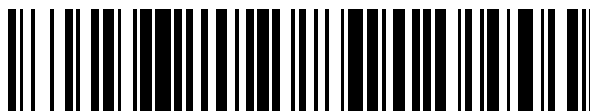


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 091**

51 Int. Cl.:

C07D 209/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2008 PCT/EP2008/066580**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2009 WO09071523**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2008 E 08857477 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2229359**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de un derivado de indolinona**

30 Prioridad:

03.12.2007 EP 07122122

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

08.03.2018

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)**

**Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**MERTEN, JOERN;
LINZ, GUENTER;
SCHNAUBELT, JUERGEN;
SCHMID, ROLF;
RALL, WERNER;
RENNER, SVENJA;
REICHEL, CARSTEN y
SCHIFFERS, ROBERT**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 658 091 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la fabricación de un derivado de indolinona

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de un derivado específico de indolinona y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a saber, 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona y su monoetanosulfonato y a nuevas etapas de fabricación de este procedimiento.

10 El derivado de indolinona 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona y su monoetanosulfonato se conocen de las siguientes solicitudes de patente: WO 01/027081, WO 04/013099, WO 04/017948, WO 04/096224 y WO 06/067165. Estas solicitudes de patente describen el compuesto, un procedimiento para su fabricación, una forma de sal específica de este compuesto y el uso del compuesto o su sal en una composición farmacéutica para tratar enfermedades oncológicas o no oncológicas mediante la inhibición de la proliferación de las células diana, en solitario o en combinación con otros fármacos terapéuticos. El mecanismo de acción por el que se produce la proliferación de las células diana es, esencialmente, un mecanismo de inhibición de diversos receptores tirosina-cinasa y, en especial, una inhibición del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR). Otras indolinonas y su preparación están descritas en WO 00/18734 y WO 2004/026829.

15 Aunque las solicitudes de patente mencionadas anteriormente ya describen un procedimiento para fabricar el derivado de indolinona arriba mencionado y su monoetanosulfonato, un objeto de la presente invención es un procedimiento nuevo y mejorado para fabricar este compuesto. Por consiguiente, el procedimiento según esta invención presenta, entre otras, las siguientes ventajas destacables cuando se compara con los procedimientos previamente descritos en la técnica anterior.

20 Una primera ventaja es el mayor rendimiento global que se puede obtener por medio del procedimiento nuevo y mejorado. Este mayor rendimiento global representa una mejora de la eficiencia general del procedimiento. Esto implica también una ventaja económica.

25 Una segunda ventaja es que el procedimiento nuevo y mejorado según la presente invención es menos perjudicial para el medio ambiente que los procedimientos ya conocidos de la técnica anterior. Esta ventaja se debe al hecho de que las etapas del procedimiento se llevan a cabo a concentraciones más elevadas.

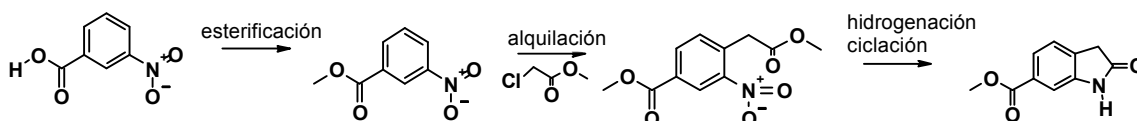
30 Una tercera ventaja que se puede señalar es la adecuación para la producción a gran escala del procedimiento nuevo y mejorado según la presente invención. Esta adecuación se distingue por la presencia de etapas de reacción robustas, es decir, etapas de reacción que son menos sensibles a las adiciones.

Estas ventajas aseguran la alta pureza necesaria del ingrediente farmacéuticamente activo.

El procedimiento según la presente invención es un procedimiento convergente, tal y como se muestra en el siguiente esquema de síntesis general y que utiliza la nomenclatura que sigue.

Denominación personalizada usada en la presente solicitud de patente	Denominación química correspondiente usada en la presente solicitud de patente	Denominación IUPAC correspondiente
"CLORIMIDA"		1-(cloroacetil)-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo
"CLORENOL" (isómero E o Z)		1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo
"CLOROACETIL"	cloroacetil-N-metil-4-nitroanilina	N-(4-nitroanilino)-N-metil-2-cloroacetamida
"NITROANILINA"		N-(4-nitrofenil)-N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida

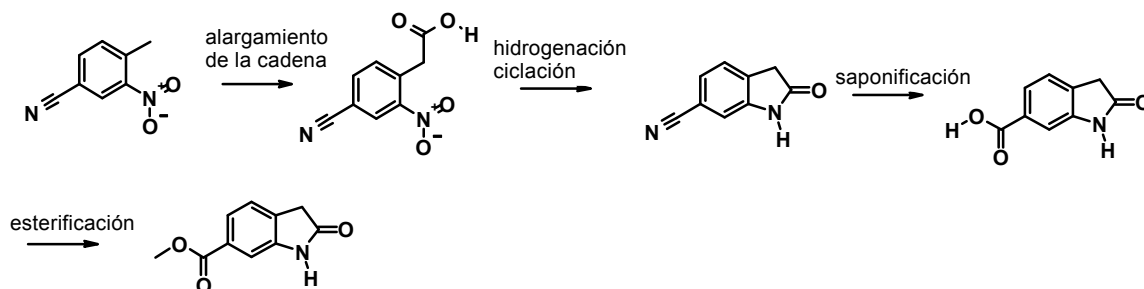
Esquema de síntesis A



5

Por lo tanto, el 6-metoxicarbonil-2-oxindol se puede obtener mediante un procedimiento de tres etapas, que consiste en una esterificación del ácido 3-nitro-benzoico, seguida de una sustitución electrófila por el uso del cloroacetato de metilo, que conduce al 4-metoxicarbonil-metil-3-nitro-benzoato de metilo, y a una secuencia final de hidrogenación-amidación intramolecular.

10 Esquema de síntesis B



15

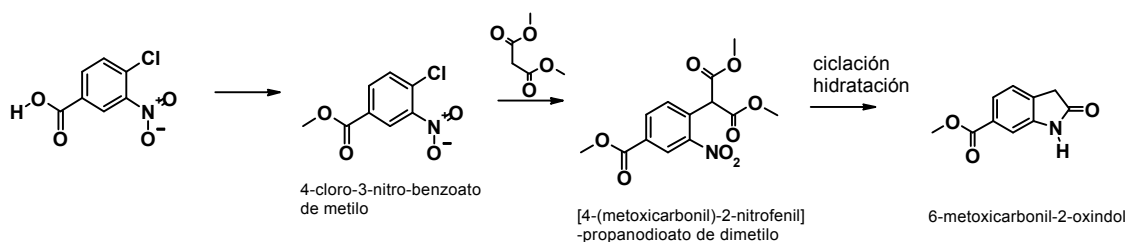
El 6-metoxicarbonil-2-oxindol se puede obtener también por el anterior procedimiento de cuatro etapas. Comenzando con la prolongación de cadena del 4-metil-3-nitrobenzonitrilo y la ciclación reductora del ácido (4-ciano-2-nitrofenil)acético resultante en la estructura de oxindol, la síntesis se finaliza con la saponificación del grupo nitrilo y la subsiguiente esterificación de la funcionalidad ácido carboxílico.

De forma alternativa, el 6-metoxicarbonil-2-oxindol se puede sintetizar también de acuerdo con el procedimiento de síntesis de 2-oxindoles que se describe en la patente de EE.UU. 6,469,181.

