

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

PROCESO DE PREPARACIÓN DE ANAGRELIDA Y ANÁLOGOS DE ESTA

2 Datos del Solicitante / Titular

Nombre:	SHIRE, LLC	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:	9200 Brookfield Court,	Nacionalidad/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - KENTUCKY - FLORENCE
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT Número: 516861779294			

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Identificación	Tipo
1. SHIRE, LLC	516861779294	NN

4 Datos del Inventor

Nombre:	Paul McGEE,	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:	c/o Shire Pharmaceutical Development Hampshire International Business Park Chineham,	Nacionalidad/País de constitución:	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA - INGLATERRA - BASINGSTOKE

Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica	Número:
---	----------------

5	Inventor(es)
---	---------------------

Apellidos - Nombres	Nacionalidad
1. McGEE, Paul	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA

6	Datos Inventor(es)
---	---------------------------

País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1. REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	BASINGSTOKE	c/o Shire Pharmaceutical Development Hampshire International Business Park Chineham,

7	Datos del Representante Legal / Apoderado
---	--

Nombre:	DILIA MARIA RODRIGUEZ D ALEMAN	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
----------------	--------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------

Dirección:	NOTIFICACIONES@CLARKEMODET.COM.CO		Nacionalidad/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 41654882				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/GB2011/052053	Fecha Solicitud:	21/10/2011
Número Publicacion:		WO 2012/052781	Fecha Publicacion:	26/04/2012
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	Codigo del país GB	(31) No. Solicitud 1017783.0	(32) Fecha 21/10/2010
10	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
11	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción				

- ☐ Dibujos y/o Figuras
- ☒ Resumen
- ☐ Certificado Depósito Material Biológico
- ☐ Uso de Conocimiento tradicional
- ☐ Listado de secuencias
- ☐ Artes finales 12 x 12 cm
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
26 April 2012 (26.04.2012)



(10) International Publication Number
WO 2012/052781 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2011/052053

(22) International Filing Date:
21 October 2011 (21.10.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1017783.0 21 October 2010 (21.10.2010) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): **SHIRE, LLC** [US/US]; 9200 Brookfield Court, Florence, Kentucky KY 41042 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **McGEE, Paul** [GB/GB]; c/o Shire Pharmaceutical Development, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke RG24 8EP (GB).

(74) Agent: **HARRISON GODDARD FOOTE**; Belgrave Hall, Belgrave Street, Leeds, Yorkshire LS2 8DD (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF ANAGRELIDE AND ANALOGUES THEREOF

(57) Abstract: The present invention relates to a novel process for producing anagrelide, 6,7-dichloro-1,5-dihydroimidazo [2,1-b] quinazolin 2 (3H)-one, or certain analogues thereof. The process of the invention also provides improved processes for producing key intermediates required for the synthesis of anagrelide or certain analogues thereof.



WO 2012/052781 A1

RESUMEN

La presente invención se refiere a procesos novedosos
5 para producir anagrelida, 6,7-dicloro-1,5-dihidroimidazo
[2,1-b] quinazolin 2 (3H)-ona o determinados análogos de
estos. El proceso de la invención también proporciona
procesos mejorados para producir intermedios clave necesarios
para la síntesis de anagrelida o determinados análogos de
10 esta.

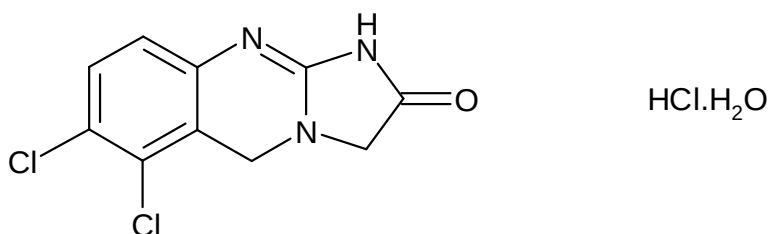
PROCESO DE PREPARACIÓN DE ANAGRELIDA Y ANÁLOGOS DE ESTA

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un proceso para producir 6,7-dicloro-1,5-dihidroimidazo[2,1-*b*]quinazolin 2 (3*H*)-ona, más comúnmente conocida como anagrelida y determinados análogos de esta. Más específicamente, la presente invención se refiere a un proceso mejorado para
10 formar anagrelida y determinados análogos de ella, el cual es eficaz y puede ser implementado a escala comercial.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 El clorhidrato de anagrelida (Agrylin®, Xagrid®) es una imidazoquinazolina nueva administrada oralmente que reduce en forma selectiva el conteo de plaquetas en humanos y que es empleada con tal fin en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos (MPD), tales como trombocitemia esencial
20 (ET), en los que un conteo plaquetario elevado puede significar un mayor riesgo de trombosis para el paciente. En la siguiente fórmula se muestra la estructura química de la anagrelida, clorhidrato monohidrato de 6,7-dicloro-1,5-dihidroimidazo[2,1-*b*]-quinazolin-2(3*H*)-ona, como el
25 clorhidrato monohidrato:

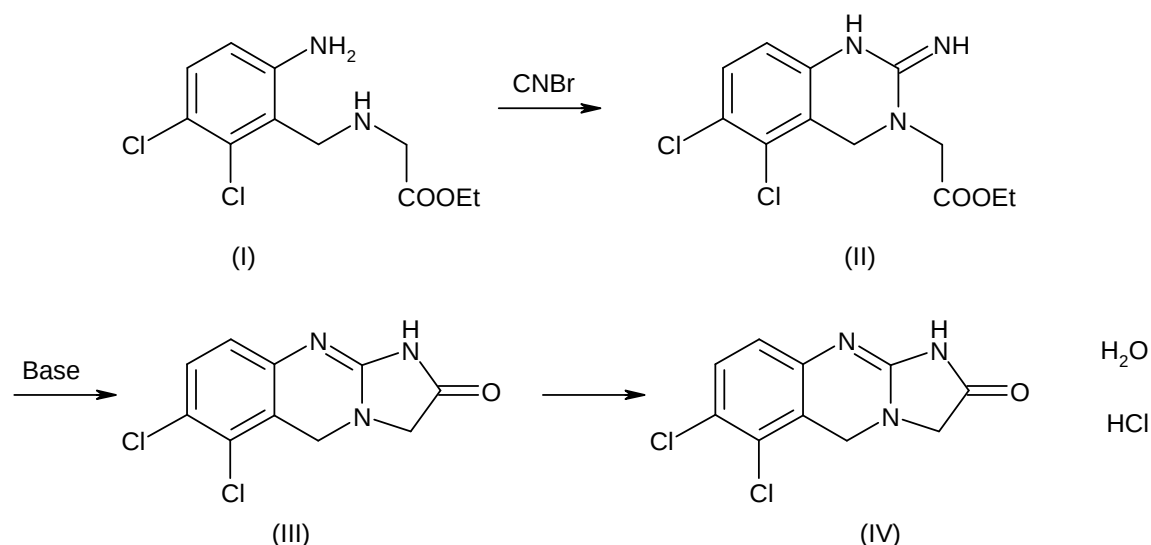


anagrelida 3 y 5 sustituidos que presentan un perfil de efectos secundarios más beneficioso. Los derivados de anagrelida 3 y 5 sustituidos presentan actividad inhibitoria de PDE III significativamente menor que la de anagrelida o de su metabolito activo. Sin embargo, igualmente mantienen una actividad antimegacariocítica potente. Por lo tanto, los compuestos descritos en WO 2008/065444 son agentes potencialmente útiles y beneficiosos para el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, tales como trombocitemia esencial.

En las patentes estadounidenses 3,932,407; RE31,617; 4,146,718; 4,208,521; 4,357,330 y 5,801,245 se describen los procesos para la preparación de anagrelida. Las solicitudes de patentes europeas EP 1373268, EP 1700840, EP 1700841, EP 1700842, EP 1700843 y EP 170859 también describen métodos para preparar anagrelida.

Comercialmente, tal como se expresa en la patente estadounidense n.º 5,801,245 y como se muestra en el Esquema 1, a continuación, la anagrelida se ha preparado como el clorhidrato monohidrato (compuesto IV) del intermedio etil-N-(6-amino-2,3-diclorobencil) glicina (compuesto I), ya sea mediante la reacción con bromuro de cianógeno en solución de alcohol caliente o, preferentemente, mediante la reacción con bromuro de cianógeno en un solvente aprótico como tolueno para proporcionar el intermedio iminoquinazolina (compuesto II) que se aísla y luego se hace reaccionar con una base en una solución caliente de alcohol para formar base de anagrelida (compuesto III).

Esquema 1



5

La sal de clorhidrato monohidrato de anagrelida (compuesto IV) se prepara al agregar ácido clorhídrico a una suspensión de metanol de base de anagrelida (compuesto III) y calentar hasta reflujo. Luego se hidrata la sal de clorhidrato en una cámara de alta humedad. No obstante, estas dos etapas requieren mucho tiempo y el rendimiento de sal de clorhidrato puede ser malo debido a una hidrólisis competitiva de ácido del anillo de lactama y a la formación de éster metílico. Luego de 15 minutos a reflujo, el rendimiento aislado es de 62 % y disminuye a 40 % luego de 2 horas.

Normalmente, las sales se preparan cuando la base libre tiene propiedades no deseadas como una mala solubilidad o un estado físico no sólido. En este caso, tanto la base de anagrelida (compuesto III) como la sal de clorhidrato (compuesto IV) son sólidos con una baja solubilidad acuosa. Adicionalmente, el agua de la cristalización puede acelerar

la descomposición de la molécula principal mediante hidrólisis del anillo de lactama y esto presenta problemas de estabilidad a largo plazo para las formulaciones farmacéuticas de anagrelida.

5

Se ha utilizado la base de anagrelida radiomarcada en estudios farmacocinéticos en humanos y en monos, y los resultados muestran una absorción completa en el plasma sanguíneo, lo que demuestra la biodisponibilidad de la base.

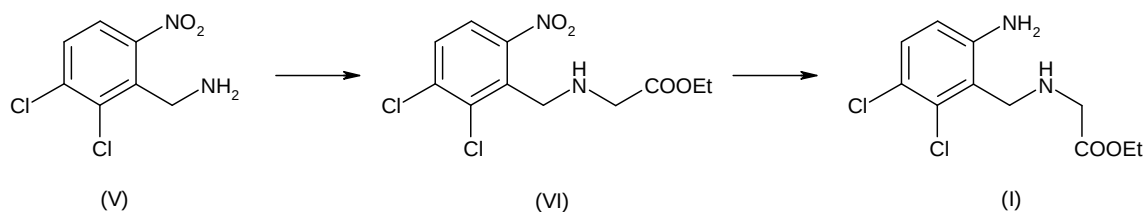
10 La base libre se convierte en la sal de clorhidrato en el estómago para potenciar la absorción. Tanto la sal como la base presentan efectos farmacológicos equivalentes y no hay ventaja inherente en el uso de sal de clorhidrato monohidrato como agente farmacéutico activo.

15

La etil-N-(6-amino-2,3-diclorobenzil)glicina (compuesto I) es un intermedio importante en estas síntesis de anagrelida de la técnica previa. Se ha preparado la etil-N-(6-amino-2,3-diclorobenzil)glicina (compuesto I) a partir de 20 2,3-dicloro-6-nitrobencilamina (compuesto V) tal como se muestra en el Esquema 2. Sin embargo, este material ya no se encuentra comercialmente disponible dado que el precursor, 2,3-dicloro-nitrobenzonitrilo, presenta propiedades muy tóxicas e irritantes para la piel.

