

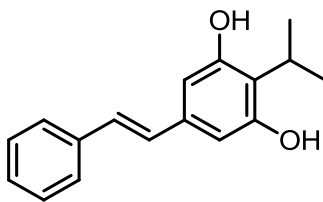
PROCESO PARA PREPARAR TAPINAROF

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

La presente solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la solicitud provisional de EE.UU. núm. 62/584,192 titulada "PROCESO", presentada el 10 de noviembre de 2017, cuyo contenido se incorpora de este modo como referencia en su totalidad.

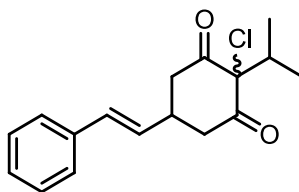
SUMARIO DE LA INVENCION

Algunas modalidades de la presente invención proporcionan un proceso para la preparación del compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo y a nuevos productos intermedios usados en el mismo



(I)

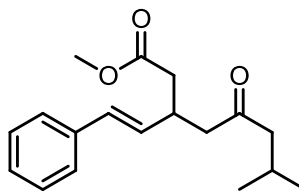
Algunas modalidades de la presente invención describen un compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo



(IIa)

y procesos para su preparación.

Algunas modalidades de la presente invención describen un compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo

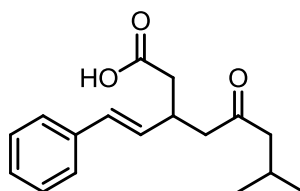


(IVa)

y procesos para su preparación.

Algunas modalidades de la presente invención describen un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo

5

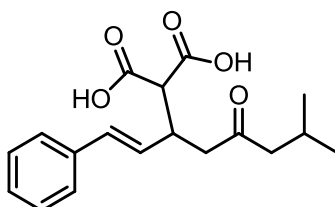


(V)

10 y procesos para su preparación.

Algunas modalidades de la presente invención describen un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo

15



(VI)

20 y procesos para su preparación.

Algunas modalidades de la presente invención describen una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo preparado de acuerdo con los procesos de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del compuesto de Fórmula (I) en forma de estado sólido cristalino (Forma 1).

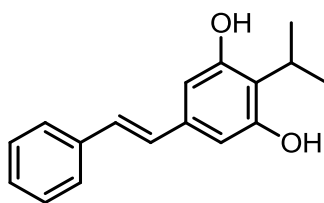
La Figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de un solvato de ácido acético del compuesto de Fórmula (I) en forma de estado sólido cristalino.

30

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El 3,5-dihidroxi-4-isopropil-*trans*-estilbено, también conocido como (*E*)-2-isopropil-5-estirilbenceno-1,3-diol o tapinarof, de Fórmula (I) es un producto natural derivado de bacterias

35



(I)

Este compuesto tiene varias respuestas biológicas potencialmente útiles que incluyen actividad antibacteriana, antioxidante y anticancerígena. La solicitud de patente PCT WO200142231 describe polihidroxiestilbenos y óxidos de estilbeno como agentes antisoriásicos e inhibidores de proteínas quinasas.

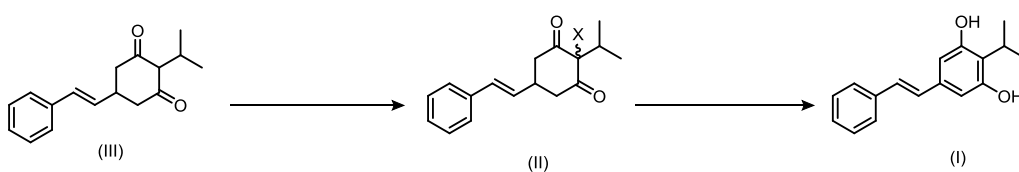
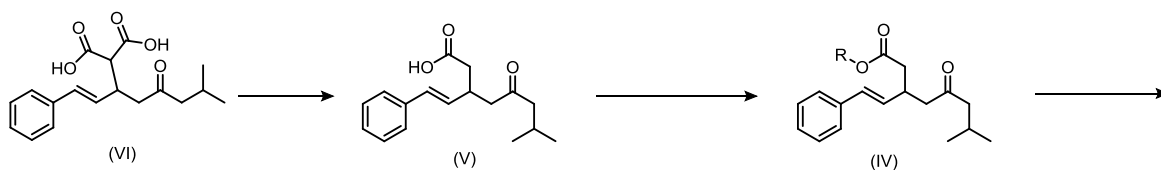
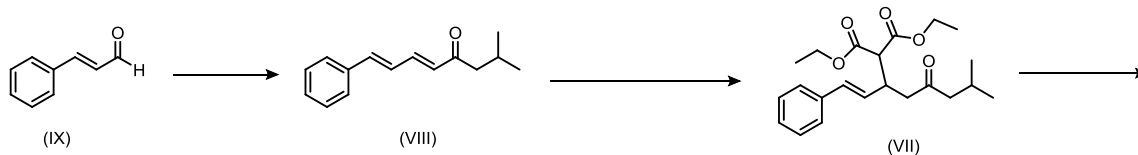
En la técnica se conocen varias rutas para la síntesis del compuesto de Fórmula (I). La solicitud de patente china CN101648851 describe una ruta de síntesis mediante la formación de la (E)-olefina mediante olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons. También se conocen rutas que son mediante la introducción del grupo isopropilo mediante alquilación de Friedel-Crafts en un derivado de resorcinol sustituido.

Kronenwerth y otros describieron una estrategia de síntesis alternativa, similar a la ruta de biosíntesis conocida. (*Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 8026-8028). En esta ruta, sin embargo, hay problemas a lo largo de la síntesis con bajos rendimientos de los productos intermedios y el producto final. También hay un problema de toxicidad asociado con la eliminación incompleta de cantidades residuales de mercurio en isopropilestilbeno que hace que esta ruta no sea adecuada para la fabricación a gran escala de un producto farmacéutico.

Schamp y otros (*Tetrahedron*, **1973**, 29, 3857-3859) describen una síntesis de resorcinoles 2-sustituidos simples tales como 2-metilresorcinol, 2-bencilresorcinol y 2-acetilresorcinol a partir de las 1,3-ciclohexanodionas correspondientes. Las condiciones informadas involucran la cloración de las 1,3-ciclohexanodionas seguida de la eliminación de HCl al calentar con una solución al 25 % de cloruro de hidrógeno seco en dimetilformamida.

Existe la necesidad de una ruta eficiente y escalable para la fabricación a gran escala del compuesto de Fórmula (I), en particular una síntesis de alto rendimiento sin problemas potenciales de toxicidad.

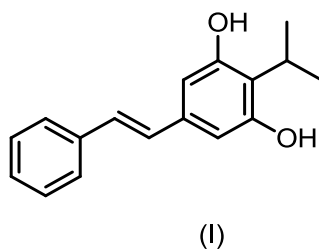
La presente invención proporciona una serie de modalidades relacionadas con un proceso que se resume en el Esquema 1 a continuación:



Esquema 1

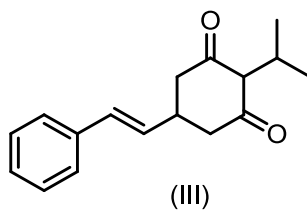
Preparación del compuesto de Fórmula (I)-Proceso A

Algunas modalidades describen un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo



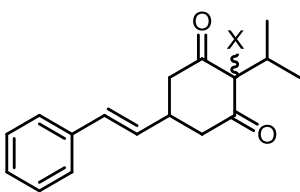
que comprende una o más de las etapas de proceso (a), (b) y (c) en donde:

(a) comprende la reacción de un compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo



para formar un compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo

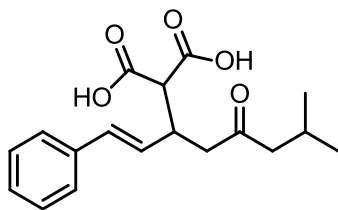
5



(II)

en donde X es Cl, Br o I, y después (ii) la conversión del compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo en el compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo;

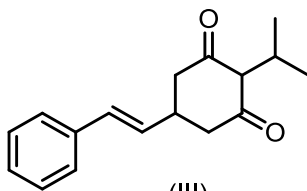
10 (b) comprende la conversión de un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo



(VI)

en un compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo

20

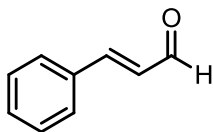


(III)

25 y después la conversión del compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo en un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo; y

(c) comprende la conversión de un compuesto de Fórmula (IX) o una sal del mismo

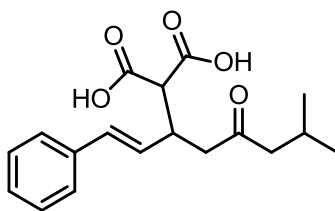
30



(IX)

en un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo

35



(VI)

y después la conversión del compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo en un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo.

- 10 Algunas modalidades describen procesos para preparar compuestos de Fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos que comprenden al menos una de las etapas de proceso (a) a (c). Los procesos de la presente invención pueden incluir una, dos o las tres etapas de proceso (a), (b) y (c).

El producto de cada una de las etapas de proceso (a), (b) y (c) puede cristalizarse opcionalmente.

- 15 En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) preparado mediante el proceso (a), (b) o (c) está en forma de estado sólido cristalino. En una modalidad, se proporciona el compuesto de Fórmula (I) en forma de estado sólido cristalino (Forma 1) que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1. En otra modalidad, se proporciona el compuesto de Fórmula (I) en estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos específicos a 15.0, 17.8, 19.1, 20.2, 21.5, 22.4, 23.3, 24.5, 26.2 y 27.9 grados (todos son valores $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental). En otra modalidad, se proporciona el compuesto de Fórmula (I) en estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con al menos nueve, o al menos ocho, o al menos siete, o al menos seis, o al menos cinco, o al menos cuatro, o al menos tres picos específicos seleccionados de 15.0, 17.8, 19.1, 20.2, 21.5, 22.4, 23.3, 24.5, 26.2 y 27.9 grados (todos son valores $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental).

- 25 Etapa de proceso (a)

En algunas modalidades, X es Cl.

En algunas modalidades en donde X es Cl, la reacción se lleva a cabo con el uso de un reactivo de cloración seleccionado del grupo que consiste en 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH), *N*-clorosuccinimida (NCS) y ácido tricloroisocianúrico (TCCA).

- 30 En algunas modalidades, el reactivo de cloración es DCDMH.

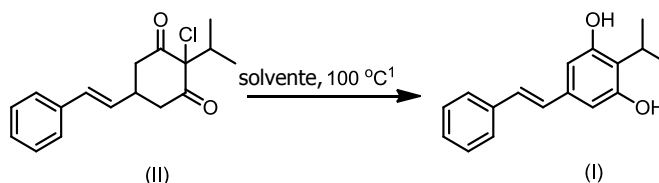
En algunas modalidades, la conversión del compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo en un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo se lleva a cabo en un solvente adecuado y opcionalmente con un material aditivo.

- 35 Se descubrió que dicha conversión se lograba con buenos rendimientos con una serie de solventes. En algunas modalidades, la conversión del compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo para dar un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo se lleva a cabo en un solvente adecuado que es un solvente aprótico polar seleccionado del grupo que consiste en dimetilformamida (DMF), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), dimetilacetamida (DMAC) y sulfolano.

Aunque el uso de un solvente tal como DMF fue operacionalmente simple, el uso de este en la fabricación de un producto farmacéutico es una cuestión de preocupación potencial debido a su toxicidad reproductiva. Por lo tanto, se buscó un solvente alternativo que fuera adecuado para el uso en la fabricación a gran escala de un producto farmacéutico.

Sin embargo, se descubrió que la conversión del compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo, por ejemplo, en donde X es Cl, en un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo no progresó bien para solventes alternativos, que incluyen algunos solventes de uso común. En tales circunstancias, se descubrió que el uso de un material aditivo, como cloruro de benciltilamonio, facilitaba esta reacción con buenos rendimientos. Esto se demuestra en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1



Solvente	Rendimiento sin aditivo	Rendimiento con aditivo ^{2,3}
Acetonitrilo	No se observó producto	96 %
Tolueno	No se observó producto	98 %
2-Me-THF	No se observó producto	95 %
<i>i</i> -PrOAc	<5 %	93 %

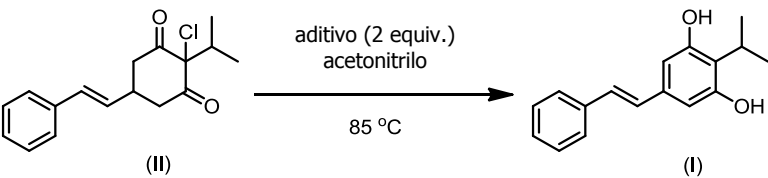
¹ La reacción se llevó a cabo en tubos sellados lo que permitió el calentamiento muy por encima del punto de ebullición del solvente.

² Aditivo = 2 equivalentes de cloruro de benciltrietilamonio.

³ Rendimientos basados en el ensayo de HPLC de la mezcla de reacción cruda.

Por lo tanto, se llevó a cabo una investigación adicional sobre el uso de una variedad de materiales aditivos diferentes en la conversión del compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo, en el que X es Cl, en un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo. Estos resultados se representan en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2



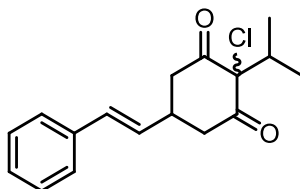
Aditivo	Tiempo	Rendimiento ¹
BnEt ₃ Cl	4 horas	96 %
Bu ₄ NCl	4 horas	93 %
Et ₄ NCl	4 horas	99 %
Me ₄ NCl	Durante la noche	90 %
cisteína•HCl	Durante la noche	8 %
NH ₄ Cl	Durante la noche	Trazas
imidazol•HCl	5 horas	20 %
Et ₃ N•HCl	Durante la noche	88 %
Conc. HCl	5 horas	31 %
NaCl	Durante la noche	Trazas
LiCl	Durante la noche	20 %

¹Rendimientos basados en el ensayo de HPLC de la mezcla de reacción cruda.

En algunas modalidades, la conversión del compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo en un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo se lleva a cabo en presencia de un reactivo aditivo que es una sal de amonio cuaternario, por ejemplo una sal de bromuro de amonio cuaternario o una sal de cloruro de amonio cuaternario. En algunas modalidades, la sal de bromuro de amonio cuaternario es bromuro de tetrabutilamonio. En algunas modalidades, la sal de cloruro de amonio cuaternario se selecciona del grupo que consiste en cloruro de benciltriethylamonio, cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de tetraetilamonio y cloruro de tetrametilamonio. En algunas modalidades, la sal de cloruro de amonio cuaternario es cloruro de tetraetilamonio.

En algunas modalidades, la conversión del compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo para dar un compuesto de Fórmula (I) o una sal o un solvato del mismo en presencia de un reactivo aditivo se lleva a cabo en un solvente seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, tolueno, 2-metiltetrahydrofurano, acetato de isopropilo, acetona y metilisobutilcetona. Se descubrió que el acetonitrilo proporcionaba la mejor combinación de solubilidad y punto de ebullición alto. En algunas modalidades, esta conversión se lleva a cabo en un solvente que es acetonitrilo.

Las modalidades de la presente descripción describen un compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo



(IIa)

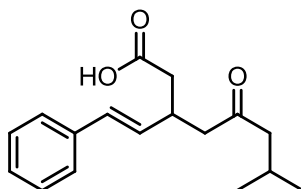
El compuesto de Fórmula (I) puede prepararse en forma de un solvato de ácido acético del mismo. Algunas modalidades de la presente descripción describen un compuesto de Fórmula (I) en forma de un solvato de ácido acético del mismo. Se ha descubierto que la formación del solvato de ácido acético del compuesto de Fórmula (I) proporciona capacidades de eliminación de impurezas y color al proceso de la invención. El solvato de ácido acético del compuesto de Fórmula (I) puede convertirse después en el compuesto de Fórmula (I).

En algunas modalidades, se proporciona un solvato de ácido acético del compuesto de Fórmula (I) en forma de estado sólido cristalino. En algunas modalidades, se proporciona un solvato de ácido acético del compuesto de Fórmula (I) en forma de estado sólido cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 2. En otra modalidad, se proporciona un solvato de ácido acético del compuesto de Fórmula (I) en estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos específicos a 6.7, 10.2, 11.1, 15.4, 16.9, 17.2, y 24.8 grados (todos son valores de 2θ , $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental). En otra modalidad, se proporciona un solvato de ácido acético del compuesto de Fórmula (I) en estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con al menos seis, o al menos cinco, o al menos cuatro, o al menos tres picos específicos seleccionados de picos a 6.7, 10.2, 11.1, 15.4, 16.9, 17.2 y 24.8 grados (todos son valores de 2θ , $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental).

En algunas modalidades, el proceso comprende además una etapa de recristalización del compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo. En algunas modalidades, la recristalización se lleva a cabo con el uso de metanol y agua.

