stabilite pentru a ajuta la înțelegerea invenției, și nu sunt intenționate și nu trebuie să fie interpretate ca limitând în orice fel invenția prezentată în revendicările care urmează.

30 În Exemplele care urmează, unele produse de sinteză sunt prezentate ca fiind izolate ca un reziduu. Se va înțelege de către cineva având calificare obișnuită în domeniu că termenul „reziduu” nu limitează starea fizică în care produsul a fost izolat și poate include, de exemplu, un solid, un ulei, o spumă, o gumă, un sirop, și altele asemenea.

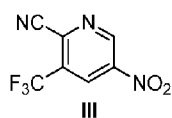
35

40

Exemplul 1**5 Etapa A. Prepararea compusului II.**

10 S-a încărcat un vas cu 19 g de compus (I), 5 g de bromhidrat de trietilamină, 49 g de xileni și 67 g DMF. S-a dozat o soluție de 26 g de oxibromură de fosfor în 16 g de xilen în amestecul de reacție. S-a încălzit amestecul de reacție la 100 °C timp de 3 ore. S-a răcit apoi amestecul la 70 °C. La acest amestec s-au adăugat 75 g dintr-o soluție de NaOH (10M). După separarea fazelor la temperatura camerei, stratul organic a fost spălat cu 84 g dintr-o soluție apoasă de NaOH (10M) urmată de 84 g dintr-o soluție apoasă de NaCl (25 %). Faza organică a fost preluată mai departe în

15 etapa următoare fără purificare suplimentară. S-a realizat izolarea prin cristalizare din heptan în scopul caracterizării compusului (II). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,36, 8,75.

Etapa B. Prepararea compusului (III).

20

La soluția anterioară de compus (II) în xileni s-au adăugat 8,7 g de cianură de sodiu și 6,8 g de iodură de cupru (I) și 45 g de butironitril. Amestecul a fost încălzit la 120 °C timp de 20 h. S-a

răcit amestecul de reacție, s-a spălat de două ori cu o soluție apoasă de carbonat de sodiu (10%). Faza organică a fost preluată mai departe în etapa următoare. S-a realizat izolarea în scopul caracterizării compusului (III). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 149,3, 145,4, 133,9, 131,9, 130,1, 119,5, 114,0.

5

Etapa C. Prepararea compusului (IV).

Prepararea suspensiei de catalizator modificat.

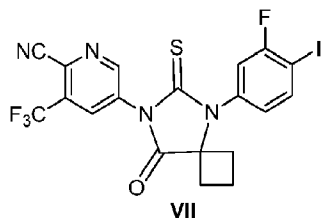
10 Într-un pahar de sticlă de 20 mL s-au adăugat 0,156 g (0,129 mL, 50 % g/g) de H_3PO_2 la o suspensie de 1,00 g 5 % Pt/C catalizator F101 R/W (de la Evonik AG, care conține $\square$ 60 % apă) și 4,0 mL de apă deionizată. După 15 minute sub agitare cu o bară magnetică de agitare, s-au adăugat 58 mg de NH_4VO_3 și suspensia a fost agitată din nou timp de 15 minute.

15 Hidrogenarea.

O autoclavă de 100 mL a fost încărcată cu o soluție de 10,0 g de compus (III) (46,1 mmoli) în 26,7 mL de xileni și 13,3 mL de butironitril. La această soluție, a fost adăugată suspensia de catalizator modificat cu ajutorul a 2 mL de apă deionizată. Autoclava a fost închisă, apoi inertizată prin presurizare de 3 ori cu azot până la 10 bari și de 3 ori cu hidrogen până la 10 bari. Presiunea reactorului a fost setată la 5,0 bari de hidrogen, s-a început agitarea (agitator tubular cu turbină, 1200 rpm) și s-a încălzit amestecul la 70 °C în 50 min. De îndată ce s-au atins 70 °C, intrarea hidrogenului a început. După agitare timp de încă 40 min, încălzirea a fost oprită și autoclava a fost lăsată să se răcească. Suspensia a fost filtrată printr-un filtru din fibră de sticlă și spălată în porții 25 utilizând 40 mL de xileni la 20-23 °C. Compusul (IV) a fost cristalizat din soluție după distilarea solventului de butironitril. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (d, J=2,4Hz, 1H), 7,31 (d, J=2,6Hz, 1H), 7,04 (s, NH).

Etapa D. Prepararea compusului (VII).