25

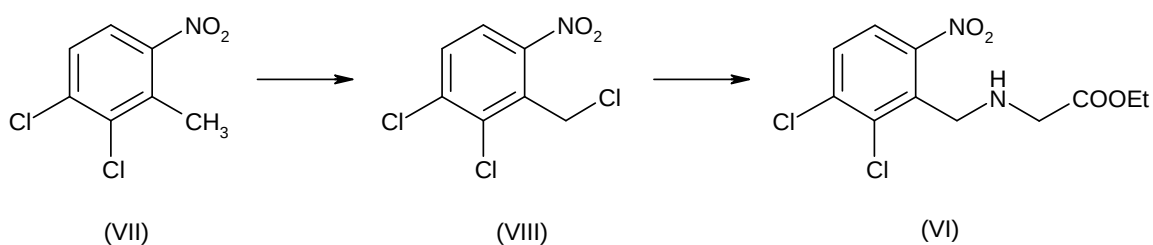
Esquema 2



En la patente estadounidense N.º 4,146,718 se muestra el proceso convencional para la formación de etil-N-(6-amino-2,3-diclorobencil)glicina (compuesto I) a partir de 1,2,3-triclorobenceno.

Se ha desarrollado un proceso mejorado para la formación de etil-N-(6-amino-2,3-diclorobencil)glicina (compuesto I) que utiliza el intermedio haluro de 2,3-dicloro-6-nitrobencilo (compuesto VIII), donde el haluro es yoduro, cloruro o bromuro, como una alternativa ambientalmente aceptable (Esquema 3). En la patente estadounidense n.º 5,801,245 se describe la vía de preparación a partir de 2,3-dicloro-6-nitro-tolueno (compuesto VII) que implica una halogenación radical del grupo tolueno. Sin embargo, las condiciones radicales pueden ser no selectivas y podría resultar difícil implementarlas en forma eficaz en la fabricación comercial a gran escala.

Esquema 3



En ambas reacciones ilustradas en los Esquemas 2 y 3 se reduce la etil-N-(2,3-dicloro-6-nitrobencil) glicina (compuesto VI) a 6-amino-2,3-diclorobencil glicina (compuesto I) mediante reducción con cloruro de estaño (SnCl_2/HCl). La

formación de grandes cantidades de productos residuales que contienen estaño representa una desventaja de esta vía. De manera adicional, las condiciones de reacción fuertemente acídicas pueden promover la cloración del anillo aromático que produce una mezcla de impurezas de tricloro que son difíciles de quitar en etapas sucesivas.

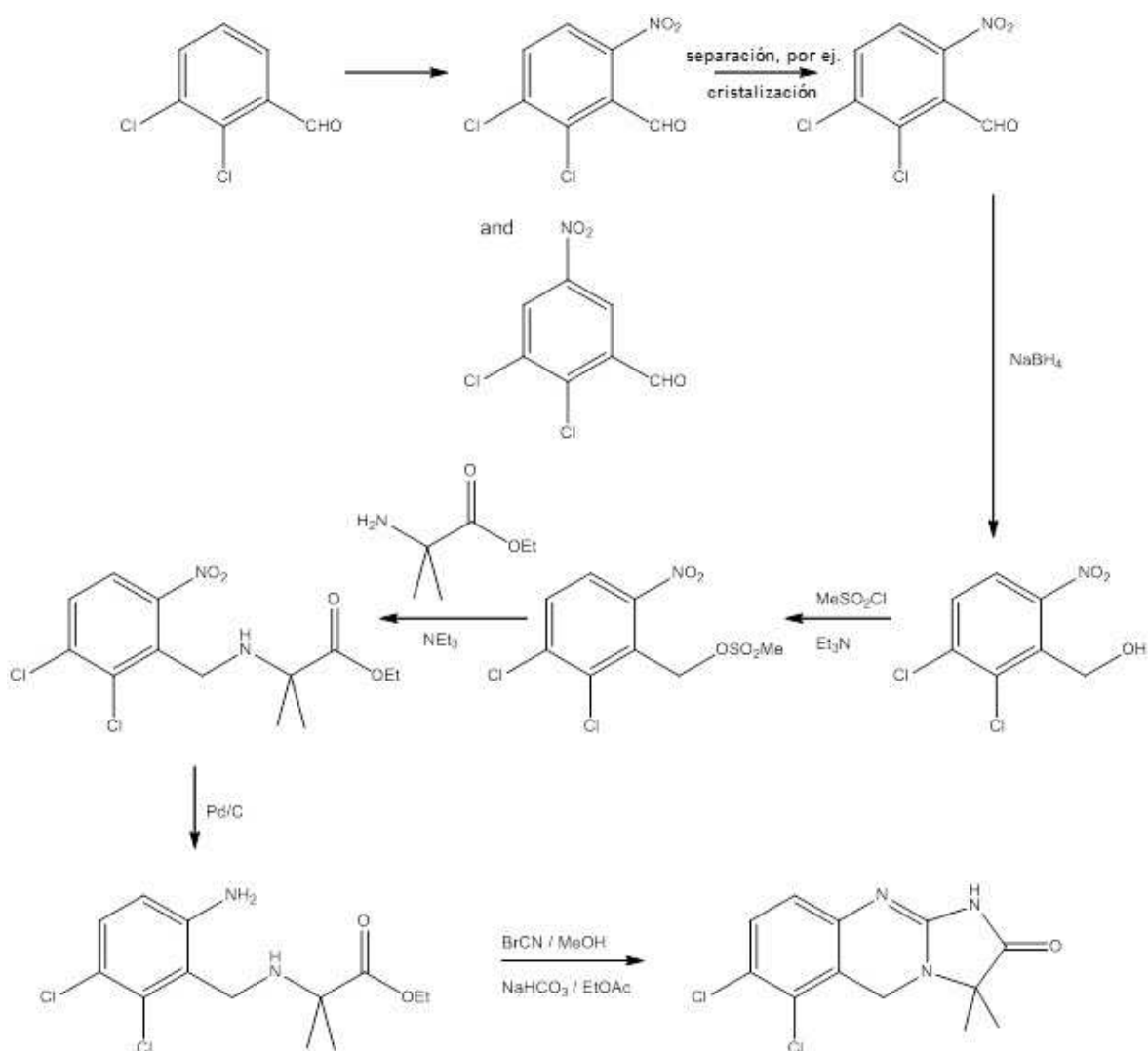
Un problema adicional que presenta este proceso de la técnica previa es que se necesita una cantidad de etapas sintéticas para producir los compuestos de quinazolina, con la característica de que cada etapa sintética conduce a una reducción en el rendimiento y a un aumento de la posibilidad de reacciones secundarias competitivas. Por lo tanto, no resulta sencilla para dichas vías sintéticas convencionales purificar los productos intermedios y finales, y es posible que no proporcionen un rendimiento óptimo. Entonces, el procesamiento y la purificación pueden ser necesarios luego de una o más de las etapas intervinientes y la purificación final siempre es necesaria.

20

WO 2010/070318 describe un proceso mejorado para producir anagrelida y diversos análogos de ella. En particular, WO 2010/070318 describe un proceso para producir 3,3-dimetilanagrelida mediante el proceso ilustrado en el Esquema 4 a continuación.

25

Esquema 4



5

El proceso descrito en WO 2010/070318 presenta una serie de ventajas respecto a los procesos anteriormente descritos. Un beneficio particular del proceso descrito en WO 2010/070318 es que el intermedio 1,1-dimetil-etil N-(2,3-dicloro-6-nitrobencil)glicina y sus análogos 1 insustituídos o sustituidos puede formarse directamente a partir del correspondiente alcohol 2,3-dicloro-6-nitrobencilo sin necesidad de formar un intermedio derivado de halo. Esto genera una variedad de ventajas en el proceso, particularmente a gran escala. En el Esquema 4 se observa que

WO 2010/070318 describe un proceso de tres pasos para obtener el intermedio 1,1-dimetil-etil N-(2,3-dicloro-6-nitrobencil) glicina a partir del intermedio 2,3-dicloro-6-nitrobenzaldehído.

5

A pesar de las mejoras que conlleva el proceso descrito en WO 2010/070318, persiste la necesidad de procesos más mejorados para fabricar anagrelida o análogos de ella, tales como 3,3-dimetilanagrelida, que son eficaces y pueden ser
10 implementados a escala comercial.

Por lo tanto, proporcionar un proceso sintético mejorado para producir anagrelida y sus análogos, ya sea en forma básica o de sal, es un objeto de la presente invención.

15

También es un objeto de la presente invención proporcionar un proceso sintéticamente eficaz para la producción de anagrelida con una cantidad reducida de pasos sintéticos y que evita algunas o todas las desventajas
20 asociadas a los procesos anteriores de la técnica. También es un objeto proporcionar un proceso donde se maximice la convergencia (es decir, la unión de fragmentos sintéticos). Un objeto adicional es asegurar que se disminuya la necesidad de purificación y procesamiento. Un objeto particular de la
25 presente invención es proporcionar un proceso que minimice la necesidad de etapas de purificación intermedias y finales. Por lo tanto, también es un objeto proporcionar una vía a los compuestos de la fórmula (I) que ofrezca un mejor rendimiento en comparación con las vías que ya existen. Asimismo, evitar
30 el uso de reactivos costosos y potencialmente peligrosos, y,

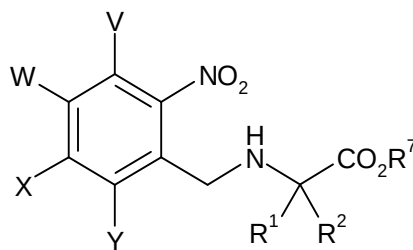
de manera adicional, minimizar la complejidad y los costos asociados a los pasos del procesos cuando sea posible es un objeto adicional del proceso de la presente invención.

5 Un objeto adicional de la presente invención es realizar intermedios adecuados a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. De manera ideal, esto se logra mediante un método ambientalmente aceptable.

10 Otros objetos y ventajas adicionales de la presente invención serán evidentes a partir de los detalles proporcionados en la memoria descriptiva.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

15 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un método para producir un compuesto de fórmula (A) o una sal de este:



(A)

donde:

25 R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo de bloqueo que funciona para prevenir directa o indirectamente la reacción metabólica en la posición 3 de sustitución;

V, W, X e Y se seleccionan independientemente del grupo que comprende: H, F, Cl, I, Br, CN, alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, haloalcoxiC₁₋₆ y alcanoíloC₁₋₆; y

5

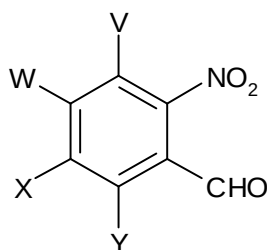
R⁷ es un grupo alquiloC₁₋₆ o un grupo arilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que comprende: alquiloC₁₋₆, haloalquiloC₁₋₆, -SR⁸, -OR⁹, -NR⁸R⁹, -NO₂, SCF₃, halógeno, -C(O)R⁸, -CN y -CF₃, donde R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquiloC₁₋₆.

10

el proceso comprende los pasos de:

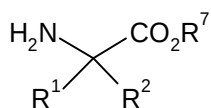
15

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (X):



con un derivado de glicina de fórmula (XI):

20



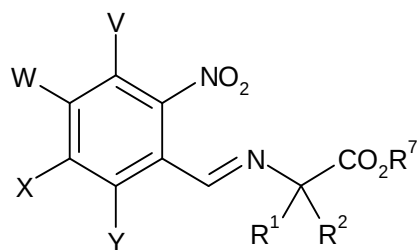
(XI)

donde R¹, R² y R⁷ son como se definieron anteriormente;

25

en presencia de una base y un solvente adecuados para

formar un compuesto imina de la fórmula (XII)



(XII)

5

(b) reducir el compuesto imina de la fórmula (XII) con un agente reductor adecuado para formar el compuesto de la fórmula A y

10

(c) opcionalmente, aislar el compuesto de fórmula A en forma de una sal de adición de ácido mediante la reacción del compuesto de fórmula A con un ácido adecuado.