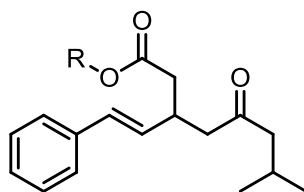
Etapas de proceso (b)

En algunas modalidades, la conversión de un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo en un compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo comprende una descarboxilación del compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo



(V)

seguida de esterificación del compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo



(IV)

en donde R es C₁₋₄ alquilo; y después la ciclación del compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo.

10 En algunas modalidades, la conversión de un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo en un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo comprende la descarboxilación en presencia de una base. En algunas modalidades, la base se selecciona de imidazol, piridina y lutidina (2,6-dimetilpiridina). En modalidades particulares, la base es trietilamina.

15 En algunas modalidades, R es metilo, etilo, propilo o butilo. En algunas modalidades, R es *t*-butilo. En algunas modalidades, R es metilo.

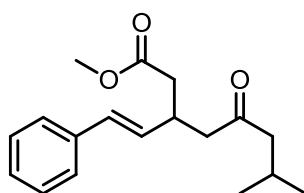
En algunas modalidades, la esterificación de un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo a un compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo se realiza con el uso de metanol, por ejemplo, la esterificación se realiza con el uso de metanol y ácido clorhídrico.

20 En algunas modalidades, la ciclación de un compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo a un compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo se realiza con el uso de *terc*-butóxido de potasio.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo se acidifica y se aísla por precipitación con metilciclohexano.

25 En algunas modalidades, la conversión de un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo en un compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo se abrevia de manera que los compuestos de Fórmula (V) o una sal del mismo y de Fórmula (IV) o una sal del mismo no se aíslan.

Algunas modalidades describen un compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo



(IVa)

30 El compuesto de Fórmula (IVa), específicamente (E)-metil 7-metil-5-oxo-3-estiriloctanoato, se caracteriza por los siguientes datos.

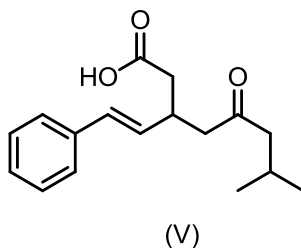
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.23 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.37 (d, 1H, J=16.0 Hz), 6.15 (dd, 1H, J=8.1 Hz, J=16.0 Hz), 3.56 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.50 (dd, 1H, 6.1 Hz, J= 15.4 Hz), 2.42 (dd, 1H, J=8.1 Hz, J=15.4 Hz), 2.29 (d, 2H, 7.0 Hz), 2.00 (m, 1H), 0.82 (s, 6H, 6.7 Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 208.7 (C), 171.8 (C), 136.8 (C), 131.9 (CH), 129.5 (CH), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 125.9 (CH), 51.4 (CH_2), 51.2 (CH_3), 46.7 (CH_2), 38.5 (CH_2), 34.4 (CH), 23.8 (CH), 22.29 (CH_3), 22.26 (CH_3).

HRMS-APCI (m/z) [$M + H$] $^+$ calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_3$, 289.1798; encontrada, 289.1719.

5 En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo

10



El compuesto de Fórmula (V), específicamente ácido (E)-7-metil-5-oxo-3-estiriloctanoico, se caracteriza por los siguientes datos.

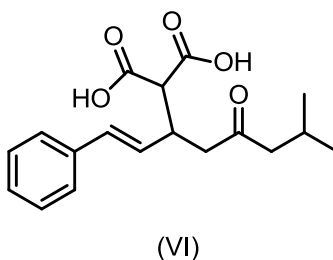
15 ^1H NMR (700 MHz, DMSO) δ 12.13 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.37 (d, 1H, $J=16$ Hz), 6.17 (dd, 1H, $J=8.0$ Hz, $J=16.0$ Hz), 3.07 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.46 (dd, 1H, $J=6.2$ Hz, $J=15.5$ Hz), 2.33 (dd, 1H, $J=8.0$, $J=15.5$ Hz), 2.30 (d, 2H, $J=7.1$ Hz), 2.0 (m, 1H), 0.82 (d, 6H, $J=6.6$ Hz).

^{13}C NMR (176 MH, DMSO) δ 208.8 (C), 172.9 (C), 136.9 (C), 132.2 (CH), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 127.1 (CH), 125.9 (CH), 51.4 (CH_2), 46.8 (CH_2), 38.9 (CH_2), 34.4 (CH), 23.8 (CH), 22.3 (CH_3), 22.3 (CH_3).

20 HRMS-APCI (m/z) [$M + H$] $^+$ calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3$, 275.1642; encontrada, 275.1635.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo.

25

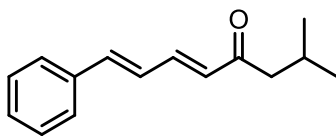


30 El compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo por los métodos descritos en la presente descripción (por ejemplo, la etapa de proceso (a)) o por métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, por los métodos descritos en Kronenwerth, M. y otros). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo mediante la etapa de proceso (a).

35 Etapa de proceso (c)

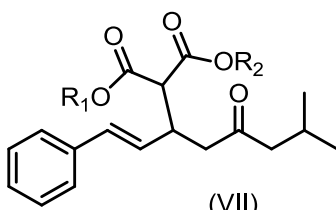
En algunas modalidades, la conversión de un compuesto de Fórmula (IX) o una sal del mismo en un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo comprende la condensación del compuesto de Fórmula

(IX) o una sal del mismo con metilisobutilcetona para formar el compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo



(VIII)

seguida de la adición de un éster malónico ($R_1O(O)C-CH_2-C(O)OR_2$) para formar un compuesto de Fórmula (VII) o una sal del mismo



(VII)

en donde R_1 y R_2 son independientemente C_{1-4} alquilo;

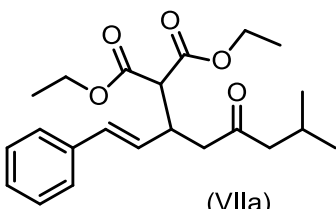
y después la hidrólisis del compuesto de Fórmula (VII) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la condensación de un compuesto de Fórmula (IX) o una sal del mismo en un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo se realiza con el uso de hidróxido de litio, potasio o sodio, por ejemplo, la condensación se realiza con el uso de hidróxido de potasio o sodio en metanol.

En algunas modalidades, la conversión de un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo en un compuesto de Fórmula (VII) o una sal del mismo comprende la adición de un éster malónico que es malonato de di-*terc*-butilo o malonato de dietilo.

En algunas modalidades, la conversión de un compuesto de Fórmula (IX) o una sal del mismo en un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo se abrevia de manera que los compuestos de Fórmula (VII) y Fórmula (VIII) o sales de los mismos no se aíslan.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo.



(VIIa)

El compuesto de Fórmula (VIIa), específicamente (E)-dietil 2-(7-metil-5-oxo-1-feniloct-1-en-3-il)malonato, se caracteriza por los siguientes datos.

1H NMR (700 MHz, DMSO) δ 7.30 (m, 2H), 7.30 (m, SH0, 7.21 (m, 1H), 6.39 (d, 1H) $J=15.8$ Hz), 6.14 (dd, 1H, $J=15.99$ Hz, $J=8.9$ Hz), 4.12 (q, 2H, $J=7.13$ Hz), 4.06 (m, 2H), 3.68 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 3.33 (m, 1H),

2.73 (dd, 1H, J=16.9 Hz, J=9.0 Hz), 2.63 (m, 1H), 2.28 (d, 2H, 6.9 Hz), 1.98 (m, 1H, 6.7 Hz), 1.16 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.10 (t, 3H, J=7.0 Hz), 0.81 (d, 3H, J=6.6 Hz), 0.80 (d, 3H, J=6.7 Hz).

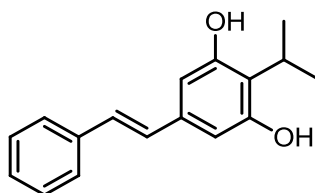
¹³C NMR (176 MHz, DMSO) δ 208.1 (C), 167.7 (C), 167.6 (C), 136.6 (C), 131.4 (CH), 128.9 (CH), 127.4 (CH), 125.9 (CH), 61.0 (CH₂), 60.8 (CH₂), 55.0 (CH), 51.3 (CH₂), 44.8 (CH₂), 37.7 (CH), 23.8 (CH), 22.3 (CH₃), 22.2 (CH₃), 13.9 (CH₃), 13.9 (CH₃).

HRMS-APCI (*m/z*) [*M* + *H*]⁺ calculada para C₂₂H₃₁O₅, 375.2166; encontrada, 375.2158.

El compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo por los métodos descritos en la presente descripción (por ejemplo, las etapas de proceso (a) y (b)) o por métodos conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, por los métodos descritos en Kronenwerth, M. y *otros*). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo puede convertirse en un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo mediante las etapas de proceso (a) y (b).

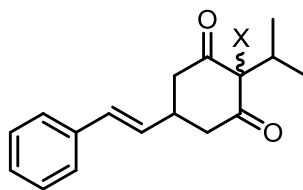
Preparación del compuesto de Fórmula (I)-Proceso B

Algunas modalidades en la presente descripción describen un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo



(I)

que comprende aromatizar un compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo

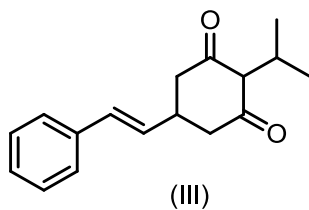


(II)

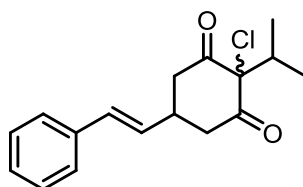
en donde X es Cl, Br o I; para obtener el compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, el proceso comprende además purificar el compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo. En algunas modalidades, la purificación comprende la cristalización del compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es una forma cristalina descrita en cualquier modalidad descrita en la presente descripción. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es la forma cristalina 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un cristal anhidro. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1. En algunas modalidades, el compuesto de

Fórmula (I) está en un estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos específicos a 15.0, 17.8, 19.1, 20.2, 21.5, 22.4, 23.3, 24.5, 26.2 y 27.9 grados (todos son valores $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) está en un estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con al menos nueve, o al menos ocho, o al menos siete, o al menos seis, o al menos cinco, o al menos cuatro, o al menos tres picos específicos seleccionados de 15.0, 17.8, 19.1, 20.2, 21.5, 22.4, 23.3, 24.5, 26.2 y 27.9 grados (todos son valores $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en forma de estado sólido cristalino. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en forma de estado sólido cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 2. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos específicos a 6.7, 10.2, 11.1, 15.4, 16.9, 17.2 y 24.8 grados (todos son valores de 2θ , $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental). En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con al menos seis, o al menos cinco, o al menos cuatro, o al menos tres picos específicos seleccionados de picos a 6.7, 10.2, 11.1, 15.4, 16.9, 17.2 y 24.8 grados (todos son valores de 2θ , $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental). En algunas modalidades, X es Cl. En algunas modalidades, la aromatización se lleva a cabo en un solvente adecuado y opcionalmente con un reactivo aditivo. En algunas modalidades, la aromatización se lleva a cabo en un solvente adecuado que es un solvente aprótico polar seleccionado del grupo que consiste en dimetilformamida (DMF), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona. En algunas modalidades, la aromatización se lleva a cabo en presencia de un reactivo aditivo en un solvente seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetona y metilisobutilcetona. En algunas modalidades, la aromatización se lleva a cabo en acetonitrilo en presencia de un reactivo aditivo. En algunas modalidades, el reactivo aditivo es una sal de amonio cuaternario. En algunas modalidades, la sal de amonio cuaternario se selecciona del grupo que consiste en bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de tetraetilamonio y cloruro de tetrametilamonio. En algunas modalidades, la sal de amonio cuaternario es cloruro de tetraetilamonio. En algunas modalidades, la aromatización se lleva a cabo en acetonitrilo con cloruro de tetraetilamonio.

En algunas modalidades, el proceso comprende además halogenar un compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo



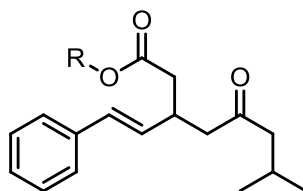
con un agente halogenante para obtener el compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo. En algunas modalidades, el agente halogenante se selecciona de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH); *N*-clorosuccinimida (NCS); y ácido tricloroisocianúrico (TCCA). En algunas modalidades, el agente halogenante es DCDMH y el compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo es un compuesto de



(IIa)

En algunas modalidades, la halogenación se lleva a cabo en metanol. En algunas modalidades, el agente halogenante es DCDMH y la halogenación se lleva a cabo en metanol.

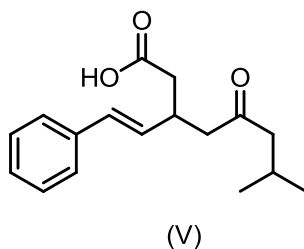
En algunas modalidades, el proceso comprende además ciclar un compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo



(IV)

en donde R es C₁₋₄ alquilo, para obtener el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo. En algunas modalidades, R se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo o butilo. En algunas modalidades, R es *t*-butilo. En algunas modalidades, R es metilo. En algunas modalidades, la ciclación comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo, con una base. En algunas modalidades, la ciclación se realiza con el uso de *tert*-butóxido de potasio. En algunas modalidades, la ciclación se lleva a cabo en 2-metiltetrahidrofurano. En algunas modalidades, la ciclación comprende tratar un compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo, por ejemplo un compuesto de (IVa) o una sal del mismo, con *tert*-butóxido de potasio en 2-metiltetrahidrofurano. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo se acidifica adicionalmente y se aísla por precipitación con metilciclohexano.

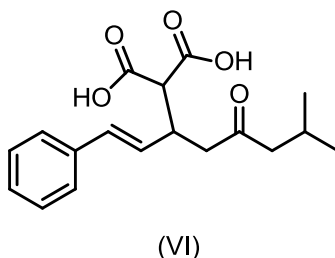
En algunas modalidades, el proceso comprende además esterificar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo



para obtener el compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo. En algunas modalidades, la esterificación se lleva a cabo con el uso de metanol y ácido clorhídrico para obtener el compuesto (IV).

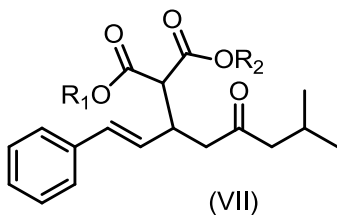
En algunas modalidades, la esterificación comprende tratar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo con ácido clorhídrico acuoso en metanol.

En algunas modalidades, el proceso comprende además descarboxilar un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo



para obtener el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo. En algunas modalidades, la descarboxilación comprende la presencia de una base. En algunas modalidades, la base se selecciona de imidazol, piridina y lutidina (2,6-dimetilpiridina). En algunas modalidades, la base es trimetilamina. En algunas modalidades, la descarboxilación comprende calentar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo en presencia de trimetilamina.

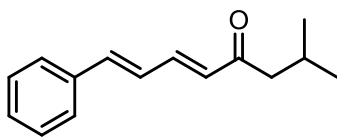
En algunas modalidades, el proceso comprende además hidrolizar un compuesto de Fórmula (VII) o una sal del mismo



en donde cada R_1 y R_2 es independientemente C_{1-4} alquilo; para obtener el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo. En algunas modalidades cada uno de R_1 y R_2 es etilo (VIIa). En algunas modalidades, la hidrólisis comprende tratar el compuesto de Fórmula (VII) o una sal del mismo, con hidróxido de sodio. En algunas modalidades, la hidrólisis comprende tratar el compuesto de Fórmula (VII) o una sal del mismo con hidróxido de sodio en etanol. En algunas modalidades, el proceso comprende hidrolizar un

compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo que comprende tratar el compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo con hidróxido de sodio en etanol.

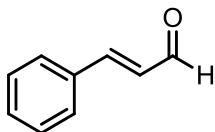
En algunas modalidades, el proceso comprende además añadir un éster dialquilmalónico ($R_1O(O)C-CH_2-C(O)OR_2$ en donde cada R_1 y R_2 es independientemente C_{1-4} alquilo), a un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo



(VIII)

para obtener el compuesto de Fórmula (VII) o una sal del mismo. En algunas modalidades, el éster dialquilmalónico es malonato de di-*terc*-butilo o malonato de dietilo. En algunas modalidades, la adición comprende poner en contacto el éster dialquilmalónico con el compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo en presencia de bromuro de litio/trietilamina.

En algunas modalidades, el proceso comprende además condensar *trans*-cinamaldehído (compuesto de Fórmula (IX)) o una sal del mismo

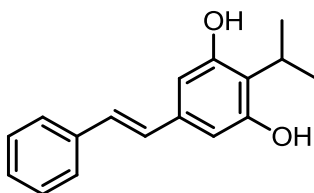


(IX)

con metilisobutilcetona para formar el compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo. En algunas modalidades, la condensación comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de litio, potasio o sodio, por ejemplo, la condensación se realiza con el uso de hidróxido de potasio o sodio en metanol. En algunas modalidades, la condensación comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de sodio en metanol.