20

De manera alternativa, el 6-metoxicarbonil-2-oxindol se puede sintetizar según el procedimiento que se muestra en el siguiente esquema de síntesis C.

Esquema de síntesis C



25

Las etapas de este esquema de síntesis C, que es también un objeto de la presente invención, se describirán adicionalmente en el siguiente ejemplo 1 experimental.

30

IIa. Reacción del 6-metoxicarbonil-2-oxindol con anhídrido cloroacético para obtener la "clorimida" (1-(cloroacetil)-2-oxindolino-6-carboxilato de metilo)

La reacción de 6-metoxicarbonil-2-oxindol con anhídrido cloroacético, u otro derivado de ácido cloroacético adecuadamente activado, por ejemplo, cloruro de cloroacetilo, se lleva a cabo preferentemente en un disolvente aprótico de alto punto de ebullición, por ejemplo, tolueno, xileno o acetato de butilo, a una temperatura de aproximadamente 80 °C hasta aproximadamente 130 °C.

35

La cristalización se inicia por la adición de un disolvente no polar, por ejemplo, ciclohexano o metilciclohexano, a una temperatura de aproximadamente 80 °C hasta aproximadamente 100 °C, y se completa a una temperatura de aproximadamente -5 °C hasta temperatura ambiente.

El sólido se recoge, se lava preferentemente con disolventes polares tales como alcoholes y, de forma especialmente preferida, metanol, y se seca para dar el compuesto "clorimida".

Los agentes alquilantes tales como cloruro de cloroacetilo o anhídrido cloroacético se pueden adquirir en diferentes centros. Un proveedor de grandes cantidades de anhídrido cloroacético es, por ejemplo, SF-Chem (Suiza).

5 La anterior etapa de reacción **IIa** también es un objeto de la presente invención.

IIb. Reacción de la "clorimida" con ortobenzoato de trimetilo para obtener el "clorenol" (1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metileno]-2-oxoindolina-6-carboxilato de metilo)

10 La reacción del 1-(cloroacetil)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo con el ortobenzoato de trimetilo se lleva a cabo en un disolvente aprótico de alto punto de ebullición tal como acetato de butilo, *N,N*-dimetilformamida, xileno o, preferentemente, tolueno, a temperaturas de aproximadamente 100 °C hasta aproximadamente 140 °C. La reacción está mediada por barredores de metanol tales como el anhídrido acético. En el transcurso de la reacción, las partes volátiles se pueden retirar por destilación, con o sin sustitución de las partes separadas por el disolvente de reacción. La cristalización finaliza a temperatura ambiente hasta aproximadamente -10 °C. El sólido se recoge y se lava, preferentemente con disolventes tales como tolueno, xileno y/o acetato de etilo. Después de secar, se obtiene el compuesto "clorenol".

15 El anhídrido acético se puede adquirir en diferentes proveedores. El ortobenzoato de trimetilo se puede adquirir en AMI Drugs & Speciality Chemicals India Inc.

La anterior etapa de reacción **IIb** también es un objeto de la presente invención.

20 **IIc.** Reacción del "clorenol" con bases para obtener el "enolindol" (3-[metoxi(fenil)metileno]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo)

25 La descloroacetilación, catalizada por una base, del 1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metileno]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo se lleva a cabo en disolventes próticos tales como alcoholes, por ejemplo, isopropanol o, preferentemente, metanol, a temperaturas de aproximadamente 70 °C hasta temperatura ambiente. Se pueden utilizar como catalizadores bases inorgánicas tales como hidróxidos alcalinos o bases orgánicas tales como metóxido de sodio. La cristalización finaliza a temperatura ambiente hasta aproximadamente -10 °C. El sólido se recoge y se lava, preferentemente con alcoholes y, de forma muy especialmente preferida, con metanol. Después de secar, se obtiene el compuesto "enolindol".

La anterior etapa de reacción **IIc** también es un objeto de la presente invención.

30 **IIIa.** Reacción de la *N*-metil-4-nitroanilina con el anhídrido cloroacético para obtener el "cloroacetil" (*N*-(4-nitroanilino)-*N*-metil-2-cloro-acetamida)

35 La cloroacetilación de la *N*-metil-4-nitroanilina se lleva a cabo en disolventes apróticos tales como tolueno, o ésteres, preferiblemente, acetato de etilo, a temperaturas de no menos de 60 °C. Como alquilante, se pueden utilizar derivados activados de ácido cloroacético, preferiblemente cloruro de ácido acético, lo más preferiblemente anhídrido cloroacético. Se inicia la cristalización por la adición de disolventes no polares, preferiblemente ciclohexano o metil-ciclohexano a temperaturas de unos 60 °C a unos 80 °C, y completado a temperatura ambiente hasta unos -10 °C. Se recoge el sólido y se lava, preferiblemente con disolventes no polares tales como metil-ciclohexano. Después de secar, se obtiene el compuesto "cloroacetil".

40 Los agentes alquilantes tales como cloruro de cloroacetilo o anhídrido cloroacético se pueden adquirir en diferentes centros. Un proveedor de grandes cantidades de anhídrido cloroacético es, por ejemplo, SF-Chem (Suiza). Un proveedor para el material de partida *N*-metil-4-nitroanilina es, por ejemplo, RRJ Dyes & Intermediates Ltd (India).

La etapa de reacción anterior **IIIa** también es un objeto de la presente invención.

IIIb. Reacción del "cloroacetil" con 1-metilpiperazina para obtener la "nitroanilina" (*N*-(4-nitrofenil)-*N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida), y la posterior hidrogenación para obtener la "anilina" (*N*-(4-aminofenil)-*N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida).

45 Se lleva a cabo la reacción inicial entre la *N*-(4-nitroanilino)-*N*-metil-2-cloro-acetamida y la 1-metilpiperazina en disolventes apróticos tales como ésteres (por ejemplo, acetato de butilo), cetonas (por ejemplo, metil-isobutil-cetona) o disolventes aromáticos, preferiblemente tolueno, a temperaturas de unos 30 °C a unos 60 °C. Posteriormente, se retiran las sales orgánicas mediante extracción con agua o diluidas con disoluciones acuosas de sales inorgánicas, por ejemplo, solución salina. La mezcla de reacción remanente se diluye con un alcohol, preferiblemente isopropanol, y se hidrogena a temperaturas de unos 20 °C a unos 90 °C, a presiones de hidrógeno de aproximadamente 1 bar hasta 10 bar, con el uso de catalizadores de hidrogenación heterogénea como paladio en carbón vegetal. Después de retirar el catalizador, la mayor parte de los disolventes se retiran por destilación a presión reducida y a temperaturas de unos 40 °C a unos 80 °C. Se disolvió el residuo en tolueno o en una mezcla de tolueno y de un

éster, preferiblemente acetato de etilo, a temperaturas de unos 70 °C a unos 90 °C y, luego, se cristaliza al disminuir la temperatura a unos 10 °C a unos -10 °C. Se separan los cristales y se lavan con un disolvente no polar, preferiblemente con tolueno, y se seca para dar el compuesto "anilina".

- 5 El material de partida 1-metilpiperazina para la reacción de sustitución inicial se puede adquirir de diferentes proveedores, por ejemplo, Enzal Chemicals (La India) Pvt., Ltd.

La etapa de reacción anterior **IIIb** también es un objeto de la presente invención.

IV. Reacción de la "anilina" con el "enolindol" para obtener el "anilino" (3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona).

Esta reacción es estereoespecífica con respecto a los isómeros Z y E. Con esta reacción se obtiene la isoforma Z.