15

Tal como se indicó anteriormente, los compuestos de fórmula A son útiles como intermedios en la síntesis de anagrelida y determinados análogos de ella, y, particularmente, de compuestos de fórmula (B) que se describen a continuación.

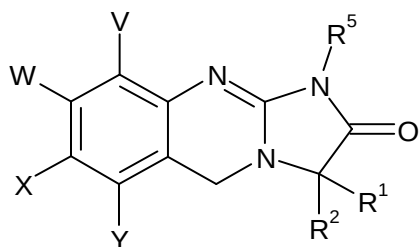
20

El proceso anteriormente indicado presenta una variedad de ventajas respecto a los procesos de la técnica previa. En particular, en lo que respecta al proceso de tres pasos definido en WO 2010/070318 para obtener el intermedio 1,1-dimetil-etil N-(2,3-dicloro-6-nitrobencil) glicina a partir del intermedio 2,3-dicloro-6-nitrobenzaldehído, el proceso anteriormente definido requiere únicamente dos pasos sintéticos clave (los pasos (a) y (b) anteriores). Además, se

25

ha descubierto que, sorprendentemente, el proceso anteriormente definido proporciona un rendimiento mejorado del compuesto de fórmula A con niveles de pureza comparables. Asimismo, es posible reducir el tiempo de procesamiento de lotes mediante este nuevo proceso y también se elimina la necesidad de emplear el reactivo cloruro de metanosulfonilo, que es costoso y potencialmente peligroso, o los derivados de cloruro de sulfonilo relacionados. El proceso de la presente invención implica un ahorro adicional al permitir el uso de solventes más económicos, tal como, por ejemplo, tolueno.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (B) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(B)

donde:

20

R¹, R², V, W, X e Y son todos como se definieron anteriormente respecto a la fórmula A, y

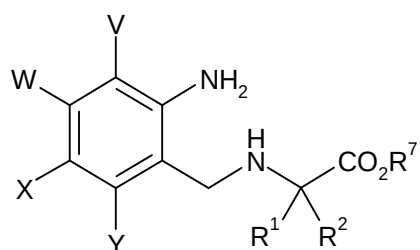
R⁵ es H, alquiloC₁₋₆ u OH

25

el proceso comprende los pasos de:

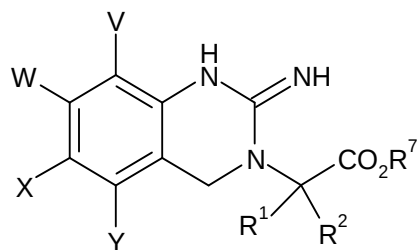
(a) formar un compuesto de fórmula A a partir de un compuesto de fórmula (X) tal como se definió anteriormente,

(b) reducir el compuesto de fórmula (A) para formar un
5 compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

10 (c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) preparado en el paso (b) anterior con bromuro de cianógeno en un solvente adecuado para formar un compuesto de fórmula (XIV),



15

(XIV)

(d) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIV) en condiciones de cicloalquilación para formar un compuesto
20 de la fórmula (B) y

(e) luego, opcionalmente, formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (B).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

5 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones tienen los siguientes significados:

 "Halo" significa un grupo seleccionado de: flúor,
10 cloro, bromo o yodo.

 "Alquilo", tal como se usa en la presente, se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene la cantidad especificada de átomos de carbono. Por ejemplo,
15 alquiloC₁₋₆ significa un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono. Ejemplos del término "alquilo", tal como se usa en la presente, incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isobutilo, isopropilo, t-butilo
20 y hexilo. Un grupo alquiloC₁₋₄ es una modalidad, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o t-butilo. El mismo principio se aplica a los restos alquilo de otros grupos sustituyentes tales como, por ejemplo, los restos alquilo de un grupo alcoxi o alcanóilo.

25

 "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente, sustituido con uno o más átomos halo. Ejemplos del término haloalquilo incluyen -CF₃, -CHF₂, -CH₂CF₃, -CHCl₂ y -CH₂CHCl₂. En una modalidad, los átomos halo
30 se seleccionan de flúor o cloro.

De igual forma, "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi que ha sido sustituido con uno o más átomos halo. Ejemplos del término haloalcoxi incluyen $-O-CF_3$ y $-O-CH_2CHCl_2$.

5 En una modalidad, los átomos halo se seleccionan de flúor o cloro.

El término "arilo" se usa en la presente para hacer referencia a fenilo o naftilo, preferentemente fenilo.

10

Las siguientes son modalidades de la invención relevantes para cada uno del primero y el segundo aspecto de la invención.

15 En una modalidad, Y es halo. En una modalidad particular, Y es cloro.

En una modalidad, X es halo. En una modalidad particular, X es cloro.

20

En una modalidad, V es H.

En una modalidad, W es H.

25 En una modalidad, R^1 es H o un grupo cicloalquilo C_{3-8} o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido.

En una modalidad, R^2 es H o un cicloalquilo C_{3-8} o un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido.

30

En una modalidad, R^1 y R^2 son ambos metilo o juntos forman un grupo ciclopropilo.

En una modalidad particular, R^1 y R^2 son ambos metilo.

5

En cada una de las modalidades anteriores de R^1 y R^2 , es posible reemplazar uno o más átomos de hidrógeno con deuterio. De manera similar, es posible reemplazar uno o más átomos de carbono con ^{13}C .

10

En una modalidad, R^5 es hidrógeno o deuterio. En una modalidad particular, R^5 es hidrógeno.

En una modalidad, R^7 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y, más preferentemente, es metilo o etilo.

En una modalidad particular, el compuesto de fórmula (B) es anagrelida o 3,3-dimetilanagrelida, es decir, X e Y son cloro, V y W son hidrógeno, R^1 y R^2 son ambos hidrógeno o metilo, y R^5 es hidrógeno.

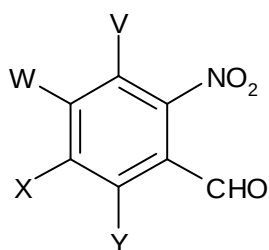
En una modalidad particular, el compuesto de fórmula (A) es éster metílico o etílico de N-(2,3-dicloro-6-nitrobencil)glicina o 1,1-dimetil-N-(2,3-dicloro-6-nitrobencil)glicina, es decir, X e Y son cloro, V y W son hidrógeno, R^1 y R^2 son ambos hidrógeno o metilo, y R^7 es metilo o etilo.

30 Preparación de compuestos de Fórmula A

Tal como se indicó anteriormente, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (A) tal como se define en la presente que comprende los pasos

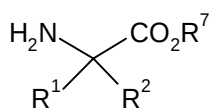
5 de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (X):



10

con un derivado de glicina de fórmula (XI):



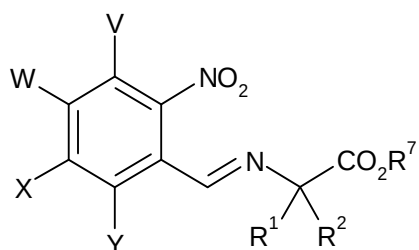
(XI)

15

donde R¹, R² y R⁷ son como se definieron anteriormente;

en presencia de una base y un solvente adecuados para formar un compuesto imina de la fórmula (XII)

20



(XII)

(b) reducir el compuesto imina de fórmula (XII) con un agente reductor adecuado para formar el compuesto de fórmula A y

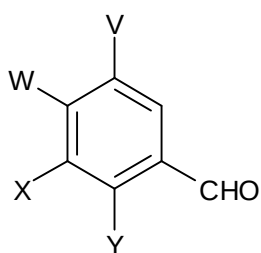
5

(c) opcionalmente, aislar el compuesto de fórmula A en forma de una sal de adición de ácido mediante la reacción del compuesto de fórmula A con un ácido adecuado.

10 Los compuestos de fórmula X pueden ser preparados mediante cualquier proceso adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, en WO 2010/070318, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante esta referencia, se describen métodos de producción de un compuesto de fórmula X.

15

Los compuestos de fórmula (X) se preparan mediante la nitración de un compuesto de fórmula (IX) que se muestra a continuación:



20

(IX)

En el caso de los compuestos en los que tanto V como W son hidrógeno y X e Y son ambos cloro, se nitra el material de partida 2,3-diclorobenzaldehído (fórmula IX) preferentemente en la posición 6 para formar 2,3-dicloro-6-nitrobenzaldehído (fórmula X). Es posible separar fácilmente

25

el compuesto 2,3-dicloro-6-nitrobenzaldehído mediante cristalización, así como también mediante cromatografía.

El agente de nitración utilizado es ácido nítrico en
5 ácido sulfúrico concentrado, con el fin de permitir la nitración del compuesto de fórmula (IX). En una modalidad, el agente de nitración es ácido nítrico fumante en ácido sulfúrico concentrado. En una modalidad alternativa, es posible utilizar ácido nítrico de menor fuerza, tal como, por
10 ejemplo, ácido nítrico de 60 a 80 % o, más preferentemente, ácido nítrico 70 %. La utilización de ácido nítrico de menor fuerza es menos peligrosa. Se lleva a cabo la reacción de nitración por un período de tiempo de 30 minutos a 5 horas. Es posible llevar a cabo la reacción en dos etapas dado que
15 primero se mezcla el compuesto (IX) con una solución de ácido sulfúrico y luego se agita durante un período de tiempo de 30 minutos a 3 horas, y preferentemente de 1 a 2 horas. Se mantiene la temperatura en un intervalo de 10 a 50 °C y, más preferentemente, de 40 a 45 °C. La segunda etapa de este
20 proceso implica cargar el ácido nítrico concentrado en la solución del compuesto (IX) y ácido sulfúrico. Luego, la mezcla de reacción resultante se agita durante un período de tiempo de 30 minutos a 3 horas y, preferentemente, de 1 a 2 horas. Se mantiene la temperatura en un intervalo de 10 a
25 50 °C y, más preferentemente, de 20 a 30 °C. Luego, se inactiva la mezcla de reacción.

En otra modalidad, el compuesto de fórmula (IX) puede cargarse en la mezcla de nitración en un único paso en las
30 mismas o condiciones similares de temperatura, es decir, en

el intervalo de 10 a 50 °C, y agitarse durante un período de 30 minutos a 5 horas antes de la inactivación.

Se inactiva la reacción de nitración mediante la
5 adición de agua para formar el compuesto bruto de fórmula (X) como un precipitado. De manera alternativa, la reacción de nitración se inactiva mediante la adición de la mezcla de reacción a agua para formar el compuesto de fórmula (X). Se inactiva la reacción a una temperatura de entre -10 y 40 °C.
10 En algunas modalidades se lleva a cabo la reacción de inactivación en el extremo inferior de dicho intervalo, por ejemplo, 0 a 5 °C. En otras modalidades, es posible llevar a cabo la inactivación a temperaturas más elevadas, tales como 15-25 °C. Es posible que la inactivación ocurra
15 inmediatamente, lo que hace referencia a que el agua y la mezcla de reacción se combinen inmediatamente, o puede ocurrir durante un período de tiempo prolongado tal como de hasta 3 o 4 horas. Entonces, el compuesto bruto de fórmula (X) resultante puede ser purificado, por ejemplo, mediante el
20 lavado y la recristalización del producto bruto, o puede ser utilizado en el paso siguiente sin purificación adicional.

Es posible obtener los derivados de glicina de fórmula (XI) comercialmente o sintetizarlos mediante técnicas
25 conocidas en la técnica.