Preparación del compuesto de Fórmula (I)-Proceso C

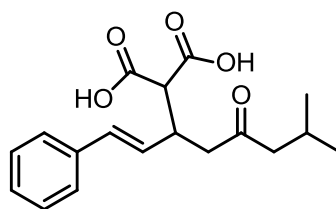
En algunas modalidades, en la presente descripción se describe un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo



(I)

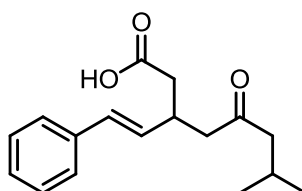
que comprende:

- a) descarboxilar un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo



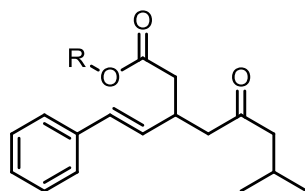
(VI)

para formar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo



(V)

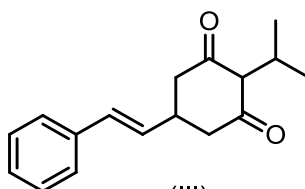
b) esterificar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo



(IV)

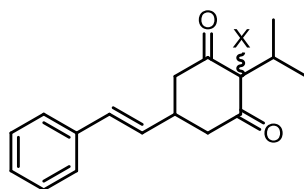
en donde R es C₁₋₄ alquilo;

c) ciclar el compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo,



(III)

d) halogenar el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo,



(II)

en donde X se selecciona de Br, Cl y I; y

e) aromatizar el compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo.

En algunas modalidades, el proceso comprende además aislar el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo en la etapa c). En algunas modalidades, el proceso comprende aislar el compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo en la etapa d). En algunas modalidades, el proceso comprende además purificar el compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo obtenido de la etapa e). En algunas modalidades, la purificación comprende la cristalización del compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es una forma cristalina descrita en cualquier modalidad descrita en la presente descripción. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es la forma cristalina 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un cristal anhidro. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) está en un estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos específicos a 15.0, 17.8, 19.1, 20.2, 21.5, 22.4, 23.3, 24.5, 26.2 y 27.9 grados (todos son valores $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) está en un estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con al menos nueve, o al menos ocho, o al menos siete, o al menos seis, o al menos cinco, o al menos cuatro, o al menos tres picos específicos seleccionados de 15.0, 17.8, 19.1, 20.2, 21.5, 22.4, 23.3, 24.5, 26.2 y 27.9 grados (todos son valores $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en forma de estado sólido cristalino. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en forma de estado sólido cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 2. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos específicos a 6.7, 10.2, 11.1, 15.4, 16.9, 17.2 y 24.8 grados (todos son valores de 2θ , $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental). En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con al menos seis, o al menos cinco, o al menos cuatro, o al menos tres picos específicos seleccionados de picos a 6.7, 10.2, 11.1, 15.4, 16.9, 17.2 y 24.8 grados (todos son valores de 2θ , $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental).

En algunas modalidades, la descarboxilación de un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo en la etapa a) comprende la presencia de una base. En algunas modalidades, la base se selecciona de imidazol, piridina y lutidina (2,6-dimetilpiridina). En algunas modalidades, la base es trimetilamina. En algunas modalidades, la descarboxilación comprende calentar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo en presencia de trimetilamina.

En algunas modalidades, R del compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo en la etapa b) se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo o butilo. En algunas modalidades, R del compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo en la etapa b) es *t*-butilo. En algunas modalidades, R del compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo en la etapa b) es metilo. En algunas modalidades, la esterificación del compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo en la etapa b) se lleva a cabo con el uso de metanol y ácido clorhídrico para obtener el compuesto (IV) o una sal o solvato del mismo. En algunas modalidades, la esterificación comprende tratar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo con ácido clorhídrico acuoso en metanol.

En algunas modalidades, la ciclación en la etapa c) comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo con una base. En algunas modalidades, la ciclación se realiza con el uso de *terc*-butóxido de potasio. En algunas modalidades, la ciclación se lleva a cabo en 2-metiltetrahidrofurano. En algunas modalidades, la ciclación comprende tratar un compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo, por ejemplo un compuesto de (IVa) o una sal del mismo, con *terc*-butóxido de potasio en 2-metiltetrahidrofurano. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo se acidifica adicionalmente y se aísla por precipitación con metilciclohexano.

En algunas modalidades X del compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo en la etapa d) es Cl, Br o I. En algunas modalidades, X del compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo en la etapa d) es Cl. En algunas modalidades, la halogenación comprende tratar el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo con un agente halogenante. En algunas modalidades, el agente halogenante se selecciona de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH); *N*-clorosuccinimida (NCS); y ácido tricloroisocianúrico (TCCA). En algunas modalidades, el agente halogenante es DCDMH y el compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo.

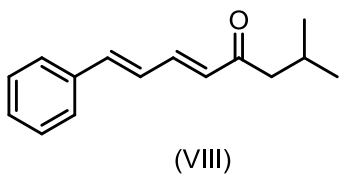
En algunas modalidades, la aromatización en la etapa e) se lleva a cabo en un solvente adecuado y opcionalmente con un reactivo aditivo. En algunas modalidades, la aromatización en la etapa e) se lleva a cabo en un solvente adecuado que es un solvente aprótico polar seleccionado del grupo que consiste en dimetilformamida (DMF), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona. En algunas modalidades, la aromatización en la etapa e) se lleva a cabo en presencia de un reactivo aditivo en un solvente seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetona y metilisobutilcetona. En algunas modalidades, la aromatización se lleva a cabo en acetonitrilo en presencia de un reactivo aditivo. En algunas modalidades, el reactivo aditivo es una sal de amonio cuaternario. En algunas modalidades, la sal de amonio cuaternario se selecciona del grupo que consiste en bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de tetraetilamonio y cloruro de tetrametilamonio. En algunas modalidades, la sal de amonio

cuaternario es cloruro de tetraetilamonio. En algunas modalidades, la aromatización se lleva a cabo en acetonitrilo con cloruro de tetraetilamonio.

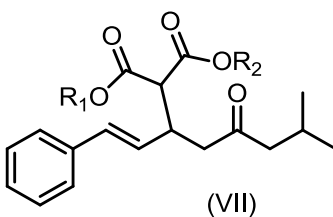
En algunas modalidades, R de la etapa b) es metilo y X de la etapa d) es cloro.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo en la etapa a) se prepara mediante un proceso que comprende:

i condensar *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo



ii añadir un éster dialquilmalónico de Fórmula $R_1O(O)C-CH_2-C(O)OR_2$, en donde cada uno de R_1 y R_2 es independientemente C_{1-4} alquilo, al compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (VII) o una sal del mismo



en donde cada R_1 y R_2 es como se define para el éster dialquilmalónico;

iii hidrolizar el compuesto de Fórmula (VII) o una sal del mismo, para formar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo.

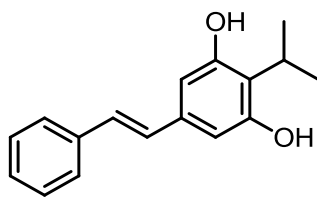
En algunas modalidades, la condensación en la etapa i. comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de litio, potasio o sodio, por ejemplo, la condensación se realiza con el uso de hidróxido de potasio o sodio en metanol. En algunas modalidades, la condensación en la etapa i. comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de sodio en metanol.

En algunas modalidades cada uno de R^1 y R^2 en la etapa ii. es etilo. En algunas modalidades, el éster dialquilmalónico en la etapa ii. es malonato de di-*tert*-butilo o malonato de dietilo. En algunas modalidades, la adición en la etapa ii. comprende poner en contacto el éster malónico con el compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo en presencia de bromuro de litio/trietilamina.

Preparación del compuesto de Fórmula (I)-Proceso D

Algunas modalidades en la presente descripción describen un proceso para preparar el compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo

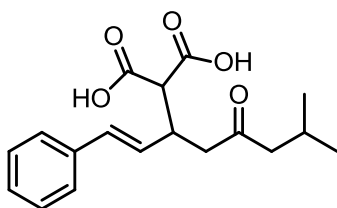
22



(I)

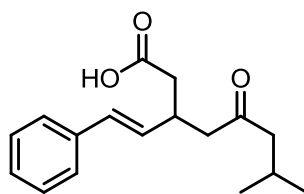
que comprende:

a) calentar un compuesto de Fórmula (VI)



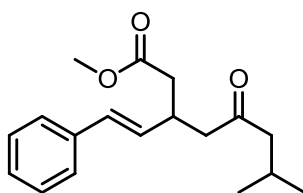
(VI)

con trietilamina catalítica para formar un compuesto de Fórmula (V)



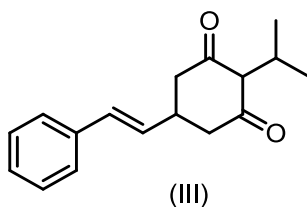
(V)

b) calentar el compuesto de Fórmula (V) con metanol y ácido clorhídrico acuoso para formar un compuesto de Fórmula (IVa)



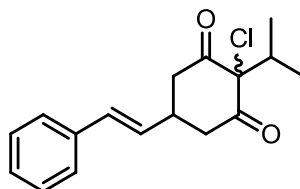
(IVa)

c) tratar una solución enfriada del compuesto de Fórmula (IVa) con *tert*-butóxido de potasio para formar un compuesto de Fórmula (III)



;

d) calentar el compuesto de Fórmula (III) con 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína para formar un compuesto de Fórmula (IIa)



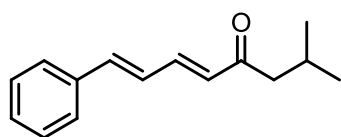
; y

e) calentar el compuesto de Fórmula (IIa) con cloruro de tetraetilamonio para formar el compuesto de Fórmula (I) una sal o solvato del mismo.

En algunas modalidades, el proceso comprende además purificar el compuesto de Fórmula (I) de la etapa e) por cristalización. En algunas modalidades, el proceso comprende además después de la etapa c), la etapa ci) aislar el compuesto de Fórmula (III). En algunas modalidades, el proceso comprende además después de la etapa d), la etapa di) aislar el compuesto de Fórmula (IIa). En algunas modalidades, el proceso comprende además purificar el compuesto de Fórmula (I) obtenido de la etapa e). En algunas modalidades, la purificación comprende la cristalización de Fórmula (I). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es una forma cristalina descrita en cualquier modalidad descrita en la presente descripción. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es la forma cristalina 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un cristal anhidro. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) está en un estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos específicos a 15.0, 17.8, 19.1, 20.2, 21.5, 22.4, 23.3, 24.5, 26.2 y 27.9 grados (todos son valores $\pm 0.1^\circ 2\theta$ de error experimental). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) está en un estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con al menos nueve, o al menos ocho, o al menos siete, o al menos seis, o al menos cinco, o al menos cuatro, o al menos tres picos específicos seleccionados de 15.0, 17.8, 19.1, 20.2, 21.5, 22.4, 23.3, 24.5, 26.2 y 27.9 grados (todos son valores $\pm 0.1^\circ 2\theta$ de error experimental). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en forma de estado sólido cristalino. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en forma de estado sólido cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la

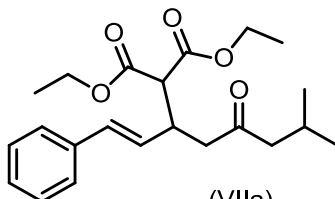
Figura 2. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos específicos a 6.7, 10.2, 11.1, 15.4, 16.9, 17.2 y 24.8 grados (todos son valores de 2θ , $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental). En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con al menos seis, o al menos cinco, o al menos cuatro, o al menos tres picos específicos seleccionados de picos a 6.7, 10.2, 11.1, 15.4, 16.9, 17.2 y 24.8 grados (todos son valores de 2θ , $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (VI) en la etapa a) se prepara mediante un proceso que comprende:

i tratar metilisobutilcetona con *trans*-cinamaldehído en presencia de hidróxido de sodio metanólico para formar un compuesto de Fórmula (VIII)



(VIII) ;

ii tratar el compuesto de Fórmula (VIII) con malonato de dietilo en presencia de bromuro de litio y trietilamina para formar un compuesto de Fórmula (VIIa)



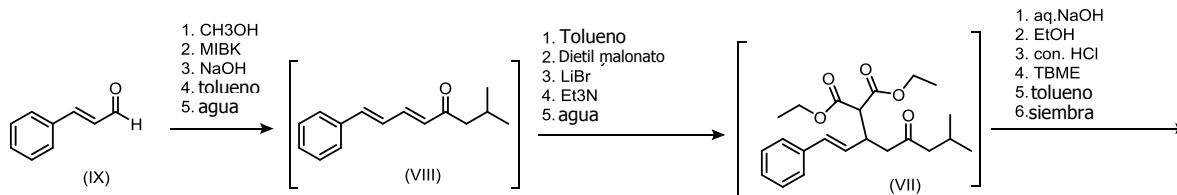
(VIIa) ;

iii hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) con hidróxido de sodio y etanol para obtener el compuesto de Fórmula (VI).

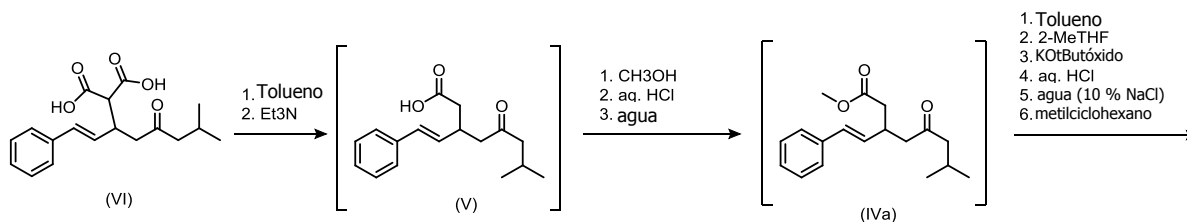
Preparación del compuesto de Fórmula (I)-Proceso E

Algunas modalidades describen un proceso para una modalidad particular de la presente invención que se muestra en el Esquema 2 a continuación y como se describe en detalle en los Ejemplos.

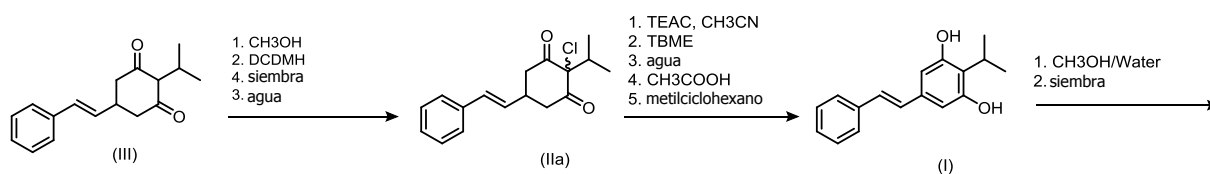
5



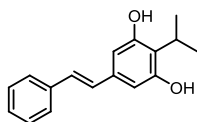
10



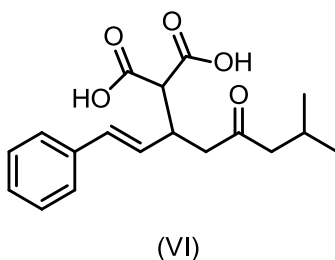
15



20

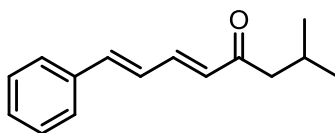


30



que comprende:

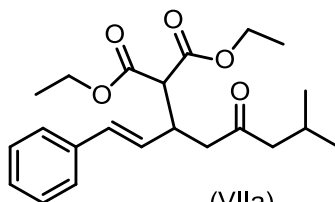
- a) condensar *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo o una sal del mismo con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo



(VIII)

;

b) añadir malonato de dietilo al compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo



(VIIa)

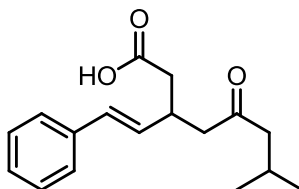
; y

c) hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la condensación en la etapa a) comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de litio, potasio o sodio, por ejemplo, la condensación se realiza con el uso de hidróxido de potasio o sodio en metanol. En algunas modalidades, la condensación en la etapa a) comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de sodio en metanol. En algunas modalidades, la adición en la etapa b) comprende poner en contacto el malonato de dietilo con el compuesto de Fórmula (VIIIa) o una sal del mismo en presencia de bromuro de litio/trietilamina.