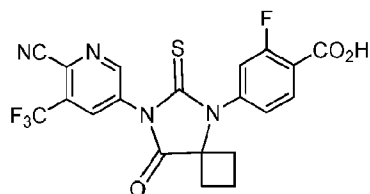
30



La un reactor conținând compusul (VI) (25 g) și compusul (IV) (14 g) s-a adăugat 1-(2-oxopiridin-1-carbotoil)piridin-2-onă (18 g) și toluen (316 mL). Amestecul de reacție a fost agitat și încălzit la 100 °C timp de 20 h. S-a efectuat o schimbare a solventului toluen cu DMA (8 L/kg compoziție finală), apoi s-a adăugat EtOH (400 mL). Amestecul a fost apoi încălzit la 70 °C înainte de adăugarea de HCl (2 M, 160 mL). După agitare timp de 2 ore, a fost răcită masa de reacție la 0 °C. Precipitatul a fost colectat prin filtrare, clătit cu EtOH/ H_2O (100 mL, 1:1), și uscat pentru a da compusul (VII) (24 g, 63%). ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 9,09 (d, J=2,1Hz, 1H), 8,35 (d, J=2,1Hz, 1H), 8,01 (dd, J=8,3, 6,8Hz, 1H), 7,07 (dd, J=7,9, 2,3Hz, 1H), 6,94 (dd, JJ=8,0, 2,0Hz, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,74 (m, 1H).

40

Etapa E. Prepararea compusului (VIII).

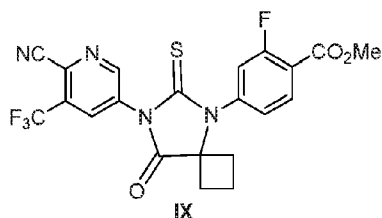


45

VIII

S-a încărcat un reactor cu o soluție de 5 g de compus (VII) în 50 mL de THF anhidru și s-a început agitare. Soluția de reacție a fost răcită la o temperatură internă de 0 °C. S-a adăugat o soluție de clorură de *n*-pentilmagneziu (1ec) încet pentru a menține o temperatură a reacției de 0 °C. După 30 min, s-a adăugat dioxid de carbon gazos în amestecul de reacție agitat. După consumul materiei prime, amestecul de reacție a fost adăugat la o soluție de acid acetic apos (10 %) pentru a da compusul (VIII) (75 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,74 (m, 1H).

Etapa F. Prepararea compusului (IX).

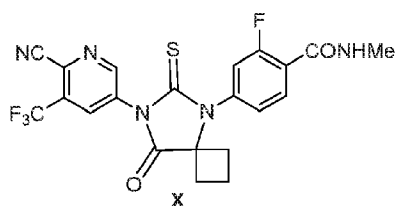


Metoda A. Un reactor de presiune a fost încărcat cu Compusul (VII) (1 g), acetat de paladiu (10 mol%), dppf (10 mol%), și diizopropilamină (1 ec) și metanol (10 mL). Masa de reacție a fost plasată sub monoxid de carbon (4 bari) și încălzită timp de 4 ore la 60 °C. Masa de reacție a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă, diluată cu diclorometan (5 mL), apoi spălată cu o soluție apoasă de cisteină 3%. Stratul organic a fost separat, concentrat, și uscat pentru a da compusul (IX) (85 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,76 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, JMOD) δ 179,6, 174,2, 163,3, 159,2, 153,4 (ArH), 140,9, 135,5 (ArH), 132,9 (ArH), 128,9, 126,5 (ArH), 118,9(ArH), 114,2, 67,7, 52,6, 31,1, 13,4.

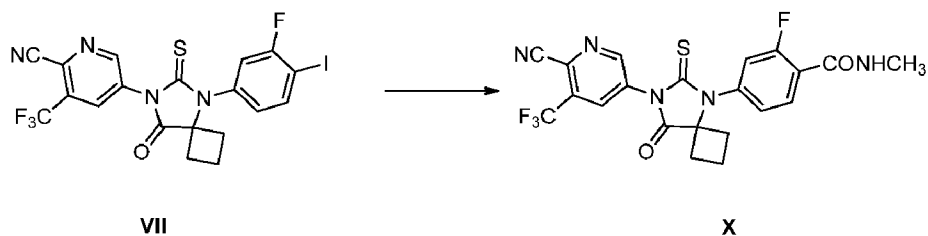
Metoda B. Un reactor a fost încărcat cu 2,5 g de compus (VII) în 25 mL 2-metil-THF. Amestecul a fost agitat sub Argon la -15 °C. O soluție de clorură de *n*-pentilmagneziu în THF (2M, 2,4 mL) a fost dozată timp de 1 h. După 15 min de agitare, s-a adăugat cloroformat de metil (1,1 ec, 0,40 mL) în picătură și temperatura a fost apoi lăsată să se crească la 15 °C. Masa de reacție a fost stinsă cu o soluție de 10% AcOH în apă (20 mL). După separarea fazelor, stratul organic a fost spălat cu apă și apoi concentrat pentru a da compusul (IX) la randament de 77 %.