La reacción entre compuestos de fórmulas X y XI del paso (a) se lleva a cabo en presencia de una base adecuada. Preferentemente, la base es una base orgánica y más
30 preferentemente es una amina aromática o alifática. En una

modalidad particular, la base es una amina alifática terciaria. En una modalidad adicional, la base es una tri(alquiloC₁₋₁₀)amina. En una modalidad específica, la base es trietilamina.

5

Se lleva a cabo la reacción entre el compuesto de fórmula X y el derivado de glicina de fórmula (XI) mediante la disolución del compuesto de fórmula X en un solvente adecuado, tal como tolueno, y la posterior adición de la solución resultante a una solución del derivado de glicina de fórmula (XI). En una situación ideal, la solución del derivado de glicina se encuentra en el mismo solvente que el compuesto de fórmula (X). Luego se agrega la base a la mezcla resultante y se agita la reacción durante un período de tiempo de 1 a 4 horas, preferentemente con calor para llevar la reacción a reflujo.

Puede utilizarse cualquiera de los solventes adecuados para la reacción entre compuestos de fórmulas X y XI del paso (a). Se ha demostrado que sirven tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, metanol y terc-butil éter de metilo. En una modalidad particular, el solvente es tolueno. El tolueno es un solvente preferido debido a su bajo costo. Otros solventes adecuados incluyen: acetonitrilo, clorobenceno, cloroformo, ciclohexano, dicloroetano, diclorometano, diclorobenceno, dimetoxietano, DMA, DMF, dioxano, etoxietanol, etilenglicol, formamida, hexano, heptano, metoxietanol, metilbutilcetona, metilciclohexano, N-metilpirrolidina, nitrometano, piridina, sulfolano, tetralina, tricloroetano, xileno, anisol, butan-1-ol, butan-

2-ol, butilacetato, cumeno, DMSO, etanol, dietiléter, diisopropiléter, acetato de etilo, isopropilacetato, isobutilacetato, propilacetato, metilacetato, 3-metil-1-butanol, metiletilcetona, metil-iso-butilcetona, 2-metil-1-propanol, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, metilisopropilcetona, 1,1-dietoxipropano, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano, isooctano y metilisopropilcetona. Uno de los aspectos importantes a tener en cuenta al seleccionar el solvente para la reacción se vincula a la capacidad de mantener en solución a ambos reactivos.

La reacción del paso (a) entre los compuestos de fórmulas X a XI continúa al calentar la mezcla de reacción a una temperatura elevada y preferentemente a reflujo. La reacción puede continuar por 1 a 24 horas, más adecuadamente de 1 a 4 horas y más comúnmente de 2 a 4 horas.

En una modalidad, se retira el agua que se genera durante la reacción del paso (a) mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica. En una modalidad particular, el agua se retira en forma azeotrópica.

Luego de que se mantiene la reacción a temperatura elevada (por ejemplo, a reflujo), se permite que la reacción se enfríe o se la lleva hasta una temperatura de alrededor de 30 - 50 °C. El enfriamiento puede llevarse a cabo durante un período de 15 minutos a 2 horas. Luego, pueden tomarse muestras de la mezcla de reacción fría para determinar su pureza. La pureza de la mezcla de reacción resultante es tal

que no más de 2 % p/p del compuesto de fórmula (X) permanece sin reaccionar.

Una vez que se completa la reacción del paso (a), puede lavarse el producto con agua o con una solución de lavado acuosa, y luego secarse para proporcionar el compuesto imina de fórmula (XII). Es posible facilitar el secado si se calienta el producto imina lavado a reflujo y se seca azeotrópicamente hasta que no se observa más agua en el bol de recolección. El proceso de secado azeotrópico puede llevarse a cabo durante un período de tiempo de 2 a 4 horas. Luego se enfría y recoge la imina seca. La pureza del producto seco de fórmula XII es tal que contiene no más de 1 %, y preferentemente 0.5 %, p/p de agua.

15

Es posible facilitar la reducción de la imina en el paso (b) para obtener el compuesto de fórmula A con cualquier agente reductor adecuado. En una modalidad, el agente reductor es un hidruro metálico. Un agente reductor particularmente adecuado es borohidruro de sodio.

20

En una modalidad, la reducción se ve facilitada al hacer reaccionar borohidruro de sodio con ácido acético para formar triacetoxiborohidruro de sodio como especie activa de agente reductor. La especie de triacetoxiborohidruro de sodio puede ser formada *in situ* o, en forma alternativa, puede formarse previamente y agregarse a la imina de fórmula (XII).

25

En una modalidad, se mezcla borohidruro de sodio con ácido acético antes de la reacción con el compuesto imina de

30

fórmula (XII). La reacción entre borohidruro de sodio y el ácido acético es exotérmica, por lo que el recipiente de reacción se enfría a menos de 15°C. Resulta aun más adecuado mantener la reacción a una temperatura de entre 0 y 10°C.

5

En una modalidad alternativa, primero se agrega el borohidruro de sodio a un recipiente de reacción y se disuelve en un solvente (por ejemplo, tolueno) antes de agregar la imina de fórmula (XII). La temperatura del
10 recipiente de reacción puede mantenerse entre 15 y 25 °C. Luego de la adición de la imina de fórmula (XII) se agrega ácido acético durante un período de tiempo de hasta 2 horas. Durante la adición del ácido acético, el recipiente de reacción puede mantenerse a una temperatura de entre 15 y
15 25 °C. En esta modalidad, la especie de triacetoxiborohidruro de sodio se genera *in situ*.

Cuando la especie de triacetoxiborohidruro de sodio fue formada previamente, la reacción de reducción del paso (b) se
20 lleva a cabo a una temperatura de entre 10 y 40°C, más preferentemente de entre 20 y 30 °C, durante 1 a 24 horas, y más preferentemente entre 6 y 12 horas (por ejemplo, entre 10 y 12 horas).

25 Cuando la especie de triacetoxiborohidruro de sodio se genera *in situ*, la reducción del paso (b) se lleva a cabo a una temperatura de entre 10 y 40 °C, más preferentemente de entre 15 y 30 °C, durante 1 a 5 horas, y más preferentemente entre 1 y 3 horas.

30

Los solventes adecuados para el paso (b) son los mismos que los adecuados para el paso (a) antemencionado. Por lo tanto, el solvente del paso (b) es el mismo que el solvente utilizado en el paso (a). En una modalidad, se utiliza 5 tolueno como el solvente en ambos pasos (a) y (b).

La pureza del producto resultante de fórmula (A) es tal que no más de 4 %, y preferentemente 2 %, p/p del compuesto de fórmula (XII) permanece sin reaccionar.

10

Se lava el producto del paso (b) para eliminar cualquier impureza y luego se recoge el producto, por ejemplo, mediante destilación. En una modalidad, el producto del paso (b) se lava con solución de bicarbonato (por 15 ejemplo, solución de bicarbonato de sodio 15 % p/p) y luego agua, y se recoge el producto mediante, por ejemplo, destilación.

Luego se hace reaccionar el compuesto de fórmula A, de 20 manera adecuada, para formar una sal de adición de ácido que puede ser recogida (tal como se indica en el paso (c) antemencionado). Se puede usar cualquier ácido adecuado con este fin. En una modalidad, el ácido es ácido clorhídrico que proporciona la sal de HCl del compuesto de fórmula (A). La 25 sal de clorhidrato resulta conveniente debido a que facilita el procesamiento y la purificación cuando son necesarias después de esta reacción. En modalidades alternativas se utilizan HBr o ácidos sulfónicos, por ejemplo, ácido metanosulfónico.

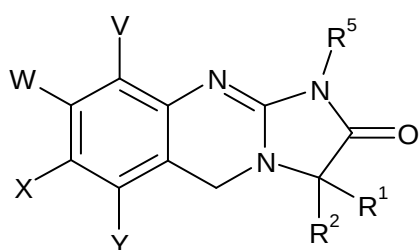
30

Se lleva a cabo el paso (c) en forma adecuada en presencia de un solvente adecuado. Se puede usar cualquier solvente adecuado en este proceso. Un ejemplo de solvente adecuado es un alcohol, por ejemplo, alcohol isopropílico.

5 Tal como anteriormente, la selección de solvente dependerá de las solubilidades de los reactivos, en este caso, es necesaria la solubilidad de la base libre en el solvente para asegurar que funcione el proceso de formación de sal.

10 Preparación de compuestos de fórmula B

Tal como se indicó anteriormente, la presente invención también proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (B) o una sal farmacéuticamente
15 aceptable de este:



(B)

20 donde:

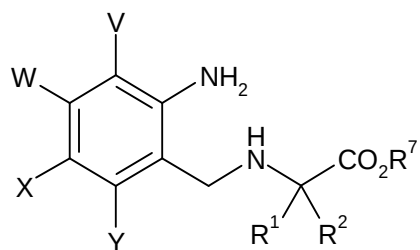
R¹, R², V, W, X e Y son todos como se definieron anteriormente respecto a la fórmula A, y

25 R⁵ es H, alquiloC₁₋₆ u OH,

el proceso comprende los pasos de:

(a) formar un compuesto de fórmula A a partir de un compuesto de fórmula (X) tal como se definió anteriormente,

5 (b) reducir el compuesto de fórmula (A) para formar un compuesto de fórmula (XIII):

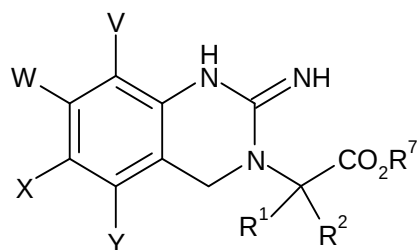


(XIII)

10

(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) preparado en el paso (b) anterior con bromuro de cianógeno en un solvente adecuado para formar un compuesto de fórmula (XIV),

15



(XIV)

(d) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIV) en condiciones de cicloalquilación para formar un compuesto de la fórmula (B) y

(e) luego, opcionalmente, formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (B).

En el paso (b) del proceso anteriormente definido, el grupo nitro aromático en el derivado de glicina de fórmula (A) se reduce con un agente reductor convencional. Un procedimiento tal conocido en la técnica es el uso de una mezcla de cloruro de estaño y ácido clorhídrico para llevar a cabo la reducción. Sin embargo, en los casos en los que sea posible, la presente invención busca evitar el uso de reactivos de estaño. Los catalizadores preferidos se basan en metales o complejos metálicos de rodio, iridio, paladio, platino, rutenio y osmio. En una modalidad preferida, se someten los compuestos de fórmula (A) a hidrogenación catalítica con un catalizador metálico o de base metálica tal como platino, óxido de platino, rodio y paladio sobre carbono a presión de hidrógeno. La reacción de hidrogenación catalítica se puede realizar en condiciones heterogéneas u homogéneas. También podría utilizarse catálisis de transferencia de fase con catalizadores de transferencia de fase. Un catalizador preferido es Pd/C, tal como paladio sobre carbono activado. Una vez que la reacción se completa, es posible retirar el catalizador mediante filtrado.

En una modalidad particular, el compuesto de fórmula (A) se hace reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador de platino sobre carbono hasta que se completa la reacción. En una modalidad, la etapa de hidrogenación se lleva a cabo empezando en aproximadamente la presión atmosférica de hidrógeno hasta que la velocidad de absorción de hidrógeno disminuya, seguido de aumento gradual de la presión de hidrógeno, según corresponda. La presión del gas

hidrógeno puede ser de 1 a 3 bar y es preferentemente de 2 bar. La reacción de hidrogenación se lleva a cabo de forma adecuada mientras se mantiene una temperatura de 15-25 °C.