Proceso para la preparación del compuesto de Fórmula (V)

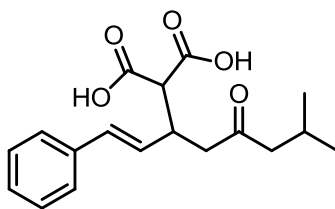
Algunas modalidades en la presente descripción describen un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo



(V)

,

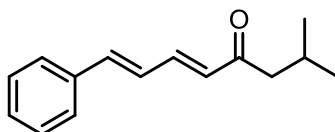
que comprende descarboxilar un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo



(VI)

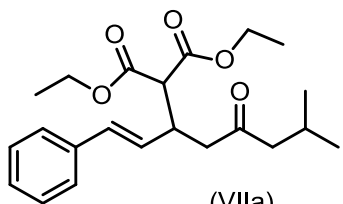
en presencia de una base, para formar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo. En algunas modalidades, la base se selecciona de imidazol, piridina y lutidina (2,6-dimetilpiridina). En algunas modalidades, la base es trimetilamina. En algunas modalidades, la descarboxilación comprende calentar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo en presencia de trimetilamina. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo se prepara mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo se prepara mediante un proceso que comprende:

a) condensar *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo



(VIII)

b) añadir malonato de dietilo al compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo

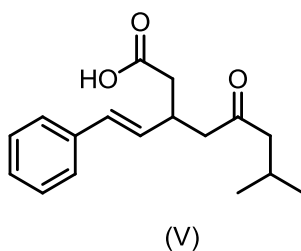


(VIIa)

c) hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo.

Algunas modalidades en la presente descripción describen un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo

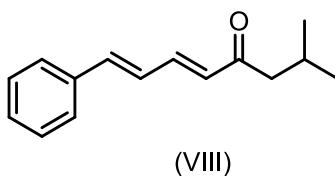
5



que comprende:

- a) condensar *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo

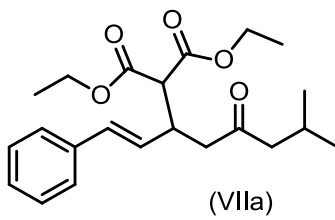
10



15

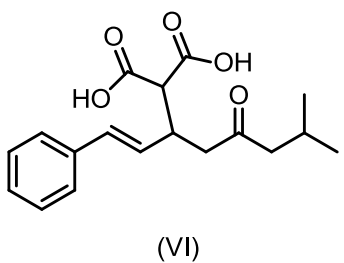
- b) añadir malonato de dietilo al compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo

20



- c) hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo

25



30

- d) descarboxilar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo, en presencia de una base, para formar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo.

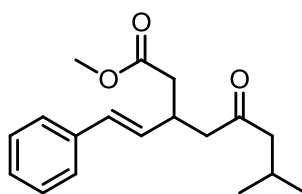
35

En algunas modalidades, la condensación en la etapa a) comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de litio, potasio o sodio, por ejemplo, la condensación se realiza con el uso de hidróxido de potasio o sodio en metanol. En algunas

modalidades, la condensación en la etapa a) comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de sodio en metanol. En algunas modalidades, la adición en la etapa b) comprende poner en contacto el malonato de dietilo con el compuesto de Fórmula (VIIIa) o una sal del mismo en presencia de bromuro de litio/trietilamina. En algunas modalidades, la base en la etapa d) se selecciona de imidazol, piridina y lutidina (2,6-dimetilpiridina). En algunas modalidades, la base en la etapa d) es trimetilamina. En algunas modalidades, la descarboxilación en la etapa d) comprende calentar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo en presencia de trimetilamina.

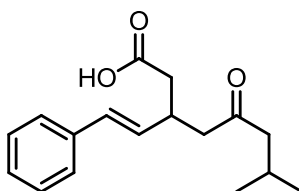
Proceso para la preparación del compuesto de Fórmula (IVa)

Algunas modalidades en la presente descripción describen un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo



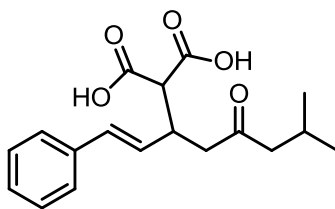
(IVa)

que comprende esterificar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo



(V)

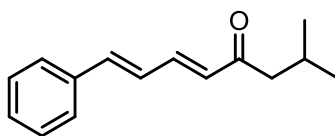
para formar el compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo. En algunas modalidades, la esterificación del compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo se lleva a cabo con el uso de metanol y ácido clorhídrico para obtener el compuesto (IVa). En algunas modalidades, la esterificación comprende tratar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo con ácido clorhídrico acuoso en metanol. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo o una sal del mismo, se prepara por cualquier método descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo se prepara mediante un proceso que comprende descarboxilar un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo



(VI)

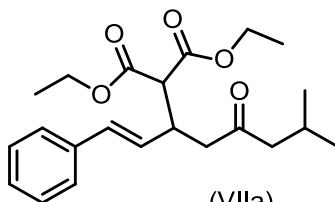
en presencia de una base, para formar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo se prepara mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo se prepara mediante un proceso que comprende:

i condensar *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo o una sal del mismo con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo



(VIII)

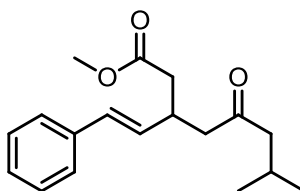
ii añadir malonato de dietilo al compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo



(VIIa)

iii hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo.

Algunas modalidades en la presente descripción describen un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo

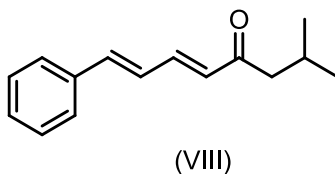


(IVa)

que comprende:

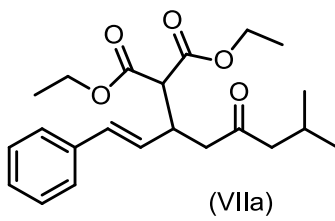
a) condensar *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo

5



b) añadir malonato de dietilo al compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo

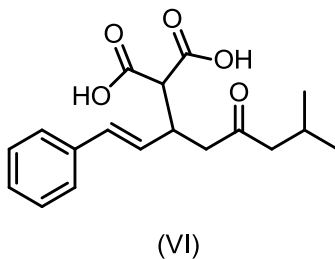
10



15

c) hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo

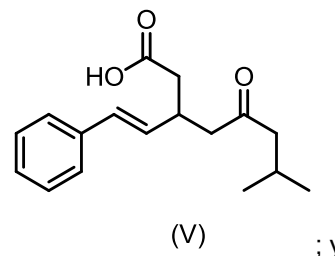
20



25

d) descarboxilar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo, en presencia de una base, para formar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo

30



e) esterificar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo.

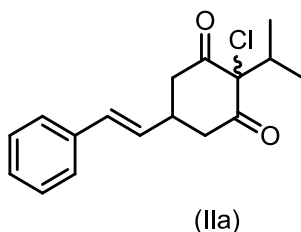
35

En algunas modalidades, la condensación en la etapa a) comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de litio, potasio o sodio, por ejemplo,

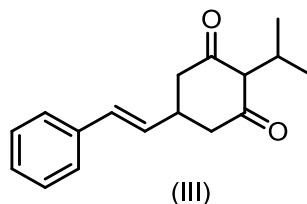
la condensación se realiza con el uso de hidróxido de potasio o sodio en metanol. En algunas modalidades, la condensación en la etapa a) comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de sodio en metanol. En algunas modalidades, la adición en la etapa b) comprende poner en contacto el malonato de dietilo con el compuesto de Fórmula (VIIIa) o una sal del mismo en presencia de bromuro de litio/trietilamina. En algunas modalidades, la base en la etapa d) se selecciona de imidazol, piridina y lutidina (2,6-dimetilpiridina). En algunas modalidades, la base en la etapa d) es trimetilamina. En algunas modalidades, la descarboxilación en la etapa d) comprende calentar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo en presencia de trimetilamina. En algunas modalidades, la esterificación del compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo en la etapa e) se lleva a cabo con el uso de metanol y ácido clorhídrico para obtener el compuesto (IVa). En algunas modalidades, la esterificación en la etapa e) comprende tratar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo con ácido clorhídrico acuoso en metanol.

Proceso para la preparación del compuesto de Fórmula (IIa)

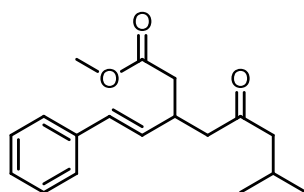
Algunas modalidades en la presente descripción describen un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo



que comprende halogenar un compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo

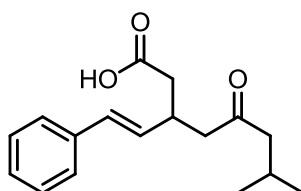


para formar el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo. En algunas modalidades, la halogenación comprende tratar el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo con un agente halogenante. En algunas modalidades, el agente halogenante se selecciona de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH); *N*-clorosuccinimida (NCS); y ácido tricloroisocianúrico (TCCA). En algunas modalidades, el agente halogenante es DCDMH. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo se prepara mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo se prepara mediante un proceso que comprende ciclar un compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo



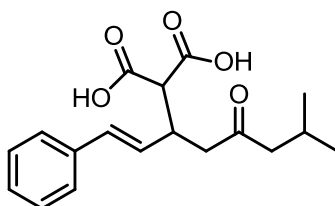
(IVa)

para formar el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo se prepara mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo se prepara mediante un proceso que comprende esterificar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo



(V)

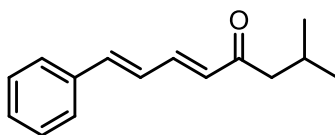
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo se prepara mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo se prepara mediante un proceso que comprende descarboxilar un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo



(VI)

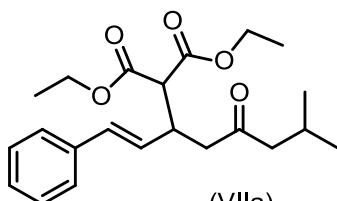
en presencia de una base, para formar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo se prepara mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo se prepara mediante un proceso que comprende:

- i condensar *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo



(VIII) ;

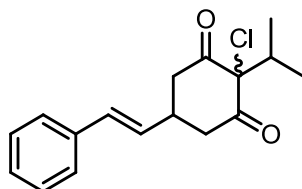
- 5 ii añadir malonato de dietilo al compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo



(VIIa) ; y

- 15 iii hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo.

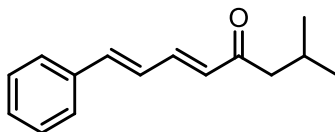
Algunas modalidades en la presente descripción describen un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo



(IIa)

25 que comprende:

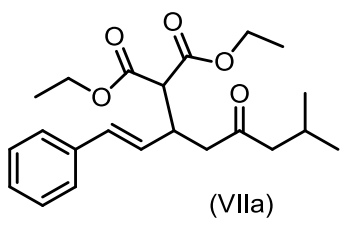
- a) condensar *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo



(VIII) ;

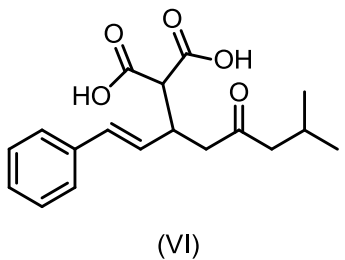
- b) añadir malonato de dietilo al compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo

5



c) hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo

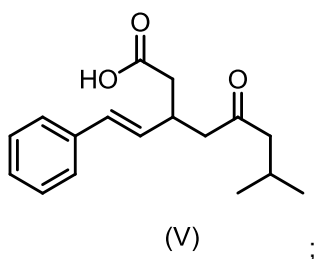
10



15

d) descarboxilar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo, en presencia de una base, para formar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo

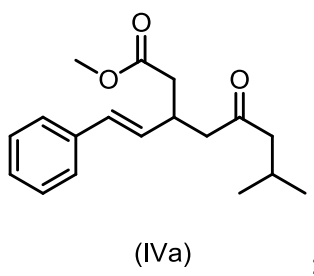
20



25

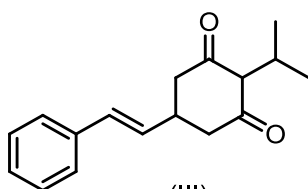
e) esterificar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo

30



35

f) ciclar un compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo



(III)

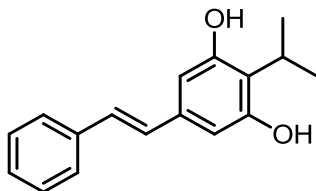
; y

g) halogenar un compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la condensación en la etapa a) comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de litio, potasio o sodio, por ejemplo, la condensación se realiza con el uso de hidróxido de potasio o sodio en metanol. En algunas modalidades, la condensación en la etapa a) comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de sodio en metanol. En algunas modalidades, la adición en la etapa b) comprende poner en contacto el malonato de dietilo con el compuesto de Fórmula (VIIIa) o una sal del mismo en presencia de bromuro de litio/trietilamina. En algunas modalidades, la base en la etapa d) se selecciona de imidazol, piridina y lutidina (2,6-dimetilpiridina). En algunas modalidades, la base en la etapa d) es trimetilamina. En algunas modalidades, la descarboxilación en la etapa d) comprende calentar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo en presencia de trimetilamina. En algunas modalidades, la esterificación del compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo en la etapa e) se lleva a cabo con el uso de metanol y ácido clorhídrico para obtener el compuesto (IVa). En algunas modalidades, la esterificación en la etapa e) comprende tratar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo con ácido clorhídrico acuoso en metanol. En algunas modalidades, la halogenación en la etapa g) comprende tratar el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo con un agente halogenante. En algunas modalidades, el agente halogenante se selecciona de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH); *N*-clorosuccinimida (NCS); y ácido tricloroisocianúrico (TCCA). En algunas modalidades, el agente halogenante es DCDMH.

Compuesto de Fórmula (I) preparado mediante el Proceso A

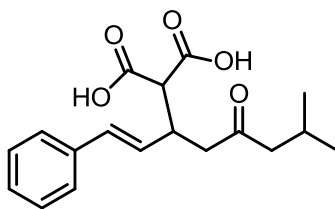
Algunas modalidades en la presente descripción describen un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo



(I)

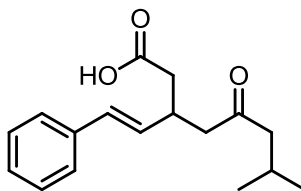
preparado mediante un proceso que comprende:

a) descarboxilar un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo



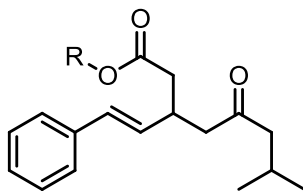
(VI)

para formar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo



(V)

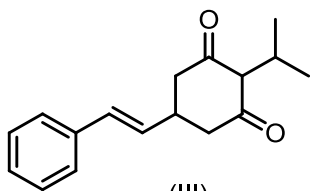
b) esterificar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo



(IV)

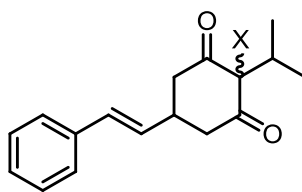
en donde R es C₁₋₄ alquilo;

c) ciclar el compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo



(III)

d) halogenar el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo



(II)

en donde X se selecciona de Br, Cl y I; y

d) aromatizar el compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo.

Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo en donde el proceso comprende además aislar el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo. Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo en donde el proceso comprende aislar el compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo. Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo en donde el proceso comprende además purificar el compuesto de Fórmula I obtenido de la etapa e). En algunas modalidades, la purificación comprende la cristalización de Fórmula (I). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es la forma cristalina 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un cristal anhidro. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) está en un estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos específicos a 15.0, 17.8, 19.1, 20.2, 21.5, 22.4, 23.3, 24.5, 26.2 y 27.9 grados (todos son valores $\pm 0.1^\circ 2\theta$ de error experimental). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) está en un estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con al menos nueve, o al menos ocho, o al menos siete, o al menos seis, o al menos cinco, o al menos cuatro, o al menos tres picos específicos seleccionados de 15.0, 17.8, 19.1, 20.2, 21.5, 22.4, 23.3, 24.5, 26.2 y 27.9 grados (todos son valores $\pm 0.1^\circ 2\theta$ de error experimental). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en forma de estado sólido cristalino. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en forma de estado sólido cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 2. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos específicos a 6.7, 10.2, 11.1, 15.4, 16.9, 17.2 y 24.8 grados (todos son valores de 2θ , $\pm 0.1^\circ 2\theta$ de error experimental). En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con al menos seis, o al menos cinco, o al menos cuatro, o al menos tres picos específicos seleccionados de picos a 6.7, 10.2, 11.1, 15.4, 16.9, 17.2 y 24.8 grados (todos son valores de 2θ , $\pm 0.1^\circ 2\theta$ de error experimental).

En algunas modalidades, la descarboxilación del compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo en la etapa a) comprende la presencia de una base. En algunas modalidades, la base se selecciona de imidazol, piridina y lutidina (2,6-dimetilpiridina). En algunas modalidades, la base es trimetilamina. En algunas modalidades, la descarboxilación comprende calentar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo en presencia de trimetilamina.

En algunas modalidades, R del compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo en la etapa b) se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo o butilo. En algunas modalidades, R del compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo en la etapa b) es *t*-butilo. En algunas modalidades, R del compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo en la etapa b) es metilo. En algunas modalidades, la esterificación del compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo en la etapa b) se lleva a cabo con el uso de metanol y ácido clorhídrico para obtener el compuesto (IV). En algunas modalidades, la esterificación comprende tratar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo con ácido clorhídrico acuoso en metanol.