Metoda C. Un reactor a fost încărcat cu 2 g de compus (VII) în 20 mL de THF. Amestecul a fost agitat sub Argon la 50 °C. O soluție de complex de clorură de izopropilmagneziu cu clorură de litiu în THF (1,3M, 3,4 mL) a fost dozată timp de 10 min. După 5 min de agitare, s-a adăugat cianoformat de metil (1,25 ec, 0,37 mL) în picătură și s-a lăsat apoi temperatura să crească la 15 °C. Masa de reacție a fost stinsă cu o soluție de 10% AcOH în apă (20 mL). După separarea fazelor, stratul organic a fost spălat cu apă și apoi concentrat pentru a da compusul (IX) la randament de 75%.

Etapa G. Prepararea compusului (X).



Un reactor a fost încărcat cu compusul (IX) (0,3 g) și o soluție de metilamină în etanol (10 ec) și s-a început agitare. Masa de reacție a fost agitată la temperatura ambiantă. După consumul compusului (IX), masa de reacție a fost concentrată, re-dizolvată în toluen, și spălată cu HCl apos (2M) până când toată baza a fost neutralizată. Faza de toluen a fost apoi concentrată pentru a da compusul (X) (80 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,22 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 4,5Hz, 1H), 7,84 (t, *J* = 2x8,01Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 10,5, 1,8Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,2, 1,8Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,76 (m, 1H).

Exemplul 2

5 **Metoda A.** Intr-o eprubetă de testare de 10 mL, s-a încărcat compusul (VII) (0,3 g, 0,55 mmoli), hexacarbonil de molibden (0,145 g, 0,55 mmoli), norbornadienă (0,05 g, 0,545 mmoli), bromură de tetrabutilamoniu (0,177 g, 0,55 mmoli) și DABCO (0,185 g, 1,65 mmoli) sub azot, urmați de 3 mL de diglimă. Amestecul a fost încălzit cu agitare sub o atmosferă de azot până la
 10 140 °C. S-a adăugat clorhidrat de metilamină (0,05 g, 0,61 mmoli), și s-a agitat amestecul la 140 °C timp de 1 oră pentru a da compusul (X) (13 %).

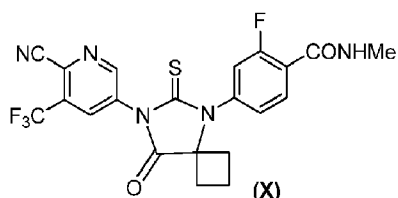
Metodă B. Intr-o eprubetă de testare de 10 mL, s-a încărcat compusul (VII) (0,3 g, 0,55 mmoli), hexacarbonil de molibden (0,145 g, 0,55 mmoli), norbornadienă (0,05 g, 0,545 mmoli), bromură de tetrabutilamoniu (0,177 g, 0,55 mmoli) și DABCO (0,185 g, 1,65 mmoli) sub azot,
 15 urmați de 3 mL de butironitril. Amestecul a fost încălzit cu agitare sub o atmosferă de azot până la 140 °C. S-a adăugat clorhidrat de metilamină (0,05 g, 0,61 mmoli) în 3 porții timp de 30 min, și s-a agitat amestecul la 118 °C timp de 1 oră pentru a da compusul (X) (43 %).

Metoda C. O porțiune de 30 mg (0,059 mmoli) de Pd(t-Bu₃P)₂ a fost plasată într-un flacon Schlenk de 10 mL, care a fost ulterior pus sub o atmosferă inertă (Argon). Apoi s-au adăugat 3 mL
 20 de THF degazat și s-a agitat soluția timp de 5 min la temperatura ambiantă. Într-un al doilea flacon Schlenk de 20 mL, s-a inertizat 0,8 g de compus (VII) (1,464 mmoli) și s-au adăugat 4,3 mL THF degazat, 3,7 mL (7,32 mmoli, 2M în THF) N-metilamină, și 0,37 mL dicitlohexilmetilamină (1,75 mmoli). Atât soluția de substrat cât și soluția de catalizator au fost transferate prin canulă în autoclava de 50 mL, care a fost anterior pusă sub o atmosferă inertă de Argon. Reactorul a fost
 25 etanșat și purjat cu Argon, și în final Argonul a fost înlocuit cu 5 bari de CO (trei cicluri de purjare). Masa de reacție a fost agitată și încălzită la 60 °C timp de 2 ore.

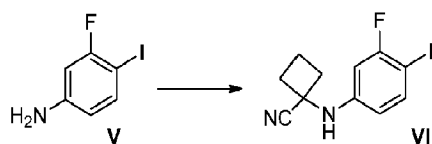
 Cu toate că descrierea de mai sus prezintă principiile prezentei invenții, cu exemple furnizate în scopul ilustrării, se va înțelege că practica invenției cuprinde toate variațiile, adaptările și/sau
 30 modificările uzuale care intră în domeniul următoarelor revendicări.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