5 En una modalidad alternativa, la etapa de hidrogenación se lleva a cabo mediante la presurización del recipiente de reacción con gas hidrógeno. De manera adecuada, la reacción continúa durante 2 a 8 horas, por ejemplo 6 horas, o hasta que cese la absorción de hidrógeno. De manera adecuada, la
10 presión del gas hidrógeno en el recipiente de reacción es de 1 a 3 bar, especialmente 2 bar.

 Se puede usar cualquier solvente adecuado para el procedimiento de hidrogenación. En una modalidad, el solvente
15 es un solvente miscible en agua, tal como metanol. En una modalidad, el compuesto de fórmula (A) se agrega a un recipiente que contiene metanol y el catalizador. Luego se introduce hidrógeno a la mezcla de reacción, como se detalló anteriormente.

20

 Las condiciones adecuadas para los pasos (c) y (d) en los procesos anteriores se conocen en la técnica, véase, por ejemplo, WO 2010/070318, cuyo contenido se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia. Para
25 evitar dudas, el contenido de esta descripción en lo que respecta a los pasos (c) y (d) forma parte de una modalidad de los procesos de la presente descripción.

 En una modalidad, una vez que se completa la reacción
30 en el paso (b) y se ha retirado el catalizador de

hidrogenación, se agrega bromuro de cianógeno y reacciona con el compuesto de fórmula (XIII) para formar el compuesto de fórmula (XIV). Esta reacción del paso (c) se lleva a cabo en metanol, aunque también se pueden usar cualesquiera otros
5 solventes o mezclas de solventes miscibles en agua.

De manera adecuada, la reacción entre el bromuro de cianógeno y el compuesto de fórmula (XIII) se facilita calentando la mezcla de reacción a reflujo (aproximadamente
10 65 °C si el solvente es metanol). La reacción puede continuar hasta que se complete. Se pueden necesitar tiempos de reacción de 2 a 12 horas, más típicamente de 8 a 10 horas. Una vez que se completa la reacción, la mezcla de reacción se enfría.

15

El próximo paso en el proceso, el paso (d), implica hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) formado en el paso (c) en condiciones de cicloalquilación. De manera adecuada, la cicloalquilación del compuesto de fórmula (XIV)
20 se facilita sometiendo a reflujo el compuesto en un alcohol orgánico en presencia de una base adecuada. Puede usarse cualquier base adecuada. En una modalidad, la base es bicarbonato de sodio. En una modalidad alternativa, la base es carbonato de sodio. El carbonato o bicarbonato puede
25 agregarse a la mezcla de reacción como una solución acuosa. Preferentemente, la base agregada para inactivar la reacción es carbonato de sodio, ya que requiere que se agregue un volumen mucho más bajo de solución, lo que reduce drásticamente el volumen que se debe filtrar para recoger el
30 producto final. Esto a su vez reduce el tiempo de filtración

drásticamente, lo que resulta en ventajas significativas en cuanto al ahorro de tiempo y costos.

En una modalidad, se agrega una solución de carbonato de sodio 15 % p/p y la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de 30 a 50 °C, más preferentemente de 35 a 45 °C, durante un período de tiempo de 2 a 7 horas, más preferentemente de 3 a 5 horas. Luego, la temperatura puede reducirse (por ejemplo, a 20, a 25 °C). La mezcla de reacción fría se puede seguir agitando por al menos una hora.

El compuesto de fórmula (B) resultante preparado mediante la reacción descrita en el paso (d) se puede recoger luego mediante filtración y se puede lavar (opcionalmente con agua y/o acetona) y secar.

En el paso (e), la base libre del compuesto de fórmula (B) puede convertirse opcionalmente en una sal de adición de ácido mediante la disolución de la base libre en un solvente adecuado y agregando el ácido adecuado. La sal se puede recoger mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica. No es necesario aislar la base libre del compuesto de fórmula (B) previo a la formación de la sal. La sal deseada puede generarse mediante la adición del ácido adecuado a la base libre cruda preparada en el paso (d). La sal deseada se puede recoger, lavar y secar de manera similar.

La presente invención incluye la síntesis de todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente

aceptables de las fórmulas (A), (B) y (IX) a (XIV), donde uno o más átomos se remplazan con átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente a la masa atómica o al número de masa que se encuentra normalmente en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, (^2H y ^3H), carbono (^{11}C , ^{13}C y ^{14}C), cloro, (^{36}Cl), flúor, (^{18}F), yodo, (^{123}I e ^{125}I), nitrógeno, (^{13}N y ^{15}N), oxígeno, (^{15}O , ^{17}O y ^{18}O), fósforo, (^{32}P) y azufre, (^{35}S).

Determinados compuestos marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármaco y/o sustrato en el tejido. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y los medios fáciles de detección.

20

La sustitución con isótopos más pesados como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N pueden ser útiles en estudios de

topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del sustrato.

Los compuestos marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado previamente utilizado.

El experto entenderá que la adaptación de los métodos descritos en la presente y/o la adaptación de los métodos conocidos en la técnica se podría aplicar a los procesos de la presente invención.

Por ejemplo, el experto reconocerá inmediatamente los textos estándar, tales como "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 o ediciones posteriores), "March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure", MB Smith, J. March, Wiley, (6a edición (2007) o posterior) "Advanced Organic Chemistry, Part B, Reactions and Synthesis", FA Carey, RJ Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publications, (2001 o ediciones posteriores), "Organic Synthesis - The Disconnection Approach", S Warren (Wiley), (1982 o ediciones posteriores), "Designing Organic Syntheses" S Warren (Wiley) (1983 o ediciones posteriores), "Guidebook To Organic Synthesis" RK Mackie y DM Smith (Longman) (1982 o ediciones posteriores), etc., y las referencias que allí se encuentran

como guía. Los procedimientos para realizar las transformaciones sintéticas estándar también se pueden encontrar en www.orgsyn.org.

5 Ejemplos

1A. 2,3-dicloro-6-nitrobenzaldehído



10

Preparación de 2,3-dicloro-6-nitrobenzaldehído

Se agregó ácido sulfúrico concentrado (450 Kg) a 2,3-diclorobenzaldehído (59 Kg) y la mezcla se calentó a 40-44 °C durante 2 horas, con agitación, para disolver todos los sólidos, luego se enfrió a 20-25 °C durante un período de 95 minutos. Se agregó ácido nítrico (70 % p/p, 34.5 Kg) a la solución, manteniendo la temperatura entre 16 y 28 °C, durante un período de 110 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 130 minutos, a 21-25 °C, y luego se inactivó mediante la adición controlada durante 225 minutos en 1080 Kg de agua (previamente enfriada a 0-5 °C), manteniendo la temperatura entre 2-20 °C, incluyendo un enjuague de recipiente de ácido sulfúrico concentrado (9.2 Kg). La suspensión resultante se agitó durante 180 minutos a 10-14°C, luego se aisló mediante filtración y se lavó con agua (2 x

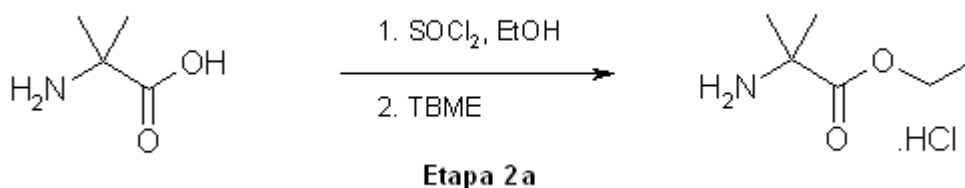
297 Kg) previamente enfriada (0-15 °C). El crudo sólido aislado (peso bruto 151.3 Kg, peso activo 51.6 kg) se disolvió en éter metil terc-butílico (590 L) y se lavó con agua (165L), solución de carbonato de sodio 10 % p/p (165 L) y luego agua (165 L). El solvente se retiró mediante destilación a presión reducida a 17-20°C hasta que se alcanzó un volumen de 160 L, tras lo cual se agregó heptano (1140 L). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 54 minutos y se agitó a 60-65 °C durante 110 minutos, luego se enfrió a 15-20 °C durante 11.5 horas. El material se aisló por filtración y se lavó con heptano 90 L) luego se secó al vacío a 40-45 °C para proporcionar 2,3-dicloro-6-nitrobenzaldehído (21.3 Kg) con 96.3 % de pureza (HPLC) en 29 % de rendimiento.

15

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10.4 (s, 1H); δ 8.0 (d, 1H); δ 7.8 (d, 1H)

2A. clorhidrato de éster etílico del ácido 2-aminoisobutírico

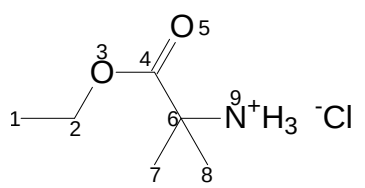
20



Se agregó etanol (395 L) al ácido 2-aminoisobutírico (79 Kg) y la mezcla se agitó a 20 °C. Se agregó cloruro de tionilo (91.2 Kg), manteniendo la temperatura a $\leq$ 40 °C. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 6 horas. El

25

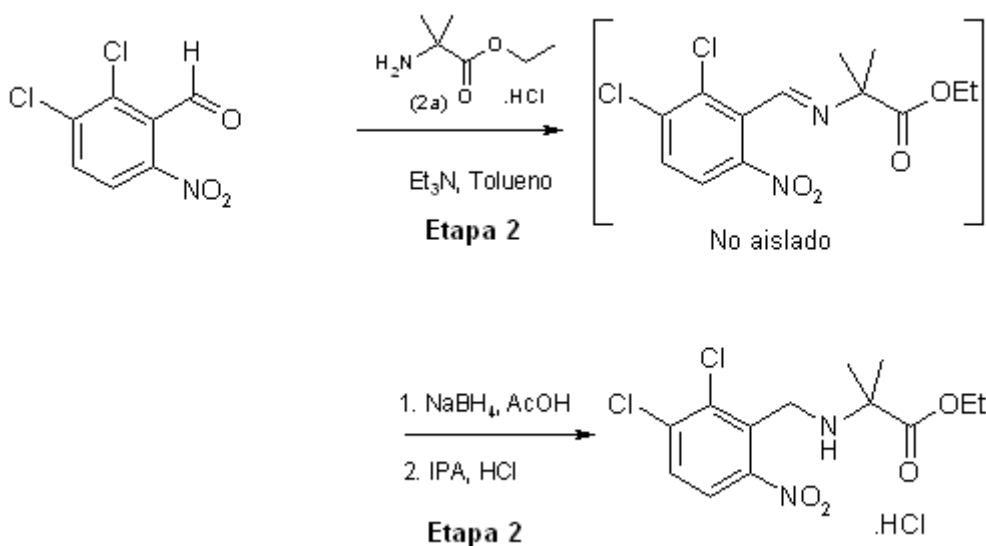
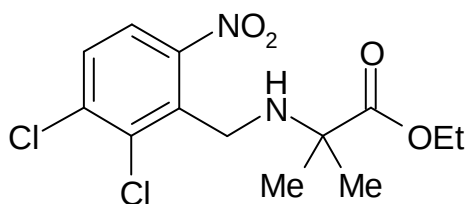
contenido se destiló bajo presión atmosférica hasta un volumen residual de aproximadamente 200 L durante un período de 14 horas. La mezcla se enfrió a 45-50 °C y se agregó éter metil terc-butílico (395 L). La mezcla se enfrió a 0-5 °C y se agitó durante 1 hora. El material se aisló por filtración y se lavó con éter metil terc-butílico (160 L) previamente enfriado a 0-5 °C, luego se secó al vacío a 30-40°C para proporcionar clorhidrato del éter 2-aminoisobutirato (105.5 Kg) con 86.2 % de pureza en 71 % de rendimiento (en función del activo).