En algunas modalidades, la ciclación en la etapa c) comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula (IV) o la sal del mismo, con una base. En algunas modalidades, la ciclación se realiza con el uso de *terc*-butóxido de potasio. En algunas modalidades, la ciclación se lleva a cabo en 2-metiltetrahidrofurano. En algunas modalidades, la ciclación comprende tratar un compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo, por ejemplo un compuesto de (IVa) o una sal del mismo, con *terc*-butóxido de potasio en 2-metiltetrahidrofurano. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo se acidifica adicionalmente y se aísla por precipitación con metilciclohexano.

En algunas modalidades X del compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo en la etapa d) es Cl, Br o I. En algunas modalidades, X del compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo en la etapa d) es Cl. En algunas modalidades, la halogenación comprende tratar el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo con un agente halogenante. En algunas modalidades, el agente halogenante se selecciona de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH); *N*-clorosuccinimida (NCS); y ácido tricloroisocianúrico (TCCA). En algunas modalidades, el agente halogenante es DCDMH y el compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo es un compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo.

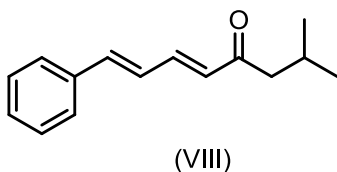
En algunas modalidades, la aromatización en la etapa e) se lleva a cabo en un solvente adecuado y opcionalmente con un reactivo aditivo. En algunas modalidades, la aromatización en la etapa e) se lleva a cabo en un solvente adecuado que es un solvente aprótico polar seleccionado del grupo que consiste en dimetilformamida (DMF), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona. En algunas modalidades, la aromatización en la etapa e) se lleva a cabo en presencia de un reactivo aditivo en un solvente seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetona y metilisobutilcetona. En algunas modalidades, la aromatización se lleva a cabo en acetonitrilo en presencia de un reactivo aditivo. En algunas modalidades, el reactivo aditivo es una sal de amonio cuaternario. En algunas modalidades, la sal de amonio cuaternario se selecciona del grupo que consiste en bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de tetraetilamonio y cloruro de tetrametilamonio. En algunas modalidades, la sal de amonio

cuaternario es cloruro de tetraetilamonio. En algunas modalidades, la aromatización se lleva a cabo en acetonitrilo con cloruro de tetraetilamonio.

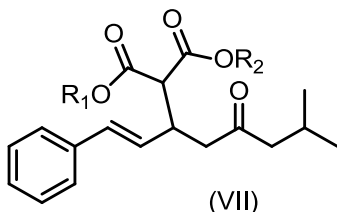
En algunas modalidades, R de la etapa b) es metilo y X de la etapa d) es cloro.

Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo en donde el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo se prepara mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción. Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo en donde el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo se prepara mediante un proceso que comprende:

i condensar *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo



ii añadir un éster dialquilmalónico de Fórmula $R_1O(O)C-CH_2-C(O)OR_2$, en donde cada uno de R_1 y R_2 es independientemente C_{1-4} alquilo, al compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (VII) o una sal del mismo



en donde cada R_1 y R_2 es como se define para el éster dialquilmalónico;

iii hidrolizar el compuesto de Fórmula (VII) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo.

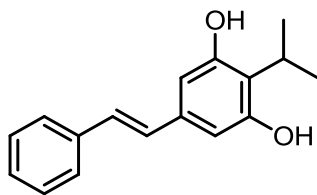
En algunas modalidades, la condensación en la etapa i. comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de litio, potasio o sodio, por ejemplo, la condensación se realiza con el uso de hidróxido de potasio o sodio en metanol. En algunas modalidades, la condensación en la etapa i. comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de sodio en metanol.

En algunas modalidades cada uno de R^1 y R^2 en la etapa ii. es etilo. En algunas modalidades, el éster dialquilmalónico en la etapa ii. es malonato de di-*terc*-butilo o malonato de dietilo. En algunas modalidades, la adición en la etapa ii. comprende poner en contacto el éster malónico con el compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo en presencia de bromuro de litio/trietilamina.

Compuesto de Fórmula (I) preparado mediante el Proceso B

Algunas modalidades en la presente descripción describen un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo

5

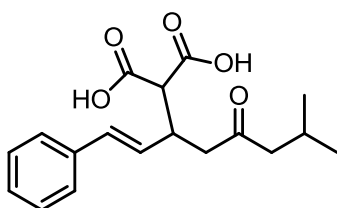


(I)

10 preparado mediante un proceso que comprende:

a) descarboxilar un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo

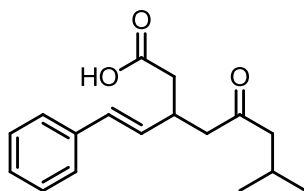
15



(VI)

para formar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo

20

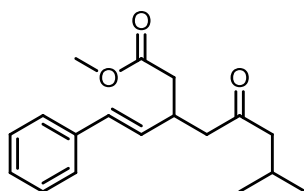


(V)

25

b) esterificar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo

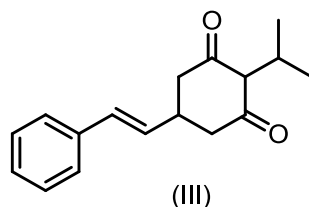
30



(IVa)

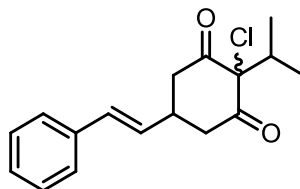
35

c) ciclar el compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo



;

d) halogenar el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo



; y

e) aromatizar el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo.

Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo en donde el proceso comprende además aislar el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo. Algunas

modalidades describen el compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo en donde el proceso comprende aislar el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo. Algunas modalidades describen el

compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo en donde el proceso comprende además purificar el compuesto de Fórmula (I) obtenido de la etapa e). En algunas modalidades, la purificación

comprende la cristalización de Fórmula (I). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es la forma cristalina 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un cristal anhidro. En algunas

modalidades, el compuesto de Fórmula (I) tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I)

está en un estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos específicos a 15.0, 17.8, 19.1, 20.2, 21.5, 22.4, 23.3, 24.5, 26.2 y 27.9 grados (todos son

valores $\pm 0.1^\circ 2\theta$ de error experimental). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) está en un estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con al

menos nueve, o al menos ocho, o al menos siete, o al menos seis, o al menos cinco, o al menos cuatro, o al menos tres picos específicos seleccionados de 15.0, 17.8, 19.1, 20.2, 21.5, 22.4, 23.3, 24.5, 26.2 y

27.9 grados (todos son valores $\pm 0.1^\circ 2\theta$ de error experimental). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en forma de estado sólido cristalino. En algunas

modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en forma de estado sólido cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la

Figura 2. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en estado sólido

cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos específicos a 6.7, 10.2, 11.1, 15.4, 16.9, 17.2 y 24.8 grados (todos son valores de 2θ , $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental). En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con al menos seis, o al menos cinco, o al menos cuatro, o al menos tres picos específicos seleccionados de picos a 6.7, 10.2, 11.1, 15.4, 16.9, 17.2 y 24.8 grados (todos son valores de 2θ , $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental).

En algunas modalidades, la descarboxilación del compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo en la etapa a) comprende la presencia de una base. En algunas modalidades, la base se selecciona de imidazol, piridina y lutidina (2,6-dimetilpiridina). En algunas modalidades, la base es trimetilamina. En algunas modalidades, la descarboxilación comprende calentar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo en presencia de trimetilamina.

En algunas modalidades, la esterificación del compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo en la etapa b) se lleva a cabo con el uso de metanol y ácido clorhídrico para obtener el compuesto de Fórmula (IVa). En algunas modalidades, la esterificación comprende tratar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo con ácido clorhídrico acuoso en metanol.

En algunas modalidades, la ciclación en la etapa c) comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo, con una base. En algunas modalidades, la ciclación se realiza con el uso de *terc*-butóxido de potasio. En algunas modalidades, la ciclación se lleva a cabo en 2-metiltetrahidrofurano. En algunas modalidades, la ciclación comprende tratar un compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo con *terc*-butóxido de potasio en 2-metiltetrahidrofurano. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo se acidifica adicionalmente y se aísla por precipitación con metilciclohexano.

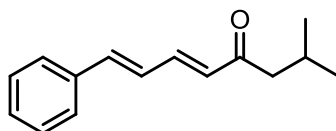
En algunas modalidades, la halogenación en la etapa d) comprende tratar el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo con un agente halogenante. En algunas modalidades, el agente halogenante se selecciona de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH); *N*-clorosuccinimida (NCS); y ácido tricloroisocianúrico (TCCA). En algunas modalidades, el agente halogenante es DCDMH.

En algunas modalidades, la aromatización en la etapa e) se lleva a cabo en un solvente adecuado y opcionalmente con un reactivo aditivo. En algunas modalidades, la aromatización en la etapa e) se lleva a cabo en un solvente adecuado que es un solvente aprótico polar seleccionado del grupo que consiste en dimetilformamida (DMF), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona. En algunas modalidades, la aromatización en la etapa e) se lleva a cabo en presencia de un reactivo aditivo en un solvente seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, tolueno, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de isopropilo, acetona y metilisobutilcetona. En algunas modalidades, la aromatización se lleva a cabo en acetonitrilo en presencia de un reactivo aditivo. En algunas modalidades, el reactivo aditivo es una sal de amonio cuaternario. En algunas modalidades, la sal de amonio cuaternario se selecciona del grupo que consiste en bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de tetraetilamonio y cloruro de tetrametilamonio. En algunas modalidades, la sal de amonio

cuaternario es cloruro de tetraetilamonio. En algunas modalidades, la aromatización se lleva a cabo en acetonitrilo con cloruro de tetraetilamonio.

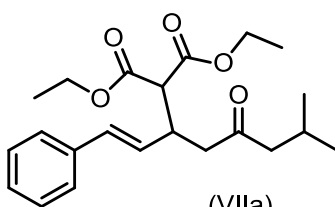
Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo en donde el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo se prepara mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción. Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo en donde el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo se prepara mediante un proceso que comprende:

i condensar *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo



(VIII)

ii añadir un éster dietil malónico al compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo



(VIIa)

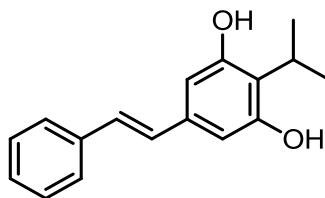
iii hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la condensación en la etapa i. comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de litio, potasio o sodio, por ejemplo, la condensación se realiza con el uso de hidróxido de potasio o sodio en metanol. En algunas modalidades, la condensación en la etapa i. comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de sodio en metanol.

En algunas modalidades, la adición en la etapa ii. comprende poner en contacto el éster dietil malónico con el compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo en presencia de bromuro de litio/trietilamina.

Compuesto de Fórmula (I) preparado mediante el Proceso C

Algunas modalidades describen un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo

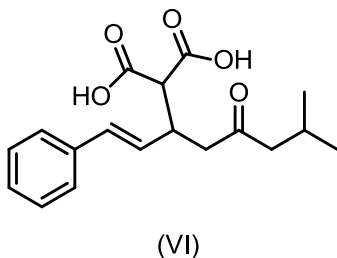


(I)

preparado mediante un proceso que comprende:

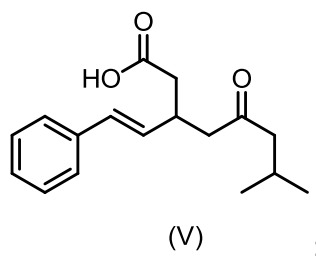
a) calentar un compuesto de Fórmula (VI)

5



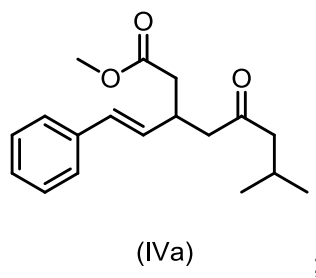
10 con trietilamina catalítica para formar un compuesto de Fórmula (V)

15



b) calentar el compuesto de Fórmula (V) con metanol y ácido clorhídrico acuoso para formar un compuesto de Fórmula (IVa)

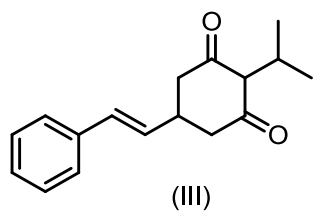
20



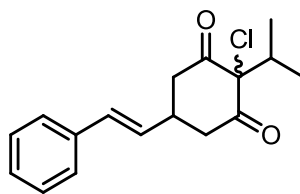
25

c) tratar el compuesto de Fórmula (IVa) con *tert*-butóxido de potasio para formar un compuesto de Fórmula (III)

30



35 d) cloración del compuesto de Fórmula (III) con 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína para formar un compuesto de Fórmula (IIa)



(IIa) ; y

e) calentar el compuesto de Fórmula (IIa) en acetonitrilo con cloruro de tetraetilamonio para formar el compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo.

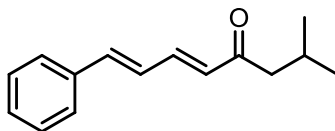
Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo en donde el proceso comprende además aislar el compuesto de Fórmula (III). Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (I) en donde el proceso comprende aislar el compuesto de Fórmula (IIa). Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo en donde el proceso comprende además purificar el compuesto de Fórmula (I) obtenido de la etapa e). En algunas modalidades, la purificación comprende la cristalización de Fórmula (I). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es la forma cristalina 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un cristal anhidro. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) está en un estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos específicos a 15.0, 17.8, 19.1, 20.2, 21.5, 22.4, 23.3, 24.5, 26.2 y 27.9 grados (todos son valores $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) está en un estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con al menos nueve, o al menos ocho, o al menos siete, o al menos seis, o al menos cinco, o al menos cuatro, o al menos tres picos específicos seleccionados de 15.0, 17.8, 19.1, 20.2, 21.5, 22.4, 23.3, 24.5, 26.2 y 27.9 grados (todos son valores $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en forma de estado sólido cristalino. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en forma de estado sólido cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 2. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos específicos a 6.7, 10.2, 11.1, 15.4, 16.9, 17.2 y 24.8 grados (todos son valores de 2θ , $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental). En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es un solvato de ácido acético en estado sólido cristalino caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con al menos seis, o al menos cinco, o al menos cuatro, o al menos tres picos específicos seleccionados de picos a 6.7, 10.2, 11.1, 15.4, 16.9, 17.2 y 24.8 grados (todos son valores de 2θ , $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental).

Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo en donde el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo se prepara mediante cualquier proceso descrito en la presente

descripción. Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo en donde el compuesto de Fórmula (VI) se prepara mediante un proceso que comprende:

i tratar metilisobutilcetona con *trans*-cinamaldehído en presencia de hidróxido de sodio metanólico para formar un compuesto de Fórmula (VIII)

5

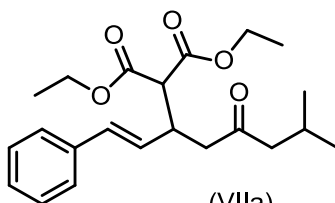


(VIII)

;

10 ii tratar el compuesto de Fórmula (VIII) con malonato de dietilo en presencia de bromuro de litio y trietilamina para formar un compuesto de Fórmula (VIIa)

15



(VIIa)

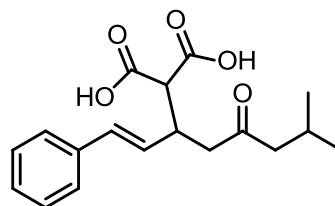
;

iii hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) con hidróxido de sodio y etanol para formar el compuesto de Fórmula (VI).

20 Compuesto de Fórmula (VI) preparado mediante un proceso

Algunas modalidades en la presente descripción describen un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo

25

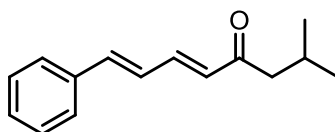


(VI)

30 preparado mediante un proceso que comprende:

a) condensar *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo

35

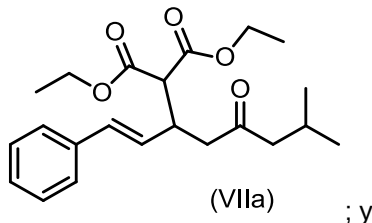


(VIII)

;

b) añadir malonato de dietilo al compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo

5



c) hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo.

10

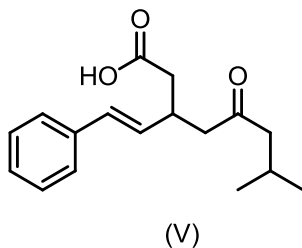
En algunas modalidades, la condensación en la etapa a) comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de litio, potasio o sodio, por ejemplo, la condensación se realiza con el uso de hidróxido de potasio o sodio en metanol. En algunas modalidades, la condensación en la etapa a) comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de sodio en metanol. En algunas modalidades, la adición en la etapa b) comprende poner en contacto el malonato de dietilo con el compuesto de Fórmula (VIIIa) o una sal del mismo en presencia de bromuro de litio/trietilamina.

