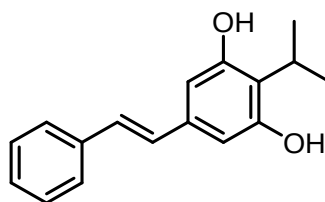


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

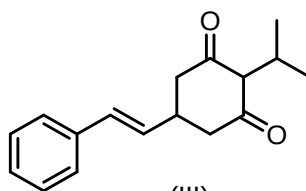
1. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo



(I)

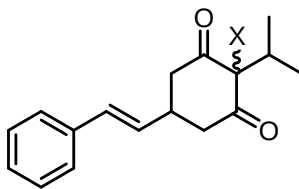
que comprende una, dos o las tres etapas del proceso (a), (b) y (c) en donde:

- (a) comprende (i) la reacción de un compuesto de Fórmula (III)



(III)

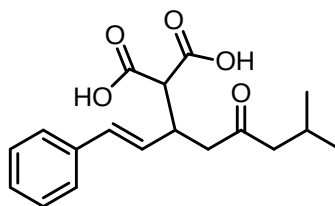
para formar un compuesto de Fórmula (II)



(II)

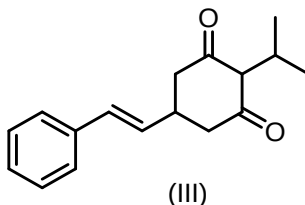
en donde X es Cl, Br o I, y después (ii) la conversión del compuesto de Fórmula (II) en el compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo;

- (b) comprende la conversión de un compuesto de Fórmula (VI)



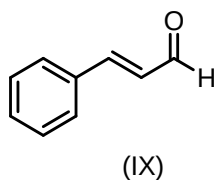
(VI)

en un compuesto de Fórmula (III)

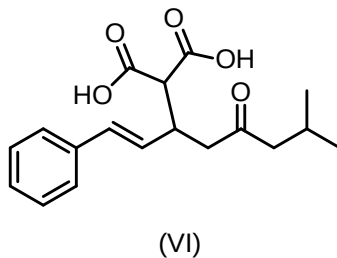


y después la conversión del compuesto de Fórmula (III) en un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo; y

(c) comprende la conversión de un compuesto de Fórmula (IX)



en un compuesto de Fórmula (VI)



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

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde X es Cl y la etapa de proceso (a)(i) se lleva a cabo con el uso de un reactivo de cloración seleccionado del grupo que consiste en 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína, *N*-clorosuccinimida y ácido tricloroisocianúrico.

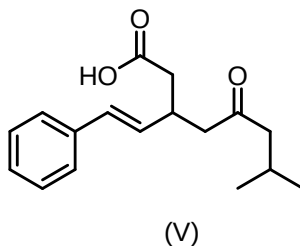
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la etapa de conversión (a)(ii) se lleva a cabo en presencia de un reactivo aditivo que es una sal de amonio cuaternario.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3 en donde el reactivo aditivo es una sal de cloruro de amonio cuaternario.

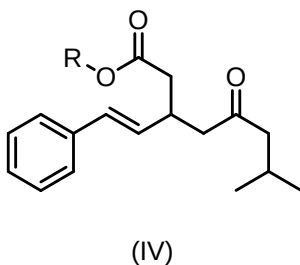
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde la sal de cloruro de amonio cuaternario se selecciona del grupo que consiste en cloruro de benciltriethylamonio, cloruro de tetrabutylamonio, cloruro de tetraethylamonio y cloruro de tetramethylamonio.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3 en donde la conversión se lleva a cabo en un solvente seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, tolueno, 2-metiltetrahydrofurano, acetato de isopropilo, acetona y metilisobutylcetona.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la etapa de proceso (b) comprende una descarboxilación del compuesto de Fórmula (VI) para formar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo



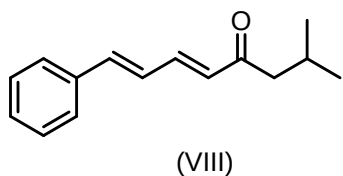
seguida de esterificación del compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo para formar el compuesto de Fórmula (IV)



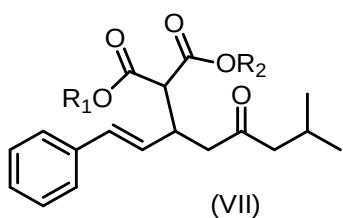
en donde R es C₁₋₄ alquilo; y después la ciclación del compuesto de Fórmula (IV) para formar el compuesto de Fórmula (III).