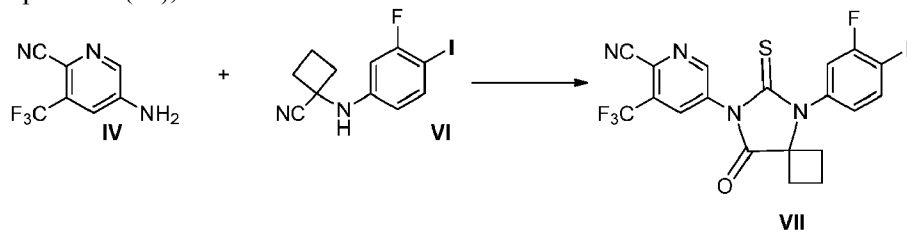
- WO-A2-2007/126765
- WO-A2-2008/119015
- WO-A2-2011/103202

(57) Revendicări:**1. Un procedeu pentru prepararea compusului (X)**

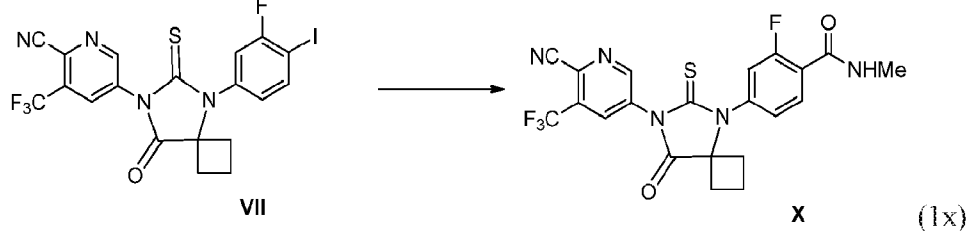
cuprinzand



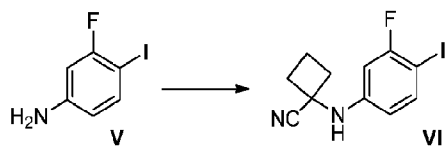
punerea în reacție a compusului (V) cu ciclobutanonă în prezența cianurii de sodiu; în acid acetic, sau un sistem de solvenți constând dintr-un solvent alcoolic și un acid protic; la o temperatură de la aproximativ 0 °C până la aproximativ 20 °C; pentru a da compusul corespunzător (VI);



punerea în reacție a compusului (IV) și compusului (VI) în prezența unui agent de tiocarbonilare; într-un solvent organic; la o temperatură de la aproximativ 0 °C până la aproximativ 100 °C; pentru a da compusul corespunzător (VII);

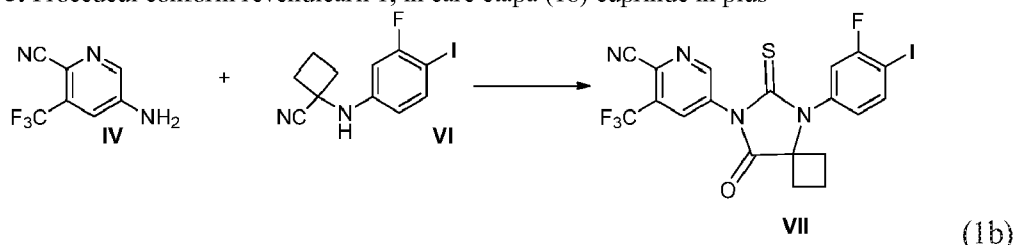


transformarea compusului (VII) în compusul (X).

2. Procedeu conform revendicării 1, în care etapa (1a) cuprinde în plus

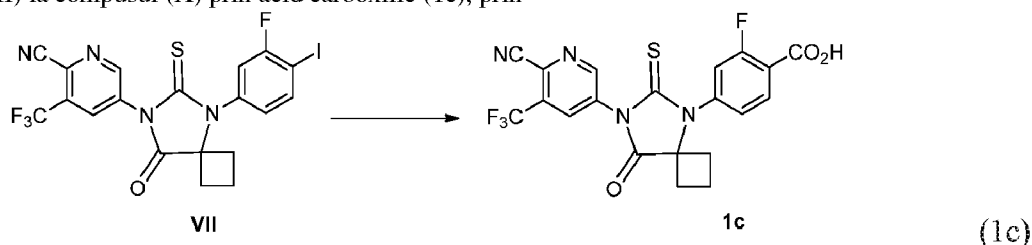
punerea în reacție a compusului (V) cu ciclobutanonă în prezența a cel puțin unui echivalent molar de cianură de sodiu; în acid acetic, sau un sistem de solvenți cuprins din cel puțin un echivalent molar de acid acetic sau acid clorhidric și un solvent alcoolic C₁₋₄ selectat din grupul constând din metanol, etanol, propanol, și butanol; la o temperatură de la aproximativ 0 °C până la aproximativ 20 °C; pentru a da compusul corespunzător (VI).