15

Compuesto de Fórmula (V) preparado mediante un proceso

Algunas modalidades en la presente descripción describen un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo

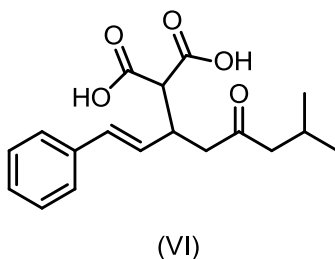
20



25

preparado mediante un proceso que comprende descarboxilar un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo

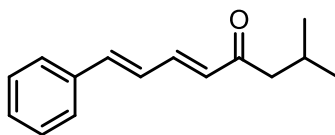
30



35

en presencia de una base, para formar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo. En algunas modalidades, la base se selecciona de imidazol, piridina y lutidina (2,6-dimetilpiridina). En algunas modalidades, la base es trimetilamina. En algunas modalidades, la descarboxilación comprende calentar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo en presencia de trimetilamina. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo se prepara mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción. Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo en donde el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo se prepara mediante un proceso que comprende:

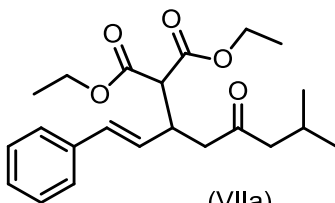
i condensar *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo



(VIII)

;

ii añadir malonato de dietilo al compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo

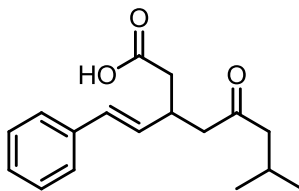


(VIIa)

; y

iii hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo.

Algunas modalidades en la presente descripción describen un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo

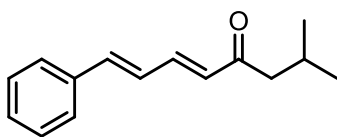


(V)

,

preparado mediante un proceso que comprende:

a) condensar *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo

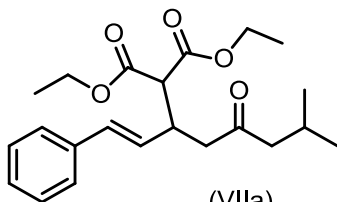


(VIII) ;

5

b) añadir malonato de dietilo al compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo

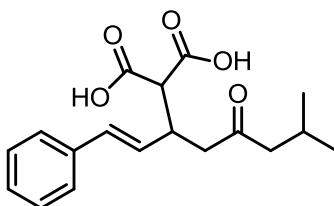
10



(VIIa) ;

c) hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo

20



(VI) ; y

d) descarboxilar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo, en presencia de una base, para formar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo.

25

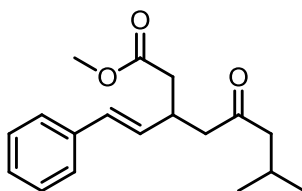
En algunas modalidades, la condensación en la etapa a) comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de litio, potasio o sodio, por ejemplo, la condensación se realiza con el uso de hidróxido de potasio o sodio en metanol. En algunas modalidades, la condensación en la etapa a) comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de sodio en metanol. En algunas modalidades, la adición en la etapa b) comprende poner en contacto el malonato de dietilo con el compuesto de Fórmula (VIIIa) o una sal del mismo en presencia de bromuro de litio/trietilamina. En algunas modalidades, la base en la etapa d) se selecciona de imidazol, piridina y lutidina (2,6-dimetilpiridina). En algunas modalidades, la base en la etapa d) es trimetilamina. En algunas modalidades, la descarboxilación en la etapa d) comprende calentar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo en presencia de trimetilamina.

35

Compuesto de Fórmula (IVa) preparado mediante un proceso

Algunas modalidades en la presente descripción describen un compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo

5

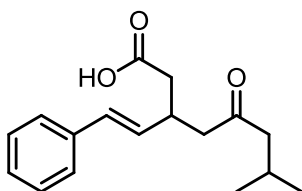


(IVa)

10

preparado mediante un proceso que comprende esterificar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo

15

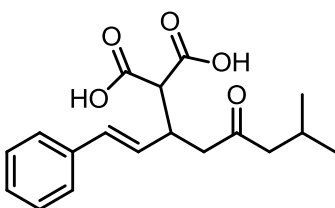


(V)

20

para formar el compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo. En algunas modalidades, la esterificación del compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo se lleva a cabo con el uso de metanol y ácido clorhídrico para obtener el compuesto (IVa) o una sal del mismo. En algunas modalidades, la esterificación comprende tratar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo con ácido clorhídrico acuoso en metanol. Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo en donde el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo se prepara mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción. Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo en donde el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo se prepara mediante un proceso que comprende descarboxilar un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo

30



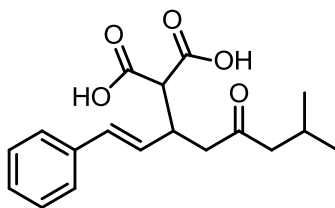
(VI)

35

en presencia de una base, para formar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo. Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo en donde el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo se prepara mediante cualquier proceso descrito en la presente

descripción. Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo en donde el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo se prepara mediante un proceso que comprende descarboxilar un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo

5



(VI)

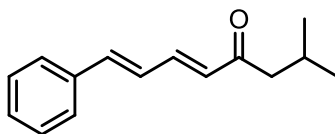
10

en presencia de una base, para formar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo. Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo en donde el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo se prepara mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción. Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo en donde el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo se prepara mediante un proceso que comprende:

15

i condensar *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo

20



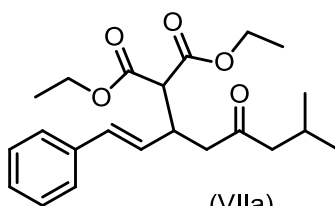
(VIII)

;

ii añadir malonato de dietilo al compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo

25

30



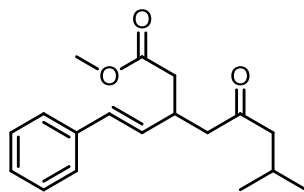
(VIIa)

; y

35

iii hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo.

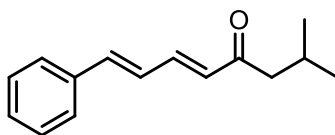
Algunas modalidades en la presente descripción describen un compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo



(IVa)

preparado mediante un proceso que comprende:

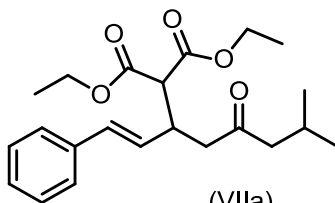
- a) condensar *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo



(VIII)

;

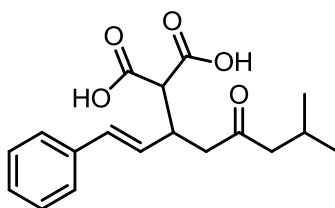
- b) añadir malonato de dietilo al compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo



(VIIa)

;

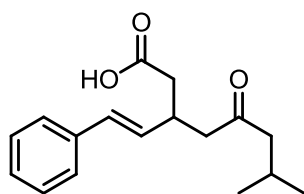
- c) hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo



(VI)

;

- d) descarboxilar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo, en presencia de una base, para formar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo



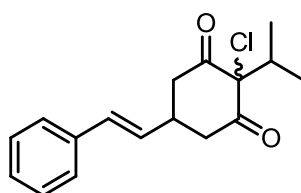
(V) ; y

e) esterificar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo.

- 10 En algunas modalidades, la condensación en la etapa a) comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de litio, potasio o sodio, por ejemplo, la condensación se realiza con el uso de hidróxido de potasio o sodio en metanol. En algunas modalidades, la condensación en la etapa a) comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de sodio en metanol. En algunas
- 15 modalidades, la adición en la etapa b) comprende poner en contacto el malonato de dietilo con el compuesto de Fórmula (VIIIa) o una sal del mismo en presencia de bromuro de litio/trietilamina. En algunas modalidades, la base en la etapa d) se selecciona de imidazol, piridina y lutidina (2,6-dimetilpiridina). En algunas modalidades, la base en la etapa d) es trimetilamina. En algunas modalidades, la descarboxilación en la etapa d) comprende calentar el compuesto de Fórmula VI o una
- 20 sal del mismo en presencia de trimetilamina. En algunas modalidades, la esterificación del compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo en la etapa e) se lleva a cabo con el uso de metanol y ácido clorhídrico para obtener el compuesto (IVa). En algunas modalidades, la esterificación en la etapa e) comprende tratar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo con ácido clorhídrico acuoso en metanol.

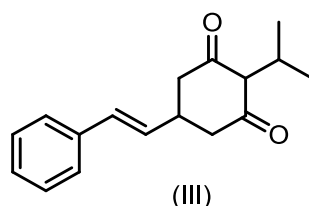
Compuesto de Fórmula (IIa) preparado mediante un proceso

- 25 Algunas modalidades en la presente descripción describen un compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo



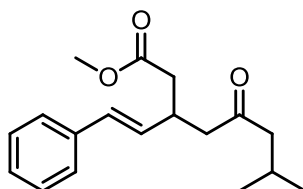
(IIa)

preparado mediante un proceso que comprende halogenar un compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo



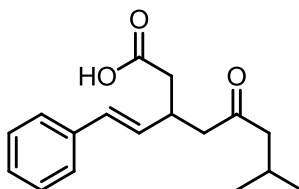
(III)

para formar el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo. En algunas modalidades, la halogenación comprende tratar el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo con un agente halogenante. En algunas modalidades, el agente halogenante se selecciona de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (DCDMH); *N*-clorosuccinimida (NCS); y ácido tricloroisocianúrico (TCCA). Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo en donde el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo se prepara mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción. Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo en donde el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo se prepara mediante un proceso que comprende ciclar un compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo



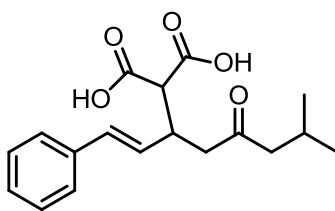
(IVa)

para formar el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo. Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo en donde el compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo se prepara mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción. Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo en donde el compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo se prepara mediante un proceso que comprende esterificar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo



(V)

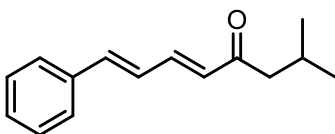
Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo en donde el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo se prepara mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción. Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo en donde el compuesto de compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo se prepara mediante un proceso que comprende descarboxilar un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo



(VI)

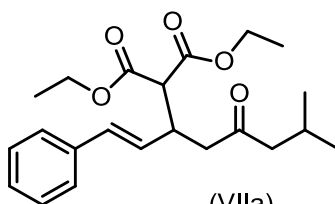
en presencia de una base, para formar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo. Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo en donde el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo se prepara mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción. Algunas modalidades describen el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo en donde el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo se prepara mediante un proceso que comprende:

i condensar *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo



(VIII)

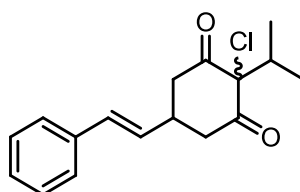
ii añadir malonato de dietilo al compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo



(VIIa)

iii hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo.

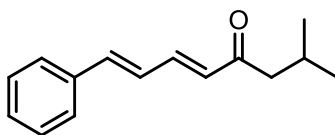
Algunas modalidades en la presente descripción describen un compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo



(IIa)

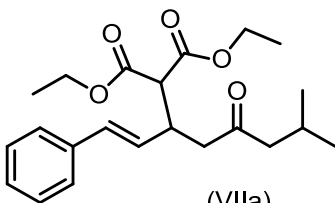
preparado mediante un proceso que comprende:

- a) condensar *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo



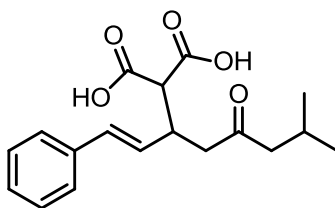
(VIII)

- b) añadir malonato de dietilo al compuesto de Fórmula (VIII) o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo



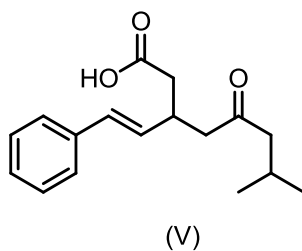
(VIIa)

- c) hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo

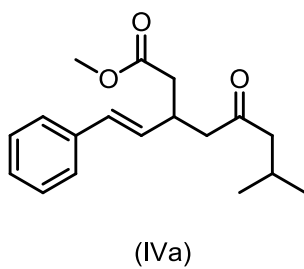


(VI)

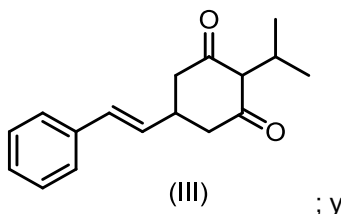
- d) descarboxilar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo, en presencia de una base, para formar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo



e) esterificar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo



f) ciclar un compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo



g) halogenar el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo.

En algunas modalidades, la condensación en la etapa a) comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de litio, potasio o sodio, por ejemplo, la condensación se realiza con el uso de hidróxido de potasio o sodio en metanol. En algunas modalidades, la condensación en la etapa a) comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído o una sal del mismo en presencia de hidróxido de sodio en metanol. En algunas modalidades, la adición en la etapa b) comprende poner en contacto el malonato de dietilo con el compuesto de Fórmula (VIIIa) o una sal del mismo en presencia de bromuro de litio/trietilamina. En algunas modalidades, la base en la etapa d) se selecciona de imidazol, piridina y lutidina (2,6-dimetilpiridina). En algunas modalidades, la base en la etapa d) es trimetilamina. En algunas modalidades, la descarboxilación en la etapa d) comprende calentar el compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo en presencia de trimetilamina. En algunas modalidades, la esterificación del compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo en la etapa e) se lleva a cabo con el uso de metanol y ácido clorhídrico

para obtener el compuesto (IVa). En algunas modalidades, la esterificación en la etapa e) comprende tratar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo con ácido clorhídrico acuoso en metanol. En algunas modalidades, la halogenación en la etapa g) comprende tratar el compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo con un agente halogenante. En algunas modalidades, el agente halogenante se selecciona de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina (DCDMH); *N*-clorosuccinimida (NCS); y ácido tricloroisocianúrico (TCCA). En algunas modalidades, el agente halogenante es DCDMH.

Compuestos

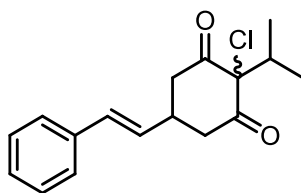
Algunas modalidades describen un compuesto de Fórmula (I) en forma de estado sólido cristalino (Forma 1) que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) en la forma 1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos específicos a 15.0, 17.8, 19.1, 20.2, 21.5, 22.4, 23.3, 24.5, 26.2 y 27.9 grados (todos son valores $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental). En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) en la forma 1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con al menos nueve, o al menos ocho, o al menos siete, o al menos seis, o al menos cinco, o al menos cuatro, o al menos tres picos específicos seleccionados de 15.0, 17.8, 19.1, 20.2, 21.5, 22.4, 23.3, 24.5, 26.2 y 27.9 grados (todos son valores $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 80 % forma 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 85 % forma 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 90 % forma 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 95 % forma 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 99 % forma 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 % o aproximadamente 99 % forma 1.

Algunas modalidades describen un solvato de ácido acético del compuesto de Fórmula (I). En algunas modalidades, el solvato de ácido acético del compuesto de Fórmula (I) está en forma de estado sólido cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 2. En otra modalidad, el solvato de ácido acético del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos específicos a 6.7, 10.2, 11.1, 15.4, 16.9, 17.2 y 24.8 grados (todos son valores de 2θ , $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental). En otra modalidad, el solvato de ácido acético del compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con al menos seis, o al menos cinco, o al menos cuatro, o al menos tres picos específicos seleccionados de picos a 6.7, 10.2, 11.1, 15.4, 16.9, 17.2 y 24.8 grados (todos son valores de 2θ , $\pm 0.1^\circ$ 2θ de error experimental). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 80 % solvato de ácido acético de Fórmula (I). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 85 % solvato de ácido acético de Fórmula (I). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 90 % solvato de ácido acético de Fórmula (I). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 95 % solvato de ácido acético de Fórmula (I). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 99 % solvato de ácido acético de Fórmula (I). En algunas

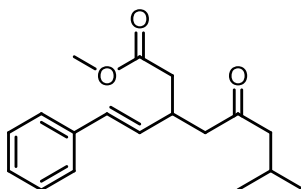
modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 % o aproximadamente 99 % solvato de ácido acético de Fórmula (I).