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7 que comprende una descarboxilación en presencia de una base.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8 en donde la base es trietilamina.
10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7 en donde la esterificación se realiza con el uso de metanol y ácido clorhídrico.
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7 en donde la ciclación se realiza con el uso de *terc*-butóxido de potasio.
12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7 en donde el compuesto de Fórmula (III) se acidifica y se aísla por precipitación con metilciclohexano.
13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la etapa de proceso (c) comprende la condensación del compuesto de Fórmula (IX) para formar el compuesto de Fórmula (VIII)



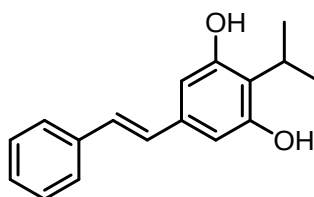
seguida de la adición de un éster malónico ($R_1O(O)C-CH_2-C(O)OR_2$) para formar un compuesto de Fórmula (VII)



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

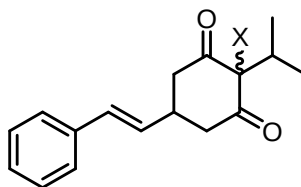
y después la hidrólisis del compuesto de Fórmula (VII) para formar el compuesto de Fórmula (VI).

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13 en donde la condensación se realiza con el uso de hidróxido de potasio o sodio en metanol.
15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13 en donde el éster malónico es malonato de dietilo.
16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde la etapa (a) (ii) comprende además la formación de un solvato de ácido acético del compuesto de Fórmula (I).
17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el proceso comprende además una etapa de recristalización del compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo.
18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 17 en donde la recristalización se lleva a cabo con el uso de metanol y agua.
19. 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)



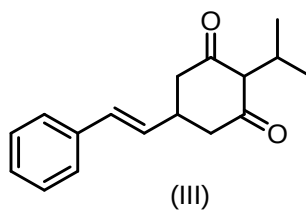
(II)

;

en donde X es Cl, Br o I;

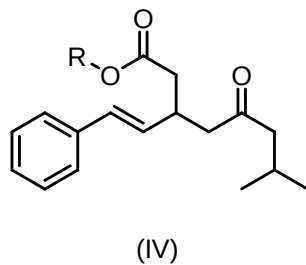
para obtener el compuesto de Fórmula (I).

20. El proceso de la reivindicación 19 en donde X es Cl.
21. El proceso de la reivindicación 19 en donde la aromatización comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula (II) con una sal de amonio cuaternario en un solvente.
22. El proceso de la reivindicación 21, en donde la sal de amonio cuaternario es cloruro de tetraetilamonio.
23. El proceso de la reivindicación 19, que comprende además halogenar un compuesto de Fórmula (III),



con un agente halogenante para obtener el compuesto de Fórmula (II).

24. El proceso de la reivindicación 23 en donde el agente halogenante se selecciona del grupo que consiste en 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína; N-clorosuccinimida; y ácido tricloroisocianúrico.
25. El proceso de la reivindicación 23, en donde la halogenación se lleva a cabo en metanol y el agente halogenante es 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína.
26. El proceso de la reivindicación 23, que comprende además ciclar un compuesto de Fórmula (IV),



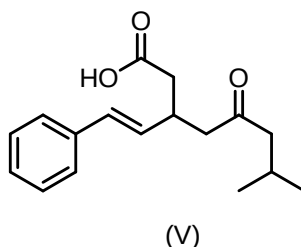
en donde R es C₁₋₄ alquilo, para obtener el compuesto de Fórmula (III).