- 10 La reacción entre el 3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo y la N-(4-aminofenil)-N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida se realiza en disolventes próticos tales como alcoholes, por ejemplo etanol o preferiblemente metanol, o disolventes aromáticos tales como tolueno, o en mezclas de estos disolventes con disolventes muy polares tales como *N,N*-dimetilacetamida o preferiblemente o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura de no menos de 50 °C en condiciones con reflujo. Después de la conversión completa, se lleva a cabo la cristalización a una temperatura de, al menos, temperatura ambiente. Se recoge el sólido y, posteriormente, se lava con un disolvente prótico tal como etanol, o preferiblemente metanol, o con disolventes aromáticos tales como tolueno. Después del secado, el compuesto "anilino" se aísla en forma de cristales amarillos.

La etapa de reacción anterior **IV** también es un objeto de la presente invención.

- 20 **V.** Reacción del "anilino" (3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona) con EtSO₃H para obtener la sal de monoetanosulfonato de este compuesto.

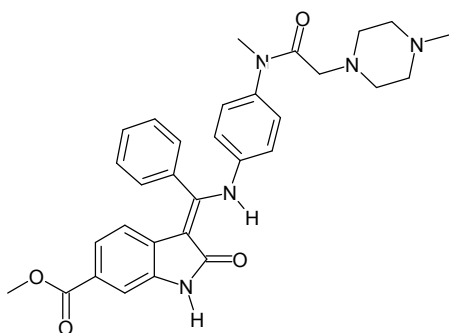
- 25 La formación de la sal de la 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona se lleva a cabo en alcoholes muy polares, por ejemplo etanol o preferiblemente metanol, con o sin agua como codisolvente, a temperaturas de unos 40 °C hasta 70 °C, mediante la adición de ácido etanosulfónico puro o acuoso. Se inicia la precipitación inoculando la disolución resultante a temperaturas de unos 40 °C a unos 60 °C y, posteriormente, con la adición de un alcohol menos polar tal como isopropanol. Se finaliza la cristalización a temperaturas no superiores a la temperatura ambiente. Se aísla el sólido, se lava con un alcohol como metanol, o preferiblemente isopropanol, y se seca para obtener la sal de monoetanosulfonato del compuesto en forma de cristales amarillos.

La etapa de reacción anterior **V** también es un objeto de la presente invención.

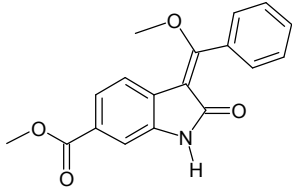
- 30 **VI.** Molienda del monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona.

Para su almacenamiento y procesamiento posterior, la sal de monoetanosulfonato del compuesto de acuerdo con la presente invención se puede moler, por ejemplo, en un molino de impacto o un molino clasificador. Esta etapa de molienda también es un objeto de la presente invención.

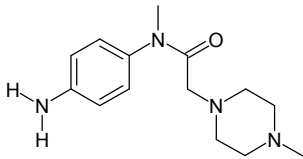
- 35 Por lo tanto, un primer objeto de la presente invención es el siguiente procedimiento D para la fabricación de un compuesto de la fórmula



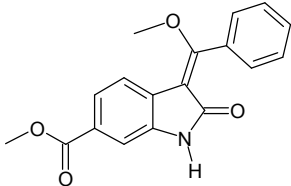
que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



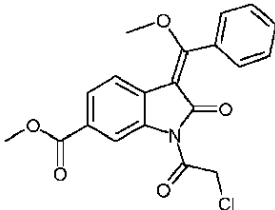
con un compuesto de la fórmula



- 5 en disolventes próticos o aromáticos o en mezclas de estos disolventes con disolventes altamente polares a una temperatura no menor que 50 °C en condiciones de reflujo, caracterizado porque el compuesto de fórmula

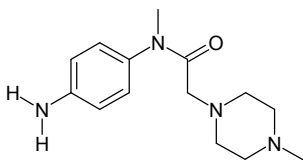


se obtiene por descloroacetilación catalizada con una base de un compuesto de fórmula

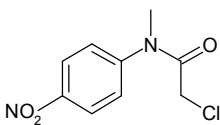


- 10 en disolventes próticos a temperaturas de aproximadamente 70 °C a temperatura ambiente usando bases orgánicas o inorgánicas como catalizador.

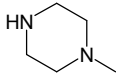
Un objeto adicional de la presente invención es el siguiente procedimiento D1, basado en el anterior procedimiento D, y en el que el compuesto de la fórmula



- 15 se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

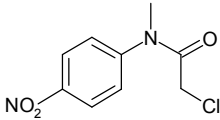


con un compuesto de la fórmula

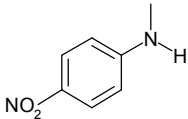


y posterior hidrogenación del grupo nitro para dar un grupo amino.

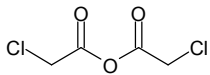
5 Un objeto adicional de la presente invención es el siguiente procedimiento D2, basado en el anterior procedimiento D1, y en el que el compuesto de la fórmula



se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

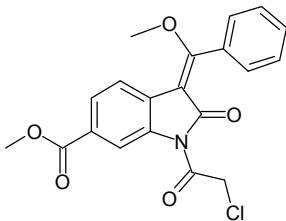


con un compuesto de la fórmula

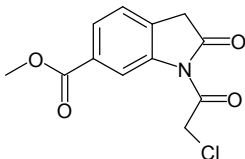


10

Un objeto adicional de la presente invención es el siguiente procedimiento E2, basado en los anteriores procedimientos D, D1, D2, y en el que el compuesto de la fórmula

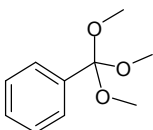


se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula

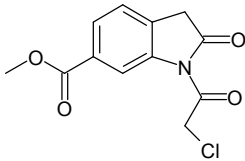


15

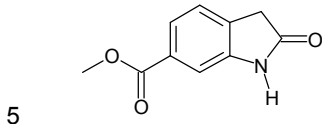
con un compuesto de fórmula



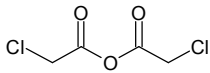
Un objeto adicional de la presente invención es el siguiente procedimiento E3, basado en el anterior procedimiento E2, y en el que el compuesto de la fórmula



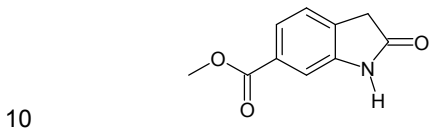
se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

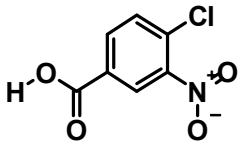


Otro objeto de la presente invención es el siguiente procedimiento F, basado en los anteriores procedimientos E3, y en el que el compuesto de la fórmula

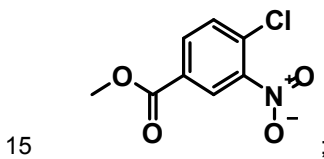


se obtiene por medio de las etapas siguientes:

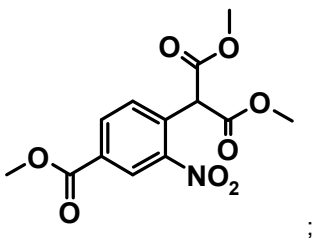
(i) esterificación de un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula

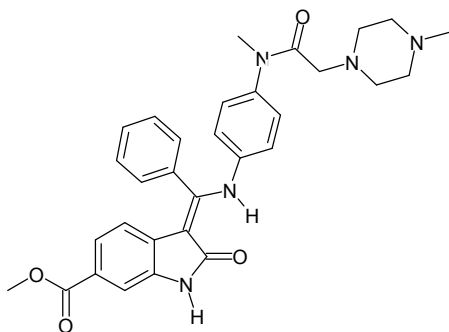


(ii) reacción del producto de la reacción (i) con éster dimetílico de ácido malónico, para obtener un compuesto de la fórmula



(iii) realización de una ciclación del producto de la reacción (ii) mediante una reacción de hidrogenación.