Un experto en la técnica entenderá que el porcentaje de una forma particular de un compuesto de Fórmula (I) se expresa en relación con todas las formas de Fórmula (I) presentes en una muestra. Por ejemplo, la frase “el compuesto de Fórmula (I) es al menos 95 % forma 1” significa que al menos 95 % de todas las formas del compuesto de Fórmula (I) presentes está en la forma 1. De manera similar, la frase “el compuesto de Fórmula (I) es al menos 80 % solvato de ácido acético de Fórmula (I)” significa que al menos 80 % de una muestra del compuesto de Fórmula (I) está en forma de un solvato de ácido acético. Algunas modalidades describen un compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo



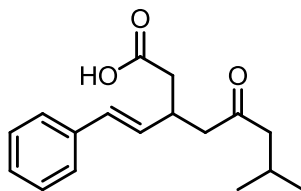
(IIa)

Algunas modalidades describen un compuesto de Fórmula (IVa) o una sal del mismo



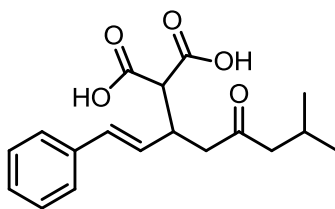
(IVa)

Algunas modalidades describen un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo



(V)

Algunas modalidades describen un compuesto de Fórmula (VI) o una sal del mismo



(VI)

Composiciones Farmacéuticas

Las modalidades en la presente descripción describen una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo preparado de acuerdo con cualquier modalidad descrita en la presente descripción y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Algunas modalidades describen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) de forma 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición de Fórmula (I) de forma 1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con picos específicos a 15.0, 17.8, 19.1, 20.2, 21.5, 22.4, 23.3, 24.5, 26.2 y 27.9 grados 2θ ($\pm 0.1^\circ 2\theta$). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) de forma 1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con al menos nueve, o al menos ocho, o al menos siete, o al menos seis, o al menos cinco, o al menos cuatro, o al menos tres picos específicos seleccionados de 15.0, 17.8, 19.1, 20.2, 21.5, 22.4, 23.3, 24.5, 26.2 y 27.9 grados 2θ ($\pm 0.1^\circ 2\theta$). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 80 % forma 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 85 % forma 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 90 % forma 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 95 % forma 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 99 % forma 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 % o aproximadamente 99 % forma 1.

Algunas modalidades describen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un solvato de ácido acético del compuesto de Fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el solvato de ácido acético del compuesto de Fórmula (I) está en una forma de estado sólido cristalino que tiene una difracción de rayos X de polvo con picos específicos a 6.7, 10.2, 11.1, 15.4, 16.9, 17.2 y 24.8 grados 2θ ($\pm 0.1^\circ 2\theta$). En algunas modalidades el solvato de ácido acético de un compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) con al menos seis, o al menos cinco, o al menos cuatro, o al menos tres picos específicos seleccionados de picos a 6.7, 10.2, 11.1, 15.4, 16.9, 17.2 y 24.8 grados 2θ ($\pm 0.1^\circ 2\theta$). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 80 % solvato de ácido acético de Fórmula (I). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 85 % solvato de ácido acético de Fórmula (I). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 90 % solvato

de ácido acético de Fórmula (I). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 95 % solvato de ácido acético de Fórmula (I). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es al menos 99 % solvato de ácido acético de Fórmula (I). En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 % o aproximadamente 99 % solvato de ácido acético de Fórmula (I).

Algunas modalidades describen una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (IIa) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Algunas modalidades describen una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (IVa) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Algunas modalidades describen una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (V) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Algunas modalidades describen una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (VI) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, el compuesto de Fórmula (I) está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz.

Los métodos para preparar composiciones farmacéuticas del compuesto de Fórmula (I) y sales y solvatos de los mismos son conocidos para los expertos en la técnica, los cuales se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Edición 2006.

En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo preparado mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción, es al menos 80 % en peso puro. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo preparado mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción, es al menos 85 % en peso puro. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo preparado mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción, es al menos 90 % en peso puro. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo preparado mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción, es al menos 95 % en peso puro. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo preparado mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción, es al menos 99 % en peso puro. En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo preparado mediante cualquier proceso descrito en la presente descripción, es aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 % o aproximadamente 99 % en peso puro.

DEFINICIONES

El término “C₁₋₄ alquilo” significa un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos uno, y como máximo cuatro, átomos de carbono. Los ejemplos de “C₁₋₄ alquilo” como se usa en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, isobutilo, isopropilo y *t*-butilo.

Las referencias en la presente descripción a compuestos de fórmulas especificadas y “sales de los mismos” abarcan los compuestos como bases libres o como sales de los mismos, por ejemplo como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Para una reseña de las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas, ver Berge y otros, *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19, (1977).

5 Se pueden formar “solvatos” de los compuestos de las fórmulas especificadas en donde las moléculas de solvente se incorporan a la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden involucrar solventes no acuosos tales como etanol, alcohol isopropílico, *N,N*-dimetilsulfóxido (DMSO), ácido acético, etanolamina y acetato de etilo, o pueden involucrar agua como el solvente que se incorpora a la red cristalina.

10 Como se usa en la presente descripción, un “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a uno o más materiales, composiciones o vehículos farmacéuticamente aceptables involucrados en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan de manera que las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente
15 aceptable del mismo, cuando se administra a un paciente.

Como se usa en la presente descripción, un patrón de difracción de rayos X de polvo que es “sustancialmente como se muestra en la Figura 1” o “sustancialmente como se muestra en la Figura 2” se refiere a un patrón de difracción de rayos X de polvo que un experto en la técnica consideraría que representa un compuesto que posee la misma forma cristalina que el compuesto que proporcionó el patrón de XRPD de la Figura 1 o la Figura 2. Los expertos en la técnica conocen y entienden que el
20 aparato empleado, la humedad, la temperatura, la orientación de los cristales del polvo y otros parámetros involucrados en la obtención de un patrón de difracción de rayos X de polvo pueden causar cierta variabilidad en la apariencia, las intensidades y las posiciones de las líneas en el patrón de difracción. Por lo tanto, un patrón de difracción de rayos X de polvo que es “sustancialmente como se muestra en la Figura 1” o “sustancialmente como se muestra en la Figura 2” puede no mostrar
25 necesariamente cada una de las líneas de cualquiera de los patrones de difracción presentados en la presente descripción y/o puede mostrar un ligero cambio en la apariencia, la intensidad o un desplazamiento en la posición de dichas líneas como resultado de las diferencias en las condiciones involucradas en la obtención de los datos. Un experto en la técnica es capaz de determinar (por ejemplo, por superposición) si una muestra de un compuesto cristalino tiene la misma forma o una forma diferente de una forma descrita en la presente descripción mediante la comparación de sus patrones de XRPD.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, se entenderá que la palabra “comprenden” y variaciones tales como “comprende” y “que comprende” implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros indicado pero
35 no a la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéutica de acuerdo con cualquier modalidad descrita en la presente descripción, es una cantidad suficiente para producir un efecto seleccionado en al menos un síntoma o

parámetro de una enfermedad o trastorno específico. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible por alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da un indicio de o siente un efecto o el médico observa un cambio). El efecto contemplado en la presente descripción incluye tratamiento médico terapéutico y/o profiláctico, según corresponda. La dosis específica de un compuesto administrado de acuerdo con esta descripción para obtener efectos terapéuticos y/o profilácticos está determinada por las circunstancias particulares que rodean el caso, que incluyen, por ejemplo, el compuesto administrado, la ruta de administración, la administración conjunta de otros ingredientes activos, la afección que se trata, la actividad del compuesto específico empleado, la composición específica empleada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado y la duración del tratamiento. El médico determinará la cantidad terapéuticamente eficaz administrada a la luz de las circunstancias relevantes anteriores y el ejercicio de un criterio médico acertado. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, de acuerdo con cualquier modalidad descrita en la presente descripción, es típicamente una cantidad tal que cuando se administra en una composición con excipientes fisiológicamente tolerables, es suficiente para lograr una concentración sistémica o una concentración local eficaz en el tejido.

Aunque la presente invención se ha descrito con considerable detalle con referencia a ciertas modalidades preferidas de la misma, son posibles otras versiones. Por lo tanto, el espíritu y el alcance de las reivindicaciones adjuntas no deben limitarse a la descripción y las versiones preferidas contenidas en esta descripción. Varias modalidades de la presente invención se ilustrarán con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. Los siguientes ejemplos son solo para fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la invención en modo alguno.

Como se usa en la presente descripción, los símbolos y convenciones usados en estos procesos, esquemas y ejemplos son coherentes con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. A menos que se indique de otra manera, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, las siguientes abreviaturas pueden usarse en los ejemplos y en toda la descripción:

ABREVIATURAS

AcOH	ácido acético
APCI	Ionización química a presión atmosférica
ac	acuoso
CH ₃ CN	acetonitrilo
CH ₃ COOH	ácido acético
CH ₃ OH	metanol
DCLMH	1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína
DMAC	dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida

	DMPU	1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona
	DMSO	dimetilsulfóxido
	Et	etilo
	EtOH	etanol
5	equiv	equivalentes
	HCl	ácido clorhídrico
	HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
	<i>i</i> Pr	isopropilo
	KOH	hidróxido de potasio
10	KOtButóxido	<i>terc</i> -butóxido de potasio
	LiBr	bromuro de litio
	Me	metilo
	2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
	MHz	megahertz
15	MIBK	metilisobutilcetona
	MS	espectrometría de masas
	NaOH	hidróxido de sodio
	NEt ₃	triethylamina
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
20	NMR	Resonancia magnética nuclear
	TBAC	cloruro de tetrabutilamonio
	TBME	<i>terc</i> -butil metil éter
	<i>t</i> Bu	<i>terc</i> -butilo
	<i>t</i> BuOK	<i>terc</i> -butóxido de potasio
25	TCCA	ácido tricloroisocianúrico
	TEAC	cloruro de tetraetilamonio

EJEMPLOS

Procedimientos experimentales generales. Todas las reacciones se realizaron bajo presión positiva de nitrógeno en un reactor de laboratorio con camisa equipado con agitación superior y equipado con

30 tabiques de teflón.

Materiales: los solventes y reactivos comerciales se usaron tal como se recibieron.

Instrumentación:

A menos que se indique de otra manera, los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (¹H NMR) se registraron a 400 MHz a 25 °C. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón

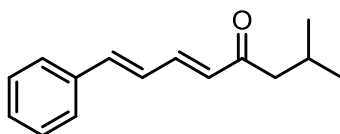
35 (ppm, escala δ) campo abajo del tetrametilsilano y se indican en referencia al protón residual en el solvente de NMR. Los datos se representan de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singulete, d = doblete, sep = septeto, m = multiplete y/o resonancias múltiples, br = ancho), integración, constante de acoplamiento en Hertz y asignación. Los espectros de resonancia

magnética nuclear de carbono con desacoplamiento de protones (^{13}C NMR) se registraron a 100 MHz a 25 °C. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, escala δ) campo abajo del tetrametilsilano y se indican en referencia a las resonancias de carbono del solvente. La espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvo con el uso de un analizador de masas Orbitrap.

- 5 Los datos de difracción de rayos X de polvo (XRPD) se adquirieron en un difractómetro de polvo PANalytical X'Pert Pro, modelo PW3050/60, con el uso de un detector X'Celerator. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu K α , tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, paso angular: 0.017 °2 θ , tiempo por paso: 500 segundos, tipo de rendija de divergencia: fija, tamaño de rendija de divergencia: 0.4354°, temperatura de medición: 20-25 °C, radio del goniómetro: 240 mm. La muestra se preparó mediante el empaquetamiento de la muestra en un portamuestra de silicona capilar de 0.9 mm o de señal de fondo cero. Las posiciones de los picos se obtuvieron con el uso del programa informático PANalytical X'Pert Highscore Plus. El margen de error es aproximadamente $\pm 0.1^\circ$ 2 θ para cada una de las asignaciones de pico.

Ejemplo 1

- 15 **Síntesis de (5E,7E)-2-metil-8-fenilocta-5,7-dien-4-ona (compuesto de Fórmula (VIII))**

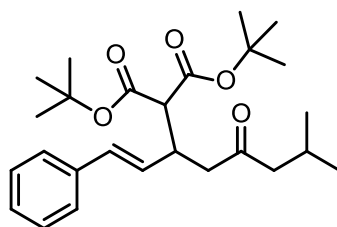


- 20 (VIII)

- Una solución de hidróxido de sodio (11.4 g, 284 mmol, 1.5 equiv) en metanol (100 ml) se añadió gota a gota durante 1 hora a una solución agitada de cinamaldehído (compuesto de Fórmula (IX)) (25 g, 189 mmol, 1 equiv) y metilisobutilcetona (75 ml, 602 mmol, 3.2 equiv) a -5 °C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C. Después se añadió tolueno (250 ml) y agua (125 ml) directamente al reactor a 0 °C y la mezcla bifásica en agitación se dejó calentar a 20 °C. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 75 ml). Después la capa orgánica lavada se secó mediante destilación azeotrópica al vacío hasta un volumen de solución final de 75 ml o hasta que el análisis mediante valoración de Karl Fischer reveló un contenido de agua inferior a 0.2 %. El material crudo se utilizó en la siguiente transformación sin ningún procesamiento adicional.

- 30 **Ejemplo 2**

Síntesis de (E)-di-terc-butil 2-(7-metil-5-oxo-1-fenilocta-1-en-3-il)malonato, (compuesto de Fórmula VII en la que $R_1 + R_2 = t\text{Bu}$)



- 35 (VII)

La solución concentrada obtenida en la etapa anterior (ejemplo 1) se diluyó con tolueno de manera que el volumen total de la solución fue de 175 ml. A la solución de (5*E*,7*E*)-2-metil-8-fenilocta-5,7-dien-4-ona, (compuesto de Fórmula (VIII)) en tolueno a 20 °C se añadió después malonato de di-terc-butilo (40.3 ml, 180 mmol, 0.95 equiv), trietilamina (13.1 ml, 94.5 mmol, 0.5 equiv) y bromuro de litio en polvo (3.28 g, 37.8 mmol, 0.2 equiv). La mezcla de reacción heterogénea se agitó durante 2 horas a 20 °C. Después se cargó agua (200 ml) directamente a la mezcla de reacción en agitación. Las capas se dejaron separar y la capa acuosa se desechó. La solución de producto resultante se utilizó en la siguiente transformación sin ningún procesamiento adicional. Alternativamente, el producto de adición de malonato de di-terc-butilo (*E*)-di-terc-butil 2-(7-metil-5-oxo-1-feniloct-1-en-3-il)malonato (compuesto de Fórmula (VII)) también podría aislarse mediante la concentración de la solución de tolueno y la cristalización a partir de alcohol isopropílico/agua (3:2) para proporcionar (*E*)-di-terc-butil 2-(7-metil-5-oxo-1-feniloct-1-en-3-il)malonato (compuesto de Fórmula (VII)) como un sólido amarillo claro.

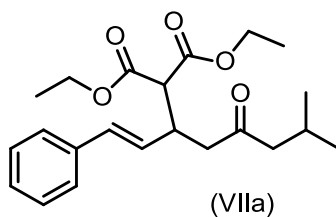
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.32–7.29 (m, 4H), 7.24–7.18 (m, 1H), 6.38 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.12 (dd, 1H, J = 16, 8.4 Hz), 3.39 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 3.27–3.20 (m, 1H), 2.70 (dd, 1H, J = 16.8, 9.2 Hz), 2.58 (dd, 1H, J = 16.8, 4.4 Hz), 2.28 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 1.98 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 1.39 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 0.81 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.80 (d, 3H, J = 6.4 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 208.2 (C), 167.0 (C), 166.8 (C), 136.7 (C), 131.2 (CH), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 127.3 (CH), 125.9 (CH), 81.2 (C), 80.9 (C), 56.8 (CH), 51.4 (CH₂), 45.0 (CH₂), 37.7 (CH), 27.5 (CH₃), 27.4 (CH₃), 23.9 (CH), 22.3 (CH₃), 22.2 (CH₃).

HRMS-APCI (*m/z*) [*M* + *H*]⁺ calculada para C₂₆H₃₉O₅, 431.2792; encontrada, 431.2754.

Ejemplo 3

Síntesis de (*E*)-dietil 2-(7-metil-5-oxo-1-feniloct-1-en-3-il)malonato, (compuesto de Fórmula VIIa)



Una solución concentrada de (5*E*,7*E*)-2-metil-8-fenilocta-5,7-dien-4-ona (aproximadamente 7.6 moles) se diluye con tolueno. A la solución de (5*E*,7*E*)-2-metil-8-fenilocta-5,7-dien-4-ona, (compuesto de Fórmula (VIII)) en tolueno a 20 °C se añade después malonato de dietilo (1.83 kg, 1.73 l, 1.5 equiv), trietilamina (1.15 kg, 1.58 l, 1.5 equiv) y bromuro de litio en polvo (131 g, 0.2 equiv). La mezcla de reacción heterogénea se agita a 35-40 °C durante al menos 8 horas. Después se carga agua (8 l, 8 volúmenes) directamente a la mezcla de reacción en agitación y se agita a 35 °C durante 15-30 minutos. Las capas se dejan separar y la capa acuosa se desecha. La solución de producto resultante se utiliza en la siguiente transformación sin ningún procesamiento adicional. Alternativamente, el producto de adición de malonato de dietilo (*E*)-dietil 2-(7-metil-5-oxo-1-feniloct-1-en-3-il)malonato (compuesto de Fórmula (VIIa))

también puede aislarse mediante la concentración de la solución de tolueno y cristalización para proporcionar (*E*)-dietil 2-(7-metil-5-oxo-1-feniloct-1-en-3-il)malonato (compuesto de Fórmula (VIIa)).