27. El proceso de la reivindicación 26, en donde R se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo o butilo.

28. El proceso de la reivindicación 26, en donde R es metilo o *t*-butilo.

29. El proceso de la reivindicación 26, en donde la ciclación comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula (IV) con *tert*-butóxido de potasio en 2-metiltetrahidrofurano.

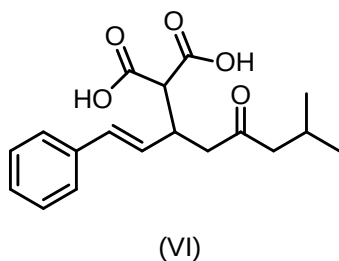
30. El proceso de la reivindicación 26, que comprende además esterificar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo



para obtener el compuesto de Fórmula (IV).

31. El proceso de la reivindicación 30, en donde la esterificación comprende calentar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo con ácido clorhídrico acuoso en metanol.

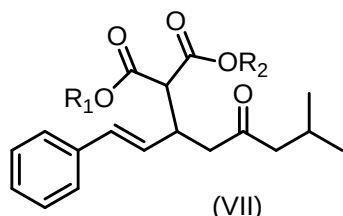
32. El proceso de la reivindicación 30, que comprende además descarboxilar un compuesto de Fórmula (VI)



en presencia de una base, para obtener el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo.

33. El proceso de la reivindicación 32, en donde la descarboxilación comprende calentar el compuesto de Fórmula (VI) en presencia de trietilamina.

34. El proceso de la reivindicación 32, que comprende además hidrolizar un compuesto de Fórmula (VII)

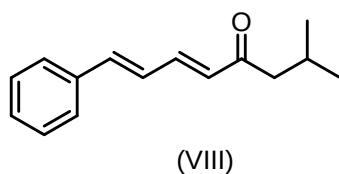


en donde cada uno de R_1 y R_2 es independientemente C_{1-4} alquilo; para obtener el compuesto de Fórmula (VI).

35. El proceso de la reivindicación 34, en donde cada uno de R_1 y R_2 es etilo.

36. El proceso de la reivindicación 34, en donde la hidrólisis comprende tratar el compuesto de Fórmula (VII) con hidróxido de sodio en etanol.

37. El proceso de la reivindicación 34, que comprende además añadir un éster dialquilmalónico a un compuesto de Fórmula (VIII)

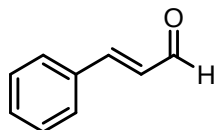


para obtener el compuesto de Fórmula (VII).

38. El proceso de la reivindicación 37 en donde el éster dialquilmalónico es malonato de di-*tert*-butilo o malonato de dietilo.

39. El proceso de la reivindicación 37, en donde la adición comprende poner en contacto el éster dialquilmalónico con el compuesto de Fórmula (VIII) en presencia de bromuro de litio/trietilamina.

40. El proceso de la reivindicación 37, que comprende además condensar *trans*-cinamaldehído (IX)

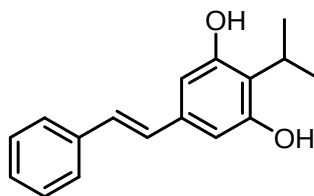


(IX)

con metilisobutilcetona para formar el compuesto de Fórmula (VIII).

41. El proceso de la reivindicación 40, en donde la condensación comprende tratar la metilisobutilcetona con el *trans*-cinamaldehído en presencia de hidróxido de sodio en metanol.