Un objeto adicional de la presente invención es el siguiente procedimiento G, basado en los anteriores procedimientos D, D1, D2, E2, E3 o F, y en el que el compuesto de la fórmula



se hace reaccionar con EtSO₃H para obtener una sal de monoetanosulfonato de este compuesto.

- 5 Otro objeto de la presente invención es el siguiente procedimiento H, basado en el anterior procedimiento G, que comprende una etapa de molienda de la sal de monoetanosulfonato del compuesto.

La presente invención se describirá con mayor detalle a continuación por medio de ejemplos, que son ilustrativos de realizaciones adicionales.

- 10 Ejemplo 1: Síntesis del 6-metoxicarbonil-2-oxindol según el procedimiento que se muestra en el esquema de síntesis C.

Síntesis de 4-cloro-3-nitro-benzoato de metilo

Se suspenden 20 kg de ácido 4-cloro-3-nitro-benzoico (99,22 mol) en 76 l de metanol. En el plazo de 15 min se agregan 5,9 kg de cloruro de tionilo (49,62 mol) y se somete a reflujo durante aproximadamente 3 horas. Después de enfriar a aproximadamente 5 °C, el producto se aísla por centrifugación y secado a 45 °C.

- 15 Rendimiento: 19,0 kg (88,8% de la cantidad teórica)

Pureza (HPLC): 99,8%

Síntesis del éster dimetílico del ácido [4-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil]-propanodioico

- 20 A una solución caliente (75 °C) de 10,73 kg de *terc*-amilato de sodio (97,41 mol) en 35 l de 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) se le agregan 12,87 kg de éster dimetílico del ácido malónico (97,41 mol). A 75°C se agrega una solución de 10 kg de éster metílico del ácido 4-cloro-3-nitro-benzoico (46,38 mol) en 25 l de 1-metil-2-pirrolidinona. Después de agitar durante 1,5 horas a aproximadamente 75°C y enfriar a 20°C, se acidifica la mezcla con 100 l de ácido clorhídrico diluido a pH 1. Después de agitar durante 1,5 horas a aproximadamente 5°C, se aísla el producto por centrifugación y secado a 40°C.

Rendimiento: 13,78 kg (95,4% de la cantidad teórica)

- 25 Pureza (HPLC): 99,9%

Alternativamente, se puede sintetizar como sigue el éster dimetílico del ácido [4-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil]-propanodioico:

- 30 33,1 kg de malonato de dimetilo (250,6 mmol) y 27,0 kg del éster metílico del ácido 4-cloro-3-nitro-benzoico (125,3 mol) se añaden posteriormente a una disolución de 45,1 kg de metilato de sodio (250,6 mol) en 172 kg de 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) a 20°C. Después de agitar durante 1,5 horas a unos 45°C y enfriar a 30°C, se acidifica la mezcla con 249 l de ácido clorhídrico diluido. A la misma temperatura, se inocula la mezcla, luego se enfría a 0°C y se agita durante 1 hora más. Se aíslan los cristales resultantes por centrifugación, se lavan y se secan a 40°C.

Rendimiento: 37,5 kg (86% de la cantidad teórica).

Pureza (HPLC): 99,7%

- 35 Síntesis del 6-metoxicarbonil-2-oxindol

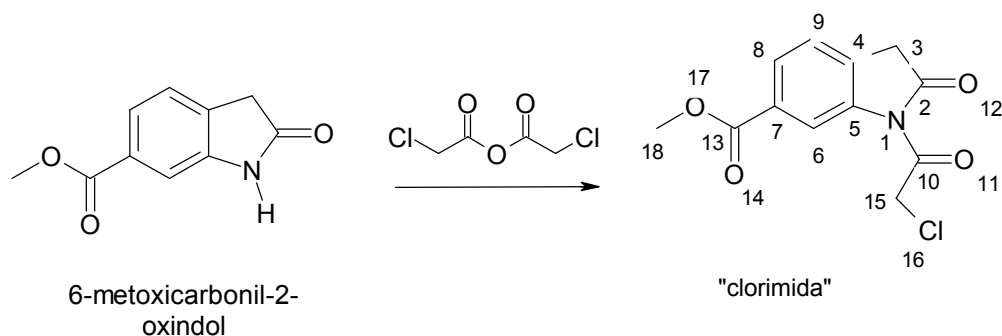
Una solución de 13 kg de éster dimetílico del ácido [4-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil]-propanodioico (41,77 mol) en 88 l de ácido acético se hidrogena a 45°C y a 40-50 psi en presencia de 1,3 kg de Pd/C al 10%. Después de la detención

de la hidrogenación, la reacción se calienta hasta 115°C durante 2 horas. El catalizador se retira por filtración y se agregan 180 l de agua a aproximadamente 50°C. El producto se aísla después de enfriar a 5°C, centrifugar y secar a 50°C.

Rendimiento: 6,96 kg (87,2% de la cantidad teórica)

5 Pureza (HPLC): 99,8%

Ejemplo 2: Síntesis de "clorimida" (1-(cloroacetil)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo)



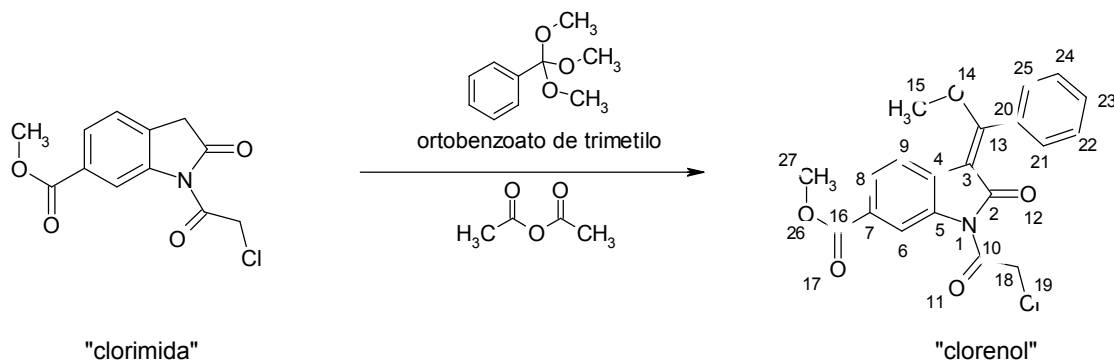
Método 1

10 Se suspende 6-metoxycarbonyl-2-oxindol (400 g; 2,071 mol) en tolueno (1200 ml) a temperatura ambiente. A esta suspensión se agrega anhídrido cloroacético (540 g; 3,095 mol). La mezcla se calienta con reflujo durante 3 horas, se enfría, entonces, a 80 °C y se agrega metilciclohexano (600 ml) en un plazo de 30 min. La suspensión resultante se continúa enfriando hasta temperatura ambiente en un plazo de 60 min. Se separa el licor madre y el sólido se lava con metanol helado (400 ml). Los cristales se secan para dar 515,5 g (93,5 %) del compuesto "clorimida" en forma de sólido de color blanco. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,66 (s, 1 H, 6-H); 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, 8-H); 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, 9-H); 4,98 (s, 2 H, 15-H₂); 3,95 (s, 3 H, 18-H₃); 3,88 (s, 2 H, 3-H₂). ¹³C-RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 174,7 (C-2); 36,0 (C-3); 131,0 (C-4); 140,8 (C-5); 115,7 (C-6); 128,9 (C-7); 126,1 (C-8); 124,6 (C-9); 166,6 (C-10); 165,8 (C-13); 46,1 (C-15); 52,3 (C-18). EM: m/z 268 (M+H)⁺. Anal. calculado para C₁₂H₁₀ClNO₄: C, 53,85; H, 3,77; Cl, 13,25; N, 5,23. Experimental: C, 52,18; H, 3,64; Cl, 12,89; N, 5,00.