3. Procedul conform revendicării 2 în care sistemul de solvenți este acid acetic.
 4. Procedul conform revendicării 2 în care sistemul de solvenți este 90% acid acetic și 10% etanol.
 5. Procedul conform revendicării 1, în care etapa (1b) cuprinde în plus



punerea în reacție a compusului (IV) și compusului (VI) în prezența unui agent de tiocarbonilare selectat din grupul constând din 1-(2-oxopiridin-1-carbotioil)piridin-2-onă, 1,1'-tiocarbonil diimidazol, feniltionocloroformiat, beta-naftil tionocloroformiat, 1,1'-tiocarbonilbis(piridin-2(1H)-onă), O-O-di(piridin-2-il)carbonotioat, 1,1'-tiocarbonil-bis(1H-benzotriazol), și tiofosgen; într-un solvent organic selectat din grupul constând din THF, 2-metil-THF, acetonitril, DMA, toluen, DMF, NMP, și DMSO; la o temperatură de la aproximativ 0 °C până la aproximativ 100 °C; pentru a da compusul corespunzător (VII).

6. Procedul conform revendicării 5 în care agentul de tiocarbonilare este 1-(2-oxopiridin-1-carbotioil)piridin-2-onă.
 7. Procedul conform revendicării 6 în care solventul organic este DMA.
 8. Procedul conform revendicării 1, în care etapa (1x) cuprinde în plus conversia compusului (VII) la compusul (X) prin acid carboxilic (1c), prin



punerea în reacție a compusului (VII) cu o halogenură de organomagneziu; în prezența sau absența unei halogenuri de litiu; urmată de adăugarea dioxidului de carbon gazos; într-un solvent aprotic organic; la o temperatură de aproximativ 0 °C; pentru a da compusul de acid carboxilic corespunzător (1c).

9. Procedul conform revendicării 8, cuprinzând punerea în reacție a compusului (VII) cu o halogenură de organomagneziu selectată din grupul constând din o halogenură de alchil C₁₋₈ magneziu și o halogenură de cicloalchil C₅₋₇ magneziu; în prezența sau absența unei halogenuri de litiu selectată din grupul constând din clorură de litiu, bromură de litiu, și iodură de litiu; urmată de adăugarea dioxidului de carbon gazos; într-un solvent aprotic organic selectat din grupul constând din THF, 2-MeTHF, MTBE, CPME, și toluen; la o temperatură de aproximativ 0 °C; pentru a da compusul de acid carboxilic corespunzător (1c).

10. Procedul conform revendicării 9 în care halogenura de alchil C₁₋₈ magneziu este o clorură de alchil C₁₋₈ magneziu sau bromură de alchil C₁₋₈ magneziu.

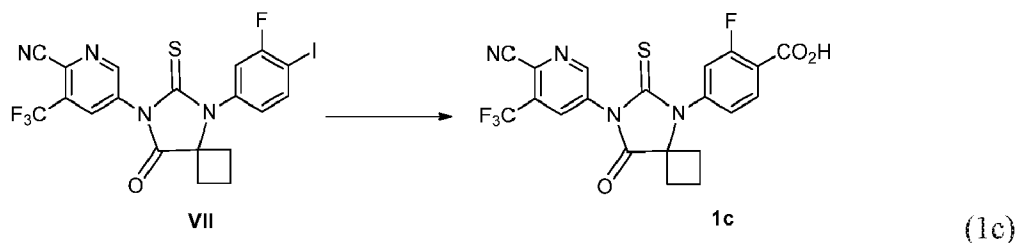
11. Procedul conform revendicării 10 în care halogenura de alchil C₁₋₈ magneziu este selectată din grupul constând din clorură de izopropilmagneziu, clorură de *sec*-butilmagneziu, clorură de *n*-pentilmagneziu, clorură de hexilmagneziu, clorură de etilmagneziu, bromură de etilmagneziu, clorură de *n*-butilmagneziu, și clorură de izopropilmagneziu.

12. Procedul conform revendicării 11 cuprinzând în plus punerea în reacție a compusului (VII) cu clorură de *n*-pentilmagneziu; în absența unei halogenuri de litiu; urmată de adăugarea dioxidului de carbon gazos; în THF; la o temperatură de aproximativ 0 °C; pentru a da compusul de acid carboxilic corespunzător (1c).

13. Procedul conform revendicării 9 în care halogenura de cicloalchil C₅₋₇ magneziu este o clorură de cicloalchil C₅₋₇ magneziu sau bromură de cicloalchil C₅₋₇ magneziu.