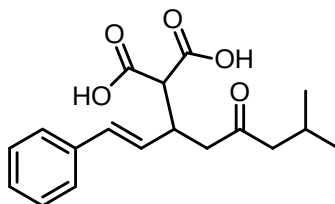
42. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo



(I)

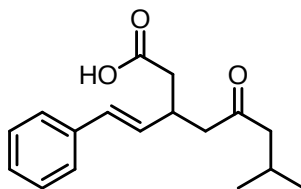
que comprende:

a) descarboxilar un compuesto de Fórmula (VI)



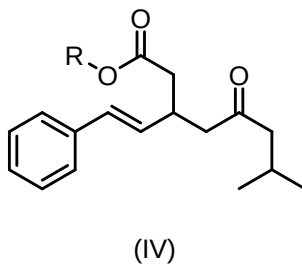
(VI)

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



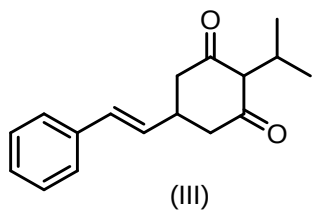
(V)

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

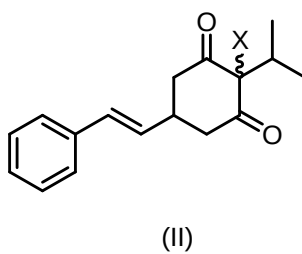


en donde R es C₁₋₄ alquilo;

c) ciclar el compuesto de Fórmula (IV) para formar un compuesto de Fórmula (III)



d) halogenar el compuesto de Fórmula (III) para formar un compuesto de Fórmula (II)



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

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

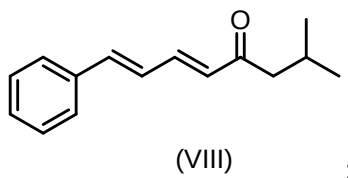
43. El proceso de la reivindicación 42, que comprende además

f) purificar el compuesto de Fórmula (I) obtenido de la etapa e) por cristalización.

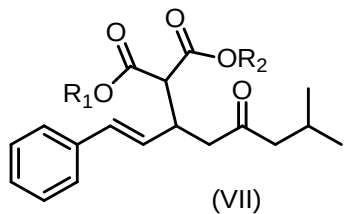
44. El proceso de la reivindicación 42 en donde R en la etapa (b) es metilo y X en la etapa (d) es cloro.

45. El proceso de la reivindicación 42, en donde el compuesto de Fórmula (VI) se prepara mediante un proceso que comprende:

i condensar *trans*-cinamaldehído con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII)



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) para formar un compuesto de Fórmula (VII)

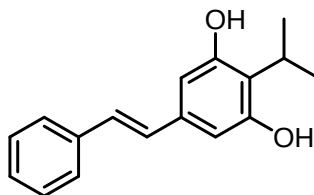


en donde cada uno de R_1 y R_2 es como se define para el éster dialquilmalónico;

iii hidrolizar el compuesto de Fórmula (VII) para formar el compuesto de Fórmula (VI).

46. El proceso de la reivindicación 45, en donde cada uno de R_1 y R_2 es independientemente etilo.

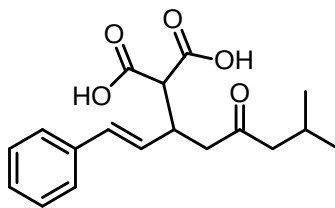
47. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato del mismo



(I)

que comprende:

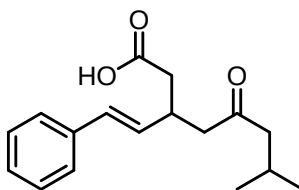
a) calentar un compuesto de Fórmula (VI)



(VI)

;

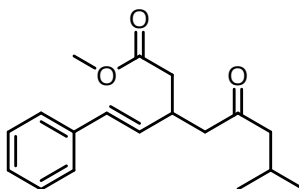
con trietilamina catalítica para formar un compuesto de Fórmula (V)



(V)

;

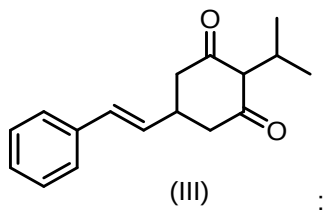
b) calentar el compuesto de Fórmula (V) con metanol y ácido clorhídrico acuoso para formar un compuesto de Fórmula (IVa)