Método 2

20 Se suspende 6-metoxycarbonyl-2-oxindol (10 g; 0,052 mol) en acetato de *n*-butilo (25 ml) a temperatura ambiente. A esta suspensión se agrega, en el plazo de 3 min, una solución de anhídrido cloroacético (12,8 g; 0,037 mol) en acetato de *n*-butilo (25 ml). La mezcla se calienta a reflujo durante 2 h, seguidamente se enfría a 85 °C y se agrega metilciclohexano (20 ml). La suspensión resultante se sigue enfriando hasta temperatura ambiente y se agita durante 2 h. Se separa el licor madre y el sólido se lava con metanol (400 ml) a temperatura ambiente. Los cristales se secan para dar 12,7 g (91,5 %) del compuesto "clorimida" en forma de sólido ligeramente amarillo.

Ejemplo 3: Síntesis de "clorenol" (1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo)



Método 1

30 Se suspende 1-(cloroacetil)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (12,0 g; 0,045 mol) en tolueno (60 ml) a temperatura ambiente. A esta suspensión se agrega anhídrido acético (16,2 g; 0,157 mol). La mezcla se calienta a no menos de 104 °C y se agrega ortobenzoato de trimetilo (20,0 g; 0,108 mol) en el plazo de 60 min. Durante el período de adición y posterior agitación a la misma temperatura durante 3 h, se retiran por destilación los elementos

volátiles de la mezcla de reacción. La concentración de la mezcla de reacción se mantiene constante por medio de la sustitución de la parte destilada por tolueno (40 ml). La mezcla se enfría a 5 °C, se agita durante 1 h más y se filtra. Posteriormente, el sólido se lava con tolueno (14 ml) y con una mezcla de tolueno (8 ml) y acetato de etilo (8 ml).

- Después de secar, se aíslan 16,3 g (91,7 %) del compuesto "clorenol" en forma de cristales de color ligeramente amarillo. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,73 (d, J = 1,5 Hz, 1 H, 6-H); 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1 H, 9-H); 7,90 (dd, J = 8,1; 1,5 Hz, 1 H, 8-H); 7,61 – 7,48 (m, 5 H, 21-H, 22-H, 23-H, 24-H, 25-H); 4,85 (s, 2 H, 18-H₂); 3,89 (s, 3 H, 27-H₃); 3,78 (s, 3 H, 15-H₃). ¹³C-RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 165,9 (C-2 + C16); 103,9 (C-3); 127,4; 128,6; 130,0; 135,4 (C-4 + C-5 + C-7 + C-20); 115,1 (C-6); 126,1 (C-8); 122,5 (C-9); 166,7 (C-10); 173,4 (C-13); 58,4 (C-15); 46,4 (C-18); 128,6 (C-21 + C-22 + C-24 + C-25); 130,5 (C-23); 52,2 (C-27). EM: m/z 386 (M+H)⁺. Anal. calculado para C₂₀H₁₆ClNO₅: C, 62,27; H, 4,18; Cl, 9,19; N, 3,63. Experimental: C, 62,21; H, 4,03; Cl, 8,99; N, 3,52.

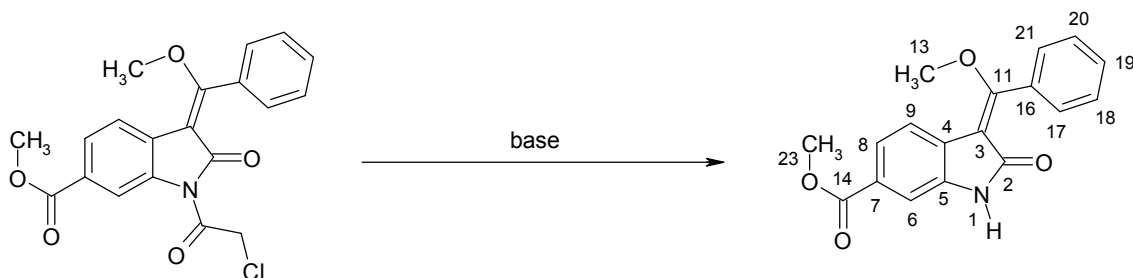
Método 2

- Se suspende 1-(cloroacetil)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (12,0 g; 0,045 mol) en xileno (60 ml) a temperatura ambiente. A esta suspensión se agrega anhídrido acético (16,2 g; 0,157 mol). La mezcla se calienta con reflujo, se agrega ortobenzoato de trimetilo (20,0 g; 0,108 mol) en el plazo de 40 min, y se mantiene el calentamiento durante 4 h. La mezcla se enfría a 0 °C y se separa el licor madre. Posteriormente, el sólido se lava con xileno (14 ml) y una mezcla de xileno (8 ml) y acetato de etilo (8 ml). Después de secar, se aíslan 14,3 g (81,0 %) del compuesto "clorenol" en forma de cristales de color amarillo.

Método 3

- Se suspende 1-(cloroacetil)-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (12,0 g; 0,045 mol) en tolueno (60 ml) a temperatura ambiente. A esta suspensión se agrega anhídrido acético (16,2 g; 0,157 mol). La mezcla se calienta a reflujo, se agrega ortobenzoato de trimetilo (20,0 g; 0,108 mol) en el plazo de 40 min, y se mantiene el calentamiento durante 3 h. La mezcla se enfría a 0 °C y se separa el licor madre. Posteriormente, el sólido se lava con tolueno (14 ml) y una mezcla de tolueno (8 ml) y acetato de etilo (8 ml). Después de secar, se aíslan 15,3 g (87,3 %) del compuesto "clorenol" en forma de cristales de color pardo-amarillento.

- 25 Ejemplo 4: Síntesis de "enolindol" (3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo)



"clorenol"

"enolindol"

Método 1

- Se agrega una solución de hidróxido de potasio (0,41 g, 0,006 mol) en metanol (4 ml) a 63 °C a una suspensión de 1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (8,0 g; 0,020 mol) en metanol (32 ml). A continuación, la mezcla se agita durante 30 min, se enfría a 0 °C y se mantiene la agitación durante 2 h. Después de filtrar, el sólido se lava con metanol (24 ml) y se seca para dar 6,0 g (94,6 %) del compuesto "enolindol" en forma de cristales de color amarillo. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,08 (s, 1 H, 1-H); 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1 H, 9-H); 7,75 (m, 1 H, 8-H); 7,52 – 7,56 (m, 3 H, 18-H, 19-H, 20-H); 7,40 – 7,45 (m, 3 H, 6-H, 17-H, 21-H); 3,92 (s, 3 H, 23-H₃); 3,74 (s, 3 H, 13-H₃). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃) δ: 168,8 (C-2); 107,4 (C-3); 130,8 (C-4); 138,2 (C-5); 109,4 (C-6); 128,2 y 128,3 (C-7, C-16); 123,5 (C-8); 123,1 (C-9); 170,1 (C-11); 57,6 (C-13); 167,2 (C-14); 128,7 y 128,9 (C-17, C-18, C-20, C-21); 130,5 (C-19); 52,1 (C-23). MS (m/z): 310 (M+H)⁺; Anal. calculado para C₁₈H₁₅NO₄: C, 69,89; H, 4,89; N, 4,53. Experimental: C, 69,34; H, 4,92; N, 4,56.