14. Procedul conform revendicării 13 în care halogenura de cicloalchil C₅₋₇ magneziu este clorura de ciclohexilmagneziu.

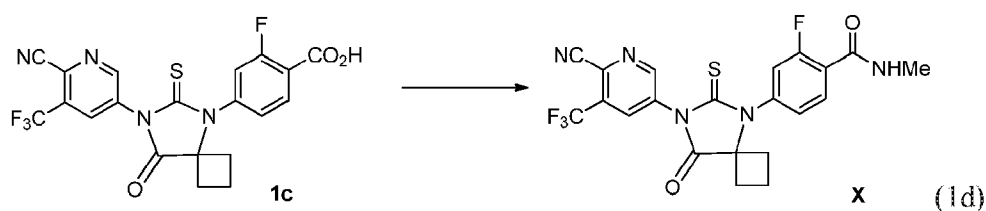
15. Procedul conform revendicării 1, în care etapa (1x) cuprinde în plus conversia compusului (VII) la compusul (X) prin acid carboxilic (1c), prin



punerea în reacție a compusului (VII) sub o atmosferă de monoxid de carbon; în prezența unui catalizator de paladiu; în prezența unuia sau mai multor liganzi de fosfor; cu o bază organică; în prezența apei; într-un solvent organic; la o temperatură de la aproximativ 0 °C până la aproximativ 100 °C; pentru a da compusul corespunzător (1c).

16. Procedul conform revendicării 15 în care catalizatorul de paladiu constă dintr-un ligand de fosfor care este dppf și un compus metalic de paladiu care este acetat de paladiu

17. Procedul conform revendicării 1 în care etapa (1x) cuprinde în plus conversia compusului (1c) la compusul (X) prin acid carboxilic (1c), prin



punerea în reacție a compusului (1c) cu un agent de cuplare; într-un solvent aprotic sau protic; la aproximativ temperatura camerei; urmată de adăugarea de metilamină; pentru a da compusul corespunzător (X).

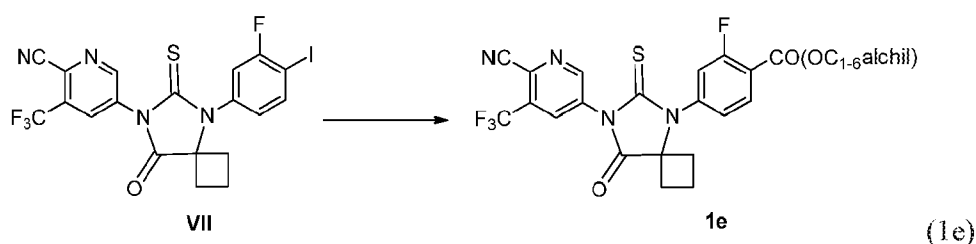
18. Procedul conform revendicării 17, cuprinzând în plus punerea în reacție a compusului (1c) cu un agent de cuplare care este CDI; în care solventul aprotic sau protic este THF sau toluen; la aproximativ temperatura camerei; urmată de adăugarea de metilamină; pentru a da compusul corespunzător (X).

19. Procedul conform revendicării 18 în care metilamina se adaugă ca soluție în THF.

20. Procedul conform revendicării 18 în care metilamina se adaugă în starea sa gazoasă.

21. Procedul conform revendicării 18 în care metilamina se adaugă ca sare a sa de metilamoniu.

22. Procedul conform revendicării 1, în care etapa (1x) cuprinde în plus conversia compusului (VII) la compusul (X) printr-un ester cu formula (1e), prin



punerea în reacție a compusului (VII) cu o halogenură de organomagneziu; în prezența sau absența unei halogenuri de litiu; într-un solvent aprotic organic; la o temperatură de la aproximativ -50 °C până la aproximativ temperatura camerei; urmată de adăugarea unui cloroformiat de alchil C₁₋₆ sau cianoformiat de alchil C₁₋₆; pentru a da esterul corespunzător cu formula (1e).

23. Procedul conform revendicării 22, în care etapa (1e) cuprinde în plus punerea în reacție a compusului (VII) cu o halogenură de organomagneziu selectată din grupul constând din o halogenură de alchil C₁₋₈ magneziu și o halogenură de cicloalchil C₅₋₇ magneziu; în prezența sau absența unei halogenuri de litiu selectată din grupul constând din clorură de litiu, bromură de litiu, și iodură de litiu; într-un solvent aprotic organic selectat dintre THF, 2-MeTHF, sau toluen; la o temperatură de la aproximativ -50 °C până la aproximativ 22 °C; urmată de adăugarea unui cloroformiat de alchil C₁₋₆ sau cianoformiat de alchil C₁₋₆; pentru a da esterul corespunzător cu formula (1e).

24. Procedul conform revendicării 23 în care halogenura de alchil C₁₋₈ magneziu este o clorură de alchil C₁₋₈ magneziu sau bromură de alchil C₁₋₈ magneziu.