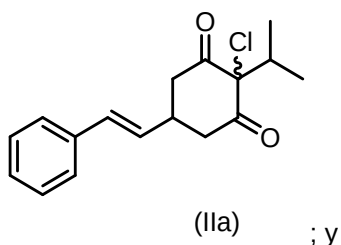
(IVa)

;

c) tratar una solución enfriada del compuesto de Fórmula (IVa) con *terc*-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)



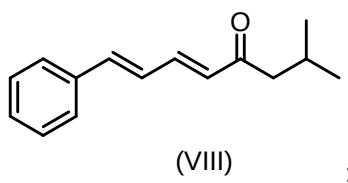
e) calentar el compuesto de Fórmula (IIa) con cloruro de tetraetilamonio para formar el compuesto de Fórmula (I).

48. El proceso de la reivindicación 47, que comprende además

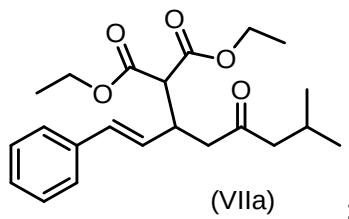
f) la purificación del compuesto de Fórmula (I) de la etapa e) por cristalización.

49. El proceso de la reivindicación 47, 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)

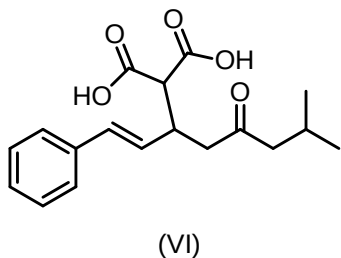


ii tratar el compuesto de Fórmula (VIII) con malonato de dietilo en presencia de bromuro de litio y trietilamina para formar un compuesto de Fórmula (VIIa)



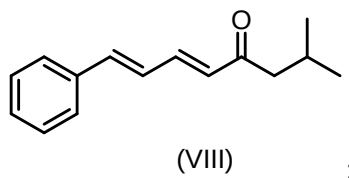
iii hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) con hidróxido de sodio y etanol para obtener el compuesto de Fórmula (VI).

50. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (VI)

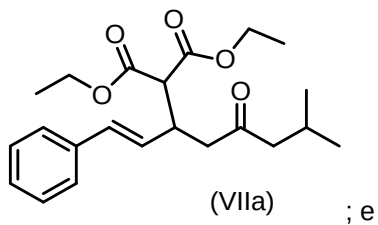


que comprende:

a) condensar *trans*-cinamaldehído con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII)

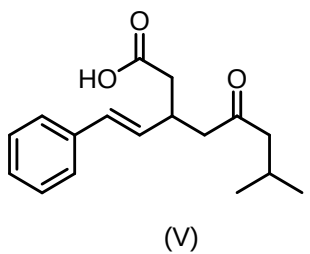


b) añadir malonato de dietilo al compuesto de Fórmula (VIII) para formar un compuesto de Fórmula (VIIa)

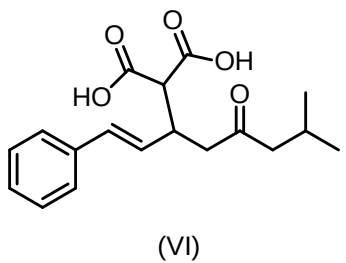


c) hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) para formar el compuesto de Fórmula (VI).

51. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo



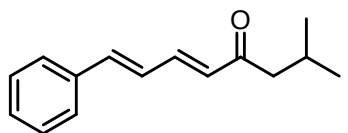
que comprende descarboxilar un compuesto de Fórmula (VI)



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

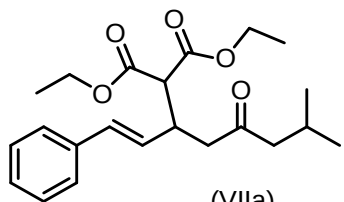
52. El proceso de la reivindicación 51, en donde el compuesto de Fórmula (VI) se prepara mediante un proceso que comprende:

i condensar *trans*-cinamaldehído con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII)



(VIII) ;

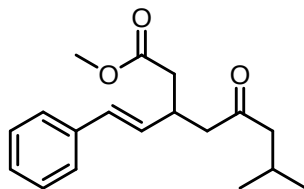
ii añadir malonato de dietilo al compuesto de Fórmula (VIII) para formar un compuesto de Fórmula (VIIa)



(VIIa) ; y

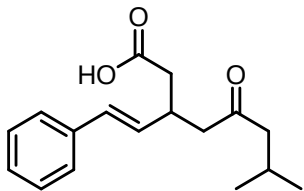
iii hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa) para formar el compuesto de Fórmula (VI).

53. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (IVa),



(IVa)

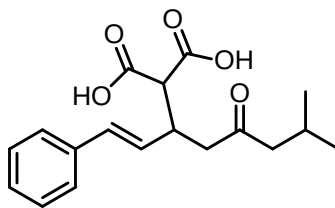
que comprende esterificar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo,



(V)

para formar el compuesto de Fórmula (IVa).

54. El proceso de la reivindicación 53 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),

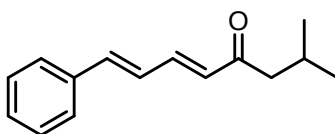


(VI)

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

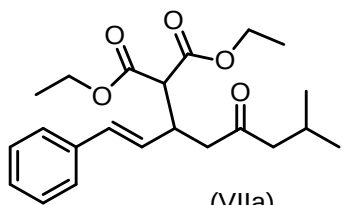
55. El proceso de la reivindicación 54, en donde el compuesto de Fórmula (VI), se prepara mediante un proceso que comprende:

i condensar *trans*-cinamaldehído con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII),



(VIII)

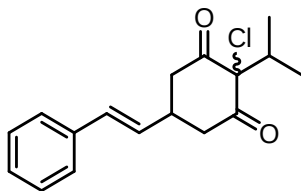
ii añadir malonato de dietilo al compuesto de Fórmula (VIII), para formar un compuesto de Fórmula (VIIa),



(VIIa)

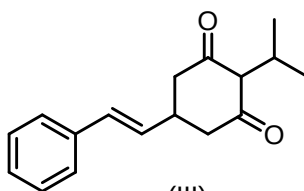
iii hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa), para formar el compuesto de Fórmula (VI).

56. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (IIa),



(IIa)

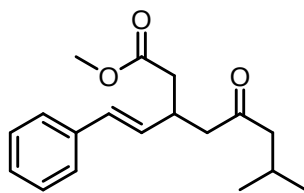
que comprende halogenar un compuesto de Fórmula (III),



(III)

para formar el compuesto de Fórmula (IIa).

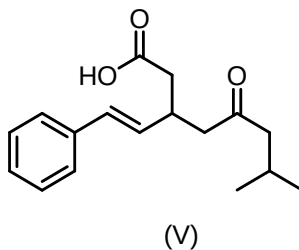
57. El proceso de la reivindicación 56 en donde el compuesto de Fórmula (III), se prepara mediante un proceso que comprende ciclar un compuesto de Fórmula (IVa),



(IVa)

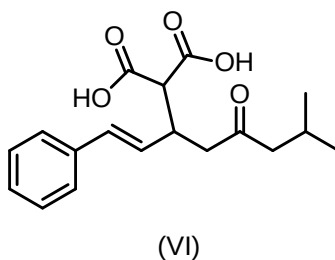
para formar el compuesto de Fórmula (III).

58. El proceso de la reivindicación 57, en donde el compuesto de Fórmula (IVa), se prepara mediante un proceso que comprende esterificar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo,



para formar el compuesto de Fórmula (IVa).

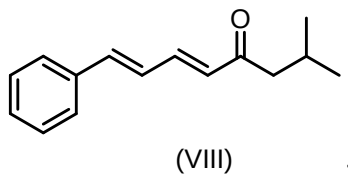
59. El proceso de la reivindicación 58, en donde el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo, se prepara mediante un proceso que comprende descarboxilar un compuesto de Fórmula (VI)



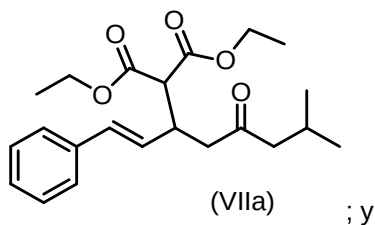
en presencia de una base, para formar el compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo.