Método 2

- Una suspensión de 1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (7,0 g; 0,018 mol) en metanol (28 ml) se calienta con reflujo. En un plazo de 3 min se agrega una solución de metóxido sódico en metanol (0,24 g, 30 % (en peso), 0,001 mol) a esta suspensión. A continuación, la mezcla se agita durante 30 min, se enfría a 5 °C y se mantiene la agitación durante 2 h. Después de filtrar, el sólido se lava con metanol (9 ml) y se seca para dar 5,4 g (89,7 %) del compuesto "enolindol" en forma de cristales de color amarillo.

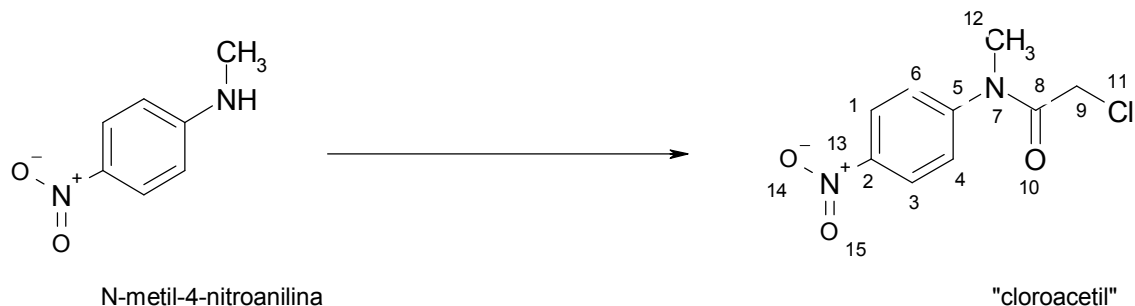
Método 3

Una suspensión de 1-(cloroacetil)-3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (8,0 g; 0,021 mol) en

metanol (32 ml) se calienta con reflujo. Se agrega, gota a gota, una solución de metóxido sódico en metanol (0,74 g, 30 % (en peso), 0,004 mol), diluida adicionalmente con metanol (4 ml), a esta suspensión. A continuación, la mezcla se agita durante 90 min, se enfría a 0 °C y se mantiene la agitación durante 2 h. Después de filtrar, el sólido se lava con metanol (24 ml) y se seca para dar 5,9 g (91,2 %) del compuesto "enolindol" en forma de cristales de color amarillo.

5

Ejemplo 5: Síntesis de "cloroacetil" (N-(4-nitroanilino)-N-metil-2-cloroacetamida)



Método 1

10 Una suspensión de N-metil-4-nitroanilina (140 g; 0,920 mol) en acetato de etilo (400 ml) se calienta a 70 °C. En el plazo de 90 min, se agrega cloruro de cloroacetilo (114 g; 1,009 mol) a esta suspensión. A continuación, la solución resultante se somete a reflujo durante 1 h, se enfría a 60 °C y se agrega metilciclohexano (245 ml). La suspensión se enfría adicionalmente a 0 °C y se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se filtra, se lava con metilciclohexano (285 ml), y el precipitado se seca para dar 210,4 g (92,7 %) del compuesto "cloroacetil" en forma de cristales de color blanco. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,29 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, 1-H + 3-H); 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, 4-H + 6-H); 4,35 (s, 2 H, 9-H₂); 3,33 (s, 3 H, 12-H₃). ¹³C-RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 124,6 (C-1 + C-3); 145,6 (C-2); 127,4 (C-4 + C-6); 148,6 (C-5); 165,6 (C-8); 42,7 (C-9); 37,2 (C-12). MS (m/z): 229 (M+H)⁺; Anal. calculado para C₉H₉ClN₂O₃: C, 47,28; H, 3,97; N, 12,25. Experimental: C, 47,26; H, 3,99; Cl, 15,73; N, 12,29.

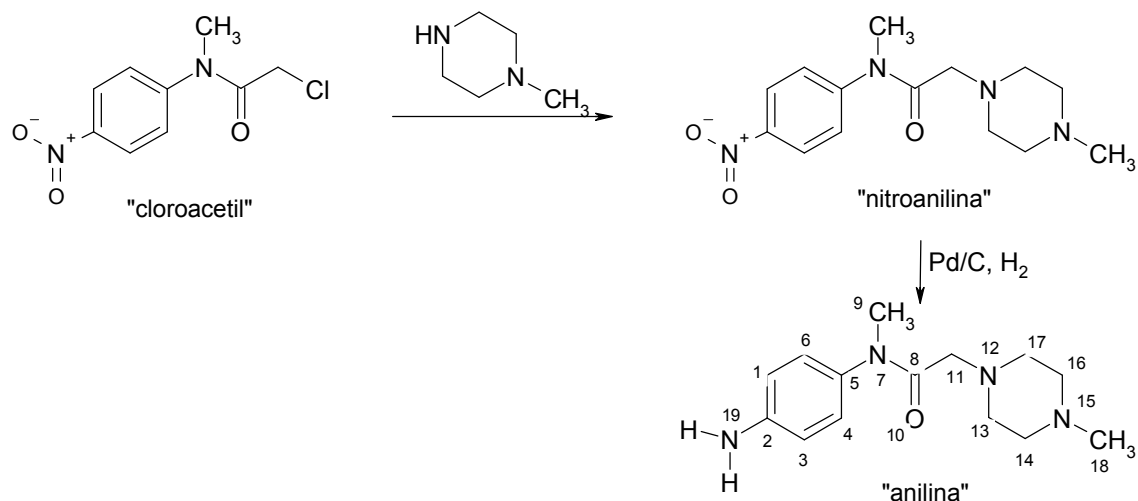
15

Método 2

20 Una suspensión de N-metil-4-nitroanilina (20,0 g; 0,131 mol) en acetato de etilo (20 ml) se calienta a 60 °C. En un plazo de 15 min, se agrega a esta suspensión una solución de anhídrido cloroacético (26,0 g; 0,151 mol) en acetato de etilo (60 ml). A continuación, la solución resultante se somete a reflujo durante 1 h, se enfría a 75 °C y se agrega metilciclohexano (80 ml). Después de alimentar a 60 °C, la suspensión se enfría, adicionalmente, a 0 °C y se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se filtra, se lava con metilciclohexano (40 ml) y el precipitado se seca para dar 25,9 g (83,3 %) del compuesto "cloroacetil" en forma de cristales de color gris.