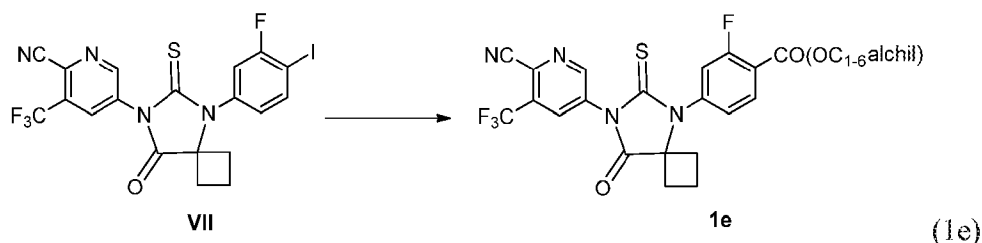
25. Procedul conform revendicării 24 în care halogenura de alchil C₁₋₈ magneziu este selectată din grupul constând din clorură de izopropilmagneziu, clorură de *sec*-butilmagneziu, clorură de ciclohexilmagneziu, clorură de *n*-pentilmagneziu, clorură de hexilmagneziu, clorură de etilmagneziu, bromură de etilmagneziu, clorură de *n*-butil-magneziu, și clorură de izopropilmagneziu.

26. Procedul conform revendicării 25 cuprinzând în plus punerea în reacție a compusului (VII) în prezența clorurii de *n*-pentilmagneziu; în absența unei halogenuri de litiu; într-un solvent aprotic organic care este THF sau 2-MeTHF; la o temperatură de la aproximativ -50 °C până la aproximativ 22 °C; urmată de adăugarea unui cloroformiat de alchil C₁₋₆ sau cianoformiat de alchil C₁₋₆; pentru a da esterul corespunzător cu formula (1e).

27. Procedul conform revendicării 23 în care halogenura de cicloalchil C₅₋₇ magneziu este o clorură de cicloalchil C₅₋₇ magneziu sau bromură de cicloalchil C₅₋₇ magneziu.

28. Procedul conform revendicării 27 în care halogenura de cicloalchil C₅₋₇ magneziu este clorură de ciclohexilmagneziu.

29. Procedul conform revendicării 1, în care etapa (1x) cuprinde în plus conversia compusului (VII) la compusul (X) printr-un ester cu formula (1e), prin

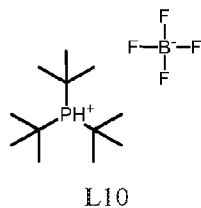


punerea în reacție a compusului (VII) sub o atmosferă de monoxid de carbon; în prezența unui catalizator de paladiu; în prezența unuia sau mai multor liganzi de fosfor; cu o bază; într-un solvent alcoolic C₁₋₆; la o temperatură de la aproximativ temperatura camerei până la aproximativ 100 °C; pentru a da esterul corespunzător cu formula (1e).

30. Procedul conform revendicării 29, în care etapa (1e) cuprinde în plus punerea în reacție a compusului (VII) sub o atmosferă de monoxid de carbon; în prezența unui catalizator de paladiu; în prezența unuia sau mai multor liganzi de fosfor; în prezența unei baze selectate din grupul constând din DIPEA, K₂CO₃, K₃PO₄, și Cy₂NMe; într-un solvent alcoolic C₁₋₄ selectat din grupul constând din metanol, etanol, alcool izopropilic, *n*-butil alcool, și *t*-butil alcool; la o temperatură de la aproximativ temperatura camerei până la aproximativ 100 °C; pentru a da esterul corespunzător cu formula (1e).

31. Procedul conform revendicării 30 în care catalizatorul de paladiu este Pd(P(*t*Bu)₃)₂ și baza este 1,2 echivalenți de DIPEA.

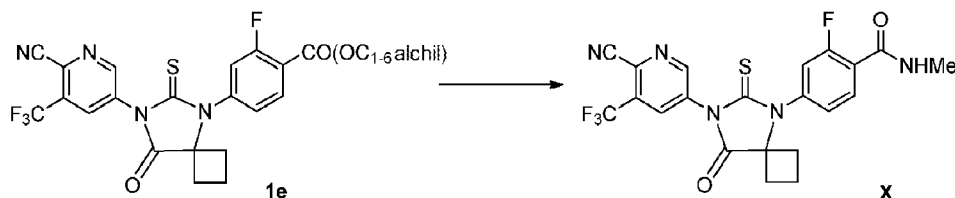
32. Procedul conform revendicării 30, în care catalizatorul de paladiu constă dintr-un ligand de fosfor, L10, și un compus metalic de paladiu care este [Pd(OMs)(BA)]₂; în prezența Cy₂NMe.



33. Procedul conform revendicării 30 în care catalizatorul de paladiu constă dintr-un ligand de fosfor, dppf, și un compus metalic de paladiu care este acetat de paladiu; în prezența DIPEA.

34. Procedul conform revendicării 28 în care solventul alcoolic C₁₋₄ este metanol.

35. Procedul conform revendicării 1, în care etapa (1x) cuprinde în plus conversia esterului cu formula (1e) la compusul (X), prin



tratarea unui ester cu formula (1e) cu metilamină; într-un solvent protic sau aprotic; la o temperatură de la aproximativ 0 °C până la aproximativ 60 °C; pentru a da compusul corespunzător (X).