60. El proceso de la reivindicación 59, en donde el compuesto de Fórmula (VI), se prepara mediante un proceso que comprende

i condensar *trans*-cinamaldehído con metilisobutilcetona para formar un compuesto de Fórmula (VIII),

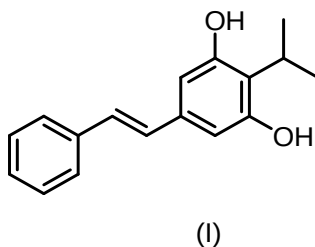


ii añadir malonato de dietilo al compuesto de Fórmula (VIII), para formar un compuesto de Fórmula (VIIa),



iii hidrolizar el compuesto de Fórmula (VIIa), para formar el compuesto de Fórmula (VI).

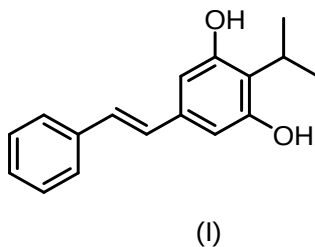
61. Un compuesto de Fórmula (I)



en forma de un solvato de ácido acético del mismo.

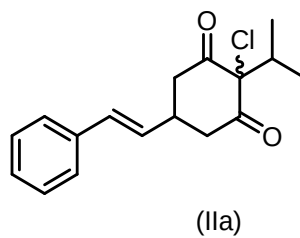
62. El compuesto de la reivindicación 61, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 6.7, 10.2, 11.1, 15.4, 16.9, 17.2 y 24.8 grados 2θ ($\pm 0.1^\circ 2\theta$).

63. Un compuesto de Fórmula (I)

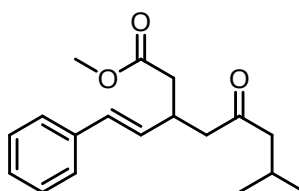


en la forma 1, en el que el compuesto tiene una pureza de aproximadamente el 98% en peso y en el que el compuesto es aproximadamente 95% de la forma 1, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 15.0, 17.8, 19.1, 20.2, 21.5, 22.4, 23.3, 24.5, 26.2 y 27.9 grados 2θ ($\pm 0.1^\circ 2\theta$).

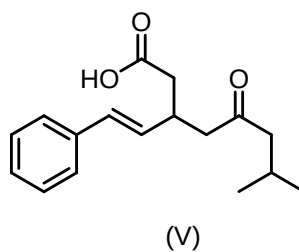
64. Un compuesto de Fórmula (IIa)



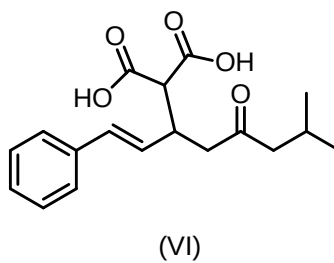
65. Un compuesto de Fórmula (IVa)



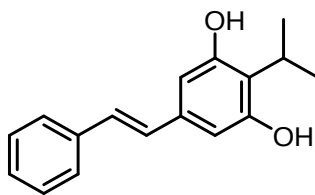
66. Un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo



67. Un compuesto de Fórmula (VI)



68. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I)

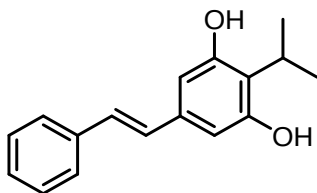


(I)

de forma 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

69. La composición farmacéutica de la reivindicación 68, en donde el compuesto de Fórmula (I) de forma 1 es al menos 90 % forma 1.

70. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un solvato de ácido acético del compuesto de Fórmula (I)



(I)

y un excipiente farmacéuticamente aceptable.