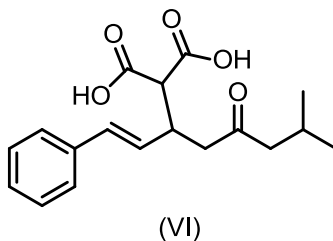
^1H NMR (700 MHz, DMSO) δ 7.30 (m, 2H), 7.30 (m, SH0, 7.21 (m, 1H), 6.39 (d, 1H) $J=15.8$ Hz), 6.14 (dd, 1H, $J=15.99$ Hz, $J=8.9$ Hz), 4.12 (q, 2H, $J=7.13$ Hz), 4.06 (m, 2H), 3.68 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 3.33 (m, 1H), 2.73 (dd, 1H, $J=16.9$ Hz, $J=9.0$ Hz), 2.63 (m, 1H), 2.28 (d, 2H, 6.9 Hz), 1.98 (m, 1H, 6.7 Hz), 1.16 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.10 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 0.81 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 0.80 (d, 3H, $J=6.7$ Hz).

^{13}C NMR (176 MHz, DMSO) δ 208.1 (C), 167.7 (C), 167.6 (C), 136.6 (C), 131.4 (CH), 128.9 (CH), 127.4 (CH), 125.9 (CH), 61.0 (CH₂), 60.8 (CH₂), 55.0 (CH), 51.3 (CH₂), 44.8 (CH₂), 37.7 (CH), 23.8 (CH), 22.3 (CH₃), 22.2 (CH₃), 13.9 (CH₃), 13.9 (CH₃).

HRMS-APCI (m/z) [$M + H$]⁺ calculada para C₂₂H₃₁O₅, 375.2166; encontrada, 375.2158.

Ejemplo 4

Síntesis de ácido (*E*)-2-(7-metil-5-oxo-1-feniloct-1-en-3-il)malónico, (compuesto de Fórmula (VI))



Método A

La solución de tolueno de (*E*)-di-terc-butil 2-(7-metil-5-oxo-1-feniloct-1-en-3-il)malonato (compuesto de Fórmula (VII)) obtenida en la etapa anterior se diluyó con ácido acético (50 ml) y se añadió gota a gota durante 1 hora a una solución agitada que consistía en ácido acético (100 ml) y ácido clorhídrico acuoso concentrado (75 ml) a 60 °C. Una vez completada la adición, la solución resultante se agitó durante 4 horas a 60 °C. La mezcla de producto se dejó enfriar durante 30 minutos a 20 °C y se añadió agua (200 ml). Las dos capas se agitaron vigorosamente a 20 °C y después se dejaron asentar. Después la capa acuosa se desechó y la capa de tolueno se concentró hasta la sequedad. Al aceite resultante se le añadió tolueno (250 ml) y la solución se calentó a 60 °C con agitación. Después la solución de tolueno caliente se dejó enfriar lentamente durante 1 hora a 20 °C, momento en el cual el ácido (*E*)-2-(7-metil-5-oxo-1-feniloct-1-en-3-il)malónico (compuesto de Fórmula (VI)) precipitó de la solución. Después el sólido se filtró y la torta húmeda se lavó con tolueno (100 ml). Después la torta húmeda se secó al vacío a 30 °C durante 12 horas para proporcionar ácido (*E*)-2-(7-metil-5-oxo-1-feniloct-1-en-3-il)malónico (compuesto de Fórmula (VI)) como un sólido cristalino blanco (37.3 g, 62 % de cinamaldehído (compuesto de Fórmula (IX))).

Método B

Una solución de tolueno de (*E*)-dietil 2-(7-metil-5-oxo-1-feniloct-1-en-3-il)malonato del ejemplo 3 (aproximadamente 7.6 moles, compuesto de Fórmula (VIIa)) a 20-30 °C se cargó con hidróxido de sodio acuoso 6 M (5.05 l, 4 equiv), tolueno (0.5 l o 0.5 volúmenes) y etanol al 100 % (2 volúmenes) y los contenidos se agitaron durante al menos 4 h a $T_j = 20$ °C. Una vez completado, la temperatura se ajustó

a 35-50 °C y después de agitar durante al menos 30 minutos la agitación se detuvo y las capas se separaron. La capa acuosa se enfrió a 0-5 °C y el pH se ajustó con HCl conc. a un pH de 0-1 (se requirió 2.9 l o 4.7 equiv), mientras se mantenía la temperatura a 10 °C o menos durante la adición. Una vez que se alcanzó el pH deseado, el recipiente se cargó con TBME (3 l, 3 volúmenes) y la mezcla bifásica se calentó a 20-25 °C. La mezcla se agitó durante 15-30 minutos y las capas se separaron. A la capa orgánica se le añadió tolueno (7 l, 7 volúmenes) y agua (6 l, 6 volúmenes) y la mezcla se agitó durante 15-30 minutos. Las capas se separaron y se añadió tolueno para lograr un relleno de 16-18 volúmenes (3 l, 3 volúmenes). La mezcla se destiló hasta aproximadamente 9-9.5 volúmenes con el uso de destilación al vacío, la temperatura se ajustó a 40-45 °C y la mezcla se sembró con 5 g de compuesto VI (0.2 % p/p contra rendimiento teórico). La mezcla se agitó a 40-45 °C durante 30-60 minutos. Una vez que se observó nucleación, la mezcla se diluyó a 12 volúmenes con tolueno y se mantuvo a 40-45 °C durante al menos 1 hora. La suspensión se enfrió hasta 10-20 °C a 0.5 °C/min y se mantuvo a 10-20 °C durante al menos 1 hora. El sólido se aisló por filtración y la torta del filtro se lavó con tolueno (2x7 volúmenes). El sólido se secó a 25-35 °C durante la noche en un horno de vacío para proporcionar ácido (*E*)-2-(7-metil-5-oxo-1-feniloct-1-en-3-il)malónico (compuesto de Fórmula (VI))

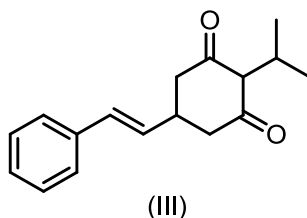
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (br s, 2H), 7.32–7.27 (m, 4H), 7.23–7.19 (m, 1H), 6.39 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.17 (dd, 1H, J = 16, 8.4 Hz), 3.43 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 3.31–3.24 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H, J = 16.8, 8.8 Hz), 2.63 (dd, 1H, J = 16.4, 4 Hz), 2.28 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 1.98 (sep, 1H, J = 6.8 Hz), 0.81 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.80 (d, 3H, J = 6.4 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 208.4 (C), 169.6 (C), 169.5 (C), 136.8 (C), 130.9 (CH), 129.6 (CH), 128.5 (CH), 127.3 (CH), 126.0 (CH), 55.7 (CH), 51.4 (CH₂), 45.1 (CH₂), 37.6 (CH), 23.9 (CH), 22.3 (CH₃), 22.2 (CH₃).

HRMS-APCI (*m/z*) [*M* + *H*]⁺ calculada para C₁₈H₂₃O₅, 319.1540; encontrada, 319.1528.

Ejemplo 5

Síntesis de (*E*)-2-isopropil-5-estirilciclohexano-1,3-diona, (compuesto de Fórmula (III))



Se cargó trietilamina (4.4 ml, 31.4 mmol, 0.25 equiv) en una suspensión agitada de ácido (*E*)-2-(7-metil-5-oxo-1-feniloct-1-en-3-il)malónico (compuesto de Fórmula (VI)) (40.0 g, 126 mmol, 1 equiv) en tolueno (210 ml). La mezcla resultante se calentó a 110 °C y se dejó agitar 2 horas. Después la mezcla de reacción que contenía el producto intermedio no aislado ácido (*E*)-7-metil-5-oxo-3-estiriloctanoico (compuesto de Fórmula V) se dejó enfriar a 20 °C y se cargó con metanol (120 ml) y ácido clorhídrico acuoso concentrado (10.5 ml). La solución resultante se agitó durante 4 horas a 60 °C. La mezcla resultante, que contiene el producto intermedio no aislado (*E*)-metil-7-metil-5-oxo-3-estiriloctanoato

(compuesto de Fórmula (IVa)), se dejó enfriar a 20 °C y se lavó con agua (200 ml). Después la capa orgánica lavada se secó por destilación al vacío hasta un volumen de solución final de 120 ml. Después la solución del éster metílico (*E*)-metil 7-metil-5-oxo-3-estiriloctanoato (compuesto de Fórmula IVa) se enfrió a 0 °C. Después una solución de terc-butoxido de potasio (19.7 g, 176 mmol, 1.4 equiv) en 2-metiltetrahydrofurano (80 ml) se añadió gota a gota durante 1 hora a la solución enfriada de (*E*)-metil 7-metil-5-oxo-3-estiriloctanoato (compuesto de Fórmula (IVa)). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó durante 30 minutos a 20 °C. La solución calentada se agitó 1 hora a 20 °C. Después la mezcla de producto resultante se cargó con ácido clorhídrico acuoso 1.0 M (180 ml) y la mezcla bifásica se agitó durante 10 minutos. Después la capa acuosa se desechó y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso al 10 % (2 x 160 ml). A la solución de la (*E*)-2-isopropil-5-estirilciclohexano-1,3-diona (compuesto de Fórmula (III)) se añadió después metilciclohexano (400 ml) gota a gota durante 1 hora, momento en el cual el producto comenzó a precipitar. Después la suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con metilciclohexano (120 ml). Después la torta húmeda se secó al vacío a 30 °C durante 12 horas para proporcionar (*E*)-2-isopropil-5-estirilciclohexano-1,3-diona (compuesto de Fórmula (III)) como un sólido cristalino blanco (25.3 g, 79 % de ácido (*E*)-2-(7-metil-5-oxo-1-feniloct-1-en-3-il)malónico, (compuesto de Fórmula (VI)).

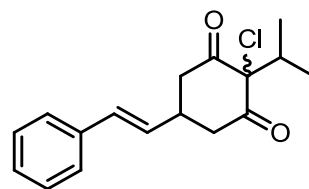
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.33 (br s, 1H, OH), 7.39–7.37 (m, 2H), 7.34–7.29 (m, 2H), 7.24–7.20 (m, 1H), 6.43 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.27 (dd, 1H, J = 16, 7.2 Hz), 3.08 (sep, 1H, J = 7.2 Hz), 2.87–2.78 (m, 1H), 2.40 (br, 4H), 1.08 (d, 6H, J = 7.2 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 136.8 (C), 132.5 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 127.3 (CH), 126.0 (CH), 119.2 (C), 36.1 (CH), 22.6 (CH), 20.4 (CH₃), otros carbonos experimentan tautomerización enólica.

HRMS-APCI (*m/z*) [M + H]⁺ calculada para C₁₇H₂₁O₂, 257.1536; encontrada, 257.1519.

Ejemplo 6

Síntesis de (*E*)-2-cloro-2-isopropil-5-estirilciclohexano-1,3-diona, (compuesto de Fórmula (IIa))



(IIa)

Un reactor de laboratorio con camisa de 1 l se cargó con (*E*)-2-isopropil-5-estirilciclohexano-1,3-diona (compuesto de Fórmula (III)) (55 g, 215 mmol, 1 equiv) y metanol (495 ml) para dar como resultado una suspensión heterogénea. La mezcla se calentó a una temperatura interna de ~45 - 50 °C, momento en el cual se logró una solución homogénea. A esta solución se cargó 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína sólida (23.3 g, 118 mmol, 0.55 equiv) secuencialmente, en cinco porciones iguales. Después la solución de producto se enfrió a 40 °C durante 10 minutos y se sembró con 146 mg de (*E*)-2-cloro-2-isopropil-5-estirilciclohexano-1,3-diona (compuesto de Fórmula (IIa)). La mezcla se envejeció durante 30 minutos y después se enfrió a 23 °C durante 60 minutos. Después se añadió agua (330 ml) gota a gota a la

suspensión durante 1 hora y la mezcla se agitó 30 minutos a 20 °C. Después la suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con metanol/agua 1:1 (2 x 110 ml). Después la torta húmeda se secó al vacío a 45 °C durante 12 horas para proporcionar (*E*)-2-cloro-2-isopropil-5-estirilciclohexano-1,3-diona (compuesto de Fórmula (IIa)) como un sólido cristalino blanco que existe como una mezcla ~2:1 de diastereómeros (60.0 gramos, 96 %).

Isómero 1:

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.41–7.39 (m, 2H), 7.36–7.32 (m, 2H), 7.23–7.22 (m, 1H), 6.54 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.32 (dd, 1H, J = 16, 7.2 Hz), 3.20–3.14 (m, 3H), 2.84–2.77 (m, 1H), 2.73–2.72 (m, 1H), 2.70–2.69 (m, 1H), 0.82 (d, 6H, J = 6.8 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 198.5 (C), 136.5 (C), 130.4 (CH), 129.9 (CH), 128.6 (CH), 127.5 (CH), 126.1 (CH), 94.6 (C), 43.4 (CH₂), 35.0 (CH), 32.8 (CH), 16.7 (CH₃).

Isómero 2:

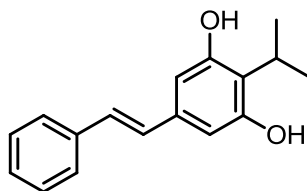
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.33–7.28 (m, 4H), 7.25–7.21 (m, 2H), 6.35 (dd, 1H, J = 16, 2 Hz), 6.03 (dd, 1H, J = 16, 5.6 Hz), 3.48 (dd, 1H, J = 14.8, 6 Hz), 3.24–3.18 (m, 1H), 3.10 (sep, 1H, J = 6.4 Hz), 2.86 (dd, 1H, J = 14.8, 3.6 Hz), 0.83 (d, 6H, J = 6.4 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 199.6 (C), 136.1 (C), 130.3 (CH), 130.1 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 126.1 (CH), 94.5 (C), 42.2 (CH₂), 34.7 (CH), 30.9 (CH), 16.9 (CH₃).

HRMS-APCI (*m/z*) [M + H]⁺ calculada para C₁₇H₂₀ClO₂, 291.1146; encontrada, 291.1132.

Ejemplo 7

Síntesis de (*E*)-2-isopropil-5-estirilbenceno-1,3-diol, (compuesto de Fórmula (I))



(I)

Un reactor de laboratorio con camisa se cargó con (*E*)-2-cloro-2-isopropil-5-estirilciclohexano-1,3-diona (compuesto de Fórmula (IIa)) (407 g, 1.4 mol, 1 equiv), cloruro de tetraetilamonio (464 g, 2.8 mol, 2 equiv) y acetonitrilo (1.2 l). La mezcla se calentó a 75 – 80 °C durante 6 horas. Después la mezcla de producto se enfrió durante 30 minutos a 20 °C y se diluyó con terc-butil metil éter (3.26 l). La solución resultante se lavó cuatro veces con agua (2 l cada lavado). La solución resultante se concentró hasta un volumen de ~610 ml. Se cargó ácido acético (815 ml) y la solución se concentró a presión reducida hasta un volumen de ~1.3 l. La suspensión resultante se calentó a 55 °C hasta que se volvió homogénea y después se enfrió lentamente a 35 °C en el transcurso de 1 hora, tiempo durante la cual comenzó la precipitación del producto. Se añadió metilciclohexano (6.5 l) a la suspensión en el transcurso de 2 horas. Una vez completada la adición, la mezcla se enfrió adicionalmente a ~23 °C durante una hora. Los sólidos se filtraron y se lavaron dos veces con metilciclohexano/AcOH 6:1. Después el sólido aislado se secó al

vacío a 80 °C durante 24 horas para proporcionar (*E*)-2-isopropil-5-estirilbenceno-1,3-diol (compuesto de Fórmula (I)) como un sólido cristalino blanco (305 g, 86 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.05 (s, 2H, OH), 7.58–7.55 (m, 2H), 7.37–7.33 (m, 2H), 7.27–7.22 (m, 1H), 7.00 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 6.47 (s, 2H), 3.43 (sep, 1H, J = 7.2 Hz), 1.24 (d, 6H, J = 7.2 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 156.4 (C), 137.0 (C), 134.7 (C), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 127.4 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 120.1 (C), 105.1 (CH), 23.7 (CH), 20.6 (CH₃).

HRMS-APCI (*m/z*) [M + H]⁺ calculada para C₁₇H₁₉O₂, 255.1380; encontrada, 255.1376.