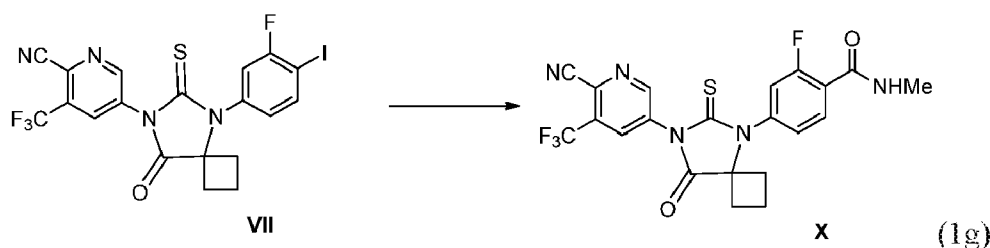
36. Procedul conform revendicării 35 în care solventul protic sau aprotic este selectat din grupul constând din THF, DMF, DMA, și etanol, sau un amestec al acestora.

37. Procedul conform revendicării 36 în care metilamina se adaugă ca soluție în THF.

38. Procedul conform revendicării 36 în care metilamina se adaugă ca o soluție în MeOH.

39. Procedul conform revendicării 36 în care metilamina se adaugă în starea sa gazoasă.

40. Procedul conform revendicării 1 în care etapa (1x) cuprinde în plus conversia compusului (VII) direct la compusul (X), prin

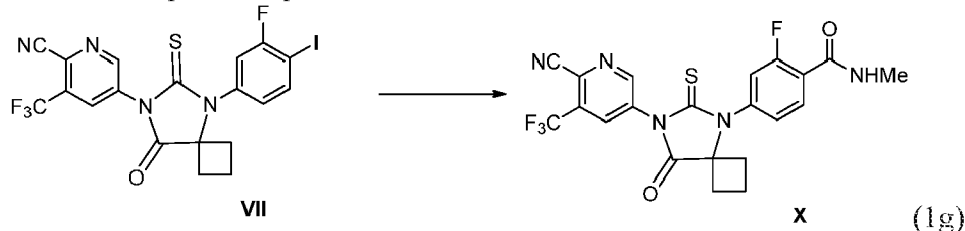


punerea în reacție a compusului (VII) în prezența hexacarbonilului de molibden; opțional în prezența unuia sau mai multor reactivi selectați din grupul constând din norbornadienă, bromură de tetrabutilamoniu, și o bază selectată dintre trietilamină sau DABCO; într-un solvent organic selectat din grupul constând din diglimă, dioxan, butironitril, și propionitril; urmată de adăugarea de metilamină; la o temperatură de la aproximativ 60 °C până la aproximativ 140 °C; pentru a da compusul corespunzător (X).

41. Procedul ca în revendicarea 40 în care sunt prezente norbornadienă, bromură de tetrabutilamoniu, și DABCO.

42. Procedul ca în revendicarea 41 în care solventul organic este butironitril sau diglimă.

43. Procedul ca în revendicarea 1, în care etapa (1x) cuprinde în plus conversia compusului (VII) direct la compusul (X), prin

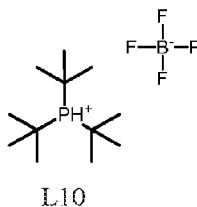


punerea în reacție a compusului (VII) sub o atmosferă de monoxid de carbon; în prezența unui catalizator de paladiu; în prezența unuia sau mai multor liganzi de fosfor; în prezența unei baze; în prezența metilaminei; într-un solvent organic; la o temperatură de la aproximativ temperatura camerei până la aproximativ 100 °C; pentru a da compusul corespunzător (X).

44. Procedul ca în revendicarea 43 în care etapa (1g) cuprinde în plus punerea în reacție a compusului (VII) sub o atmosferă de monoxid de carbon; în prezența unui catalizator de paladiu; în prezența unuia sau mai multor liganzi de fosfor; în prezența unei baze selectate din grupul constând din DIPEA, K₂CO₃, K₃PO₄, Cy₂NMe, și exces de metilamină; în prezența metilaminei; într-un solvent organic; la o temperatură de la aproximativ temperatura camerei până la aproximativ 100 °C; pentru a da compusul corespunzător (X).

45. Procedul ca în revendicarea 44 în care catalizatorul de paladiu este Pd(P(tBu)₃)₂ și baza este DIPEA.

46. Procedeu ca în revendicarea 44 în care catalizatorul de paladiu este compus din ligandul de fosfor, L10, și compusul metalic de paladiu $\text{Pd}(\text{OAc})_2$; în prezența Cy_2NMe .



47. Procedeu ca în revendicarea 44 în care metilamina se adaugă ca soluție în THF.

48. Procedeu ca în revendicarea 44 în care metilamina se adaugă ca soluție în MeOH.

49. Procedeu ca în revendicarea 44 în care metilamina se adaugă în starea sa gazoasă.

50. Procedeu ca în revendicarea 44 în care metilamina se adaugă ca sare a sa clorhidrat de metil amoniu.