Cambio químico (ppm)	Señal, H	Designación provisional
1.2	D, 3H	1
1.5	D, 6H	7, 8
2.5	Quinteto	DMSO
3.4	BS	Agua
4.2	Cuarteto, 2H	2
8.8	BS, 3H*	9

* = La amina tiene 3 protones en vez de 2 porque se encuentra protonada en el HCl en la solución.

3A. clorhidrato de 1-[(2,3-dicloro-6-nitrobencil)amino] isobutirato de etilo (a través de la imina)



5 Parte A

Se cargó etanol (325 Kg) con clorhidrato de 2-aminoisobutirato (37.1 Kg) y la mezcla se agitó a $\leq 20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó clorhidrato de tionilo (13.2 Kg) durante 10 minutos manteniendo la temperatura a $15\text{-}22\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla se calentó a reflujo ($77\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante un período de 93 minutos. La mezcla se agitó a reflujo durante 250 minutos, se enfrió a $\leq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agregó tolueno (20 L) y la mezcla se destiló a presión atmosférica hasta un volumen residual de 100 L durante un período de 405 minutos. Se agregó tolueno (200 L) al residuo y la mezcla se destiló al vacío hasta un volumen residual de 100 L durante un período de 125 minutos manteniendo la temperatura a $\leq 42\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó tolueno (200 L) al residuo y la mezcla se destiló al vacío hasta un volumen residual de

100 L durante un período de 180 minutos manteniendo la temperatura a ≤ 44 °C.

Parte B

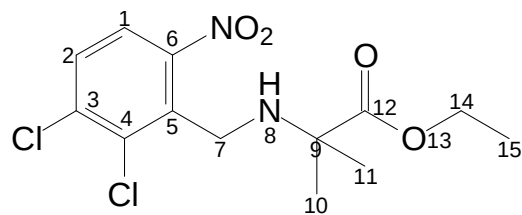
5

Se agregó tolueno (250 L) a 2,3-dicloro-6-nitrobenzaldehído (46.4 Kg) y la mezcla se agitó a 20-23 minutos hasta que se formó una solución (1 hora). La solución se agregó a la solución de clorhidrato de 2-aminoisobutirato de la parte A, seguido por un enjuague en línea de tolueno (50 L). Se agregó trietilamina (31.9 Kg) a la solución durante un período de 25 minutos, manteniendo la temperatura entre 17 y 20 °C, seguido por tolueno (10 L). La mezcla se calentó a 110°C y se agitó bajo reflujo azeotrópico durante 185 minutos, en cuyo punto la verificación durante el proceso indicó < 2 % de 2,3-dicloro-6-nitrobenzaldehído restante. La mezcla se enfrió a 20-25 °C y se lavó con agua (2 x 225 L), luego se calentó a reflujo y se agitó bajo reflujo azeotrópico durante 325 minutos, en cuyo punto la verificación durante el proceso indicó un contenido de agua de < 0.5 % p/p.

Parte C

25 Se agregó tolueno (270 L) a borohidrato de sodio (16 Kg), la mezcla se agitó a 0-5 °C y se agregó ácido acético (102.1 Kg) durante un período de 190 minutos, manteniendo la temperatura entre 0 y 20 °C, seguido por tolueno (10 L). La solución de imina de la Parte B se agregó a la mezcla durante 30 un período de 95 minutos, manteniendo la temperatura entre 1-

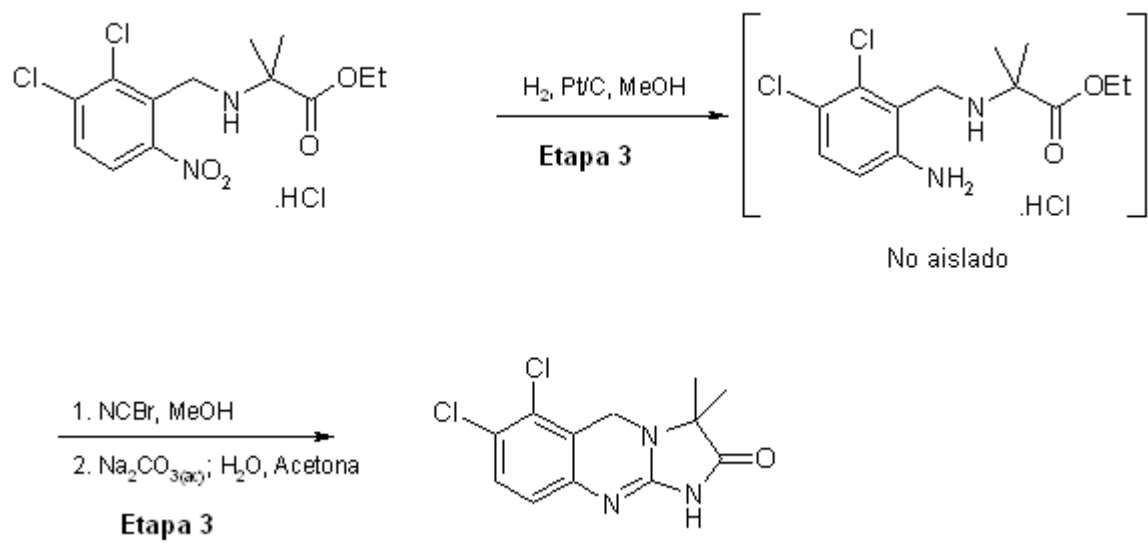
8 °C, seguido por tolueno (50 L, luego 20 L). La mezcla se entibió a 20-30 °C y se agitó a 22-28 °C durante 12 horas, en cuyo punto la verificación durante el proceso indicó ≤ 4 % de imina restante. Se agregó solución de carbonato de sodio al 5 15 % (370 L) a la mezcla, manteniendo la temperatura entre 20-30 °C, la mezcla se agitó durante 105 minutos y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (225 L), la solución orgánica se concentró al vacío a 18-30 °C hasta el volumen mínimo de agitación, se agregó alcohol isopropílico 10 (675 L) y la solución se concentró al vacío a 18-29 °C hasta el volumen mínimo de agitación. Una solución de HCl en alcohol isopropílico (HCl 15.7 % p/p, 73.6 Kg) se agregó a la solución de imina, manteniendo la temperatura entre 15-21 °C durante un período de 22 minutos, la mezcla se enfrió a 0-5 15 °C durante 35 minutos, se agitó a 2-5 °C durante 135 minutos y luego se filtró, se lavó con alcohol isopropílico (2 x 100 L, previamente enfriado a 0-5 °C) y se secó en el filtro, hasta que la pérdida en el secado indica ≤ 20 % p/p, para proporcionar clorhidrato de 1-[(2,3-dicloro-6- 20 nitrobencil)amino]isobutirato de etilo (61.8 Kg, rendimiento activo 57.2 Kg) con 92.68 % de pureza, mediante HPLC, en 75 % de rendimiento.



Cambio químico (ppm)	Señal, H	Designación provisional
1.26	T, 3H	15
1.66	BS, 6H	10,11
4.26	Q, 2H	14
4.76	BS, 2H	7
8.07	D, 1H	2
8.24	D, 1H	1
9.88	BS, H	8

4A. 3,3-dimetilanagrelida

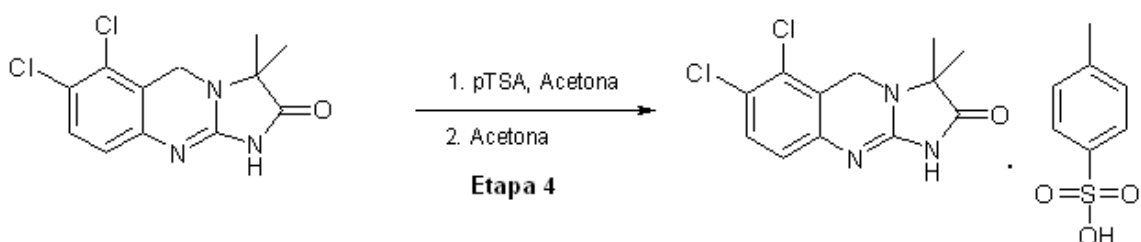
5



Se agregó metanol (151 Kg) a platino sobre carbono
10 activado al 5 % (1.78 Kg) y se agregó clorhidrato de 1-[(2,3-
dicloro-6-nitrobencil)amino]isobutirato de etilo (17.8 Kg),

seguido por metanol (40 Kg). La mezcla se agitó bajo hidrógeno (2 bar) durante 7 horas a 20-27 °C luego de cuyo período la verificación durante el proceso indicó que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se purgó bajo nitrógeno, se filtró y la torta de filtrado se lavó con metanol (47.5 Kg). Se agregó bromuro de cianógeno (7.6 Kg) a la solución de metanol de clorhidrato de 1-[(6-amino-2,3-diclorobencil)amino]isobutirato de etilo a 20-25 °C, seguido por metanol (10 L) y la mezcla se calentó y se agitó a 63-64 °C durante 10 horas, en cuyo punto la verificación durante el proceso indicó 1.7 % de 1-[(6-amino-2,3-diclorobencil)amino]isobutirato de etilo restante. La mezcla se enfrió a 38 °C, se agregó carbonato de sodio al 15 % (43 Kg), manteniendo la temperatura entre 37-38°C y la mezcla se agitó a 38-40 °C durante 285 minutos. La mezcla se enfrió a 20-25 °C durante un período de 70 minutos, y se agitó a 20-25 °C durante 80 minutos, se filtró y la torta de filtrado se suspendió con agua (3 x 50 L), luego acetona (50 L) y el producto se secó a 45 °C durante 8 horas para proporcionar 3,3-dimetilanagrelida (8 Kg) con 99.28 % p/p de pureza, mediante HPLC, en 60 % de rendimiento.

5A. Tosilato de 3,3-dimetilanagrelida



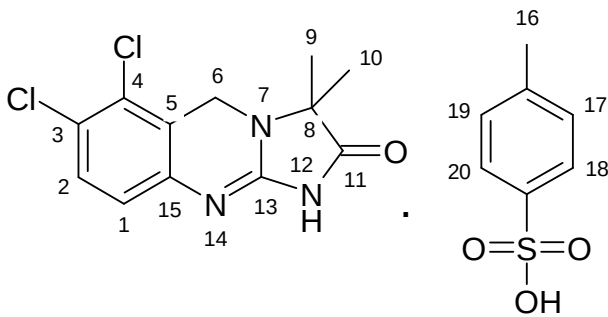
Parte A

Se agregó 3,3-dimetilanagrelida (7.1 Kg) a acetona (232 L), seguido por un enjuague en línea de acetona (40 Kg). La
5 suspensión se agitó a 20-21 °C durante 35 minutos y se agregó monohidrato del ácido *para*-tolueno sulfónico (5.1 Kg), disuelto en acetona (15.4 L), seguido por un enjuague en línea de acetona (15.4 L). La mezcla se calentó a reflujo (58 °C) durante un período de 52 minutos, se agitó a reflujo
10 durante 45 minutos, se filtró, el filtro se lavó con acetona (20 L, previamente calentada a 40-45 °C) y la mezcla se concentró mediante destilación atmosférica, durante un período de 205 minutos, hasta un volumen residual de aproximadamente 90 L. La solución se mantuvo a 42-49°C
15 durante 4.5 horas.