25

Ejemplo 6: Síntesis de "nitroanilina" (N-(4-nitrofenil)-N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida) y de "anilina" (N-(4-aminofenil)-N-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida)



Método 1

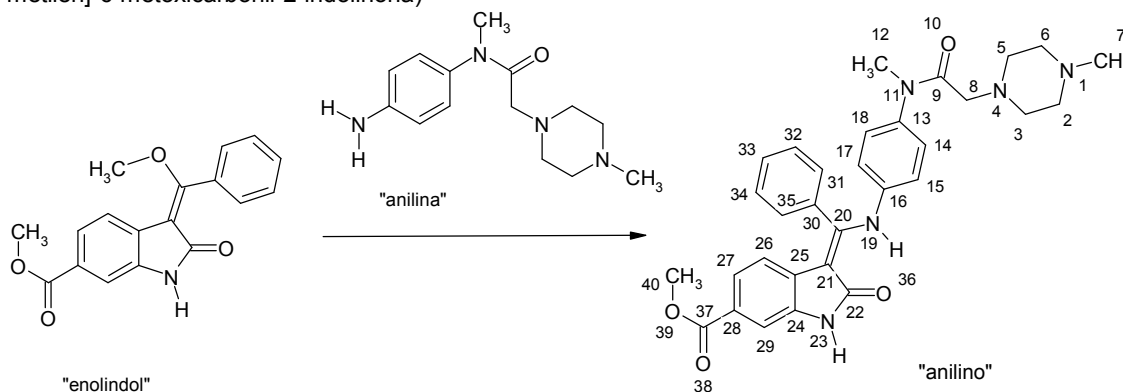
30 Una suspensión de N-(4-nitroanilino)-N-metil-2-cloro-acetamida (20,0 g; 0,087 mol) en tolueno (110 ml) se calienta a 40 °C. En un plazo de 30 min, se agrega, gota a gota, 1-metilpiperazina (21,9 g; 0,216 mol). Después de purgar en

embudo de goteo con tolueno (5 ml), la mezcla de reacción se agita durante 2 h a 55 °C, se enfría a temperatura ambiente y se lava con agua (15 ml). La capa orgánica se diluye con isopropanol (100 ml) y se agrega Pd/C (al 10%; 1,0 g). Después de la subsiguiente hidrogenación (H₂, 4 bar) a 20 °C, se retira el catalizador. A 50°C se evaporan aproximadamente las 4/5 partes del volumen de la solución resultante. El residuo remanente se disuelve en acetato de etilo (20 ml) y tolueno (147 ml), se calienta a 80 °C, se enfría luego a 55 °C y se siembra. La mezcla de reacción se enfría adicionalmente a 0 °C y se agita durante 3 h a esa misma temperatura. Después de filtrar, el sólido se lava con tolueno helado (40 ml) y se seca para dar 20,2 g (88,0 %) del compuesto "anilina" en forma de cristales de color blanco. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, 4-H + 6-H); 6,65 (d, J = 8,5 Hz, 2 H, 1-H + 3-H); 5,22 (2 H, 19-H₂); 3,04 (s, 3 H, 9-H₃); 2,79 (s, 2 H, 11-H₂); 2,32 (m, 4 H, 13-H₂ + 17-H₂); 2,23 (m, 4 H, 14-H₂ + 16-H₂); 2,10 (s, 3 H, 18-H₃). ¹³C-RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 114,0 (C-1 + C-3); 148,0 (C-2); 127,6 (C-4 + C-6); 131,5 (C-5); 168,9 (C-8); 36,9 (C-9); 58,5 (C-11); 52,4 (C-13 + C-17); 54,6 (C-14 + C-16); 45,7 (C-18). MS (m/z): 263 (M+H)⁺; Anal. calculado para C₁₄H₂₂N₄O: C, 64,09; H, 8,45; N, 21,36. Experimental: C, 64,05; H, 8,43; N, 21,39.

Método 2

Una suspensión de *N*-(4-nitroanilino)-*N*-metil-2-cloro-acetamida (14,5 g; 0,063 mol) en acetato de etilo (65 ml) se calienta a 40 °C. En un plazo de 30 min, se agrega, gota a gota, 1-metilpiperazina (15,8 g; 0,156 mol). Después de purgar el embudo de goteo con acetato de etilo (7 ml), la mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 90 min, se enfría a temperatura ambiente y se lava con agua (7 ml). La capa orgánica se diluye con isopropanol (75 ml) y se seca sobre sulfato sódico. Después de separar el sólido, se agrega Pd/C (al 10%; 2,0 g) y la solución se hidrogena (H₂, 5 bar) a temperatura ambiente sin enfriar. Posteriormente, se retira el catalizador por filtración y el disolvente se evapora a 60 °C. El residuo remanente se disuelve el acetato de etilo (250 ml) y recristaliza. Después de filtrar y secar, se aíslan 10,4 g (60,4 %) del compuesto "anilino" en forma de cristales de color blanco.

Ejemplo 7: Síntesis de "anilino" (3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona)



Método 1

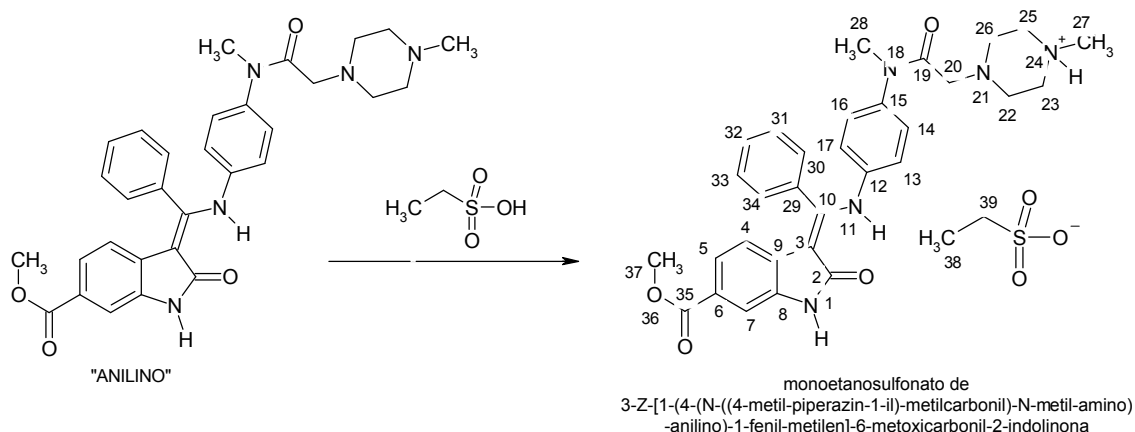
Se calienta con reflujo una suspensión de 3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (10,0 g; 0,032 mol) y *N*-(4-aminofenil)-*N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (8,6 g; 0,032 mol) en una mezcla de metanol (72 ml) y *N,N*-dimetilformamida (18 ml). Después de 7 h de tratamiento con reflujo, la suspensión se enfría a 0 °C y se mantiene la agitación durante 2 h más. El sólido se filtra, se lava con metanol (40 ml), y se seca para dar 15,4 g (88,1 %) de compuesto "anilino" en forma de cristales de color amarillo. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,00 (s, 1 H, 23-H); 12,23 (s, 19-H); 7,61 (t; J = 7,1 Hz, 1 H, 33-H); 7,57 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, 32-H + 34-H); 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 2 H, 31-H + 35-H); 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 1 H, 29-H); 7,20 (dd, J = 8,3; 1,6 Hz, 1 H, 27-H); 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2 H, 14-H + 18-H); 6,89 (d, 8,3 Hz, 2 H, 15-H + 17-H); 5,84 (d, J = 8,3 Hz, 1 H, 26-H); 3,77 (s, 3 H, 40-H₃); 3,06 (m, 3 H, 12-H₃); 2,70 (m, 2 H, 8-H₂); 2,19 (m, 8 H, 2-H₂, 3-H₂, 5-H₂, 6-H₂); 2,11 (s, 3 H, 7-H₃). ¹³C-RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 54,5 (C-2 + C-6); 52,2 (C-3 + C-5); 45,6 (C-7); 59,1 (C-8); 168,5 (C-9); 36,6 (C-12); 140,1 (C-13); 127,6 (C-14 + C-18); 123,8 (C-17 + C-15); 137,0 (C-16); 158,3 (C-20); 97,5 (C-21); 170,1 (C-22); 136,2 (C-24); 128,9 (C-25); 117,2 (C-26); 121,4 (C-27); 124,0 (C-28); 109,4 (C-29); 131,9 (C-30); 128,4 (C-31 + C-35); 129,4 (C-32 + C-34); 130,4 (C-33); 166,3 (C-37); 51,7 (C-40). MS (m/z): 540 (M+H)⁺; Anal. calculado para C₃₁H₃₃N₅O₄: C, 69,00; H, 6,16; N, 12,98. Experimental: C, 68,05; H, 6,21; N, 12,81.

Método 2

Se calienta con reflujo durante 7,5 h una suspensión de 3-[metoxi(fenil)metilen]-2-oxoindolino-6-carboxilato de metilo (20,0 g; 0,064 mol) y *N*-(4-aminofenil)-*N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (17,1 g; 0,065 mol) en metanol (180 ml). La suspensión resultante se enfría a 10 °C en el plazo de 1 h y se mantiene la agitación durante 1 h. Después de filtrar, el sólido se lava con metanol helado (80 ml), y se seca para dar 31,0 g (89,0 %) del compuesto "anilino" en forma de cristales de color amarillo.

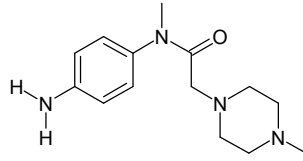
Ejemplo 8: Síntesis del monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(*N*-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-*N*-metil-amino)-

anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona

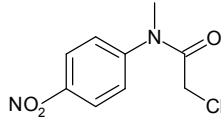


Una suspensión de 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-indolinona (30,0 g; 0,055 mol) en metanol (200 ml) y agua (2,4 ml) se calienta a 60 °C. A la mezcla de reacción se le añade ácido etanosulfónico acuoso (70% (p/p); 8,75 g; 0,056 mmol). La disolución resultante se enfría a 50 °C, se inocula y luego se diluye con isopropanol (200 ml). Luego, se enfría la mezcla a 0°C y se agita durante 2 h a esta temperatura. Se aísla el precipitado, se lava con isopropanol (120 ml), y se seca para dar 35,1 g (97,3 %) de la sal de monoetanosulfonato del compuesto como cristales amarillos. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,26 (s, 1H); 10,79 (s, 1 H, 1-H); 9,44 (s, 1 H, 24-H); 7,64 (m, 1 H, 32-H); 7,59 (m, 2 H, 31-H + 33 H); 7,52 (m, 2 H, 30-H + 34 H); 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1 H, 7-H); 7,20 (dd, J = 8,2; 1,6 Hz, 1 H, 5-H); 7,16 (m, 2 H, 14-H + 16 H); 6,90 (m, 2 H, 13-H + 17 H); 5,85 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, 4-H); 3,78 (s, 3 H, 37-H₃); 3,45 - 2,80 (ancho m, 4 H, 23-H₂ + 25-H₂); 3,08 (s, 3 H, 28-H₃); 2,88 (s, 2 H, 20-H₂); 2,85 - 2,30 (ancho m, 4 H, 22-H₂ + 26-H₂); 2,75 (s, 3 H, 27-H₃); 2,44 (q, J = 7,4 Hz, 2 H, 39-H₂); 1,09 (t, J = 7,4 Hz, 3 H, 38-H₃); ¹³C-RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,8 (C-38); 36,6 (C-28); 42,3 (C-27); 45,1 (C-39); 51,7 (C-37); 48,9 (C-22 + C-26); 52,6 (C-23 + C-25); 57,5 (C-20); 97,7 (C-3); 109,5 (C-7); 117,3 (C-4); 121,4 (C-5); 123,8 (C-13 + C-17); 124,1 (C-6); 127,7 (C-14 + C-16); 128,4 (C-30 + C-34); 128,8 (C-9); 129,5 (C-31 + C-33); 130,5 (C-32); 132,0 (C-29); 168,5 (C-9); 136,3 (C-8); 137,3 (C-12); 139,5 (C-15); 158,1 (C-10); 166,3 (C-35); 168,0 (C-19); 170,1 (C-2). MS (m/z): 540 (M_(base) + H)⁺. Anal. calculado para C₃₃H₃₉N₅O₇S: C, 60,17; H, 6,12; N, 10,63; S, 4,87. Experimental: C, 60,40; H, 6,15; N, 10,70; S, 4,84.

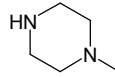
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula



se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

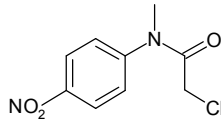


5 con un compuesto de la fórmula

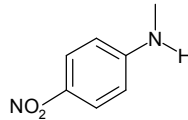


y posterior hidrogenación del grupo nitro para dar un grupo amino.

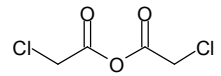
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el compuesto de la fórmula



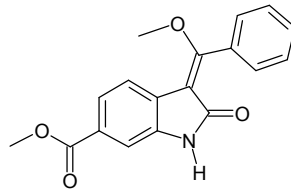
10 se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

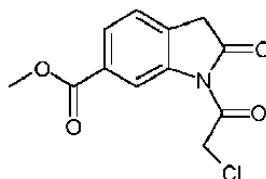


4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto de la fórmula

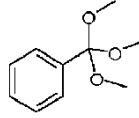


15

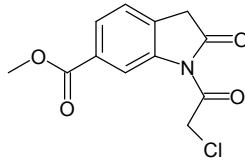
se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



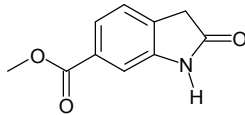
con un compuesto de fórmula



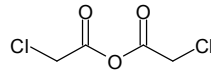
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el compuesto de la fórmula



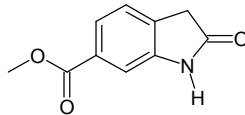
5 se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



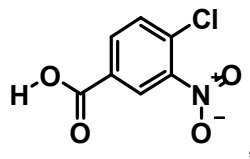
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el compuesto de la fórmula



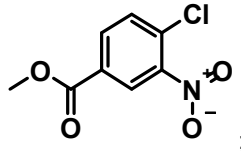
10

se obtiene por medio de las etapas siguientes:

(i) esterificación de un compuesto de la fórmula

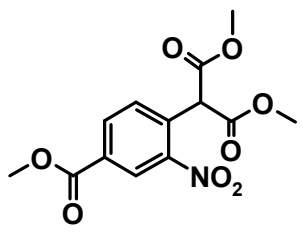


para obtener un compuesto de la fórmula



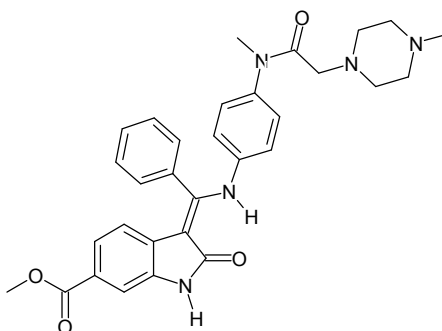
15

(ii) reacción del compuesto de la reacción (i) con éster dimetílico de ácido malónico, para obtener un compuesto de la fórmula



(iii) realización de una ciclación del producto de la reacción (ii) mediante una reacción de hidrogenación.

5 7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto de la fórmula



se hace reaccionar con EtSO_3H para obtener una sal de monoetanosulfonato de este compuesto.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, que además comprende una etapa de molienda de la sal de monoetanosulfonato del compuesto.