Parte B

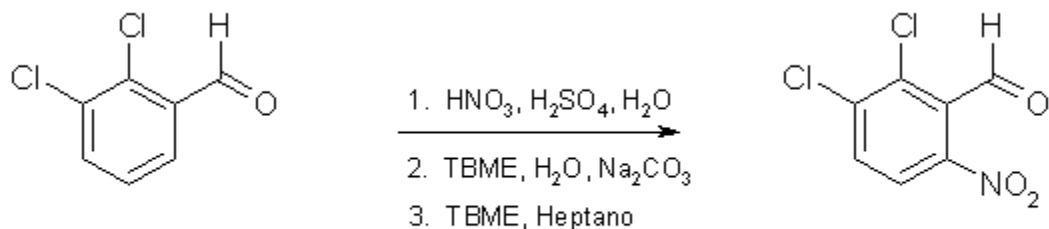
Se agregó 3,3-dimetilanagrelida (7.1 Kg) a acetona (232
20 L), seguido por un enjuague en línea de acetona (40 Kg). La suspensión se agitó a 18-20 °C durante 56 minutos y se agregó monohidrato del ácido *para*-tolueno sulfónico (5.1 Kg), disuelto en acetona (15.4 L), seguido por un enjuague en línea de acetona (15.4 L). La mezcla se calentó a reflujo (58
25 °C) durante un período de 25 minutos, se agitó a reflujo durante 35 minutos, se filtró, el filtro se lavó con acetona (20 L, previamente calentada a 40-45 °C) y la solución se agregó a la solución formada en la Parte A. La mezcla se calentó a reflujo durante un período de 23 minutos y luego la
30 mezcla se concentró mediante destilación atmosférica, durante

un período de 195 minutos, hasta un volumen residual de 225 L. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos, se enfrió a 5 °C durante un período de 190 minutos y se agitó a 2-5 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró, la torta de 5 filtrado se lavó con acetona (32 L) previamente enfriada a 0-5 °C y el sólido se secó al vacío a 45 °C durante 33 horas para proporcionar tosilato de 3,3-dimetilanagrelida (17.5 Kg) con 99.77 % de pureza, mediante HPLC, en 78 % de rendimiento.



10

Cambio químico (ppm)	Señal, H	Designación provisional
7.64	D, 1H	2
7.49	D, 2H	17, 19
7.13	Q, 3H	1, 18, 20
4.68	S, 2H	6
2.28	S, 3H	16
1.47	S, 6H	9, 10

1B. 2,3-dicloro-6-nitrobenzaldehído**Etapas 1**

5

Preparación de 2,3-dicloro-6-nitrobenzaldehído

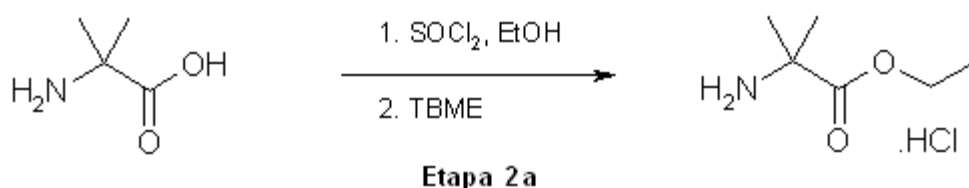
Se agregó ácido sulfúrico concentrado (450 Kg) a 2,3-diclorobenzaldehído (59 Kg) y la mezcla se calentó a 40-45 °C durante 1 a 2 horas, con agitación, para disolver todos los sólidos, luego se enfrió a 20-25 °C durante un período de hasta 60 minutos. Se agregó ácido nítrico (70 % p/p, 34.5 Kg) a la solución, manteniendo la temperatura entre 15 y 30 °C, durante un período de hasta 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 a 2 horas, a 20-30 °C, y luego se inactivó mediante la adición controlada durante un período de hasta 3 horas en 1080 Kg de agua (15-25 °C), manteniendo la temperatura entre 15-25 °C, incluyendo un enjuague de recipiente de ácido sulfúrico concentrado (9.2 Kg). La suspensión resultante se agitó durante un período de hasta 30 minutos a 15-25°C, luego se aisló mediante filtración y se lavó con agua (15-25 °C, 2 x 297 Kg).

El crudo sólido aislado se disolvió en éter metil terci-
butílico (590 L) y se lavó con agua (165 L), solución de
carbonato de sodio 10% p/p (165 L) y luego agua (165 L). El

solvente se retiró mediante destilación a presión atmosférica hasta que se alcanzó un volumen de 130 L. El recipiente se enfrió a 35-40 °C tras lo cual se agregó heptano (1140 L). La suspensión resultante se calentó a 25-30 °C. El material se
5 aisló por filtración y se lavó con heptano (90 L), luego se secó al vacío a 40-45 °C para proporcionar 2,3-dicloro-6-nitrobenzaldehído.

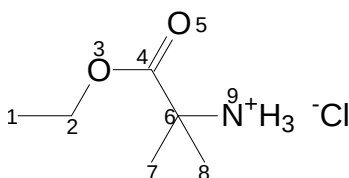
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ10.4 (s, 1H); δ 8.0 (d, 1H); δ
10 7.8 (d, 1H)

2B. clorhidrato del éster etílico del ácido 2-aminoisobutírico



15

Se agregó etanol (400 L) al ácido 2-aminoisobutírico (22.0 Kg). Se agregó cloruro de tionilo (30 Kg) a la mezcla, manteniendo la temperatura a ≤ 40 °C. La mezcla se calentó a
20 reflujo y se agitó durante un período de 4 a 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ≤ 40 °C. El contenido se diluyó bajo presión atmosférica hasta un volumen residual de aproximadamente 100 L.



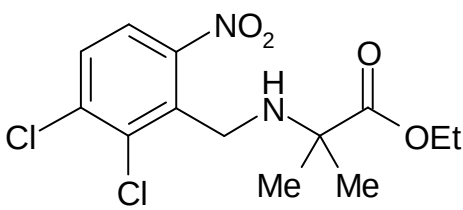
25

Cambio químico (ppm)	Señal, H	Designación provisional
1.2	D, 3H	1
1.5	D, 6H	7, 8
2.5	Quinteto	DMSO
3.4	BS	Agua
4.2	Cuarteto, 2H	2
8.8	BS, 3H*	9

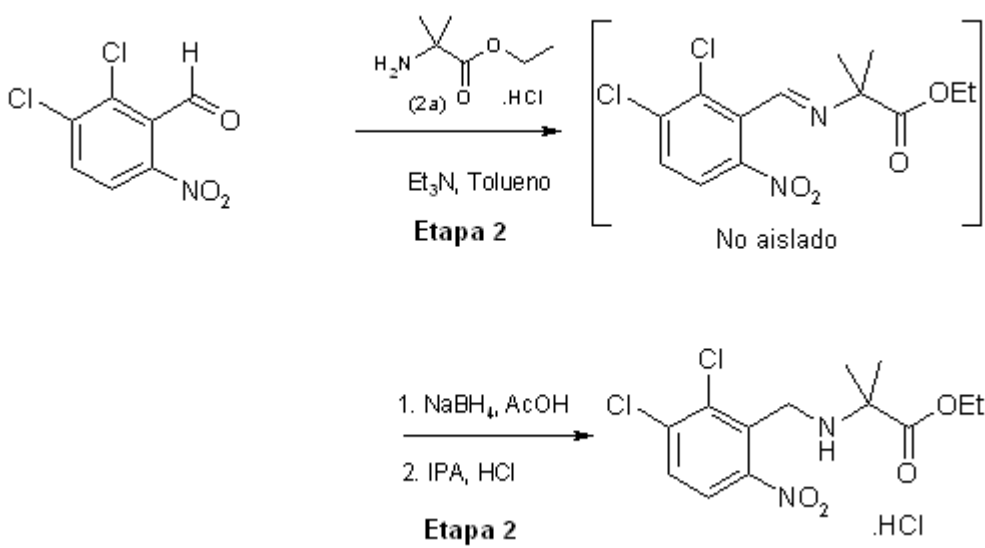
* = La amina tiene 3 protones en vez de 2 porque se encuentra protonada en el HCl en la solución.

5

3B. clorhidrato de 1-[(2,3-dicloro-6-nitrobenzil)amino] isobutirato de etilo (a través de la imina)



10

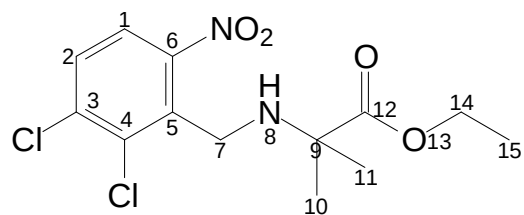


Se agregó tolueno (250 L) a 2,3-dicloro-6-nitrobenzaldehído (42.0 Kg) y la mezcla se agitó hasta que se formó una solución (30 minutos). La solución se agregó a la
5 solución de clorhidrato de 2-aminoisobutirato del Ejemplo 2A anterior, seguido por un enjuague en línea de tolueno (50 L). Se agregó trietilamina (29 Kg) a la solución durante un período de hasta 30 minutos, seguido por la adición de tolueno (10 L). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó
10 bajo reflujo azeotrópico durante 3 horas, en cuyo punto la verificación durante el proceso indicó $< 2 \%$ de 2,3-dicloro-6-nitrobenzaldehído restante. El contenido se lavó con agua (2 x 225 L), luego se calentó a reflujo y se agitó bajo reflujo azeotrópico hasta que no se observó más agua en el
15 recipiente del azeótropo. El contenido se enfrió a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, en cuyo punto la verificación durante el proceso indicó un contenido de agua $< 0.5 \%$ p/p.

Se agregó tolueno (150 L) a borohidruro de sodio (7.9
20 Kg) y la mezcla se agitó a $15\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solución imina obtenida en el párrafo anterior se cargó a la mezcla de tolueno/borohidruro de sodio, manteniendo la temperatura a $15\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se realizó un enjuague en línea de tolueno (20 L). Se agregó ácido acético (52 Kg) durante un período de hasta
25 120 minutos manteniendo la temperatura entre $15\text{ y }25\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido por tolueno (10 L) como un enjuague en línea. La mezcla se agitó por no más de 3 horas, en cuyo punto la verificación durante el proceso indicó $\leq 2\%$ de imina restante.

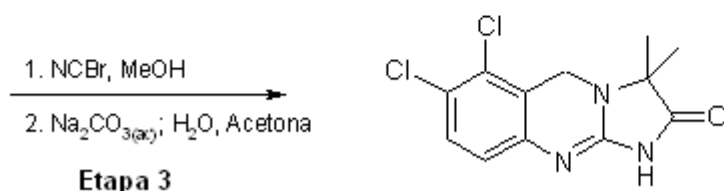
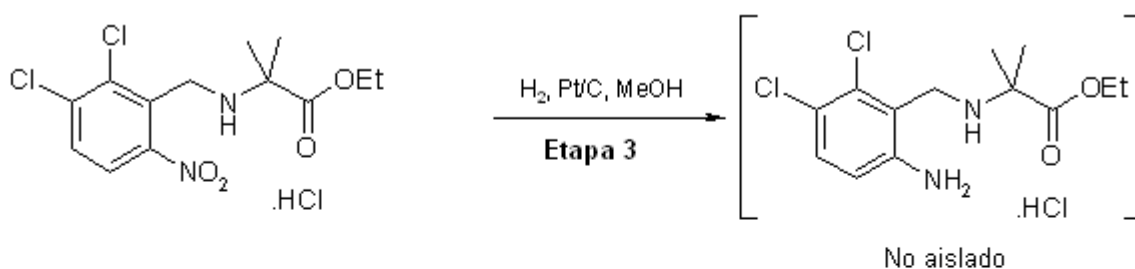
Se agregó solución de carbonato de sodio al 15 % (250 L) a la mezcla, manteniendo la temperatura entre 15 y 25 °C, la mezcla se agitó durante 1 a 2 horas y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (225 L) y la solución orgánica se concentró al vacío a no más de 60 °C hasta el volumen mínimo de agitación. Una solución de HCl en alcohol isopropílico (HCl 15.7 % p/p) se agregó a la solución de imina, manteniendo la temperatura entre 15-25 °C, la mezcla se enfrió a -5 a 0 °C, se agitó durante 1 a 3 horas y luego se filtró, se lavó con alcohol isopropílico (2 x 100 L, previamente enfriado a 0-5 °C) y se secó en el filtro, hasta que la pérdida en el secado indica ≤ 5 % p/p, para proporcionar clorhidrato de 1-[(2,3-dicloro-6-nitrobenzil) amino]isobutirato de etilo.

15



Cambio químico (ppm)	Señal, H	Designación provisional
1.26	T, 3H	15
1.66	BS, 6H	10,11
4.26	Q, 2H	14
4.76	BS, 2H	7
8.07	D, 1H	2
8.24	D, 1H	1
9.88	BS, H	8

4B. 3,3-dimetilanagrelida



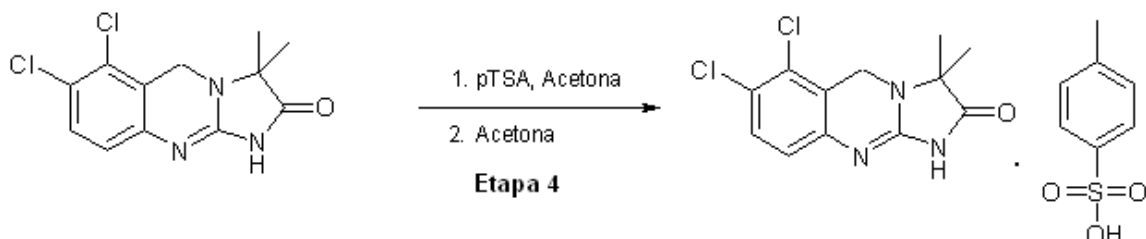
5

Se agregó metanol (570 Kg) a platino sobre carbono activado al 5 % (5.3 Kg) y se agregó clorhidrato de 5-[(2,3-dicloro-6-nitrobencil)amino]isobutirato de etilo (53.0 Kg), seguido por metanol (40 Kg). La hidrogenación luego se lleva a cabo empezando en aproximadamente la presión atmosférica hasta que la absorción de hidrógeno disminuye, después de lo cual se aumentó de forma gradual la presión de hidrógeno a 2 bar mientras se mantenía a 15-20 °C. La mezcla se agitó a 15-25 °C bajo hidrógeno (2 bar) hasta que la absorción de hidrógeno se detiene, luego de cuyo período la verificación durante el proceso indicó que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se purgó bajo nitrógeno, se filtró y la torta de filtrado se lavó con metanol (80 Kg).

Se agregó bromuro de cianógeno (22.7 Kg) a la solución de metanol de clorhidrato de 1-[(6-amino-2,3-diclorobencil)amino]isobutirato de etilo a 15-25 °C, seguido

por metanol (50 L) como un enjuague en línea y la mezcla se calentó y se agitó a 63-64 °C durante 8 a 10 horas, en cuyo punto la verificación durante el proceso indicó menos del 4% de 1-[(6-amino-2,3-diclorobencil)amino]isobutirato de etilo restante. La mezcla se enfrió a 35-45 °C, se agregó solución de carbonato de sodio al 15 % (128 Kg), manteniendo la temperatura entre 35-45 °C y la mezcla se agitó a 35-45 °C durante 4-6 horas. La mezcla se enfrió a 20-25 °C y se agitó durante 60 minutos, se filtró y la torta de filtrado se suspendió con agua (300 L), luego acetona (200 L) y el producto se secó durante no más de 12 horas para proporcionar 3,3-dimetilanagrelida.

5B. Tosilato de 3,3-dimetilanagrelida



Parte A

Se agregó 3,3-dimetilanagrelida (20 Kg) a acetona (800 L), seguido por un enjuague en línea de acetona (16 Kg) y la suspensión se agitó. Se mezcló monohidrato del ácido para-tolueno sulfónico (75 Kg) con acetona (178 Kg) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de ácido para-tolueno sulfónico/acetona (50 Kg) se agregó a la solución de 3,3-dimetilanagrelida/acetona seguido por un enjuague en línea de acetona (20 L). La mezcla se calentó a

reflujo (56 °C) durante un período de hasta 30 minutos, se filtró, el filtro se lavó con acetona (20 L, previamente calentada a 40-45 °C) y la mezcla se concentró mediante destilación atmosférica hasta un volumen residual de 5 aproximadamente 360 L. La solución se mantuvo a 35-50°C.

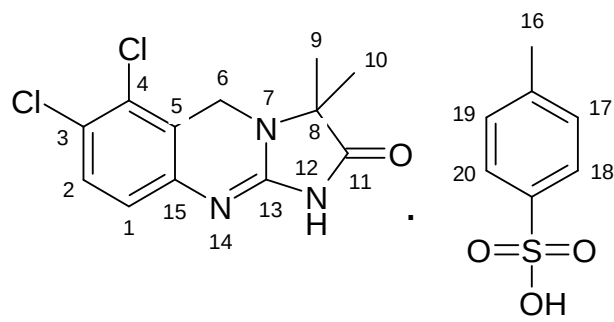
Parte B

Se agregó 3,3-dimetilanagrelida (20 Kg) a acetona (800
10 L), seguido por un enjuague en línea de acetona (16 Kg) y la suspensión se agitó. Se mezcló monohidrato del ácido para-tolueno sulfónico (75 Kg) con acetona (178 Kg) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de ácido para-tolueno sulfónico/acetona (50 Kg) se agregó a la solución de 3,3-
15 dimetilanagrelida/acetona seguido por un enjuague en línea de acetona (20 L). La mezcla se calentó a reflujo (56 °C) durante un período de hasta 30 minutos, se filtró, el filtro se lavó con acetona (20 L, previamente calentada a 40-45 °C) y la solución se agregó a la solución formada en la Parte A.
20 La mezcla se concentró mediante destilación atmosférica hasta un volumen residual de aproximadamente 360 L.

La mezcla se calentó a reflujo durante un período de 15-60 minutos. Luego, la mezcla se enfrió a 0-5 °C asegurando
25 que se logre un perfil de enfriado delicado (una disminución de temperatura de lote de aproximadamente 10-15 °C por hora). La mezcla se mantuvo a 0-5 °C durante 30 minutos. La mezcla se filtró, la torta de filtrado se lavó con acetona (75 L) previamente enfriada a 0-5 °C y el sólido se secó para
30 proporcionar tosilato de 3,3-dimetilanagrelida. La sal de

tosilato es una forma particularmente conveniente de 3,3-dimetil anagrelida porque es fácil de trabajar con ella, es cristalina y soluble, lo que permite purificación adicional hasta niveles de purificación elevados, de ser necesario.

5

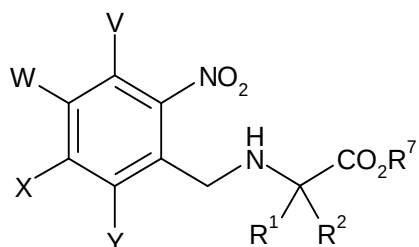


Cambio químico (ppm)	Señal, H	Designación provisional
7.64	D, 1H	2
7.49	D, 2H	17, 19
7.13	Q, 3H	1, 18, 20
4.68	S, 2H	6
2.28	S, 3H	16
1.47	S, 6H	9, 10

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (A) o una sal de este:

5



(A)

donde:

10

R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo de bloqueo que funciona para prevenir directa o indirectamente la reacción metabólica en la posición 3 de sustitución;

15

V , W , X e Y se seleccionan independientemente del grupo que comprende: H , F , Cl , I , Br , CN , alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} y alcanoílo C_{1-6} ; y

20

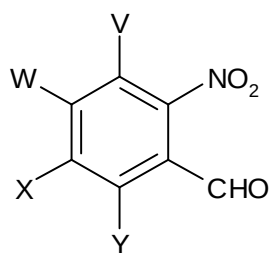
R^7 es un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo arilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que comprende: alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-SR^8$, $-OR^9$, $-NR^8R^9$, $-NO_2$, SCF_3 , halógeno, $-C(O)R^8$, $-CN$ y $-CF_3$, donde R^8 y R^9 son independientemente H o alquilo C_{1-6} .

25

el proceso comprende los pasos de:

(a) hacer reaccionar de un compuesto de la fórmula (X):

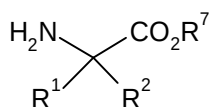
2



(X)

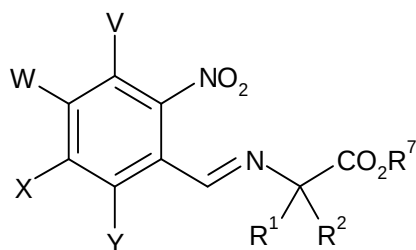
con un derivado de glicina de fórmula (XI):

5



(XI)

en presencia de una base y un solvente adecuados para formar
10 un compuesto imina de la fórmula (XII)



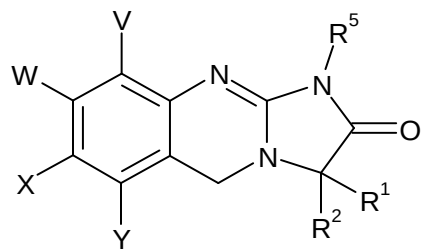
(XII)

(b) reducir el compuesto imina de la fórmula (XII) con un
15 agente reductor adecuado para formar el compuesto de la fórmula A;
y

(c) opcionalmente, aislar el compuesto de fórmula A en forma
de una sal de adición de ácido mediante la reacción del compuesto
20 de fórmula A con un ácido adecuado.

2. Un proceso para la preparación de un compuesto de la
fórmula (B) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

3



(B)

donde:

5

R^1 , R^2 , V, W, X e Y son todos como se definieron en la reivindicación 1; y

R^5 es H, alquilo C_{1-6} u OH

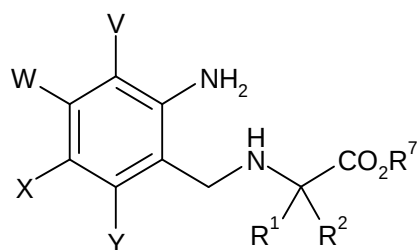
10

el proceso comprende los pasos de:

(a) formar un compuesto de fórmula A a partir de un compuesto de fórmula (X) tal como se definió anteriormente,

15

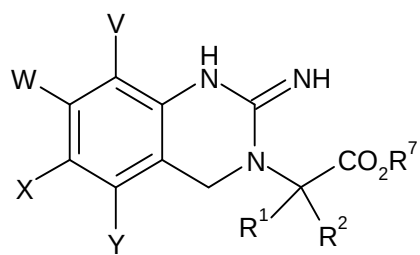
(b) reducir el compuesto de fórmula (A) para formar un compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

20

(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) preparado en el paso (b) anterior con bromuro de cianógeno en un solvente adecuado para formar un compuesto de fórmula (XIV),



(XIV)

(d) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (XIV) en condiciones de cicloalquilación para formar un compuesto de la fórmula (B) y

(e) luego, opcionalmente, formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (B).

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde X e Y son halo.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, donde X e Y son cloro.

5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde W y V son hidrógeno.

6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde ambos R¹ y R² se seleccionan de hidrógeno o metilo.

7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R¹ y R² son ambos metilo.

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde R⁵ es hidrógeno.

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^7 es metilo o etilo.

5 10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde X e Y son cloro, V y W son hidrógeno, R^1 y R^2 son ambos metilo, y R^5 es hidrógeno.

10 11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde X e Y son cloro, V y W son hidrógeno, R^1 y R^2 son ambos hidrógeno o metilo, y R^7 es metilo o etilo.

15 12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde los compuestos de fórmula (X) se preparan mediante la nitración de un compuesto de fórmula (IX) ilustrado a continuación:

